



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107074824 B

(45) 授权公告日 2021.01.08

(21) 申请号 201580059719.5

CN 105358561 A, 2013.03.13

(22) 申请日 2015.09.03

WO 2006003147 A1, 2006.01.12

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107074824 A

Giuliana Biagi等. 1,2,3-Triazolo[4,5-d]pyridazines - II. New derivatives tested on adenosine receptors.《Farmaco》.1994,第49卷(第3期),第175-181页.

(43) 申请公布日 2017.08.18

Kormendy, K.

(30) 优先权数据

62/046,756 2014.09.05 US

Ruff, F..Aminophthalazinone derivatives. VIII. Methods for the synthesis of imidazo[2,1-a]phthalazine and pyrimido[2,1-a]phthalazine ring systems. I. Cyclization of

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2017.05.03

hydroxyalkylaminophthalazinones with mineral acids.《Acta Chimica Hungarica》.1983,第112卷(第1期),第65-82页.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/048354 2015.09.03

Kormendy, K.,.Aminophthalazinone derivatives, I. Reaction of amino alcohols with 4-chloro-1(2H)-phthalazinone.《Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae》.1976,第88卷(第2期),第129-136页. (续)

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2016/036954 EN 2016.03.10

(73) 专利权人 基因泰克公司

地址 美国加利福尼亚州

专利权人 星座制药股份有限公司

(72) 发明人 B·K·阿尔布雷克特 A·科特

T·克劳福德 M·杜普莱西斯

(续)

审查员 韩文

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 陈桢

(51) Int.Cl.

C07D 403/12 (2006.01)

(续)

(56) 对比文件

WO 2014068388 A1, 2014.05.08

权利要求书17页 说明书134页

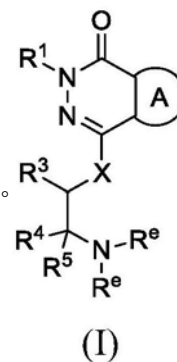
(54) 发明名称

作为用于治疗癌症的PCAF和GCN5抑制剂的式(I)的酞嗪衍生物

(57) 摘要

本发明涉及使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐治疗PCAF和GCN5介导的病症的方法,其中环A、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和每个R<sup>e</sup>具有说明书中所定义的任意值。本发明还包括新颖的式(I)化合物及其盐,以及包含式(I)化合物或其药学上可接

受的盐的药物组合物。



(I)

[转续页]

[接上页]

(72) 发明人 A·C·古德 Y·勒布朗  
S·马格努森 C·G·那斯维舒克  
R·帕斯特 F·A·罗梅罗  
A·M·泰勒

(51) Int.Cl.

C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 237/32 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)  
A61K 31/502 (2006.01)  
A61K 31/55 (2006.01)  
A61K 31/5025 (2006.01)  
A61K 45/06 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61P 35/02 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)  
A61P 19/06 (2006.01)  
A61P 11/06 (2006.01)  
A61P 9/10 (2006.01)  
A61P 17/00 (2006.01)  
A61P 11/00 (2006.01)  
A61P 9/14 (2006.01)  
A61P 9/00 (2006.01)  
A61P 13/12 (2006.01)  
A61P 1/16 (2006.01)

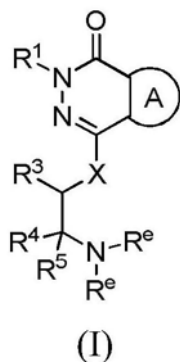
A61P 5/00 (2006.01)  
A61P 1/00 (2006.01)  
A61P 37/06 (2006.01)  
A61P 19/02 (2006.01)  
A61P 1/18 (2006.01)  
A61P 17/06 (2006.01)  
A61P 27/02 (2006.01)  
A61P 5/14 (2006.01)  
A61P 3/10 (2006.01)  
A61P 19/00 (2006.01)  
A61P 3/04 (2006.01)  
A61P 31/18 (2006.01)  
A61P 33/00 (2006.01)

(56) 对比文件

Wiesław Malinka等.New derivatives of pyrrolo[3,4-d]pyridazinone and their anticancer effects.《Farmaco》.2004,第59卷(第6期),第457-462页.

Pring, Brian G.等.Synthesis and mechanism of formation of 2,3-dialkyl-1,2,3,4-tetrahydrophthalazine-1,4-diones by utilizing an oxygen-nitrogen rearrangement of 1-alkoxy-3-alkyl-3,4-dihydrophthalazin-4-ones.《Acta Chemica Scandinavica》.1973,第27卷(第6期),第1891-1899页.

1. 式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐:



其中:

$R^1$  选自  $C_{1-6}$  烷基和  $C_{2-6}$  烯基;

X 为 NH 或 S;

$R^3$  选自氢和  $C_{1-6}$  烷基;

$R^4$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、碳环基和杂环基, 其中每个  $C_{1-6}$  烷基、碳环基和杂环基任选取代有一个或多个基团  $R^b$ ; 或  $R^3$  和  $R^4$  与它们所连接的原子一起形成碳环基或杂环基, 所述碳环基或杂环基任选取代有一个或多个基团  $R^b$ ;

$R^5$  为氢或  $C_{1-6}$  烷基;

每个  $R^b$  独立选自  $C_{1-6}$  烷基、碳环基、氧代、卤素、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-C(O)-OR^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$  和  $-N(R^c)-C(O)-R^c$ , 其中任意  $C_{1-6}$  烷基、碳环基和杂环基任选取代有一个或多个卤素;

每个  $R^c$  独立选自以下基团: 氢、 $C_{1-6}$  烷基、碳环基和杂环基, 其中每个  $C_{1-6}$  烷基、碳环基和杂环基任选取代有一个或多个碳环基; 或两个  $R^c$  与它们所连接的氮一起形成杂环基;

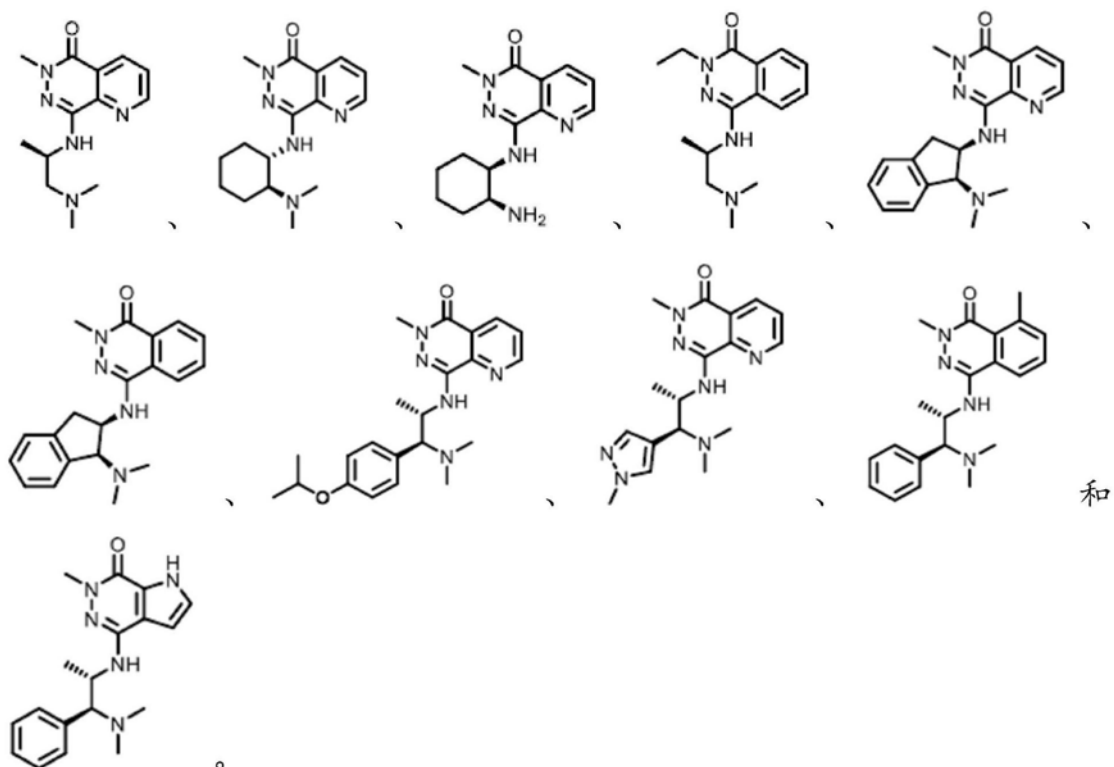
环 A 为 5 元或 6 元杂环基或 5 元或 6 元碳环基, 所述 5 元或 6 元杂环基和 5 元或 6 元碳环基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:  $C_{1-6}$  烷基、 $-O-R^d$ 、碳环基和卤素, 其中所述碳环基任选取代有一个或多个独立选自卤素的基团;

每个  $R^d$  独立地为  $C_{1-6}$  烷基;

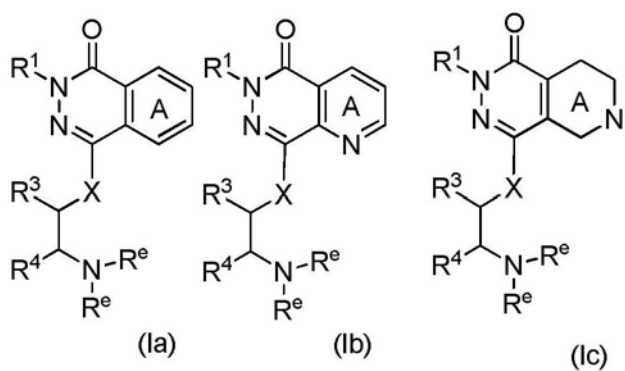
每个  $R^e$  独立选自以下基团: 氢、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基和杂环基, 其中每个  $C_{1-6}$  烷基任选取代有一个或多个  $C_{1-6}$  烷氧基; 或两个  $R^e$  与它们所连接的氮一起形成任选取代有一个或多个  $C_{1-3}$  烷基的杂环基; 或一个  $R^e$  与  $R^3$  和它们所连接的原子一起形成任选取代有一个或多个  $C_{1-6}$  烷基的杂环基; 或一个  $R^e$  与  $R^4$  和它们所连接的原子一起形成任选取代有一个或多个  $C_{1-6}$  烷基的杂环基;

其中碳环基是具有 3 至 12 个碳原子的饱和、部分不饱和或芳族环系; 杂环基是其中 1、2、3 或 4 个碳原子被选自 O、N 或 S 的杂原子替换的碳环基, 并且

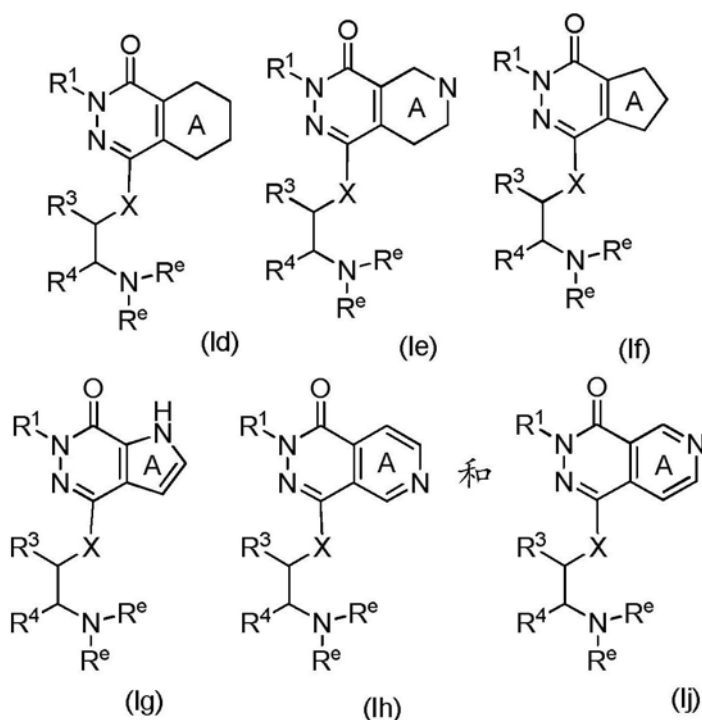
其中所述式 (I) 化合物不是



2. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物具有选自式I (a-j) 的式:







其中环A任选取代有一个或多个独立选自以下的基团： $C_{1-6}$ 烷基、 $-O-R^d$ 、碳环基和卤素，其中所述碳环基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团：卤素。

3. 权利要求1-2中任一项的化合物，其中环A任选取代有一个或多个独立选自以下的基团： $C_{1-6}$ 烷基、 $-O-R^d$ 、苯基和卤素，其中苯基任选取代有一个或多个独立选自卤素的基团。

4. 权利要求1-2中任一项的化合物，其中环A任选取代有一个或多个独立选自以下的基团：甲氧基、4-氯苯基、氟和甲基。

5. 权利要求1-2中任一项的化合物，其中 $R^1$ 为 $C_{1-6}$ 烷基。

6. 权利要求1-2中任一项的化合物，其中 $R^1$ 为甲基或乙基。

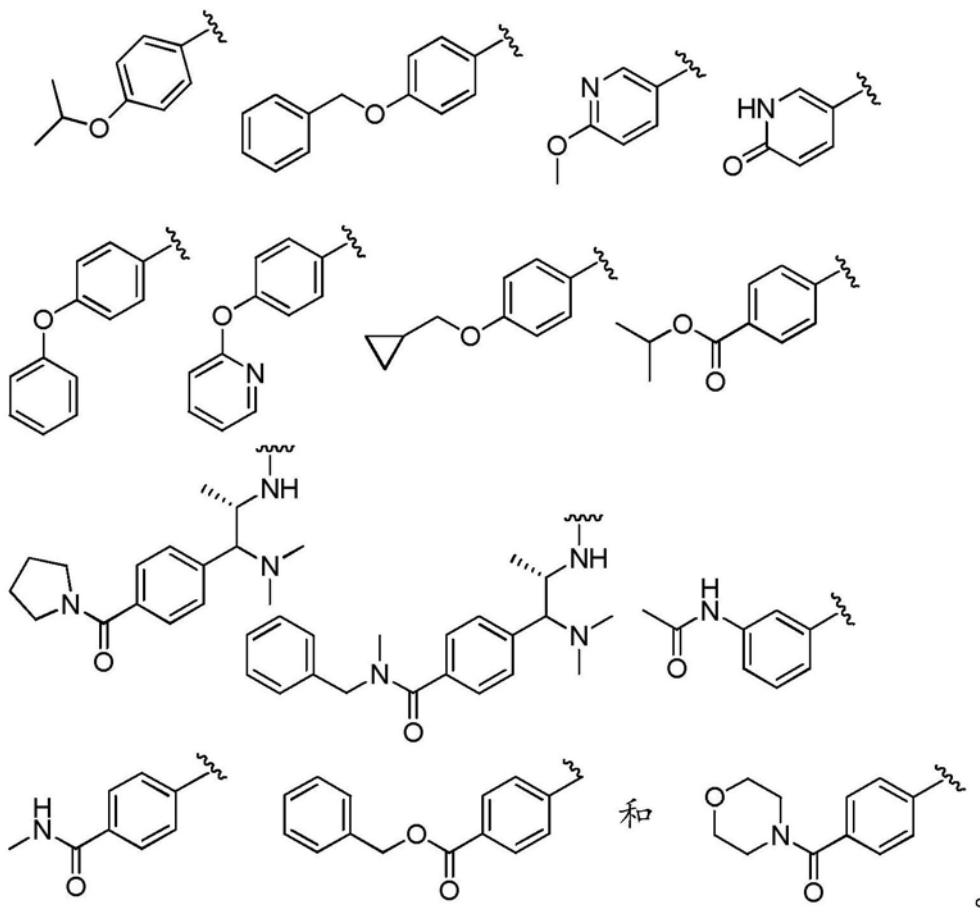
7. 权利要求1-2中任一项的化合物，其中X为S。

8. 权利要求1-2中任一项的化合物，其中X为N(H)。

9. 权利要求1-2中任一项的化合物，其中 $R^3$ 为氢或 $C_{1-6}$ 烷基。

10. 权利要求1-2中任一项的化合物，其中 $R^3$ 为氢、甲基或乙基。

11. 权利要求1-2中任一项的化合物，其中 $R^4$ 选自H、苯基、甲基、乙基、环己基、4-氟苯基、4-甲氧基苯基、4-氯苯基、1-甲基三唑-4-基、1-苯基吡唑-4-基、1-甲基吡唑-4-基、吡啶-3-基、4-(苯基磺酰基)苯基、4-羟基苯基、4-(甲氧基羰基)苯基、2-氯苯基、2-氟苯基、4-羧基苯基、



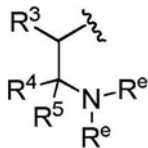
12. 权利要求1-2中任一项的化合物,其中R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>与它们所连接的原子一起形成选自以下的碳环基或杂环基:环己烷基团、环戊烷基团、哌啶基团和茚满基团,所述碳环基或杂环基任选取代有一个或多个基团R<sup>b</sup>。

13. 权利要求1-2中任一项的化合物, 其中一个R<sup>e</sup>与R<sup>3</sup>和它们所连接的原子一起形成氮杂环丁烷环, 所述环任选取代有一个或多个独立选自以下的基团: C<sub>1-6</sub>烷基。

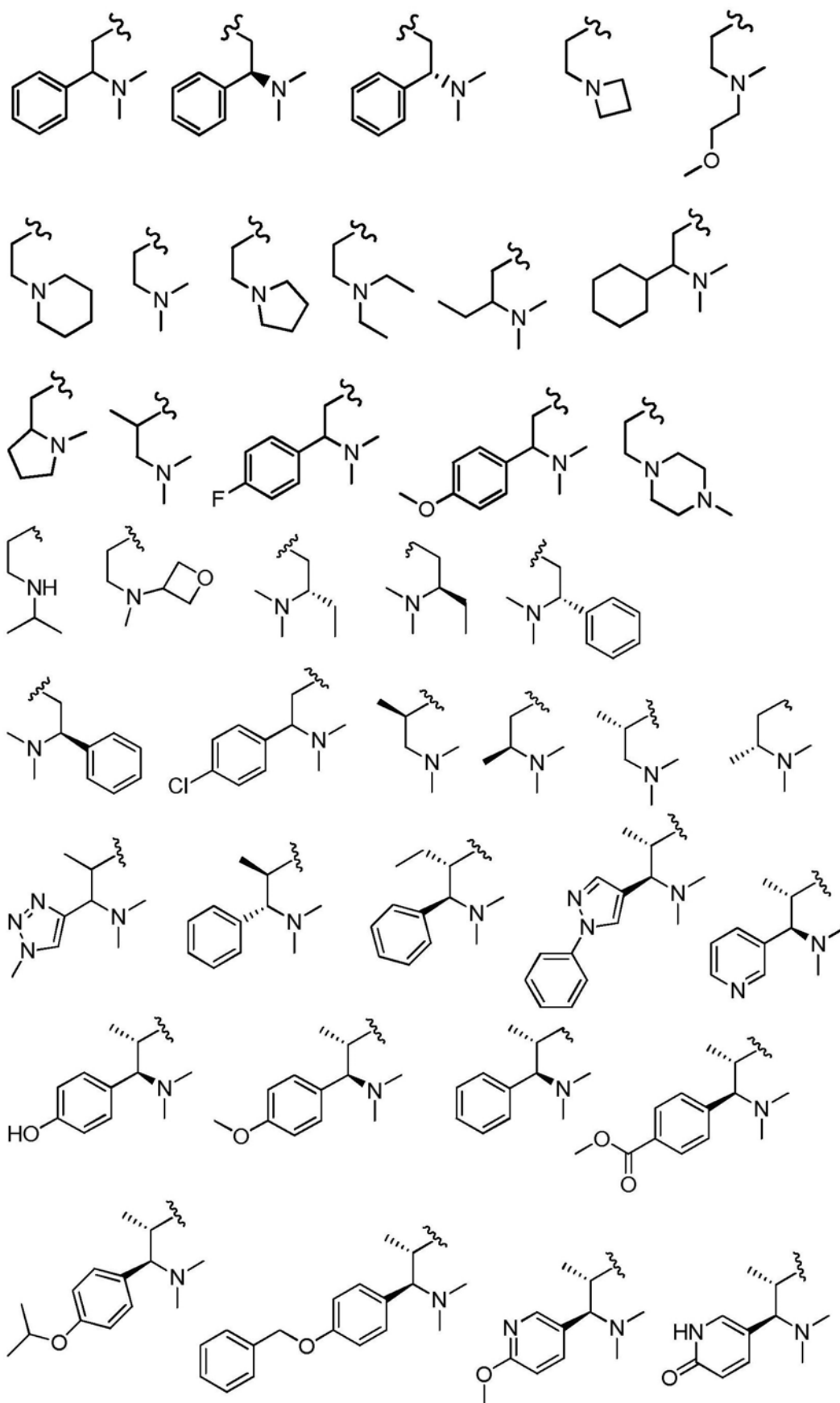
14. 权利要求1-2中任一项的化合物, 其中一个R<sup>e</sup>与R<sup>d</sup>和它们所连接的原子一起形成任选取代有一个或多个独立选自以下的基团的杂环基; C<sub>1-6</sub>烷基。

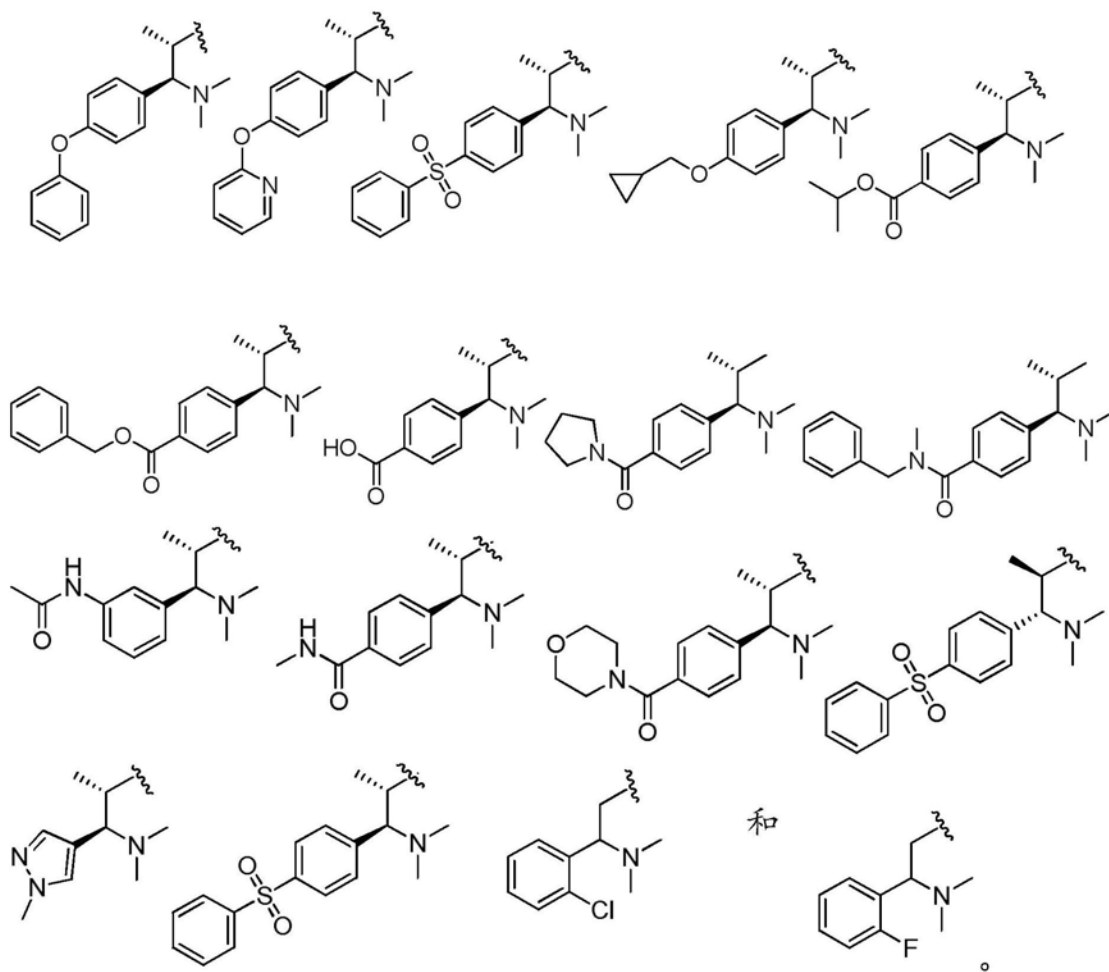
15. 权利要求1-2中任一项的化合物, 其中一个R<sup>e</sup>与R<sup>d</sup>和它们所连接的原子一起形成选自吡咯烷基团、哌啶基团和氮杂环庚烷基团的杂环基, 所述杂环基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团: C<sub>1-6</sub>烷基。

16. 权利要求1-2中任一项的化合物,其中所述基团:

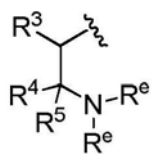


选自：

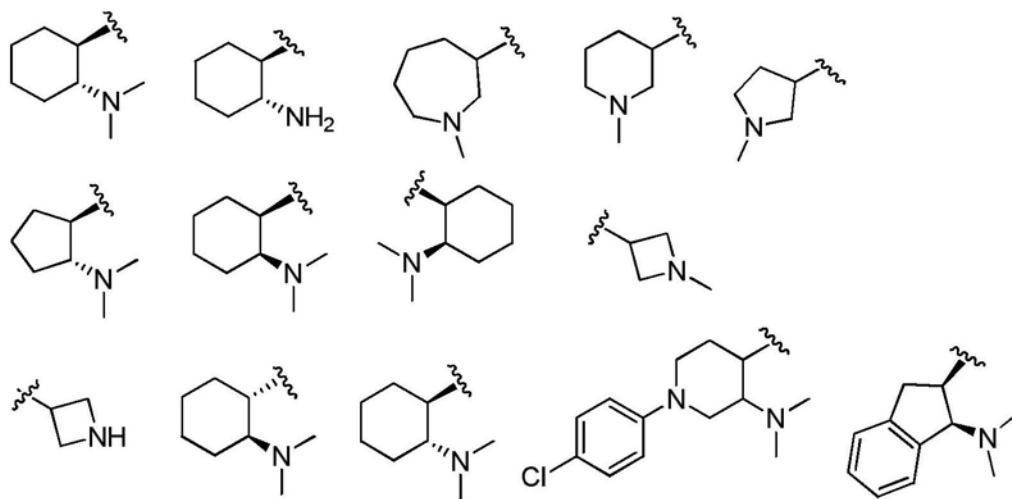


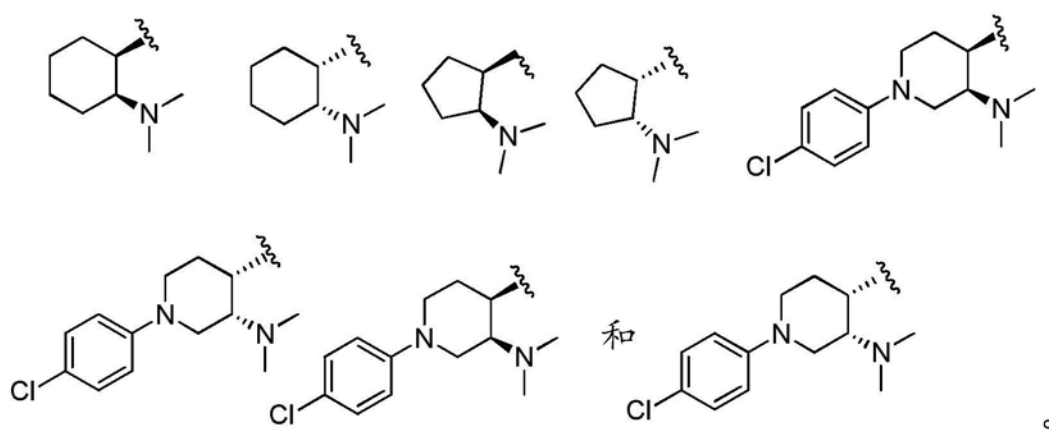


17. 权利要求1-2中任一项的化合物,其中所述基团:

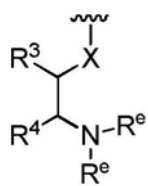


选自:

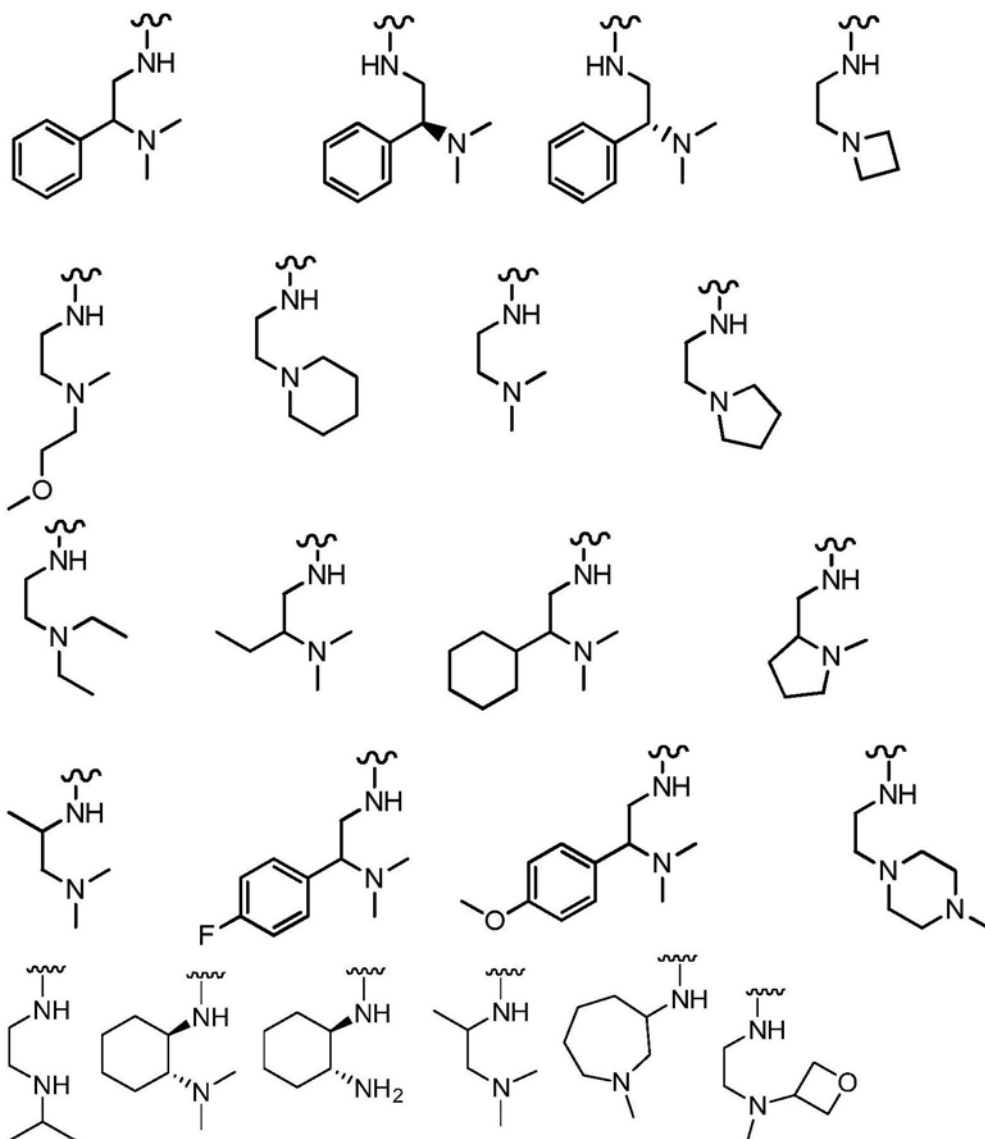


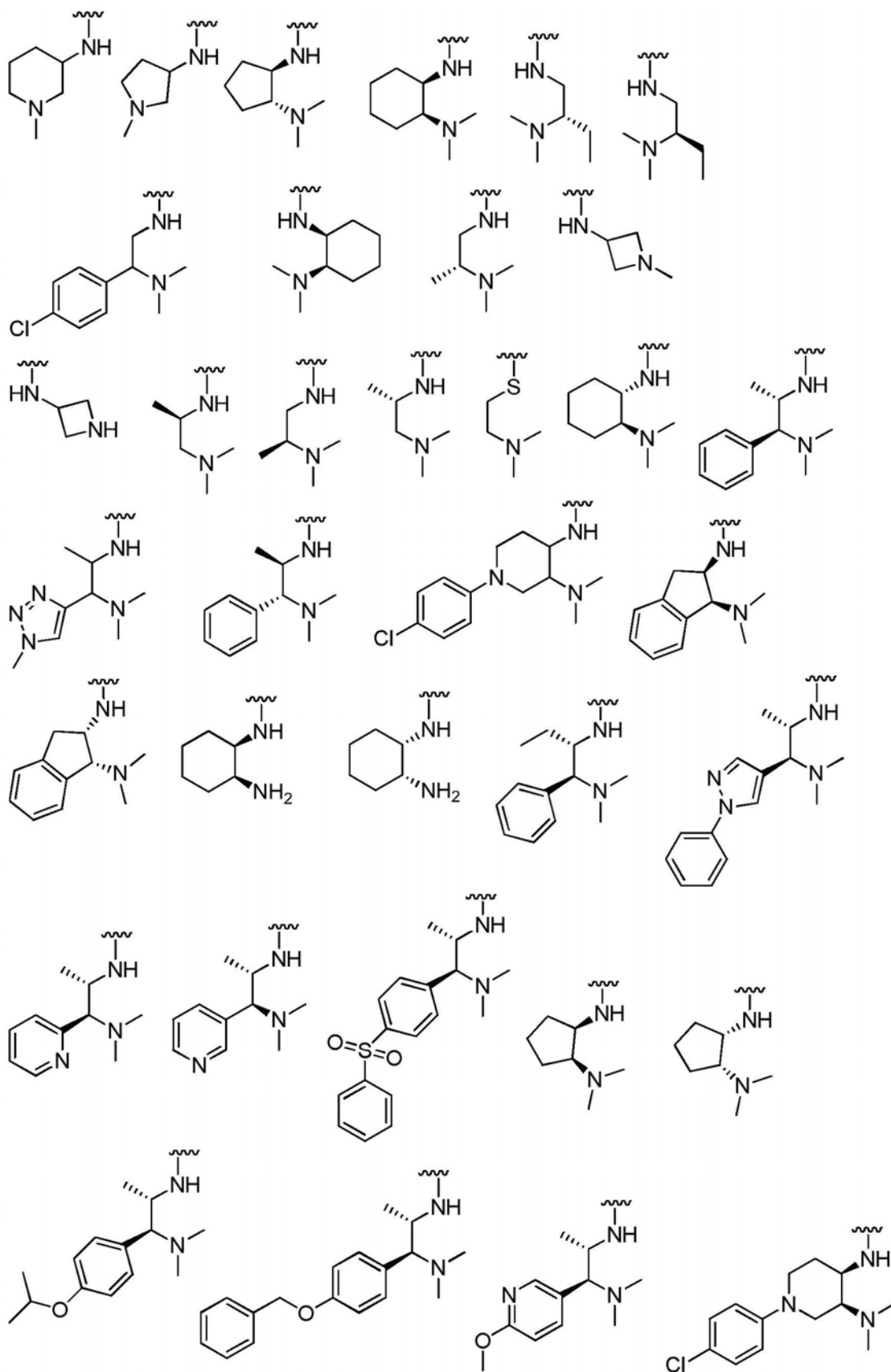


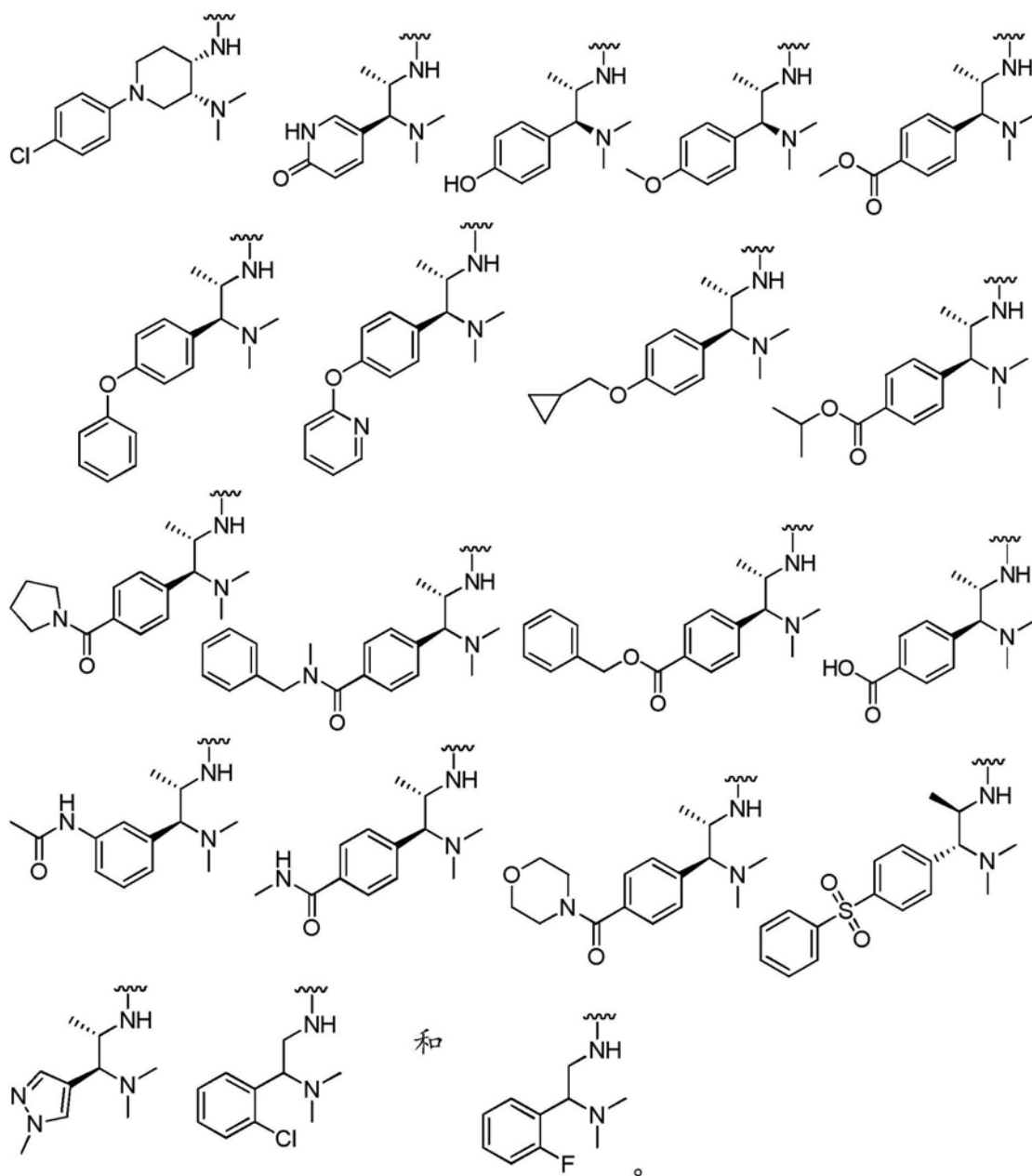
18. 权利要求1-2中任一项的化合物,其中所述基团:



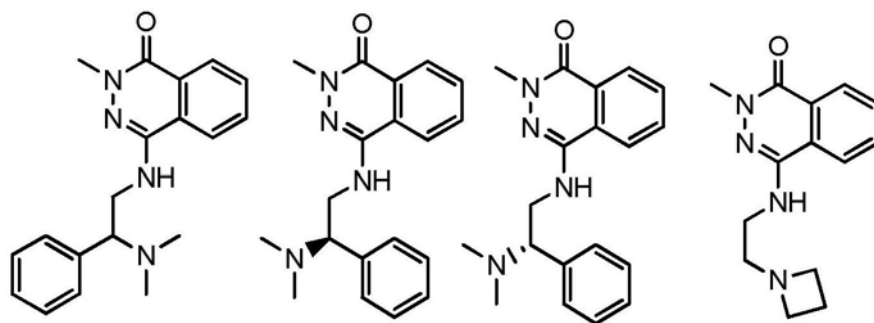
选自:



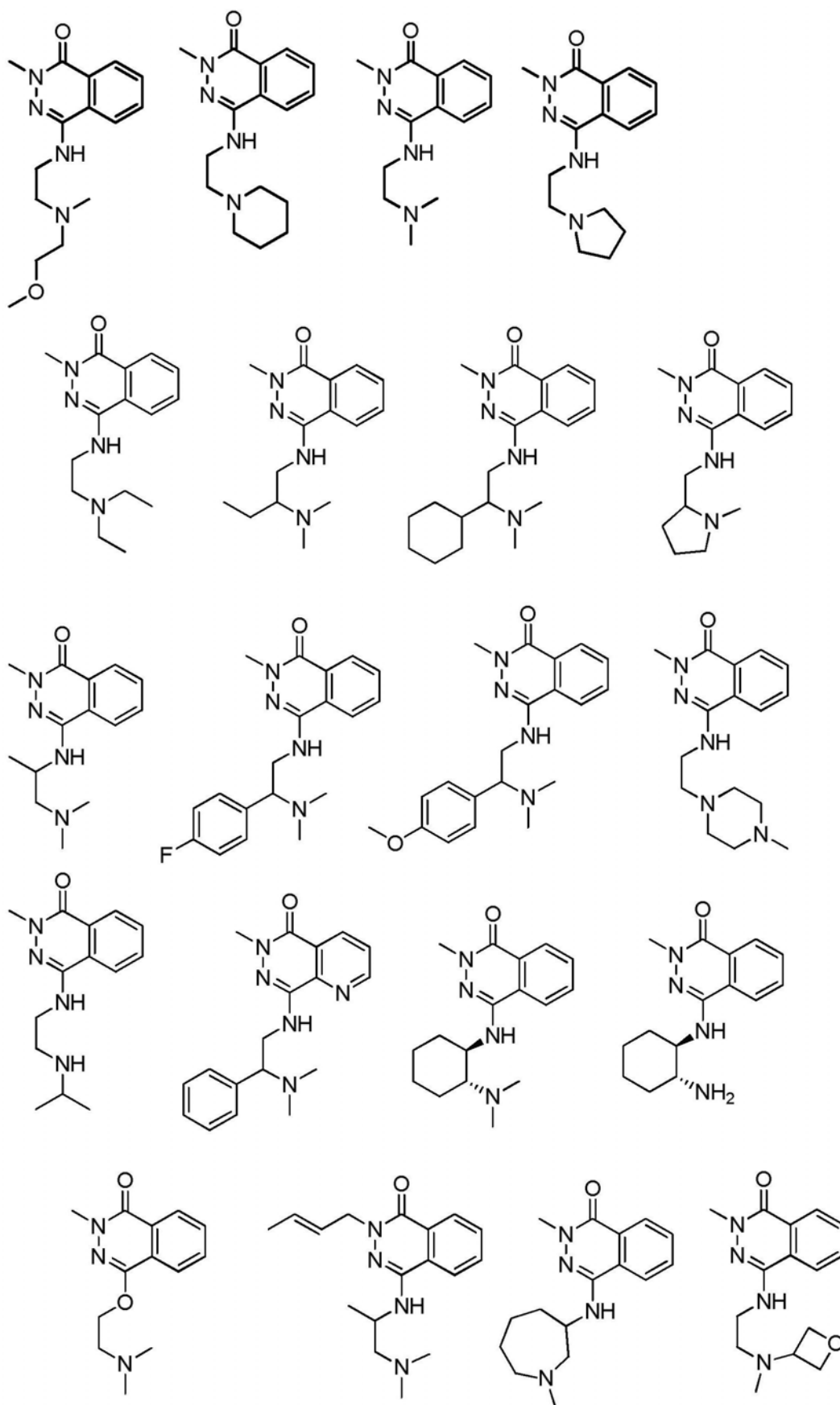


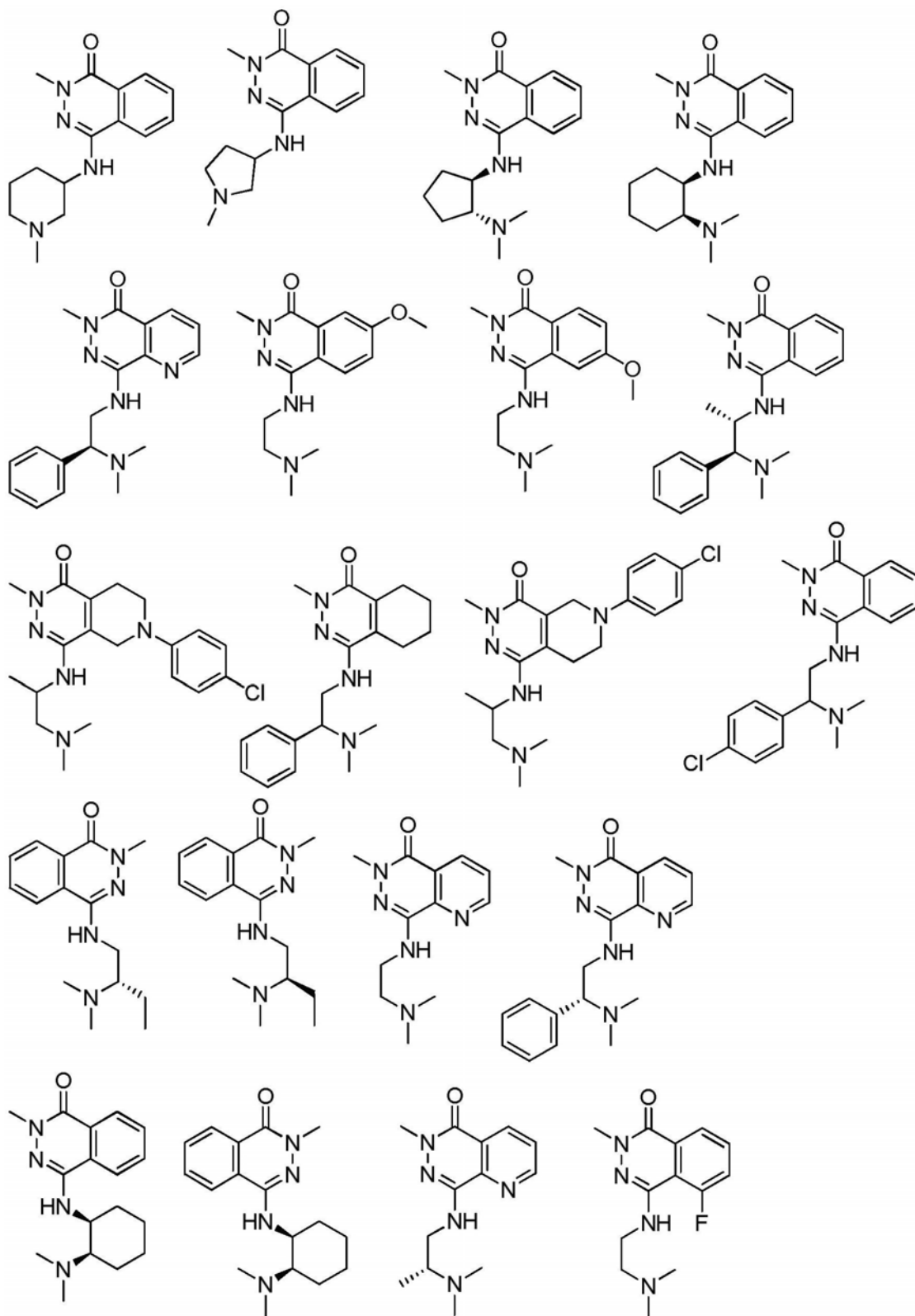


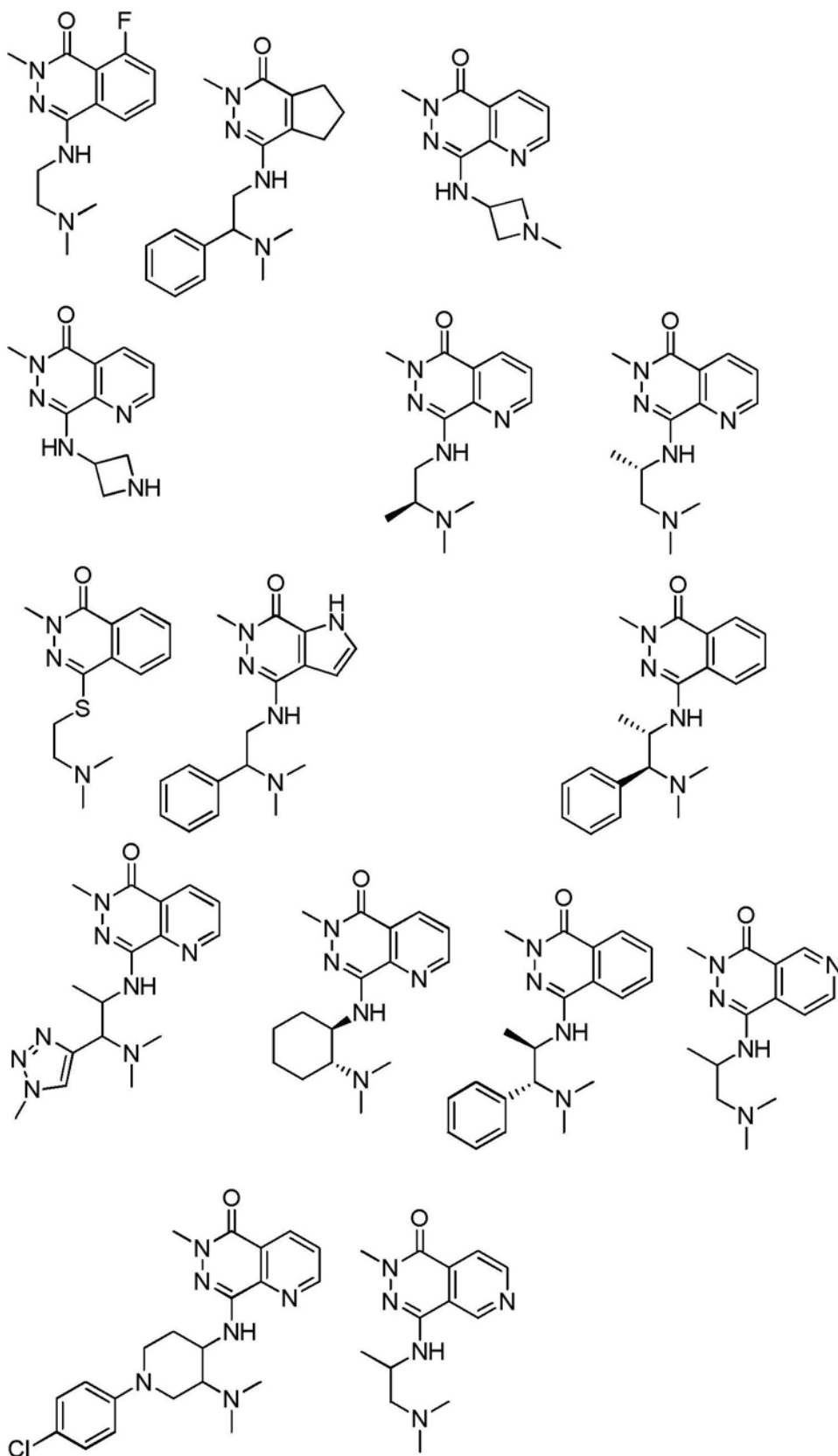
19. 化合物或其药学上可接受的盐, 所述化合物选自:

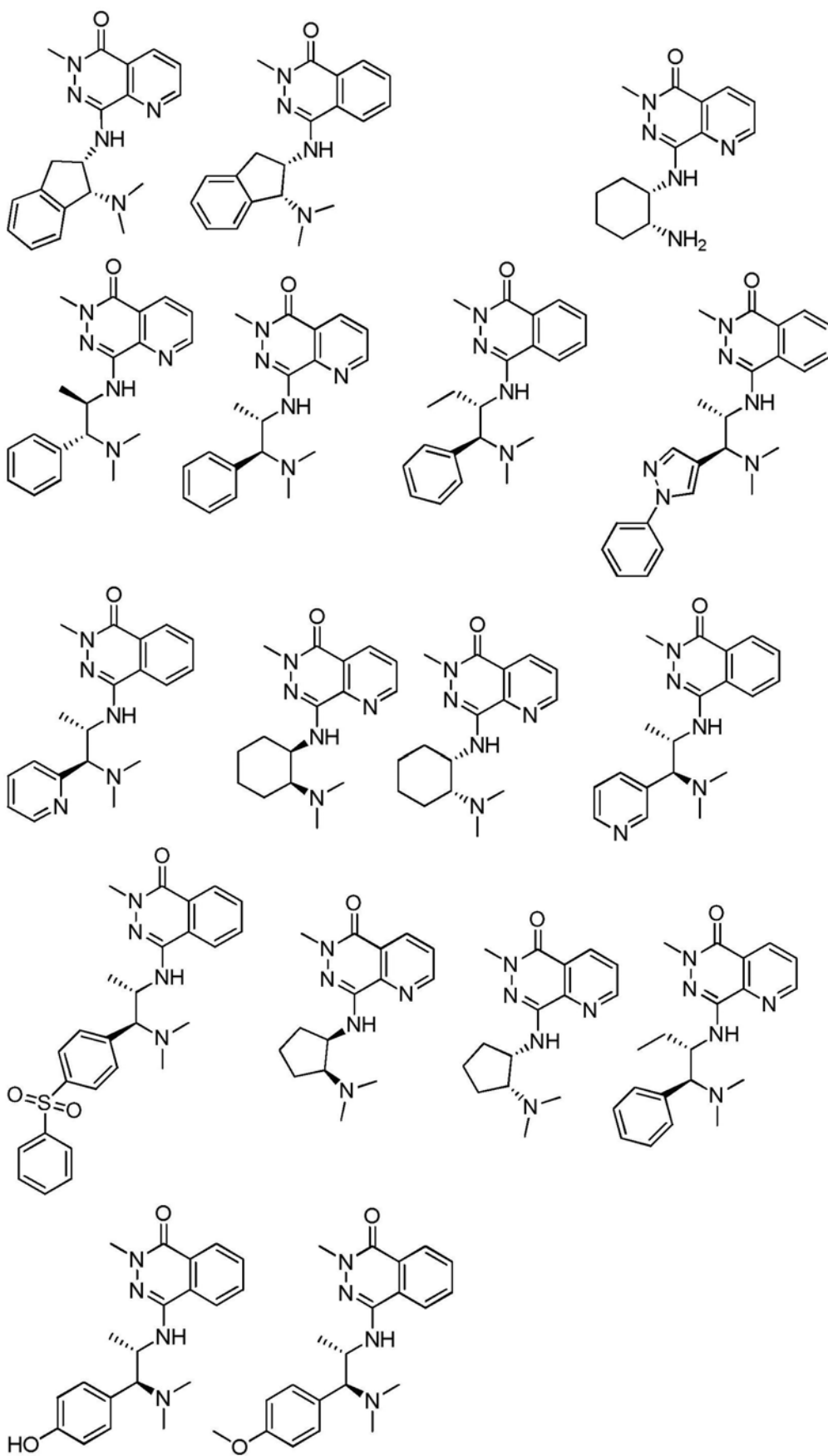




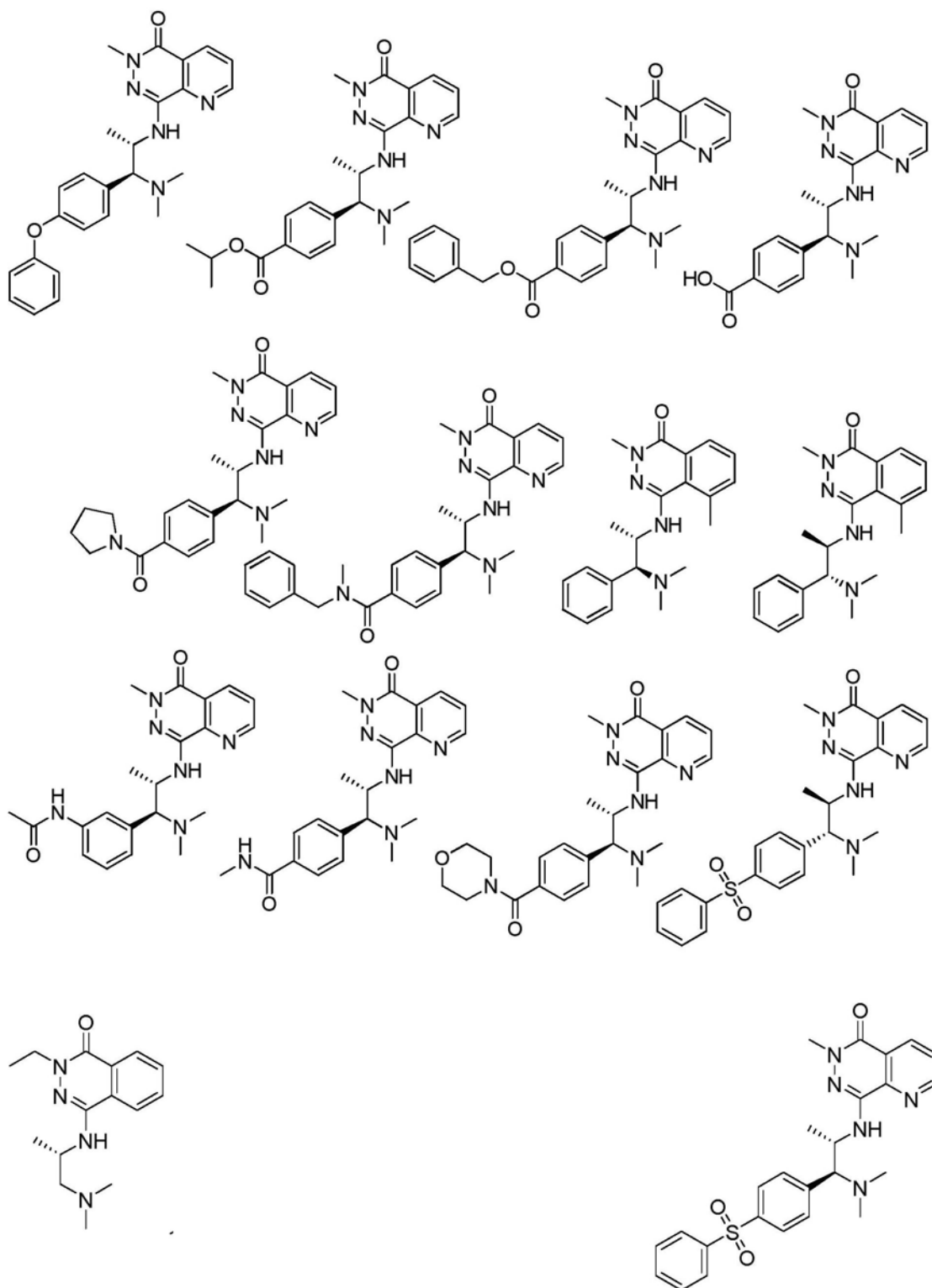


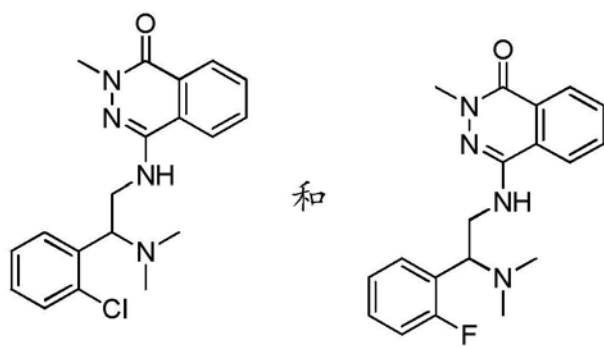












20. 一种组合物,其包含权利要求1-19中任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的佐剂、载体或媒介物。

