



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114746414 B

(45) 授权公告日 2024. 10. 18

(21) 申请号 202080067448.9

(22) 申请日 2020.09.24

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 114746414 A

(43) 申请公布日 2022.07.12

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2019/108296 2019.09.26 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.03.24

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2020/117487 2020.09.24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/057853 EN 2021.04.01

(73) 专利权人 诺华公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 李玲 代璇 迈克·多尔 顾祥巨

刘康志 麦星洋 米沅 欧阳孔德

朱利恩·帕皮伦 戚炜 严小霞

郁征天 张继跃 赵克浩

(74) 专利代理机构 北京市汉坤律师事务所

11602

专利代理师 张琳琳 吴丽丽

(51) Int. Cl.

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 107108637 A, 2017.08.29

CN 107849032 A, 2018.03.27

审查员 李虎强

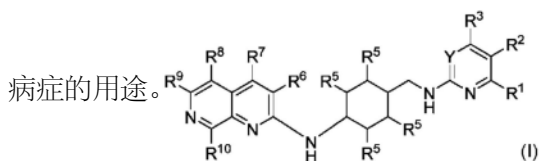
权利要求书12页 说明书89页

(54) 发明名称

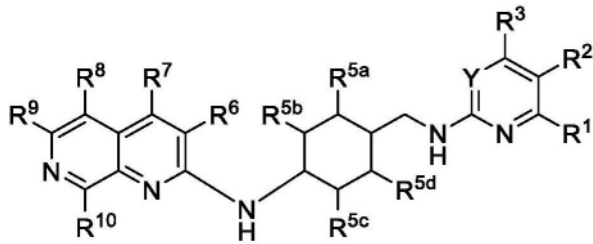
氮杂-喹啉化合物及其用途

(57) 摘要

本文公开的发明涉及式 (I) 的氮杂-喹啉化合物, 包含此类化合物的药物组合物; 以及此类化合物用于治疗由Zeste同源物增强子2 (EZH2)、多梳抑制复合体2 (PRC2) 或其组合介导的疾病或



1. 一种式(I)的化合物:



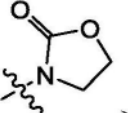
式 (I),

或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐,其中:

Y是N或CR⁴;

R¹、R³以及R⁴独立地是H、卤素或-C₁-C₄烷基;

R²是-CN、-C₁-C₆烷基、-C₁-C₄亚烷基-羟基、被-N(C₁-C₄烷基)₂取代的-C₁-C₆烷基、-C₁-C₄烷氧基、被1-2个羟基或氰基取代的-C₂-C₄烷氧基、-NH₂、-NR¹¹C(=O)R¹⁵、-C(=O)NH₂、-(CH₂)_nR¹⁵、-R¹⁵、-NHC(=O)R¹¹、-NR¹²C(=O)OR¹¹、-C(=O)NR¹¹R¹²、-(CH₂)_nC(=O)NR¹¹R¹²、-(CH₂)_nNR¹¹R¹⁵、-(CH₂)_nC(=O)NR¹¹R¹⁵、-C(=O)NR¹¹R¹⁵、-CR¹³R¹⁴C(=O)NR¹¹R¹⁵、-OCR¹¹R¹²R¹³、-(CH₂)_nC(=O)R¹⁵、-C(=O)R¹⁵、-CR¹³R¹⁴C(=O)R¹⁵、-(CH₂)_nNR¹¹C(=O)R¹⁵、-(CH₂)_nNR¹¹(CH₂)₂C(=O)R¹⁵、-NR¹²C(=O)(CH₂)₂C(=O)R¹⁵、-(CH₂)_nOR¹⁵、-(CH₂)_nNR¹¹C(=O)OCH₂R¹⁵、-NR¹¹C(=O)

OCH₂R¹⁵、-(CH₂)_nNR¹¹(CH₂)_nR¹⁵、 被1个R^a取代的-C₁-C₆烷基、被一个R^b取代的-C₁-C₄

烷氧基或具有1至4个独立地选自O、S、N以及-NR^c的环原子的5元至6元杂芳基,其中,R^a是-C₁-C₄烷氧基;以及R^b是-C₁-C₄烷氧基;

R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{5d}以及R^c独立地是H或-C₁-C₄烷基;

R⁶、R⁷、R⁸以及R⁹独立地是H、卤素或-C₁-C₄烷基;

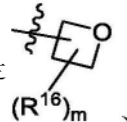
R¹⁰是H、卤素、-C₁-C₄烷基、-C₁-C₄烷氧基、-C₁-C₄卤代烷氧基或-NH(C₁-C₄烷基);

R¹¹是H、-C₁-C₄烷基、-SO₂(C₁-C₄烷基)、-C₁-C₄亚烷基-羟基、-C₁-C₄亚烷基-氰基或被-C₁-C₄烷氧基取代的-C₁-C₄烷基;

R¹²是H或-C₁-C₄烷基;

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

R¹⁴是H、卤素或-C₁-C₄烷基;

R¹⁵是  -C₃-C₆环烷基或具有1-2个独立地选自O、S、S(=O)₂、N以及-NR¹¹的环原子

的4元至6元杂环烷基,其中所述-C₃-C₆环烷基以及4元至6元杂环烷基独立地是未经取代的或被1-2个选自-OH、-C₁-C₄烷基、-C₁-C₄亚烷基-羟基、-C₁-C₄烷氧基以及-N(C₁-C₄烷基)₂的取代基取代;

R¹⁶,如果存在,是卤素、-CN、-OH、-C₁-C₄烷基或-C₁-C₄亚烷基-羟基;

m是0、1或2;

每个n独立地选自1和2;以及

前提条件是所述式(I)的化合物不是(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨

基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮。

2. 如权利要求1所述的化合物,其中: R^2 是 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_n C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_n NR^{11}R^{15}$ 、 $-(CH_2)_n C(=O)NR^{11}R^{15}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{15}$ 、 $-CR^{13}R^{14}C(=O)NR^{11}R^{15}$ 、 $-OC R^{11}R^{12}R^{13}$ 、 $-(CH_2)_n R^{15}$ 、 $-NR^{12}C(=O)(CH_2)_2 C(=O)R^{15}$ 、 $-(CH_2)_n NR^{11}C(=O)OCH_2R^{15}$ 、 $-NR^{11}C(=O)OCH_2R^{15}$ 、 $-(CH_2)_n NR^{11}(CH_2)_n R^{15}$ 、 $-(CH_2)_n C(=O)R^{15}$ 、 $-CR^{13}R^{14}C(=O)R^{15}$ 、 $-(CH_2)_n NR^{11}C(=O)R^{15}$ 、 $-NR^{11}C(=O)R^{15}$ 、 $-(CH_2)_n NR^{11}(CH_2)_2 C(=O)R^{15}$ 、

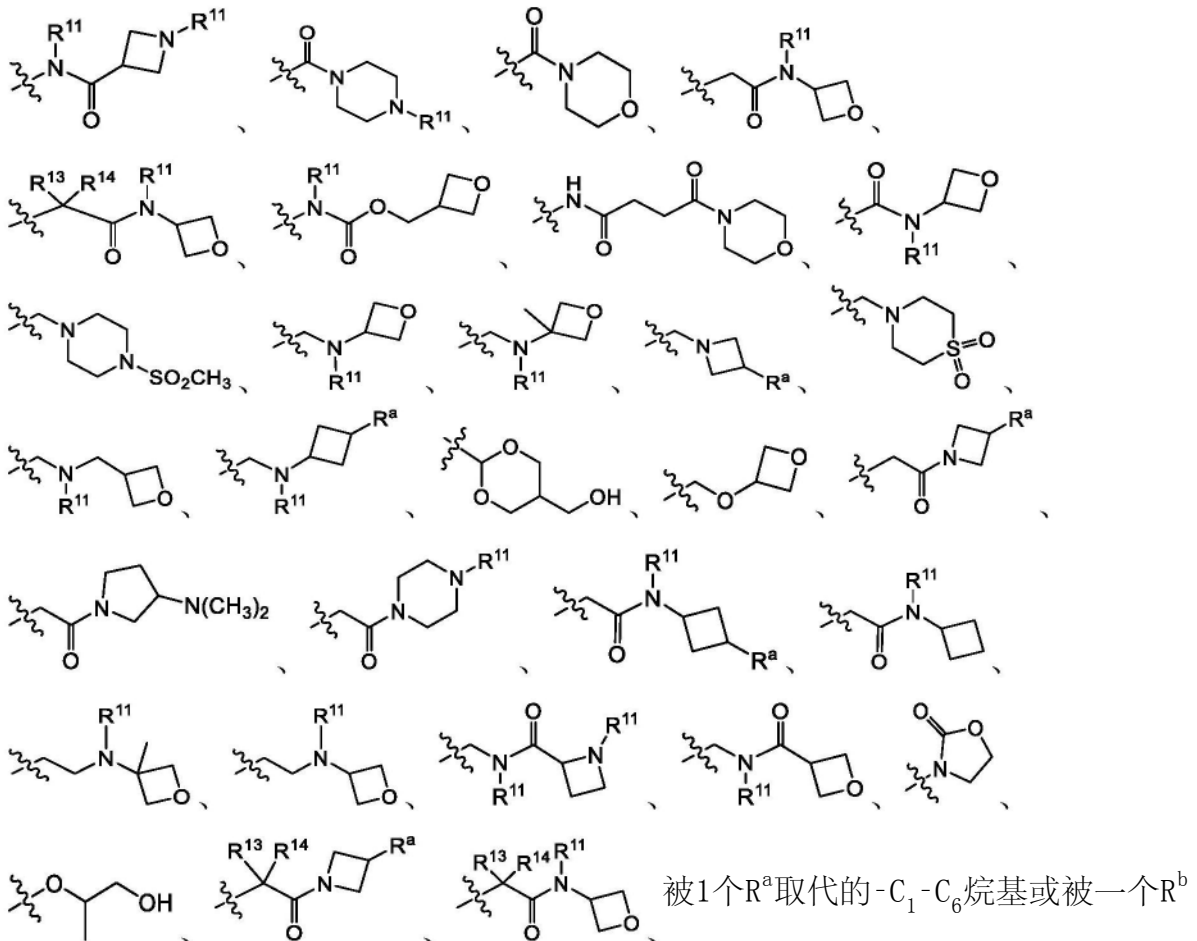


氧基或具有1至4个独立地选自N以及 $-NR^c$ 的杂原子的5元至6元杂芳基;其中 R^c 是氢或 $-C_1-C_4$ 烷基;

R^a 是 $-C_1-C_4$ 烷氧基;以及

R^b 是 $-C_1-C_4$ 烷氧基。

3. 如权利要求1所述的化合物,其中: R^2 是 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-CH_2C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、三唑基、

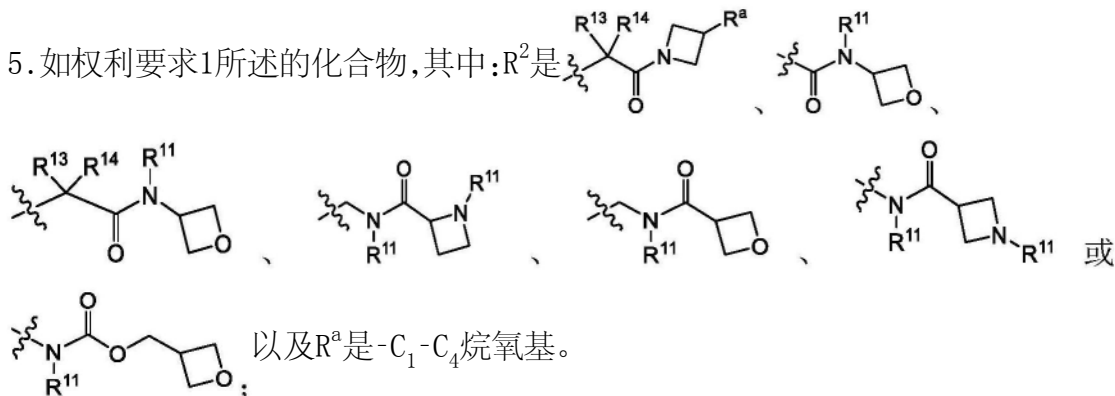
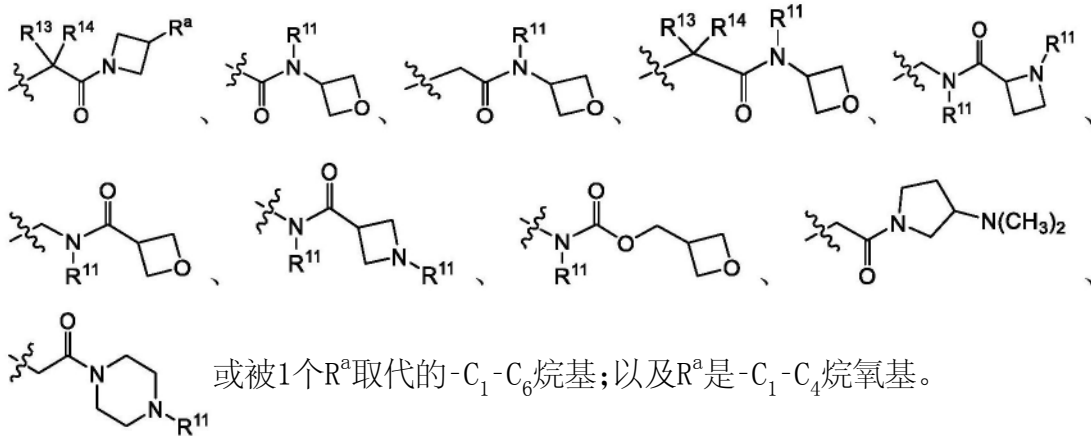


取代的 $-C_1-C_4$ 烷氧基;

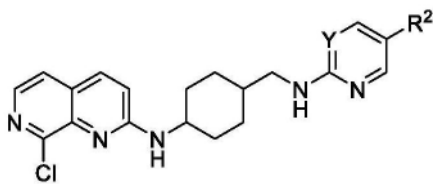
R^a 是 $-C_1-C_4$ 烷氧基;以及

R^b 是 $-C_1-C_4$ 烷氧基。

4. 如权利要求1所述的化合物,其中: R^2 是 $-CH_2C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、



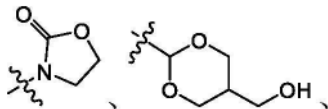
6. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式(I-4):



或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐。

7. 如权利要求6所述的化合物,

其中 R^2 是 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_n C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_n NR^{11}R^{15}$ 、 $-(CH_2)_n C(=O)NR^{11}R^{15}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{15}$ 、 $-CR^{13}R^{14}C(=O)NR^{11}R^{15}$ 、 $-OCR^{11}R^{12}R^{13}$ 、 $-(CH_2)_n R^{15}$ 、 $-NR^{12}C(=O)(CH_2)_2 C(=O)R^{15}$ 、 $-(CH_2)_n NR^{11}C(=O)OCH_2R^{15}$ 、 $-NR^{11}C(=O)OCH_2R^{15}$ 、 $-(CH_2)_n NR^{11}(CH_2)_n R^{15}$ 、 $-(CH_2)_n C(=O)R^{15}$ 、 $-CR^{13}R^{14}C(=O)R^{15}$ 、 $-(CH_2)_n NR^{11}C(=O)R^{15}$ 、 $-NR^{11}C(=O)R^{15}$ 、 $-(CH_2)_n NR^{11}(CH_2)_2 C(=O)R^{15}$ 、 $-(CH_2)_n OR^{15}$ 、



被1个 R^a 取代的 $-C_1-C_6$ 烷基、被一个 R^b 取代的 $-C_1-C_4$ 烷氧基、或具有1

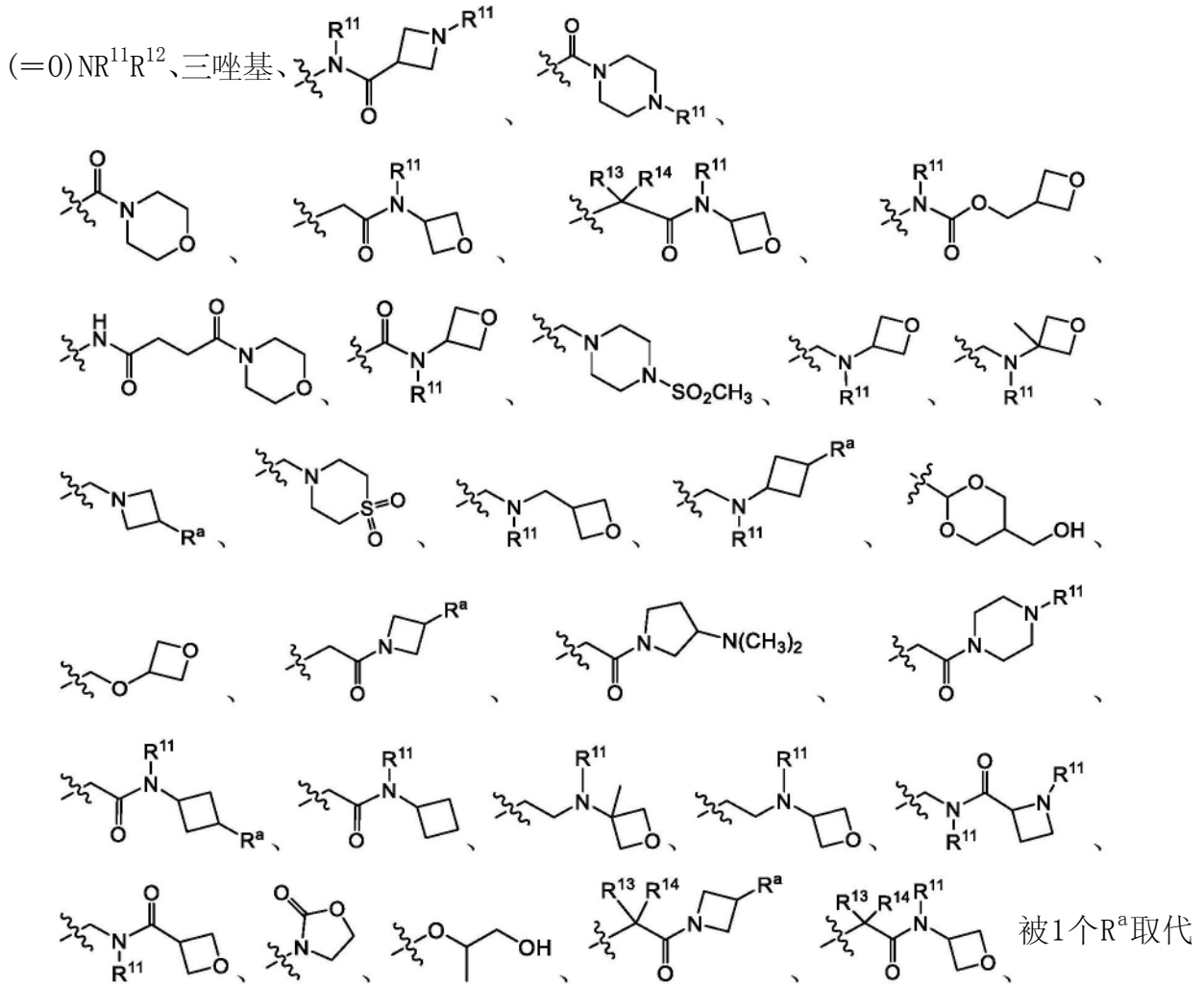
至4个独立地选自N和 $-NR^c$ 的杂原子的5元至6元杂芳基,其中 R^c 是H或 $-C_1-C_4$ 烷基;

R^a 是 $-C_1-C_4$ 烷氧基;以及

R^b 是 $-C_1-C_4$ 烷氧基。

8. 如权利要求6所述的化合物,

其中 R^2 是 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-CH_2C$

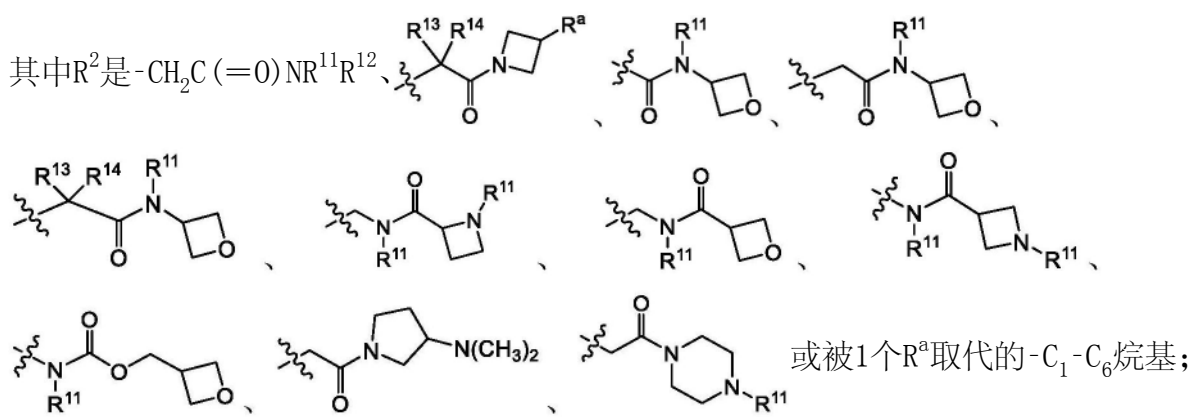


的-C₁-C₆烷基、或被一个R^b取代的-C₁-C₄烷氧基；

R^a是-C₁-C₄烷氧基；以及

R^b是-C₁-C₄烷氧基。

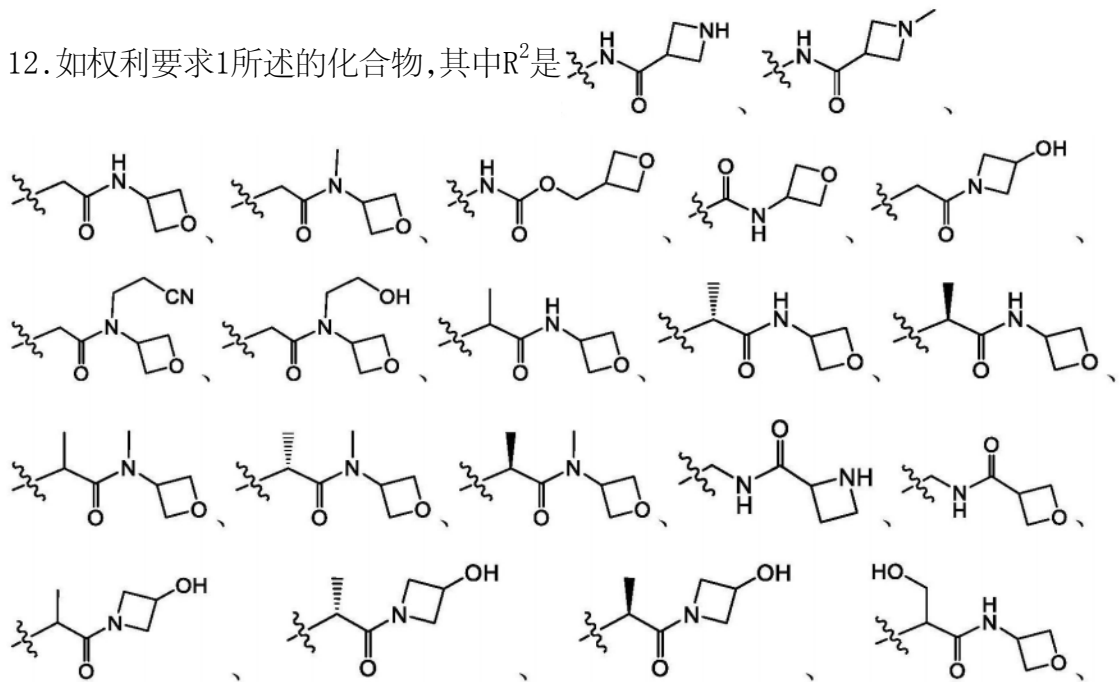
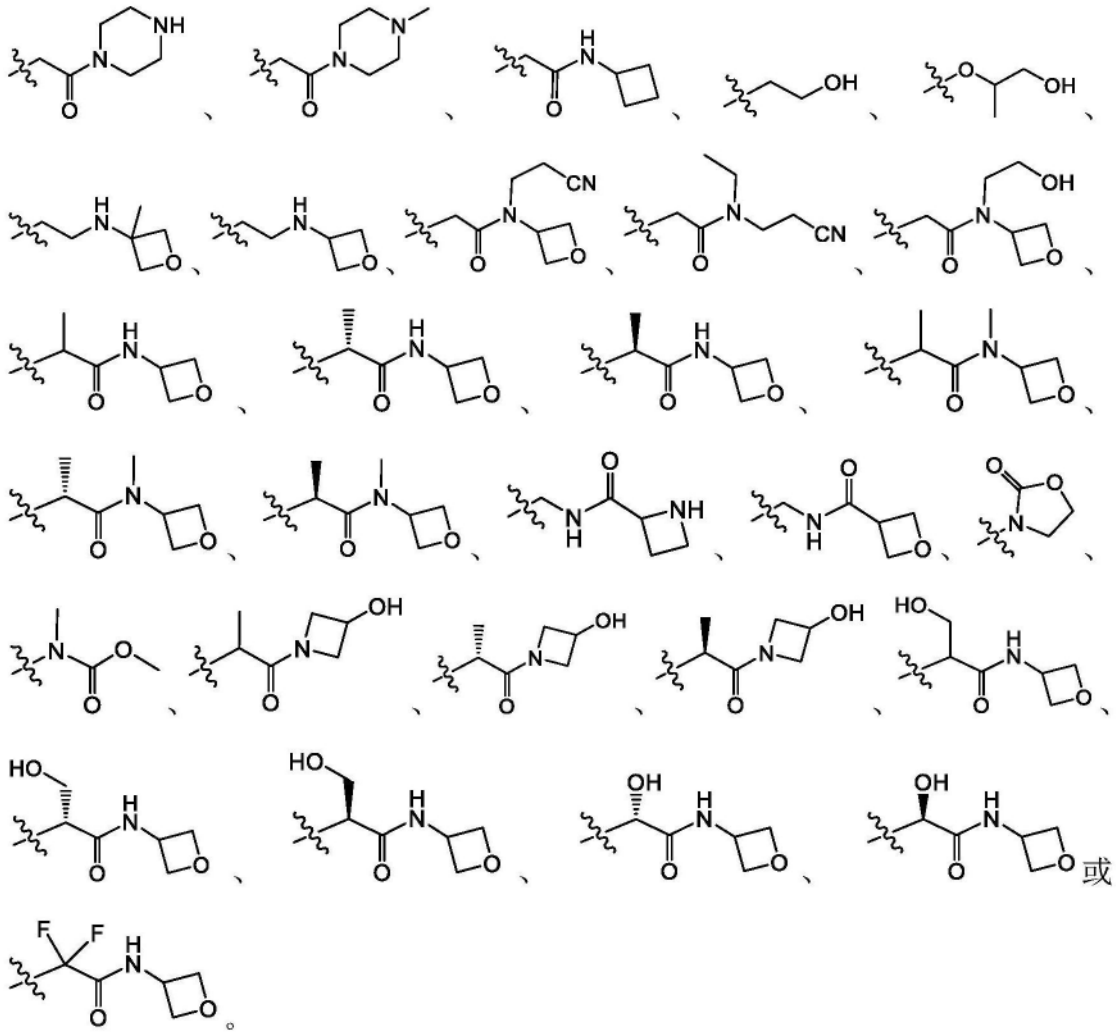
9. 如权利要求6所述的化合物，

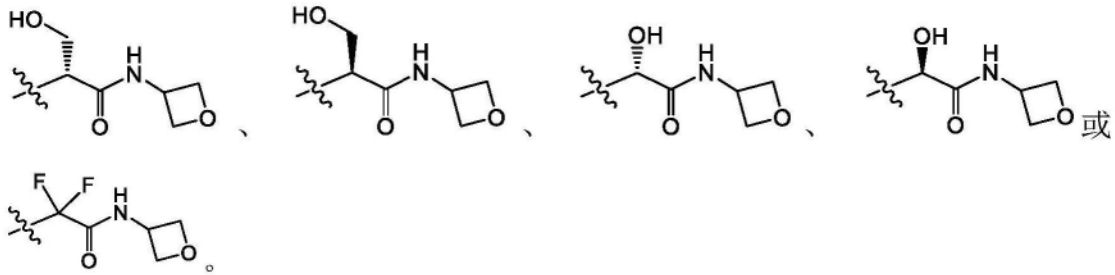


以及

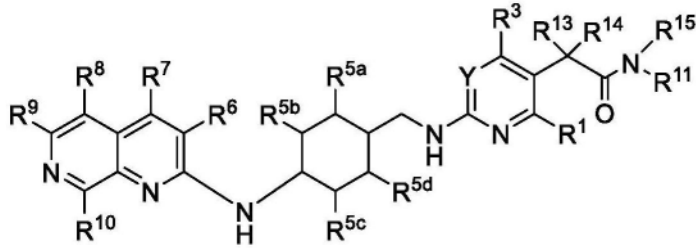
R^a是-C₁-C₄烷氧基。

10. 如权利要求6所述的化合物，





13. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式(II):



式 (II),

或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐,其中:

Y是CH或N;

R^1 、 R^3 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 以及 R^{5d} 独立地是H或 $-C_1-C_4$ 烷基;

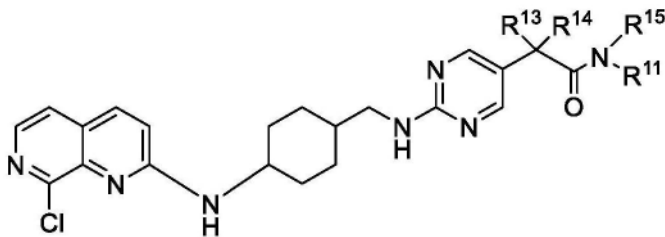
R^{10} 是卤素或 $-C_1-C_4$ 烷氧基;

R^{11} 是H、 C_1-C_4 烷基、 $-C_1-C_4$ 亚烷基-羟基或 $-C_1-C_4$ 亚烷基-氰基;

R^{13} 是H、卤素、 $-OH$ 、 $-C_1-C_4$ 烷基或 $-C_1-C_4$ 亚烷基-羟基;

R^{15} 是具有1-2个独立地选自O、S以及N的杂原子的4元至6元杂环烷基;以及其中所述4元至6元杂环烷基是未经取代的或被1-2个选自 $-OH$ 、 $-C_1-C_4$ 烷基、 $-C_1-C_4$ 亚烷基-羟基、 $-C_1-C_4$ 烷氧基以及 $-N(C_1-C_4\text{烷基})_2$ 的取代基取代。

14. 如权利要求7所述的化合物,其中所述化合物具有式(II-2):



式 (II-2),

或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐。

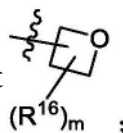
15. 如权利要求1-10中任一项所述的化合物,其中 R^{11} 是H、 $-C_1-C_4$ 烷基或被1个 $-CN$ 、1个 $-OH$ 或1个 $-OCH_3$ 取代的 $-C_1-C_4$ 烷基。

16. 如权利要求1-10中任一项所述的化合物,其中 R^{13} 是H、F、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 或 $-CH_2OH$ 。

17. 如权利要求1-10中任一项所述的化合物,其中 R^{14} 是H、F或 $-CH_3$ 。

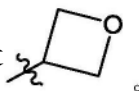
18. 如权利要求1-10中任一项所述的化合物,其中 R^{15} 是氮杂环丁烷基或氧杂环丁烷基,每个所述氮杂环丁烷基或氧杂环丁烷基是未经取代的或被 $-OH$ 、 $-C_1-C_4$ 烷基或 $-C_1-C_4$ 亚烷基-羟基取代的。

19. 如权利要求18中所述的化合物,其中R¹⁵是



R¹⁶是-C₁-C₄烷基;以及m是0-1。

20. 如权利要求18中所述的化合物,其中R¹⁵是



21. 一种化合物,其中所述化合物选自:
- N²-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)嘧啶-2,5-二胺;
 N-(2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺;
 N-(2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1-甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺;
 2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈;
 2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺;
 N-(2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙酰胺;
 2-羟基-N-(2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙酰胺;
 (2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)哌嗪-1-基)甲酮;
 N-(2-羟丙基)-2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺;
 (2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)吗啉)甲酮;
 (2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)4-甲基哌嗪-1-基)甲酮;
 N-((1,4-反式)-4-((5-(1H-1,2,4-三唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-8-甲氧基-1,7-萘啶-2-胺;
 2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺;
 N²-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)嘧啶-2,5-二胺;
 甲基(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)氨基甲酸酯;
 2-甲氧基乙基(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)氨基甲酸酯;
 2-羟乙基(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)氨基甲酸酯;

氧杂环丁烷-3-基甲基(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)氨基甲酸酯;

N-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-4-吗啉-4-氧代丁酰胺;

2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)吗啉)甲酮;

(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)哌嗪-1-基)甲酮;

2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)嘧啶-5-甲酰胺;

8-氯-N-((1,4-反式)-4-(((5-((4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-1,7-萘啶-2-胺;

8-氯-N-((1,4-反式)-4-(((5-((氧杂环丁烷-3-基氨基)甲基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-1,7-萘啶-2-胺;

8-氯-N-((1,4-反式)-4-(((5-(((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基)甲基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-1,7-萘啶-2-胺;

1-((2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)甲基)氮杂环丁烷-3-醇;

4-((2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)甲基)硫代吗啉1,1-二氧化物;

8-氯-N-((1,4-反式)-4-(((5-(((氧杂环丁烷-3-基甲基)氨基)甲基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-1,7-萘啶-2-胺;

8-氯-N-((1,4-反式)-4-(((5-(((3-甲氧基环丁基)氨基)甲基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-1,7-萘啶-2-胺;

3-(((2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)甲基)氨基)环丁基-1-醇;

(2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1,3-二噁烷-5-基)甲醇;

8-氯-N-((1,4-反式)-4-(((5-((氧杂环丁烷-3-基氧基)甲基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-1,7-萘啶-2-胺;

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

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

2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮;

2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)乙-1-酮;

2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)乙-1-酮;

2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1-(哌嗪-1-基)乙-1-酮;

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

2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)乙-1-酮;

2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-环丁基乙酰胺;

2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)乙-1-酮;

2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙-1-醇;

8-氯-N-((1,4-反式)-4-((5-(2-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基)乙基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-1,7-萘啶-2-胺;

8-氯-N-((1,4-反式)-4-((5-(2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)乙基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-1,7-萘啶-2-胺;

2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(2-氰基乙基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺;

2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(2-氰基乙基)-N-乙基乙酰胺;

2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(2-羟乙基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺;

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

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

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

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

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

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

N-((2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-

基)甲基氮杂环丁烷-2-甲酰胺;

N-((2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)甲基氧杂环丁烷-3-甲酰胺;

2-(((1,4-反式)-4-((8-(甲基氨基)-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

2-(((1,4-反式)-4-((8-(甲基氨基)-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺;

N²-((1,4-反式)-4-(((5-氨基嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-N⁸-甲基-1,7-萘啶-2,8-二胺;

N-(2-(((1,4-反式)-4-((8-(甲基氨基)-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙酰胺;

3-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑烷-2-酮;

甲基(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)(甲基)氨基甲酸酯;

N²-(((1,4-反式)-4-((8-(二氟甲氧基)-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)嘧啶-2,5-二胺;

N-((1,4-反式)-4-(((5-(4H-1,2,4-三唑-3-基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-8-氯-1,7-萘啶-2-胺;

2-((2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)氧基)丙-1-醇;

2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)丙-1-酮;

(S)-2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)丙-1-酮;

(R)-2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)丙-1-酮;

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

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

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

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

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

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

或其药学上可接受的盐。

22. 一种化合物,其中所述化合物选自:

(R)-2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)丙-1-酮;

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

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

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

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

23. 如权利要求22所述的化合物,其中所述化合物是(R)-2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)丙-1-酮。

24. 如权利要求22所述的化合物,其中所述化合物是2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-3-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺。

25. 如权利要求22所述的化合物,其中所述化合物是2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺。

26. 如权利要求22所述的化合物,其中所述化合物是(S)-2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺。

27. 如权利要求22所述的化合物,其中所述化合物是(R)-2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺。

28. 一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求1-27中任一项所述的化合物以及药学上可接受的载体。

29. 一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求1-27中任一项所述的化合物,以及一种或多种治疗活性剂。

30. 如权利要求29所述的药物组合物,其中所述一种或多种治疗活性剂选自抗癌剂、免疫调节剂、抗过敏剂、止吐剂、止痛药以及细胞保护剂。

31. 如权利要求1-27中任一项所述的化合物在制备用于治疗由Zeste同源物增强子2 (EZH2)、多梳抑制复合体2 (PRC2) 或Zeste同源物增强子2 (EZH2) 和多梳抑制复合体2 (PRC2) 的组合介导的疾病或病症的药物的用途。

32. 根据权利要求31所述的用途,其中所述疾病或病症是弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)、滤泡性淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、胃癌、恶性横纹肌样瘤、肝细胞癌、前列腺癌、乳腺癌、胆管和胆囊癌、膀胱癌、神经母细胞瘤、神经鞘瘤、胶质瘤、胶质母细胞瘤和星形细胞瘤、宫颈癌、结肠癌、黑色素瘤、子宫内膜癌、食管癌、头颈癌、肺癌、鼻咽癌、卵巢癌、胰腺癌、肾细胞癌、直肠癌、甲状腺癌、甲状旁腺肿瘤、子宫肿瘤、横纹肌肉瘤、卡波西肉瘤、滑膜肉瘤、骨肉瘤或尤因氏肉瘤。

氮杂-喹啉化合物及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求了于2019年9月26日提交的PCT/CN 2019/108296的权益,将它们整体引入本文作为参考。

技术领域

[0003] 本发明涉及用于抑制Zeste同源物增强子(Enhancer of Zeste Homolog,EZH2)、多梳抑制复合体2(Polycomb Repressive Complex 2,PRC2)或其组合的化合物、组合物和方法。

背景技术

[0004] 组蛋白上的位点特异性赖氨酸甲基化是控制和介导许多基本生物学过程的重要表观遗传机制之一。多梳抑制复合体2(PCR2)通过在靶基因的基因组区域甲基化组蛋白H3赖氨酸27(H3K27),从而抑制基因转录。PCR2需要最少三个核心亚基,包括SUZ12(zeste 12的抑制因子)、EED(胚胎外胚层发育)和催化亚基EZH1或EZH2(Zeste同源物增强子1/2)。EZH1和EZH2是同源蛋白,尽管具有不同的组织和时间分布,二者可以分别整合到PCR2中。在PCR2中,EZH2可以直接结合辅因子S-腺苷甲硫氨酸(SAM),并将甲基基团转移到组蛋白H3K27位点以形成单甲基化、二甲基化和三甲基化赖氨酸(H3K27me1、H3K27me2和H3K27me3),从而抑制基因转录。PCR2-EZH2具有比PCR2-EZH1更高的活性,后者主要催化H3K27me1和一些H3K27me2的形成。EED可以结合H3K27me2/3并别构性地激活PCR2的酶活性,以促进抑制性标记的扩散。

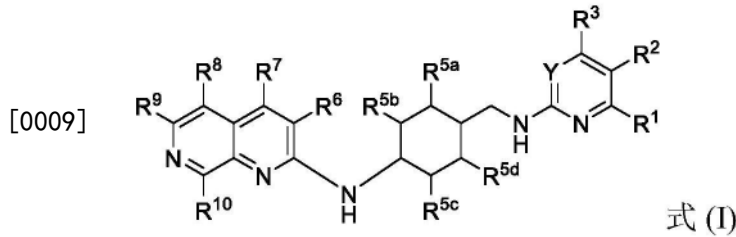
[0005] EZH2在发育和成人组织稳态中起着重要作用,并与多种疾病密切相关。EZH2、SUZ12和EED在许多癌症中过表达,包括但不限于乳腺癌、前列腺癌和肝细胞癌。已经在DLBCL(弥漫性大B细胞淋巴瘤)、FL(滤泡性淋巴瘤)、黑色素瘤和甲状旁腺癌患者中发现了EZH2激活突变(EZH2激活突变导致H3K27me3增加)。通过化合物与辅因子SAM竞争或直接与DLBCL中的EED结合抑制PCR2甲基转移酶活性,逆转高H3K27me3状态,重新激活靶基因的表达并抑制肿瘤生长/增殖。此外,EZH2抑制剂可以释放肿瘤细胞中的Th1趋化因子的抑制并增强卵巢癌和结肠直肠癌中的T细胞浸润。

[0006] 因此,EZH2提供了用于DLBCL和其他癌症的药理学靶标。另外,EZH2还在自身免疫性疾病和其他障碍中发挥重要作用。总之,对抑制EZH2活性的小分子有很高的需求。

发明内容

[0007] 本发明提供了抑制EZH2的化合物;和用于治疗或预防由EZH2、PCR2或其组合介导的疾病或病症的组合物和方法。

[0008] 在一方面,本发明提供了式(I)的化合物或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐:

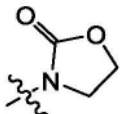


[0010] 其中:

[0011] Y是N或CR⁴;

[0012] R¹、R³以及R⁴独立地是H、卤素或-C₁-C₄烷基;

[0013] R²是-CN、-C₁-C₆烷基、-羟基C₁-C₄亚烷基、被-N(C₁-C₄烷基)₂取代的-C₁-C₆烷基;-C₁-C₄烷氧基、被1-2个羟基或氰基取代的-C₂-C₄烷氧基;-NH₂、-NR¹¹C(=O)R¹⁵、-C(=O)NH₂、-(CH₂)_nR¹⁵、-R¹⁵、-NHC(=O)R¹¹、-NR¹²C(=O)OR¹¹、-C(=O)NR¹¹R¹²、-(CH₂)_nC(=O)NR¹¹R¹²、-(CH₂)_nNR¹¹R¹⁵、-(CH₂)_nC(=O)NR¹¹R¹⁵、-C(=O)NR¹¹R¹⁵、-CR¹³R¹⁴C(=O)NR¹¹R¹⁵、-OCR¹¹R¹²R¹³、-(CH₂)_nC(=O)R¹⁵、-C(=O)R¹⁵、-CR¹³R¹⁴C(=O)R¹⁵、-(CH₂)_nNR¹¹C(=O)R¹⁵、-(CH₂)_nNR¹¹(CH₂)₂C(=O)R¹⁵、-NR¹²C(=O)(CH₂)₂C(=O)R¹⁵、-(CH₂)_nOR¹⁵、-(CH₂)_nNR¹¹C(=O)OCH₂R¹⁵、-NR¹¹C(=O)

OCH₂R¹⁵、-(CH₂)_nNR¹¹(CH₂)_nR¹⁵、或具有1至4个独立地选自O、S、N以及-NR^c的环原子

的5元至6元杂芳基;

[0014] R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{5d}以及R^c独立地是H或-C₁-C₄烷基;

[0015] R⁶、R⁷、R⁸以及R⁹独立地是H、卤素或-C₁-C₄烷基;

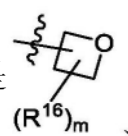
[0016] R¹⁰是H、卤素、-C₁-C₄烷基、-C₁-C₄烷氧基、-C₁-C₄卤代烷氧基或-NH(C₁-C₄烷基);

[0017] R¹¹是H、-C₁-C₄烷基、-SO₂(C₁-C₄烷基)、-羟基C₁-C₄亚烷基、-氰基C₁-C₄亚烷基或被-C₁-C₄烷氧基取代的-C₁-C₄烷基;

[0018] R¹²是H或-C₁-C₄烷基;

[0019] R¹³是H、卤素、-CN、-OH、-C₁-C₄烷基或-羟基C₁-C₄亚烷基;

[0020] R¹⁴是H、卤素或-C₁-C₄烷基;

[0021] R¹⁵是  -C₃-C₆环烷基或具有1-2个独立地选自O、S、S(=O)₂、N以及-NR¹¹的

环原子的4元至6元杂环烷基;其中所述-C₃-C₆环烷基以及4元至6元杂环烷基独立地是未经取代的或被选自-OH、-C₁-C₄烷基、-羟基C₁-C₄亚烷基、-C₁-C₄烷氧基以及-N(C₁-C₄烷基)₂的1-2个取代基取代;

[0022] 如果存在,R¹⁶是卤素、-CN、-OH、-C₁-C₄烷基或-羟基C₁-C₄亚烷基;

[0023] m是0、1或2;

[0024] 每个n独立地选自1和2;以及

[0025] 前提条件是所述式(I)的化合物不是(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮。

[0026] 在另一方面,本发明提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含式(I)或其子式

的化合物或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐；以及一种或多种药学上可接受的载体。

[0027] 在又另一方面，本发明提供了一种组合，特别是药物组合，所述组合包含式(I)或其子式的化合物或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐；以及一种或多种治疗活性剂。

[0028] 本发明的化合物，单独或与一种或多种治疗活性剂组合，可用于治疗或预防由EZH2、PRC2或其组合介导的疾病或病症。

具体实施方式

[0029] 本发明提供了用于治疗或预防由EZH2、PRC2或其组合介导的疾病或病症的组合物和方法。

[0030] 定义

[0031] 出于解释本说明书的目的，将应用以下的定义，并且在适宜的情况下，以单数形式使用的术语还包括复数形式，并且反之亦然。

[0032] 如本文所用，术语“-C₁-C₆烷基”或“-C₁₋₆烷基”是指仅由碳和氢原子构成的直链或支链烃链基团，该基团不包含不饱和度，具有一至六个碳原子，并且通过单键与分子的其余部分连接。术语“-C₁-C₄烷基”或“-C₁₋₄烷基”应相应地进行解释。-C₁-C₆烷基的示例包括但不限于：甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基和1,1-二甲基乙基(叔丁基)。

