



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114040760 B

(45) 授权公告日 2025. 05. 09

(21) 申请号 201980093262.8

(22) 申请日 2019.12.31

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114040760 A

(43) 申请公布日 2022.02.11

(30) 优先权数据
62/786842 2018.12.31 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.08.27

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/069155 2019.12.31

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/142557 EN 2020.07.09

(73) 专利权人 拜欧米富士恩公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 T·巴特勒 J·帕尔默
R·尤帕萨尼 M·维尔施
S·维姆帕蒂 B·凯利
E·裴恩特

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 李进 彭昶

(51) Int.Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
C07C 235/42 (2006.01)

(56) 对比文件
WO 2005041879 A2, 2005.05.12
TW 201613926 A, 2016.04.16

审查员 唐淋

权利要求书1页 说明书155页 附图6页

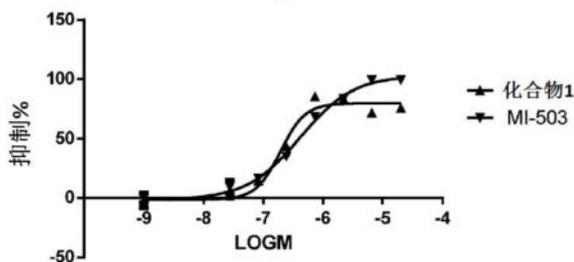
(54) 发明名称

MENIN-MLL相互作用的不可逆抑制剂

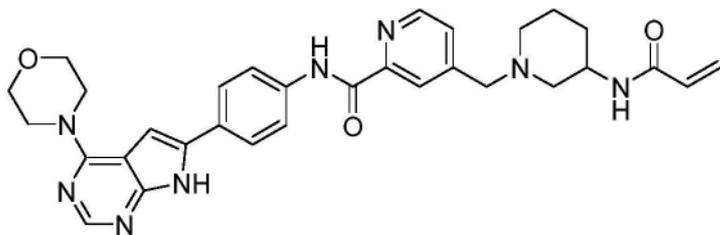
(57) 摘要

本发明公开了抑制menin与MLL或MLL融合蛋白结合的杂环化合物。本发明亦描述了menin-MLL相互作用的特异性不可逆抑制剂。本发明还公开了包括所述化合物的药物组合物。本发明公开了menin-MLL不可逆抑制剂单独使用或与其他治疗剂联合使用的方法,用于治疗自体免疫性疾病或病症、异种免疫性疾病或病症、癌症,包括淋巴瘤、白血病及依赖于menin-MLL相互作用的其他疾病或病症。

HL-60_T4

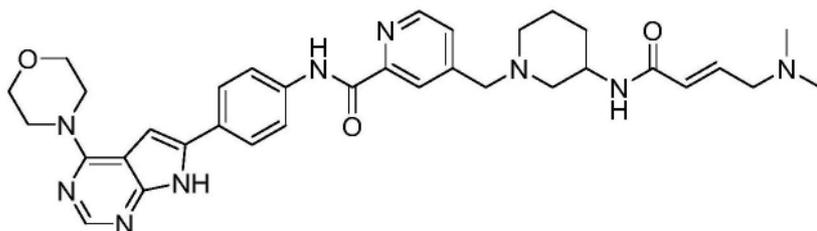


1. 根据以下结构的化合物:



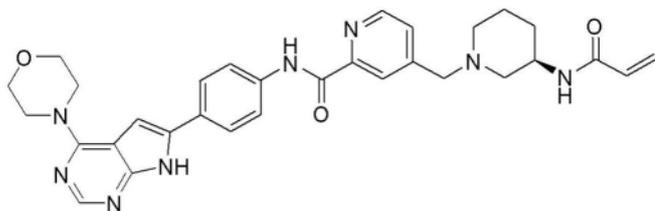
或其药学上可接受的盐。

2. 根据以下结构的化合物:



或其药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为



化合物 10

或其盐。

MENIN-MLL相互作用的不可逆抑制剂

技术领域

[0001] 本发明描述了化合物、制备此类化合物的方法、含有此类化合物的药物组合物及药剂,以及使用此类化合物及组合物抑制menin-MLL活性的方法。(且亦可通过影响其他蛋白质-蛋白质相互作用以及激酶,经由脱靶活性充当抗肿瘤剂。)

[0002] 发明背景

[0003] 蛋白质的组蛋白-赖氨酸N-甲基转移酶2 (KMT2) 家族目前由至少5个成员组成,其在基因组中的重要调节区处的组蛋白H3尾部上的赖氨酸4甲基化,且由此经由调节染色质结构及DNA可及性赋予关键功能 (Morera, Lübbert, and Jung., Clin. Epigenetics 8, 57- (2016))。已知此等酶在早期发育及造血期间的基因表达调节中起重要作用 (Rao & Dou., Nat. Rev. Cancer 15, 334-346 (2015))。

[0004] 由于在此疾病中首个被发现的成员的作用,人类KMT2家族最初被命名为混合谱系白血病 (mixed-lineage leukaemia, MLL) 家族,所述成员KMT2A在常规临床实践中仍通常称为MLL1或MLL。

[0005] KMT2A (MLL1) 常常被认为以细胞遗传学方式靶向若干类型白血病 (例如ALL及AML),且在发现平衡染色体易位的那些情况下,此等平衡染色体易位通常靶向KMT2A (MLL1) 及迄今为止已描述的超过80种易位配偶体基因中的一种 (Winters and Bernt, Front. Pediatr. 5, 4 (2017))。此等染色体异常通常使得融合基因形成,该等融合基因编码被认为是与疾病的发作和/或进展因果相关的融合蛋白。抑制menin可能是治疗MLL相关疾病 (包括白血病) 的一种有前景的策略。

[0006] M-525是menin-MLL蛋白质-蛋白质相互作用的高效、不可逆小分子抑制剂。其与menin中的Cys329残基形成共价键。M-525表现出比非MLL白血病细胞高的细胞特异性,并且比相应的可逆抑制剂有效30倍以上。参见S. Xu et al. Angewandte Chemie International Ed. 57 (6), 1601-1605 (2017)。

发明摘要

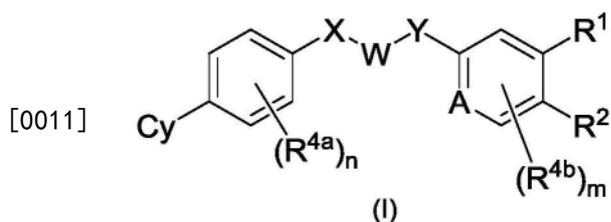
[0007] 本发明描述了menin-MLL相互作用的抑制剂。本发明还描述了menin-MLL或MLL融合蛋白相互作用的特异性杂环不可逆抑制剂。

[0008] 本发明亦描述了合成此类抑制剂的方法、在治疗疾病 (包括其中抑制menin-MLL相互作用向患有所述疾病的患者提供治疗效益的疾病) 中使用此类抑制剂的方法。本发明进一步描述了药物组合物,其包括menin-MLL相互作用的抑制剂。具体而言,本发明描述了抑制menin与MLL致癌蛋白 (例如MLL1、MLL2、MLL-融合致癌蛋白) 的相互作用的化合物及其使用方法。

[0009] 本发明具体描述了menin-MLL相互作用的不可逆抑制剂,其与menin上的半胱氨酸残基形成共价键。本发明进一步描述了与menin上的Cys329残基形成共价键的menin-MLL相互作用的不可逆抑制剂。本发明还描述了包含menin的不可逆抑制剂的药物制剂。

[0010] 因此,在一些实施方案,本发明提供了用于预防、治疗或改善哺乳动物的疾病或病

症(其与活体内menin-MLL相互作用的异常活性因果相关)的方法,其包含向所述哺乳动物施用有效疾病治疗或病症治疗量的具有以下结构的式(I)所示化合物:

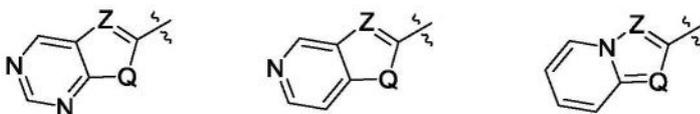


[0012] 或其药学上可接受的盐,

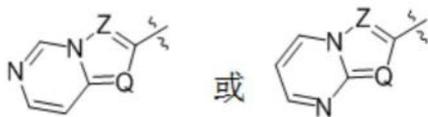
[0013] 其中:

[0014] A为C或N;

[0015] Cy为取代或未取代的



[0016]



[0017] Q为N、-N(H)-、-O-、或-S-;

[0018] Z为- $\text{CR}^{5a}=\text{}$ 、或-N=;

[0019] X为- $\text{NR}^{3a}-$ 、- $\text{C}(\text{R}^{3b})_2-$ 、或-O-;

[0020] Y为单键、- $\text{NR}^{3a}-$ 、- $\text{C}(\text{R}^{3b})_2-$ 、或-O-;

[0021] W为-C(O)-、-S(O)-、或-S(O)₂-;

[0022] R¹和R²中的一个为 $\text{Cy}^2-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{R}^{6a})=\text{C}(\text{R}^{6b})(\text{R}^{6c})$ 、或 $\text{CH}_2-\text{Cy}^2-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{R}^{6a})=\text{C}(\text{R}^{6b})(\text{R}^{6c})$;和另一个为H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤素、或CN;

[0023] Cy²为任选取代的选自以下的基团:苯基,吡啶基,或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-7个原子组成的杂环烷基环;

[0024] 各R^{3a}和R^{3b}分别独立地为H或C₁₋₆烷基;

[0025] 各R^{4a}和R^{4b}分别独立地为H、卤素、CN、OR、-N(R)₂、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-SO₂R、-C(O)R、-CO₂R、或任选取代的选自以下的基团:C₁₋₆烷基,C₃₋₇环烷基,具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-7个原子组成的杂环烷基环,苯基,8-10个原子组成的双环芳基环,和具有1-4个独立选自N、O或S的杂原子的5-6个原子组成的杂芳基环;

[0026] 各R分别独立地为H、或任选取代的选自以下的基团:C₁₋₆脂族,苯基,8-10个原子组成的双环芳基环,具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-7个原子组成的饱和或部分不饱和杂环,和具有1-4个独立选自N、O或S的杂原子的5-6个原子组成的杂芳基环,或:

[0027] 同一氮上的两个R基团连同其插入原子一起形成4-7个原子组成的饱和、部分饱和和、或除所述氮原子以外,具有0-3个独立选自N、O或S的杂原子的杂芳基环;

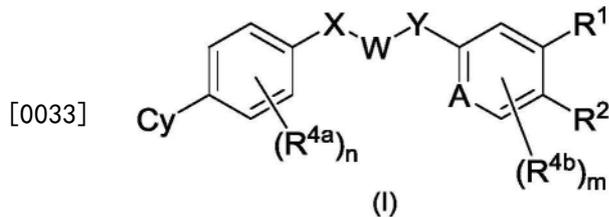
[0028] R^{5a}为H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤素、或CN;

[0029] 各R^{6a}和R^{6b}分别独立地为H或C₁₋₆烷基;或者R^{6a}和R^{6b}连接在一起形成键;

[0030] R^{6c} 为H、或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；

[0031] m 为1、2、或3；和 n 为1、2、3或4。

[0032] 在一些实施方案,本发明提供了具有以下结构的式(I)所示化合物:

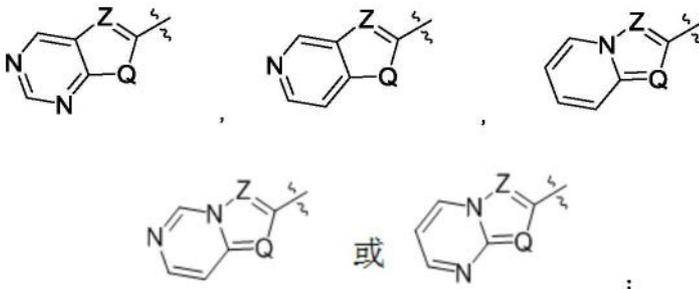


[0034] 或其药学上可接受的盐,

[0035] 其中:

[0036] A为C或N;

[0037] Cy 为取代或未取代的



[0039] Q为N、-N(H)-、-O-、或-S-;

[0040] Z为 $-CR^{5a} =$ 、或 $-N =$;

[0041] X为 $-NR^{3a} -$ 、 $-C(R^{3b})_2 -$ 、或 $-O -$;

[0042] Y为单键、 $-NR^{3a} -$ 、 $-C(R^{3b})_2 -$ 、或 $-O -$;

[0043] W为 $-C(O) -$ 、 $-S(O) -$ 、或 $-S(O)_2 -$;

[0044] R^1 和 R^2 中的一个为 $Cy^2 - N(H)C(O) - C(R^{6a}) = C(R^{6b})(R^{6c})$ 、或 $CH_2 - Cy^2 - N(H)C(O) - C(R^{6a}) = C(R^{6b})(R^{6c})$;和另一个为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤素、或CN;

[0045] Cy^2 为任选取代的选自以下的基团:苯基,吡啶基,或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-7个原子组成的杂环烷基环;

[0046] 各 R^{3a} 和 R^{3b} 分别独立地为H或 C_{1-6} 烷基;

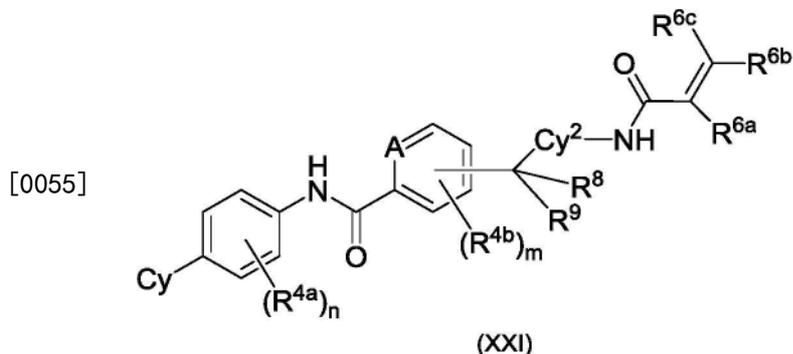
[0047] 各 R^{4a} 和 R^{4b} 分别独立地为H、卤素、CN、OR、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、或任选取代的选自以下的基团: C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基,具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-7个原子组成的杂环烷基环,苯基,8-10个原子组成的双环芳基环,和具有1-4个独立选自N、O或S的杂原子的5-6个原子组成的杂芳基环;

[0048] 各R分别独立地为H、或任选取代的选自以下的基团: C_{1-6} 脂族,苯基,8-10个原子组成的双环芳基环,具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-7个原子组成的饱和或部分不饱和和杂环,和具有1-4个独立选自N、O或S的杂原子的5-6个原子组成的杂芳基环,或:

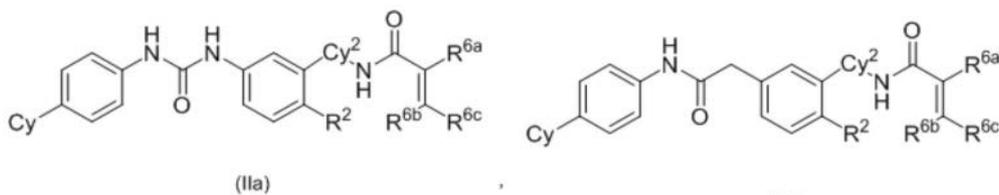
[0049] 同一氮上的两个R基团连同其插入原子一起形成4-7个原子组成的饱和、部分不饱和和、或除所述氮原子以外,具有0-3个独立选自N、O或S的杂原子的杂芳基环;

[0050] R^{5a} 为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、卤素、或CN;

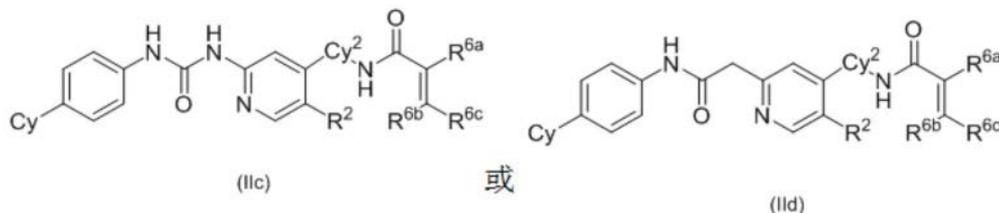
- [0051] 各 R^{6a} 和 R^{6b} 分别独立地为H或 C_{1-6} 烷基；或者 R^{6a} 和 R^{6b} 连接在一起形成键；
 [0052] R^{6c} 为H、或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；
 [0053] m 为1、2、或3；和 n 为1、2、3或4。
 [0054] 在一些实施方案，本发明提供了式 (XXI) 所示化合物：



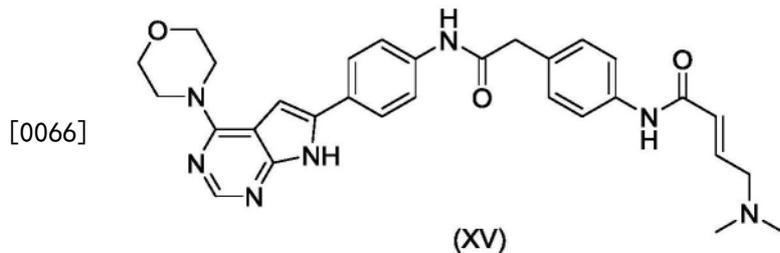
- [0056] 或其药学上可接受的盐，
 [0057] 其中A、Cy、 Cy^2 、 R^{4b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 m 和 n 均具有针对式 (I) 的所述定义；和各 R^8 和 R^9 分别独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤素、或CN。
 [0058] 在一些实施方案，X为-N(H)-，和Y为-NH-、-C(H)₂-、或O。在一些实施方案，X和Y各自为-N(H)-。
 [0059] 在一些实施方案，W为-S(O)-、或-S(O)₂-。在特定实施方案，W为-C(O)-。
 [0060] 在一些实施方案，-X-W-Y-为-N(H)-C(O)-N(H)-、-N(H)-C(O)-CH₂-、-CH₂-C(O)-N(H)-、-N(H)-S(O)-N(H)-、-N(H)-S(O)-CH₂-、-CH₂-S(O)-N(H)-、-N(H)-S(O)₂-N(H)-、-N(H)-S(O)₂-CH₂-、-CH₂-S(O)₂-N(H)-、或-N(H)-C(O)-。
 [0061] 在一些实施方案，所述化合物具有式 (IIa)、(IIb)、(IIc)、或 (IId) 所示结构：



[0062]

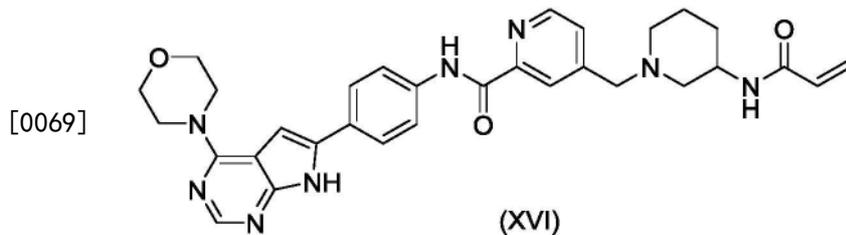


- [0063] 或其药学上可接受的盐。
 [0064] 在一些实施方案， R^2 为H、Me、Et、i-Pr、CF₃、F、Cl、OMe、OEt、或CN。
 [0065] 在一些实施方案，所述化合物具有式 (XV) 所示结构：



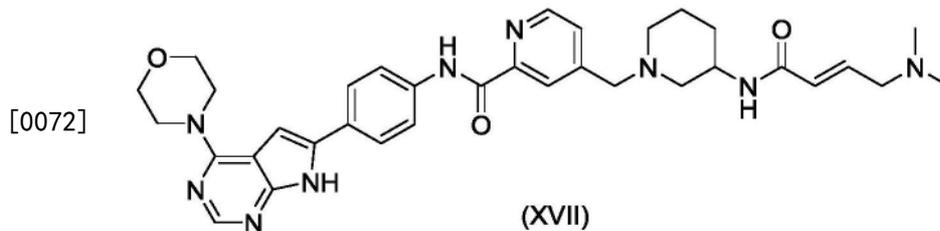
[0067] 或其药学上可接受的盐。

[0068] 在一些实施方案,所述化合物具有式 (XVI) 所示结构:



[0070] 或其药学上可接受的盐。

[0071] 在一些实施方案,所述化合物具有式 (XVII) 所示结构:



[0073] 或其药学上可接受的盐。

[0074] 在一些实施方案,活性位点为空腔,其中所述化合物或基团部分结合至所述menin上的所述MLL位点。在一些实施方案,所述活性位点在所述MLL结合位点处为MEN1。

[0075] 在一些实施方案,所述疾病或病症为自体免疫性疾病、异种免疫性疾病、癌症、肥大细胞增多症、骨质疏松症或骨吸收病症、或炎性疾病。

[0076] 在一些实施方案,本发明化合物亦可通过影响其他蛋白质-蛋白质相互作用以及激酶,经由脱靶活性充当抗肿瘤剂。

[0077] 在一些实施方案,本发明提供了药物组合物,其包含治疗有效量的式 (I) 所示化合物及药学上可接受的辅料。在一些实施方案,包含式 (I) 所示化合物的药物组合物是针对选自口服给药、肠胃外给药、经颊给药、经鼻给药、局部给药或直肠给药的给药途径进行配制。在一些实施方案,本发明提供了用于治疗自体免疫性疾病或病症的方法,其包含向有需要的患者施用治疗有效量的式 (I) 所示化合物。在一些实施方案,所述自体免疫性疾病选自类风湿性关节炎或狼疮。在一些实施方案,本发明提供治疗异种免疫性疾病或病症的方法,其包含向有需要的患者施用治疗有效量的式 (I) 所示化合物。在一些实施方案,本发明提供了治疗癌症的方法,其包含向有需要的患者施用治疗有效量的式 (I) 所示化合物。在一些实施方案,所述癌症为髓系血细胞癌症 (myeloid line of blood cell)。在一些实施方案,所述癌症为淋巴系血细胞癌症 (lymphoid line of blood cell)。在一些实施方案,所述癌症为B细胞增生性病。在一些实施方案,所述癌症为淋巴系血细胞癌症。

[0078] 在一些实施方案,所述髓系血细胞癌症为急性髓系白血病。在一些实施方案,所述

淋巴系血细胞癌症为急性淋巴细胞白血病。在一些实施方案,所述B细胞增生性病征为弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤或慢性淋巴细胞白血病。在一些实施方案,所述癌症(软组织)为胶质母细胞瘤及胰腺癌。在一些实施方案,所述癌症为肾细胞癌。

[0079] 在一些实施方案,本发明提供了用于治疗肥大细胞增多症的方法,其包含向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)所示化合物。

[0080] 在一些实施方案,本发明提供了用于治疗骨质疏松症或骨吸收病症的方法,其包含向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)所示化合物。

[0081] 在一些实施方案,本发明提供了治疗炎性疾病或病症的方法,其包含向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)所示化合物。

[0082] 本发明涵盖上文针对各种变量所描述的基团的任何组合。应了解,普通技术人员可选择本发明所提供化合物上的取代基及取代模式以提供化学稳定且可通过本领域已知技术以及本发明所述技术合成的化合物。

[0083] 在一些实施方案,本发明提供了药物组合物,其包括治疗有效量的本发明的任何化合物中的至少一个或药学上可接受的盐、药学上活性代谢物、药学上可接受的前药或药学上可接受的溶剂化物。在某些实施方案,本发明所提供的组合物进一步包括药学上可接受的稀释剂、辅料及/或粘合剂。

[0084] 本发明提供了针对通过适当途径及方式施用而配制的药物组合物,其含有有效浓度的本发明所提供的化合物中的一个或多个或其药学上有效的衍生物,所述施用递送有效的治疗、预防或改善疾病、病症或病状的一种或多种症状的量,所述疾病、病症或病状由Menin-MLL活性调节或以其他方式受其影响,或其中牵涉Menin-MLL活性。有效量及浓度均有效改善本发明公开的任一种疾病、病症或病状的任一种症状。

[0085] 在某些实施方案,本发明提供了药物组合物,其含有:i)生理学上可接受的载体、稀释剂及/或辅料;及ii)一种或多种本发明所提供的化合物。

[0086] 在一些实施方案,本发明提供了通过施用本发明所提供的化合物治疗患者的方法。在一些实施方案,本发明提供了抑制患者中的Menin-MLL活性或治疗将受益于抑制Menin-MLL活性的治疗疾病、病症或病状的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本发明的任何化合物中的至少一个或药学上可接受的盐、药物活性代谢物、药学上可接受的前药或药学上可接受的溶剂化物。

[0087] 在一些实施方案,本发明提供了使用本发明所公开的化合物抑制Menin-MLL活性或将受益于抑制Menin-MLL活性的治疗疾病、病症或病状的用途。

[0088] 在一些实施方案,本发明所提供的化合物是施用于人类。

[0089] 在一些实施方案,本发明所提供的化合物是口服施用。

[0090] 在一些实施方案,本发明所提供的化合物用于配制供抑制Menin-MLL活性用的药物。在一些实施方案,本发明所提供的化合物用于配制供抑制Menin-MLL活性用的药物。

[0091] 提供一种制品,其包括封装材料;本发明提供的化合物或组合物或其药学上可接受的衍生物,其在封装材料内有效抑制Menin-MLL活性;及指示化合物或组合物或其药学上可接受的盐、药物活性代谢物、药学上可接受的前药或药学上可接受的溶剂化物用于抑制Menin-MLL活性的标记。

[0092] 在一些实施方案,本发明提供了抑制有需要个体的Menin-MLL活性的方法,其通过

向个体施用含有治疗有效量的至少一种具有式(I)结构的化合物的组合物。在一些实施方案,有需要的个体罹患自体免疫性疾病,例如炎性肠病、关节炎、狼疮、类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、骨关节炎、斯蒂尔氏病(Still's disease)、幼年型关节炎、糖尿病、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、奥德氏甲状腺炎(Ord's thyroiditis)、格雷夫氏病(Graves' disease)、休格连氏综合征(Sjögren's syndrome)、多发性硬化症、格-巴二氏综合征(Guillain-Barrésyndrome)、急性播散性脑脊髓炎、艾迪森氏病(Addison's disease)、斜视眼阵挛肌阵挛综合征、强直性脊椎炎、抗磷脂抗体综合征、再生障碍性贫血、自体免疫肝炎、乳糜泄、古德巴士德氏综合征(Goodpasture's syndrome)、特发性血小板减少性紫癜、视神经炎、硬皮病、原发性胆汁性肝硬化、莱特氏综合征(Reiter's syndrome)、高安氏动脉炎(Takayasu's arteritis)、颞动脉炎、温自体免疫性溶血性贫血、韦格纳氏肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)、牛皮癣、普秃、白塞氏病(Behçet's disease)、慢性疲劳、自主神经失调、子宫内膜异位、间质性膀胱炎、神经性肌强直、硬皮病、或外阴疼痛。

[0093] 在一些实施方案,所述有需要的个体罹患异种免疫性疾病或病症,例如移植物抗宿主疾病、移植、输注、全身性过敏反应、过敏、I型过敏症、过敏性结膜炎、过敏性鼻炎或异位性皮炎。

[0094] 在某些实施方案,所述有需要的个体罹患炎性疾病,例如哮喘、阑尾炎、睑炎、细支气管炎、支气管炎、滑囊炎、子宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、结肠炎、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、皮肤炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上踝炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃炎、胃肠炎、肝炎、化脓性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、局限性肺炎(pneumonitis)、肺炎(pneumonia)、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、窦炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃腺炎、葡萄膜炎、阴道炎、脉管炎、或外阴炎。

[0095] 在一些实施方案,所述有需要的个体罹患癌症。在一些实施方案,所述癌症为B细胞增生性病,例如弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、B细胞前淋巴细胞性白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤/瓦尔登斯特巨球蛋白血症(Waldenström macroglobulinemia)、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、结边缘区B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤/白血病(Burkitt lymphoma/leukemia),或淋巴瘤样肉芽肿病。在一些实施方案,在所述个体罹患癌症时,除了以上提及的化合物中的一种外,向所述个体施用抗癌剂。

[0096] 在一些实施方案,所述有需要的个体罹患血栓栓塞病症,例如心肌梗塞、心绞痛、血管成形术后的再闭塞、血管成形术后的再狭窄、主动脉冠状动脉绕道后的再闭塞、主动脉冠状动脉绕道后的再狭窄、中风、暂时局部缺血、周边动脉闭塞病症、肺栓塞、或深静脉血栓。

[0097] 在一些实施方案,本发明提供了治疗自体免疫性疾病的方法,其通过向有需要的个体施用含有治疗有效量的至少一种式(I)-(XVII)所示结构的化合物的组合物。在一些实施方案,所述自体免疫性疾病为关节炎。在一些实施方案,所述自体免疫疾病为狼疮。在一些实施方案,所述自体免疫性疾病为炎性肠病(包括克罗恩病(Crohn's disease)及溃疡性结肠炎)、类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、骨关节炎、斯蒂尔氏病、幼年型关节炎、狼疮、

糖尿病、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎、奥德氏甲状腺炎、格雷夫氏病、休格连氏综合征、多发性硬化症、格-巴二氏综合征、急性播散性脑脊髓炎、艾迪森氏病、斜视眼阵挛肌阵挛综合征、强直性脊椎炎、抗磷脂抗体综合征、再生障碍性贫血、自体免疫肝炎、乳糜泄、古德巴士德氏综合征、特发性血小板减少性紫癜、视神经炎、硬皮病、原发性胆汁性肝硬化、莱特氏综合征、高安氏动脉炎、颞动脉炎、温自体免疫性溶血性贫血、韦格纳氏肉芽肿病、牛皮癣、普秃、白塞氏病、慢性疲劳、自主神经失调、子宫内膜异位、间质性膀胱炎、神经性肌强直、硬皮病、或外阴疼痛。

[0098] 在一些实施方案,本发明提供了治疗异种免疫疾病或病症的方法,其通过向有需要的个体施用含有治疗有效量的至少一种具有式(I) - (XVII)所示结构的化合物的组合物。在一些实施方案,所述异种免疫性疾病或病症为移植物抗宿主疾病、移植、输注、全身性过敏反应、过敏、I型过敏症、过敏性结膜炎、过敏性鼻炎、或异位性皮肤病。

[0099] 在一些实施方案,本发明提供了治疗炎性疾病的方法,其通过向有需要的个体施用含有治疗有效量的至少一种式(I) - (XVII)所示结构的化合物的组合物。在一些实施方案,所述炎性疾病为哮喘、炎性肠病(包括克罗恩病及溃疡性结肠炎)、阑尾炎、睑炎、细支气管炎、支气管炎、滑囊炎、子宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、结肠炎、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、皮炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上踝炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃炎、胃肠炎、肝炎、化脓性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰脏炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、局限性肺炎(pneumonitis)、肺炎(pneumonia)、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、窦炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃腺炎、葡萄膜炎、阴道炎、脉管炎、或外阴炎。

[0100] 在一些实施方案,本发明提供了治疗癌症的方法,其通过向有需要的个体施用含有治疗有效量的至少一种具有式(I) - (XVII)所示结构的化合物的组合物。在一些实施方案,所述癌症为B细胞增生性疾病,例如弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、B细胞前淋巴细胞性白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤/瓦尔登斯特巨球蛋白血症、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、结边缘区B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤/白血病,或淋巴瘤样肉芽肿病。在一些实施方案,在所述个体罹患癌症时,除了以上提及的化合物中的一种外,向所述个体施用抗癌剂。

[0101] 在一些实施方案,本发明提供了治疗血栓栓塞病症的方法,其通过向有需要的个体施用含有治疗有效量的至少一种具有式(I) - (XVII)所示结构的化合物的组合物。在一些实施方案,所述血栓栓塞病症为心肌梗塞、心绞痛、血管成形术后的再闭塞、血管成形术后的再狭窄、主动脉冠状动脉绕道后的再闭塞、主动脉冠状动脉绕道后的再狭窄、中风、暂时局部缺血、周边动脉闭塞病症、肺栓塞、或深静脉血栓。

[0102] 在一些实施方案,本发明提供了治疗炎症的方法,其包含向哺乳动物施用有效量的至少一种具有式(I) - (XVII)所示结构的化合物至少一次。

[0103] 在一些实施方案,本发明提供了治疗癌症的方法,其包含向哺乳动物施用有效量的至少一种具有式(I) - (XVII)所示结构的化合物至少一次。癌症类型可包括(但不限于)胰腺癌及其他实体或血液肿瘤。

[0104] 在一些实施方案,本发明提供了治疗呼吸道疾病的方法,其包含向哺乳动物施用

有效量的至少一种具有式 (I) - (XVII) 所示结构的化合物至少一次。在一些实施方案, 所示呼吸道疾病为哮喘。在一些实施方案, 所述呼吸道疾病包括 (但不限于) 成人呼吸窘迫综合征及过敏性 (外因性) 哮喘、非过敏性 (内因性) 哮喘、急性重度哮喘、慢性哮喘、临床哮喘、夜间哮喘、过敏原诱发哮喘、阿司匹林 (aspirin) 敏感性哮喘、运动诱发哮喘、等二氧化碳过度通气 (isocapnic hyperventilation)、儿童发作型哮喘、成人发作型哮喘、咳嗽变异性哮喘、职业性哮喘、类固醇抵抗型哮喘、及季节性哮喘。

[0105] 在一些实施方案, 本发明提供了预防类风湿性关节炎及骨关节炎的方法, 其包含向哺乳动物施用有效量的至少一种具有式 (I) - (XVII) 所示结构的化合物至少一次。

[0106] 在一些实施方案, 本发明提供治疗皮肤的发炎反应的方法, 其包含向哺乳动物施用有效量的至少一种具有式 (I) - (XVII) 所示结构的化合物至少一次。此类皮肤发炎性反应包含例如皮炎、接触性皮炎、湿疹、荨麻疹、红斑痤疮、及疤痕。在另一案例中为减少皮肤、关节或其他组织或器官中的牛皮癣性病变的方法, 其包含向哺乳动物施用有效量的具有式 (I) - (XVII) 所示结构的第一化合物。

[0107] 在某些实施方案, 本发明公开了用于治疗以下疾病或病症的方法, 其包含向哺乳动物施用本发明化合物。在一些实施方案, 所述疾病或病症为急性淋巴母细胞性淋巴瘤 (ALL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)、滤泡性淋巴瘤 (FL)、肾细胞癌 (RCC)、童年期神经管胚细胞瘤、胶质母细胞瘤、胰腺肿瘤或癌症、肝癌 (肝细胞癌)、前列腺癌 (MYC)、三阴性乳癌 (MYC)、急性骨髓性白血病 (AML) 或骨髓发育不良综合征 (MDS)。在一些实施方案, 所述疾病或病症为早发型肌张力障碍。在又一些实施方案, 所述疾病或病症为歌舞伎综合征 (Kabuki Syndrome)。

[0108] 在一些实施方案, 所述疾病或病症为P53驱动肿瘤。

[0109] P53驱动肿瘤及Menin/MLL1

[0110] RUNX2信号传导路径为对P53缺陷癌细胞具有特异性的存活信号中的一种。RUNX2募集Menin/MLL1表观遗传复合物以诱导MYC的表达。使用Menin/MLL1复合物的小分子抑制剂, 靶向RUNX2/Menin/MLL1/MYC轴为杀灭P53缺陷癌细胞的可行策略 (Shih等人, A RUNX2-Mediated Epigenetic Regulation of the Survival of p53 Defective Cancer Cells. *PLoS Genetics*, <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005884>, 2016)。

[0111] 在一些实施方案, 所述疾病或病症为MYC驱动肿瘤。

[0112] MYC驱动肿瘤及Menin/MLL1

[0113] MYC被记录为广泛地涉及许多癌症, 其中估计其表达在至多70%的人类癌症中升高或失调。高水平的MYC表达已与侵袭性人类前列腺癌及三阴性乳癌有关 (Gurel等人, *Mod Pathol*. 2008Sep; 21 (9) : 1156-67; Palaskas等人, *Cancer Res*. 2011Aug 1; 71 (15) : 5164-74)。MYC介导的肿瘤形成的实验模型表明已确立的肿瘤对Myc成瘾, 且Myc的失调表达使得不仅对Myc成瘾, 且亦对养分成瘾。此等Myc诱导的变化为新颖治疗策略提供独特机会。尽管存在正常增殖性细胞 (干细胞隔室及免疫细胞) 亦使用Myc以更新的事实, 但许多研究集中于将Myc用于癌症治疗。已出现策略来抑制MYC表达、中断Myc-Max二聚作用、抑制Myc-Max DNA结合及干扰关键Myc靶基因 (Dang等人 *Cell*. 2012, 149 (1) : 22-35)。

[0114] Menin在肿瘤抑制中的作用是细胞特异性的, 在肝脏或造血系统中的Menin破坏并不产生肿瘤。重要的是量测内分泌组织、肝脏组织、骨髓及造血组织中的药物的浓度。

[0115] 在任一前述实施方案中,其为其中给药为经肠、肠胃外或两者的一些实施方案,并且其中(a)有效量的所提供化合物全身性施用于哺乳动物;(b)有效量的所提供化合物经口施用于哺乳动物;(c)有效量的所提供化合物静脉内施用于哺乳动物;(d)有效量的所提供化合物通过吸入施用;(e)有效量的所提供化合物通过经鼻给药施用;或(f)有效量的所提供化合物通过注射施用于哺乳动物;(g)有效量的所提供化合物局部(经皮)施用于哺乳动物;(h)有效量的所提供化合物通过经眼给药施用;或(i)有效量的所提供化合物经直肠施用于哺乳动物。

[0116] 在任一前述实施方案中,其为包含单次施用有效量的所提供化合物的一些实施方案,包括一些实施方案,其中(i)施用所提供的化合物一次;(ii)在一天期间向哺乳动物多次施用所提供的化合物;(iii)连续施用;或(iv)不断施用。

[0117] 在任一前述实施方案中,其为包含多次施用有效量的所提供的化合物的一些实施方案,包括一些实施方案,其中(i)以单次剂量施用所提供的化合物;(ii)多次给药之间的时间为每6小时;(iii)每8小时向哺乳动物施用所提供的化合物。在一些实施方案,所述方法包含药物假期,其中暂停施用化合物或暂时减少化合物的施用剂量;在药物假期结束时,恢复施用化合物。所述药物假期长度可以为2天至1年不等。

[0118] 在涉及治疗增生性病征(包括癌症)的任一以上提及的实施方案中,其为包含施用至少一种选自由以下组成的组的另一药剂的一些实施方案:阿仑单抗(alemtuzumab)、三氧化二砷、天冬酰胺酶(聚乙二醇化或非聚乙二醇化)、贝伐单抗(bevacizumab)、西妥昔单抗(cetuximab)、铂类化合物(诸如顺铂(cisplatin))、克拉屈滨(cladribine)、道诺霉素(daunorubicin)/阿霉素(doxorubicin)/伊达比星(idarubicin)、伊立替康(irinotecan)、氟达拉滨(fludarabine)、5-氟尿嘧啶、吉妥珠单抗(gemtuzumab)、甲胺喋呤(methotrexate)、PaclitaxelTM、紫杉醇、替莫唑胺(temozolomide)、硫鸟嘌呤、或包括激素的药物类别(抗雌激素、抗雄激素或促性腺激素释放激素类似物)、干扰素类(诸如 α 干扰素)、氮芥类(诸如白消安(busulfan)或美法仑(melphalan)或二氯甲二乙胺)、类视黄醇类(诸如维甲酸)、拓扑异构酶不可逆抑制剂类(诸如伊立替康或拓扑替康(topotecan))、酪氨酸激酶不可逆抑制剂类(诸如吉非替尼(gefitinib)或伊马替尼(imatinib))、或治疗由此类疗法诱发的征象或症状的药物类(包括别嘌醇(allopurinol)、非格司亭(filgrastim)、格拉司琼(granisetrone)/昂丹司琼(ondansetrone)/帕洛诺司琼(palonosetrone)、屈大麻酚(dronabinol))。

[0119] 在一些实施方案,式(I)-(XLIIIc)所示化合物为Menin-MLL活性的不可逆抑制剂。在某些实施方案,此类不可逆抑制剂在酶测定法中具有低于 $10\mu\text{M}$ 的 IC_{50} 。在一些实施方案,menin-MLL抑制剂具有小于 $1\mu\text{M}$ 的 IC_{50} ,和在一些实施方案,小于 $0.25\mu\text{M}$ 。

[0120] 本发明所描述的方法及组合物的其他目标、特征及优势将根据以下实施方式变得显而易见。然而,应理解,实施方式及特定实例尽管指示特定实施方案,但仅为了说明而给出,因为对于本领域技术人员显而易见的是,根据此实施方式可在本发明精神及范畴内进行各种变化及修饰。本发明所使用的章节标题仅出于组织目的且不应理解为限制所描述的主题。出于任何目的,本申请中所引用的所有文献或部分文献(包括(但不限于)专利、专利申请、文章、书籍、手册及论文)据此明确地以全文引用的方式并入。

[0121] 附图简要说明

[0122] 图1示出了通过CellTiterGlo细胞活力测定法所检测,化合物1与MI-503 (0.027 μ M-20 μ M)的浓度增加对处理4天后HL-60细胞增殖的影响。每个数据点是来自重复进行的单个实验的数据的平均值 \pm SEM。

[0123] 图2示出了通过CellTiterGlo细胞活力测定法所检测,化合物1与MI-503 (0.027 μ M-20 μ M)的浓度增加对处理4天后MV-4-11细胞增殖的影响。每个数据点是来自重复进行的单个实验的数据的平均值 \pm SEM。

[0124] 图3示出了通过CellTiterGlo细胞活力测定法所检测,化合物1与MI-503 (0.027 μ M-20 μ M)的浓度增加对处理4天后MOLM-13细胞增殖的影响。每个数据点是来自重复进行的单个实验的数据的平均值 \pm SEM。

[0125] 图4示出了通过CellTiterGlo细胞活力测定法所检测,化合物10的浓度增加对处理4、7、11和14天(T4、T7、T11和T14)后RS-411、HL-60、MOLM-13和MV411细胞增殖的影响。每个数据点是来自重复进行的单个实验的数据的平均值 \pm SEM。

[0126] 图5示出了通过CellTiterGlo细胞活力测定法所检测,化合物13的浓度增加对处理4、7、11和14天(T4、T7、T11和T14)后RS-411、HL-60、MOLM-13和MV411细胞增殖的影响。每个数据点是来自重复进行的单个实验的数据的平均值 \pm SEM。

[0127] 图6示出了通过CellTiterGlo细胞活力测定法所检测,化合物15的浓度增加对处理4、7、11和14天(T4、T7、T11和T14)后RS-411、HL-60、MOLM-13和MV411细胞增殖的影响。每个数据点是来自重复进行的单个实验的数据的平均值 \pm SEM。

[0128] 图7示出了化合物10的长期增殖测定试验结果。

[0129] 图8示出了化合物13、化合物15和化合物23的长期增殖测定试验结果。

[0130] 发明详述

[0131] 特定术语

[0132] 除非另有定义,否则本发明所使用的所有技术术语及科学术语具有与熟习所主张的目标物所属技术人员通常所了解相同的含义。在对于本发明术语存在多个定义的情况下,以此章节中的定义为准。在提及URL或其他此类识别符或地址的情况下,应了解,虽然此类标识符可改变且因特网上的特定信息可变来变去,但可通过搜索因特网寻找等效信息。对此的引用证实此类信息的可用性及公开传播。

[0133] 应理解,前述一般描述及以下详细描述仅具例示性及解释性且不限所主张的任何目标物。在本申请中,除非另外明确规定,否则单数的使用包括复数。必须指出,除非上下文另外清楚指定,否则如本说明书及随附权利要求书中所使用的单数形式“一个/种”及“所述”包括复数个指示物。术语“包括(including)”以及其他形式(诸如“包括(include)”、“包括(includes)”及“包括(included)”)的使用不具限制性。标准化学术语的定义可见于参考著作中,该等参考著作包括Carey及Sundberg“Advanced Organic Chemistry第4版”A卷(2000)及B卷(2001),Plenum Press,New York。除非另外指示,否则采用本领域技术内的质谱分析、NMR、HPLC、蛋白质化学、生物化学、重组DNA技术及药理学的常规方法。除非提供特定定义,否则本发明所描述的联合分析化学、合成有机化学及医疗及医药化学所采用的命名法及其实验室程序与技术本领域已知的那些命名法及实验室程序与技术。标准技术可用于化学合成、化学分析、药物制备、制剂及递送以及患者治疗。标准技术可用于重组DNA、寡核苷酸合成、及组织培养和转化(例如,电穿孔、脂质体转染)。可例如使用制造商说明书的

套组或如本领域中所通常实现或如本发明所描述,来进行反应及纯化技术。前述技术及方法一般可通过本领域熟知的常规方法及如本说明书通篇中所引用且讨论的各个一般性及较特定的参考文献中所描述来进行。

[0134] 应理解,本发明所描述的方法及组合物不限于本发明所描述的特定方法、方案、细胞系、构建体及试剂,且因此可变化。亦应理解,本发明所用的术语仅出于描述特定实施方案的目的,而并不意欲限制本发明所描述的方法及组合物的范围,所述范围将仅受随附权利要求书范围限制。

[0135] 本发明所提及的所有公开出版物和专利均以全文引用的方式并入本发明,以达成描述及公开例如所述出版物中所描述的构建体及方法学的目的,该等构建体及方法可结合本发明所描述的方法、组合物及化合物一起使用。本发明讨论的公开出版物仅提供在所述专利申请的申请日之前的公开内容。本发明的任何内容均不应被理解为承认由于先前发明或因任何其他原因,本发明所述的发明人无权先于此类公开内容。

[0136] “烷基”是指仅由碳及氢原子组成,不含不饱和,具有一至十五个碳原子(例如 C_1 - C_{15} 烷基)的直链或支链烃链基团。在某些实施方案,烷基包含一至十三个碳原子(例如 C_1 - C_{13} 烷基)。在某些实施方案,烷基包含一个至八个碳原子(例如 C_1 - C_8 烷基)。在一些实施方案,烷基包含五至十五个碳原子(例如 C_5 - C_{15} 烷基)。在某些实施方案,烷基包含五至八个碳原子(例如 C_5 - C_8 烷基)。烷基通过单键连接至分子的其余部分,例如甲基(ME)、乙基(ET)、正丙基(n-Pr)、1-甲基乙基(异丙基或i-Pr)、正丁基(n-Bu)、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基或t-Bu)、3-甲基己基、2-甲基己基及其类似基团。除非本说明书中另有特定说明,否则烷基基团是任选取代的,如下文及本发明所定义及描述的。

[0137] 烷基基团亦可为具有1至6个碳原子的“低级烷基”。

[0138] 如本发明所用, C_1 - C_x 包括 C_1 - C_2 、 C_1 - C_3 …… C_1 - C_x 。

[0139] “烯基”是指仅由碳原子及氢原子组成、含有至少一个双键且具有2至12个碳原子的直链或支链烃链基团。在某些实施方案,烯基包含2至8个碳原子。在一些实施方案,烯基包含2至4个碳原子。烯基通过单键附接至分子的其余部分,例如乙烯基(ethenyl)(亦即,乙烯基(vinyl))、丙-1-烯基(亦即,烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基及其类似基团。除非本说明书中另有特定说明,否则烯基基团是任选取代的,如下文及本发明所定义及描述的。

[0140] “炔基”是指仅由碳及氢原子组成,含有至少一个三键,具有2至12个碳原子的直链或支链烃链基团。在某些实施方案,炔基包含2至8个碳原子。在一些实施方案,炔基具有2至4个碳原子。炔基通过单键连接至分子的其余部分,例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及其类似基团。除非本说明书中另有特定说明,否则炔基基团是任选取代的,如下文及本发明所定义及描述的。

[0141] “亚烷基”或“亚烷基链”是指将分子的其余部分连接至基团,仅由碳及氢组成,不含不饱和度且具有1至12个碳原子的直链或支链二价烃链,例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚正丁基及其类似基团。亚烷基链经由单键连接至分子的其余部分且经由单键连接至基团。亚烷基链与分子的其余部分及基团的连接点可经由亚烷基链中的一个碳或经由链内的任两个碳。除非本说明书中另有特定说明,否则亚烷基链是任选取代的,如下文及本发明所定义及描述的。

[0142] “亚烯基”或“亚烯基链”是指将分子的其余部分连接至基团,仅由碳及氢组成,含有至少一个双键且具有2至12个碳原子的直链或支链二价烃链,例如亚乙烯基、亚丙烯基、亚正丁烯基及其类似基团。亚烯基链经由双键或单键连接至分子的其余部分且经由双键或单键连接至基团。亚烷基链与分子的其余部分及基团的连接点可经由链内的一个碳或任两个碳。除非本说明书中另有特定说明,否则亚烯基链是任选取代的,如下文及本发明所定义及描述的。“芳基”是指通过自环碳原子移除氢原子而自芳族单环或多环烃环体系衍生的基团。芳族单环或多环烃环体系仅含氢及碳,碳是6至18个碳原子,其中环体系中的至少一个环完全不饱和,亦即,根据休克耳理论(Hückel theory),其含有环,非定域 $(4n+2)\pi$ 电子体系。芳基包括(但不限于),诸如苯基(Ph)、苄基及萘基的基团。除非本说明书中另有特定说明,否则术语“芳基”或前缀“芳”(诸如“芳烷基”中的“芳”)表示包括任选取代的芳基,如下文及本发明所定义及描述的。

[0143] “芳烷基”是指式- R^c -芳基的基团,其中 R^c 是如上所定义的亚烷基链,例如苯甲基、二苯甲基及其类似基团。芳烷基基团的亚烷基链部分是任选取代的,如上文针对亚烷基链所描述。芳烷基基团的芳基部分是任选取代的,如上文针对芳基所描述。

[0144] “芳烯基”是指式- R^d -芳基的基团,其中 R^d 为如上文所定义的亚烯基链。芳烯基的芳基部分是任选取代的,如上文针对芳基所描述的。芳烯基的亚烯基链部分是任选取代的,如上文针对亚烯基基团所定义。

[0145] “芳炔基”是指式- R^e -芳基的基团,其中 R^e 为如上文所定义的亚炔基链。芳炔基基团的芳基部分是任选取代的,如上文针对芳基所描述。芳炔基基团的亚炔基链部分是任选取代的,如上文针对亚炔基链所定义。

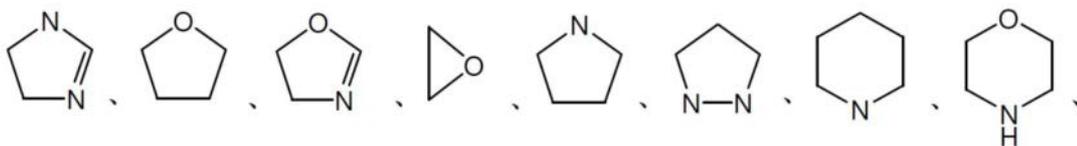
[0146] “碳环基”是指仅由碳及氢原子组成的稳定非芳族单环或多环烃基,其包括稠合或桥接环体系,具有3至15个碳原子。在某些实施方案,碳环基包含3至10个碳原子。在一些实施方案,碳环基包含5至7个碳原子。碳环基通过单键连接至分子的其余部分。碳环基是任选饱和的(亦即仅含有单一C-C键)或不饱和的(亦即含有一个或多个双键或三键)。完全饱和碳环基亦称为“环烷基”。单环环烷基的实例包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基及环辛基。不饱和碳环基亦称为“环烯基”。单环环烯基的实例包括例如环戊烯基、环己烯基、环庚烯基及环辛烯基。多环碳环基包括例如金刚烷基、降茛基(亦即双环[2.2.1]庚基)、降茛烯基、十氢萘基、7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚基及其类似基团。除非本说明书中另有特定说明,否则术语“碳环基”是指包括如下文及本发明所定义及描述,任选地被取代的碳环基。“卤基”或“卤素”是指溴、氯、氟或碘取代基。

[0147] 术语“卤代烷基”、“卤代烯基”、“卤代炔基”及“卤代烷氧基”包括其中至少一个氢原子被卤素原子置换的烷基、烯基、炔基及烷氧基结构。在两个或两个以上氢原子被卤素原子置换的某些实施方案中,卤素原子均彼此完全相同。在其中两个或大于两个氢原子被卤素原子置换的一些实施方案中,卤素原子彼此不完全相同。