21. 权利要求20的组合物,其与其它治疗剂组合。

22. 权利要求21的组合物,其中所述其它治疗剂为化学治疗剂。

23. 权利要求1-19中任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗动物中PCAF介导的病症的药物中的用途,其中所述病症为癌症。

24. 权利要求23的用途,其中所述癌症选自癌和肉瘤。

25. 权利要求23的用途,其中所述癌症选自实体肿瘤。

26. 权利要求23的用途,其中所述癌症选自白血病、肺癌、乳腺癌、结肠癌、淋巴瘤、黑色素瘤、成神经细胞瘤、卵巢癌、横纹肌肉瘤、鳞状细胞癌或肾细胞癌。

27. 权利要求1-19中任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于a) 在动物中增加包含细胞毒性剂的癌症治疗的效力,b) 在动物中延迟或预防对细胞毒性剂发展癌症抗性,或c) 在动物中延长对癌症疗法的响应持续时间。

28. 权利要求27的用途,进一步包括向所述动物施用细胞毒性剂。

29. 权利要求1-19中任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐与细胞毒性剂组合在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

30. 权利要求29的用途,其中所述细胞毒性剂选自抗微管剂、铂配位络合物、烷化剂、抗生素、拓扑异构酶II抑制剂、抗代谢物、拓扑异构酶I抑制剂、激素和激素类似物、信号转导途径抑制剂、非受体酪氨酸激酶血管生成抑制剂、免疫治疗剂、促细胞凋亡剂、LDH-A的抑制剂、脂肪酸生物合成的抑制剂、细胞周期信号传导抑制剂、HDAC抑制剂、蛋白酶体抑制剂和癌症代谢的抑制剂。

31. 权利要求29的用途,其中所述细胞毒性剂为紫杉烷。

32. 权利要求31的用途,其中所述紫杉烷为紫杉醇或多西他赛。

33. 权利要求29的用途,其中所述细胞毒性剂为铂剂。

34. 权利要求29的用途,其中所述细胞毒性剂为EGFR的拮抗剂。

35. 权利要求34的用途,其中所述EGFR的拮抗剂为N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺或其药学上可接受的盐。

36. 权利要求29的用途,其中所述细胞毒性剂为RAF抑制剂。

37. 权利要求36的用途,其中所述RAF抑制剂为BRAF或CRAF抑制剂。

38. 权利要求37的用途,其中所述RAF抑制剂为威罗菲尼。

39. 权利要求29的用途,其中所述细胞毒性剂为PI3K抑制剂。

## 作为用于治疗癌症的PCAF和GCN5抑制剂的式(I)的酞嗪衍生物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本专利申请要求2014年9月5日提交的美国申请第62/046,756号的优先权,将该申请通过引用并入本文。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及可用作P300/CBP相关因子(PCAF)以及其紧密相关的同源物GCN5的抑制剂的化合物,及使用此类抑制剂治疗癌症的方法。

### 背景技术

[0004] 染色质是构成染色体的DNA和蛋白质的复杂组合。发现在真核细胞的核内,分为异染色质(浓缩)和常染色质(延伸)形式。染色质的主要组分是DNA和蛋白质。组蛋白是染色质的主要蛋白质组分,作为DNA缠绕的线轴起作用。染色质的功能是将DNA包装到更小的体积中以适应细胞,加强DNA以允许有丝分裂和减数分裂,并用作控制表达和DNA复制的机制。染色质结构受到对组蛋白(特别是组蛋白H3和H4)的一系列翻译后修饰的控制,且最常见的是延伸超出核心核小体结构的“组蛋白尾部”。组蛋白尾部往往受蛋白质-蛋白质相互作用,也是组蛋白最易于翻译后修饰的部分。这些修饰包括乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化和SUMO化。这些表观遗传标记被特定的酶写入和消除,这些酶将标签置于组蛋白尾部的特定残基上,从而形成表观遗传密码,然后由细胞解释,以允许基因特异性调节染色质结构并由此转录。

[0005] 在所有类别的蛋白质中,组蛋白是其中最易受翻译后修饰影响的。组蛋白修饰是动态的,因为其可响应于特定刺激而被添加或去除,并且这些修饰既引导结构变化至染色质又引导基因转录中的改变。不同类别的酶,即组蛋白乙酰基转移酶(HAT)和组蛋白去乙酰化酶(HDAC),乙酰化或去乙酰化特异性组蛋白赖氨酸残基(Struhl K., *Genes Dev.*, 1989, 12, 5, 599-606)。

[0006] 大约110个氨基酸长的溴结构域(bromodomain)被发现于大量的染色质相关蛋白中,并且已在大约70个人类蛋白质中被鉴定,通常与其它蛋白质基序相邻(Jeanmougin F., et al., *Trends Biochem.Sci.*, 1997, 22, 5, 151-153;和Tamkun J.W., et al., *Cell*, 1992, 7, 3, 561-572)。溴结构域与经修饰的组蛋白之间的相互作用可能是引起染色质结构变化和基因调控的重要机制。含有溴结构域的蛋白质已经涉及疾病过程,包括癌症、炎症和病毒复制。参见例如Prinjha et al., *Trends Pharm.Sci.*, 33(3):146-153(2012)和Muller et al., *Expert Rev.*, 13(29):1-20(September 2011)。

[0007] 细胞型特异性和适当的组织功能需要严格控制受其环境影响的不同转录程序。该转录体内平衡(transcriptional homeostasis)的改变与许多疾病状态直接相关,最明显的是癌症、免疫炎症、神经病症和代谢疾病。溴结构域位于用于控制独特的疾病相关转录途径的关键染色质修饰复合物中。观察结果强调,含有溴结构域的蛋白质的突变与癌症以及

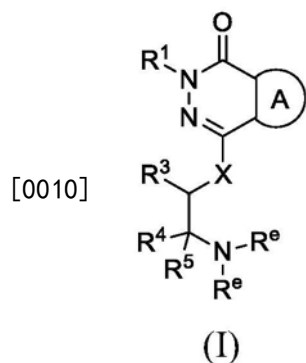


免疫和神经功能障碍有关。因此,通过选择性抑制跨越特异性家族的溴结构域,诸如选择性抑制PCAF的溴结构域,创造作为人类功能障碍的新颖治疗剂的各种机会。

[0008] 需要针对癌症、免疫病症和其它PCAF溴结构域相关疾病的治疗。还需要针对GCN5介导的病症的治疗。

## 发明内容

[0009] 一个方面包括式(I)化合物或其盐:



[0011] 其中:

[0012]  $R^1$ 选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基和杂环基,其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基和杂环基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:氧代、卤素、氨基、羟基和 $C_{1-6}$ 烷氧基;

[0013] X为O、N( $R^a$ )或S;

[0014] 每个 $R^a$ 独立选自以下基团:氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基和碳环基,其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基和碳环基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:氧代、卤素、氨基、羟基、 $C_{1-6}$ 烷氧基和任选取代有一个或多个独立选自氧代和卤素的基团的 $C_{1-6}$ 烷基;

[0015]  $R^3$ 和 $R^4$ 各自独立选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、碳环基和杂环基,其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、碳环基和杂环基任选取代有一个或多个基团 $R^b$ ;或 $R^3$ 和 $R^4$ 与它们所连接的原子一起形成碳环基或杂环基,所述碳环基或杂环基任选取代有一个或多个基团 $R^b$ ;

[0016]  $R^5$ 为氢或 $C_{1-6}$ 烷基,或 $R^4$ 和 $R^5$ 与它们所连接的原子一起形成碳环基或杂环基,所述碳环基或杂环基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团: $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 碳环基、氧代、卤素、羟基和 $-NO_2$ ,其中任意 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基和 $C_{3-6}$ 碳环基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:卤素、羟基和 $C_{1-6}$ 烷氧基;

[0017] 每个 $R^b$ 独立选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基、杂环基、氧代、卤素、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-OR^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 和 $-N(R^c)-S(O)_2-R^c$ ,其中任意 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基和杂环基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:氧代、卤素、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-OR^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 和 $-N(R^c)-S(O)_2-R^c$ ;

[0018] 每个 $R^c$ 独立选自以下基团:氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、碳环基和杂环基,其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、碳环基和杂环基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:氧代、卤素、氨基、羟基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、碳环基、杂环基和任选取代有一个或多个独立选自氧代和卤素的基团的 $C_{1-6}$ 烷基;或两个 $R^c$ 与它们所连接的氮一起形成任选取代有一个或多个独立选自氧代、卤素的基团的杂环基和任选取代有一个或多个独立选自氧代、卤素的基团的 $C_{1-3}$ 烷基;

[0019] 环A为5元或6元杂环基或5元或6元碳环基,所述5元或6元杂环基和5元或6元碳环基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团: $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基、杂环基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^d)_2$ 、 $-O-R^d$ 、 $-S-R^d$ 、 $-O-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-O-R^d$ 、 $-S(O)-R^d$ 、 $-S(O)_2-R^d$ 、 $-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-N(R^d)-C(O)-R^d$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^d$ 、 $-O-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-N(R^d)-C(O)-O-R^d$ 、 $-N(R^d)-C(O)-N(R^d)_2$ 和 $-N(R^d)-S(O)_2-R^d$ ,其中任意 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基和杂环基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:氧代、卤素、 $-NO_2$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^d)_2$ 、 $-O-R^d$ 、 $-S-R^d$ 、 $-O-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-O-R^d$ 、 $-S(O)-R^d$ 、 $-S(O)_2-R^d$ 、 $-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-N(R^d)-C(O)-R^d$ 、 $-N(R^d)-S(O)-R^d$ 、 $-O-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-N(R^d)-C(O)-O-R^d$ 、 $-N(R^d)-C(O)-N(R^d)_2$ 和 $-N(R^d)-S(O)_2-R^d$ ;

[0020] 每个 $R^d$ 独立选自以下基团:氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、碳环基和杂环基,其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、碳环基和杂环基任选取代有一个或多个基团 $R^f$ ;或两个 $R^d$ 与它们所连接的氮一起形成任选取代有一个或多个基团 $R^f$ 的杂环基;

[0021] 每个 $R^e$ 独立选自以下基团:氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、碳环基和杂环基,其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、碳环基和杂环基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:氧代、卤素、氨基、羟基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、碳环基、杂环基和任选取代有一个或多个独立选自氧代和卤素的基团的 $C_{1-6}$ 烷基;

[0022] 或两个 $R^e$ 与它们所连接的氮一起形成任选取代有一个或多个独立选自氧代、卤素的基团的杂环基和任选取代有一个或多个独立选自氧代、卤素的基团的 $C_{1-3}$ 烷基;或一个 $R^e$ 与 $R^3$ 和它们所连接的原子一起形成的杂环基;任选取代有一个或多个独立选自以下的基团: $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基和 $C_{1-6}$ 烷氧基,其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基和 $C_{1-6}$ 烷氧基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:氧代、卤素、氨基、羟基、 $C_{1-6}$ 烷氧基和碳环基;

[0023] 或一个 $R^e$ 与 $R^4$ 和它们所连接的原子一起形成的杂环基;任选取代有一个或多个独立选自以下的基团: $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基和 $C_{1-6}$ 烷氧基,其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基和 $C_{1-6}$ 烷氧基任选取代有一个或多个基团独立选自氧代、卤素、氨基、羟基、 $C_{1-6}$ 烷氧基和碳环基;

[0024] 每个 $R^f$ 独立选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基、杂环基、氧代、卤素、 $-NO_2$ 、 $-N(R^g)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^g)_2$ 、 $-S(O)-N(R^g)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^g)_2$ 、 $-O-R^g$ 、 $-S-R^g$ 、 $-O-C(O)-R^g$ 、 $-C(O)-R^g$ 、 $-C(O)-OR^g$ 、 $-S(O)-R^g$ 、 $-S(O)_2-R^g$ 、 $-N(R^g)-C(O)-R^g$ 、 $-N(R^g)-S(O)-R^g$ 、 $-N(R^g)-C(O)-N(R^g)_2$ 和 $-N(R^g)-S(O)_2-R^g$ ,其中任意 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基和杂环基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:氧代、卤素、 $-NO_2$ 、 $-N(R^g)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^g)_2$ 、 $-S(O)-N(R^g)_2$ 、 $-$

$S(O)_2-N(R^g)_2$ 、 $-O-R^g$ 、 $-S-R^g$ 、 $-O-C(O)-R^g$ 、 $-C(O)-R^g$ 、 $-C(O)-O-R^g$ 、 $-S(O)-R^g$ 、 $-S(O)_2-R^g$ 、 $-N(R^g)-C(O)-R^g$ 、 $-N(R^g)-S(O)-R^g$ 、 $-N(R^g)-C(O)-N(R^g)_2$ 和 $-N(R^g)-S(O)_2-R^g$ ；且

[0025] 每个 $R^g$ 独立选自以下基团：氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、碳环基和杂环基，其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、碳环基和杂环基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团：氧代、卤素、氨基、羟基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、碳环基、杂环基和任选取代有一个或多个独立选自氧代和卤素的基团的 $C_{1-6}$ 烷基；或两个 $R^g$ 与它们所连接的氮一起形成任选取代有一个或多个独立选自氧代、卤素的基团的杂环基和任选取代有一个或多个独立选自氧代和卤素的基团的 $C_{1-3}$ 烷基。

[0026] 另一方面包括组合物，其包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的佐剂、载体或媒介物。

[0027] 另一方面包括用于治疗动物(例如，哺乳动物诸如人)中PCAF介导的病症或GCN5介导的病症的方法，包括向所述动物施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0028] 另一方面包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其用于医学疗法。

[0029] 另一方面包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其用于预防性或治疗性处置PCAF介导的病症。

[0030] 另一方面包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗动物(例如，哺乳动物诸如人)中PCAF介导的病症的药物中的用途。

[0031] 另一方面包括用于PCAF研究的化合物。

[0032] 另一方面包括新颖的式(I)化合物及其盐。

[0033] 另一方面包括a)在动物(例如，哺乳动物诸如人)中增加包含细胞毒性剂的癌症治疗的效力，b)在动物(例如，哺乳动物诸如人)中延迟或预防对细胞毒性剂发展癌症抗性，或c)在动物(例如，哺乳动物诸如人)中延长对癌症疗法的响应持续时间的方法，包括向所述动物施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0034] 另一方面包括如权利要求1所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其用于a)在动物(例如，哺乳动物诸如人)中增加包含细胞毒性剂的癌症治疗的效力，b)在动物(例如，哺乳动物诸如人)中延迟或预防对细胞毒性剂发展癌症抗性，或c)在动物(例如，哺乳动物诸如人)中延长对癌症疗法的响应持续时间。

[0035] 另一方面包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途，所述药物用于a)在动物(例如，哺乳动物诸如人)中增加包含细胞毒性剂的癌症治疗的效力，b)在动物(例如，哺乳动物诸如人)中延迟或预防对细胞毒性剂发展癌症抗性，或c)在动物(例如，哺乳动物诸如人)中延长对癌症疗法的响应持续时间。

[0036] 另一方面包括治疗个体(例如，患者)中癌症的方法，包括对所述个体施用(a)式(I)化合物或其药学上可接受的盐和(b)细胞毒性剂。

[0037] 另一方面包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐与细胞毒性剂组合用于预防性或治疗性处置癌症。

[0038] 另一方面包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备与细胞毒性剂组合用于治疗癌症的药物中的用途。

[0039] 另一方面包括用于治疗动物(例如，哺乳动物诸如人)中GCN5介导的病症的方法，包括向所述动物施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0040] 另一方面包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其用于预防性或治疗性处置GCN5介导的病症。

[0041] 另一方面包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗动物(例如,哺乳动物诸如人)中GCN5介导的病症的药物中的用途。

[0042] 另一方面包括用于GCN5研究的化合物。

[0043] 另一方面包括可用于制备式(I)化合物或其盐的本文公开的合成中间体和合成方法。

## 具体实施方式

### [0044] 化合物和定义

[0045] 下文更详细地描述定义和术语。化学元素按照元素周期表,CAS版本,Handbook of Chemistry and Physics,第75版鉴定。

[0046] 除非另有说明,否则式I化合物包括给定结构的对映异构、非对映异构和几何异构(或构象)形式。举例而言,包括针对每个不对称中心的R和S构型、Z和E双键异构体及Z和E构象异构体,以及对映异构、非对映异构和几何异构(或构象)混合物。除非另有说明,否则包括本文描述的结构的所有互变异构形式。另外,除非另有说明,否则本文描述的结构还意在包括区别仅在于存在一个或多个同位素富集原子的化合物。举例而言,包括式I化合物,其中一个或多个氢被氘或氚,碳被 $^{13}\text{C}$ -或 $^{14}\text{C}$ 碳,氮被 $^{15}\text{N}$ 氮,硫被 $^{33}\text{S}$ 、 $^{34}\text{S}$ 或 $^{36}\text{S}$ 硫,氧被 $^{17}\text{O}$ 或 $^{18}\text{O}$ 氧或氟被 $^{18}\text{F}$ 氟独立地置换或富集。此类化合物可用作例如分析工具、生物学测定中的探针或治疗剂。

[0047] 在描述特定对映异构体的情况下,在某些实施方案中可提供基本上不含相应对映异构体的物质,并且还可称为“光学富集的”。本文使用的“光学富集的”意指对映异构体的混合物由显著更大比例的一种对映体组成,并且可通过对映体过量(ee%)描述。在某些实施方案中,对映异构体的混合物由至少约90重量%的给定对映异构体(约90%ee)组成。在其它实施方案中,对映异构体的混合物由至少约95重量%,98重量%或99重量%的给定对映异构体组成(约95%、98%或99%ee)。对映异构体和非对映体可通过本领域技术人员已知的任何方法自外消旋混合物中分离,包括自其中一种立体异构体比其它立体异构体更易溶解的溶剂中重结晶,手性高压液相色谱(HPLC)、超临界流体色谱法(SFC)、手性盐的形成和结晶,然后通过任何上述方法分离,或通过不对称合成制备和任选进一步富集。参见例如 Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。

[0048] 术语“杂原子”意指任何独立选自碳或氢以外的原子,例如氧、硫、氮、磷或硅(包括氮、硫、磷或硅的任何氧化形式;以及任何氮的季铵化形式)中的一种或多种。

[0049] 本文使用的术语“卤素”和“卤素”是指选自氟(氟代、-F),氯(氯代、-Cl),溴(溴代、-Br)和碘(碘代、-I)的原子。

[0050] 术语“氧代”指=O。

[0051] 本文使用的术语“不饱和”意指该部分具有一个或多个不饱和单元。

[0052] 单独使用或作为较大部分的一部分使用的术语“碳环基”是指具有3至20个碳原子的饱和、部分不饱和或芳族(例如,芳基)环系。在一个实施方案中,碳环基包括3至12碳原子(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)。在另一实施方案中,碳环基包括C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>或C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>。在其它实施方案中,作为单环的碳环基包括C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>或C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>。在另一实施方案中,作为二环的碳环基包括C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>。在另一实施方案中,作为螺环系统的碳环基包括C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>。单环碳环基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、全氘代环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、1-环己-3-烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基、苯基和环十二烷基;具有7至12个环原子的二环碳环基包括[4,3]、[4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]环系统,例如二环[2.2.1]庚烷、二环[2.2.2]辛烷、茚和二环[3.2.2]壬烷;且螺碳环基螺[2.2]戊烷、螺[2.3]己烷、螺[2.4]庚烷、螺[2.5]辛烷和螺[4.5]癸烷。术语碳环基包括如本文所定义的芳基环系统。术语碳环还包括环烷基环(例如饱和或部分不饱和的单-、双-或螺-碳环)。

[0053] 本文使用的术语“烷基”是指饱和直链或支链烃基。在一个实施方案中,烷基为一至十八个碳原子(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)。在其它实施方案中,烷基为C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>、C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>、C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>。C<sub>0</sub>烷基是指键。烷基的实例包括甲基(Me、-CH<sub>3</sub>)、乙基(Et、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、1-丙基(n-Pr、n-丙基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-丙基(i-Pr、i-丙基、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、1-丁基(n-Bu、n-丁基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-甲基-1-丙基(i-Bu、i-丁基、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2-丁基(s-Bu、s-丁基、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-甲基-2-丙基(t-Bu、t-丁基、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)、1-戊基(n-戊基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-戊基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3-戊基(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2-甲基-2-丁基(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3-甲基-2-丁基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、3-甲基-1-丁基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2-甲基-1-丁基(-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、1-己基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-己基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3-己基(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>))、2-甲基-2-戊基(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3-甲基-2-戊基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、4-甲基-2-戊基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、3-甲基-3-戊基(-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2-甲基-3-戊基(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2,3-二甲基-2-丁基(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、3,3-二甲基-2-丁基(-CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基和十二烷基。

[0054] 本文使用的术语“烯基”表示具有至少一个碳-碳双键的直链或支链烃基。烯基包括具有“顺式”和“反式”取向,或者“E”和“Z”取向的基团。在一个实例中,烯基为2至18个碳原子(C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>)。在其它实例中,烯基为C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>或C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>。实例包括但不限于乙烯基(ethenyl)或乙烯基(vinyl)(-CH=CH<sub>2</sub>)、丙-1-烯基(-CH=CHCH<sub>3</sub>)、丙-2-烯基(-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)、2-甲基丙-1-烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、丁-1,3-二烯基、2-甲基丁-1,3-二烯基、己-1-烯基、己-2-烯基、己-3-烯基、己-4-烯基和己-1,3-二烯基。

[0055] 本文使用的术语“炔基”是指具有至少一个碳-碳三键的直链或支链烃基。在一个实例中,炔基为2至18个碳原子(C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>)。在其它实例中,炔基是C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>或C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>。实例包括但不限于乙炔基(-C≡CH)、丙-1-炔基(-C≡CCH<sub>3</sub>)、丙-2-炔基(炔丙基、-CH<sub>2</sub>C≡CH)、丁-1-炔基、丁-2-炔基和丁-3-炔基。

[0056] 术语“烷氧基”是指由式-OR表示的直链或支链基团,其中R为烷基、烯基、炔基或碳环基。烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和环丙氧基。

[0057] 本文使用的术语“卤代烷基”是指取代有一个或多个(例如1、2、3或4个)卤素基团的本文所定义的烷基。

[0058] 单独使用或作为“芳基烷基”、“芳基烷氧基”或“芳基氧基烷基”中较大部分的一部分使用的术语“芳基”是指单环、二环或三环碳环系统,其包括稠环,其中系统中的至少一个环为芳族的。术语“芳基”可与术语“芳基环”互换使用。在一个实施方案中,芳基包括具有6-20个碳原子的基团(C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>芳基)。在另一实施方案中,芳基包括具有6-10个碳原子的基团(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基)。芳基的实例包括苯基、萘基、蒽基、联苯、菲基、并四苯基、1,2,3,4-四氢萘基、1H-茛基、2,3-二氢-1H-茛基等,其可被一个或多个本文所述的取代基取代或独立取代。具体的芳基为苯基。在另一实施方案中,芳基包括与一个或多个碳环稠合的芳基环,诸如茛基、邻苯二甲酰亚胺基、萘二甲酰亚胺基(naphthimidyl)、菲啶基(phenantriidiny)或四氢萘基等,其中基团或连接点在芳族环上。

[0059] 单独使用或作为较大部分例如“杂芳基烷基”或“杂芳基烷氧基”的一部分使用的术语“杂芳基”是指具有5至14个环原子的单环、二环或三环系统,其中至少一个环是芳族的且含有至少一个杂原子。在一个实施方案中,杂芳基包括4-6元单环芳族基团,其中一个或多个环原子是独立任选取代的氮、硫或氧。在另一实施方案中,杂芳基包括5-6元单环芳族基团,其中一个或多个环原子是独立地任选取代的氮、硫或氧。在一些实施方案中,杂芳基为C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>杂芳基,其中杂芳基环含有1-20个碳原子且其余的环原子包括一个或多个氮、硫或氧原子。杂芳基的实例包括噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、噻二唑基、噁二唑基、四唑基、硫杂三唑基、氧杂三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、四嗪基、四唑[1,5-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、嘌呤基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、苯并咪唑基、吲哚基、1,3-噻唑-2-基、1,3,4-三唑-5-基、1,3-噁唑-2-基、1,3,4-噁二唑-5-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,3,4-噻二唑-5-基、1H-四唑-5-基、1,2,3-三唑-5-基、吡啶-2-基N-氧化物和吡唑并[4,3-c]吡啶基。术语“杂芳基”还包括其中杂芳基与一个或多个芳基、碳环基或杂环基环稠合的基团,其中基团或连接点在杂芳基环上。非限制性实例包括吲哚基、异吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、4H-喹嗪基、吡唑基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、四氢喹啉基和四氢异喹啉基。杂芳基可为单环、二环或三环的。

[0060] 本文使用的术语“杂环基”是指如本文所定义的“碳环基”,其中一个或多个(例如1、2、3或4个)碳原子已经被杂原子(例如O、N或S)替换。在一些实施方案中,杂环基是指饱和环系,诸如3至12元饱和杂环基环系。在一些实施方案中,杂环基是指杂芳基环系,诸如5-14元杂芳基环系。杂环基可任选地取代有一个或多个独立选自本文所定义的那些取代基。

[0061] 在一个实例中,杂环基包括3-12个环原子且包括单环、二环、三环和螺环系统,其中环原子为碳,并且一至五个环原子为选自氮、硫或氧的杂原子,其独立地任选被一个或多个基团取代。在一个实例中,杂环基包括1至4个杂原子。在另一实例中,杂环基包括具有一个或多个选自氮、硫或氧的杂原子的3元至7元单环。在另一实例中,杂环基包括具有一个或多个选自氮、硫或氧的杂原子的4元至6元单环。在另一实例中,杂环基包括3元单环。在另一实例中,杂环基包括4元单环。在另一实例中,杂环基包括5-6元单环。在一个实例中,杂环基包括0至3个双键。任何氮或硫杂原子可任选地被氧化(例如NO、SO、SO<sub>2</sub>),并且任何氮杂原子

可任选被季铵化(例如 $[\text{NR}_4]^+\text{Cl}^-$ 、 $[\text{NR}_4]^+\text{OH}^-$ )。实例性杂环基包括环氧乙烷基、氮杂环丙烷基、硫杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、1,2-二硫杂环丁烷基、1,3-二硫杂环丁烷基、吡咯烷基、二氢-1H-吡咯基、二氢呋喃基、四氢呋喃基、二氢噻吩基、四氢噻吩基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、1,1-二氧化-硫吗啉基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、六氢噻喃基、六氢嘧啶基、噁嗪烷基(oxazinanyl)、噻嗪基(thiazinanyl), 硫杂氧杂环己烷基(thioxanyl)、高哌嗪基、高哌啶基、氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧氮杂萘基、氧氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、1,4-二氮杂环庚烷基、二氮杂萘基、硫氮杂萘基、硫氮杂环庚烷基、四氢噻喃基、噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、1,1-二氧化异噻唑烷酮基、噁唑烷酮基、咪唑烷酮基、4,5,6,7-四氢[2H]吡唑基、四氢苯并咪唑基、4,5,6,7-四氢苯并[d]咪唑基、1,6-二咪唑[4,5-d]吡唑并[2,3-b]吡啶基、噻嗪基、噁嗪基、噻二嗪基、噁二嗪基、二噻嗪基、二噁嗪基、氧杂噻嗪基、硫杂三嗪基、氧杂三嗪基、二噻嗪基(dithiadiazinyl)、咪唑啉基、二氢嘧啶基、四氢嘧啶基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吡啶基、噻喃基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二噁烷基、1,3-二氧杂环戊烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、二噻烷基、二硫杂环戊烷基、嘧啶酮基、嘧啶二酮基、嘧啶-2,4-二酮基、哌嗪酮基、哌嗪二酮基、吡唑烷基咪唑啉基、3-氮杂二环[3.1.0]己烷基、3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷基、6-氮杂二环[3.1.1]庚烷基、3-氮杂二环[3.1.1]庚烷基、3-氮杂二环[4.1.0]庚烷基、氮杂二环[2.2.2]己烷基、2-氮杂二环[3.2.1]辛烷基、8-氮杂二环[3.2.1]辛烷基、2-氮杂二环[2.2.2]辛烷基、8-氮杂二环[2.2.2]辛烷基、7-氧杂二环[2.2.1]庚烷、氮杂螺[3.5]壬烷基、氮杂螺[2.5]辛烷基、氮杂螺[4.5]癸烷基、1-氮杂螺[4.5]癸-2-酮基、氮杂螺[5.5]十一烷基、四氢吡啶基、八氢吡啶基、四氢异吡啶基、四氢吡唑基、1,1-二氧化六氢噻喃基。含有硫或氧原子和一至三个氮原子的5元杂环基的实例为噻唑基,包括噻唑-2-基和噻唑-2-基N-氧化物;噻二唑基,包括1,3,4-噻二唑-5-基和1,2,4-噻二唑-5-基;噁唑基,例如噁唑-2-基;和噁二唑基,诸如1,3,4-噁二唑-5-基和1,2,4-噁二唑-5-基。含有2至4个氮原子的5元杂环基的实例包括咪唑基,诸如咪唑-2-基;三唑基,诸如1,3,4-三唑-5-基;1,2,3-三唑-5-基、1,2,4-三唑-5-基;和四唑基,诸如1H-四唑-5-基。苯并稠合的5元杂环基的实例为苯并噁唑-2-基、苯并噻唑-2-基和苯并咪唑-2-基。实例性6元杂环基含有一至三个氮原子和任选的硫或氧原子,例如吡啶基,诸如吡啶-3-基和吡啶-4-基;嘧啶基,诸如嘧啶-2-基和嘧啶-4-基;三嗪基,诸如1,3,4-三嗪-2-基和1,3,5-三嗪-4-基;哒嗪基,具体为哒嗪-3-基;和吡嗪基。其它实例性杂环基为吡啶N-氧化物和哒嗪N-氧化物及吡啶基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、哒嗪基和1,3,4-三嗪-2-基。

[0062] 本文使用的术语“部分不饱和”是指这样的环部分:在环原子之间包含至少一个双键或三键但环部分不是芳族的。

[0063] 本文使用的术语“抑制剂”是指以可测量的亲和力和活性结合并抑制PCAF的化合物。在某些实施方案中,抑制剂具有小于约20 $\mu\text{M}$ ,小于约1 $\mu\text{M}$ ,小于约500nM,小于约100nM或小于约10nM的 $\text{IC}_{50}$ 或结合常数。

[0064] 本文使用的术语“可测量的亲和力”和“可测量的抑制”是指(i)包含式I化合物或其组合和此类溴结构域,和(ii)在不存在所述化合物的情况下包含此类溴结构域的等效样品或其组合物之间溴结构域PCAF的活性(例如,降低对赖氨酸乙酰基识别染色质的识别)的可测量性降低。

[0065] “药学上可接受的盐”包括酸和碱加成盐。应当理解,当将本文中的化合物或实例显示为特定盐时,意欲涵盖相应的游离碱以及相应游离碱的其它盐(包括相应的游离碱的药学上可接受的盐)。

[0066] “药学上可接受的酸加成盐”是指保留游离碱的生物学效用和性质并且不具有生物学或其它不期望的效用和性质,与无机酸或有机酸形成的那些盐,所述无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸等,所述有机酸可选自脂族、环脂族、芳族、芳脂族、杂环、羧酸和磺酸类的有机酸,诸如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、天冬氨酸、抗坏血酸、谷氨酸、邻氨基苯甲酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、扑酸、苯基乙酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。

[0067] “药学上可接受的碱加成盐”包括衍生自钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等无机碱的那些。具体的碱加成盐是铵、钾、钠、钙和镁盐。衍生自药学上可接受的有机无毒碱的盐包括以下物质的盐:伯胺、仲胺和叔胺;经取代的胺,包括天然存在的经取代的胺、环胺和碱性离子交换树脂,诸如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二乙基氨基乙醇、氨丁三醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤、嘧啶、N-乙基嘧啶、聚胺树脂等等。具体的有机无毒碱为异丙胺、二乙胺、乙醇胺、氨丁三醇、二环己胺、胆碱和咖啡因。

[0068] 术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指具有不同能量的结构异构体,其经由低能量屏障相互转化。举例而言,质子互变异构体(也称为质子移变互变异构体)包括经由质子迁移的相互转化,诸如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化。价态互变异构体包括通过重组一些键合电子的相互转化。

[0069] “溶剂化物”是指一种或多种溶剂分子和本发明化合物的缔合物或络合物。溶剂的实例包括水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺。术语“水合物”是指溶剂分子是水的络合物。

[0070] “治疗有效量”是指(i)治疗特定疾病、病状或病症,(ii)减轻、改善或消除特定疾病、病状或病症的一种或多种症状,或(iii)延迟本文所述的特定疾病、病状或病症的一种或多种症状的发作的本发明化合物的量。在癌症的情况下,药物的治疗有效量可减少癌细胞的数量;减少肿瘤大小;抑制(即,在一定程度上减慢并优选停止)癌细胞浸润到外周器官中;抑制(即,在一定程度上减慢并优选停止)肿瘤转移;在一定程度上抑制肿瘤生长;和/或在一定程度上减轻一种或多种与癌症相关的症状。对于癌症治疗,例如可通过评估疾病进展时间(TTP)和/或确定响应率(RR)来测量效力。在免疫学病症的情况下,治疗有效量为足以减轻或缓解过敏性病症、自身免疫性和/或炎症疾病的症状或急性炎症反应的量(例如,哮喘)的量。

[0071] “治疗(Treatment)”(和变型诸如“治疗(treat)”或“治疗(treating)”)的变化是指试图改变被治疗的个体或细胞的自然过程,并且可用于预防或在临床病理过程中实施的临床干预。治疗的期望效果包括以下一种或多种:预防疾病的复发;减轻症状;减轻疾病的任何直接或间接病理后果;疾病状态稳定(即不恶化);防止转移;降低疾病进展的速度;改善或缓解疾病状态;如果不接受治疗和缓解或改善预后,则与预期的生存期相比延长生存期。在某些实施方案中,式I化合物用于延迟疾病或病症的发展或减缓疾病或病症的进展。



那些需要治疗的个体包括那些已经患有所述病状或病症的患者,以及那些易患有所述病状或病症的个体(例如,通过遗传突变或基因或蛋白质的异常表达)。

[0072] “PCAF溴结构域抑制剂”是指结合PCAF溴结构域并抑制和/或降低PCAF生物活性的化合物。在一些实施方案中,PCAF溴结构域抑制剂主要通过和PCAF溴结构域的接触和/或相互作用(例如,单独地)结合PCAF。在一些实施方案中,PCAF溴结构域抑制剂基本上或完全抑制PCAF的生物学活性。在一些实施方案中,生物学活性为PCAF的溴结构域与染色质(例如与DNA相关的组蛋白)和/或另一乙酰化蛋白的结合。

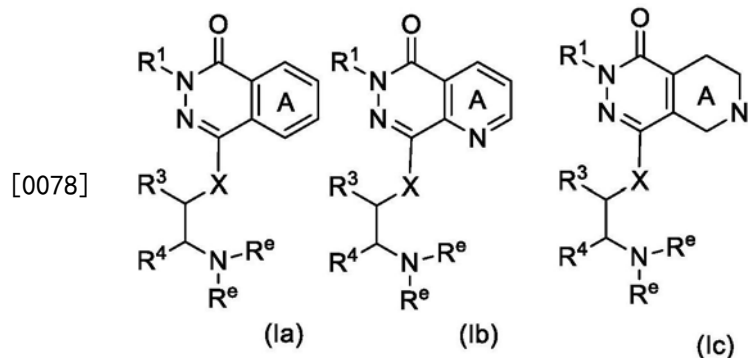
[0073] 本文使用的术语“PCAF”和“P300/CBP相关因子”、“K(赖氨酸)乙酰转移酶2B”、“KAT2B”、“组蛋白乙酰化酶PCAF”、“组蛋白乙酰转移酶PCAF”、“赖氨酸乙酰转移酶2B”、“P/CAF”、“EC2.3.1.48”、“CAF”、“CREBBP相关因子”和“组蛋白乙酰转移酶KAT2B”可互换使用,并且是指来自任何脊椎动物来源的任何天然PCAF,包括哺乳动物诸如灵长类动物(例如人类)和啮齿动物(例如小鼠和大鼠),除非另有说明。该术语涵盖“全长”未处理的PCAF以及来自在细胞中处理产生的任何形式的PCAF。该术语还包括PCAF的天然存在的变体,例如剪接变体或等位基因变体。

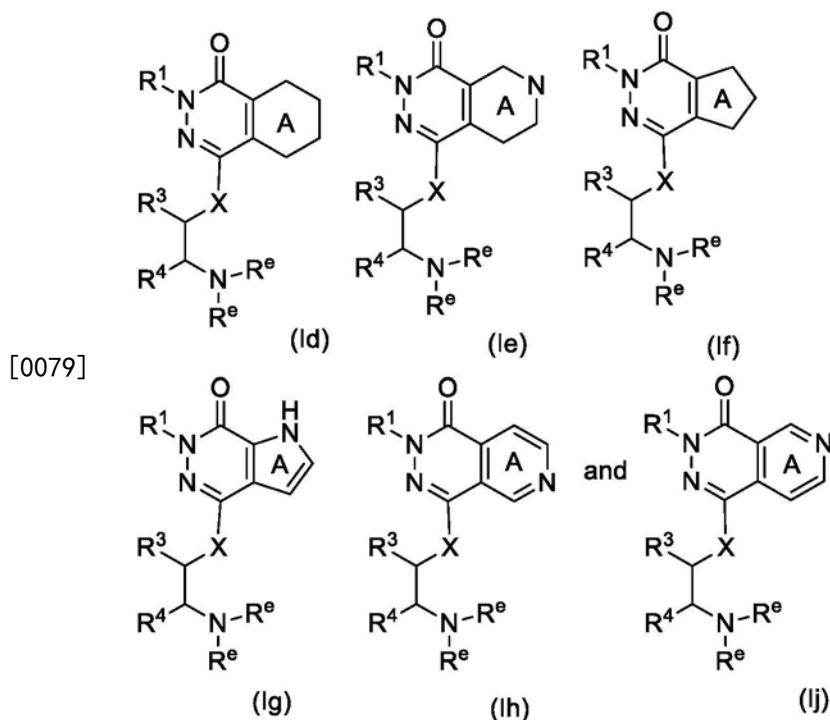
[0074] 术语GCN5包括GCN5L2、PCAF-b、KAT2A、STAF97等。

[0075] 本文使用的“一”或“一个”意指一个或多个,除非另有明确说明。本文使用的“另一”意指至少另一个或更多个。

[0076] 示例性变量

[0077] 在一个实施方案中,式(I)化合物具有选自式I(a-j)的式:





[0080] 其中环A任选取代有一个或多个独立选自以下的基团： $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基、杂环基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^d)_2$ 、 $-O-R^d$ 、 $-S-R^d$ 、 $-O-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-O-R^d$ 、 $-S(O)-R^d$ 、 $-S(O)_2-R^d$ 、 $-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-N(R^d)-C(O)-R^d$ 、 $-N(R^d)-S(O)-R^d$ 和 $-N(R^d)-S(O)_2-R^d$ ，其中任意 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基和杂环基任选取代有一个或多个独立选自以下的基团：氧代、卤素、 $-NO_2$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^d)_2$ 、 $-O-R^d$ 、 $-S-R^d$ 、 $-O-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-O-R^d$ 、 $-S(O)-R^d$ 、 $-S(O)_2-R^d$ 、 $-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-N(R^d)-C(O)-R^d$ 、 $-N(R^d)-S(O)-R^d$ 、 $-N(R^d)-S(O)_2-R^d$ ；

[0081] 及其盐。

[0082] 在另一实施方案中，环A任选取代有一个或多个独立选自以下的基团： $C_{1-6}$ 烷基、苯基、卤素和 $-O-R^d$ ，其中任意 $C_{1-6}$ 烷基和苯基任选取代有一个或多个基团独立选自卤素。

[0083] 在另一实施方案中，环A任选取代有一个或多个独立选自以下的基团：甲氧基、4-氯苯基、氟和甲基。

[0084] 在另一实施方案中， $R^1$ 为 $C_{1-6}$ 烷基，其任选取代有一个或多个独立选自以下的基团：氧代、卤素、氨基、羟基和 $C_{1-6}$ 烷氧基。

[0085] 在另一实施方案中， $R^1$ 为甲基或乙基。

[0086] 在另一实施方案中，X为O或S。

[0087] 在另一实施方案中，X为N(H)。

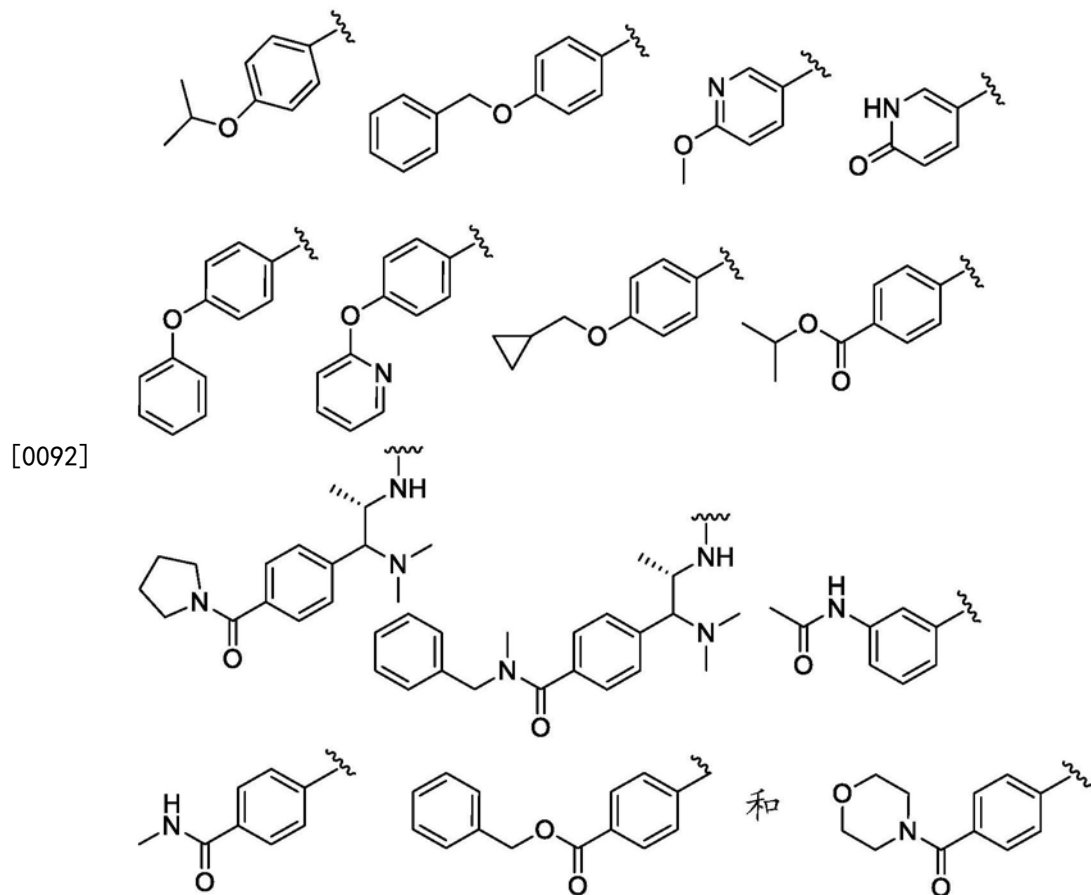
[0088] 在另一实施方案中， $R^3$ 为氢或 $C_{1-6}$ 烷基。

[0089] 在另一实施方案中， $R^3$ 为氢、甲基或乙基。

[0090] 在另一实施方案中， $R^4$ 为氢、 $C_{1-6}$ 烷基、碳环基或杂环基，其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、碳环基和杂环基任选取代有一个或多个基团 $R^b$ 。

[0091] 在另一实施方案中， $R^4$ 选自H、苯基、甲基、乙基、环己基、4-氟苯基、4-甲氧基苯基、4-氯苯基、1-甲基三唑-4-基、1-苯基吡唑-4-基、1-甲基吡唑-4-基、吡啶-3-基、4-(苯基磺

酰基) 苯基、4-羟基苯基、4-(甲氧基羰基) 苯基、2-氯苯基、2-氟苯基、4-羧基苯基、



[0093] 在另一实施方案中, R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>与它们所连接的原子一起形成碳环基或杂环基, 所述碳环基或杂环基任选取代有一个或多个基团R<sup>b</sup>。

[0094] 在另一实施方案中, R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>与它们所连接的原子一起形成选自以下的碳环基或杂环基: 环己烷基团、环戊烷基团、哌啶基团和茚满基团, 所述碳环基或杂环基任选取代有一个或多个基团R<sup>b</sup>。

[0095] 在另一实施方案中,一个R<sup>e</sup>与R<sup>3</sup>和它们所连接的原子一起形成的杂环基;任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基和C<sub>1-6</sub>烷氧基,其中每个C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基和C<sub>1-6</sub>烷氧基任选取代有一个或多个基团独立选自氧代、卤素、氨基、羟基、C<sub>1-6</sub>烷氧基和碳环基。

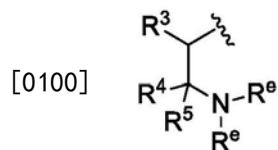
[0096] 在另一实施方案中,一个R<sup>e</sup>与R<sup>3</sup>和它们所连接的原子一起形成氮杂环丁烷环,所述环任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基和C<sub>1-6</sub>烷氧基,其中每个C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基和C<sub>1-6</sub>烷氧基任选取代有一个或多个基团独立选自氧代、卤素、氨基、羟基、C<sub>1-6</sub>烷氧基和碳环基。

[0097] 在另一实施方案中,一个R<sup>e</sup>与R<sup>4</sup>和它们所连接的原子一起形成的杂环基;任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基和C<sub>1-6</sub>烷氧基,其中每个C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基和C<sub>1-6</sub>烷氧基任选取代有一个或多个基团独立选自氧代、卤素、氨基、羟基、C<sub>1-6</sub>烷氧基和碳环基。

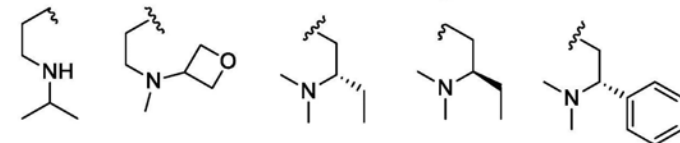
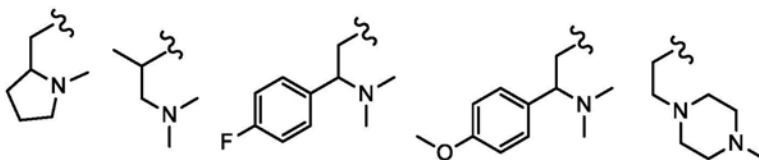
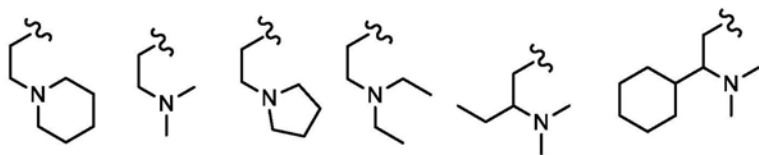
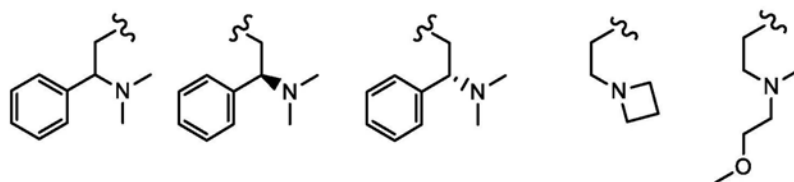
[0098] 在另一实施方案中,一个R<sup>e</sup>与R<sup>4</sup>和它们所连接的原子一起形成选自吡咯烷基团、哌啶基团和氮杂环庚烷基团的杂环基,所述杂环基任选取代有一个或多个独立选自以下的基

团: C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基和C<sub>1-6</sub>烷氧基, 其中每个C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基和C<sub>1-6</sub>烷氧基任选取代有一个或多个基团独立选自氧代、卤素、氨基、羟基、C<sub>1-6</sub>烷氧基和碳环基。

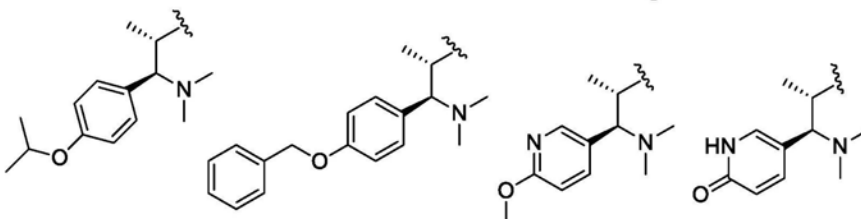
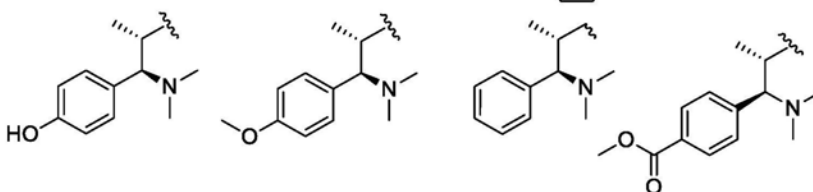
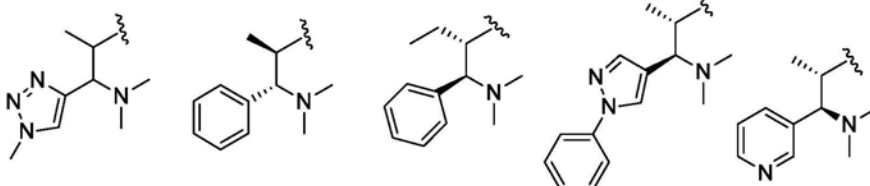
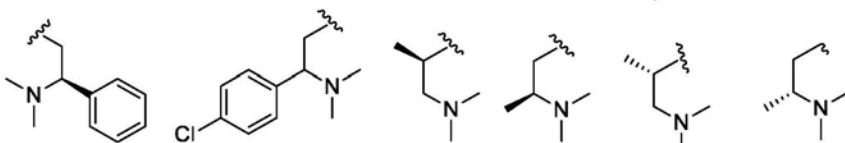
[0099] 在另一实施方案中, 所述基团:

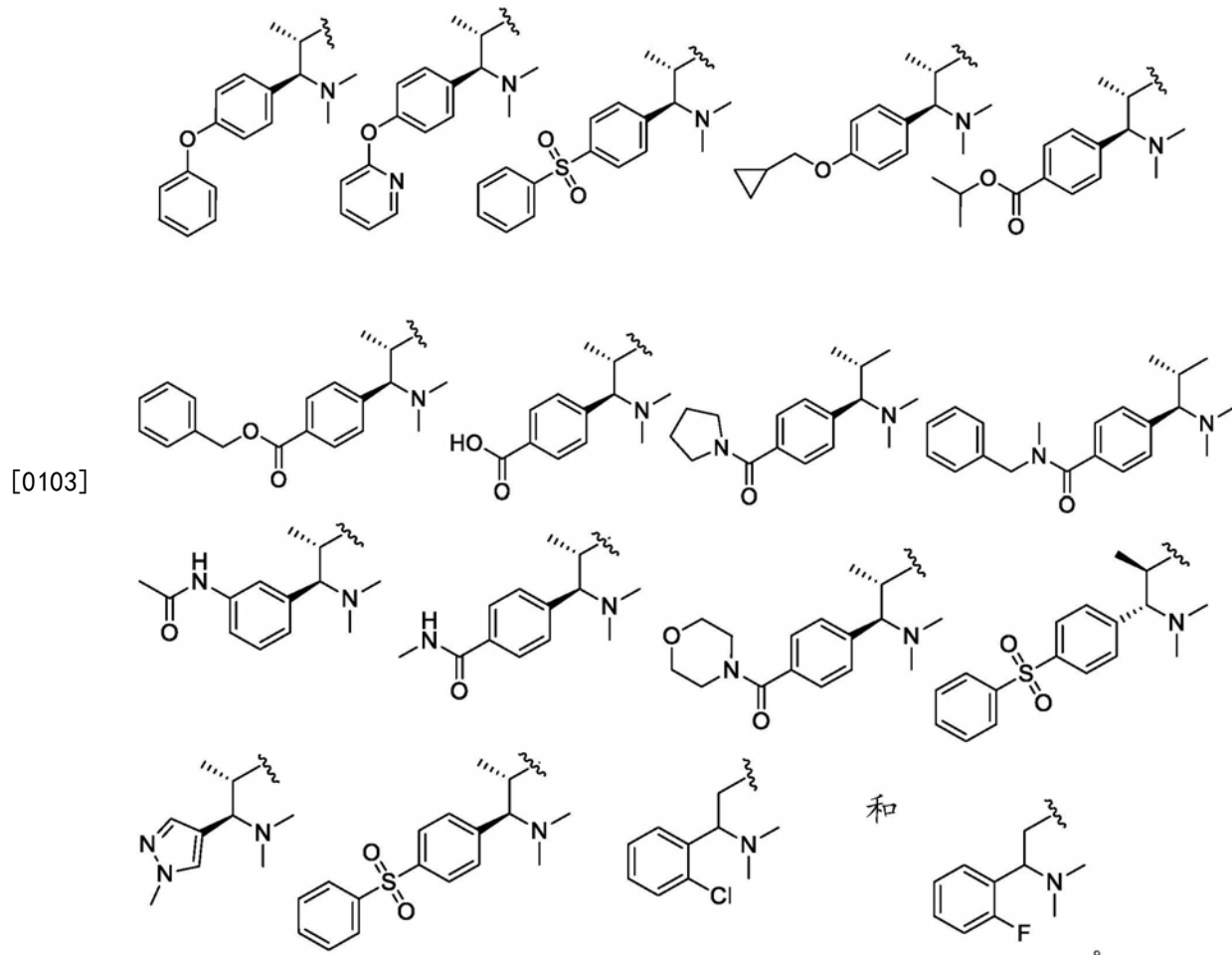


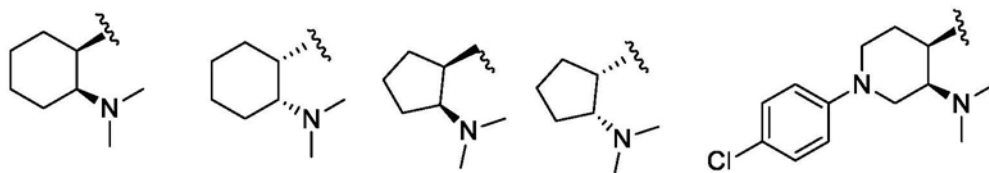
[0101] 选自:



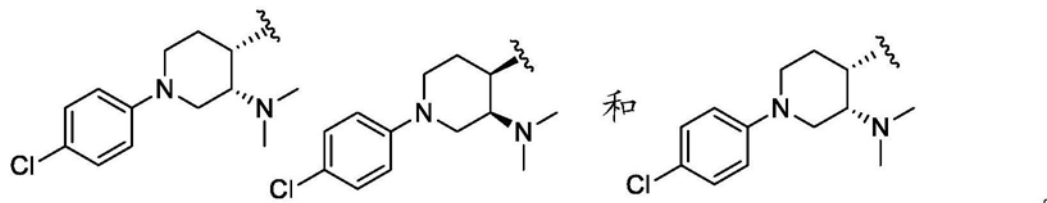
[0102]



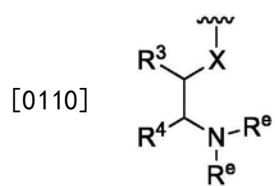




[0108]

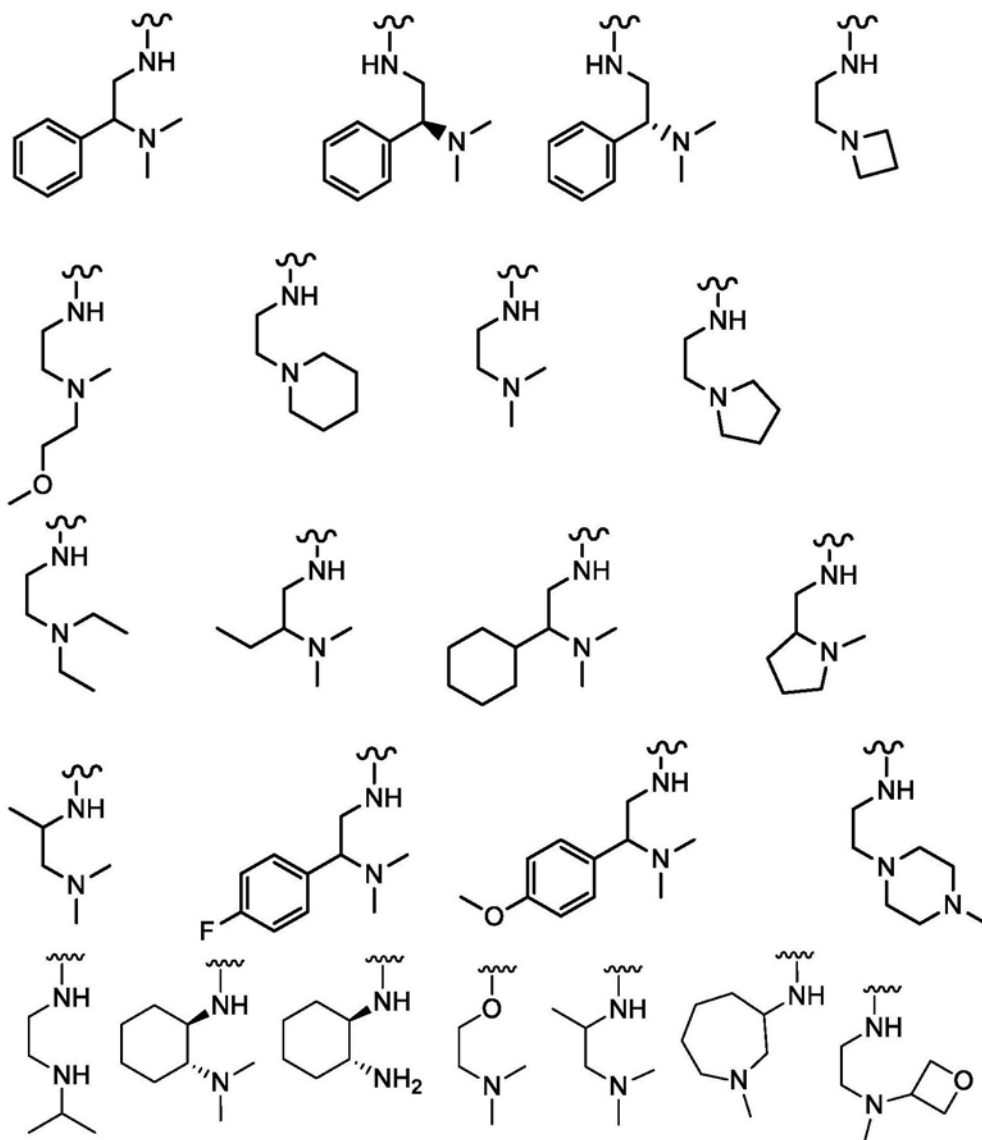


[0109] 在另一实施方案中,所述基团:

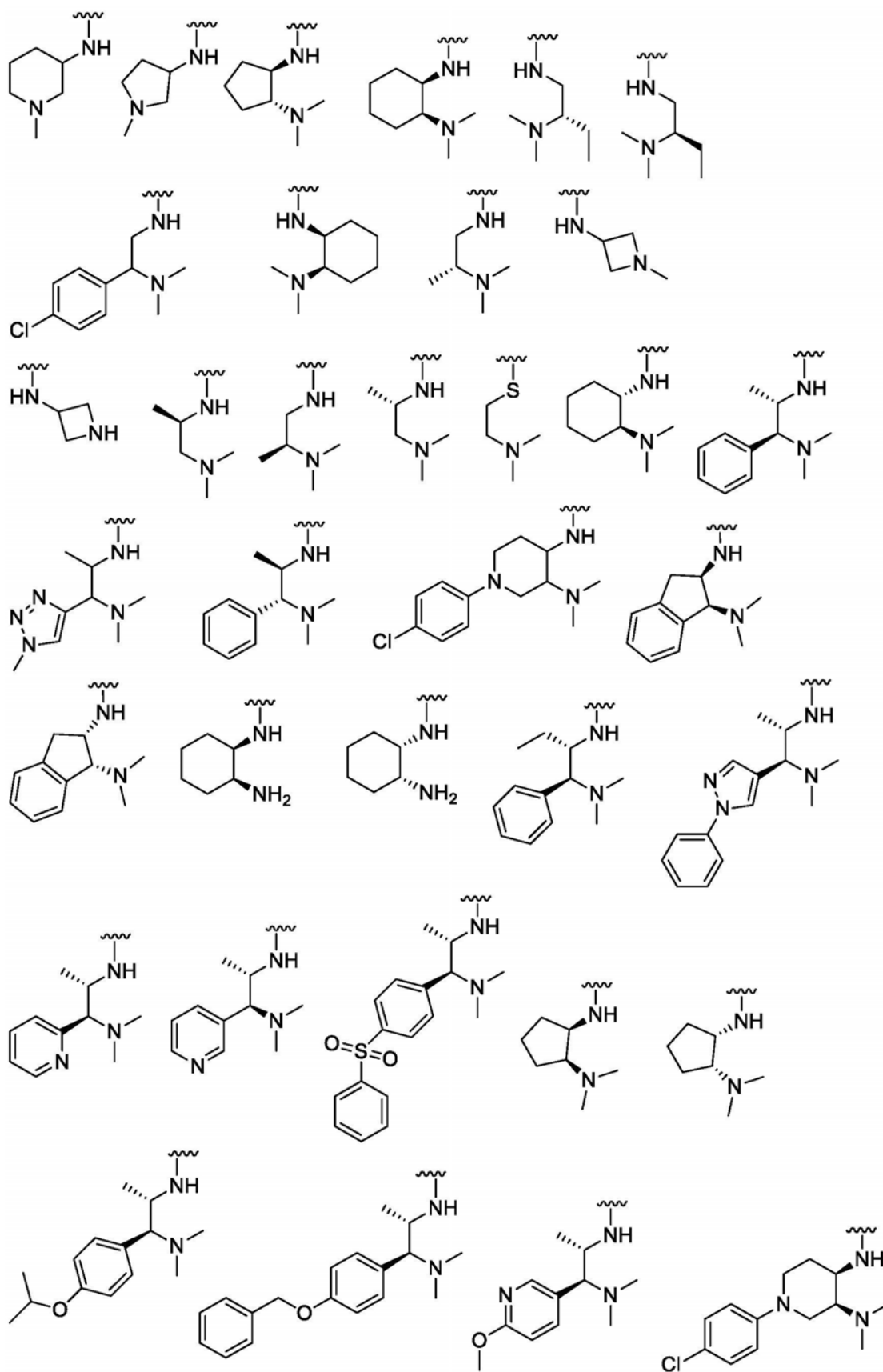


[0111] 选自:

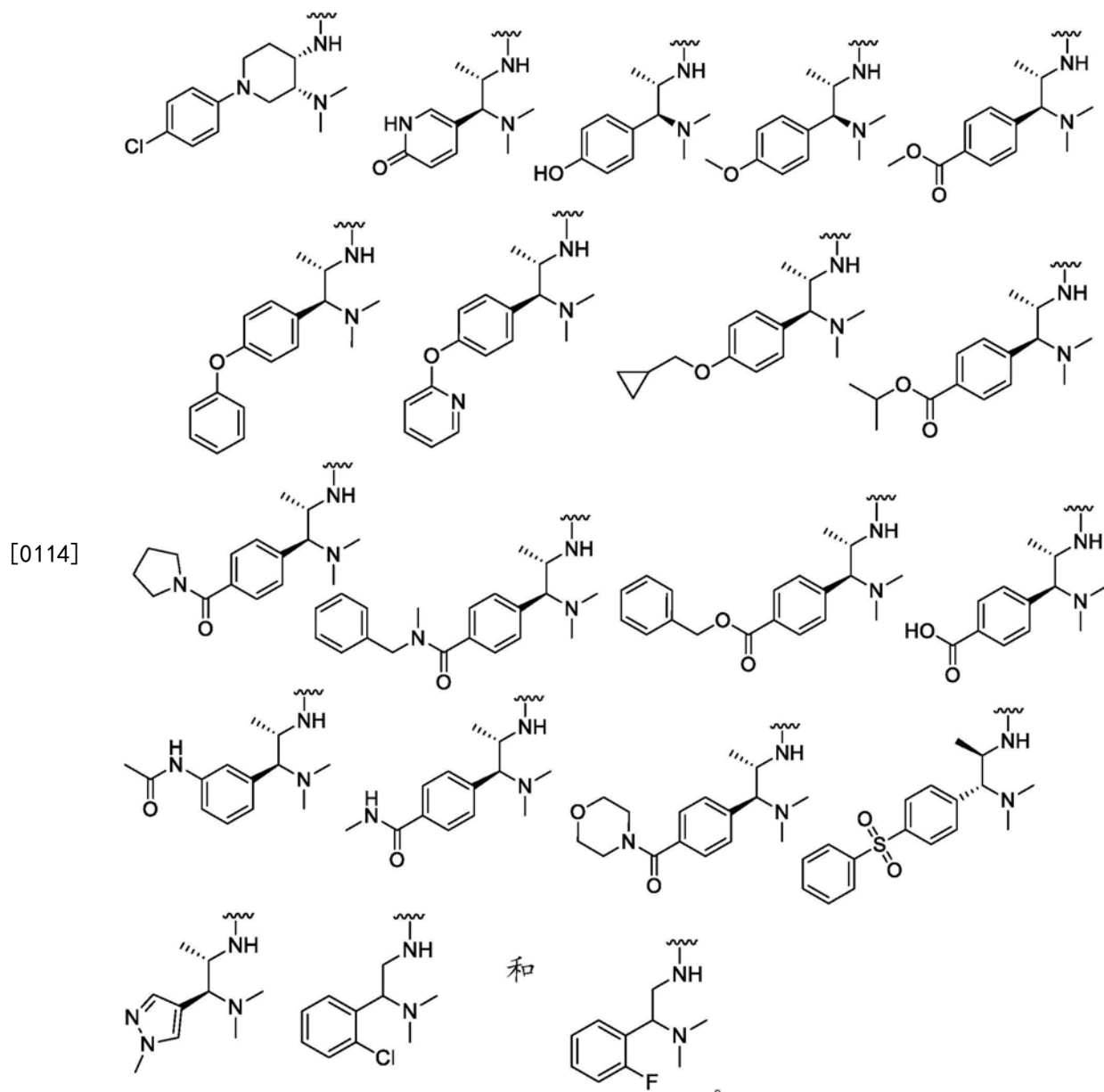
[0112]



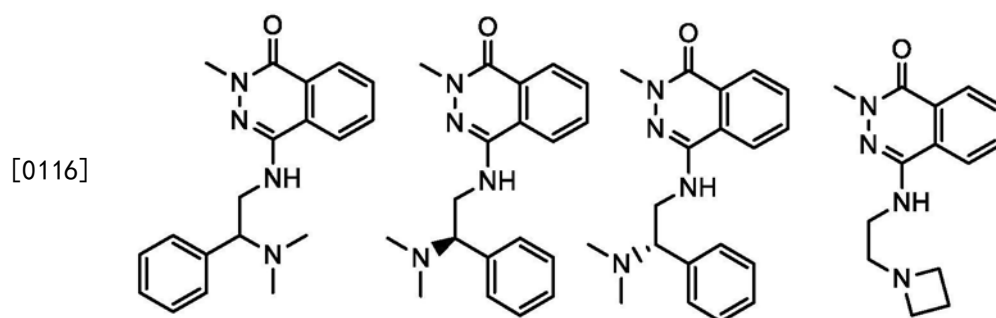
[0113]



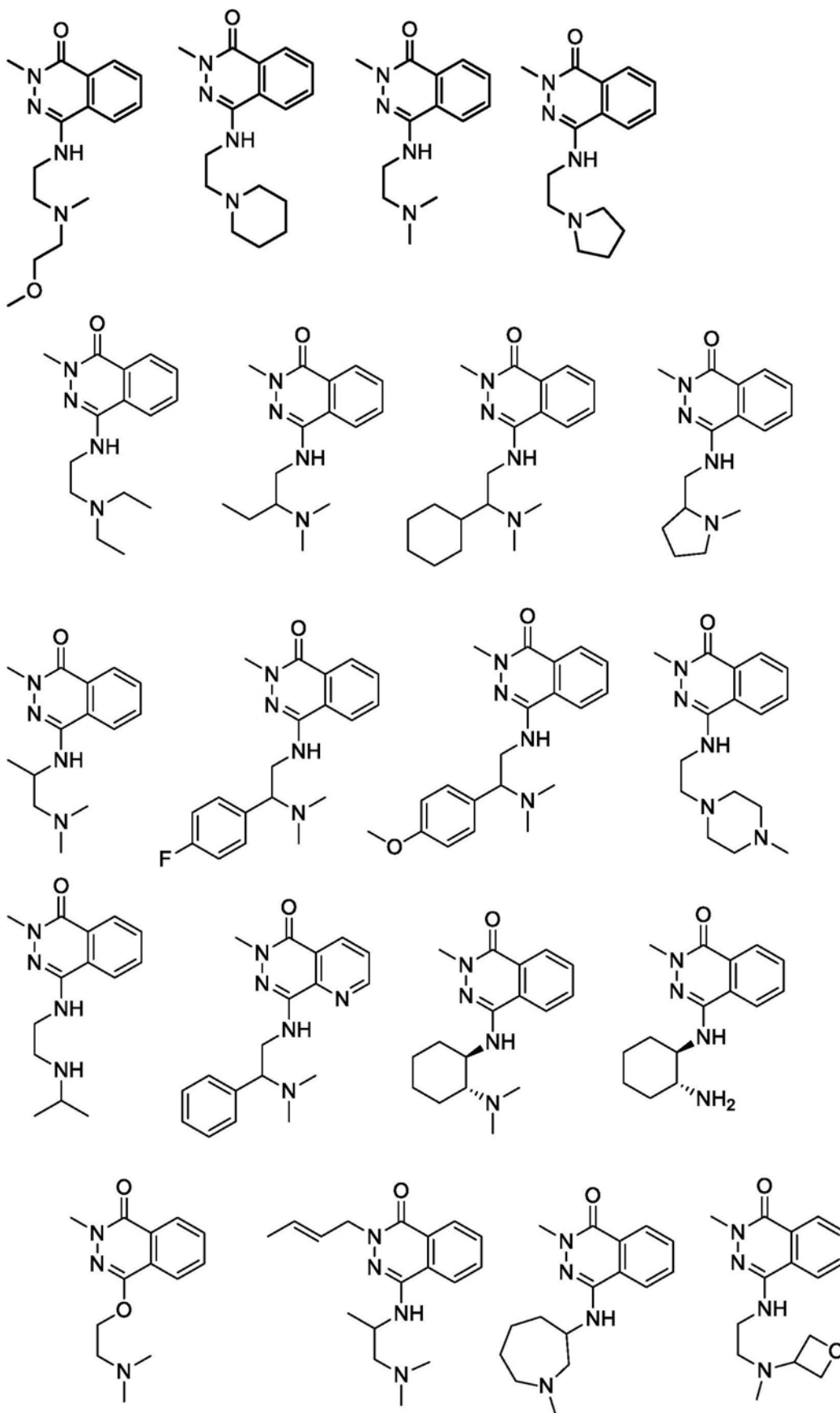


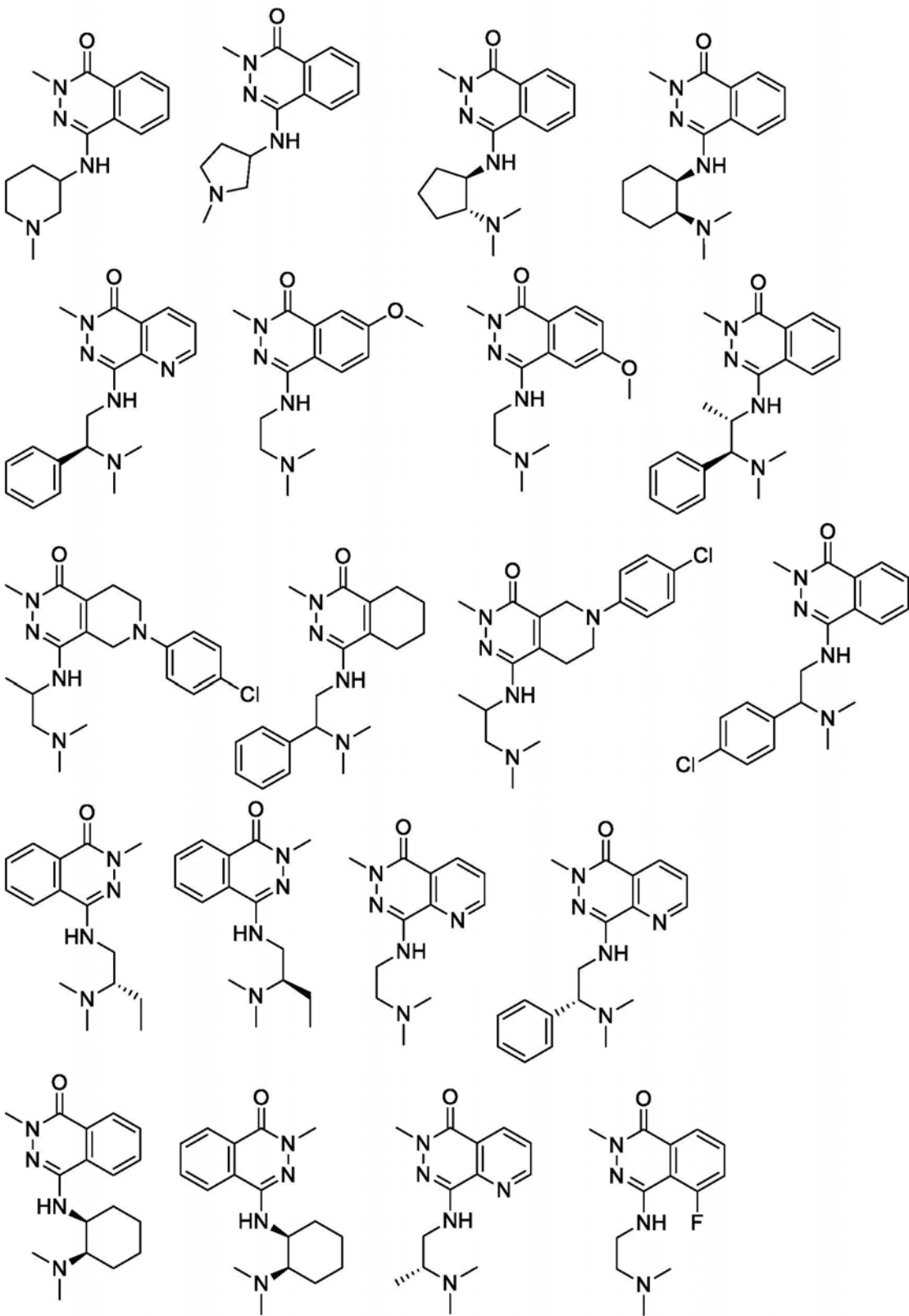


[0115] 在另一实施方案中,所述化合物选自:

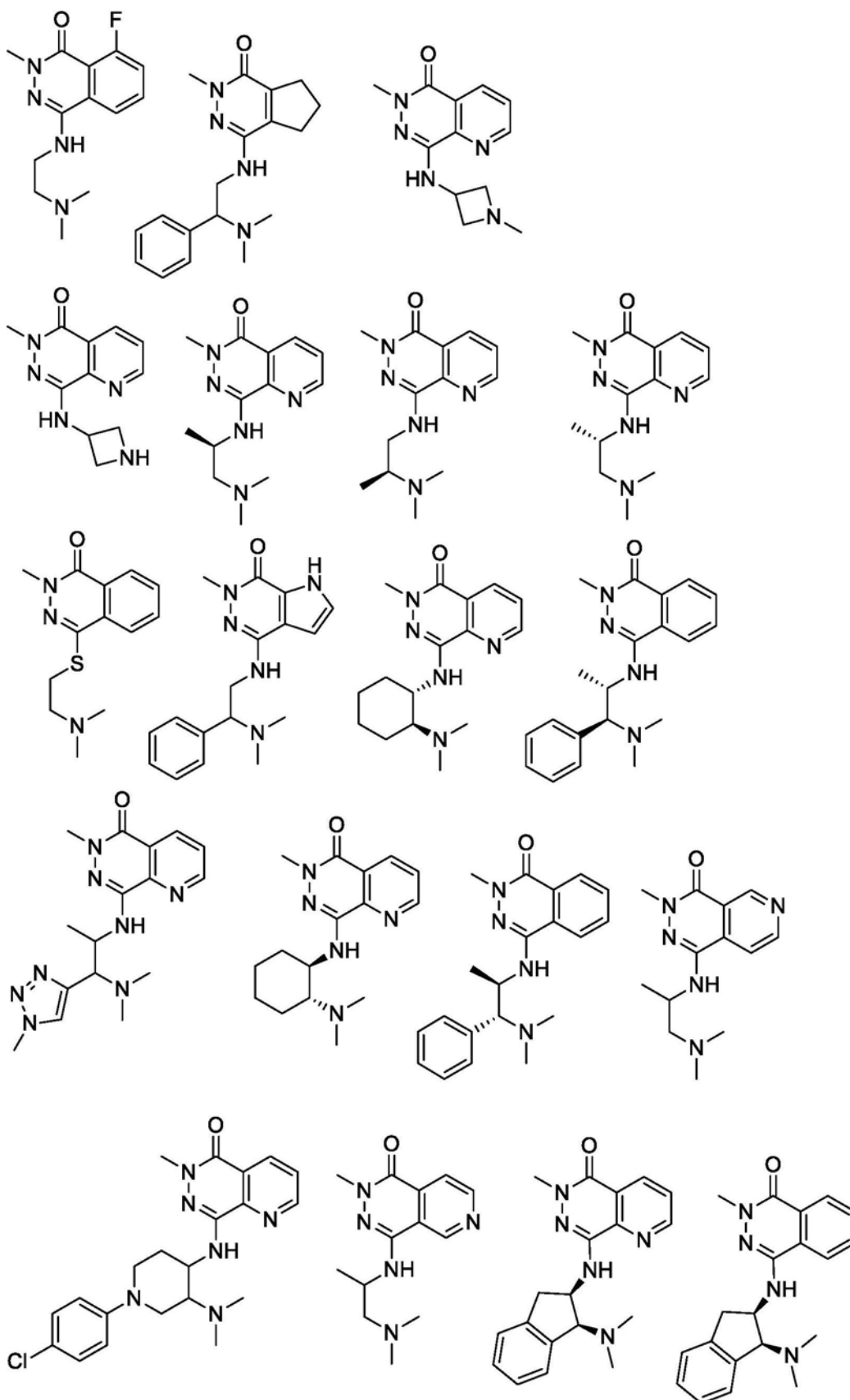


[0117]

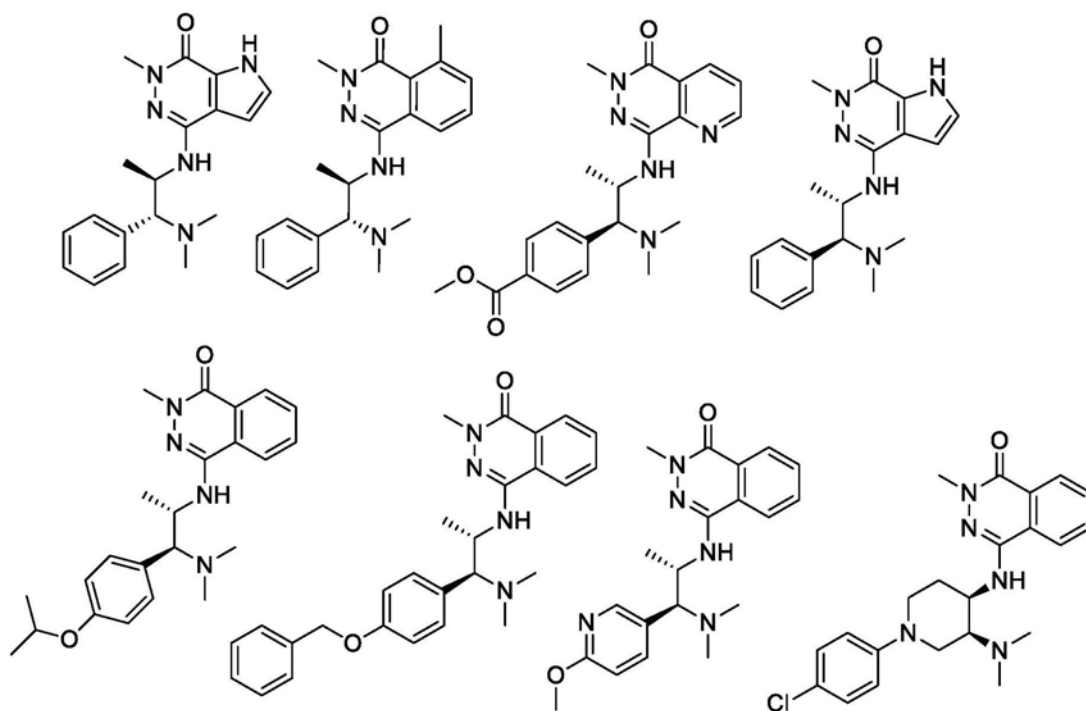




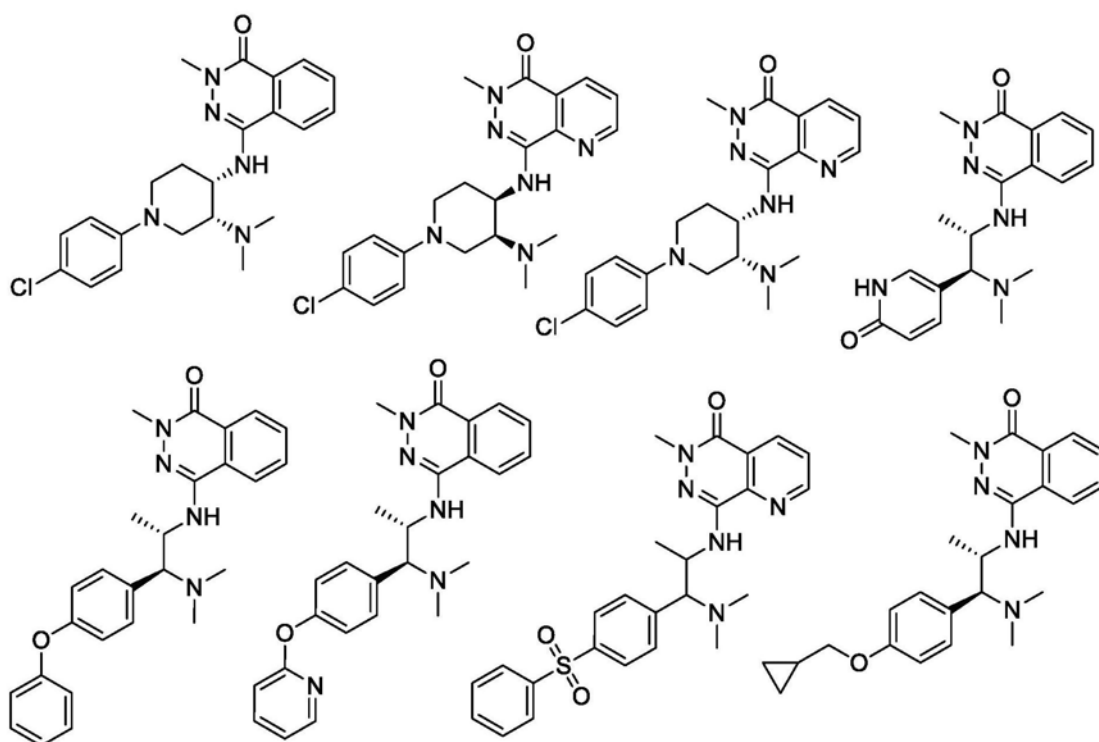
[0119]

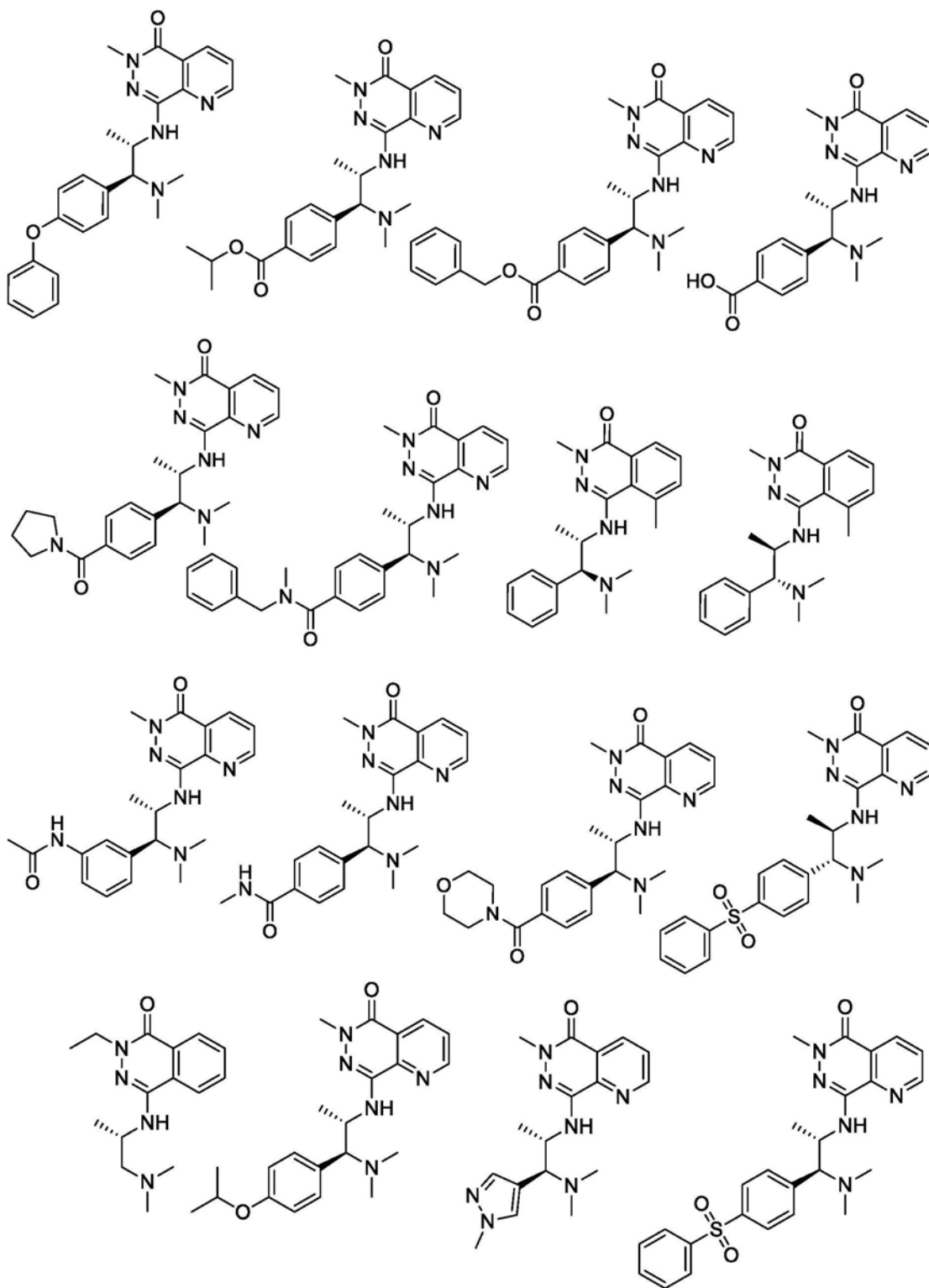


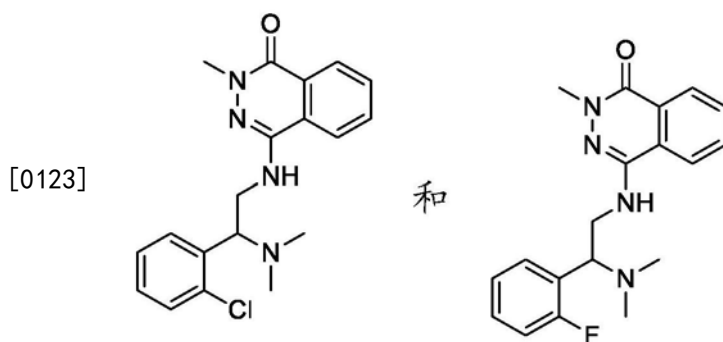




[0121]







[0124] 及其盐。

[0125] 在某些实施方案中,式(I)化合物为本文实施例所述的混合物或其游离碱或盐。

[0126] 用途、制剂和施用

[0127] 药学上可接受的组合物

[0128] 另一方面包括药物组合物,其包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,所述组合物还包含药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。在另一实施方案中,所述组合物还包含有效地可测量地抑制PCAF的溴结构域的量的化合物。在某些实施方案中,将组合物配制用于施用至有需要的患者。

[0129] 本文使用的术语“患者”或“个体”是指动物,诸如哺乳动物,诸如人。在一个实施方案中,患者或个人是指人。

[0130] 术语“药学上可接受的载体、佐剂或媒介物”是指不破坏用其配制的化合物的药理学活性的无毒载体、佐剂或媒介物。可用于本发明组合物的药学上可接受的载体、佐剂或媒介物包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白诸如人血清白蛋白、缓冲物质诸如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质,诸如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁,聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0131] 包含式I化合物或其盐的组合物可口服、肠胃外、通过吸入喷雾、局部、经皮、经直肠、经鼻、含服、舌下、经阴道、腹膜内、肺内、皮内、硬膜外或经由植入的储库施用。本文使用的术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、脑内和颅内注射或输注技术。

[0132] 在一个实施方案中,将包含式I化合物或其盐的组合物配制用于口服施用的固体剂型。用于口服施用的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在某些实施方案中,式(I)化合物或其盐的固体口服剂型还包含包含以下一种或多种:(i) 惰性、药学上可接受的赋形剂或载体,诸如柠檬酸钠或磷酸二钙;和(ii) 填充剂或增量剂,诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇或硅酸;(iii) 粘合剂,诸如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖或阿拉伯胶;(iv) 保湿剂,诸如甘油;(v) 崩解剂,诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐或碳酸钠;(vi) 溶剂阻断剂,诸如石蜡;(vii) 吸收促进剂,诸如季铵盐;(viii) 润湿剂,诸如鲸蜡醇或单硬脂酸甘油酯;(ix) 吸收剂,诸如高岭土或膨润土;和(x) 润滑剂,诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、聚乙二醇或月桂基硫酸钠。在某些实施方案中,将固体口服剂型配制为胶囊、片剂或丸剂。在某些实施方案中,固体口服剂型还包含缓冲剂。在某些实施方案中,用于固体口服剂型的此类组合物可配制为包含一种或多种赋形



剂诸如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)、聚乙二醇等的软和硬填充明胶胶囊中的填充剂。

[0133] 在某些实施方案中,包含式I化合物或其盐的组合物的片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂任选地包含包衣或壳,诸如肠溶衣,它们可任选地包含遮光剂,并且还可呈组合物形式,其可仅在或优选在肠道的某一部分中任选以延迟的方式释放活性成分。包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡,其也可使用诸如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)的赋形剂以及高分子量的聚乙二醇等作为软和硬填充的明胶胶囊中的填充剂。

[0134] 在另一实施方案中,组合物包含微胶囊化的(I)化合物或其盐,并且任选地还包含一种或多种赋形剂。

[0135] 在另一实施方案中,组合物包含含有口服施用的式I化合物或其盐的液体剂量制剂,并且任选地还包含一种或多种药学上可接受的乳剂、微乳液、溶液剂、混悬液、糖浆剂和酏剂。在某些实施方案中,液体剂型任选地还包含一种或多种惰性稀释剂诸如水或其它溶剂;增溶剂和乳化剂诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苧醇、苯甲酸苧酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(具体为棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇或脱水山梨糖醇的脂肪酸酯及其混合物。在某些实施方案中,液体口服组合物任选地还包含一种或多种佐剂,诸如润湿剂、混悬剂、增甜剂、矫味剂和芳香剂。

[0136] 可注射制剂,例如无菌可注射水性或油性混悬液可根据已知技术使用合适的分散剂或润湿剂和混悬剂配制。无菌可注射制剂还可为无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、混悬液或乳液,例如作为于1,3-丁二醇中的溶液。可使用的可接受的媒介物和溶剂为水、林格氏溶液,U.S.P.和等渗氯化钠溶液。另外,无菌不挥发性油通常用作溶剂或混悬介质。为此,可使用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,脂肪酸诸如油酸可用于制备注射剂。

[0137] 可注射制剂可例如通过细菌滞留过滤器过滤或通过掺入呈无菌固体组合物形式的灭菌剂(其在使用前可溶解或分散在无菌水或其它无菌可注射介质中)进行灭菌。

[0138] 为了延长一种式(I)化合物的作用,通常希望减缓化合物从皮下或肌肉注射的吸收。这可通过使用具有差的水溶性的结晶性或无定形材料的液体混悬液来实现。然后化合物的吸收速率取决于其溶解速率,其依次取决于晶体尺寸和结晶形式。可选择地,肠胃外施用的化合物形式的延迟吸收通过将化合物溶解或混悬于油媒介物中来实现。通过在可生物降解的聚合物诸如聚丙交酯-聚乙交酯中形成化合物的微胶囊基质来制备可注射的贮库形式。取决于化合物与聚合物的比例和所使用的具体聚合物的性质,可控制化合物释放的速率。其它可生物降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。贮库注射制剂也通过将化合物包埋在与身体组织相容的脂质体或微乳液中来制备。

[0139] 在某些实施方案中,将用于直肠或阴道施用的组合物配制成栓剂,其可如下制备:使式(I)化合物或其盐与合适的无刺激性赋形剂或载体诸如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡例如那些在环境温度是固体但在体温是液体并因此在直肠或阴道腔中熔化并释放式(I)化合物的那些混合。

[0140] 用于局部或透皮施用式(I)化合物的实例剂型包括软膏剂、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶剂、粉剂、溶液剂、喷雾剂、吸入剂或贴剂。式(I)化合物或其盐在无菌条件下与药学上可接

受的载体,以及任选的防腐剂或缓冲剂混合。另外的制剂实例包括眼用制剂、滴耳剂、滴眼剂、透皮贴剂。透皮剂型可如下制备:将式(I)化合物或其盐溶解或分配于介质中,例如乙醇或二甲基亚砷。吸收增强剂也可用于增加化合物通过皮肤的通量。速率可通过提供速率控制膜或通过化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制。

[0141] 使用苜醇或其它合适的防腐剂、用于提高生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其它常规的增溶剂或分散剂,可将式(I)化合物或其盐的鼻气雾剂或吸入制剂制备成盐水溶液。

[0142] 在某些实施方案中,药物组合物可与或不与食物一起施用。在某些实施方案中,药学上可接受的组合物不与食物一起施用。在某些实施方案中,本发明的药学上可接受的组合物与食物一起施用。

[0143] 任何特定患者的具体剂量和治疗方案将取决于多种因素,包括年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、排泄速率、药物联用、治疗医师的判断和正在治疗的具体疾病的严重程度。组合物中所提供的式I化合物或其盐的量还将取决于组合物中的具体化合物。

[0144] 在一个实施方案中,每剂量肠胃外施用的本发明化合物的治疗有效量将在每天约0.01-100mg/kg患者体重,或者约0.1-20mg/kg患者体重的范围内,其中所使用的化合物的典型初始范围为0.3至15mg/kg/天。在另一实施方案中,口服单位剂型诸如片剂和胶囊剂含有约5至约100mg本发明化合物。

[0145] 例如片剂口服剂型包含约2mg、5mg、25mg、50mg、100mg、250mg或500mg式(I)化合物或其盐,并且还包含约5-30mg无水乳糖,约5-40mg交联羧甲纤维素钠、约5-30mg聚乙烯吡咯烷酮(PVP) K30和约1-10mg硬脂酸镁。配制片剂的方法包括将粉末状成分混合在一起并进一步与PVP溶液混合。可将所得组合物干燥,造粒,与硬脂酸镁混合,并使用常规设备压制成片剂形式。气溶胶制剂的实例可如下制备:将约2-500mg式I化合物或其盐溶解于合适的缓冲溶液,例如磷酸盐缓冲液,并且(如果需要)添加增稠剂,例如盐诸如氯化钠。该溶液可被过滤,例如使用0.2微米过滤器,以去除杂质和污染物。

[0146] 化合物和药学上可接受的组合物的用途

[0147] 另一方面包括式(I)化合物或其盐用于(体外或体内)抑制PCAF的溴结构域的用途。

[0148] 另一实施方案包括治疗动物(例如,哺乳动物诸如人)中PCAF介导的病症的方法,包括向所述动物施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。PCAF介导的病症包括但不限于本文所述的那些病症。

[0149] 另一方面包括(I)化合物或其盐用于(体外或体内)抑制GCN5的溴结构域的用途。

[0150] 另一实施方案包括治疗动物(例如,哺乳动物诸如人)中GCN5介导的病症的方法,包括向所述动物施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0151] 另一实施方案包括动物(例如,哺乳动物诸如人)中增加包括细胞毒剂的癌症治疗的功效的方法,包括向所述动物施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0152] 另一实施方案包括动物(例如,哺乳动物诸如人)中延迟或防止癌症对细胞毒性剂发展抗性的方法,包括向所述动物施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0153] 另一实施方案包括延长动物(例如,哺乳动物诸如人)中对癌症疗法的响应持续时

间的方法,包括对经历癌症疗法的动物施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中当施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐时,对癌症疗法的响应持续时间,比不存在施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐的情况下对癌症疗法的响应持续时间延长。

[0154] 另一实施方案包括在个体中治疗癌症的方法,包括向所述个体施用(a)式(I)化合物或其药学上可接受的盐,和(b)细胞毒性剂。在一个实施方案中,所述细胞毒性剂选自抗微管剂、铂配位络合物、烷化剂、抗生素、拓扑异构酶II抑制剂、抗代谢物、拓扑异构酶I抑制剂、激素和激素类似物、信号转导途径抑制剂、非受体酪氨酸激酶血管生成抑制剂、免疫治疗剂、促凋亡剂、LDH-A抑制剂、脂肪酸生物合成抑制剂、细胞周期信号传导抑制剂、HDAC抑制剂、蛋白酶体抑制剂和癌症代谢抑制剂。在一个实施方案中,所述细胞毒性剂为紫杉烷。在一个实施方案中,所述紫杉烷为紫杉醇或多西紫杉醇。在一个实施方案中,所述细胞毒性剂为铂剂。在一个实施方案中,所述细胞毒性剂为EGFR的拮抗剂。在一个实施方案中,所述EGFR的拮抗剂为N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺或其药学上可接受的盐(例如,厄洛替尼(erlotinib))。在一个实施方案中,所述细胞毒性剂为RAF抑制剂。在一个实施方案中,所述RAF抑制剂为BRAF或CRAF抑制剂。在一个实施方案中,所述RAF抑制剂为威罗菲尼(vemurafenib)。在一个实施方案中,所述细胞毒性剂为PI3K抑制剂。

[0155] 在某些实施方案中,治疗可在一个或多个症状发展之后施用。在其它实施方案中,治疗可在没有症状的情况下施用。例如,治疗可在症状发作之前(例如,鉴于症状的历史和/或鉴于遗传或其它易感因素)向敏感个体施用。症状解决后也可继续治疗,例如以预防或延迟复发。

[0156] PCAF介导的病症

[0157] “PCAF介导的病症”特征在于PCAF参与病症的起始、一种或多种症状或疾病标志物的表现、严重程度或进展。

[0158] PCAF介导的病症包括癌症,其包括但不限于听神经瘤、急性白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病、急性T细胞性白血病、雄激素应答性前列腺癌、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、脑癌、乳腺癌、支气管癌、子宫颈癌、软骨肉瘤、脊索瘤、绒毛膜癌、慢性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、囊腺癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、耐药性乳腺癌、异常增殖性变化、胚胎癌、子宫内膜癌、内皮肉瘤、室管膜瘤、上皮癌、红白血病、食管癌、雌激素受体阳性乳腺癌、原发性血小板增多症、尤因氏肿瘤、纤维肉瘤、滤泡淋巴瘤、胃癌、生殖细胞睾丸癌、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤、胶质肉瘤、重链疾病、头颈癌、成血管细胞瘤、肝癌、肝细胞癌、激素不敏感性前列腺癌、平滑肌肉瘤、白血病、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴细胞性白血病、淋巴瘤、T细胞或B-细胞源性淋巴恶性肿瘤、髓质癌、成神经管细胞瘤、黑素瘤、脑膜瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、粘液肉瘤、成神经细胞瘤、NUT中线癌(NMC)、非小细胞肺癌、少突神经胶质瘤、口腔癌、成骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、乳头状腺癌、乳头状癌、儿科急性淋巴细胞性白血病、松果体瘤、真性红细胞增多症、前列腺癌、直肠癌、肾细胞癌、成视网膜细胞瘤、横纹肌肉瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精原细胞瘤、皮肤癌、小细胞肺癌、实体肿瘤(癌和肉瘤)、小细胞肺癌、胃癌、鳞状细胞癌、滑膜瘤、汗腺癌、甲状腺癌、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、wnt-依赖性乳腺癌、睾丸肿瘤、子宫癌和威尔姆斯氏肿瘤。

[0159] 在某些实施方案中,所述癌症选自胃癌、肺癌、非小细胞肺癌、胰腺癌、小儿急性淋

巴细胞性白血病、雄激素应答性前列腺癌、乳腺癌、wnt-依赖性乳腺癌、耐药性乳腺癌、雌激素受体阳性乳腺癌、白血病、成神经细胞瘤、结肠癌和子宫颈癌。在某些实施方案中,所述癌症为肺癌。在某些实施方案中,所述癌症为胰腺癌。在某些实施方案中,所述癌症为乳腺癌。在某些实施方案中,所述癌症为白血病。在某些实施方案中,所述癌症为结肠癌。在某些实施方案中,所述癌症为子宫颈癌。

[0160] PCAF介导的病症还包括炎性疾病、炎性病状和自身免疫性疾病,其包括但不限于:艾迪生病、急性痛风、阿尔茨海默病(炎性介导的神经毒性)、强直性脊柱炎、哮喘、动脉粥样硬化、贝切特病、大疱性皮肤病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、克罗恩病、皮炎、湿疹、巨细胞性动脉炎、肾小球性肾炎、肝炎、垂体炎、炎性肠病、川崎病、狼疮性肾炎、多发性硬化、心肌炎、肌炎、肾炎、器官移植排斥反应、骨关节炎、胰腺炎、心包炎、结节性多动脉炎、肺炎、原发性胆汁性肝硬化、牛皮癣、牛皮癣关节炎、类风湿性关节炎、巩膜炎、硬化性胆管炎、败血症、系统性红斑狼疮、多发性大动脉炎、中毒性休克、甲状腺炎、I型糖尿病、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎、白癜风、血管炎和韦格纳肉芽肿。在一些实施方案中,所述病症为自身免疫性疾病。在一些实施方案中,所述病症为哮喘。

[0161] PCAF介导的病症还包括AIDS;慢性肾脏疾病,包括但不限于糖尿病性肾病、高血压性肾病、HIV相关性肾病、肾小球性肾炎、狼疮肾炎、IgA肾病、局灶性节段性肾小球硬化、膜性肾小球性肾炎、微小变化疾病、多囊肾病和肾小管间质性肾炎;急性肾损伤或疾病或病状,包括但不限于缺血-再灌注诱导的、心脏和大手术诱导的、经皮冠状动脉介入诱导的、放射性对比剂诱导的、败血症诱导的、肺炎诱导的和药物毒性诱导的急性肾损伤或疾病或病状;HIV感染;肥胖症;骨质疏松症、血脂异常;高胆固醇血症;阿尔茨海默病;代谢综合征;肝脂肪变性;II型糖尿病;胰岛素抵抗;糖尿病性视网膜病变;骨质疏松症;肥胖症和寄生虫感染(例如,弓形虫(*Toxoplasma gondii*))。在一些实施方案中,所述病症为骨质疏松症。在一些实施方案中,所述病症为肥胖症。在一些实施方案中,所述病症为HIV感染。在一些实施方案中,所述病症为寄生虫感染。

[0162] GCN5介导的病症

[0163] “GCN5介导的病症”特征在于GCN5参与病症的起始、一种或多种症状或疾病标志物的表现、严重程度或进展。

[0164] GCN5介导的病症包括癌症,其包括但不限于听神经瘤、急性白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病、急性T细胞性白血病、雄激素应答性前列腺癌、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、脑癌、乳腺癌、支气管癌、子宫颈癌、软骨肉瘤、脊索瘤、绒毛膜癌、慢性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、胰腺癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、耐药性乳腺癌、异常增殖性变化、胚胎癌、子宫内膜癌、内皮肉瘤、室管膜瘤、上皮癌、红白血病、食管癌、雌激素受体阳性乳腺癌、原发性血小板增多症、尤因氏肿瘤、纤维肉瘤、滤泡淋巴瘤、胃癌、生殖细胞睾丸癌、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤、胶质肉瘤、重链疾病、头颈癌、成血管细胞瘤、肝癌、肝细胞癌、激素不敏感性前列腺癌、平滑肌肉瘤、白血病、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴细胞性白血病、淋巴瘤、T细胞或B-细胞源性淋巴恶性肿瘤、髓质癌、成神经管细胞瘤、黑素瘤、脑膜瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、粘液肉瘤、成神经细胞瘤、NUT中线癌(NMC)、非小细胞肺癌、少突神经胶质瘤、口腔癌、成骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、乳头状腺癌、乳

头状癌、儿科急性淋巴细胞性白血病、松果体瘤、真性红细胞增多症、前列腺癌、直肠癌、肾细胞癌、成视网膜细胞瘤、横纹肌肉瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精原细胞瘤、皮肤癌、小细胞肺癌、实体肿瘤(癌和肉瘤)、小细胞肺癌、胃癌、鳞状细胞癌、滑膜瘤、汗腺癌、甲状腺癌、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、wnt-依赖性乳腺癌、睾丸肿瘤、子宫癌和威尔姆斯氏肿瘤。

[0165] 在某些实施方案中,所述癌症选自胃癌、肺癌、非小细胞肺癌、胰腺癌、小儿急性淋巴细胞性白血病、雄激素应答性前列腺癌、乳腺癌、wnt-依赖性乳腺癌、耐药性乳腺癌、雌激素受体阳性乳腺癌、白血病、成神经细胞瘤、结肠癌和子宫颈癌。在某些实施方案中,所述癌症为肺癌。在某些实施方案中,所述癌症为胰腺癌。在某些实施方案中,所述癌症为乳腺癌。在某些实施方案中,所述癌症为白血病。在某些实施方案中,所述癌症为结肠癌。在某些实施方案中,所述癌症为子宫颈癌。