[0033] 如本文所用，术语“-C₁-C₄烷氧基”是指具有式-OR_a的基团，其中R_a是如以上通常所定义的C₁₋₄烷基基团。C₁₋₆烷氧基的示例包括但不限于：甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、戊氧基和己氧基。

[0034] 如本文所用，术语“环烷基”是指饱和的、单环的、稠合双环的、稠合三环的或桥接多环的环状体系。稠合双环的或桥接多环的环状体系的非限制性示例包括双环[1.1.1]戊烷、双环[2.1.1]己烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[3.1.1]庚烷、双环[3.2.1]辛烷、双环[2.2.2]辛烷和金刚烷基。如本文所用，术语“C₃-C₆环烷基”是指具有至少3个且最多6个碳原子的饱和单环基团。所述“C₃-C₆环烷基”基团的非限制性示例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0035] “卤代”或“卤素”是指溴、氯、氟或碘。

[0036] 如本文所用，术语“-羟基C₁₋₄亚烷基”是指如以上所定义的-C₁₋₄烷基基团，其中C₁₋₄烷基基团的一个或多个氢原子被OH取代。羟基C₁₋₄烷基的示例包括但不限于：乙-1-醇基、2-甲基丙-1-醇基、羟基-甲基、2-羟基-乙基、2-羟基-丙基、和3-羟基-丙基。

[0037] 如本文所用，术语“-氰基C₁₋₄亚烷基”是指如以上所定义的-C₁₋₄烷基基团，其中-C₁₋₄烷基基团的一个氢原子被CN取代。

[0038] 如本文所用，术语“卤代烷氧基”是指与氧相连的卤代烷基，其还可表示为-O-R'，其中R'表示卤代烷基基团。术语“-C₁-C₄卤代烷氧基”旨在包括C₁、C₂、C₃以及C₄卤代烷氧基基团。卤代烷氧基基团的示例包括但不限于：氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基、三氯甲氧基、五氟乙氧基、五氯乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、七氟丙氧基、七氯丙氧基、二氟氯甲氧基、二氯氟甲氧基、二氟乙氧基、三氟乙氧基、二氟丙氧基、二氯乙氧基

和二氯丙氧基。

[0039] 如本文所用,术语“杂环基”或“杂环的”是指包含1、2或3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的4-7元非芳族单环基团。杂环基基团可以通过碳原子或杂原子连接。术语“5-6元杂环基”相应地进行解释。杂环基的示例包括但不限于:氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基或吗啉基或过氢氮杂萘基(perhydroazepinyl)。

[0040] 如本文所用,术语“杂芳基”是指包含1、2、3或4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-9元芳族单环或稠合环基团。杂芳基基团可以通过碳原子或杂原子连接。术语“5-6元杂芳基”相应地进行解释。5-6元单环杂芳基的示例包括但不限于:呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、四唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基或吡啶基。稠合杂芳基的示例包括但不限于9元杂芳基,如苯并呋喃基;2,3-二氢苯并呋喃基、1,3-二氢异苯并呋喃基;苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基;咪唑并[1,2-a]吡啶基;吡唑并[1,5-a]吡啶基;1H-吡唑基以及1H-苯并[d]-咪唑基。

[0041] “EZH2”是指Zeste同源物增强子2。

[0042] “PRC2”是指多梳抑制复合体2。

[0043] 术语“PRC2介导的疾病或病症”是指由PRC2直接或间接调控的疾病或病症。这包括但不限于由EZH2直接或间接调控的任何疾病或病症。

[0044] 术语“由Zeste同源物增强子(EZH2)、多梳抑制复合体2(PRC2)或Zeste同源物增强子2(EZH2)和多梳抑制复合体2(PRC2)的组合介导的疾病或病症”或术语“由EZH2、PRC2或EZH2/PRC2介导的疾病或病症”是指由EZH2、PRC2或EZH2和PRC2直接或间接调控的疾病或病症。

[0045] 如本文所用,术语“受试者”是指哺乳动物、灵长类动物(例如,人(男性或女性))、狗、兔、豚鼠、猪、大鼠和小鼠。在某些实施方式中,受试者是灵长类动物。在其他实施方式中,受试者是人。

[0046] 如本文所用,术语“抑制(inhibit、inhibition或inhibiting)”是指减少或抑制给定的病症、症状或障碍、或疾病,或在生物活性或过程中的基线活性的显著降低。

[0047] 如本文所用,术语任何疾病或障碍的“治疗(treat、treating或treatment)”是指缓解或改善疾病或障碍(即,减缓或阻止疾病或其至少一种临床症状的发展);或者缓解或改善与所述疾病或障碍相关联的至少一种物理参数或生物标志物,包括患者可能无法辨别的那些物理参数或生物标志物。

[0048] 如本文所用,术语任何疾病或障碍的“预防(prevent、preventing或prevention)”是指疾病或障碍的预防性治疗;或延迟疾病或障碍的发作或进展。

[0049] 如本文所用,如果受试者将在生物学、医学或生活质量上从此类治疗中获益,则这样的受试者是“需要”所述治疗的。

[0050] 如本文所用,术语本发明的化合物的“治疗有效量”是指将引起受试者的生物或医学响应(例如,酶或蛋白活性的减小或抑制,或改善症状、缓解病症、减慢或延迟疾病进展或预防疾病等)的本发明的化合物的量。

[0051] 如本文所用,术语“药物组合物”是指适用于口服或肠胃外施用的本发明化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的载体。

[0052] 如本文所用,术语“药学上可接受的载体”是指可用于制备或使用药物组合物的物质,并且包括例如合适的稀释剂、溶剂、分散介质、表面活性剂、抗氧化剂、防腐剂、等渗剂、缓冲剂、乳化剂、吸收延迟剂、盐、药物稳定剂、粘合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂、润湿剂、甜味剂、调味剂、染料以及它们的组合,如本领域技术人员已知的(参见例如Remington The Science and Practice of Pharmacy[雷明顿:药物科学与实践],第22版,Pharmaceutical Press[药物出版社],2013,第1049至1070页)。

[0053] 如本文所用,术语“一个/种(a/an)”、“所述(the)”以及在本发明的上下文中使用的类似术语(特别是在权利要求的上下文中)应被解释为涵盖单数和复数两者,除非本文中另外指示或与上下文明显相矛盾。

[0054] 除非另有指明,否则术语“本发明的化合物(compounds of the present invention或compound of the present invention)”是指式(I)及其子式(包括式(II)及其子式)的化合物以及实施例化合物及其盐;以及立体异构体(包括非对映异构体和对映异构体)、旋转异构体、互变异构体、同位素标记的化合物(包括氘取代)以及固有形成的部分。“本发明的化合物”进一步包括所述化合物的N-氧化物衍生物。

[0055] 优选实施方式的说明

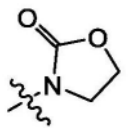
[0056] 本发明提供了抑制EZH2的化合物;和用于治疗或预防由EZH2、PRC2或其组合介导的病症的组合物和方法。

[0057] 本文描述了本发明的各种列举的实施方式。每个实施方式中指定的特征可以与其他指定特征组合以提供本发明的另外实施方式。

[0058] 实施方式1.一种式(I)的化合物或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;如上所述。

[0059] 实施方式2.一种式(I)的化合物或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;

[0060] R^2 是-CN、-NH₂、-NR¹¹C(=O)R¹⁵、-C(=O)NH₂、-(CH₂)_nR¹⁵、-R¹⁵、-NHC(=O)R¹¹、-NR¹²C(=O)OR¹¹、-C(=O)NR¹¹R¹²、-(CH₂)_nC(=O)NR¹¹R¹²、-(CH₂)_nNR¹¹R¹⁵、-(CH₂)_nC(=O)NR¹¹R¹⁵、-C(=O)NR¹¹R¹⁵、-CR¹³R¹⁴C(=O)NR¹¹R¹⁵、-OCR¹¹R¹²R¹³、-(CH₂)_nC(=O)R¹⁵、-C(=O)R¹⁵、-CR¹³R¹⁴C(=O)R¹⁵、-(CH₂)_nNR¹¹C(=O)R¹⁵、-(CH₂)_nNR¹¹(CH₂)₂C(=O)R¹⁵、-NR¹²C(=O)(CH₂)₂C(=O)R¹⁵、-(CH₂)_nOR¹⁵、-(CH₂)_nNR¹¹C(=O)OCH₂R¹⁵、-NR¹¹C(=O)OCH₂R¹⁵、-(CH₂)_nNR¹¹(CH₂)_nR¹⁵、



被1个R^a取代的-C₁-C₆烷基、被1个R^b取代的-C₁-C₄烷氧基、或具有1至4个独立地选自O、S、N以及NR^c的环原子的5元至6元杂芳基,其中R^c是H或-C₁-C₄烷基;

[0061] R¹¹是H、-C₁-C₄烷基、-SO₂(C₁-C₄烷基)或被1个R^b取代的-C₁-C₄烷基;

[0062] 每个R¹³独立地选自H、卤素、CN、-OH、以及被0-1个-OH基团取代的-C₁-C₄烷基;

[0063] R¹⁵是  被0-1个R^a基团取代的C₃-C₆环烷基、或具有1-2个独立地选自O、S、S

(=O)₂、N以及NR¹¹的环原子的4元至6元杂环烷基,其中R¹⁵的杂环烷基被0-1个R^a基团取代;

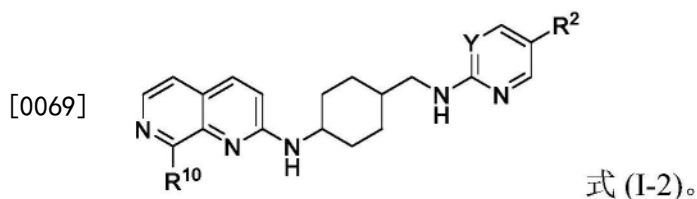
[0064] R^a是-OH、-CH₂OH、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、或-N(C₁-C₄烷基)₂;

[0065] R^b 独立地选自-CN、-OH以及 C_1 - C_4 烷氧基；

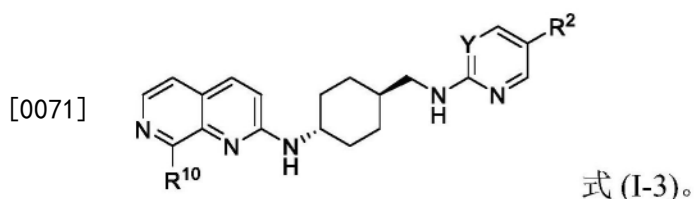
[0066] m 是0、1或2；以及

[0067] 每个 n 独立地选自1和2.8

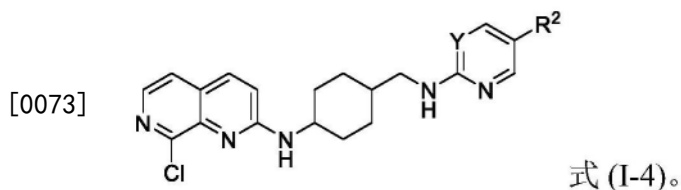
[0068] 实施方式3. 根据实施方式1或实施方式2所述的化合物, 其中所述化合物具有式(I-2), 或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐:



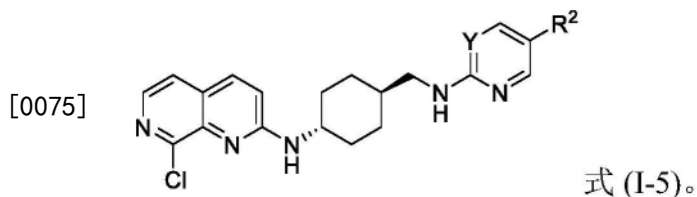
[0070] 实施例4. 根据实施例1或实施例2所述的化合物, 其中所述化合物具有式(I-3), 或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐:



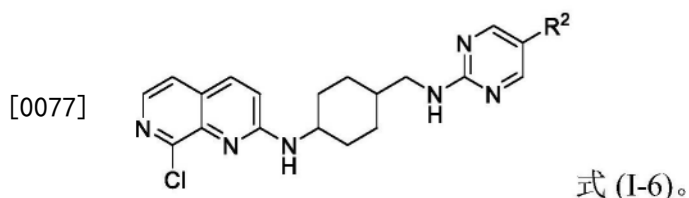
[0072] 实施方式5. 根据实施方式1或实施方式2所述的化合物, 其中所述化合物具有式(I-4), 或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐:



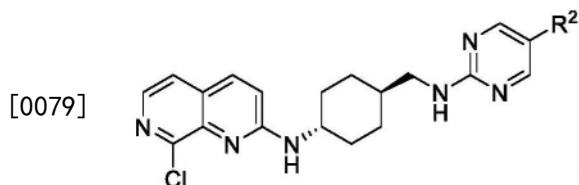
[0074] 实施方式6. 根据实施方式1或实施方式2所述的化合物, 其中所述化合物具有式(I-5), 或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐:



[0076] 实施方式7. 根据实施方式1或实施方式2所述的化合物, 其中所述化合物具有式(I-6), 或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐:

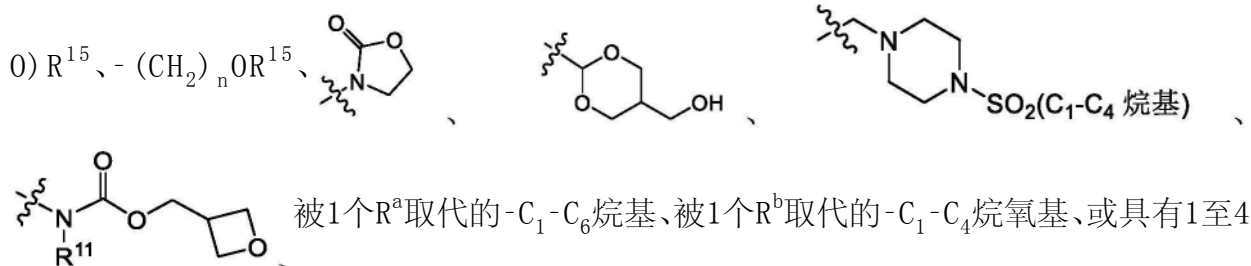


[0078] 实施方式8. 根据实施方式1或实施方式2所述的化合物, 其中所述化合物具有式(I-7), 或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐:



式 (I-7)。

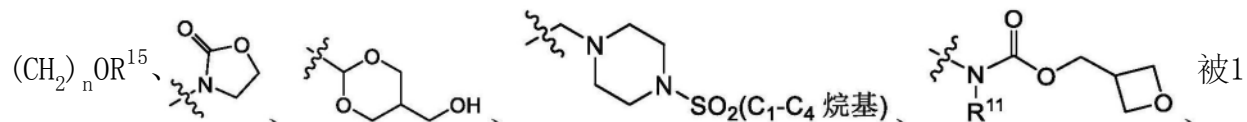
[0080] 实施方式9.根据实施方式1-8中任一项所述的化合物或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中R²是-CN、-NH₂、-C(=O)NH₂、-NHC(=O)R¹¹、-NR¹²C(=O)OR¹¹、-C(=O)NR¹¹R¹²、-(CH₂)_nC(=O)NR¹¹R¹²、-(CH₂)_nNR¹¹R¹⁵、-(CH₂)_nC(=O)NR¹¹R¹⁵、-C(=O)NR¹¹R¹⁵、-CR¹³R¹⁴C(=O)NR¹¹R¹⁵、-OCR¹¹R¹²R¹³、-(CH₂)_nR¹⁵、-NR¹²C(=O)(CH₂)₂C(=O)R¹⁵、-(CH₂)_nNR¹¹C(=O)OCH₂R¹⁵、-NR¹¹C(=O)OCH₂R¹⁵、-(CH₂)_nNR¹¹(CH₂)_nR¹⁵、-(CH₂)_nC(=O)R¹⁵、-C(=O)R¹⁵、-CR¹³R¹⁴C(=O)R¹⁵、-(CH₂)_nNR¹¹C(=O)R¹⁵、-NR¹¹C(=O)R¹⁵、-(CH₂)_nNR¹¹(CH₂)₂C(=O)R¹⁵、-(CH₂)_nOR¹⁵、



个独立地选自N和-NR^c的环原子的5元至6元杂芳基;以及

[0081] R^a、R^b以及R^c是如实施方式2中所定义的。

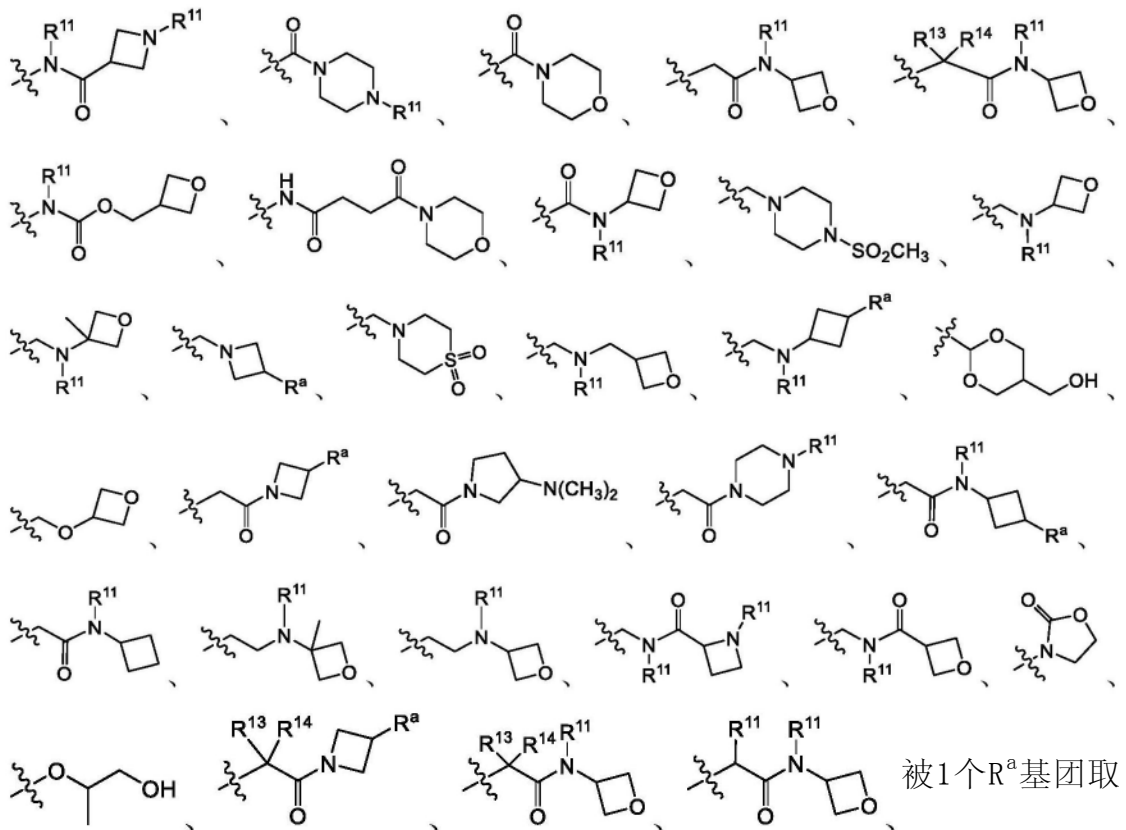
[0082] 实施方式10.根据实施方式1-8中任一项所述的化合物或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中R²是-CN、-NH₂、-C(=O)NH₂、-NHC(=O)R¹¹、-NR¹²C(=O)OR¹¹、-C(=O)NR¹¹R¹²、-(CH₂)_nC(=O)NR¹¹R¹²、-(CH₂)_nNR¹¹R¹⁵、-(CH₂)_nC(=O)NR¹¹R¹⁵、-C(=O)NR¹¹R¹⁵、-CR¹³R¹⁴C(=O)NR¹¹R¹⁵、-OCR¹¹R¹²R¹³、-(CH₂)_nR¹⁵、-NR¹²C(=O)(CH₂)₂C(=O)R¹⁵、-(CH₂)_nNR¹¹C(=O)OCH₂R¹⁵、-NR¹¹C(=O)OCH₂R¹⁵、-(CH₂)_nNR¹¹(CH₂)_nR¹⁵、-(CH₂)_nC(=O)R¹⁵、-CR¹³R¹⁴C(=O)R¹⁵、-(CH₂)_nNR¹¹C(=O)R¹⁵、-NR¹¹C(=O)R¹⁵、-(CH₂)_nNR¹¹(CH₂)₂C(=O)R¹⁵、-



个R^a取代的-C₁-C₆烷基、被1个R^b取代的-C₁-C₄烷氧基、或具有1至4个独立地选自N和-NR^c的杂原子的5元至6元杂芳基;以及

[0083] R^a、R^b以及R^c是如实施方式2中所定义的。

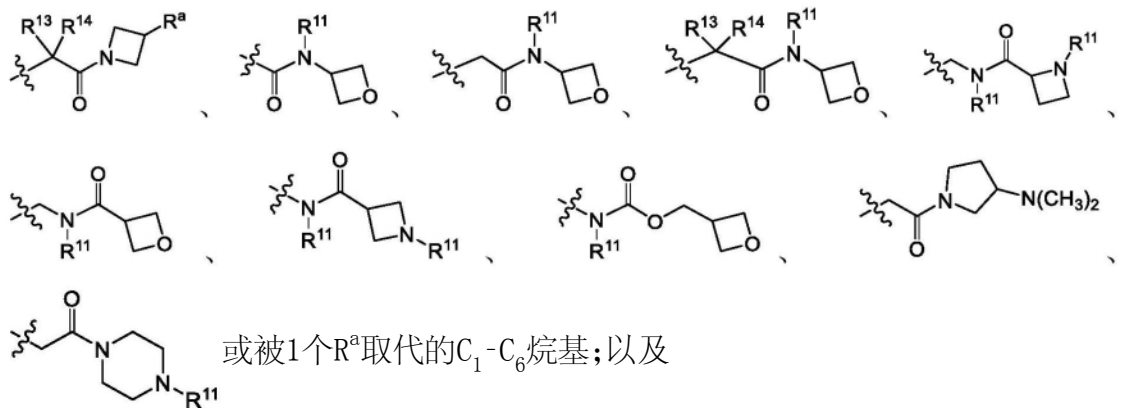
[0084] 实施方式11.根据实施方式1-8中任一项所述的化合物或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中R²是-CN、-NH₂、-C(=O)NH₂、-NHC(=O)R¹¹、-NR¹²C(=O)OR¹¹、-C(=O)NR¹¹R¹²、-CH₂C(=O)NR¹¹R¹²、三唑基、



代的-C₁-C₆烷基、或被1个R^b基团取代的-C₁-C₄烷氧基；以及

[0085] R^a和R^b是如实施方式2中所定义的。

[0086] 实施方式12. 根据实施方式1-8中任一项所述的化合物或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐；其中R²是-CH₂C(=O)NR¹¹R¹²、

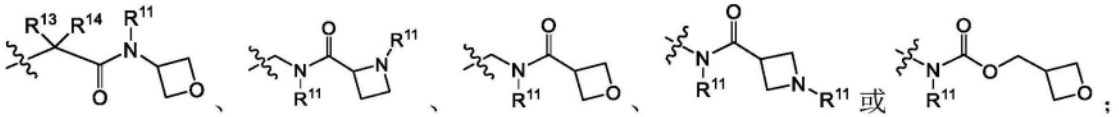


[0087] R^a是如实施方式2所定义的。

[0088] 实施方式13. 根据实施方式1-2和9-12中任一项所述的化合物或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐；其中R¹²是H或-CH₃。

[0089] 实施方式14. 根据实施方式1-13中任一项所述的化合物或其立体异构体、对映异

构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐；其中R²是 或 。



[0090] 以及

[0091] R^a 是如实施方式2所定义的。

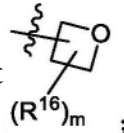
[0092] 实施方式15. 根据实施方式2-14中任一项所述的化合物或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐；其中 R^a 是-OH或- OCH_3 。

[0093] 实施方式16. 根据实施方式1-8中任一项所述的化合物或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐；其中 R^2 是- $(CH_2)_{1-2}C(=O)NR^{11}R^{15}$ 或- $(CR^{13}R^{14})-C(=O)NR^{11}R^{15}$ 。

[0094] 实施方式17. 根据实施方式16所述的化合物或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐；其中 R^{15} 是具有1-2个独立地选自O、S和N的杂原子的4元至6元杂环烷基；其中所述4元至6元杂环烷基是未经取代的或被1个选自-OH、- CH_2OH 、- C_1-C_4 烷基、- C_1-C_4 烷氧基以及- $N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 的取代基取代。

[0095] 实施方式18. 根据实施方式16所述的化合物或其立体异构体、对映异构体、对映异

构体混合物或药学上可接受的盐；其中 R^{15} 是



[0096] R^{16} , 如果存在, 是卤素、-CN、-OH、- C_1-C_4 烷基或-羟基 C_1-C_4 亚烷基；以及

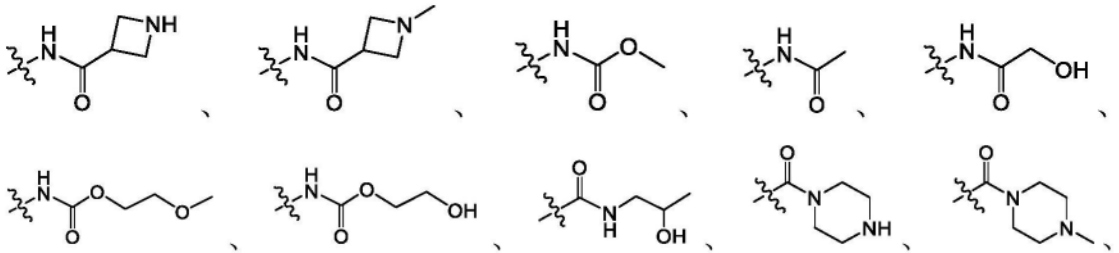
[0097] m 是0、1或2。

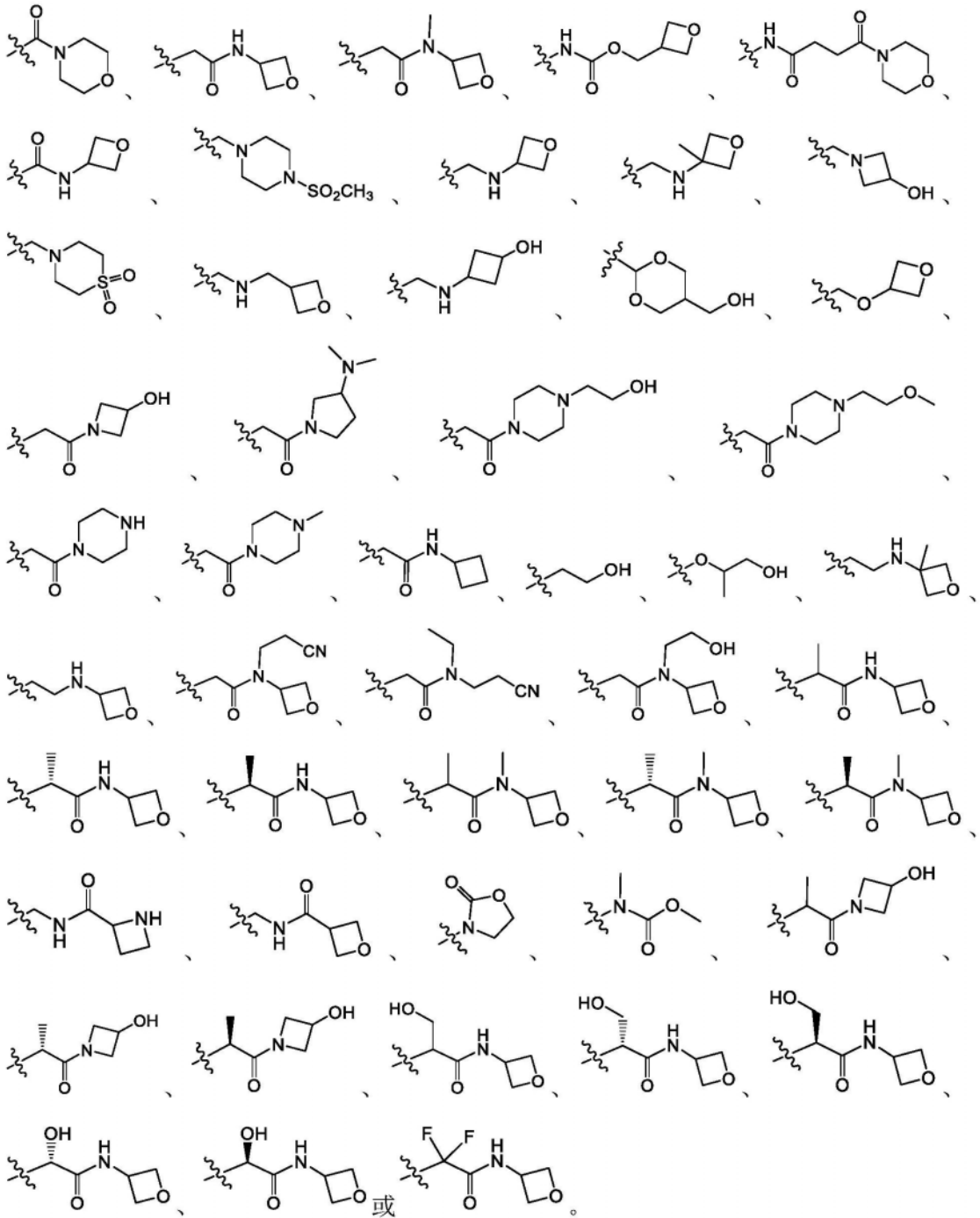
[0098] 实施方式19. 根据实施方式16所述的化合物或其立体异构体、对映异构体、对映异

构体混合物或药学上可接受的盐；其中 R^{15} 是

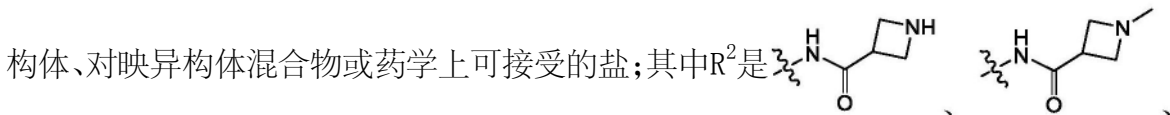


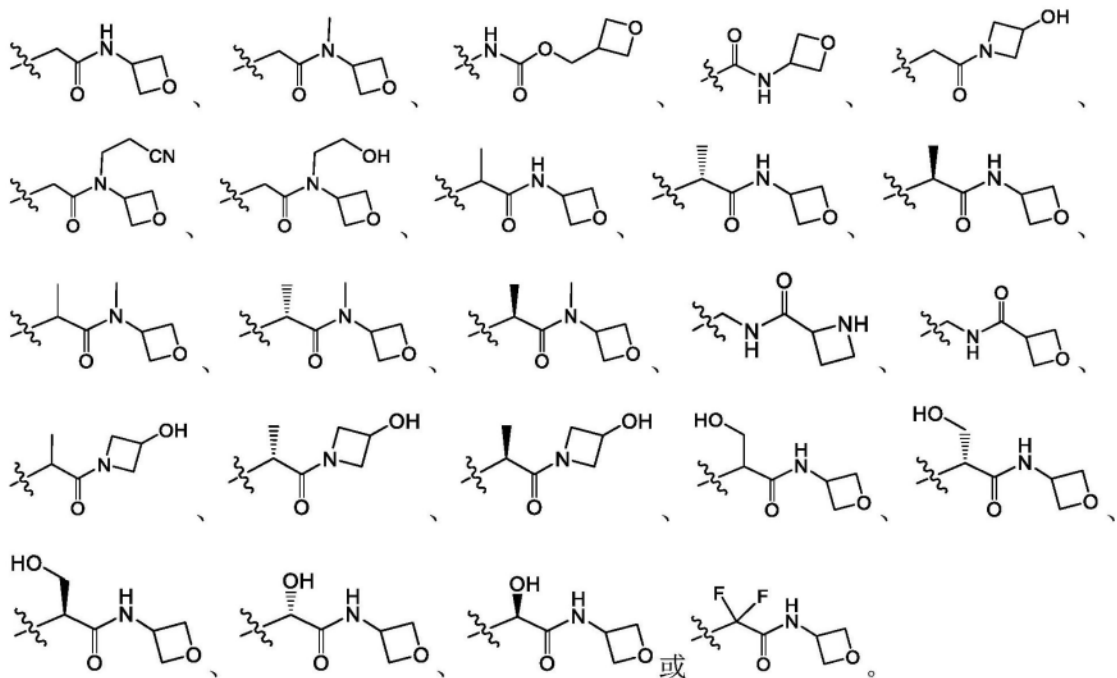
[0099] 实施方式20. 根据实施方式1-19中任一项所述的化合物或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐；其中 R^2 是-CN、- NH_2 、- $C(=O)NH_2$ 、三唑基、



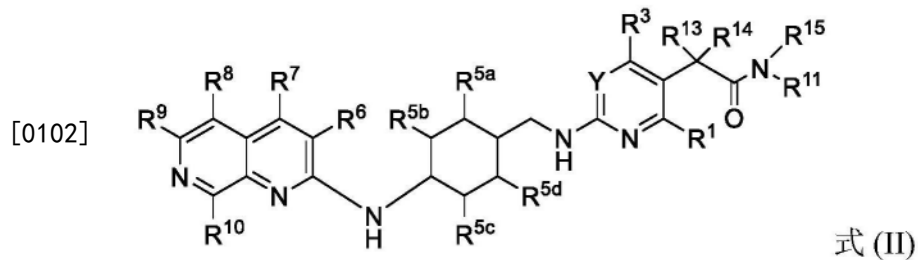


[0100] 实施方式21. 根据实施方式1-19中任一项所述的化合物或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐; 其中R²是





[0101] 实施方式22. 根据实施方式1所述的化合物, 其中所述化合物具有式(II), 或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;



[0103] 其中:

[0104] Y是CH或N;

[0105] R^1 、 R^3 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 以及 R^{5d} 独立地是H或-C₁-C₄烷基;

[0106] R^6 、 R^7 、 R^8 以及 R^9 独立地是H、卤素或-C₁-C₄烷基;

[0107] R^{10} 是卤素或-C₁-C₄烷氧基;

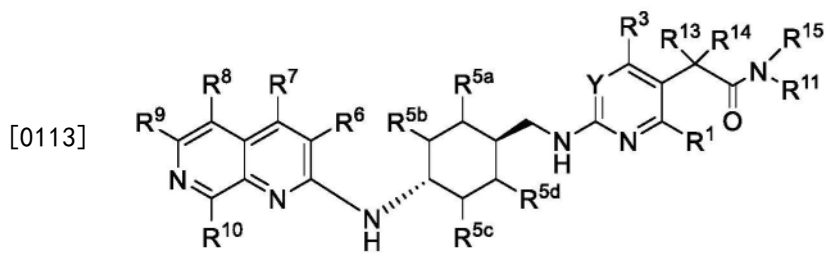
[0108] R^{11} 是H、C₁-C₄烷基、-羟基C₁-C₄亚烷基或-氰基C₁-C₄亚烷基;

[0109] R^{13} 是H、卤素、-OH、-C₁-C₄烷基或-羟基C₁-C₄亚烷基;

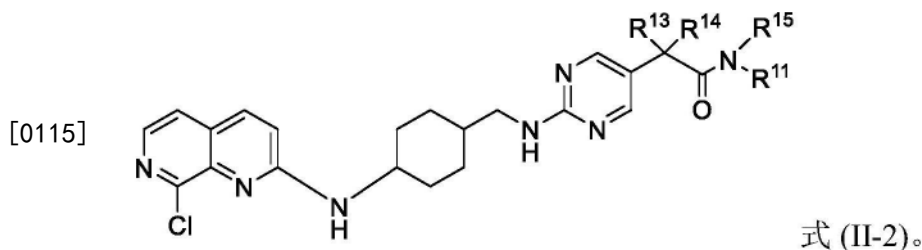
[0110] R^{14} 是H、卤素或-C₁-C₄烷基;

[0111] R^{15} 是具有1-2个独立地选自O、S以及N的杂原子的4元至6元杂环烷基; 其中所述4元至6元杂环烷基是未经取代的或被1-2个选自-OH、-C₁-C₄烷基、-羟基C₁-C₄亚烷基、-C₁-C₄烷氧基以及-N(C₁-C₄烷基)₂的取代基取代。

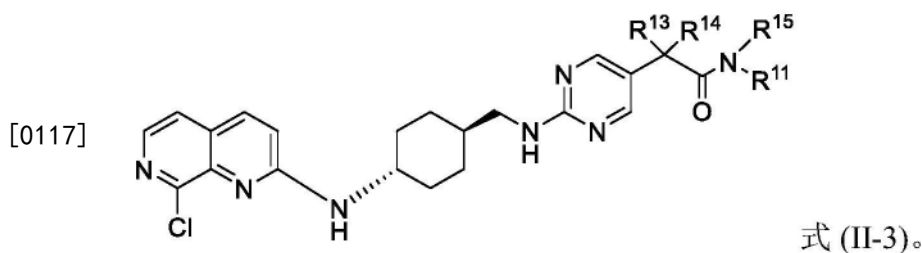
[0112] 实施方式23. 根据实施方式22所述的化合物, 其中所述化合物具有式(II-1), 或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;



[0114] 实施方式24. 根据实施方式22所述的化合物, 其中所述化合物具有式 (II-2), 或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;



[0116] 实施方式25. 根据实施方式22所述的化合物, 其中所述化合物具有式 (II-3), 或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;



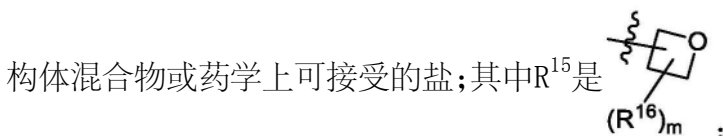
[0118] 实施方式26. 根据实施方式1-2、9-19以及22-25中任一项所述的化合物或其立体异构体、对映异构体、药学上可接受的盐的对映异构体混合物; 其中 R^{11} 是H、 $-C_1-C_4$ 烷基或被1个 R^b 取代的 $-C_1-C_4$ 烷基; 以及 R^b 是 $-CN$ 、 $-OH$ 或 $-OCH_3$ 。

[0119] 实施方式27. 根据实施方式1-2、9-19以及22-26中任一项所述的化合物或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐; 其中 R^{13} 是H、F、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 或 $-CH_2OH$ 。

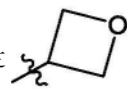
[0120] 实施方式28. 根据实施方式1-2、9-19以及22-27中任一项所述的化合物或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐; 其中 R^{14} 是H、F或 $-CH_3$ 。

[0121] 实施方式29. 根据实施方式1-2、9-19以及22-28中任一项所述的化合物或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐; 其中 R^{15} 是氮杂环丁烷基或氧杂环丁烷基, 其中氮杂环丁烷基或氧杂环丁烷基是未经取代的或被 $-OH$ 、 $-C_1-C_4$ 烷基或 $-$ 羟基 C_1-C_4 亚烷基取代。

[0122] 实施方式30. 根据实施方式29所述的化合物或其立体异构体、对映异构体、对映异



[0123] R^{16} , 如果存在, 是 $-C_1-C_4$ 烷基; 以及 m 是 0-1。在特定实施例中, R^{15} 是



[0124] 实施方式 31. 根据实施方式 1 所述的化合物, 其中所述化合物选自实施例 C1 至 C22 以及实施例 C24 至 C77; 或其药学上可接受的盐

[0125] 实施方式 32. 根据实施方式 1 所述的化合物, 其中所述化合物选自:

[0126] N^2 -(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)嘧啶-2,5-二胺;

[0127] N -(2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺;

[0128] N -(2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1-甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺;

[0129] 2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲脒;

[0130] 2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺;

[0131] N -(2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙酰胺;

[0132] 2-羟基- N -(2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙酰胺;

[0133] (2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)(哌嗪-1-基)甲酮;

[0134] N -(2-羟丙基)-2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺;

[0135] (2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)(吗啉)甲酮;

[0136] (2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮;

[0137] N -((1,4-反式)-4-(((5-(1H-1,2,4-三唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-8-甲氧基-1,7-萘啶-2-胺;

[0138] 2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)- N -(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺;

[0139] N^2 -(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)嘧啶-2,5-二胺;

[0140] 甲基(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)氨基甲酸酯;

[0141] 2-甲氧基乙基(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)氨基甲酸酯;

[0142] 2-羟乙基(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)氨基甲酸酯;

- [0143] 氧杂环丁烷-3-基甲基(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)氨基甲酸酯;
- [0144] N-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-羟基乙酰胺;
- [0145] N-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-4-吗啉-4-氧代丁酰胺;
- [0146] 2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈;
- [0147] (2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)(吗啉)甲酮;
- [0148] (2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)(哌嗪-1-基)甲酮;
- [0149] 2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)嘧啶-5-甲酰胺;
- [0150] 8-氯-N-((1,4-反式)-4-(((5-((4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-1,7-萘啶-2-胺;
- [0151] 8-氯-N-((1,4-反式)-4-(((5-((氧杂环丁烷-3-基氨基)甲基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-1,7-萘啶-2-胺;
- [0152] 8-氯-N-((1,4-反式)-4-(((5-(((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基)甲基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-1,7-萘啶-2-胺;
- [0153] 1-((2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)甲基)氮杂环丁烷-3-醇;
- [0154] 4-((2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)甲基)硫代吗啉1,1-二氧化物;
- [0155] 8-氯-N-((1,4-反式)-4-(((5-(((氧杂环丁烷-3-基甲基)氨基)甲基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-1,7-萘啶-2-胺;
- [0156] 8-氯-N-((1,4-反式)-4-(((5-(((3-甲氧基环丁基)氨基)甲基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-1,7-萘啶-2-胺;
- [0157] 3-(((2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)甲基)氨基)环丁基-1-醇;
- [0158] (2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1,3-二噁烷-5-基)甲醇;
- [0159] 8-氯-N-((1,4-反式)-4-(((5-((氧杂环丁烷-3-基氧基)甲基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-1,7-萘啶-2-胺;
- [0160] 2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺;
- [0161] 2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺;
- [0162] 2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-

- 5-基)-1-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮;
- [0163] 2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)乙-1-酮;
- [0164] 2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)乙-1-酮;
- [0165] 2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1-(哌嗪-1-基)乙-1-酮;
- [0166] 2-(6-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)吡啶-3-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺;
- [0167] 2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)乙-1-酮;
- [0168] 2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-环丁基乙酰胺;
- [0169] 2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)乙-1-酮;
- [0170] 2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙-1-醇;
- [0171] 8-氯-N-((1,4-反式)-4-((5-(2-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基)乙基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-1,7-萘啶-2-胺;
- [0172] 8-氯-N-((1,4-反式)-4-((5-(2-(氧杂环丁烷-3-基)氨基)乙基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-1,7-萘啶-2-胺;
- [0173] 2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(2-氰基乙基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺;
- [0174] 2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(2-氰基乙基)-N-乙基乙酰胺;
- [0175] 2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(2-羟乙基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺;
- [0176] 2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺;
- [0177] (S)-2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺;
- [0178] (R)-2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺;
- [0179] 2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺;
- [0180] (S)-2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺;
- [0181] (R)-2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺;

- [0182] N-((2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)甲基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺;
- [0183] N-((2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)甲基)氧杂环丁烷-3-甲酰胺;
- [0184] 2-(((1,4-反式)-4-((8-(甲基氨基)-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈;
- [0185] 2-(((1,4-反式)-4-((8-(甲基氨基)-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺;
- [0186] N²-((1,4-反式)-4-(((5-氨基嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-N⁸-甲基-1,7-萘啶-2,8-二胺;
- [0187] N-(2-(((1,4-反式)-4-((8-(甲基氨基)-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙酰胺;
- [0188] 3-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑烷-2-酮;
- [0189] 甲基(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)(甲基)氨基甲酸酯;
- [0190] N²-((1,4-反式)-4-((8-(二氟甲氧基)-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)嘧啶-2,5-二胺;
- [0191] N-((1,4-反式)-4-(((5-(4H-1,2,4-三唑-3-基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-8-氯-1,7-萘啶-2-胺;
- [0192] 2-((2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)氧基)丙-1-醇;
- [0193] 2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)丙-1-酮;
- [0194] (S)-2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)丙-1-酮;
- [0195] (R)-2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)丙-1-酮;
- [0196] 2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-3-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺;
- [0197] (R)-2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-3-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺;
- [0198] (S)-2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-3-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺;
- [0199] (S)-2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺;
- [0200] (R)-2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺,以及
- [0201] 2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-

5-基)-2,2-二氟-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺;

[0202] 或其药学上可接受的盐。

[0203] 实施方式33.根据实施方式1所述的化合物,其中所述化合物选自实施例C1-C7、C9、C12-C21以及实施例C25-C77;或其药学上可接受的盐。

[0204] 实施方式34.根据实施方式1或实施方式22所述的化合物,其中所述化合物选自实施例C13、C36-C37、C42、C49、C51-57以及C72-C77;或其药学上可接受的盐。

[0205] 实施方式35.根据实施方式1或实施方式22所述的化合物,其中所述化合物是2-(2-(((4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺;或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐。

[0206] 实施方式36.根据实施方式1或实施方式22所述的化合物,其中所述化合物是2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺;或其药学上可接受的盐。所述化合物也被称为2-(2-(((1r,4r)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺(实施例C36)。

[0207] 实施方式37.根据实施方式1或实施方式22所述的化合物,其中所述化合物是2-(2-(((4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺;或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐。

[0208] 实施方式38.根据实施方式1或实施方式22所述的化合物,其中所述化合物是2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺;或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐。所述化合物也被称为2-(2-(((1r,4r)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺(实施例C52)。

[0209] 实施方式39.根据实施方式1或实施方式22所述的化合物,其中所述化合物是(S)-2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺;或其药学上可接受的盐。所述化合物也被称为(S)-2-(2-(((1r,4S)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺(实施例C53)。