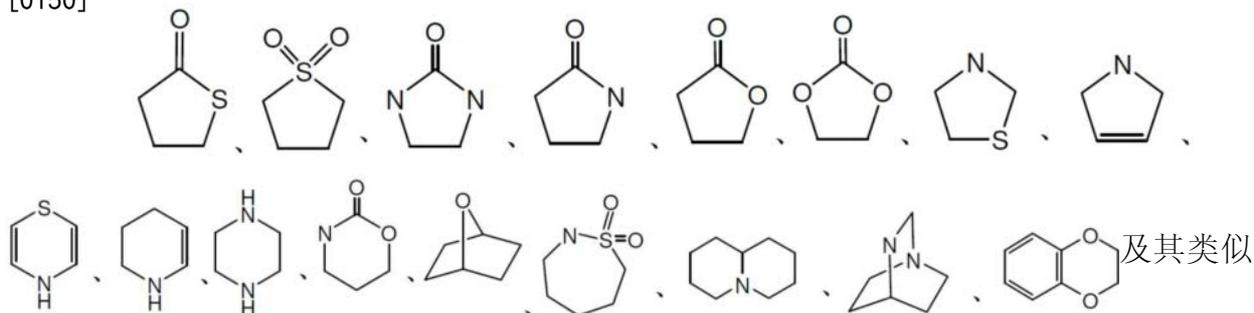
[0148] “氟烷基”是指被一个或多个如上文所定义的氟取代的如上文所定义的烷基基团,例如三氟甲基、二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基及其类似基团。氟烷基的烷基部分如上针对烷基所定义任选地被取代。

[0149] 如本发明所用,术语“非芳族杂环”、“杂环烷基”或“杂脂环”是指其中形成环的一个或多个原子为杂原子的非芳族环。“非芳族杂环”或“杂环烷基”是指包括至少一个选自

氮、氧及硫的杂原子的环烷基。基团可与芳基或杂芳基稠合。杂环烷基环可由3至14个环原子,诸如3、4、5、6、7、8、9或超过9个环原子形成。杂环烷基环是任选取代的。在某些实施方案,非芳族杂环含有一个或多个羰基或硫羰基基团,诸如含氧代及硫代的基团。杂环烷基的实例包括(但不限于)内酰胺类、内酯类、环状酰亚胺类、环状硫酰亚胺类、环状胺基甲酸酯类、四氢噻喃、4H-吡喃、四氢吡喃、哌啶、1,3-二氧杂环己烯、1,3-二噁烷、1,4-二氧杂环己烯、1,4-二噁烷、哌嗪、1,3-氧硫杂环己烷、1,4-氧硫杂环己二烯、1,4-氧硫杂环己烷、四氢-1,4-噻嗪、2H-1,2-噻嗪、马来酰亚胺、琥珀酰亚胺、巴比妥酸(barbituric acid)、硫代巴比妥酸、二氧代哌嗪、乙内酰脲、二氢尿嘧啶、吗啉、三噁烷、六氢-1,3,5-三嗪、四氢噻吩、四氢呋喃、吡咯啉、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯烷二酮、吡唑啉、吡唑烷、咪唑啉、咪唑烷、1,3-间二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烷、1,3-二硫杂环戊二烯、1,3-二硫杂环戊烷、异噻唑啉、异噻唑烷、噻唑啉、噻唑烷、噻唑烷酮、噻唑啉、噻唑烷及1,3-氧硫杂环戊烷。亦称为非芳族杂环的杂环烷基基团的说明性实例包括:



[0150]



基团。术语杂脂环亦包括形成碳水化合物的所有环,其包括(但不限于)单糖类、双糖类及寡糖类。视结构而定,杂环烷基可为一价基团或二价基团(亦即,亚杂环烷基基团)。

[0151] “杂芳基”是指衍生自3至18个原子组成的芳环基团的基团,其包含2至17个碳原子及选自氮、氧及硫的1至6个杂原子。如本发明所用,杂芳基基团是单环、双环、三环或四环体系,其中环体系中的至少一个环完全不饱和,亦即,根据休克尔理论,其含有环,非定域($4n+2$) π 电子体系。杂芳基包括稠合或桥接环系统。在一些实施方案,杂芳基环具有五、六、七、八、九或超过九个环原子。杂芳基中的杂原子任选地被氧化。若存在一个或多个氮原子则任选地季铵化。杂芳基经由任何环原子附接至分子的其余部分。杂芳基的实例包括(但不限于)氮杂萘基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂萘基、苯并[b][1,4]噻嗪基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噻唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二氧杂环己烯基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(苯并苯硫基)、苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑基、噌啉基、环戊并[d]嘧啶基、6,7-二氢-5H-环戊并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氢苯并[h]噻唑啉基、5,6-二氢苯并[h]噌啉基、6,7-二氢-5H-苯并[6,7]环庚并[1,2-c]吡嗪基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氢

处。实例包括(但不限于) $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。另外,至多两个杂原子可为连续相连的,诸如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。

[0169] 术语“杂原子”是指除碳或氢以外的原子。杂原子典型独立地选自氧、硫、氮、硅及磷,但不限于此等原子。在存在两个或两个以上杂原子的实施方案中,所述两个或两个以上杂原子可彼此相同或所述两个或两个以上杂原子中的一些或所有可各自不同于其他杂原子。

[0170] 术语“键”、“直接键”或“单键”是指当通过键连接的原子被认为是较大子结构的一部分时,两个原子或两个基团部分之间的化学键。

[0171] “异氰酸基”是指 $-\text{NCO}$ 基团。

[0172] “异硫氰基”是指 $-\text{NCS}$ 基团。

[0173] 术语“基团部分/分子部分”是指分子的特定片段或官能团。化学基团部分为嵌入或附接至分子的通常公认的化学实体。

[0174] “硫代烷氧基”或“烷硫基”是指 $-\text{S}-$ 烷基基团。

[0175] “烷基硫烷基”是指被 $-\text{S}-$ 烷基基团取代的烷基基团。

[0176] 如本发明所用,术语“酰氧基”是指式 $\text{RC}(=\text{O})\text{O}-$ 的基团。

[0177] “羧基”是指 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 基团。

[0178] 如本发明所用,术语“乙酰基”是指式 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 的基团。

[0179] “酰基”是指基团 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 。

[0180] 如本发明所用,术语“三卤甲磺酰基”是指式 $\text{X}_3\text{CS}(=\text{O})_2-$ 的基团,其中X为卤素。

[0181] “氰基烷基”是指被至少一个氰基基团取代的如本发明所定义的烷基基团。

[0182] 如本发明所用,术语“N-磺酰胺基”或“磺酰胺基”是指式 $\text{RS}(=\text{O})_2\text{NH}-$ 的基团。

[0183] 如本发明所用,术语“O-氨基甲酰基”是指式 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_2$ 的基团。

[0184] 如本发明所用,术语“N-氨基甲酰基”是指式 $\text{ROC}(=\text{O})\text{NH}-$ 的基团。

[0185] 如本发明所用,术语“O-硫代氨基甲酰基”是指式 $-\text{OC}(=\text{S})\text{NR}_2$ 的基团。

[0186] 如本发明所用,术语“N-硫代氨基甲酰基”是指式 $\text{ROC}(=\text{S})\text{NH}-$ 的基团。

[0187] 如本发明所用,术语“C-酰胺基”是指式 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$ 的基团。

[0188] “氨基羰基”是指 $-\text{CONH}_2$ 基团。

[0189] 如本发明所用,术语“N-酰胺基”是指式 $\text{RC}(=\text{O})\text{NH}-$ 的基团。

[0190] “羟基烷基”是指被至少一个羟基基团取代的如本发明所定义的烷基基团。羟基烷基的非限制性实例包括(但不限于)羟基甲基、2-羟基乙基、2-羟基丙基、3-羟基丙基、1-(羟基甲基)-2-甲基丙基、2-羟基丁基、3-羟基丁基、4-羟基丁基、2,3-二羟基丙基、1-(羟基甲基)-2-羟基乙基、2,3-二羟基丁基、3,4-二羟基丁基及2-(羟基甲基)-3-羟基丙基。

[0191] “烷氧烷基”是指被如本发明所定义的烷氧基基团取代的如本发明所定义的烷基。

[0192] “烯基氧基”基团是指(烯基)O-基团,其中烯基如本发明所定义。

[0193] 术语“烷基氨基”是指 $-\text{N}(\text{烷基})_x\text{H}_y$ 基团,其中x及y选自 $x=1, y=1$ 和 $x=2, y=0$ 。当 $x=2$ 时,烷基基团与其所连接的N原子一起可任选地形成环状环体系。

[0194] “烷氨基烷基”是指被如本发明所定义的烷基氨基取代的如本发明所定义的烷基

基团。

[0195] “酰胺”为具有式-C(O)NHR或-NHC(O)R的化学基团部分,其中R选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基(经由环碳原子连接)及杂脂环(经由环碳原子连接)。酰胺基团部分可在胺基酸或肽分子与本发明所描述的化合物之间形成键,由此形成前药。本发明所述化合物上的任何胺或羧基侧链均可进行酰胺化。制备此类酰胺的方法及特定基团为本领域技术人员已知且可易在诸如Greene及Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley&Sons, New York, Ny, 1999 (以全文引用的方式并入本发明)的参考来源中获悉。

[0196] 术语“酯”是指具有式-COOR的化学基团部分,其中R选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基(经由环碳原子连接)及杂脂环(经由环碳原子连接)。本发明所述化合物上的任何羟基或羧基侧链均可进行酯化。制备此类酯的方法及特定基团为本领域技术人员已知且可易在诸如Greene及Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley&Sons, New York, Ny, 1999 (以全文引用的方式并入本发明)的参考来源中获悉。

[0197] 如本发明所用,术语“环”是指任何共价闭合结构。环包括例如碳环类(例如,芳基及环烷基)、杂环类(例如,杂芳基及非芳族杂环)、芳族类(例如,芳基及杂芳基)、和非芳族类(例如,环烷基及非芳族杂环)。环可以是任选取代的。环可为单环或多环。

[0198] 如本发明所用,术语“环体系”是指一个或多于一个环。

[0199] 术语“…原子组成的环”可包含任何环状结构。术语“…原子组成的”是指表示形成环的骨架原子的数目。因此,举例而言,环己基、吡啶、吡喃及硫代吡喃为6个原子组成的环,且环戊基、吡咯、呋喃及噻吩均为5个原子组成的环。

[0200] 术语“稠合”是指其中两个或两个以上环共享一个或多个键的结构。

[0201] 如本发明所描述,本发明化合物可以是“任选取代的”或可“任选地被取代”。一般而言,术语“被取代”,无论前面是否有术语“任选地”,均是指所指示基团部分的一个或多个氢被适合的取代基置换。除非另有指示,否则“任选取代”的基团可在基团的各可取代位置处具有适合的取代基,且当任何既定结构中的多于一个位置可被多于一个选自指定基团的取代基取代时,在每一位置处的取代基可以相同或不同。由本发明预想的取代基的组合优选为使得形成稳定或化学上可行的化合物的那些取代基。如本发明所用,术语“稳定”是指化合物在经受允许其产生、检测及(在某些实施方案)其回收、纯化及用于本发明所公开的一种或多种目的的条件时不发生实质上改变。

[0202] “任选取代”的基团的取代碳原子上的适合一价取代基分别独立地为卤素; $-(CH_2)_{0-4}R^0$; $-(CH_2)_{0-4}OR^0$; $-O(CH_2)_{0-4}R^0$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^0)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^0$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, 其可被 R^0 取代; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, 其可被 R^0 取代; $-CH=CHPh$, 其可被 R^0 取代; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -吡啶基, 其可被 R^0 取代; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(O)R^0$; $-N(R^0)C(S)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(O)NR^0_2$; $-N(R^0)C(S)NR^0_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(O)OR^0$; $-N(R^0)N(R^0)C(O)R^0$; $-N(R^0)N(Rw)C(O)NR^0_2$; $-N(R^0)N(R^0)C(O)OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^0$; $-C(S)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^0_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^0$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^0$; $-SC(S)SR^0$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^0_2$; $-C(S)NR^0_2$; $-C(S)SR^0$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^0_2$; $-C(O)N(OR^0)R^0$; $-C(O)C(O)R^0$; $-C(O)CH_2C(O)R^0$; $-C(NOR^0)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^0$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^0$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^0$; $-S(O)_2NR^0_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^0$; $-N(R^0)S(O)_2NR^0_2$; $-N(R^0)S(O)_2R^0$; $-N(OR^0)R^0$; $-C(NH)NR^0_2$; $-P(O)_2R^0$; $-P(O)R^0_2$; $-OP(O)R^0_2$; $-OP(O)$

$(OR^{\circ})_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $O-N(R^{\circ})_2$; 或 $-(C_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $C(O)O-N(R^{\circ})_2$, 其中各 R° 可如以下所定义被取代, 且独立地为氢、 C_{1-6} 脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH_2-$ (5-6个原子组成的杂芳基环)、或5-6个原子组成的饱和、部分不饱和、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的芳基环, 或不管以上定义, 具有两个独立出现的 R° , 与其(一个或多个)插入原子连接在一起形成3-12个原子组成的饱和、部分不饱和、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的芳基单环或双环, 其可如下所定义进行取代。

[0203] R° (或由两个独立出现的 R° 与其插入原子一起形成的环) 上的适合的一价取代基分别独立地为卤素、 $-(CH_2)_{0-2}R^{\bullet}$ 、 $-(\text{卤代}R^{\bullet})$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$; $-(\text{卤代}R^{\bullet})$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SR^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^{\bullet}_3$ 、 $-OSiR^{\bullet}_3$ 、 $-C(O)SR^{\bullet}$ 、 $-(C_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $C(O)OR^{\bullet}$ 、或 $-SSR^{\bullet}$, 其中各 R^{\bullet} 未被取代或在前面有“卤代”的情况下仅被一个或多个卤素取代, 且独立地选自 C_{1-4} 脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、或5-6个原子组成的饱和、部分不饱和、或具有0至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的芳环。 R° 的饱和碳原子上的合适的二价取代基包括 $=O$ 及 $=S$ 。

[0204] “任选取代”的基团的饱和碳原子上的合适二价取代基包括以下: $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^*_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)OR^*$ 、 $=NNHS(O)_2R^*$ 、 $=NR^*$ 、 $=NOR^*$ 、 $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ 或 $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, 其中各独立出现的 R^* 分别选自氢、 C_{1-6} 脂族基, 其可如下所定义进行取代; 或未被取代的5-6个原子组成的饱和、部分不饱和、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的芳基环。结合至“任选取代的”基团的邻接可取代碳的合适的二价取代基包括: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, 其中各独立出现的 R^* 分别选自氢、可如下所定义进行取代的 C_{1-6} 脂族基、或5-6个原子组成的饱和、部分不饱和、或具有0至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未被取代的芳环。

[0205] R^* 的脂族基团上的合适取代基包括卤素、 $-R^{\bullet}$ 、 $-(\text{卤代}R^{\bullet})$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{\bullet}$ 、 $-O(\text{卤代}R^{\bullet})$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{\bullet}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{\bullet}$ 、 $-NR^{\bullet}_2$ 或 $-NO_2$, 其中各 R^{\bullet} 未被取代或在前面有“卤代”的情况下仅被一个或多个卤素取代, 且独立地为 C_{1-4} 脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、或5-6个原子组成的饱和、部分不饱和或具有0至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的芳基环。

[0206] “任选取代”的基团的可取代氮上的合适取代基包括 $-R^{\dagger}$ 、 $-NR^{\dagger}_2$ 、 $-C(O)R^{\dagger}$ 、 $-C(O)OR^{\dagger}$ 、 $-C(O)C(O)R^{\dagger}$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$ 、 $-S(O)_2R^{\dagger}$ 、 $-S(O)_2NR^{\dagger}_2$ 、 $-C(S)NR^{\dagger}_2$ 、 $-C(NH)NR^{\dagger}_2$ 或 $-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$; 其中各 R^{\dagger} 分别独立地为氢、 C_{1-6} 脂族基, 其可如下文所定义进行取代: 未被取代的 $-OPh$, 或5-6个原子组成饱和、部分不饱和、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未被取代的芳环, 或不管上文定义, 两个独立出现的 R^{\dagger} 与其(一个或多个)插入原子一起形成未被取代的3-12个原子组成的饱和、部分不饱和、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的芳基单环或双环。

[0207] R^{\dagger} 的脂族基团上的合适的取代基独立地为卤素、 $-R^{\bullet}$ 、 $-(\text{卤代}R^{\bullet})$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{\bullet}$ 、 $-O(\text{卤代}R^{\bullet})$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{\bullet}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{\bullet}$ 、 $-NR^{\bullet}_2$ 或 $-NO_2$, 其中各 R^{\bullet} 未被取代或在前面有“卤代”的情况下仅被一个或多个卤素取代, 且独立地为 C_{1-4} 脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、或5-6个原子组成的饱和、部分不饱和、或具有0至4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的芳基环。

[0208] 术语“亲核试剂”或“亲核”是指富电子化合物或其基团部分。

[0209] 术语“亲电试剂”或“亲电”是指缺少电子或缺电子分子或其基团部分。亲电试剂的实例包括但绝不限于迈克尔受体 (Michael acceptor) 基团部分。

[0210] 如本发明关于制剂、组合物或成分所使用,术语“可接受”或“药学上可接受”是指对所治疗的个体的一般健康状况不具有持续性不良作用且不会消除化合物的生物活性或特性,且相对无毒。

[0211] 如本发明所用,通过施用特定化合物或药物组合物“改善”特定疾病、病症或病状的症状是指可归因于施用化合物或组合物或与施用化合物或组合物有关的任何严重程度减轻、发作延迟、进展减缓或持续时间缩短,无论永久还是暂时、持续还是短暂。

[0212] “生物利用度”是指本发明所公开的化合物,诸如递送至所研究的动物或人类的一般循环中的所给药式(I) - (XLIIIc)中的任一种的化合物的重量百分比。当经静脉内施用时,药物的完全暴露($AUC_{(0-\infty)}$)通常定义为100%生物可用(F%)。“口服生物利用度”是指相较于静脉内注射,当药物组合物口服时,本发明所公开化合物(诸如式(I) - (XLIIIc)所示化合物)吸收至全身性循环中的程度。

[0213] “血浆浓度”是指本发明所公开的化合物,诸如个体的血液血浆组分中的任一式(I) - (XLIIIc)的化合物的浓度。应理解,由于与代谢和/或与其他治疗剂的可能相互作用有关的可变性,个体之间的任一式(I) - (XLIIIc)的化合物的血浆浓度可显著不同。根据本发明所公开的一些实施方案,任一式(I) - (XLIIIc)的化合物的血浆浓度可在个体之间变化。类似地,在不同个体之间,诸如最大血浆浓度(C_{max})或达到最大血浆浓度的时间(T_{max})或血浆浓度时间曲线的总曲线下面积($AUC_{(0-\infty)}$)均可不同。由于此可变性,构成任一式(I) - (XLIIIc)的化合物的“治疗有效量”所需的量可在个体之间变化。

[0214] 如本发明所用,术语“共同施用/给药”或其类似形式是指涵盖向单个患者施用所选治疗剂且旨在包括以相同或不同给药途径或同时或不同时施用药剂的治疗方案。

[0215] 如本发明所用,术语“有效量”或“治疗有效量”是指足以在一定程度上减轻所治疗的疾病或病症的一种或多种症状的所施用的药剂或化合物的量。结果可为减轻和/或缓解疾病的病征、症状或病因,或生物系统的任何其他所需改变。举例而言,用于治疗用途的“有效量”为包括如本发明所公开的化合物的组合物提供疾病症状的临床上显著降低而无不当不良副作用所需的量。可使用诸如剂量递增研究的技术测定任何个体情况下的适当“有效量”。术语“治疗有效量”包括例如预防有效量。本发明所公开的化合物的“有效量”为可有效实现所需药理学作用或治疗改善而无不当不良副作用的量。应理解,“有效量”或“治疗有效量”在个体之间可变化,其是由于任一式(I) - (XVII)的化合物的代谢、个体的年龄、体重、一般状况、所治疗的病症、所治疗的病症的严重程度及处方医师判断方面的差异。仅举例而言,可通过包括(但不限于)剂量递增临床试验的常规实验来确定治疗有效量。

[0216] 术语“增强(enhance)”或“增强(enhancing)”是指增加或延长所需作用的效能或持续时间。作为实例,“增强”治疗剂的作用是指在效能或持续时间方面增加或延长治疗剂在治疗疾病、病症或病状期间的作用的能力。如本发明所用,“增强有效量”是指足以增强治疗剂治疗疾病、病症或病状的作用的量。当用于患者时,此用途的有效量将取决于疾病、病症或病状的严重程度及病程、先前疗法、患者的健康状况及对药物的反应、以及治疗医师的判断。

[0217] 如本发明所用,术语“同一性”是指两个或两个以上序列或子序列相同。另外,如本发明所用,术语“基本同一性”是指两个或超过两个序列当在比较窗或指定区域上根据最大同一性(如使用比较算法或通过人工比对及目视检查所量测)比较及比对时,相同序列单元

达到一定百分比。仅举例而言,若指定区域上序列单元具有约60%同一性、约65%同一性、约70%同一性、约75%同一性、约80%同一性、约85%同一性、约90%同一性或约95%同一性,则两个或两个以上序列可为“基本上相同”。此类百分比用于描述两个或两个以上序列的“百分比同一性”。序列同一性可在长度为至少约75-100个连续单元的区域、长度为约50个连续单元的区域上存在,或当未指定时在整个序列存在。此定义亦指测试序列的互补序列。仅举例而言,当氨基酸残基相同时,两个或两个以上多肽序列一致,而若指定区域上氨基酸残基具有约60%同一性、65%同一性、70%同一性、75%同一性、80%同一性、85%同一性、90%同一性或约95%同一性,则两个或两个以上多肽序列“基本上相同”。同一性可在长度为至少约75-100个氨基酸的区域、长度为约50个氨基酸的区域上存在,或当未指定时,在多肽序列的整个序列上存在。另外,仅举例而言,当核酸残基相同时,两个或两个以上聚核苷酸序列具有同一性,而若指定区域上核酸残基具有约60%同一性、约65%同一性、约70%同一性、约75%同一性、约80%同一性、约85%同一性、约90%同一性或约95%同一性,则两个或两个以上聚核苷酸序列为“基本上相同”。同一性可存在于长度为至少约75-100个核酸的区域上,长度为约50个核酸的区域上,或在未指定时,跨越聚核苷酸序列的整个序列。

[0218] 如本发明所用,术语“分离”是指将目的组分与非目的组分分开及移除。分离的物质可呈干燥或半干燥状态,或呈溶液形式,包括(但不限于)水溶液。所述经分离的组分可呈均质状态,或所述经分离组分可为药物组合物的一部分,所述药物组合物包含额外药理学上可接受的载体和/或辅料。仅举例而言,当核酸或蛋白质不含其在天然状态下缔合的细胞组分中的至少一些,或所述核酸或蛋白质已浓缩至大于其在活体内或活体外产生的浓度的水平时,核酸或蛋白质被“分离”。另外,举例而言,当与侧接所述基因且编码除目的基因之外的蛋白质的开放阅读框架分离时,基因被分离。

[0219] 本发明所公开的化合物的“代谢物”为在化合物代谢时形成的化合物的衍生物。术语“活性代谢物”是指在化合物发生代谢时所形成的化合物的生物活性衍生物。如本发明所用,术语“代谢”是指通过生物体使特定物质改变的过程的总和(包括(但不限于)水解反应及由酶催化的诸如氧化反应的反应)。因此,酶可使化合物产生特定结构变化。举例而言,细胞色素P450催化多种氧化及还原反应,而二磷酸尿苷葡萄糖醛酸转移酶催化活化葡萄糖醛酸分子向芳族醇类、脂族醇类、羧酸类、胺类及游离巯基基团的转化。可自The Pharmacological Basis of Therapeutics,第9版,Mcgraw-Hill(1996)获得关于代谢的进一步信息。本发明所公开的化合物的代谢物可通过向宿主施用化合物且分析宿主的组织样品;或通过活体外以肝细胞孵育化合物且分析所得化合物来鉴别。两种方法均为本领域所熟知。在一些实施方案,化合物的代谢物通过氧化过程形成且对应于相应含羟基化合物。在一些实施方案,化合物被代谢为药理学上活性代谢物。

[0220] 如本发明所用,术语“调节”是指与靶标直接或间接相互作用以改变靶标的活性,包括仅举例而言,增强靶标的活性、抑制靶标的活性、限制靶标的活性或延伸靶标的活性。

[0221] 如本发明所用,术语“调节剂”是指改变分子活性的化合物。举例而言,调节剂可造成分子的某一活性的量级与在不存在调节剂下的活性的量级相比增加或降低。在某些实施方案,调节剂为降低分子的一种或多种活性的量级的抑制剂。在某些实施方案,抑制剂完全阻止分子的一种或多种活性。在某些实施方案,调节剂为增加分子至少一种活性的量级的活化剂。在某些实施方案,调节剂的存在产生了在缺乏调节剂情况下不发生的活性。

[0222] 如本发明所用,术语“不可逆抑制剂”是指在与靶蛋白(例如,menin)接触时导致与所述蛋白或在所述蛋白内形成新的共价键的化合物,无论随后是否存在不可逆抑制剂,靶蛋白的一种或多种生物活性(例如磷酸转移酶活性)均会减弱或消失。相比之下,可逆抑制剂化合物在与靶蛋白接触时不会导致与蛋白质或蛋白质内形成新的共价键,因此可与所述靶蛋白缔合并解离。

[0223] 如本发明所用,术语“menin-MLL蛋白质-蛋白质相互作用的不可逆抑制剂”是指可与menin的氨基酸残基形成共价键的menin抑制剂。在一个实施方案,menin的不可逆抑制剂可与menin的Cys残基形成共价键;在特定实施方案,不可逆抑制剂可与menin的Cys 329残基(或其同源物)形成共价键。

[0224] 如本发明所用,术语“预防有效量”是指施加至患者,将在一定程度上缓解所治疗的疾病、病状或病症的一种或多种症状的组合物的量。在此类预防应用中,此类量可视患者的健康状态、体重等而定。通过常规实验(包括但不限于)剂量递增临床试验来确定此类预防有效量被认为完全属于本领域技术人员的技能范围内。

[0225] 如本发明所用,术语“选择性结合化合物”是指选择性结合于一种或多种靶蛋白的任何部分的化合物。

[0226] 如本发明所用,术语“选择性结合”是指选择性结合化合物结合至靶蛋白(诸如menin)的能力,其中亲和力大于其结合至非靶蛋白质时。在某些实施方案,特异性结合是指以比对非靶的亲和力大至少10、50、100、250、500、1000或更多倍的亲和力结合至靶标。

[0227] 如本发明所用,术语“选择性调节剂”是指相对于非目标活性,选择性调节目标活性的化合物。在某些实施方案,特定调节剂是指调节目标活性超过非目标活性至少10、50、100、250、500、1000倍。

[0228] 如本发明所用,术语“实质上/基本上经纯化”是指可实质上或基本上不含在纯化之前通常伴随目的组分或与其相互作用的其他组分的目的组分。仅举例而言,当目的组分的制剂含有小于约30%、小于约25%、小于约20%、小于约15%、小于约10%、小于约5%、小于约4%、小于约3%、小于约2%或小于约1%(以干重计)的污染组分时,所述目的组分可为“基本上纯化”。因此,“基本上纯化”的目的组分可以具有约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或更高的纯度水平。

[0229] 如本发明所用,术语“个体”或“患者”是指作为治疗、观测或实验目标的动物。仅举例而言,个体可为但不限于哺乳动物,包括(但不限于)人类。

[0230] 如本发明所用,术语“目标活性”是指能够通过选择性调节剂调节的生物活性。某些例示性目标活性包括(但不限于)结合亲和力、信号转导、酶活性、肿瘤生长、炎症或炎症相关过程、及与疾病或病症相关的一种或多种症状的改善。

[0231] 如本发明所用,术语“靶蛋白”是指能够被选择性结合化合物结合的分子或蛋白质的一部分。在某些实施方案,靶蛋白为menin。

[0232] 如本发明所用,术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”包括缓解、缓和或改善疾病或病症症状;预防其他症状;改善或预防症状的潜在代谢病因;抑制疾病或病症,例如使疾病或病症的发展停滞;减轻疾病或病症;引起疾病或病症消退;减轻疾病或病症引起的病状;或使疾病或病症的症状停止。术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”包括(但不限于)预防性和/或治疗性治疗。

[0233] 如本发明所用, IC_{50} 是指在量测此类反应的测定法中实现最大反应(诸如抑制menin-MLL)的50%抑制的特定测试化合物的量、浓度或剂量。

[0234] 如本发明所用, EC_{50} 是指特定测试化合物引起的剂量依赖性反应为由特定测试化合物诱导、引起或增强的特定反应的最大表达的50%的剂量、浓度或量。

[0235] 本发明所描述的方法包括向有需要的个体施用组合物,所述组合物含有治疗有效量的本发明所述的一种或多种menin-MLL抑制剂化合物。

[0236] 在一些实施方案,本发明所述方法可用于治疗自体免疫性疾病,其包括(但不限于)类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、骨关节炎、斯蒂尔氏病、幼年型关节炎、狼疮、糖尿病、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎、奥德氏甲状腺炎、格雷夫氏病、休格连氏综合征、多发性硬化症、格-巴二氏综合征、急性播散性脑脊髓炎、艾迪森氏病、斜视眼阵挛肌阵挛综合征、强直性脊椎炎、抗磷脂抗体综合征、再生障碍性贫血、自体免疫肝炎、乳糜泄、古德巴士德氏综合征、特发性血小板减少性紫癜、视神经炎、硬皮病、原发性胆汁性肝硬化、莱特氏综合征、高安氏动脉炎、颞动脉炎、温自体免疫溶血性贫血、韦格纳氏肉芽肿病、牛皮癣、普秃、白塞氏病、慢性疲劳、自主神经失调、子宫内膜异位、间质性膀胱炎、神经肌强直、硬皮病、或外阴疼痛。

[0237] 在一些实施方案,本发明所述方法可用于治疗异种免疫性疾病或病症,包括(但不限于)移植物抗宿主疾病、移植、输注、全身性过敏反应、过敏(例如对植物花粉、乳胶、药物、食品、昆虫毒物、动物毛发、动物皮屑、尘螨或蟑螂等过敏)、I型超敏反应、过敏性结膜炎、过敏性鼻炎、及异位性皮肤炎。

[0238] 在一些实施方案,本发明所述方法可用于治疗炎性疾病,其包括(但不限于)哮喘、发炎性肠病、阑尾炎、睑炎、细支气管炎、支气管炎、滑囊炎、子宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、结肠炎、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、皮肤炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上颌炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃炎、胃肠炎、肝炎、化脓性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、局限性肺炎(pneumonitis)、肺炎(pneumonia)、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、窦炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃腺炎、葡萄膜炎、阴道炎、脉管炎、或外阴炎。

[0239] 在一些实施方案,本发明所述方法可用于治疗癌症,例如B细胞增生性病症,其包括(但不限于)弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、B细胞前淋巴细胞性白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤/瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、结边缘区B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病,及淋巴瘤样肉芽肿病。

[0240] 在一些实施方案,本发明所述方法可用于治疗血栓栓塞病症,其包括(但不限于)心肌梗塞、心绞痛(包括不稳定绞痛症)、血管成形术后或主动脉冠状动脉绕道后的再闭塞或再狭窄、中风、暂时局部缺血、周边动脉闭塞病症、肺栓塞或深静脉血栓。

[0241] 针对上述各种病症的症状诊断测试及预后测试是本领域已知的。参见例如“Harrison's Principles of Internal Medicine[®]”第16版,2004,The McGraw-Hill Companies, Inc.; Dey等人(2006), Cytojournal 3(24), 及”Revised European American

Lymphoma” (REAL) 分类系统 (参见例如国家癌症研究所 (National Cancer Institute) 所维护的网站)。

[0242] 多种动物模型适用于建立治疗前述疾病中任一种的Menin-MLL抑制剂化合物的治疗有效剂量范围。

[0243] 举例而言,可在类风湿性关节炎的小鼠模型中评估用于治疗自体免疫型疾病的Menin-MLL抑制剂化合物的剂量。在此模型中,对Balb/c小鼠中诱发关节炎施用抗胶原蛋白抗体及脂多糖。参见Nandakumar等人(2003), *Am. J. Pathol* 163:1827-1837。

[0244] 在另一实例中,用于治疗B细胞增生性病征的Menin-MLL抑制剂的剂量可在例如人类至小鼠异种移植模型中检测,在所述模型中,将人类B细胞淋巴瘤细胞(例如拉莫斯细胞(Ramos cell))植入免疫缺乏小鼠(例如“裸”小鼠)中,如例如Page1等人(2005), *Clin Cancer Res* 11(13):4857-4866中描述。

[0245] 用于治疗血栓栓塞病症的动物模型亦是已知的。

[0246] 所提供化合物对前述疾病中的一种的治疗功效可在治疗过程期间进行优化。举例而言,所治疗的个体可进行诊断评价以使疾病症状或病变的缓解与通过施用既定剂量的Menin-MLL抑制剂所达成的活体内Menin-MLL活性抑制关联。

[0247] 化合物

[0248] 在适用于本发明所述方法的Menin-MLL抑制剂化合物的以下描述中,所提及的标准化学术语的定义可于参考著作(若不在本发明另外定义)中发现,所述著作包括Carey及sundberg的“Advanced Organic Chemistry第4版”A卷(2000)及B卷(2001), Plenum Press, New York。除非另外指示,否则采用本领域技术人员的一般技能内的质谱、NMR、HPLC、蛋白质化学、生物化学、重组DNA技术及药理学的常规方法。除非提供特定定义,否则本发明所述的联合分析化学、合成有机化学及医疗和医药化学所采用的命名法及其实验室程序与技术为本领域已知的那些命名法及实验室程序与技术。标准技术可用于化学合成、化学分析、药物制备、制剂及递送以及患者治疗。

[0249] Menin-MLL抑制剂化合物可用于制备用于治疗前述病症(例如自体免疫性疾病、炎性疾病、过敏病症、B细胞增生性病征、骨髓细胞增生性病征、淋巴细胞增生性病征或血栓栓塞病症)中的任一种的药物。

[0250] 在一些实施方案,本发明所述方法使用的Menin-MLL抑制剂化合物抑制Menin-MLL活性,其体外 IC_{50} 小于约 $10\mu\text{M}$ (譬如,小于约 $1\mu\text{M}$ 、小于约 $0.5\mu\text{M}$ 、小于约 $0.4\mu\text{M}$ 、小于约 $0.3\mu\text{M}$ 、小于约 $0.1\mu\text{M}$ 、小于约 $0.08\mu\text{M}$ 、小于约 $0.06\mu\text{M}$ 、小于约 $0.05\mu\text{M}$ 、小于约 $0.04\mu\text{M}$ 、小于约 $0.03\mu\text{M}$ 、小于约 $0.02\mu\text{M}$ 、小于约 $0.01\mu\text{M}$ 、小于约 $0.008\mu\text{M}$ 、小于约 $0.006\mu\text{M}$ 、小于约 $0.005\mu\text{M}$ 、小于约 $0.004\mu\text{M}$ 、小于约 $0.003\mu\text{M}$ 、小于约 $0.002\mu\text{M}$ 、小于约 $0.001\mu\text{M}$ 、小于约 $0.00099\mu\text{M}$ 、小于约 $0.00098\mu\text{M}$ 、小于约 $0.00097\mu\text{M}$ 、小于约 $0.00096\mu\text{M}$ 、小于约 $0.00095\mu\text{M}$ 、小于约 $0.00094\mu\text{M}$ 、小于约 $0.00093\mu\text{M}$ 、小于约 $0.00092\mu\text{M}$ 或小于约 $0.00090\mu\text{M}$)。

[0251] 在一些实施方案,Menin-MLL抑制剂化合物选择性抑制其靶标menin的活化形式。

[0252] 本发明还描述了用于合成此类不可逆抑制剂的方法、使用此类不可逆抑制剂治疗疾病(包括其中抑制Menin-MLL相互作用为患有所述疾病的患者提供治疗益处的疾病)的方法。本发明进一步描述了包含menin-MLL相互作用抑制剂的药物组合物。具体而言,本发明描述了化合物及其使用方法以抑制menin与MLL癌蛋白(例如,MLL1、MLL2、MLL融合癌蛋白)

的相互作用。

[0253] 本发明具体描述了menin-MLL相互作用的不可逆抑制剂,其与menin上的半胱氨酸残基形成共价键。本发明进一步描述了与menin上的Cys329残基形成共价键的menin-MLL相互作用的不可逆抑制剂。本发明还描述了包含不可逆的menin抑制剂的药物制剂。

[0254] 本发明所述的menin抑制剂化合物对在menin蛋白的氨基酸序列位置具有半胱氨酸残基的menin具有选择性,所述氨基酸序列位置与menin中的半胱氨酸329的氨基酸序列位置同源。本发明所述的不可逆抑制剂化合物包括迈克尔 (Michael) 受体基团部分。

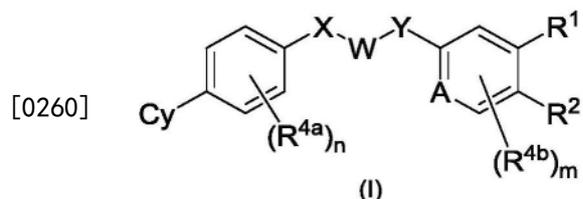
[0255] 一般而言,本发明所述方法中使用的menin的可逆或不可逆抑制剂化合物在体外测定例如无细胞生化测定或细胞功能测定试验中被鉴定或表征。此类测定试验可用于确定可逆或不可逆menin抑制剂化合物的体外 IC_{50} 。

[0256] 此外,menin和候选不可逆menin抑制剂之间的共价复合物形成是menin不可逆抑制的有用指标,其可通过本领域已知的多种方法(例如,质谱法)容易地确定。例如,一些不可逆的menin抑制剂化合物可与menin的Cys 329形成共价键(例如,通过迈克尔反应)。参见S.Xu et al. *Angewandte Chemie International Ed.* 57(6), 1601-1605 (2017) (通过引用其全文并入本发明)。

[0257] 本发明描述了任何式(I) - (XIVc)的化合物。本发明还描述了此类化合物的药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的代谢物和药学上可接受的前药。本发明提供了包含至少一种此类化合物或此类化合物的药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、药学活性代谢物或药学上可接受的前药的药物组合物。在一些实施方案,当本发明公开的化合物含有可氧化的氮原子时,可通过本领域公知的方法将所述氮原子转化为N-氧化物。在某些实施方案,本发明还提供了具有由式(I) - (XLIIIc)中任一个所示结构的化合物的异构体及化学保护形式。

[0258] 在一些实施方案,本发明提供了根据式(I)所示化合物的menin-MLL不可逆抑制剂。

[0259] 在一些实施方案,本发明提供了具有以下结构的式(I)所示化合物:

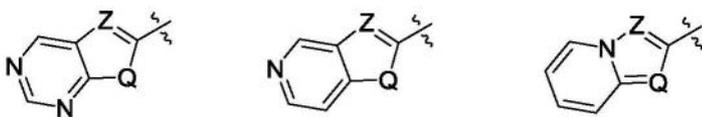


[0261] 或其药学上可接受的盐,

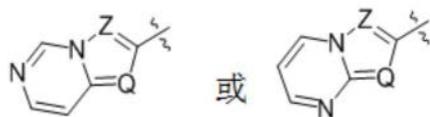
[0262] 其中:

[0263] A为C或N;

[0264] Cy为取代或未取代的



[0265]



[0266] Q为N、-N(H)-、-O-、或-S-；

[0267] Z为 $-CR^{5a} =$ 、或 $-N =$ ；[0268] X为 $-NR^{3a} -$ 、 $-C(R^{3b})_2 -$ 、或 $-O -$ ；[0269] Y为单键、 $-NR^{3a} -$ 、 $-C(R^{3b})_2 -$ 、或 $-O -$ ；[0270] W为 $-C(O) -$ 、 $-S(O) -$ 、或 $-S(O)_2 -$ ；[0271] R^1 和 R^2 中的一个为 $Cy^2 - N(H)C(O) - C(R^{6a}) = C(R^{6b})(R^{6c})$ 、或 $CH_2 - Cy^2 - N(H)C(O) - C(R^{6a}) = C(R^{6b})(R^{6c})$ ；和另一个为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤素、或CN；[0272] Cy^2 为任选取代的选自以下的基团：苯基，吡啶基，或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-7个原子组成的杂环烷基环；[0273] 各 R^{3a} 和 R^{3b} 分别独立地为H或 C_{1-6} 烷基；[0274] 各 R^{4a} 和 R^{4b} 分别独立地为H、卤素、CN、OR、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、或任选取代的选自以下的基团： C_{1-6} 烷基， C_{3-7} 环烷基，具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-7个原子组成的杂环烷基环，苯基，8-10个原子组成的双环芳基环，和具有1-4个独立选自N、O或S的杂原子的5-6个原子组成的杂芳基环；[0275] 各R分别独立地为H、或任选取代的选自以下的基团： C_{1-6} 脂族，苯基，8-10个原子组成的双环芳基环，具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-7个原子组成的饱和或部分不饱和和杂环，和具有1-4个独立选自N、O或S的杂原子的5-6个原子组成的杂芳基环，或：

[0276] 同一氮上的两个R基团连同其插入原子一起形成4-7个原子组成的饱和、部分不饱和、或除所述氮原子以外，具有0-3个独立选自N、O或S的杂原子的杂芳基环；

[0277] R^{5a} 为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、卤素、或CN；[0278] 各 R^{6a} 和 R^{6b} 分别独立地为H或 C_{1-6} 烷基；或者 R^{6a} 和 R^{6b} 连接在一起形成键；[0279] R^{6c} 为H、或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；

[0280] m为1、2、或3；和n为1、2、3或4。

[0281] 在一些实施方案，W为 $-S(O) -$ 、或 $-S(O)_2 -$ 。[0282] 在一些实施方案，W为 $-C(O) -$ 。[0283] 在一些实施方案，X为 $-NR^{3a} -$ ；和Y为 $-C(R^{3b})_2 -$ 、 $-NR^{3b} -$ 、或 $-O -$ 。[0284] 在一些实施方案，Y为单键、或 $-NR^{3a} -$ ；和X为 $-C(R^{3b})_2 -$ 、 $-NR^{3b} -$ 、或 $-O -$ 。[0285] 在一些实施方案，各X和Y分别独立地为 $-NR^{3a} -$ 。[0286] 在一些实施方案， R^{3a} 为H。[0287] 在一些实施方案， R^{3b} 为H或Me。[0288] 在一些实施方案，X和Y各自为 $-N(H) -$ 。[0289] 在一些实施方案， $-X-W-Y-$ 为 $-N(H) - C(O) - N(H) -$ 、 $-N(H) - C(O) - CH_2 -$ 、 $-CH_2 - C(O) - N$

(H) -、-N(H) -S(O) -N(H) -、-N(H) -S(O) -CH₂-、-CH₂-S(O) -N(H) -、-N(H) -S(O)₂-N(H) -、-N(H) -S(O)₂-CH₂-、-CH₂-S(O)₂-N(H) -、或-N(H) -C(O) -。

[0290] 在一些实施方案, R¹为Cy²-N(H)C(O) -C(R^{6a}) =C(R^{6b}) (R^{6c})、或CH₂-Cy²-N(H)C(O) -C(R^{6a}) =C(R^{6b}) (R^{6c}) ;和R²为H、卤素、羟基、CN、取代或未取代的C₁₋₆烷基、取代或未取代的氨基、或取代或未取代的烷氧基。

[0291] 在一些实施方案, R¹为Cy²-N(H)C(O) -C(R^{6a}) =C(R^{6b}) (R^{6c})、或CH₂-Cy²-N(H)C(O) -C(R^{6a}) =C(R^{6b}) (R^{6c}) ;和R²为H、Me、Et、i-Pr、CF₃、F、Cl、OMe、OEt、或CN。

[0292] 在一些实施方案, R¹为Cy²-N(H)C(O) -C(R^{6a}) =C(R^{6b}) (R^{6c})、或CH₂-Cy²-N(H)C(O) -C(R^{6a}) =C(R^{6b}) (R^{6c}) ;和R²为H。

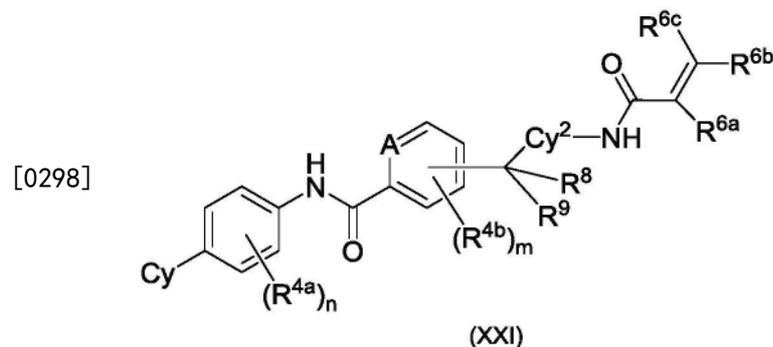
[0293] 在一些实施方案, R²为Cy²-N(H)C(O) -C(R^{6a}) =C(R^{6b}) (R^{6c})、或CH₂-Cy²-N(H)C(O) -C(R^{6a}) =C(R^{6b}) (R^{6c}) ;和R¹为H、卤素、羟基、CN、取代或未取代的C₁₋₆烷基、取代或未取代的氨基、或取代或未取代的烷氧基。

[0294] 在一些实施方案, R²为Cy²-N(H)C(O) -C(R^{6a}) =C(R^{6b}) (R^{6c})、或CH₂-Cy²-N(H)C(O) -C(R^{6a}) =C(R^{6b}) (R^{6c}) ;和R¹为H、Me、Et、i-Pr、CF₃、F、Cl、OMe、OEt、或CN。

[0295] 在一些实施方案, R²为Cy²-N(H)C(O) -C(R^{6a}) =C(R^{6b}) (R^{6c})、或CH₂-Cy²-N(H)C(O) -C(R^{6a}) =C(R^{6b}) (R^{6c}) ;和R¹为H。

[0296] 根据权利要求1所述的化合物,其中-X-W-Y-为-N(H) -C(O) - ;R¹为-CH₂-Cy²-N(H)C(O) -C(R^{6a}) =C(R^{6b}) (R^{6c}) ;和R²为H。

[0297] 在一些实施方案,所述化合物具有式 (XXI) 所示结构:



[0299] 或其药学上可接受的盐,

[0300] 其中A、Cy、Cy²、R^{4b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、m和n均具有针对式 (I) 所述定义;和各R⁸和R⁹分别独立地为H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤素、或CN。

[0301] 在一些实施方案, R⁸和R⁹中的一个为H、卤素、羟基、CN、取代或未取代的C₁₋₆烷基、取代或未取代的氨基、或取代或未取代的烷氧基;和另一个为H。

[0302] 在一些实施方案,各R⁸和R⁹分别为H、或Me。

[0303] 在一些实施方案,各R⁸和R⁹分别为H。

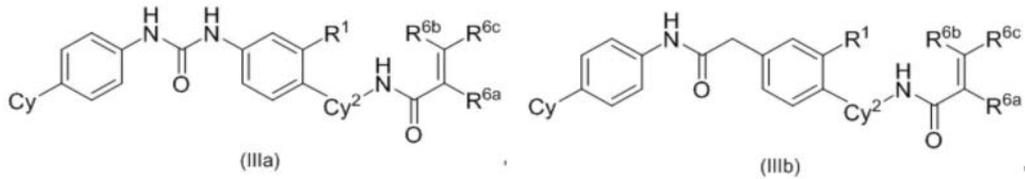
[0304] 在一些实施方案, A为N。

[0305] 在一些实施方案, A为C。

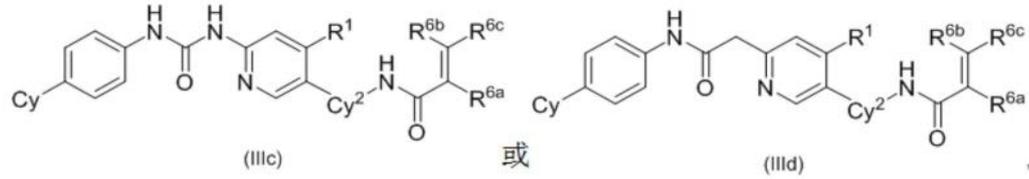
[0306] 在一些实施方案, m为1或2。

[0307] 在一些实施方案, n为1或2。

[0308] 在一些实施方案,各R^{4a}分别独立地为H、卤素、羟基、CN、取代或未取代的C₁₋₆烷基、

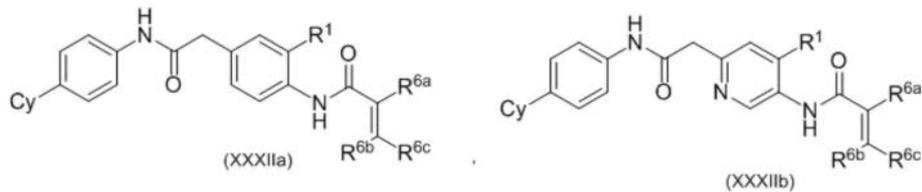


[0323]

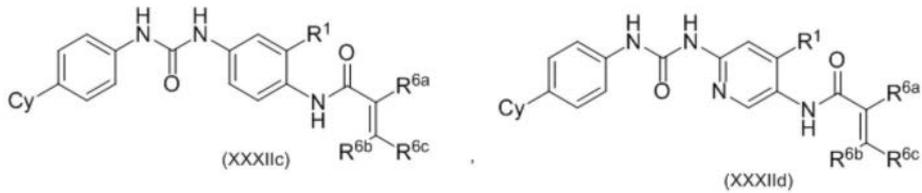


[0324] 或其药学上可接受的盐。

[0325] 在一些实施方案,根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式 (XXXIIa)、(XXXIIb)、(XXXIIc)、(XXXIId)、(XXXIIe)、或 (XXXII f) 所示结构:



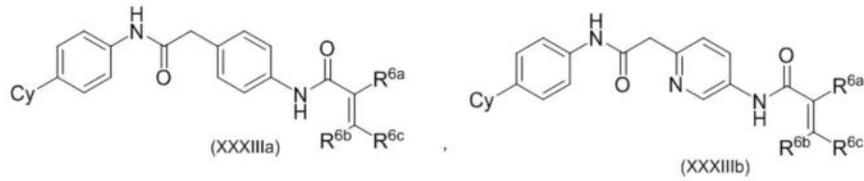
[0326]



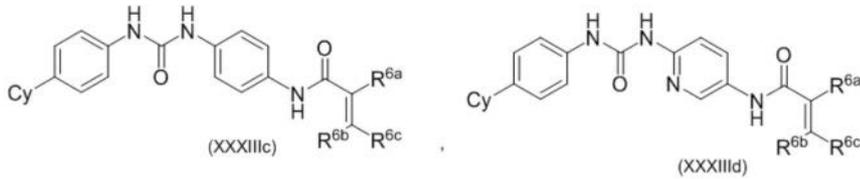
[0327] 或其药学上可接受的盐。

[0328] 在一些实施方案, R^1 为H、Me、Et、i-Pr、 CF_3 、F、Cl、OMe、OEt、或CN。[0329] 在一些实施方案, R^1 为H。

[0330] 在一些实施方案,其中所述化合物具有式 (XXXIIIa)、(XXXIIIb)、(XXXIIIc)、(XXXIIId)、(XXXIIIe)、或 (XXXIII f) 所示结构:



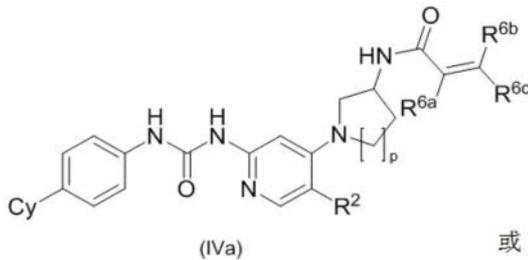
[0331]



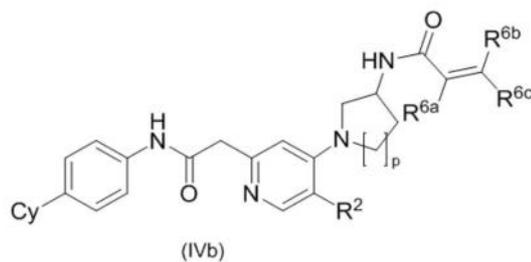
[0332] 或其药学上可接受的盐。

[0333] 在一些实施方案, Cy^2 为取代或未取代的Ph、吡啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、或氮杂萘基。

[0334] 在一些实施方案, 所述化合物具有式 (IVa)、或 (IVb) 所示结构:

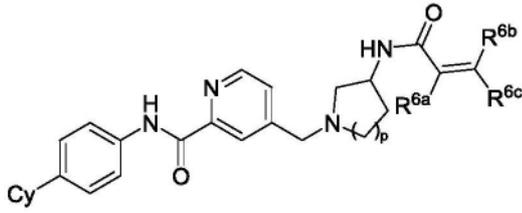


[0335]