[0166] GCN5介导的病症还包括炎症性疾病、炎症病状和自身免疫性疾病,其包括但不限于:艾迪生病、急性痛风、阿尔茨海默病(炎症介导的神经毒性)、强直性脊柱炎、哮喘、动脉粥样硬化、贝切特病、大疱性皮肤病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、克罗恩病、皮炎、湿疹、巨细胞性动脉炎、肾小球性肾炎、肝炎、垂体炎、炎症肠病、川崎病、狼疮性肾炎、多发性硬化、心肌炎、肌炎、肾炎、器官移植排斥反应、骨关节炎、胰腺炎、心包炎、结节性多动脉炎、肺炎、原发性胆汁性肝硬化、牛皮癣、牛皮癣关节炎、类风湿性关节炎、巩膜炎、硬化性胆管炎、败血症、系统性红斑狼疮、多发性大动脉炎、中毒性休克、甲状腺炎、I型糖尿病、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎、白癜风、血管炎和韦格纳肉芽肿。在一些实施方案中,所述病症为自身免疫性疾病。在一些实施方案中,所述病症为哮喘。

[0167] GCN5介导的病症还包括AIDS;慢性肾脏疾病,包括但不限于糖尿病性肾病、高血压性肾病、HIV相关性肾病、肾小球性肾炎、狼疮肾炎、IgA肾病、局灶性节段性肾小球硬化、膜性肾小球性肾炎、微小变化疾病、多囊肾病和肾小管间质性肾炎;急性肾损伤或疾病或病状,包括但不限于缺血-再灌注诱导的、心脏和大手术诱导的、经皮冠状动脉介入诱导的、放射性对比剂诱导的、败血症诱导的、肺炎诱导的和药物毒性诱导的急性肾损伤或疾病或病状;HIV感染;肥胖症;骨质疏松症、血脂异常;高胆固醇血症;阿尔茨海默病;代谢综合征;肝脂肪变性;II型糖尿病;胰岛素抵抗;糖尿病性视网膜病变;骨质疏松症;肥胖症和寄生虫感染(例如,弓形虫(*Toxoplasma gondii*))。在一些实施方案中,所述病症为骨质疏松症。在一些实施方案中,所述病症为肥胖症。在一些实施方案中,所述病症为HIV感染。在一些实施方案中,所述病症为寄生虫感染。

#### [0168] 化合物和其它药剂的共同施用

[0169] 式(I)化合物或其盐可单独使用或与其它药物组合使用。举例而言,药物组合制剂或给药方案的第二药剂可具有与式(I)化合物互补的活性,使得它们不会不利地相互影响。化合物可以一体药物组合物一起给药或分开给药。在一个实施方案中,化合物或药学上可接受的盐可与细胞毒性剂共同施用以治疗增殖性疾病和癌症。

[0170] 术语“共同施用”是指同时施用或任何方式的分开依序施用式(I)化合物或其盐及另外的一种或多种活性药物成分,包括细胞毒剂和放射治疗。如果不是同时施用,则化合物在彼此接近的时间内施用。此外,化合物是否以相同的剂型施用并不重要,例如,一种化合物可局部施用,另一种化合物可口服施用。

[0171] 作为多剂量方案的一部分,这些另外的药剂可与含有本发明化合物的组合物分开

施用。可选择地,这些药剂可为单一剂型的一部分,与单一组合物中的本发明化合物一起混合。如果作为多剂量方案的一部分施用,则两种活性剂可同时、依序或在彼此之间5小时内的一段时间内进行。

[0172] 本文使用的术语“联用”、“组合”和相关术语是指根据本发明同时或依序施用治疗剂。举例而言,本发明化合物可与另一种治疗剂同时或依序以分开的单位剂量形式或以单一剂量形式一起施用。因此,本发明提供了单一单位剂型,其包含式I化合物、另外的治疗剂和药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。

[0173] 可与载体材料组合以产生单一剂型的本发明化合物和另外的治疗剂两者(在包含如上所述的另外的治疗剂的那些组合物中)的量将根据所治疗的宿主和具体施用模式而变化。在某些实施方案中,将本发明的组合物配制成使得可以施用本发明的0.01-100mg/kg体重/天的剂量。

[0174] 通常,可共同施用具有针对所治疗的疾病或病状的活性的任何药剂。此类药剂的实例可在Cancer Principles and Practice of Oncology by V.T.Devita and S.Hellman(editors),6<sup>th</sup> edition(February 15,2001),Lippincott Williams&Wilkins Publishers中找到。本领域普通技术人员将能够基于所涉及的药物和疾病的具体特征来辨别哪些药剂组合将是有益的。

[0175] 在一个实施方案中,所述治疗方法包括共同施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐和至少一种细胞毒性剂。本文使用的术语“细胞毒性剂”是指抑制或防止细胞功能和/或引起细胞死亡或破坏的物质。细胞毒性剂包括但不限于放射性同位素(例如,At<sup>211</sup>、I<sup>131</sup>、I<sup>125</sup>、Y<sup>90</sup>、Re<sup>186</sup>、Re<sup>188</sup>、Sm<sup>153</sup>、Bi<sup>212</sup>、P<sup>32</sup>、Pb<sup>212</sup>和Lu的放射性同位素);化学治疗剂;生长抑制剂;酶及其片段诸如核分解酶;和毒素,例如细菌、真菌、植物或动物来源的小分子毒素或酶活性毒素,包括其片段和/或变体。

[0176] 示例性细胞毒性剂可选自抗微管剂、铂配位络合物、烷化剂、抗生素、拓扑异构酶II抑制剂、抗代谢物、拓扑异构酶I抑制剂、激素和激素类似物、信号转导途径抑制剂、非受体酪氨酸激酶血管生成抑制剂、免疫治疗剂、促凋亡剂、LDH-A抑制剂;脂肪酸生物合成抑制剂;细胞周期信号传导抑制剂;HDAC抑制剂、蛋白酶体抑制剂;和癌症代谢抑制剂。

[0177] “化学治疗剂”包括可用于治疗癌症的化合物。化学治疗剂的实例包括厄洛替尼(erlotinib) (TARCEVA<sup>®</sup>, Genentech/OSI Pharm.)、硼替佐米(bortezomib) (VELCADE<sup>®</sup>, Millennium Pharm.)、双硫仑(disulfiram)、表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate)、salinosporamide A、卡非佐米(carfilzomib)、17-AAG(格尔德霉素(geldanamycin))、根赤壳菌素(radicicol)、乳酸脱氢酶A(LDH-A)、氟维司群(fulvestrant) (FASLODEX<sup>®</sup>, AstraZeneca)、舒尼替尼(sunitib) (SUTENT<sup>®</sup>, Pfizer/Sugen)、来曲唑(letrozole) (FEMARA<sup>®</sup>, Novartis)、甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate) (GLEEVEC<sup>®</sup>, Novartis)、finasunate (VATALANIB<sup>®</sup>, Novartis)、奥沙利铂(oxaliplatin) (ELOXATIN<sup>®</sup>, Sanofi)、5-FU(5-氟尿嘧啶)、甲酰四氢叶酸(leucovorin)、雷帕霉素(Rapamycin) (Sirolimus, RAPAMUNE<sup>®</sup>, Wyeth)、拉帕替尼

(lapatinib) (**TYKERB**<sup>®</sup>, GSK572016, Glaxo Smith Kline)、Lonafamib (SCH 66336)、索拉非尼 (sorafenib) (**NEXAVAR**<sup>®</sup>, Bayer Labs)、吉非替尼 (gefitinib) (**IRESSA**<sup>®</sup>, AstraZeneca)、AG1478、烷化剂诸如塞替派 (thiotepa) 和 **CYTOXAN**<sup>®</sup> 环磷酰胺; 烷基磺酸酯类诸如白消安 (busulfan)、英丙舒凡 (improsulfan) 和哌泊舒凡 (piposulfan); 氮丙啶类 (aziridine) 诸如苯佐替哌 (benzodopa)、卡波醌 (carboquone)、美妥替哌 (meturedopa) 和乌瑞替哌 (uredopa); 乙撑亚胺类 (ethylenimines) 和甲基蜜胺类 (methylamelamines), 包括六甲蜜胺 (altretamine)、三乙撑蜜胺 (triethylenemelamine)、三乙撑磷酰胺 (triethylenephosphoramidate)、三乙撑硫代磷酰胺 (triethylenethiophosphoramidate) 和三羟甲蜜胺 (trimethylomelamine); 番荔枝内酯类 (acetogenins) (尤其是布拉他辛 (bullatacin) 和布拉他辛酮 (bullatacinone)); 喜树碱 (camptothecin) (包括托泊替康 (topotecan) 和伊立替康 (irinotecan)); 苔藓抑素 (bryostatin); callystatin; CC-1065 (包括其阿多来新 (adozelesin)、卡折来新 (carzelesin) 和比折来新 (bizelesin) 合成类似物); 隐藻素类 (cryptophycins) (特别是隐藻素1和隐藻素8); 肾上腺皮质类固醇 (包括泼尼松 (prednisone) 和泼尼松龙 (prednisolone)); 乙酸环丙氯地孕酮 (cyproterone acetate); 5 $\alpha$ -还原酶, 包括非那雄胺 (finasteride) 和度他雄胺 (dutasteride); 伏立诺他 (vorinostat)、罗米地辛 (romidepsin)、帕比司他 (panobinostat)、丙戊酸 (valproic acid)、mocetinostat、多拉司他丁 (dolastatin); 阿地白介素 (aldesleukin)、滑石 (talc)、倍癌霉素 (duocarmycin) (包括合成类似物 KW-2189 和 CB1-TM1); 软珊瑚醇 (eleutherobin); 水鬼蕉碱 (pancratistatin); 匍枝珊瑚醇 (sarcodictyin); 海绵抑制素 (spongistatin); 氮芥类 (nitrogen mustards), 诸如苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、萘氮芥 (chlornaphazine)、chlorophosphamide、雌莫司汀 (estramustine)、异环磷酰胺 (ifosfamide)、双氯乙基甲胺 (mechlorethamine)、盐酸氧氮芥 (mechlorethamine oxide hydrochloride)、美法仑 (melphalan)、新氮芥 (novembichin)、苯芥胆固醇 (phenesterine)、泼尼莫司汀 (prednimustine)、曲磷胺 (trofosfamide)、尿嘧啶氮芥 (uracil mustard); 亚硝基脲类 (nitrosureas), 诸如卡莫司汀 (carmustine)、氯脲菌素 (chlorozotocin)、福莫司汀 (fotemustine)、洛莫司汀 (lomustine)、尼莫司汀 (nimustine) 和雷莫司汀 (ranimustine); 抗生素类, 诸如烯二炔类 (enediyne) 抗生素 (例如加利车霉素 (calicheamicin), 尤其是加利车霉素  $\gamma$  1I 和加利车霉素  $\omega$  1I (Angew, Chem. Intl. Ed. Engl. 1994 33:183-186); 达内霉素 (dynemicin), 包括达内霉素 A; 二膦酸盐类 (bisphosphonates), 诸如氯膦酸盐 (clodronate); 埃斯波霉素 (esperamicin); 以及新制癌菌素 (neocarzinostatin) 生色团和相关色蛋白烯二炔类抗生素生色团)、阿克拉霉素类 (aclacinomysins)、放线菌素 (actinomycin)、氨茴霉素 (authramycin)、重氮丝氨酸 (azaserine)、博来霉素 (bleomycin)、放线菌素 C (cactinomycin)、carabycin、洋红霉素 (carminomycin)、嗜癌霉素 (carzinophilin)、色霉素 (chromomycin)、更生霉素 (dactinomycin)、柔红霉素 (daunorubicin)、地托比星 (detorubicin)、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸、**ADRIAMYCIN**<sup>®</sup> (多柔比星 (doxorubicin))、吗啉代-多柔比星、氰基吗啉代-多柔比星、2-吡咯啉子基-多柔比星和脱氧多柔比星)、表柔比星 (epirubicin)、依索比星 (esorubicin)、依达比星 (idarubicin)、麻西罗霉素 (marcellomycin)、丝裂霉素

(mitomycin) 诸如丝裂霉素C、霉酚酸 (mycophenolic acid)、诺拉霉素 (nogalamycin)、橄榄霉素 (olivomycin)、培洛霉素 (peplomycin)、泊非霉素 (porfiromycin)、嘌呤霉素 (puromycin)、三铁阿霉素 (quelamycin)、罗多比星 (rodorubicin)、链黑菌素 (streptonigrin)、链佐星 (streptozocin)、杀结核菌素 (tubercidin)、乌苯美司 (ubenimex)、净司他丁 (zinostatin)、佐柔比星 (zorubicin); 抗代谢物类, 诸如甲氨喋呤 (methotrexate) 和5-氟尿嘧啶 (5-FU); 叶酸类似物, 诸如二甲叶酸 (denopterin)、甲氨喋呤、蝶罗呤 (pteropterin)、三甲曲沙 (trimetrexate); 嘌呤类似物, 诸如氟达拉滨 (fludarabine)、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤 (thiamiprine)、硫鸟嘌呤; 嘧啶类似物, 诸如安西他滨 (ancitabine)、阿扎胞苷 (azacitidine)、6-氮尿苷、卡莫氟 (carmofur)、阿糖胞苷 (cytarabine)、双脱氧尿苷 (dideoxyuridine)、去氧氟尿苷 (doxifluridine)、依诺他滨 (enocitabine)、氟尿苷 (floxuridine); 雄激素类, 诸如卡鲁睾酮 (calusterone)、丙酸屈他雄酮 (dromostanolone propionate)、环硫雄醇 (epitiostanol)、美雄烷 (mepitiostane)、睾内酯 (testolactone); 抗肾上腺类, 诸如氨鲁米特 (aminoglutethimide)、米托坦 (mitotane)、曲洛司坦 (trilostane); 叶酸补充剂, 诸如亚叶酸; 醋葡醛内酯 (aceglatone); 醛磷酸胺糖苷 (aldophosphamide glycoside); 氨基乙酰丙酸 (aminolevulinic acid); 恩尿嘧啶 (eniluracil); 氨苯吡啶 (amsacrine); bestrabucil; 比生群 (bisantrene); 依达曲沙 (edatraxate); defofamine; 地美可辛 (demecolcine); 地吡醌 (diaziquone); 依氟鸟氨酸 (elfomithine, eflornithine); 依利醋铵 (elliptinium acetate); 埃博霉素 (epothilone); 依托格鲁 (etoglucid); 硝酸镓; 羟基脲; 香菇多糖 (lentinan); 氯尼达明 (lonidamine); 美登木素生物碱类 (maytansinoids), 诸如美登素 (maytansine) 和安丝菌素 (ansamitocin); 米托胍脲 (mitoguazone); 米托蒽醌 (mitoxantrone); 莫哌达醇 (mopidamol); 二胺硝吡啶 (nitracrine); 喷司他丁 (pentostatin); 蛋氨酸芥 (phenamet); 吡柔比星 (pirarubicin); 洛索蒽醌 (losoxantrone); 鬼臼酸 (podophyllinic acid); 2-乙基酰肼; 丙卡巴肼 (procarbazine); **PSK<sup>®</sup>** 多糖复合物 (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); 雷佐生 (razoxane); 根霉素 (rhizoxin); 西佐喃 (sizofiran); 锗螺旋胺 (spirogermanium); 细交链孢菌酮酸 (tenuazonic acid); 三亚胺醌 (triaziquone); 2,2', 2''-三氯三乙胺; 单端孢菌烯类 (trichothecenes) (尤其是T-2毒素、verracurin A、杆孢菌素 (roridin) A和蛇形菌素 (anguidine)); 乌拉坦 (urethan); 长春地辛 (vindesine); 达卡巴嗪 (dacarbazine); 甘露莫司汀 (mannomustine); 二溴甘露醇 (mitobronitol); 二溴卫矛醇 (mitolactol); 哌泊溴烷 (pipobroman); gacytosine; 阿糖胞苷 (arabinoside) ("Ara-C"); 环磷酸胺; 噻替哌 (thiotepa); 类紫杉醇 (taxoids), 例如TAXOL (紫杉醇 (paclitaxel); Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, NJ)、**ABRAXANE<sup>®</sup>** (不含克列莫佛 (Cremophor))、紫杉醇的白蛋白工程化纳米颗粒制剂 (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.) 和**TAXOTERE<sup>®</sup>** (多西他塞 (docetaxel, doxetaxel); Sanofi-Aventis)、苯丁酸氮芥 (chlorambucil); **GEMZAR<sup>®</sup>** (吉西他滨 (gemcitabine)); 6-巯鸟嘌呤; 巯基嘌呤; 甲氨喋呤; 铂类似物, 诸如顺铂和卡铂; 长春碱 (vinblastine); 依托泊苷 (etoposide) (VP-16); 异环磷酸胺; 米托蒽醌 (mitoxantrone); 长春新碱



(vincristine); **NAVELBINE**<sup>®</sup> (长春瑞滨 (vinorelbine)); 能灭瘤 (novantrone); 替尼泊苷 (teniposide); 依达曲沙 (edatrexate); 道诺霉素 (daunomycin); 氨基蝶呤; 卡培他滨 (capecitabine) (**XELODA**<sup>®</sup>); 伊班膦酸盐 (ibandronate); CPT-11; 拓扑异构酶抑制剂 RFS 2000; 二氟甲基鸟氨酸 (difluoromethylornithine) (DMFO); 类视黄醇, 诸如视黄酸; 以及上述任何物质的药学上可接受的盐、酸和衍生物。

[0178] 化学治疗剂还包括: (i) 作用为调节或抑制激素对肿瘤的作用的抗激素剂, 诸如抗雌激素类和选择性雌激素受体调节物 (SERM), 包括例如他莫昔芬 (tamoxifen) (包括 **NOLVADEX**<sup>®</sup>; 枸橼酸他莫昔芬)、雷洛昔芬 (raloxifene)、屈洛昔芬 (droloxifene)、iodoxyfene、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬 (trioxifene)、keoxifene、LY117018、奥那司酮 (onapristone) 和 **FARESTON**<sup>®</sup> (枸橼酸托瑞米芬 (toremifene citrate)); (ii) 抑制调节肾上腺中雌激素生成的酶芳香酶的芳香酶抑制剂, 诸如例如 4 (5)-咪唑、氨鲁米特 (aminoglutethimide)、**MEGASE**<sup>®</sup> (醋酸甲地孕酮 (megestrol acetate))、**AROMASIN**<sup>®</sup> (依西美坦 (exemestane); Pfizer)、福美坦 (formestane)、法偈唑 (fadrozole)、**RIVISOR**<sup>®</sup> (伏氯唑 (vorozole))、**FEMARA**<sup>®</sup> (来曲唑 (letrozole); Novartis) 和 **ARIMIDEX**<sup>®</sup> (阿那曲唑 (anastrozole); AstraZeneca); (iii) 抗雄激素类, 诸如氟他米特 (flutamide)、尼鲁米特 (nilutamide)、比卡鲁胺 (bicalutamide)、亮丙瑞林 (leuprolide) 和戈舍瑞林 (goserelin); 布舍瑞林 (buserelin)、曲普瑞林 (tripterelin)、醋酸甲羟孕酮 (medroxyprogesterone acetate)、己烯雌酚 (diethylstilbestrol)、普雷马林 (premarin)、氟甲睾酮 (fluoxymesterone)、全反式维甲酸、芬维A胺 (fenretinide), 以及曲沙他滨 (troxacitabine) (一种 1,3-二氧杂环戊烷核苷胞嘧啶类似物); (iv) 蛋白激酶抑制剂; (v) 脂质激酶抑制剂; (vi) 反义寡核苷酸, 具体为抑制牵涉异常细胞增殖的信号传导途径中的基因表达的那些, 诸如例如 PKC- $\alpha$ 、Ralf 和 H-Ras; (vii) 核酶诸如 VEGF 表达抑制剂 (例如 **ANGIOZYME**<sup>®</sup>) 和 HER2 表达抑制剂; (viii) 疫苗诸如基因疗法疫苗, 例如 **ALLOVECTIN**<sup>®</sup>、**LEUVECTIN**<sup>®</sup> 和 **VAXID**<sup>®</sup>; **PROLEUKIN**<sup>®</sup>、rIL-2; 拓扑异构酶 1 抑制剂诸如 **LURTOTECAN**<sup>®</sup>; **ABARELIX**<sup>®</sup> rmRH; 和 (ix) 上述任何物质的药学上可接受的盐、酸和衍生物。

[0179] 化学治疗剂还包括抗体, 如阿仑单抗 (alemtuzumab) (Campath)、贝伐单抗 (bevacizumab) (**AVASTIN**<sup>®</sup>, Genentech); 西妥昔单抗 (cetuximab) (**ERBITUX**<sup>®</sup>, Imclone); 帕尼单抗 (panitumumab) (**VECTIBIX**<sup>®</sup>, Amgen)、利妥昔单抗 (rituximab) (**RITUXAN**<sup>®</sup>, Genentech/Biogen Idec)、培妥珠单抗 (pertuzumab) (**OMNITARG**<sup>®</sup>, 2C4, Genentech)、曲妥珠单抗 (trastuzumab) (**HERCEPTIN**<sup>®</sup>, Genentech)、托西莫单抗 (tositumomab) (Bexxar, Corixa) 和抗体药物缀合物吉妥珠单抗奥佐米星 (gemtuzumab ozogamicin) (**MYLOTARG**<sup>®</sup>, Wyeth)。与本发明化合物组合的、具有作为化疗剂的治疗潜

力的其它人源化单克隆抗体包括:阿泊珠单抗 (apolizumab)、阿塞珠单抗 (aselizumab)、atlizumab、巴品珠单抗 (bapineuzumab)、bivatuzumab mertansine、cantuzumab mertansine、西利珠单抗 (cedelizumab)、赛妥珠单抗 (certolizumab pegol)、cidfusituzumab、cidtuzumab、达克珠单抗 (daclizumab)、依库利珠单抗 (eculizumab)、依法利珠单抗 (efalizumab)、依帕珠单抗 (epratuzumab)、厄利珠单抗 (erlizumab)、泛维珠单抗 (felvizumab)、芳妥珠单抗 (fontolizumab)、吉妥珠单抗奥佐米星、inotuzumab ozogamicin、易普利单抗 (ipilimumab)、拉贝珠单抗 (labetuzumab)、林妥珠单抗 (lintuzumab)、马妥珠单抗 (matuzumab)、美泊利单抗 (mepolizumab)、莫维珠单抗 (motavizumab)、motovizumab、那他珠单抗 (natalizumab)、尼妥珠单抗 (nimotuzumab)、nolovizumab、numavizumab、ocrelizumab、奥玛珠单抗 (omalizumab)、帕利珠单抗 (palivizumab)、帕考珠单抗 (pascolizumab)、pecfusituzumab、pectuzumab、培克珠单抗 (pexelizumab)、ralivizumab、兰尼单抗 (ranibizumab)、reslivizumab、瑞利珠单抗 (reslizumab)、resyvizumab、罗维珠单抗 (rovelizumab)、鲁利单抗 (ruplizumab)、西罗珠单抗 (sibrotuzumab)、西利珠单抗 (siplizumab)、索土珠单抗 (sontuzumab)、tacatuzumab tetraxetan、tadocizumab、他利珠单抗 (talizumab)、tefibazumab、托珠单抗 (tocilizumab)、托利珠单抗 (toralizumab)、tucotuzumab celmoleukin、tucosituzumab、umavizumab、乌珠单抗 (urtoxazumab)、ustekinumab、维西珠单抗 (visilizumab) 和抗-白细胞介素-12 (ABT-874/J695, Wyeth Research and Abbott Laboratories), 其为排他性地为重组的人序列、全长IgG1 $\lambda$ 抗体, 经遗传修饰识别白细胞介素-12p40蛋白质。

[0180] 化学治疗剂还包括“EGFR抑制剂”, 其是指结合或以其它方式与EGFR直接相互作用并防止或降低其信号传导活性的化合物, 或者称为“EGFR拮抗剂”。此类药剂的实例包括抗体和结合EGFR的小分子。结合EGFR的抗体的实例包括MAb 579 (ATCC CRL HB 8506)、MAb 455 (ATCC CRL HB8507)、MAb 225 (ATCC CRL 8508)、MAb 528 (ATCC CRL 8509) (参见美国专利第4,943,533号, Mendelsohn et al.) 及其变体, 诸如嵌合的225 (C225或西妥昔单抗; **ERBUTIX<sup>®</sup>**) 和重构的人225 (H225) (参见W0 96/40210, Imclone Systems Inc.); 完全人类EGFR靶向抗体IMC-11F8 (Imclone); 结合II型突变EGFR的抗体 (美国专利第5,212,290号); 如美国专利第5,891,996号中所述结合EGFR的人源化和嵌合抗体; 和结合EGFR的人抗体, 诸如ABX-EGF或Panitumumab (参见W098/50433, Abgenix/Amgen); EMD 55900 (Stragliotto et al. Eur. J. Cancer 32A:636-640 (1996)); 针对EGFR与EGF和TGF- $\alpha$ 两者竞争EGFR结合的人源化EGFR抗体EMD7200 (matuzumab) (EMD/Merck); 人EGFR抗体, HuMax-EGFR (GenMab); 称为E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3和E7.6.3并述于US 6,235,883的完全人抗体; MDX-447 (Medarex Inc); 和mAb 806或人源化mAb 806 (Johns et al., J. Biol. Chem. 279 (29):30375-30384 (2004))。抗-EGFR抗体可与细胞毒性剂缀合, 从而产生免疫缀合物 (参见例如, EP659,439A2, Merck Patent GmbH)。EGFR拮抗剂包括小分子, 诸如美国专利第5,616,582、5,457,105、5,475,001、5,654,307、5,679,683、6,084,095、6,265,410、6,455,534、6,521,620、6,596,726、6,713,484、5,770,599、6,140,332、5,866,572、6,399,602、6,344,459、6,602,863、6,391,874、6,344,455、5,760,041、6,002,008和5,747,498号, 以及以下PCT公开: W098/14451、W098/50038、W099/09016和W099/24037。具体的小分

子EGFR拮抗剂包括OSI-774 (CP-358774, 厄洛替尼, **TARCEVA**<sup>®</sup> Genentech/OSI Pharmaceuticals); PD 183805 (CI 1033, 2-丙烯酰胺, N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]-6-喹唑啉基]-, 二盐酸盐, Pfizer Inc.); ZD1839, 吉非替尼 (**IRESSA**<sup>®</sup>) 4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉, AstraZeneca); ZM 105180 ((6-氨基-4-(3-甲基苯基-氨基)-喹唑啉, Zeneca); BIBX-1382 (N8-(3-氯-4-氟-苯基)-N2-(1-甲基-哌啶-4-基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,8-二胺, Boehringer Ingelheim); PKI-166 ((R)-4-[4-[(1-苯基乙基)氨基]-1H-吡唑并[2,3-d]嘧啶-6-基]苯酚); (R)-6-(4-羟基苯基)-4-[(1-苯基乙基)氨基]-7H-吡唑并[2,3-d]嘧啶); CL-387785 (N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-6-喹唑啉基]-2-丁炔酰胺 (butynamide)); EKB-569 (N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-3-氰基-7-乙氧基-6-喹啉基]-4-(二甲基氨基)-2-丁烯酰胺 (Wyeth); AG1478 (Pfizer); AG1571 (SU 5271; Pfizer); 双重EGFR/HER2酪氨酸激酶抑制剂诸如拉帕替尼 (**TYKERB**<sup>®</sup>, GSK572016或N-[3-氯-4-[(3-氟苯基)甲氧基]苯基]-6[[[2-甲基磺酰基)乙基]氨基]甲基]-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺)。

[0181] 化学治疗剂还包括前面段落所述的EGFR靶向药物的“酪氨酸激酶抑制剂”; 小分子HER2酪氨酸激酶抑制剂诸如可自Takeda获得的TAK165; CP-724,714, ErbB2受体酪氨酸激酶的口服选择性抑制剂 (Pfizer and OSI); 双HER抑制剂诸如EKB-569 (可自Wyeth获得), 其优先结合EGFR但抑制HER2和EGFR过表达细胞; 拉帕替尼 (GSK572016; 可得自Glaxo-SmithKline), 口服HER2和EGFR酪氨酸激酶抑制剂; PKI-166 (可得自Novartis); pan-HER抑制剂, 诸如canertinib (CI-1033; Pharmacia); Raf-1抑制剂, 诸如可得自ISIS Pharmaceuticals的反义剂ISIS-5132, 其抑制Raf-1信号传导的; 非HER靶向TK抑制剂, 诸如甲磺酸伊马替尼 (**GLEEVEC**<sup>®</sup>, 可得自Glaxo SmithKline); 多靶点酪氨酸激酶抑制剂诸如舒尼替尼 (**SUTENT**<sup>®</sup>, 可得自Pfizer); VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂诸如瓦他拉尼 (vatalanib) (PTK787/ZK222584, 可得自Novartis/Schering AG); MAPK细胞外调节激酶I抑制剂CI-1040 (可得自Pharmacia); 喹唑啉类, 诸如PD 153035, 4-(3-氯苯胺基)喹唑啉; 吡啶并嘧啶类; 嘧啶并嘧啶类; 吡唑并嘧啶类, 诸如CGP 59326、CGP 60261和CGP 62706; 吡唑并嘧啶类, 4-(苯基氨基)-7H-吡唑并[2,3-d]嘧啶类; 姜黄素 (curcumin) (姜黄素 (diferuloyl methane), 4,5-双(4-氟苯胺基)邻苯二甲酰亚胺); 含有硝基噻吩部分的酪氨酸磷酸酯类 (tyrphostines); PD-0183805 (Warner-Lambert); 反义分子 (例如结合编码HER的核酸的那些); 喹啉类 (美国专利第5,804,396号); tryphostins (美国专利第5,804,396号); ZD6474 (Astra Zeneca); PTK-787 (Novartis/Schering AG); 泛-HER抑制剂人CI-1033 (Pfizer); Affinitac (ISIS 3521; Isis/Lilly); 甲磺酸伊马替尼 (**GLEEVEC**<sup>®</sup>); PKI 166 (Novartis); GW2016 (Glaxo SmithKline); CI-1033 (Pfizer); EKB-569 (Wyeth); Semaxinib (Pfizer); ZD6474 (AstraZeneca); PTK-787 (Novartis/Schering AG); INC-1C11 (Imclone), 雷帕霉素 (sirolimus, **RAPAMUNE**<sup>®</sup>); 或述于任一以下专利公开中的那些: 美国专利第5,804,396号; WO 1999/09016 (American Cyanamid); WO 1998/43960 (American Cyanamid); WO 1997/38983 (Warner Lambert); WO 1999/06378 (Warner Lambert); WO 1999/06396 (Warner Lambert); WO 1996/30347 (Pfizer, Inc); WO 1996/33978 (Zeneca); WO

1996/3397 (Zeneca) 和 WO 1996/33980 (Zeneca)。

[0182] 化学治疗剂还包括地塞米松 (dexamethasone)、干扰素、秋水仙碱 (colchicine)、美托品 (metoprime)、环孢菌素 (cyclosporine)、两性霉素 (amphotericin)、甲硝唑 (metronidazole)、阿仑单抗 (alemtuzumab)、阿利维A酸 (alitretinoin)、别嘌呤醇 (allopurinol)、氨磷汀 (amifostine)、三氧化二砷 (arsenic trioxide)、天冬酰胺酶 (asparaginase)、活卡介苗 (BCG live)、贝伐珠单抗 (bevacuzimab)、贝沙罗汀 (bexarotene)、克拉屈滨 (cladribine)、氯法巴明 (clofarabine)、达比泊汀 $\alpha$  (darbepoetin alfa)、地尼白介素 (denileukin)、右雷佐生 (dexrazoxane)、阿法依泊汀 (epoetin alfa)、厄洛替尼 (elotinib)、非格司亭 (filgrastim)、乙酸组氨瑞林 (histrelin acetate)、替伊莫单抗 (ibritumomab)、干扰素 $\alpha$ -2a、干扰素 $\alpha$ -2b、来那度胺 (lenalidomide)、左旋咪唑 (levamisole)、美司钠 (mesna)、甲氧沙林 (methoxsalen)、诺龙 (nandrolone)、奈拉滨 (nelarabine)、诺菲妥珠单抗 (nofetumomab)、奥普瑞白介素 (oprelvekin)、帕利夫明 (palifermin)、帕米膦酸盐 (pamidronate)、培加酶 (pegademase)、培门冬酶 (pegaspargase)、培非格司亭 (pegfilgrastim)、培美曲塞二钠 (pemetrexed disodium)、普拉霉素 (plicamycin)、吡吩姆钠 (porfimer sodium)、奎纳克林 (quinacrine)、拉布立酶 (rasburicase)、沙莫司亭 (sargramostim)、替莫唑胺 (temozolomide)、VM-26、6-TG、托瑞米芬 (toremifene)、维A酸 (tretinoin)、ATRA、戊柔比星 (valrubicin)、唑来膦酸盐 (zoledronate) 和唑来膦酸及其药学上可接受的盐。

[0183] 化学治疗剂还包括氢化可的松、乙酸氢化可的松、乙酸可的松、替可的松匹伐酯 (tixocortol pivalate)、曲安奈德 (triamcinolone acetonide)、triamcinolone alcohol、莫米松 (mometasone)、安西奈德 (amcinonide)、布地奈德 (budesonide)、地奈德 (desonide)、氟轻松 (fluocinonide)、氟西奈德 (fluocinolone acetonide)、倍他米松 (betamethasone)、倍他米松磷酸钠、地塞米松、地塞米松磷酸钠、氟可龙 (fluocortolone)、氢化可的松-17-丁酸酯、氢化可的松-17-戊酸酯、二丙酸阿氯米松 (aclometasone dipropionate)、戊酸倍他米松、二丙酸倍他米松、泼尼卡酯 (prednicarbate)、氯倍他松-17-丁酸酯、氯倍他松-17-丙酸酯、己酸氟可龙 ( )、特戊酸氟可龙和乙酸氟泼尼定 (fluprednidene acetate)；免疫选择性抗炎肽 (ImSAID) 诸如苯丙氨酸-谷氨酰胺-甘氨酸 (FEG) 及其D-异构体形式 (feG) (IMULAN BioTherapeutics, LLC)；抗风湿药物诸如硫唑嘌呤 (azathioprine)、环孢菌素 (ciclosporin) (环孢霉素 (cyclosporine) A)、D-青霉胺、金盐、羟氯喹 (hydroxychloroquine)、来氟米特 (leflunomide)、米诺环素 (minocycline)、柳氮磺吡啶 (sulfasalazine)、肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) 阻断剂诸如依那西普 (etanercept) (Enbrel)、英夫利昔单抗 (infliximab) (Remicade)、阿达木单抗 (adalimumab) (Humira)、赛妥珠单抗 (certolizumab pegol) (Cimzia)、戈利木单抗 (golimumab) (Simponi)、白细胞介素1 (IL-1) 阻断剂诸如阿那白滞素 (anakinra) (Kineret)、T细胞共刺激阻断剂诸如阿巴西普 (abatacept) (Orencia)、白细胞介素6 (IL-6) 阻断剂诸如托珠单抗 (tocilizumab) (ACTEMERA®)；白细胞介素13 (IL-13) 阻断剂诸如雷贝珠单抗 (lebrikizumab)；干扰素 $\alpha$  (IFN) 阻断剂诸如罗利珠单抗 (Rontalizumab)； $\beta$ 7整合素阻断剂诸如rhuMAb  $\beta$ 7；IgE途径阻断剂诸如抗-M1引物 (prime)；分泌的同源三聚体LTa3和膜结合异源三聚体LTa1/ $\beta$ 2阻断剂诸如抗淋巴毒素 $\alpha$  (LTa)；放射性同位素 (例如At<sup>211</sup>、I<sup>131</sup>、I<sup>125</sup>、Y<sup>90</sup>、Re<sup>186</sup>、Re<sup>188</sup>、Sm<sup>153</sup>、

Bi<sup>212</sup>、P<sup>32</sup>、Pb<sup>212</sup>和Lu的放射性同位素);各种研究性药剂诸如thioplantin、PS-341、苯丁酸盐(phenylbutyrate)、ET-18-OCH<sub>3</sub>或法尼基转移酶抑制剂(L-739749、L-744832);多酚,诸如槲皮素(quercetin)、白藜芦醇(resveratrol)、白皮杉醇(piceatannol)、表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate)、茶黄素(theaflavin)、黄烷醇(flavanol)、原花青素(procyanidin)、桦木酸(betulinic acid)及其衍生物;自噬抑制剂诸如氯喹(chloroquine); $\delta$ -9-四氢大麻酚(屈大麻酚(dronabinol)),**MARINOL®**; $\beta$ -拉帕醌(lapachone);拉帕醇(lapachol);秋水仙碱(colchicine);桦木酸;乙酰喜树碱(acetylcamptothecin)、莨菪亭(scopolectin)和9-氨基喜树碱;鬼臼毒素(podophyllotoxin);替加氟(tegafur)(**UFTORAL®**);贝沙罗汀(bexarotene)(**TARGRETIN®**);二膦酸盐诸如氯膦酸盐(例如,**BONEFOS®**或**OSTAC®**)、依替膦酸盐(etidronate)(**DIDROCAL®**)、NE-58095、唑来膦酸/唑来膦酸盐(**ZOMETA®**)、阿仑膦酸盐(**FOSAMAX®**)、帕米膦酸盐(**AREDIA®**)、替鲁膦酸(**SKELID®**)或利塞膦酸盐(**ACTONEL®**);和表皮生长因子受体(EGF-R);疫苗诸如**THERATOPE®**疫苗;哌立福辛(perifosine)、COX-2抑制剂(例如塞来昔布(celecoxib)或依托考昔(etoricoxib))、蛋白酶体抑制剂(例如PS341);CCI-779;替吡法尼(tipifarnib)(R11577);奥拉非尼(orafenib)、ABT510;Bcl-2抑制剂,诸如奥美林钠(oblimersen sodium)(**GENASENSE®**);吡虫啉酮(pixantrone);法尼基转移酶抑制剂,诸如拉那非尼(lonafarnib)(SCH 6636,SARASAR<sup>TM</sup>);和任何上述药剂的药学上可接受的盐、酸或衍生物;以及上述两种或更多种药剂的组合,诸如CHOP,即环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松龙组合疗法的缩写;和FOLFOX,即奥沙利铂(ELOXATIN<sup>TM</sup>)与5-FU和亚叶酸组合的治疗方案的缩写。

[0184] 化学治疗剂还包括具有镇痛、解热和抗炎作用的非甾体抗炎药。NSAID包括酶环加氧酶的非选择性抑制剂。NSAID的具体实例包括阿司匹林;丙酸衍生物诸如布洛芬(ibuprofen)、非诺洛芬(fenoprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、奥沙普嗪(oxaprozin)和萘普生(naproxen);乙酸衍生物诸如吲哚美辛(indomethacin)、舒林酸(sulindac)、依托度酸(etodolac)、双氯芬酸(diclofenac);烯醇酸衍生物诸如吡罗昔康(piroxicam)、美洛昔康(meloxicam)、替诺昔康(tenoxicam)、屈噁昔康(droxicam)、氯诺昔康(lornoxicam)和依索昔康(isoxicam);芬那酸衍生物诸如甲芬那酸(mefenamic acid)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、氟芬那酸(flufenamic acid)、托芬那酸(tolfenamic acid);以及COX-2抑制剂诸如塞来昔布(celecoxib)、依托考昔(etoricoxib)、鲁米考昔(lumiracoxib)、帕瑞考昔(parecoxib)、罗非考昔(rofecoxib)、罗非考昔(rofecoxib)和伐地考昔(valdecoxib)。NSAID可适用于症状缓解,诸如类风湿性关节炎、骨关节炎、炎性关节病、强直性脊柱炎、牛皮癣关节炎、赖特综合征、急性痛风、痛经、转移性骨痛、头痛和偏头痛、术后疼痛、由于炎症和组织损伤引起的轻度至中度疼痛、发热、肠梗阻和肾绞痛。

[0185] 在某些实施方案中,化学治疗剂包括但不限于多柔比星、地塞米松、长春新碱、环磷酰胺、氟尿嘧啶、托泊替康、干扰素、铂衍生物、紫杉烷类(例如,紫杉醇、多西他赛)、长春花生物碱(例如,长春碱)、蒽环类(例如,阿霉素)、表鬼臼毒素(例如,依托泊苷)、顺铂、mTOR

抑制剂(例如,雷帕霉素)、甲氨蝶呤、放线菌素D、多拉司他汀10、秋水仙碱、三甲曲沙、美托品、环孢霉素、柔红霉素、替尼泊苷、两性霉素、烷化剂(例如,苯丁酸氮芥)、5-氟尿嘧啶、喜树碱(camptothecin)、顺铂、甲硝唑和甲磺酸伊马替尼等。在其它实施方案中,本发明化合物与生物制剂诸如贝伐珠单抗或帕尼单抗组合施用。

[0186] 在某些实施方案中,本发明的化合物或其药学上可接受的组合物与选自以下任何一种或多种的抗增殖或化学治疗剂组合施用:阿巴瑞克(abarelix)、阿地白介素、阿仑单抗、阿维A酸、别嘌醇、六甲蜜胺、氨磷汀、阿那曲唑、三氧化二砷、天冬酰胺酶、阿扎胞苷、活卡介苗、贝伐珠单抗、氟尿嘧啶、贝沙罗汀、博来霉素、硼替佐米、白消安、卡鲁唑酮、卡培他滨、喜树碱、卡铂、卡莫司汀、西妥昔单抗、苯丁酸氮芥、克拉屈滨、氯法巴明、环磷酰胺、阿糖胞苷、更生霉素、达比泊汀 $\alpha$ 、阿柔比星、地尼白介素、右雷佐生、多西他赛、阿霉素(中性)、盐酸阿霉素、丙酸屈他雄酮、表柔比星、阿法依泊汀、厄洛替尼、雌莫司汀、磷酸依托泊苷、依托泊苷、依西美坦、非格司亭、氟尿苷、氟达拉滨、氟维司群、吉非替尼、吉西他滨、吉妥珠单抗、乙酸戈舍瑞林、乙酸组氨瑞林、羟基脲、替伊莫单抗、依达比星、异环磷酰胺、甲磺酸伊马替尼、干扰素 $\alpha$ -2a、干扰素 $\alpha$ -2b、伊立替康、来那度胺、来曲唑、甲酰四氢叶酸、乙酸亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、乙酸甲地孕酮、美法仑、巯嘌呤、6-MP、美司钠、甲氨蝶呤、甲氧沙林、丝裂霉素C、米托坦、米托蒽醌、诺龙酮、奈拉滨、诺菲妥珠单抗、奥普瑞白介素、奥沙利铂、紫杉醇、帕利夫明、帕米膦酸盐、培加酶、培门冬酶、培非格司亭、培美曲塞二钠、喷司他丁、哌泊溴烷、普拉霉素、吡吩姆钠、丙卡巴肼、奎纳克林、拉布立酶、利妥昔单抗、沙莫司亭、索拉非尼、链佐星、马来酸舒尼替尼、滑石、他莫昔芬、替莫唑胺、替尼泊苷、VM-26、睾内酯、硫鸟嘌呤、6-TG、噻替哌、托泊替康、托瑞米芬、托西莫单抗、曲妥珠单抗、维A酸、ATRA、尿嘧啶氮芥、戊柔比星、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、唑来膦酸盐或唑来膦酸。

[0187] 化学治疗剂还包括阿尔茨海默病的治疗,诸如盐酸多奈哌齐(donepezil hydrochloride)和利伐斯的明(rivastigmine);帕金森病的治疗,诸如L-DOPA/卡比多巴(carbidopa)、恩他卡朋(entacapone)、罗毗尼洛(ropinrole)、普拉克索(pramipexole)、溴隐亭(bromocriptine)、培高利特(pergolide)、trihexphenidyl和金刚烷胺(amantadine);用于治疗多发性硬化(MS)的药剂,诸如 $\beta$ 干扰素(例如,Avonex<sup>®</sup>和Rebif<sup>®</sup>)、乙酸格拉默(glatiramer acetate)和米托蒽醌(mitoxantrone);哮喘的治疗,诸如沙丁胺醇(albuterol)和孟鲁司特钠(montelukast sodium);用于治疗精神分裂症的药剂,诸如再普乐(zyprexa)、利培酮(risperdal)、思瑞康(seroquel)和氟哌啶醇(haloperidol);抗炎剂,诸如皮质类固醇、TNF阻断剂、IL-1RA、硫唑嘌呤、环磷酰胺和柳氮磺吡啶;免疫调节剂和免疫抑制剂,诸如环孢菌素、他克莫司(tacrolimus)、雷帕霉素、吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil)、干扰素、皮质类固醇、环磷酰胺、硫唑嘌呤和柳氮磺胺吡啶;神经营养因子,诸如乙酰胆碱酯酶抑制剂、MAO抑制剂、干扰素、抗惊厥剂、离子通道阻断剂、利鲁唑(riluzole)和抗帕金森病剂;用于治疗心血管疾病的药剂,诸如 $\beta$ -阻断剂、ACE抑制剂、利尿剂、硝酸酯(nitrate)、钙通道阻断剂和他汀类;治疗肝病的药剂,诸如皮质类固醇、考来烯胺(cholestyramine)、干扰素和抗病毒剂;用于治疗血液病症的药剂,诸如皮质类固醇、抗白血病剂和生长因子;和用于治疗免疫缺陷病症的药剂,诸如 $\gamma$ 球蛋白。

[0188] 此外,化学治疗剂包括本文所述的任何化学治疗剂的药学上可接受的盐、酸或衍生物,以及它们中的两种或更多种的组合。

[0189] 为了治疗炎性疾病或自身免疫性疾病,可与甲氨蝶呤、托法替尼(tofacitinib)、6-巯基嘌呤、硫唑嘌呤、柳氮磺胺吡啶、美沙拉嗪(mesalazine)、奥沙拉嗪(olsalazine)、氯喹/羟氯喹、青霉胺、金硫苹果酸盐(肌内和口服)、硫唑嘌呤、秋水仙碱、皮质类固醇(口服、吸入和局部注射)、 $\beta$ -2肾上腺素受体激动剂(沙丁胺醇、特布他林、salmeteral)、黄嘌呤(茶碱、氨茶碱)、色甘酸盐(cromoglycate)、奈多罗米(nedocromil)、酮替芬(ketotifen)、异丙托铵(ipratropium)和氧托品(oxitropium)、环孢菌素、FK506、雷帕霉素、吗替麦考酚酯、来氟米特、NSAID(例如布洛芬)、皮质类固醇(例如泼尼松龙)、磷酸二酯酶抑制剂、adenosine激动剂、抗血栓形成剂、补体抑制剂、肾上腺素能剂、通过促炎细胞因子诸如TNF或IL-1(例如,NIK、IKK、p38或MAP激酶抑制剂)干扰信号传导的药剂、IL-1转换酶抑制剂、T-细胞信号传导抑制剂(例如激酶抑制剂)、金属蛋白酶抑制剂、柳氮磺吡啶、6-巯基嘌呤、血管紧张素转化酶抑制剂、可溶性细胞因子受体(例如可溶性p55或p75TNF受体和衍生物p75TNFRigG(依那西普)和p55TNFRigG(来那西普(Lenercept))、siL-1RI、siL-1RII、siL-6R)、抗炎细胞因子(例如IL-4、IL-10、IL-11、IL-13和TGF)、塞来昔布、叶酸、硫酸羟氯喹、罗非考昔、依那西普、英夫利昔单抗、阿达木单抗、赛妥珠单抗、托珠单抗、阿巴西普、蔡普生、伐地考昔、柳氮磺吡啶、甲泼尼龙(methylprednisolone)、美洛昔康、乙酸甲泼尼龙、金硫苹果酸钠、阿司匹林、曲安奈德、萘磺酸丙氧酚(propoxyphene napsylate)/对乙酰氨基酚(apap)、叶酸(folate)、萘丁美酮(nabumetone)、双氯芬酸、吡罗昔康、依托度酸、双氯芬酸钠、奥沙普嗪、盐酸羟考酮(oxycodone HCl)、重酒石酸氢可酮(hydrocodone bitartrate)/对乙酰氨基酚、双氯芬酸钠/米索前列醇(misoprostol)、芬太尼(fentanyl)、阿那白滞素、盐酸曲马多(tramadol HCl)、双水杨酯(salsalate)、舒林酸、氰钴胺(cyanocobalamin)/fa/吡多辛(pyridoxine)、对乙酰氨基酚(acetaminophen)、阿仑膦酸钠(alendronate sodium)、泼尼松龙、可的松、倍他米松、硫酸吗啡、盐酸利多卡因(lidocaine hydrochloride)、吡哆美辛、硫酸葡萄糖胺(glucosamine sulf)/软骨素(chondroitin)、盐酸阿米替林(amitriptyline HCl)、磺胺嘧啶(sulfadiazine)、盐酸羟考酮/对乙酰氨基酚、盐酸奥洛他定(olopatadine HCl)、米索前列醇、蔡普生钠、奥美拉唑(omeprazole)、环磷酰胺、利妥昔单抗、IL-1 TRAP、MRA、CTLA4-IG、IL-18BP、抗-IL-12、抗-IL1S、BIRB-796、SCI0-469、VX-702、AMG-548、VX-740、罗氟司特(Roflumilast)、IC-485、CDC-801、S1P1激动剂(诸如FTY720)、PKC家族抑制剂(例如鲁伯斯塔(Ruboxistaurin)或AEB-071)或Mesopram。在某些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐可与甲氨蝶呤或来氟米特共同施用。在中度或重度类风湿关节炎病例中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐可与上述环孢菌素和抗-TNF抗体共同施用。式(I)化合物或其药学上可接受的盐还可与以下药剂共同施用:布地奈德(budesonide);表皮生长因子;皮质类固醇;环孢菌素(cyclosporin)、柳氮磺吡啶;对氨基水杨酸盐;6-巯基嘌呤;硫唑嘌呤;甲硝唑;脂氧合酶抑制剂;美沙拉嗪;奥沙拉嗪;巴柳氮;抗氧化剂;凝血噁烷(thromboxane)抑制剂;IL-1受体拮抗剂;抗-IL-1单克隆抗体;抗-IL-6单克隆抗体;生长因子;弹性蛋白酶抑制剂;吡啶基-咪唑化合物;针对其它人细胞因子或生长因子(例如TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-16、IL-23、EMAP-II、GM-CSF、FGF和PDGF)的抗体或它们的拮抗剂;细胞表面分子(例如CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69或CD90或它们的配体);甲氨蝶呤;环孢菌素;FK506;雷帕霉素;吗替麦考酚酯;来氟米特;NSAID(例如布洛芬);皮质类固醇(例如泼尼松龙);磷酸二酯酶抑制剂;腺苷激动

剂;抗血栓形成剂;补体抑制剂;肾上腺素能剂;通过促炎细胞因子干扰信号传导的药剂,诸如TNF-5或IL-1(例如NIK、IKK或MAP激酶抑制剂);IL-1转化酶抑制剂;TNF转化酶抑制剂;T-细胞信号传导抑制剂诸如激酶抑制剂;金属蛋白酶抑制剂;柳氮磺吡啶;硫唑嘌呤;6-巯基嘌呤;血管紧张素转化酶抑制剂;可溶性细胞因子受体(例如可溶性p55或p75TNF受体、siL-1RI、siL-1RII、siL-6R)和抗炎性细胞因子(例如IL-4、IL-10、IL-11、IL-13或TGF)。

[0190] 为了治疗克罗恩病,式(I)化合物或其药学上可接受的盐可与以下药剂共同施用:TNF拮抗剂(例如抗-TNF抗体)、D2E7(阿达木单抗)、CA2(英夫利昔单抗)、CDP 571、TNFR-Ig构建体、(p75TNFRigG(依那西普))、p55TNFRigG(LENERCEPT™)抑制剂或PDE4抑制剂。

[0191] 为了治疗炎症性肠病,式(I)化合物或其药学上可接受的盐可与以下药剂共同施用:皮质类固醇(例如布地奈德或地塞米松);柳氮磺吡啶;5-氨基水杨酸;奥沙拉嗪;干扰促炎细胞因子诸如IL-1(例如IL-1转化酶抑制剂或IL-1ra)的合成或作用的药剂;T细胞信号传导抑制剂(例如酪氨酸激酶抑制剂);6-巯基嘌呤;IL-11;美沙拉嗪;泼尼松;硫唑嘌呤;巯基嘌呤;英夫利昔单抗;甲泼尼龙琥珀酸钠;地诺芬酯(diphenoxylate)/硫酸阿托品(atropine sulfate);盐酸洛哌丁胺(loperamide hydrochloride);甲氨蝶呤;奥美拉唑;叶酸;环丙沙星(ciprofloxacin)/葡萄糖-水;重酒石酸氢可酮/对乙酰氨基酚;盐酸四环素(tetracycline hydrochloride);氟轻松;甲硝唑;硫柳汞(thimerosal)/硼酸;考来烯胺/蔗糖;盐酸环丙沙星;硫酸莨菪碱;盐酸哌替啶(meperidine hydrochloride);盐酸咪达唑仑(midazolam hydrochloride);盐酸羟考酮/对乙酰氨基酚;盐酸异丙嗪(promethazine hydrochloride);磷酸钠;磺胺甲噁唑/甲氧苄啶;塞来昔布;聚卡波非;萘磺酸丙氧酚;氢化可的松;多种维生素剂(multivitamin);巴柳氮二钠;磷酸可待因(codeine phosphate)/对乙酰氨基酚;盐酸考来维仑(colesevelam HCl);氰钴胺;叶酸;左氧氟沙星(levofloxacin);甲泼尼龙;那他珠单抗或干扰素- $\gamma$ 。

[0192] 为了治疗多发性硬化,式(I)化合物或其药学上可接受的盐可与以下药剂共同施用:皮质类固醇;泼尼松龙;甲泼尼龙;硫唑嘌呤;环磷酰胺;环孢菌素;甲氨蝶呤;4-氨基吡啶;替扎尼定(tizanidine);干扰素-1a(AVONEX®;Biogen);干扰素-1b(BETASERON®;Chiron/Berlex);干扰素-n3(Interferon Sciences/Fujimoto),干扰素-(Alfa Wassermann/J&J)、干扰素1A-IF(Serono/Inhale Therapeutics)、聚乙二醇化干扰素2b(Enzon/Schering-Plough)、共聚物1(Cop-1; COPAXONE®;Teva Pharmaceutical Industries, Inc.);高压氧;静脉注射免疫球蛋白;克拉屈滨;针对其它人细胞因子或生长因子及其受体(例如TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-23、IL-15、IL-16、EMAP-II、GM-CSF、FGF或PDGF)的抗体或它们的拮抗剂

[0193] 为了治疗AIDS,式(I)化合物或其药学上可接受的盐可与针对以下的抗体共同施用:细胞表面分子诸如CD2、CD3、CD4、CD8、CD19、CD20、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80、CD86、CD90或它们的配体。式(I)化合物或其药学上可接受的盐还可与以下药剂共同施用:甲氨蝶呤、环孢菌素、FK506、雷帕霉素、吗替麦考酚酯、来氟米特、S1P1激动剂、NSAID(例如布洛芬)、皮质类固醇(例如泼尼松龙)、磷酸二酯酶抑制剂、腺苷激动剂、抗血栓形成剂、补体抑制剂、肾上腺素能剂、通过促炎细胞因子诸如TNF或IL-1(例如,NIK、IKK、p38或MAP激酶抑制剂)干扰信号传导的药剂、IL-1转化酶抑制剂、TACE抑制剂、T-细胞信号传导抑



制剂(例如激酶抑制剂)、金属蛋白酶抑制剂、柳氮磺吡啶、硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、血管紧张素转化酶抑制剂、可溶性细胞因子受体(例如可溶性p55或p75TNF受体、siL-1RI、siL-1RII或siL-6R)或抗炎性细胞因子(例如IL-4、IL-10、IL-13或TGF)。