[0210] 实施方式40.根据实施方式1或实施方式22所述的化合物,其中所述化合物是(R)-2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺;或其药学上可接受的盐。所述化合物也被称为(R)-2-(2-(((1r,4R)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺(实施例C54)。

[0211] 实施方式41.一种药物组合物,所述药物组合物包含根据实施方式1-40中任一项所述的化合物、以及一种或多种药学上可接受的载体。

[0212] 实施方式42.一种组合,所述组合包含根据实施方式1-40中任一项所述的化合物、以及一种或多种另外的治疗活性剂。

[0213] 实施方式43.根据实施方式42所述的组合,其中所述一种或多种另外的治疗活性剂是抗癌剂、镇痛药、抗炎剂、免疫调节剂、或其组合。

[0214] 实施方式44.根据实施方式1-40中任一项所述的化合物,并且任选地与第二治疗

剂组合,用于治疗由EZH2、PRC2或EZH2/PRC2介导的疾病或病症。

[0215] 实施方式45.根据实施方式44所述的化合物,其中所述第二治疗剂是抗癌剂、镇痛药、抗炎剂或其组合。

[0216] 实施方式46.根据实施方式1-40中任一项所述的化合物,并且任选地与第二治疗剂组合,在制备用于治疗由EZH2、PRC2或EZH2/PRC2介导的疾病或病症的药物中的用途。

[0217] 实施方式47.一种用于治疗由EZH2、PRC2或EZH2/PRC2介导的疾病或病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的根据实施例1-40中任一项所述的化合物,并且任选地,与第二治疗剂组合;由此治疗所述由EZH2、PRC2或EZH2/PRC2介导的疾病或病症。

[0218] 实施方式48.一种用于治疗通过抑制EZH2、PRC2或EZH2/PRC2而获益或能够治疗的疾病或病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的根据实施例1-40中任一项所述的化合物,并且任选地,与第二治疗剂组合;由此治疗所述通过抑制EZH2、PRC2或EZH2/PRC2而获益或能够治疗的疾病或病症。

[0219] 实施方式49.根据实施方式46所述的化合物的用途、或根据实施例47或48所述的方法,其中所述由EZH2、PRC2或EZH2/PRC2介导的疾病或病症、或所述通过抑制EZH2、PRC2或EZH2/PRC2而获益或能够治疗的疾病或病症是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、胃癌、恶性横纹肌样瘤、肝细胞癌、前列腺癌、乳腺癌、胆管和胆囊癌、膀胱癌、神经母细胞瘤、胶质瘤、胶质母细胞瘤和星形细胞瘤、宫颈癌、结肠癌、黑色素瘤、子宫内膜癌、食管癌、头颈癌、肺癌、鼻咽癌、卵巢癌、胰腺癌、肾细胞癌、直肠癌、甲状腺癌、甲状旁腺肿瘤、子宫肿瘤、横纹肌肉瘤、卡波西肉瘤、滑膜肉瘤、骨肉瘤和尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma)。

[0220] 实施方式50.根据实施方式46所述的化合物的用途、或根据实施方式47或48所述的方法,其中所述由EZH2、PRC2或EZH2/PRC2介导的疾病或病症、或所述通过抑制EZH2、PRC2或EZH2/PRC2而获益或能够治疗的疾病或病症是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、胃癌、恶性横纹肌样瘤和肝细胞癌。

[0221] 根据起始材料和程序的选择,该化合物可以以一种可能的立体异构体形式或作为其混合物(例如作为纯的光学异构体或作为立体异构体混合物,如外消旋体和非对映异构体混合物)存在,这取决于不对称碳原子的数目。本发明意在包括所有所述可能的立体异构体,包括外消旋混合物、非对映异构体混合物和光学纯的形式。光学活性(R)-和(S)-立体异构体可以通过手性合成子或手性试剂制备,或使用常规技术拆分。如果可能,在具有不饱和双键的原子上取代基可以以顺式-(Z)-或反式-(E)-形式存在。如果化合物含有二取代的环烷基,则环烷基取代基可以具有顺式或反式构型。

[0222] 本发明的一种或多种化合物的任何不对称原子(例如,碳等)可以以外消旋或对映异构体富集的形式存在,例如(R)-、(S)-或(R,S)-构型。在某些实施方式中,每个不对称原子具有至少50%对映异构体过量、至少60%对映异构体过量、至少70%对映异构体过量、至少80%对映异构体过量、至少90%对映异构体过量、至少95%对映异构体过量、或(R)-或(S)-构型中至少99%的对映异构体过量。

[0223] 因此,如本文所用,本发明的化合物可以是可能的立体异构体、旋转异构体、阻转异构体、互变异构体或其混合物之一的形式,例如,作为基本上纯的几何(顺式或反式)立体

异构体、非对映异构体、光学异构体(对映体)、外消旋体或其混合物。

[0224] 任何所得立体异构体混合物可以基于组分的物理化学差异例如通过色谱法和/或分步结晶法被分离成纯的或基本上纯的几何或光学异构体、非对映异构体、外消旋体。

[0225] 可以通过已知方法将本发明化合物或中间体的任何所得的外消旋体拆分成旋光对映体,例如通过分离用光学活性酸或碱获得的其非对映异构体盐,并释放出光学活性的酸性或碱性化合物。特别地,因此可以采用碱性部分将本发明的化合物拆分成其光学对映体,例如通过用光学活性酸形成的盐的分步结晶法,所述光学活性酸例如酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二乙酰基酒石酸、二-0,0'-对甲苯酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸或樟脑-10-磺酸。本发明的外消旋化合物或外消旋中间体还可以通过手性色谱法(例如,使用手性吸附剂的高压液相色谱法(HPLC))拆分。

[0226] 本文给出的任何化学式也旨在表示化合物的未标记形式以及同位素标记形式。除了一个或多个原子被具有所选择的原子质量或质量数的原子替换外,同位素标记的化合物具有由本文给出的化学式述结构。可以掺入本发明化合物中的同位素包括例如氢的同位素。

[0227] 此外,某些同位素,特别是氘(即 ^2H 或D)的掺入可提供更高的代谢稳定性导致的某些治疗优势,例如增加的体内半衰期或减少的剂量需求或治疗指数或耐受性的改善。应理解,在此上下文中的氘被认为是式(I)或其子式的化合物的取代基。氘的浓度可以由同位素富集因子定义。如本文所用的术语“同位素富集因子”是指指定同位素的同位素丰度与天然丰度的比值。如果本发明化合物中的取代基是氘,则所述化合物具有针对每个指定的氘原子的同位素富集因子为至少3500(在每个指定的氘原子上52.5%氘掺入)、至少4000(60%氘掺入)、至少4500(67.5%氘掺入)、至少5000(75%氘掺入)、至少5500(82.5%氘掺入)、至少6000(90%氘掺入)、至少6333.3(95%氘掺入)、至少6466.7(97%氘掺入)、至少6600(99%氘掺入)或至少6633.3(99.5%氘掺入)。应当理解,术语“同位素富集因子”可以以与氘所描述的相同方式应用于任何同位素。

[0228] 可以掺入本发明的化合物的同位素的其他示例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,如分别是 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 。因此,应当理解,本发明包括掺入一种或多种上述任何同位素的化合物,包括例如放射性同位素,如 ^3H 和 ^{14}C ,或也包括掺入非放射性同位素例如 ^2H 和 ^{13}C 的部分。所述同位素标记的化合物可用于代谢研究(使用 ^{14}C)、反应动力学研究(使用例如 ^2H 或 ^3H)、检测或成像技术(如包括药物或底物组织分布测定的正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机断层扫描(SPECT)),或用于患者的放射性治疗。特别地, ^{18}F 或标记的化合物可能对于PET或SPECT研究是特别适合的。同位素标记的式(I)或其子式的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过所附实施例中所述的类似的方法,使用适当的同位素标记试剂代替未标记试剂来制备。

[0229] 本发明的化合物或者以游离形式、例如其盐形式获得。如本文所用,术语“盐(salt或salts)”是指本发明化合物的酸加成盐或碱加成盐。“盐”特别包括“药学上可接受的盐”。术语“药学上可接受的盐”是指保留本发明化合物的生物有效性和特性,并且通常不是生物学上或其他方面不需要的盐。在许多情况下,由于氨基和/或羧基或与其类似的基团的存在,本发明的化合物能够形成酸盐和/或碱盐。

[0230] 药学上可接受的酸加成盐可以用无机酸和有机酸形成。可衍生盐的无机酸包括例

如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。可衍生盐的有机酸包括,例如乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、磺基水杨酸等。

[0231] 药学上可接受的碱加成盐可以用无机碱和有机碱形成。可衍生盐的无机碱包括例如铵盐和来自元素周期表第I至XII列的金属。在某些实施方式中,盐衍生自钠、钾、铵、钙、镁、铁、银、锌和铜;特别合适的盐包括铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。可衍生盐的有机碱包括例如伯胺、仲胺和叔胺;取代胺(包括天然存在的取代胺);环胺;碱性离子交换树脂等。某些有机胺包括异丙胺、苜蓿、胆碱酸盐、二乙醇胺、二乙胺、赖氨酸、葡甲胺、哌嗪和氨丁三醇。

[0232] 在另一个方面,本发明提供了呈以下形式的本发明的化合物:乙酸盐、抗坏血酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、溴化物/氢溴酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、樟脑磺酸盐、癸酸盐、氯化物/盐酸盐、氯茶碱盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、谷氨酸盐、戊二酸盐、乙醇酸盐、马尿酸盐、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、十二烷基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘甲酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、十八烷酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、癸二酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、磺基水杨酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三苯乙酸盐(trifenatate)、三氟乙酸盐或昔萘酸盐形式。

[0233] 药理学及效用

[0234] EZH2是PRC2中的催化亚基;其他同源物EZH1,在小鼠中相对于EZH2是冗余的,并且在EZH2缺失条件下是成体祖细胞维持所必需的。

[0235] 可以与辅因子SAM竞争或与EED结合的PRC2抑制剂已经被发现,并且与EZH1相比,显示出对EZH2的可变选择性。考虑到在成人组织稳态中EZH1的作用,选择性地靶向PRC2的EZH2可能提供一个新颖且独特的角度,有利于或补充地直接地靶向PRC2的SAM竞争机制或EED机制。因此,选择性靶向EZH2代表了一种非常具有吸引力的策略,可用于开发癌症治疗的新疗法。在生化测定中,评估了本发明的化合物在EZH2/EZH1、SUZ12、EED、Rbap48以及AEBP的五聚体复合物中抑制PRC2活性的能力。通过分析人类细胞系中的H3K27me₃,评估本发明的化合物抑制PRC2细胞活性的能力。本发明的化合物抑制癌症的能力来源于其调节人类癌细胞系增殖的能力,该癌细胞系对PRC2活性具有特定的依赖性,从而维持其生长。本发明的化合物选择性地靶向EZH2,其中MOI不同于SAM竞争性抑制剂和EED K27me₃口袋结合剂。

[0236] 在一方面,本发明提供了可用于治疗的式(I)或其子式的化合物或其药学上可接受的盐;特别地,用于治疗或预防由EZH2、PRC2或其组合介导的疾病或病症,例如依赖PRC2活性维持癌细胞生长的癌症。

[0237] 在另一方面,本发明提供了式(I)或其子式的化合物或其药学上可接受的盐的用于治疗通过抑制EZH2、PRC2或其组合而获益或能够治疗的疾病或病症的用途;以及在制备用于治疗通过抑制EZH2、PRC2或其组合而能够治疗的疾病或病症的药物中的用途。

[0238] 由EZH2、PRC2或EZH2/PRC2介导的疾病或病症、或通过抑制EZH2、PRC2或EZH2/PRC2而获益或能够治疗的疾病或病症的示例包括但不限于:弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤

泡性淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、胃癌、恶性横纹肌样瘤、肝细胞癌、前列腺癌、乳腺癌、胆管和胆囊癌、膀胱癌、神经母细胞瘤、胶质瘤、胶质母细胞瘤和星形细胞瘤、宫颈癌、结肠癌、黑色素瘤、子宫内膜癌、食管癌、头颈癌、肺癌、鼻咽癌、卵巢癌、胰腺癌、肾细胞癌、直肠癌、甲状腺癌、甲状旁腺肿瘤、子宫肿瘤、横纹肌肉瘤、卡波西肉瘤、滑膜肉瘤、骨肉瘤和尤因氏肉瘤。

[0239] 药物组合物、剂量和施用

[0240] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,所述药物组合物包含本发明化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

[0241] 在另外的实施方式中,所述组合物包含至少两种如本文所述的药学上可接受的载体。药物组合物可以配制用于特定的施用途径,如口服施用、肠胃外施用(例如通过注射、输注、经皮或局部施用)和直肠施用。局部施用也可能涉及吸入或鼻内应用。本发明的药物组合物可以制成固体形式(包括但不限于胶囊、片剂、丸剂、颗粒、粉末或栓剂)、或液体形式(包括但不限于溶液、悬浮液或乳液)。片剂可以根据本领域已知的方法进行薄膜包衣或肠溶包衣。典型地,药物组合物是包含活性成分及以下中的一种或多种辅料的片剂或明胶胶囊:

[0242] a) 稀释剂,例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、纤维素和/或甘氨酸;

[0243] b) 润滑剂,例如二氧化硅、滑石、硬脂酸、其镁盐或钙盐和/或聚乙二醇;对于片剂,还包含

[0244] c) 粘合剂,例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮;如果需要的话,

[0245] d) 崩解剂,例如淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐,或泡腾混合物;以及

[0246] e) 吸附剂、着色剂、风味剂和甜味剂。

[0247] 在另一方面,将本发明化合物与其他治疗剂组合,如其他抗癌剂、抗过敏剂、止吐剂(或镇吐药)、止痛药、细胞保护剂、免疫调节剂及其组合。

[0248] 在一个实施方式中,所述其他治疗剂是抗癌剂或化学治疗剂。考虑用于组合疗法中的一般化学治疗剂包括阿那曲唑(Arimidex®)、比卡鲁胺(Casodex®)、硫酸博来霉素(Blenoxane®)、白消安(Myleran®)、白消安注射液(Busulfex®)、卡培他滨(Xeloda®)、N4-戊氧羰基-5-脱氧-5-氟胞苷、卡铂(Paraplatin®)、卡莫司汀(BicNU®)、苯丁酸氮芥(Leukeran®)、顺铂(Platinol®)、克拉屈滨(Leustatin®)、环磷酰胺(Cytoxan®或Neosar®)、阿糖胞苷、胞嘧啶阿拉伯糖苷(Cytosar-U®)、阿糖胞苷脂质体注射液(DepoCyt®)、达卡巴嗪(DTIC-Dome®)、更生霉素(放线菌素D,Cosmegen)、盐酸柔红霉素(Cerubidine®)、柠檬酸柔红霉素脂质体注射液(DaunoXome®)、地塞米松、多西他赛(Taxotere®)、盐酸阿霉素(Adriamycin®、Rubex®)、依托泊苷(Vepesid®)、磷酸氟达拉滨(Fludara®)、5-氟尿嘧啶(Adrucil®、Efudex®)、氟他胺(Eulexin®)、替扎他滨(tezacitibine)、吉西他滨(双氟脱氧胞苷)、羟基脲(Hydra®)、伊达比星(Idamycin®)、异环磷酰胺(IFEX®)、伊立替康(Camptosar®)、L-天冬酰胺酶(ELSPAR®)、亚叶酸钙、

美法仑 (Alkeran®)、6-巯嘌呤 (Purinethol®)、甲氨蝶呤 (Folex®)、米托蒽醌 (Novantrone®)、吉妥单抗 (mylotarg)、紫杉醇 (Taxol®)、白蛋白结合型紫杉醇 (Abraxane®)、phoenix (Yttrium90/MX-DTPA)、喷司他丁 (pentostatin)、聚苯丙生 (polifeprosan)20与卡莫司汀的植入物 (Gliadel®)、枸橼酸它莫西芬 (Nolvadex®)、替尼泊苷 (Vumon®)、6-硫代鸟嘌呤、噻替派、替拉扎明 (Tirazone®)、注射用盐酸托泊替康 (Hycamptin®)、长春花碱 (Velban®)、长春新碱 (Oncovin®)和长春瑞滨 (Navelbine®)。

[0249] 用于与本发明化合物组合的特别有潜力的抗癌剂包括:

[0250] 周期蛋白依赖性激酶 (CDK) 抑制剂: (Chen, S. 等人, Nat Cell Biol. [自然细胞生物学], 12 (11): 1108-14 (2010); Zeng, X. 等人, Cell Cycle [细胞周期], 10 (4): 579-83 (2011)) 阿洛新A (Aloisine A); 阿沃西地 (Alvocidib) (也称为黄酮吡多或HMR-1275, 2-(2-氯苯基)-5,7-二羟基-8-[(3S,4R)-3-羟基-1-甲基-4-哌啶基]-4-色满酮并在美国专利号 5,621,002中被描述); 克佐替尼 (Crizotinib) (PF-02341066, CAS 877399-52-5); 2-(2-氯苯基)-5,7-二羟基-8-[(2R,3S)-2-(羟甲基)-1-甲基-3-吡咯烷基]-4H-1-苯并吡喃-4-酮盐酸盐 (P276-00, CAS 920113-03-7); 1-甲基-5-[[2-[5-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基]-4-吡啶基]氧基]-N-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-2-胺 (RAF265, CAS 927880-90-8); 英迪舒兰 (E7070); 洛斯科维汀 (Roscovitine) (CYC202); 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮盐酸盐 (PD0332991); 地那西利 (Dinaciclib) (SCH727965); N-[5-[[[(5-叔丁基噁唑-2-基)甲基]硫基]噁唑-2-基]哌啶-4-甲酰胺 (B 387032, CAS 345627-80-7); 4-[[[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮杂环庚三烯-2-基]氨基]-苯甲酸 (MLN8054, CAS 869363-13-3); 5-[3-(4,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-1H-吡唑-5-基]-N-乙基-4-甲基-3-吡啶甲胺 (AG-024322, CAS 837364-57-5); 4-(2,6-二氯苯甲酰氨基)-1H-吡唑-3-甲酸N-(哌啶-4-基)酰胺 (AT7519, CAS 844442-38-2); 4-[2-甲基-1-(1-甲基乙基)-1H-咪唑-5-基]-N-[4-(甲磺酰基)苯基]-2-嘧啶胺 (AZD5438, CAS 602306-29-6); 帕博西尼 (PD-0332991); 以及 (2R,3R)-3-[[2-[[3-[[S(R)]-S-环丙基磺酰亚氨酰基]-苯基]氨基]-5-(三氟甲基)-4-嘧啶基]氧基]-2-丁醇 (BAY10000394)。

[0251] 检查点激酶 (CHK) 抑制剂: (Wu, Z. 等人, Cell Death Differ. [细胞死亡和分化], 18(11): 1771-9 (2011)) 7-羟基星形孢菌素 (UCN-01); 6-溴-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(3R)-3-哌啶基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺 (SCH900776, CAS 891494-63-6); 5-(3-氟苯基)-3-脲基噻吩-2-羧酸N-[(S)-哌啶-3-基]酰胺 (AZD7762, CAS 860352-01-8); 4-[[[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮 (CHIR 124, CAS 405168-58-3); 7-氨基更生霉素 (7-AAD)、Isogranulatimide、debromohymenialdisine; N-[5-溴-4-甲基-2-[(2S)-2-吗啉基甲氧基]-苯基]-N'-(5-甲基-2-吡嗪基)脲 (LY2603618, CAS 911222-45-2); 萝卜硫素 (CAS 4478-93-7, 4-甲基亚磺酰基丁基异硫氰酸盐); 9,10,11,12-四氢-9,12-环氧-1H-二吡啶[1,2,3-fg:3',2',1'-k1]吡咯并[3,4-i][1,6]苯并二氮芳辛-1,3(2H)-二酮 (SB-218078, CAS 135897-06-2); 和 TAT-S216A (YGRKKRRQRRRLYRSPAMPENL)、和 CBP501 ((d-Bpa)sws(d-Phe-F5)(d-Cha)rrrqr); 以及 (αR)-α-氨基-N-[5,6-二氢-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-氧代-1H-吡咯并[4,3,2-ef]

[2,3]苯并二氮杂环庚三烯-8-基]-环己烷乙酰胺(PF-0477736)。

[0252] 蛋白激酶B(PKB)或AKT抑制剂:(Rojanasakul,Y.,Cell Cycle[细胞周期],12(2):202-3(2013);Chen B.等人,Cell Cycle[细胞周期],12(1):112-21(2013))8-[4-(1-氨基环丁基)苯基]-9-苯基-1,2,4-三唑并[3,4-f][1,6]萘啶-3(2H)-酮(MK-2206,CAS 1032349-93-1);哌立福辛(Perifosine)(KRX0401);4-十二烷基-N-1,3,4-噁二唑-2-基-苯磺酰胺(PHT-427,CAS 1191951-57-1);4-[2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-7-[(3S)-3-哌啶基甲氧基]-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基]-2-甲基-3-丁炔-2-醇(GSK690693,CAS937174-76-0);8-(1-羟乙基)-2-甲氧基-3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-6H-二苯并[b,d]吡喃-6-酮(palomid 529,P529或SG-00529);曲西立滨(Tricirbine)(6-氨基-4-甲基-8-(β-D-呋喃核糖基)-4H,8H-吡咯并[4,3,2-de]嘧啶并[4,5-c]哒嗪);(αS)-α-[[[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-吡啶基]氧基]甲基]-苯乙胺(A674563,CAS 552325-73-2);4-[4-(4-氯苯基)甲基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-哌啶胺(CCT128930,CAS 885499-61-6);4-(4-氯苯基)-4-[4-(1H吡唑-4-基)苯基]-哌啶(AT7867,CAS 857531-00-1);以及Archexin(RX-0201,CAS 663232-27-7)。

[0253] C-RAF抑制剂:(Chang,C.等人,Cancer Cell[癌细胞],19(1):86-100(2011))索拉非尼(Sorafenib)(Nexavar®);3-(二甲基氨基)-N-[3-[(4-羟基苯甲酰基)氨基]-4-甲基苯基]-苯甲酰胺(ZM336372,CAS 208260-29-1);以及3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-[3-[(3,4-二氢-3-甲基-4-氧代-6-喹唑啉基)氨基]-4-甲基苯基]-苯甲酰胺(AZ628,CAS1007871-84-2)。

[0254] 磷酸肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂:(Gonzalez,M.等人,Cancer Res.[癌症研究],71(6):2360-2370(2011))4-[2-(1H-吡唑-4-基)-6-[[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]甲基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]吗啉(也称为GDC 0941,并且描述于PCT公开号W0 09/036082和W009/055730中);2-甲基-2-[4-[3-甲基-2-氧代-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基]丙腈(描述于PCT公开号W0 06/122806中,并且也称为达托昔布(dactolisib));4-(三氟甲基)-5-(2,6-二吗啉嘧啶-4-基)吡啶-2-胺(描述于PCT公开号W0 2007/084786,并且也称为布帕昔布(buparlisib));托扎舍替(Tozasertib)(VX680或MK-0457,CAS 639089-54-6);(5Z)-5-[[4-(4-吡啶基)-6-喹啉基]亚甲基]-2,4-噻唑烷二酮(GSK1059615,CAS 958852-01-2);(1E,4S,4aR,5R,6aS,9aR)-5-(乙酰氧基)-1-[(二-2-丙烯基氨基)亚甲基]-4,4a,5,6,6a,8,9,9a-八氢-11-羟基-4-(甲氧基甲基)-4a,6a-二甲基-环戊二烯并[5,6]萘并[1,2-c]吡喃-2,7,10(1H)-三酮(PX866,CAS 502632-66-8);8-苯基-2-(吗啉-4-基)-色原烯-4-酮(LY294002,CAS 154447-36-6);2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(SAR 245409或XL 765);1,3-二氢-8-(6-甲氧基-3-吡啶基)-3-甲基-1-[4-(1-哌嗪基)-3-(三氟甲基)苯基]-2H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(2Z)-2-丁烯二酸酯(1:1)(BGT 226);5-氟-3-苯基-2-[(1S)-1-(9H-嘌呤-6-基氨基)乙基]-4(3H)-喹唑啉酮(CAL101);2-氨基-N-[3-[N-[3-[(2-氯-5-甲氧基苯基)氨基]喹啉-2-基]氨基磺酰基]苯基]-2-甲基丙酰胺(SAR 245408或XL 147);以及(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)(BYL719)。

[0255] BCL-2抑制剂:(Béguelin,W.等人,Cancer Cell[癌细胞],23(5):677-92(2013))

4-[4-[[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-1-环己烯-1-基]甲基]-1-哌嗪基]-N-[[4-[[[(1R)-3-(4-吗啉基)-1-[(苯基硫)甲基]丙基]氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基]磺酰基]苯甲酰胺(也称为ABT-263并且描述于PCT公开号WO 09/155386中);四制癌素A;抗霉素;棉酚((-)BL-193);奥巴妥拉(Obatoclox);乙基-2-氨基-6-环戊基-4-(1-氰基-2-乙氧基-2-氧乙基)-4H色酮-3-甲酸酯(HA14-1);奥利默森(Oblimersen)(G3139, **Genasense®**);Bak BH3肽;(-)-棉酚乙酸(AT-101);4-[4-[(4'-氯[1,1'-二苯基]-2-基)甲基]-1-哌嗪基]-N-[[4-[[[(1R)-3-(二甲基氨基)-1-[(苯硫基)甲基]丙基]氨基]-3-硝基苯基]磺酰基]-苯甲酰胺(ABT-737, CAS 852808-04-9);和那维托克萊克斯(Navitoclox)(ABT-263, CAS 923564-51-6)。

[0256] 丝裂原激活蛋白激酶(MEK)抑制剂:(Chang, C.J.等人, Cancer Cell[癌细胞], 19(1):86-100(2011))XL-518(也称为GDC-0973, Cas号1029872-29-4, 可从ACC公司(ACC Corp.)获得);司美替尼(Selumetinib)(5-[(4-溴-2-氯苯基)氨基]-4-氟-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-6-甲酰胺, 也称为AZD6244或ARRY 142886, 描述于PCT公开号WO 2003077914中);比美替尼(Benimetinib)(6-(4-溴-2-氟苯基氨基)-7-氟-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸(2-羟基乙氧基)-酰胺, 也称为MEK162, CAS 1073666-70-2, 描述于PCT公开号WO 2003077914中);2-[(2-氯-4-碘苯基)氨基]-N-(环丙基甲氧基)-3,4-二氟-苯甲酰胺(也称为CI-1040或PD184352, 并且描述于PCT公开号WO2000035436中);N-[(2R)-2,3-二羟基丙氧基]-3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-苯甲酰胺(也称为PD0325901, 并且描述于PCT公开号WO 2002006213中);2,3-双[氨基[(2-氨基苯基)硫代]亚甲基]-丁二腈(也称为U0126, 并描述于美国专利号2,779,780);N-[3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-6-甲氧基苯基]-1-[(2R)-2,3-二羟基丙基]-环丙烷磺酰胺(也称为RDEA119或BAY869766, 并描述于PCT公开号WO 2007014011);(3S,4R,5Z,8S,9S,11E)-14-(乙基氨基)-8,9,16-三羟基-3,4-二甲基-3,4,9,19-四氢-1H-2-苯并氧杂环四癸炔-1,7(8H)-二酮(也称为E6201, 并且描述于PCT公开号WO 2003076424中);2'-氨基-3'-甲氧基黄酮(也称为PD98059, 可从德国比亚芬股份有限公司(Biaffin GmbH&Co., KG)获得);威罗菲尼(PLX-4032, CAS 918504-65-1);(R)-3-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮(TAK-733, CAS 1035555-63-5);匹玛舍替(Pimasertib)(AS-703026, CAS 1204531-26-9);二甲基亚砷曲美替尼(GSK-1120212, CAS 1204531-25-80);2-(2-氟-4-碘苯基氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(AZD 8330);以及3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-(2-羟基乙氧基)-5-[(3-氧代-[1,2]噁嗪烷-2-基)甲基]苯甲酰胺(CH 4987655或Ro 4987655)。

[0257] 芳香化酶抑制剂:(Pathiraja, T.等人, Sci. Transl. Med.[科学转化医学], 6(229):229ra41(2014))依西美坦(Exemestane)(**Aromasin®**);来曲唑(Letrozole)(**Femara®**);以及阿那曲唑(**Arimidex®**)。

[0258] 拓扑异构酶II抑制剂:(Bai, J.等人, Cell Prolif.[细胞增殖], 47(3):211-8(2014))依托泊苷(VP-16和依托泊苷磷酸酯、**Toposar®**、**VePesid®**和**Etopophos®**);替尼泊苷(VM-26, **Vumon®**);和他弗泊苷(Tafluposide)。

[0259] SRC抑制剂:(Hebbard, L., Oncogene[癌基因], 30(3):301-12(2011))达沙替尼

(Dasatinib) (Sprycel®); 塞卡替尼 (Saracatinib) (AZD0530, CAS 379231-04-6); 博舒替尼 (Bosutinib) (SKI-606, CAS 380843-75-4); 5-[4-[2-(4-吗啉基)乙氧基]苯基]-N-(苯基甲基)-2-吡啶乙酰胺 (KX2-391, CAS 897016-82-9); 和4-(2-氯-5-甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉 (AZM475271, CAS 476159-98-5)。

[0260] 组蛋白脱乙酰酶 (HDAC) 抑制剂: (Yamaguchi, J. 等人, Cancer Sci. [癌症科学], 101 (2): 355-62 (2010)) 伏尼诺他 (Voninostat, Zolinza® (Istodax®)); 曲古抑菌素A (Treichostatin A) (TSA); Oxamflatin; 伏立诺他 (Vorinostat) (Zolinza®, 辛二酰苯胺异羟肟酸); Pyroxamide (syberoyl-3-氨基吡啶酰胺异羟肟酸); Trapoxin A (RF-1023A); Trapoxin B (RF-10238); 环[(α S, 2S)- α -氨基- η -氧代-2-环氧乙烷辛酰基-0-甲基-D-酪氨酰基-L-异白氨酰基-L-脯氨酰基] (Cy1-1); 环[(α S, 2S)- α -氨基- η -氧代-2-环氧乙烷辛酰基-0-甲基-D-酪氨酰基-L-异亮氨酰基-(2S)-2-哌啶羰基] (Cy1-2); 环[L-丙氨酰-D-丙氨酰-(2S)- η -氧代-L- α -氨基环氧乙烷辛酰基-D-脯氨酰] (HC-毒素); 环[(α S, 2S)- α -氨基- η -氧代-2-环氧乙烷辛酰基-D-苯丙氨酰基-L-亮氨酰基-(2S)-2-哌啶羰基] (WF-3161); 氯洁霉素 (Chlamydocin) ((S)-环(2-甲基丙氨酰-L-苯基丙氨酰-D-脯氨酰- η -氧代-L- α -氨基环氧乙烷辛酰基)); 组蛋白脱乙酰酶抑制剂 (Apicidin) (环(8-氧代-L-2-氨基癸酰基-1-甲氧基-L-色氨酰基-L-异亮氨酰基-D-2-哌啶羰基)); 洛米迪星 (Istodax®, FR-901228); 4-苯基丁酸酯; Spiruchostatin A; Mylproin (丙戊酸); 恩诺司他 (Entinostat) (-275, N-(2-氨基苯基)-4-[N-(吡啶-3-基-甲氧基羰基)-氨基-甲基]-苯甲酰胺); 和蒂普德新 (Depudecin) (4,5:8,9-双酞-1,2,6,7,11-五脱氧-D-苏式-D-ido-十一-1,6-二烯醇)。

[0261] 抗肿瘤抗生素: (Bai, J. 等人, Cell Prolif. [细胞增殖], 47 (3): 211-8 (2014)) 多柔比星 (Adriamycin® 和 Rubex®); 博莱霉素 (lenoxane®); 柔红霉素 (盐酸柔红霉素、道诺霉素和盐酸红比霉素、Cerubidine®); 柔红霉素脂质体 (柠檬酸柔红霉素脂质体、DaunoXome®); 米托蒽醌 (DHAD、Novantrone®); 表柔比星 (Ellence™); 伊达比星 (Idamycin®、Idamycin PFS®); 丝裂霉素 C (Mutamycin®); 格尔德霉素 (geldanamycin); 除莠霉素 (herbimycin); 近灰霉素 (ravidomycin); 以及去乙酰近灰霉素 (Desacetyl ravidomycin)。

[0262] 去甲基化剂: (Musch, T. 等人, PLoS One [公共科学图书馆综合], (5): e10726 (2010)) 5-阿扎胞苷 (Vidaza®); 和地西他滨 (Dacogen®)。

[0263] 抗雌激素: (Bhan, A. 等人, J Mol Biol. [分子生物学杂志], S0022-2836 (14) 00373-8 (2014)) 它莫西芬 (Tamoxifen (Novaldex®)); 托瑞米芬 (Toremifene) (Fareston®); 以及氟维司群 (Faslodex®)。

[0264] 用于与本发明化合物组合的特别有潜力的免疫调节剂包括以下一种或多种: 共刺激分子的激动剂或免疫检查点分子的抑制剂 (例如 PD-1、PD-L1、LAG-3、TIM-3 或 CTLA4 的一种或多种抑制剂) 或其任何组合。

[0265] 在某些实施例中, 免疫调节剂是共刺激分子的激动剂。在一个实施方式中, 所述共刺激分子的激动剂选自 OX40、CD2、CD27、CDS、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、ICOS (CD278)、4-1BB (CD137)、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3

或CD83配体(例如,激动性抗体或其抗原结合片段、或可溶性融合物)。

[0266] 在某些实施方式中,所述免疫调节剂是免疫检查点分子的抑制剂。在一个实施方式中,所述免疫调节剂是PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4和/或TGF β 的抑制剂。在一个实施方式中,免疫检查点分子的抑制剂抑制PD-1、PD-L1、LAG-3、TIM-3或CTLA4、或其任何组合。术语“抑制”或“抑制剂”包括给定分子(例如免疫检查点抑制剂)的某些参数(例如活性)的降低。例如,该术语包括抑制至少5%、10%、20%、30%、40%或更多的活性(例如PD-1或PD-L1活性)。因此,抑制不必是100%。

[0267] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,所述药物组合物包含至少一种本发明的化合物(例如,式(I)或其子式的化合物)或其药学上可接受的盐以及适于向人或动物受试者施用的药学上可接受的载体,单独地或与其他抗癌剂组合用药。

[0268] 在组合疗法中,组合物将作为组合治疗剂或作为分开的组合物配制在一起。本发明化合物和其他治疗剂可以由相同或不同的制造商制造和/或配制。由编号、通用名或商品名识别的治疗剂的结构可以取自标准纲要“默克索引(The Merck Index)”、或来自数据库(例如,国际专利(例如IMS世界出版物))的实际版本。可以与本发明化合物组合使用的其他治疗剂可以通过本领域所述的方法(如在上面引用的文献中)制备和施用。

[0269] 任选地,所述药物组合物可以包含如上所述的药学上可接受的载体。本发明的药物组合物或组合,例如,对于约50-70kg的受试者可以给与约0.5mg至1000mg的一种或多种活性成分的单位剂量。

[0270] 在另一方面,本发明提供了治疗患有细胞增殖性疾病(如癌症)的人或动物受试者的方法,所述方法包括向所述受试者单独地或与其他抗癌剂组合施用治疗有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐。在组合疗法中,本发明化合物和一种或多种其他抗癌剂可以同时、并行或依序(没有特定的时间限制)施用,其中所述施用方式在患者的体内提供这两种化合物的治疗有效水平。此外,可以将本发明的化合物和其他治疗剂一起形成组合疗法:(i)在向医师发布组合产品(例如,在包含本发明的化合物和其他治疗剂的试剂盒的情况下)之前进行;(ii)在施用前不久,由医师自己(或在医师的指导下)进行;(iii)由患者自己,例如在依序施用本发明的化合物和其他治疗剂期间进行。

[0271] 在一个实施方式中,将本发明化合物和一种或多种其他抗癌剂通常通过输注或口服以任何顺序依序施用。给药方案可以根据疾病的阶段、患者的身体健康、单个药物的安全性、单个药物的耐受性、以及施用该组合的主治医师和一个或多个执业医师熟知的其他标准而变化。本发明化合物和一种或多种其他抗癌剂可以在彼此之间的数分钟、数小时、数天或甚至数周内施用,这取决于治疗的特定周期。另外,所述周期可包括在治疗周期期间,相较于另一种药物,更频繁地施用一种药物,并且每次施用药物时的剂量不同。

[0272] 在又另一方面,本发明化合物可以与其他抗癌剂、抗过敏剂、止吐剂(或镇吐药)、镇痛药、细胞保护剂及其组合相组合。

[0273] 在一些情况下,患者在施用期间或之后可能经历对本发明化合物和/或一种或多种其他抗癌剂的过敏反应。因此,可施用抗过敏剂以最小化过敏反应的风险。合适的抗过敏剂包括皮质类固醇,如地塞米松(例如,DECADRON®)、倍氯米松(例如,BECLOVENT®)、氢化可的松(也称为可的松、氢化可的松琥珀酸钠、氢化可的松磷酸钠;例如,ALA-CORT®,氢化可的松磷酸盐,Solu-CORTEF®,HYDROCORT Acetate®和LANACORT®)、泼尼松龙(例

如, DELTA-Cortel®、ORAPRED®, PEDIAPRED®和 PRELONE®)、泼尼松(例如, DELTASONE®、LIQUIDRED®、METICORTEN®和 ORASONE®)、甲基强的松龙(也称为6-甲基强的松龙、甲基强的松龙乙酸盐、甲基强的松龙琥珀酸钠;例如, DURALONE®、MEDRALONE®、MEDROL®、M-PREDNISOL®和 SOLU-MEDROL®);抗组胺药,如苯海拉明(例如, BENADRYL®)、羟嗪、和赛庚啶;和支气管扩张剂,如 β -肾上腺素能受体激动剂、沙丁胺醇(例如, PROVENTIL®)、和特布他林(BRETHINE®)。

[0274] 在其他情况下,患者在施用本发明的化合物和/或一种或多种其他抗癌剂期间和之后可能会出现恶心。因此,可以施用镇吐药以预防恶心(上胃)和呕吐。合适的镇吐药包括阿瑞匹坦(EMEND®)、昂丹司琼(ZOFRAN®)、HCl格拉司琼(KYTRIL®)、劳拉西泮(ATIVAN®)、地塞米松(DECADRON®)、丙氯拉嗪(COMPAZINE®)、卡索匹坦(casopitant)(REZONIC®和 Zunrisa®)、及其组合。

[0275] 在其他情况下,开具用于缓解治疗期间疼痛的药物以使患者更舒适。通常使用常见的非处方镇痛药,如TYLENOL®。阿片类镇痛药如氢可酮/对乙酰氨基酚或氢可酮/醋氨酚(例如, VICODIN®)、吗啡(例如, ASTRAMORPH®或 AVINZA®)、羟考酮(例如, OXYCONTIN®或 PERCOCET®)、盐酸羟吗啡酮(OPANA®)和芬太尼(例如, DURAGESIC®)也可用于中度或重度疼痛。

[0276] 此外,细胞保护剂(如神经保护剂、基团清除剂、心脏保护剂、葱环霉素外渗中和剂、营养素等)可用作辅助疗法以保护正常细胞免受治疗毒性并限制器官毒性。合适的细胞保护剂包括氨磷汀(ETHYOL®)、谷氨酰胺、地美司钠(dimesna)(TAVOCEPT®)、美司纳(mesna)(MESNEX®)、右丙亚胺(dexrazoxane)(ZINECARD®或 TOTECT®)、扎利罗登(xaliproden)(XAPRILA®)、和甲酰四氢叶酸(也称为甲酰四氢叶酸钙、嗜橙菌(citrovorum)因子和亚叶酸)。

[0277] 在又另一方面,本发明化合物可以与已知治疗方法组合使用,例如,与激素的施用或在放射疗法。在某些情况下,本发明的化合物可以用作放射增敏剂,尤其用于治疗对放射疗法表现出差的敏感性的肿瘤。

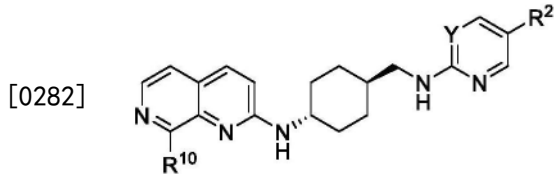
[0278] 在又另一方面,本发明提供了包含一种或多种本发明化合物和如上所述的另一种治疗剂的试剂盒。代表性试剂盒包括(a)式(I)或其子式的化合物或其药学上可接受的盐;和(b)至少一种其他治疗剂,例如,如上所示的;所述试剂盒可以进一步包含包装说明书或包含施用说明的其他标签。本发明的试剂盒可以用于不同的施用剂型,例如,口服和肠胃外施用;用于以不同的剂量间隔施用两种或更多种分开的药物组合物;或用于对单独的组合物进行滴定;其中至少一种药物组合物包含式(I)或其子式的化合物。

[0279] 用于制备本发明的化合物的方法

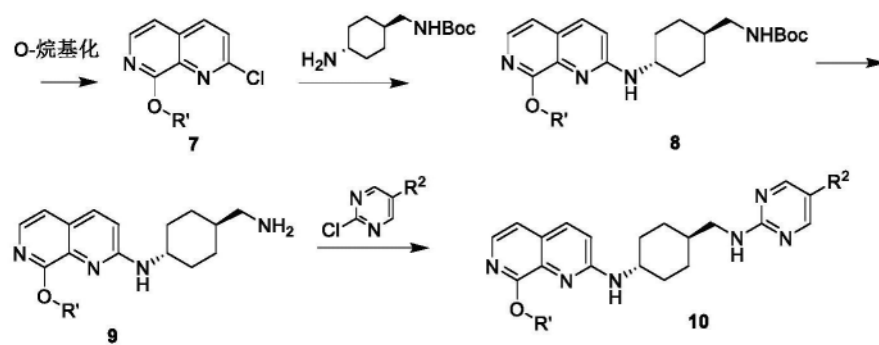
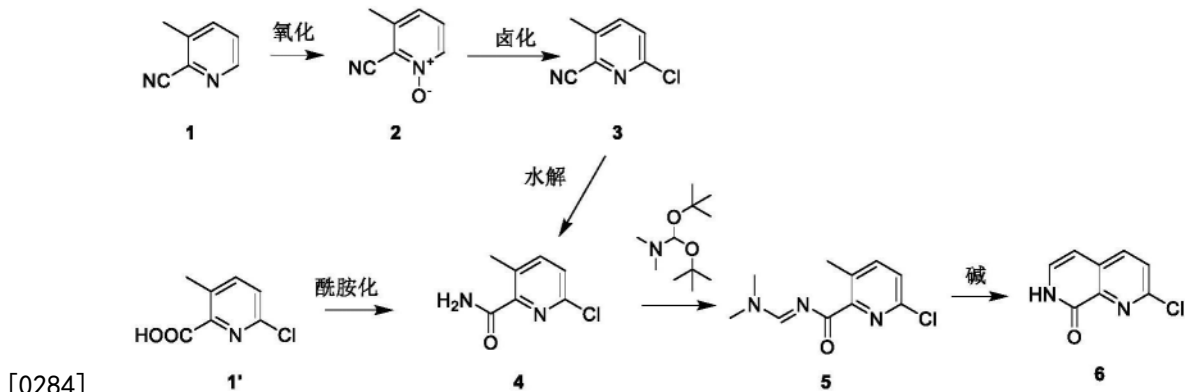
[0280] 本发明的化合物可以使用下述方法或通过有机合成领域的技术人员所理解的其它类似方法来制备。具有手性中心的式(I)化合物能够通过使用基本上光学纯的起始原料或通过分离色谱法、重结晶法或本领域熟知的其他分离技术来制备成基本上光学纯的形式。

[0281] 方案1-8描述了制备本发明化合物的可行路径,所述化合物包括式(I-3)的化合

物:

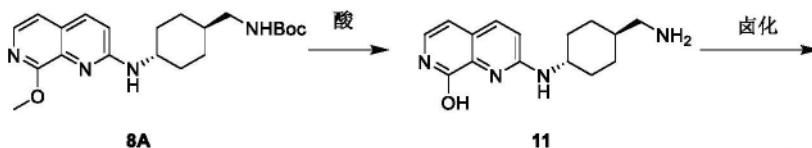


[0283] 具有手性中心的式 (I) 化合物能够通过使用基本上光学纯的起始材料或通过分离色谱法、重结晶法或通过本领域熟知的其他分离技术来制备成基本上光学纯的形式。对于更详细的描述,参见以下实施例部分。

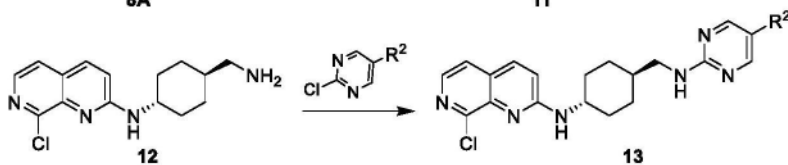


[0285] 方案1

[0286] 如方案1所述,2-氰基-3-甲基吡啶1被m-CPBA氧化生成对应的吡啶-N-氧化物2,将其用POCl₃处理得到氯-吡啶3。随后水解提供吡啶酰胺4,所述吡啶酰胺4也可以由吡啶甲酸1'直接酰胺化制备。用1,1-二-叔-丁氧基-N,N-二甲基甲胺处理4得到化合物5,然后用t-BuOK处理得到环化化合物6。随后用合适的试剂进行O-烷基化生成7,将所述7与叔-丁基((1,4-反式)-4-氨基环己基)甲基)氨基甲酸酯反应得到Boc-保护的胺8。去除保护基的胺(9)与适当取代的2-氯嘧啶通过置换反应得到化合物10。