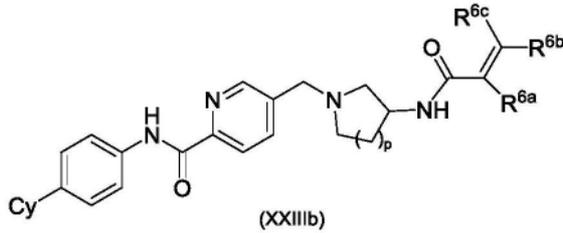
[0336] 或其药学上可接受的盐; 和其中p为0、1、2、或3。

[0337] 在一些实施方案, 所述化合物具有式 (XXIIIa) 或 (XXIIIb) 所示结构:



[0338]

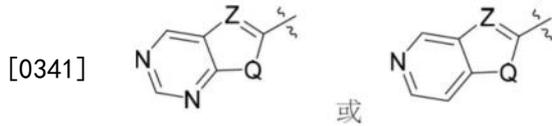
(XXIIIa)



(XXIIIb)

[0339] 或其药学上可接受的盐;和其中p为0、1、2、或3。

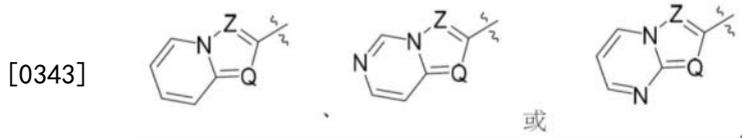
[0340] 在一些实施方案,Cy为取代或未取代的



[0341]

或

[0342] 在一些实施方案,Cy为取代或未取代的



[0343]

或

[0344] 在一些实施方案,Q为-N(H)-。

[0345] 在一些实施方案,Q为-O-。

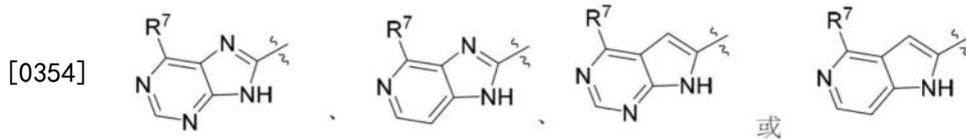
[0346] 在一些实施方案,Q为-S-。

[0347] 在一些实施方案,Z为-N=。

[0348] 在一些实施方案,Z为-CR^{5a}=。[0349] 在一些实施方案,R^{5a}为H、Me、Et、i-Pr、Cl、F、CF₃、或CN。[0350] 在一些实施方案,R^{5a}为H、Me、或F。[0351] 在一些实施方案,R^{5a}为H。

[0352] 在一些实施方案,Z为-C(H)=。

[0353] 在一些实施方案,Cy为

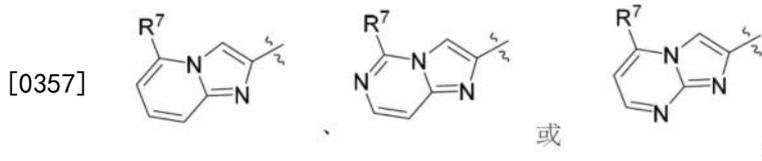


[0354]

或

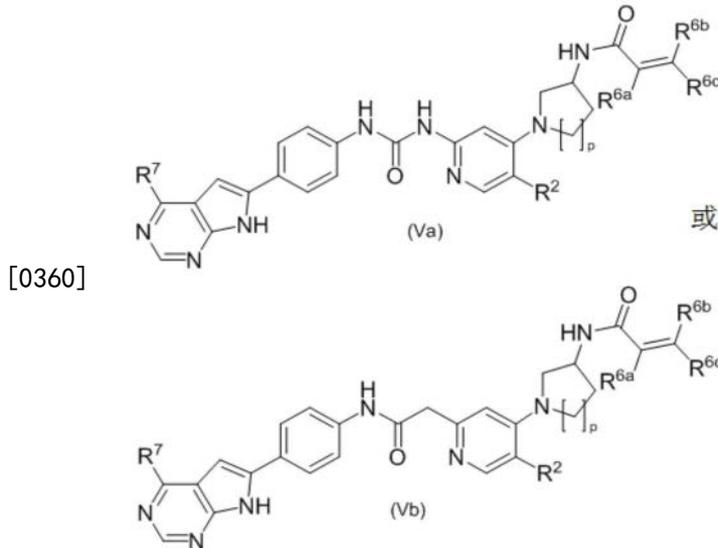
[0355] 其中R⁷为任选取代的选自以下的基团:具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-7个原子组成的杂环烷基环,苯基,8-10个原子组成的双环芳基环,和具有1-4个独立选自N、O或S的杂原子的5-6个原子组成的杂芳基环。

[0356] 在一些实施方案,Cy为取代或未取代的



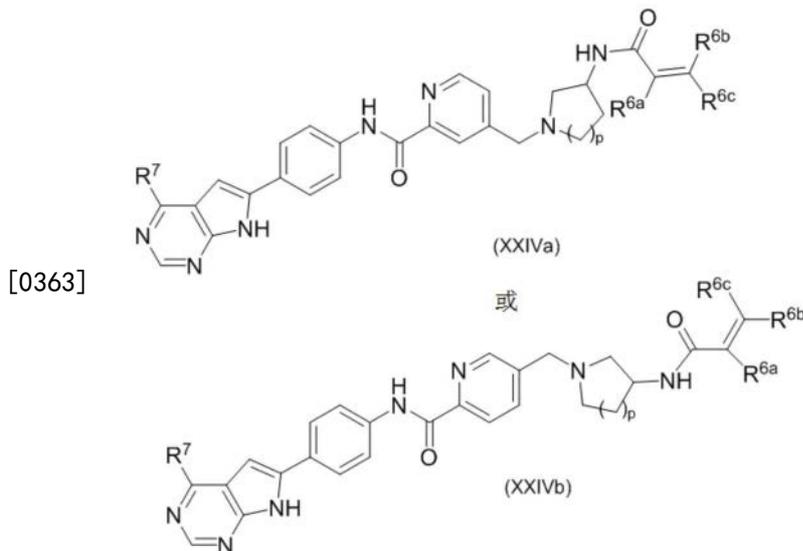
[0358] 其中R⁷为任选取代的选自以下的基团:具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-7个原子组成的杂环烷基环,苯基,8-10个原子组成的双环芳基环,和具有1-4个独立选自N、O或S的杂原子的5-6个原子组成的杂芳基环。

[0359] 在一些实施方案,所述化合物具有式 (Va)、或 (Vb) 所示结构:



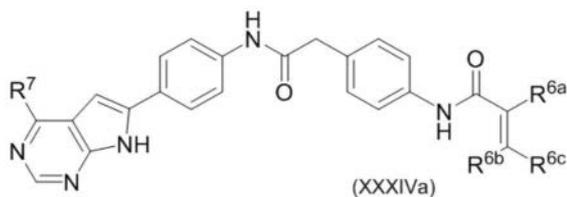
[0361] 或其药学上可接受的盐;和其中p为0、1、2、或3;和R⁷为任选取代的选自以下的基团:具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-7个原子组成的杂环烷基环,苯基,8-10个原子组成的双环芳基环,和具有1-4个独立选自N、O或S的杂原子的5-6个原子组成的杂芳基环。

[0362] 在一些实施方案,所述化合物具有式 (XXIVa)、或 (XXIVb) 所示结构:

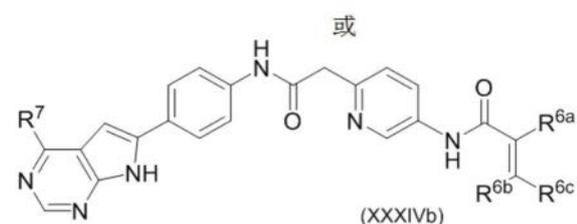


[0364] 或其药学上可接受的盐;和其中p为0、1、2、或3;和R⁷为任选取代的选自以下的基团:具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-7个原子组成的杂环烷基环,苯基,8-10个原子组成的双环芳基环,和具有1-4个独立选自N、O或S的杂原子的5-6个原子组成的杂芳基环。

[0365] 在一些实施方案,所述化合物具有式 (XXXIVa)、或 (XXXIVb) 所示结构:

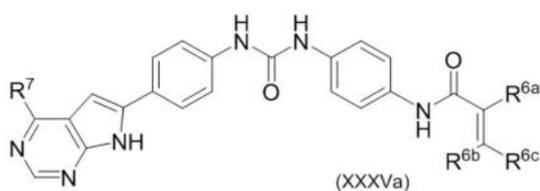


[0366]

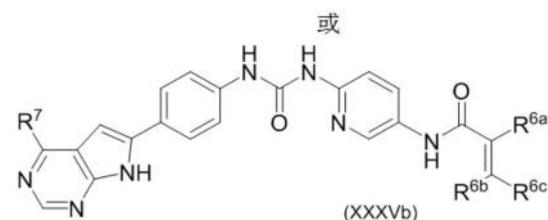


[0367] 或其药学上可接受的盐。

[0368] 在一些实施方案,所述化合物具有式 (XXXVa)、或 (XXXVb) 所示结构:

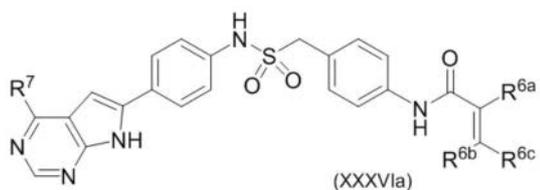


[0369]

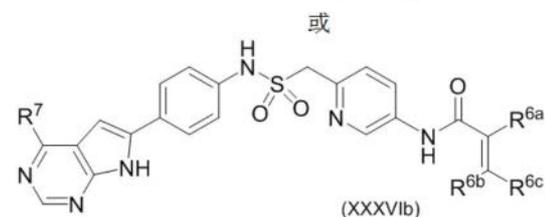


[0370] 或其药学上可接受的盐。

[0371] 在一些实施方案,所述化合物具有式 (XXXVIa)、或 (XXXVIb) 所示结构:



[0372]



[0373] 或其药学上可接受的盐。

[0374] 在一些实施方案, R^7 为被 Me、Et 或 *i*-Pr 取代的具有 1-2 个独立选自 N、O 或 S 的杂原子的 4-7 个原子组成的杂环烷基环。

[0375] 在一些实施方案, R^7 为吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、或吗啉基。

[0376] 在一些实施方案, R^7 为吗啉基。

[0377] 在一些实施方案, R^7 为取代或未取代的杂芳基。

[0378] 在一些实施方案, R^7 为取代或未取代的吡啶基或嘧啶基。

[0379] 在一些实施方案, R^7 为未取代的吡啶基。

[0380] 在一些实施方案, R^7 为被卤素、羟基、CN、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的氨基、或取代或未取代的烷氧基取代的吡啶基。

[0381] 在一些实施方案, R^7 为被 Me、Et、i-Pr、OH、Cl、F、 CF_3 、CN、或 NH_2 取代的吡啶基。

[0382] 在一些实施方案, R^7 为被 Me、Et、i-Pr、Cl、F、 CF_3 、或 CN 取代的吡啶基。

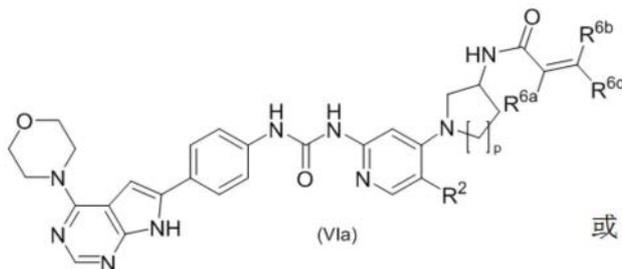
[0383] 在一些实施方案, R^7 为取代或未取代的吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、三唑基、噻唑基、噁二唑基、或噻二唑基。

[0384] 在一些实施方案, R^7 为取代或未取代的咪唑基。

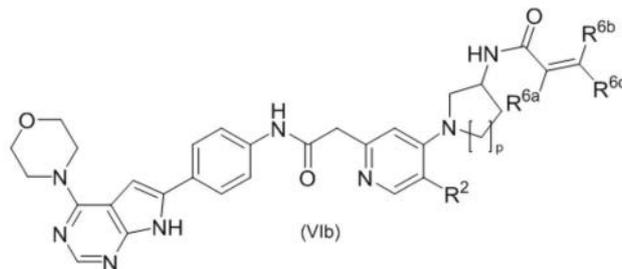
[0385] 在一些实施方案, R^7 为被 Me、Et、i-Pr、Cl、F、 CF_3 、或 CN 取代的咪唑基。

[0386] 在一些实施方案, R^7 为被 Me 取代的咪唑基。

[0387] 在一些实施方案, 所述化合物具有式 (VIa) 或 (VIb) 所示结构:

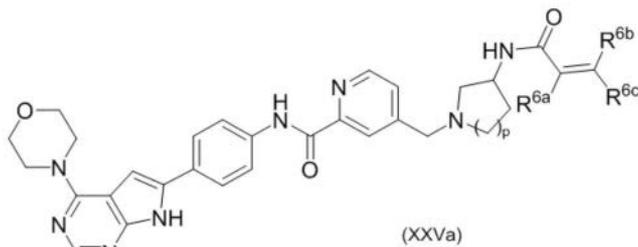


[0388]



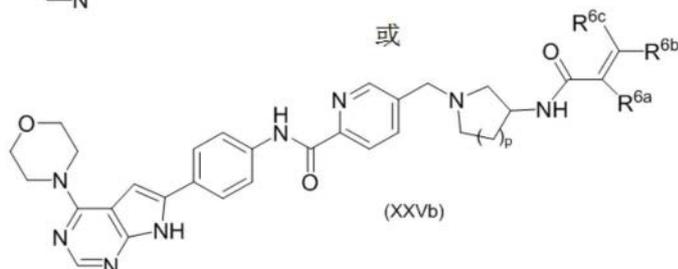
[0389] 或其药学上可接受的盐; 和其中 p 为 0、1、2、或 3。

[0390] 在一些实施方案, 所述化合物具有式 (XXVa) 或 (XXVb) 所示结构:



[0391]

或



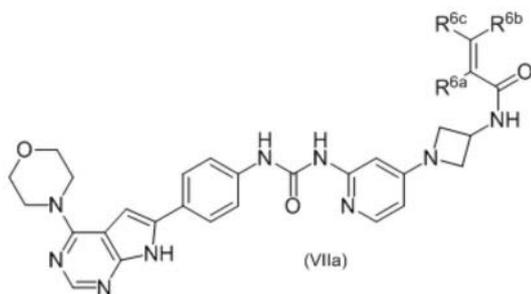
[0392] 或其药学上可接受的盐; 和其中 p 为 0、1、2、或 3。

[0393] 在一些实施方案, p 为 0、1、或 2。

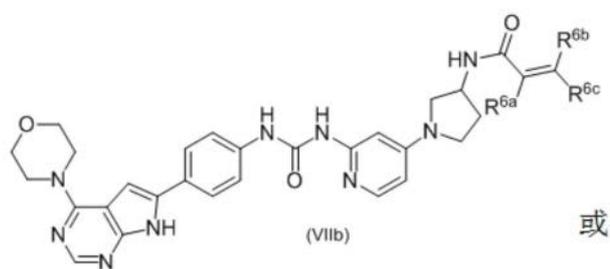
[0394] 在一些实施方案, R^2 为 H 或 F。

[0395] 在一些实施方案, R^2 为 H。

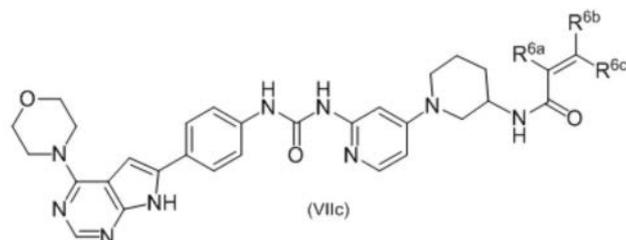
[0396] 在一些实施方案, 所述化合物具有式 (VIIa)、(VIIb)、或 (VIIc) 所示结构:



[0397]

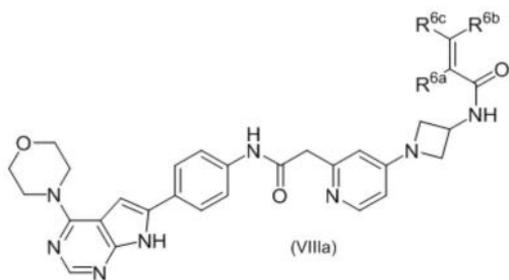


或

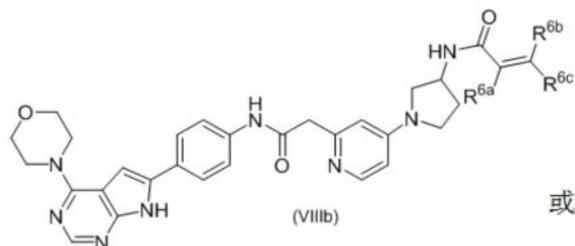


[0398] 或其药学上可接受的盐。

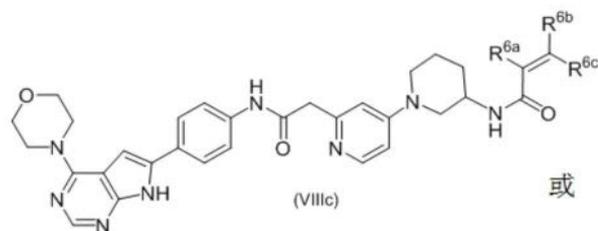
[0399] 在一些实施方案, 所述化合物具有式 (VIIIa)、(VIIIb)、或 (VIIIc) 所示结构:



[0400]



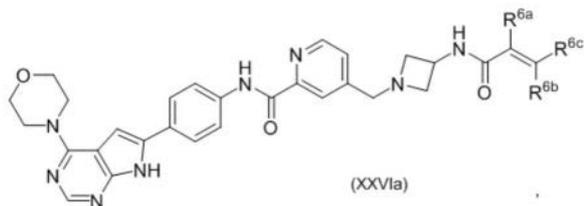
或



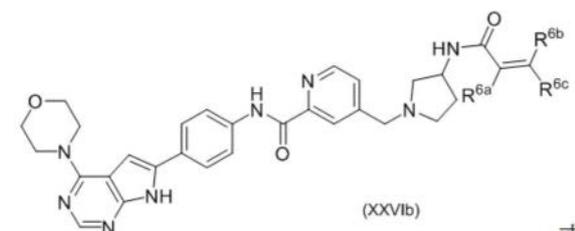
或

[0401] 或其药学上可接受的盐。

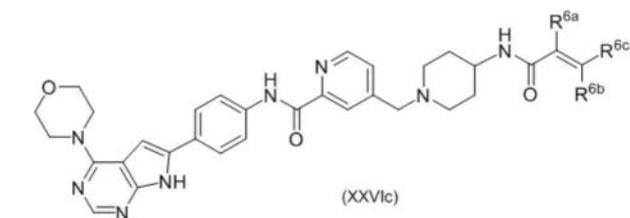
[0402] 在一些实施方案,所述化合物具有式 (XXVIa)、(XXVIb)、或 (XXVIc) 所示结构:



[0403]

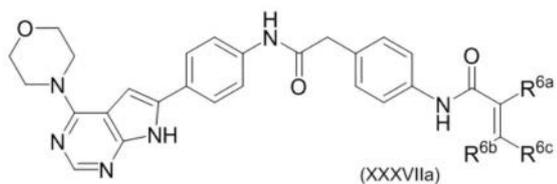


或

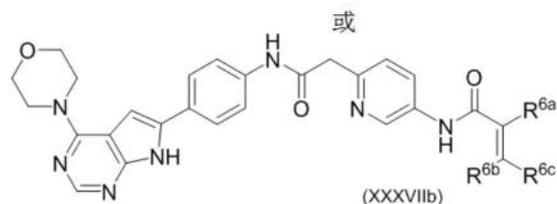


[0404] 或其药学上可接受的盐。

[0405] 在一些实施方案,所述化合物具有式 (XXXVIIa) 或 (XXXVIIb) 所示结构:

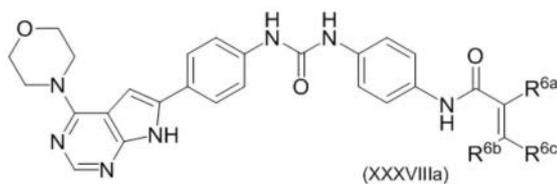


[0406]

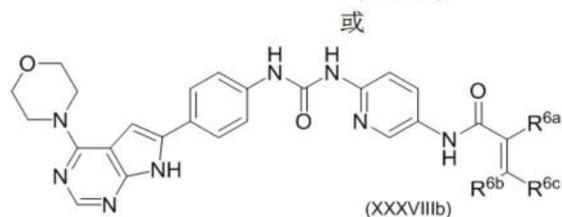


[0407] 或其药学上可接受的盐。

[0408] 在一些实施方案,所述化合物具有式 (XXXVIIIa) 或 (XXXVIIIb) 所示结构:

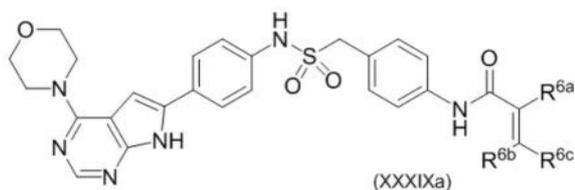


[0409]

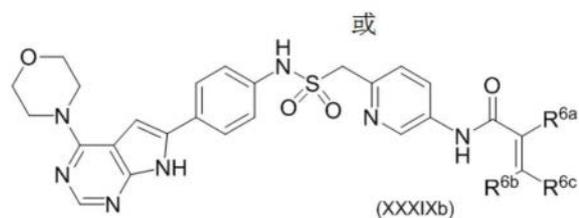


[0410] 或其药学上可接受的盐。

[0411] 在一些实施方案,所述化合物具有式 (XXXIXa) 或 (XXXIXb) 所示结构:



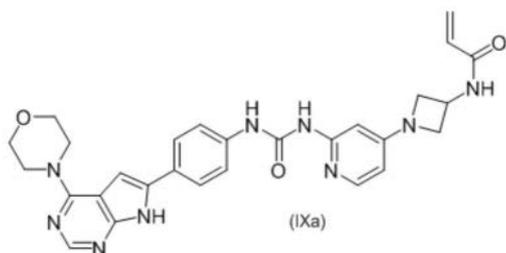
[0412]



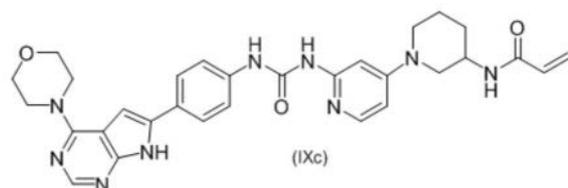
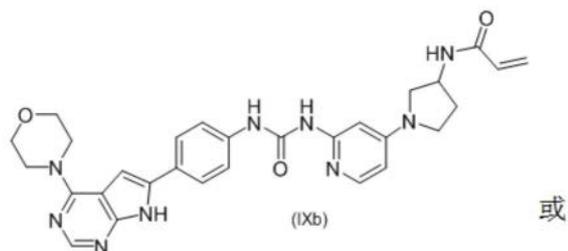
[0413] 或其药学上可接受的盐。

[0414] 在一些实施方案, R^{6a} 、 R^{6b} 和 R^{6c} 各自为 H。[0415] 在一些实施方案, R^{6a} 和 R^{6b} 各自为 H; 和 R^{6c} 为取代或未取代的烷基。[0416] 在一些实施方案, R^{6a} 和 R^{6b} 各自为 H; 和 R^{6c} 为未取代的烷基。[0417] 在一些实施方案, R^{6a} 和 R^{6b} 各自为 H; 和 R^{6c} 为 Me 或 Et。[0418] 在一些实施方案, R^{6a} 和 R^{6b} 各自为 H; 和 R^{6c} 为被氨基、烷基氨基或二烷基氨基取代的烷基。[0419] 在一些实施方案, R^{6a} 和 R^{6b} 各自为 H; 和 R^{6c} 为被二甲基氨基取代的烷基。

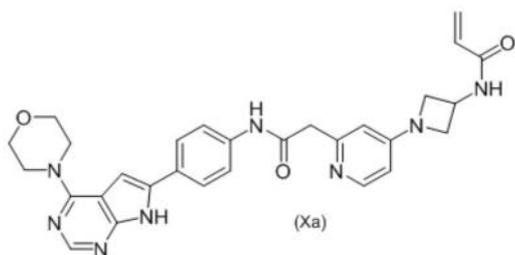
- [0420] 在一些实施方案, R^{6a} 和 R^{6b} 各自为H;和 R^{6c} 为 $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$ 。
- [0421] 在一些实施方案, R^{6a} 和 R^{6b} 一起形成键;和 R^{6c} 为H、或取代或未取代的烷基。
- [0422] 在一些实施方案, R^{6a} 和 R^{6b} 一起形成键;和 R^{6c} 为Me。
- [0423] 在一些实施方案,所述化合物具有式 (IXa)、(IXb)、或 (IXc) 所示结构:



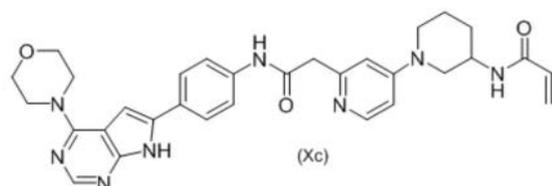
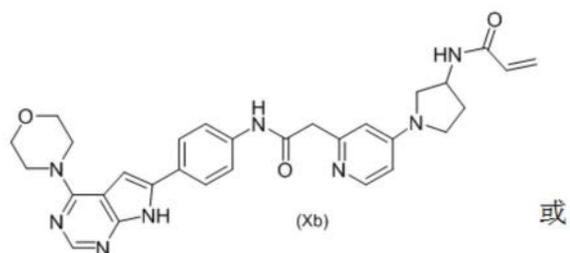
[0424]



- [0425] 或其药学上可接受的盐。
- [0426] 在一些实施方案,所述化合物具有式 (Xa)、(Xb)、或 (Xc) 所示结构:

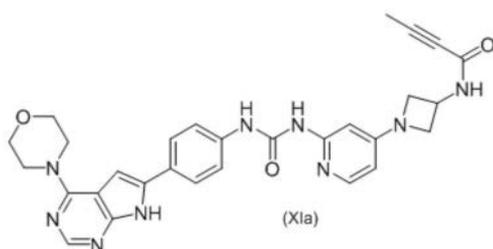


[0427]

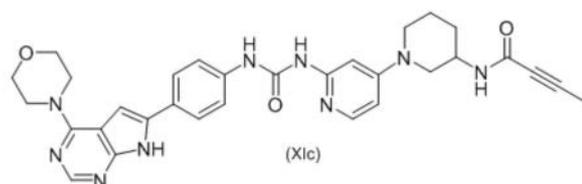
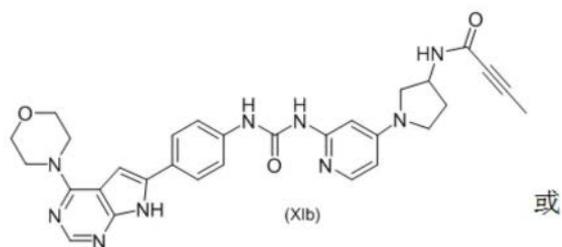


[0428] 或其药学上可接受的盐。

[0429] 在一些实施方案,所述化合物具有式 (XIa)、(XIb)、或 (XIc) 所示结构:

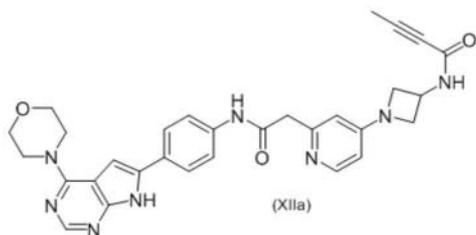


[0430]

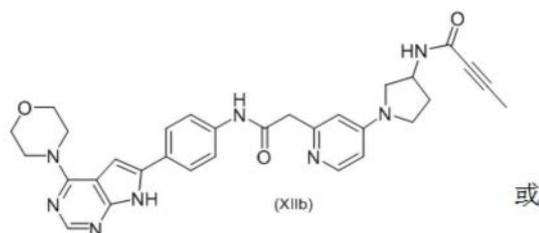


[0431] 或其药学上可接受的盐。

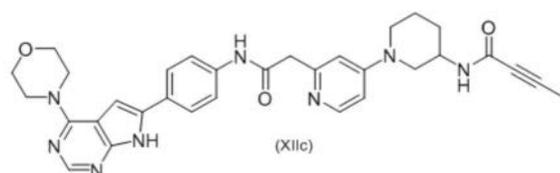
[0432] 在一些实施方案,所述化合物具有式 (XIIa)、(XIIb)、或 (XIIc) 所示结构:



[0433]

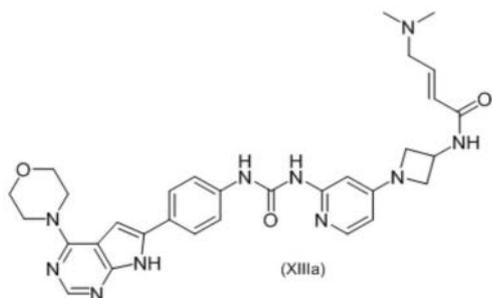


或

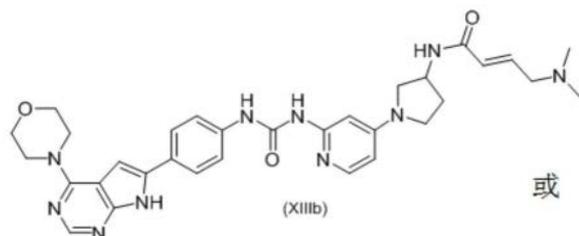


[0434] 或其药学上可接受的盐。

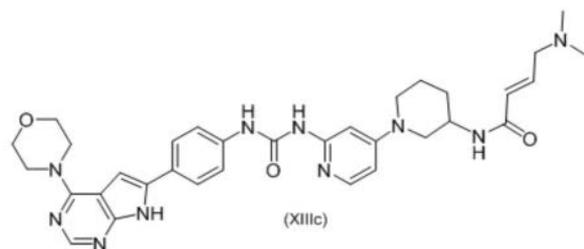
[0435] 在一些实施方案,所述化合物具有式 (XIIIa)、(XIIIb)、或 (XIIIc) 所示结构:



[0436]

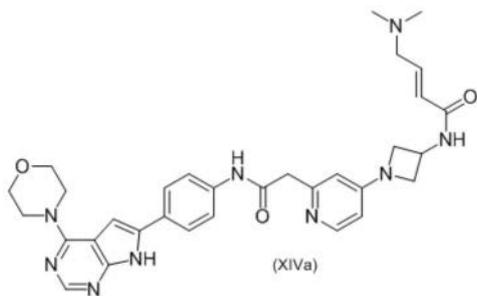


或

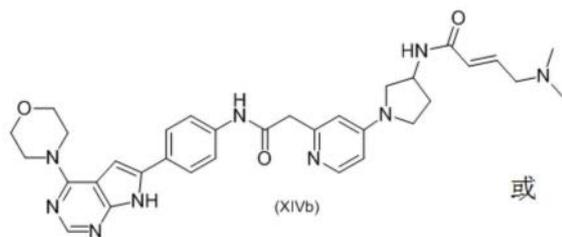


[0437] 或其药学上可接受的盐。

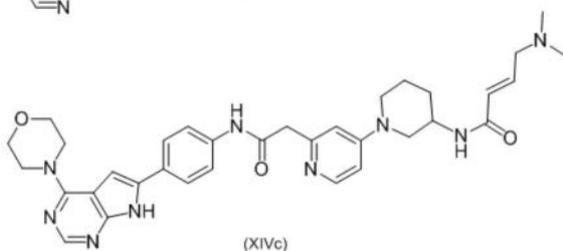
[0438] 在一些实施方案,所述化合物具有式 (XIVa)、(XIVb)、或 (XIVc) 所示结构:



[0439]

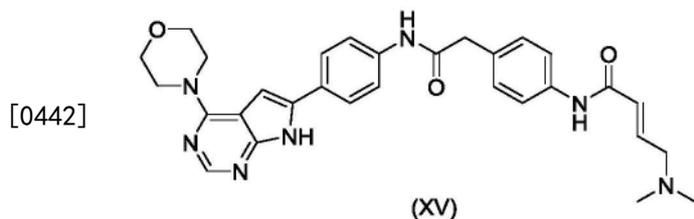


或



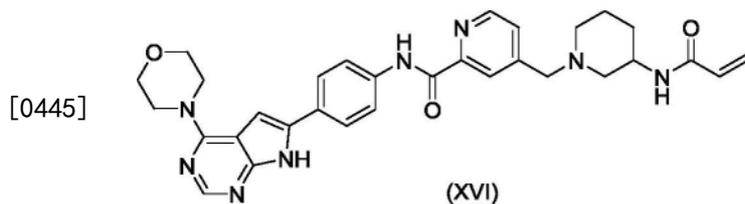
[0440] 或其药学上可接受的盐。

[0441] 在一些实施方案,所述化合物具有式 (XV) 所示结构:



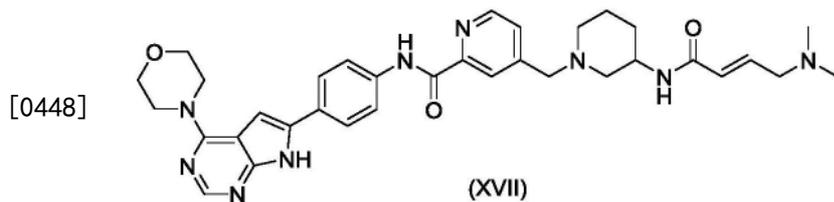
[0443] 或其药学上可接受的盐。

[0444] 在一些实施方案,所述化合物具有式 (XVI) 所示结构:



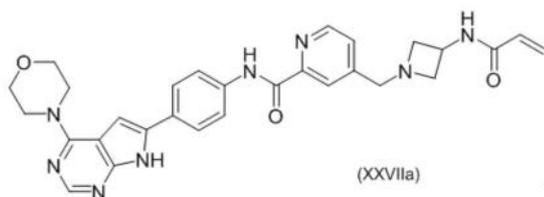
[0446] 或其药学上可接受的盐。

[0447] 在一些实施方案,所述化合物具有式 (XVII) 所示结构:

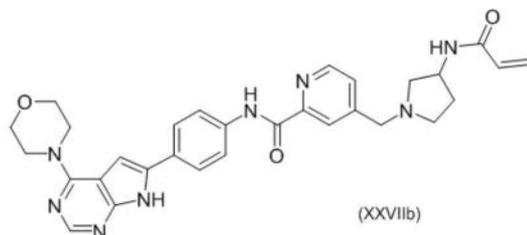


[0449] 或其药学上可接受的盐。

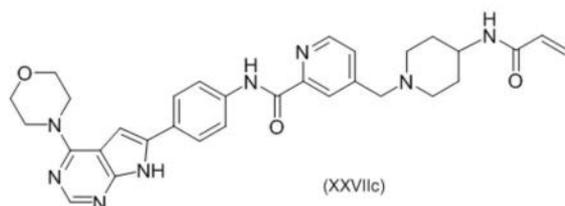
[0450] 在一些实施方案,所述化合物具有式 (XXVIIa)、(XXVIIb)、或 (XXVIIc) 所示结构:



[0451]

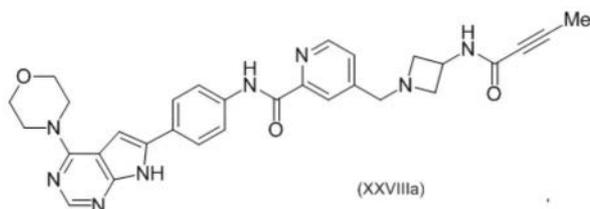


或

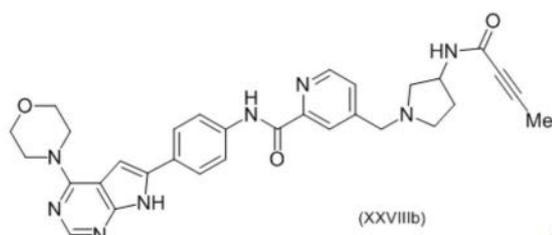


[0452] 或其药学上可接受的盐。

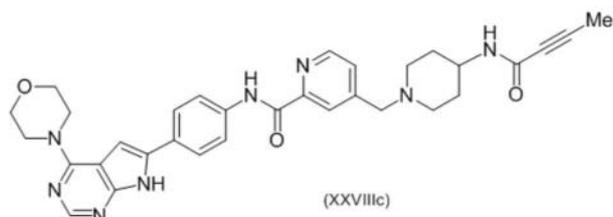
[0453] 在一些实施方案,所述化合物具有式 (XXVIIIa)、(XXVIIIb)、或 (XXVIIIc) 所示结构:



[0454]

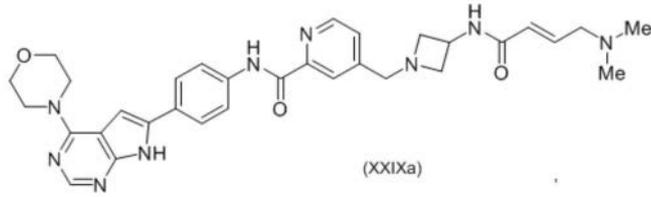


或

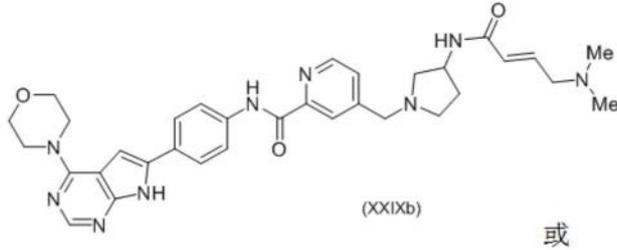


[0455] 或其药学上可接受的盐。

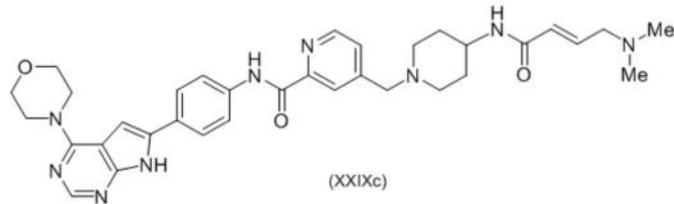
[0456] 在一些实施方案,所述化合物具有式 (XXIXa)、(XXIXb)、或 (XXIXc) 所示结构:



[0457]

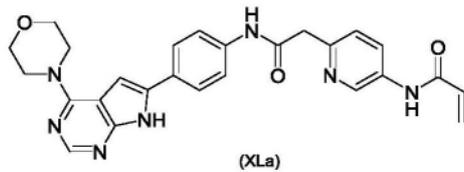


或

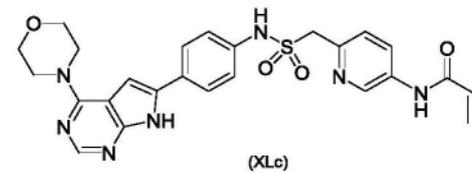
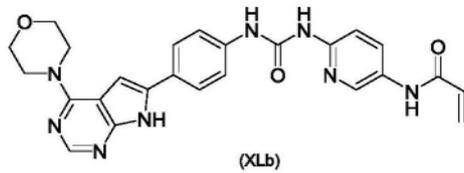


[0458] 或其药学上可接受的盐。

[0459] 在一些实施方案,所述化合物具有式 (XLa)、(XLb)、或 (XLc) 所示结构:

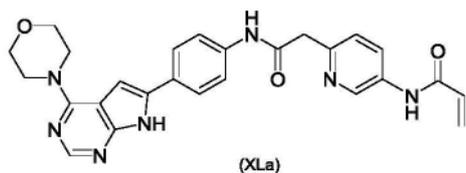


[0460]

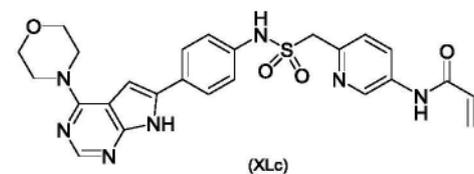
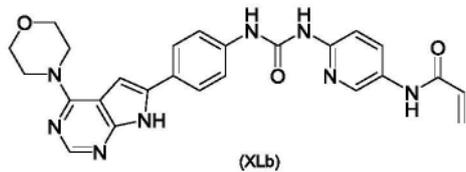


[0461] 或其药学上可接受的盐。

[0462] 在一些实施方案,所述化合物具有式 (XLIa)、(XLIb)、或 (XLIc) 所示结构:

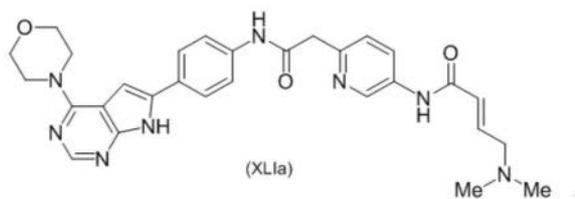


[0463]

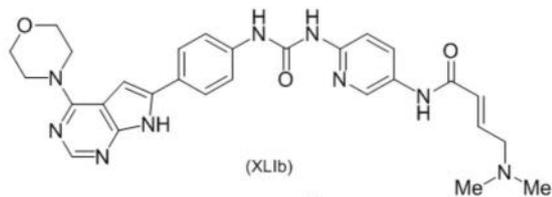


[0464] 或其药学上可接受的盐。

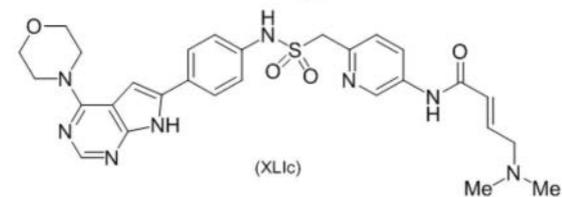
[0465] 在一些实施方案,所述化合物具有式 (XLla)、(XLlb)、或 (XLlc) 所示结构:



[0466]

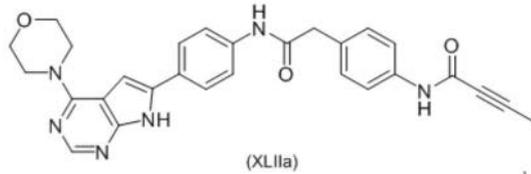


或

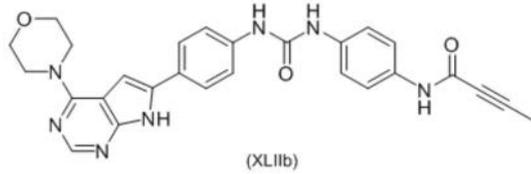


[0467] 或其药学上可接受的盐。

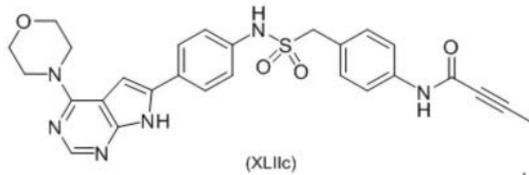
[0468] 在一些实施方案,所述化合物具有式 (XLIIa)、(XLIIb)、或 (XLIIc) 所示结构:



[0469]

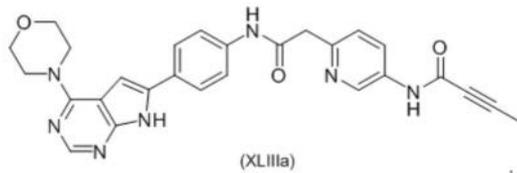


或

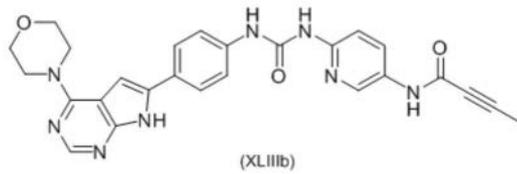


[0470] 或其药学上可接受的盐。

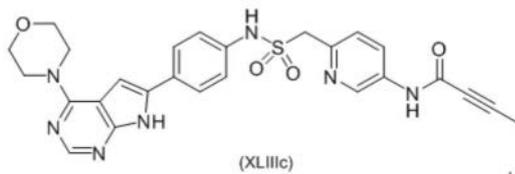
[0471] 在一些实施方案,所述化合物具有式 (XLIIIa)、(XLIIIb)、或 (XLIIIc) 所示结构:



[0472]



或



[0473] 或其药学上可接受的盐。

[0474] 在一些实施方案,所述化合物具有式 (XLIIa) 所示结构。

[0475] 在一些实施方案,所述化合物具有式 (XLIIIa) 所示结构。

[0476] 式 (I) 化合物的实施方案显示出改善的针对menin-MLL的效力,以低于5mg/kg (例如,等于或低于3mg/kg) 的低剂量,在体内 (例如,在大鼠中) 给药时,IC₅₀ 值低至小于1nM或小于0.1nM,和/或menin活性位点的高占有率 (例如,超过50%、70%或90%的占有率)。

[0477] 在一些实施方案,本发明提供了药物组合物,其包含式 (I) 所示化合物。

[0478] 在一些实施方案,本发明提供了药物组合物,其包含治疗有效量的 (I) 所示化合物;以及药学上可接受的辅料。

[0479] 在一些实施方案,所述药物组合物经配制用于选自口服给药、肠胃外给药、经颊给

药、经鼻给药、局部给药或直肠给药的给药途径。

[0480] 在一些实施方案,本发明提供了治疗自体免疫性疾病或病症的方法,其包含向有需要的患者施用治疗有效量的本发明药物组合物。

[0481] 在一些实施方案,自体免疫性疾病选自类风湿性关节炎或狼疮。

[0482] 在一些实施方案,本发明提供了治疗异种免疫性疾病或病症的方法,其包含向有需要的患者施用本发明药物组合物。

[0483] 在一些实施方案,本发明提供了治疗癌症的方法,其包含向有需要的患者施用治疗有效量的本发明药物组合物。

[0484] 在一些实施方案,所述癌症为B细胞增生性病症。

[0485] 在一些实施方案,所述B细胞增生性病症为弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、或慢性淋巴细胞白血病。在一些实施方案,所述病症是髓性白血病。在一些实施方案,所述病症是AML。在一些实施方案,所述B细胞增生性疾病是淋巴样白血病。在一些实施方案,所述病症是ALL。在一些实施方案,所述病症是软组织肿瘤。在一些实施方案,所述肿瘤是胶质母细胞瘤。在一些实施方案,所述肿瘤是胰腺肿瘤。在一些实施方案,所述病症是肾细胞癌。

[0486] 在一些实施方案,本发明提供了治疗肥大细胞增多症的方法,其包含向有需要的患者施用本发明药物组合物。

[0487] 在一些实施方案,本发明提供了治疗骨质疏松症或骨吸收病症的方法,其包含向有需要的患者施用本发明药物组合物。

[0488] 在一些实施方案,本发明提供了治疗炎性疾病或病症的方法,其包含向有需要的患者施用本发明药物组合物。

[0489] 在一些实施方案,本发明提供了用于治疗狼疮的方法,其包含向有需要的个体施用组合物,所述组合物含有治疗有效量的式(I)所述化合物,亦即menin-MLL相互作用的抑制剂。

[0490] 在一些实施方案,本发明提供用于治疗异种免疫性疾病或病症的方法,其包含向有需要的个体施用组合物,所述组合物含有治疗有效量的式(I)所示化合物,亦即menin-MLL相互作用的抑制剂。

[0491] 在一些实施方案,本发明提供了用于治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤或慢性淋巴细胞性白血病的方法,其包含向有需要的个体施用组合物,所述组合物含有治疗有效量的式(I)所示化合物,亦即menin-MLL相互作用的抑制剂。

[0492] 在一些实施方案,本发明提供了用于治疗肥大细胞增多症的方法,其包含向有需要的个体施用组合物,所述组合物含有治疗有效量的式(I)所示化合物,亦即menin-MLL相互作用的抑制剂。

[0493] 在一些实施方案,本发明提供了用于治疗骨质疏松症或骨吸收病症的方法,其包含向有需要的个体施用组合物,所述组合物含有治疗有效量的式(I)所示化合物,亦即menin-MLL相互作用的抑制剂。

[0494] 在一些实施方案,本发明提供了治疗炎性疾病或病症的方法,其包含向有需要的个体施用组合物,所述组合物含有治疗有效量的式(I)所示化合物,亦即menin-MLL相互作用的抑制剂。

[0495] 在一些实施方案,本发明提供了药物组合物,其包含药学上可接受的载体及药学

上有效量的根据本发明所述通式中的任一种的化合物。在一些实施方案,所述化合物为式(I) - (XVII)中的任一种。

[0496] 在一些实施方案,所述药物组合物针对选自口服给药、肠胃外给药、经颊给药、经鼻给药、局部给药或直肠给药的给药途径进行配制。

[0497] 在一些实施方案,所述载体为肠胃外载体。

[0498] 在一些实施方案,所述载体为口服载体。

[0499] 在一些实施方案,所述载体为局部载体。

[0500] 本发明涵盖上文针对各种变量所描述的基团的任何组合。应理解,本领域普通技术人员可选择本发明所提供的化合物上的取代基及取代模式,以提供化学稳定且可通过本领域已知技术以及本发明所阐述的技术合成的化合物。

[0501] 式(I)化合物的进一步代表性实施方案包括表1中所列的化合物,或其溶剂化物或药学上可接受的盐。

[0502] 在整个说明书中,本领域技术人员可选择基团及其取代基以提供稳定的基团部分和化合物。

[0503] 在一些实施方案,式(I) - (XLIIIc)的化合物抑制menin-MLL。在一些实施方案,式(I) - (XLIIIc)的化合物用于治疗患有menin-MLL依赖性 or menin-MLL相互作用介导的病症或疾病的患者,包括但不限于癌症、自体免疫性和其他炎性疾病。

[0504] 在一些实施方案,式(I) - (XLIIIc)的化合物抑制menin-MLL相互作用。在一些实施方案,式(I) - (XLIIIc)的化合物用于治疗患有menin-MLL相互作用依赖性 or menin-MLL相互作用介导的病症或疾病的患者,包括但不限于癌症、自体免疫性和其他炎性疾病。

[0505] 化合物的制备

[0506] 任一式(I) - (XLIIIc)的化合物可使用本领域技术人员已知的标准合成反应或使用本领域已知的方法合成。所述反应可以线性顺序采用,以得到化合物,或其可用以合成片段,随后片段通过本领域已知方法进行连接。

[0507] 本发明描述了抑制menin-MLL活性的化合物及其制备方法。本发明亦描述了此类化合物的药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、药学上活性的代谢物及药学上可接受的前药。本发明提供了包括至少一种此类化合物或此类化合物的药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、药学上活性代谢物或药学上可接受的前药的药物组合物。

[0508] 用于合成本发明所述化合物的起始物料可合成得到或可获自商业来源,诸如但不限于Aldrich化学公司(Milwaukee, Wisconsin)、Bachem(Torrance, California)或Sigma化学公司(St. Louis, Mo.)。可使用本领域技术人员已知的技术及物料,诸如以下中所描述的技术及物料来合成本发明所述的化合物及具有不同取代基的其他相关化合物: March, *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY* 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY* 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001); Green and Wuts, *PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS* 3rd Ed., (Wiley 1999); Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's *Chemistry of Carbon Compounds*, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); *Organic Reactions*, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991); 和 Larock's *Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989)。(全部以全文引

用的方式并入本发明)。用于合成本发明所述化合物的额外方法可见于国际专利公开号WO 01/01982901, Arnold et al. *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters* 10(2000)2167-2170; Burchat et al. *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters* 12(2002)1687-1690。用于制备如本发明所公开的化合物的一般方法可来源于领域中的已知反应,且反应可通过使用如本领域技术人员所识别的适当试剂及条件进行修饰,以引入在如本发明所提供的通式中获悉的各种基团部分。

[0509] 必要时,可使用常规技术分离及纯化反应产物,所述常规技术包括(但不限于)过滤法、蒸馏法、结晶法、色谱法等。可使用常规手段(包括物理常数及光谱数据)来表征此类物质。

[0510] 本发明所述的化合物可制备为单一异构体或异构体的混合物。

[0511] 在一些实施方案,根据本发明所描绘的合成方案来制备式(I)的代表性化合物。

[0512] 化合物的其他形式

[0513] 本发明所公开的化合物具有式(I) - (XLIIIc)的结构。应理解,除非另外指示,否则当提及本发明所述化合物时,其是指包括任一式(I) - (XLIIIc)所示化合物以及属于此等通式范围内的所有特定化合物。

[0514] 本发明所述化合物可具有一个或多个立体中心且各中心可以R或S构型存在。本发明所呈现的化合物包括所有非对映异构、对映异构及差向异构形式以及其适当混合物。必要时,立体异构体可通过本领域已知的方法获得,例如通过手性层析柱分离立体异构体。

[0515] 非对映异构体混合物可基于其物理化学差异通过例如色谱法和/或分步结晶法的已知的方法分离成其个别非对映异构体。在一些实施方案,对映异构体可通过手性层析柱进行分离。在一些实施方案,对映异构体可如下进行分离:通过与适当光学活性化合物(例如醇)反应将对映异构体混合物转化为非对映异构体混合物,分离非对映异构体且将个体非对映异构体转化(例如水解)为对应的纯对映异构体。将包括非对映异构体、对映异构体和其混合物的所有此类异构体视为本发明所述组合物的一部分。