[0194] 式(I)化合物或其药学上可接受的盐还可与以下药剂共同施用:诸如阿仑单抗、屈大麻酚、达克珠单抗、米托蒽醌、盐酸扎利罗登(xaliproden hydrochloride)、氨吡啶(fampridine)、乙酸格拉默、那他珠单抗、sinnabidol、免疫因子(immunokine) NNS03、ABR-215062、AnergiX.MS、趋化因子受体拮抗剂、BBR-2778、calagualine、CPI-1189、LEM(脂质体包裹的米托蒽醌)、THC.CBD(大麻素激动剂)、MBP-8298、mesopram(PDE4抑制剂)、MNA-715、抗-IL-6受体抗体、neurovax、吡非尼酮(pirfenidone) allotrap 1258(RDP-1258)、sTNF-R1、他仑帕奈(talampanel)、特立氟胺(teriflunomide)、TGF- $\beta$ 2、替利莫肽(tiplimotide)、VLA-4拮抗剂(例如TR-14035、VLA4Ultrahaler或Antegran-ELAN/Biogen)、干扰素 $\gamma$ 拮抗剂或IL-4激动剂。

[0195] 用于治疗强直性脊柱炎,式(I)化合物或其药学上可接受的盐可与以下药剂共同施用:布洛芬、双氯芬酸、米索前列醇、萘普生、美洛昔康、吡罗昔康、双氯芬酸、塞来昔布、罗非考昔、柳氮磺吡啶、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、米诺环素、泼尼松、抗-TNF抗体、D2E7(HUMIRA®)、CA2(英夫利昔单抗)、CDP 571、TNFR-Ig构建体、(p75TNFRigG(ENBREL®)或p55TNFRigG(LENERCEPT®)。

[0196] 为了治疗哮喘,式(I)化合物或其药学上可接受的盐可与以下药剂共同施用:沙丁胺醇、沙美特罗(salmeterol)/氟替卡松(fluticasone)、孟鲁司特钠、丙酸氟替卡松、布地奈德、泼尼松、昔萘酸沙美特罗、盐酸左旋沙丁胺醇(levsalbutamol HCl)、硫酸沙丁胺醇/异丙托铵、泼尼松龙磷酸钠、曲安奈德、二丙酸倍氯米松、异丙托溴铵、阿奇霉素(azithromycin)、乙酸吡布特罗(pirbuterol acetate)、泼尼松龙、无水茶碱、甲泼尼龙琥珀酸钠、克拉霉素(clarithromycin)、扎鲁司特(zafirlukast)、富马酸福莫特罗(formoterol fumarate)、流感病毒疫苗、阿莫西林三水合物(amoxicillin trihydrate)、氟尼缩松(flunisolide)、色甘酸钠、盐酸非索非那定(fexofenadine hydrochloride)、氟尼缩松/薄荷醇(menthol)、阿莫西林/克拉维酸盐(clavulanate)、左氧氟沙星、愈创木酚甘油醚(guaifenesin)、地塞米松磷酸钠、盐酸莫西沙星(moxifloxacin HCl)、盐酸多西环素(doxycycline hyclate)、愈创木酚甘油醚/d-甲吗喃(methorphan)、p-麻黄碱/cod/-氯苯那敏(chlorphenir)、加替沙星(gatifloxacin)、盐酸西替利嗪(cetirizine hydrochloride)、糠酸莫米松(mometasone furoate)、昔萘酸沙美特罗、苯佐那酯(benzonatate)、头孢氨苄(cephalexin)、pe/氢可酮/氯苯那敏、盐酸西替利嗪/伪麻黄碱(pseudoephed)、去氧肾上腺素(phenylephrine)/cod/异丙嗪、可待因/异丙嗪、头孢丙烯(cefprozil)、地塞米松、愈创木酚甘油醚/伪麻黄碱、氯苯那敏(chlorpheniramine)/氢可酮、奈多罗米钠(nedocromil sodium)、硫酸特布他林、肾上腺素(epinephrine)、甲泼尼龙、抗-IL-13抗体或硫酸间羟异丙肾上腺素(metaproterenol sulfate)。

[0197] 为了治疗COPD,式(I)化合物或其药学上可接受的盐可与以下药剂共同施用:硫酸沙丁胺醇/异丙托铵、异丙托溴铵、沙美特罗/氟替卡松、沙丁胺醇、昔萘酸沙美特罗、丙酸氟替卡松、泼尼松、无水茶碱、甲泼尼龙琥珀酸钠、孟鲁司特钠、布地奈德、富马酸福莫特罗、曲

安奈德、左氧氟沙星、愈创木酚甘油醚、阿奇霉素、二丙酸倍氯米松、盐酸左旋沙丁胺醇、氟尼缩松、头孢曲松钠(ceftriaxone sodium)、阿莫西林三水合物、加替沙星、扎鲁司特、阿莫西林/克拉维酸盐、氟尼缩松/薄荷醇、氯苯那敏/氢可酮、硫酸间羟异丙肾上腺素、甲泼尼龙、糠酸莫米松、p-麻黄碱/cod/氯苯那敏、乙酸吡布特罗、p-麻黄碱/氯雷他定(loratadine)、硫酸特布他林、噻托溴铵(tiotropium bromide)、(R,R)-福莫特罗、TgAAT、西洛司特(cilomilast)或罗氟司特。

[0198] 为了治疗牛皮癣,式(I)化合物或其药学上可接受的盐可与以下药剂共同施用:卡泊三烯(calcipotriene)、丙酸氯倍他索(clobetasol propionate)、曲安奈德、丙酸卤倍他索(halobetasol propionate)、他扎罗汀(tazarotene)、甲氨蝶呤、氟轻松、二丙酸倍他米松增强型(betamethasone diprop augmented)、氟西奈德、阿维A(acitretin)、焦油香波(tar shampoo)、戊酸倍他米松、糠酸莫米松、酮康唑(ketoconazole)、普莫卡因(pramoxine)/氟新诺龙(flucinolone)、戊酸氢化可的松、氟氢缩松(flurandrenolide)、脉、倍他米松、丙酸氯倍他索/emoll、丙酸氟替卡松、阿奇霉素、氢化可的松、保湿配方、叶酸、地奈德、吡美莫司(pimecrolimus)、煤焦油、二乙酸二氟拉松(diflorasone diacetate)、依那西普叶酸、乳酸、甲氧沙林,he/碱式没食子酸铋(bismuth subgal)/znox/resor、乙酸甲泼尼龙、泼尼松、防晒霜(sunscreen)、氯氟舒松(halcinonide)、水杨酸、地蒽酚(anthralin)、特戊酸氯可托龙、煤提取物、煤焦油/水杨酸、煤焦油/水杨酸/硫、去羟米松(desoximetasone)、地西泮(diazepam)、emollient、氟轻松/emollient、矿物油/蓖麻油/na lact、矿物油/花生油、石油/肉豆蔻酸异丙酯、补骨脂素(psoralen)、水杨酸、皂/三溴沙仑(tribromsalan)、硫柳汞/硼酸、塞来昔布、英夫利昔单抗、环孢菌素、alefacept、依法利珠单抗、他克莫司、吡美莫司、PUVA、UVB、柳氮磺吡啶、ABT-874或ustekinamab。

[0199] 为了治疗牛皮癣关节炎,式(I)化合物或其药学上可接受的盐可与以下药剂共同施用:甲氨蝶呤、依那西普、罗非考昔、塞来昔布、叶酸、柳氮磺吡啶、萘普生、来氟米特、乙酸甲泼尼龙、吡罗昔康、硫酸羟氯喹、泼尼松、舒林酸、二丙酸倍他米松增强型、英夫利昔单抗、甲氨蝶呤、叶酸、曲安奈德、双氯芬酸、二甲基亚砷、吡罗昔康、双氯芬酸钠、酮洛芬、美洛昔康、甲泼尼龙、萘丁美酮、托美汀钠(tolmetin sodium)、卡泊三烯、环孢菌素、双氯芬酸钠/米索前列醇、氟轻松、硫酸葡萄糖胺、金硫苹果酸钠、重酒石酸氢可酮/对乙酰氨基酚、布洛芬、利塞膦酸钠(risedronate sodium)、磺胺嘧啶、硫鸟嘌呤、伐地考昔、alefacept、D2E7(阿达木单抗)或依法利珠单抗。

[0200] 为了治疗狼疮,式(I)化合物或其药学上可接受的盐可与以下药剂共同施用:NSAID(例如双氯芬酸、萘普生、布洛芬、吡罗昔康或吡罗昔康或吡罗昔康或吡罗昔康);COX2抑制剂(例如塞来昔布、罗非考昔或伐地考昔);抗疟剂(例如羟氯喹);类固醇(例如泼尼松、泼尼松龙、布地奈德或地塞米松);细胞毒剂(例如硫唑嘌呤、环磷酰胺、吗替麦考酚酯或甲氨蝶呤);PDE4的抑制剂或嘌呤合成抑制剂(例如Cellcept®)。举例而言,式(I)化合物或其药学上可接受的盐可与以下药剂共同施用:柳氮磺吡啶、5-氨基水杨酸、奥沙拉嗪、Imuran®(一种干扰促炎细胞因子(例如IL-1)的合成、产生或作用的药剂)或半胱天冬酶(caspase)抑制剂(例如IL-1转化酶抑制剂或IL-1ra)。

[0201] 式(I)化合物或其药学上可接受的盐还可与以下药剂共同施用:T细胞信号传导抑制剂(例如酪氨酸激酶抑制剂),或靶向T细胞活化的分子(例如CTLA-4-IgG、抗-B7家族抗体

或抗-PD-1家族抗体)。

[0202] 式(I)化合物或其药学上可接受的盐还可与以下药剂共同施用:IL-11抗体、抗-细胞因子抗体(例如fonotolizumab(抗-IFN $\gamma$ 抗体))或抗-受体抗体(例如抗-IL-6受体抗体或针对B-细胞表面分子的抗体)。

[0203] 式(I)化合物或其药学上可接受的盐还可与以下药剂共同施用:LJP 394(阿贝莫司(abetimus))、可消耗或灭活B-细胞的药剂(例如利妥昔单抗(抗-CD20抗体)或lymphotoxin-B(抗-BlyS抗体))、TNF拮抗剂(例如抗-TNF抗体)、D2E7(阿达木单抗)、CA2(英夫利昔单抗)、CDP 571、TNFR-Ig构建体、(p75TNFR $\alpha$  IgG(依那西普)或p55TNFR $\alpha$  IgG(LENERCEPT<sup>TM</sup>))。

[0204] 式(I)化合物或其药学上可接受的盐还可与一种或多种用于预防或治疗AIDS的药剂共同施用:HIV逆转录酶抑制剂、HIV蛋白酶抑制剂、免疫调节剂或其它逆转录病毒药物。逆转录酶抑制剂的实例包括但不限于阿巴卡韦(abacavir)、阿德福韦(adeфовir)、去羟肌苷(didanosine)、地拉夫定二匹酯(dipivoxil delavirdine)、依法韦仑(efavirenz)、恩曲他滨(emtricitabine)、拉米夫定(lamivudine)、奈韦拉平(nevirapine)、利匹韦林(rilpivirine)、司他夫定(stavudine)、替诺福韦(tenofovir)、扎西他滨(zalcitabine)和齐多夫定(zidovudine)。蛋白酶抑制剂的实例包括但不限于安普那韦(amprenavir)、阿扎那韦(atazanavir)、达瑞那韦(darunavir)、茚地那韦(indinavir)、福沙那韦(fosamprenavir)、洛匹那韦(lopinavir)、奈非那韦(nelfinavir)、利托那韦(ritonavir)、沙奎那韦(saquinavir)和替拉诺韦(tipranavir)。其它逆转录病毒药物的实例包括但不限于,埃替格韦(elvitegravir)、恩夫韦肽(enfuvirtide)、马拉维若(maraviroc)和雷特格韦(raltegravir)。

[0205] 为了治疗II型糖尿病、肝脂肪变性、胰岛素抵抗、代谢综合征或相关疾病,式(I)化合物或其药学上可接受的盐可与以下药剂共同施用:胰岛素或经修饰以改善在体内的作用持续时间的胰岛素;刺激胰岛素分泌的药剂,诸如乙酰己胺(acetohexamide)、氯丙酰胺(chlorpropamide)、格列本脲(glyburide)、格列美脲(glimepiride)、格列吡嗪(glipizide)、格列齐特(glicazide)、格列吡脲(glycopyramide)、格列喹酮(gliquidone)、瑞格列奈(rapaglinide)、那格列奈(nataglinide)、妥拉磺脲(tolazamide)或甲苯磺丁脲(tolbutamide);作为胰高血糖素样肽激动剂的药剂,诸如艾塞那肽(exanatide)、利拉鲁肽(liraglutide)或他司鲁肽(taspoglutide);抑制二肽基肽酶IV的药剂,诸如维格列汀(vildagliptin)、西格列汀(sitagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、利格列汀(linagliptin)、alogliptin或sempagliflozin;结合过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 的药剂,诸如罗格列酮(rosiglitazone)或吡格列酮(pioglitazone);减少胰岛素抵抗的药剂,诸如二甲双胍(metformin);或降低小肠中葡萄糖吸收的药剂,诸如阿卡波糖(acarbose)、米格列醇(miglitol)或伏格列波糖(voglibose)。

[0206] 为了治疗急性肾病或慢性肾病,式(I)化合物或其药学上可接受的盐可与以下药剂共同施用:多巴胺(dopamine)、利尿剂(例如呋塞米(furosemide))、布美他尼(bumetanide)、噻嗪类(thiazide)、甘露醇、葡萄糖酸钙、碳酸氢钠、沙丁胺醇、帕立骨化醇(paricalcitol)、度骨化醇(doxercalciferol)、西那卡塞(cinacalcet)或bardoxalone methyl。

[0207] 可与载体材料组合以产生单一剂型的式(I)化合物或其盐和另外的药剂(在包含如上所述的另外的治疗剂的那些组合中)的量将取决于所治疗的宿主和具体施用方式。在某些实施方案中,配制本发明的组合物使得可施用本发明的0.01-100mg/kg体重/天的剂量。

[0208] 另外的治疗剂和式(I)化合物可协同作用。因此,此类组合物中另外的治疗剂的量可小于仅使用该治疗剂的单一疗法中所需的量,或者在使用较低剂量时可能对患者的副作用较少。在某些实施方案中,在此类组合物中,可施用0.01-1,000 $\mu$ g/kg体重/天的另外的治疗剂的剂量。

[0209] 本文提供具有癌症的个体中对细胞毒性剂的响应持续时间延长的方法,包括向所述个体施用(a)有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和(b)有效量的细胞毒性剂。

[0210] 在任一方法的某些实施方案中,所述细胞毒性剂为靶向疗法。在某些实施方案中,所述靶向疗法为GFR拮抗剂、RAF抑制剂和/或PI3K抑制剂中的一种或多种。

[0211] 在任一方法的某些实施方案中,所述靶向疗法为EGFR拮抗剂。在任一方法的某些实施方案中,所述EGFR拮抗剂为N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺和/或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,所述EGFR拮抗剂为N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺。在某些实施方案中,所述EGFR拮抗剂为N-(4-(3-氟苄基氧基)-3-氯苯基)-6-(5-((2-(甲基磺酰基)乙基氨基)甲基)咪唑-2-基)喹唑啉-4-胺,二4-甲基苯磺酸盐或其药学上可接受的盐(例如,拉帕替尼)。

[0212] 在任一方法的某些实施方案中,靶向疗法为RAF抑制剂。在某些实施方案中,所述RAF抑制剂为BRAF抑制剂。在某些实施方案中,所述RAF抑制剂为CRAF抑制剂。在某些实施方案中,所述BRAF抑制剂为威罗菲尼。在某些实施方案中,所述RAF抑制剂为3-(2-氰基丙-2-基)-N-(4-甲基-3-(3-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)苯基)苯甲酰胺或其药学上可接受的盐(例如,AZ628(CAS#878739-06-1))。

[0213] 在任一方法的某些实施方案中,所述靶向疗法为PI3K抑制剂。

[0214] 在任一方法的某些实施方案中,所述细胞毒性剂为化学疗法。在任一方法的某些实施方案中,所述化学疗法为紫杉烷。在某些实施方案中,所述紫杉烷为紫杉醇。在某些实施方案中,所述紫杉烷为多西他赛。

[0215] 在任一方法的某些实施方案中,所述细胞毒性剂为铂剂。在某些实施方案中,所述铂剂为卡铂。在某些实施方案中,所述铂剂为顺铂。在任一方法的某些实施方案中,所述细胞毒性剂为紫杉烷和铂剂。在某些实施方案中,所述紫杉烷为紫杉醇。在某些实施方案中,所述紫杉烷为多西他赛。在某些实施方案中,所述铂剂为卡铂。在某些实施方案中,所述铂剂为顺铂。

[0216] 在任一方法的某些实施方案中,所述细胞毒性剂为长春花生物碱。在某些实施方案中,所述长春花生物碱为长春瑞滨。在任一方法的某些实施方案中,所述化学疗法为核苷类似物。在某些实施方案中,所述核苷类似物为吉西他滨。

[0217] 在任一方法的某些实施方案中,所述细胞毒性剂为放射疗法。

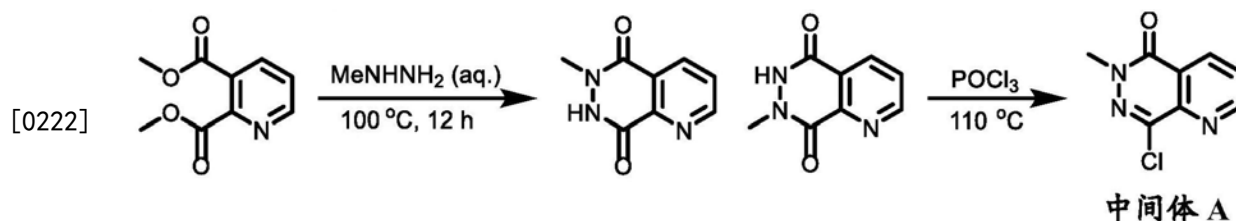
[0218] 在任一方法的某些实施方案中,所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐与细胞毒性剂(例如,靶向疗法、化学疗法和/或放射疗法)同时(concomitantly)施用。在某些实施方案中,所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐在细胞毒性剂(例如,靶向疗法、化学疗法

和/或放射疗法)之前和/或与其同时(concurrently)施用。

[0219] 现将通过以下非限制性实施例说明本发明。

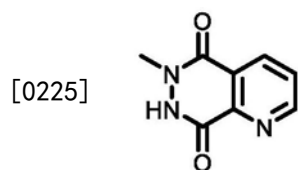
[0220] 实施例(Exemplification)

[0221] 中间体A的实验操作



[0223] 步骤1:

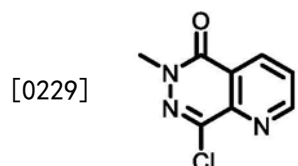
[0224] 6-甲基-6,7-二氢吡啶并[2,3-d]哒嗪-5,8-二酮



[0226] 将吡啶-2,3-二羧酸二甲酯(100.0g, 512.37mmol)于甲基胍(40%水溶液, 1000mL)中的混合物回流加热15h, 此时LCMS指示反应已经完成。减压浓缩该混合物得到标题化合物与7-甲基-6,7-二氢吡啶并[2,3-d]哒嗪-5,8-二酮的混合物(90.0g, 99%产率), 其为黄色固体。该粗物质未经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS M/Z (M+H) 178。(期望产物: 副产物的比率=4:3)

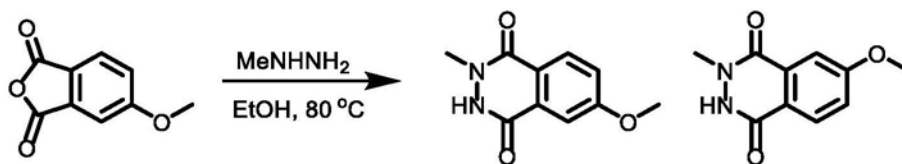
[0227] 步骤2:

[0228] 8-氯-6-甲基吡啶并[2,3-d]哒嗪-5(6H)-酮

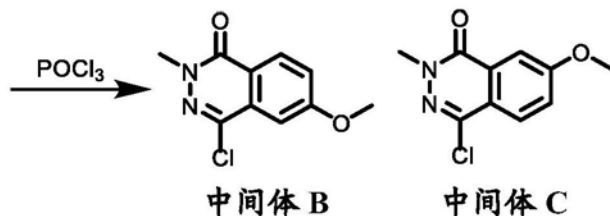


[0230] 将6-甲基-6,7-二氢吡啶并[2,3-d]哒嗪-5,8-二酮和7-甲基-6,7-二氢吡啶并[2,3-d]哒嗪-5,8-二酮(90.0g, 508.02mmol)于POCl<sub>3</sub>(900mL)中的混合物回流加热15h, 此时LCMS指示反应已经完成。减压浓缩该混合物。通过添加NaHCO<sub>3</sub>的饱和水溶液(1000mL)慢慢淬灭残余物, 然后用乙酸乙酯(3x1000mL)萃取。合并的有机萃取物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并减压浓缩。通过硅胶色谱(石油醚: 乙酸乙酯=1:1)纯化残余物, 得到标题化合物(12.5g, 13%产率), 其为浅红色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.20 (d, J=3.6Hz, 1H), 8.65 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.96 (dd, J=4.8, 6.4Hz, 1H), 3.72 (s, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 196。

[0231] 中间体B和C的实验操作



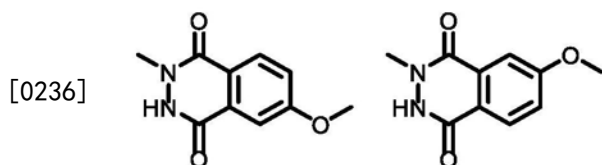
[0232]



[0233] 步骤1:

[0234] 6-甲氧基-2-甲基-2,3-二氢酞嗪-1,4-二酮,和

[0235] 7-甲氧基-2-甲基-2,3-二氢酞嗪-1,4-二酮

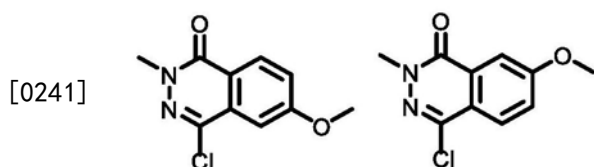


[0237] 将5-甲氧基异苯并呋喃-1,3-二酮(4.0g,22.45mmol)和甲基肼(40%水溶液,7.76g,67.36mmol)于乙醇(80mL)中的混合物回流加热15h,此时LCMS指示反应已经完成。减压浓缩该混合物得到标题化合物(3.60g,78%产率)(2:1比率的区域异构体),其为黄色固体。该粗物质未经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS M/Z (M+H) 207。

[0238] 步骤2:

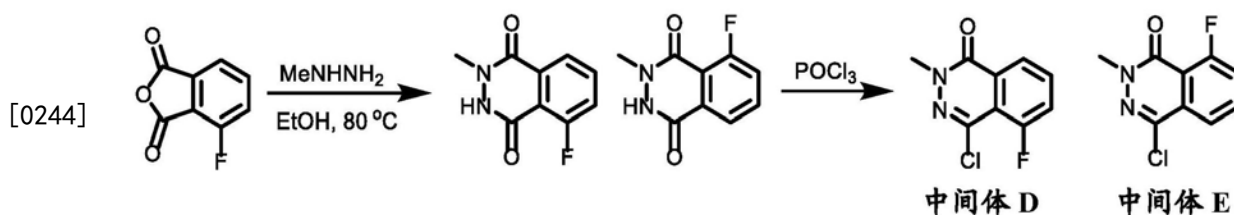
[0239] 4-氯-6-甲氧基-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮,和

[0240] 4-氯-7-甲氧基-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮



[0242] 将6-和7-甲氧基-2-甲基-2,3-二氢酞嗪-1,4-二酮(2.7g,13.09mmol)于POCl<sub>3</sub>(50mL)中的混合物回流加热15h,此时LCMS指示反应已经完成。减压浓缩该混合物,通过添加NaHCO<sub>3</sub>的饱和水溶液(100mL)淬灭残余物,然后用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取。合并的有机萃取物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并减压浓缩。通过硅胶色谱(石油醚:乙酸乙酯=5:1)纯化残余物,得到标题化合物(1.1g,37%产率)(2:1比率的区域异构体),其为白色固体。LCMS M/Z (M+H) 225。

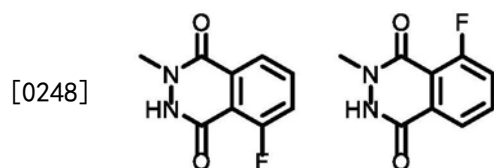
[0243] 中间体D和E的实验操作



[0245] 步骤1:

[0246] 5-氟-2-甲基-2,3-二氢酞嗪-1,4-二酮,和

[0247] 8-氟-2-甲基-2,3-二氢酞嗪-1,4-二酮

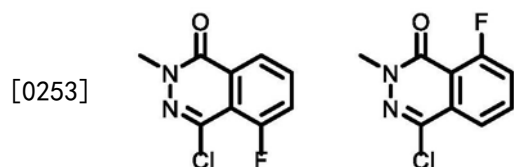


[0249] 将4-氟异苯并呋喃-1,3-二酮(5.0g,30.10mmol)和甲基胍(40%水溶液,3.5g,30.10mmol)于乙醇(100mL)中的混合物回流加热15h,此时LCMS指示反应已经完成。减压浓缩该混合物得到标题化合物的混合物(3.5g,60%产率)(2:1比率的区域异构体),其为黄色固体。该粗物质未经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS M/Z (M+H) 195。

[0250] 步骤2:

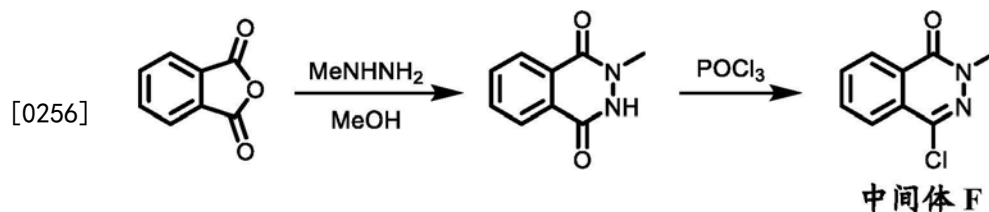
[0251] 4-氯-5-氟-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮,和

[0252] 4-氯-8-氟-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮



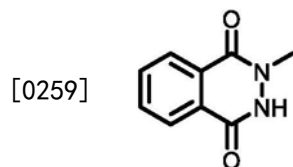
[0254] 将5或8-氟-2-甲基-2,3-二氢酞嗪-1,4-二酮(3.5g,18.03mmol)于POCl<sub>3</sub>(50mL)中的混合物回流加热15h,此时LCMS指示反应已经完成。减压浓缩该混合物,通过添加NaHCO<sub>3</sub>的饱和水溶液(100mL)淬灭残余物,然后用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取。合并的有机萃取物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并减压浓缩。通过硅胶色谱(石油醚:乙酸乙酯=5:1)纯化残余物,得到标题化合物(1.2g,31%产率)(2:1比率的区域异构体),其为白色固体。LCMS M/Z (M+H) 213。

[0255] 中间体F的实验操作



[0257] 步骤1:

[0258] 2-甲基-2,3-二氢酞嗪-1,4-二酮

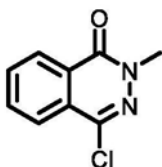


[0260] 将异苯并呋喃-1,3-二酮(100g,675.15mmol)和甲基胍(40%水溶液,233.29g,2.03mol)于甲醇(1000mL)中的混合物回流加热15h,此时LCMS指示反应已经完成。减压浓缩该混合物得到粗制的标题化合物(103.1g,87%产率),其为黄色固体。该粗物质未经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS M/Z (M+H) 177。

[0261] 步骤2:

[0262] 4-氯-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮

[0263]

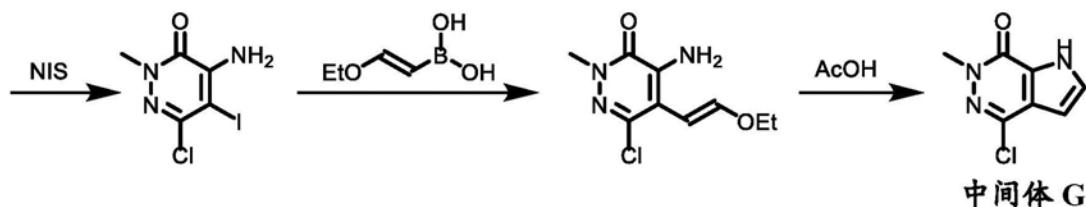


[0264] 将2-甲基-2,3-二氢酞嗪-1,4-二酮(100.0g, 567.63mmol)于POCl<sub>3</sub>(1000mL)中的混合物加热至回流15h,此时LCMS指示反应已经完成。减压浓缩该混合物。通过添加NaHCO<sub>3</sub>的饱和水溶液(300mL)淬灭残余物,然后用乙酸乙酯(3x 300mL)萃取。合并的有机萃取物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并减压浓缩。通过硅胶色谱(石油醚:乙酸乙酯=5:1)纯化所得残余物,得到标题化合物(15.6g, 14%产率),其为白色固体。LCMS M/Z (M+H) 195。

[0265] 中间体G的实验操作



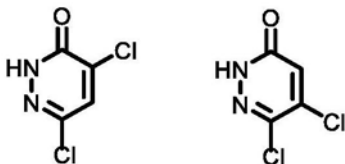
[0266]



[0267] 步骤1:

[0268] 4,6-二氯吡嗪-3(2H)-酮和5,6-二氯吡嗪-3(2H)-酮

[0269]

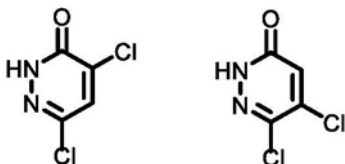


[0270] 将3,4,6-三氯吡嗪(20.0g, 109.04mmol)于HOAc(100mL)中的溶液在100℃加热12h,此时TLC指示反应已经完成。减压浓缩反应混合物,并通过硅胶色谱(石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化所得残余物,得到标题化合物(11.2g, 63%产率)(1:1比率的区域异构体),其为白色固体。LCMS M/Z (M+H) 165。

[0271] 步骤2:

[0272] 4,6-二氯-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮和5,6-二氯-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮

[0273]



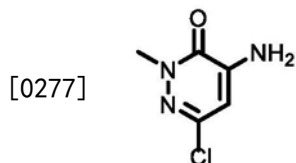
[0274] 向4,6-二氯吡嗪-3(2H)-酮和5,6-二氯吡嗪-3(2H)-酮(11.2g, 67.89mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(33.2g, 101.83mmol)于DMF(100mL)中的混悬液中添加CH<sub>3</sub>I(10.6g, 74.68mmol)。将所得混合物在25℃搅拌15h,此时TLC指示反应已经完成。通过添加氯化铵的饱和水溶液



(100mL) 淬灭反应混合物, 然后用乙酸乙酯 (3x 100mL) 萃取。合并的有机萃取物经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并减压浓缩。通过硅胶色谱 (石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 纯化残余物, 得到标题化合物 (7.5g, 62% 产率) (1:1 比率的区域异构体), 其为白色固体。LCMS  $M/Z$  ( $M+H$ ) 179。

[0275] 步骤3:

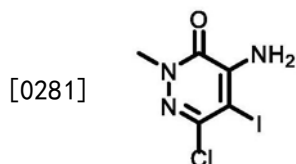
[0276] 4-氨基-6-氯-2-甲基哒嗪-3 (2H)-酮



[0278] 将4,6-二氯-2-甲基哒嗪-3 (2H)-酮 (7.5g, 41.90mmol, 含有5,6-二氯-2-甲基哒嗪-3 (2H)-酮的混合物) 于氢氧化铵 (48%, 50mL) 中的混合物在120℃于密封管中加热15h, 此时LCMS指示反应已经完成。冷却后, 经由过滤收集产物。用水洗涤粗固体并减压干燥, 得到两种区域异构体的混合物 (3.8g, 57%, 1:1 比率), 其为白色固体。LCMS  $M/Z$  ( $M+H$ ) 160。

[0279] 步骤4:

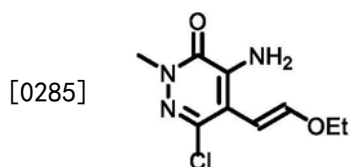
[0280] 4-氨基-6-氯-5-碘-2-甲基哒嗪-3 (2H)-酮



[0282] 向4-氨基-6-氯-2-甲基哒嗪-3 (2H)-酮 (3.8g, 23.81mmol, 含有区域异构体的混合物) 于乙腈 (60mL) 中的溶液中1-碘吡咯烷-2,5-二酮 (5.4g, 23.81mmol)。将反应混合物加热至回流3h, 此时LCMS指示反应已经完成。冷却后, 通过添加氯化铵的饱和水溶液 (20mL) 淬灭反应混合物, 然后用乙酸乙酯 (3x 50mL) 萃取。合并的有机萃取物经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并减压浓缩。通过硅胶色谱 (石油醚: 乙酸乙酯=1:3) 纯化残余物, 得到1:1 比率的区域异构体的混合物 (2.5g, 37% 产率), 其为黄色固体。LCMS  $M/Z$  ( $M+H$ ) 286。

[0283] 步骤5:

[0284] (E)-4-氨基-6-氯-5-(2-乙氧基乙烯基)-2-甲基哒嗪-3 (2H)-酮

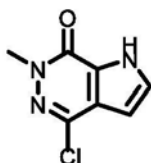


[0286] 将4-氨基-6-氯-5-碘-2-甲基哒嗪-3 (2H)-酮 (2.50g, 8.76mmol, 区域异构体的混合物)、(E)-(2-乙氧基乙烯基) 硼酸 (1.22g, 10.51mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (5.71g, 17.51mmol) 和Pd (dppf)  $\text{Cl}_2$  (641mg, 0.88mmol) 于二噁烷/ $\text{H}_2\text{O}$  (50mL) 中的混合物在100℃在 $\text{N}_2$ 气氛下加热15h, 此时LCMS指示反应已经完成。减压浓缩该混合物并用盐水 (60mL) 稀释残余物。然后用乙酸乙酯 (3x 50mL) 萃取该溶液。合并的有机萃取物经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并减压浓缩。通过硅胶色谱 (石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 纯化残余物, 得到标题化合物 (800mg, 40% 产率), 其为浅黄色固体。LCMS  $M/Z$  ( $M+H$ ) 230。在该步骤仅分离期望的区域异构体。

[0287] 步骤6:

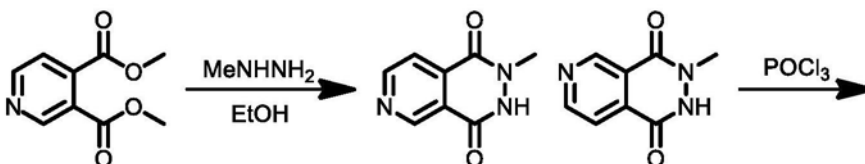
[0288] 4-氯-6-甲基-1H-吡唑并[2,3-d]哒嗪-7 (6H)-酮

[0289]

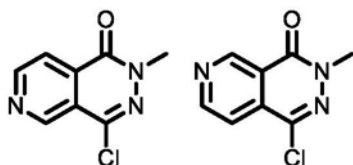


[0290] 将(E)-4-氨基-6-氯-5-(2-乙氧基乙烯基)-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮(800mg, 3.48mmol)于HOAc(30mL)中的溶液回流加热15h,此时LCMS指示反应已经完成。减压浓缩该混合物并通过硅胶色谱(石油醚:乙酸乙酯=3:1)纯化残余物,得到标题化合物(500mg, 78%产率),其为白色固体。LCMS M/Z (M+H) 184。

[0291] 中间体H和I的实验操作



[0292]



中间体 H

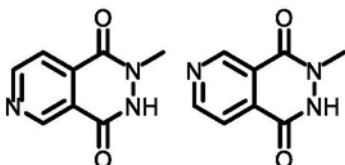
中间体 I

[0293] 步骤1:

[0294] 2-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,4-d]吡嗪-1,4-二酮,和

[0295] 3-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,4-d]吡嗪-1,4-二酮

[0296]



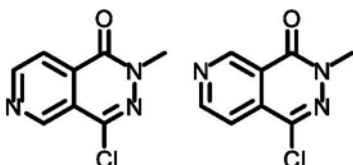
[0297] 将吡啶-3,4-二羧酸二甲酯(5.0g, 25.62mmol)和甲基胍(40%水溶液, 8.85g, 76.86mmol)于乙醇(100mL)中的混合物回流加热15h,此时LCMS指示反应已经完成。减压浓缩该混合物得到标题化合物(4.5g, 99%产率)(两种异构体的比率为2:1),其为黄色固体。该粗物质未经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS M/Z (M+H) 178。

[0298] 步骤2:

[0299] 4-氯-2-甲基吡啶并[3,4-d]吡嗪-1(2H)-酮,和

[0300] 1-氯-3-甲基吡啶并[3,4-d]吡嗪-4(3H)-酮

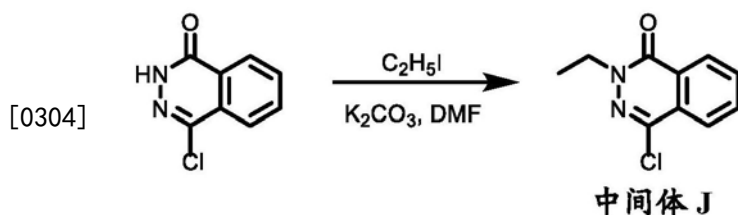
[0301]



[0302] 将2或3-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,4-d]吡嗪-1,4-二酮(4.5g, 25.4mmol)于POCl<sub>3</sub>(70mL)中的混合物回流加热15h,此时LCMS指示反应已经完成。减压浓缩该混合物。通过添加NaHCO<sub>3</sub>的饱和水溶液(100mL)淬灭残余物,然后用乙酸乙酯(3x 120mL)萃取。合并的有机

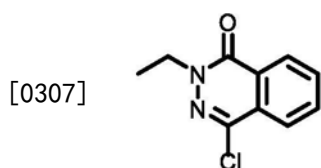
萃取物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并减压浓缩。通过硅胶色谱(石油醚:乙酸乙酯=2:1)纯化所得残余物,得到标题化合物(1.5g,30%产率)(2:1比率的区域异构体),其为白色固体。LCMS M/Z (M+H) 196。

[0303] 中间体J的实验操作



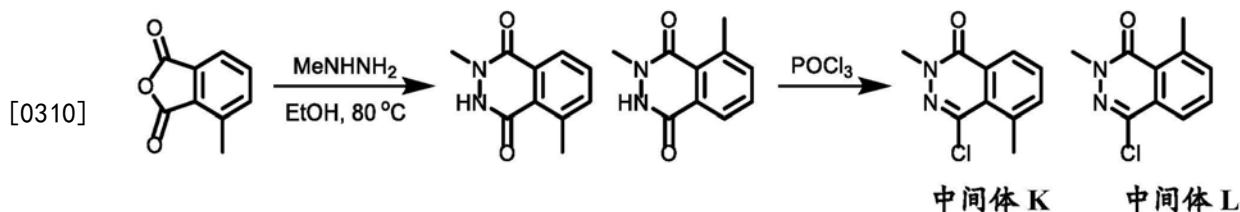
[0305] 步骤1:

[0306] 4-氯-2-乙基酞嗪-1(2H)-酮



[0308] 向4-氯酞嗪-1(2H)-酮(1.00g,5.54mmol)和碳酸钾(1.53g,11.1mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的混悬液中添加碘乙烷(1.04g,6.64mmol)。添加后,将反应混合物在80℃搅拌15h,然后倾入水(20mL)中。经由过滤收集所得析出物,用水洗涤,并减压干燥,得到标题化合物(0.8g,69%产率),其为棕色固体。该粗物质未经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS M/Z (M+H) 209。

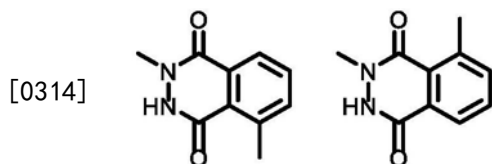
[0309] 中间体K和L的实验操作



[0311] 步骤1:

[0312] 2,5-二甲基-2,3-二氢酞嗪-1,4-二酮,和

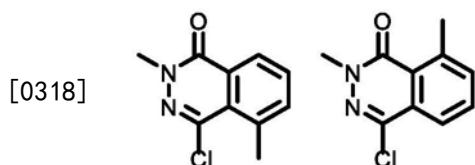
[0313] 2,8-二甲基-2,3-二氢酞嗪-1,4-二酮



[0315] 将4-甲基异苯并呋喃-1,3-二酮(5.0g,30.1mmol)和40%甲基胍水溶液(10.7g,92.5mmol)于乙醇(100mL)中的混合物回流加热15h,此时LCMS指示反应已经完成。减压浓缩该混合物得到标题化合物(4.3g,73%产率)(2:1比率的区域异构体),其为黄色固体。该粗混合物未经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS M/Z (M+H) 191。

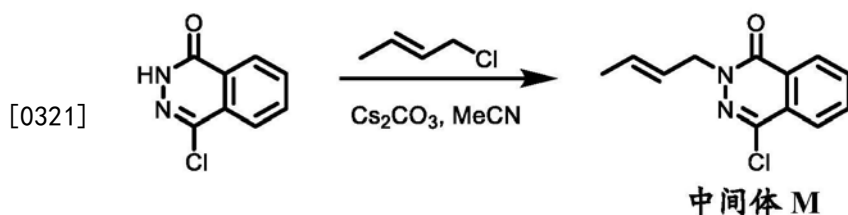
[0316] 步骤2:

[0317] 4-氯-2,5-二甲基酞嗪-1(2H)-酮,和4-氯-2,8-二甲基酞嗪-1(2H)-酮

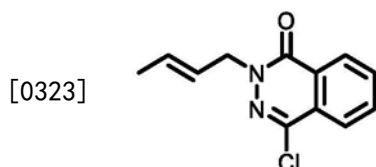


[0319] 将2,5或8-二甲基-2,3-二氢酞嗪-1,4-二酮(4.3g,22.6mmol)于POCl<sub>3</sub>(70mL)中的混合物回流加热15h,此时LCMS指示反应已经完成。减压浓缩该混合物,通过添加NaHCO<sub>3</sub>的饱和水溶液(100mL)淬灭残余物,然后用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取。合并的有机萃取物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并减压浓缩。通过硅胶色谱(石油醚:乙酸乙酯=5:1)纯化残余物,得到标题化合物(1.5g,32%产率)(2:1比率的区域异构体),其为白色固体。LCMS M/Z (M+H) 209。

[0320] 中间体M的实验操作

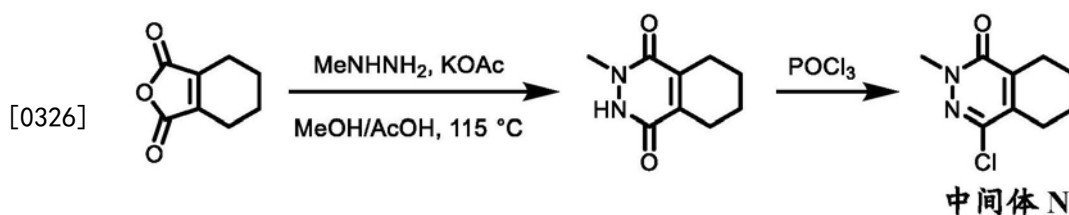


[0322] 2-(丁-2-烯-1-基)-4-氯酞嗪-1(2H)-酮



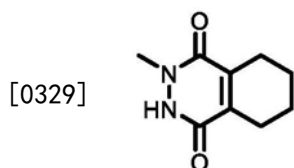
[0324] 圆底烧瓶装4-氯酞嗪-1-醇(0.75g,4.2mmol)、碳酸铯(2.7g,8.3mmol)和搅拌棒。添加MeCN(20mL),接着添加1-氯丁-2-烯(0.81mL,8.3mmol),并将混合物在50℃搅拌18h。用乙酸乙酯稀释反应混合物,过滤,添加硅藻土(celite),真空蒸发滤液,并通过硅胶快速色谱(用己烷和乙酸乙酯洗脱)纯化。真空浓缩得到标题化合物,其为白色结晶性固体。LCMS M/Z (M+H) 235。

[0325] 中间体N的实验操作



[0327] 步骤1:

[0328] 2-甲基-2,3,5,6,7,8-六氢酞嗪-1,4-二酮

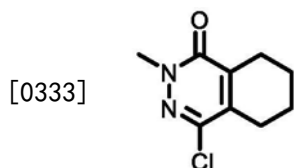


[0330] pyrex小瓶装4,5,6,7-四氢异苯并呋喃-1,3-二酮(1.0g,6.6mmol)和乙酸钾(0.77g,7.9mmol)。向该固体中添加H<sub>2</sub>O:AcOH的1:1混合物(10mL)和甲基胍(40%水溶液,

0.91g, 7.9mmol)。将小瓶密封并将反应混合物在115℃加热过夜。冷却至环境温度后,将反应混合物用甲苯(3X)浓缩至干。LCMS M/Z (M+H) 181。

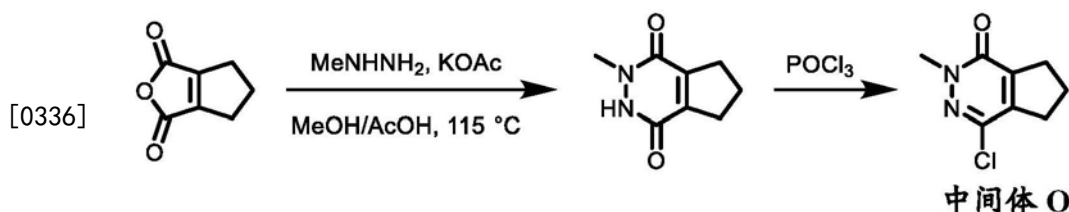
[0331] 步骤2:

[0332] 4-氯-2-甲基-5,6,7,8-四氢酞嗪-1(2H)-酮



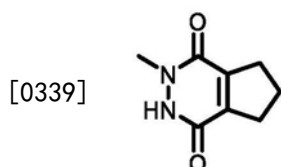
[0334] 在100mL圆底烧瓶中,将粗2-甲基-2,3,5,6,7,8-六氢酞嗪-1,4-二酮(1.18g, 6.55mmol)溶于POCl<sub>3</sub>(30mL)中并加热至110℃过夜。将反应混合物冷却至环境温度,然后通过旋转蒸发除去过量POCl<sub>3</sub>。将残余物慢慢倾入NaHCO<sub>3</sub>的饱和水溶液中并调节pH至约8。水相用二氯甲烷(3X)萃取合并的有机相以干燥Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,过滤浓缩并通过使用10-30%梯度的乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂的硅胶色谱纯化,得到标题化合物(0.54g, 41%产率),其为白色固体。LCMS M/Z (M+H) 199。

[0335] 中间体O的实验操作



[0337] 步骤1:

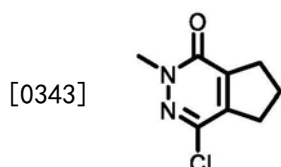
[0338] 2-甲基-2,3,6,7-四氢-1H-环戊并[d]呋嗪-1,4(5H)-二酮



[0340] pyrex小瓶装有5,6-二氢-1H-环戊并[c]呋喃-1,3(4H)-二酮(1.0g, 7.2mmol)和乙酸钾(0.85g, 8.7mmol)。向该固体中添加H<sub>2</sub>O:AcOH的1:1混合物(10mL)和甲基胍(0.46mL, 8.7mmol)。将小瓶密封并将反应混合物在115℃加热过夜。将反应混合物冷却至环境温度并用甲苯(3X)浓缩至干。LCMS M/Z (M+H) 167。

[0341] 步骤2:

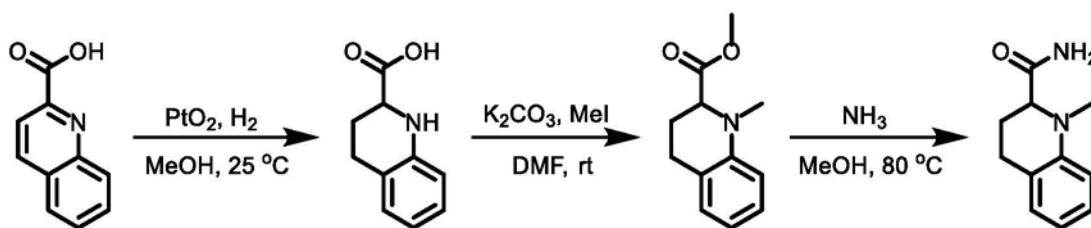
[0342] 4-氯-2-甲基-2,5,6,7-四氢-1H-环戊并[d]呋嗪-1-酮



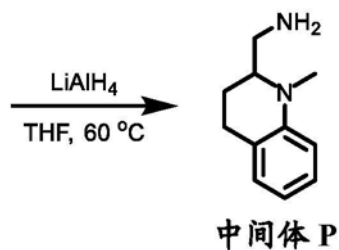
[0344] 在100mL圆底烧瓶中,将粗2-甲基-2,3,6,7-四氢-1H-环戊并[d]呋嗪-1,4(5H)-二酮(1.2g, 7.1mmol)溶于POCl<sub>3</sub>(30mL)中并加热至110℃过夜。将反应混合物冷却至环境温度,然后通过旋转蒸发除去过量POCl<sub>3</sub>。将残余物慢慢倾入NaHCO<sub>3</sub>的饱和水溶液中并调节pH

至约8。水相用二氯甲烷(3X)萃取,合并的有机相以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤,浓缩并通过使用10-30%梯度的乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂的硅胶色谱纯化,得到标题化合物(0.86g,66%),其为棕色固体。LCMS  $M/Z$  ( $M+H$ ) 199。

[0345] 中间体P的实验操作

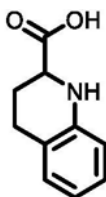


[0346]



[0347] 步骤1:

[0348] 1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸

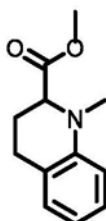


[0349]

[0350] 将喹啉-2-羧酸(2.5g,14mmol)和 $\text{PtO}_2$ (0.2g)于甲醇(50mL)中的混合物在氢气下(15psi)在25℃搅拌5h,此时TLC显示反应完成。经由过滤除去固体并减压浓缩滤液,得到粗制的标题化合物(1.5g,59%产率),其为黄色固体。LCMS  $M/Z$  ( $M+H$ ) 178。

[0351] 步骤2:

[0352] 1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸甲酯



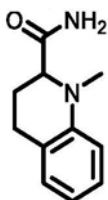
[0353]

[0354] 向经搅拌且冷却的1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸(1.5g,8.5mmol)和碳酸钾(2.92g,21.2mmol)于DMF(30mL)中的混悬液中添加碘甲烷(3.0g,21mmol)。添加后,将所得混合物在环境温度搅拌2h,此时LCMS指示反应已经完成。将反应混合物倾入水(50mL)中,然后用乙酸乙酯(3x 30mL)萃取。合并的有机萃取物经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并减压浓缩,得到标题化合物(0.6g,35%产率),其为红色固体。该粗物质未经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS  $M/Z$  ( $M+H$ ) 206。

[0355] 步骤3:

[0356] 1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酰胺

[0357]

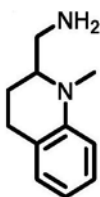


[0358] 将1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸甲酯(600mg, 2.92mmol)于4M氨/甲醇溶液(20mL)中的混合物在80℃加热15h,此时LCMS指示反应已经完成。减压蒸发溶剂,得到粗制的标题化合物(500mg, 90%产率),其为黄色固体。LCMS M/Z (M+H) 191。

[0359] 步骤4:

[0360] (1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基)甲胺

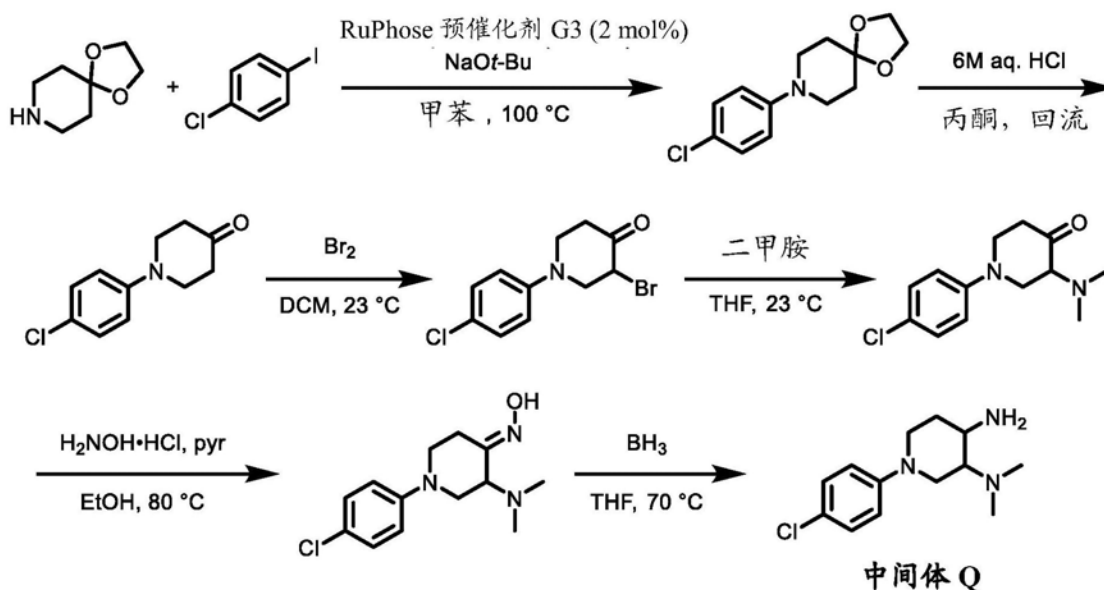
[0361]



[0362] 向经冷却(0℃)的1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酰胺(0.50g, 2.63mmol)于四氢呋喃(50mL)中的溶液中添加LiAlH<sub>4</sub>(0.30g, 7.9mmol)。添加后,将反应混合物在60℃加热15h,此时LCMS指示反应已经完成。通过添加NaOH水溶液(10%, 0.3mL)和水(1mL)淬灭该混合物,并过滤。减压蒸发滤液得到粗制的标题化合物(0.20g, 43%产率),其为黄色油状物。LCMS M/Z (M+H) 177。化合物分离为外消旋混合物。

[0363] 中间体Q的实验操作

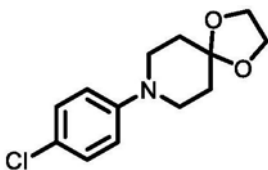
[0364]



[0365] 步骤1:

[0366] 8-(4-氯苯基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

[0367]

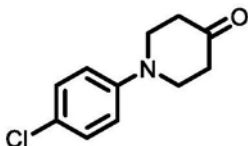


[0368] 在pyrex小瓶中添加2-甲基丙-2-醇钠(2.24g, 23.4mmol)、RuPhos第3代预催化剂(0.26g, 0.31mmol)和1-氯-4-碘苯(5.57g, 23.4mmol)。将小瓶抽真空并用N<sub>2</sub> (3X) 清洗, 然后添加甲苯(10mL)和1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(2.0mL, 166mmol)。将小瓶抽真空并用N<sub>2</sub> (3X) 清洗, 然后在100℃加热过夜。将反应混合物冷却至环境温度浓缩至干并通过硅胶色谱(10%乙酸乙酯/己烷)纯化, 得到8-(4-氯苯基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(3.89g, 98%产率)。LCMS M/Z (M+H) 254。

[0369] 步骤2:

[0370] 1-(4-氯苯基)哌啶-4-酮

[0371]

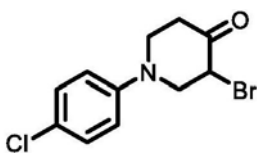


[0372] 在250mL圆底烧瓶中, 将8-(4-氯苯基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(3.89g, 5.34mmol)稀释于丙酮(100mL), 然后调节6M盐酸水溶液(50mL)并反应混合物回流加热过夜。将反应混合物冷却, 然后浓缩以除去丙酮。用6M NaOH(50mL)中和该水溶液, 然后用乙酸乙酯(3X)萃取。合并有机层, 用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱(10%乙酸乙酯/己烷)纯化粗残余物, 得到1-(4-氯苯基)哌啶-4-酮(2.96g, 92%产率), 其为黄色固体。LCMS M/Z (M+H) 210。