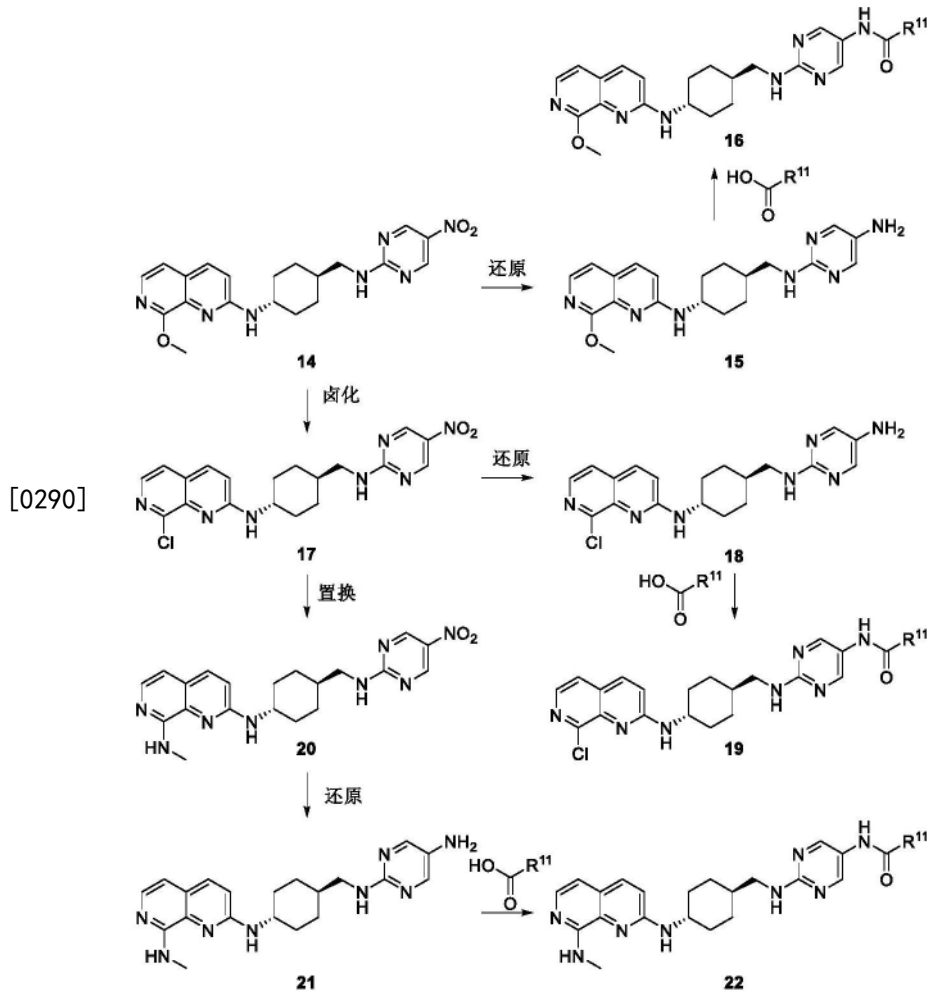


[0287]



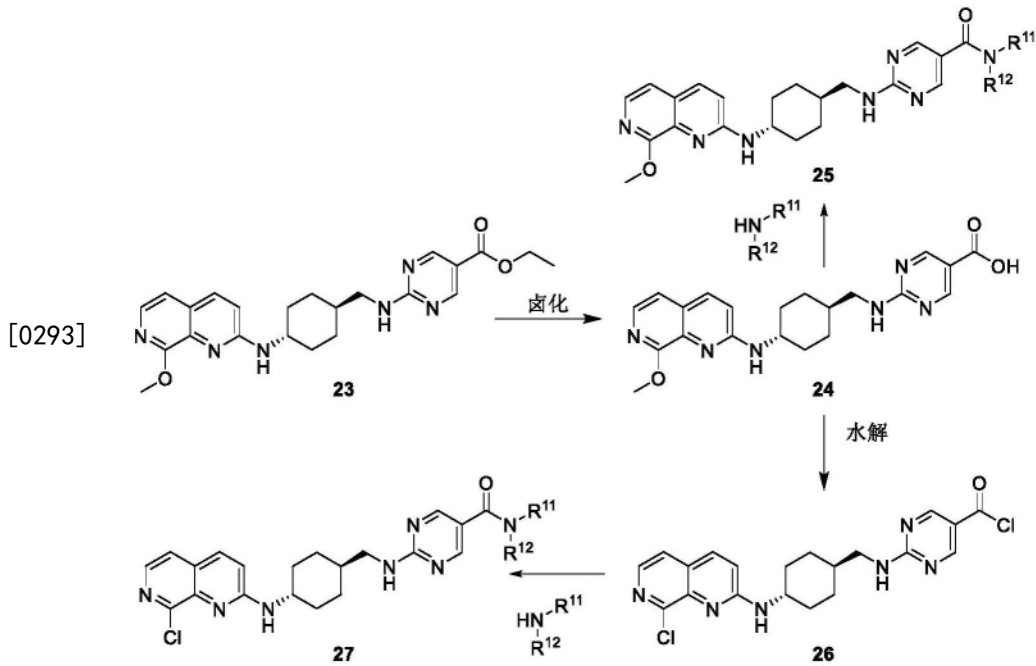
[0288] 方案2

[0289] 如方案2所述述,用浓缩HCl去除8A(其中化合物8的R' 是甲基)中的O-甲基和NH-Boc基团得到胺11,所述胺11用POCl₃处理生成氯-胺12。与适当取代的2-氯嘧啶通过置换反应得到化合物13。



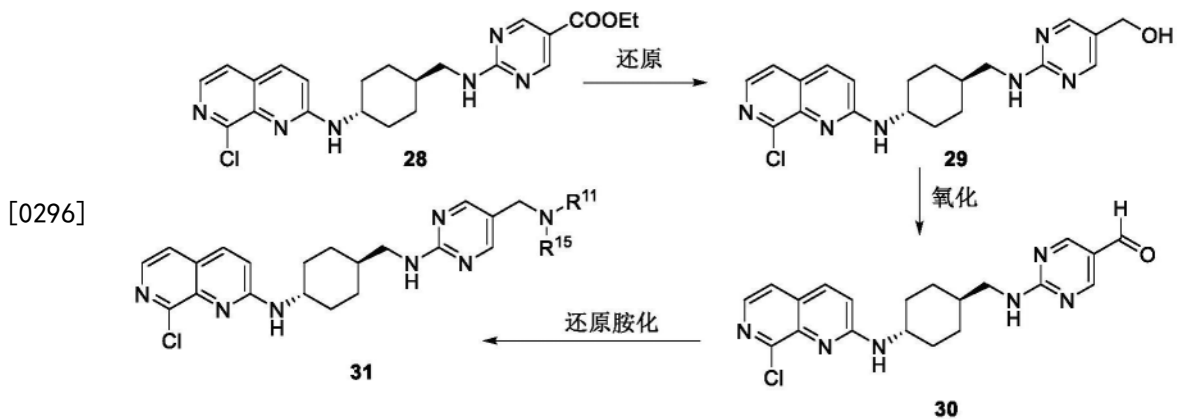
[0291] 方案3

[0292] 如方案3所述述,硝基中间体14(如方案1中制备,其中R' 是甲基,以及R²是NO₂)与POCl₃反应得到氯-氮杂喹啉17,所述氯-氮杂喹啉用NH₂CH₃处理得到置换产物20。随后用钨/炭上的氢或用NaBH₄和NiCl₂水合物还原中间体14、17以及20的硝基基团得到对应的胺15、18以及21,与合适的试剂反应以得到对应的产物16、19以及22。



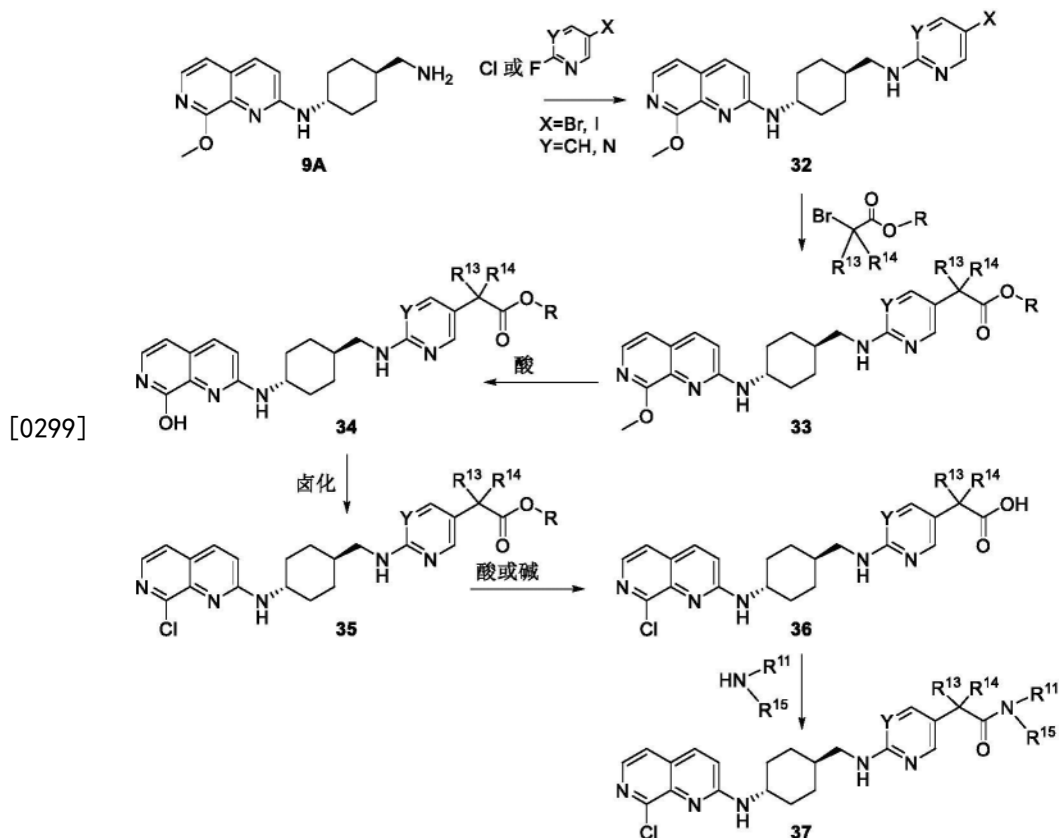
[0294] 方案4

[0295] 如方案4所述,将乙酯23(如方案1中制备,其中 R^1 是甲基以及 R^2 是 $-\text{C}(=\text{O})\text{OEt}$)用 KOH 水解得到酸24,将所述酸24用合适的胺或 POCl_3 处理分别得到化合物25和酰氯26。随后酰氯26与合适的胺反应得到化合物27。



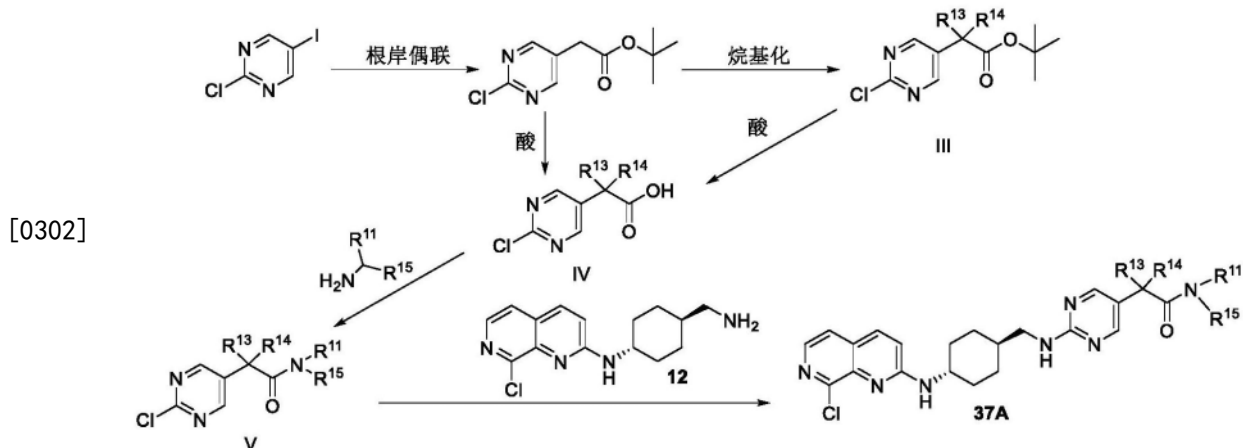
[0297] 方案5

[0298] 如方案5所述,将乙酯28(如方案2中制备,其中 R^2 是 $-\text{C}(=\text{O})\text{OEt}$)用 DIBAL-H 还原得到醇29,将所述醇29用 MnO_2 氧化为醛30。随后与合适的胺进行还原胺化生成化合物31。



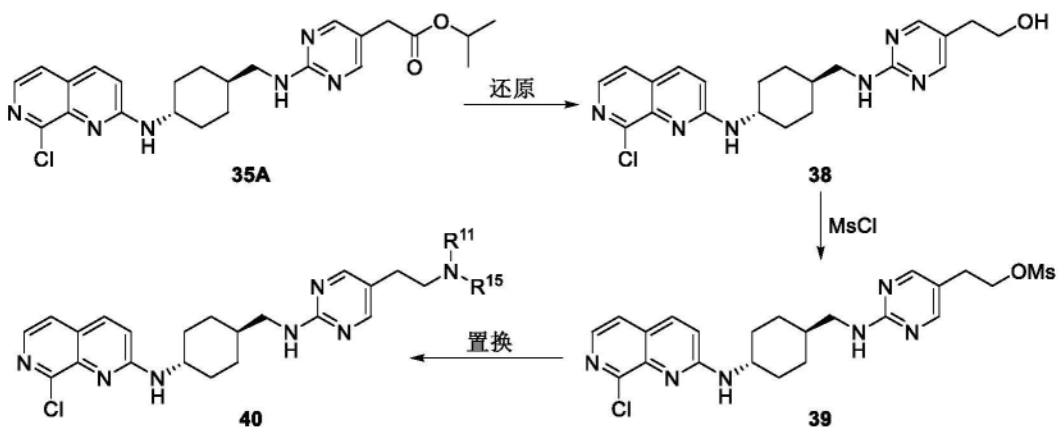
[0300] 方案6

[0301] 如方案6所述,将胺9A(由方案1制备,其中R'是甲基)与合适的吡啶或嘧啶氟化物/氯化物反应得到对应的溴或碘中间体32。随后与合适的溴化物偶联得到酯33,将所述酯33用浓缩HCl脱甲基化得到羟基氮杂喹啉34。用POCl₃处理34后,所得氯氮杂喹啉35在酸性或碱性条件下转化为酸36。将酰胺与合适的胺偶联生成化合物37。



[0303] 方案7

[0304] 如方案7所述,将2-氯-5-碘嘧啶与对应的溴乙酸酯进行根岸(Negishi)偶联,生成叔-丁基2-(2-氯嘧啶-5-基)乙酸酯。随后将叔-丁基2-(2-氯嘧啶-5-基)乙酸酯进行烷基化产生III。用酯II(或III)处理酸得到酸IV。化合物37A的制备是通过酰胺与酸IV偶联生成V,随后通过氯与胺12进行置换反应来完成。



[0305]

[0306] 方案8

[0307] 如方案7所述,将酯35A(由方案6制备,其中R是异丙基,并且R¹³和R¹⁴是一个H)用DIBAL-H还原生成对应的醇38。随后与合适的胺进行甲磺酰化以及置换反应,得到化合物40。

[0308] 实施例

[0309] 温度以摄氏度表示。终产物、中间体和起始材料的结构通过标准分析方法(例如,微量分析和光谱表征(例如,MS、IR、NMR))确认。所使用的缩写是本领域常规的缩写。

[0310] 用于合成本发明的化合物的所有起始材料、结构单元、试剂、酸、碱、脱水剂、溶剂和催化剂是可商购获得的或可通过本领域技术人员已知的有机合成方法生产(Houben-Weyl第4版1952,Methods of Organic Synthesis[有机合成方法],Thieme[蒂梅出版社],第21卷)。除非另有说明,否则起始材料通常可从商业来源获得。

[0311] 通过正相或反相色谱法进行中间体和终产物的纯化。除非另外指示,使用预填充SiO₂的色谱柱,用己烷和乙酸乙酯或DCM和MeOH的梯度洗脱来进行正相色谱法。使用C18柱、用UV 214nm和254nm或制备型LC-检测器、用溶剂A(含0.1%TFA的水)和溶剂B(含0.1%TFA的乙腈)的梯度或用溶剂A(含0.05%TFA的水)和溶剂B(含0.05%TFA的乙腈)的梯度或用溶剂A(含0.05%氨的水)和溶剂B(含0.05%氨的乙腈)的梯度洗脱来进行反相制备HPLC。

[0312] 用布鲁克傅立叶(Bruker Fourier)变换光谱仪在如下频率下操作获得核磁共振(NMR)光谱:¹H NMR:400MHz(布鲁克)。¹³C NMR:100MHz(布鲁克)。光谱数据按以下格式报告:化学位移(多重性,氢的数目)。化学位移在四甲基硅烷内标(δ 单位,四甲基硅烷=0ppm)的低场中以ppm指定和/或参考溶剂峰,在¹H NMR光谱中,在2.49ppm处出现CD₃SOCD₃峰,在3.30ppm处出现CD₃OD峰,在1.94ppm处出现CD₃CN峰,以及在7.24ppm处出现CDCl₃峰。

[0313] 以下实施例仅是说明本发明并且不限制另外要求保护的本发明的范围。此外,本发明的化合物可以通过本领域技术人员已知的有机合成方法生产,如以下实施例所示。需要时,根据标准惯例,使用常规保护基来保护反应性官能团,例如,参见T.W.Greene和P.G.M.Wuts的“Protecting Groups in Organic Synthesis[有机合成中的保护基]”,约翰·威利父子出版公司,1991。

[0314] 本文提供的化合物名称通过ChemDraw Ultra(版本14.0)(CambridgeSoft®)获得。

[0315] 缩写

[0316] 本文所用的缩写定义如下:“1x”表示一次,“2x”表示两次,“3x”表示三次,“C”表

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

[0317] 下文使用的缩写具有的对应含义:

[0318]

AcOH	乙酸
BINAP	2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘
Boc	叔丁氧基羰基
Boc ₂ O	二碳酸二叔丁酯
Bu	丁基
CDI	二(1H-咪唑-1-基)甲酮
(COCl) ₂	草酰氯
CSA	((1S,4R)-7,7-二甲基-2-氧代双环[2.2.1]庚-1-基)甲磺酸
Cs ₂ CO ₃	无水碳酸铯
CHCl ₃	氯仿
CH ₃ CN/MeCN	乙腈
DAST	二乙基氨基三氟化硫
DCE	二氯乙烷
DCM/CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
DEA	二乙胺
DIBL-H	氢化二异丁基铝
DIEA/DIPEA	<i>N</i> -乙基- <i>N</i> -异丙基-2-胺
DMF	二甲基甲酰胺
DMFDMA	1,1-二甲氧基- <i>N,N</i> -二甲基甲胺
DMSO	二甲亚砜
DPPA	二苯基磷酰基叠氮化合物
EA/EtOAc	乙酸乙酯
Et	乙基
EtOH	乙醇
H ₂	氢
HATU	2-(7-氮杂-1 <i>H</i> -苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟甲酸酯
HCl	盐酸
(HCHO) _n	多聚甲醛
HPLC	高效液相色谱法
H ₂ O	水
<i>i</i> -Pr	异丙基
KOH	氢氧化钾
K ₂ CO ₃	碳酸钾
LC-MS	液相色谱-质谱
LiAlH ₄	氢化铝锂
LiOH	氢氧化锂
<i>m</i> -CPBA	3-氯过氧苯甲酸

[0319]

Me	甲基
mL	毫升
MeOH	甲醇
MeNH ₂	甲胺
MnO ₂	二氧化锰
N ₂	氮气
NaBH ₄	硼氢化钠
NaBH ₃ CN	氰基硼氢化钠
NaB(OAc) ₃ H	三乙酰氧基硼氢化钠
Na ₂ CO ₃	碳酸钠
NaHCO ₃	碳酸氢钠
NaOH	氢氧化钠
Na ₂ SO ₄	硫酸钠
NH ₃ ·H ₂ O/NH ₄ OH	氨
NH ₄ HCO ₃	碳酸氢铵
NiCl ₂ ·6H ₂ O	六水合氯化镍
Pd/C	钯活性碳
Ph	苯基
PPh ₃	三苯基磷
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
Pd(PPh ₃) ₄ / tetrakis	四(三苯基膦)钯(0)
Pd ₂ dba ₃	三(二亚苄基丙酮)二钯
POCl ₃	三氯化磷酰
SeO ₂	二氧化硒
SiO ₂	二氧化硅
SOCl ₂	氯化亚砷
<i>t</i> -Bu/Bu ^t	叔-丁基
<i>t</i> -BuOK	叔丁醇钾
<i>t</i> -BuONa	叔丁醇钠
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
TMSCl	三甲基氯硅烷
X-phos	2-(二环己基磷基)-2',4',6'-三异丙基联苯
Zn(CN) ₂	氰化锌

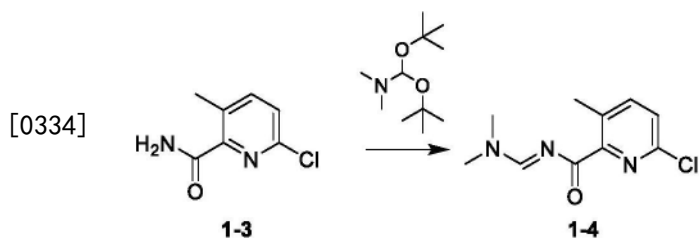
[0320] 实施例1

[0321] N²-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)嘧啶-2,5-二胺(C1)

[0322] 步骤1:2-氰基-3-甲基吡啶1-氧化物(1-1)

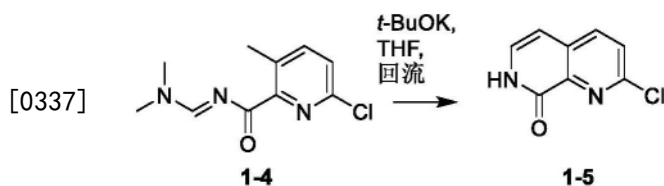
2.59(s, 3H)。MS: $[M+H]^+ = 171.0$ 。

[0333] 步骤4: (E)-6-氯-N-((二甲基氨基)亚甲基)-3-甲基吡啶酰胺 (1-4)



[0335] 在 N_2 下向(1-3) (2.0g, 11.7mmol, 1.0当量)的THF (400mL) 溶液中添加1,1-二-叔丁氧基-N,N-二甲基甲胺 (20mL)。然后将混合物在85℃下搅拌0.5小时。将所得溶液不经进一步纯化即用于下一步骤。MS: $[M+H]^+ = 225.9$ 。

[0336] 步骤5: 2-氯-1,7-萘啶-8(7H)-酮 (1-5)



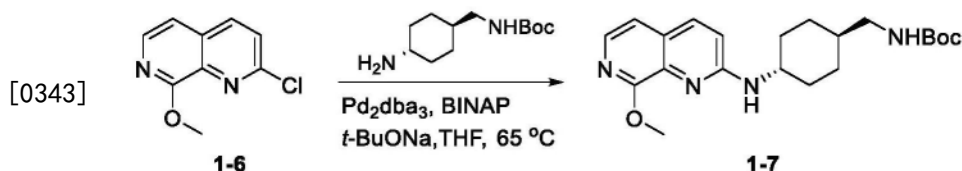
[0338] 向上述(1-4)的溶液中添加t-BuOK (THF中1.5M, 11.5mL, 17.5mmol, 1.5当量)。将混合物在80℃下搅拌15分钟。将溶剂去除并且添加冰块,然后将混合物用1N HCl调节至pH 7至8,用 CH_2Cl_2/CH_3OH (5/1, 300mL) 萃取四次。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且浓缩。将残余物用石油醚和EtOAc研磨,然后过滤得到2-氯-1,7-萘啶-8(7H)-酮 (1-5)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ ppm 11.74 (br s, 1H), 8.21 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 6.59 (d, $J=6.8$ Hz, 1H)。MS: $[M+H]^+ = 181.1$ 。

[0339] 步骤6: 2-氯-8-甲氧基-1,7-萘啶 (1-6)



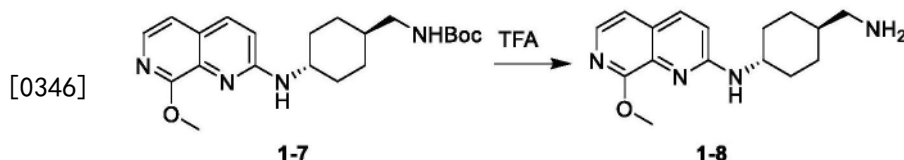
[0341] 向(1-5) (1.2g, 6.6mmol, 1.0当量)的 CH_2Cl_2 (120mL) 溶液中添加三甲基氧鎓四氟硼酸盐 (1.97g, 13.3mmol, 2.0当量)。将混合物在65℃下搅拌12小时。向混合物中添加1N NaOH (40mL)。搅拌20分钟后,将混合物用 CH_2Cl_2 (200mL) 萃取三次。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且浓缩。将粗产物通过柱色谱法 (石油醚/EtOAc, 从8/1至5/1) 纯化得到2-氯-8-甲氧基-1,7-萘啶 (1-6)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.11 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.20 (s, 3H)。MS: $[M+H]^+ = 194.8$ 。

[0342] 步骤7: 叔-丁基(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸酯 (1-7)



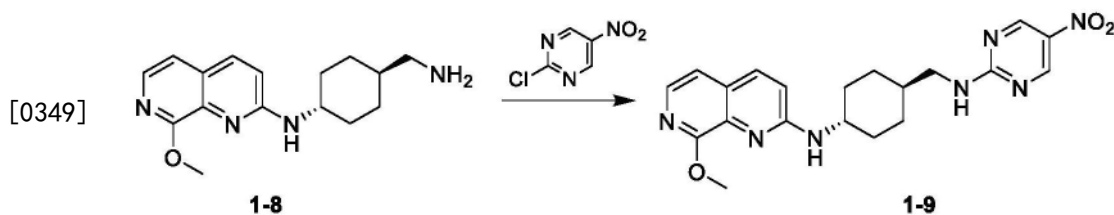
[0344] 向(1-6) (650mg, 3.35mmol, 1.0当量)和叔-丁基(((1,4-反式)-4-氨基环己基)甲基)氨基甲酸酯(993mg, 4.36mmol, 1.3当量)的无水THF (50mL) 溶液中添加BINAP (625mg, 1.0mmol, 0.3当量)、Pd₂(dba)₃ (306mg, 0.34mmol, 0.1当量)以及t-BuONa (322mg, 3.35mmol, 1.0当量), 并且将混合物在65 °C下搅拌1.5小时。将混合物过滤, 向滤液中添加H₂O (30mL) 并且用EtOAc (50mL) 萃取两次。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且浓缩得到粗产物, 通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc, 从4/1至3/1)纯化得到叔-丁基(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸酯(1-7)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δppm 7.79-7.75 (m, 2H), 7.01 (d, J=5.6Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.07 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.62 (br s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.61-3.54 (m, 1H), 3.00 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.16-2.13 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.51-1.39 (m, 10H), 1.25-1.08 (m, 4H)。MS: [M+H]⁺=387.2。

[0345] 步骤8: N-((1,4-反式)-4-(氨基甲基)环己基)-8-甲氧基-1,7-萘啶-2-胺(1-8)



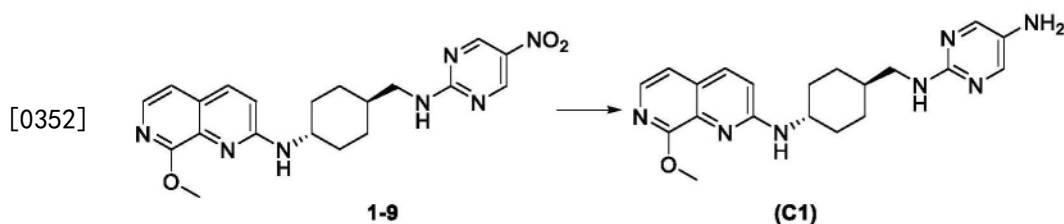
[0347] 向(1-7) (320mg, 0.83mmol, 1.0当量)的CH₂Cl₂ (5mL) 溶液中添加TFA (1mL) 并且将混合物在25 °C下搅拌1.5小时。将混合物浓缩得到粗N-((1,4-反式)-4-(氨基甲基)环己基)-8-甲氧基-1,7-萘啶-2-胺(1-8), 其不经进一步纯化即可使用。MS: [M+H]⁺=286.9。

[0348] 步骤9: 8-甲氧基-N-((1,4-反式)-4-(((5-硝基嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-1,7-萘啶-2-胺(1-9)



[0350] 向(1-8) (230mg, 0.8mmol, 1.0当量)的乙腈 (2mL) 和THF (2mL) 溶液中添加2-氯-5-硝基嘧啶 (154mg, 0.96mmol, 1.20当量) 和DIPEA (310mg, 2.4mmol, 5.0当量), 并且将混合物在室温下搅拌0.5小时。将混合物浓缩得到粗产物, 通过硅胶柱色谱法(CH₂Cl₂/CH₃OH=30/1)纯化得到8-甲氧基-N-((1,4-反式)-4-(((5-硝基嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-1,7-萘啶-2-胺(1-9)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δppm 9.11 (d, J=3.2Hz, 1H), 9.03 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.83-7.79 (m, 2H), 7.03 (d, J=5.6Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.07 (t, J=6.0Hz, 1H), 5.05 (br s, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.76-3.58 (m, 1H), 3.46 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.21-2.18 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 1H), 1.28-1.20 (m, 4H)。MS: [M+H]⁺=410.1。

[0351] 步骤10: N²-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)嘧啶-2,5-二胺(1)

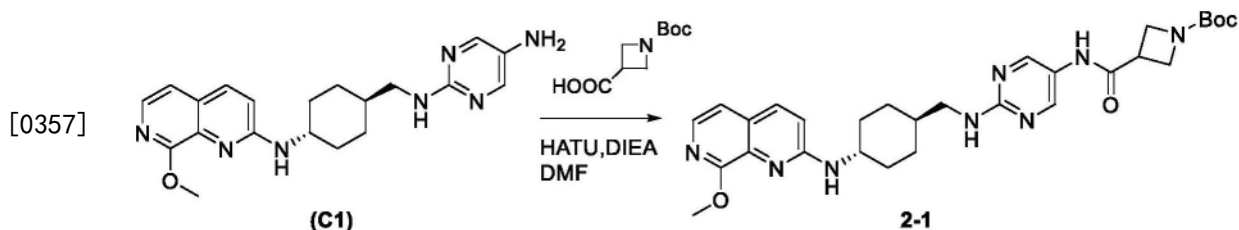


[0353] 向(1-9) (230mg, 0.56mmol, 1.0当量)的CH₃OH (15mL)和EtOAc (15mL)溶液中添加Pd/C (10%, 40mg)。将悬浮液在真空下脱气并用H₂吹扫几次。将混合物在H₂气球下以20℃搅拌3小时。将反应混合物过滤并将滤液在减压下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC (柱子: Phenomenex Gemini C18 200mm x 25mm x 5um, 梯度: 20% - 50% B (A=0.5% NH₄OH的水, B=乙腈)) 纯化得到N²-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)嘧啶-2,5-二胺 (C1)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm 7.79 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.09 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.25 (t, J=6.0Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (br s, 1H), 3.06 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.03-2.00 (m, 2H), 1.82-1.79 (m, 2H), 1.52 (br s, 1H), 1.21-1.00 (m, 4H)。MS: [M+H]⁺=380.2。

[0354] 实施例2

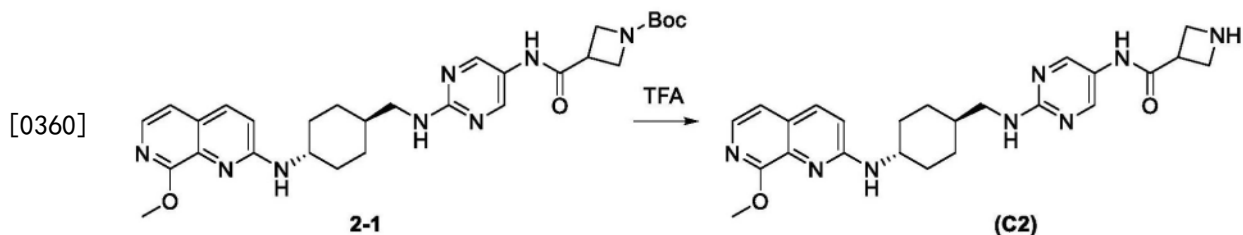
[0355] N-(2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺 (C2)

[0356] 步骤1: 叔-丁基3-((2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸酯 (2-1)



[0358] 向化合物 (C1) (200mg, 0.53mmol, 1.0当量)的DMF (5mL)溶液中添加DIEA (204mg, 1.58mmol, 3.0当量)、HATU (603mg, 1.58mmol, 3.0当量)、以及1-(叔-丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-甲酸 (106mg, 0.53mmol, 1.0当量)。将混合物在22℃下搅拌1.0小时。向混合物中添加EtOAc (50mL)并且用盐水 (20mL)洗涤两次。将有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩。将粗产物通过柱色谱法 (CH₂Cl₂/CH₃OH, 从50/1至20/1) 纯化得到叔-丁基3-((2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸酯 (2-1)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δppm 8.41 (s, 2H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.40 (br s, 1H), 7.06 (d, J=5.6Hz, 1H), 6.94 (d, J=9.2Hz, 1H), 5.57 (br s, 1H), 4.18-4.10 (m, 7H), 3.63 (br s, 1H), 3.41-3.33 (m, 1H), 3.28 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.15-2.12 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.30-1.10 (m, 4H)。MS: [M+H]⁺=563.3。

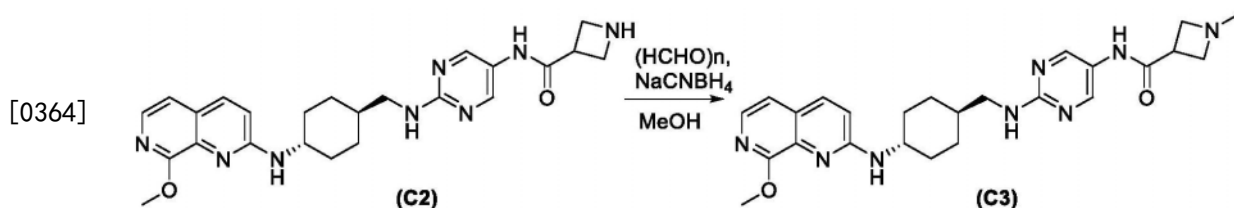
[0359] 步骤2: N-(2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺 (C2)



[0361] 向(2-1) (250mg, 0.44mmol, 1.0当量)的 CH_2Cl_2 (6.0mL)溶液中添加TFA(1mL),并且将反应混合物在22℃下搅拌1.0小时。将混合物浓缩得到粗产物(200mg)。将粗产物(100mg)通过制备型HPLC(柱子:Phenomenex Gemini C18 250mm x 21.2mm x 5 μm ,梯度:20%-50% B(A=水,B=乙腈),流速:25mL/min)纯化得到N-(2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺(2)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6): δ ppm 9.62(s, 1H), 8.39(s, 2H), 7.79(d, J=9.2Hz, 1H), 7.68(d, J=5.6Hz, 1H), 7.15-7.08(m, 2H), 7.05(d, J=8.0Hz, 1H), 6.90(d, J=8.8Hz, 1H), 3.95(s, 3H), 3.88(br s, 1H), 3.73-3.71(m, 1H), 3.59-3.44(m, 4H), 3.14(t, J=6.4Hz, 2H), 2.06-1.98(m, 2H), 1.86-1.76(m, 2H), 1.54(br s, 1H), 1.24-1.01(m, 4H)。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=463.2$ 。

[0362] 实施例3

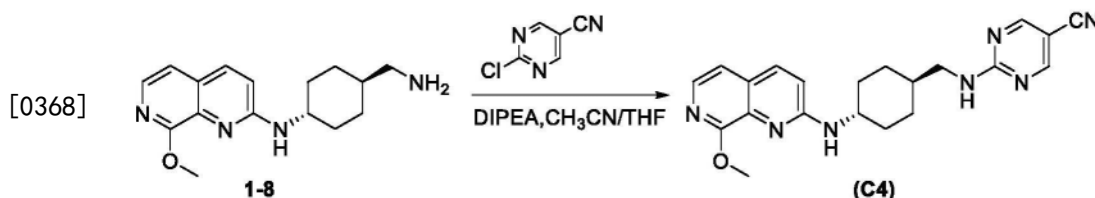
[0363] N-(2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1-甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺(C3)



[0365] 将化合物(C2) (100mg, 0.22mmol, 1.0当量)的 CH_3OH (3.0mL)溶液用DIPEA碱化至pH 7至8,然后添加 NaBH_3CN (42mg, 0.66mmol, 3.0当量)和 $(\text{HCHO})_n$ (32mg, 1.08mmol, 5.0当量)。将反应混合物在25℃下搅拌40分钟。将混合物用水(20mL)淬灭,并且用 CH_2Cl_2 (50mL)萃取两次。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗产物通过制备型HPLC(柱子:Phenomenex Gemini C18 250mm x 21.2mm x 5 μm ,梯度:20%-40% B(A=水,B=乙腈),流速:25mL/min)纯化得到N-(2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1-甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺(C3)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6): δ ppm 9.65(s, 1H), 8.39(s, 2H), 7.79(d, J=9.2Hz, 1H), 7.69(d, J=5.6Hz, 1H), 7.12-7.08(m, 2H), 7.05(d, J=7.6Hz, 1H), 6.90(d, J=9.2Hz, 1H), 3.95(s, 3H), 3.86(br s, 1H), 3.40(t, J=6.8Hz, 2H), 3.27-3.21(m, 1H), 3.16-3.10(m, 4H), 2.18(s, 3H), 2.04-2.01(m, 2H), 1.93-1.79(m, 2H), 1.55(br s, 1H), 1.22-1.03(m, 4H)。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=477.3$ 。

[0366] 实施例4

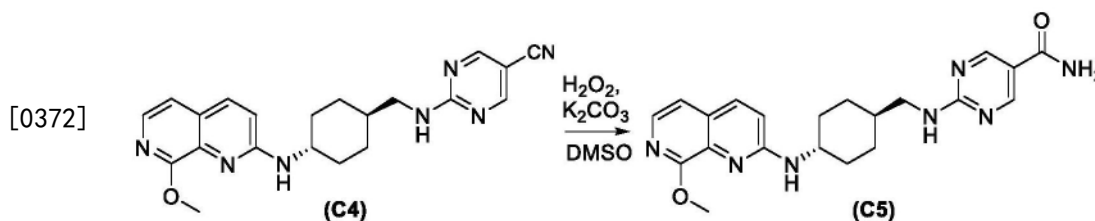
[0367] 2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈(C4)



[0369] 使用与实施例1步骤9类似的方法,通过用2-氯嘧啶-5-甲腈替换2-氯-5-硝基嘧啶来制备标题化合物,并且将产物通过制备型HPLC(柱子:Phenomenex Gemini C18 200mm x 25mm x 5 μ m,梯度:33%-63%B(A=水,B=乙腈))纯化得到2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈(C4)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ ppm 8.71(d,J=3.2Hz,1H),8.63(d,J=3.2Hz,1H),8.41(t,J=6.0Hz,1H),7.79(d,J=9.2Hz,1H),7.68(d,J=5.2Hz,1H),7.09(d,J=5.6Hz,1H),7.05(d,J=8.0Hz,1H),6.90(d,J=9.2Hz,1H),3.94(s,3H),3.87(br s,1H),3.23(t,J=6.4Hz,2H),2.04-2.01(m,2H),1.81-1.77(m,2H),1.58(br s,1H),1.23-1.05(m,4H)。MS:[M+H]⁺=390.1。

[0370] 实施例5

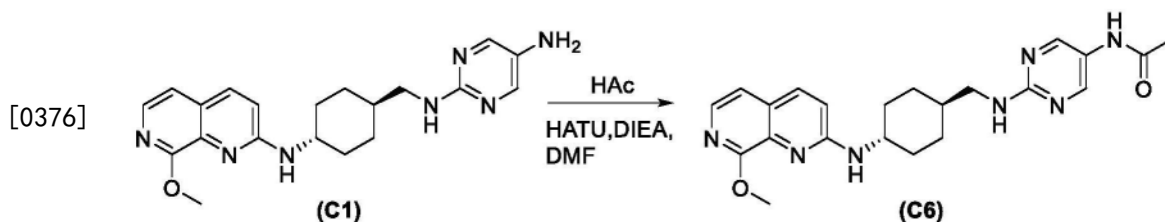
[0371] 2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺(C5)



[0373] 向化合物(C4)(60mg,0.15mmol,1.0当量)的DMSO(3mL)溶液中添加K₂CO₃(64mg,0.46mmol,3.0当量)和水(0.5mL)。在0℃下将H₂O₂(30%水溶液,52mg,0.46mmol,3.0当量)逐滴添加至混合物中。将混合物在30℃下搅拌0.5小时。将反应混合物添加至EtOAc(50mL)中,并且用盐水(20mL)洗涤两次,经无水硫酸钠干燥以及浓缩。将粗产物通过制备型HPLC(柱子:Phenomenex Gemini C18 200mm x25mm x 5 μ m,梯度:11%-48%B(A=水,B=乙腈))纯化得到2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺(C5)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ ppm 8.73(s,1H),8.69(s,1H),7.85(t,J=6.0Hz,1H),7.80(d,J=8.8Hz,1H),7.69(d,J=5.6Hz,1H),7.23(br s,1H),7.10(d,J=5.2Hz,1H),7.06(d,J=8.0Hz,1H),6.91(d,J=8.8Hz,1H),3.96(s,3H),3.89(br s,1H),3.24(t,J=6.4Hz,2H),2.05-2.02(m,2H),1.83-1.80(m,2H),1.58(br s,1H),1.23-1.06(m,4H)。MS:[M+H]⁺=408.2。

[0374] 实施例6

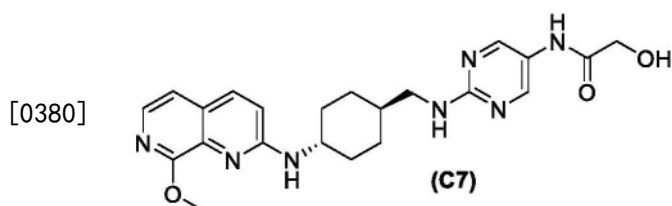
[0375] N-(2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙酰胺(C6)



[0377] 使用与实施例2步骤1类似的方法,通过用乙酸替换1-(叔-丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-甲酸来制备标题化合物,并且将产物通过制备型HPLC(柱子:Phenomenex Gemini C18 200mm x 25mm x 5 μ m,梯度:19%-49%B(A=水,B=乙腈))纯化得到N-(2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙酰胺(C6)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9.73 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 7.78 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.68 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.12-7.04 (m, 3H), 6.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (br s, 1H), 3.14 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.03-2.00 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.82-1.79 (m, 2H), 1.55 (br s, 1H), 1.21-1.02 (m, 4H)。MS: [M+H]⁺=422.2。

[0378] 实施例7

[0379] 2-羟基-N-(2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙酰胺(C7)

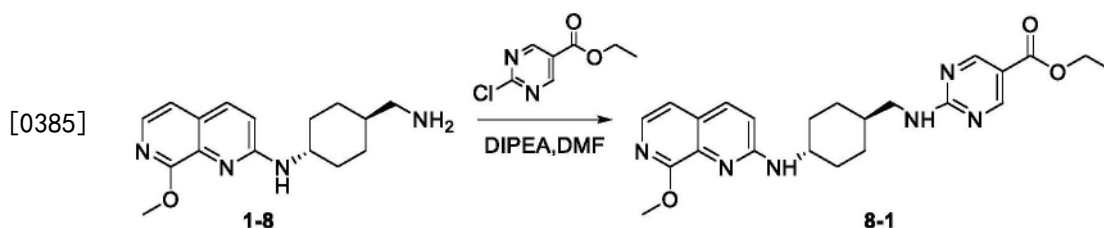


[0381] 使用与实施例2步骤1类似的方法制备标题化合物,用2-羟基乙酸替换1-(叔-丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-甲酸。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9.59 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 7.79 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.68 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.13 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.09 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.75 (t, J=6.0Hz, 1H), 3.97 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (br s, 1H), 3.14 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.03-2.01 (m, 2H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.55 (br s, 1H), 1.22-1.03 (m, 4H)。MS: [M+H]⁺=438.2。

[0382] 实施例8

[0383] (2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)(哌嗪-1-基)甲酮(C8)

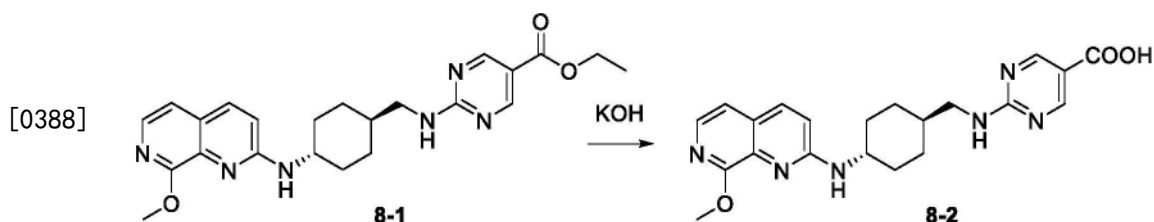
[0384] 步骤1:乙基2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲酸酯(8-1)



[0386] 向(1-8) (2.2g, 7.7mmol, 1.0当量)的DMF (30mL)溶液中添加乙基2-氯嘧啶-5-甲酸酯(1.6g, 8.4mmol, 1.1当量)和DIPEA (4.9g, 38.5mmol, 5.0当量),并且将混合物在100℃下