[0516] 本发明所述的方法及制剂包括使用本发明所述化合物的N-氧化物、结晶形式(亦称为多晶型物)、或药学上可接受的盐,以及具有相同类型活性的此等化合物的活性代谢物。在一些情况下,化合物可以互变异构体形式存在。所有互变异构体均包括在本发明所呈现的化合物的范围内。另外,本发明所述化合物可以非溶剂化以及诸如水、乙醇及其类似物的药学上可接受的溶剂的溶剂化形式存在。本发明所呈现的化合物的溶剂化形式亦视为本发明公开内容。

[0517] 呈未氧化形式的式(I) - (XLIIIc)中任一所示化合物可通过在0至80°C下,在合适的惰性有机溶剂(诸如但不限于乙腈、乙醇、二噁烷水溶液或其类似物)中,用还原剂(诸如但不限于硫、二氧化硫、三苯基膦、硼氢化锂、硼氢化钠、三氯化磷、三溴化物或其类似物)处理,由式(I) - (XLIIIc)中的任一所示化合物的N-氧化物制备得到。

[0518] 在一些实施方案,本发明所述化合物以前药形式制备。“前药”是指活体内转化成母体药物的药剂。前药通常适用,因为在一些情况下其可比母体药物更容易施用。其可例如通过口服施用而为生物可用,而母体药物则不行。前药亦可在药物组合物中具有优于母体药物的改良溶解性。前药的一实例是(但不限于),本发明所述化合物,其以酯(“前药”)形式施用以促进穿过细胞膜传递,其中水溶性对流动性不利,但随后一旦在水溶性有益的细胞

内时代谢水解为羧酸(活性实体)。前药的另一实例可为连接至酸基的短肽(聚氨基酸),其中肽发生代谢而显示活性基团部分。在某些实施方案,在活体内施用,前药化学转化成化合物的生物、药学或治疗活性的形式。在某些实施方案,前药由一个或多个步骤或过程,酶促代谢为化合物的生物、药学或治疗活性的形式。为生成前药,药学上活性化合物经修饰以使得活性化合物在活体内给药时将再生。前药可经设计以改变药物的代谢稳定性或转运特征,遮蔽副作用或毒性,改良药物的风味或改变药物的其他特征或性质。借助活体内药效学过程及药物代谢的知识,本领域技术人员一旦已知药学上活性的化合物,即可设计化合物的前药。(参见例如Nogrady(1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, pages 388-392; Silverman(1992), *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Academic Press, Inc., San Diego, pages 352-401, Saulnier et al., (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985)。

[0519] 本发明所述化合物的前药形式均包括在本申请权利要求范围内,其中前药经活体内代谢以产生如本发明阐述的衍生物。在一些情况下,一些本发明所述化合物可以是另一衍生物或活性化合物的前药。

[0520] 前药通常适用,因为在一些情况下其可比母体药物更容易施用。其可例如通过口服施用而为生物可用,而母体药物则不行。前药在药物组合物中亦可具有优于母体药物的改良溶解性。前药可设计为可逆药物衍生物,以便用作改性剂以增强药物向位点特异性组织的输送。在一些实施方案,前药的设计会增加有效水溶性。参见例如, Fedorak et al., *Am. J. Physiol.*, 269:G210-218 (1995); McLoed et al., *Gastroenterol*, 106:405-413 (1994); Hochhaus et al., *Biomed. Chrom.*, 6:283-286 (1992); J. Larsen and H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87 (1987); J. Larsen et al., *Int. J. Pharmaceutics*, 47, 103 (1988); Sinkula et al., *J. Pharm. Sci.*, 64:181-210 (1975); T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; 和 Edward B. Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 全部文献均全文并入本发明。

[0521] 式(I) - (XLIIIc) 中任一所示化合物的芳族环部分上的位点可对各种代谢反应敏感,因此在芳族环结构上并入适当取代基(诸如(仅举例而言)卤素)可减少、最小化或消除此代谢途径。

[0522] 本发明所述化合物包括经同位素标记的化合物,其与本发明所呈现的各种通式及结构中所述的化合物相同,但实际上一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界中常见的原子质量或质量数的原子置换。可并入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、氟及氯的同位素,分别诸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 。本发明所述的某些经同位素标记的化合物(例如其中并入有诸如 ^3H 及 ^{14}C 的放射性同位素的化合物)适用于药物和/或基质组织分布分析。此外,用诸如氘(亦即 ^2H)的同位素取代可得到由较大代谢稳定性产生的某些治疗优点,诸如增加活体内半衰期或降低剂量需求。

[0523] 在额外或一些实施方案中,本发明所述化合物在施用于有需要的生物体时发生代谢以产生代谢物,所述代谢物随后用于产生所需效应,包括所需治疗效应。

[0524] 本发明所述化合物可以药学上可接受的盐形式形成和/或使用。药学上可接受的盐的类型包括(但不限于): (1) 酸加成盐,其通过使化合物的游离碱形式与以下反应而形成:药学上可接受的无机酸,诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸及其类似酸;或有机酸,诸如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、苹果酸、顺丁烯二酸、反丁烯二酸、三氟乙酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基双环-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡萄糖庚酸、4,4'-亚甲基双-3-(羟基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸及其类似酸;(2) 当母体化合物中存在的酸性质子被金属离子(例如,碱金属离子(例如,锂、钠、钾)、碱土金属离子(例如,镁或钙)、或铝离子)置换时形成的盐;或与有机碱配位时形成的盐。可接受的有机碱包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、缓血酸胺、N-甲基葡萄糖胺及其类似物。可接受的无机碱包括氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、氢氧化钠及其类似物。

[0525] 药学上可接受的盐的相应抗衡离子可使用各种方法,包括(但不限于)离子交换色谱法、离子色谱法、毛细电泳法、感应耦合电浆法、原子吸收光谱法、质谱法或其任何组合来分析及鉴别。

[0526] 可通过使用以下技术中的至少一种回收盐:过滤,用非溶剂沉淀随后过滤、蒸发溶剂,或在水溶液的情况下冻干。

[0527] 应理解,提及药学上可接受的盐包括其溶剂加成形式或晶体形式,特别是溶剂化物或多晶型物。溶合化物含有化学计量或非化学计量的量的溶剂,且可在与药学上可接受的溶剂(诸如水、乙醇或其类似物)结晶的过程中形成。在溶剂为水时形成水合物,或在溶剂为醇时形成醇合物。本发明所述化合物的溶剂化物宜在本发明所述的过程期间制备或形成。另外,本发明所提供的化合物可以非溶剂化形式以及溶剂化形式存在。一般而言,出于本发明所提供的化合物及方法的目的,溶剂化形式视为等效于非溶剂化形式。

[0528] 应理解,提及盐包括其溶剂加合形式或晶体形式,尤其是溶剂化物或多晶型物。溶剂化物含有化学计量或非化学计量的量的溶剂,且通常在与药学上可接受的溶剂(诸如水、乙醇及其类似物)结晶的过程期间形成。在溶剂为水时形成水合物,或在溶剂为醇时形成醇合物。多晶型物包括化合物的相同元素组成的不同晶体堆积排列。多晶型物通常具有不同的X射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学特性及电学特性、稳定性和溶解性。诸如重结晶溶剂、结晶的速率及储存温度的各种因素可促使单晶形式占主导。

[0529] 本发明所述化合物可呈各种形式,包括(但不限于)无定形形式、研磨形式及纳米颗粒形式。另外,本发明所述的化合物包括结晶形式,亦称为多晶型物。多晶型物包括化合物的相同元素组成的不同晶体堆积排列。多晶型物通常具有不同的X射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学特性及电学特性、稳定性和溶解性。诸如重结晶溶剂、结晶的速率及储存温度的各种因素可促使单晶形式占主导。

[0530] 药学上可接受的盐、多晶型物和/或溶剂化物的筛选及表征可使用多种技术,包括(但不限于)热分析法、X射线衍射法、光谱法、蒸汽吸附法及显微法来实现。热分析方法解决热化学降解或热物理过程,包括(但不限于)多晶型转变,且此类方法用于分析多晶型形式之间的关系、测定重量损失、发现玻璃化转变温度或用于辅料相容性研究。此类方法包括

(但不限于) 差示扫描量热法 (DSC)、调制式差示扫描量热法 (MDCS)、热重分析 (TGA) 以及热重和红外分析 (TG/IR)。X射线衍射方法包括(但不限于) 单晶及粉末衍射仪及同步加速源。使用的各种光谱技术包括(但不限于) 拉曼 (Raman)、FTIR、UVIS及NMR (液态及固态)。各种显微技术包括(但不限于): 偏光显微法、伴以能量色散X射线分析 (EDX) 的扫描电子显微法 (SEM)、伴以EDX的环境扫描电子显微法(在气体或水蒸气氛围中)、IR显微法以及拉曼显微法。

[0531] 在整个说明书中,本领域技术人员可选择基团及其取代基以提供稳定的基团部分及化合物。

[0532] 药物组合物/制剂

[0533] 药物组合物可以常规方式使用一种或多种生理学上可接受的载体(包括辅料及助剂)来配制,所述一种或多种载体促使活性化合物加工成可在药学上使用的制剂。适当的制剂配方取决于所选择的给药途径。任何公知的技术、载体和辅料均可在本领域合适和理解的情况下使用。本发明所述药物组合物的概述可见于例如,Remington:The Science and Practice of Pharmacy,Nineteenth Ed (Easton,Pa.:Mack Publishing Company,1995); Hoover,John E.,Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co., Easton,Pennsylvania 1975;Lieberman,H.A.and Lachman,L.,Eds.,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker,New York,N.Y.,1980;和Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,Seventh Ed.(Lippincott Williams&Wilkins 1999),所述文献以全文引用的方式并入本发明。

[0534] 如本发明所用,药物组合物是指本发明所述化合物(诸如式(I)-(XLIIIc)中任一所示化合物)与其他化学组分(诸如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂和/或赋形剂)的混合物。药物组合物促进向生物体施用化合物。在实践本发明所提供的治疗方法或使用方法时,治疗有效量的本发明所述化合物以药物组合物施用于罹患待治疗的疾病、病症或病状的哺乳动物。哺乳动物优选为人类。治疗有效量视疾病的严重程度、个体的年龄及相对健康状况、所用化合物的效能及其他因素可广为不同。化合物可独立使用或与作为混合物的组分的一种或多种治疗剂联合使用。

[0535] 在某些实施方案,组合物亦可包括一种或多种pH调节剂或缓冲剂,包括酸,诸如乙酸、硼酸、柠檬酸、乳酸、磷酸及盐酸;碱,诸如氢氧化钠、磷酸钠、硼酸钠、柠檬酸钠、乙酸钠、乳酸钠及三-羟基甲氨基甲烷;和缓冲剂,诸如柠檬酸盐/右旋糖、碳酸氢钠及氯化铵。包括保持组合物的pH在可接受范围内所需的量的此类酸、碱及缓冲剂。

[0536] 在一些实施方案,组合物亦可包括使组合物的重量克分子渗透压浓度达可接受范围所需的量的一种或多种盐。此类盐包括具有钠、钾或铵阳离子及氯、柠檬酸根、抗坏血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氢根、硫酸根、硫代硫酸根或亚硫酸氢根阴离子的盐;合适的盐包括氯化钠、氯化钾、硫代硫酸钠、亚硫酸氢钠及硫酸铵。

[0537] 如本发明所用,术语“药物联合”是指由混合或组合一种以上活性成分所产生的产品且包括活性成分的固定与不固定组合。术语“固定组合”是指例如本发明所述的化合物及联合药物(co-agent)的活性成分均呈单一实体或剂量形式同时施用于患者。术语“非固定组合”是指例如本发明所述的化合物及联合药物的活性成分以分开实体形式同时、并行或依次施用于患者,而无特定中间时间限制,其中此类施用在患者体内提供此两种化合物的

有效水平。后者亦适用于鸡尾酒疗法,例如施用三种或更多种活性成分。

[0538] 本发明所述药物组合物可通过多种给药途径施用于个体,所述给药途径包括(但不限于)口服、肠胃外(例如静脉内、皮下、肌肉内)、鼻内、经颊、局部、经直肠或经皮给药途径。本发明所述的药物组合物包括(但不限于)水性液体分散体、自乳化型分散体、固溶体、脂质体分散体、气雾剂、固体剂型、散剂、速释制剂、控释制剂、速溶制剂、片剂、胶囊、丸剂、延迟释放制剂、缓释制剂、脉冲释放制剂、多微粒制剂、及混合的速释与控释制剂。

[0539] 包括本发明所述化合物的药物组合物可以常规方式,诸如(仅举例而言)借助于常规混合、溶解、成粒、糖衣丸制造、水磨、乳化、囊封、包覆或压缩过程来制得。

[0540] 药物组合物将包括至少一种本发明所述化合物,诸如式(I) - (XLIIIc)中任一所示化合物,以游离酸或游离碱形式或药学上可接受的盐形式,作为活性成分。另外,本发明所述的方法及药物组合物包括使用具有相同类型活性的此等化合物的N-氧化物、结晶形式(亦称为多晶型物)以及活性代谢物。在一些情况下,化合物可以互变异构体形式存在。所有互变异构体均包括在本发明所呈现的化合物的范围内。此外,本发明所述化合物可以非溶剂化形式以及以与诸如水、乙醇及其类似物的药学上可接受的溶剂的溶剂化形式存在。亦认为本发明所呈现的化合物的溶剂化形式为本发明公开内容。

[0541] “消泡剂”减少加工期间的起泡,起泡可引起水性分散液凝结、成品膜中产生气泡、或一般而言对加工产生损害。例示性消泡剂包括硅乳液或脱水山梨糖醇倍半油酸酯。

[0542] “抗氧化剂”包括例如丁基化羟基甲苯(BHT)、抗坏血酸钠、抗坏血酸、偏亚硫酸氢钠及生育酚。在某些实施方案,需要时,抗氧化剂可提高化学稳定性。

[0543] 在某些实施方案,本发明所提供的组合物亦可包括一种或多种防腐剂来抑制微生物活性。合适的防腐剂包括含汞物质,诸如硝酸苯汞(merfen)及硫柳汞(thiomersal);稳定化二氧化氯;及季铵化合物,诸如苯扎氯铵(benzalkonium chloride)、溴化十六烷基三甲基铵、和氯化十六烷基吡啶鎓。

[0544] 本发明所述的制剂可得益于抗氧化剂类、金属螯合剂类、含有硫醇的化合物类及其他通用稳定剂类。此类稳定剂的实例包括(但不限于): (a) 约0.5%至约2%w/v甘油, (b) 约0.1%至约1%w/v甲硫氨酸, (c) 约0.1%至约2%w/v单硫代甘油, (d) 约1mM至约10mM EDTA, (e) 约0.01%至约2%w/v抗坏血酸, (f) 0.003%至约0.02%w/v聚山梨醇酯80, (g) 0.001%至约0.05%w/v聚山梨醇酯20, (h) 精氨酸, (i) 肝素, (j) 硫酸葡聚糖, (k) 环糊精类, (l) 戊聚糖聚硫酸盐及其他类肝素类, (m) 二价阳离子类,诸如镁及锌;或(n) 其组合。

[0545] “粘合剂”赋予内聚质量且包括例如,海藻酸及其盐类;纤维素衍生物类,诸如羧甲基纤维素、甲基纤维素(例如Methocel[®])、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素(例如Klucel[®])、乙基纤维素(例如Ethocel[®])及微晶纤维素(例如Avicel[®]);微晶右旋糖;直链淀粉;硅酸镁铝;多糖酸类;膨润土类;明胶;聚乙烯吡咯啉酮/乙酸乙烯酯共聚物;交联聚维酮;聚维酮;淀粉;预胶化淀粉;黄蓍胶、糊精;糖,诸如蔗糖(例如Dipac[®])、葡萄糖、右旋糖、糖蜜、甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇(例如Xylitab[®])及乳糖;天然或合成胶,诸如阿拉伯胶(acacia)、黄蓍胶、印度树胶(ghatti gum)、艾沙婆树壳胶浆(mucilage of isapol husk)、聚乙烯吡咯烷酮(例如Polyvidone[®] CL、Kollidon[®] CL、Polyplasdone[®] XL-10)、落叶松阿拉伯半乳聚糖、Veegum[®]、聚乙二醇、蜡类、海藻酸钠及其类似物。

[0546] “载体”或“载体材料”包括药学中任何常用辅料且应基于与本发明所公开的化合物的相容性来选择,诸如式(I)-(XLIIIc)中任一所示化合物及所需剂型的释放概况特性。例示性载体材料包括例如粘合剂类、悬浮剂类、崩解剂类、填充剂类、表面活性剂类、增溶剂类、稳定剂类、润滑剂类、湿润剂类、稀释剂类及其类似物。“药学上相容的载体材料”可包括(但不限于)阿拉伯胶、明胶、胶态二氧化硅、甘油磷酸钙、乳酸钙、麦芽糊精、丙三醇、硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、胆固醇、胆固醇酯类、酪蛋白钠、大豆卵磷脂、牛磺胆酸、磷脂酰胆碱、氯化钠、磷酸三钙、磷酸氢二钾、纤维素及纤维素偶联物、硬脂酰基乳酸糖钠、角叉菜胶、单酸甘油酯、二酸甘油酯、预胶化淀粉及其类似物。参见例如,Remington:The Science and Practice of Pharmacy,Nineteenth Ed(Easton,Pa.:Mack Publishing Company,1995);Hoover,John E.,Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,Pennsylvania 1975;Lieberman,H.A.and Lachman,L.,Eds.,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker,New York,N.Y.,1980;和Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,Seventh Ed.(Lippincott Williams&Wilkins1999)。

[0547] “分散剂”和/或“黏度调节剂”包括控制药物在液体介质中或粒化方法或掺合方法中的扩散及均质性的材料。在一些实施方案,所述这些试剂亦促进涂布或侵蚀基质的效用。例示性扩散促进剂/分散剂包括例如亲水性聚合物类、电解质类、Tween®60或80、PEG、聚乙烯吡咯烷酮(PVP;商业上称为Plasdone®),及基于碳水化合物的分散剂类,诸如羟丙基纤维素类(例如HPC、HPC-SL和HPC-L)、羟丙基甲基纤维素类(例如HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M和HPMC K100M)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸酯硬脂酸酯(HPMCAS)、非结晶纤维素、硅酸镁铝、三乙醇胺、聚乙烯醇(PVA)、乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物(S630)、与环氧乙烷及甲醛的4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚聚合物(亦称为泰洛沙泊(tyloxapol))、泊洛沙姆类(poloxamers)(例如Pluronic F68®、F88®和F108®,其为环氧乙烷与环氧丙烷的嵌段共聚物);及泊洛沙胺类(poloxamines)(例如Tetronic 908®,亦称为泊洛沙胺 908®,其为向乙二胺依序添加环氧丙烷及环氧乙烷所衍生的四官能嵌段共聚物(BASF Corporation, Parsippany,N.J.))、聚乙烯吡咯烷酮K12、聚乙烯吡咯烷酮K17、聚乙烯吡咯烷酮K25或聚乙烯吡咯烷酮K30、聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物(S-630)、聚乙二醇(例如所述聚乙二醇分子量可为约300至约6000,或约3350至约4000,或约7000至约5400)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚山梨醇酯-80、海藻酸钠、胶类(诸如黄蓍胶及阿拉伯胶、瓜尔豆胶、三仙胶类(包括黄原胶))、糖类、纤维素材料类,诸如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚山梨醇酯-80、海藻酸钠、聚氧基化脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚氧基化脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚维酮、卡波姆类(carbomers)、聚乙烯醇(PVA)、海藻酸盐类、壳聚糖类及其组合。诸如纤维素或三乙基纤维素的塑化剂亦可用作分散剂。尤其适用于脂质分散体及自乳化分散体的分散剂为二肉豆蔻酰基磷脂酰基胆碱,来自蛋类的天然磷脂酰基胆碱,来自蛋类的天然磷脂酰基甘油,胆固醇,和十四烷酸异丙酯。

[0548] 本发明组合中亦可使用一种或多种侵蚀促进剂与一种或多种扩散促进剂的组合。

[0549] 术语“稀释剂”是指用于在递送之前稀释目的化合物的化合物。稀释剂亦可用于使

化合物稳定,因为其可提供较稳定环境。溶解于缓冲溶液(其亦可提供pH控制或维持)中的盐类在本领域中用作稀释剂,缓冲溶液包括(但不限于)磷酸盐缓冲盐水溶液。在某些实施方案,稀释剂提高组合物体积以促进压缩或形成足够体积以供针对胶囊填充均质掺合。此类化合物包括例如乳糖、淀粉、甘露糖醇、山梨糖醇、右旋糖、微晶纤维素诸如Avicel[®];磷酸氢钙、二水合磷酸二钙;磷酸三钙、磷酸钙;无水乳糖、喷雾干燥乳糖;预胶化淀粉、可压缩糖,诸如Di-Pac[®](Amstar);甘露糖醇、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素乙酸酯硬脂酸酯、基于蔗糖的稀释剂类、糖粉(confectioner's sugar);单水合硫酸二氢钙、二水合硫酸钙;三水合乳酸钙、葡萄糖结合剂类;经水解的谷类固体、直链淀粉;粉末状纤维素、碳酸钙;甘氨酸、高岭土;甘露糖醇、氯化钠;肌醇、膨润土及其类似物。

[0550] 术语“崩解”包括当与胃肠液接触时剂型溶解并分散。“崩解剂(Disintegration agent)或崩解剂(disintegrant)”促进物质的分解或崩解。崩解剂的实例包括淀粉,例如天然淀粉,诸如玉米淀粉或马铃薯淀粉;预胶化淀粉,诸如National 1551或Amijel[®];或乙醇酸淀粉钠,诸如Promogel[®]或Explotab[®];纤维素,诸如木材产品;甲基结晶纤维素,例如Avicel[®]、Avicel[®] PH101、Avicel[®] PH102、Avicel[®] PH105、Elcema[®] P100、Emcocel[®]、Vivacel[®]、Ming Tia[®]及Solka-Floc[®];甲基纤维素、交联羧甲基纤维素、或交联纤维素,诸如交联羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol[®])、交联羧甲基纤维素或交联的交联羧甲基纤维素;交联淀粉,诸如乙醇酸淀粉钠;交联聚合物,诸如交联聚维酮;交联聚乙烯吡咯烷酮;海藻酸盐,诸如海藻酸或海藻酸的盐,诸如海藻酸钠;黏土,诸如Veegum[®] HV(硅酸镁铝)、树胶(诸如琼脂、瓜尔豆胶、槐豆胶、加拉亚胶(Karaya)、果胶或黄蓍胶);乙醇酸淀粉钠;膨润土;天然海绵;表面活性剂;树脂,诸如阳离子交换树脂;柑桔渣;月桂基硫酸钠;月桂基硫酸钠与淀粉的组合;及其类似物。

[0551] “药物吸收”或“吸收”通常是指药物自药物施用部位跨越屏障向血管或作用部位移动的过程,例如药物自胃肠道向门静脉或淋巴系统中移动。

[0552] “肠溶衣”是在胃中保持实质上完整但在小肠或结肠中溶解及释放药物的物质。一般而言,肠溶衣包含防止在胃的低pH环境中释放但在较高pH(通常pH 6至7)下电离的聚合材料,且因此在小肠或结肠中充分溶解以释放其中的活性剂。

[0553] “侵蚀促进剂”包括控制特定材料在胃肠流体中的侵蚀的材料。侵蚀促进剂一般为本领域普通技术人员已知。例示性侵蚀促进剂包括例如亲水性聚合物类、电解质类、蛋白质类、肽类及氨基酸类。

[0554] “填充剂”包括诸如以下的化合物:乳糖、碳酸钙、磷酸钙、磷酸氢钙、硫酸钙、微晶纤维素、纤维素粉末、右旋糖、葡萄糖结合剂类、葡聚糖、淀粉类、预胶化淀粉、蔗糖、木糖醇、乳糖醇、甘露糖醇、山梨糖醇、氯化钠、聚乙二醇及其类似物。

[0555] 适用于本发明所述制剂的“调味剂”和/或“甜味剂”包括例如阿拉伯胶糖浆、乙酰磺胺酸K、阿力甜(alitame)、茴香、苹果、阿斯巴甜(aspartame)、香蕉、巴伐利亚奶油(Bavarian cream)、浆果、黑醋栗、奶油糖、柠檬酸钙、樟脑、焦糖、樱桃、樱桃奶油、巧克力、肉桂、泡泡糖、柑桔、柑桔宾治、柑桔奶油、棉花糖、可可、可乐、凉樱桃、凉柑桔、甜蜜素(cyclamate)、克拉美特(cylamate)、右旋糖、桉、丁香酚、果糖、果汁宾治、姜、甘草亭酸盐、甘草糖浆(甘草汁)、葡萄、葡萄柚、蜂蜜、异麦芽酮糖醇、柠檬、酸橙、柠檬奶油、甘草酸单铵

(MagnaSweet[®])、麦芽糖醇、甘露糖醇、枫、棉花软糖、薄荷醇、薄荷奶油、混合浆果、新橙皮苷 DC、纽甜、橙、梨、桃、胡椒薄荷、胡椒薄荷奶油、Prosweet[®]粉末、树莓、根啤、朗姆酒、糖精、黄樟素、山梨糖醇、留兰香、留兰香奶油、草莓、草莓奶油、甜菊、蔗糖素、蔗糖、糖精钠、糖精、阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾、甘露糖醇、踝蛋白、sylitol、蔗糖素、山梨糖醇、瑞士奶油、塔格糖 (tagatose)、红橘、索马甜 (thaumatin)、百果糖 (tutti frutti)、香草、胡桃、西瓜、野生櫻桃、冬青、木糖醇,或所述这些调味成分的任何组合,例如茴香-薄荷醇、櫻桃-茴香、肉桂-橙、櫻桃-肉桂、巧克力-薄荷、蜂蜜-柠檬、柠檬-酸橙、柠檬-薄荷、薄荷醇-桉、橙-奶油、香草-薄荷,及其混合物。

[0556] “润滑剂”及“助流剂”均为防止、降低或抑制材料黏着或摩擦的化合物。例示性润滑剂包括例如硬脂酸;氢氧化钙;滑石粉;硬脂基反丁烯二酸钠;烃,诸如矿物油;或氢化植物油,诸如氢化大豆油(Sterotex[®]);高级脂肪酸及其碱金属盐和碱土金属盐,诸如铝、钙、镁、锌、硬脂酸、硬脂酸钠、甘油、滑石粉、蜡、Stearowet[®]、硼酸、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、聚乙二醇(例如PEG-4000)或甲氧基聚乙二醇诸如Carbowax[™]、油酸钠、苯甲酸钠、甘油基二十二酸酯、聚乙二醇、月桂基硫酸镁或月桂基硫酸钠;胶态二氧化硅,诸如Syloid[™]、Cab-O-Sil[®];淀粉,诸如玉米淀粉、硅油、表面活性剂及其类似物。

[0557] “可测定血清浓度”或“可测定血浆浓度”描述了给药之后吸收至血流中的治疗剂的血清或血浆浓度,其典型地以每ml、dl或l血清的治疗剂mg、 μ g或ng进行测定。如本发明所用,可测定血浆浓度通常以ng/ml或 μ g/ml为单位进行测定。

[0558] “药效学”是指决定相对于作用部位处的药物浓度所观测到的生物反应的因素。

[0559] “药代动力学”是指决定作用部位处达到或维持适当药物浓度的因素。

[0560] “塑化剂”为用于使微胶囊材料或膜包衣软化以使其脆性较低的化合物。合适的塑化剂包括例如聚乙二醇类(诸如PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350及PEG 800)、硬脂酸、丙二醇、油酸、三乙基纤维素及三醋精(triacetin)。在一些实施方案,塑化剂亦可充当分散剂或湿润剂。

[0561] “增溶剂”包括诸如以下的化合物:三醋精、柠檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、月桂基硫酸钠、多库酯钠(sodium docusate)、维生素E TPGS、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、N-羟乙基吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基环糊精类、乙醇、正丁醇、异丙醇、胆固醇、胆汁盐类、聚乙二醇200-600、四氢呋喃聚乙二醇醚、二乙二醇单乙醚、丙二醇、和二甲基异山梨糖醇、及其类似物。

[0562] “稳定剂”包括诸如任何抗氧化剂类、缓冲剂类、酸类、防腐剂类及其类似物的化合物。

[0563] 如本发明所用,“稳态”是当一个给药时间间隔内给药量等于所排除的药物量、从而产生平稳或恒定血浆药物暴露量时的状态。

[0564] “悬浮剂”包括诸如以下的化合物:聚乙烯吡咯烷酮,例如聚乙烯吡咯烷酮K12、聚乙烯吡咯烷酮K17、聚乙烯吡咯烷酮K25或聚乙烯吡咯烷酮K30;乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物(S630);聚乙二醇,例如分子量可为约300至约6000,或约3350至约4000,或约7000至约5400的聚乙二醇;羧基甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟甲基纤维素乙酸酯硬脂酸酯;聚山梨醇酯-80;羟乙基纤维素;海藻酸钠;胶类,诸如黄蓍胶及阿拉伯胶、

瓜尔豆胶、三仙胶类(包括黄原胶);糖类;纤维素材料,诸如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素;聚山梨醇酯-80;海藻酸钠;聚乙氧基化脱水山梨糖醇单月桂酸酯;聚乙氧基化脱水山梨糖醇单月桂酸酯;聚维酮及其类似物。

[0565] “表面活性剂”包括诸如以下的化合物:月桂基硫酸钠、多库酯钠、Tween 60或80、三醋精、维生素E TPGS、脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯、聚山梨醇酯、泊洛沙姆类、胆汁盐类、单硬脂酸甘油酯、环氧乙烷与环氧丙烷的共聚物类(例如 Pluronic[®] (BASF))及其类似物。一些其他表面活性剂包括聚氧乙烯脂肪酸甘油酯及植物油类,例如聚氧乙烯(60)氢化蓖麻油;及聚氧乙烷基醚类及烷基苯基醚类,例如辛苯聚醇10、辛苯聚醇40。在一些实施方案,可包括表面活性剂以提高物理稳定性或用于其他目的。

[0566] “黏度增强剂”包括例如甲基纤维素、黄原胶、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素乙酸酯硬脂酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、卡波姆、聚乙烯醇、海藻酸盐类、阿拉伯胶、壳聚糖类及其组合。

[0567] “湿润剂”包括诸如以下的化合物:油酸、单硬脂酸甘油酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烷基脱水山梨糖醇单月桂酸酯、多库酯钠、油酸钠、月桂基硫酸钠、多库酯钠、三醋精、吐温80、维生素E TPGS、铵盐类及其类似物。

[0568] 剂型

[0569] 本发明所述的组合物可针对经由任何常规方式施用于个体而进行配制,包括(但不限于)口服、肠胃外(例如静脉内、皮下或肌肉内)、经颊、鼻内、直肠或经皮给药途径。如本发明所用,术语“个体”用于是指动物,优选哺乳动物,包括人类或非人类。术语患者及个体可互换使用。

[0570] 此外,包括式(I)-(XLIIIc)中任一所示化合物的本发明所述的药物组合物可配制成任何适合的剂型,包括(但不限于)供待治疗的患者口服摄取的水性口服分散液、液体、凝胶、糖浆、酏剂、浆液、悬浮液及其类似物,固体口服剂型,气雾剂,控释制剂,速熔制剂,泡腾制剂,冻干制剂,片剂,散剂,丸剂,糖衣丸,胶囊,延迟释放制剂,缓释制剂、脉冲释放制剂、多微粒制剂、及混合的速释与控释制剂。

[0571] 用于口服使用的药物制剂可通过使一种或多种固体辅料与一种或多种本发明所述的化合物混合,任选地研磨所得混合物且必要时在添加合适的助剂之后,加工颗粒混合物以获得片剂或糖衣丸芯。合适的辅料包括例如填充剂类,诸如糖类,包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇;纤维素制剂类,诸如玉米淀粉、小麦淀粉、稻谷淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠;或其他辅料,诸如聚乙烷吡咯烷酮(PVP或聚维酮)或磷酸钙。必要时,可添加崩解剂,诸如交联的交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、或海藻酸或其盐(诸如海藻酸钠)。

[0572] 糖衣丸芯具有合适的包衣。出于此目的,可使用浓缩糖溶液,其可任选地含有阿拉伯胶、滑石粉、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶(carbopol gel)、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆液及合适的有机溶剂或溶剂混合物。可向片剂或糖衣丸包衣中添加染料或颜料来标识或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0573] 可口服使用的药物制剂包括由明胶制成的配合推入式胶囊以及由明胶及塑化剂(诸如甘油或山梨糖醇)制成的密封软胶囊。配合推入式胶囊可含有活性成分,其与诸如乳

糖的填充剂、诸如淀粉的粘合剂和/或诸如滑石粉或硬脂酸镁的润滑剂以及任选地选用的稳定剂混合。在软胶囊中,活性化合物可溶解或悬浮于诸如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇的合适液体中。另外,可添加稳定剂。用于口服给药的所有制剂均应呈适用于此类给药的剂量。

[0574] 在一些实施方案,本发明所公开的固体剂型可呈以下形式:片剂(包括悬浮片剂、速熔片剂、咀嚼崩解片剂、快速崩解片剂、泡腾片剂或囊片)、丸剂、散剂(包括无菌封装散剂、可分配散剂或泡腾散剂)、胶囊(包括软胶囊或硬胶囊,例如衍生自动物的明胶或衍生自植物的HPMC制成的胶囊,或“微丸型胶囊”)、固体分散体、固体溶液、生物溶蚀性剂型、控释制剂、脉冲释放剂型、多微粒剂型、小丸剂、颗粒剂或气雾剂。在一些实施方案,药物组合物呈散剂形式。在一些实施方案,药物组合物呈片剂形式,包括(但不限于)速熔片剂。另外,本发明所述的药物组合物可以单一胶囊形式或以多个胶囊剂型进行施用。在一些实施方案,药物组合物以两个或三个或四个胶囊剂或片剂形式进行施用。

[0575] 在一些实施方案,固体剂型,例如片剂、泡腾片剂及胶囊,是通过混合本发明所述的式(I)-(XLIIIc)所示化合物的颗粒与一种或多种药用辅料来制备,以形成散装掺合组合物。当提及所述这些散装掺合组合物为均匀时,是指式(I)-(XLIIIc)中任一所示化合物的颗粒均匀分散于整个组合物中,使得组合物可容易地再分为同等有效的单位剂型,诸如片剂、丸剂及胶囊。个体单位剂量亦可包括膜衣,其在口服摄取时或在与稀释剂接触时崩解。此等制剂可通过常规药理学技术制得。

[0576] 常规药理学技术包括例如以下方法的一种或组合:(1)干式混合、(2)直接压缩、(3)研磨、(4)干式或非水性制粒、(5)湿式制粒,或(6)熔融。参见例如Lachman et al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986)。其他方法包括例如喷雾干燥、盘式包衣、熔融制粒、制粒、流体化床喷雾干燥或包衣(例如沃斯特包衣(wurster coating))、切向包衣、顶部喷雾、制片、挤出及其类似方法。

[0577] 本发明所述的固体药物剂型可包括本发明所述的化合物及一种或多种药学上可接受的添加剂,诸如相容载体、粘合剂、填充剂、悬浮剂、调味剂、甜味剂、崩解剂、分散剂、表面活性剂、润滑剂、着色剂、稀释剂、增溶剂、湿润剂、塑化剂、稳定剂、穿透增强剂、湿润剂、消泡剂、抗氧化剂、防腐剂、或一种或多种其组合。在一些实施方案,使用标准包衣程序,诸如Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 20th Edition (2000)中所描述的程序,围绕式(I)-(XVII)中任一所示化合物的制剂提供膜衣。在一些实施方案,式(I)-(XLIIIc)中任一所示化合物的一些或所有颗粒进行包衣。在一些实施方案,式(I)-(XVII)中任一所示化合物的一些或所有颗粒进行微胶囊化。在又一些实施方案中,式(I)-(XLIIIc)中任一所示化合物的颗粒不进行微胶囊化且未经包衣。

[0578] 可用于本发明所述的固体剂型的合适载体包括(但不限于)阿拉伯胶、明胶、胶态二氧化硅、甘油磷酸钙、乳酸钙、麦芽糖糊精、丙三醇、硅酸镁、酪蛋白钠、大豆卵磷脂、氯化钠、磷酸三钙、磷酸氢二钾、硬脂酰基乳酸钠、角叉菜胶、单酸甘油酯、二酸甘油酯、预胶化淀粉、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素乙酸硬脂酸酯、蔗糖、微晶纤维素、乳糖、甘露糖醇及其类似物。

[0579] 可用于本发明所述的固体剂型的合适填充剂包括(但不限于)乳糖、碳酸钙、磷酸钙、磷酸氢钙、硫酸钙、微晶纤维素、纤维素粉、右旋糖、葡萄糖结合剂类、葡聚糖、淀粉、预胶

化淀粉、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸酯硬脂酸酯 (HPMCAS)、蔗糖、木糖醇、乳糖醇、甘露糖醇、山梨糖醇、氯化钠、聚乙二醇及其类似物。

[0580] 为了尽可能有效地自固体剂型基质释放式 (I) - (XLIIIc) 中任一所示化合物,崩解剂通常用于所述制剂中,尤其在用粘合剂压缩剂型时。崩解剂在湿气吸附至剂型时通过膨胀或毛细作用帮助剂型基质破裂。可用于本发明所述的固体剂型的合适崩解剂包括(但不限于)天然淀粉,诸如玉米淀粉或马铃薯淀粉;预胶化淀粉,诸如National 1551或Amijel[®];或羟基乙酸淀粉钠,诸如Promogel[®]或Explotab[®];纤维素,诸如木材产品;甲基结晶纤维素,例如Avicel[®]、Avicel[®] PH101、Avicel[®] PH102、Avicel[®] PH105、Elcema[®] P100、Emcocel[®]、Vivacel[®]、Ming Tia[®]、和Solka-Floc[®];甲基纤维素、交联羧甲基纤维素、或交联纤维素,诸如交联羧甲基纤维素钠 (Ac-Di-Sol[®])、交联羧甲基纤维素或交联的交联羧甲基纤维素;交联淀粉,诸如羟基乙酸淀粉钠;交联聚合物,诸如交联聚维酮;交联聚乙烯吡咯烷酮;海藻酸盐,诸如海藻酸或海藻酸的盐,诸如海藻酸钠;黏土,诸如Veegum[®] HV (硅酸镁铝)、胶 (诸如琼脂、瓜尔胶、刺槐豆胶、加拉亚胶、果胶或黄蓍胶);羟基乙酸淀粉钠;膨润土;天然海绵;表面活性剂;树脂,诸如阳离子交换树脂;柑桔渣;月桂基硫酸钠;与淀粉组合的月桂基硫酸钠;及其类似物。

[0581] 粘合剂赋予固体口服剂型制剂内聚性:对于粉末填充胶囊制剂,其帮助可填充至软壳或硬壳胶囊中的栓塞形成,且对于片剂制剂,其确保片剂在压缩后保持完整且在压缩或填充步骤之前帮助确保掺合物均匀性。适合用作本发明所述固体剂型中的粘合剂的材料包括(但不限于)羧甲基纤维素、甲基纤维素 (例如Methocel[®])、羟丙基甲基纤维素 (例如羟丙基甲基纤维素USP Pharmacoat-603、羟丙基甲基纤维素乙酸酯硬脂酸酯 (Aqoate HS-LF和HS)、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素 (例如Klucel[®])、乙基纤维素 (例如Ethocel[®])及微晶

[0582] 纤维素 (例如Avicel[®])、微晶右旋糖、直链淀粉、硅酸镁铝、多糖酸类、膨润土类、明胶、聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物、交联聚维酮、聚维酮、淀粉、预胶化淀粉、黄蓍胶、糊精、糖 (诸如蔗糖 (例如Dipac[®])、葡萄糖、右旋糖、糖蜜、甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇 (例如Xylitab[®])、乳糖)、天然或合成树胶 (诸如阿拉伯胶、黄蓍胶、印度树胶)、艾沙婆树壳胶浆、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮 (例如Povidone[®] CL、Kollidon[®] CL、Polyplasdone[®] XL-10及Povidone[®] K-12)、落叶松阿拉伯半乳聚糖、Veegum[®]、聚乙二醇、蜡类、海藻酸钠及其类似物。

[0583] 一般而言,粉末填充的明胶胶囊制剂中使用20-70%的粘合剂含量。片剂制剂中的粘合剂使用量随直接压缩、湿式制粒、碾压或其他辅料 (诸如本身可用作适度粘合剂的填充剂) 的使用而变化。本领域制剂技术人员可决定制剂的粘合剂含量,但通常片剂制剂中的粘合剂使用量至多70%。

[0584] 可用于本发明所述的固体剂型的合适润滑剂或助流剂包括(但不限于)硬脂酸、氢氧化钙、滑石粉、玉米淀粉、硬脂基反丁烯二酸钠、碱金属及碱土金属盐 (诸如铝、钙、镁、锌)、硬脂酸、硬脂酸钠、硬脂酸镁、硬脂酸锌、蜡类、Stearowet[®]、硼酸、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、聚乙二醇或甲氧基聚乙二醇 (诸如Carbowax[™]、PEG 4000、PEG 5000、PEG 6000)、丙二醇、油酸钠、二十二酸甘油酯、棕榈基硬脂酸甘油酯、苯甲酸甘油酯、月桂基硫酸镁、或

月桂基硫酸钠、及其类似物。

[0585] 可用于本发明所述的固体剂型的合适稀释剂包括(但不限于)糖类(包括乳糖、蔗糖及右旋糖)、多糖类(包括葡萄糖结合剂类及麦芽糖糊精)、多元醇类(包括甘露糖醇、木糖醇及山梨糖醇)、环糊精类、及其类似物。

[0586] 术语“非水溶性稀释剂”表示药物制剂中典型使用的化合物,诸如磷酸钙、硫酸钙、淀粉类、改性淀粉类及微晶纤维素,及微纤维素(例如密度为约 $0.45\text{g}/\text{cm}^3$,例如艾维素(Avicel),粉状纤维素),及滑石粉。

[0587] 可用于本发明所述的固体剂型的合适湿润剂包括例如油酸、单硬脂酸甘油酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯、季铵化合物(例如Polyquat10[®])、油酸钠、月桂基硫酸钠、硬脂酸镁、多库酯钠、三醋精、维生素E TPGS及其类似物。

[0588] 可用于本发明所述的固体剂型的合适表面活性剂包括例如月桂基硫酸钠、脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯、聚山梨醇酯类、泊洛沙姆类、胆汁盐类、单硬脂酸甘油酯、环氧乙烷与环氧丙烷的共聚物类,例如Pluronic[®](BASF)及其类似物。

[0589] 可用于本发明所述的固体剂型的合适悬浮剂包括(但不限于)聚乙烯吡咯烷酮,例如聚乙烯吡咯烷酮K12、聚乙烯吡咯烷酮K17、聚乙烯吡咯烷酮K25或聚乙烯吡咯烷酮K30;聚乙二醇,例如分子量可为约300至约6000,或约3350至约4000,或约7000至约5400的聚乙二醇;乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物(S630)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚山梨醇酯-80、羟乙基纤维素;海藻酸钠;胶类,诸如黄蓍胶及阿拉伯胶、瓜尔豆胶、三仙胶类(包括黄原胶);糖类;纤维索材料类,诸如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素;聚山梨醇酯-80;海藻酸钠;聚乙氧基化脱水山梨糖醇单月桂酸酯;聚乙氧基化脱水山梨糖醇单月桂酸酯;聚维酮;及其类似物。

[0590] 可用于本发明所述的固体剂型的合适抗氧化剂包括例如丁基化羟基甲苯(BHT)、抗坏血酸钠及生育酚。

[0591] 应理解本发明所述的固体剂型中所用的添加剂之间存在大量重叠。因此,上文所列的添加剂应仅视为例示而非限制本发明所述的固体剂型中可包括的添加剂类型。本领域技术人员根据所需特定特性容易确定此类添加剂的量。

[0592] 在一些实施方案,将药物组合物的一个或多个层进行塑化。例示性地,塑化剂一般为高沸点固体或液体。可添加占包衣组合物约0.01重量%至约50重量%(w/w)的合适塑化剂。塑化剂包括(但不限于)邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸酯类、聚乙二醇、甘油、乙酰化甘油酯类、三醋精、聚丙二醇、聚乙二醇、柠檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、硬脂酸、油脂剂、硬脂酸酯及蓖麻油。

[0593] 压缩片剂为通过压实上文所述的制剂的主体掺合物而制成的固体剂型。在各种实施方案中,经设计以在口中溶解的压缩片剂将包括一种或多种调味剂。在一些实施方案,片剂将包括包围最终压缩片剂的膜。在一些实施方案,膜衣可提供来自制剂的式(I)-(XLIIIc)中任一所示化合物的延迟释放。在一些实施方案,膜衣有助于实现患者顺应性(例如Opadry[®]包衣或糖包衣)。包括Opadry[®]的膜衣通常在片剂重量的约1%至约3%的范围内。在一些实施方案,所述压缩片剂包括一种或多种辅料。

[0594] 胶囊可例如通过将上述式(I) - (XVII)中任一所示化合物的制剂的散装掺合物置放于胶囊内部来制备。在一些实施方案,将制剂(非水性悬浮液及溶液)置于软明胶胶囊中。在一些实施方案,将制剂置放于标准明胶胶囊或非明胶胶囊(诸如包含HPMC的胶囊)中。在一些实施方案,将制剂置放于微丸型胶囊中,其中胶囊可以整体吞咽或可以打开胶囊且将内容物喷洒于食物上再食用。在一些实施方案,将治疗剂量分成多个(例如两个、三个或四个)胶囊。在一些实施方案,制剂的全部剂量以一个胶囊形式进行递送。

[0595] 在各种实施方案中,将式(I) - (XLIIIc)中任一所示化合物的颗粒与一种或多种辅料干式掺合且压缩成诸如片剂的块状物,所述块状物的硬度足以提供在口服施用之后不到约30分钟、不到约35分钟、不到约40分钟、不到约45分钟、不到约50分钟、不到约55分钟或不到约60分钟内实质上崩解,由此将制剂释放至肠胃流体中的药物组合物。

[0596] 在一些实施方案,剂型可包括微胶囊化制剂。在一些实施方案,微胶囊化材料中存在一种或多种其他相容材料。例示性材料包括(但不限于)pH调节剂类、侵蚀促进剂类、消泡剂类、抗氧化剂类、调味剂类及载体材料类,诸如粘合剂类、悬浮剂类、崩解剂类、填充剂类、表面活性剂类、增溶剂类、稳定剂类、润滑剂类、湿润剂类及稀释剂类。

[0597] 适用于本发明所述的微胶囊化的材料包括与式(I) - (XLIIIc)中的任一所示化合物相容的材料,其充分分离式(I) - (XLIIIc)中任一所示化合物与其他非相容辅料。与式(I) - (XLIIIc)中任一所示化合物相容的材料为在活体内延迟式(I) - (XVII)中任一所示化合物释放的那些材料。

[0598] 适用于延迟包含本发明所述化合物的制剂释放的例示性微胶囊化材料包括(但不限于)羟丙基纤维素醚类(HPC),诸如Klucel[®]或Nisso HPC;低取代羟丙基纤维素醚类(L-HPC);羟丙基甲基纤维素醚类(HPMC),诸如Seppifilm-LC、Pharmacoat[®]、Metolose SR、Methocel[®]-E、Opadry YS、Primaflo、Benecel MP824及Benecel MP843;甲基纤维素聚合物类,诸如Methocel[®]-A;羟丙基甲基纤维素乙酸酯硬脂酸酯Aqoat (HF-LS、HF-LG、HF-MS)及Metolose[®];乙基纤维素(EC)及其混合物,诸如E461、Ethocel[®]、Aqualon[®]-EC、Surelease[®];聚乙烯醇(PVA),诸如Opadry AMB;羟乙基纤维素类,诸如Natrosol[®];羧甲基纤维素类及羧甲基纤维素的盐类(CMC),诸如Aqualon[®]-CMC;聚乙烯醇和聚乙二醇共聚物类,诸如Kollicoat IR[®];单酸甘油酯(Myverol);甘油三酯(KLX);聚乙二醇;改性食物淀粉;丙烯酸聚合物类、及丙烯酸聚合物与纤维素醚的混合物,诸如Eudragit[®] EP0、Eudragit[®] L30D-55、Eudragit[®] FS 30D Eudragit[®] L100-55、Eudragit[®] L100、Eudragit[®] S100、Eudragit[®] RD100、Eudragit[®] E100、Eudragit[®] L12.5、Eudragit[®] S12.5、Eudragit[®] NE30D、和Eudragit[®] NE 40D;邻苯二甲酸乙酸纤维素,sepifilms,诸如HPMC与硬脂酸的混合物;环糊精类;及所述这些材料的混合物。

[0599] 在一些实施方案,将塑化剂(诸如聚乙二醇,例如PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1450、PEG3350及PEG 800)、硬脂酸、丙二醇、油酸及三醋精掺入微胶囊化材料中。在一些实施方案,适用于延迟药物组合物释放的微胶囊化材料来自USP或国家处方集(National Formulary) (NF)。在一些实施方案,微胶囊化材料为Klucel。在一些实施方案,微胶囊化材料为甲基纤维素。

[0600] 微胶囊化的式(I) - (XLIIIc)中任一所示化合物可通过本领域普通技术人员已知

的方法进行配制。此类已知方法包括例如喷雾干燥法、转盘-溶剂法、热熔融法、喷淋冷却法、流化床、静电沉积、离心挤出、旋转悬浮分离、在液-气或固-气界面处聚合、加压挤出或喷淋溶剂萃取浴。除此之外,亦可使用例如复合凝聚法、溶剂蒸发、聚合物-聚合物不相容性、在液体介质中界面聚合、原位聚合、液体中干燥及在液体介质中去溶剂化的若干化学技术。此外,也可使用诸如辊压、挤出/滚圆、凝聚或纳米颗粒包衣的其他方法。

[0601] 在一些实施方案,式(I) - (XLIIIc)中任一所示化合物的颗粒在配制或以上形式中的一种之前进行微胶囊化。在又一些实施方案中,一些或大部分颗粒在通过使用标准包衣程序(诸如Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)中所述的那些标准包衣程序)进一步配制之前进行包衣。

[0602] 在一些实施方案,式(I) - (XLIIIc)中任一所示化合物的固体剂量制剂用一个或多个层进行塑化(包衣)。例示性地,塑化剂一般为高沸点固体或液体。可添加占包衣组合物约0.01重量%至约50重量%(w/w)的合适塑化剂。塑化剂包括(但不限于)邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙酰化甘油酯、三醋精、聚丙二醇、聚乙二醇、柠檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、硬脂酸、油脂剂、硬脂酸酯及蓖麻油。

[0603] 在一些实施方案,包括具有本发明所述的式(I) - (XVII)中任一所示化合物的制剂的粉剂或散剂可经配制以包括一种或多种药用辅料及调味剂。此类粉剂或散剂可例如通过将制剂与任选地选用的药用辅料混合,形成主体掺合物来制备。其他实施方案亦包括悬浮剂和/或湿润剂。将此主体掺合物均匀地再分成单位剂量封装或多剂量封装单元。

[0604] 在又一些实施方案中,亦根据本发明来制备泡腾散剂。已使用泡腾盐将药物分散于水中以供口服施用。泡腾盐为颗粒或粗粉,其含有于一般由碳酸氢钠、柠檬酸和/或酒石酸构成的干混合物中的药剂。当向水中添加本发明所述组合物的盐时,酸与碱反应释放二氧化碳气体,从而引起“泡腾”。泡腾盐的实例包括例如以下成分:碳酸氢钠或碳酸氢钠及碳酸钠、柠檬酸和/或酒石酸的混合物。可使用引起二氧化碳释放的任何酸-碱组合代替碳酸氢钠和柠檬酸及酒石酸的组合,只要所述成分适于医药用途且产生约6.0或更高的pH即可。

[0605] 在一些实施方案,包括式(A)所示化合物的本发明所述制剂为固态分散体。产生此类固态分散体的方法为本领域已知的且包括(但不限于)例如,美国专利号4,343,789、5,340,591、5,456,923、5,700,485、5,723,269及美国公开申请号2004/0013734,其中各专利文献以引用方式特定并入本发明。在一些实施方案,本发明所述的制剂为固溶体。固溶体包含有物质以及活性剂和其他辅料,使得加热所述混合物引起药物溶解且所得组合物随后冷却,得到固体掺合物,所述固体掺合物可进一步配制或添加至胶囊或压缩成片剂。产生此类固溶体的方法为本领域已知的且包括(但不限于)例如美国专利号4,151,273、5,281,420、和6,083,518,其中各专利文献以引用方式特定并入本发明。