[0373] 步骤3:

[0374] 3-溴-1-(4-氯苯基)哌啶-4-酮

[0375]

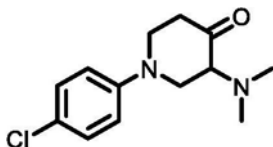


[0376] 在50mL圆底烧瓶中, 在N<sub>2</sub>气氛下, 将1-(4-氯苯基)哌啶-4-酮(0.500g, 2.39mmol)稀释于二氯甲烷(12mL)中并冷却至-10℃(盐/冰浴)。历时3分钟滴加溴(0.12mL, 2.4mmol), 保持内部反应温度为-2至-4℃。然后将反应混合物温热至环境温度并混合直至澄清。添加NaHCO<sub>3</sub>的饱和水溶液并将反应混合物搅拌0.5h。分开各层并用二氯甲烷(1X)萃取水层。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥过滤, 浓缩并直接用于后续反应。LCMS M/Z (M+H) 288, 290。

[0377] 步骤4:

[0378] 1-(4-氯苯基)-3-(二甲基氨基)哌啶-4-酮

[0379]



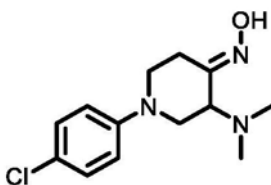
[0380] 在100mL圆底烧瓶中, 将粗3-溴-1-(4-氯苯基)哌啶-4-酮(688mg, 2.39mmol)溶于四氢呋喃(20mL)中并冷却至0℃。然后添加二甲胺(2M于四氢呋喃中, 4.78mL, 9.56mmol)并使反应混合物慢慢温热至环境温度过夜。浓缩粗反应混合物并通过硅胶色谱纯化, 得到标题化合物(212mg, 35%产率), 其为油状物。LCMS M/Z (M+H) 253。

[0381] 步骤5:

[0382] 1-(4-氯苯基)-3-(二甲基氨基)哌啶-4-酮肟



[0383]

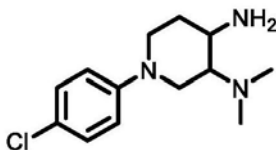


[0384] 在25mL圆底烧瓶中,将1-(4-氯苯基)-3-(二甲基氨基)哌啶-4-酮(0.21g, 0.84mmol)和盐酸羟胺(0.117g, 1.68mmol)溶于乙醇(8mL)中。添加吡啶(0.22mL, 2.72mmol)并将反应混合物在80℃加热过夜。将反应混合物浓缩至干并通过硅胶色谱(0-100%混合有二氯甲烷的90:10:1二氯甲烷:甲醇:NH<sub>4</sub>OH的梯度)纯化,得到标题化合物(0.18g, 80%产率),其为黄色油状物。LCMS M/Z (M+H) 268。

[0385] 步骤6:

[0386] 1-(4-氯苯基)-N3,N3-二甲基哌啶-3,4-二胺

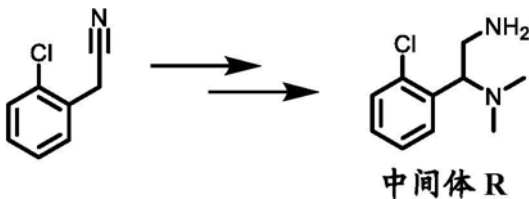
[0387]



[0388] 在50mL圆底烧瓶中,将(E)-1-(4-氯苯基)-3-(二甲基氨基)哌啶-4-酮肟(0.18g, 0.68mmol)用四氢呋喃(5mL)稀释。将反应烧瓶抽真空并用N<sub>2</sub>(3X)清洗。然后添加硼烷(2M于四氢呋喃中, 1.35mL, 1.35mmol)并将反应混合物在70℃加热过夜。将反应混合物冷却至环境温度,通过添加甲醇(6mL)淬灭,然后在70℃加热1h。将反应混合物浓缩至干并通过硅胶色谱(50%二氯甲烷和50%90:10:1二氯甲烷:甲醇:NH<sub>4</sub>OH)纯化,得到标题化合物(0.071g, 42%产率),其为无色油状物。LCMS M/Z (M+H) 254。化合物分离为非对映异构体的外消旋混合物。

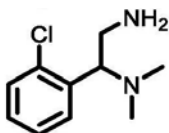
[0389] 中间体R的实验操作

[0390]



[0391] 1-(2-氯苯基)-N1,N1-二甲基乙-1,2-二胺

[0392]



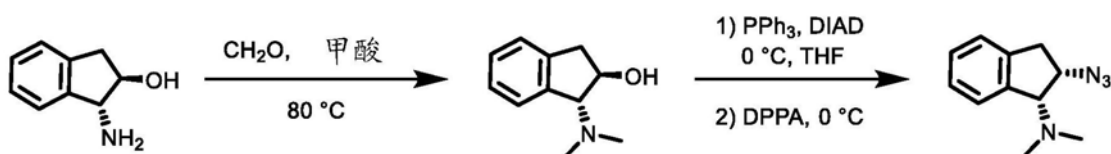
[0393] 标题化合物根据专利W01984003278中所述的操作自2-氯苯基乙腈制备。LCMS M/Z (M+H) 199。化合物分离为外消旋混合物。

[0394] 中间体S和T的实验操作

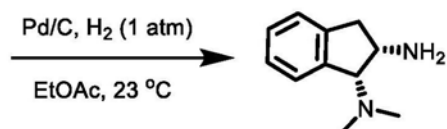
[0395] 使用合适的起始物质代替2-氯苯基乙腈,以与中间体R类似的方式制备以下中间体。

中间体	化合物名称	结构	M/Z (M+H)
[0396] S	1-(2-氟苯基)-N1,N1-二甲基乙-1,2-二胺(外消旋混合物)		183
T	1-(4-氯苯基)-N1,N1-二甲基乙-1,2-二胺(外消旋混合物)		199

[0397] 中间体U的实验操作



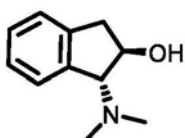
[0398]



中间体 U

[0399] (1R,2R)-1-二甲基氨基-2-茚满醇

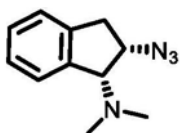
[0400]



[0401] 将甲酸(90% purity, 1.2 mL)和37%甲醛水溶液(9 mL)添加至(1R,2R)-1-氨基-2-茚满醇(1.0 g, 6.7 mmol)中。加热至80 °C 3 h后,将该溶液冷却至室温并用Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>的饱和水溶液处理,以使溶液呈碱性。将混合物用乙酸乙酯萃取两次,并用盐水洗涤合并的有机层,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩。纯化:40 g硅胶柱,使用1:10:90 NH<sub>4</sub>OH:甲醇:二氯甲烷/二氯甲烷,20%至100%历经6个柱体积。真空浓缩纯级分得到标题中间体(0.96 g, 81%产率)。LCMS M/Z (M+H) 178。化合物分离为单一对映异构体。

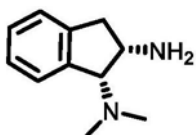
[0402] (1R,2S)-2-叠氮基-N,N-二甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-胺

[0403]



[0404] 将(1R,2R)-1-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-2-醇(574 mg, 3.22 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL)中,添加三苯基膦(1.1 g, 4.2 mmol)并溶解,冷却至0 °C。添加DIAD(970 μL, 4.83 mmol),搅拌15分钟,然后添加DPPA(830 μL, 3.86 mmol)。搅拌3小时,反应完成。将粗反应混合物浸在硅胶上,通过柱色谱(1:10:90 NH<sub>4</sub>OH:甲醇:二氯甲烷,0%至100%于二氯甲烷中)纯化。三苯基膦氧化物与产物共同洗脱。真空浓缩后获得标题中间体。LCMS M/Z (M+H) 203。化合物分离为单一对映异构体。

[0405] (1R,2S)-N1,N1-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-1,2-二胺

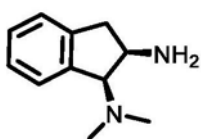


[0406]

中间体 U

[0407] 将(1R,2S)-2-叠氨基-N,N-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-胺(645mg,3.21mmol,估计量)溶于乙酸乙酯(5mL)中,用氮气/真空循环使反应烧瓶脱气,添加5%湿的Pd/炭(360mg)。烧瓶用橡胶塞塞住,使用真空/H<sub>2</sub>循环置于氢气气氛下。搅拌60小时。反应完成。在硅藻土上过滤,使用乙酸乙酯洗涤钯。高真空蒸发。产物立即用于下一步骤。(1R,2S)-N1,N1-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-1,2-二胺(457mg,75%产率历经2步)。LCMS M/Z (M+H) 177。化合物分离为单一对映异构体。

[0408] 中间体V的实验操作



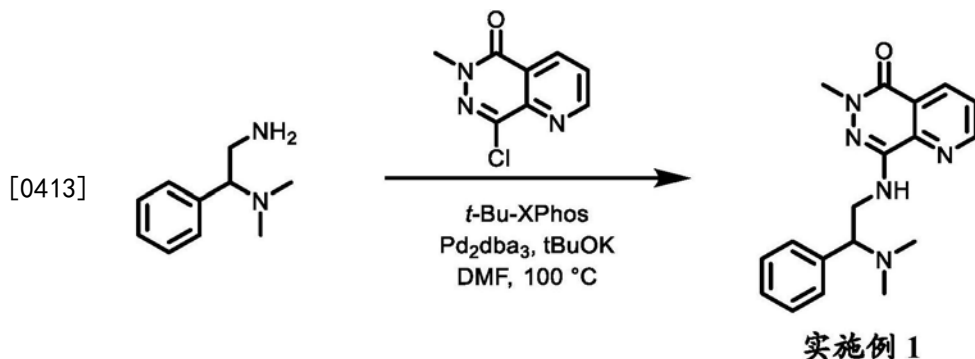
[0409]

中间体 V

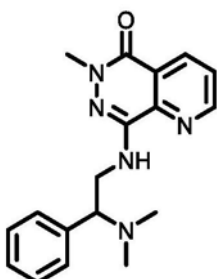
[0410] 使用(1S,2S)-1-二甲基氨基-2-茛满醇作为起始物质代替(1R,2R)-1-二甲基氨基-2-茛满醇,以与中间体U类似的方式制备标题化合物。化合物分离为单一对映异构体。

[0411] 实施例化合物的合成

[0412] 实施例1A/B



[0414] 8-((2-((二甲基氨基)-2-苯基乙基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]哒嗪-5(6H)-酮

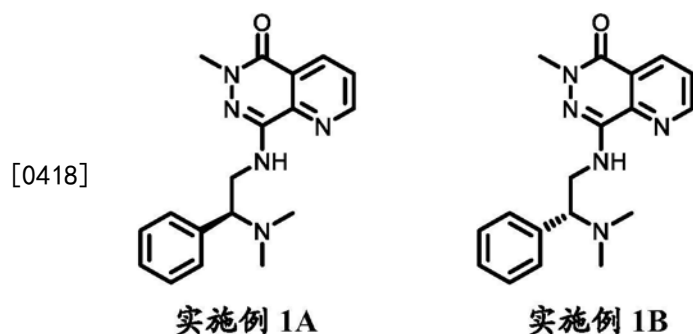


[0415]

[0416] 在微波条件下,将8-氯-6-甲基吡啶并[2,3-d]哒嗪-5(6H)-酮(中间体A,100mg,0.510mmol)、N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-二甲基-1-苯基乙-1,2-二胺(100mg,0.610mmol)、叔丁基-XPhos(44mg,0.10mmol)、t-BuOK(115mg,1.02mmol)和Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>(47mg,0.050mmol)于DMF(5mL)中的混合物

在100℃在N<sub>2</sub>下加热2h,此时LCMS指示反应已经完成。将反应混合物倾入水(5mL)中,然后用乙酸乙酯(3x 10mL)萃取。合并的有机萃取物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并减压浓缩。残余物通过反相色谱(乙腈30-60%/0.1%NH<sub>4</sub>OH/水)纯化,得到标题化合物(24mg,14%产率),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.99-8.97(m,1H),8.63-8.61(m,1H),7.72-7.79(m,1H),7.37-7.32(m,5H),4.01-3.97(m,1H),3.88-3.71(m,5H),2.29(s,6H)。LCMS M/Z (M+H) 324。

[0417] (S)-8-((2-(二甲基氨基)-2-苯基乙基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]哒嗪-5(6H)-酮和(R)-8-((2-(二甲基氨基)-2-苯基乙基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]哒嗪-5(6H)-酮



[0419] 通过使用下节所述条件的SFC分离对映异构体。(方法C:Chiralpak ID柱,5μM颗粒大小,2x 10cm尺寸,75%CO<sub>2</sub>/含有0.1%NH<sub>4</sub>OH的25%iPrOH洗脱剂,70mL/min流速,100巴压力,40℃)。

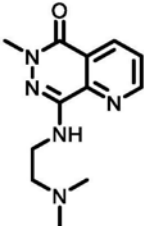
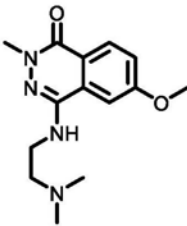
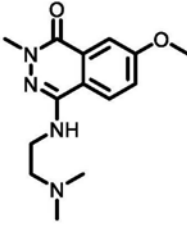
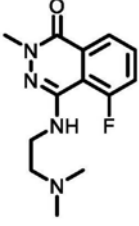
[0420] 实施例2-18

[0421] 以与实施例1相似的方式,使用相应中间体制备以下化合物:中间体A(实施例2、7、8、11、14-16和18)、中间体B(实施例3)、中间体C(实施例4)、中间体D(实施例5)、中间体E(实施例6)、中间体F(实施例9)、中间体G(实施例10)、中间体H(实施例12)、中间体I(实施例13)或中间体J(实施例17A/B)。使用市售的胺制备下表中的所有实施例。分离对映异构体的具体条件报道于下节。

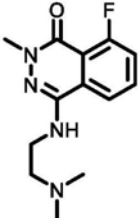
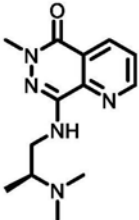
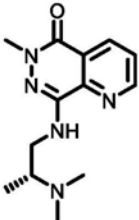
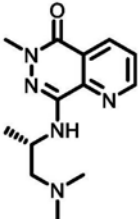
[0422]

实施例	化合物	NMR	M/Z (M+H)
-----	-----	-----	--------------

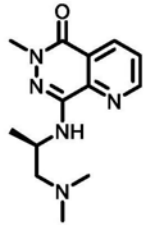
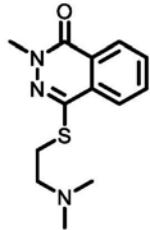
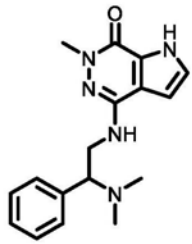
[0423]

2	 <p>8-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-5(6<i>H</i>)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 9.03 - 9.01 (m, 1H), 8.63 - 8.60 (m, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.56 - 3.53 (m, 2H), 2.68 - 2.65 (m, 2H), 2.32 (s, 6H).	248
3	 <p>4-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)-6-甲氧基-2-甲基酞嗪-1(2<i>H</i>)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.15 - 8.13 (m, 1H), 7.54 - 7.53 (m, 1H), 7.38 - 7.36 (m, 1H), 6.65 - 6.62 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.39 - 3.35 (m, 4H), 2.21 (s, 6H).	277
4	 <p>4-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)-7-甲氧基-2-甲基酞嗪-1(2<i>H</i>)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.01 - 7.99 (m, 1H), 7.59 - 7.58 (m, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 6.49 - 6.47 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.30 - 3.25 (m, 4H), 2.16 (s, 6H).	277
5	 <p>4-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)-5-氟-2-甲基酞嗪-1(2<i>H</i>)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.18 - 8.15 (m, 1H), 7.81 - 7.78 (m, 1H), 7.63 - 7.60 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.52-3.49 (m, 2H), 2.70 - 2.66 (m, 2H), 2.35 (s, 6H).	265

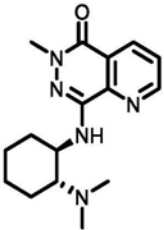
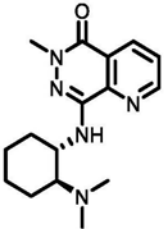
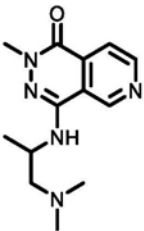
[0424]

6	 <p>4-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)-8-氟-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.71 - 7.67 (m, 1H), 7.50 - 7.48 (m, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.38 - 3.34 (m, 2H), 2.62 - 2.60 (m, 2H), 2.28 (s, 6H).	265
7A	 <p>(S)-8-((2-(二甲基氨基)丙基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]喹啉-5(6H)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) δ 9.05 - 9.04 (m, 1H), 8.65 - 8.63 (m, 1H), 7.85 - 7.82 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.52 - 3.47 (m, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 3.03 - 3.02 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 1.11 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H). (单一对映异构体; 未知绝对立体化学)	262
7B	 <p>(R)-8-((2-(二甲基氨基)丙基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]喹啉-5(6H)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) δ 9.03 - 9.02 (m, 1H), 8.63 - 8.61 (m, 1H), 7.82 - 7.79 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.52 - 3.47 (m, 1H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 3.08 - 3.07 (m, 1H), 2.38 (s, 6H), 1.11 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H). (单一对映异构体; 未知绝对立体化学)	262
8A	 <p>(S)-8-((1-(二甲基氨基)丙基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]喹啉-5(6H)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) δ 9.02 - 9.01 (m, 1H), 8.63 - 8.60 (m, 1H), 7.81 - 7.78 (m, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.69 - 2.63 (m, 1H),	262

[0425]

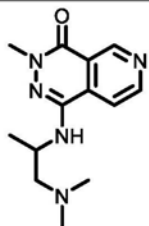
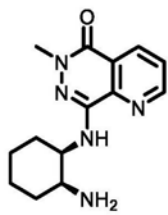
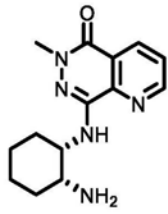
	基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3- <i>d</i> ]噻嗪-5(6 <i>H</i> )-酮	2.38 - 2.33 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H). (单一对映异构体; 未知绝对立体化学)	
8B	 <p>(<i>R</i>)-8-((1-(二甲基氨基)丙-2-基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-<i>d</i>]噻嗪-5(6<i>H</i>)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 9.02 - 9.01 (m, 1H), 8.63 - 8.60 (m, 1H), 7.81 - 7.78 (m, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.69 - 2.64 (m, 1H), 2.37 - 2.33 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H). (单一对映异构体; 未知绝对立体化学)	262
9	 <p>4-((2-(二甲基氨基)乙基)thio)-2-甲基酞嗪-1(2<i>H</i>)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.37 - 8.36 (m, 1H), 7.97 - 7.93 (m, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 2.79 - 2.75 (m, 2H), 2.38 (s, 6H).	264
10	 <p>4-((2-(二甲基氨基)-2-苯基乙基)氨基)-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶并[2,3-<i>d</i>]噻嗪-7(6<i>H</i>)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 7.36 - 7.27 (m, 6H), 6.46 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 3.99 - 3.96 (m, 1H), 3.82 - 3.78 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.68 - 3.64 (m, 1H), 2.29 (s, 6H). (外消旋混合物)	312

[0426]

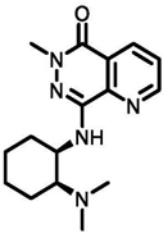
11A	 <p>8-(((1<i>R</i>,2<i>R</i>)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-<i>d</i>]噻嗪-5(6<i>H</i>)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 9.05 - 9.04 (m, 1H), 8.66 - 8.63 (m, 1H), 7.85 - 7.82 (m, 1H), 3.89 - 3.86 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.89 - 2.86 (m, 1H), 2.45 (s, 7H), 2.05 - 2.02 (m, 1H), 1.90 - 1.87 (m, 1H), 1.79 - 1.76 (m, 1H), 1.41 - 1.39 (m, 4H). (单一对映异构体; 未知绝对立体化学; 单一非对映异构体; 和已知的相对立体化学)	302
11B	 <p>8-(((1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-<i>d</i>]噻嗪-5(6<i>H</i>)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 9.05 - 9.04 (m, 1H), 8.66 - 8.63 (m, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 1H), 3.87 - 3.82 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.80 - 2.77 (m, 1H), 2.49 - 2.46 (m, 1H), 2.41 (s, 6H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.89 - 1.86 (m, 1H), 1.78 - 1.75 (m, 1H), 1.43 - 1.31 (m, 4H). (单一对映异构体; 未知绝对立体化学; 单一非对映异构体; 和已知的相对立体化学)	302
12	 <p>4-((1-(二甲基氨基)丙-2-基)氨基)-2-甲基吡啶并[3,4-<i>d</i>]噻嗪</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 9.45 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 4.30 - 4.29 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.76 - 2.73 (m, 1H), 2.36 (s, 7H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H). (外消旋混合物)	262



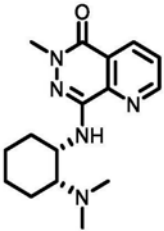
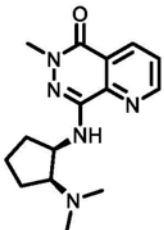
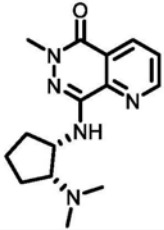
[0427]

	-1(2 <i>H</i> )-酮		
13	 <p>1-((1-(二甲基氨基)丙-2-基)氨基)-3-甲基吡啶并[3,4-<i>d</i>]哒嗪-4(3<i>H</i>)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 9.52 (s, 1H), 8.97 - 8.96 (m, 1H), 8.01 - 8.00 (m, 1H), 4.27 - 4.22 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.74 - 2.69 (m, 1H), 2.39 - 2.34 (m, 7H), 1.31 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H). (外消旋混合物)	262
14A	 <p>8-(((1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-氨基环己基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-<i>d</i>]哒嗪-5(6<i>H</i>)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 9.07 - 9.05 (m, 1H), 8.66 - 8.64 (m, 1H), 7.86 - 7.83 (m, 1H), 4.16 - 4.15 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.29 - 3.28 (m, 1H), 1.91 - 1.87 (m, 1H), 1.74 - 1.70 (m, 4H), 1.55 - 1.51 (m, 2H), 1.32 - 1.30 (m, 1H). (单一对映异构体; 未知绝对立体化学; 单一非对映异构体; 和已知的相对立体化学)	274
14B	 <p>8-(((1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-氨基环己基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-<i>d</i>]哒嗪-5(6<i>H</i>)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 9.07 - 9.05 (m, 1H), 8.66 - 8.64 (m, 1H), 7.86 - 7.83 (m, 1H), 4.17 - 4.15 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.31 - 3.29 (m, 1H), 1.89 - 1.87 (m, 1H), 1.74 - 1.70 (m, 4H), 1.56 - 1.51 (m, 2H), 1.32 - 1.30 (m, 1H). (单一对映异构体; 未知绝对立体化学; 单一非对映异构体; 和已知的	274

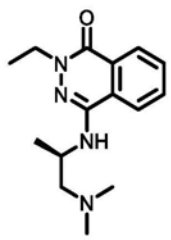
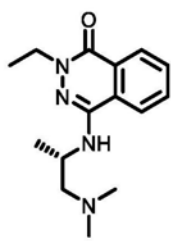
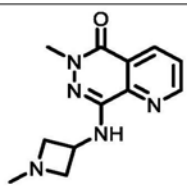
[0428]

		相对立体化学)	
15A	 <p>8-(((1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-<i>d</i>]噻嗪-5(6<i>H</i>)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 9.09 - 9.07 (m, 1H), 8.68 - 8.66 (m, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.36 - 2.32 (m, 7H), 2.31 - 2.28 (m, 1H), 2.15 - 2.13 (m, 1H), 1.94 - 1.91 (m, 1H), 1.54 - 1.52 (m, 2H), 1.49 - 1.43 (m, 2H), 1.31 - 1.30 (m, 1H). (单一对映异构体; 未知绝对立体化学; 单一非对映异构体; 和已知的相对立体化学)	302

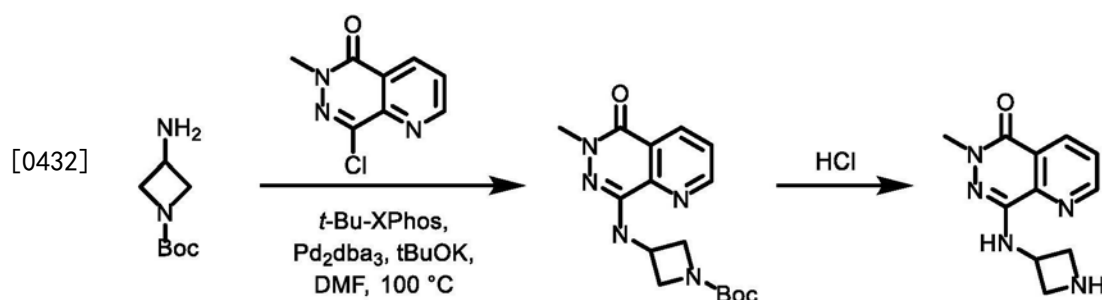
[0429]

15B	 <p>8-(((1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-<i>d</i>]哒嗪-5(6<i>H</i>)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 9.08 - 9.07 (m, 1H), 8.67 - 8.65 (m, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.34 - 2.28 (m, 7H), 2.27 - 2.26 (m, 1H), 2.13 - 2.09 (m, 1H), 1.92 - 1.90 (m, 1H), 1.53 - 1.52 (m, 2H), 1.49 - 1.43 (m, 2H), 1.31 - 1.30 (m, 1H). (单一对映异构体; 未知绝对立体化学; 单一非对映异构体; 和已知的相对立体化学)	302
16A	 <p>8-(((1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-(二甲基氨基)环戊基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-<i>d</i>]哒嗪-5(6<i>H</i>)-酮(甲酸盐)</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 9.08 - 9.07 (m, 1H), 8.68 - 8.66 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 1H), 4.57 - 4.52 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.66 - 3.62 (m, 1H), 2.85 (s, 6H), 2.30 - 2.23 (m, 2H), 1.92 - 1.87 (m, 4H). (单一对映异构体; 未知绝对立体化学; 单一非对映异构体; 和已知的相对立体化学)	288
16B		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 9.08 - 9.07 (m, 1H), 8.68 - 8.66 (m, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 1H), 4.63 - 4.61 (m, 1H), 4.48 -	288

[0430]

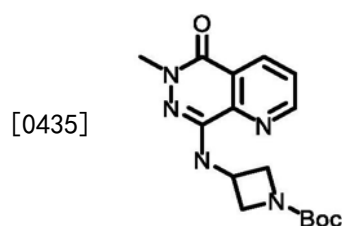
	8-(((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-(二甲基氨基)环戊基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3- <i>d</i> ]哒嗪-5(6 <i>H</i> )-酮	4.43 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.68 (s, 6H), 2.28 - 2.13 (m, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 4H). (单一对映异构体; 未知绝对立体化学; 单一非对映异构体; 和已知的相对立体化学)	
17A	 <p>(<i>R</i>)-4-((1-(二甲基氨基)丙-2-基)氨基)-2-乙基酞嗪-1(2<i>H</i>)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.33 - 8.31 (m, 1H), 8.05 - 8.03 (m, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 2H), 4.25 - 4.09 (m, 3H), 2.72 - 2.67 (m, 1H), 2.37 - 2.31 (m, 7H), 1.36 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H). (单一对映异构体; 未知绝对立体化学)	275
17B	 <p>(<i>S</i>)-4-((1-(二甲基氨基)丙-2-基)氨基)-2-乙基酞嗪-1(2<i>H</i>)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.33 - 8.31 (m, 1H), 8.05 - 8.02 (m, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 2H), 4.25 - 4.09 (m, 3H), 2.73 - 2.67 (m, 1H), 2.37 - 2.34 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 1.36 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H). (单一对映异构体; 未知绝对立体化学)	275
18	 <p>6-甲基-8-((1-甲基氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶并[2,3-<i>d</i>]哒嗪-5(6<i>H</i>)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 9.04 - 9.03 (m, 1H), 8.63 - 8.61 (m, 1H), 7.83 - 7.80 (m, 1H), 4.52 - 4.45 (m, 1H), 3.85 - 3.81 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.24 - 3.20 (m, 2H), 2.43 (s, 3H).	246

[0431] 实施例19



[0433] 步骤1

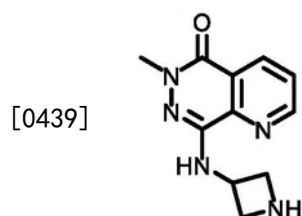
[0434] 3-((6-甲基-5-氧代-5,6-二氢吡啶并[2,3-d]哒嗪-8-基)氨基)氮杂环丁-1-羧酸叔丁酯



[0436] 在微波条件下,将8-氯-6-甲基吡啶并[2,3-d]哒嗪-5(6H)-酮(中间体C,300mg,1.53mmol)、3-氨基氮杂环丁-1-羧酸叔丁酯(318mg,1.83mmol)、叔丁基-XPhos(132mg,0.300mmol)、t-BuOK(345mg,3.06mmol)和Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>(141mg,0.150mmol)于DMF(8mL)中的混合物在100℃在N<sub>2</sub>下加热2h,此时LCMS指示反应已经完成。将反应混合物倾入水(10mL)中,然后用乙酸乙酯(3x 10mL)萃取。合并的有机萃取物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并减压浓缩。通过硅胶色谱(石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化残余物,得到标题化合物(220mg,43%产率),其为棕色固体。LCMS M/Z (M+H) 332。

[0437] 步骤2

[0438] 8-(氮杂环丁-3-基氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]哒嗪-5(6H)-酮



[0440] 向3-((6-甲基-5-氧代-5,6-二氢吡啶并[2,3-d]哒嗪-8-基)氨基)氮杂环丁-1-羧酸叔丁酯(100mg,0.300mmol)于甲醇(3mL)中的溶液中添加2M氯化氢/甲醇(3mL)。将所得混合物在环境温度搅拌30min,然后真空浓缩。残余物通过反相色谱(乙腈28-58%/0.1% NH<sub>4</sub>OH/水)纯化,得到标题化合物(8.2mg,12%产率),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ9.06-9.04(m,1H),8.64-8.62(m,1H),7.84-7.81(m,1H),4.79-4.77(m,1H),4.08-4.03(m,2H),3.95-3.91(m,2H),3.68(s,3H)。LCMS M/Z (M+H) 232。

[0441] 实施例20



[0442]



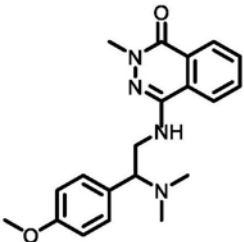
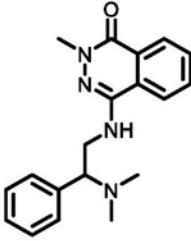
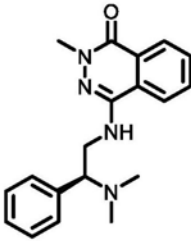
[0443] 4-((2-(二甲基氨基)-2-(4-氟苯基)乙基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮

[0444] 将4-氯-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮(中间体F, 100mg, 0.515mmol)、1-(4-氟苯基)-N,N-二甲基乙-1,2-二胺(180mg, 1.04mmol)、2-甲基丙-2-醇钠(100mg, 1.04mmol)和RuPhos第3代预催化剂(43mg, 0.050mmol)于甲苯(5mL)中的混合物脱气。将所得混合物在110°C加热2h。将混合物冷却并用乙酸乙酯和水萃取。分离有机层, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 真空浓缩, 并在乙酸乙酯至5%甲醇/乙酸乙酯的10g biotage硅胶柱上纯化, 得到标题化合物(70mg, 40%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 丙酮-d<sub>6</sub>) δ 8.32-8.35 (m, 1H), 7.77-7.88 (m, 3H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.11 (t, J=8.79Hz, 2H), 5.80-5.85 (m, 1H), 3.81-3.88 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.52-3.58 (m, 1H), 2.23 (s, 6H)。LCMS M/Z (M+H) 341。化合物分离为外消旋混合物。

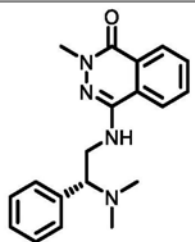
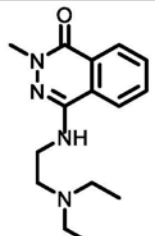
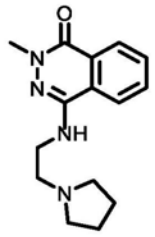
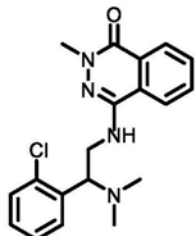
[0445] 实施例21-47

[0446] 以与实施例20相似的方式, 使用相应中间体制备以下化合物: 中间体F(实施例21-30、33-35、38-45和47)、中间体M(实施例31)、中间体N(实施例36)、中间体O(实施例37)或中间体A(实施例32和46)。对于实施例25-27、32-34和46-47, 根据前述操作(中间体R、S、T、Q、U和V)制备二胺起始物质。使用市售的二胺制备所有其它实施例。分离对映异构体的具体条件报道于下节。

[0447]

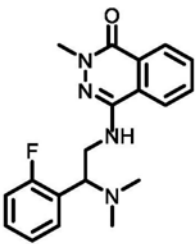
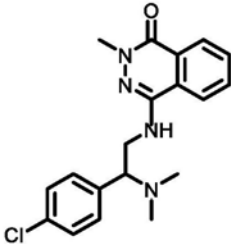
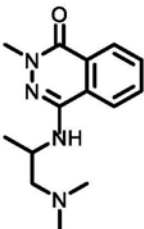
实施例	化合物名称	NMR	M/Z (M+ H)
21	 4-((2-(二甲基氨基)-2-(4-甲氧基苯基)乙基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 丙酮-d <sub>6</sub> ) δ 8.33 (d, <i>J</i> = 6.96 Hz, 1H), 7.75 - 7.85 (m, 3H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.42 Hz, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.61 Hz, 2H), 5.79 (br. s., 1H), 3.76 - 3.84 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.51 - 3.57 (m, 1H), 2.22 (s, 6H). (外消旋混合物)	353
22	 4-((2-(二甲基氨基)-2-苯基乙基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.22 (d, <i>J</i> = 7.58 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.03 Hz, 1H), 7.74 - 7.90 (m, 2H), 7.19 - 7.37 (m, 5H), 6.52 (br. s., 1H), 3.70 - 3.85 (m, 2H), 3.47 - 3.62 (m, 4H), 2.16 (s, 6H). (外消旋混合物)	323
22A	 (S)-4-((2-(二甲基氨基)-2-苯基乙基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮	N/A (单一对映异构体; 未知绝对立体化学)	323

[0448]

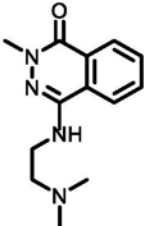
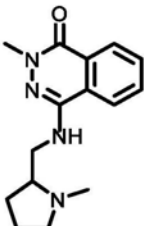
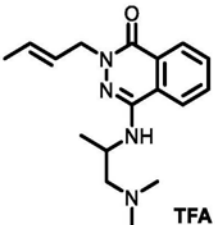
22B	 <p>(R)-4-((2-(二甲基氨基)-2-苯基乙基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮</p>	<p>N/A</p> <p>(单一对映异构体; 未知绝对立体化学)</p>	323
23	 <p>4-((2-(二乙基氨基)乙基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 丙酮-d<sub>6</sub>) δ 8.34 (d, <i>J</i> = 8.42 Hz, 1H), 7.63 - 7.97 (m, 3H), 5.77 - 6.08 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.39 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.60 (m, 4H), 1.05 (t, <i>J</i> = 7.05 Hz, 6H).</p>	275
24	 <p>2-甲基-4-((2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基)酞嗪-1(2H)-酮</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 丙酮-d<sub>6</sub>) δ 8.34 (d, <i>J</i> = 7.69 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 7.69 Hz, 1H), 7.75 - 7.88 (m, 2H), 5.95 (br. s., 1H), 3.62 (s, 3H), 3.38 - 3.51 (m, 2H), 2.78 - 2.84 (m, 6H), 1.73 - 1.77 (m, 4H).</p>	273
25	 <p>4-((2-(2-氯苯基)-2-(二甲基氨基)乙基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 丙酮-d<sub>6</sub>) δ 8.30 - 8.36 (m, 1H), 7.86 - 7.92 (m, 1H), 7.76 - 7.84 (m, 2H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 1.65, 7.69 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 1.28, 7.87 Hz, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 1H), 7.24 - 7.28 (m, 1H), 5.83 (br. s., 1H), 4.40 (t, <i>J</i> = 6.32 Hz, 1H), 3.88 - 3.94 (m, 1H), 3.56 - 3.62 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.30 (s, 6H). (外消旋混合物)</p>	357



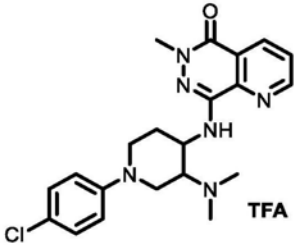
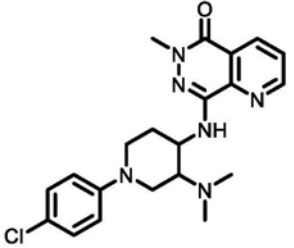
[0449]

26	 <p>4-((2-((2-(2-氟苯基)乙基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 丙酮-d <sub>6</sub> ) δ 8.33 (dd, <i>J</i> = 1.37, 7.60 Hz, 1H), 7.87 - 7.94 (m, 1H), 7.73 - 7.86 (m, 2H), 7.51 (dt, <i>J</i> = 1.74, 7.37 Hz, 1H), 7.28 - 7.38 (m, 1H), 7.18 - 7.26 (m, 1H), 7.06 - 7.17 (m, 1H), 5.92 (br. s., 1H), 4.32 (dd, <i>J</i> = 6.13, 7.97 Hz, 1H), 3.90 (ddd, <i>J</i> = 3.75, 8.33, 12.63 Hz, 1H), 3.62 - 3.67 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.24 (s, 6H). (外消旋混合物)	341
27	 <p>4-((2-((4-氯苯基)-2-(二甲基氨基)乙基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.23 - 8.27 (m, 1H), 7.95 - 7.97 (m, 1H), 7.75 - 7.86 (m, 2H), 7.30 - 7.40 (m, 4H), 6.53 (br. s., 1H), 3.70 - 3.80 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.40 - 3.45 (m, 1H), 2.10 (s, 6H). (外消旋混合物)	357
28	 <p>4-((1-((2-甲基氨基)丙-2-基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.23 (dd, <i>J</i> = 1.09, 7.88 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 7.88 Hz, 1H), 7.87 (dt, <i>J</i> = 1.42, 7.61 Hz, 1H), 7.77 - 7.83 (m, 1H), 6.30 (d, <i>J</i> = 7.01 Hz, 1H), 3.94 - 4.06 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.46 (dd, <i>J</i> = 6.46, 11.93 Hz, 1H), 2.21 - 2.26 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.35 Hz, 3H). (外消旋 混合物)	261

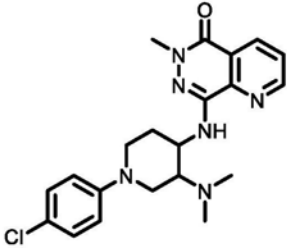
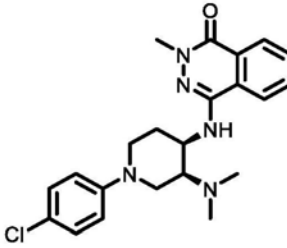
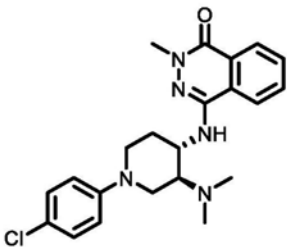
[0450]

29	 <p>4-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.22 (d, <i>J</i> = 7.66 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 7.88 Hz, 1H), 7.72 - 7.93 (m, 2H), 6.59 (br. s., 1H), 3.55 (s, 3H), 3.34 - 3.39 (m, 2H), 2.49 (d, <i>J</i> = 5.04 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H).	247
30	 <p>2-甲基-4-(((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)氨基)酞嗪-1(2H)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.23 (dd, <i>J</i> = 1.09, 7.88 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 7.66 Hz, 1H), 7.87 (dt, <i>J</i> = 1.53, 7.66 Hz, 1H), 7.77 - 7.84 (m, 1H), 6.62 (t, <i>J</i> = 5.47 Hz, 1H), 3.54 - 3.58 (m, 3H), 3.42 - 3.50 (m, 1H), 3.09 (ddd, <i>J</i> = 5.26, 7.44, 12.92 Hz, 1H), 2.93 - 3.00 (m, 1H), 2.52 - 2.57 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.09 - 2.18 (m, 1H), 1.85 - 1.96 (m, 1H), 1.54 - 1.71 (m, 3H). (外消旋混合物)	273
31	 <p>(E)-2-(丁-2-烯-1-基)-4-((1-(二甲基氨基)丙-2-基)氨基)酞嗪-1(2H)-酮 (三氟乙酸盐)</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.10 (br. s., 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 7.45 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1H), 7.89 - 7.95 (m, 1H), 7.82 - 7.89 (m, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 8.54 Hz, 1H), 5.55 - 5.72 (m, 2H), 4.50 - 4.57 (m, 2H), 4.39 (br. s., 1H), 3.29 - 3.40 (m, 1H), 3.16 - 3.27 (m, 1H), 2.80 - 2.87 (m, 6H), 1.65 (d, <i>J</i> = 4.82 Hz, 3H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.57 Hz, 3H). (外消旋混合物)	301

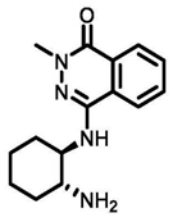
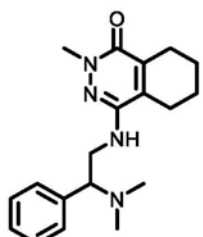
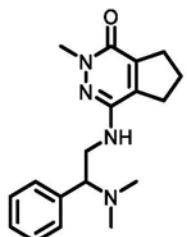
[0451]

32	 <p>8-((1-(4-氯苯基)-3-(二甲基氨基)哌啶-4-基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]噻嗪-5(6H)-酮(三氟乙酸盐)</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.44 - 9.36 (m, 1H), 9.12 (ddd, $J$ = 1.6, 4.6, 9.5 Hz, 1H), 8.97 - 8.89 (m, 1H), 8.64 (ddd, $J$ = 1.6, 6.5, 8.1 Hz, 1H), 7.93 (dt, $J$ = 4.6, 8.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, $J$ = 2.2, 9.0 Hz, 2H), 7.16 - 7.06 (m, 2H), 4.75 - 4.66 (m, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 1H), 4.10 (br. s., 1H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.73 (dd, $J$ = 10.5, 18.8 Hz, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.60 - 3.57 (m, 1H), 3.46 (d, $J$ = 12.9 Hz, 1H), 3.38 (d, $J$ = 12.7 Hz, 1H), 3.12 (t, $J$ = 11.6 Hz, 2H), 3.01 - 2.82 (m, 5H), 2.16 - 2.01 (m, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 1H). (外消旋混合物; 和 60:40 非对映异构混合物)	413
32A	 <p>8-((1-(4-氯苯基)-3-(二甲基氨基)哌啶-4-基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]噻嗪-5(6H)-酮</p>	N/A (单一未知立体异构体)	413

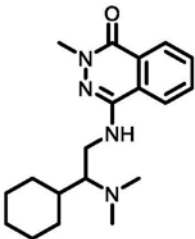
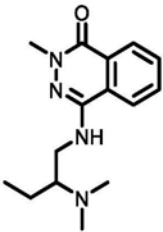
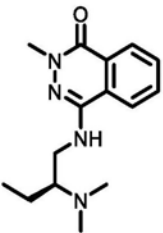
[0452]

32B	 <p>8-(((1-(4-氯苯基)-3-(二甲基氨基)哌啶-4-基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]噻嗪-5(6H)-酮</p>	<p>N/A (单一未知立体异构体)</p>	413
33	 <p>4-(((3S,4R)-1-(4-氯苯基)-3-(二甲基氨基)哌啶-4-基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.29 - 8.18 (m, 1H), 8.08 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.93 - 7.75 (m, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 6.27 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.10 - 3.93 (m, 1H), 3.85 - 3.76 (m, 1H), 3.71 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.89 - 2.74 (m, 3H), 2.34 (s, 6H), 2.27 (dd, <i>J</i> = 12.5, 4.0 Hz, 1H), 1.64 - 1.45 (m, 1H). (外消旋混合物; 未知相对立体化学; 和单一非对映异构体)</p>	412
34	 <p>4-(((3S,4S)-1-(4-氯苯基)-3-(二甲基氨基)哌啶-4-基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.30 - 8.21 (m, 1H), 8.21 - 8.11 (m, 1H), 7.95 - 7.75 (m, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 5.74 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 4.22 (t, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.49 - 3.35 (m, 1H), 3.19 (dd, <i>J</i> = 12.5,</p>	412

[0453]

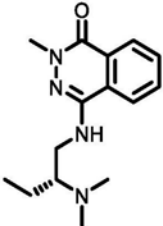
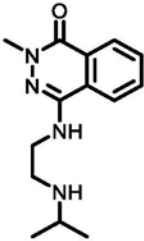
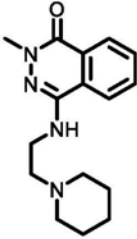
	-1(2H)-酮	10.8 Hz, 1H), 3.03 - 2.89 (m, 1H), 2.45 - 2.29 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.76 - 1.55 (m, 1H). (外消旋混合物; 未知相对立体化学; 和单一非对映异构体)	
35	 <p>4-(((1R,2R)-2-氨基环己基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.25 - 8.18 (m, 2H), 7.89 - 7.83 (m, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 6.36 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 3.58 - 3.52 (m, 3H), 3.49 - 3.38 (m, 1H), 3.32 (br. s., 2H), 2.69 (dt, <i>J</i> = 3.8, 10.2 Hz, 1H), 2.16 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 1.89 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 1.67 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.33 - 1.05 (m, 4H). (外消旋混合物; 单一非对映异构体; 且未知相对立体化学)	273
36	 <p>4-((2-(二甲基氨基)-2-苯基乙基)氨基)-2-甲基-5,6,7,8-四氢酞嗪-1(2H)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.36 - 7.23 (m, 5H), 5.25 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 3.68 - 3.63 (m, 1H), 3.61 - 3.52 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.37 - 3.32 (m, 1H), 2.34 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.22 - 2.16 (m, 2H), 2.12 (s, 6H), 1.68 - 1.56 (m, 4H). (外消旋混合物)	327
37	 <p>4-((2-(二甲基氨基)-2-苯基乙基)氨基)-2-甲基-2,5,6,7-四氢酞嗪-1(2H)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.36 - 7.22 (m, 5H), 5.50 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 3.68 - 3.55 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 2.69 - 2.58 (m, 4H), 2.11 (s, 6H), 1.99 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H). (外消旋混合物)	313

[0454]

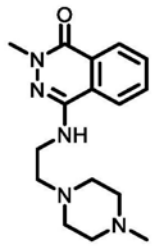
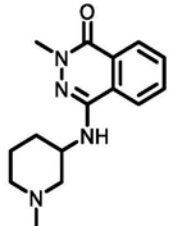
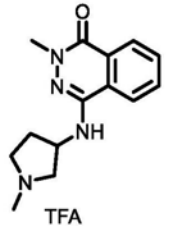
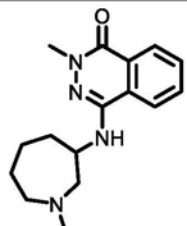
	四氢-1H-环戊并[d]哒嗪-1-酮		
38	 4-((2-环己基-2-(二甲基氨基)乙基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.23 (dd, <i>J</i> = 0.99, 7.99 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 7.66 Hz, 1H), 7.88 (dt, <i>J</i> = 1.53, 7.66 Hz, 1H), 7.78 - 7.84 (m, 1H), 6.42 (t, <i>J</i> = 4.05 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.56 - 2.69 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 1.41 - 1.90 (m, 7H), 0.93 - 1.30 (m, 6H). (外消旋混合物)	329
39	 4-((2-(二甲基氨基)丁基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.24 (dd, <i>J</i> = 1.09, 7.88 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 7.88 Hz, 1H), 7.88 (dt, <i>J</i> = 1.42, 7.61 Hz, 1H), 7.81 (dt, <i>J</i> = 1.00, 7.60 Hz, 1H), 6.56 (br. s., 1H), 3.56 (s, 3H), 3.34 - 3.40 (m, 1H), 3.14 - 3.23 (m, 1H), 2.66 - 2.82 (m, 1H), 2.21 - 2.38 (m, 6H), 1.52 (qd, <i>J</i> = 6.90, 13.90 Hz, 1H), 1.39 (td, <i>J</i> = 7.06, 13.90 Hz, 1H), 0.92 (t, <i>J</i> = 7.44 Hz, 3H). (外消旋混合物)	275
39A	 (S)-4-((2-(二甲基氨基)丁基)氨基)-2-甲基酞嗪	N/A (单一对映异构体; 未知绝对立体化学)	275

[0455]

[0456]

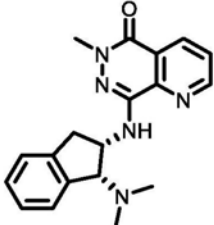
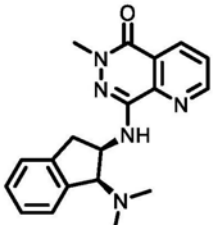
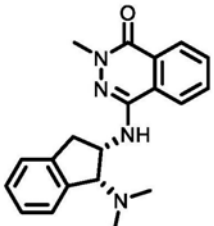
	-1(2H)-酮		
39B	 <p>(R)-4-((2-(二甲基氨基)丁基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮</p>	N/A (单一对映异构体; 未知绝对立体化学)	275
40	 <p>4-((2-(异丙基氨基)乙基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.24 (dd, <i>J</i> = 1.20, 7.80 Hz, 2H), 7.86 - 7.93 (m, <i>J</i> = 1.40, 7.50, 7.50 Hz, 1H), 7.82 (t, <i>J</i> = 7.50 Hz, 1H), 7.14 (t, <i>J</i> = 5.15 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.52 - 3.60 (m, 2H), 3.25 (spt, <i>J</i> = 6.50 Hz, 1H), 3.14 (t, <i>J</i> = 6.13 Hz, 2H), 1.22 (d, <i>J</i> = 6.57 Hz, 6H).	261
41	 <p>2-甲基-4-((2-(哌啶-1-基)乙基)氨基)酞嗪-1(2H)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.23 (dd, <i>J</i> = 0.99, 7.77 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 7.88 Hz, 1H), 7.87 (dt, <i>J</i> = 1.42, 7.61 Hz, 1H), 7.77 - 7.84 (m, 1H), 6.63 (t, <i>J</i> = 5.04 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.37 (q, <i>J</i> = 6.40 Hz, 2H), 2.57 (t, <i>J</i> = 7.01 Hz, 2H), 2.35 - 2.48 (m, 4H), 1.45 - 1.55 (m, 4H), 1.32 - 1.43 (m, 2H).	287

[0457]

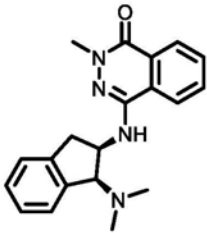
42	 <p>2-甲基-4-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)氨基)酞嗪-1(2H)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.23 (dd, <i>J</i> = 0.99, 7.77 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 7.66 Hz, 1H), 7.87 (dt, <i>J</i> = 1.42, 7.61 Hz, 1H), 7.80 (dt, <i>J</i> = 1.20, 7.40 Hz, 1H), 6.62 (t, <i>J</i> = 5.36 Hz, 1H), 3.52 - 3.59 (m, 3H), 3.33 - 3.40 (m, 2H), 2.57 (t, <i>J</i> = 7.01 Hz, 2H), 2.39 - 2.53 (m, 4H), 2.20 - 2.38 (m, 4H), 2.14 (s, 3H).	302
43	 <p>2-甲基-4-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)酞嗪-1(2H)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.23 (dd, <i>J</i> = 1.64, 7.77 Hz, 2H), 7.76 - 7.90 (m, 2H), 6.44 (br. s, 1H), 3.89 - 4.01 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.06 (d, <i>J</i> = 8.98 Hz, 1H), 2.72 (d, <i>J</i> = 10.51 Hz, 1H), 2.26 (br. s., 3H), 1.95 - 2.15 (m, 2H), 1.84 - 1.94 (m, 1H), 1.68 - 1.79 (m, 1H), 1.51 - 1.64 (m, 1H), 1.35 - 1.48 (m, 1H). (外消旋混合物)	273
44	 <p>TFA 2-甲基-4-((1-甲基吡咯烷-3-基)氨基)酞嗪-1(2H)-酮 (三氟乙酸盐)</p>	N/A (外消旋混合物)	259
45		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.22 (dd, <i>J</i> = 0.9, 7.9 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.77-7.87 (m, 2H), 6.33 (d, <i>J</i> = 7.7	287



[0458]

	2-甲基-4-((1-甲基氮杂环庚-3-基)氨基)酞嗪-1(2H)-酮	Hz, 1H), 3.95-4.01 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.80 (dd, $J = 3.7, 12.9$ Hz, 1H), 2.51-2.60 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.70-1.73 (m, 1H), 1.48-1.74 (m, 5H). (外消旋混合物)	
46A	 <p>8-(((1R,2S)-1-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-2-基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]噻嗪-5(6H)-酮</p>	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.06 (dd, $J = 1.7, 4.5$ Hz, 1H), 8.61 (dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 4.6, 7.9$ Hz, 1H), 7.09 - 7.22 (m, 4H), 5.44 - 5.48 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.42 - 3.49 (m, 1H), 3.03 - 3.09 (m, 1H), 2.79 - 2.85 (m, 1H), 2.28 (s, 6H). (单一对映异构体; 基于市售起始物质归属绝对立体化学)	336
46B	 <p>8-(((1S,2R)-1-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-2-基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]噻嗪-5(6H)-酮</p>	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.06 (dd, $J = 1.75, 4.60$ Hz, 1H), 8.61 (dd, $J = 1.75, 8.10$ Hz, 1H), 7.81 - 7.93 (m, 1H), 6.92 - 7.33 (m, 4H), 5.47 (t, $J = 11.50$ Hz, 1H), 3.41 - 3.50 (m, 1H), 3.01 - 3.11 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.28 (br. s., 6H). (单一对映异构体; 基于市售起始物质归属绝对立体化学)	336
47A	 <p>4-(((1R,2S)-1-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-2-基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]噻嗪-5(6H)-酮</p>	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.24 - 8.29 (m, 2H), 7.83 - 7.88 (m, 2H), 7.12 - 7.22 (m, 4H), 5.56 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.34 - 3.38 (m, 1H), 3.08 (dd, $J = 7.8$ Hz, 15.9 Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 7.8$ Hz, 15.9 Hz, 1H), 2.28 (s, 6H). (单一对映异构体; 基于市售起始物质归属绝对立体化学)	335

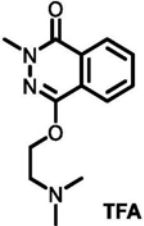
[0459]

	基)-2,3-二氢-1H-茛-2-基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮	= 9.0 Hz, 15.6 Hz, 1H), 2.28 (s, 6H). (单一对映异构体; 基于市售起始物质归属绝对立体化学)	
<b>47B</b>	 4-(((1S,2R)-1-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-2-基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮(三氟乙酸盐)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.23 - 8.28 (m, 2H), 7.82 - 7.87 (m, 2H), 7.11 - 7.23 (m, 4H), 5.55 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.32 - 3.36 (m, 1H), 3.04-3.10 (m, 1H), 2.81 - 2.85 (m, 1H), 2.27 (br. s, 6H). (单一对映异构体; 基于市售起始物质归属绝对立体化学)	335

[0460] 实施例48

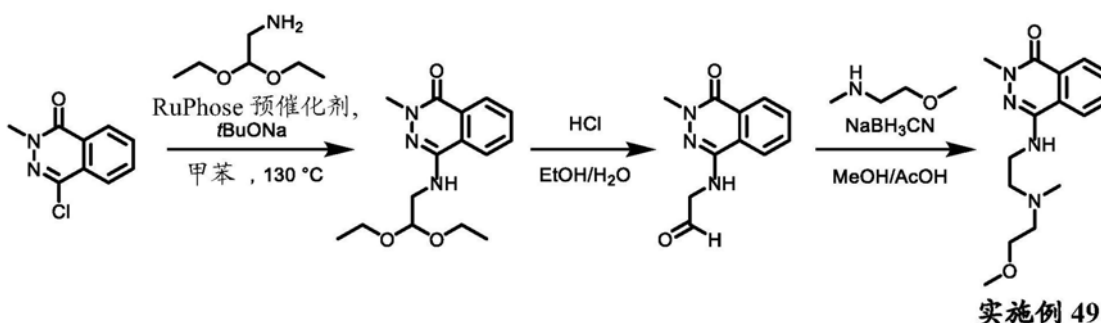
[0461] 以与实施例20相似的方式,使用t-BuRockPhos第3代预催化剂代替RuPhos第3代预催化剂制备以下化合物。

[0462]

实施例	化合物名称	NMR	M/Z (M+H)
<b>48</b>	 4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮(三氟乙酸盐)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.27 - 10.50 (m, 1H), 8.20 - 8.27 (m, 1H), 8.12 - 8.19 (m, 1H), 7.87 - 7.96 (m, 2H), 4.56 - 4.62 (m, 2H), 3.62 (m, 5H), 2.92 (s, 6H).	248

[0463] 实施例49

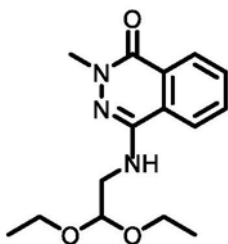
[0464]



[0465] 步骤1:

[0466] 4-((2,2-二乙氧基乙基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮

[0467]

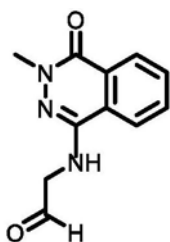


[0468] 以与实施例20相似的方式,但在130℃代替在110℃加热,制备标题中间体。LCMS M/Z (M+H) 292。

[0469] 步骤2:

[0470] 2-((3-甲基-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)氨基)乙醛

[0471]

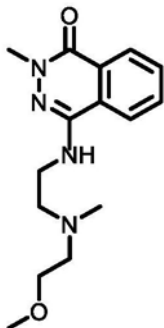


[0472] 在室温,向4-((2,2-二乙氧基乙基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮(75mg, 0.26mmol)于水(1mL)中的混悬液中添加1.25M氯化氢/乙醇(5.1mL,6.4mmol)。将反应化合物在40℃加热45min,然后真空浓缩。粗产物未经纯化立即用于下一步骤。LCMS M/Z (M+H) 218。

[0473] 步骤3:

[0474] 4-((2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)乙基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮

[0475]

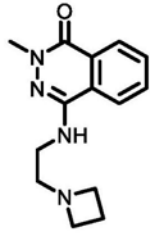
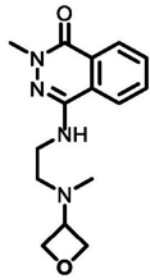


[0476] 向粗2-((3-甲基-4-氧代-3,4-二氢酞嗪-1-基)氨基)乙醛于甲醇(3mL)中的溶液中添加2-甲氧基-N-甲基乙胺(0.0688g,0.7722mmol)和氰基硼氢化钠(0.024g,0.39mmol)。然后用乙酸调节pH至7,并将反应混合物搅拌30分钟,之后用碳酸氢钠水溶液淬灭。用乙酸乙酯萃取产物(重复3次),并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机层,过滤,并减压浓缩至干。通过快速色谱(己烷/乙酸乙酯9:1至0:10)纯化粗产物,得到标题化合物(22mg,29%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.24(dd,J=1.53,7.88Hz,1H),8.07(d,J=7.88Hz,1H),7.88(dt,J=1.42,7.61Hz,1H),7.81(dt,J=1.00,7.60Hz,1H),6.69(br.s,1H),3.54-3.59(m,3H),3.46(t,J=5.80Hz,2H),3.35-3.41(m,2H),3.22(s,3H),2.60-2.80(m,2H),2.35(br.s.,2H),1.90(s,3H)。LCMS M/Z (M+H) 291。

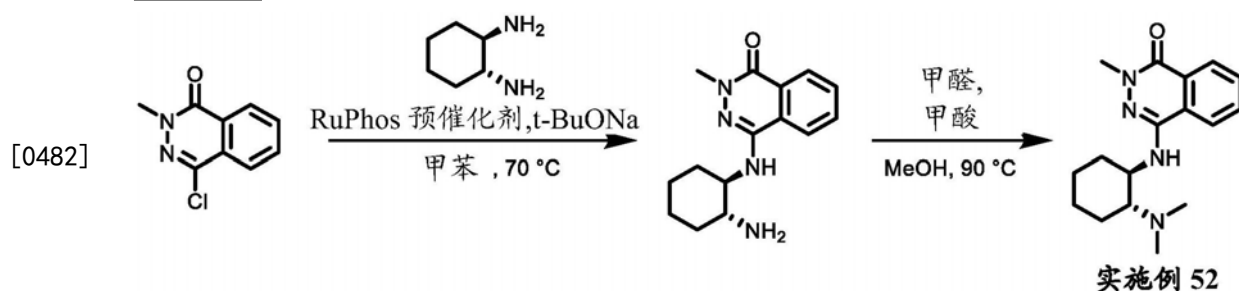
[0477] 实施例50-51

[0478] 以与实施例49相似的方式制备以下化合物。使用市售的胺制备下表中的所有实施

例。

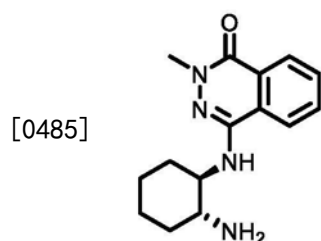
实施例	化合物名称	NMR	M/Z (M+ H)
[0479] 50	 4-((2-(氮杂环丁-1-基)乙基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.23 (dd, $J = 1.53, 7.88$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.32$ Hz, 1H), 7.84 - 7.90 (m, 1H), 7.78 - 7.84 (m, 1H), 6.64 (t, $J = 5.47$ Hz, 1H), 3.54 - 3.58 (m, 3H), 3.19 (q, $J = 6.50$ Hz, 2H), 3.14 (t, $J = 6.90$ Hz, 4H), 2.61 (t, $J = 6.79$ Hz, 2H), 1.96 (quin, $J = 6.95$ Hz, 2H).	259
51	 2-甲基-4-((2-(甲基(氧杂环丁-3-基)氨基)乙基)氨基)酞嗪-1(2H)-酮	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.22 - 8.24 (m, 1H), 8.06 - 8.08 (m, 1H), 7.84 - 7.90 (m, 1H), 7.78 - 7.82 (m, 1H), 6.68 - 6.72 (m, 1H), 4.52 (br. s., 2H), 4.41 (br. s., 2H), 3.57 - 3.61 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.32 - 3.35 (m, 2H), 2.15 (br. s., 3H).	289
[0480]	2-甲基-4-((2-(甲基(氧杂环丁-3-基)氨基)乙基)氨基)酞嗪-1(2H)-酮	2H), 2.15 (br. s., 3H).	