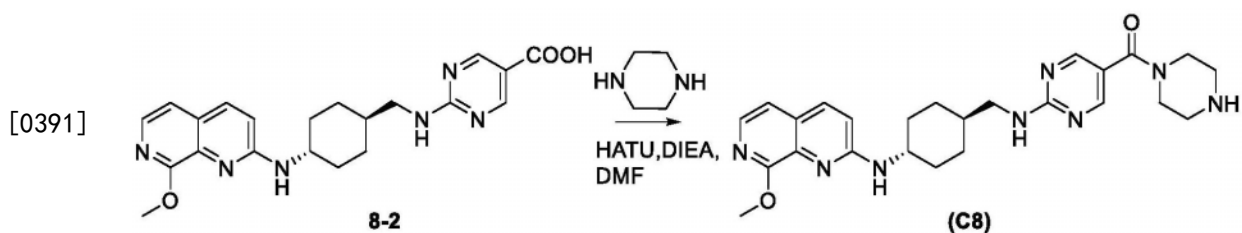
搅拌2.5小时。向混合物中添加EtOAc(100mL),并用盐水(30mL)洗涤三次,经无水Na₂SO₄干燥并且浓缩。将粗产物通过柱色谱法(石油醚/EtOAc,从2/1至1/1)纯化得到乙基2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲酸酯(8-1)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δppm 8.87(s,1H),8.78(s,1H),7.80-7.76(m,2H),7.01(d,J=5.6Hz,1H),6.82(d,J=9.2Hz,1H),5.81(br s,1H),5.07(d,J=7.6Hz,1H),4.33(q,J=6.8Hz,1H),4.13(s,3H),3.62(br s,1H),3.40(t,J=6.4Hz,2H),2.18-2.16(m,2H),1.92-1.90(m,2H),1.65(br s,1H),1.36(t,J=6.8Hz,3H),1.24-1.20(m,4H)。MS:[M+H]⁺=437.2。

[0387] 步骤2:2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲酸(8-2)



[0389] 向(8-1)(2.2g,5.0mmol,1.0当量)的MeOH(20mL)溶液中添加H₂O(4mL)和KOH(1.12g,20mmol,4.0当量),将反应混合物在50℃下搅拌2.5小时。将混合物浓缩并用1N HCl调节至pH 5至6。将形成的沉淀物通过过滤收集,得到2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲酸(8-2)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 12.72(br s,1H),8.73(d,J=2.8Hz,1H),8.66(d,J=3.2Hz,1H),8.13(t,J=6.0Hz,1H),7.79(d,J=9.2Hz,1H),7.68(d,J=5.2Hz,1H),7.10-7.06(m,2H),6.90(d,J=9.2Hz,1H),3.94(s,3H),3.88(br s,1H),3.24(t,J=6.4Hz,2H),2.04-2.01(m,2H),1.82-1.79(m,2H),1.59(br s,1H),1.20-1.08(m,4H)。

[0390] 步骤3:2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)(哌嗪-1-基)甲酮(C8)

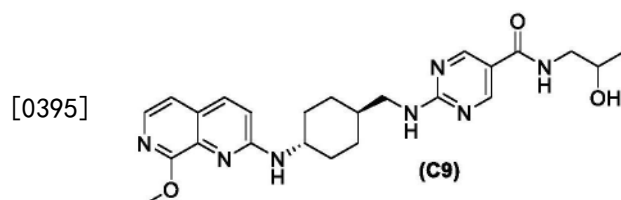


[0392] 向化合物(8-2)(2.5g,6.1mmol,1.0当量)的DMF(20mL)溶液中添加哌嗪(10g,123mmol,20.0当量)、DIEA(2.4g,18.3mmol,3.0当量)以及HATU(7.0g,18.3mmol,3.0当量)。将混合物在15℃下搅拌0.5小时。将混合物用H₂O(50ml)淬灭并且用EtOAc(100mL*4)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且浓缩。将残余物通过柱色谱法(CH₂Cl₂/CH₃OH=50/1)纯化得到粗产物,将其用石油醚/EtOAc(5/1,100mL)研磨,过滤并且干燥得到2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)(哌嗪-1-基)甲酮(C8)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 8.36(s,1H),8.32(s,1H),7.79(d,J=8.8Hz,1H),7.75(t,J=6.0Hz,1H),7.68(d,J=5.6Hz,1H),7.09(d,J=5.6Hz,1H),7.06(d,J=7.6Hz,1H),6.90(d,J=9.2Hz,1H),3.95(s,3H),3.88(br s,1H),3.49-3.40(m,4H),3.20(t,J=6.4Hz,2H),2.72-2.66(m,4H),2.04-2.01(m,2H),1.83-1.80(m,2H),1.58(br s,

1H), 1.22-1.04(m, 4H)。MS: $[M+H]^+ = 477.3$ 。

[0393] 实施例9

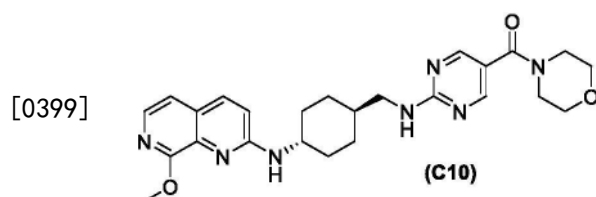
[0394] N-(2-羟丙基)-2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺(C9)



[0396] 通过使用与实施例8类似的方法,用1-氨基丙-2-醇替换哌嗪来制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.24 (t, J=5.6Hz, 1H), 7.83-7.77 (m, 2H), 7.68 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.09 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.90 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.74 (d, J=4.8Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (br s, 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.23 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.19-3.11 (m, 2H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.58 (br s, 1H), 1.19-1.08 (m, 4H), 1.05 (d, J=6.4Hz, 3H)。MS: $[M+H]^+ = 466.2$ 。

[0397] 实施例10

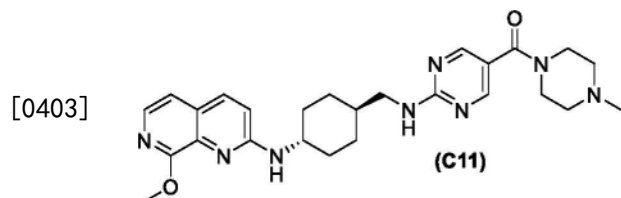
[0398] (2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)(吗啉)甲酮(C10)



[0400] 通过使用与实施例8类似的方法,用吗啉替换哌嗪来制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 8.40 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.81-7.77 (m, 2H), 7.68 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.09 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (br s, 1H), 3.68-3.58 (m, 4H), 3.58-3.49 (m, 4H), 3.21 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.04-2.02 (m, 2H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.58 (br s, 1H), 1.22-1.05 (m, 4H)。MS: $[M+H]^+ = 478.2$ 。

[0401] 实施例11

[0402] (2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(C11)



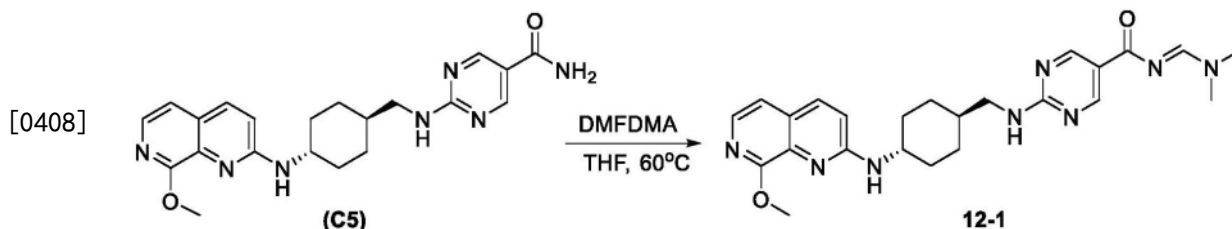
[0404] 通过使用与实施例8类似的方法,用1-甲基哌嗪替换哌嗪来制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 8.37 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.80-7.76 (m, 2H), 7.68 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.09 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.06 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.86 (br s, 1H), 3.59 (br s, 4H), 3.21 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.38-2.29 (m, 4H), 2.20 (s,

3H), 2.05-2.02 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.58 (br s, 1H), 1.22-1.04 (m, 4H)。MS: $[M+H]^+ = 491.3$ 。

[0405] 实施例12

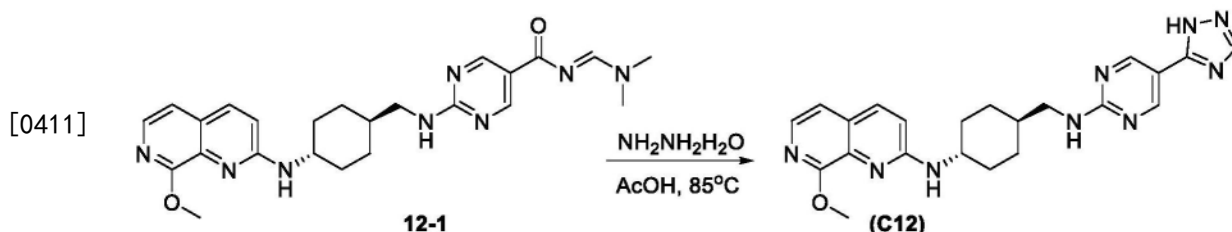
[0406] N-((1,4-反式)-4-(((5-(1H-1,2,4-三唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-8-甲氧基-1,7-萘啶-2-胺(C12)

[0407] 步骤1:N-((E)-(二甲基氨基)亚甲基)-2-((((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺(12-1)



[0409] 向化合物(C5) (55mg, 0.13mmol, 1.0当量)的THF (5mL)溶液中添加DMFDMA (0.3mL)。将混合物在60°C下加热30分钟。将混合物在真空下浓缩得到N-((E)-(二甲基氨基)亚甲基)-2-((((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺(12-1),将其直接用于下一步。MS: $[M+H]^+ = 463.2$ 。

[0410] 步骤2:N-((1,4-反式)-4-(((5-(1H-1,2,4-三唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-8-甲氧基-1,7-萘啶-2-胺(C12)

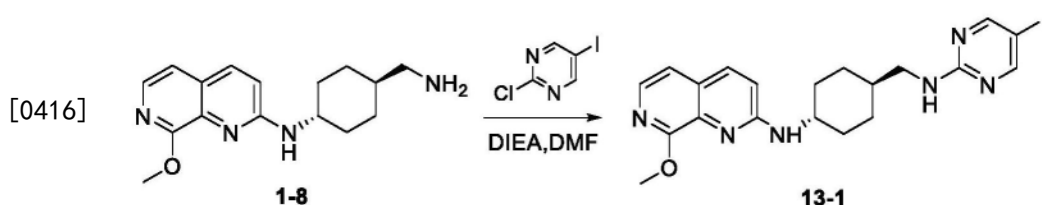


[0412] 向(12-1) (50mg, 0.11mmol, 1.0当量)的AcOH (5mL)溶液中添加水合肼(127mg, 2.16mmol, 20当量)。将反应在85°C下加热0.5小时。然后在真空条件下去除AcOH,并且通过添加氨碱化残余物。将反应混合物用EtOAc (30mL*2)萃取,将有机溶剂经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC(柱子:Waters XSELECT C18 150mm x 30mm x 5μm,梯度:22%-37%B(A=0.05%NH₃H₂O的水,B=乙腈)纯化得到N-((1,4-反式)-4-(((5-(1H-1,2,4-三唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-8-甲氧基-1,7-萘啶-2-胺(C12)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm 8.81 (s, 2H), 8.39 (br s, 1H), 7.79 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.11-7.06 (m, 2H), 6.90 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (br s, 1H), 3.24 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.06-2.02 (m, 2H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.60 (br s, 1H), 1.21-1.09 (m, 4H)。MS: $[M+H]^+ = 432.2$ 。

[0413] 实施例13

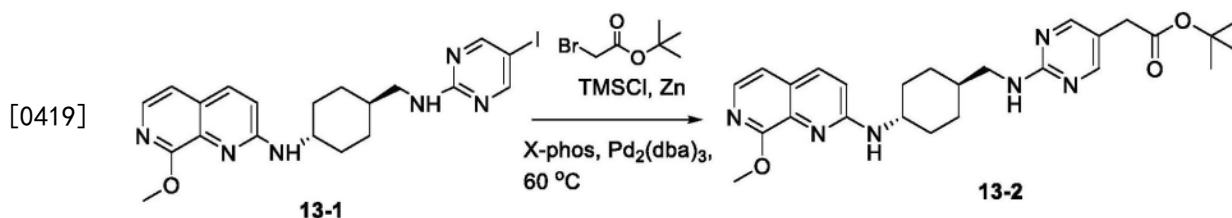
[0414] 2-(2-((((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺(C13)

[0415] 步骤1:N-((1,4-反式)-4-(((5-碘嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-8-甲氧基-1,7-萘啶-2-胺(13-1)



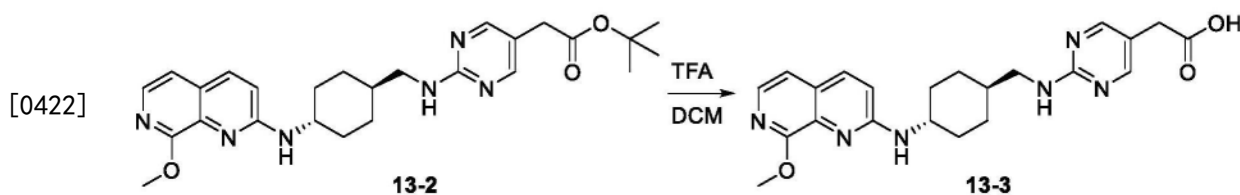
[0417] 使用与实施例8步骤1类似的程序方法,用2-氯-5-碘嘧啶替换乙基2-氯嘧啶-5-甲酸酯来制备标题化合物,并且将产物通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc,从5/1至1/1)纯化得到N-(((1,4-反式)-4-(((5-碘嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)嘧啶-5-基)乙酸酯(13-1)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 8.39(s,2H),7.78(d,J=9.2Hz,1H),7.68(d,J=5.6Hz,1H),7.50(t,J=6.0Hz,1H),7.09(d,J=5.6Hz,1H),7.05(d,J=8.0Hz,1H),6.89(d,J=8.8Hz,1H),3.95(s,3H),3.88(br s,1H),3.13(t,J=6.0Hz,2H),2.03-2.00(m,2H),1.81-1.77(m,2H),1.54(br s,1H),1.15-1.05(m,4H)。MS:[M+H]⁺=491.1。

[0418] 步骤2:叔-丁基2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙酸酯(13-2)



[0420] 向锌粉(346.7mg,5.30mmol,20当量)的THF(8mL)混合物中添加TMSCl(0.1mL),并且将混合物在N₂保护下、在17℃下搅拌0.5小时,随后在10分钟内逐滴添加叔-丁基2-溴乙酸酯(930.8mg,4.77mmol,18当量)。在氮气下将所得混合物在17℃下再搅拌1小时。然后向上述混合物中添加(13-1)(130mg,0.27mmol,1.0当量)、X-phos(31.6mg,0.066mmol,0.25当量)以及Pd₂(dba)₃(48.6mg,0.053mmol,0.2当量)。在N₂下将反应混合物在60℃下搅拌12小时。将混合物用饱和NH₄Cl溶液(5mL)淬灭,用EtOAc(10mL)萃取三次。将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc,从3/1至1/2)纯化得到叔-丁基2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙酸酯(13-2)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 8.13(s,2H),7.78(d,J=8.8Hz,1H),7.68(d,J=5.6Hz,1H),7.16(d,J=6.0Hz,1H),7.09(d,J=5.2Hz,1H),7.05(d,J=8.0Hz,1H),6.89(d,J=9.2Hz,1H),3.95(s,3H),3.88(br s,1H),3.38(s,2H),3.15(t,J=6.4Hz,2H),2.04-2.01(m,2H),1.83-1.80(m,2H),1.56(br s,1H),1.40(s,9H),1.19-1.06(m,4H)。

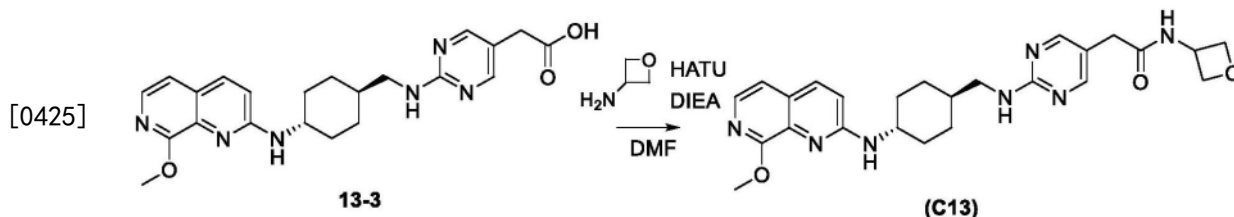
[0421] 步骤3:2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙酸(13-3)



[0423] 在5分钟内向(13-2)(100mg,0.21mmol,1.0当量)的CH₂Cl₂(4mL)溶液中分批添加

TFA (1.0mL)。将反应混合物在19℃下搅拌1.5小时。将混合物浓缩得到2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙酸(13-3)。MS: $[M+H]^+ = 423.0$ 。

[0424] 步骤4:2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺(C13)

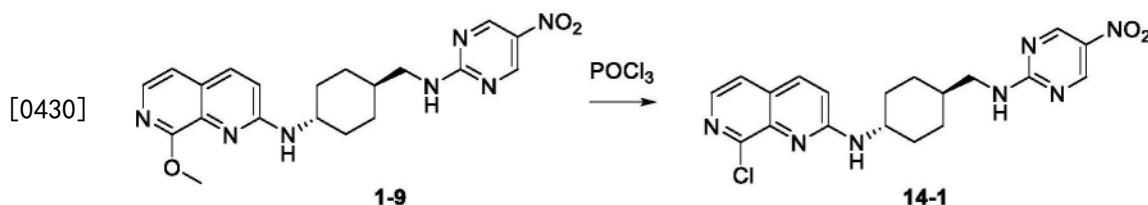


[0426] 向(13-3)(80mg, 0.19mmol, 1.0当量)的DMF(4mL)混合物中添加DIEA(97.89mg, 0.76mmol, 4.0当量), 随后添加氧杂环丁烷-3-胺(27.68mg, 0.38mmol, 2.0当量)和HATU(144.0mg, 0.38mmol, 2.0当量)。将所得混合物在19℃下搅拌1.0小时。将混合物用水(5mL)稀释, 用EtOAc(10mL)萃取三次。将合并的有机相经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且浓缩。将粗产物通过制备型HPLC(柱子:DuraShell 150mm x 25mm x 5um:22%-52%B(A=0.5% NH_4OH 的水,B=乙腈))纯化得到2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺(C13)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 8.80(d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 8.12(s, 2H), 7.78(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.68(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.12(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.09(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.05(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.89(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.80-4.74(m, 1H), 4.70(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 4.41(t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.95(s, 3H), 3.87(br s, 1H), 3.24(s, 2H), 3.15(t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.04-2.01(m, 2H), 1.83-1.79(m, 2H), 1.55(br s, 1H), 1.22-1.02(m, 4H)。MS: $[M+H]^+ = 478.1$ 。

[0427] 实施例14

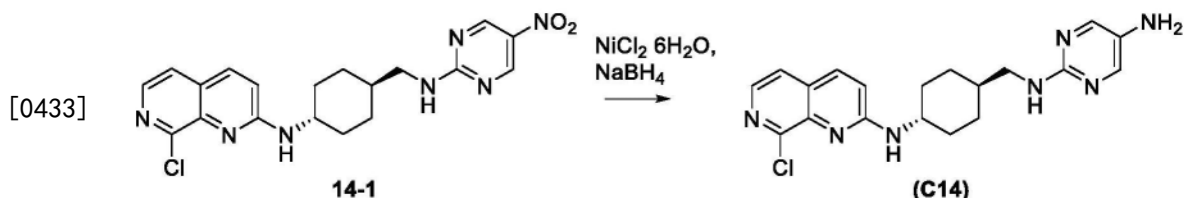
[0428] N^2 -(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)嘧啶-2,5-二胺(C14)

[0429] 步骤1:8-氯-N-(((1,4-反式)-4-((5-硝基嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-1,7-萘啶-2-胺(14-1)



[0431] 将(1-9)(160mg, 0.39mmol, 1.0当量)的 POCl_3 (5mL)混合物在110℃下搅拌1.5小时。去除溶剂并且将残余物用饱和 NaHCO_3 溶液碱化至pH 7至8, 用EtOAc(50mL)萃取两次。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 并且浓缩得到8-氯-N-(((1,4-反式)-4-((5-硝基嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-1,7-萘啶-2-胺(14-1)。MS: $[M+H]^+ = 414.0$ 。

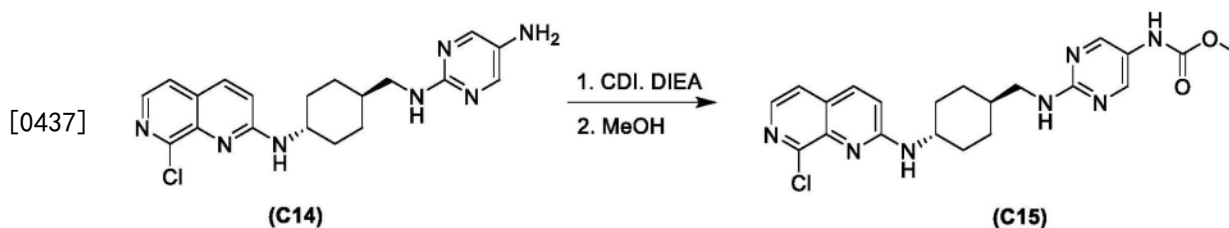
[0432] 步骤2: N^2 -(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)嘧啶-2,5-二胺(C14)



[0434] 向(14-1) (100mg, 0.24mmol, 1.0当量)的CH₃OH(4mL)和CH₂Cl₂ (1.5mL)溶液中添加NiCl₂·6H₂O (114mg, 0.48mmol, 2.0当量)以及NaBH₄ (36mg, 0.96mmol, 4.0当量)。将混合物在25℃下搅拌10分钟。将反应混合物过滤并将滤液在减压下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC (柱子:Phenomenex Gemini C18 250mm x 21.2mm x 5um,梯度:32%-47%B(A=水,B=乙腈))纯化得到N²-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)嘧啶-2,5-二胺(C14)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm 7.95 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.91 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.55 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.99 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.24 (t, J=5.6Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.90 (br s, 1H), 3.07 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.55 (br s, 1H), 1.22-1.00 (m, 4H)。MS: [M+H]⁺=384.1。

[0435] 实施例15

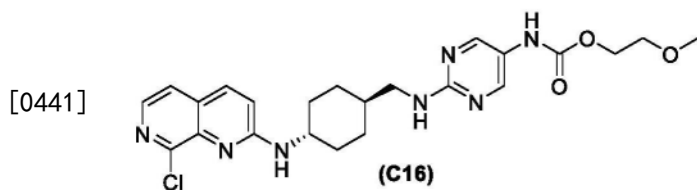
[0436] 甲基(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)氨基甲酸酯(C15)



[0438] 向(C14) (100mg, 0.26mmol, 1.0当量)的CH₂Cl₂ (5mL)溶液中添加CDI (羰基二咪唑, 168mg, 1.04mmol, 5.0当量)和DIEA (134mg, 1.04mmol, 5.0当量)。将混合物在25℃下搅拌2小时。然后添加CH₃OH (5mL)并且在25℃下搅拌20分钟。将反应混合物在减压下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC (柱子:Waters Xbridge Prep OBD C18 150mm x 30mm x 5um,梯度:31%-61%B(A=0.5%NH₄HCO₃的水,B=乙腈))纯化得到甲基(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)氨基甲酸酯(C15)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm 9.27 (s, 1H), 8.27 (s, 2H), 7.96 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.11 (br s, 1H), 6.99 (d, J=9.2Hz, 1H), 3.91 (br s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.14 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.13-2.11 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.57 (br s, 1H), 1.24-1.15 (m, 2H), 1.14-1.03 (m, 2H)。MS: [M+H]⁺=442.2。

[0439] 实施例16

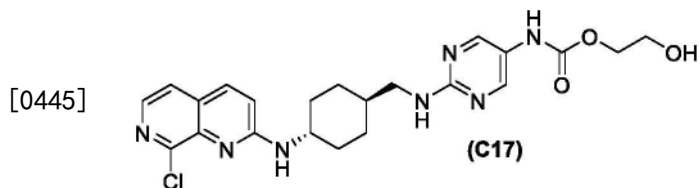
[0440] 2-甲氧基乙基(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)氨基甲酸酯(C16)



[0442] 通过使用与实施例15类似的方法,用2-甲氧基乙-1-醇替换甲醇来制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δppm 9.36 (s, 1H), 8.27 (s, 2H), 7.95 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.91 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.55 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.08 (br s, 1H), 6.99 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.17 (t, J=4.8Hz, 2H), 3.90 (br s, 1H), 3.54 (t, J=4.8Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.14 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.13-2.11 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.57 (br s, 1H), 1.25-1.03 (m, 4H)。MS: [M+H]⁺=486.2。

[0443] 实施例17

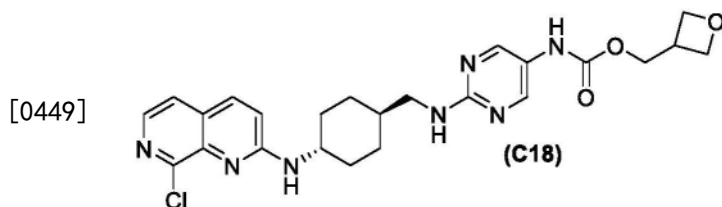
[0444] 2-羟乙基 (2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)氨基甲酸酯 (C17)



[0446] 通过使用与实施例15类似的方法,用乙烷-1,2-二醇替换甲醇来制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δppm 9.31 (s, 1H), 8.27 (s, 2H), 7.96 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.55 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.08 (d, J=5.6Hz, 1H), 6.99 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.83 (t, J=5.2Hz, 1H), 4.07 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.90 (br s, 1H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.14 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.13-2.10 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.57 (br s, 1H), 1.29-1.15 (m, 2H), 1.13-1.03 (m, 2H)。MS: [M+H]⁺=472.1。

[0447] 实施例18

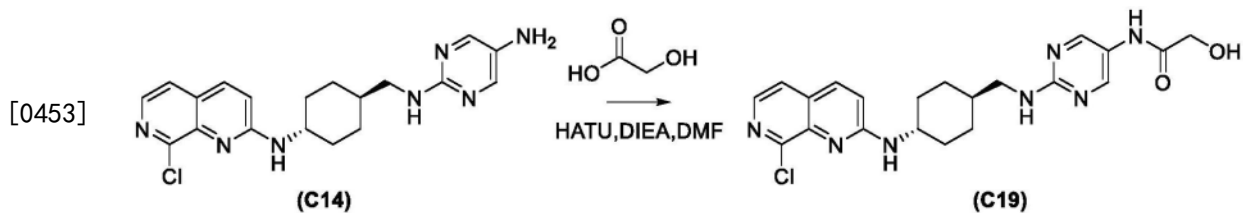
[0448] 氧杂环丁烷-3-基甲基 (2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)氨基甲酸酯 (C18)



[0450] 通过使用与实施例15类似的方法,用氧杂环丁烷-3-基甲醇替换甲醇来制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δppm 9.35 (s, 1H), 8.28 (s, 2H), 7.96 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.56 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.10 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.66 (t, J=6.0Hz, 2H), 4.38 (t, J=6.0Hz, 2H), 4.27 (d, J=6.4Hz, 2H), 3.91 (br s, 1H), 3.29-3.24 (m, 1H), 3.14 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.13-2.11 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.57 (br s, 1H), 1.25-1.19 (m, 2H), 1.16-1.06 (m, 2H)。MS: [M+H]⁺=498.2。

[0451] 实施例19

[0452] N-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-羟基乙酰胺 (C19)

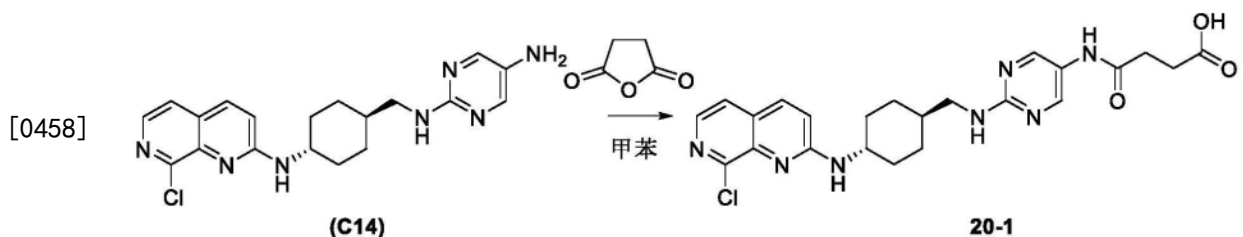


[0454] 通过使用与实施例2的步骤1类似的程序,用(C14)替换(C1)和用2-羟基乙酸替换1-(叔-丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-甲酸来制备标题化合物。将产物通过制备型HPLC(柱子:Phenomenex Gemini C18 250mm x 21.2mm x 5um,梯度:20%-50%B(A=0.5%NH₄HCO₃的水,B=乙腈))纯化得到N-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-羟基乙酰胺(C19)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm9.59(s,1H),8.45(s,2H),7.96(d,J=5.2Hz,1H),7.91(d,J=8.8Hz,1H),7.56-7.51(m,2H),7.13(t,J=6.0Hz,1H),7.00(d,J=8.4Hz,1H),5.74(t,J=6.4Hz,1H),3.96(d,J=6.0Hz,2H),3.90(br s,1H),3.15(t,J=6.4Hz,2H),2.14-2.11(m,2H),1.85-1.82(m,2H),1.58(br s,1H),1.25-1.03(m,4H)。MS:[M+H]⁺=442.1。

[0455] 实施例20

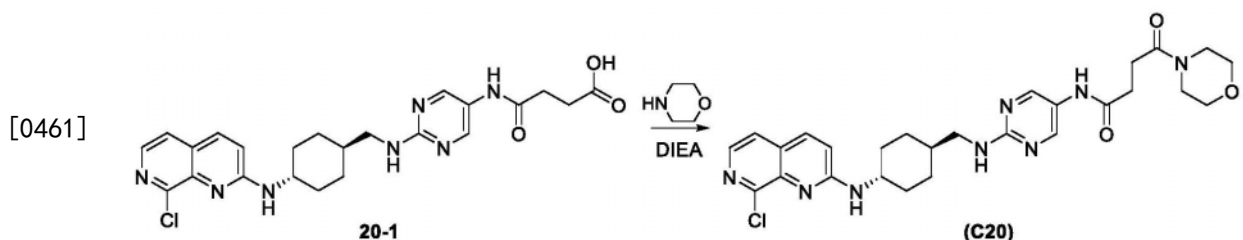
[0456] N-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-4-吗啉-4-氧代丁酰胺(C20)

[0457] 步骤1:4-((2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)氨基)-4-氧代丁酸(20-1)



[0459] 向(C14)(20mg,0.05mmol,1.0当量)的甲苯(4mL)溶液中添加二氢呋喃-2,5-二酮(11mg,0.1mmol,2.0当量)。将混合物在110°C下搅拌30分钟。将反应混合物在减压下浓缩得到4-((2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)氨基)-4-氧代丁酸(20-1)。MS:[M+H]⁺=484.2。

[0460] 步骤2:N-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-4-吗啉-4-氧代丁酰胺(C20)



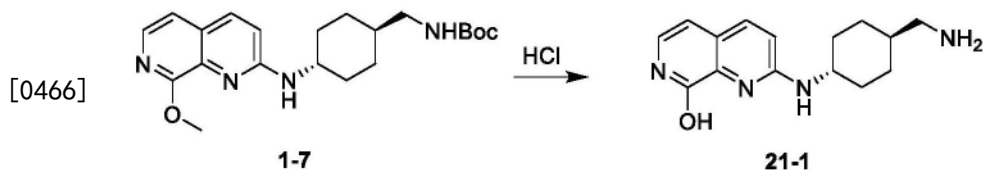
[0462] 通过使用与实施例13步骤4类似的方法,用(20-1)替换(13-3)和用吗啉替换氮杂环丁烷-3-胺来制备标题化合物。产物通过制备型HPLC(柱子:Waters Xbridge Prep OBD C18 150mm x 30mm x 5um,梯度:25%-55%B(A=0.5%NH₄HCO₃的水,B=乙腈))纯化得到N-

(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-4-吗啉-4-氧代丁酰胺(C20)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 9.76(s,1H),8.39(s,2H),7.96(d,J=5.2Hz,1H),7.91(d,J=8.8Hz,1H),7.56(d,J=5.2Hz,1H),7.51(d,J=7.6Hz,1H),7.08(t,J=5.6Hz,1H),6.99(d,J=8.8Hz,1H),3.91(br s,1H),3.59-3.52(m,4H),3.47-3.42(m,4H),3.15(t,J=6.0Hz,2H),2.61(t,J=6.0Hz,2H),2.53(t,J=6.0Hz,2H),2.13-2.11(m,2H),1.85-1.82(m,2H),1.57(br s,1H),1.23-1.16(m,2H),1.13-1.07(m,2H)。MS:[M+H]⁺=553.1。

[0463] 实施例21

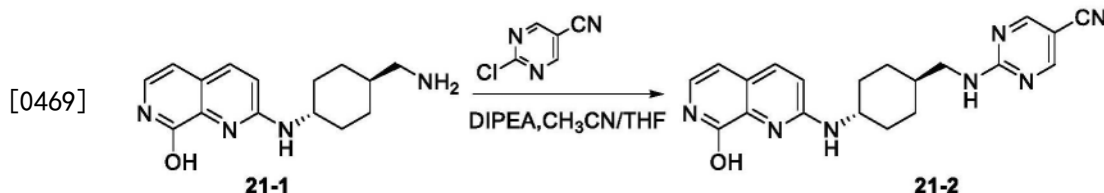
[0464] 2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈(C21)

[0465] 步骤1:2-(((1,4-反式)-4-(氨基甲基)环己基)氨基)-1,7-萘啶-8-醇(21-1)



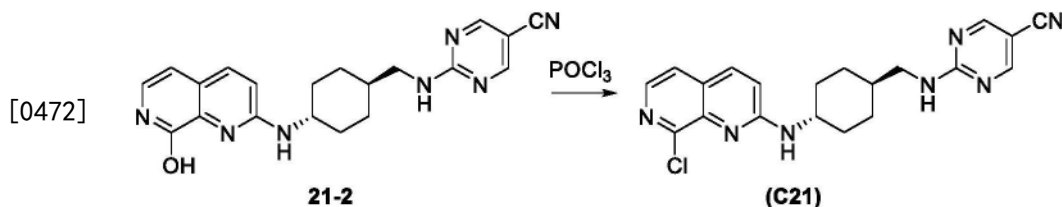
[0467] 向(1-7)(350mg,0.90mmol,1.0当量)的EtOAc(5mL)溶液中添加HCl/EtOAc(5mL,4N)并且将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物浓缩得到2-(((1,4-反式)-4-(氨基甲基)环己基)氨基)-1,7-萘啶-8-醇(21-1),其不经进一步纯化即用于下一步骤。MS:[M+H]⁺=273.3。

[0468] 步骤2:2-(((1,4-反式)-4-((8-羟基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈(21-2)



[0470] 通过使用与实施例1步骤9类似的方法,用(21-1)替换(1-8)和用2-氯嘧啶-5-甲腈替换2-氯-5-硝基嘧啶来制备标题化合物。产物通过柱色谱法(石油醚/EtOAc,从1/1至0/100,然后CH₂Cl₂/CH₃OH 20/1)纯化得到2-(((1,4-反式)-4-((8-羟基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈(21-2)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm11.17(d,J=4.4Hz,1H),8.71(d,J=2.8Hz,1H),8.63(d,J=3.2Hz,1H),8.42(t,J=6.0Hz,1H),7.62(d,J=8.8Hz,1H),6.87(t,J=6.4Hz,1H),6.82(d,J=8.0Hz,1H),6.79(d,J=8.8Hz,1H),6.29(d,J=6.4Hz,1H),3.86(br s,1H),3.22(t,J=6.4Hz,2H),2.01-1.98(m,2H),1.88-1.70(m,2H),1.57(br s,1H),1.18-1.03(m,4H)。MS:[M+H]⁺=376.0。

[0471] 步骤3:2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈(C21)

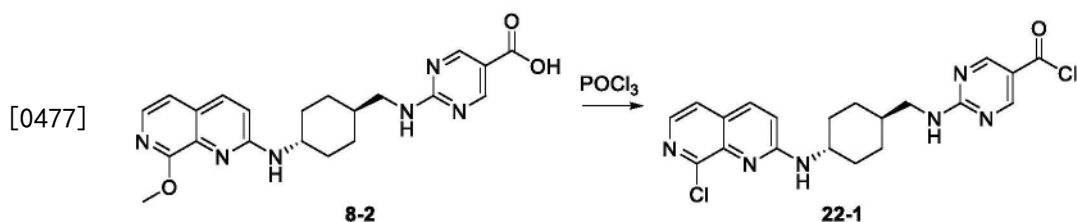


[0473] 将(21-2) (350mg, 0.93mmol, 1.0当量)的 POCl_3 (5mL)混合物在 110°C 下搅拌2小时。将溶剂去除并且将残余物用饱和 NaHCO_3 溶液碱化至pH 7至8,用EtOAc (50mL)萃取两次。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且浓缩得到粗产物(280mg)。将粗产物(40mg)通过制备型HPLC(柱子:Phenomenex Gemini C18 200mm x21.2mm x 5um,梯度:40%-70%B(A=水,B=乙腈))纯化得到2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈(C21)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.71 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.63 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 8.42 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.90 (br s, 1H), 3.24 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.14-2.11 (m, 2H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.59 (br s, 1H), 1.25-1.06 (m, 4H)。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=394.1$ 。

[0474] 实施例22

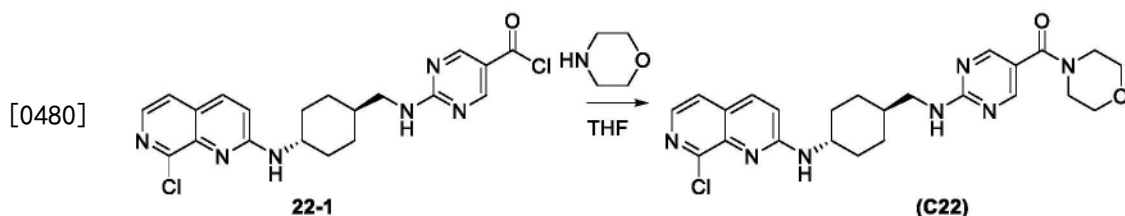
[0475] 2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)(吗啉)甲酮(C22)

[0476] 步骤1: 2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-羧基氯(22-1)



[0478] 将(8-2) (140mg, 0.34mmol, 1.0当量)的 POCl_3 (3mL)溶液在 110°C 下搅拌2小时。将混合物浓缩得到2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-羧基氯(22-1),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0479] 步骤2: 2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)(吗啉)甲酮(C22)

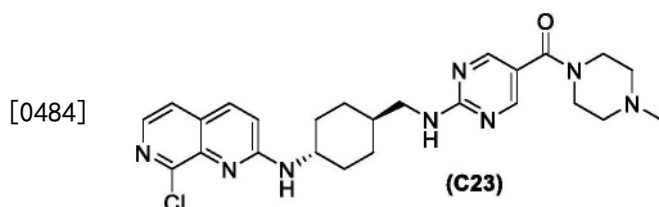


[0481] 向吗啉(2mL)的THF (10mL)溶液中逐滴添加(22-1) (70mg, 0.16mmol, 1.0当量)的THF (10mL)悬浮液,持续时间为10分钟。将反应混合物在 15°C 下搅拌10分钟。然后将混合物浓缩得到粗产物,其通过制备型HPLC(柱子:Phenomenex Gemini C18 250mm x 21.2mm x 5um; 29%-59%B(A=0.5% NH_4HCO_3 的水,B=乙腈))纯化得到(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-

1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)(吗啉)甲酮(C22)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δppm 8.40(s,1H),8.36(s,1H),7.96(d,J=5.2Hz,1H),7.91(d,J=8.8Hz,1H),7.80(t,J=6.0Hz,1H),7.56(d,J=5.2Hz,1H),7.52(d,J=7.2Hz,1H),7.00(d,J=8.4Hz,1H),3.91(br s,1H),3.60-3.59(m,4H),3.53-3.52(m,4H),3.21(t,J=6.4Hz,2H),2.14-2.12(m,2H),1.86-1.83(m,2H),1.59(br s,1H),1.26-1.06(m,4H)。MS:[M+H]⁺=482.1。

[0482] 实施例23

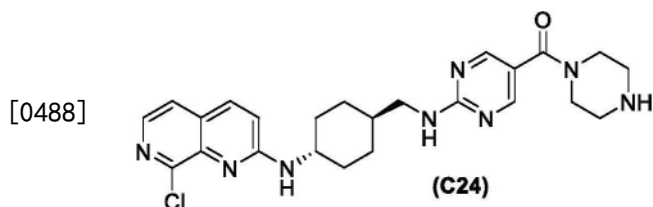
[0483] 2-((((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(C23)



[0485] 通过使用与实施例22步骤2类似的方法,通过用1-甲基哌嗪替换吗啉来制备标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 8.37(s,1H),8.33(s,1H),7.96(d,J=5.2Hz,1H),7.91(d,J=8.8Hz,1H),7.78(t,J=6.0Hz,1H),7.56(d,J=5.2Hz,1H),7.52(d,J=7.2Hz,1H),7.00(d,J=8.8Hz,1H),3.91(br s,1H),3.60-3.46(m,4H),3.21(t,J=6.4Hz,2H),2.35-2.30(m,4H),2.19(s,3H),2.15-2.12(m,2H),1.86-1.83(m,2H),1.60(br s,1H),1.26-1.06(m,4H)。MS:[M+H]⁺=495.1。在EZH2(a)LC合格(the EZH2(a)LC-Qualified)中的IC₅₀值为>100μM。

[0486] 实施例24

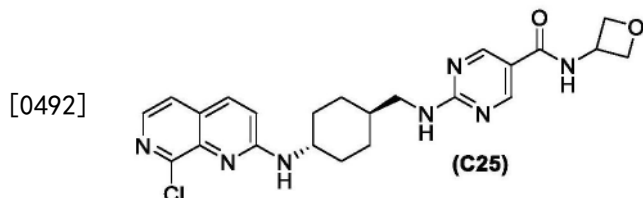
[0487] 2-((((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)(哌嗪-1-基)甲酮(C24)



[0489] 通过使用与实施例22步骤2类似的方法,用哌嗪替换吗啉来制备标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 8.36(s,1H),8.32(s,1H),7.96(d,J=5.2Hz,1H),7.91(d,J=8.8Hz,1H),7.76(t,J=5.6Hz,1H),7.56-7.52(m,2H),7.00(d,J=8.8Hz,1H),3.90(br s,1H),3.43(br s,4H),3.21(t,J=6.4Hz,2H),2.75-2.65(m,4H),2.14-2.12(m,2H),1.86-1.83(m,2H),1.61(br s,1H),1.28-1.05(m,4H)。MS:[M+H]⁺=481.1。

[0490] 实施例25

[0491] 2-((((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)嘧啶-5-甲酰胺(C25)

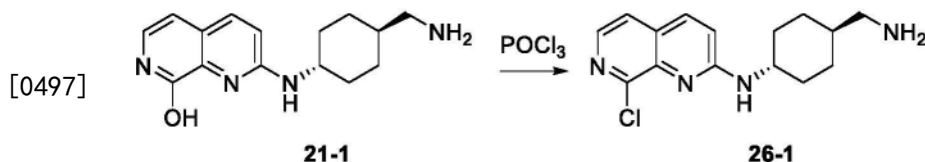


[0493] 通过使用与实施例22步骤2类似的方法,用氧杂环丁烷-3-胺替换吗啉来制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm 8.88 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.71 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.97-7.90 (m, 3H), 7.56-7.51 (m, 2H), 6.99 (d, J=9.2Hz, 1H), 5.00-4.95 (m, 1H), 4.76 (t, J=6.4Hz, 2H), 4.55 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.90 (br s, 1H), 3.24 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.14-2.12 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.60 (br s, 1H), 1.26-1.07 (m, 4H)。MS: [M+H]⁺=468.0。

[0494] 实施例26

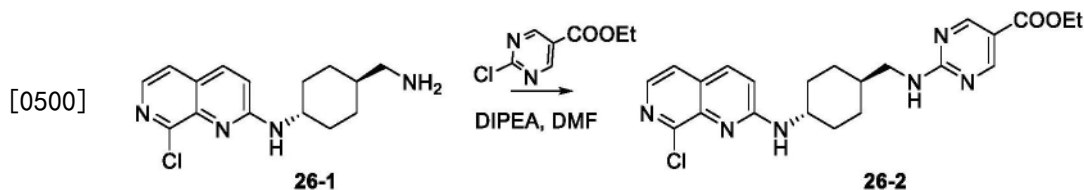
[0495] 8-氯-N-((1,4-反式)-4-(((5-((4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-1,7-萘啶-2-胺 (C26)

[0496] 步骤1: N-((1,4-反式)-4-(氨基甲基)环己基)-8-氯-1,7-萘啶-2-胺 (26-1)