[0606] 包括本发明所述制剂(其包括式(I) - (XLIIIc)中任一所示化合物)的药用固体口服剂型可进一步配制以提供式(A)化合物的控制释放。控制释放是指式(I) - (XLIIIc)中任一所示化合物自剂型(其中所述化合物根据所需特征而掺入)经延长时段进行释放。控制释放特征包括例如持续释放、延长释放、脉冲释放及延时释放特征。与速释组合物相比,控释组合物根据预定特征经较长时段将药剂递送至个体。与常规快速释放剂型相比,此类释放速率可在长时段内提供治疗有效水平的药剂且由此在使副作用最小的同时提供较长的药物反应期。此类较长反应期提供许多固有益处,所述固有益处是相应短效作用、速释制剂无

法获得的。

[0607] 在一些实施方案,本发明所述的固体剂型可以配制为包覆肠溶包衣的延迟释放型口服剂型,亦即配制为利用肠溶包衣实现在胃肠道的小肠中释放的如本发明所述的药物组合物的口服剂型。肠溶包衣剂型可以是含有活性成分和/或其他组合物组分的细粒、粉末、丸粒、珠粒或颗粒的压缩或成型或挤出片剂/模(包覆包衣或未包覆包衣),所述细粒、粉末、丸粒、珠粒或颗粒本身包覆包衣或未包覆包衣。包覆肠溶包衣的口服剂型还可以是含有本身包覆包衣或未包覆包衣的固体载体或组合物的丸粒、珠粒或颗粒的胶囊(包覆包衣或未包覆包衣)。

[0608] 如本发明所用,术语“延迟释放”是指递送使得可在肠道中一些通常可预测位置进行释放,所述位置比不存在延迟释放改变时实现释放的位置更远。在一些实施方案,延迟释放的方法为包覆包衣。任何包衣均应施加至足够厚度,使得整个包衣在pH低于约5的胃肠液中不溶解,而在约5及以上的pH值下溶解。预期表现出pH依赖性溶解特征的任何阴离子聚合物可用作本发明所述方法及组合物中的肠溶包衣,从而递送至较下部胃肠道。在一些实施方案,本发明所述的聚合物为阴离子羧酸聚合物类。在一些实施方案,所述聚合物及其相容混合物及其一些特性包括(但不限于):

[0609] 虫胶,亦称为纯化虫胶,一种自昆虫的树脂分泌物获得的精炼产物。此包衣在pH>7的介质中溶解;

[0610] 丙烯酸聚合物类。丙烯酸聚合物的效能(主要其在生物流体中的溶解度)可基于取代程度及类型而变化。合适的丙烯酸聚合物的实例包括甲基丙烯酸共聚物类及甲基丙烯酸铵共聚物类。Eudragit系列E、L、S、RL、RS及NE(Rohm Pharma)可溶于有机溶剂、水性分散液或干燥散剂中而得到。Eudragit系列RL、NE及RS不溶于胃肠道中,但可渗透且主要用于结肠靶向。Eudragit系列E在胃中溶解。Eudragit系列L、L-30D和S在胃中不溶但溶于肠道中;

[0611] 纤维素衍生物类。合适的纤维素衍生物的实例有:乙基纤维素;纤维素的偏乙酸酯与邻苯二甲酸酐的反应混合物。效能可基于取代程度及类型而变化。邻苯二甲酸乙酸纤维素(CAP)在pH>6中溶解。Aquateric(FMC)为基于水溶液的体系且为颗粒<1 μ m的喷雾干燥CAP假乳胶(psuedolatex)。Aquateric中的其他组分可包括普朗尼克类(pluronic)、吐温类及乙酰化单酸甘油酯类。其他合适纤维素衍生物包括:乙酸苯偏三酸纤维素(Eastman);甲基纤维素(Pharmacoat, Methocel);羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP);羟丙基甲基纤维素丁二酸酯(HPMCS);及羟丙基甲基纤维素乙酸丁二酸酯(例如AQOAT(Shin Etsu))。效能可基于取代程度及类型而变化。举例而言,诸如HP-50、HP-55、HP-55S、HP-55F级的HPMCP是合适的。效能可基于取代程度及类型而变化。举例而言,合适等级的羟丙基甲基纤维素乙酸酯丁二酸酯包括(但不限于)AS-LG(LF),其在pH 5下溶解;AS-MG(MF),其在pH 5.5下溶解;及AS-HG(HF),其在较高pH下溶解。所述这些聚合物呈颗粒形式提供,或呈用于水性分散液的精细粉末形式提供;

[0612] 聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯(PVAP)。PVAP在pH>5中溶解,且对水蒸气及胃液而言渗透性较低。

[0613] 在一些实施方案,包衣可含有且一般含有塑化剂及可能的本领域熟知的其他包衣辅料,诸如着色剂、滑石粉和/或硬脂酸镁。合适的塑化剂包括柠檬酸三乙酯(Citroflex 2)、三醋精(三乙酸甘油酯)、乙酰基三乙基柠檬酸酯(Citroflex A2)、Carbowax 400(聚乙

二醇400)、邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三丁酯、乙酰化单酸甘油酯、甘油、脂肪酸酯类、丙二醇、及邻苯二甲酸二丁酯。特定而言,阴离子羧酸丙烯酸聚合物通常将含有10-25重量%塑化剂,尤其邻苯二甲酸二丁酯、聚乙二醇、柠檬酸三乙酯及三醋精。采用诸如喷雾或盘式包衣的常规包衣技术施加包衣。包衣厚度必须足以确保口服剂型直至达到肠道中的所需局部递送部位而仍保持完整。

[0614] 除塑化剂以外,可向包衣中添加着色剂、防粘剂、表面活性剂、消泡剂、润滑剂(例如巴西棕榈蜡或PEG)来溶解或分散包衣材料,且改善包衣效能及包覆包衣的产品。

[0615] 在一些实施方案,包括式(A)所示化合物的本发明所述的制剂使用脉冲式剂型进行递送。脉冲式剂型能够在受控制的滞后时间后的预定时间点或在特定位置提供一个或多个立即释放脉冲。包括本发明所述制剂(其包括式(I)-(XLIIIc)中任一所示化合物)的脉冲剂型可使用本领域中已知的多种脉冲制剂进行施用。举例而言,此类制剂包括(但不限于)美国专利号5,011,692、5,017,381、5,229,135和5,840,329中所描述的制剂,其中各专利文献以引用方式特定并入本发明。适用于本发明制剂的其他脉冲式释放剂型包括(但不限于)例如美国专利号4,871,549、5,260,068、5,260,069、5,508,040、5,567,441和5,837,284中所述的那些,其中全部文献以引用方式特定并入本发明。在一些实施方案,控释剂型为脉冲释放固体口服剂型,其包括至少两组各自含有本发明所述制剂配方的颗粒(亦即,多微粒)。第一组颗粒在哺乳动物摄入时提供式(I)-(XLIIIc)中任一所示化合物的实质上即时剂量。第一组颗粒可未包覆包衣或包括包衣和/或密封剂。第二组颗粒包括包覆包衣颗粒,其包括所述制剂配方中的式(I)-(XLIIIc)中任一所示化合物的总剂量的约2重量%至约75重量%、约2.5重量%至约70重量%或约40重量%至约70重量%,与一种或多种粘合剂混合。包衣包括一定量药学上可接受的成分,所述量足以提供在摄取后在第二剂量释放前约2小时至约7小时的延迟。合适的包衣包括一或多种不同程度可降解的包衣,诸如(仅举例而言)pH值敏感性包衣(肠溶包衣),诸如丙烯酸树脂类(例如Eudragit® EPO、Eudragit® L30D-55、Eudragit® FS 30D、Eudragit® L100-55、Eudragit® L100、Eudragit® S100、Eudragit® RD100、Eudragit® E100、Eudragit® L12.5、Eudragit® S12.5和Eudragit® NE30D、Eudragit® NE40D®),单独或与纤维素衍生物(例如乙基纤维素)掺合;或具有可变厚度以提供包括式(I)中任一所示化合物的制剂的不同释放的非肠溶包衣。

[0616] 许多其他类型的控释系统为普通技术人员已知且适于与本发明所述制剂一起使用。此类递送系统的实例包括例如基于聚合物的系统,诸如聚乳酸及聚乙醇酸、聚酸酐类及聚己内酯;多孔性基质类;基于非聚合物的系统,其为脂质类,包括固醇类,诸如胆固醇、胆固醇酯类及脂肪酸类;或中性脂肪类,诸如单酸甘油酯、二酸甘油酯及三酸甘油酯;水凝胶释放系统;硅橡胶系统;基于肽的系统;蜡包衣类;生物溶蚀性剂型类;使用常规粘合剂的压缩片剂及其类似物。参见例如Lieberman et al., *Pharmaceutical Dosage Forms*, 2Ed., Vol.1, pp.209-214(1990); Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2nd Ed., pp.751-753(2002); 美国专利号4,327,725、4,624,848、4,968,509、5,461,140、5,456,923、5,516,527、5,622,721、5,686,105、5,700,410、5,977,175、6,465,014和6,932,983,其中各文献以引用方式特定并入本发明。

[0617] 在一些实施方案,提供了包括本发明所述的任一式(I)-(XVII)所示化合物的颗粒

及至少一种分散剂或悬浮剂的药物组合物以便经口施用于个体。所述制剂可以是供悬浮用的散剂和/或颗粒,且在与水混合时,获得实质上均匀的悬浮液。

[0618] 可用于口服施用的液体制剂剂型可为选自包括(但不限于)以下的组的水性悬浮液:药学上可接受的水性经口分散液、乳液、溶液、酞剂、凝胶及糖浆剂。参见例如Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2nd Ed., pp.754-757 (2002)。除式(A)所示化合物的颗粒剂外,液体剂型可包括添加剂,诸如:(a)崩解剂、(b)分散剂;(c)湿润剂、(d)至少一种防腐剂、(e)黏度增强剂、(f)至少一种甜味剂、及(g)至少一种调味剂。在一些实施方案,水性分散液可进一步包括结晶抑制剂。

[0619] 如USP药剂师药典(*Pharmacists' Pharmacopeia*) (2005版,第905章)中所定义,本发明所述的水性悬浮液及分散液可保持均一状态持续至少4小时。通过符合测定整个组合物的均质性的取样方法来测定均质性。在一些实施方案,水性悬浮液可通过物理搅拌持续少于1分钟再悬浮成均质悬浮液。在一些实施方案,水性悬浮液可通过物理搅拌持续少于45秒再悬浮成均质悬浮液。在又一些实施方案,水性悬浮液可通过物理搅拌持续少于30秒再悬浮成均质悬浮液。在又一些实施方案,不需要搅拌来维持均质水性分散液。

[0620] 可用于水性悬浮液及分散液的崩解剂的实例包括(但不限于)淀粉,例如,天然淀粉,诸如玉米淀粉或马铃薯淀粉;预胶化淀粉,诸如National 1551或Amijel[®];或羟基乙酸淀粉钠,诸如Promogel[®]或Explotab[®];纤维素,诸如木材产品;甲基结晶纤维素,例如Avicel[®]、Avicel[®]PH101、Avicel[®]PH102、Avicel[®]PH105、Elcema[®]P100、Emcocel[®]、Vivacel[®]、Ming Tia[®]和Solka-Floc[®];甲基纤维素;交联羧甲基纤维素;或交联纤维素,诸如交联羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol[®])、交联羧甲基纤维素或交联的交联羧甲基纤维素;交联淀粉,诸如羟基乙酸淀粉钠;交联聚合物,诸如交联聚维酮;交联聚乙烯吡咯烷酮;海藻酸盐,诸如海藻酸或海藻酸的盐,诸如海藻酸钠;黏土,诸如Veegum[®]HV(硅酸镁铝);胶,诸如琼脂、瓜尔豆胶、槐豆胶、梧桐树胶(Karaya)、果胶或黄蓍胶;羟基乙酸淀粉钠;膨润土;天然海绵;表面活性剂;树脂,诸如阳离子交换树脂;柑桔渣;月桂基硫酸钠;月桂基硫酸钠与淀粉的组合;及其类似物。

[0621] 在一些实施方案,适于本发明所述的水性悬浮液及分散液的分散剂为本领域已知且包括例如亲水性聚合物类、电解质类、吐温[®]60或80、PEG、聚乙烯吡咯烷酮(PVP;商业上称为Plasdone[®]);及基于碳水化合物的分散剂,诸如羟丙基纤维素及羟丙基纤维素醚类(例如HPC、HPC-SL及HPC-L)、羟丙基甲基纤维素及羟丙基甲基纤维素醚类(例如HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M及HPMC K100M)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸酯硬脂酸酯、非结晶纤维素、硅酸镁铝、三乙醇胺、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯共聚物(Plasdone[®],例如S-630)、与环氧乙烷和甲醛的4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚聚合物(亦称为泰洛沙泊)、泊洛沙姆类(例如Pluronic F68[®]、F88[®]及F108[®],其为环氧乙烷与环氧丙烷的嵌段共聚物);及泊洛沙胺类(例如Tetronic 908[®],亦称为Poloxamine 908[®],其为向乙二胺依序添加环氧丙烷及环氧乙烷而衍生的四官能嵌段共聚物(BASF Corporation, Parsippany, N.J.))。在一些实施方案,分散剂是选自不包含以下试剂之一的组:亲水性聚合物类;电解质类;吐温[®]60或80;PEG;聚乙烯吡

咯烷酮(PVP);羟丙基纤维素及羟丙基纤维素醚类(例如HPC、HPC-SL及HPC-L);羟丙基甲基纤维素及羟丙基甲基纤维素醚类(例如HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M、HPMC K100M及Pharmacoat[®] USP 2910(Shin-Etsu));羧甲基纤维素钠;甲基纤维素;羟乙基纤维素;羟丙基甲基-纤维素邻苯二甲酸酯;羟丙基甲基-纤维素乙酸酯硬脂酸酯;非结晶纤维素;硅酸镁铝;三乙醇胺;聚乙烯醇(PVA);与环氧乙烷和甲醛的4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚聚合物;泊洛沙姆类(例如Pluronic F68[®]、F88[®]及F108[®],其为环氧乙烷与环氧丙烷的嵌段共聚物);或泊洛沙胺类(例如Tetronic 908[®],亦称为Poloxamine 908[®])。

[0622] 适于本发明所述的水性悬浮液及分散液的湿润剂为本领域已知且包括(但不限于)鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯、聚氧化乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯类(例如市售Tweens[®],诸如吐温20[®]及吐温80[®](ICI Specialty Chemicals)),及聚乙二醇类(例如Carbowax3350[®]及1450[®],和Carbopol1934[®](Union Carbide))、油酸、单硬脂酸甘油酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、聚氧化乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧化乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯、油酸钠、月桂基硫酸钠、多库酯钠、三醋精、维生素E TPGS、牛胆酸钠、二甲基硅油、磷脂酰胆碱及其类似物。

[0623] 本发明所述的水性悬浮液或分散液的合适防腐剂包括例如山梨酸钾;对羟基苯甲酸酯类(例如对羟基苯甲酸甲酯及对羟基苯甲酸丙酯);苯甲酸及其盐类;对羟基苯甲酸的其他酯类,诸如对羟基苯甲酸丁酯;醇类,诸如乙醇或苯甲醇;酚类化合物,诸如苯酚;或四级化合物类,诸如苯扎氯铵。如本发明所用,以足以抑制微生物生长的浓度向剂型中掺入防腐剂。

[0624] 用于本发明所述的水性悬浮液或分散液的合适黏度增强剂包括(但不限于)甲基纤维素、黄原胶、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、Plasdon[®]S-630、卡波姆、聚乙烯醇、海藻酸盐类、阿拉伯胶、壳聚糖类及其组合。黏度增强剂的浓度将视所选试剂及所需黏度而定。

[0625] 适合于本发明所述的水性悬浮液或分散液的甜味剂的实例包括例如阿拉伯胶糖浆、乙酰磺胺酸K、阿力甜、茴香、苹果、阿斯巴甜、香蕉、巴伐利亚奶油、浆果、红醋栗、奶油糖、柠檬酸钙、樟脑、焦糖、樱桃、樱桃奶油、巧克力、肉桂、泡泡糖、柑桔、柑桔宾治、柑桔奶油、棉花糖、可可、可乐、清凉樱桃、清凉柑桔、甜蜜素(cyclamate)、克拉美特(cylamate)、右旋糖、桉、丁香酚、果糖、果汁宾治、姜、甘草亭酸盐、甘草糖浆(甘草汁)、葡萄、葡萄柚、蜂蜜、异麦芽酮糖醇、柠檬、酸橙、柠檬奶油、甘草酸单铵(MagnaSweet[®])、麦芽糖醇、甘露糖醇、枫、棉花软糖、薄荷醇、薄荷奶油、混合浆果、新橙皮苷DC、纽甜、橙、梨、桃、胡椒薄荷、胡椒薄荷奶油、Prosweet[®]粉末、树莓、根啤、朗姆酒、糖精、黄樟素、山梨糖醇、留兰香、留兰香奶油、草莓、草莓奶油、甜菊、蔗糖素、蔗糖、糖精钠、糖精、阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾、甘露糖醇、踝蛋白、蔗糖素、山梨糖醇、瑞士奶油、塔格糖(tagatose)、红橘、索马甜(thaumatin)、百果糖(tutti frutti)、香草、胡桃、西瓜、野生樱桃、冬青、木糖醇,或所述这些调味成分的任何组合,例如茴香-薄荷醇、樱桃-茴香、肉桂-橙、樱桃-肉桂、巧克力-薄荷、蜂蜜-柠檬、柠檬-酸橙、柠檬-薄荷、薄荷醇-桉、橙-奶油、香草-薄荷,及其混合物。在一些实施方案,水性液体分散液可包含浓度在水性分散液的体积的约0.001%至约1.0%范围内的甜味剂或调味剂。在一些

实施方案,水性液体分散液可包含浓度在水性分散液的体积的约0.005%至约0.5%范围内的甜味剂或调味剂。在又一些实施方案,水性液体分散液可包含浓度在水性分散液的体积的约0.01%至约1.0%范围内的甜味剂或调味剂。

[0626] 除了上文所列添加剂之外,液体制剂亦可包括本领域通常所用的惰性稀释剂,诸如水或其他溶剂、增溶剂及乳化剂。例示性乳化剂为乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、月桂基硫酸钠、多库酯钠、胆固醇、胆固醇酯类、牛磺胆酸、磷脂酰胆碱、油类(诸如棉籽油、花生油、玉米胚芽油、橄榄油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇类、脱水山梨糖醇的脂肪酸酯类,或所述这些物质的混合物,及其类似物。

[0627] 在一些实施方案,本发明所述的药物组合物可为自乳化药物递送系统(SEDDS)。乳液为一种不可混溶相通常以液滴形式于另一种相中的分散液。一般而言,通过剧烈机械分散形成乳液。与乳液或微乳液不同,SEDDS当添加至过量水中时无需任何外部机械分散或搅拌,自发地形成乳液。SEDDS的优势在于仅需温和混合将液滴分配于整个溶液中。此外,可在即将施用之前添加水或水相,此确保不稳定或疏水性活性成分的稳定。因此,SEDDS提供了用于口服及肠胃外递送疏水性活性成分的有效递送系统。SEDDS可提供疏水性活性成分的生物利用度的改良。制备自乳化剂型的方法为本领域已知且包括(但不限于)例如美国专利号5,858,401、6,667,048及6,960,563中所述的那些,其中各文献以引用方式特定并入本发明。

[0628] 应理解,可用于本发明所述的水性分散液或悬浮液中的上文所列添加剂之间存在重叠,因为既定添加剂通常由本领域的不同从业者进行不同分类,或通常用于若干不同功能中的任一种。因此,上文所列添加剂应仅视为例示而非限制本发明所述制剂中可包括的添加剂类型。本领域技术人员根据所需的特定性质可容易确定此类添加剂的量。

[0629] 经鼻制剂

[0630] 经鼻制剂为本领域已知且描述于例如美国专利号4,476,116、5,116,817和6,391,452中,其中各文献以引用方式特定并入本发明。根据所述这些及本领域熟知的其他技术制备的包括式(I)-(XLIIIc)中任一所示化合物的制剂制备成盐水溶液,采用苯甲醇或其他合适防腐剂、氟碳化物和/或本领域已知的其他增溶剂或分散剂。参见例如Ansel, H.C. et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Sixth Ed. (1995)。优选地,所述这些组合物及制剂使用药学上可接受的合适无毒成分制备得到。所述这些成分为熟习经鼻剂型的技术人员已知且其中一些可见于本领域的标准参考文献Remington: *The Science and Practice Of Pharmacy*, 第21版, 2005中。适合载体的选择高度视所需经鼻剂型,例如溶液、悬浮液、软膏或凝胶的确切性质而定。除活性成分之外,经鼻剂型一般含有大量水。亦可存在少量其他成分,诸如pH调节剂、乳化剂或分散剂、防腐剂、表面活性剂、胶凝剂或缓冲剂及其他稳定剂和增溶剂。经鼻剂型应与鼻分泌物等渗。

[0631] 对于通过吸入施用,本发明所述的式(I)-(XVII)中任一所示化合物可呈气雾剂、雾状物或粉末形式。本发明所述的药物组合物宜使用合适推进剂(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适气体),以由加压封装或喷雾器的气雾喷雾剂呈递形式进行递送。在加压气雾剂的情况下,剂量单位可通过提供阀门以递送所计量的量来确定。可配制用于吸入器或吹入器的诸如(仅举例而言)明胶的胶囊及药筒,其含有本发

明所述的化合物以及合适粉末基质(诸如乳糖或淀粉)的粉末混合物。

[0632] 经颊制剂

[0633] 包括式(I) - (XLIIIc)中任一所示化合物的经颊制剂可使用本领域已知的多种制剂进行施用。举例而言,此类制剂包括(但不限于)美国专利号4,229,447、4,596,795、4,755,386和5,739,136,其中各文献以引用方式特定并入本发明。此外,本发明所述的经颊剂型可进一步包括生物溶蚀性(可水解)聚合物载体,其亦用以将剂型粘附至颊黏膜。经颊剂型经制备,以便在预定时段内逐渐侵蚀,其中基本上一直提供式(I) - (XVII)中任一所示化合物的递送。如本领域技术人员所理解,经颊药物递送避免经口药物施用遭遇的缺点,例如吸收缓慢、活性剂被胃肠道中存在的流体分解和/或肝脏中首过失活。关于生物溶蚀性(可水解)聚合物载体,应了解实际上可使用任何此类载体,只要所需药物释放曲线不受损,且载体与式(I) - (XVII)中任一所示化合物及经颊剂量单位中存在的任何其他组分相容。一般而言,聚合物载体包含可粘着于颊黏膜润湿表面的亲水性(水溶性及水可膨胀性)聚合物。本发明适用的聚合物载体的实例包括丙烯酸聚合物类及共聚物类,例如称为“卡波姆”(Carbopol[®],其可获自B.F.Goodrich,是一种此类聚合物)的那些。其他组分亦可掺入本发明所述的经颊剂型中,包括(但不限于)崩解剂、稀释剂、粘合剂、润滑剂、调味剂、着色剂、防腐剂及其类似物。对于经颊或舌下给药,组合物可采用以常规方式配制的片剂、口含片或凝胶形式。

[0634] 经皮制剂

[0635] 本发明所述的经皮制剂可使用本领域已描述的多种装置进行施用。举例而言,此类装置包括(但不限于)美国专利号3,598,122、3,598,123、3,710,795、3,731,683、3,742,951、3,814,097、3,921,636、3,972,995、3,993,072、3,993,073、3,996,934、4,031,894、4,060,084、4,069,307、4,077,407、4,201,211、4,230,105、4,292,299、4,292,303、5,336,168、5,665,378、5,837,280、5,869,090、6,923,983、6,929,801和6,946,144,其中各文献以全文引用的方式特定并入本发明。

[0636] 本发明所述的经皮剂型可掺入本领域中常规的某些药学上可接受的辅料。在一些实施方案,本发明所述的经皮制剂包括至少三种组分:(1)式(I)中任一所示化合物的制剂;(2)渗透促进剂;及(3)水性佐剂。此外,透皮制剂可包括附加组分,诸如但不限于胶凝剂、乳膏和软膏基质及其类似物。在一些实施方案,经皮制剂可进一步包括编织或无纺布衬底材料以增强吸收且防止经皮制剂自皮肤移除。在一些实施方案,本发明所述的经皮制剂可维持饱和或过饱和状态以促进扩散至皮肤中。

[0637] 适于经皮施用本发明所述化合物的制剂可采用经皮递送装置及经皮递送贴片,且可以是亲脂性乳剂或缓冲水溶液,溶解和/或分散于聚合物或黏着剂中。此类贴片可经构造以用于连续、脉冲式或按需求递送药物试剂。再者,本发明所述化合物的经皮递送可通过离子电渗贴片及其类似物实现。另外,经皮贴片可提供式(I) - (XVII)中任一所示化合物的受控递送。通过使用速率控制膜或将化合物捕捉于聚合物基质或凝胶内来减缓吸收速率。相对而言,可使用吸收增强剂来增加吸收。吸收增强剂或载体可包括药学上可接受的可吸收溶剂以帮助穿过皮肤。举例而言,经皮装置呈绷带的形式,其包含衬底部件,含有化合物及视情况存在的载体的储库,视情况存在的速率控制屏障以在长时段内以受控及预定速率将化合物递送至宿主皮肤,以及使装置固定于皮肤的构件。

[0638] 可注射制剂

[0639] 适合于肌肉内、皮下或静脉内注射的包括式(I) - (XVII)中任一所示化合物的制剂可包括生理学上可接受的无菌水性或非水性溶液、分散液、悬浮液或乳液,及用于重新配制成无菌可注射溶液或分散液的无菌散剂。合适的水性及非水性载体、稀释剂、溶剂或媒剂的实例包括水、乙醇、多元醇类(丙二醇、聚乙二醇、甘油、聚氧乙烯氢化蓖麻油及其类似物)、其合适混合物、植物油类(诸如橄榄油)及可注射有机酯类(诸如油酸乙酯)。可例如通过使用包衣材料诸如卵磷脂、在分散液的情况下通过维持所需粒度、以及通过使用表面活性剂,来维持适当流动性。适合于皮下注射的制剂亦可含有诸如防腐剂、湿润剂、乳化剂及分配剂的添加剂。可通过多种抗细菌剂及抗真菌剂(诸如对羟基苯甲酸酯类、氯丁醇、苯酚、山梨酸及其类似物)来防止微生物生长。还可需要包括等渗剂,诸如糖、氯化钠及其类似物。可注射药物形式的延长吸收可通过使用延迟吸收的试剂(诸如单硬脂酸铝和明胶)来实现。

[0640] 对于静脉内注射,可将本发明所述的化合物在水溶液中,优选在生理学上相容的缓冲剂(诸如汉克氏溶液(Hank's solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)或生理食盐水缓冲液)中进行配制。对于经粘膜给药,在制剂中使用适合于待渗透屏障的渗透剂。此类渗透剂通常为本领域已知的。对于其他肠胃外注射,适当的制剂可包括水性或非水性溶液,较佳具有生理学上相容的缓冲剂或辅料。此类辅料一般是本领域已知的。

[0641] 肠胃外注射可涉及快速注射或连续输注。注射用制剂可以单位剂型呈递,例如安瓿或多剂量容器,其中添加有防腐剂。本发明所述的药物组合物可以是油性或水性媒剂中的无菌悬浮液、溶液或乳剂的适用于肠胃外注射的形式,且可含有配方剂,诸如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。用于肠胃外施用的药物组合物包括呈水溶性形式的活性化合物的水溶液。另外,活性化合物的悬浮液可视需要制备成油性注射悬浮液。合适的亲脂性溶剂或媒剂包括脂肪油类,诸如芝麻油;或合成脂肪酸酯类,诸如油酸乙酯或三酸甘油酯;或脂质体类。水性注射悬浮液可含有增加悬浮液黏度的物质,诸如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。任选地,悬浮液亦可含有合适的稳定剂或增加化合物溶解性的试剂,以允许制备高度浓缩的溶液。或者,活性成分可以是粉末形式,以便在使用之前用合适媒剂(例如,无菌无热原水)进行配制。

[0642] 制剂配方

[0643] 在某些实施方案,可采用药物化合物的递送系统,诸如脂质体及乳剂。在某些实施方案,本发明所提供的组合物亦可包括选自例如以下的粘膜粘着聚合物:羧甲基纤维素、卡波姆(丙烯酸聚合物)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚丙烯酰胺、聚卡波非(polycarbophil)、丙烯酸/丙烯酸丁酯共聚物、海藻酸钠及葡聚糖。

[0644] 在一些实施方案,本发明所述化合物可局部施用且可配制成多种可局部施用的组合物,诸如溶液、悬浮液、洗剂、凝胶、糊剂、药棒、香膏、乳膏或软膏。此类药物化合物可含有增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[0645] 本发明所述化合物亦可配制成直肠组合物,诸如灌肠剂、直肠凝胶、直肠泡沫剂、直肠气雾剂、栓剂、胶冻栓剂或保留灌肠剂,其含有常规栓剂基质(诸如可可豆油或其他甘油酯)以及合成的聚合物(诸如聚乙烯吡咯烷酮、PEG及其类似物)。在组合物的栓剂形式中,首先熔融低熔点蜡,诸如但不限于任选地与可可豆油组合的脂肪酸甘油酯的混合物。

[0646] 给药方法及治疗方案的实例

[0647] 本发明所述化合物可用于制备用于抑制menin或其同源物,或用于治疗将至少部分受益于menin或其同源物的抑制的疾病或病症的药物。另外,用于治疗需要此类治疗的个体的本发明所述疾病或病症中任一种的方法,涉及向所述个体施用治疗有效量的含有至少一种本发明所述式(I)-(XVII)中任一所示化合物、或其药学上可接受的盐、药学上可接受的N-氧化物、药学上活性代谢物、药学上可接受的前药或药学上可接受的溶剂化物的药物组合物。

[0648] 可施用含有本发明所述的(一种或多种)化合物的组合物以用于预防性和/或治疗性治疗。在治疗应用中,将组合物以足以治愈或至少部分抑制疾病或病症的症状的量施用于已患疾病或病症的患者。有效用于此用途的量将视疾病或病症的严重程度及病程、先前疗法、患者健康状况、体重及对药物的反应以及治疗医师的判断而定。通过常规实验(包括但不限于)剂量递增临床试验)测定此类治疗有效量视为完全属于本领域技术人员的技能范围内。

[0649] 在防治性应用中,向对特定疾病、病症或病状敏感或以其他方式有发生特定疾病、病症或病状风险的患者施用含有本发明所述化合物的组合物。此用量定义为“预防有效量或预防有效剂量”。在此用途中,确切的量亦视病患的健康状况、体重及其类似因素而定。认为本领域普通技术人员能够通过常规实验(例如剂量递增临床试验)确定此类预防有效量。当用于患者时,此用途的有效量将取决于疾病、病症或病状的严重程度及病程、先前疗法、患者的健康状况及对药物的反应以及治疗医师的判断。

[0650] 在患者的病状并未改善的情况下,根据医生的判断,所述化合物的施用可为长期施用,亦即持续较长时段,包括患者寿命的整个持续时间,以改善或以其他方式控制或限制患者的疾病或病症的症状。

[0651] 在患者状态确有改善的情况下,在医生判断下可持续施用所述化合物;或者,药物施用剂量可暂时减少或暂时中止一段时间(亦即“药物假期”)。药物假期的持续时间可在2天与1年之间变化,包括仅举例而言2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天或365天。在药物假期期间的剂量减少量可为10%至100%,包括仅举例而言,10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。

[0652] 一旦患者的病状出现改善,则在必要时施用维持剂量。随后,可依据症状将给药剂量或频率或两者降低至所改善的疾病、病症或病状得以保持的水平。然而,患者可根据症状的任何复发而长期需要间歇性治疗。

[0653] 对应于此类用量的所给定药物的量将视以下因素而变化,诸如特定化合物、疾病或病症及其严重程度、需要治疗的个体或宿主的身分(例如体重),然而通常以本领域中已知的方式、根据围绕个案的特定情形(包括例如所施用的特定药物、给药途径、所治疗的病症,及所治疗的个体或宿主)来确定。然而,一般而言,成年人治疗所采用的剂量通常在每天0.02毫克至每天5000毫克或每天约1毫克至每天1500毫克范围内。所需剂量可宜以单一剂量形式呈现,或作为分次剂量同时施用(或历经较短时间段),或以适当的时间间隔,例如作为每日两次、三次、四次或更多次的子剂量施用。

[0654] 本发明所述的药物组合物可呈适合于单一施用精确剂量的单位剂型形式。在单位

剂型中,将制剂分成含有适当量的一种或多种化合物的单位剂量。单位剂量可呈含有离散量制剂的封装形式。非限制性实例为封装片剂或胶囊以及于小瓶或安瓿中的散剂。水性悬浮液组合物可封装于单剂量不可再封闭容器中。或者,可使用多剂量可重新封闭容器,在此情况下,在组合物中典型地包括防腐剂。仅举例而言,用于肠胃外注射的制剂可呈单位剂型,包括(但不限于)安瓿或多剂量容器,其中添加有防腐剂。

[0655] 前述范围仅为建议范围,因为关于个体治疗方案的变量数目较大,且与这些推荐值相差甚远的情况并不少见。此类剂量视许多变量而改变,所述这些变量不限于所用化合物的活性、待治疗的疾病或病症、施用模式、个体患者的要求、所治疗的疾病或病症的严重程度及医师判断。

[0656] 此类治疗方案的毒性及治疗效果可通过细胞培养物或实验动物中的标准药学方法,包括(但不限于)测定LD₅₀(50%群体致死剂量)及ED₅₀(50%群体治疗有效剂量)来测定。毒性与治疗作用之间的剂量比率为治疗指数,且其可表示为比率LD₅₀/ED₅₀。显示高治疗指数的化合物是优选的。自细胞培养测定法及动物研究获得的资料可用于配制用于人类的剂量范围。此类化合物的剂量优选在包括具有最小毒性的ED₅₀的循环浓度范围内。剂量可视所用剂型及所用给药途径而在此范围内变化。

[0657] 联合治疗

[0658] 本发明所述的Menin-MLL抑制剂组合物亦可与其他众所周知的治疗试剂联合使用,所述这些试剂是针对其对待治疗的病症的治疗价值而选择的。一般而言,在采用联合疗法的实施方案中,本发明所述组合物与其他药剂不必以相同药物组合物形式施用,且可能由于不同物理及化学特征而必须通过不同的途径施用。给药模式的确定及(可能时)以相同药物组合物形式给药的合理性完全在熟练临床医师的知识范围内。初始给药可根据本领域已知的确立方案进行,且随后基于所观测的作用,熟练临床医师可对剂量、给药模式及给药时间进行修改。

[0659] 在某些情况下,至少一种本发明所述的Menin-MLL抑制剂化合物与另一治疗剂联合施用可以是适当的。仅举例而言,若患者在接受本发明所述的Menin-MLL抑制剂化合物中的一种时所经历的副作用之一为恶心,则可能适于将初始治疗剂与抗恶心剂联合施用。或者,仅举例而言,本发明所述化合物之一的治疗有效性可通过施用佐剂而增强(亦即,佐剂本身可具有最低治疗效益,但与另一治疗剂组合,对患者的总治疗效益增强)。或者,仅举例而言,患者所经历的益处可通过本发明所述化合物之一与亦具有治疗益处的另一治疗剂(其还包括治疗方案)一起施用而增加。在任何情况下,不论所治疗的疾病、病症或病状如何,患者所经历的总益处均可以是简单地两种治疗剂相加,或患者可经历协同益处。

[0660] 所用化合物的特定选择将视主治医师的诊断及其对患者的病状及适当治疗方案的判断而定。根据疾病、病症或病状的性质、患者的状况及所用化合物的实际选择,化合物可并行(例如同时、基本上同时或在同一治疗方案内)或依序施用。在评估所治疗的疾病及患者的病况之后,确定给药次序及各治疗剂在治疗方案期间的给药重复次数完全在熟练医师的知识内。

[0661] 本领域技术人员已知,当药物以治疗组合形式使用时,治疗有效剂量可能不同。以实验方式确定用于联合治疗方案中的药物及其他药剂的治疗有效剂量的方法描述于文献中。举例而言,节拍剂量的使用(亦即,提供更频繁较低剂量以便将有毒副作用最小化)已广

泛地描述于文献中。联合治疗进一步包括在多个时间开始及终止以帮助临床处理患者的周期性治疗。

[0662] 就本发明所述的联合治疗而言,共同施用的化合物的剂量当然将视所用共同药物的类型、所用特定药物、所治疗疾病或病况等等而变化。此外,当与一种或多种生物活性剂共同给药时,本发明提供的化合物可与生物活性剂同时给药,或依序给药。若依序给药,则主治医师将决定蛋白质与(一种或多种)生物活性剂联合施用的适当顺序。

[0663] 在任何情况下,多种治疗剂(其中一种为本发明所述的式(I)-(XVII)所示化合物)可以任何次序或甚至同时施用。若同时,则多种治疗剂可以单一、统一形式或以多种形式(仅举例而言,以单一丸剂形式或以两个单独丸剂形式)提供。所述治疗剂之一可以多个剂量给药,或两者均可以多个剂量形式给药。若不同时,则多次给药之间的时间间隔可自零周以上至四周以下变化。另外,联合方法、组合物及制剂不限于仅使用两种药剂;亦设想使用多种治疗组合。

[0664] 应理解,治疗、预防或改善寻求缓解的(一种或多种)病症的给药方案可根据多种因素加以修改。所述这些因素包括个体所罹患的病症,以及个体的年龄、体重、性别、饮食及医学病况。因此,实际上所采用的给药方案可能变化很大,且因此可背离本发明所阐述的给药方案。

[0665] 构成本发明所公开的联合疗法的药剂可以是组合剂型或旨在用于实质上同时施用的单独剂型。构成联合疗法的药剂亦可与通过需要两步施用的方案进行施用的任一治疗化合物依序施用。两步给药方案可能需要顺序施用活性剂或间隔施用单独的活性剂。多个给药步骤之间的时段可自数分钟至数小时变动,视各药剂的性质而定,诸如药剂的效力、溶解度、生物利用度、血浆半衰期及动力学特征。目标分子浓度的昼夜节律变化也可确定最佳剂量时间间隔。

[0666] 另外,本发明所述化合物亦可与可为患者提供额外或协同益处的程序组合使用。仅举例而言,患者有望在本发明所述方法中发现治疗和/或预防益处,其中将本发明所公开的化合物的药物组合物和/或与其他治疗剂的组合与基因测试加以组合,以判定个体是否是已知与某些疾病或病症相关的突变基因的携带者。

[0667] 本发明所述化合物及联合疗法可在疾病或病症出现之前、期间或之后施用,且施用含有化合物的组合物的时序可不同。因此,举例而言,化合物可用作预防剂,且可连续向具有发展病症或疾病倾向的个体施用,以便预防疾病或病症发生。化合物及组合物可在症状发作期间或症状发作后尽可能快地施用于个体。化合物的施用可以在症状发作的最初48小时内、症状发作的最初6小时内或在症状发作的3小时内开始。初始施用可经由任何切实可行的途径,诸如静脉内注射、推注、5分钟至约5小时内输注、丸剂、胶囊、透皮贴剂、经颊递送、及其类似途径、或其组合。化合物应在侦测或怀疑疾病或病症发作之后,在切实可行的情况下即刻施用,且持续治疗疾病所需的时间长度,诸如约1个月至约3个月。治疗长度对于各个体可不同,且长度可使用已知准则来确定。举例而言,化合物或含有所述化合物的制剂可施用持续至少2周,约1个月至约5年之间,或约1个月至约3年。

[0668] 与Menin-MLL抑制剂化合物联合使用的例示性治疗剂

[0669] 在个体罹患自体免疫性疾病、炎性疾病或过敏性疾病或处于罹患所述这些疾病的风险下时, Menin-MLL抑制剂化合物可与一种或多种以下治疗剂一起以任何组合进行使用:

免疫抑制剂类(例如他克莫司(tacrolimus)、环孢菌素(cyclosporin)、雷帕霉素(rapamicin)、甲氨喋呤、环磷酰胺(cyclophosphamide)、硫唑嘌呤(azathioprine)、巯基嘌呤、霉酚酸酯或FTY720),糖皮质激素类(glucocorticoids)(例如泼尼松(prednisone)、醋酸可的松(cortisone acetate)、泼尼松龙(prednisolone)、甲基泼尼松龙(methylprednisolone)、地塞米松(dexamethasone)、倍他米松(betamethasone)、曲安西龙(triamcinolone)、倍氯米松(beclometasone)、乙酸氟氢可的松(fludrocortisone acetate)、乙酸脱氧皮质酮(deoxycorticosterone acetate)、醛固酮(aldosterone)),非类固醇抗炎药类(例如水杨酸盐类、芳基烷酸类、2-芳基丙酸类、N-芳基邻氨基基苯甲酸类、昔康类(oxicams)、昔布类(coxibs)或磺酰替苯胺类(sulphonanilides)),Cox-2特异性抑制剂类(例如伐地昔布(valdecoxib)、塞内昔布(celecoxib)或罗非昔布(rofecoxib)),来氟米特(leflunomide),金硫葡萄糖(gold thioglucose),硫代苹果酸金(gold thiomalate),奥若芬(aurofin),柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine),羟基氯奎宁(hydroxychloroquine),二甲胺四环素(minocycline),TNF- α 结合蛋白类(例如英利昔单抗(infliximab)、依那西普(etanercept)或阿达木单抗(adalimumab)),阿巴西普(abatacept),阿那白滞素(anakinra),干扰素- β ,干扰素- γ ,白介素-2,过敏疫苗类,抗组胺类,抗白三烯类(antileukotriene), β -激动剂类,茶碱(theophylline),或抗胆碱能药类(anticholinergic)。

[0670] 在个体罹患B细胞增生性病(例如浆细胞骨髓瘤)或处于罹患所述疾病的风险下时,个体可用Menin-MLL抑制剂化合物与一种或多种其他抗癌剂以任何组合来进行治疗。在一些实施方案,一种或多种抗癌剂是促凋亡剂。抗癌剂的实例包括(但不限于)以下任一种:棉酚(gossypol)、genasense、多酚E、氯富辛(Chlorofusin)、全反式视黄酸(ATRA)、苔藓虫素(bryostatin)、肿瘤坏死因子相关细胞凋亡诱导配体(TRAIL)、5-氮杂-2'-脱氧胞苷、全反式视黄酸、阿霉素、长春新碱(vincristine)、依托泊苷(etoposide)、吉西他滨(gemcitabine)、伊马替尼(Gleevec®)、格尔德霉素(geldanamycin)、17-N-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素(17-AAG)、夫拉平度(flavopiridol)、LY294002、硼替佐米(bortezomib)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、BAY 11-7082、PKC412或PD184352, Taxol™,亦称为“紫杉醇(paclitaxel)”,其为通过增强及稳定微管形成起作用的熟知抗癌药物,及Taxol™的类似物(诸如Taxotere™)。具有基本紫杉烷结构骨架作为共享结构特征的化合物亦已显示由于稳定的微管而具有阻滞处于G2-M期的细胞的能力,且可适用于与本发明所述化合物组合治疗癌症。

[0671] 可与Menin-MLL抑制剂化合物联合使用的其他抗癌剂包括阿霉素(Adriamycin)、放线菌素D(Dactinomycin)、博莱霉素(Bleomycin)、长春碱(Vinblastine)、顺铂、阿西维辛(acivicin);阿克拉霉素(aclarubicin);盐酸阿考达唑(acodazole hydrochloride);阿克罗宁(acronine);阿多来新(adozelesin);阿地白介素(aldesleukin);六甲蜜胺(altretamine);安波霉素(ambomycin);乙酸阿美蒽醌(ametantrone acetate);氨基葡萄糖(aminogluthimide);安吡啶(amsacrine);阿那曲唑(anastrozole);安曲霉素(anthracycline);天冬酰胺酶(asparaginase);曲林菌素(asperlin);阿扎胞苷(azacitidine);阿扎替派(azetepa);阿佐霉素(azotomycin);巴马司他(batimastat);苯佐替派(benzodepa);比卡鲁胺(bicalutamide);比生群盐酸盐(bisantrene

hydrochloride);二甲磺酸双奈法德(bisnafide dimesylate);比折来新(bizelesin);硫酸博莱霉素(bleomycin sulfate);布喹那钠(brequinar sodium);溴匹立明(bropirimine);白消安;放线菌素C(cactinomycin);卡鲁睾酮(calusterone);卡醋胺(caracemide);卡贝替姆(carbetimer);卡铂(carboplatin);卡莫司汀(carmustine);盐酸卡柔比星(carubicin hydrochloride);卡折来新(carzelesin);西地芬戈(cedefingol);苯丁酸氮芥(chlorambucil);西罗霉素(cirolemycin);克拉屈滨;甲磺酸克立那托(crisnatol mesylate);环磷酰胺;阿糖胞苷(cytarabine);达卡巴嗪(dacarbazine);盐酸道诺霉素(daunorubicin hydrochloride);地西他滨(decitabine);右奥马铂(dexormaplatin);地扎瓜宁(dezaguanine);甲磺酸地扎瓜宁(dezaguanine mesylate);地吡醌(diaziquone);多柔比星;盐酸阿霉素(doxorubicin hydrochloride);曲洛昔芬(droloxifene);柠檬酸曲洛昔芬(droloxifene citrate);丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate);达佐霉素(duazomycin);依达曲沙(edatrexate);依氟鸟氨酸盐酸盐(eflornithine hydrochloride);依沙芦星(elsamitrucin);恩洛铂(enloplatin);恩普氨酯(enpromate);依匹哌啉(epipropidine);盐酸表柔比星(epirubicin hydrochloride);厄布洛唑(erbulozole);盐酸依索比星(esorubicin hydrochloride);雌氮芥(estramustine);雌氮芥磷酸钠(estramustine phosphate sodium);依他硝唑(etanidazole);依托泊苷(etoposide);磷酸依托泊苷(etoposide phosphate);埃托宁(etoprine);盐酸法屈唑(fadrozole hydrochloride);法扎拉滨(fazarabine);芬维A胺(fenretinide);氟尿苷(floxuridine);磷酸氟达拉宾(fludarabine phosphate);氟尿嘧啶(flourouracil);氟西他滨(flurocitabine);磷喹酮(fosquidone);福司曲星钠(fostriecin sodium);吉西他滨(gemcitabine);盐酸吉西他滨(gemcitabine hydrochloride);羟基脲(hydroxyurea);盐酸伊达比星(idarubicin hydrochloride);异环磷酰胺(ifosfamide);依莫福辛(iimofosine);白介素11(包括重组白介素II或r1L2)、干扰素 α -2a、干扰素 α -2b;干扰素 α -n1;干扰素 α -n3;干扰素 β -1a;干扰素 γ -1b;异丙铂(iproplatin);盐酸伊立替康(irinotecan hydrochloride);乙酸兰瑞肽(lanreotide acetate);来曲唑(letrozole);乙酸亮丙瑞林(leuprolide acetate);盐酸利阿唑(liarozole hydrochloride);洛美曲索钠(lometrexol sodium);洛莫司汀(lomustine);盐酸洛索蒽醌(losoxantrone hydrochloride);马索罗酚(masoprocol);美登素(maytansine);盐酸氮芥(mechlorethamine hydrochloride);乙酸甲地孕酮(megestrol acetate);乙酸甲烯雌醇(melengestrol acetate);美法仑;美诺立尔(menogaril);巯基嘌呤(mercaptapurine);甲氨喋呤;甲氨喋呤钠(methotrexate sodium);氯苯氨啉(metoprime);美妥替哌(meturedopa);米丁度胺(mitindomide);米托卡西(mitocarcin);丝裂红素(mitocromin);米托洁林(mitogillin);米托马星(mitomalcin);丝裂霉素(mitomycin);米托司培(mitosper);米托坦(mitotane);盐酸米托蒽醌(mitoxantrone hydrochloride);霉酚酸(mycophenolic acid);诺考达唑(nocodazoie);诺加霉素(nogalamycin);奥马铂(ormaplatin);奥昔舒仑(oxisuran);培门冬酶(pegaspargase);培利霉素(peliomycin);奈莫司汀(pentamustine);培洛霉素硫酸盐(peplomycin sulfate);培磷酰胺(perfosfamide);哌泊溴烷(pipobroman);哌泊舒凡(piposulfan);盐酸吡罗蒽醌(piroxantrone hydrochloride);普卡霉素(plicamycin);普洛美坦(plomestane);吡吩姆

钠(porfimer sodium);泊非罗霉素(porfiromycin);泼尼氮芥(prednimustine);盐酸丙卡巴肼(procarbazine hydrochloride);嘌呤霉素(puromycin);盐酸嘌呤霉素(puromycin hydrochloride);吡唑呋喃菌素(pyrazofurin);利波腺苷(riboprine);罗谷亚胺(rogletimide);沙芬戈(safingol);盐酸沙芬戈(safingol hydrochloride);司莫司汀(semustine);辛曲秦(simtrazene);司泊索非钠(sparfosate sodium);司帕霉素(sparsomycin);盐酸锗螺胺(spirogermanium hydrochloride);螺莫司汀(spiromustine);螺铂(spiroplatin);链黑菌素(streptonigrin);链脲菌素(streptozocin);磺氯苯脲(sulofenur);他利霉素(talisomycin);替可加兰钠(tecogalan sodium);喃氟啉(tegafur);盐酸替洛蒽醌(teloxantrone hydrochloride);替莫泊芬(temoporfin);替尼泊苷(teniposide);替罗昔隆(teroxirone);睾内酯(testolactone);硫咪嘌呤(thiamiprine);硫鸟嘌呤(thioguanine);噻替派(thiotepa);噻唑呋林(tiazofurin);替拉扎明(tirapazamine);柠檬酸托瑞米芬(toremifene citrate);乙酸曲托龙(trestolone acetate);磷酸曲西立滨(triciribine phosphate);曲美沙特(trimetrexate);葡萄糖醛酸曲美沙特(trimetrexate glucuronate);曲普瑞林(triptorelin);盐酸妥布氯唑(tubulozole hydrochloride);尿嘧啶氮芥(uracil mustard);乌瑞替派(uredepa);伐普肽(vapreotide);维替泊芬(verteporfin);硫酸长春花碱(vinblastine sulfate);硫酸长春新碱(vincristine sulfate);长春地辛(vindesine);硫酸长春地辛(vindesine sulfate);硫酸长春匹定(vinepidine sulfate);硫酸长春甘酯(vinglycinate sulfate);硫酸长春罗新(vinleurosine sulfate);酒石酸长春瑞滨(vinorelbine tartrate);硫酸长春罗定(vinrosidine sulfate);硫酸长春利定(vinzolidine sulfate);伏罗唑(vorozole);折尼铂(zeniplatin);净司他丁(zinostatin);盐酸左柔比星(zorubicin hydrochloride)。

[0672] 可与Menin-MLL抑制剂化合物联合使用的其他抗癌剂包括:20-表-1,25二羟维生素D3;5-乙炔尿嘧啶;阿比特龙(abiraterone);阿克拉霉素;酰基富烯(acylfulvene);腺环戊醇;阿多来新;阿地白介素;ALL-TK拮抗剂类;六甲蜜胺;氨莫司汀(ambamustine);艾美多(amidox);阿米福汀(amifostine);氨基乙酰丙酸;氨柔比星(amrubicin);安吡啶;阿那格雷(anagrelide);阿那曲唑;穿心莲内酯;血管生成不可逆抑制剂类;拮抗剂D;拮抗剂G;安他瑞克(antarelix);抗背化形态生成蛋白-1;抗雄激素前列腺癌瘤;抗雌激素;抗新普拉通(antineoplaston);反义寡核苷酸类;甘氨酸阿非迪霉素(aphidicolin glycinate);细胞凋亡基因调节剂类;细胞凋亡调节剂类;脱嘌呤核酸;ara-CDP-DL-PTBA;精氨酸脱胺酶:奥萨那宁(asulacrine);阿他美坦(atamestane);阿莫司汀(atrimustine);阿新司坦汀(axinastatin)1;阿新司坦汀2;阿新司坦汀3;阿扎司琼(azasetron);阿扎托新(azatoxin);重氮酪氨酸;巴卡亭III衍生物类(baccatin III derivatives);巴拉诺(balanol);巴马司他(batimastat);BCR/ABL拮抗剂类;苯并二氢卟吩类(benzochlorins);苯甲酰基星形孢菌素; β 内酰胺衍生物类; β -阿立辛(beta-alethine); β 克拉霉素(betaclamycin)B;桦木酸;bFGF抑制剂;比卡鲁胺(bicalutamide);比生群;双氮丙啶基精胺;双奈法德;双特拉汀(bistratene)A;比折来新;比锐来特(breflate);溴匹立明;布度钛(budotitane);丁硫氨酸亚砷胺(buthionine sulfoximine);钙泊三醇;钙磷酸蛋白C;喜树碱衍生物类;金丝雀痘IL-2;卡培他滨(capecitabine);甲酰胺-氨基-三唑;羧胺三唑;