# [0481] 实施例52



[0483] 步骤1:

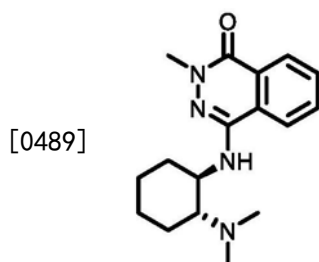
[0484] 4-(((1R,2R)-2-氨基环己基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮



[0486] 在pyrex小瓶中,添加4-氯-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮(300mg,1.54mmol)、RuPhos第3代预催化剂(121mg,0.154mmol)和叔丁醇钠(444mg,4.62mmol),将小瓶密封,将气氛抽真空并用N<sub>2</sub>(3X)清洗。然后添加(+/-)-反式环己二胺(370μL,3.08mmol)于甲苯(6mL)中的溶液,并将反应混合物在加热70℃过夜。将粗反应混合物真空浓缩,借助甲醇沉积到硅胶上,并通过使用85%90:10:1二氯甲烷:甲醇:NH<sub>4</sub>OH作为洗脱剂的硅胶色谱纯化。将产物级分浓缩并冻干,得到标题化合物(191mg,45%产率)。LCMS M/Z (M+H) 273。

[0487] 步骤2:

[0488] 4-(((1R,2R)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮

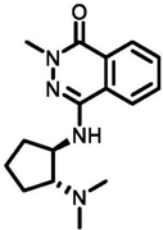


[0490] 在25mL圆底烧瓶中,将4-(((1R,2R)-2-氨基环己基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮(129mg,0.48mmol)溶于甲醇(5mL)。添加甲醛(37%于水中,2mL)和甲酸(88%,2mL),并将反应混合物在90℃加热过夜。将反应混合物冷却至环境温度,倾入NaHCO<sub>3</sub>的饱和水溶液中,并用二氯甲烷萃取。萃取物用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,真空浓缩,并通过硅胶色谱(用75%混合有二氯甲烷的90:10:1二氯甲烷:甲醇:NH<sub>4</sub>OH洗脱)纯化,得到4-(((1R,2R)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮(96mg,69%产率),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.24(dd,J=1.4,7.8Hz,1H),8.01(d,J=7.9Hz,1H),7.88(dt,J=1.4,7.6Hz,1H),7.84-7.78(m,1H),6.18(d,J=4.8Hz,1H),3.60(t,J=4.4Hz,1H),3.56(s,3H),2.54(d,J=3.3Hz,1H),2.39(d,J=12.5Hz,1H),2.19(s,6H),1.87-1.75(m,2H),1.65(br.s.,1H),1.32-1.09(m,4H)。LCMS M/Z (M+H) 301。(外消旋混合物;单一非对映异构体;且未知相对立体化学)

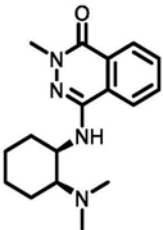
[0491] 实施例53-54

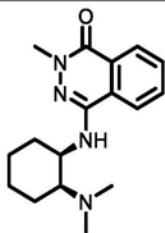
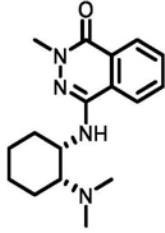
[0492] 以与实施例52相似的方式制备以下化合物。使用市售的胺制备下表中的所有实施例。分离对映异构体的具体条件报道于下节。

[0493]

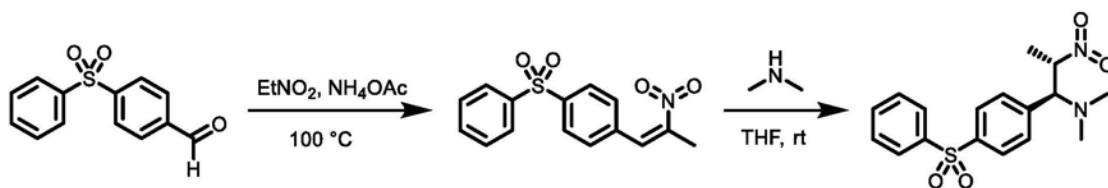
实施例	化合物名称	NMR	M/Z (M+ H)
53	 <p>4-(((1R,2R)-2-(二甲基氨基)环戊基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.25 - 8.19 (m, 2H), 7.87 (dt, <i>J</i> = 1.3, 7.7 Hz, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.11 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.83 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 2.20 (s, 6H), 2.05 (dd, <i>J</i> = 7.3, 12.6 Hz, 1H), 1.81 (dd, <i>J</i> = 5.3, 12.0 Hz, 1H), 1.72 - 1.45 (m, 4H). (外消旋混合物; 单一非对映异构体; 且未知相对立体化学)	287

[0494]

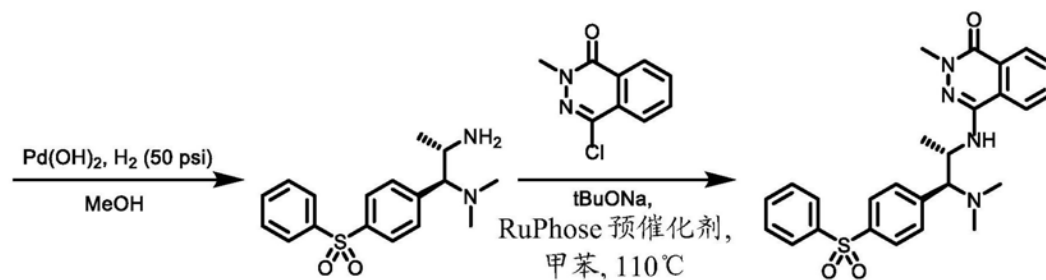
54	 <p>4-(((1R,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.25 (dd, <i>J</i> = 1.3, 7.9 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.90 (dt, <i>J</i> = 1.5, 7.6 Hz, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 5.50 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 4.14 (br. s., 1H), 3.56 (s, 3H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.17 (s, 6H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 1.87 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 1.73 (br. s., 1H), 1.64 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 1.47 - 1.19 (m, 4H). (外消旋混合物; 单一非对映异构体; 且未知相对立体化学)	301
----	---	---	-----

[0495]	<p><b>54A</b></p>  <p>4-(((1R,2S)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮</p>	<p>N/A</p> <p>(单一对映异构体; 未知绝对立体化学; 单一非对映异构体; 和已知的相对立体化学)</p>	301
	<p><b>54B</b></p>  <p>4-(((1S,2R)-2-(二甲基氨基)环己基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮</p>	<p>N/A</p> <p>(单一对映异构体; 未知绝对立体化学; 单一非对映异构体; 和已知的相对立体化学)</p>	301

## [0496] 实施例55



## [0497]

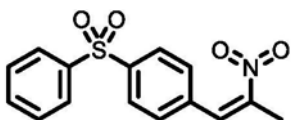


## 实施例 55

## [0498] 步骤1:

## [0499] 1-(2-硝基丙-1-烯-1-基)-4-(苯基磺酰基)苯

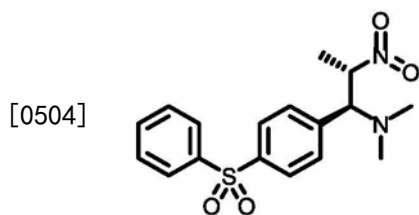
## [0500]



[0501] 将4-(苯基磺酰基)苯甲醛(1.00g, 4.06mmol)、硝基乙烷(3.05g, 40.6mmol)和乙酸铵(0.08g, 1mmol)的混合物在120℃加热2h。将所得混合物冷却, 真空浓缩, 并在40g biotage硅胶柱上用己烷至30%乙酸乙酯/己烷纯化, 得到标题化合物(360mg, 30%产率)。LCMS M/Z (M+Na) 326。未确定E/Z立体化学。

[0502] 步骤2:

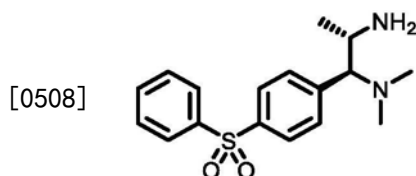
[0503] (1S,2S)-N,N-二甲基-2-硝基-1-(4-(苯基磺酰基)苯基)丙-1-胺



[0505] 向1-(2-硝基丙-1-烯-1-基)-4-(苯基磺酰基)苯(0.360g,1.19mmol)中添加2M二甲胺于四氢呋喃中溶液(0.72mL,1.4mmol)。反应完成后,真空浓缩反应混合物并与甲醇共同蒸发,得到标题化合物(360mg,87%产率),其为白色固体。由于化合物不稳定,因此立即用于下一步骤。LCMS M/Z (M+H) 349。化合物分离为具有未知相对立体化学的外消旋混合物:根据文献记载,基于最可能的情形进行归属。

[0506] 步骤3:

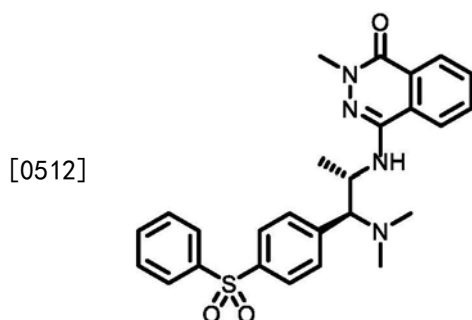
[0507] (1S,2S)-N1,N1-二甲基-1-(4-(苯基磺酰基)苯基)丙-1,2-二胺



[0509] 向(1S,2S)-N,N-二甲基-2-硝基-1-(4-(苯基磺酰基)苯基)丙-1-胺(0.360g,1.03mmol)于甲醇(10mL)中的溶液中添加氢氧化钾(0.140g,1.03mmol)。将所得混合物在1大气压氢气下搅拌18h。混合物经硅藻土过滤并将滤液真空浓缩至干。残余物原样用于下一步骤。LCMS M/Z (M+H) 319。化合物分离为具有未知相对立体化学的外消旋混合物:基于向前步骤,进行归属。

[0510] 步骤4:

[0511] 4-(((1S,2S)-1-(二甲基氨基)-1-(4-(苯基磺酰基)苯基)丙-2-基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮

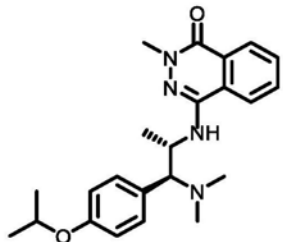
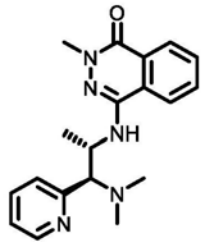
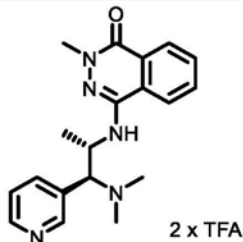


[0513] 以与实施例20相似的方式制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,丙酮-d<sub>6</sub>) δ8.35(dd,J=2.47,6.68Hz,1H),8.01(dd,J=7.78,10.71Hz,3H),7.86-7.93(m,2H),7.81-7.85(m,2H),7.61-7.73(m,3H),7.56(d,J=8.24Hz,2H),5.97(d,J=2.93Hz,1H),4.28-4.58(m,1H),3.72-3.82(m,1H),3.63(s,3H),2.17(s,6H),1.08(d,J=6.23Hz,3H)。LCMS M/Z (M+H) 477。化合物分离为具有未知相对立体化学的外消旋混合物:根据文献记载,基于最可能的情形进行归属。



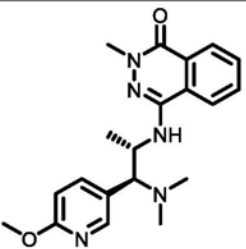
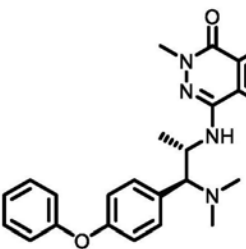
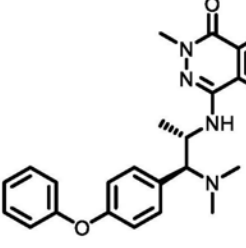


[0518]

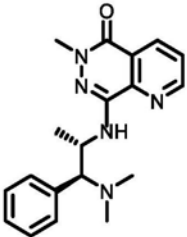
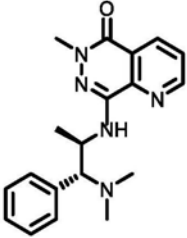
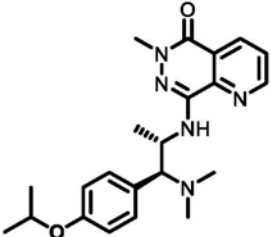
59	 <p>4-(((1S,2S)-1-(二甲基氨基)-1-(4-异丙氧基苯基)丙-2-基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 丙酮-d <sub>6</sub> ) δ 8.36 (d, <i>J</i> = 7.69 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 4.03 Hz, 2H), 7.77 - 7.85 (m, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.61 Hz, 2H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.61 Hz, 2H), 6.25 (br. s., 1H), 4.53 - 4.76 (m, 1H), 4.25 (tdd, <i>J</i> = 2.01, 3.91, 7.99 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.59 (d, <i>J</i> = 10.07 Hz, 1H), 2.13 (s, 6H), 1.29 - 1.35 (m, 6H), 1.12 (d, <i>J</i> = 6.04 Hz, 3H). (外消旋混合物; 未知相对立体化学; 和单一非对映异构体)	395
60	 <p>4-(((1R,2S)-1-(二甲基氨基)-1-(吡啶-2-基)丙-2-基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.61 - 8.66 (m, 1H), 8.27 (dd, <i>J</i> = 0.77, 7.77 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 7.88 Hz, 1H), 7.92 (dt, <i>J</i> = 1.42, 7.61 Hz, 1H), 7.78 - 7.88 (m, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 6.36 (d, <i>J</i> = 4.82 Hz, 1H), 4.53 - 4.64 (m, 1H), 3.78 (d, <i>J</i> = 10.29 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 0.97 (d, <i>J</i> = 6.13 Hz, 3H). (外消旋混合物; 未知相对立体化学; 和单一非对映异构体)	338
61	 <p>2 x TFA</p> <p>4-(((1S,2S)-1-(二甲基氨基)-1-(吡啶-3-基)丙-2-基)氨基)-2-甲基酞</p>	<p>N/A</p> <p>(外消旋混合物; 未知相对立体化学; 和单一非对映异构体)</p>	338
	<p>噻-1(2H)-酮(双(三氟乙酸)盐)</p>		

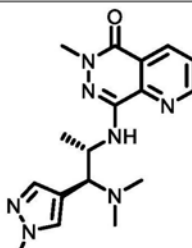
[0519]

[0520]

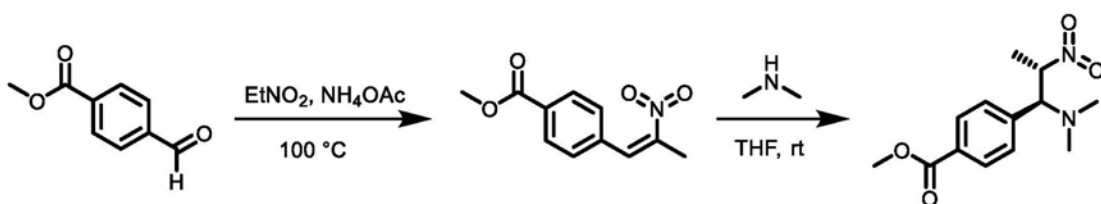
62	 <p>4-(((1S,2S)-1-(二甲基氨基)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)丙-2-基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮</p>	<p>N/A (外消旋混合物; 未知相对立体化学; 和单一非对映异构体)</p>	368
63	 <p>4-(((1S,2S)-1-(二甲基氨基)-1-(4-苯氧基苯基)丙-2-基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.27 (dd, <i>J</i> = 1.20, 7.99 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 7.66 Hz, 1H), 7.90 (dt, <i>J</i> = 1.09, 7.55 Hz, 1H), 7.80 - 7.87 (m, 1H), 7.36 - 7.45 (m, 2H), 7.19 - 7.32 (m, 2H), 7.15 (t, <i>J</i> = 7.40 Hz, 1H), 7.02 (s, 4H), 6.21 - 6.34 (m, 1H), 4.28 - 4.44 (m, 1H), 3.54 - 3.68 (m, 4H), 2.10 (s, 6H), 1.05 (d, <i>J</i> = 6.35 Hz, 3H). (外消旋混合物; 未知相对立体化学; 和单一非对映异构体)</p>	430
64	 <p>8-(((1S,2S)-1-(二甲基氨基)-1-(4-苯氧基苯基)丙-2-基)氨基)-6-甲</p>	<p>N/A (外消旋混合物; 未知相对立体化学; 和单一非对映异构体)</p>	431

[0521]

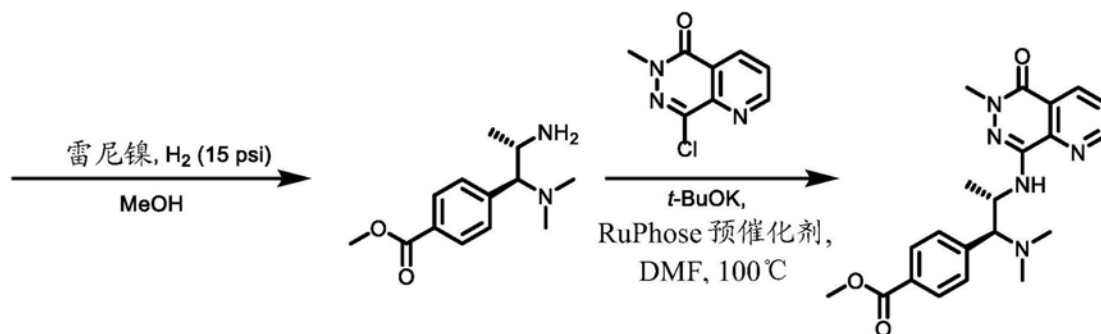
	基吡啶并[2,3-d]哒嗪 -5(6H)-酮		
65A	 <p>8-(((1S,2S)-1-(二甲基氨基)-1-苯基丙-2-基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]哒嗪-5(6H)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.09 (dd, <i>J</i> = 4.6, 1.7 Hz, 1H), 8.61 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 8.1, 4.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 6.89 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.65 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H). (单一对映异构体; 单一非对映异构体; 未知绝对和相对立体化学)	338
65B	 <p>8-(((1R,2R)-1-(二甲基氨基)-1-苯基丙-2-基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]哒嗪-5(6H)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.09 (dd, <i>J</i> = 4.6, 1.7 Hz, 1H), 8.61 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 8.1, 4.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 6.89 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 4.23 (ddd, <i>J</i> = 10.1, 6.1, 4.0 Hz, 1H), 3.65 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H). (单一对映异构体; 单一非对映异构体; 未知绝对和相对立体化学)	338
66		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 丙酮-d <sub>6</sub> ) δ 9.03 (br. s., 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 6.41 Hz, 1H), 7.73 - 7.96 (m, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.24 Hz, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.24 Hz, 2H), 4.54 - 4.79 (m, 1H),	395

	8-(((1S,2S)-1-(二甲基氨基)-1-(4-异丙氧基苯基)丙-2-基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]哒嗪-5(6H)-酮	4.26 (br. s., 1H), 3.65 (s, 3H), 3.58 (d, $J = 9.89$ Hz, 1H), 2.13(s, 6H), 1.32 (d, $J = 5.86$ Hz, 6H), 1.15 (d, $J = 5.86$ Hz, 3H). (外消旋混合物; 未知相对立体化学; 和单一非对映异构体)	
[0522]	<div>67</div>  <p>8-(((1S,2S)-1-(二甲基氨基)-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙-2-基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]哒嗪-5(6H)-酮</p>	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.95 - 9.21 (m, 1H), 8.48 - 8.68 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.78 - 7.94 (m, 1H), 6.99 - 7.18 (m, 1H), 4.10 - 4.22 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.82 - 3.91 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.02(s, 6H), 1.09 (d, $J = 6.13$ Hz, 3H). (外消旋混合物; 未知相对立体化学; 和单一非对映异构体)	343

## [0523] 实施例68



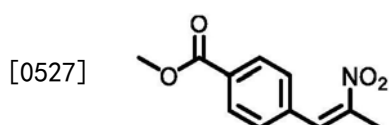
## [0524]



实施例 68

## [0525] 步骤1:

## [0526] 4-(2-硝基丙-1-烯-1-基)苯甲酸甲酯



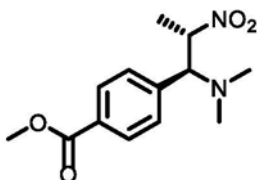
## [0528] 将4-甲酰基苯甲酸甲酯(10.0g, 60.92mmol)和乙酸铵(0.90g, 12mmol)于硝基乙烷

(100mL) 中的混合物在100℃加热15h,此时LCMS指示反应已经完成。真空浓缩溶剂。残余物溶于乙酸乙酯(150mL)并用水(2x 100mL)洗涤。分离的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并减压浓缩,得到标题化合物(10.5g,78%产率),其为黄色固体。该粗物质未经进一步纯化即用于下一步骤。未确定E/Z立体化学。

[0529] 步骤2:

[0530] 4-((1S,2S)-1-(二甲基氨基)-2-硝基丙基)苯甲酸甲酯

[0531]

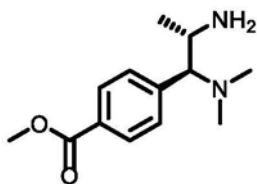


[0532] 向(Z)-甲基4-(2-硝基丙-1-烯-1-基)苯甲酸甲酯(10.5g,47.5mmol)于四氢呋喃(15mL)中的混合物中添加2M二甲胺于四氢呋喃中的溶液(118.7mL,237.3mmol)。添加后,将混合物在25℃搅拌15h,此时LCMS指示反应已经完成。减压蒸发溶剂,得到粗制的标题化合物(10.6g,84%产率),其为黄色固体。LCMS M/Z (M+H) 267。化合物分离为具有未知相对立体化学的外消旋混合物:根据文献记载,基于最可能的情形进行归属。

[0533] 步骤3:

[0534] 4-((1S,2S)-2-氨基-1-(二甲基氨基)丙基)苯甲酸甲酯

[0535]

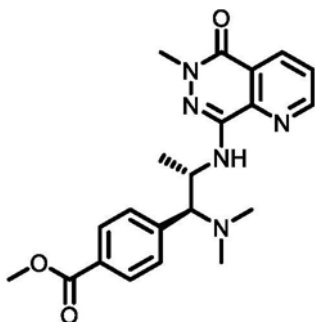


[0536] 将4-((1S,2S)-1-(二甲基氨基)-2-硝基丙基)苯甲酸甲酯(10.0g,37.5mmol)和雷尼镍(Raney Ni)(5.0g)于甲醇(50mL)中的混合物在氢气(15psi)下在25℃搅拌5h,此时LCMS指示反应已经完成。经由过滤除去固体,并减压浓缩滤液。通过硅胶色谱(石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化粗产物,得到标题化合物(8.6g,97%产率),其为无色油状物。LCMS M/Z (M+H) 237。化合物分离为具有未知相对立体化学的外消旋混合物:基于向前步骤,进行归属。

[0537] 步骤4:

[0538] 4-((1S,2S)-1-(二甲基氨基)-2-((6-甲基-5-氧代-5,6-二氢吡啶并[2,3-d]哒嗪-8-基)氨基)丙基)苯甲酸甲酯

[0539]



[0540] 在20个平行批次中,在微波条件下,将8-氯-6-甲基吡啶并[2,3-d]哒嗪-5(6H)-酮(中间体A,300mg,1.53mmol)、4-((1S,2S)-2-氨基-1-(二甲基氨基)丙基)苯甲酸甲酯

(543mg, 2.30mmol)、t-BuOK (344mg, 3.07mmol) 和RuPhos第3代预催化剂 (30mg, 0.04mmol) 于DMF (8mL) 中的混合物在100℃在N<sub>2</sub>下加热2h, 此时LCMS指示反应已经完成。将反应混合物倾入水 (5mL) 中然后用乙酸乙酯 (3x 10mL) 萃取。合并的有机萃取物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并真空浓缩。通过反相色谱 (乙腈50-80%/0.1%NH<sub>4</sub>OH/水) 纯化合并的残余物, 得到标题化合物 (将20个批次合并后获得750mg, 6%产率), 其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ9.02-9.00 (m, 1H), 8.61-8.59 (m, 1H), 8.02 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.86-7.89 (m, 1H), 7.39 (d, J=8.0Hz, 2H), 4.51-4.48 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.72-3.70 (m, 1H), 2.18 (s, 6H), 1.13 (d, J=6.0Hz, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 396。化合物分离为具有未知相对立体化学的外消旋混合物: 根据文献记载, 基于最可能的情形进行归属。

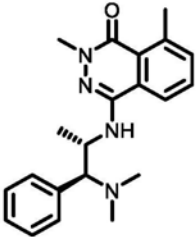
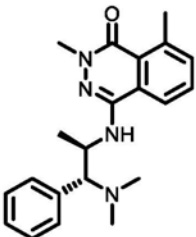
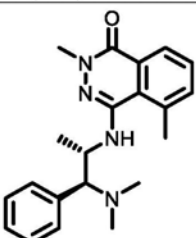
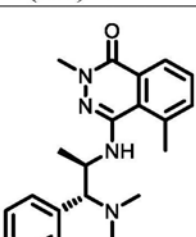
[0541] 实施例69-75

[0542] 以与实施例68相似的方式, 使用相应中间体制备以下化合物: 中间体L (实施例69)、中间体K (实施例70)、中间体G (实施例71)、中间体F (实施例73) 或中间体A (实施例72和74-75)。对于实施例69-71和73-74, 还可根据实施例55步骤1-3中的前述操作制备二胺起始物质。分离对映异构体的具体条件报道于下节。

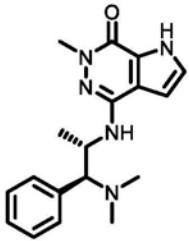
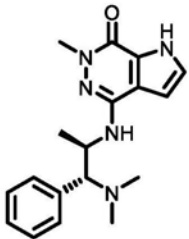
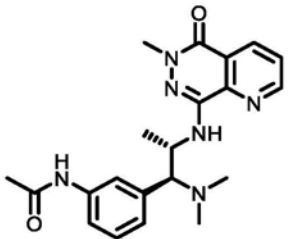
[0543]

实施例	化合物名称	NMR	M/Z (M+H)
-----	-------	-----	--------------

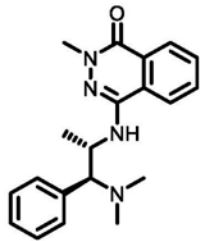
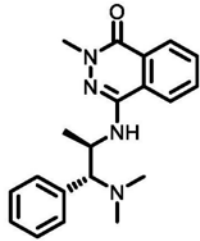
[0544]

69A	 <p>4-(((1<i>S</i>,2<i>S</i>)-1-(二甲基氨基)-1-苯基丙-2-基)氨基)-2,8-二甲基酞嗪-1(2<i>H</i>)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.75 - 7.70 (m, 2H), 7.60 - 7.59 (m, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 5H), 4.48 - 4.41 (m, 1H), 3.69 - 3.63 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.17 (s, 6H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H). (单一对映异构体; 单一非对映异构体; 未知绝对和相对立体化学)	351
69B	 <p>4-(((1<i>R</i>,2<i>R</i>)-1-(二甲基氨基)-1-苯基丙-2-基)氨基)-2,8-二甲基酞嗪-1(2<i>H</i>)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.76 - 7.70 (m, 2H), 7.60 - 7.58 (m, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 5H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 3.70 - 3.68 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H). (单一对映异构体; 单一非对映异构体; 未知绝对和相对立体化学)	351
70A	 <p>4-(((1<i>S</i>,2<i>S</i>)-1-(二甲基氨基)-1-苯基丙-2-基)氨基)-2,5-二甲基酞嗪-1(2<i>H</i>)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.31 - 8.29 (m, 1H), 7.72 - 7.70 (m, 2H), 7.45 - 7.31 (m, 5H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.66 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.17 (s, 6H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H). (单一对映异构体; 单一非对映异构体; 未知绝对和相对立体化学)	351
70B	 <p>4-(((1<i>R</i>,2<i>R</i>)-1-(二甲基氨基)-1-苯基丙-2-基)氨基)-2,5-二甲基酞嗪-1(2<i>H</i>)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ 8.31 - 8.28 (m, 1H), 7.12 - 7.70 (m, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 5H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.17 (s, 6H),	351

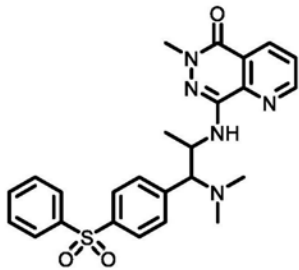


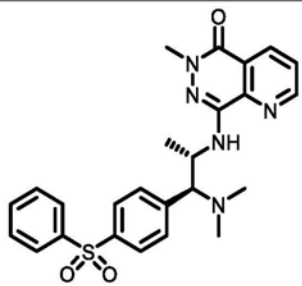
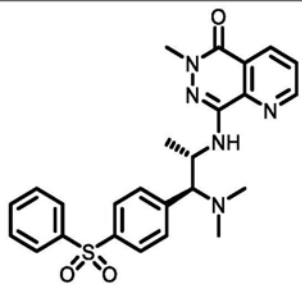
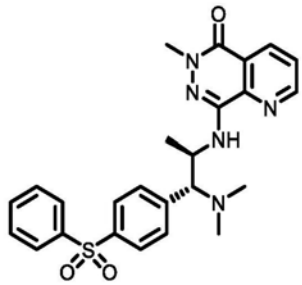
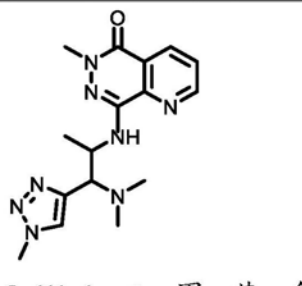
	4-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-1-(二甲基氨基)-1-苯基丙-2-基)氨基)-2,5-二甲基咪唑-1(2 <i>H</i> )-酮	1.17 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H). (单一对映异构体; 单一非对映异构体; 未知绝对和相对立体化学)	
71A	 <p>4-(((1<i>S</i>,2<i>S</i>)-1-(二甲基氨基)-1-苯基丙-2-基)氨基)-6-甲基-1<i>H</i>-吡唑并[2,3-<i>d</i>]咪唑-7(6<i>H</i>)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.24 - 11.14 (m, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 4H), 7.22 - 7.19 (m, 2H), 6.56 - 6.55 (m, 1H), 5.82 - 5.80 (m, 1H), 4.36 - 4.33 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.55 - 3.52 (m, 1 H), 2.08 (s, 6H), 0.98 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H). (单一对映异构体; 单一非对映异构体; 未知绝对和相对立体化学)	326
71B	 <p>4-(((1<i>R</i>,2<i>R</i>)-1-(二甲基氨基)-1-苯基丙-2-基)氨基)-6-甲基-1<i>H</i>-吡唑并[2,3-<i>d</i>]咪唑-7(6<i>H</i>)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.45 (br. s., 1H), 7.38 - 7.20 (m, 6H), 6.56 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 5.81 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.34 (m, 1H), 3.58 - 3.52 (m, 4H), 2.08 (s, 6H), 0.98 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H). (单一对映异构体; 单一非对映异构体; 未知绝对和相对立体化学)	326
72	 <p>N-(3-(((1<i>S</i>,2<i>S</i>)-1-(二甲基氨基)-2-((6-甲基-5-氧代-5,6-二氢吡啶并</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 9.05 - 9.04 (m, 1H), 8.69 - 8.66 (m, 1H), 7.86 - 7.83 (m, 1H), 7.58 - 7.56 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 7.06 - 7.04 (m, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.62 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 2.22 (s, 6H), 2.04 (s, 3H),	395

[0546]

	[2,3- <i>d</i> ]哒嗪-8-基)氨基)丙基)苯基)乙酰胺	1.18 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H). (外消旋混合物; 未知相对立体化学; 和单一非对映异构体)	
73A	 4-(((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-1-(二甲基氨基)-1-苯基丙-2-基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2 <i>H</i> )-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.39 - 8.37 (m, 1H), 7.99 - 7.86 (m, 3H), 7.41 - 7.29 (m, 5H), 4.55 - 4.51 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.70 - 3.68 (m, 1H), 2.21 (s, 6H), 1.13 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). (单一对映异构体; 单一非对映异构体; 未知绝对和相对立体化学)	337
73B	 4-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-1-(二甲基氨基)-1-苯基丙-2-基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2 <i>H</i> )-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.39 - 8.37 (m, 1H), 7.99 - 7.86 (m, 3H), 7.41 - 7.29 (m, 5H), 4.55 - 4.51 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.70 - 3.68 (m, 1H), 2.21 (s, 6H), 1.13 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). (单一对映异构体; 单一非对映异构体; 未知绝对和相对立体化学)	337

[0547]

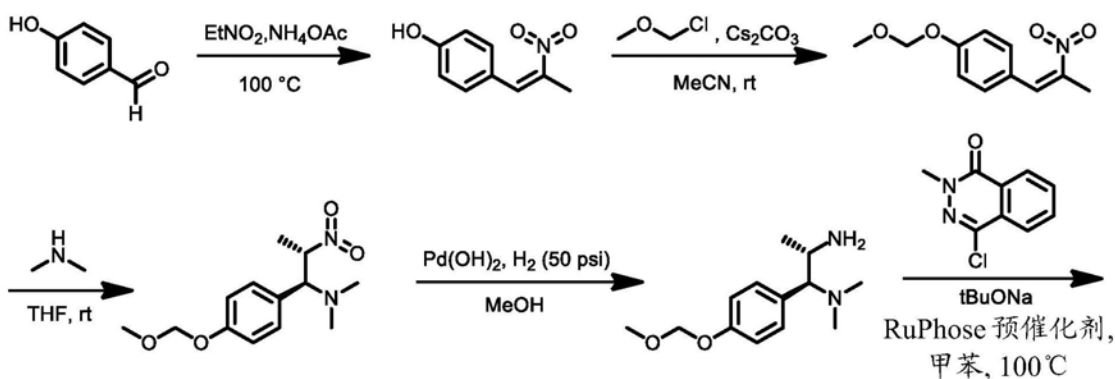
74	 8-((1-(二甲基氨基)-1-(4-(苯基磺酰基)苯基)丙-2-基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3- <i>d</i> ]哒	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.06 (dd, $J = 1.7, 4.6$ Hz, 1H), 8.59 (dd, $J = 1.7, 8.1$ Hz, 1H), 7.95 - 7.99 (m, 3H), 7.88 (dd, $J = 4.6, 8.1$ Hz, 1H), 7.62 - 7.72 (m, 3H), 7.52 (dd, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.24-4.27 (m, 1H), 3.77 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.01 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H). (外消旋混合物; 未知绝对和相对立体化学; 和单一非对映异构体)	478
----	--	--	-----

	噻-5(6H)-酮 	旋混合物; 未知相对立体化学; 和 单一非对映异构体)	
74A	 8-(((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-1-(二甲基 氨基)-1-(4-(苯基磺酰 基)苯基)丙-2-基)氨 基)-6-甲基吡啶并 [2,3- <i>d</i> ]噻嗪-5(6 <i>H</i> )-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.96 - 8.98 (m, 1H), 8.61 - 8.63 (m, 1H), 7.94 - 7.98 (m, 4H), 7.80 - 7.81 (m, 1H), 7.47 - 7.60 (m, 5H), 4.46 - 4.50 (m, 1H), 3.71 - 3.73 (m, 4H), 2.15 (s, 6H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H). (单一对映异构体; 单一非对映 异构体; 未知绝对和相对立体化学)	478
[0548] 74B	 8-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-1-(二甲基 氨基)-1-(4-(苯基磺酰 基)苯基)丙-2-基)氨 基)-6-甲基吡啶并 [2,3- <i>d</i> ]噻嗪-5(6 <i>H</i> )-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.97 - 8.98 (m, 1H), 8.61 - 8.63 (m, 1H), 7.94 - 7.98 (m, 4H), 7.80 - 7.81 (m, 1H), 7.47 - 7.60 (m, 5H), 4.46 - 4.50 (m, 1H), 3.71 - 3.74 (m, 4H), 2.15 (s, 6H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H). (单一对映异构体; 单一非对映 异构体; 未知绝对和相对立体化学)	478
75	 8-((1-(二甲基氨基 基)-1-甲基	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.01 - 9.21 (m, 1H), 8.46 - 8.68 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.78 - 7.93 (m, 1H), 6.96 - 7.16 (m, 1H), 4.12 - 4.22 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.83 - 3.91 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.10 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 3H). (外消旋混合	343

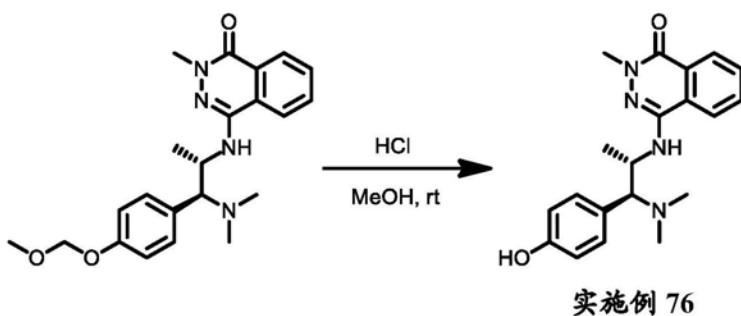
[0549]

-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]哒嗪-5(6H)-酮	物; 未知相对立体化学; 和单一非对映异构体)	
---	-------------------------	--

[0550] 实施例76

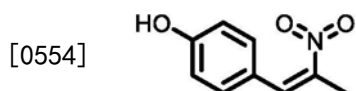


[0551]



[0552] 步骤1

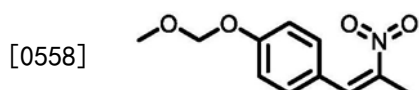
[0553] 4-(2-硝基丙-1-烯-1-基)苯酚



[0555] 以与实施例55的步骤1相似的方式,使用4-羟基苯甲醛代替4-(苯基磺酰基)苯甲醛制备标题中间体。LCMS M/Z (M+H) 180。未确定E/Z立体化学。

[0556] 步骤2

[0557] 1-(甲氧基甲氧基)-4-(2-硝基丙-1-烯-1-基)苯

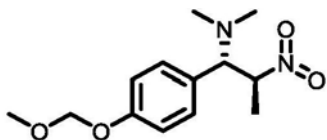


[0559] 向4-(2-硝基乙烯基)苯酚(13.5g,81.8mmol)于乙腈(160mL)中并使用水浴保持在室温的溶液中添加氯(甲氧基)甲烷(6.83mL,89.9mmol),随后按份添加碳酸铯(29.3g,89.9mmol)(注意:放热反应)。在室温1h后,添加额外的氯(甲氧基)甲烷(0.62mL,8.2mmol)并将反应混合物再搅拌2h。当TLC现实起始物质完全消耗后,将反应混合物用叔丁基甲基醚(200mL)稀释并经硅藻土过滤。减压浓缩滤液至干,得到橙-棕色油状物,其未经纯化即用于下一步骤。LCMS M/Z (M+H) 223。

[0560] 步骤3

[0561] (1S,2S)-1-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-N,N-二甲基-2-硝基丙-1-胺

[0562]

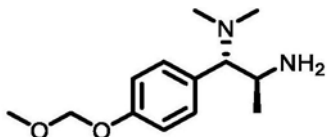


[0563] 向粗1-(甲氧基甲氧基)-4-(2-硝基丙-1-烯-1-基)苯(8.0g,36mmol)中添加2M二甲胺/四氢呋喃(89.6mL,179.2mmol)。添加后,将混合物在室温搅拌过夜,然后真空蒸发溶剂,得到粗标题化合物。LCMS M/Z (M+H) 269。

[0564] 步骤4

[0565] (1S,2S)-1-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-N1,N1-二甲基丙-1,2-二胺

[0566]

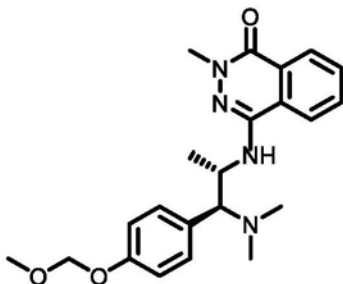


[0567] 以与实施例55的步骤3相似的方式制备标题中间体。LCMS M/Z (M+H) 239。

[0568] 步骤5

[0569] 4-(((1S,2S)-1-(二甲基氨基)-1-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)丙-2-基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮

[0570]

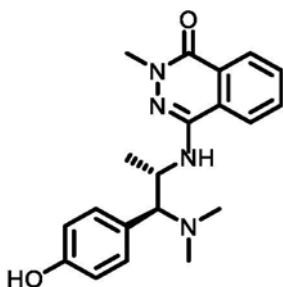


[0571] 以与实施例20相似的方式制备标题中间体。LCMS M/Z (M+H) 397。

[0572] 步骤6

[0573] 4-(((1S,2S)-1-(二甲基氨基)-1-(4-羟基苯基)丙-2-基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮

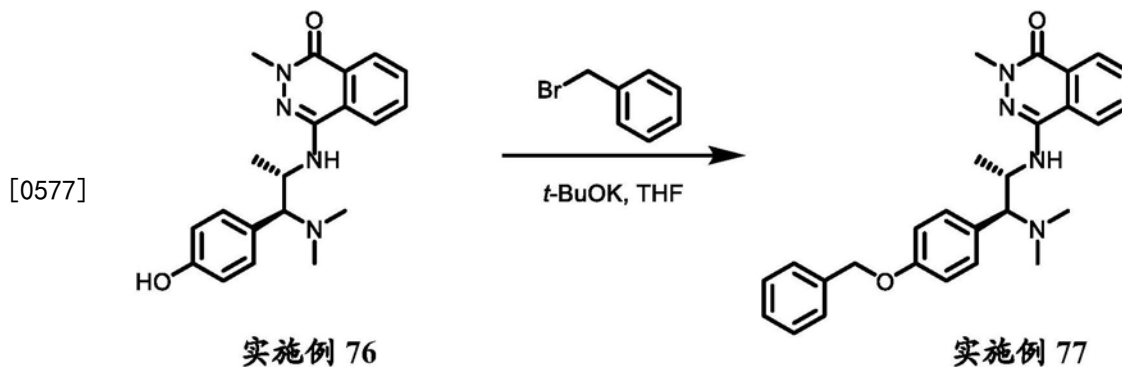
[0574]



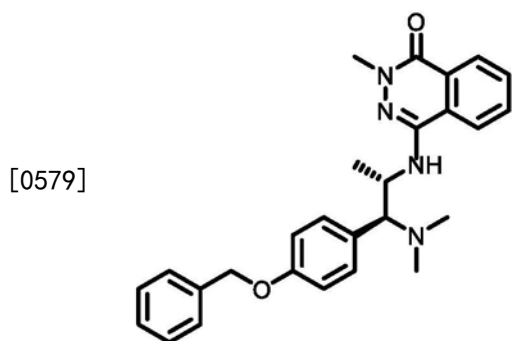
[0575] 在室温,向4-(((1S,2S)-1-(二甲基氨基)-1-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)丙-2-基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮(1.5g,3.8mmol)(低纯度)于甲醇(100mL)中的溶液中添加2M盐酸水溶液(50mL)。将混合物加热至45℃5小时,然后减压浓缩。将水溶液的pH调节至8,且产物用乙酸乙酯萃取(重复2次)。将合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩至干。通过快速色谱(二氯甲烷/甲醇97:3至60:40)纯化粗产物,得到标题化合物(650mg,48%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.35(s,1H),8.27(dd,J=1.31,7.88Hz,1H),7.99(d,J=

8.00Hz, 1H), 7.90 (dt,  $J=1.42, 7.61$ Hz, 1H), 7.81-7.86 (m, 1H), 7.03 (d,  $J=8.54$ Hz, 2H), 6.76 (d,  $J=8.54$ Hz, 2H), 6.31 (d,  $J=4.16$ Hz, 1H), 4.19-4.31 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.51 (d,  $J=9.63$ Hz, 1H), 2.05 (s, 6H), 1.02 (d,  $J=6.13$ Hz, 3H)。LCMS  $M/Z$  ( $M+H$ ) 353。化合物分离为具有未知相对立体化学的外消旋混合物:根据文献记载,基于最可能的情形进行归属。

[0576] 实施例77



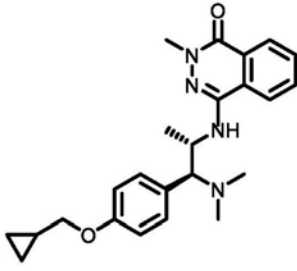
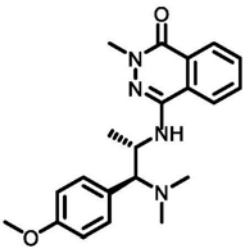
[0578] 4-((1-(4-(苄基氧基)苯基)-1-(二甲基氨基)丙-2-基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮



[0580] 在室温,向1-(二甲基氨基)-1-(4-羟基苯基)丙-2-基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2h)-酮(20mg, 0.06mmol)于四氢呋喃(1mL)中的溶液中添加2-甲基丙-2-醇钠(6.5mg, 0.07mmol)和苄基溴(8 $\mu$ L, 0.06mmol)。历时数小时的时段后添加另外的2-甲基丙-2-醇钠(26mg, 0.28mmol)和苄基溴(32 $\mu$ L, 0.24mmol)。在18h时段后,将所得混合物用乙酸乙酯和氯化铵的饱和溶液萃取。分离有机相并真空浓缩,且残余物通过用乙酸乙酯至20%甲醇/乙酸乙酯的快速色谱纯化,得到标题化合物(10mg, 40%产率)。 $^1H$  NMR (400MHz, 丙酮- $d_6$ )  $\delta$ 8.36 (d,  $J=7.32$ Hz, 1H), 7.77-7.98 (m, 3H), 7.52 (d,  $J=7.32$ Hz, 2H), 7.42 (t,  $J=7.32$ Hz, 2H), 7.36 (d,  $J=7.32$ Hz, 1H), 7.28 (d,  $J=8.42$ Hz, 2H), 7.08 (d,  $J=8.61$ Hz, 2H), 6.25-6.35 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.30 (br. s., 1H), 3.54-3.75 (m, 3H), 2.17 (s, 6H), 1.12 (d,  $J=6.04$ Hz, 3H)。LCMS  $M/Z$  ( $M+H$ ) 443。化合物分离为具有未知相对立体化学的外消旋混合物:根据文献记载,基于最可能的情形进行归属。

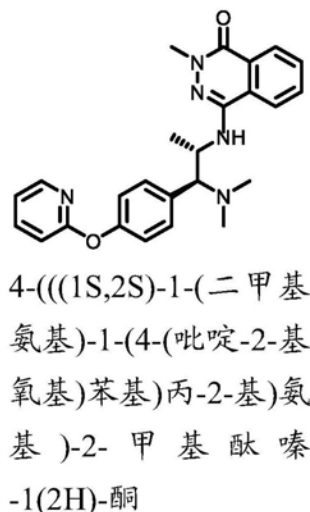
[0581] 实施例78-80

[0582] 以与实施例77相似的方式,使用烷基卤化物代替苄基溴制备以下化合物。

实施例	化合物名称	NMR	M/Z (M+ H)
[0583]  78	 4-(((1S,2S)-1-(4-(环丙基甲氧基)苯基)-1-(二甲基氨基)丙-2-基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 丙酮-d <sub>6</sub> ) δ 8.36(d, <i>J</i> = 7.32 Hz, 1H), 7.74 - 7.93 (m, 3H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.42 Hz, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.61 Hz, 2H), 6.26 (br. s., 1H), 4.27 (br. s., 1H), 3.86 (d, <i>J</i> = 6.96 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 1.20 - 1.33 (m, 1H), 1.12 (d, <i>J</i> = 6.04 Hz, 3H), 0.53 - 0.68 (m, 2H), 0.32 - 0.43 (m, 2H). (外消旋混合物; 未知相对立体化学; 和单一非对映异构体)	407
[0584]  79	 4-(((1S,2S)-1-(二甲基氨基)-1-(4-甲氧基苯基)丙-2-基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 丙酮-d <sub>6</sub> ) δ 8.34 - 8.37 (m, 1H), 8.15 - 8.20 (m, 1H), 7.80 - 7.88 (m, 3H), 7.35 - 7.40 (m, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.42 Hz, 2H), 6.41 - 6.45 (m, 1H), 4.55 - 4.70 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.76 - 3.77 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.40 (br. s., 6H), 1.16 (d, <i>J</i> = 6.04 Hz, 3H). (外消旋混合物; 未知相对立体化学; 和单一非对映异构体)	367