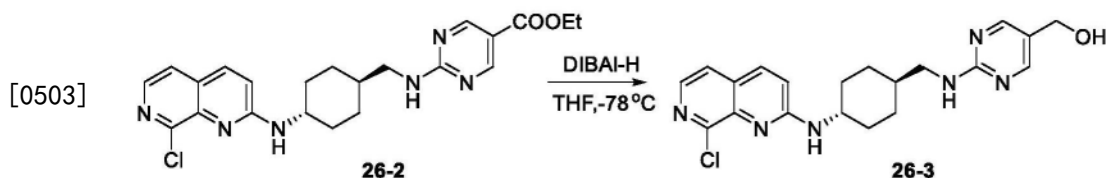
[0498] 将(21-1) (290mg, 1.081mmol, 1.0当量)的POCl₃ (8mL)溶液在110℃下搅拌5小时。然后将混合物浓缩,并且将残余物用NH₃-H₂O碱化至pH 7至8。将粗产物通过制备型HPLC(柱子: Phenomenex Gemini C18 250mm x 21.2mm x 5um; 45%-75%B(A=0.5%NH₄OH的水, B=甲醇))纯化得到N-((1,4-反式)-4-(氨基甲基)环己基)-8-氯-1,7-萘啶-2-胺 (26-1)。MS: [M+H]⁺=290.9。

[0499] 步骤2: 乙基2-((((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲酸酯 (26-2)



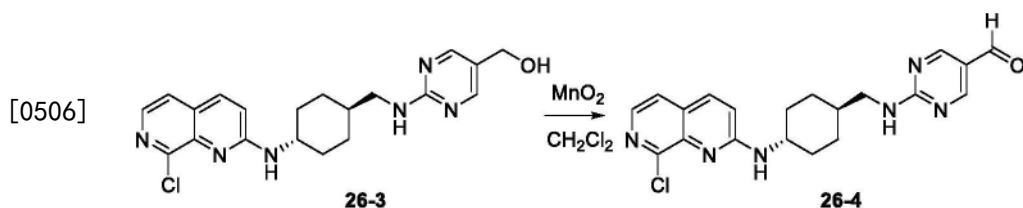
[0501] 通过使用与实施例8步骤1类似的方法来制备标题化合物,并且通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc,从3/1至3/2)纯化得到乙基2-((((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲酸酯 (26-2)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm 8.75 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.69 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.20 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.96 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.91 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.55 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.99 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.25 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.91 (br s, 1H), 3.26 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.14-2.11 (m, 2H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.60 (br s, 1H), 1.28 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.22-1.15 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 2H)。MS: [M+H]⁺=441.1。

[0502] 步骤3: 2-((((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)甲醇 (26-3)



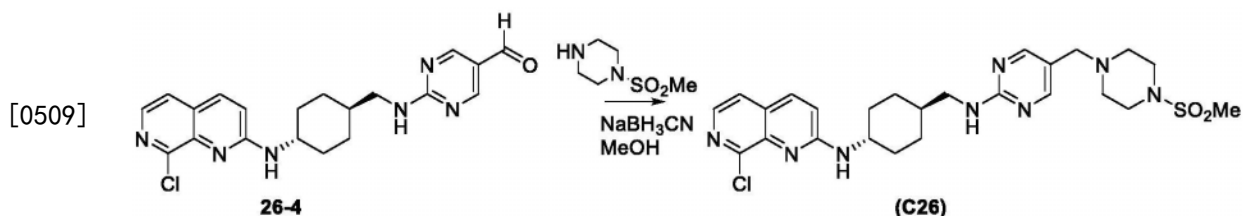
[0504] 在-78℃下向(26-2) (40mg, 0.09mmol, 1.0当量)的THF (5mL) 溶液中逐滴添加DIBAL-H (0.45mL, 0.45mmol, 5.0当量)。将反应混合物在20℃下搅拌2小时。然后将混合物用NH₄Cl水溶液 (10mL) 淬灭, 过滤并且将滤液用EtOAc (20mL) 萃取三次。将有机层用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且浓缩得到2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)甲醇(26-3)。MS: [M+H]⁺=399.1。

[0505] 步骤4: 2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)甲醛(26-4)



[0507] 向(26-3) (33mg, 0.08mmol, 1.0当量)的CH₂Cl₂ (5mL) 溶液中添加MnO₂ (72mg, 0.8mmol, 10.0当量)。将反应混合物在45℃下搅拌2小时。然后过滤, 将滤液浓缩得到2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)甲醛(26-4)。MS: [M+H]⁺=397.2。

[0508] 步骤5: 8-氯-N-((1,4-反式)-4-(((5-((4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-1,7-萘啶-2-胺(C26)

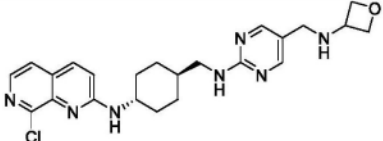


[0510] 向(26-4) (50mg, 0.126mmol, 1.0当量)的MeOH (3mL) 溶液中添加1-(甲基磺酰基)哌嗪 (41mg, 0.252mmol, 2.0当量)和NaBH₃CN (40mg, 0.63mmol, 5.0当量)。将混合物在25℃下搅拌4小时。将反应混合物用NaHCO₃ (10mL) 水溶液淬灭, 用CH₂Cl₂ (20mL) 萃取三次。将有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且浓缩得到粗产物, 将其通过制备型HPLC (柱子: DuraShell 150mm x 25mm x 5μm: 33%-63%B (A=0.05% 氢氧化铵的水, B=乙腈)) 纯化得到8-氯-N-((1,4-反式)-4-(((5-((4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-1,7-萘啶-2-胺(C26)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm 8.16 (s, 2H), 7.96 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.91 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.56 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.51 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.22 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.99 (d, J=9.2Hz, 1H), 3.90 (br s, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.16 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.11-3.08 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 2.44-2.42 (m, 4H), 2.14-2.11 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.58 (br s, 1H), 1.25-1.16 (m, 2H), 1.13-1.04 (m, 2H)。MS: [M+H]⁺=545.3。

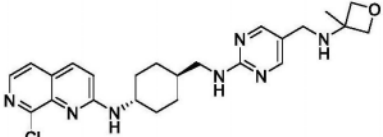
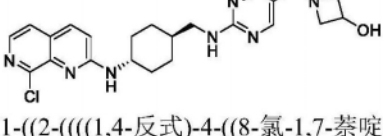
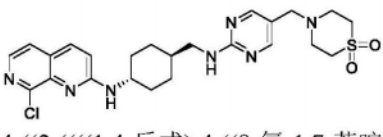
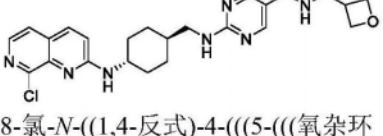
[0511] 使用通用方法以及上述实施例所述的方法, 用适当的原材料和试剂来制备如表1

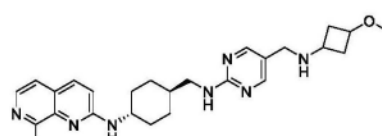
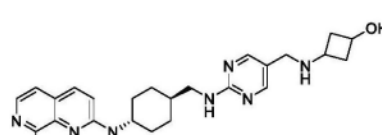
所鉴定的下列化合物。

[0512] 表1

实施 例编 号	结构化合物名称	¹ H NMR 和 MS 数据
[0513] C27	 <p>8-氯-N-((1,4-反式)-4-(((5-((氧杂环丁烷-3-基氨基)甲基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-1,7-萘啶-2-胺</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 8.17 (s, 2H), 7.96 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.10 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.56 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 4.27 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.90-3.83 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.16 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.77 (br s, 1H), 2.13-2.11 (m, 2H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.58 (br s, 1H), 1.25-1.14 (m, 2H), 1.13-1.04 (m, 2H). MS: [M+H] ⁺ = 454.1.

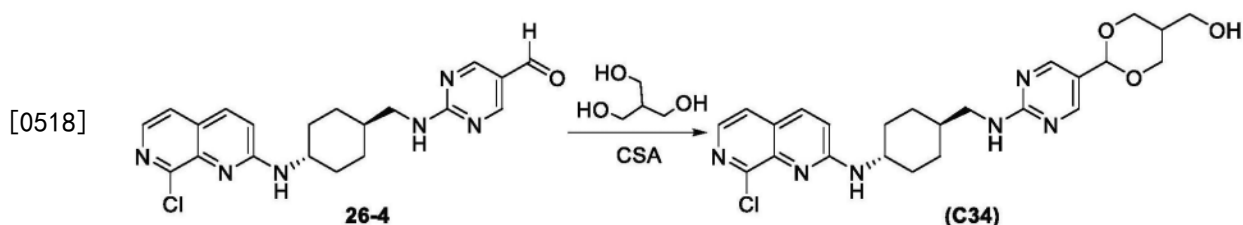
[0514]

实施 例编 号	结构化合物名称	¹ H NMR 和 MS 数据
C28	 <p>8-氯-N-((1,4-反式)-4-(((5-((氧杂环丁烷-3-基氨基)甲基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-1,7-萘啶-2-胺</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 8.21 (s, 2H), 7.96 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.46 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.17 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.90 (br s, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.16 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.13-2.11 (m, 2H), 1.84-1.82 (m, 2H), 1.58 (br s, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.25-1.16 (m, 2H), 1.13-1.04 (m, 2H). MS: [M+H] ⁺ = 468.2.
C29	 <p>1-((2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)甲基)氮杂环丁烷-3-胺</p>	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 8.19 (s, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.58 (td, <i>J</i> = 6.4, 2.0 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.26 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.03 – 2.90 (m, 2H), 2.25-2.22 (m, 2H), 1.95-1.91 (m, 2H), 1.66 (br s, 1H), 1.32-1.15 (m, 4H). MS: [M+H] ⁺ = 454.2.
C30	 <p>4-(((2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)甲基)硫代吗啉 1,1-二氧化物</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 8.19 (s, 2H), 7.95 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.90 (br s, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.16 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.12-3.06 (m, 4H), 2.91-2.81 (m, 4H), 2.15-2.13 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.58 (br s, 1H), 1.25-1.04 (m, 4H). MS: [M+H] ⁺ = 516.1.
C31	 <p>8-氯-N-((1,4-反式)-4-(((5-(((氧杂环丁烷-3-基甲基)氨基)甲基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-1,7-萘啶-2-胺</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 8.18 (s, 2H), 7.95 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.09 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.61-4.57 (m, 2H), 4.23 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (br s, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.16 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.73-2.71 (m, 2H), 2.13-2.10 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.57 (br s, 1H), 1.22-1.15 (m, 2H), 1.12-1.03 (m, 2H). MS: [M+H] ⁺ = 468.2.

实施 例编 号	结构化合物名称	¹ H NMR 和 MS 数据
[0515] C32	 <p>8-氯-N-((1,4-反式)-4-(((5-((3-甲氧基环丁烷)氨基)甲基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-1,7-萘啶-2-胺</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 8.16 (s, 2H), 7.96 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.92 (br s, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.35-3.33 (m, 2H), 3.16 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.44-2.39 (m, 2H), 2.14-2.11 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.57-1.50 (m, 2H), 1.25-1.16 (m, 2H), 1.13-1.04 (m, 2H). MS: [M+H] ⁺ = 482.3.
C33	 <p>3-(((2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)甲基)氨基)环丁-1-醇</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), existed of ratomer: δ ppm 8.15 (s, 2H), 7.96 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.88-4.83 (m, 1H), 4.25-4.21 (m, 0.5H), 3.91 (br s, 1H), 3.75-3.69 (m, 0.5H), 3.37 (s, 2H), 3.16 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.60-2.56 (m, 0.5H), 2.43-2.37 (m, 2H), 2.13-2.11 (m, 2H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.57-1.54 (m, 1H), 1.53-1.47 (m, 1.5H), 1.25-1.14 (m, 2H), 1.12-1.03 (m, 2H). MS: [M+H] ⁺ = 468.1.

[0516] 实施例34

[0517] (2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1,3-二噁烷-5-基)甲醇 (C34)

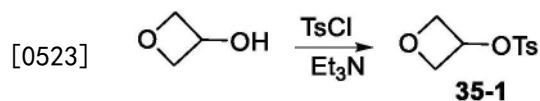


[0519] 向(26-4) (50mg, 0.126mmol, 1.0当量)和CSA(1mg, 0.005mmol, 0.05当量)的CH₂Cl₂ (3mL)溶液中添加2-(羟基甲基)丙烷-1,3-二醇(11mg, 0.106mmol, 0.84当量)。将混合物在30°C下搅拌2小时。将反应混合物浓缩得到粗产物,将其通过制备型HPLC(柱子:DuraShell 150mm x 25mm x 5um; 38%-68%B(A=10mM NH₄OH, B=乙腈))纯化得到(2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1,3-二噁烷-5-基)甲醇(C34)。¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆), 顺式/反式混合物: δppm 8.23 (d, *J* = 5.6Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 5.2Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 5.2Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.2Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 9.2Hz, 1H), 5.42 (s, 0.5H), 5.33 (s, 0.5H), 4.71 (t, *J* = 5.2Hz, 0.5H), 4.60 (t, *J* = 5.2Hz, 0.5H), 4.12 (dd, *J* = 4.4Hz, 7.6Hz, 1H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.96-4.00 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.71 (dd, *J* = 5.2Hz, 7.6Hz, 1H), 3.60 (t, *J* = 11.6Hz, 1H), 3.26 (t, *J* = 5.6Hz, 1H), 3.18 (t, *J* = 6.4Hz, 2H), 2.13-2.07 (m, 2.5H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 1.5H), 1.25-1.16 (m, 2H), 1.13-1.04 (m, 2H)。MS: [M+H]⁺ = 485.2。

[0520] 实施例35

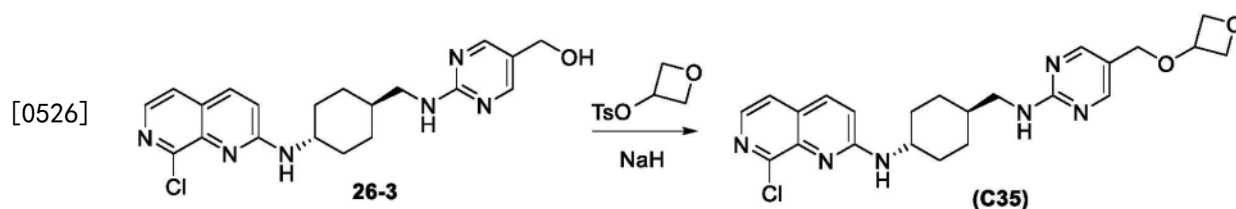
[0521] 8-氯-N-((1,4-反式)-4-(((5-((氧杂环丁烷-3-基氧基)甲基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-1,7-萘啶-2-胺(C35)

[0522] 步骤1:氧杂环丁烷-3-基4-甲基苯磺酸酯(35-1)



[0524] 向氧杂环丁烷-3-醇(300mg, 4mmol, 1.0当量)的CH₂Cl₂(10mL)溶液中添加Et₃N(1.62g, 16mmol, 4.0当量)和TsCl(1.52g, 2mmol, 2.0当量),将反应混合物在23°C-31°C下搅拌16小时。将混合物用NaHCO₃水溶液(20mL)淬灭,用CH₂Cl₂(20mL)萃取三次,有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且浓缩得到粗产物,将其通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc,从50/1至10/1)纯化得到氧杂环丁烷-3-基4-甲基苯磺酸酯(35-1)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δppm 7.78(d, J=8.4Hz, 2H), 7.36(d, J=8.0Hz, 2H), 5.32-5.26(m, 1H), 4.73-4.64(m, 4H), 2.45(s, 3H)。

[0525] 步骤2:8-氯-N-((1,4-反式)-4-(((5-((氧杂环丁烷-3-基氧基)甲基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-1,7-萘啶-2-胺(C35)

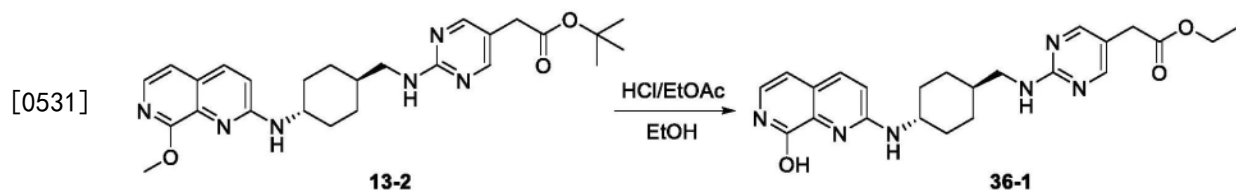


[0527] 在0°C下向(26-3)(50mg, 0.126mmol, 1.0当量)和(35-1)(29mg, 0.126mmol, 1.0当量)的DMF(2mL)溶液中分批添加NaH(矿物油中60%, 6mg, 0.15mmol, 1.2当量)。将混合物在25°C下搅拌4小时。将反应混合物用H₂O(20mL)淬灭,用EtOAc(3*20mL)萃取,有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且浓缩得到粗产物,将其通过制备型HPLC(柱子:Waters Xbridge Prep OBD C18 100mm x 19mm x 5um; 30%-45%B(A=0.05%NH₄OH的水, B=乙腈))纯化得到8-氯-N-((1,4-反式)-4-(((5-((氧杂环丁烷-3-基氧基)甲基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-1,7-萘啶-2-胺(C35)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δppm 8.25(s, 2H), 7.96(d, J=5.2Hz, 1H), 7.91(d, J=8.8Hz, 1H), 7.55(d, J=5.2Hz, 1H), 7.50(t, J=8.0Hz, 1H), 7.33(t, J=6.0Hz, 1H), 6.99(d, J=8.8Hz, 1H), 4.67-4.59(m, 3H), 4.40-4.38(m, 2H), 4.21(s, 2H), 3.90(br s, 1H), 3.18(t, J=6.4Hz, 2H), 2.13-2.11(m, 2H), 1.85-1.81(m, 2H), 1.58(br s, 1H), 1.22-1.16(m, 2H), 1.13-1.07(m, 2H)。MS: [M+H]⁺=455.2。

[0528] 实施例36

[0529] 2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺(C36)

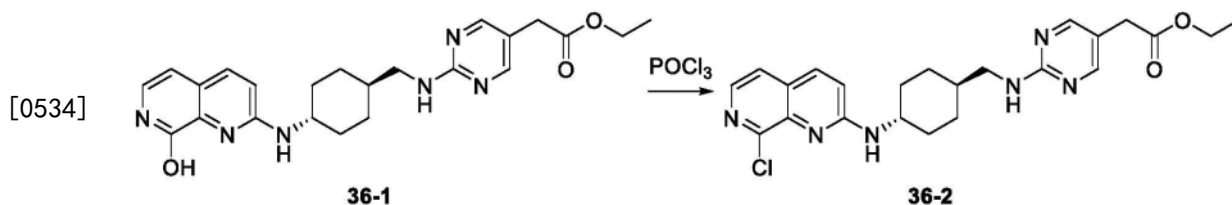
[0530] 步骤1:乙基2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-羟基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙酸酯(36-1)



[0532] 向(13-2)(43g, 89.8mmol, 1.0当量)的EtOAc(20mL)溶液中逐滴添加4N HCl的EtOAc

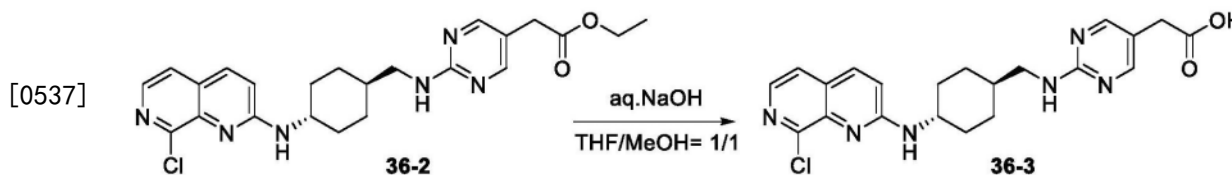
溶液(40mL)。将反应混合物在40℃下搅拌20小时。然后将EtOH(40mL)添加至上述溶液中,并且将混合物在90℃下搅拌20小时。然后将溶液浓缩得到乙基2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-羟基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙酸酯(36-1),其不经进一步纯化即用于下一步骤。MS: $[M+H]^+ = 437.2$ 。

[0533] 步骤2:乙基2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙酸酯(36-2)



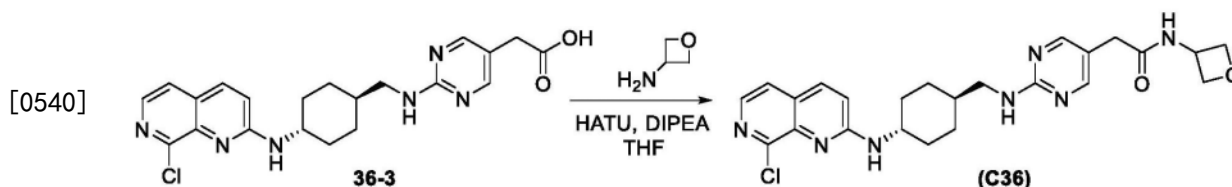
[0535] 将(36-1)(45g,103.09mmol,1.0当量)的POCl₃(390mL)溶液在110℃下搅拌1.5小时。然后将混合物在减压下浓缩,将残余物用乙酸乙酯(450mL)稀释,然后在0℃下用NaHCO₃水溶液碱化至pH 8-9,将有机层分离并且将水层用乙酸乙酯(400mL)萃取两次,将合并的有机层用盐水(400mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩得到乙基2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙酸酯(36-2)。MS: $[M+H]^+ = 455.2$ 。

[0536] 步骤3:2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙酸(36-3)



[0538] 向(36-2)(40g,88.1mmol,1.0当量)的MeOH(300mL)和THF(300mL)溶液中添加NaOH(17.6g,441mmol,5.0当量)H₂O(200mL)溶液。将混合物在20℃下搅拌2小时。然后将混合物用2N HCl酸化至pH 6-7,并且用CH₂Cl₂(200mL x3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并且浓缩得到2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙酸(36-3),其不经进一步纯化即用于下一步骤。MS: $[M+H]^+ = 427.2$ 。

[0539] 步骤4:2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺(C36)



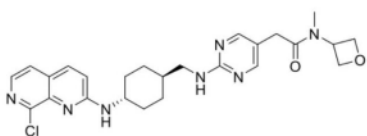
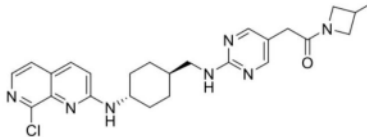
[0541] 向(36-3)(40.9g,0.096mol,1.0当量)的DMF(200mL)和CH₂Cl₂(400mL)溶液中添加氧杂环丁烷-3-胺(8.4g,0.115mol,1.2当量)、HATU(54.7g,0.144mol,1.5当量)以及DIEA(37g,0.288mol,2.0当量)。将混合物在15℃下搅拌3小时。然后将混合物用H₂O(300mL)稀释,用CH₂Cl₂(300mL)萃取三次,将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且浓缩得到粗产物,将粗产物通过硅胶柱色谱法(CH₂Cl₂/MeOH,从100/1至40/1)纯化得到粗化合物,将其用EtOAc研磨,

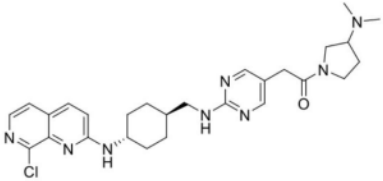
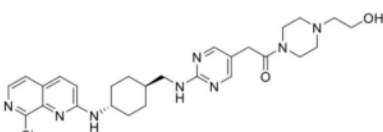
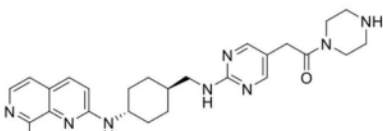
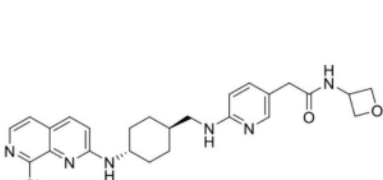
过滤并且干燥得到2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺(C36)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 8.79(d,J=6.4Hz,1H),8.12(s,2H),7.96(d,J=5.2Hz,1H),7.91(d,J=9.2Hz,1H),7.55(d,J=5.2Hz,1H),7.51(d,J=6.8Hz,1H),7.13(t,J=6.0Hz,1H),6.99(d,J=9.2Hz,1H),4.79-4.73(m,1H),4.69(t,J=6.4Hz,2H),4.41(t,J=6.0Hz,2H),3.90(br s,1H),3.24(s,2H),3.15(t,J=6.4Hz,2H),2.13-2.11(m,2H),1.85-1.82(m,2H),1.57(br s,1H),1.24-1.12(m,2H),1.09-1.03(m,2H)。MS:[M+H]⁺=482.2。

[0542] 使用通用方法以及上述实施例所描述的方法,用适当的起始材料和试剂来制备所鉴定的如表2中的下列化合物。

[0543] 表2

[0544]

实施例编号	结构和化合物名称	¹ H NMR 和 MS 数据
C37	 <p>2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆), 存在旋转异构体: δ ppm 8.06 (s, 1.3H), 8.04 (s, 0.7H), 7.96 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.36-5.22 (m, 1H), 4.72-4.57 (m, 4H), 3.90 (br s, 1H), 3.51 (s, 1.3H), 3.48 (s, 0.7H), 3.16 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.12 (s, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.14-2.11 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.58 (br s, 1H), 1.23-1.04 (m, 4H)。MS: [M+H] ⁺ = 496.1。
C38	 <p>2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.09 (s, 2H), 7.96 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.46-4.43 (m, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.94-3.91 (m, 2H), 3.59-3.56 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 3.15 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.14-2.11 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.58 (br s, 1H), 1.25-1.17 (m, 2H), 1.13-1.04 (m, 2H)。MS: [M+H] ⁺ = 482.2。

实施 例编 号	结构和 化合物名称	¹ H NMR 和 MS 数据
C39	 <p>2-(2-((((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)乙-1-酮</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 存在旋转异构体, δ ppm 8.08 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.91 (br s, 1H), 3.80-3.39 (m, 5H), 3.25-3.11 (m, 2.5H), 2.99-2.94 (m, 0.5H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.97-2.17 (m, 9H), 1.85-1.51 (m, 4H), 1.25-1.04 (m, 4H)。MS: $[M+H]^+ = 523.3$ 。
C40	 <p>2-(2-((((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)乙-1-酮</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 8.07 (s, 2H), 7.96 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.44 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.90 (br s, 1H), 3.52-3.48 (m, 6H), 3.45-3.42 (m, 2H), 3.15 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.42-2.34 (m, 6H), 2.14-2.11 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.58 (br s, 1H), 1.25-1.04 (m, 4H)。MS: $[M+H]^+ = 539.3$ 。
C41	 <p>2-(2-((((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1-(哌嗪-1-基)乙-1-酮</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 8.07 (s, 2H), 7.95 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.90 (br s, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.47-3.44 (m, 2H), 3.43-3.41 (m, 2H), 3.16 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.67-2.60 (m, 4H), 2.14-2.11 (m, 2H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.58 (br s, 1H), 1.26-1.04 (m, 4H)。MS: $[M+H]^+ = 495.2$ 。
C42	 <p>2-(6-((((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)吡啶-3-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 8.74 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 2.4$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.45-6.41 (m, 2H), 4.79-4.71 (m, 1H), 4.70-4.67 (m, 2H), 4.40 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.91 (br s, 1H), 3.21 (s, 2H), 3.10 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.14-2.12 (m, 2H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.55 (br s, 1H), 1.26-1.17 (m, 2H), 1.13-1.04 (m, 2H)。MS: $[M+H]^+ = 481.2$ 。

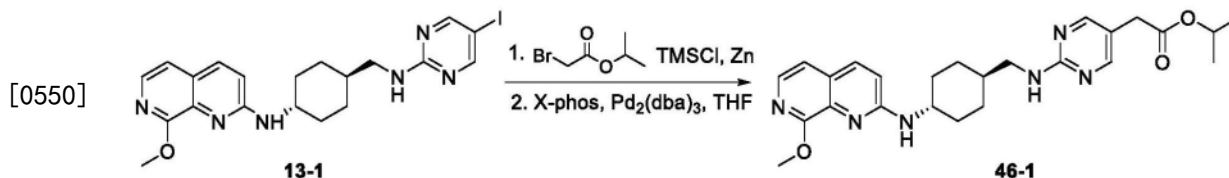
[0545]

实施 例编 号	结构和 化合物名称	¹ H NMR 和 MS 数据
C43	 <p>2-(2-((((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)乙-1-酮</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 8.07 (s, 2H), 7.95 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.91 (br s, 1H), 3.57-3.48 (m, 4H), 3.46-3.43 (m, 2H), 3.16 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.30-2.28 (m, 2H), 2.25-2.22 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.14-2.11 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.58 (br s, 1H), 1.25-1.04 (m, 4H)。MS: [M+H] ⁺ = 509.0。
[0546] C44	 <p>2-(2-((((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-环丁基乙酰胺</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 8.26 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.96 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.10 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.89 (br s, 1H), 3.16-3.13 (m, 4H), 2.14-2.10 (m, 4H), 1.87-1.82 (m, 4H), 1.65-1.55 (m, 3H), 1.23-1.18 (m, 2H), 1.12-1.03 (m, 2H)。MS: [M+H] ⁺ = 480.3。
C45	 <p>2-(2-((((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)乙-1-酮</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 8.07 (s, 2H), 7.96 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.09 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.90 (br s, 1H), 3.52-3.49 (m, 4H), 3.44-3.42 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 3.15 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.48-2.46 (m, 2H), 2.42-2.39 (m, 2H), 2.37-2.34 (m, 2H), 2.14-2.11 (m, 2H), 1.85-1.83 (m, 2H), 1.58 (br s, 1H), 1.26-1.17 (m, 2H), 1.13-1.04 (m, 2H)。MS: [M+H] ⁺ = 553.4。

[0547] 实施例46

[0548] 2-(2-((((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙-1-醇 (C46)

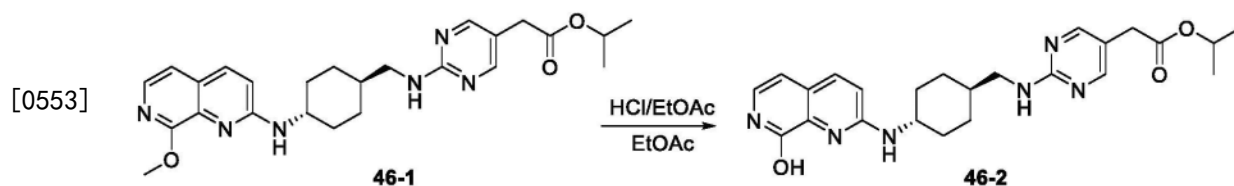
[0549] 步骤1: 异丙基 2-(2-((((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙酸酯 (46-1)



[0551] 通过使用实施例13步骤2 (中间体 (13-2)) 类似的方法, 用异丙基 2-溴乙酸酯替换叔-丁基 2-溴乙酸酯来制备标题化合物, 并且将产物通过硅胶柱色谱法 (石油醚/EtOAc, 从 3/1 至 1/2) 纯化得到异丙基 2-(2-((((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙酸酯 (46-1)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.14 (s, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.93-4.86 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (br s,

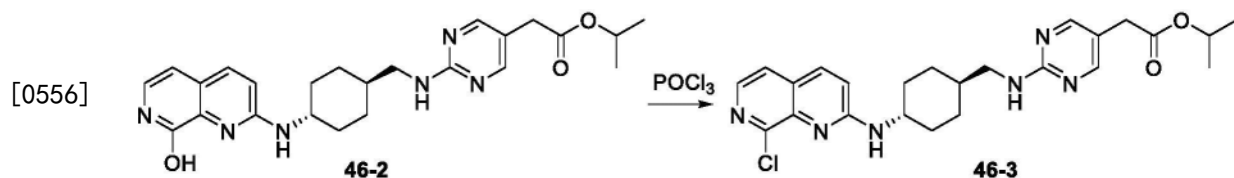
1H), 3.45 (s, 2H), 3.15 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.56 (br s, 1H), 1.20-1.03 (m, 10H)。MS: $[M+H]^+ = 465.2$ 。

[0552] 步骤2: 异丙基2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-羟基-1,7-萘啶-2基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙酸酯(46-2)



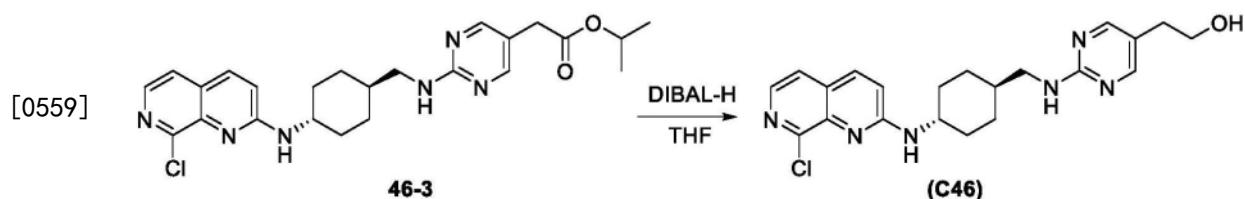
[0554] 向(46-1) (720mg, 1.55mmol, 1.0当量)的EtOAc (5mL)溶液中添加HCl/EtOAc (10mL, 4N)。将反应混合物在35℃下搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩得到异丙基2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-羟基-1,7-萘啶-2基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙酸酯(46-2),其不经进一步纯化即可使用。MS: $[M+H]^+ = 451.2$ 。

[0555] 步骤3: 异丙基2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙酸酯(46-3)



[0557] 将化合物(46-2) (850mg, 1.88mmol, 1.0当量)的POCl₃ (10mL)溶液在110℃下搅拌1.5小时。然后将混合物在减压下浓缩。将粗产物溶于EtOAc (100mL),并且将有机相用饱和NaHCO₃水溶液 (50mL)和盐水 (50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩得到异丙基2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙酸酯(46-3),其不经进一步纯化即可使用。MS: $[M+H]^+ = 469.2$ 。

[0558] 步骤4: 2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙-1-醇(C46)



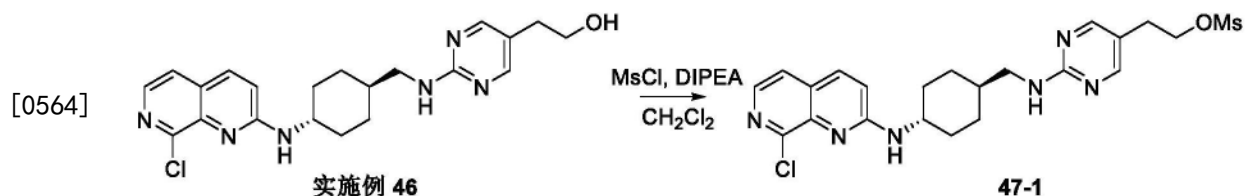
[0560] 在N₂保护下在-78℃下,向(46-3) (310mg, 0.66mmol, 1.0当量)的无水THF (10mL)溶液中在10分钟内逐滴添加DIBAL-H (3.3mL, 3.30mmol, 5.0当量, 甲苯中1.0M)。添加完成后,将反应混合物在19℃-22℃下搅拌2小时。然后将反应混合物用EtOAc (50mL)稀释,用饱和NH₄Cl水溶液 (3.5mL)淬灭。在19℃-22℃下搅拌30分钟后,将混合物过滤并且将滤液用盐水 (30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩得到2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙-1-醇(C46)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm 8.12 (s, 2H), 7.96 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.56 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.03-6.99 (m, 2H), 4.65 (t, J=5.2Hz, 1H), 3.90 (br s, 1H), 3.51 (dd, J=12.0, 6.8Hz, 2H), 3.14 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.49-2.47 (m, 2H), 2.13-2.11

(m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.57 (br s, 1H), 1.25-1.16 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 2H)。MS: $[M+H]^+ = 413.2$ 。

[0561] 实施例47

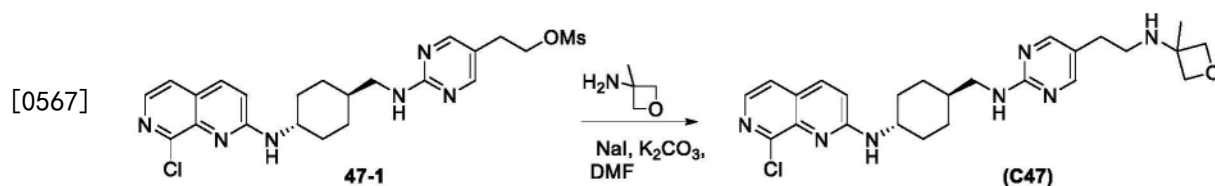
[0562] 8-氯-N-((1,4-反式)-4-(((5-(2-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基)乙基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-1,7-萘啶-2-胺 (C47)

[0563] 步骤1: 2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙基甲磺酸酯 (47-1)



[0565] 向化合物 (C46) (50mg, 0.12mmol, 1.0当量) 的无水 CH_2Cl_2 (5mL) 溶液中添加 DIPEA (46.5mg, 0.36mmol, 3.0当量) 和 MsCl (20.6mg, 0.18mmol, 1.5当量)。将所得混合物在 28°C-38°C 下搅拌 4 小时。然后将混合物倒入水中 (60mL), 用 CH_2Cl_2 (30mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (30mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下浓缩得到 2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙基甲磺酸酯 (47-1), 其不经进一步纯化即可使用。MS: $[M+H]^+ = 491.1$ 。

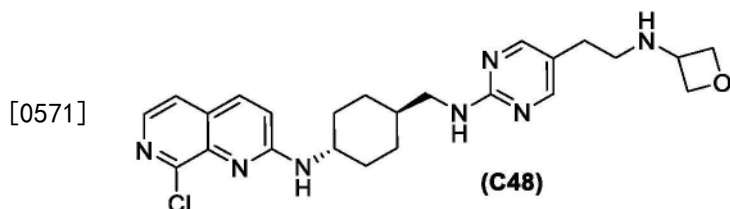
[0566] 步骤2: 8-氯-N-((1,4-反式)-4-(((5-(2-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基)乙基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-1,7-萘啶-2-胺 (C47)



[0568] 向 (47-1) (65mg, 0.13mmol, 1.0当量) 的 DMF (5mL) 溶液中添加 3-甲基氧杂环丁烷-3-胺 (23mg, 0.26mmol, 2.0当量)、 K_2CO_3 (90mg, 0.65mmol, 5.0当量) 以及 NaI (97.4mg, 0.65mmol, 5.0当量)。将反应混合物在 80°C 下加热 18 小时。然后将反应混合物冷却至室温, 过滤, 并且将滤液在减压下浓缩。将粗产物通过制备型 HPLC (柱子: DuraShell 150mm x 25mm x 5um: 24% -54%B (A=0.05% NH_4OH 的水, B=乙腈)) 纯化得到 8-氯-N-((1,4-反式)-4-(((5-(2-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基)乙基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-1,7-萘啶-2-胺 (C47) 的合成。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ ppm 8.15 (s, 2H), 7.96 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.02-6.99 (m, 2H), 4.41 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.91 (br s, 1H), 3.15 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.46 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.24 (br s, 1H), 2.14-2.11 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.57 (br s, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.25-1.19 (m, 2H), 1.12-1.03 (m, 2H)。MS: $[M+H]^+ = 482.3$ 。

[0569] 实施例48

[0570] 8-氯-N-((1,4-反式)-4-(((5-(2-(氧杂环丁烷-3-基)氨基)乙基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-1,7-萘啶-2-胺 (C48)

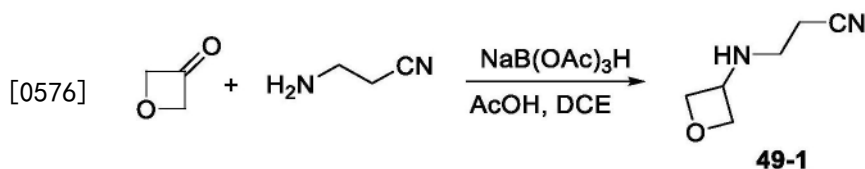


[0572] 通过使用与实施例47步骤2类似的方法,用氧杂环丁烷-3-胺替换3-甲基氧杂环丁烷-3-胺来制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δppm 8.12 (s, 2H), 7.96 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.91 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.56 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.03-6.98 (m, 2H), 4.60 (t, J=6.4Hz, 2H), 4.31 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.88-3.85 (m, 2H), 3.14 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.60 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.44 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.13-2.11 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.57 (br s, 1H), 1.19-1.16 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 2H)。MS: [M+H]⁺=468.2。

[0573] 实施例49

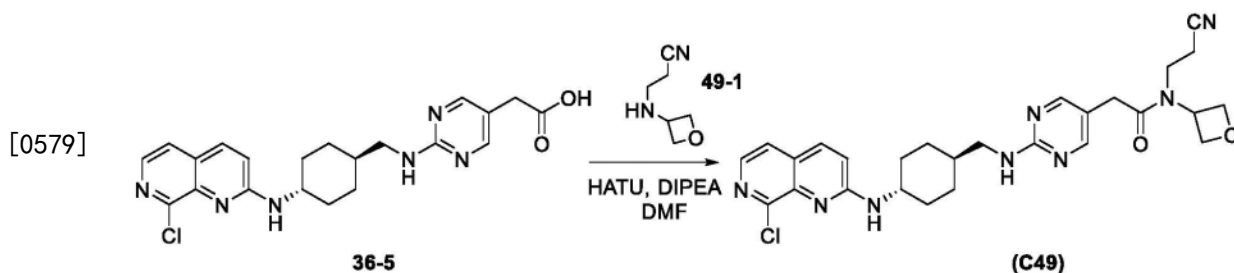
[0574] 2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(2-氰基乙基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺 (C49)

[0575] 步骤1:3-(氧杂环丁烷-3-基氨基)丙腈 (49-1)



[0577] 向3-氨基丙腈 (280mg, 4.00mmol, 1.0当量) 的DCE (25mL) 溶液中添加氧杂环丁烷-3-酮 (432.4mg, 6.00mmol, 1.5当量) 和AcOH (720.6mg, 12.00mmol, 3.0当量)。搅拌10分钟后, 将NaB(OAc)₃H (2.54g, 12.00mmol, 3.0当量) 添加至反应混合物中。将所得混合物在23°C-31°C下搅拌18小时。然后将反应混合物用CH₂Cl₂ (100mL) 稀释, 并且将有机相用饱和NaHCO₃水溶液 (100mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并且在减压下浓缩得到3-(氧杂环丁烷-3-基氨基)丙腈 (49-1), 将其直接用于下一步。

[0578] 步骤2:2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(2-氰基乙基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺 (C49)

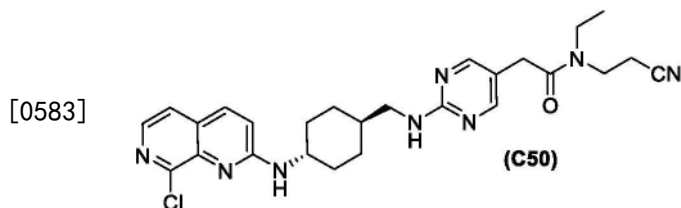


[0580] 向 (36-5) (50mg, 0.12mmol, 1.0当量) 的DMF (5mL) 溶液中添加 (49-1) (23mg, 0.18mmol, 1.5当量)、DIPEA (77.5mg, 0.60mmol, 5.0当量) 以及HATU (91mg, 0.24mmol, 2.0当量)。将所得混合物在25°C-32°C下搅拌2小时。将混合物在减压下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC (柱子:DuraShell 150mm x 25mm x 5um; 29%-39%B (A=0.05%NH₄OH的水, B=乙腈)) 纯化得到2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(2-氰基乙基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺 (C49)。¹H NMR (400MHz, DMSO-

d_6), 存在旋转异构体: δ_{ppm} 8.06 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 2H), 7.96 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.12 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 7.00 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 5.33-5.29 (m, 0.5H), 4.84-4.80 (m, 0.5H), 4.73-4.70 (m, 2H), 4.61-4.59 (m, 2H), 3.91 (br s, 1H), 3.81-3.74 (m, 2H), 3.61 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.16 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.84-2.78 (m, 2H), 2.14-2.11 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.58 (br s, 1H), 1.25-1.16 (m, 2H), 1.13-1.04 (m, 2H)。MS: $[M+H]^+ = 535.2$ 。

[0581] 实施例50

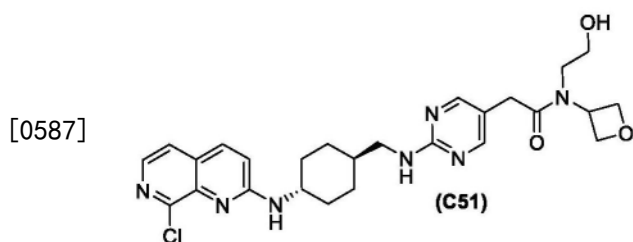
[0582] 2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(2-氰基乙基)-N-乙基乙酰胺 (C50)



[0584] 通过使用与实施例49步骤2类似的方法,用3-(乙基氨基)丙腈替换3-(氧杂环丁烷-3-基氨基)丙腈(49-1)来制备标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ_{ppm} 8.08 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.96 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.12 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.00 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.91 (br s, 1H), 3.69 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 3.56-3.44 (m, 5H), 3.15 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.87 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 2.72 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 2.14-2.11 (m, 2H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.58 (br s, 1H), 1.25-1.19 (m, 2H), 1.17-1.00 (m, 5H)。MS: $[M+H]^+ = 507.4$ 。