CaRest M3;CARN 700;软骨衍生抑制剂;卡折来新;酪蛋白激酶不可逆抑制剂类(casein kinase irreversible inhibitor;ICOS);栗树精胺;杀菌肽B;西曲瑞克(cetorelix);克罗林(chlorlins);氯喹啉磺酰胺(chloroquinoline sulfonamide);西卡前列素(cicaprost);顺卟啉(cis-porphyrin);克拉屈滨;氯米芬类似物类(clomifene analogues);克霉唑(clotrimazole);克立霉素A(collismycin A);克立霉素B;康普瑞汀(combretastatin)A4;康普瑞汀类似物;康纳京尼(conagenin);卡那贝西汀(crambescidin)816;克立那托(crisnatol);念珠藻素(cryptophycin)8;念珠藻素A衍生物类;卡拉新(curacin)A;环戊蒽醌(cyclopentantraquinone);环普兰姆(cycloplatam);西匹霉素(cypemycin);十八烷基磷酸阿糖胞苷(cytarabine ocfosfate);细胞溶解因子(cytolytic factor);细胞抑素(cytostatin);达昔单抗(dacliximab);地西他滨;去氢膜海鞘素(dehydrodidemnin)B;德舍瑞林(deslorelin);地塞米松;右异环磷酰胺(dexifosfamide);右雷佐生(dexrazoxane);右维拉帕米(dexverapamil);地吡醌(diaziquone);膜海鞘素(didemnin)B;地多西(didox);二乙基降精胺(diethylnorspermine);二氢-5-氮杂胞苷;9-二噁霉素(9-dioxamycin);二苯基螺莫司汀;多可沙诺(docosanol);多拉司琼(dolasetron);脱氧氟尿苷;曲洛昔芬;屈大麻酚;倍癌霉素SA;依布硒啉(ebselen);依考莫司汀(ecomustine);依地福新(edelfosine);依决洛单抗(edrecolomab);依氟鸟氨酸;榄香烯;乙嘧替氟;表阿霉素;爱普列特(epristeride);雌氮芥类似物;雌激素激动剂类;雌激素拮抗剂类;依他硝唑(etanidazole);磷酸依托泊苷;依西美坦;法屈唑;法扎拉滨;芬维A胺(fenretinide);非格司亭;非那雄安(finasteride);夫拉平度(flavopiridol);氟卓斯汀(flezelastine);氟斯特酮(flusterone);氟达拉滨;盐酸氟道诺欣(flurodaunorunicin hydrochloride);福酚美克(forfenimex);福美司坦(formestane);福司曲星(fostriecin);福莫司汀(fotemustine);钆德卟啉(gadolinium texaphyrin);硝酸镓(gallium nitrate);加洛他滨(galocitabine);加尼瑞克(ganirelix);明胶酶不可逆抑制剂类;吉西他滨(gemcitabine);谷胱甘肽不可逆抑制剂类;海普法姆(hepsulfam);调蛋白(heregulin);六亚甲基二乙酰胺;金丝桃素(hypericin);伊班膦酸(ibandronic acid);伊达比星;艾多昔芬(idoxifene);伊决孟酮(idramantone);伊莫福新(ilmofosine);伊洛马司他(ilomastat);咪唑吡啶酮类(imidazoacridones);咪喹莫特(imiquimod);免疫刺激肽类;类胰岛素生长因子1受体抑制剂;干扰素激动剂类;干扰素类;白介素类;碘苄胍(iobenguane);碘多柔比星;甘薯醇,4-;伊罗普拉(iroplact);伊索拉啉(irsogladine);异苯胍唑(isobengazole);异海利德林B(isohomohalicondrin b);伊他司琼(itasetron);伽斯利德(jasplakinolide);卡哈利德F(kahalalide F);三乙酸片螺素N(lamellarin-N triacetate);兰瑞肽(lanreotide);雷那霉素(leinamycin);来格司亭;硫酸磨菇多糖(lentinan sulfate);立托斯坦汀(leptolstatin);来曲唑;白血病抑制因子;白细胞 α 干扰素;亮丙瑞林+雌激素+孕酮(leuprolide+estrogen+progesterone);亮丙瑞林;左旋咪唑(levamisole);利阿唑(liarozole);线性多元胺类似物;亲脂性双糖肽;亲脂性铂类化合物;立索克林酰胺(lissoclinamide)7;洛铂(lobaplatin);蚯蚓磷脂(lombricine);洛美曲索(lometrexol);氯尼达明(lonidamine);洛索蒽醌(losoxantrone);洛索立宾(loxoribine);勒托替康(lurtotecan);镱德卟啉(lutetium texaphyrin);里斯福林(lysofylline);裂解肽类;美

坦辛(maitansine);麦洛坦汀A(mannostatin A);马立马司他(marimastat);马索罗酚(masoprocol);乳腺丝抑蛋白(maspin);基质溶素不可逆抑制剂类;基质金属蛋白酶不可逆抑制剂类;美诺立尔(menogaril);麦尔巴隆(merbarone);美替瑞林(meterelin);蛋氨酸酶(methioninase);甲氧氯普胺(metoclopramide);MIF抑制剂;米非司酮(mifepristone);米替福新(miltefosine);米立司亭(mirimostim);丙脒脞(mitoguazone);二溴卫矛醇、丝裂霉素类似物类;米托萘胺(mitonafide);米托毒素纤维母细胞生长因子-皂草素(mitotoxin fibroblast growth factor-saporin);米托蒽醌(mitoxantrone);莫法罗汀(mofarotene);莫拉司亭(molgramostim);单克隆抗体、人绒毛膜促性腺激素;单磷酸基脂质A+分支杆菌细胞壁sk(monophosphoryl lipid A+myobacterium cell wall sk);莫哌达醇(mopidamol)、多抗药性基因抑制剂;基于多肿瘤抑制因子1的疗法;氮芥抗癌剂;印度洋海绵B(mycaperoxide B);分支杆菌细胞壁萃取物;迈瑞酮(myriaporone);N-乙酰地那林(N-acetyldinaline);N-取代的苯甲酰胺类;那法瑞林(nafarelin);纳格瑞替(nagrestip);纳洛酮+戊唑星(naloxone+pentazocine);纳帕维(napavin);奈帕特林(naphterpin);那托司亭(nartograstim);奈达铂(nedaplatin);奈莫柔比星(nemorubicin);奈立膦酸(neridronic acid);尼鲁胺(nilutamide);尼撒霉素(nisamycin);氧化氮调节剂类;氮氧化物抗氧化剂;纽崔林(nitrullyn)、06-苯甲基鸟嘌呤;奥曲肽(octreotide);奥克恩(okicenone);寡核苷酸类;奥那司酮(onapristone);昂丹司琼;昂丹司琼;奥拉新(oracin);口服细胞因子诱导剂;奥马铂(ormaplatin);奥沙特隆(osaterone);奥沙利铂(oxaliplatin);厄诺霉素(oxaunomycin);巴拉乌胺(palauamine);软脂酰基唑欣(palmitoylrhizoxin);帕米膦酸(pamidronic acid);帕纳三醇(panaxytriol);帕诺米芬(panomifene);帕拉巴汀(parabactin);帕折普汀(pazelliptine);培门冬酶(pegaspargase);培得星(peldesine);戊聚糖聚硫酸钠;喷司他丁(pentostatin);泮托唑(pentrozole);潘氟隆(perflubron);培磷酰胺(perfosfamide);紫苏醇;芬那霉素(phenazinomycin);苯基乙酸盐;磷酸酶不可逆抑制剂类;毕西巴尼(picibanil);盐酸匹罗卡品(pilocarpine hydrochloride);吡柔比星(pirarubicin);吡曲克辛(piritrexim);普拉汀A(placetin A);普拉汀B;纤溶酶原激活因子抑制剂;铂复合物;铂类化合物;铂-三胺复合物;吡吩姆钠;泊非罗霉素;泼尼松;丙基双吡啶酮;前列腺素J2;蛋白酶体不可逆抑制剂类;基于蛋白A的免疫调节剂;蛋白激酶C抑制剂;蛋白激酶C不可逆抑制剂类;微藻;蛋白质酪氨酸磷酸酶不可逆抑制剂类;嘌呤核苷磷酸化酶不可逆抑制剂类;紫红素类;派拉瑞丁(pyrazoloacridine);吡哆醛化血红蛋白聚氧化乙烯共轭物(pyridoxylated hemoglobin polyoxyethylene conjugate);raf拮抗剂类;雷替曲塞(raltitrexed);拉莫司琼(ramosetron);ras法呢基蛋白质转移酶不可逆抑制剂类;ras不可逆抑制剂类;ras-GAP抑制剂;去甲基化瑞替普汀;铼Re 186依替膦酸盐;根瘤菌素;核糖酶类;RII瑞汀酰胺(retinamide);罗谷亚胺(roglitimide);罗希吐碱(rohitukine);罗莫肽(romurtide);罗喹美克(roquinimex);卢比龙(rubiginone)B1;卢伯(ruboxyl);沙芬戈(safingol);散特平(saintopin);SarCNU;塞克菲特(sarcophytol)A;沙格司亭(sargramostim);Sdi 1模拟物;司莫司汀(semustine);衰老衍生的抑制剂1;义寡核苷酸类;信号转导不可逆抑制剂类;信号转导调节剂类;单链抗原结合蛋白;西索菲兰(sizofiran);索布佐生(sobuzoxane);硼卡钠;苯乙酸钠;索维洛(solverol);生长调节素

结合蛋白;索纳明(sonermin);膦门冬酸(sparfosic acid);斯卡霉素D;螺莫司汀;斯兰罗皮汀(splenopentin);海绵抑素1(spongistatin 1);角鲨胺;干细胞抑制剂;干细胞分裂不可逆抑制剂类;斯蒂酰胺(stipiamide);基质溶素不可逆抑制剂类;索菲欣(sulfinosine);超活性血管活性肠道肽拮抗剂;苏拉斯塔(suradista);苏拉明(suramin);苦马豆素(swainsonine);合成的糖胺聚糖类(synthetic glycosaminoglycans);他莫司汀(tallimustine);他莫昔芬甲碘化物(tamoxifen methiodide);牛磺莫司汀(tauromustine);他扎罗汀(tazarotene);替可加兰钠(tecogalan sodium);喃氟啶;碲吡喃鎓(tellurapyrylium);端粒酶不可逆抑制剂类;替莫泊芬(temoporfin);替莫唑胺;替尼泊苷(teniposide);四氯十氧化物(tetrachlorodecaoxide);四唑明(tetrazomine);噻立拉斯汀(thaliblastine);噻可拉林(thiocoraline);促血小板生成素;促血小板生成素模拟物;胸腺法新(thymalfasin);促胸腺生成素受体激动剂;胸腺曲南(thymotrigan);促甲状腺激素;艾迪普林乙基锡(tin ethyl etiopurpurin);替拉扎明(tirapazamine);二氯二茂钛;特西汀(toposentin);托瑞米芬(toremifene);全能干细胞因子;翻译不可逆抑制剂类;维甲酸(tretinoin);三乙酰基尿苷(triacetyluridine);曲西立滨(triciribine);曲美沙特(trimetrexate);曲普瑞林(triptorelin);托烷司琼(tropisetron);妥罗雄脲(turosteride);酪氨酸激酶不可逆抑制剂类;酪氨酸磷酸化抑制剂类(tyrphostins);UBC不可逆抑制剂类;乌苯美司(ubenimex);尿生殖窦衍生长抑制因子;尿激酶受体拮抗剂类;伐普肽(vapreotide);维洛林B(variolin B);载体系统,红血球基因疗法;维拉雷琐(velaresol);凡拉明(veramine);维汀类(verdins);维替泊芬(verteporfin);长春瑞滨;维夏汀(vinxaltine);维他欣(vitaxin);伏氯唑;扎诺特隆(zanoterone);折尼铂;亚苾维(zilasorb);和净司他丁司他美(净司他丁斯酯)。

[0673] 还有可与Menin-MLL抑制剂化合物联合使用的其他抗癌剂包括烷基化剂类、抗代谢物类、天然产物类或激素类,例如氮芥类(例如二氯甲基二乙胺、环磷酰胺、苯丁酸氮芥等)、磺酸烷基酯类(例如白消安)、亚硝基脲类(例如卡莫司汀、洛莫司汀等)或三氮烯类(氮烯咪胺等)。抗代谢物的实例包括(但不限于)叶酸类似物(例如甲胺喋呤)、或嘧啶类似物(例如阿糖胞苷)、嘌呤类似物(例如巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁)。

[0674] 适用于与Menin-MLL抑制剂化合物联合的天然产物的实例包括(但不限于)长春花生物碱类(例如长春碱、长春新碱)、表鬼臼毒素类(例如依托泊苷)、抗生素类(例如道诺霉素、多柔比星、博来霉素)、酶类(例如L-天冬酰胺酶)或生物反应调节剂类(例如干扰素 α)。

[0675] 可与Menin-MLL抑制剂化合物联合使用的烷基化剂的实例包括(但不限于)氮芥类(例如二氯甲基二乙胺、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法兰等)、亚乙基亚胺及甲基三聚氰胺类(例如六甲基三聚氰胺、噻替派)、磺酸烷基酯类(例如白消安)、亚硝基脲类(例如卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、链脲菌素等)或三氮烯类(氮烯咪胺等)。抗代谢物的实例包括(但不限于)叶酸类似物(例如甲胺喋呤),或嘧啶类似物(例如氟尿嘧啶、氟瑞啶(floxouridine)、阿糖胞苷)、嘌呤类似物(例如巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他汀)。

[0676] 适用于与Menin-MLL抑制剂化合物联合的激素及拮抗剂的实例包括(但不限于)肾上腺皮质类固醇类(例如泼尼松)、孕激素类(例如己酸羟基孕酮、乙酸甲地孕酮、乙酸甲羟孕酮)、雌激素类(例如二乙基己烯雌酚、乙炔雌二醇)、抗雌激素(例如他莫昔芬(tamoxifen))、雄激素类(例如丙酸睾酮、氟羟甲基睾酮)、抗雄激素(例如氟他胺

(flutamide)、促性腺素释放激素类似物(例如亮丙瑞林)。可用于本发明所述的治疗或预防癌症的方法及组合物的其他药剂包括铂配合物类(例如顺铂、卡铂)、蒽醌类(例如米托蒽醌)、经取代脲(例如羟基脲)、甲基胍衍生物(例如丙卡巴胍(procarbazine))、肾上腺皮质抑制药(例如米托坦、氨鲁米特)。

[0677] 由于稳定的微管通过阻滞处于G2-M期的细胞起作用且可与Menin-MLL抑制剂化合物联合使用的抗癌剂的实例包括(但不限于)以下出售的药物及处于研发中的药物:厄布洛唑(亦称为R-55104)、海兔毒素10(亦称为DLS-10及NSC-376128)、米伏布尔羟乙磺酸盐(Mivobulin isethionate,亦称为CI-980)、长春新碱、NSC-639829、迪斯德莫来(Discodermolide,亦称为NVP-XX-A-296)、ABT-751(雅培(Abbott),亦称为E-7010)、阿尔托希汀(Altorhyrtin)(诸如阿尔托希汀A和阿尔托希汀C)、海绵抑素类(Spongistatins,诸如海绵抑素1、海绵抑素2、海绵抑素3、海绵抑素4、海绵抑素5、海绵抑素6、海绵抑素7、海绵抑素8及海绵抑素9)、盐酸西马多丁(Cemadotin hydrochloride,亦称为LU-103793和NSC-D-669356)、埃坡霉素类(Epothilones,诸如埃坡霉素A、埃坡霉素B、埃坡霉素C(亦称为脱氧埃坡霉素A或dEpoA)、埃坡霉素D(亦称为KOS-862、dEpoB及脱氧埃坡霉素B)、埃坡霉素E、埃坡霉素F、埃坡霉素B N-氧化物、埃坡霉素A N-氧化物、16-氮杂-埃坡霉素B、21-氨基埃坡霉素B(亦称为BMS-310705)、21-羟基埃坡霉素D(亦称为脱氧埃坡霉素F及dEpoF)、26-氟埃坡霉素、奥瑞他汀PE(亦称为NSC-654663)、索布里多汀(Soblidotin)(亦称为TZZT-1027)、LS-4559-P(Pharmacia,亦称为LS-4577)、LS-4578(Pharmacia,亦称为LS-477-P)、LS-4477(Pharmacia)、LS-4559(Pharmacia)、RPR-112378(Aventis)、硫酸长春新碱、DZ-3358(Daiichi)、FR-182877(Fujisawa,亦称为WS-9885B)、GS-164(Takeda)、GS-198(Takeda)、KAR-2(Hungarian Academy of Sciences)、BSF-223651(BASF,亦称为ILX-651及LU-223651)、SAH-49960(Lilly/Novartis)、SDZ-268970(Lilly/Novartis)、AM-97(Armad/Kyowa Hakko)、AM-132(Armad)、AM-138(Armad/Kyowa Hakko)、IDN-5005(Indena)、念珠藻素52(亦称为LY-355703)、AC-7739(Ajinomoto,亦称为AVE-8063A及CS-39.HCl)、AC-7700(Ajinomoto,亦称为AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl及RPR-258062A)、维提酰胺(Vitilevuamide)、特吡莱辛(Tubulysin)A、卡纳登所(Canadensol)、矢车菊黄素(亦称为NSC-106969)、T-138067(Tularik,亦称为T-67、TL-138067及TI-138067)、COBRA-1(Parker Hughes Institute,亦称为DDE-261及WHI-261)、H10(Kansas State University)、H16(Kansas State University)、温可西汀(Oncocidin)A1(亦称为BT0-956及DIME)、DDE-313(Parker Hughes Institute)、费加诺里德B.(Fijianolide B)、劳力马里得(Laulimalide)、SPA-2(Parker Hughes Institute)、SPA-1(Parker Hughes Institute,亦称为SPIKET-P)、3-IAABU(Cytoskeleton/Mt.Sinai School of Medicine,亦称为MF-569)、Narcosine(亦称为NSC-5366)、Nascapine、D-24851(Asta Medica)、A-105972(Abbott)、Hemiasterlin、3-BAABU(Cytoskeleton/Mt.Sinai School of Medicine,亦称为MF-191)、TMPN(Arizona State University)、双(环戊二烯)钒(Vanadocene)乙酰基丙酮酸盐、T-138026(Tularik)、莫那撒尔(Monsatrol)、伊奈诺星(Lnanocine)(亦称为NSC-698666)、3-IAABE(Cytoskeleton/Mt.Sinai School of Medicine)、A-204197(Abbott)、T-607(Tularik,亦称为T-900607)、RPR-115781(Aventis)、伊斯罗宾(Elleutherobins)(诸如脱甲基伊斯罗宾(Desmethylelleutherobin)、脱乙酰基伊斯罗宾(Desaetylleutherobin)、异伊

斯罗宾 (Isoeleutherobin) A及Z-伊斯罗宾)、卡贝塞 (Caribaeoside)、卡贝林 (Caribaeolin)、海利软骨胶 (Halichondrin) B、D-64131 (Asta Medica)、D-68144 (Asta Medica)、重氮酰胺 (Diazonamide) A、A-293620 (Abbott)、NPI-2350 (Nereus)、根薯酮内酯 (Taccalonolide) A、TUB-245 (Aventis)、A-259754 (Abbott)、二唑他丁 (Diozostatin)、(-)-普那布尔 (Phenylahistin) (亦称为NSCL-96F037)、D-68838 (Asta Medica)、D-68836 (Asta Medica)、肌基质蛋白 (Myoseverin) B、D-43411 (Zentaris, 亦称为D-81862)、A-289099 (Abbott)、A-318315 (Abbott)、HTI-286 (亦称为SPA-110, 三氟乙酸盐) (Wyeth)、D-82317 (Zentaris)、D-82318 (Zentaris)、SC-12983 (NCI)、力司弗拉司达汀 (Resverastatin) 磷酸钠、BPR-0Y-007 (National Health Research Institutes) 和SSR-250411 (Sanofi)。

[0678] 当个体罹患血栓栓塞病症 (例如中风) 或处于罹患所述疾病的风险下时, 个体可用 Menin-MLL抑制剂化合物与一种或多种其他抗血栓栓塞剂的任何组合进行治疗。抗血栓栓塞剂的实例包括 (但不限于) 以下任一种: 溶栓剂类 (例如阿替普酶、阿尼普酶、链激酶、尿激酶、或组织纤溶酶原激活因子)、肝素、亭扎肝素、华法林、达比加群 (例如达比加群酯)、因子 Xa不可逆抑制剂类 (例如磺达肝癸钠、德拉瑞斯 (draparinux)、利伐沙班、DX-9065A、奥米沙班、LY517717或YM150)、噻氯匹定、氯吡格雷、CS-747 (普拉格雷、LY640315)、希美加群 (ximelagatran) 或BIBR 1048。

[0679] 试剂盒/制品

[0680] 对于在本发明所述治疗应用中的用途, 本发明亦描述了试剂盒及制品。此类试剂盒可包括载体、封装、或经分隔以接收一个或多个容器 (诸如小瓶、管及其类似物) 的容器, 各容器包括待用于本发明所述方法的单独要素之一。合适的容器包括 (例如) 瓶子、小瓶、注射器及试管。容器可由诸如玻璃或塑料的各种材料制成。

[0681] 本发明所提供的制品含有封装材料。用于封装药物产品的封装材料为本领域技术人员所熟知。参见例如美国专利号5,323,907、5,052,558及5,033,252。药物封装材料的实例包括 (但不限于) 泡罩封装、瓶子、管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器、瓶子、以及适于所选制剂及预定给药和治疗模式的任何封装材料。本发明提供的化合物及组合物的多种制剂涵盖为用于将受益于menin的抑制, 或其中menin是症状或病因的介体或促成因素的任何疾病、病症或病状的多重治疗。

[0682] 举例而言, 容器可包含一种或多种本发明所述化合物, 任选地呈组合物形式或与如本发明所公开的另一药剂组合。容器可选地具有无菌进入孔 (例如容器可以是静脉内溶液袋或具有可通过皮下注射针刺穿的塞子的小瓶)。此类试剂盒任选地包含化合物及识别描述或标签或与其在本发明所述方法中的用途相关的说明书。

[0683] 试剂盒通常可包括一个或多个额外容器, 其各自具有一种或多种从商业和用户角度来看化合物使用所需的各种材料 (诸如试剂, 任选地呈浓缩形式, 和/或装置)。此类物质的非限制性实例包括 (但不限于) 缓冲剂、稀释剂、过滤器、针头、注射器; 载体、封装、容器、小瓶和/或列举内容物的管标签和/或使用说明书, 以及具有使用说明书的封装插页。通常亦包括一组说明书。

[0684] 标签可位于容器上或与容器相关联。当形成标签的字母、数字或其他字符附着、模制或蚀刻于容器本身时, 标签可位于容器上; 当标签存在于亦保持容器的收容器或载体内时, 例如呈封装插页形式, 标签可与容器相关联。标签可用以指示用于特定治疗应用的内容

物。标签亦可指示所述内容物诸如在本发明所述方法中的使用指南。

[0685] 在某些实施方案, 药物组合物可以用封装或分配器装置呈递, 所述封装或分配器装置可包含一种或多种含有本发明所提供化合物的单位剂型。封装可例如含有金属或塑料箔片, 诸如泡罩封装。封装或分配器装置可随附给药说明书。封装或分配器亦可附有与容器相关的注意事项, 其形式由管制医药品制造、使用或销售的政府机构进行规定, 所述注意事项反映所述机构批准所述药物形式用于人类或兽医学给药。例如, 此类注意事项可为经美国食品药品监督管理局 (U.S. Food and Drug Administration) 对于处方药物批准的标签或经过批准的产品插页。亦可制备包含在相容的药物载体中配制的本发明所提供化合物的组合物, 将其安置于适当的容器中并标记以用于治疗所指示的病症。

实施例

[0686] 以下特定及非限制性实例仅视为例示性, 且不得以任何方式限制本发明。无需进一步详细描述, 相信本领域技术人员可基于本发明的描述最大程度地利用本发明。本发明所引用的所有公开出版物均以全文引用的方式并入本发明。在提及 URL 或其他此类识别符或地址的情况下, 应了解, 虽然此类标识符可改变并且因特网上的特定信息可变来变去, 但可通过搜索因特网寻找等效信息。对所述这些信息的参考引用证实此类信息的可用性及公开传播。

[0687] 在以下实施例及本申请通篇中, 以下缩写具有以下含义。若未定义, 则所述术语具有其普遍接受的含义。

[0688] aq = 水溶液

[0689] Boc = 叔丁氧羰基

[0690] t-BuOH = 叔丁醇

[0691] DCE = 1,2-二氯乙烷

[0692] DCM = 二氯甲烷

[0693] DIAD = 偶氮二甲酸二异丙酯

[0694] DIEA 或 DIPEA = N,N-二异丙基乙胺

[0695] DMAP = 二甲氨基吡啶

[0696] DMF = 二甲基甲酰胺

[0697] DMSO = 二甲亚砜

[0698] ESI = 电喷雾电离

[0699] EA = 乙酸乙酯

[0700] g = 克

[0701] HCl = 盐酸

[0702] HPLC = 高效液相色谱/高效液相层析

[0703] hr = 小时

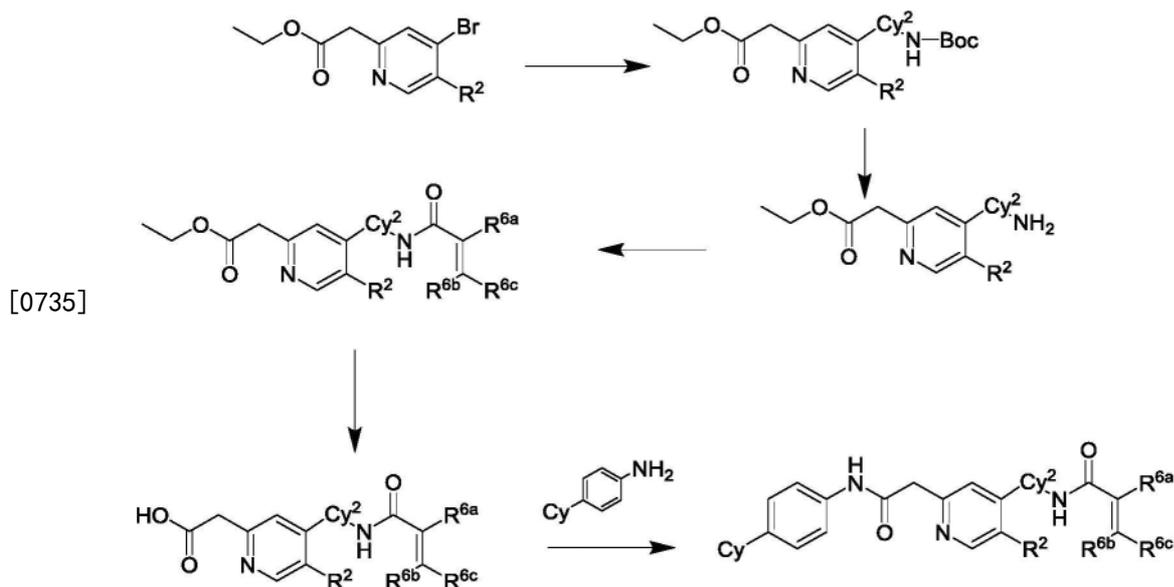
[0704] ^1H NMR = 质子核磁共振

[0705] IPA = 异丙醇

[0706] KOAc = 乙酸钾

[0707] LC-MS = 液相色谱质谱

- [0708] M=摩尔浓度
[0709] MeCN=乙腈
[0710] MeOH=甲醇
[0711] mg=毫克
[0712] min=分钟
[0713] ml=毫升
[0714] mM=毫摩尔浓度
[0715] mmol=毫摩尔
[0716] m.p.=熔点
[0717] MS=质谱
[0718] m/z=质荷比
[0719] N=法线
[0720] NIS=N-碘代琥珀酰亚胺
[0721] nM=纳摩尔浓度
[0722] nm=纳米
[0723] Pd(dppf)Cl₂=[1,1'-双(二苯膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
[0724] PE=石油醚
[0725] PyBOP=六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷
[0726] quant.=定量
[0727] RP=逆相
[0728] rt或r.t.=室温
[0729] Sat.=饱和
[0730] TEA=三乙胺
[0731] TFA=三氟乙酸
[0732] μL=微升
[0733] μM=微摩尔浓度
[0734] 一般合成方案

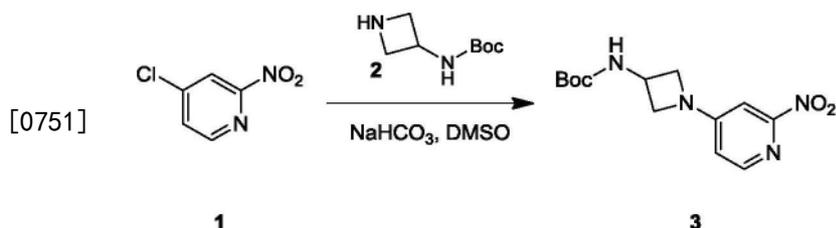


[0741] 将吗啉(3.12g, 35.7mmol, 3.15mL, 2当量)与中间体1A(5.00g, 17.8mmol, 1当量)的正丁醇(25.0mL)溶液于100℃下反应12h。溶液的颜色变成白色。TLC(二氯甲烷/甲醇=10/1, R_f=0.60)表明原料完全消耗。反应混合物用H₂O(200.0mL)稀释,然后用EtOAc(100.0mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(100.0mL)洗,经Na₂SO₄干燥,过滤,减压浓缩,得到残余物。所得化合物无需进一步纯化即可用于下一步骤。NMR显示得到中间体3A(5.08g, 15.3mmol, 86.0%收率)为白色固体。

[0742] 制备中间体5A的一般方法-



[0744] 将(4-氨基苯基)硼酸(2.49g, 18.1mmol, 1.5当量)、中间体3A(4.00g, 12.1mmol, 1当量)和K₂CO₃(10.0g, 72.7mmol, 6当量)的二氧六环(20.0mL)和H₂O(4.00mL)溶液用氩气脱

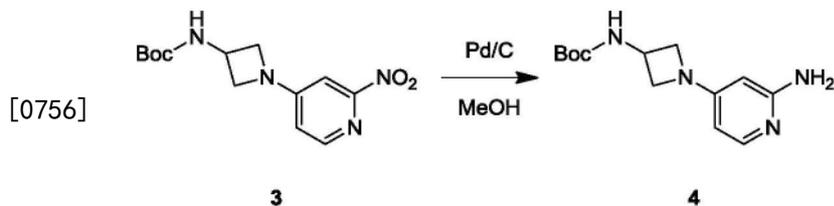


[0752] 将中间体1 (11.0g, 69.3mmol, 1当量)、中间体2 (21.7g, 104.0mmol, 1.5当量, HCl) 和NaHCO₃ (14.5g, 173.4mmol, 6.75mL, 2.5当量) 的DMSO (100.0mL) 溶液在70℃下搅拌16小时。TLC (石油醚/乙酸乙酯=1/1, R_f=0.24) 表明原料完全消耗。合并反应混合物, 然后用H₂O (50.0mL) 稀释并用EtOAc (20.0mL x 3) 萃取。合并的有机层用H₂O (50.0mL x 5) 和盐水 (20.0mL) 洗, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到残余物。残余物经柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=20/1至1/1) 纯化。得到中间体3 (15.0g, 50.9mmol, 73.4%收率) 为黄色固体。

[0753] ¹H NMR: MeOD Varian (美国瓦里安) _Y_ 400MHz

[0754] 8.07 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.19 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.66 (dd, J=2.2, 5.7Hz, 1H), 4.60 (br s, 1H), 4.37 (t, J=8.2Hz, 2H), 3.93 (dd, J=5.6, 8.5Hz, 2H), 1.45 (s, 9H)。

[0755] 制备中间体4的一般方法-

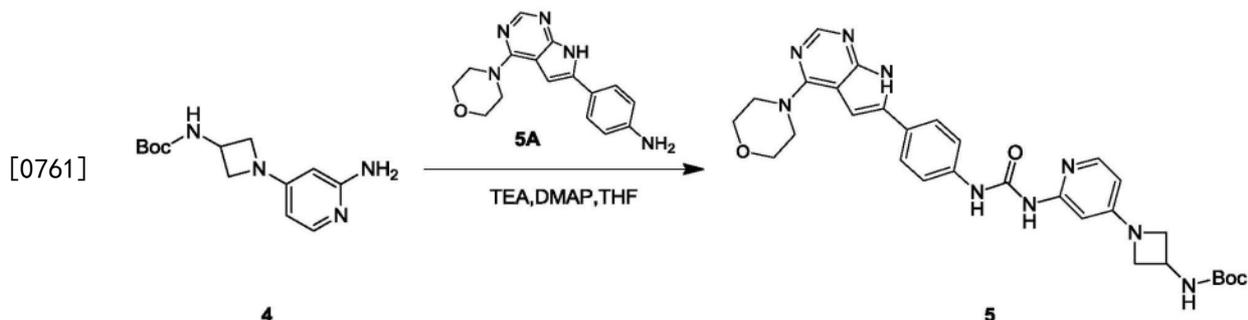


[0757] 在N₂下, 向中间3 (13.0g, 44.1mmol, 1当量) 的MeOH (80.0mL) 溶液中加入Pd/C (5.00g, 10%纯度)。悬浮液在真空下脱气并用H₂排气数次。将混合物在H₂ (50psi) 下于25℃下搅拌2小时。TLC (二氯甲烷/甲醇=10/1, R_f=0.24) 表明反应物1已完全消耗并形成新的斑点。过滤反应混合物, 滤液浓缩, 得到残余物。残余物用DCM/EtOAc=1/2 (100.0mL) 洗。得到中间体4 (8.00g, 30.2mmol, 68.5%收率) 为白色固体。

[0758] ¹H NMR: DMSO Varian_S_ 400MHz

[0759] 7.55 (d, J=5.7Hz, 2H), 5.65 (dd, J=1.8, 5.7Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.36 (d, J=1.5Hz, 1H), 4.34-4.45 (m, 1H), 4.02 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.53-3.60 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)。

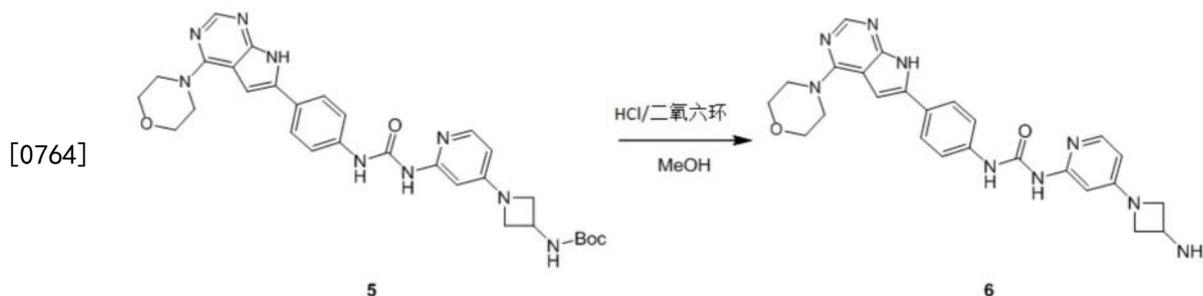
[0760] 制备中间体5的一般方法-



[0762] 在25℃下, 向中间5 (1.00g, 3.39mmol, 1当量) 的THF (30.0mL) 溶液中加入K₂CO₃ (1.40g, 10.1mmol, 3当量)。30分钟后, 将氯甲酸苯酯 (636.1mg, 4.06mmol, 508.9uL, 1.2当量) 加至反应中。然后将反应在25℃下搅拌2小时。然后将中间4 (894.9mg, 3.39mmol, 1当

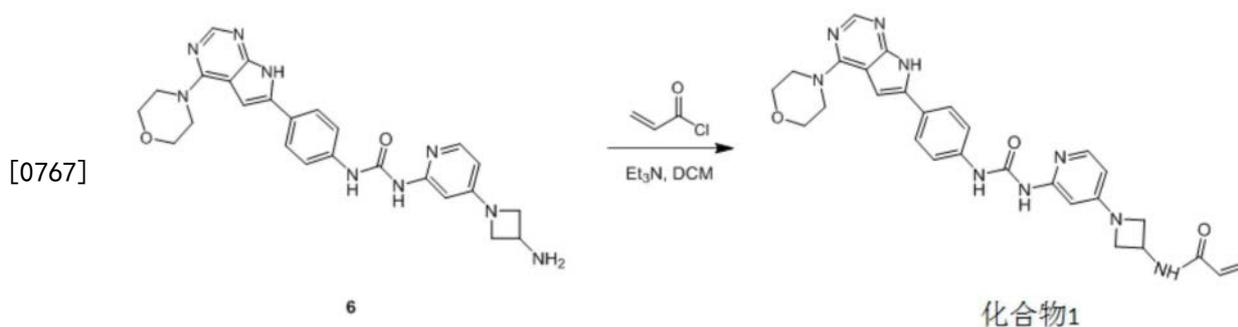
量)、TEA(1.71g,16.9mmol,2.36mL,5当量)和DMAP(206.8mg,1.69mmol,0.5当量)加入反应中。反应在50℃下搅拌12小时。LCMS显示反应未完成,但LCMS检测到所需中间体。浓缩反应,得到残余物。所得残余物经制备型HPLC(色谱柱:Phenomenex luna C18 250*50mm*10um;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:10%-40%,18分钟)纯化。得到中间体5(230.0mg,328.7umol,9.7%收率,TFA)为类白色固体。

[0763] 制备中间体6的一般方法-



[0765] 向中间体5(200.0mg,285.8umol,1当量,TFA)的MeOH(5.00mL)溶液中加入HCl/二氧六环(4M,10.0mL,139.9当量),然后将反应在25℃下搅拌2小时。LCMS显示反应完成并且通过LCMS检测到所需中间体。将反应液浓缩,得到未经纯化的残余物。得到中间体6(160.0mg,粗品,HCl)为棕色固体。

[0766] 制备化合物1的一般方法-



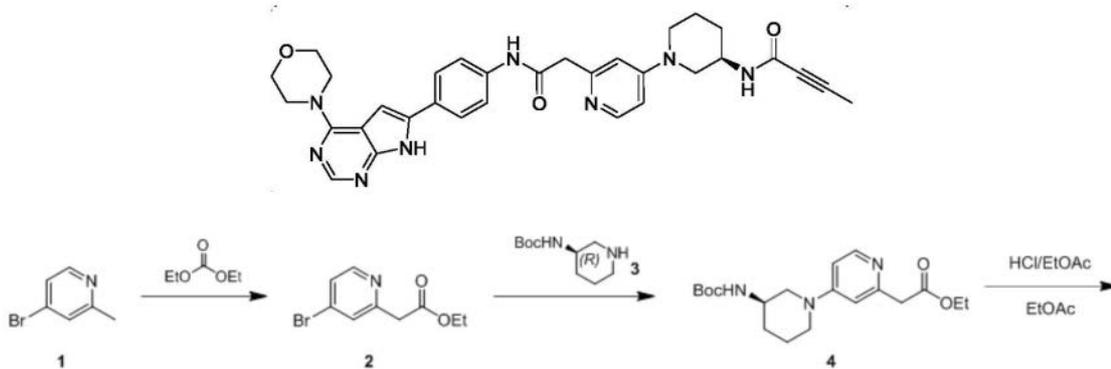
[0768] 将中间体6(140.0mg,288.3umol,1当量)、丙-2-烯酰氯(31.3mg,346.0umol,28.2uL,1.2当量)和TEA(87.5mg,865.0umol,120.4uL,3当量)的DCM(3.00mL)溶液在25℃下搅拌1小时。LCMS显示反应未完成,但LCMS检测到所需中间体。浓缩反应,得到残余物。所得残余物经制备型HPLC(色谱柱:Luna C18 100*30 5u;流动相:[水(0.2%FA)-ACN];B%:1%-22%,15分钟)纯化。得到中间体化合物1(17.0mg,30.4umol,10.5%收率,96.5%纯度)为类白色固体。

[0769] ¹H NMR:DMSO Varian_Y_400MHz

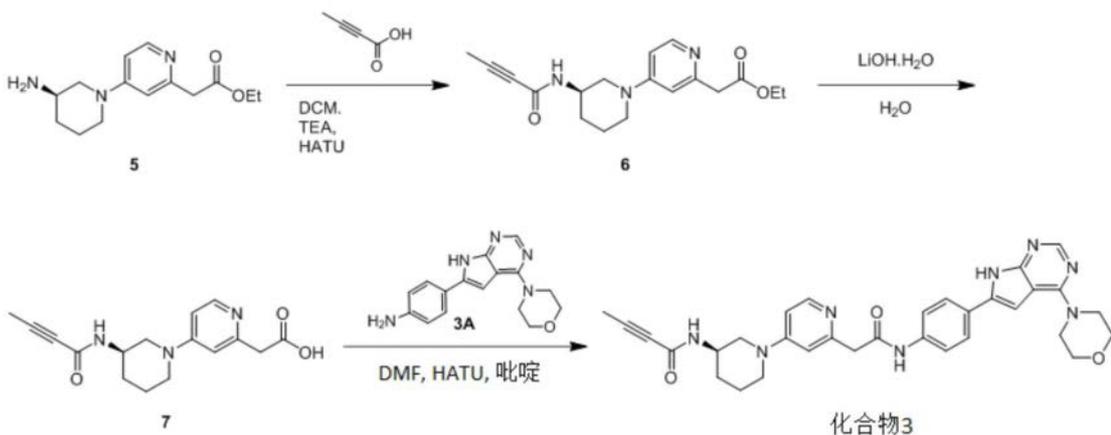
[0770] 12.17(s,1H),11.49-11.54(m,1H),11.35(s,1H),9.24(s,1H),8.83(br d,J=7.1Hz,1H),8.12-8.18(m,1H),7.92(d,J=5.7Hz,1H),7.85(d,J=8.6Hz,1H),7.83-7.88(m,1H),7.58(d,J=8.8Hz,2H),7.08(s,1H),6.28(br s,1H),6.13-6.19(m,2H),5.62-5.69(m,1H),4.71(br d,J=7.1Hz,1H),4.24(br s,2H),3.87(br d,J=4.9Hz,4H),3.75(br d,J=4.6Hz,6H)。

[0771] 实施例2

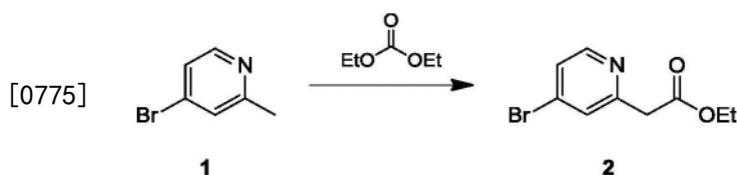
[0772] 化合物3的合成



[0773]

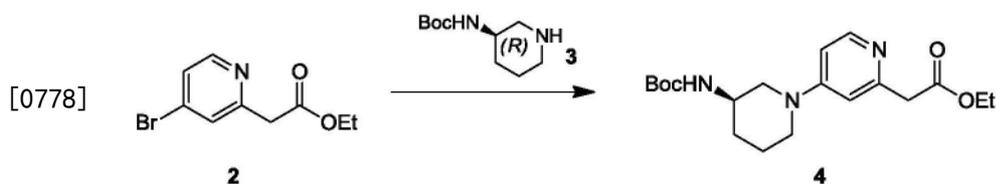


[0774] 制备中间体2的一般方法-



[0776] 将中间体1 (20.0g, 116.2mmol, 1当量)、碳酸二乙酯 (17.8g, 151.1mmol, 1.3当量)、LDA (2M, 145.3mL, 2.5当量) 的THF (100.0mL) 混合物脱气并用N₂吹扫3次, 然后将混合物在N₂气氛下在-70-25℃下搅拌4小时。TLC (石油醚/乙酸乙酯=3/1, R_f=0.68) 显示反应完成。将反应混合物在H₂O (100.0mL) 和EtOAc (250.0mL) 之间分配。分离有机相, 用盐水洗, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到残余物。残余物经硅胶色谱法纯化, 用石油醚/乙酸乙酯=3/1至0/1洗脱。得到中间体2 (18.0g, 73.7mmol, 收率63.4%) 为黄色液体。

[0777] 制备中间体4的一般方法-



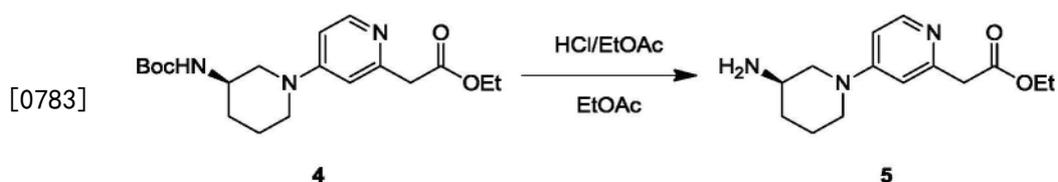
[0779] 将中间体2 (10.0g, 40.9mmol, 1当量)、中间体3 (8.21g, 40.9mmol, 1当量)、K₂CO₃ (5.66g, 40.9mmol, 1当量) 的DMF (50.0mL) 混合物脱气并用N₂吹扫3次, 然后将混合物在N₂气氛下于120℃下搅拌16h。TLC (石油醚/乙酸乙酯=0/1, R_f=0.79) 显示反应完成。将反应混合物在H₂O (100.0mL) 和EtOAc (500.0mL) 之间分配。分离有机相, 用盐水洗, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到残余物。所得残余物经硅胶色谱法纯化, 用石油醚/乙酸乙酯=0/1洗脱。

得到中间体4(10.0g, 27.5mmol, 67.1%收率)为棕色油状物。

[0780] ^1H NMR: CDCl_3 400MHz

[0781] 8.17(d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 6.66(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 6.59(dd, $J=2.3, 5.9\text{Hz}$, 1H), 4.70(br d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 4.16(q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.68(s, 2H), 3.41(br d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 3.08-3.20(m, 1H), 3.02(br dd, $J=7.5, 11.5\text{Hz}$, 1H), 2.11(br s, 1H), 1.91(br d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 1.71-1.80(m, 1H), 1.64(dtd, $J=4.2, 8.8, 13.2\text{Hz}$, 1H), 1.47-1.56(m, 2H), 1.43(br s, 9H), 1.21-1.27(m, 3H)。

[0782] 制备中间体5的一般方法-

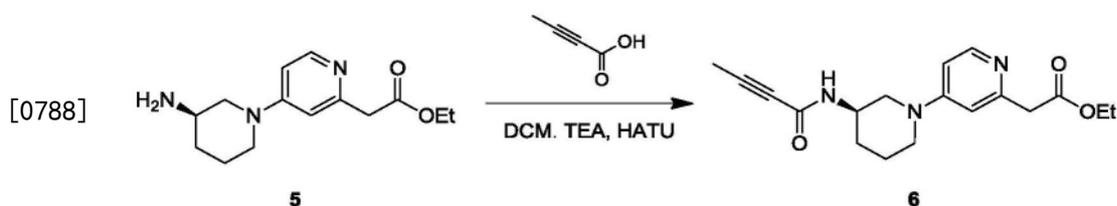


[0784] 向中间体4(5.00g, 13.7mmol, 1当量)的EtOAc(25mL)溶液中加入HCl/EtOAc(4M, 376.9uL)。将混合物在25℃下搅拌1小时。TLC(二氯甲烷/甲醇=10/1, $R_f=0.03$)显示反应完成。减压浓缩反应混合物以除去EtOAc。残余物用 H_2O (50.0mL)稀释,然后用EtOAc(50.0mL $\times 3$)萃取。合并的有机层用盐水洗,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,减压浓缩,得到未经纯化的残余物。得到中间体5(4.00g, 粗品)为棕色固体。 ^1H NMR: MeOD 400MHz

[0785] 8.18(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.27(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.20(dd, $J=3.0, 7.4\text{Hz}$, 1H), 4.27-4.34(m, 1H), 4.23(q, $J=$

[0786] 7.1Hz, 2H), 3.99(s, 2H), 3.42-3.50(m, 2H), 2.23(td, $J=4.1, 8.3\text{Hz}$, 1H), 1.94-1.99(m, 1H), 1.73-1.86(m, 2H), 1.29(t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.24(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H)。

[0787] 制备中间体6的一般方法-

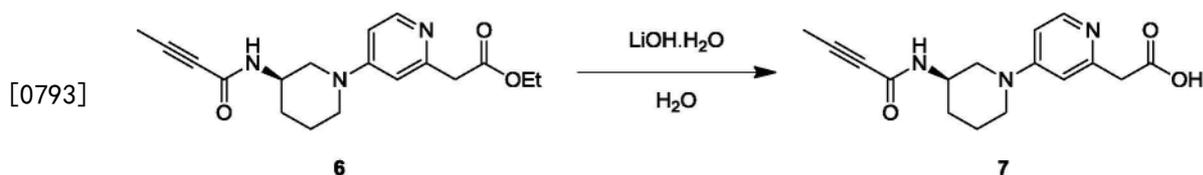


[0789] 向乙基中间体5(2.00g, 7.59mmol, 1当量)的DCM(14.0mL)溶液中加入TEA(1.54g, 15.19mmol, 2.11mL, 2当量)、丁-2-炔酸(638.5mg, 7.59mmol, 1当量)和HATU(3.00g, 7.90mmol, 1.04当量)。将混合物在25℃下搅拌4小时。TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1, $R_f=0.55$)显示反应完成。将反应混合物在 H_2O (10.0mL)和EtOAc(30.0mL)之间分配。分离有机相,用盐水洗,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,减压浓缩,得到未经纯化的残余物。得到中间体6(1.50g, 粗品)为棕色胶状物。

[0790] ^1H NMR: DMSO 400MHz

[0791] 8.74-8.69(m, 1H), 8.23(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.20(br s, 1H), 7.08(br d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 4.15(q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.93(s, 2H), 3.69-3.80(m, 1H), 3.33(br d, $J=9.3\text{Hz}$, 2H), 3.07-3.12(m, 2H), 1.95(s, 3H), 1.80-1.90(m, 2H), 1.46-1.64(m, 2H), 1.22(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[0792] 制备中间体7的一般方法-



[0794] 向中间体6 (0.50g, 1.52mmol, 1当量) 的THF (3.00mL) 溶液中加入LiOH·H₂O (191.1mg, 4.55mmol, 3当量) 的H₂O (3.00mL) 溶液。将混合物在25℃下搅拌3小时。TLC (二氯甲烷/甲醇=10/1, R_f=0) 显示反应完成。将反应混合物在EtOAc (30.0mL) 和H₂O (10.0mL) 之间分配。分离有机相, 用盐水洗, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到未经纯化的残余物。得到中间体7 (0.50g, 粗品) 为棕色胶状物。

[0795] 制备化合物3的一般方法-

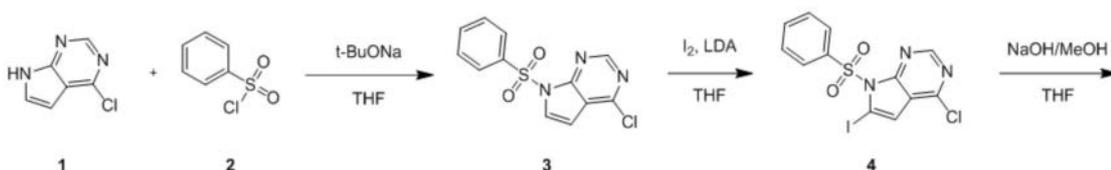


[0797] 向中间体7 (0.40g, 1.33mmol, 1当量) 的DMF (10.0mL) 溶液中加入中间体3A (392.0mg, 1.33mmol, 1当量)、HATU (757.0mg, 1.99mmol, 1.5当量) 和吡啶 (524.9mg, 6.64mmol, 5.35.7uL, 5当量)。将混合物在25℃下搅拌10小时。LCMS显示反应完成。将混合物倒入H₂O (30.0mL) 中, 然后过滤, 将滤饼真空浓缩。残余物经制备型HPLC (色谱柱: Phenomenex Luna C18 200*40mm*10um; 流动相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 10% - 30%, 10分钟) 纯化。得到化合物3 (106.0mg, 179.8umol, 13.5% 收率, 98.2% 纯度) 为黄色固体。