[0585]

80

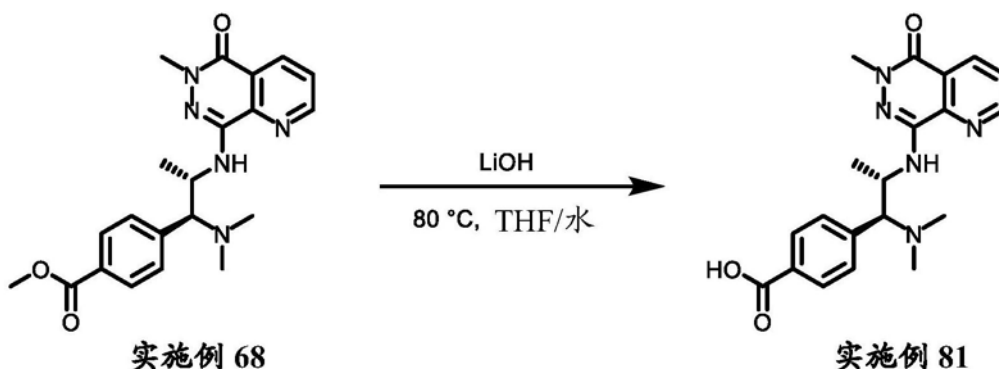


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 丙酮- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8.39 - 8.51 (m, 1H), 8.35 (dd,  $J = 1.37, 7.60$  Hz, 1H), 8.19 (dd,  $J = 1.46, 4.94$  Hz, 1H), 7.76 - 7.95 (m, 4H), 7.58 (d,  $J = 6.96$  Hz, 2H), 7.26 (d,  $J = 8.24$  Hz, 2H), 7.15 (dd,  $J = 5.04, 6.68$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 8.24$  Hz, 1H), 4.53 - 4.76 (m, 1H), 4.13 - 4.35 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.48 (s, 6H), 1.13 - 1.24 (d,  $J = 8$  Hz, 3H). (外消旋混合物; 未知相对立体化学; 和单一非对映异构体)

430

[0586] 实施例81

[0587]



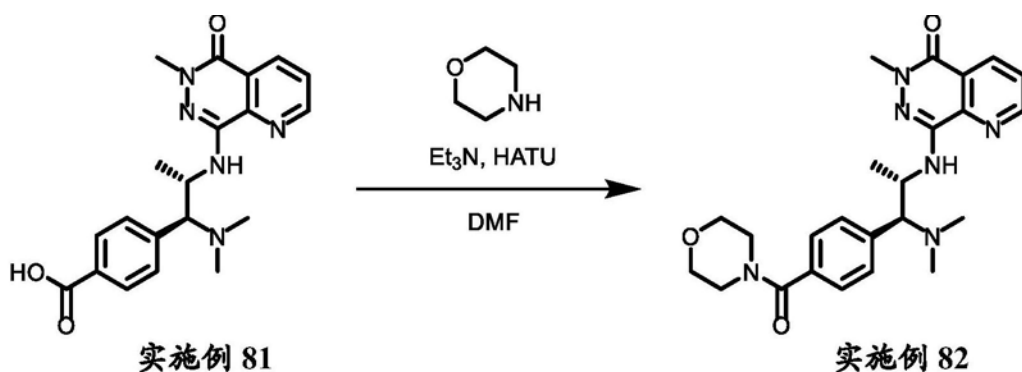
[0588] 4-((1S,2S)-1-(二甲基氨基)-2-((6-甲基-5-氧代-5,6-二氢吡啶并[2,3-d]吡嗪-8-基)氨基)丙基)苯甲酸

[0589] 向经搅拌的4-((1S,2S)-1-(二甲基氨基)-2-((6-甲基-5-氧代-5,6-二氢吡啶并[2,3-d]吡嗪-8-基)氨基)丙基)苯甲酸甲酯(700mg, 0.77mmol)于四氢呋喃(10mL)/水(5mL)中的溶液中按份添加氢氧化锂(212mg, 8.55mmol)。添加后,将混合物在80℃搅拌2h,此时LCMS指示反应已经完成。冷却后,减压浓缩该混合物。残余物溶于水(5mL)中并用5M盐酸水溶液酸化至pH 3-4。经由过滤收集所得析出物,用水洗涤,并减压干燥,得到标题化合物(400mg, 59%产率),其为白色固体。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  9.11-9.10 (m, 1H), 8.72-8.69 (m, 1H), 8.11 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 4.61-4.58 (m, 1H), 4.40-4.37 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.63 (s, 6H), 1.18 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H)。LCMS  $\text{M}/\text{Z}$  ( $\text{M} + \text{H}$ ) 382。化合物分离为具有未知相对立体化学的外消旋混合物:归属基于实施例68。

[0590] 实施例82

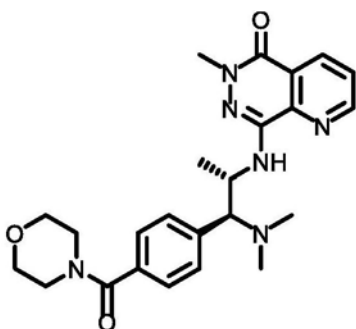


[0591]



[0592] 8-(((1S,2S)-1-(二甲基氨基)-1-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)丙-2-基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]噻嗪-5(6H)-酮

[0593]

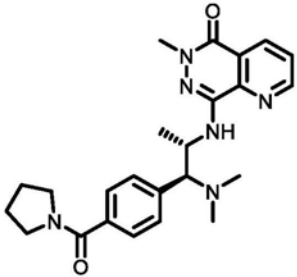
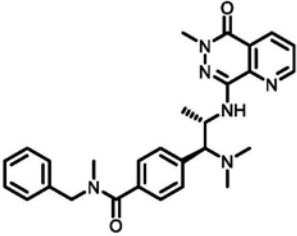


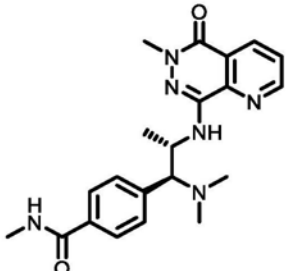
[0594] 将4-((1S,2S)-1-(二甲基氨基)-2-((6-甲基-5-氧代-5,6-二氢吡啶并[2,3-d]噻嗪-8-基)氨基)丙基)苯甲酸(35mg,0.09mmol)、吗啉(9mg,0.10mmol)、HATU(42mg,0.11mmol)和TEA(11mg,0.11mmol)于DMF(8mL)中的混合物在室温搅拌10h,此时LCMS指示反应已经完成。减压浓缩反应混合物,然后将残余物在二氯甲烷(10mL)与水(8mL)之间分配。减压浓缩分离的有机相。通过反相色谱(乙腈4-34%/0.1%NH<sub>4</sub>OH/水)纯化粗产物,得到标题化合物(31.8mg,77%产率),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ9.05-9.03(m,1H),8.70-8.68(m,1H),7.88-7.86(m,1H),7.49(d,J=8.0Hz,2H),7.42(d,J=8.0Hz,2H),4.51-4.49(m,1H),3.77-3.51(m,12H),2.22(s,6H),1.18(d,J=6.0Hz,3H)。LCMS M/Z (M+H) 451。化合物分离为具有未知相对立体化学的外消旋混合物:归属基于实施例81。

[0595] 实施例83-85

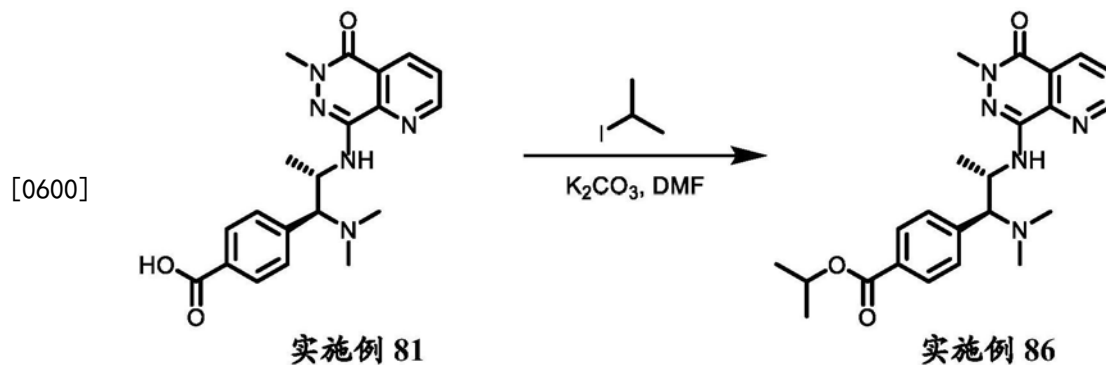
[0596] 以与实施例82相似的方式制备以下化合物。使用市售的胺制备下表中的所有实施例。

[0597]

实施例	化合物名称	NMR	M/Z (M+ H)
83	 <p>8-(((1<i>S</i>,2<i>S</i>)-1-(二甲基氨基)-1-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)丙-2-基)氨基)-6-甲基吡啶并[2,3-<i>d</i>]哒嗪-5(6<i>H</i>)-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 9.05 - 9.03 (m, 1H), 8.69 - 8.66 (m, 1H), 7.87 - 7.83 (m, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.55 - 4.51 (m, 1H), 3.77 - 3.71 (m, 4H), 3.63 - 3.51 (m, 2H), 3.54 - 3.51 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.05 - 1.93 (m, 4H), 1.18 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H). (外消旋混合物; 未知相对立体化学; 和单一非对映异构体)	435
84	 <p>N-苄基-4-(((1<i>S</i>,2<i>S</i>)-1-(二甲基氨基)-2-((6-甲基-5-氧代-5,6-二氢吡啶并[2,3-<i>d</i>]哒嗪-8-基)氨基</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 9.01 - 8.93 (m, 1H), 8.65 - 8.63 (m, 1H), 7.82 - 7.80 (m, 1H), 7.51 - 7.29 (m, 9H), 4.78 - 4.76 (m, 1H), 4.57 - 4.49 (m, 2H), 3.73 - 3.68 (m, 4H), 3.04 (s, 3H), 2.1 - 2.17 (m, 6H), 1.16 - 1.13 (m, 3H). (外消旋混合物; 未知相对立体化学; 和单一非对映异构体)	485

	基)丙基)-N-甲基苯甲酰胺		
[0598]	 <p>85</p> <p>4-((1S,2S)-1-(二甲基氨基)-2-((6-甲基-5-氧代-5,6-二氢吡啶并[2,3-d]哒嗪-8-基)氨基)丙基)-N-甲基苯甲酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) δ 9.08 - 9.07 (m, 1H), 8.70 - 8.68 (m, 1H), 7.86 - 7.85 (m, 3H), 7.47 - 7.46 (m, 2H), 4.54 - 4.50 (m, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.22 (s, 6H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 3H). (外消旋混合物; 未知相对立体化学; 和单一非对映异构体)	395

## [0599] 实施例86

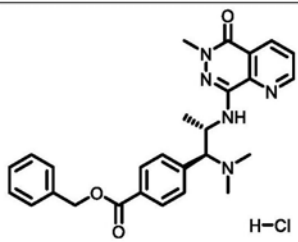


[0601] 4-((1S,2S)-1-(二甲基氨基)-2-((6-甲基-5-氧代-5,6-二氢吡啶并[2,3-d]哒嗪-8-基)氨基)丙基)苯甲酸异丙酯

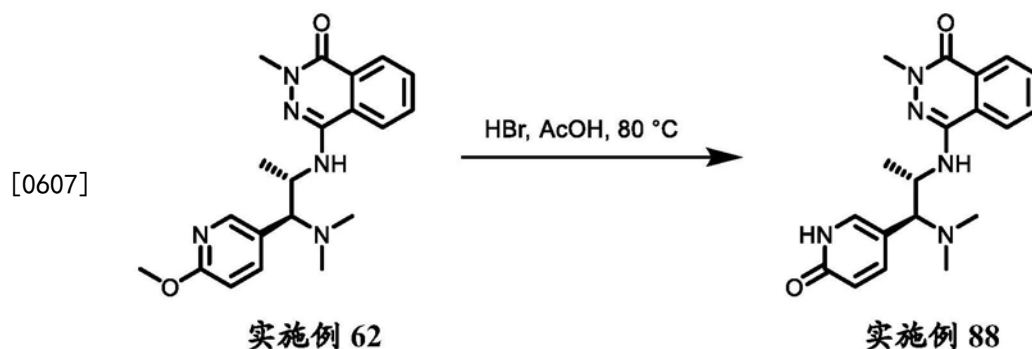
[0602] 向4-((1S,2S)-1-(二甲基氨基)-2-((6-甲基-5-氧代-5,6-二氢吡啶并[2,3-d]哒嗪-8-基)氨基)丙基)苯甲酸(35mg, 0.09mmol)和碳酸钾(25mg, 0.15mmol)于DMF(3mL)中的溶液中添加2-碘丙烷(31mg, 0.18mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌4h,此时LCMS指示反应已经完成。减压浓缩该混合物。残余物用乙酸乙酯(15mL)稀释,用水(2x 10mL)洗涤并减压浓缩。残余物通过反相色谱(乙腈15-45%/0.1%NH<sub>4</sub>OH/水)纯化,得到标题化合物(23mg, 59%产率),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 9.05-9.04 (m, 1H), 8.69-8.66 (m, 1H), 8.03 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.4Hz, 2H), 5.26-5.24 (m, 1H), 4.54-4.51 (m, 1H), 3.77-3.73 (m, 4H), 2.22 (s, 6H), 1.40 (d, J = 6.4Hz, 6H), 1.17 (d, J = 6.4Hz, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 424。化合物分离为具有未知相对立体化学的外消旋混合物:归属基于实施例81。

## [0603] 实施例87

[0604] 以与实施例86相似的方式,使用苄基溴代替2-碘丙烷制备以下化合物。

实施例	化合物名称	NMR	M/Z (M+H) )
[0605]  87	 4-(((1S,2S)-1-(二甲基氨基)-2-((6-甲基-5-氧代-5,6-二氢吡啶并[2,3-d]哒嗪-8-基)氨基)丙基)苯甲酸苄酯盐酸盐	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) δ 9.15 - 9.13 (m, 1H), 8.74 - 8.71 (m, 1H), 8.28 - 8.26 (m, 2H), 7.92 - 7.81 (m, 3H), 7.52 - 7.39 (m, 5H), 5.44 (s, 2H), 5.13 - 5.08 (m, 1H), 4.77 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H). (外消旋混合物; 未知相对立体化学; 和单一非对映异构体)	472

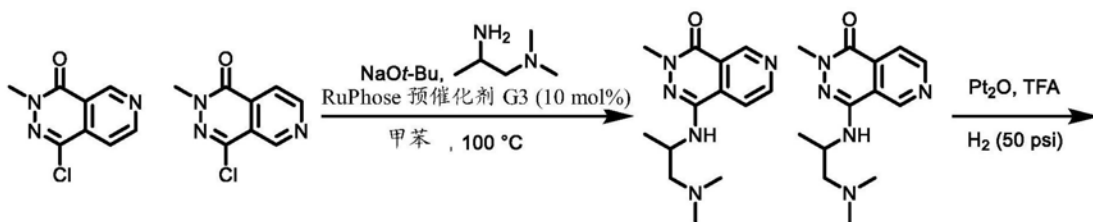
[0606] 实施例88



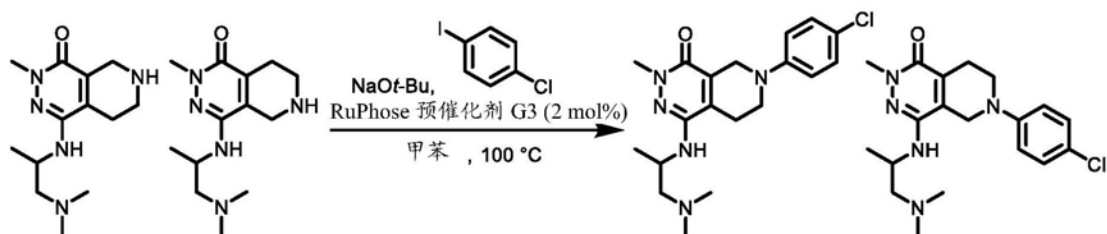
[0608] 4-(((1S,2S)-1-(二甲基氨基)-1-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)丙-2-基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮

[0609] 向4-(((1S,2S)-1-(二甲基氨基)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)丙-2-基)氨基)-2-甲基酞嗪-1(2H)-酮(50mg, 0.14mol)于乙酸(2mL)中的溶液中添加48wt.%HBr水溶液(0.2mL)。将反应混合物加热至80℃3h,然后在冰水中淬灭。用碳酸钾调节pH至10并用乙酸乙酯萃取产物(重复3次)。合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩至干。通过快速色谱(二氯甲烷/甲醇95:5至70:30)纯化粗产物,得到标题化合物(33mg, 69%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.50 (br. s, 1H), 8.26 (dd, *J* = 1.42, 7.77Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.10Hz, 1H), 7.89 (dt, *J* = 1.53, 7.66Hz, 1H), 7.80-7.86 (m, 1H), 7.39 (dd, *J* = 2.63, 9.42Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.41Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 9.42Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 4.82Hz, 1H), 4.24-4.35 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.32-3.36 (m, 1H), 2.12 (s, 6H), 1.06 (d, *J* = 6.35Hz, 3H)。LCMS M/Z (M+H) 354。化合物分离为具有未知相对立体化学的外消旋混合物:归属基于实施例62。

[0610] 实施例89和90



[0611]



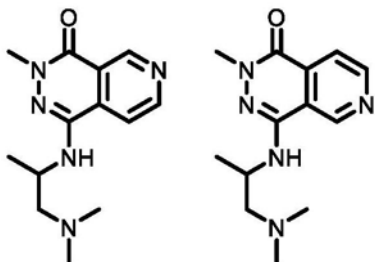
实施例 89

实施例 90

[0612] 步骤1:

[0613] 1-((1-(二甲基氨基)丙-2-基)氨基)-3-甲基吡啶并[3,4-d]哒嗪-4(3H)-酮和4-((1-(二甲基氨基)丙-2-基)氨基)-2-甲基吡啶并[3,4-d]哒嗪-1(2H)-酮

[0614]

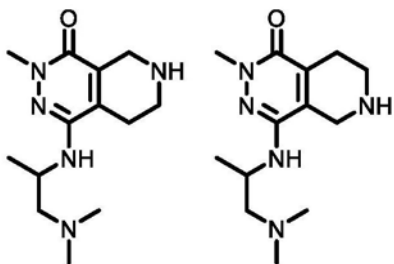


[0615] 在pyrex小瓶中,添加4-氯-2-甲基吡啶并[3,4-d]哒嗪-1(2H)-酮,和1-氯-3-甲基吡啶并[3,4-d]哒嗪-4(3H)-酮的1:1混合物(中间体H和I,300mg,1.53mmol)、RuPhos第3代预催化剂(121mg,0.153mmol)和叔丁醇钠(442mg,4.6mmol),将小瓶密封,且将气氛抽真空并用N<sub>2</sub>(3X)清洗。向该溶液中添加N1,N1-二甲基丙-1,2-二胺(395μL,3.07mmol)和甲苯(5mL)。将反应混合物在100℃加热3h。将粗反应混合物真空浓缩,借助甲醇沉积到硅胶上,并通过40-100%梯度的90:10:1二氯甲烷:甲醇:NH<sub>4</sub>OH和二氯甲烷作为洗脱剂的硅胶快速色谱纯化。将产物级分真空浓缩,得到标题化合物的混合物(335mg,84%产率),其为暗橙色油状物。LCMS M/Z (M+H) 262。

[0616] 步骤2:

[0617] 1-((1-(二甲基氨基)丙-2-基)氨基)-3-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-4(3H)-酮和4-((1-(二甲基氨基)丙-2-基)氨基)-2-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1(2H)-酮

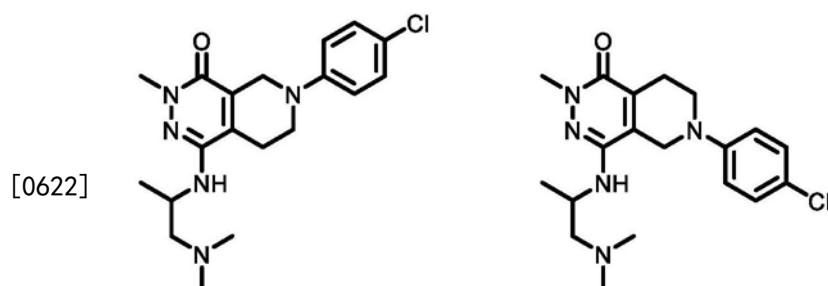
[0618]



[0619] 压力容器装有4-((1-(二甲基氨基)丙-2-基)氨基)-2-甲基吡啶并[3,4-d]哒嗪-1(2H)-酮,和1-((1-(二甲基氨基)丙-2-基)氨基)-3-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-4(3H)-酮(335mg,1.28mmol)、TFA(15mL)和氧化铂(IV)(60mg,0.26mmol)。将容器密封,抽真空并用N<sub>2</sub>(3X)清洗,抽真空并用H<sub>2</sub>(3X)清洗,用H<sub>2</sub>加压至50psi并在环境温度混合过夜。15小时后反应完成,未观察到三氟乙酰胺。将反应混合物通过用二氯甲烷洗涤的硅藻土垫过滤,然后浓缩并直接用于以下反应。LCMS M/Z (M+H) 266。

[0620] 步骤3:

[0621] 6-(4-氯苯基)-1-((1-(二甲基氨基)丙-2-基)氨基)-3-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-4(3H)-酮和6-(4-氯苯基)-4-((1-(二甲基氨基)丙-2-基)氨基)-2-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1(2H)-酮



实施例 89

实施例 90

[0623] 在pyrex烧瓶中,添加RuPhos第3代预催化剂(30mg,0.03mmol)及1-((1-(二甲基氨基)丙-2-基)氨基)-3-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-4(3H)-酮和4-((1-(二甲基氨基)丙-2-基)氨基)-2-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1(2H)-酮(340mg,1.28mmol)、叔丁醇钠(390mg,4.1mmol)和1-氯-4-碘苯(460mg,1.92mmol)。将小瓶抽真空并用N<sub>2</sub>(3X)清洗,然后添加甲苯(5mL)。将小瓶抽真空并用N<sub>2</sub>(3X)清洗,然后在100℃加热过夜。将反应混合物真空浓缩至干并通过使用90:10:1二氯甲烷:甲醇:NH<sub>4</sub>OH作为洗脱剂的硅胶快速色谱纯化。通过正相色谱未能分离区域异构产物。使用反相HPLC分离区域异构体。使用10min 10-55%梯度的水/MeCN(0.1%TFA)方法。将实施例89(极性更大)和实施例90独立地用NaHCO<sub>3</sub>的饱和水溶液处理,用二氯甲烷萃取,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,浓缩并冻干,得到两种标题化合物,其为黄色固体。实施例89(58mg,12%产率):外消旋混合物<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.29-7.24(m,2H),7.05-6.99(m,2H),5.38(d,J=6.5Hz,1H),4.01(s,2H),3.84-3.75(m,1H),3.52-3.45(m,6H),2.42-2.34(m,1H),2.23-2.13(m,8H),1.14(d,J=6.3Hz,3H)。LCMS M/Z (M+H) 376。实施例90(120mg,25%产率):外消旋混合物<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.31-7.26(m,2H),7.15-7.10(m,2H),5.53(d,J=7.4Hz,1H),3.93(d,J=17.1Hz,4H),3.49(s,3H),3.44(d,J=4.6Hz,2H),2.61-2.55(m,2H),2.43-2.35(m,1H),2.19(s,6H),1.18(d,J=6.5Hz,3H)。LCMS M/Z (M+H) 376。

[0624] 最终化合物的对映异构体的分离

[0625] 在下述具体条件下,使用PIC-100SCR仪器(100巴压力;40℃柱温;70mL/min流速;220nm UV检测),通过超临界流体色谱分离一些最终化合物的对映异构体。

[0626]

方法	实施例	柱类型和颗粒大小	柱尺寸	流动相 A	流动相 B
A	39B 39A	Chiralpak AD 5 $\mu\text{m}$	2 x 10 cm	85% $\text{CO}_2$	等度 15% 甲醇 w /0.1% $\text{NH}_4\text{OH}$
B	22A 22B	Chiralpak AD 5 $\mu\text{m}$	2 x 10 cm	80% $\text{CO}_2$	等度 20% 甲醇 w /0.1% $\text{NH}_4\text{OH}$

[0627]

C	1B 1A	Chiralpak ID 5 $\mu\text{m}$	2 x 10 cm	75% $\text{CO}_2$	等度 25% IPA w /0.1% $\text{NH}_4\text{OH}$
D	65A 65B	Cellulose-4 5 $\mu\text{m}$	2 x 10 cm	75% $\text{CO}_2$	等度 25% 甲醇 w /0.1% $\text{NH}_4\text{OH}$
E	54B 54A 73B 73A	Chiralpak ID 5 $\mu\text{m}$	2 x 10 cm	80% $\text{CO}_2$	等度 20% 甲醇 w /0.1% $\text{NH}_4\text{OH}$
F	32B 32A	Chiralpak ID 5 $\mu\text{m}$	2 x 10 cm	60% $\text{CO}_2$	等度 40% 甲醇 w /0.1% $\text{NH}_4\text{OH}$

[0628] 在下述具体条件下,使用Waters Thar SFC-80仪器(145巴压力;38℃柱温;220nm UV检测),通过超临界流体色谱(SFC)分离一些最终化合物的对映异构体。

[0629]

方法	实施例	柱类型和颗粒大小	柱尺寸	流动相 A	流动相 B	流速 (mL/min)
G	7A 7B	Chiralpak AD 5 $\mu\text{m}$	3 x 25 cm	75% CO <sub>2</sub>	等度 25% IPA w /0.1% NH <sub>4</sub> OH	60
H	8A 8B	Chiralpak AD 10 $\mu\text{m}$	3 x 25 cm	70% CO <sub>2</sub>	等度 30% 甲 醇 w /0.1% NH <sub>4</sub> OH	80
I	11A 11B	Chiralpak IC 5 $\mu\text{m}$	3 x 25 cm	60% CO <sub>2</sub>	等度 40% 乙 醇 w /0.1% NH <sub>4</sub> OH	60
J	14A 14B	Chiralpak AD 10 $\mu\text{m}$	3 x 25 cm	60% CO <sub>2</sub>	等度 40% 甲 醇 w /0.1% NH <sub>4</sub> OH	70



[0630]

K	15A 15B	Chiralpak AD 5 $\mu\text{m}$	3 x 25 cm	70% CO <sub>2</sub>	等度 30% 甲 醇 w /0.1% NH <sub>4</sub> OH	60
L	16A 16B	Chiralpak AD 5 $\mu\text{m}$	3 x 25 cm	75% CO <sub>2</sub>	等度 25% IPA w /0.1% NH <sub>4</sub> OH	60
M	17A 17B	Chiralpak AD 5 $\mu\text{m}$	3 x 25 cm	70% CO <sub>2</sub>	等度 30% 乙 醇 w /0.1% NH <sub>4</sub> OH	80
N	69A 69B	Chiralpak AD 10 $\mu\text{m}$	3 x 25 cm	70% CO <sub>2</sub>	等度 30% 乙 醇 w /0.1% NH <sub>4</sub> OH	80
O	70A 70B	Chiralpak AD 10 $\mu\text{m}$	3 x 25 cm	70% CO <sub>2</sub>	等度 30% 乙 醇 w /0.1% NH <sub>4</sub> OH	70
P	71A 71B	Chiralpak C-2 10 $\mu\text{m}$	3 x 25 cm	65% CO <sub>2</sub>	等度 35% 甲 醇 w /0.1% NH <sub>4</sub> OH	70
Q	74A 74B	Chiralpak OD 10 $\mu\text{m}$	5 x 30 cm	80% CO <sub>2</sub>	等度 20% 乙 醇 w /0.1% NH <sub>4</sub> OH	200

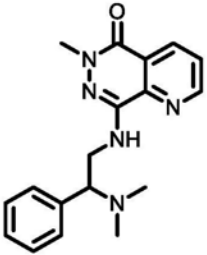
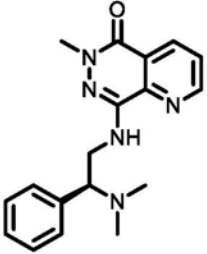
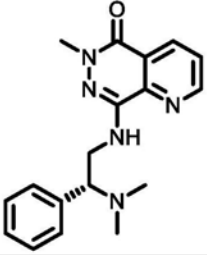
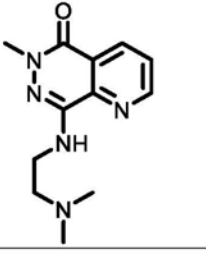
[0631] 生物学数据

[0632] 使用PCAF AlphaLisa结合测定法针对抑制剂的IC<sub>50</sub>测量

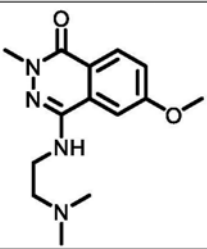
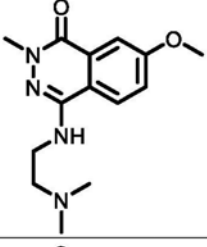
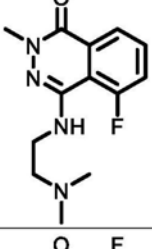
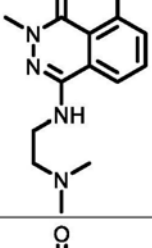
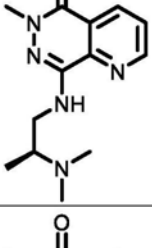
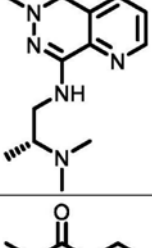
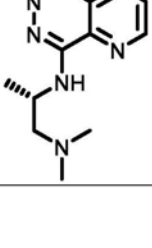
[0633] 将经His/Flag表位标记的PCAF<sub>719-832</sub>溴结构域内部(in-house)克隆,表达和纯化至均质。通过使用AlphaLisa技术(Perkin-Elmer)监测生物素化的小分子配体(已知与PCAF溴结构域结合)与靶标的接合(engagement)来评估本文公开的化合物的PCAF溴结构域结合和抑制。具体而言,在384孔中,在DMSO(最终0.2%DMSO)或DMSO中的化合物稀释系列的存在下,在50mM HEPES(pH 7.5)、75mM NaCl、1mM TCEP,0.01%(w/v)BSA和0.008%(w/v)Brij-

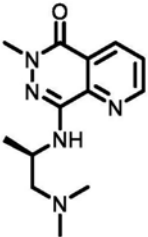
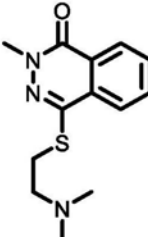
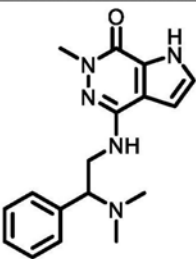
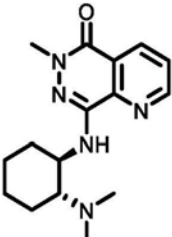
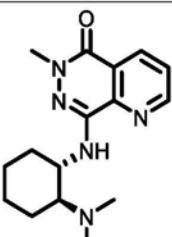
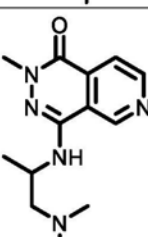
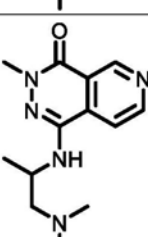
35中,ProxiPlate PCAF溴结构域(最终225nM)与生物素化的小分子配体(最终6nM)组合。在室温培育15分钟后,添加AlphaLisa链霉素亲和素受体珠粒和AlphaLisa抗组氨酸供体珠粒,使得最终浓度分别为12.5 $\mu$ g/mL。平衡90分钟后,在Envision仪器上读取板并使用四参数非线性曲线拟合计算IC<sub>50</sub>。

[0634] 使用上述通用操作确定实施例1-90的PCAF IC<sub>50</sub>值。

实施例	结构	PCAF IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
1		0.086
1A		0.045
1B		2.2
2		0.14

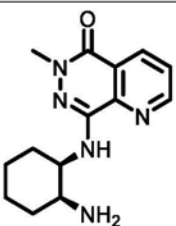
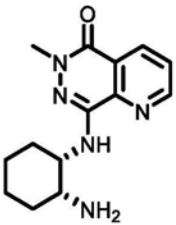
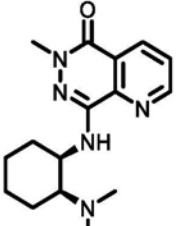
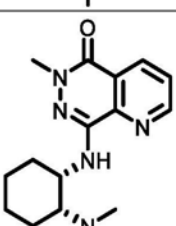
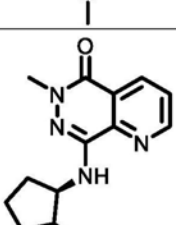
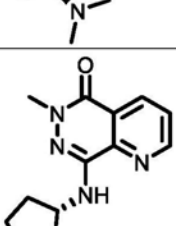
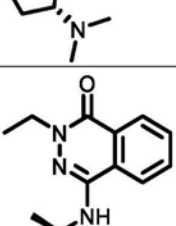
[0636]

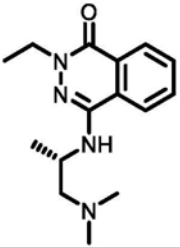
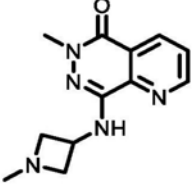
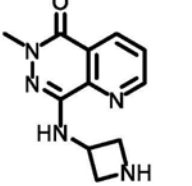
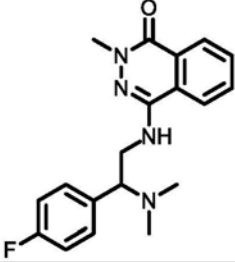
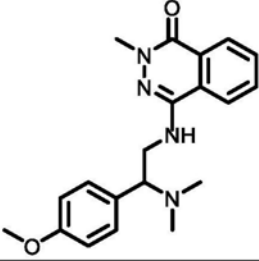
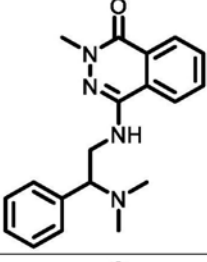
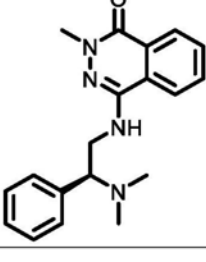
3		0.41
4		0.47
5		0.13
6		0.087
7A		0.86
7B		0.072
8A		0.042

8B		>5
9		0.89
10		0.24
11A		0.18
11B		>5
12		0.22
13		0.15

[0637]

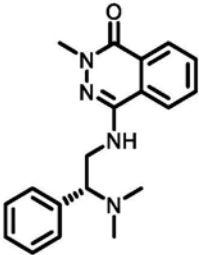
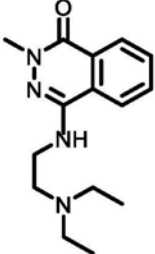
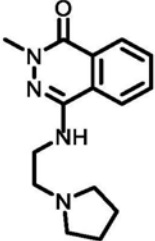
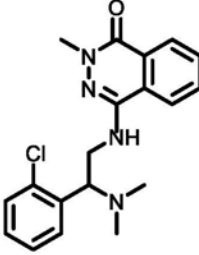
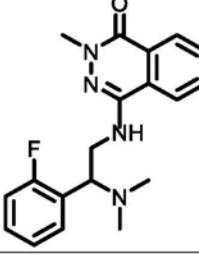
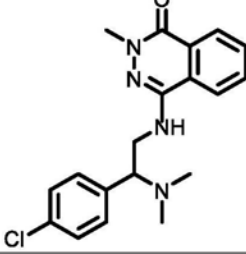
[0638]

14A		>5
14B		1.5
15A		0.078
15B		1.5
16A		0.057
16B		0.86
17A		>5

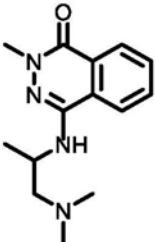
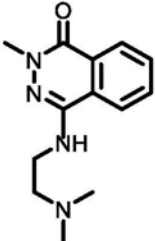
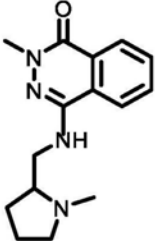
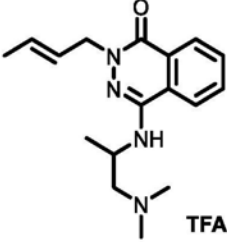
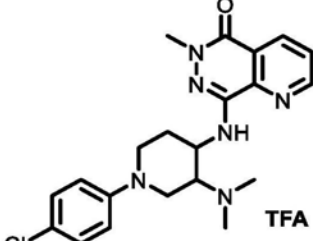
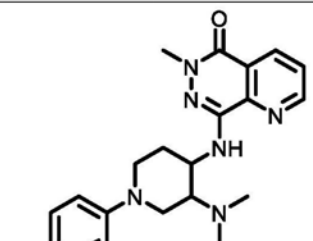
17B		0.28
18		1.5
19		3.4
20		0.11
21		0.064
22		0.14
22A		0.047

[0639]

[0640]

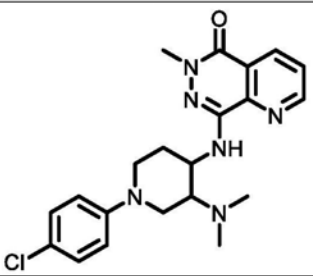
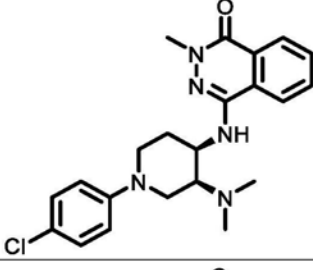
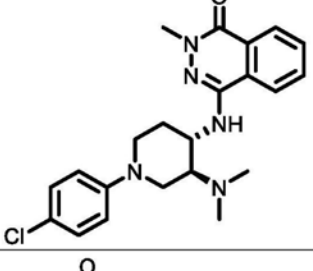
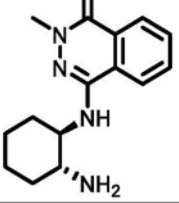
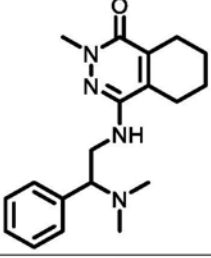
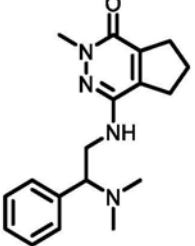
22B		0.55
23		2.4
24		0.92
25		0.11
26		0.11
27		0.12

[0641]

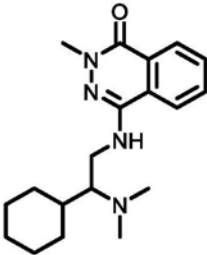
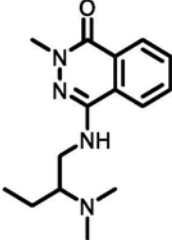
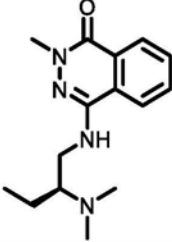
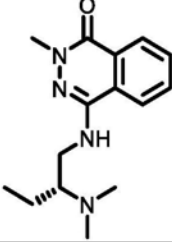
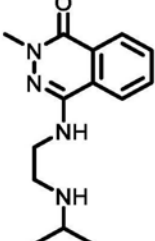
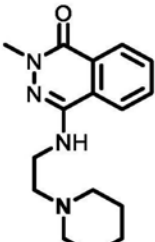
28		0.066
29		0.15
30		1.7
31	 TFA	8.1
32	 TFA	0.14
32A		0.15



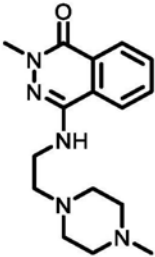
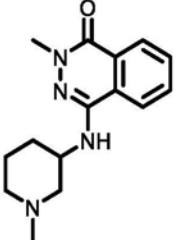
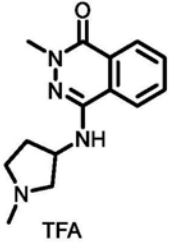
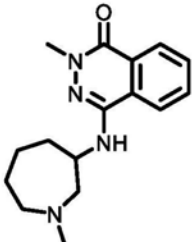
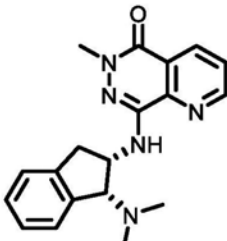
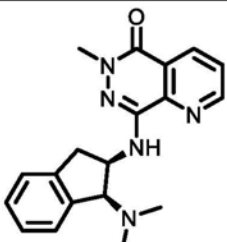
[0642]

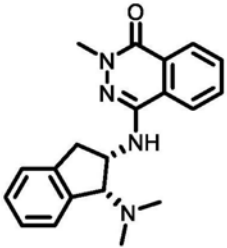
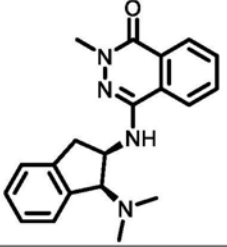
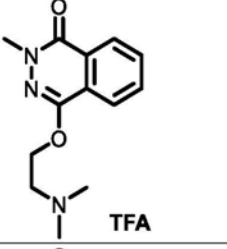
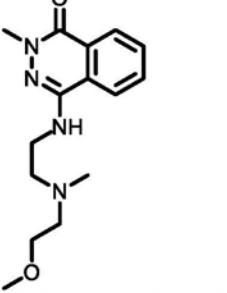
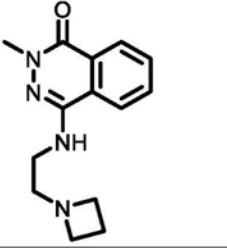
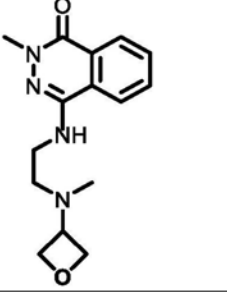
32B		0.069
33		0.17
34		0.040
35		12
36		0.82
37		0.13

[0643]

38		0.70
39		0.18
39A		0.55
39B		0.089
40		9.4
41		2.2

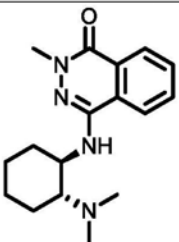
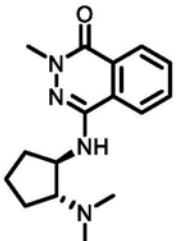
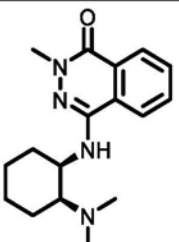
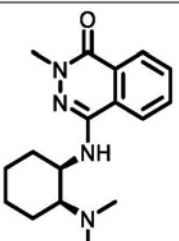
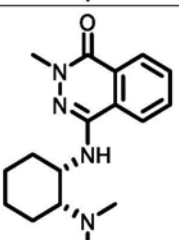
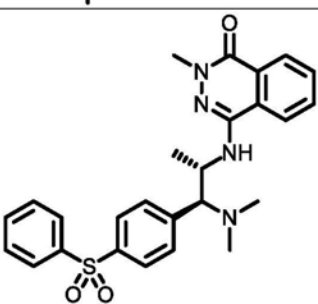
[0644]

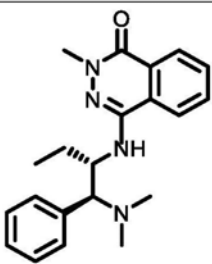
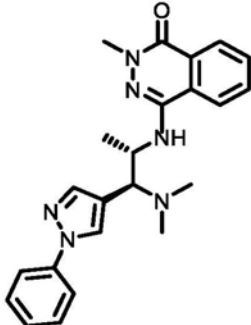
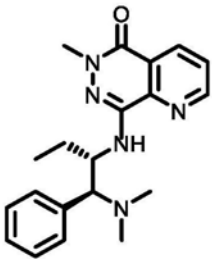
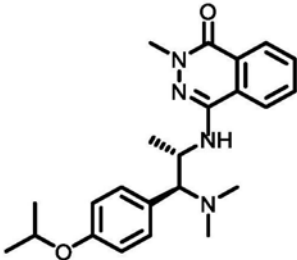
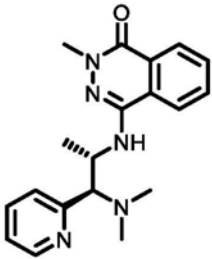
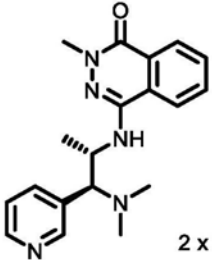
42		9.6
43		0.79
44		0.26
45		1.2
46A		4.8
46B		>5

47A		2.7
47B		>5
48		0.45
49		3.5
50		0.99
51		0.80

[0645]

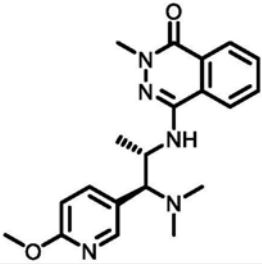
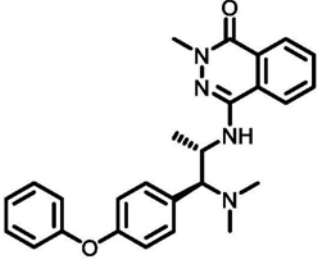
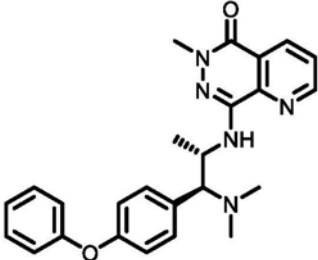
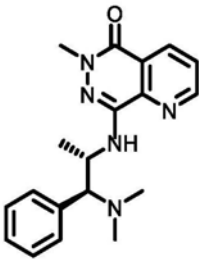
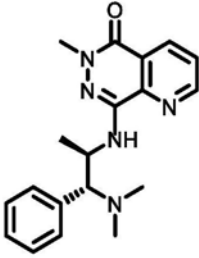
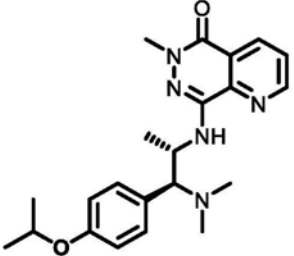
[0646]

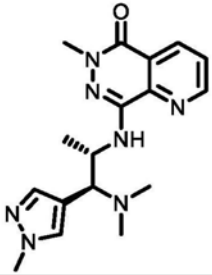
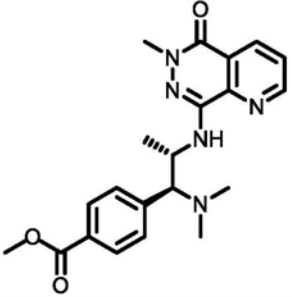
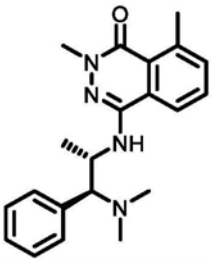
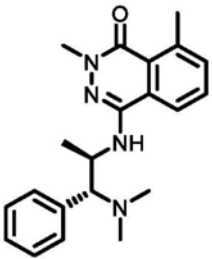
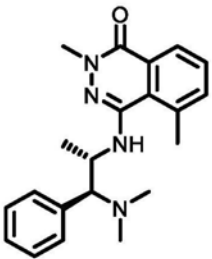
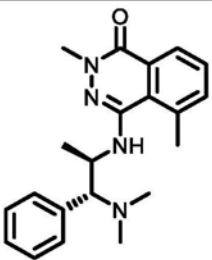
52		0.82
53		2.1
54		0.11
54A		0.045
54B		11
55		0.061

56		0.041
57		0.075
58		0.04
59		0.033
60		0.021
61	 2 x TFA	0.086

[0647]

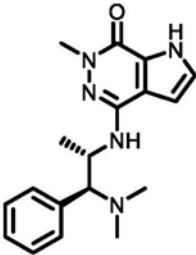
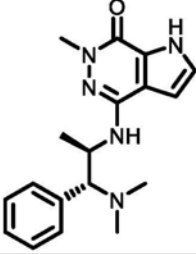
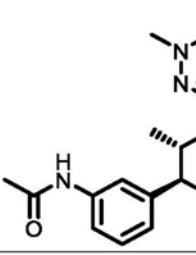
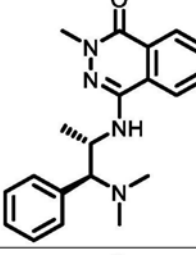
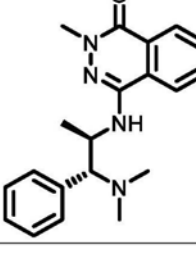
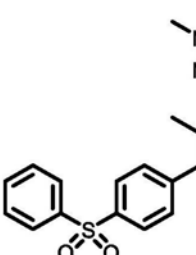
[0648]

62		0.063
63		0.025
64		0.29
65A		1.9
65B		0.019
66		N/A

67		N/A
68		0.16
69A		>5
69B		0.17
70A		0.036
70B		1.8

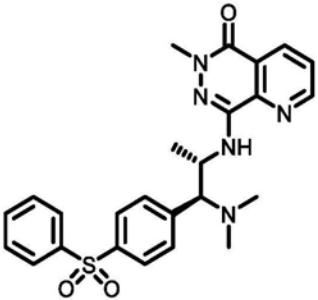
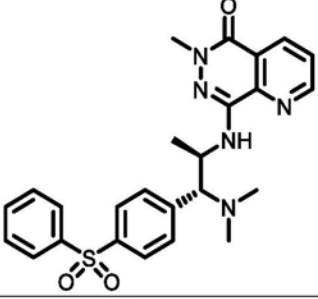
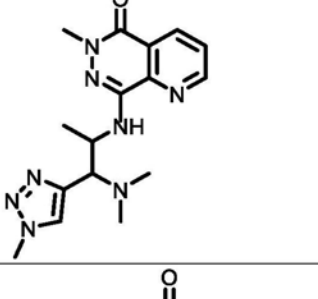
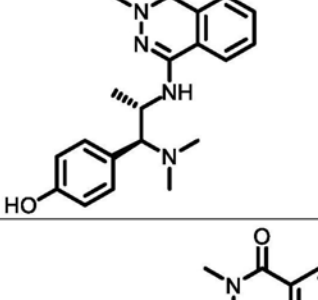
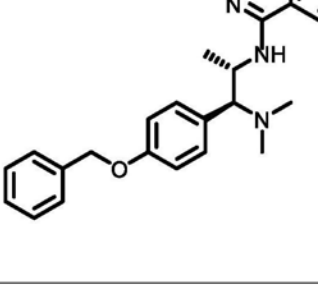
[0649]



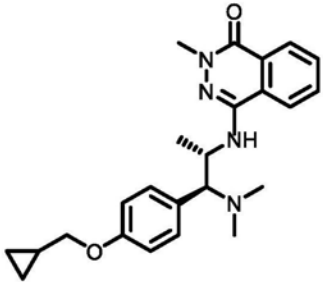
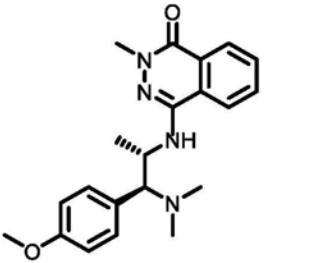
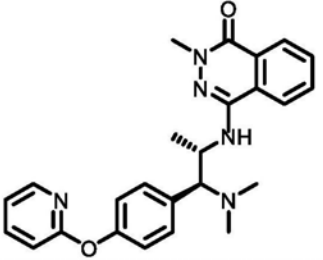
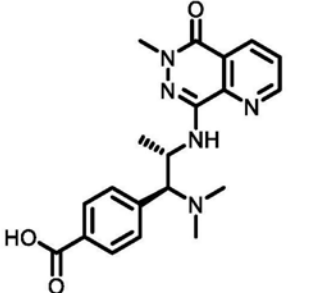
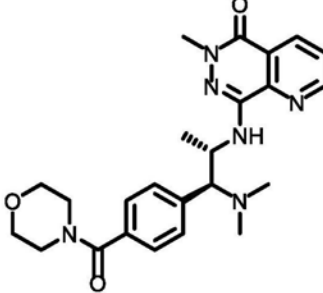
71A		>5
71B		0.083
72		0.099
73A		0.023
73B		0.68
74		0.040

[0650]

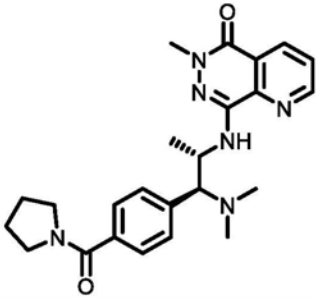
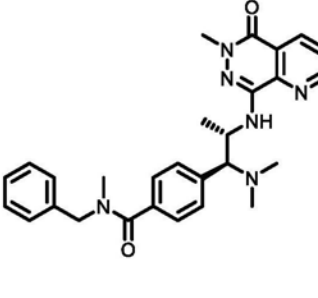
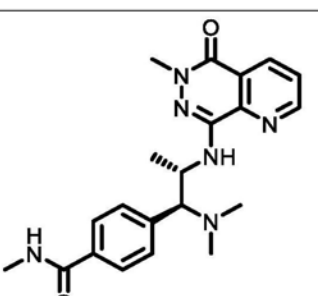
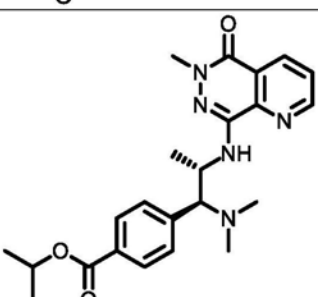
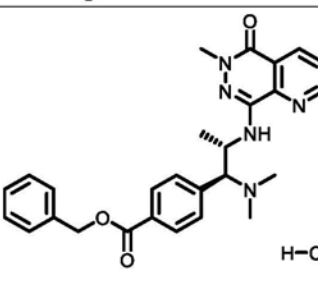
[0651]

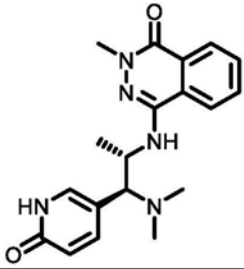
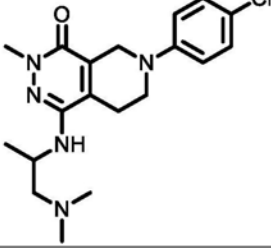
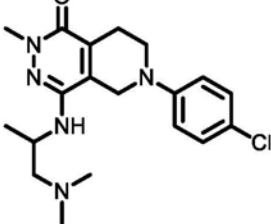
74A		0.020
74B		2.3
75		0.13
76		0.042
77		0.036

[0652]

78		0.044
79		0.073
80		0.046
81		0.098
82		0.059

[0653]

83		0.071
84		0.056
85		0.050
86		0.030
87		0.029

88		0.080
[0654] 89		1.2
90		0.82

[0655] 虽然已经描述了许多实施方案,但是可改变这些实施例以提供利用本文所述的化合物和方法的其它实施方案。因此,本发明的范围由所附权利要求而非通过实施例的方式所表示的具体实施方案来限定。