[0585] 实施例51

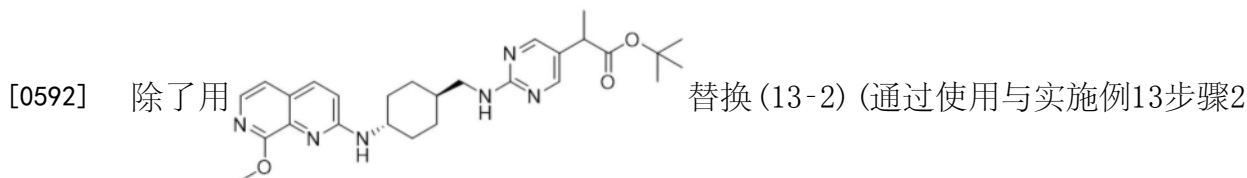
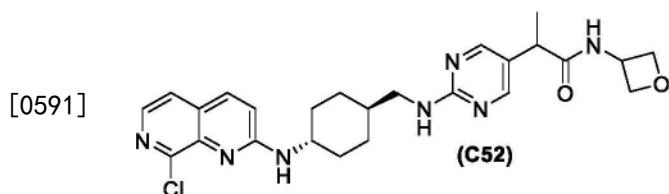
[0586] 2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(2-羟乙基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺 (C51)



[0588] 通过使用与实施例49步骤2类似的方法,用2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)乙-1-醇替换3-(氧杂环丁烷-3-基氨基)丙腈(49-1)来制备标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, $T=80^\circ\text{C}$): δ_{ppm} 8.09 (s, 2H), 7.95 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.02 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.66 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.65-4.63 (m, 4H), 3.89 (br s, 1H), 3.57-3.52 (m, 6H), 3.22 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.17-2.14 (m, 2H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.63 (br s, 1H), 1.33-1.23 (m, 2H), 1.19-1.09 (m, 2H)。MS: $[M+H]^+ = 526.2$ 。

[0589] 实施例52

[0590] 2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺 (C52)

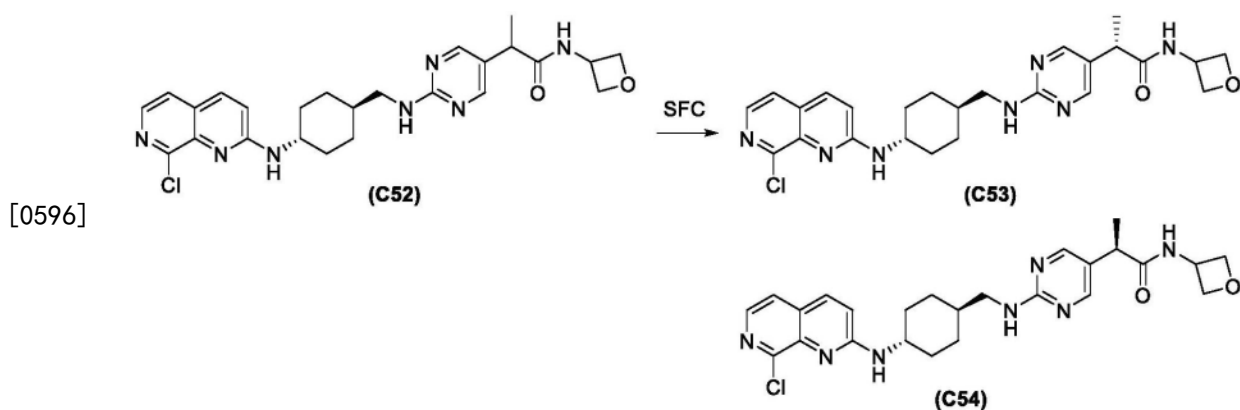


类似的方法制备),还能够使用与实施例36类似的方法,用叔-丁基2-溴丙酸酯替换叔-丁基2-溴乙酸酯来制备标题化合物。将产物通过制备型HPLC(柱子:DuraShell 150mm x 25mm x 5 μ m:35%-65%B(A=0.5%NH₄OH的水,B=乙腈))纯化得到2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺(C52)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ ppm 8.73(d,J=6.8Hz,1H),8.17(s,2H),7.96(d,J=5.2Hz,1H),7.91(d,J=8.8Hz,1H),7.55(d,J=5.2Hz,1H),7.50(d,J=6.8Hz,1H),7.15(t,J=6.0Hz,1H),7.00(d,J=8.8Hz,1H),4.76-4.65(m,3H),4.41(t,J=6.0Hz,1H),4.35(t,J=6.0Hz,1H),3.91(br s,1H),3.41(q,J=6.8Hz,1H),3.15(t,J=6.0Hz,2H),2.13-2.11(m,2H),1.85-1.82(m,2H),1.57(br s,1H),1.29(d,J=7.2Hz,3H),1.25-1.16(m,2H),1.13-1.03(m,2H)。MS:[M+H]⁺=496.2。

[0593] 实施例53以及实施例54

[0594] (S)-2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺(C53)和

[0595] (R)-2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺(C54)



[0597] 化合物(C52)(32mg,0.0645mmol)通过SFC(Chiralpak AD-3 100 \times 4.6mm I.D., 3 μ m;CO₂中40%的乙醇(0.05%DEA),流速:2.8mL/min)分离得到峰1(t_R=3.61min)和峰2(t_R=4.22min)。

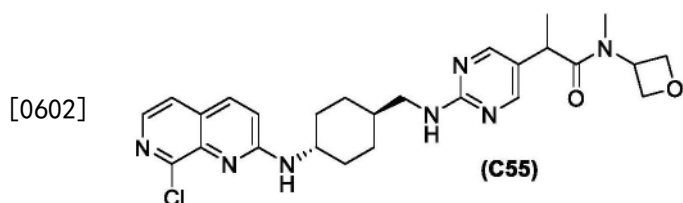
[0598] 峰1(C53或C54):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ ppm 8.74(d,J=6.4Hz,1H),8.17(s,2H),7.96(d,J=5.2Hz,1H),7.91(d,J=9.2Hz,1H),7.55(d,J=5.6Hz,1H),7.51(d,J=6.8Hz,1H),7.15(t,J=5.6Hz,1H),6.99(d,J=9.2Hz,1H),4.77-4.65(m,3H),4.41(t,J=

5.6Hz, 1H), 4.35 (t, J=6.0Hz, 1H), 3.90 (br s, 1H), 3.41 (q, J=7.2Hz, 1H), 3.15 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.13-2.10 (m, 2H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.57 (br s, 1H), 1.30 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.22-1.16 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 2H)。MS: [M+H]⁺=496.2。

[0599] 峰2 (C53或C54): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm 8.74 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.96 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.55 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.15 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.77-4.65 (m, 3H), 4.41 (t, J=5.6Hz, 1H), 4.35 (t, J=5.6Hz, 1H), 3.90 (br s, 1H), 3.41 (q, J=7.2Hz, 1H), 3.15 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.13-2.11 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.57 (br s, 1H), 1.30 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.21-1.16 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H)。MS: [M+H]⁺=496.2。

[0600] 实施例55

[0601] 2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺 (C55)

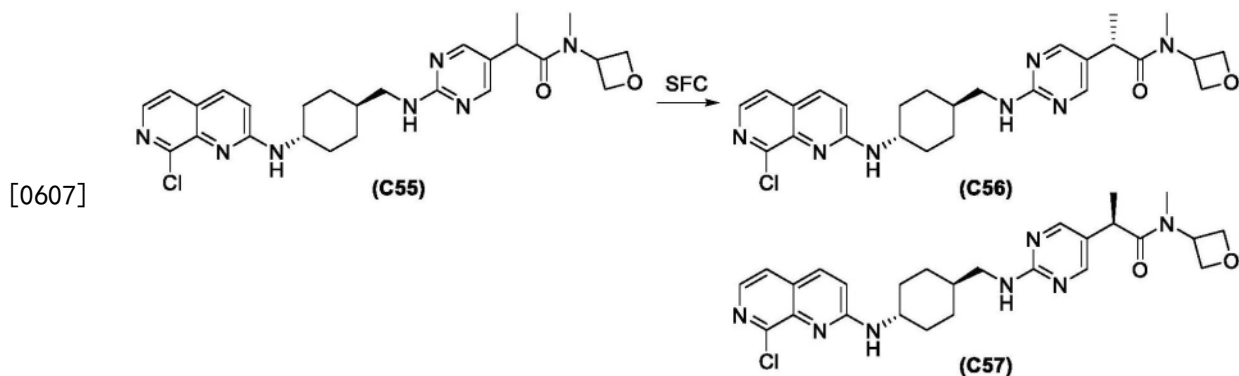


[0603] 除了在实施例36步骤4中用N-甲基氧杂环丁烷-3-胺替换氧杂环丁烷-3-胺外,还使用与实施例52类似的方法来制备标题化合物。产物通过prep-HPLC (柱子:Waters Xbridge Prep OBD C18 150mm x 30mm x 5um;22%-52%B) A=0.5%NH₄OH, B=乙腈) 纯化得到2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺 (C55)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, T=80°C): δppm 8.16 (s, 2H), 7.95 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.88 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.51 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.18 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.02 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.73 (t, J=6.0Hz, 1H), 5.21-5.18 (m, 1H), 4.69-4.67 (m, 1H), 4.60-4.55 (m, 3H), 3.95-3.89 (m, 2H), 3.21 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.16-2.14 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.56 (br s, 1H), 1.33-1.26 (m, 5H), 1.16-1.12 (m, 2H)。MS: [M+H]⁺=510.2。

[0604] 实施例56以及实施例57

[0605] (S)-2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺 (C56) 和

[0606] (R)-2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺 (C57)



[0608] 化合物(C55)通过SFC(Chiralpak AD-3 100×4.6mm I.D., 3 μ m; CO₂中40%的乙醇(0.05%DEA);流速:2.8mL/min)分离得到峰1(t_R =3.61min)和峰2(t_R =4.22min)。

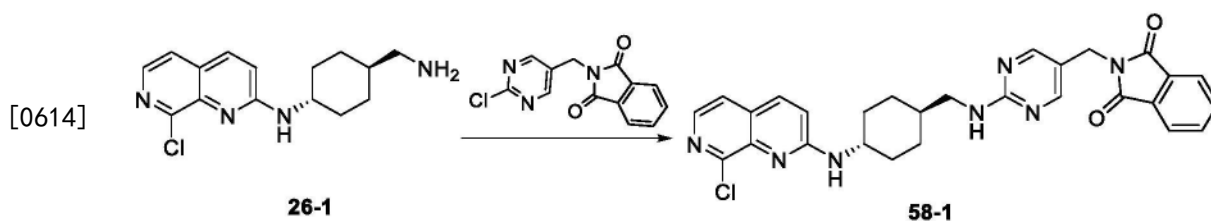
[0609] 峰1(C56或C57):¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆), 存在旋转异构体: δ ppm 8.16(s, 1.2H), 8.12(s, 0.8H), 7.96(d, J=5.1Hz, 1H), 7.91(d, J=8.9Hz, 1H), 7.56(d, J=5.2Hz, 1H), 7.53(d, J=7.0Hz, 1H), 7.24-7.17(m, 1H), 6.99(d, J=8.6Hz, 1H), 5.38-5.15(m, 1H), 4.78-4.33(m, 4H), 3.96-3.88(m, 2H), 3.14(t, J=6.3Hz, 2H), 3.03(s, 1.5H), 3.02(s, 1.5H), 2.13-2.10(m, 2H), 1.84-1.82(m, 2H), 1.57(br s, 1H), 1.26-1.03(m, 7H)。MS: [M+H]⁺=510.0。

[0610] 峰2(C56或C57):¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆), 存在旋转异构体: δ ppm 8.16(s, 1.3H), 8.12(s, 0.8H), 7.96(d, J=5.1Hz, 1H), 7.91(d, J=8.9Hz, 1H), 7.56(d, J=5.2Hz, 1H), 7.53(d, J=7.1Hz, 1H), 7.24-7.14(m, 1H), 6.99(d, J=8.6Hz, 1H), 5.34-5.15(m, 1H), 4.78-4.33(m, 4H), 3.94-3.90(m, 2H), 3.15(t, J=6.2Hz, 2H), 3.03(s, 1.5H), 3.02(s, 1.5H), 2.13-2.11(m, 2H), 1.84-1.82(m, 2H), 1.56(br s, 1H), 1.26-1.03(m, 7H)。MS: [M+H]⁺=510.0。

[0611] 实施例58

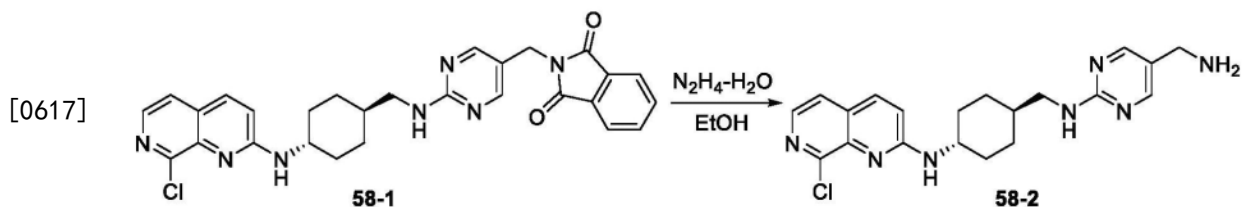
[0612] N-((2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)甲基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺(C58)

[0613] 步骤1:2-((2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(58-1)



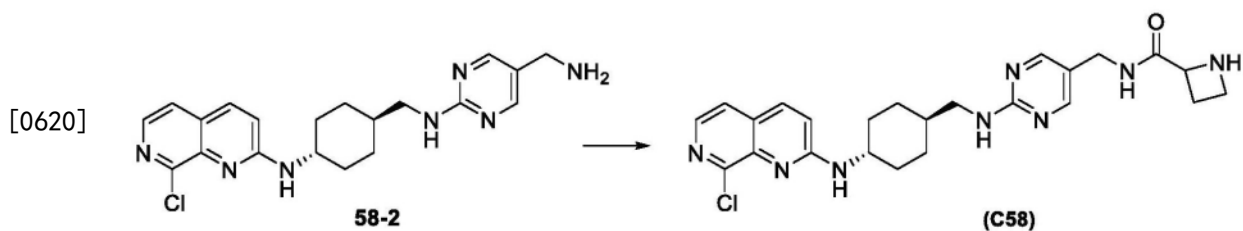
[0615] 向(26-1)(75mg, 0.26mmol, 1.0当量)的NMP(3mL)溶液中添加DIEA(168mg, 1.3mmol, 5.0当量)和2-((2-氯嘧啶-5-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(78mg, 0.28mmol, 1.1当量)。将反应混合物在100℃下加热4小时。将混合物用EtOAc(10mL)稀释并且用盐水(20mL)洗涤三次。有机相经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc=1/1)纯化得到2-((2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(58-1)。MS: [M+H]⁺=528.3。

[0616] 步骤2:N-((1,4-反式)-4-(((5-(氨基甲基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-8-氯-1,7-萘啶-2-胺(58-2)



[0618] 向(58-1) (100mg, 0.185mmol, 1.0当量)的EtOH (4mL)溶液中添加 $N_2H_4 \cdot H_2O$ (1mL, 85%)。将反应混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物冻干得到N-((1,4-反式)-4-((5-(氨基甲基)吡啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-8-氯-1,7-萘啶-2-胺(58-2)。

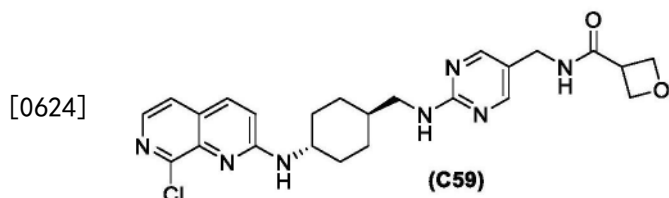
[0619] 步骤3:N-((2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)吡啶-5-基)甲基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺(C58)



[0621] 向(58-2) (37mg, 0.09mmol, 1.0当量)的DMF (3mL)溶液中添加1-(叔-丁氧基羰基)氮杂环丁烷-2-甲酸(20mg, 0.09mmol, 1.0当量)、DIEA (35mg, 0.27mmol, 3.0当量)以及HATU (89mg, 0.27mmol, 3.0当量)。将所得混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物用EtOAc (50mL)稀释并且用盐水(30mL)洗涤三次。将有机相经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并且浓缩。将残余物溶于 Cl_2CH_2 (2mL)和TFA (0.4mL)中。将混合物在25℃下搅拌1.5小时。将混合物浓缩得到粗产物,将其通过制备型HPLC(柱子:Waters Xbridge 150mm x 25mm x 5um; 20%-50%B(A=10mM NH_4HCO_3 的水,B=乙腈))纯化得到N-((2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)吡啶-5-基)甲基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺(C58)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ ppm 8.30 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.95 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.12-4.09 (m, 3H), 3.90 (br s, 1H), 3.52 (q, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.17-3.14 (m, 2H), 2.42-2.39 (m, 1H), 2.14-2.07 (m, 3H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.57 (br s, 1H), 1.22-1.09 (m, 4H)。MS: $[M+H]^+ = 481.3$ 。

[0622] 实施例59

[0623] N-((2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)吡啶-5-基)甲基)氧杂环丁烷-3-甲酰胺(C59)

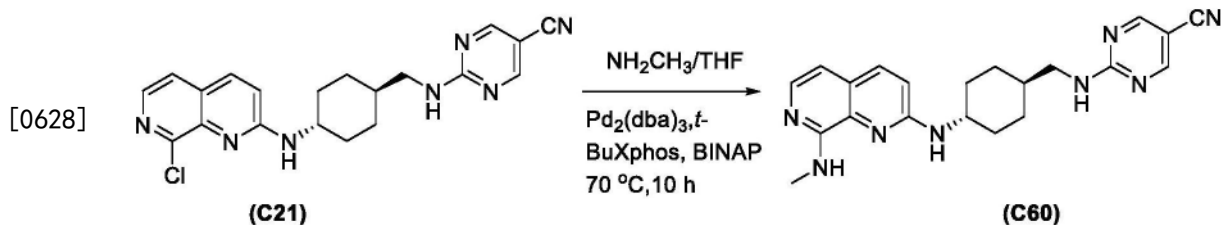


[0625] 通过使用与实施例58步骤3类似的方法,用氧杂环丁烷-3-甲酸替换1-(叔-丁氧基羰基)氮杂环丁烷-2-甲酸制备标题化合物。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ ppm 8.27 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.95 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.63-4.57 (m,

4H), 4.07 (d, J=5.2Hz, 2H), 3.89 (br s, 1H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.16 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.13-2.11 (m, 2H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.57 (br s, 1H), 1.24-1.03 (m, 4H)。MS: $[M+H]^+ = 482.2$ 。

[0626] 实施例60

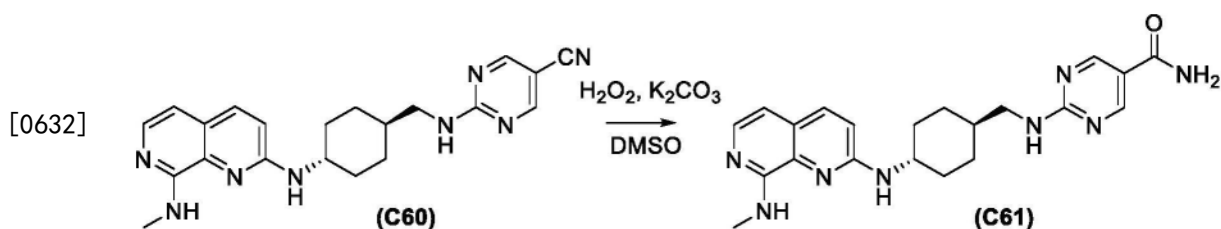
[0627] 2-((((1,4-反式)-4-((8-(甲基氨基)-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈(C60)



[0629] 在 N_2 保护下,向化合物(C21)(140mg,0.36mmol,1.0当量)的THF(2mL)溶液中添加t-BuONa(48mg,0.5mmol,1.4当量)和 $Pd_2(dba)_3$ (33mg,0.036mmol,0.1当量),t-BuXphos(15mg,0.036mmol,0.1当量)和 $MeNH_2$ (2mL,在THF中2M)。将混合物在70°C下搅拌12小时。将混合物过滤,将滤液添加至 H_2O (20mL)中,并且用EtOAc(50mL)萃取两次。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且浓缩。将粗产物通过柱色谱法(石油醚/EtOAc,从3/1至EtOAc)纯化得到2-((((1,4-反式)-4-((8-(甲基氨基)-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈(C60),其通过制备型HPLC(柱子:YMC-Actus Triart C18 150mm x 30mm x 5um,梯度:50%-80%B(A=0.05% NH_4OH 的水,B=乙腈))再次纯化得到(C60)。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ ppm 8.71(d,J=2.8Hz,1H),8.63(d,J=2.8Hz,1H),8.42(t,J=6.0Hz,1H),7.64(d,J=8.8Hz,1H),7.58(d,J=5.6Hz,1H),6.89(d,J=8.0Hz,1H),6.80(d,J=9.2Hz,1H),6.70(d,J=4.8Hz,1H),6.61(d,J=5.6Hz,1H),3.98(br s,1H),3.24(t,J=6.4Hz,2H),2.97(d,J=5.2Hz,3H),2.04-2.01(m,2H),1.79-1.77(m,2H),1.57(br s,1H),1.23-1.09(m,4H)。MS: $[M+H]^+ = 389.2$ 。

[0630] 实施例61

[0631] 2-((((1,4-反式)-4-((8-(甲基氨基)-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺(C61)



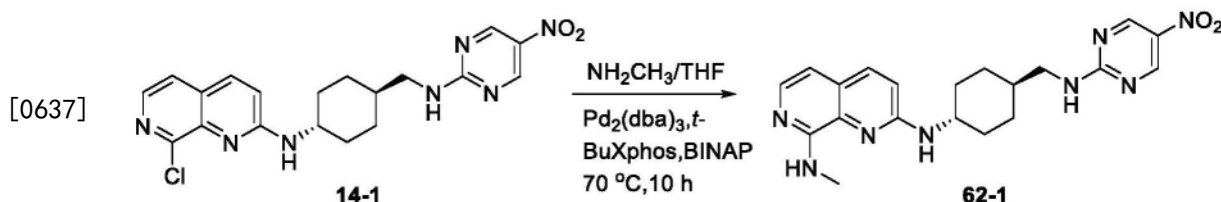
[0633] 除了用化合物(C60)替换化合物(C4),还通过使用与实施例5类似的方法来制备标题化合物,并且将产物通过制备型HPLC(柱子:YMC-Actus Triart C18 150mm x30mm x 5um,梯度:38%-68%B(A=0.05% NH_4OH 的水,B=乙腈))纯化得到2-((((1,4-反式)-4-((8-(甲基氨基)-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺(C61)。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ ppm 8.72(s,1H),8.68(s,1H),7.84(t,J=6.0Hz,1H),7.78(br s,1H),7.64(d,J=9.2Hz,1H),7.58(d,J=5.6Hz,1H),7.22(br s,1H),6.89(d,J=8.0Hz,1H),6.70(q,J=5.2Hz,1H),6.61(d,J=5.6Hz,1H),3.99(br s,1H),3.24(t,J=6.4Hz,

2H), 2.98 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.04-2.02 (m, 2H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.57 (br s, 1H), 1.24-1.10 (m, 4H)。MS: $[M+H]^+ = 407.2$ 。

[0634] 实施例62

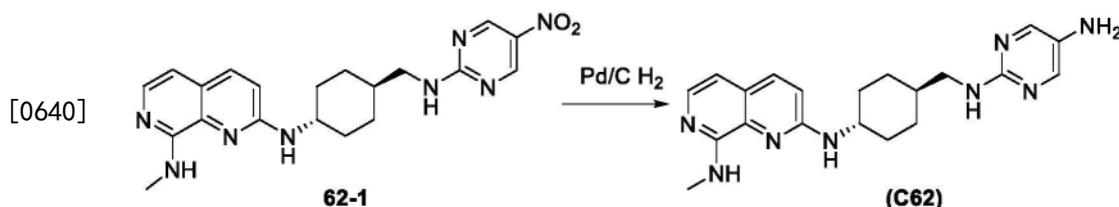
[0635] N^2 -((1,4-反式)-4-(((5-氨基嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)- N^8 -甲基-1,7-萘啶-2,8-二胺(C62)

[0636] 步骤1: N^8 -甲基- N^2 -((1,4-反式)-4-(((5-硝基嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-1,7-萘啶-2,8-二胺(62-1)



[0638] 除了用(14-1)替换化合物(C21),还通过使用与实施例60类似的方法来制备标题化合物。将产物通过柱色谱法(石油醚/EtOAc,从1/1至0/1)纯化得到 N^8 -甲基- N^2 -((1,4-反式)-4-(((5-硝基嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-1,7-萘啶-2,8-二胺(62-1)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 9.11 (d, J=3.2Hz, 1H), 9.03 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.78 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.69 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.55 (br s, 1H), 6.09 (br s, 1H), 4.60 (d, J=6.0Hz, 1H), 3.88 (br s, 1H), 3.49 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.24 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.23-2.21 (m, 2H), 1.95-1.93 (m, 2H), 1.26-1.23 (m, 5H)。MS: $[M+H]^+ = 409.1$ 。

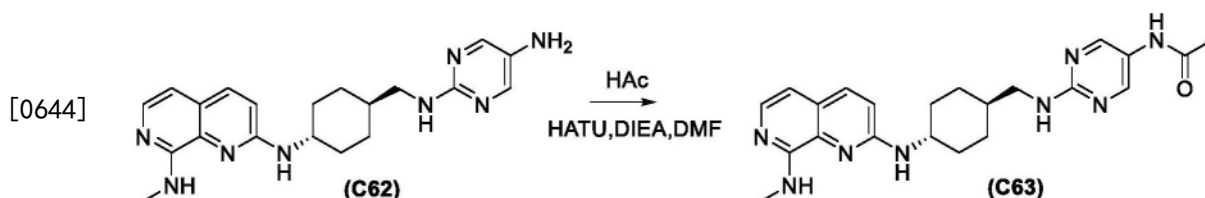
[0639] 步骤2: N^2 -((1,4-反式)-4-(((5-氨基嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)- N^8 -甲基-1,7-萘啶-2,8-二胺(C62)



[0641] 向(62-1) (50mg, 0.12mmol, 1.0当量)的 CH_3OH (10mL)溶液中添加Pd/C (10%, 10mg)。将悬浮液脱气,然后用 H_2 吹扫几次。将混合物在 H_2 气球保护下在 30°C 下搅拌1小时。将反应混合物过滤并将滤液在减压下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC(柱子:Phenomenex Gemini C18 200mm x 25mm*x 5um,梯度:29%-49%B(A=0.05% NH_4HCO_3 的水,B=乙腈))纯化得到 N^2 -((1,4-反式)-4-(((5-氨基嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)- N^8 -甲基-1,7-萘啶-2,8-二胺(C62)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 7.79 (s, 2H), 7.64 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.58 (d, J=5.6Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.80 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.68 (q, J=4.8Hz, 1H), 6.61 (d, J=5.6Hz, 1H), 6.22 (t, J=6.4Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.97 (br s, 1H), 3.08 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.98 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.02 (br s, 2H), 1.79 (br s, 2H), 1.53 (br s, 1H), 1.19-1.08 (m, 4H)。MS: $[M+H]^+ = 379.2$ 。

[0642] 实施例63

[0643] N -(2-(((1,4-反式)-4-((8-(甲基氨基)-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙酰胺(C63)

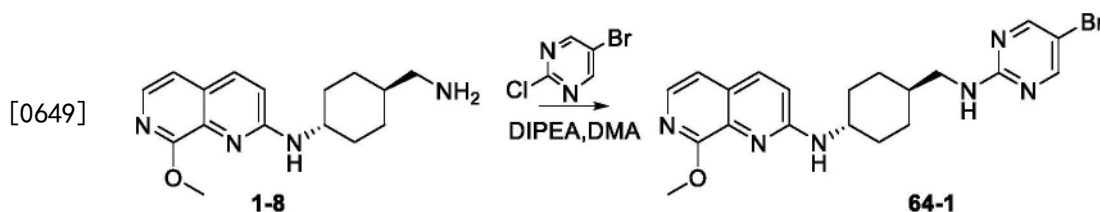


[0645] 除了用化合物 (C62) 替换化合物 (C1), 还通过使用与中间体 (2-1) 类似的方法来制备标题化合物, 并且将产物通过制备型HPLC(柱子:Phenomenex Gemini C18200mm x 25mm x 5um, 梯度:24% -44%B(A=0.05%NH₄CO₃的水,B=乙腈)纯化得到N-((1,4-反式)-4-((8-氨基)-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙酰胺 (C63)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 9.72(s,1H),8.36(s,2H),7.64(d,J=8.8Hz,1H),7.57(d,J=5.6Hz,1H),7.09(t,J=6.0Hz,1H),6.89(d,J=7.6Hz,1H),6.80(d,J=8.8Hz,1H),6.71(d,J=4.8Hz,1H),6.61(d,J=5.6Hz,1H),3.98(br s,1H),3.15(t,J=6.4Hz,2H),2.98(d,J=4.8Hz,3H),2.03-2.01(m,2H),2.00(s,3H),1.79(br s,2H),1.55(br s,1H),1.21-1.09(m,4H)。MS:[M+H]⁺=421.2。

[0646] 实施例64

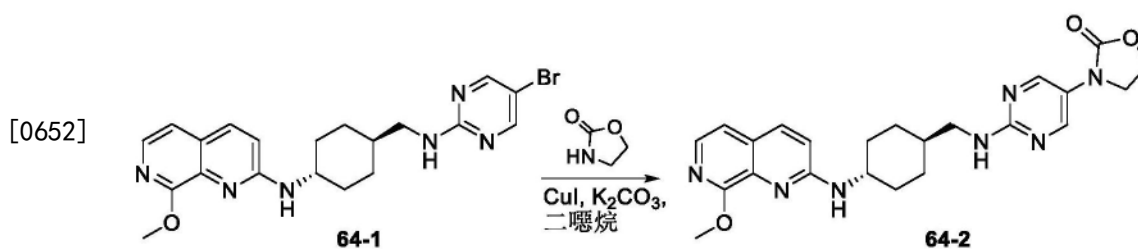
[0647] 3-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑烷-2-酮 (C64)

[0648] 步骤1:N-(((1,4-反式)-4-((5-溴嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-8-甲氧基-1,7-萘啶-2-胺 (64-1)



[0650] 向(1-8)(518mg,1.81mmol,1.0当量)的DMA(5mL)溶液中添加5-溴-2-氯嘧啶(454mg,2.35mmol,1.3当量)和DIPEA(1167mg,9.05mmol,5.0当量),并且将混合物在100℃下搅拌8小时。将混合物用EtOAc(50mL)稀释,并且用盐水(30mL)洗涤两次。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc,从2/1至1/1)纯化得到N-(((1,4-反式)-4-((5-溴嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-8-甲氧基-1,7-萘啶-2-胺(64-1)。MS:[M+H]⁺=443.1/445.1。

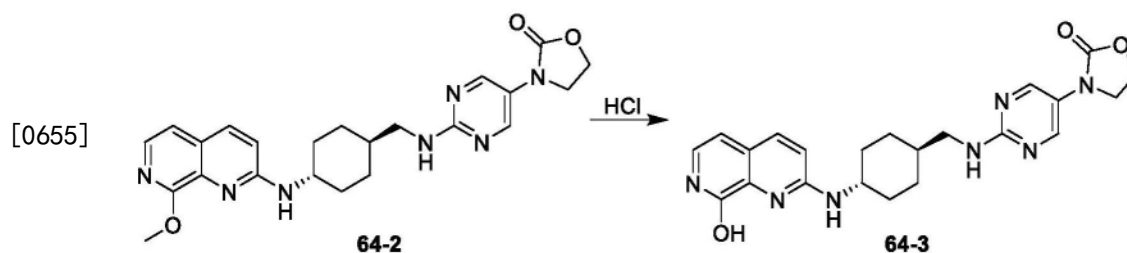
[0651] 步骤2:3-(2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基)-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑烷-2-酮 (64-2)



[0653] 向(64-1)(100mg,0.23mmol,1.0当量)的二噁烷(2.5mL)溶液中添加噁唑烷-2-酮(98mg,1.13mmol,5.0当量)和(1S,2S)-环己烷-1,2-二胺(26mg,0.23mmol,1.0当量)、CuI

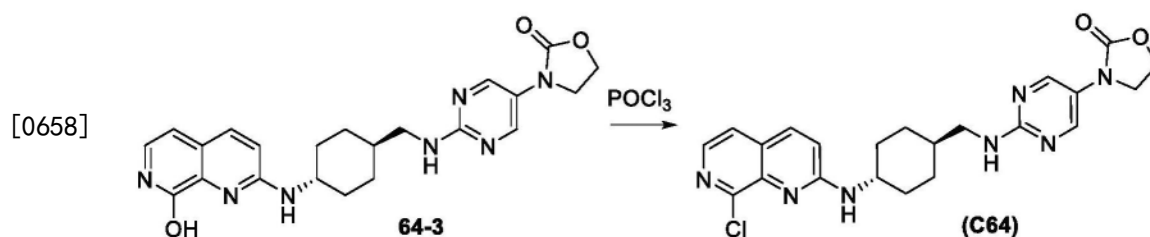
(13mg, 0.07mmol, 0.3当量)以及 K_2CO_3 (63mg, 0.46mmol, 2.0当量)。反应混合物在微波辐射下在120℃下搅拌2小时。将混合物过滤,并且将滤液浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc,从1/1至0/100)纯化得到3-(2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑烷-2-酮(64-2)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.45(s, 2H), 7.81-7.78(m, 2H), 7.02(d, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.84(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.26(t, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.09(br s, 1H), 4.52(t, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.14(s, 3H), 3.98(t, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.69-3.56(m, 1H), 3.32(t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.19-2.17(m, 2H), 1.94-1.92(m, 2H), 1.60(br s, 1H), 1.27-1.17(m, 4H)。MS: $[M+H]^+ = 450.1$ 。

[0654] 步骤3:3-(2-(((1,4-反式)-4-((8-羟基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑烷-2-酮(64-3)



[0656] 向(64-2) (80mg, 0.178mmol, 1.0当量)的EtOAc (5mL)溶液中添加HCl/EtOAc (10mL, 4N),并且将混合物在35℃下搅拌2.5小时,然后浓缩得到3-(2-(((1,4-反式)-4-((8-羟基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑烷-2-酮(64-3)。MS: $[M+H]^+ = 436.3$ 。

[0657] 步骤4:3-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑烷-2-酮(C64)



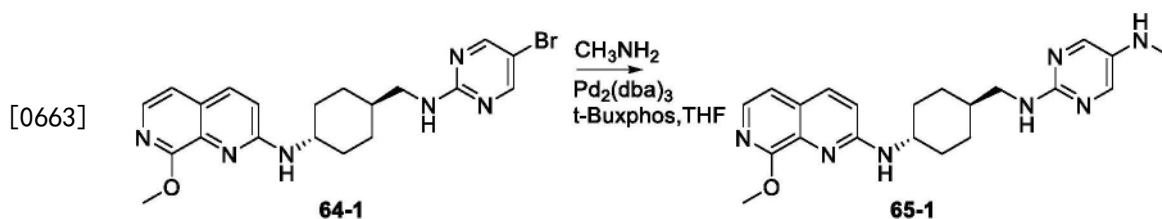
[0659] 将(64-3) (75mg, 0.17mmol, 1.0当量)的 $POCl_3$ (5mL)溶液在110℃下搅拌1.5小时。将反应混合物在减压下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC(柱子:DuraShell1150*25mm*5um,梯度:34%-64%B(A=0.5% NH_4HCO_3 的水,B=乙腈))纯化得到3-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑烷-2-酮(C64)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ ppm 8.42(s, 2H), 7.95(d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.91(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.55(d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.51(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.31(t, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.99(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.45-4.41(m, 2H), 3.97(t, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.91(br s, 1H), 3.17(t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.14-2.11(m, 2H), 1.85-1.82(m, 2H), 1.58(br s, 1H), 1.25-1.04(m, 4H)。MS: $[M+H]^+ = 454.1$ 。

[0660] 实施例65

[0661] 甲基(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)(甲基)氨基甲酸酯(C65)

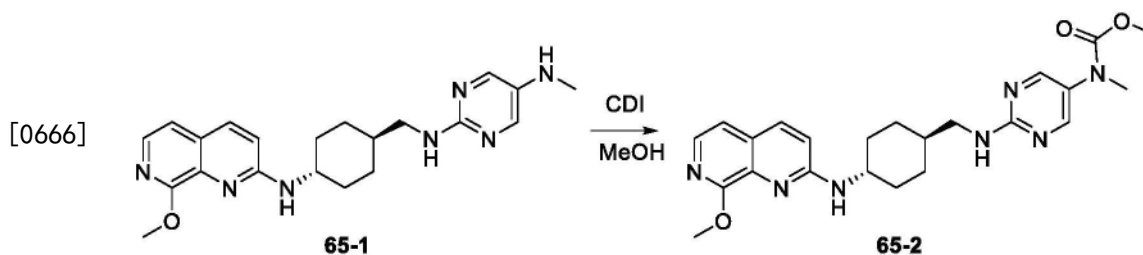
[0662] 步骤1: N^2 -(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)- N^5 -

甲基嘧啶-2,5-二胺 (65-1)



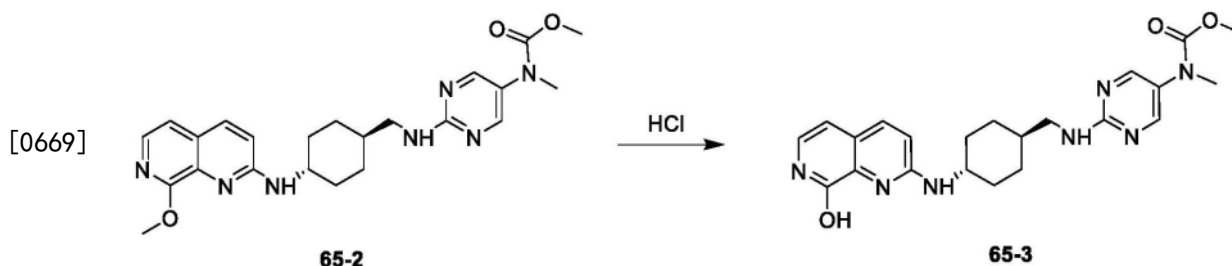
[0664] 除了用(64-1)替换化合物(C21),还通过使用与实施例60类似的方法来制备标题化合物,并且将产物通过柱色谱法(石油醚/EtOAc,从1/1至0/100)纯化得到N²-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)-N⁵-甲基嘧啶-2,5-二胺(65-1)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δppm 7.87(s,2H),7.80-7.78(m,2H),7.02(d,J=5.6Hz,1H),6.84(d,J=9.2Hz,1H),5.11(br s,1H),4.76(t,J=5.6Hz,1H),4.14(s,3H),3.79-3.52(m,1H),3.27(t,J=6.4Hz,2H),2.81(s,3H),2.18-2.16(m,2H),1.96-1.93(m,2H),1.50(br s,1H),1.27-1.16(m,4H)。MS:[M+H]⁺=394.1。

[0665] 步骤2:甲基(2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基(甲基)氨基甲酸酯(65-2)



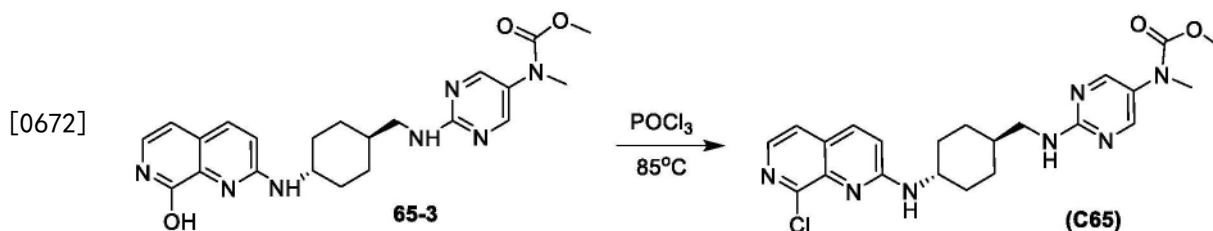
[0667] 向(65-1)(130mg,0.33mmol,1.0当量)的Cl₂CH₂(5mL)溶液中添加CDI(430mg,2.64mmol,8.0当量)和DIPEA(426mg,2.64mmol,8.0当量)。将混合物在40℃下搅拌1.5小时。然后添加CH₃OH(10mL),并且在50℃下搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物用EtOAc(50mL)溶解,并且用盐水(30mL)洗涤三次。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc,从1/1至0/100)纯化得到甲基(2-(((1,4-反式)-4-((8-甲氧基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基(甲基)氨基甲酸酯(65-2)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δppm 8.15(br s,2H),7.81-7.78(m,2H),7.02(d,J=5.6Hz,1H),6.84(d,J=9.2Hz,1H),5.29(br s,1H),5.07(br s,1H),4.14(s,3H),3.82-3.52(m,4H),3.32(t,J=6.4Hz,2H),3.24(s,3H),2.20-2.17(m,2H),1.96-1.93(m,2H),1.66(br s,1H),1.27-1.21(m,4H)。MS:[M+H]⁺=452.2。

[0668] 步骤3:甲基(2-(((1,4-反式)-4-((8-羟基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基(甲基)氨基甲酸酯(65-3)



[0670] 除了用(65-2)替换(64-2),还通过使用与(64-3)类似的方法来制备标题化合物。MS: $[M+H]^+ = 438.2$ 。

[0671] 步骤3:甲基(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)(甲基)氨基甲酸酯(C65)

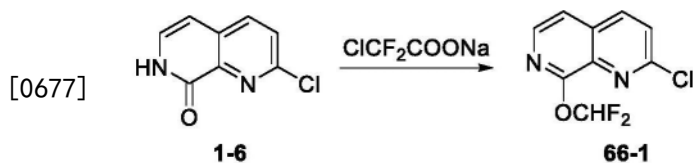


[0673] 除了用(65-3)替换(64-3),还通过使用与实施例64步骤4类似的方法来制备标题化合物。将产物通过制备型HPLC(柱子:DuraShell 150mm x 25mm x 5 μm ,梯度:35%-65%B(A=0.05%氢氧化铵的水,B=乙腈))纯化得到甲基(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)(甲基)氨基甲酸酯(C65)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8.22(s, 2H), 7.95(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.91(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.55(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.51(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.38(br s, 1H), 6.99(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.91(br s, 1H), 3.56(br s, 3H), 3.17-3.14(m, 5H), 2.14-2.11(m, 2H), 1.86-1.83(m, 2H), 1.59(br s, 1H), 1.26-1.04(m, 4H)。MS: $[M+H]^+ = 456.2$ 。

[0674] 实施例66

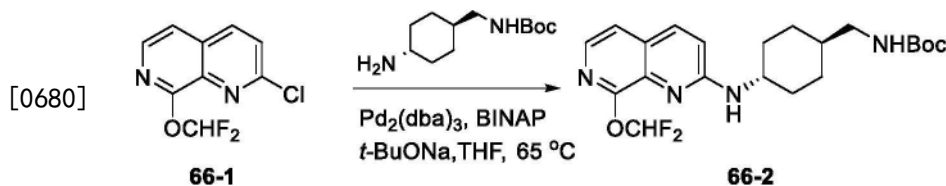
[0675] N^2 -(((1,4-反式)-4-((8-(二氟甲氧基)-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)嘧啶-2,5-二胺(C66)

[0676] 步骤1:2-氯-8-(二氟甲氧基)-1,7-萘啶(66-1)



[0678] 向(1-6)(300mg, 1.66mmol, 1.0当量)的 CH_3CN (70mL)溶液中添加 $\text{ClCF}_2\text{COONa}$ (303mg, 1.99mmol, 1.2当量)。将混合物在 90°C 下搅拌15小时。向混合物中添加饱和 NH_4Cl 水溶液(30mL),并且用EtOAc(50mL)萃取两次。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且浓缩。将粗产物通过柱色谱法(石油醚/EtOAc=3/1)纯化得到2-氯-8-(二氟甲氧基)-1,7-萘啶(66-1)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8.55(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.24(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.96(t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.94(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.81(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H)。MS: $[M+H]^+ = 230.8$ 。

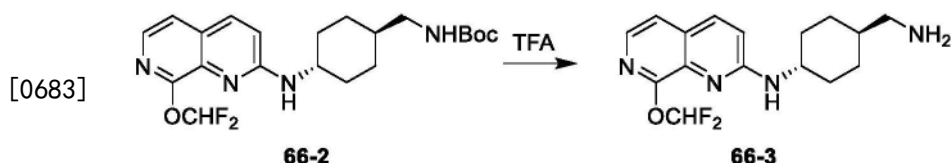
[0679] 步骤2:叔-丁基(((1,4-反式)-4-((8-(二氟甲氧基)-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸酯(66-2)



[0681] 提供给使用与实施例1步骤7类似的方法,用(66-1)替换(1-6)来制备标题化合物,并且将产物通过柱色谱法(石油醚/EtOAc,从5/1至3/1)纯化得到叔-丁基(((1,4-反式)-4-

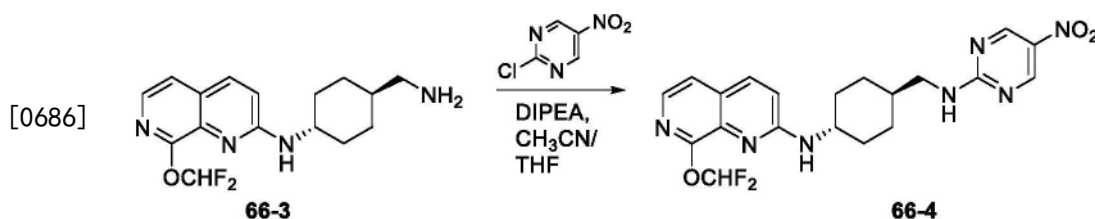
((8-(二氟甲氧基)-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸酯(66-2)。MS: $[M+H]^+ = 423.1$ 。

[0682] 步骤3: N-((1,4-反式)-4-(氨基甲基)环己基)-8-(二氟甲氧基)-1,7-萘啶-2-胺(66-3)