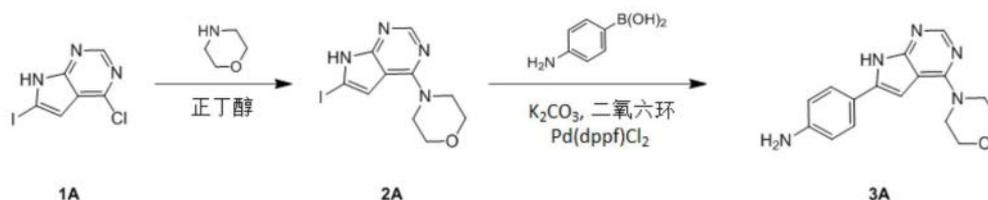
[0798] ¹H NMR: DMSO 400MHz

[0799] 13.56 (br d, J=3.7Hz, 1H), 12.89 (br s, 1H), 10.75 (br s, 1H), 8.73 (d, J=7.1Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21-8.27 (m, 1H), 7.91 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.71 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.33 (br s, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.09 (br s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.94-3.99 (m, 6H), 3.78-3.83 (m, 5H), 3.72-3.77 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.87 (br s, 2H), 1.51-1.63 (m, 2H)。

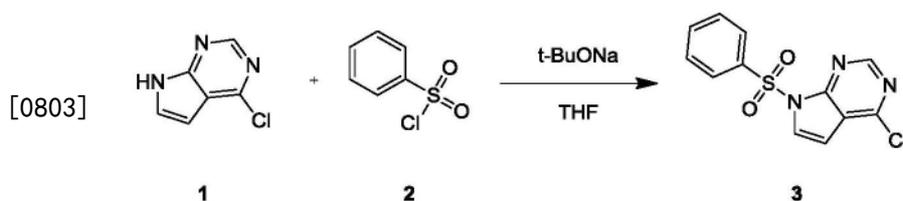
[0800] 制备中间体3A的一般方法



[0801]



[0802] 制备中间体3的一般方法-

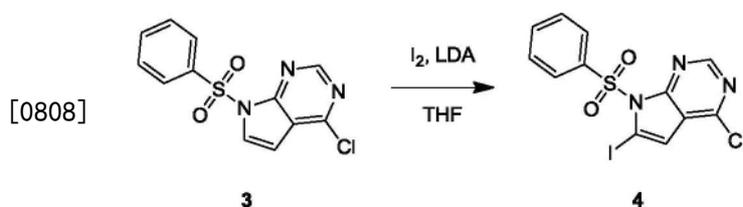


[0804] 在10℃下,向中间体1(50.0g,325.5mmol,1当量)、2-甲基丙-2-油酸钠(32.8g,341.8mmol,1.05当量)的THF(350.0mL)溶液中滴加中间体2(62.6g,354.8mmol,45.4mL,1.09当量)。将混合物在25℃下搅拌2小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=1/1, $R_f=0.59$)显示反应完成。向反应混合物中加入H₂O(100.0mL),过滤,滤饼用MeOH(50.0mL x 3)洗,真空浓缩。残余物不经纯化即可用于下一步骤。得到中间体3(80.0g,272.3mmol,83.6%收率)为白色固体。

[0805] ¹H NMR:DMSO 400MHz

[0806] 8.79-8.85(m,1H),8.11-8.20(m,3H),7.74-7.81(m,1H),7.64-7.72(m,2H),6.97(d,J=4.0Hz,1H)。

[0807] 制备中间体4的一般方法-

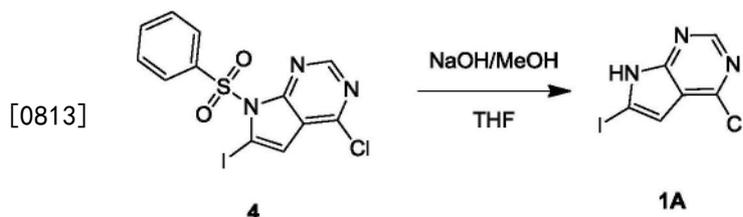


[0809] 在-78℃下,向中间体3(50.0g,170.2mmol,1当量)的THF(300.0mL)溶液中滴加LDA(2M,127.6mL,1.5当量)。然后将混合物在-78℃搅拌1小时。然后将I₂(56.1g,221.2mmol,44.5mL,1.3当量)的THF(100.0mL)溶液加至混合物中。将混合物在-78℃下搅拌1小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=1/1, $R_f=0.71$)显示反应完成。将HCl(1M,200.0mL)加至混合物中。然后真空浓缩混合物以除去THF。残余物用H₂O(100.0mL)稀释,然后用EtOAc(300.0mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(500.0mL)洗,经Na₂SO₄干燥,真空浓缩。在25℃下,将粗产物与MeCN(200.0mL)一起研磨2小时。得到中间体4(50.0g,119.1mmol,70.0%收率)为类白色固。

[0810] ¹H NMR:DMSO 400MHz

[0811] 8.75-8.79(m,1H),8.08-8.14(m,2H),7.75-7.82(m,1H),7.65-7.73(m,2H),7.38(s,1H)。

[0812] 制备中间体1A的一般方法-



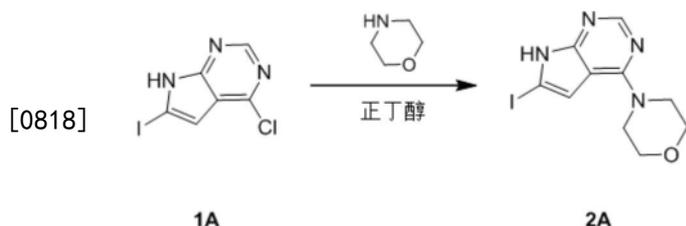
[0814] 向中间体4(70.0g,166.8mmol,1当量)的THF(400.0mL)溶液中加入NaOH/MeOH(5M,237.8mL,7.13当量)。然后将混合物在25℃下搅拌1小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=0/1, $R_f=0.62$)显示反应完成。减压浓缩反应混合物以除去THF和MeOH。残余物用NH₄Cl(水溶液,500.0mL)稀释,过滤,滤饼减压浓缩,得到残余物。在25℃下,将粗产物与MeCN(50.0mL)一起

研磨2小时。得到中间体1A(40.0g,143.1mmol,85.8%收率)为棕色固体。

[0815] ^1H NMR:DMSO 400MHz

[0816] 13.14(br s,1H),8.47-8.59(m,1H),6.89(s,1H)。

[0817] 制备中间体2A的一般方法-

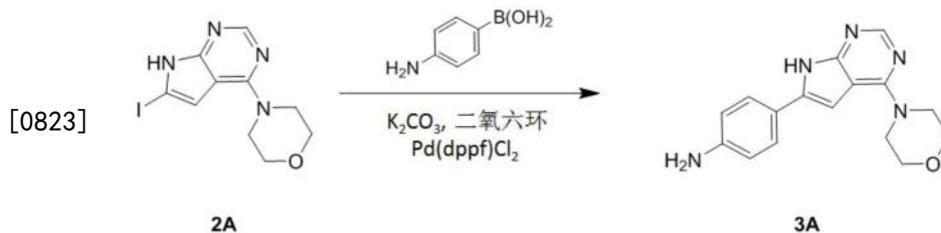


[0819] 将中间体1A(40.0g,143.1mmol,1当量)、吗啉(24.9g,286.2mmol,25.1mL,2当量)的正丁醇(200.0mL)混合物脱气并用 N_2 吹扫3次,然后将混合物在 N_2 气氛下于100℃搅拌12小时。TLC(二氯甲烷/甲醇=10/1, $R_f=0.62$)显示反应完成。过滤反应混合物,滤饼浓缩。粗产物不经纯化即可用于下一步骤。得到中间体2A(40.0g,121.1mmol,84.6%收率)为棕色固体。

[0820] ^1H NMR:DMSO 400MHz

[0821] 12.27(br s,1H),8.08(s,1H),6.88(s,1H),3.77-3.82(m,4H),3.67-3.72(m,4H)。

[0822] 制备中间体3A的一般方法-



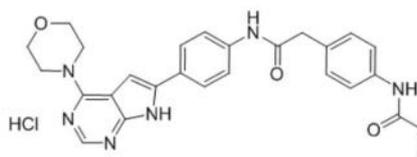
[0824] 将中间体2A(20.0g,60.5mmol,1当量)、(4-氨基苯基)硼酸(15.7g,90.8mmol,1.5当量,HCl)、 K_2CO_3 (50.2g,363.5mmol,6当量)的二氧六环(100.0mL)和 H_2O (25.0mL)溶液在25℃下搅拌0.5小时。然后加入Pd(dppf) Cl_2 (4.43g,6.06mmol,0.1当量)。将混合物在100℃下搅拌12小时。TLC(二氯甲烷/甲醇=10/1, $R_f=0.47$)显示反应完成。减压浓缩反应混合物以除去二氧六环。残余物用 H_2O (150.0mL)稀释,然后用EtOAc(300.0mL×5)萃取。合并的有机层用盐水(300.0mL)洗,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,减压浓缩,得到残余物。粗产物在25℃下用MeOH(60.0mL)研磨2小时。得到中间体3A(8.50g,28.7mmol,47.5%收率)为棕色固体。

[0825] ^1H NMR:DMSO 400MHz

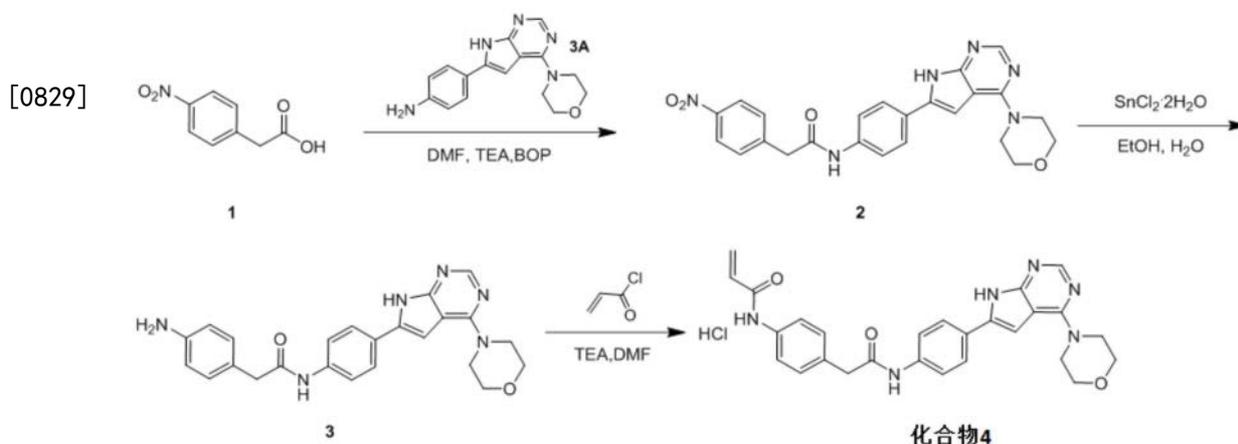
[0826] 11.92(br s,1H),8.12(s,1H),7.57(br d, $J=8.4\text{Hz}$,3H),6.83(s,1H),6.59(br d, $J=8.4\text{Hz}$,2H),5.32(s,2H),3.83(br d, $J=4.6\text{Hz}$,4H),3.74(br d, $J=4.6\text{Hz}$,4H)。

[0827] 实施例3

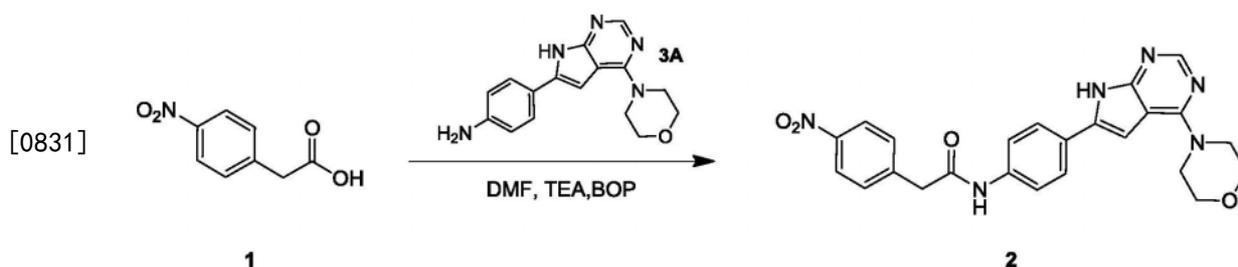
[0828] 化合物4的合成



化合物4



[0830] 制备中间体2的一般方法-

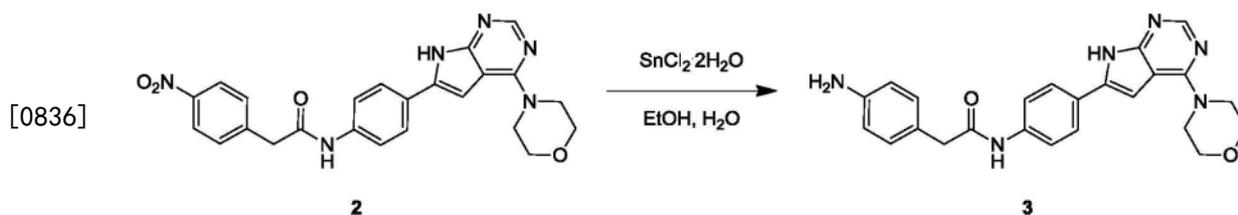


[0832] 向中间体3A(1.50g, 5.08mmol, 1当量)、中间体1(920.0mg, 5.08mmol, 1当量)、BOP(2.25g, 5.08mmol, 1当量)的DMF(10.0mL)溶液中加入TEA(3.60g, 35.5mmol, 4.95mL, 7当量)。将混合物在25℃下搅拌12小时。LCMS显示反应完成。将混合物倒入 H_2O (30.0mL)中, 过滤, 滤饼真空浓缩。粗产物不经纯化即可用于下一步骤。得到中间体2(2.80g, 粗品)为黄色固体。

[0833] ^1H NMR: DMSO 400MHz

[0834] 12.17 (br s, 1H), 10.39 (br s, 1H), 8.12-8.26 (m, 3H), 7.86 (br d, $J=7.94\text{Hz}$, 2H), 7.64 (br t, $J=9.70\text{Hz}$, 4H), 7.10 (br s, 1H), 3.86 (br s, 6H), 3.74 (br s, 4H)。

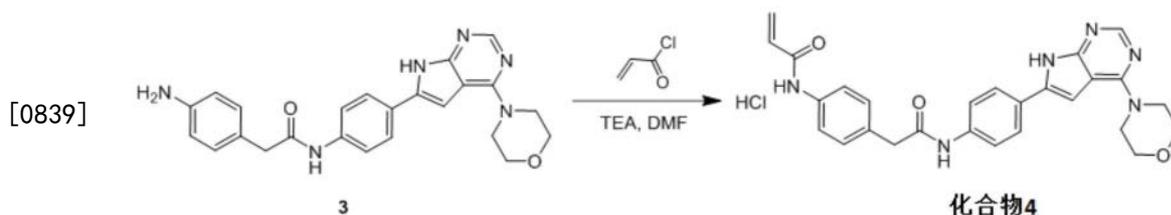
[0835] 制备中间体3的一般方法-



[0837] 向 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2.95g, 13.0mmol, 6当量)的HCl(1.2M, 10.0mL, 5.5当量)溶液中加入中间体2(1.00g, 2.18mmol, 1当量)和EtOH(3mL), 将混合物在60℃下搅拌24小时。LCMS显示反应完成。减压浓缩反应混合物以除去EtOH。残余物用 H_2O (20.0mL)稀释, 然后加入 NaHCO_3 水

溶液调节pH=8。然后将混合物过滤,滤饼真空浓缩。粗产物不经纯化即可用于下一步骤。得到中间体3(0.52g,1.21mmol,55.6%收率)为黄色固体。

[0838] 制备中间体4的一般方法-



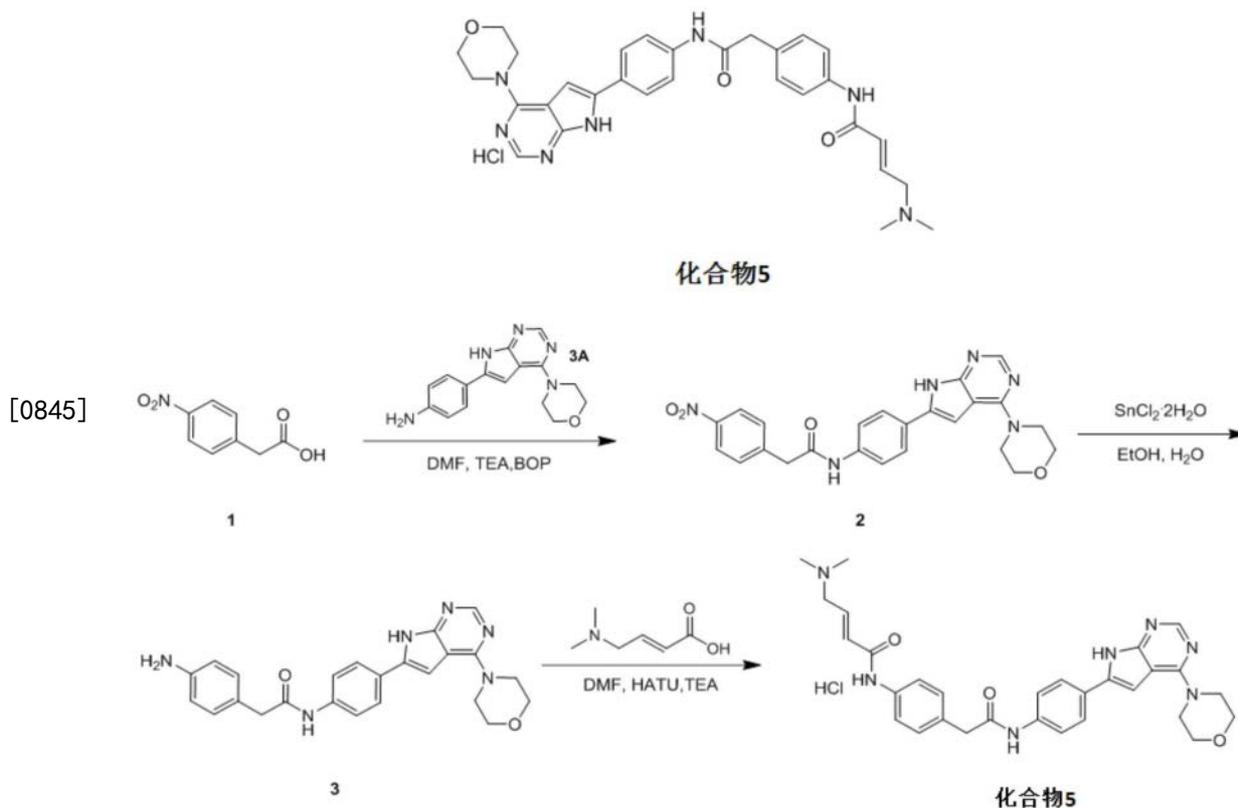
[0840] 向中间体3(0.50g,1.17mmol,1当量)的DMF(10.0mL)溶液中加入TEA(236.1mg,2.33mmol,324.8uL,2当量)和丙-2-烯酰氯(105.6mg,1.17mmol,95.1uL,1当量)。然后将混合物在20℃下搅拌12小时。LCMS显示反应完成。将混合物倒入H₂O(30.0mL)中,过滤,滤饼真空浓缩。粗产物经反相HPLC(色谱柱:Luna C18 100*30 5u;流动相:[水(0.04% HCl)-ACN];B%:10%-32%,11min)纯化。得到化合物4(53.0mg,101.7umol,8.72%收率,99.6%纯度,HCl)为黄色固体。

[0841] ¹H NMR:DMSO 400MHz

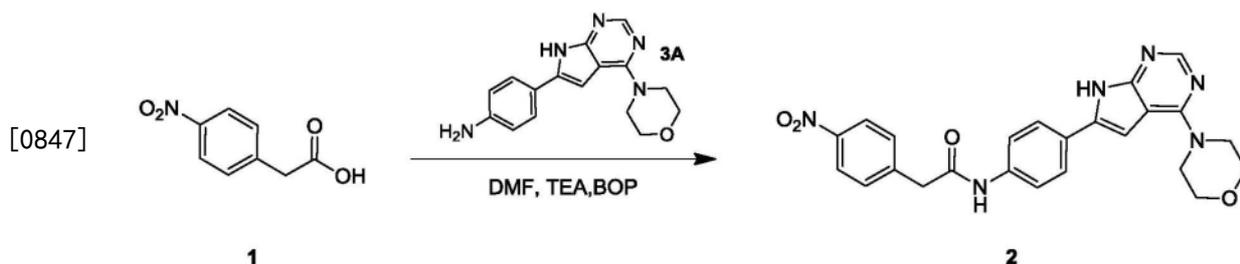
[0842] 13.06 (br s, 1H), 10.42 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.60Hz, 2H), 7.72 (d, J=8.82Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.60Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (d, J=8.38Hz, 2H), 6.45 (dd, J=16.98, 10.14Hz, 1H), 6.24 (dd, J=16.98, 1.76Hz, 1H), 5.74 (dd, J=10.03, 1.87Hz, 1H), 3.99 (br t, J=4.41Hz, 4H), 3.81 (br t, J=4.41Hz, 4H), 3.63 (s, 2H)。

[0843] 实施例4

[0844] 化合物5的合成



[0846] 制备中间体2的一般方法-

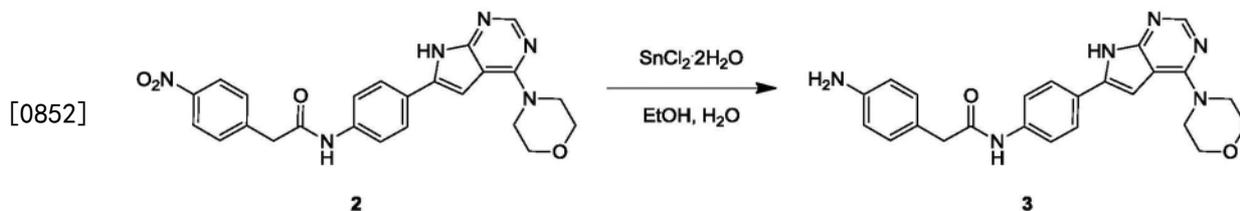


[0848] 向中间体3A(1.50g, 5.08mmol, 1当量)、中间体1(920.0mg, 5.08mmol, 1当量)、BOP(2.25g, 5.08mmol, 1当量)的DMF(10.0mL)溶液中加入TEA(3.60g, 35.5mmol, 4.95mL, 7当量)。混合物在25℃下搅拌12小时。LCMS显示反应完成。将混合物倒入H₂O(30.0mL)中, 过滤, 滤饼真空浓缩。粗产物不经纯化即可用于下一步骤。得到中间体2(2.80g, 粗品)为黄色固体。

[0849] ¹H NMR:DMSO 400MHz

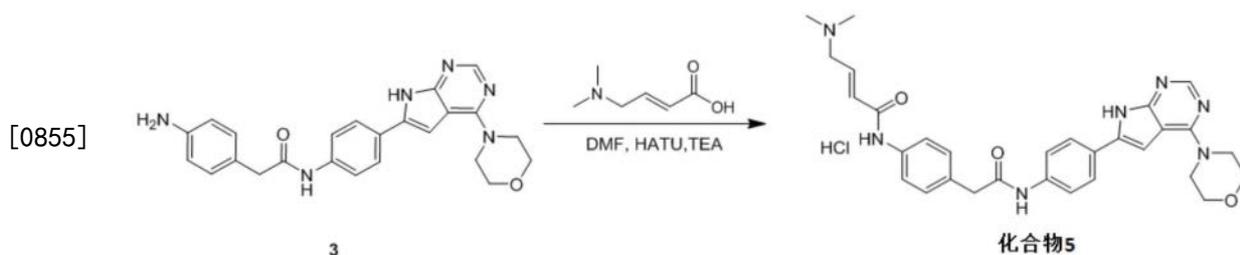
[0850] 12.17(br s, 1H), 10.39(br s, 1H), 8.12-8.26(m, 3H), 7.86(br d, J=7.94Hz, 2H), 7.64(br t, J=9.70Hz, 4H), 7.10(br s, 1H), 3.86(br s, 6H), 3.74(br s, 4H)。

[0851] 制备中间体3的一般方法-



[0853] 向SnCl₂·2H₂O(2.95g, 13.0mmol, 6当量)的HCl(1.2M, 10.0mL, 5.5当量)溶液中加入中间体2(1.00g, 2.18mmol, 1当量)和EtOH(3.00mL), 将混合物在60℃下搅拌24小时。LCMS显示反应完成。减压浓缩反应混合物以除去EtOH。残余物用H₂O(20.0mL)稀释, 加入NaHCO₃水溶液调节pH=8。然后将混合物过滤, 滤饼真空浓缩。粗产物不经纯化即可用于下一步骤。得到中间体3(0.52g, 1.21mmol, 55.6%收率)为黄色固体。

[0854] 制备化合物5的一般方法-



[0856] 向中间体3(0.20g, 466.7umol, 1当量)、(E)-4-(二甲氨基)丁-2-烯酸(77.3mg, 466.7umol, 1当量, HCl)、TEA(330.6mg, 3.27mmol, 454.7uL, 7当量)的DMF(10.0mL)溶液中加入HATU(266.2mg, 700.1umol, 1.5当量)。将混合物在25℃下搅拌12小时。LCMS显示反应完成。将混合物倒入H₂O(30.0mL)中, 然后过滤, 滤饼真空浓缩。粗品经反相HPLC(色谱柱:Luna C18 100*30 5u; 流动相:[水(0.04% HCl)-ACN]; B%: 1%-25%, 11min)纯化。得到化合物5(31.0mg, 53.1umol, 11.4%收率, 98.8%纯度, HCl)为黄色固体。

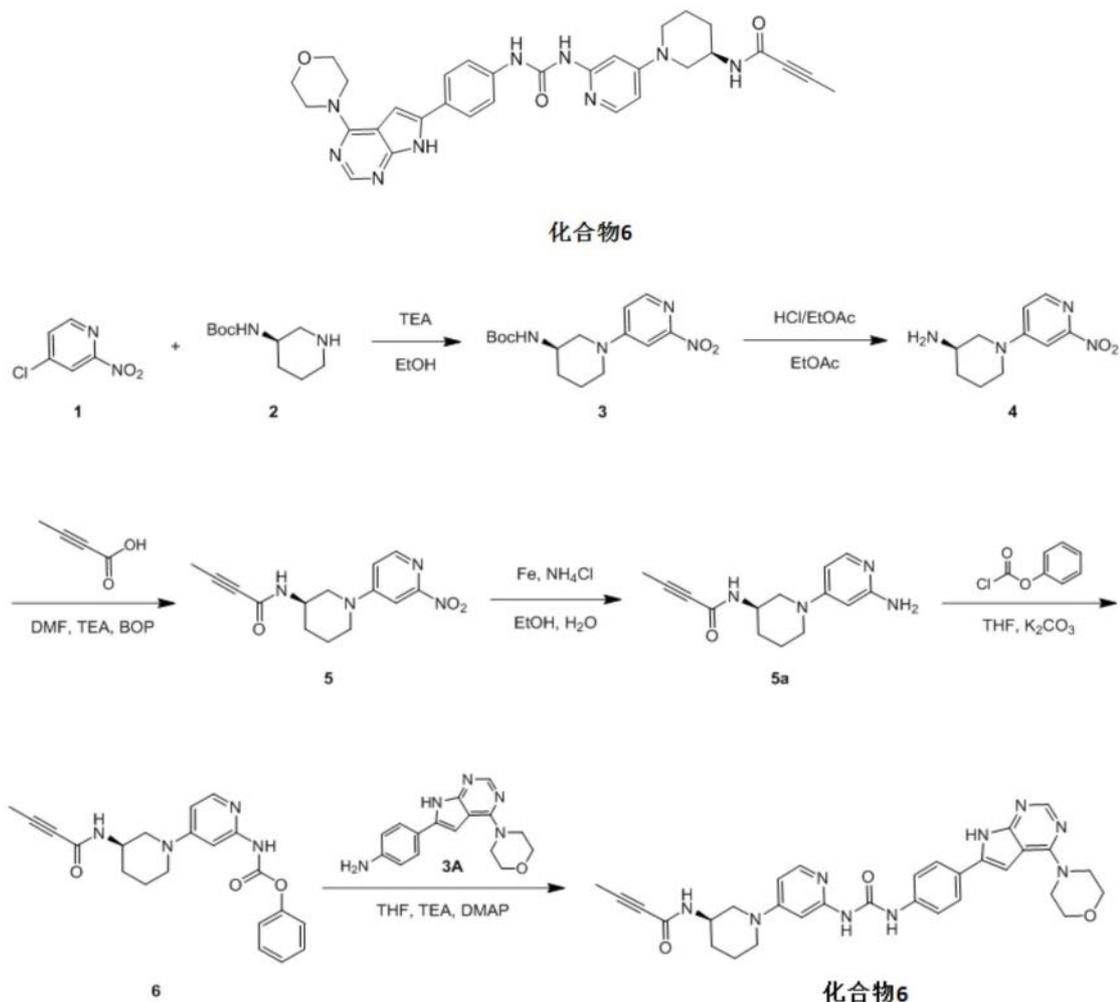
[0857] ¹H NMR:DMSO 400MHz

[0858] 13.22(br s, 1H), 10.80(br s, 1H), 10.51(d, J=19.85Hz, 2H), 8.36(s, 1H), 7.90

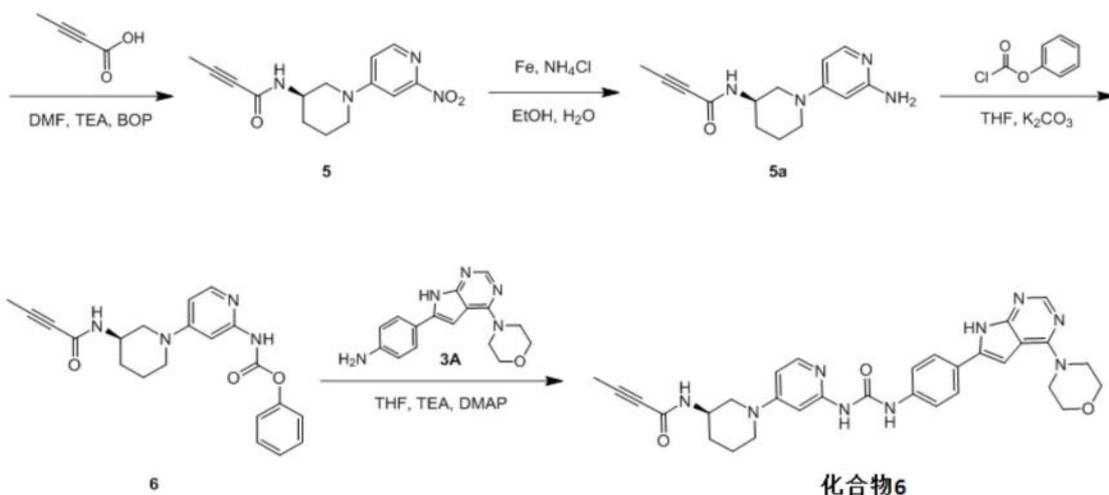
(d, J=8.60Hz, 2H), 7.74(d, J=8.60Hz, 2H), 7.65(d, J=8.60Hz, 2H), 7.42(s, 1H), 7.31(d, J=8.60Hz, 2H), 6.73-6.85(m, 1H), 6.50(d, J=15.21Hz, 1H), 3.99-4.04(m, 4H), 3.89-3.94(m, 2H), 3.79-3.85(m, 5H), 3.65(br s, 1H), 2.75(d, J=4.63Hz, 6H)。

[0859] 实施例5

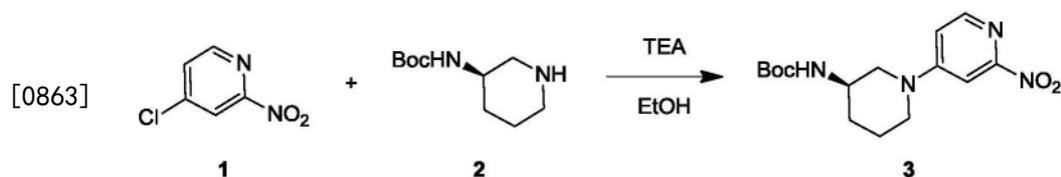
[0860] 化合物6的合成



[0861]



[0862] 制备中间体3的一般方法-

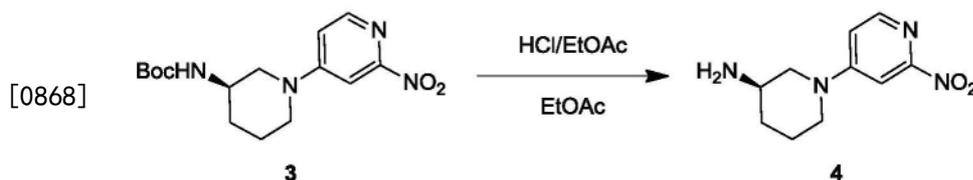


[0864] 向中间体1 (5.00g, 31.5mmol, 1当量)、中间体2 (12.6g, 63.0mmol, 2当量)的EtOH (30.0mL)溶液中加入TEA (6.38g, 63.0mmol, 8.78mL, 2当量)。混合物在75℃下搅拌8小时。TLC (石油醚/乙酸乙酯=3/1, $R_f=0.22$)显示反应完成。减压浓缩反应混合物以除去EtOH。残余物用H₂O (30.0mL)稀释,然后用EtOAc (30.0mL×3)萃取。合并的有机层用盐水 (50.0mL)洗,经Na₂SO₄干燥,过滤,减压浓缩,得到残余物。残余物经柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=50/1至0/1)纯化。得到中间体3 (8.00g, 24.8mmol, 78.6%收率)为黄色固体。

[0865] ¹H NMR:CDCl₃ 400MHz

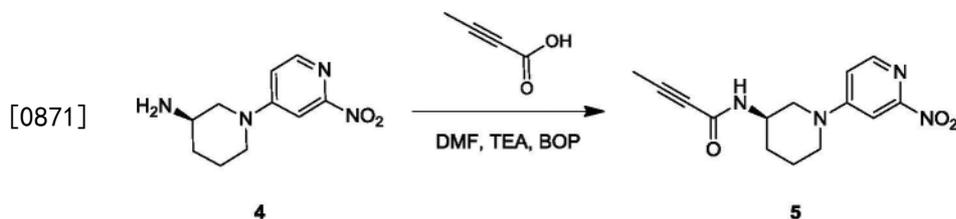
[0866] 8.20 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.58 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.94 (br d, J=3.5Hz, 1H), 4.57 (br s, 1H), 3.86 (br d, J=12.3Hz, 1H), 3.57-3.74 (m, 2H), 3.14-3.33 (m, 2H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.77-1.90 (m, 1H), 1.64-1.71 (m, 1H), 1.52-1.61 (m, 1H), 1.44 (br s, 9H)。

[0867] 制备中间体4的一般方法-



[0869] 向中间体3 (7.00g, 21.71mmol, 1当量) 的EtOAc (25.0mL) 溶液中加入HCl/EtOAc (4M, 70.0mL, 12.8当量)。混合物在25℃下搅拌3小时。TLC (石油醚/乙酸乙酯=3/1, $R_f=0.02$) 显示反应完成。过滤反应混合物, 滤饼真空浓缩。残余物不经纯化即可用于下一步骤。得到中间体4 (4.00g, 15.4mmol, 71.2%收率, HCl) 为黄色固体。

[0870] 制备中间体5的一般方法-

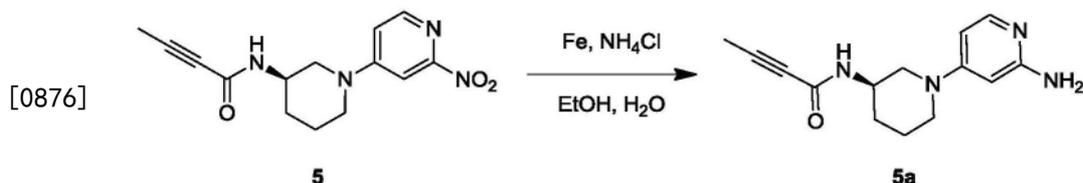


[0872] 向中间体4 (4.00g, 15.4mmol, 1当量, HCl)、丁-2-炔酸 (1.30g, 15.4mmol, 1当量) 和 BOP (6.84g, 15.4mmol, 1当量) 的DMF (20.0mL) 溶液中加入TEA (9.39g, 92.7mmol, 12.9mL, 6当量)。将混合物在25℃下搅拌4小时。TLC (石油醚/乙酸乙酯=0/1, $R_f=0.43$) 显示反应完成。将反应混合物倒入水 (100.0mL) 中, 然后用EtOAc (60.0mL × 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (50.0mL × 3) 洗, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到残余物。所得残余物经柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=50/1至1/1) 纯化。得到中间体5 (3.50g, 12.1mmol, 78.5%收率) 为黄色固体。

[0873] ^1H NMR: DMSO 400MHz

[0874] 8.63 (br d, J=7.1Hz, 1H), 8.14 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.56 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.16 (dd, J=2.6, 6.0Hz, 1H), 3.78-3.91 (m, 2H), 3.61-3.76 (m, 1H), 3.10-3.30 (m, 1H), 3.02 (dd, J=9.2, 13.0Hz, 1H), 1.93-1.99 (m, 3H), 1.72-1.91 (m, 2H), 1.43-1.60 (m, 2H)。

[0875] 制备中间体5a的一般方法-

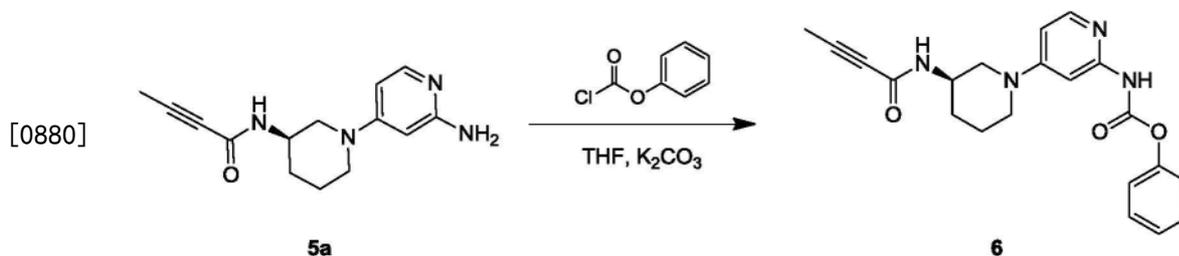


[0877] 向中间体5 (3.00g, 10.4mmol, 1当量) 的EtOH (10.0mL) 和 H_2O (10.0mL) 溶液中加入Fe (2.91g, 52.0mmol, 5当量) 和 NH_4Cl (2.78g, 52.0mmol, 5当量)。将混合物在80℃下搅拌10小时。TLC (石油醚/乙酸乙酯=0/1, $R_f=0.05$) 显示反应完成。过滤反应混合物, 滤液浓缩。将残余物碱化至pH=8, 用EtOAc (100.0mL × 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (50.0mL) 洗, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到残余物。粗产物不经纯化即可用于下一步骤。得到中间体

5a (2.00g, 7.74mmol, 74.4% 收率) 为棕色固体。¹H NMR: DMSO 400MHz

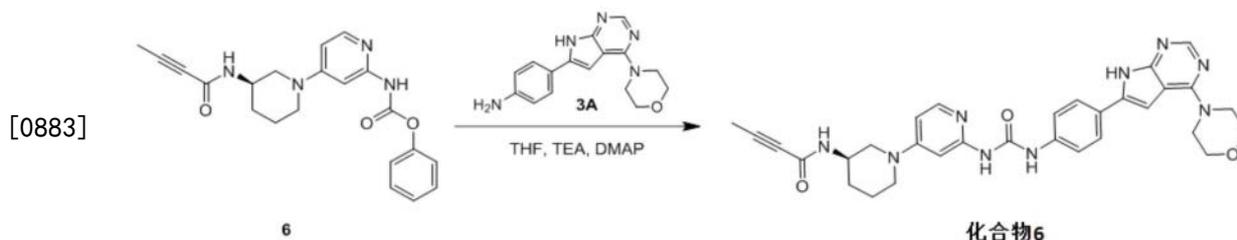
[0878] 8.54 (br d, J=7.2Hz, 1H), 7.53-7.59 (m, 1H), 6.06-6.13 (m, 1H), 5.82 (d, J=2.2Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.67-3.53 (m, 3H), 2.72-2.81 (m, 1H), 2.68-2.59 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.77-1.84 (m, 1H), 1.67-1.75 (m, 1H), 1.39-1.51 (m, 2H)。

[0879] 制备中间体6的一般方法-



[0881] 向中间体5a (0.20g, 677.1umol, 1当量)、K₂CO₃ (280.7mg, 2.03mmol, 3当量) 的THF (5.00mL) 溶液中加入氯甲酸苯酯 (106.0mg, 677.1umol, 84.8uL, 1当量), 然后将混合物在25℃下搅拌2小时。LCMS显示反应完成。反应混合物在溶剂THF中不经后处理即可用于下一步骤。得到在棕色溶剂THF中的中间体6 (281.0mg, 粗品), 用于下一步骤。

[0882] 制备化合物6的一般方法-



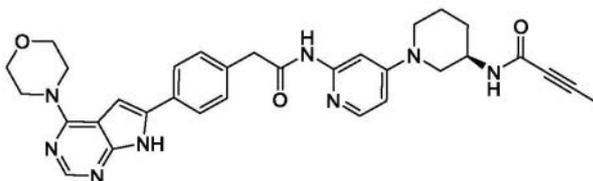
[0884] 向中间体6 (0.28g, 673.9umol, 1当量)、中间体3A (156.6mg, 606.5umol, 0.9当量)、DMAP (8.23mg, 67.4umol, 0.1当量) 的THF (1.00mL) 溶液中加入TEA (409.2mg, 4.04mmol, 562.8uL, 6当量)。将混合物在70℃下搅拌10小时。LCMS显示反应完成。过滤反应混合物, 滤液浓缩, 得到残余物。残余物经制备型HPLC (色谱柱: Luna C18 100*30 5u; 流动相: [水 (0.04% HCl) - ACN]; B%: 10% - 30%, 11分钟) 纯化。得到化合物6 (40.0mg, 64.9umol, 9.63% 收率, HCl, 95.9% 纯度) 为类白色固体。

[0885] ¹H NMR: DMSO 400MHz

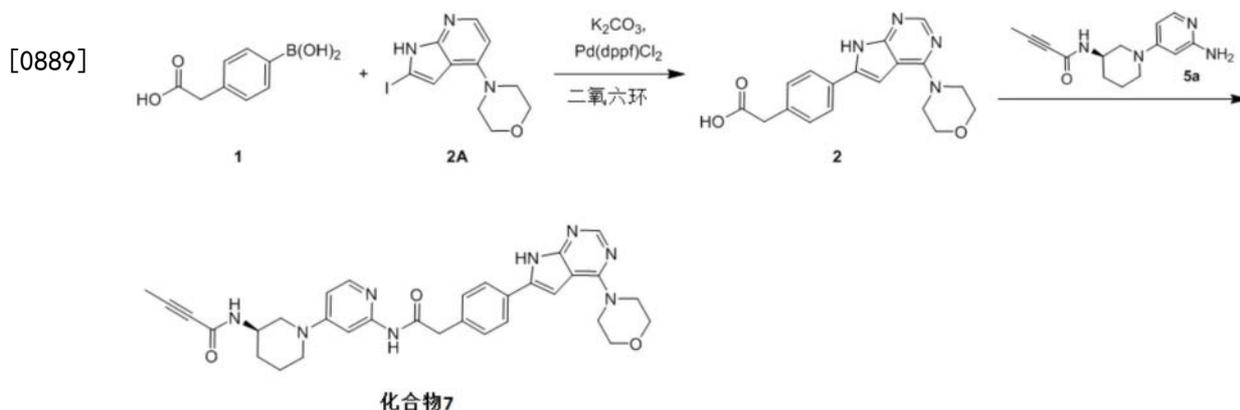
[0886] 13.32 (br s, 1H), 11.21 (br s, 1H), 10.33 (br s, 1H), 8.70 (br d, J=7.3Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.93 (br d, J=8.4Hz, 2H), 7.84 (br d, J=7.5Hz, 1H), 7.56 (br d, J=8.4Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.86 (br s, 1H), 6.50 (br s, 1H), 4.02 (br s, 4H), 3.80 (br s, 4H), 3.74-3.76 (m, 3H), 3.13-3.31 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.83 (br s, 2H), 1.46-1.62 (m, 2H)。

[0887] 实施例6

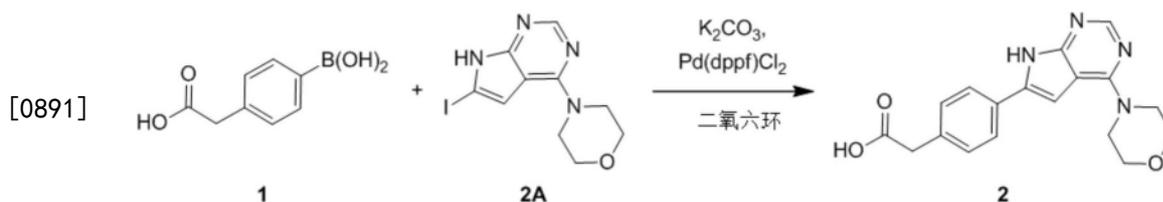
[0888] 化合物7的合成



化合物7



[0890] 制备中间体2的一般方法-

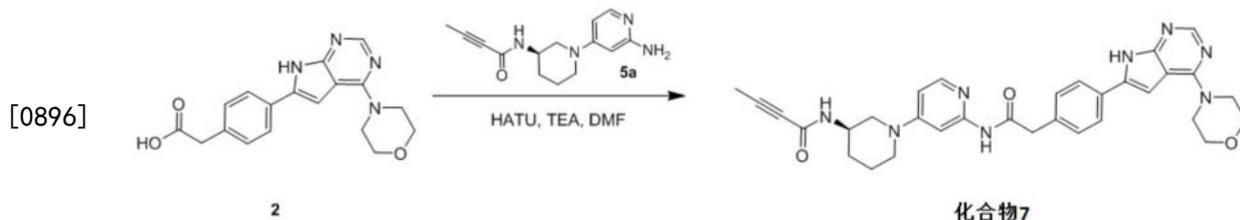


[0892] 向中间体2A(2.00g,6.06mmol,1当量)、中间体1(1.64g,9.09mmol,1.5当量)、 K_2CO_3 (5.02g,36.3mmol,6当量)的二氧六环(12.0mL)和 H_2O (3.00mL)溶液中加入 Pd(dppf)Cl_2 (443.2mg,605.8 μmol ,0.1当量)。混合物在 100°C 下搅拌12小时。TLC(二氯甲烷/甲醇=10/1, $R_f=0.05$)显示反应完成。真空浓缩反应混合物。残余物用 H_2O (20.0mL)稀释,用EtOAc(30.0mL \times 3)萃取。水相用HCl(0.50M,20.0mL)酸化。过滤沉淀,真空浓缩。残余物不经纯化即可用于下一步骤。得到中间体2(1.10g,3.25mmol,53.6%收率)为棕色固体。

[0893] $^1\text{H NMR}$:DMSO 400MHz

[0894] 12.98(br s,1H),8.34(s,1H),7.90(br d, $J=7.5\text{Hz}$,2H),7.33-7.45(m,3H),3.99(br s,4H),3.82(br s,4H),3.63(br s,2H)。

[0895] 制备化合物7的一般方法-



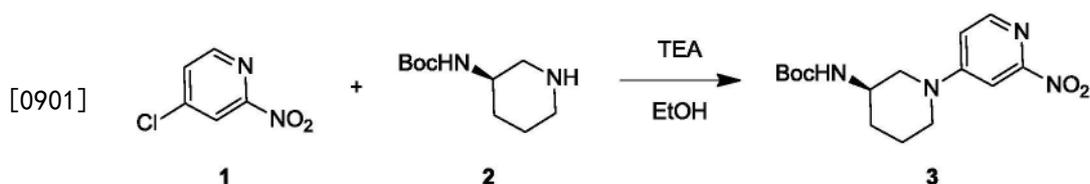
[0897] 向中间体2(0.20g,591.0 μmol ,1当量)、中间体5a(158.8mg,614.7 μmol ,1.04当量)、TEA(119.6mg,1.18mmol,164.5 μL ,2当量)的DMF(5.00mL)溶液中加入HATU(233.7mg,614.7 μmol ,1.04当量)。混合物在 25°C 下搅拌5小时。LCMS显示反应完成。反应混合物用

EtOAc (20.0mL) 稀释, 过滤, 滤液用H₂O (10.0mL×3) 和盐水 (20.0mL) 洗, 经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩。残余物经制备型HPLC (色谱柱: Luna C18 100*30 5u; 流动相: [水 (0.04% HCl) - ACN]; B%: % - %, 11分钟) 纯化。得到化合物7 (50.0mg, 86.4umol, 14.6% 收率, 92.5% 纯度) 为黄色固体。

[0898] ¹H NMR: DMSO 400MHz

[0899] 13.46 (br s, 1H), 13.09 (br s, 1H), 12.55-12.94 (m, 1H), 8.75 (br d, J=7.3Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.89 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.49-7.56 (m, 3H), 7.10-6.82 (m, 2H), 4.04-4.09 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 3.81-3.86 (m, 5H), 3.70-3.80 (m, 2H), 3.15-3.34 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.86 (br s, 2H), 1.48-1.65 (m, 2H)。

[0900] 制备中间体3的一般方法-

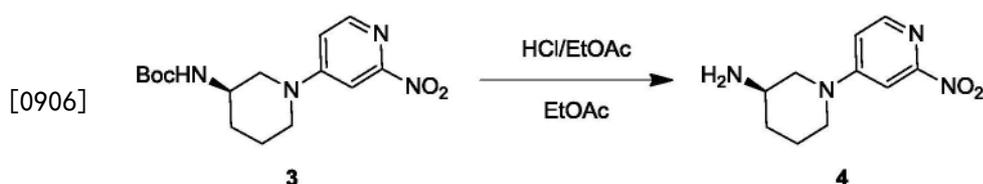


[0902] 向中间体1 (5.00g, 31.5mmol, 1当量)、中间体2 (12.6g, 63.0mmol, 2当量) 的EtOH (30.0mL) 溶液中加入TEA (6.38g, 63.0mmol, 8.78mL, 2当量)。混合物在75℃下搅拌8小时。TLC (石油醚/乙酸乙酯=3/1, R_f=0.22) 显示反应完成。减压浓缩反应混合物以除去EtOH。残余物用H₂O (30.0mL) 稀释, 然后用EtOAc (30.0mL×3) 萃取。合并的有机层用盐水 (50.0mL) 洗, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到残余物。所得残余物经柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=50/1至0/1) 纯化。得到中间体3 (8.00g, 24.8mmol, 78.6% 收率) 为黄色固体。

[0903] ¹H NMR: CDCl₃ 400MHz

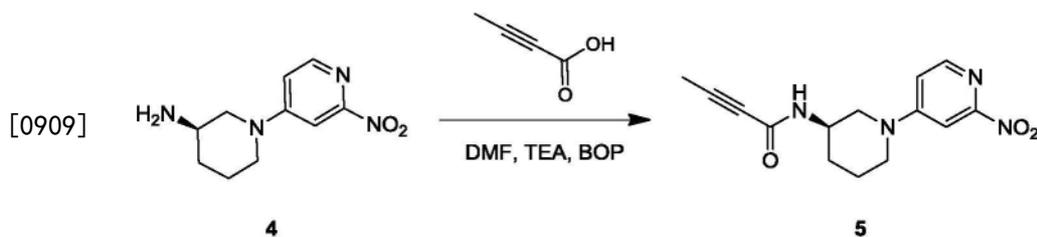
[0904] 8.20 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.58 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.94 (br d, J=3.5Hz, 1H), 4.57 (br s, 1H), 3.86 (br d, J=12.3Hz, 1H), 3.57-3.74 (m, 2H), 3.14-3.33 (m, 2H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.77-1.90 (m, 1H), 1.64-1.71 (m, 1H), 1.52-1.61 (m, 1H), 1.44 (br s, 9H)。

[0905] 制备中间体4的一般方法-



[0907] 向中间体3 (7.00g, 21.71mmol, 1当量) 的EtOAc (25.0mL) 溶液中加入HCl/EtOAc (4M, 70.0mL, 12.8当量)。将混合物在25℃下搅拌3小时。TLC (石油醚/乙酸乙酯=3/1, R_f=0.02) 显示反应完成。过滤反应混合物, 滤饼真空浓缩。残余物不经纯化即可用于下一步骤。得到中间体4 (4.00g, 15.4mmol, 71.2% 收率, HCl) 为黄色固体。