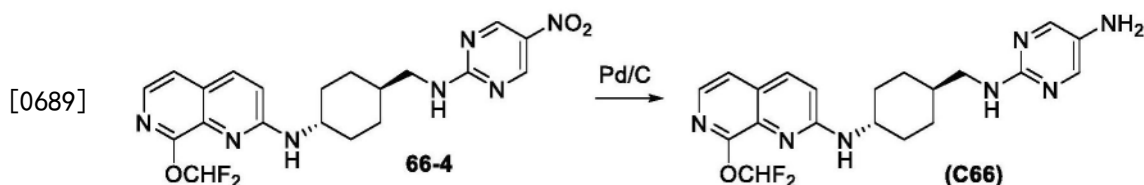
[0684] 向(66-2) (160mg, 0.38mmol, 1.0当量)的 CH_2Cl_2 (5mL)溶液中添加TFA (1mL), 并且将混合物在15℃下搅拌2小时。将混合物浓缩得到N-((1,4-反式)-4-(氨基甲基)环己基)-8-(二氟甲氧基)-1,7-萘啶-2-胺(66-3), 其不经进一步纯化即可使用。MS: $[M+H]^+ = 323.1$ 。

[0685] 步骤4: 8-(二氟甲氧基)-N-((1,4-反式)-4-(((5-硝基嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-1,7-萘啶-2-胺(66-4)



[0687] 通过使用与实施例1步骤9类似的方法, 用(66-3)替换(1-8)来制备标题化合物, 并且将产物通过柱色谱法(石油醚/EtOAc, 从3/1至1/1)纯化得到8-(二氟甲氧基)-N-((1,4-反式)-4-(((5-硝基嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-1,7-萘啶-2-胺(66-4)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ ppm 9.10 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 9.02 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 8.91 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J=73.2$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 6.99 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.87 (br s, 1H), 3.31 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.08-2.06 (m, 2H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.62 (br s, 1H), 1.22-1.11 (m, 4H)。MS: $[M+H]^+ = 446.2$ 。

[0688] 步骤4: N^2 -(((1,4-反式)-4-((8-(二氟甲氧基)-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)嘧啶-2,5-二胺(C66)

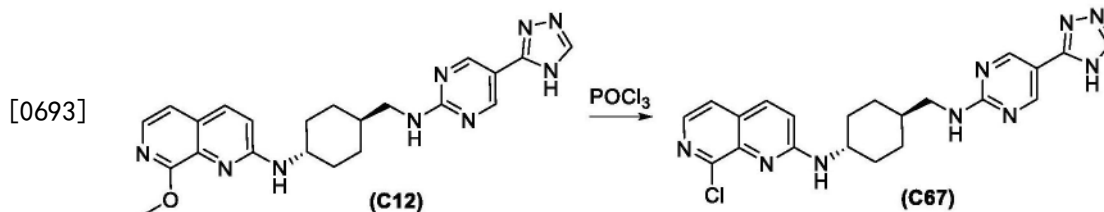


[0690] 向(66-4) (100mg, 0.22mmol, 1.0当量)的 CH_3OH (20mL)和EtOAc (20mL)溶液中添加Pd/C (10%, 80mg)。将悬浮液在真空下脱气并用 H_2 吹扫几次。将混合物在 H_2 气球保护下在15℃下搅拌1.5小时。将反应混合物过滤并将滤液在减压下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC (柱子: Phenomenex Gemini C18 200mm x 25mm x 5 μ m, 梯度: 29%-39%B (A=0.5% NH_4HCO_3 的水, B=乙腈))纯化得到 N^2 -(((1,4-反式)-4-((8-(二氟甲氧基)-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)嘧啶-2,5-二胺(C66)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ ppm 7.89 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.80 (t, $J=73.6$ Hz, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.75 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.86 (br s, 1H), 3.06 (t, $J=$

6.4Hz, 2H), 2.06-2.04 (m, 2H), 1.83-1.81 (m, 2H), 1.52 (br s, 1H), 1.22-1.00 (m, 4H)。¹⁹F NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm-86.34, -86.50。MS: [M+H]⁺=416.1。

[0691] 实施例67

[0692] N-((1,4-反式)-4-(((5-(4H-1,2,4-三唑-3-基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-8-氯-1,7-萘啶-2-胺 (C67)

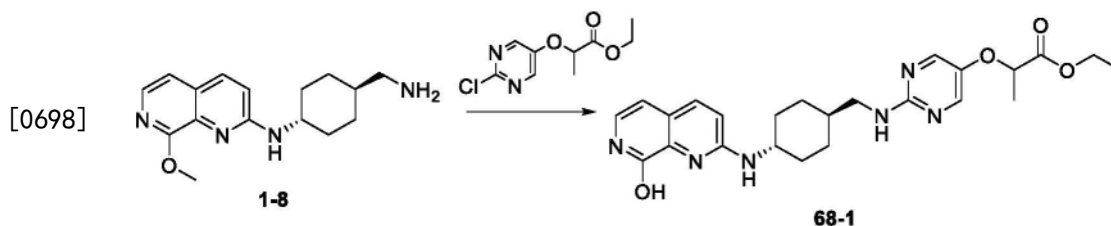


[0694] 将化合物 (C12) (100mg, 0.23mmol, 1.0当量) 的POCl₃ (10g) 溶液在110℃下加热5小时。然后将POCl₃在真空下去除, 并且将残余物通过添加氨碱化。将反应混合物用EtOAc (50mL) 萃取两次, 并且将有机溶剂经无水硫酸钠干燥, 过滤并且在减压下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC (柱子: Waters XSELECT C18 150mm x 30mm x 5μm, 梯度: 22%-37% B (A=0.05% NH₃H₂O 的水, B=乙腈) 纯化得到N-((1,4-反式)-4-(((5-(4H-1,2,4-三唑-3-基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-8-氯-1,7-萘啶-2-胺 (C67)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm 13.91 (br s, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.39 (br s, 1H), 7.96 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.91 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.56 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.52 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.00 (d, J=9.2Hz, 1H), 3.91 (br s, 1H), 3.24 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.15-2.13 (m, 2H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.58 (br s, 1H), 1.24-1.10 (m, 4H)。MS: [M+H]⁺=436.2。

[0695] 实施例68

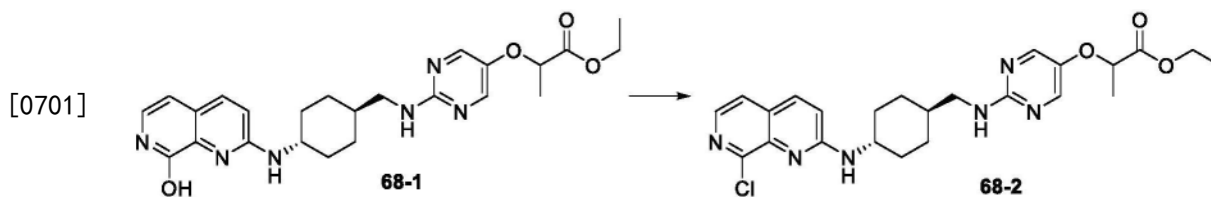
[0696] 2-((2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)氧基)丙-1-醇 (C68)

[0697] 步骤1: 乙基2-((2-(((1,4-反式)-4-((8-羟基-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)氧基)丙酸酯 (68-1)



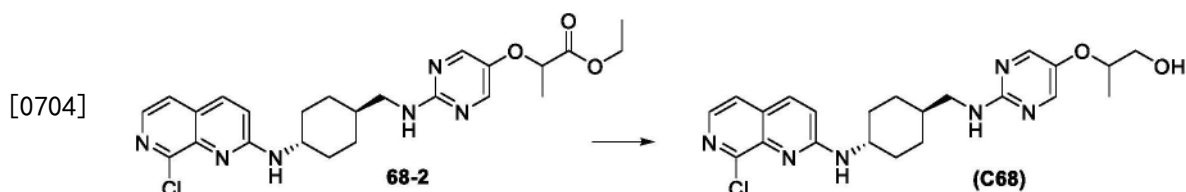
[0699] 通过使用与实施例1步骤9类似的方法, 用乙基2-((2-氯嘧啶-5-基)氧基)丙酸酯替换2-氯-5-硝基嘧啶来制备标题化合物。MS: [M+H]⁺=467.0。

[0700] 步骤2: 乙基2-((2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)氧基)丙酸酯 (68-2)



[0702] 除了用(68-1)替换化合物(C12),还通过使用与实施例67类似的方法来制备标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 8.09(s,2H),7.97(d,J=5.3Hz,1H),7.92(d,J=9.0Hz,1H),7.56(d,J=5.3Hz,1H),7.53(d,J=7.0Hz,1H),7.00(d,J=6.0Hz,2H),4.83(q,J=6.8Hz,1H),4.14(qd,J=7.1,2.3Hz,2H),3.44-3.42(m,1H),3.12(t,J=6.3Hz,2H),2.12(d,J=11.0Hz,2H),1.83(d,J=11.8Hz,2H),1.61-1.53(m,1H),1.48(d,J=6.8Hz,3H),1.25-1.16(m,5H),1.13-1.02(m,2H)。MS:[M+H]⁺=485.0。

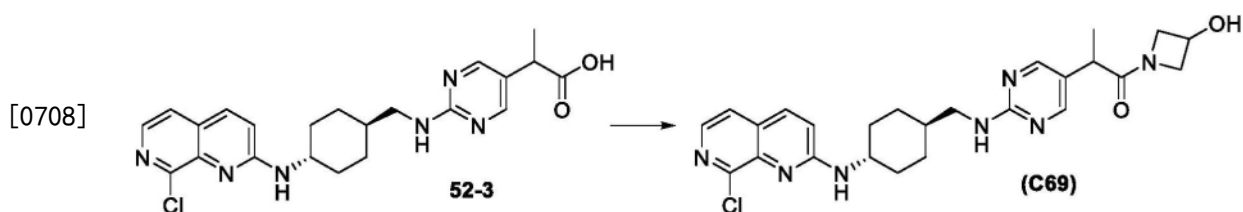
[0703] 步骤3:2-((2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)氧基)丙-1-醇(C68)



[0705] 向(68-2)(18mg,0.037mmol)的EtOH(2mL)溶液中添加NaBH₄(42.1mg,1.113mmol)。将混合物在0°C下搅拌10min,然后在rt下搅拌4h。将混合物通过制备型HPLC纯化得到2-((2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)氧基)丙-1-醇(C68)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ:ppm 8.09(s,2H),7.96(d,J=5.3Hz,1H),7.92(d,J=9.0Hz,1H),7.56(d,J=5.3Hz,1H),7.53(d,J=7.3Hz,1H),7.00(d,J=8.5Hz,1H),6.89(t,J=5.8Hz,1H),4.20-4.11(m,1H),3.95(br s,1H),3.57-3.25(m,2H),3.12(t,J=6.4Hz,2H),2.13-2.11(m,2H),1.85-1.82(m,2H),1.57(br s,1H),1.25-1.06(m,7H)。MS:[M+H]⁺=443.0。

[0706] 实施例69

[0707] 2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)丙-1-酮(C69)



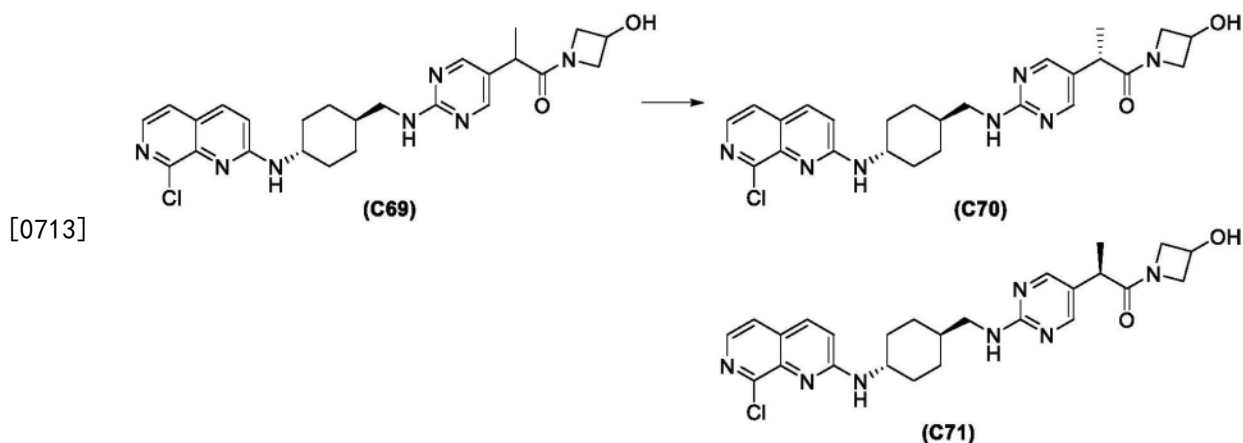
[0709] 通过使用与实施例52类似的方法,用氮杂环丁烷-3-醇替换氧杂环丁烷-3-胺来制备标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆),存在旋转异构体:δppm 8.17(s,1H),8.16(s,1H),7.96(d,J=5.2Hz,1H),7.91(d,J=9.1Hz,1H),7.55(d,J=5.2Hz,1H),7.51(d,J=7.0Hz,1H),7.21-7.13(m,1H),7.00(d,J=9.2Hz,1H),5.71(d,J=6.2Hz,0.5H),5.67(d,J=6.3Hz,0.5H),4.49-4.33(m,1.5H),4.24(t,J=7.6Hz,0.5H),4.07-3.82(m,2.5H),3.74(d,J=5.1Hz,0.5H),3.62-3.55(m,0.5H),3.50(q,J=7.1Hz,1.5),3.15(br s,2H),2.13-2.11(m,2H),1.85-1.82(m,2H),1.57(br s,1H),1.26-1.07(m,7H)。MS:[M+H]⁺=496.2。

[0710] 实施例70以及实施例71

[0711] (S)-2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-1-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)丙-1-酮(C70)和

[0712] (R)-2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)

嘧啶-5-基)-1-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)丙-1-酮(C71)



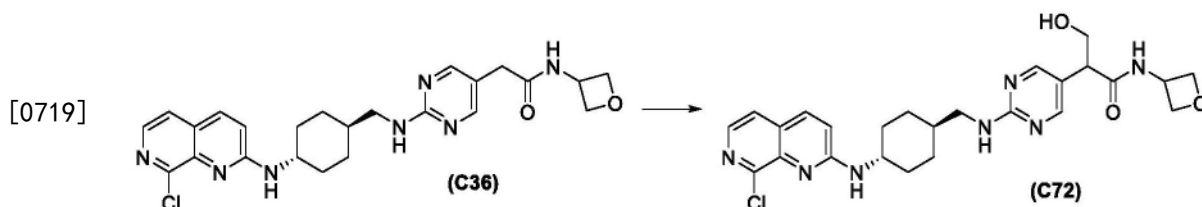
[0714] 外消旋化合物(C69)通过SFC(Chiralpak AD-3 50*4.6mm I.D., 3 μ m; CO₂中40%的异丙醇(0.05%DEA);流速:4mL/min;40℃)分离得到峰1(t_R =0.57min)和峰2(t_R =1.04min)。

[0715] 峰1(C70或C71):¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆),存在旋转异构体: δ ppm 8.17(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.96(d, J=5.1Hz, 1H), 7.91(d, J=8.9Hz, 1H), 7.56(d, J=5.2Hz, 1H), 7.51(d, J=7.1Hz, 1H), 7.19(q, J=6.7Hz, 1H), 7.00(d, J=8.7Hz, 1H), 5.68(br s, 1H), 4.50-4.34(m, 1.5H), 4.24(t, J=7.8Hz, 0.5H), 4.08-3.82(m, 2.5H), 3.75(d, J=4.9Hz, 0.5H), 3.63-3.56(m, 0.5H), 3.50(q, J=6.9Hz, 1.5H), 3.15(br s, 2H), 2.14-2.11(m, 2H), 1.85-1.82(m, 2H), 1.58(br s, 1H), 1.26-1.04(m, 7H)。MS: [M+H]⁺=496.2。

[0716] 峰2(C70或C71):¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.19(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.96(d, J=5.1Hz, 1H), 7.91(d, J=8.9Hz, 1H), 7.56(d, J=5.2Hz, 1H), 7.52(d, J=7.1Hz, 1H), 7.29-7.19(m, 1H), 7.00(d, J=9.0Hz, 1H), 5.71(br s, 1H), 4.48-4.35(m, 1.5H), 4.25(t, J=7.9Hz, 0.5H), 4.08-3.93(m, 2.5H), 3.78-3.72(m, 0.5H), 3.58(dd, J=10.1, 4.4Hz, 0.5H), 3.55-3.47(m, 1.5H), 3.16(br s, 2H), 2.14-2.11(m, 2H), 1.85-1.82(m, 2H), 1.57(br s, 1H), 1.28-1.04(m, 7H)。MS: [M+H]⁺=496.2。

[0717] 实施例72

[0718] 2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-3-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺(C72)



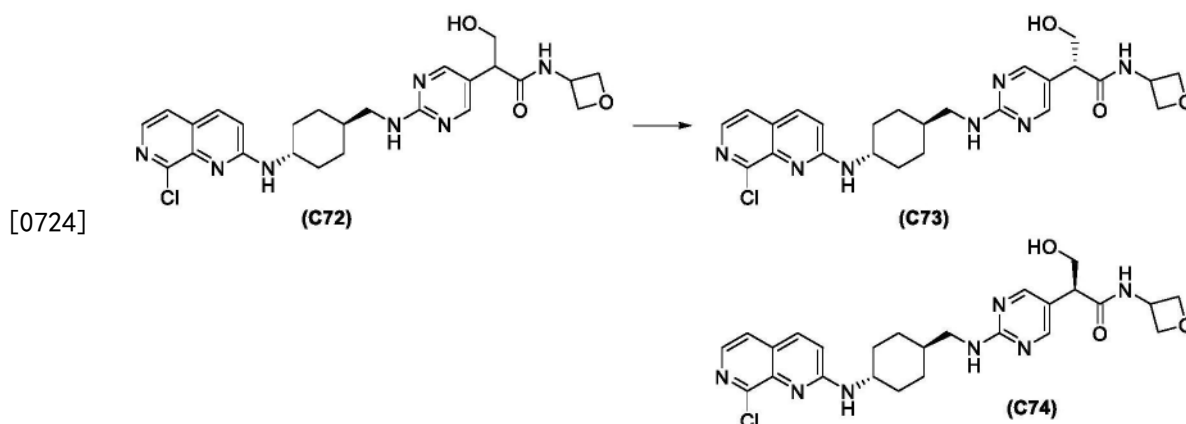
[0720] 向化合物(C36)(200mg, 0.207mmol, 1.0当量)的DMF(5mL)溶液中添加K₂CO₃(172mg, 0.621mmol, 3.0当量)以及多聚甲醛(24mg, 0.414mmol, 2.0当量)。将混合物在30℃下搅拌4小时,然后用H₂O(20mL)稀释,用CH₂Cl₂(20mL)萃取三次,将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且浓缩得到残余物,将其通过硅胶柱色谱法(CH₂Cl₂/MeOH, 从100/1至20/1)纯化得到2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-3-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺(C72)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.80(d, J=6.4Hz,

1H), 8.15 (s, 2H), 7.96 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.55 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.16 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.88 (t, J=5.2Hz, 1H), 4.79-4.65 (m, 3H), 4.41 (t, J=6.0Hz, 1H), 4.34 (t, J=6.0Hz, 1H), 3.90-3.89 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.53-3.47 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.14 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.13-2.10 (m, 2H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.56 (br s, 1H), 1.24-1.16 (m, 2H), 1.12-1.03 (m, 2H)。MS: [M+H]⁺ = 512.1。

[0721] 实施例73以及实施例74

[0722] (R)-2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-3-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺 (C73) 和

[0723] (S)-2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-3-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺 (C74)



[0725] 外消旋化合物实施例72通过SFC (Chiralpak AS-H, 150*4.6mm I.D., 5μm; 流动相: A:CO₂, B:乙醇(0.05%DEA); 梯度:5%下维持0.5min, 然后3.5min内5%至40%的B并且40%下维持2.5min, 然后5%的B维持1.5min; 流速:3mL/min, 柱温:40℃) 分离得到峰1 (t_R = 4.56min) 和峰2 (t_R = 5.05min)。

[0726] 峰1 (C73或C74): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm 8.80 (d, J=6.4Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.96 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.55 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.51 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.17 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.99 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.88 (t, J=5.2Hz, 1H), 4.77-4.65 (m, 3H), 4.41 (t, J=6.0Hz, 1H), 4.34 (t, J=6.0Hz, 1H), 3.90-3.89 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.41-3.33 (m, 1H), 3.14 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.13-2.10 (m, 2H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.56 (br s, 1H), 1.22-1.16 (m, 2H), 1.12-1.03 (m, 2H)。MS: [M+H]⁺ = 512.1。

[0727] 峰2 (C73或C74): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm 8.80 (d, J=6.4Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.96 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.55 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.17 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.88 (t, J=5.2Hz, 1H), 4.77-4.65 (m, 3H), 4.41 (t, J=6.0Hz, 1H), 4.34 (t, J=6.0Hz, 1H), 3.90 (br s, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.14 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.13-2.10 (m, 2H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.56 (br s, 1H), 1.22-1.16 (m, 2H), 1.12-1.03 (m, 2H)。MS: [M+H]⁺ = 512.1。

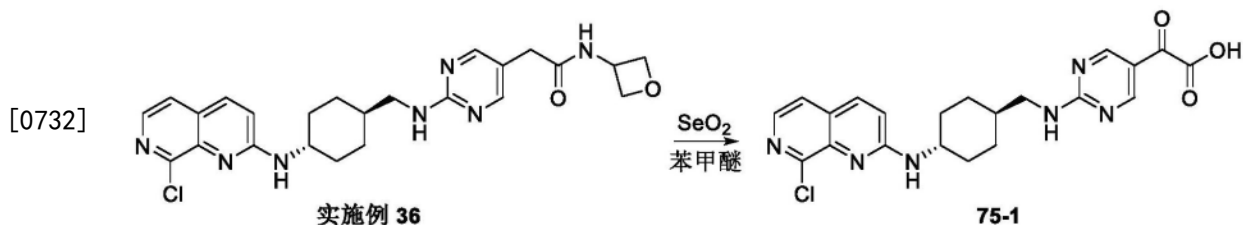
[0728] 实施例75以及实施例76

[0729] (S)-2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)

嘧啶-5-基)-2-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺 (C75) 和

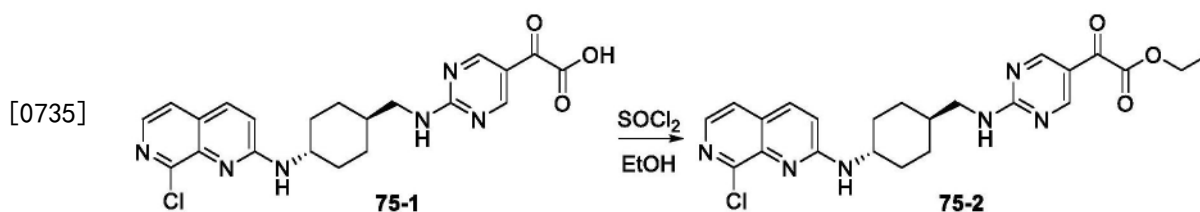
[0730] (R)-2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺 (C76)

[0731] 步骤1:2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-氧代乙酸 (75-1)



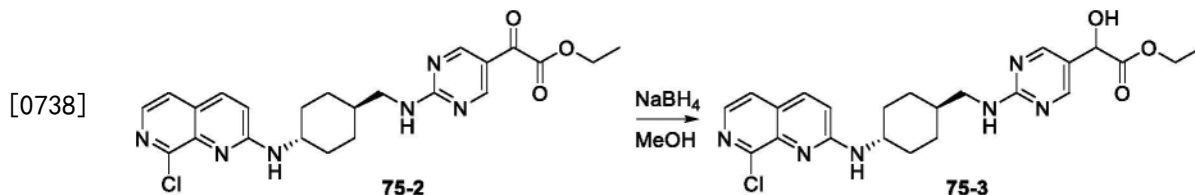
[0733] 向化合物 (C36) (212mg, 0.44mmol, 1.0当量) 的苯甲醚 (15mL) 溶液中添加 SeO_2 (195.3mg, 1.76mmol, 4.0当量)。将反应混合物加热至 125°C 持续3小时。然后将混合物冷却至室温, 过滤并且用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100mL, 10/1) 洗涤。将滤液在减压下浓缩, 并且将粗产物通过制备型HPLC (柱子: Xtimate C18 150mm x 25mm x 5um, 梯度: 21% - 51%B (A=0.05% 氨水的水, B=乙腈)) 纯化得到2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-氧代乙酸 (75-1)。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 441.0$ 。

[0734] 步骤2: 乙基2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-氧代乙酸酯 (75-2)



[0736] 向 (75-1) (120mg, 0.27mmol) 的无水EtOH (10mL) 溶液中添加 SOCl_2 (161mg, 1.35mmol)。将反应混合物在 N_2 保护下在 1°C - 9°C 下搅拌24小时。然后将反应混合物用冰/ H_2O (30mL) 稀释, 用饱和 NaHCO_3 水溶液碱化至 pH 8-9, 然后用 CH_2Cl_2 (3*50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下浓缩得到乙基2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-氧代乙酸酯 (75-2)。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 469.1$ 。

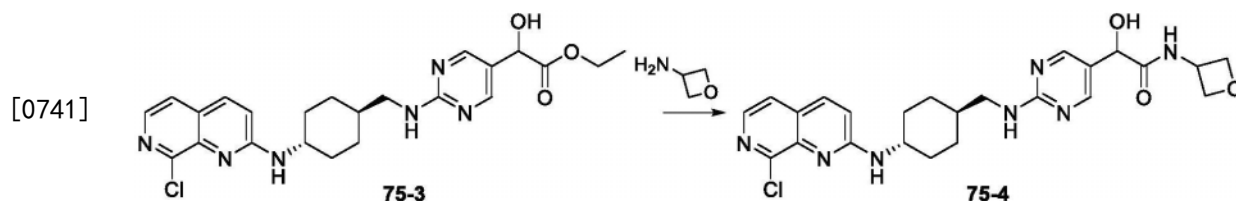
[0737] 步骤3: 乙基2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-羟基乙酸酯 (75-3)



[0739] 在 0°C , N_2 保护下, 向 (75-2) (132mg, 0.28mmol, 1.0当量) 的无水MeOH (12mL) 溶液中添加 NaBH_4 (10.6mg, 0.28mmol, 1.0当量)。将反应混合物在该温度下搅拌10分钟。然后将反应混合物用 H_2O (5mL) 淬灭, 用盐水 (30mL) 稀释, 用 CH_2Cl_2 (50mL) 萃取三次。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下浓缩得到粗化合物, 将其通过硅胶柱色谱法 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/$

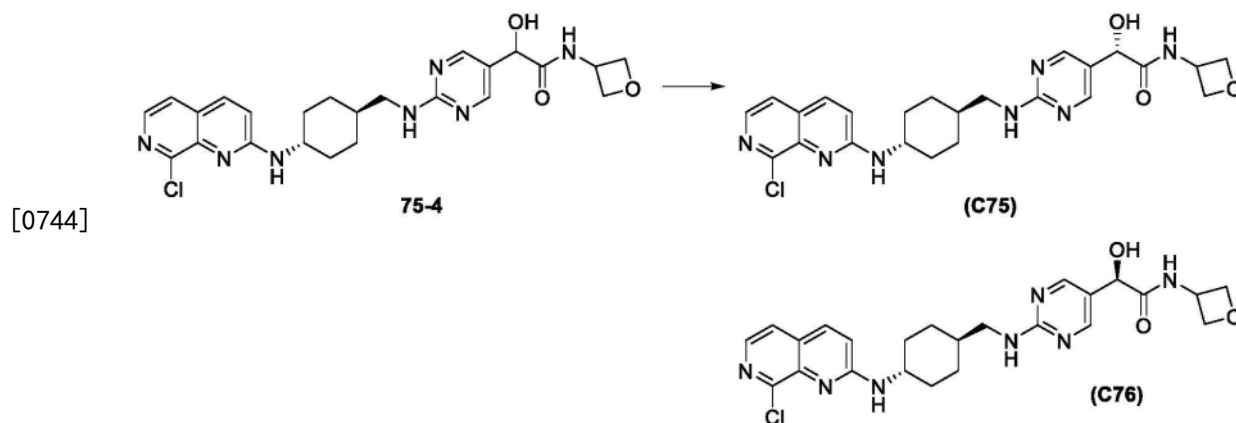
MeOH,从50/1至20/1)纯化得到乙基2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-羟基乙酸酯(75-3)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δppm 8.32(s,2H),8.05(d,J=5.2Hz,1H),7.77(d,J=9.2Hz,1H),7.34(d,J=5.2Hz,1H),6.81(d,J=8.8Hz,1H),5.41-5.40(m,1H),5.03(s,1H),4.32-4.20(m,2H),3.51-3.49(m,1H),3.35(t,J=6.4Hz,2H),2.27(br s,2H),1.96-1.94(m,2H),1.66-1.65(m,1H),1.30-1.27(m,3H),1.24-1.21(m,4H)。MS:[M+H]⁺=471.2。

[0740] 步骤4:2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺(75-4)



[0742] 将(75-3)(35mg,0.074mmol,1.0当量)的氧杂环丁烷-3-胺(0.5mL)混合物加热至65°C持续16小时。然后将混合物冷却至室温,并且通过prep-HPLC(柱子:Xtimate C18 150*25mm*5um,梯度:24%-54%B(A=水/0.05%氢氧化铵,B=乙腈))纯化得到2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺(75-4)。MS:[M+H]⁺=498.1。

[0743] 步骤4:(S)-2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺(C75)和(R)-2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺(C76)



[0745] (75-4)通过SFC分离(Chiralpak AD-3 50*4.6mm I.D.,3um;流动相:CO₂中40%的乙醇(0.05%DEA);流速:4mL/min;柱温:40°C)纯化得到峰1(t_R=1.40min)和峰2(t_R=4.80min)。

[0746] 峰1(C75或C76):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 8.77(d,J=6.4Hz,1H),8.22(s,2H),7.96(d,J=5.2Hz,1H),7.91(d,J=8.8Hz,1H),7.56(d,J=5.2Hz,1H),7.51(d,J=6.8Hz,1H),7.27(t,J=6.0Hz,1H),6.99(d,J=8.4Hz,1H),6.15(d,J=4.8Hz,1H),4.84-4.78(m,2H),4.67-4.65(m,2H),4.55-4.52(m,2H),3.90(br s,1H),3.16(t,J=6.0Hz,2H),2.13-2.11(m,2H),1.85-1.81(m,2H),1.57(br s,1H),1.22-1.16(m,2H),1.13-1.04(m,

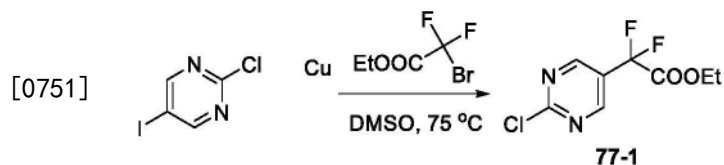
2H)。MS: $[M+H]^+ = 498.2$ 。

[0747] 峰2(C75或C76): 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8.77 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.96 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.84-4.78 (m, 2H), 4.68-4.65 (m, 2H), 4.55-4.52 (m, 2H), 3.90 (br s, 1H), 3.16 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.13-2.11 (m, 2H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.57 (br s, 1H), 1.22-1.16 (m, 2H), 1.13-1.06 (m, 2H)。MS: $[M+H]^+ = 498.1$ 。

[0748] 实施例77

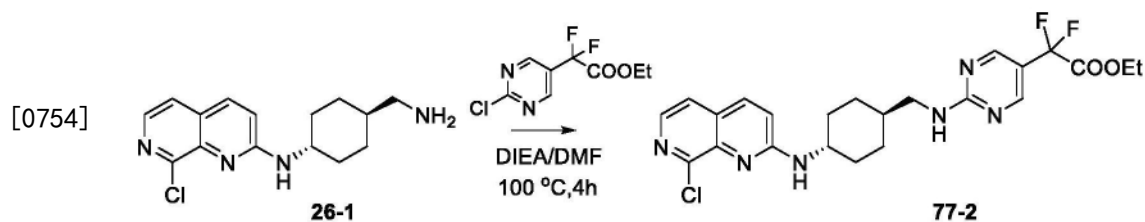
[0749] 2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2,2-二氟-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺(C77)

[0750] 步骤1:乙基2-(2-氯嘧啶-5-基)-2,2-二氟乙酸酯(77-1)



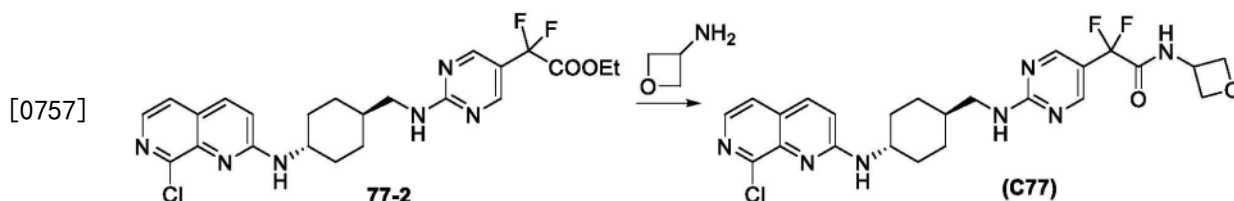
[0752] 将2-氯-5-碘嘧啶(4.0g, 16.64mmol, 1.0当量)、Cu(3.17g, 49.91mmol, 3.0当量)以及乙基2-溴-2,2-二氟乙酸酯(4.05g, 19.96mmol, 1.2当量)的干燥DMSO(40mL, 用 $MgSO_4$ 干燥)混合物在 N_2 保护下在75°C下加热2小时。将混合物用饱和 NH_4Cl 溶液(20mL)淬灭,用EtOAc(40mL)萃取三次。将有机相用水(100mL*3)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并且浓缩。将粗品通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc=40:1)纯化得到乙基2-(2-氯嘧啶-5-基)-2,2-二氟乙酸酯(77-1)。 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 9.08 (s, 2H), 4.33 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.25 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。MS: $[M+H]^+ = 236.9$ 。

[0753] 步骤2:乙基2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2,2-二氟乙酸酯(77-2)



[0755] 向(26-1)(150mg, 0.46mmol, 1.0当量)的DMF(5mL)混合物中添加(77-1)(130mg, 0.55mmol, 1.2当量)和DIEA(355mg, 2.75mmol, 6.0当量)。将所得溶液在100°C下加热4小时。然后用水(6mL)稀释,用EtOAc(10mL)萃取三次。将有机层用水(30mL)洗涤三次,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并且浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc, 从10:1至6:1)纯化得到乙基2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2,2-二氟乙酸酯(77-2)。 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8.48 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.03 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.33 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.90 (br s, 1H), 3.22 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.15-2.11 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.60 (br s, 1H), 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.12-1.08 (m, 4H)。MS: $[M+H]^+ = 491.2$ 。

[0756] 步骤3:2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2,2-二氟-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺 (C77)



[0758] 将(77-2) (50mg, 0.10mmol, 1.0当量)和氧杂环丁烷-3-胺 (372.22mg, 5.09mmol, 50当量)在50mL圆底烧瓶中的混合物在15℃下搅拌2小时。将混合物用水(3mL)稀释,用EtOAc (5mL)萃取三次。将合并的有机层浓缩,并且将粗产物通过制备型HPLC(柱子:Xtimate C18 150mm x 25mm x 5μm,梯度:35%-65%B(A=0.05%氨水的水,B=ACN),流速:25mL/min)纯化得到2-(2-(((1,4-反式)-4-((8-氯-1,7-萘啶-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2,2-二氟-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺 (C77)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm 9.65 (d, J=6.4Hz, 1H), 8.44-8.40 (m, 2H), 7.96 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.55 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.51 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.90-4.82 (m, 1H), 4.70 (t, J=6.8Hz, 2H), 4.55 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.90 (br s, 1H), 3.21 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.14-2.11 (m, 2H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.60 (br s, 1H), 1.26-1.05 (m, 4H)。¹⁹F NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm-100.00。MS: [M+H]⁺=518.1。

[0759] 生物学测定

[0760] 使用如下所述的测定以及本领域已知的其他测定,可以评价本发明的化合物的抑制PRC2的能力。

[0761] EZH2 LC-MS测定

[0762] 将本发明的代表性化合物在DMSO中连续和单独稀释3倍,以获得12种浓度。然后将每种浓度的测试化合物(各120nL)通过Mosquito转移到384孔的珀金埃尔默公司(Perkin Elmer)ProxiPlate 384plus板中。将含有80nM野生型PRC2(wtPRC2)复合体和60μM SAM的反应缓冲液(20mM Tris, pH 8.0, 0.1% BSA, 0.01% Triton, 0.5mM DTT)溶液(6μL)添加到孔中,然后和测试化合物孵育20min。添加含有3μM底物肽H3K27me1(组蛋白H3[21-44]-K27me1-生物素)和6μM调节肽H3K27me3(组蛋白H3[21-44]-K27me3)的6μL反应缓冲液溶液以引发每个反应。反应溶液中的最终组分包含40nM wtPRC2复合体、30μM SAM、1.5μM H3K27me1肽和3μM H3K27me3肽与不同浓度的化合物。在不存在测试化合物的情况下,阳性对照由40nM的酶、30μM SAM、1.5μM H3K27me1和3μM H3K27me3组成,并且阴性对照仅由30μM SAM、1.5μM H3K27me1和3μM H3K27me3组成。将每种反应物在室温下孵育120min,然后通过添加3μL淬灭溶液(含有320nM d4-SAH的2.5% TFA)终止。将反应混合物以2000rpm离心(埃彭道夫(Eppendorf)离心机5810,转子A-4-62)2min,并在具有与Prominence UFLC(岛津公司(Shimadzu))耦合的Turbulon Spray(应用生物系统公司(Applied Biosystem))的API 4000三重四极质谱仪上读取。基于来自阳性和阴性对照的值来归一化SAH产生水平,得到百分比酶活性。使用程序Helios将数据拟合至剂量反应方程以获得测试化合物的IC₅₀值。

[0763] ELISA(H3K27甲基化)测定

[0764] 将本发明的代表性化合物在D₂O中连续和单独稀释3倍,以获得总计8或12种浓度。

然后将化合物添加到以1:500稀释的、384孔板中培养的G401细胞中,以获得20 μ M的最高浓度。在ELISA程序前,将细胞进一步培养48h。

[0765] 组蛋白萃取:将384孔板中的细胞用PBS (10 \times PBS缓冲液 (80g NaCl (西格玛公司 (Sigma), S3014)、2g KCl (西格玛公司, 60128)、14.4g Na₂HPO₄ (西格玛公司, S5136)、2.4g KH₂PO₄ (西格玛公司, P9791) 至1L水, pH至7.4) 洗涤并通过添加裂解缓冲液 (0.4N HCl; 45 μ L/孔) 裂解。将板在4 $^{\circ}$ C下温和搅动30min。将细胞裂解液用中和缓冲液 (0.5M磷酸氢二钠, pH 12.5, 1mM DTT; 36 μ L/孔) 中和。搅动板以确保裂解液在ELISA方案之前充分混合。

[0766] ELISA方案:将细胞裂解液转移到384孔板的各孔中,并用PBS将最终体积调节至每孔50 μ L。将板密封,以2000rpm离心2min并在4 $^{\circ}$ C下孵育约16h。将板用TBST缓冲液 (含0.1% Tween-20的1x TBS (10x TBS:24.2g Tris (西格玛 (Sigma), T6066), 80g NaCl (西格玛 (Sigma), S3014) 至1L水,并且用HCl调节pH至7.6)) 洗涤。添加封闭缓冲液 (TBST, 5% BSA; 50 μ L/孔) 并将板在室温下孵育1h。去除封闭缓冲液并添加一抗 (30 μ L/孔)。用封闭缓冲液进行以下稀释:对于抗H3K27me3抗体 (细胞信号传导技术公司 (Cell Signaling Technology), #9733), 稀释度为1:1000;对于抗H3K27me2抗体 (细胞信号传导技术公司, #9288), 稀释度为1:100;对于抗H3抗体 (艾博抗公司 (Abcam), 目录号24834), 稀释度为1:1000。在室温下将一抗在板中孵育1h。将孔用TBST洗涤并在室温下与二抗一起孵育1h。对于二抗,用封闭缓冲液进行以下稀释:抗兔抗体 (杰克逊免疫研究公司 (Jackson ImmunoResearch), #111-035-003), 稀释度为1:2000;和抗小鼠抗体 (细胞信号传导技术公司, #7076), 稀释度为1:1000。

[0767] 室温下孵育1h后,将孔用TBST洗涤。每孔添加30 μ L的ECL底物 (皮尔斯公司 (Pierce), #34080), 并将板以2000rpm离心2min。使用珀金埃尔默公司 (PerkinElmer) Envision读取器读取信号。使用H3信号将H3K27甲基化读数归一化,然后对经D0处理的样品计算抑制百分率。使用程序Helios将数据拟合至剂量反应曲线以获得测试化合物的IC₅₀值。

[0768] 细胞增殖的分析

[0769] 使用标准细胞培养条件,将B细胞淋巴瘤细胞KARPAS422在补充有15% FBS (英杰公司 (Invitrogen), 目录号10099-141) 的RPMI-1640 (英杰公司, 目录号11875) 的37 $^{\circ}$ C、5%CO₂的潮湿培养箱中培养。为了评估PRC2抑制对细胞增殖的影响,将指数生长的细胞以1 \times 10⁵个细胞/mL的密度接种于12孔板 (康宁公司 (Corning), 目录号CLS3513) 中。细胞接种后,将本发明化合物添加到细胞培养基中 (浓度范围为0至100 μ M, 3x稀释系列)。使用Vi-CELL (贝克曼库尔特公司 (Beckman Coulter)) 每3-4天检测一次存活细胞数,持续长达14天。在细胞计数日,补充新鲜的生长培养基和化合物,使得细胞分裂回到1 \times 10⁵个细胞/mL的密度。总细胞数表示为每mL分裂调整的存活细胞。使用Prism生成剂量反应曲线和IC₅₀值。

[0770] 在上文所描述的EZH2 LC-和/或EZH2 ELISA测定中测试下文所公开的示例性实施例,并发现其具有EZH2抑制活性。

[0771] 以下表3列出了在EZH2 (a) LC合格和/或 (b) ELISA合格测定中针对以下示例所测量的IC₅₀值。

[0772] 表3

化合物 编号	EZH2		化合物编号	EZH2 IC ₅₀	
	IC ₅₀ (μM) (a)	IC ₅₀ (μM) (b)		(μM) (a)	(μM) (b)
C1	0.121	0.042	C40	0.046	0.028
C2	0.087	0.783	C41	0.035	0.031
C3	0.054	0.025	C42	0.018	0.007
C4	0.046	0.031	C43	0.057	0.067
C5	0.063	0.062	C44	0.054	0.163
C6	0.101	0.066	C45	0.747	0.642
C7	0.111	0.131	C46	0.012	0.013
C8	0.070	0.077	C47	0.051	0.032
C9	0.105	0.061	C48	0.039	0.027
C10	0.194	0.191	C49	0.008	0.002
C11	0.120	0.029	C50	0.023	0.027
C12	0.075	0.052	C51	0.038	0.018
C13	0.042	0.013	C52	0.030	0.001
C14	0.116	0.056	C53 或 C54 (峰 1)	0.015	0.001
C15	0.017	0.028	C53 或 C54 (峰 2)	0.115	0.075
C16	0.015	0.027	C55	0.054	0.002
C17	0.088	0.010	C56 或 C57 (峰 1)	0.223	0.046
[0773] C18	0.028	0.039	C56 或 C57 (峰 2)	0.015	0.003
C19	N.D.	0.069	C58	0.038	0.117
C20	0.068	0.127	C59	0.045	0.033
C21	0.040	0.040	C60	0.022	0.021
C22	0.046	0.188	C61	0.049	0.032
C24	0.112	0.296	C62	0.149	0.031
C25	0.023	0.285	C63	0.096	0.037
C26	0.012	0.006	C64	0.053	0.054
C27	0.027	0.019	C65	0.059	0.065
C28	0.031	0.005	C66	0.204	0.160
C29	0.020	0.022	C67	0.029	0.036
C30	0.017	0.007	C68	0.049	0.018
C31	0.026	0.060	C69	0.035	0.136
C32	0.079	0.498	C70 或 C71 (峰 1)	0.217	0.846
C33	0.042	0.044	C70 或 C71 (峰 2)	0.028	0.019
C34	0.028	0.038	C72	0.049	0.056
C35	0.027	0.024	C73 或 C74 (峰 1)	0.071	0.229
C36	0.009	0.011	C73 或 C74 (峰 2)	0.010	0.018
C37	0.015	0.002	C75 或 C76 (峰 1)	0.280	0.557
C38	0.024	0.029	C75 或 C76 (峰 2)	0.021	0.005
C39	0.081	0.020	C77	0.012	0.025

[0774] n.d. = 未确定

[0775] 下表4列出在用以下示例治疗14天后, B细胞淋巴瘤细胞KARPAS422中的抗增殖活性(IC₅₀值)。

[0776] 表4

[0777]

化合物编号	IC ₅₀ (μ M)	化合物编号	IC ₅₀ (μ M)
C1	0.020	C42	0.002
C6	0.069	C49	0.0005
C8	0.072	C51	0.008
C15	0.031	C53	0.0003
C27	0.008	C61	0.041
C28	0.002	C71	0.002
C34	0.018	C76	0.001
C36	0.003	C77	0.002
C37	0.0007		

[0778] 应了解本文所述的示例和实施例仅出于说明的目的,各种修改和变化对于本领域技术人员而言是明了的,这些修改或变化包括在本申请的精神和主旨内及所附权利要求的范围内。本文引用的所有出版物、专利、和专利申请引入本文作为参考用于所有目的。