[0908] 制备中间体5的一般方法-

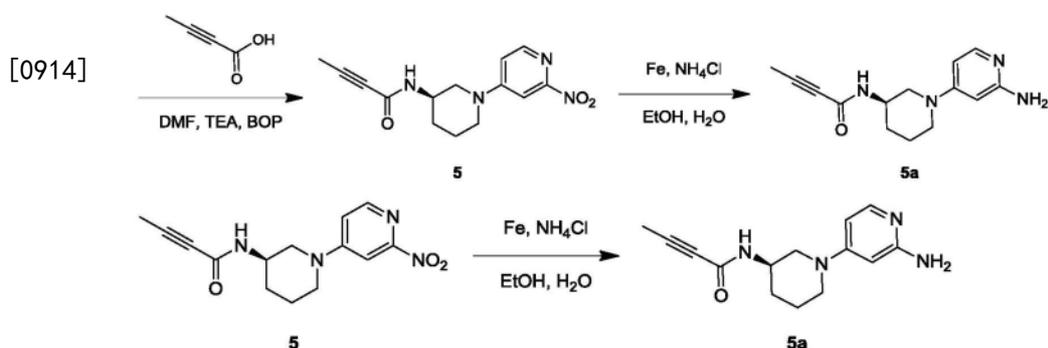
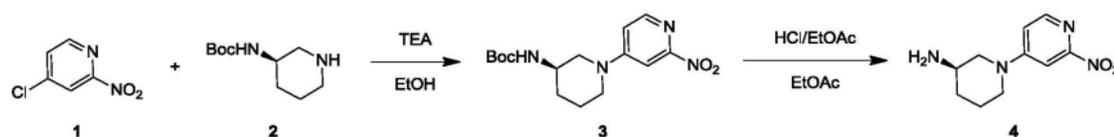


[0910] 向中间体4(4.00g, 15.4mmol, 1当量, HCl)、丁-2-炔酸(1.30g, 15.4mmol, 1当量)和BOP(6.84g, 15.4mmol, 1当量)的DMF(20.0mL)溶液中加入TEA(9.39g, 92.7mmol, 12.9mL, 6当量)。将混合物于25℃下搅拌4小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=0/1, $R_f=0.43$)显示反应完成。将反应混合物倒入水(100.0mL)中,用EtOAc(60mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(50.0mL x 3)洗,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,减压浓缩,得到残余物。所得残余物经柱色谱法(SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=50/1至1/1)纯化。得到中间体5(3.50g, 12.1mmol, 78.5%收率)为黄色固体。

[0911] ^1H NMR: DMSO 400MHz

[0912] 8.63 (br d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.16 (dd, $J=2.6, 6.0\text{Hz}$, 1H), 3.78-3.91 (m, 2H), 3.61-3.76 (m, 1H), 3.10-3.30 (m, 1H), 3.02 (dd, $J=9.2, 13.0\text{Hz}$, 1H), 1.93-1.99 (m, 3H), 1.72-1.91 (m, 2H), 1.43-1.60 (m, 2H)。

[0913] 制备中间体5a的一般方法-



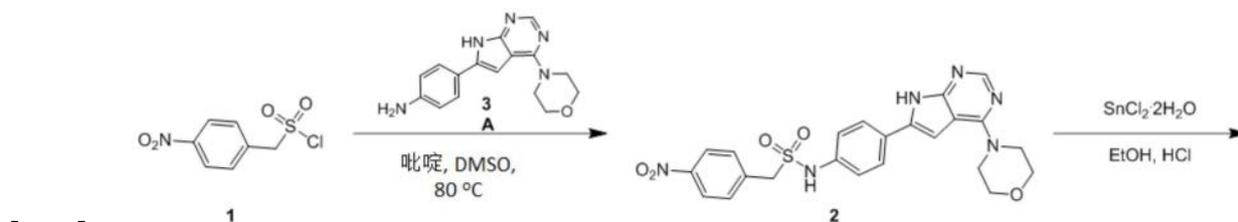
[0915] 向中间体5(3.00g, 10.4mmol, 1当量)的EtOH(10.0mL)和 H_2O (10.0mL)溶液中加入Fe(2.91g, 52.0mmol, 5当量)和 NH_4Cl (2.78g, 52.0mmol, 5当量)。混合物在80℃下搅拌10小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=0/1, $R_f=0.05$)显示反应完成。过滤反应混合物,滤液浓缩。将残余物碱化至 $\text{pH}=8$,用EtOAc(100.0mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(50.0mL)洗,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,减压浓缩,得到残余物。粗产物不经纯化即可用于下一步骤。得到中间体5a(2.00g, 7.74mmol, 74.4%收率)为棕色固体。

[0916] ^1H NMR: DMSO 400MHz

[0917] 8.54 (br d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.59 (m, 1H), 6.06-6.13 (m, 1H), 5.82 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.53-3.67 (m, 3H), 2.72-2.81 (m, 1H), 2.59-2.68 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.77-1.84 (m, 1H), 1.67-1.75 (m, 1H), 1.39-1.51 (m, 2H)。

[0918] 实施例7

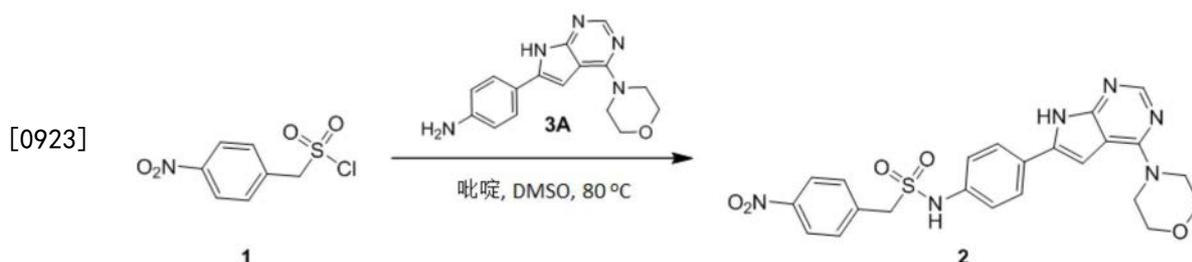
[0919] 化合物8的合成



[0921]

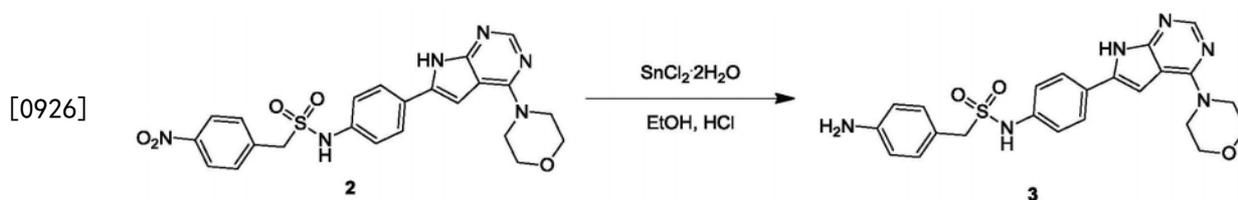


[0922] 制备中间体2的一般方法-



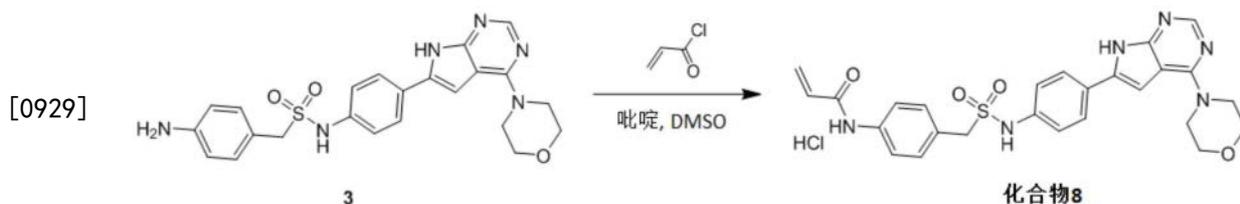
[0924] 向中间体3A (1.50g, 5.08mmol, 1当量) 的DMSO (15.0mL) 溶液中加入中间体1 (2.39g, 10.1mmol, 2当量)、吡啶 (803.4mg, 10.1mmol, 819.8uL, 2当量)。然后将混合物在80 °C下搅拌12小时。LC-MS显示原料剩余。LC-MS上显示出一个新峰, 并检测到所需的中间体。将混合物倒入H₂O (50.0mL) 中, 然后过滤, 滤饼真空浓缩。粗品不经纯化即可用于下一步骤。得到中间体2 (2.50g, 粗品) 为黄色固体。

[0925] 制备中间体3的一般方法-



[0927] 向SnCl₂·2H₂O (5.48g, 24.2mmol, 8当量) 的HCl (1.20M, 13.9mL, 5.5当量) 溶液中加入中间体2 (1.50g, 3.03mmol, 1当量) 和EtOH (5.00mL)。混合物在80 °C下搅拌12小时。LCMS显示反应完成。减压浓缩反应混合物以除去EtOH。残余物用H₂O (40.0mL) 稀释, 加入NaHCO₃水溶液调节pH=8。然后将混合物过滤, 滤饼真空浓缩。粗品不经纯化即可用于下一步骤。得到中间体3 (1.50g, 粗品) 为黄色固体。

[0928] 制备化合物8的一般方法-



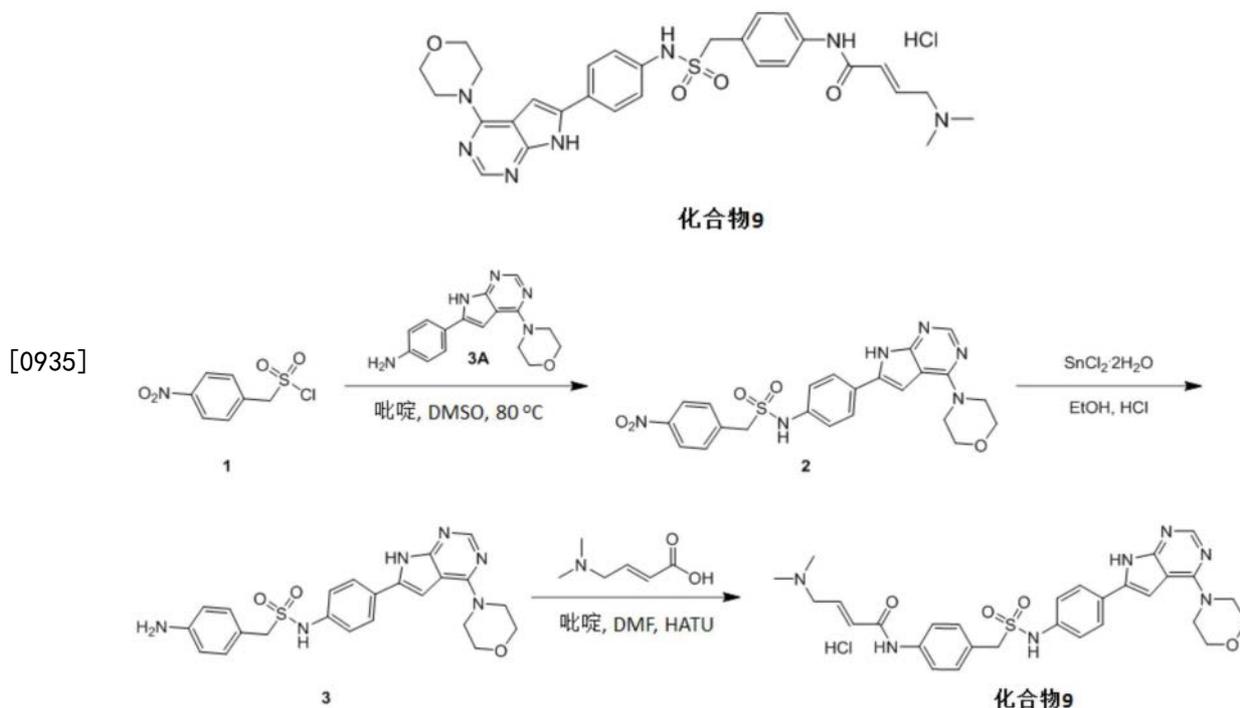
[0930] 向中间体3 (0.50g, 1.08mmol, 1当量) 的DMSO (10.0mL) 溶液中加入吡啶 (170.2mg, 2.15mmol, 173.7uL, 2当量) 和丙-2-烯酰氯 (97.4mg, 1.08mmol, 87.7uL, 1当量)。然后将混合物在20℃下搅拌12小时。LCMS显示反应完成。将混合物倒入H₂O (50.0mL) 中, 然后过滤, 滤饼真空浓缩。粗品经反相HPLC (色谱柱: Phenomenex Luna C18 200*40mm*10um; 流动相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 15% - 35%, 10min) 纯化。得到中间体化合物8 (36.0mg, 64.3umol, 5.98% 收率, 99.2% 纯度, HCl) 为黄色固体。

[0931] ¹H NMR: DMSO 400MHz

[0932] 12.83-12.97 (m, 1H), 12.83-12.97 (m, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.60Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.60Hz, 2H), 7.32 (br s, 1H), 7.21 (dd, J=16.87, 8.71Hz, 4H), 6.38-6.47 (m, 1H), 6.23 (dd, J=17.09, 1.87Hz, 1H), 5.71-5.77 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.91-3.98 (m, 4H), 3.76-3.83 (m, 4H)。

[0933] 实施例8

[0934] 化合物9的合成

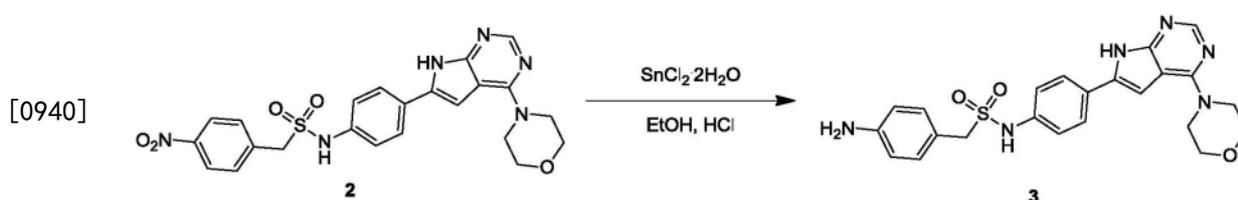


[0936] 制备中间体2的一般方法-



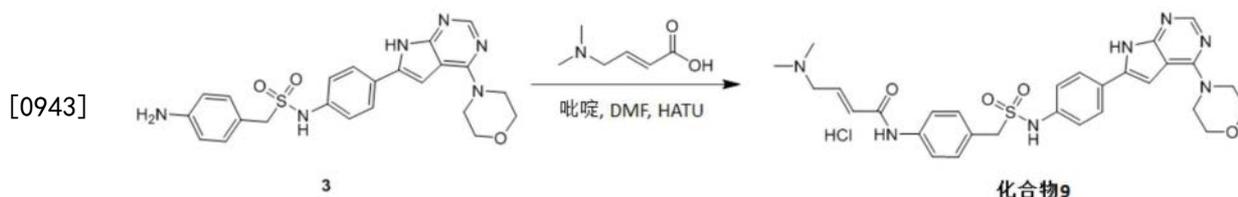
[0938] 向中间体3A (1.50g, 5.08mmol, 1当量) 的DMSO (15.0mL) 溶液中加入中间体1 (2.39g, 10.1mmol, 2当量)、吡啶 (803.4mg, 10.1mmol, 819.8uL, 2当量)。然后将混合物在80 °C下搅拌12小时。LC-M显示原料剩余。LC-MS上显示出一个新峰, 并检测到所需的中间体。将混合物倒入H₂O (50.0mL) 中, 然后过滤, 滤饼真空浓缩。粗品不经纯化即可用于下一步骤。得到中间体2 (2.50g, 粗品) 为黄色固体。

[0939] 制备中间体3的一般方法-



[0941] 向SnCl₂·2H₂O (5.48g, 24.2mmol, 8当量) 的HCl (1.20M, 13.9mL, 5.5当量) 溶液中加入中间体2 (1.50g, 3.03mmol, 1当量) 和EtOH (5.00mL)。混合物在80 °C下搅拌12小时。LCMS显示反应完成。减压浓缩反应混合物以除去EtOH。残余物用H₂O (40.0mL) 稀释, 加入NaHCO₃水溶液调节pH=8。然后将混合物过滤, 滤饼真空浓缩。粗品不经纯化即可用于下一步骤。得到中间体3 (1.50g, 粗品) 为黄色固体。

[0942] 制备化合物9的一般方法-



[0944] 向中间体3 (0.50g, 1.08mmol, 1当量)、(E)-4-(二甲氨基)丁-2-烯酸 (178.2mg, 1.08mmol, 1当量, HCl)、吡啶 (595.9mg, 7.53mmol, 608.1uL, 7当量) 的DMF (10.0mL) 溶液中加入HATU (613.8mg, 1.61mmol, 1.5当量)。将混合物在20 °C下搅拌10小时。LCMS显示反应完成。将混合物倒入H₂O (50.0mL) 中, 然后过滤, 滤饼真空浓缩。粗产物经反相HPLC (色谱柱: Phenomenex Luna C18 200*40mm*10um; 流动相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 5% - 30%, 10min) 和 (色谱柱: Xtimate C18 150*25mm*5um; 流动相: [水 (10mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 30% - 50%, 10min) 纯化。得到化合物9 (16.0mg, 27.2umol, 2.53% 收率, 97.9% 纯度) 为类白色固体。

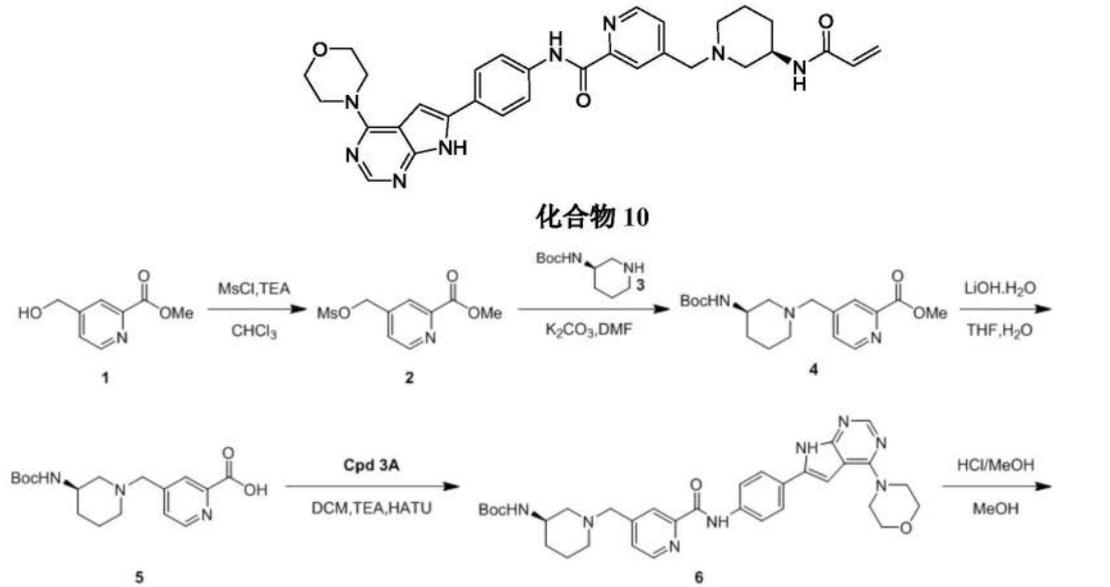
[0945] ¹H NMR: DMSO 400MHz

[0946] 12.20 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.82Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.60Hz, 2H), 7.20 (t, J=9.26Hz, 4H), 7.11 (s, 1H), 6.68-6.77 (m, 1H), 6.25 (d, J=15.44Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.87 (br d, J=4.63Hz, 4H), 3.75 (br d, J=4.41Hz, 4H), 3.04 (br d, J=

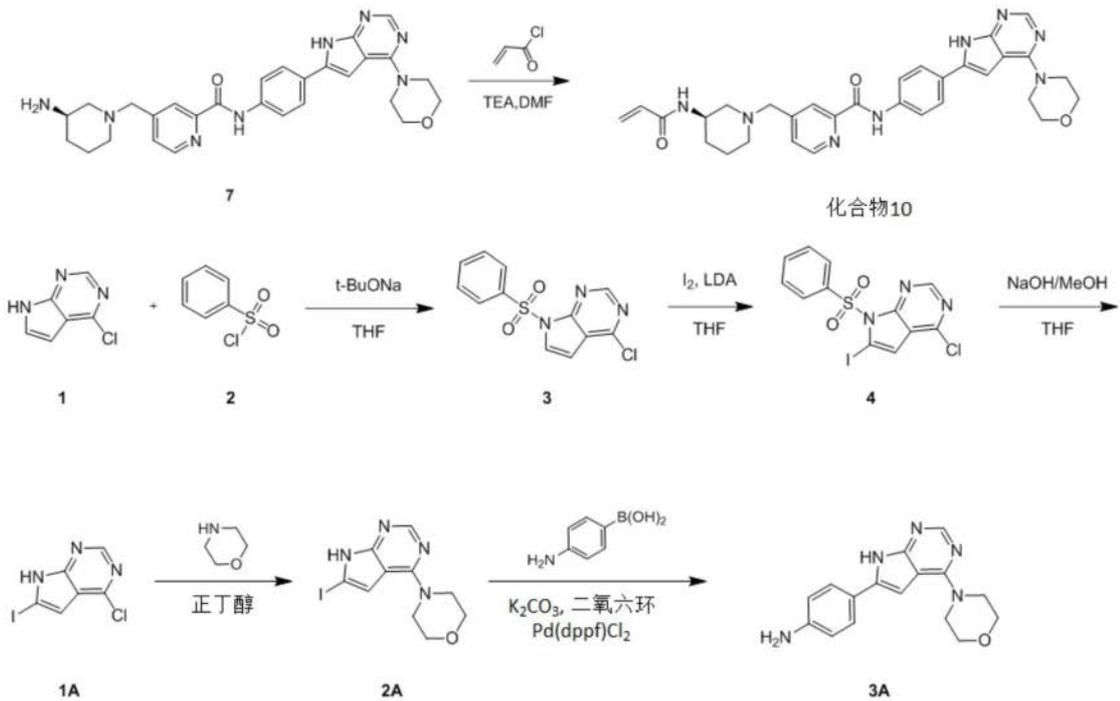
5.07Hz, 2H), 2.16 (s, 6H)。

[0947] 实施例9

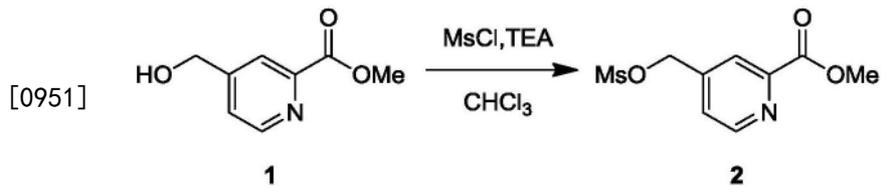
[0948] 化合物10的合成



[0949]



[0950] 制备中间体2的一般方法-



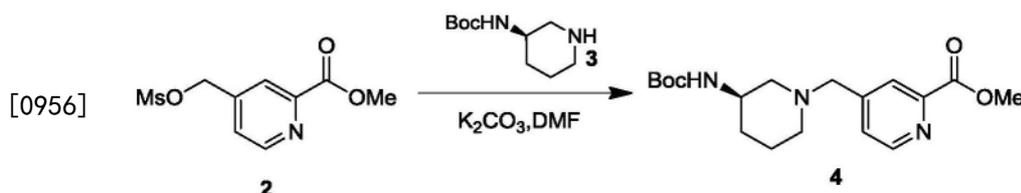
[0952] 在0℃下,向中间体1 (3.00g, 17.9mmol, 1当量)的CHCl₃ (20.0mL) 搅拌溶液中加入 TEA (2.74g, 27.1mmol, 3.77mL, 1.51当量) 和甲磺酰氯 (2.32g, 20.2mmol, 1.57mL, 1.13当

量)。混合物在0℃下搅拌2小时。TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1, $R_f=0.62$)显示反应完成。将混合物倒入冰水(40.0mL)中,然后用DCM(30.0mL×3)萃取。然后有机相用盐水(50.0mL)洗,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空浓缩。粗品不经纯化即可用于下一步骤。得到中间体2(3.63g,粗品)为黄色固体。

[0953] $^1\text{H NMR}:\text{CDCl}_3\text{-}400\text{MHz}$

[0954] 8.80(d, $J=4.85\text{Hz}$, 1H), 8.15(d, $J=0.66\text{Hz}$, 1H), 7.53(dt, $J=4.91, 0.85\text{Hz}$, 1H), 5.27-5.34(m, 2H), 4.00-4.08(m, 3H), 3.11(s, 3H)。

[0955] 制备中间体4的一般方法-

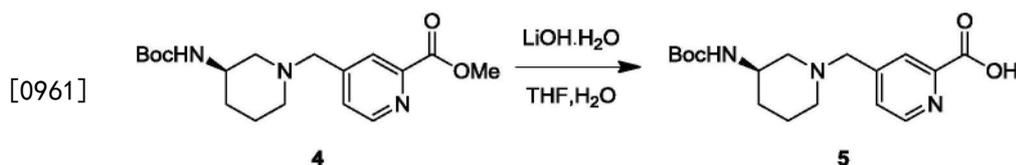


[0957] 将中间体2(2.50g, 10.1mmol, 1当量)、中间体3(4.08g, 20.3mmol, 2当量)、 K_2CO_3 (7.04g, 50.9mmol, 5当量)的DMF(25.0mL)混合物脱气并用 N_2 吹扫3次,然后将混合物在 N_2 气氛下于120℃下搅拌5h。TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1, $R_f=0.55$)显示反应完成。将混合物倒入 H_2O (70.0mL)中,用DCM(40.0mL×3)萃取。然后有机相用盐水(100.0mL)洗,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空浓缩。残余物经硅胶色谱法纯化,用石油醚:乙酸乙酯=100/1~20/1~10/1~1/1洗脱。得到中间体4(1.85g, 5.29mmol, 51.9%收率)为黄色固体。

[0958] $^1\text{H NMR}:\text{CDCl}_3\text{-}400\text{MHz}$

[0959] 8.68(d, $J=5.07\text{Hz}$, 1H), 8.07(s, 1H), 7.46-7.49(m, 1H), 4.90(br s, 1H), 4.01(s, 3H), 3.54(s, 2H), 2.61(br d, $J=8.82\text{Hz}$, 1H), 2.20-2.43(m, 3H), 1.69(br s, 2H), 1.52-1.62(m, 1H), 1.44(s, 9H)。

[0960] 制备中间体5的一般方法-



[0962] 向中间体4(1.50g, 4.29mmol, 1当量)的THF(7.00mL)溶液中加入 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (540.3mg, 12.8mmol, 3当量)的 H_2O (7.00mL)溶液。混合物在25℃下搅拌3小时。TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1, $R_f=0$)显示反应完成。将混合物倒入 H_2O (20.0mL)中,用DCM(10.0mL×3)萃取。然后有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空浓缩。粗品不经纯化。得到中间体5(1.20g,粗品)为黄色固体。

[0963] $^1\text{H NMR}:\text{DMSO-d}_6\text{-}400\text{MHz}$

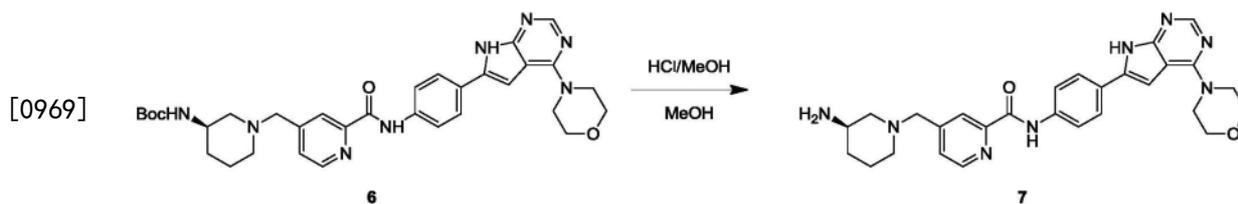
[0964] 8.47(br s, 1H), 7.86(br s, 1H), 7.20-7.37(m, 1H), 6.71(br d, $J=7.50\text{Hz}$, 1H), 3.48(br d, $J=13.01\text{Hz}$, 3H), 2.65-2.78(m, 1H), 1.74-1.87(m, 2H), 1.68(br d, $J=7.94\text{Hz}$, 2H), 1.58(br d, $J=11.91\text{Hz}$, 1H), 1.37(br d, $J=7.06\text{Hz}$, 3H), 1.35(s, 9H)。

[0965] 制备中间体6的一般方法-



[0967] 向中间体5 (0.80g, 2.39mmol, 1当量)、中间体3A (704.4mg, 2.39mmol, 1当量)、TEA (1.69g, 16.7mmol, 2.32mL, 7当量) 的DCM (10.0mL) 溶液中加入HATU (1.36g, 3.58mmol, 1.5当量)。混合物在20℃下搅拌12小时。LCMS显示反应完成。将混合物倒入H₂O (40.0mL) 中, 用DCM (20.0mL x 3) 萃取。然后有机相用盐水 (50.0mL) 洗, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 真空浓缩。粗品不经纯化即可用于下一步骤。得到中间体6 (0.60g, 粗品) 为黄色固体。

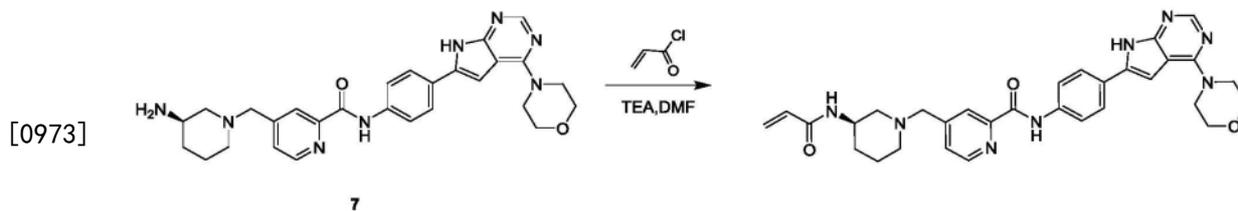
[0968] 制备中间体7的一般方法-



[0970] 向中间体6 (0.50g, 816.0umol, 1当量) 的MeOH (5.00mL) 溶液中加入HCl/MeOH (4M, 5.00mL, 24.51当量)。混合物在20℃下搅拌12小时。LCMS显示反应完成。真空浓缩混合物。粗品不经纯化即可用于下一步骤。得到中间体7 (0.50g, 粗品, HCl) 为黄色固体。

[0971] ¹H NMR: DMSO_400MHz

[0972] 制备化合物10的一般方法-



化合物 10

[0974] 向中间体3 (0.50g, 910.6umol, 1当量, HCl) 的DMF (10.0mL) 溶液中加入TEA (645.0mg, 6.37mmol, 887.2uL, 7当量) 和丙-2-烯酰氯 (82.4mg, 910.6umol, 74.2uL, 1当量)。然后将混合物在20℃下搅拌12小时。LCMS显示反应完成。将混合物倒入H₂O (50.0mL) 中, 然后过滤, 滤饼真空浓缩。粗品经反相HPLC (色谱柱: Phenomenex Luna C18 200*40mm*10um; 流动相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 10% - 30%, 10min) 和 (色谱柱: Xtimate C18 150*25mm*5um; 流动相: [水 (10mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 30% - 60%, 10min) 纯化。得到中间体化合物10 (20.0mg, 35.0umol, 3.85% 收率, 99.3% 纯度) 为黄色固体。

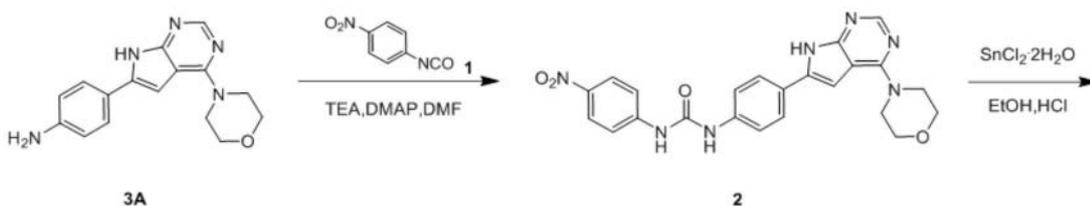
[0975] ¹H NMR: DMSO_400MHz

[0976] 12.20 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.68 (d, J=5.01Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.96-8.03 (m, 3H), 7.88-7.94 (m, 2H), 7.62 (d, J=4.16Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.17-6.27 (m, 1H), 6.01-6.09 (m, 1H), 5.56 (dd, J=10.15, 2.20Hz, 1H), 3.86-3.92 (m, 4H), 3.79-3.86 (m, 1H), 3.72-3.79 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 2.79 (br d, J=7.70Hz, 1H), 2.65 (br d, J=11.98Hz, 1H), 1.99-2.10 (m, 1H), 1.91 (br t, J=9.90Hz, 1H), 1.63-1.83 (m, 2H), 1.46-1.62 (m, 1H),

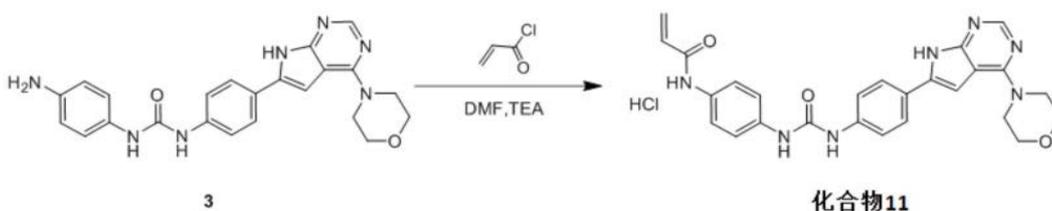
1.12-1.32 (m, 1H)。

[0977] 实施例10

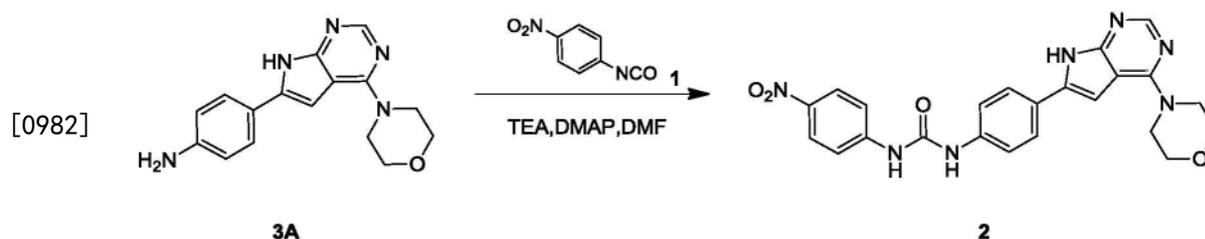
[0978] 化合物11的合成



[0980]



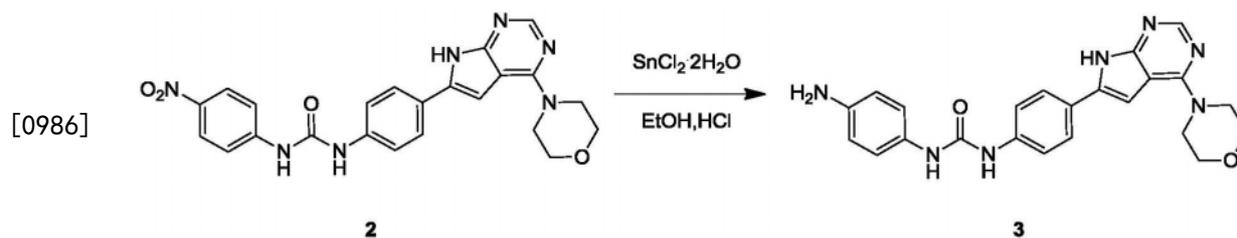
[0981] 制备中间体2的一般方法-



[0983] 向中间体1 (0.70g, 4.27mmol, 1当量)、中间体3A (1.32g, 4.48mmol, 1.05当量) 和 TEA (517.9mg, 5.12mmol, 712.4μL, 1.2当量) 的DMF (7.00mL) 溶液中加入DMAP (104.2mg, 853.0μmol, 0.2当量)。然后将混合物在20℃下搅拌16小时。LCMS显示反应完成。将混合物倒入H₂O (30.0mL) 中, 然后过滤, 滤饼真空浓缩。粗产物不经纯化即可用于下一步骤。得到中间体2 (2.10g, 粗品) 为黄色固体。¹H NMR: DMSO 400MHz

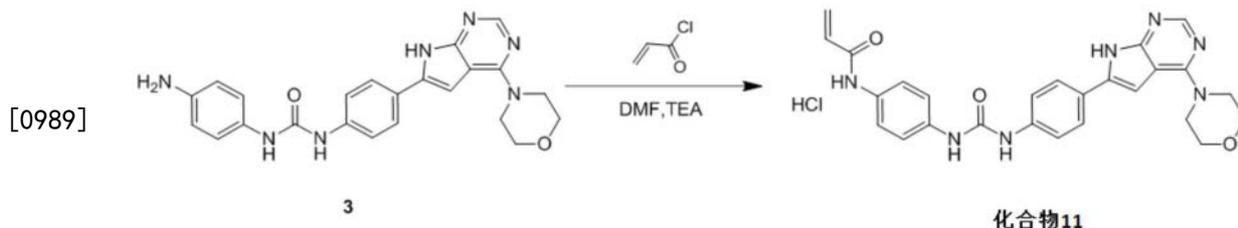
[0984] 12.18 (br s, 1H), 9.50 (br s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 8.13-8.23 (m, 3H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (br d, J=8.38Hz, 2H), 7.71 (br d, J=8.82Hz, 2H), 7.54 (br d, J=8.38Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 3.68-3.92 (m, 8H), 2.69-2.91 (m, 5H)。

[0985] 制备中间体3的一般方法-



[0987] 向 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2.95g, 13.0mmol, 6当量)的HCl (1.2M, 9.98mL, 5.5当量)溶液中加入中间体2 (1.00g, 2.18mmol, 1当量)和EtOH (5.00mL),混合物在80℃下搅拌24小时。LCMS显示反应完成。减压浓缩反应混合物以除去EtOH。残余物用 H_2O (30.0mL)稀释,加入 NaHCO_3 水溶液调节pH=8。然后将混合物过滤,滤饼真空浓缩。粗产物不经纯化即可用于下一步骤。得到中间体3 (1.00g,粗品)为黄色固体。

[0988] 制备化合物11的一般方法-



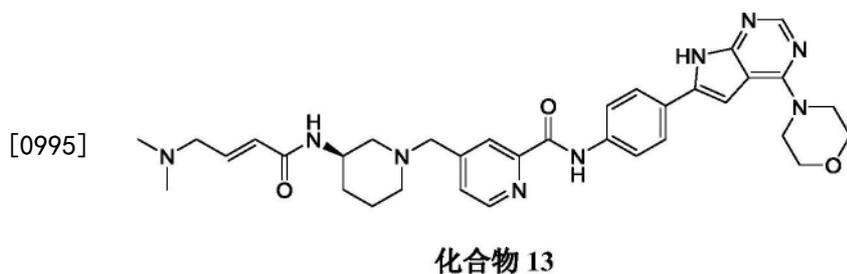
[0990] 向中间体3 (0.50g, 1.16mmol, 1当量)的DMF (5.00mL)溶液中加入TEA (235.6mg, 2.33mmol, 324.0uL, 2当量)和丙-2-烯酰氯 (105.7mg, 1.16mmol, 94.9uL, 1当量)。然后将混合物在20℃下搅拌12小时。LCMS显示反应完成。将混合物倒入 H_2O (30.0mL)中,然后过滤,滤饼真空浓缩。粗品经反相HPLC (色谱柱:Luna C18 100*30 5u;流动相:[水 (0.04% HCl) - ACN];B%:10%-40%, 11min)纯化。得到化合物11 (30.0mg, 56.0umol, 4.81%收率, 97.0%纯度, HCl)为黄色固体。

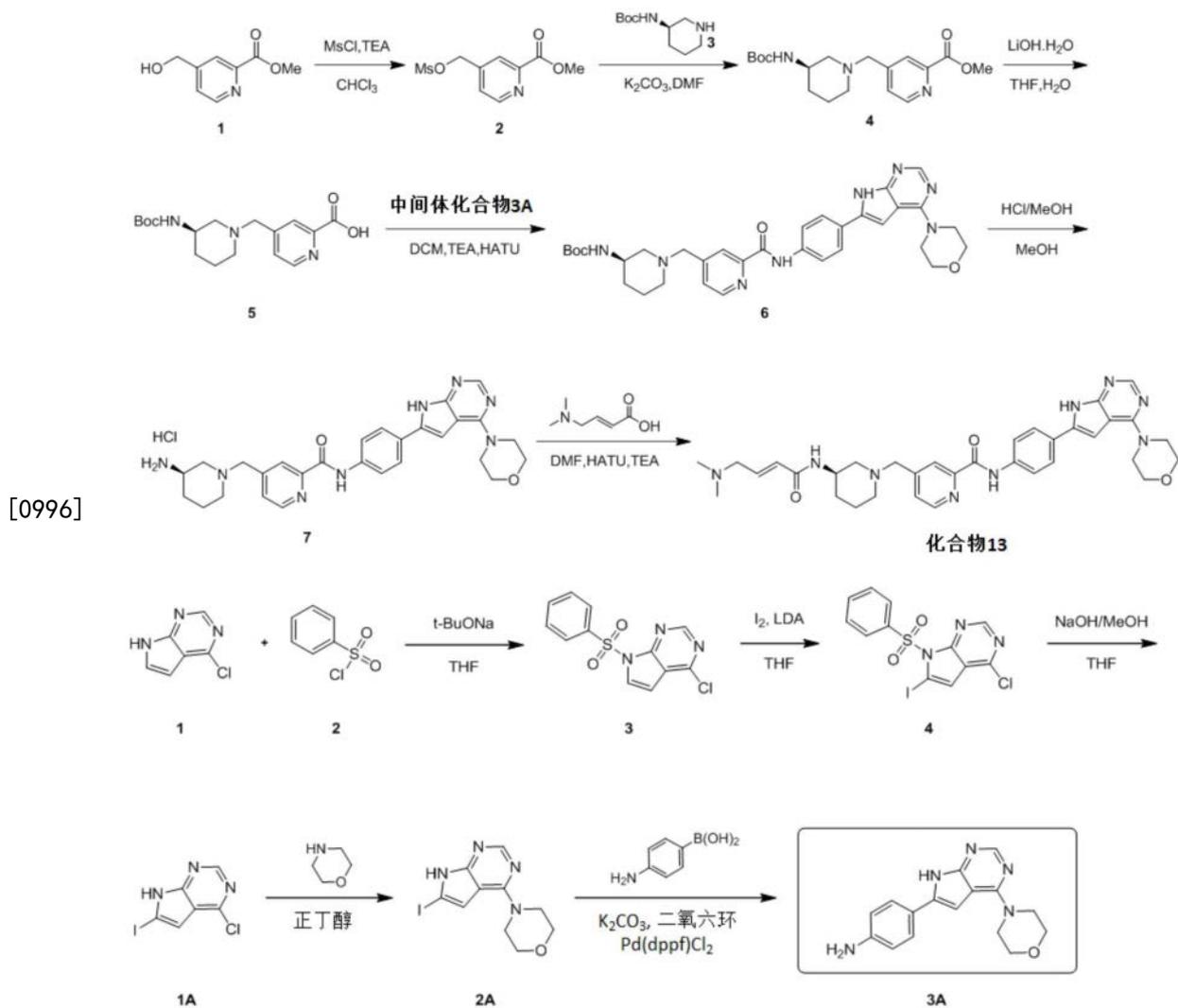
[0991] ^1H NMR: DMSO 400MHz

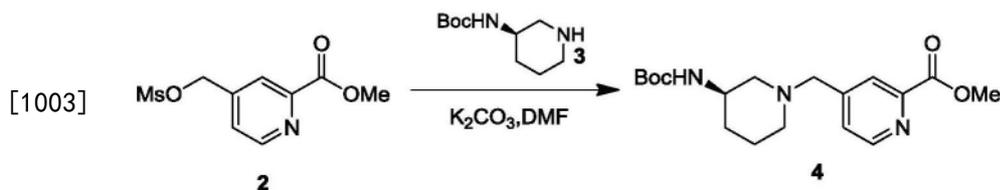
[0992] 12.99 (br s, 1H), 10.11 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.31-8.41 (m, 1H), 7.83-7.93 (m, 2H), 7.58 (dd, $J=13.27, 8.86\text{Hz}$, 4H), 7.43 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.28-7.38 (m, 1H), 6.37-6.49 (m, 1H), 6.18-6.28 (m, 1H), 5.67-5.79 (m, 1H), 3.98 (br d, $J=4.65\text{Hz}$, 4H), 3.79-3.86 (m, 4H)。

[0993] 实施例11

[0994] 化合物13的合成

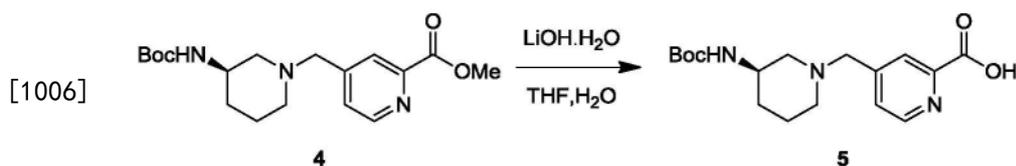






[1004] 将化合物2 (33.0g, 134.5mmol, 1当量)、化合物3 (53.9g, 269.1mmol, 2当量)、 K_2CO_3 (92.9g, 672.7mmol, 5当量)的DMF (300.0mL) 溶液进行脱气并用 N_2 吹扫3次,然后将混合物在 N_2 气氛下于 $120^\circ C$ 下搅拌5h。TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1, $R_f=0.55$)显示反应完成。将混合物倒入 H_2O (500.0mL) 中,用DCM (300.0mL x 3) 萃取。然后有机相用盐水 (1.00L) 洗,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空浓缩。残余物经硅胶色谱法纯化,用石油醚:乙酸乙酯=100/1~20/1~10/1~1/1洗脱。得到化合物4 (43.0g, 123.0mmol, 91.4% 收率) 为黄色固体。

[1005] 制备化合物5的一般方法-

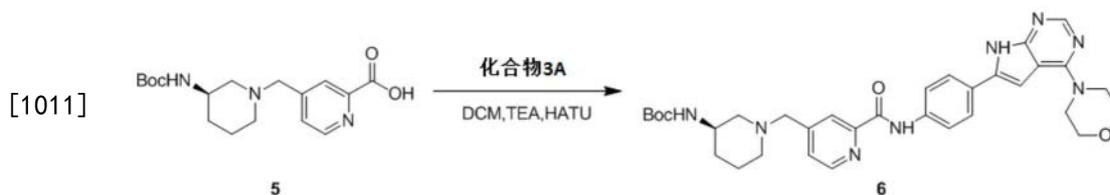


[1007] 向化合物4 (43.0g, 123.0mmol, 1当量)的THF (200.0mL) 溶液中加入 $LiOH \cdot H_2O$ (15.4g, 369.1mmol, 3当量)的 H_2O (200.0mL) 溶液。混合物在 $20^\circ C$ 下搅拌3小时。TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1, $R_f=0$)显示反应完成。将混合物倒入 H_2O (100.0mL) 中,用DCM:MeOH=10:1 (100.0mL x 7) 萃取。然后有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空浓缩。粗品不经纯化即可用于下一步骤。得到化合物5 (33.0g, 粗品) 为黄色固体。

[1008] 1H NMR: (400MHz, DMSO)

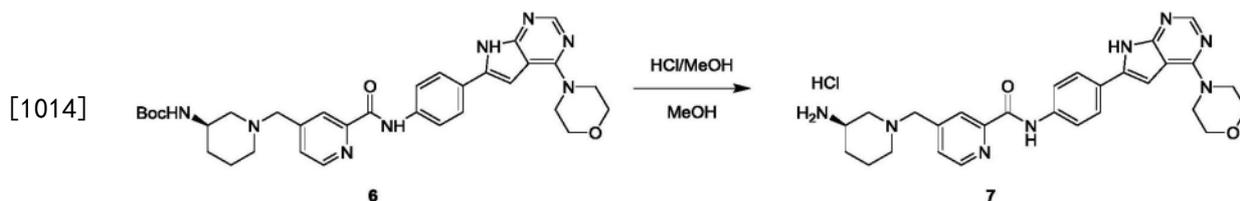
[1009] δ 8.37 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.31-7.40 (m, 1H), 6.74 (br d, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.46-3.61 (m, 2H), 3.40 (br s, 1H), 2.74 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 2.59 (br d, $J=9.7$ Hz, 1H), 1.76-1.91 (m, 2H), 1.70 (br d, $J=9.0$ Hz, 1H), 1.55-1.65 (m, 1H), 1.42-1.50 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.04-1.19ppm (m, 1H)。

[1010] 制备化合物6的一般方法-



[1012] 向化合物5 (5.50g, 18.6mmol, 1当量)、化合物3A (9.99g, 29.8mmol, 1.6当量)、DIEA (6.02g, 46.5mmol, 8.11mL, 2.5当量)的DCM (100.0mL) 溶液中加入 T_3P (17.7g, 27.9mmol, 16.6mL, 50% 纯度, 1.5当量)。混合物在 $20^\circ C$ 下搅拌12小时。TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1, $R_f=0.51$)显示反应完成。将混合物倒入 H_2O (150.0mL) 中,用DCM (100.0mL x 3) 萃取。然后有机相用盐水 (500.0mL x 3) 洗,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空浓缩。粗产物在 $20^\circ C$ 下与MeCN (150.0mL) 一起研磨2小时。得到化合物5 (4.00g, 粗品) 为黄色固体。

[1013] 制备化合物7的一般方法-

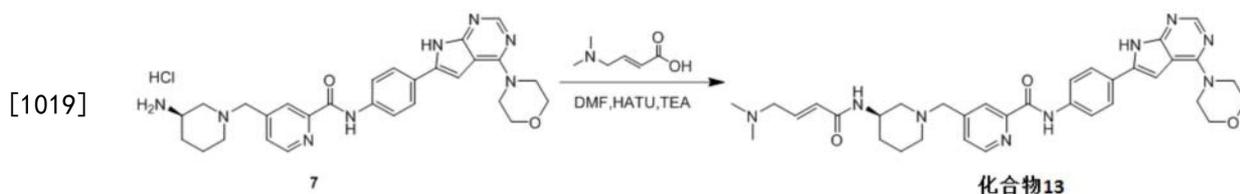


[1015] 向化合物5 (8.00g, 13.0mmol, 1当量) 的MeOH (50.0mL) 溶液中加入HCl/MeOH (4M, 133.3mL, 40.8当量)。混合物在20℃下搅拌12小时。TLC (二氯甲烷:甲醇=10:1, $R_f=0$) 显示反应完成。真空浓缩混合物。粗产物经反相HPLC (色谱柱: Phenomenex luna C18 250*50mm*15um; 流动相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 1% - 25%, 20min) 纯化。得到7 (7.00g, 粗品, HCl) 为黄色固体。

[1016] $^1\text{H NMR}$: (400MHz, DMSO)

[1017] δ 13.07 (br s, 1H), 12.05 (br s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.86 (br d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.41 (br s, 3H), 8.35 (s, 1H), 8.02-8.10 (m, 3H), 7.95-8.01 (m, 2H), 7.42 (br s, 1H), 4.59 (br s, 2H), 4.00 (br d, $J=4.4\text{Hz}$, 6H), 3.83 (br d, $J=4.2\text{Hz}$, 4H), 3.33-3.69 (m, 2H), 2.83-3.13 (m, 2H), 1.84-2.15 (m, 3H), 1.53 (br s, 1H), 1.15-1.29ppm (m, 1H)。

[1018] 制备化合物13的一般方法-

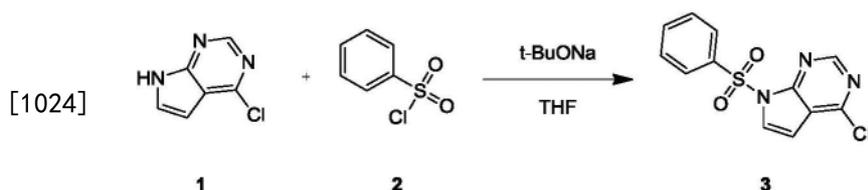


[1020] 向7 (4.00g, 7.29mmol, 1当量, HCl)、(E)-4-(二甲氨基)丁-2-烯酸 (1.21g, 7.29mmol, 1当量, HCl)、DIEA (2.82g, 21.8mmol, 3.81mL, 3当量) 的DCM (50.0mL) 溶液中加入 $T_3\text{P}$ (4.64g, 14.5mmol, 4.33mL, 2当量)。混合物在20℃下搅拌12小时。LCMS: (ET22820-211-P1A1) 显示反应完成。将反应混合物倒入 H_2O (100.0mL) 中, 用DCM (50.0mL \times 3) 萃取。然后有机相用盐水 (100.0mL) 洗, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩。粗产物经反相HPLC (色谱柱: Phenomenex luna c18 250mm*100mm*10um; 流动相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 1% - 25%, 25分钟) 纯化。得到化合物13 (0.70g, 1.09mmol, 15.0%收率, 97.4%纯度) 为黄色固体。

[1021] $^1\text{H NMR}$: (400MHz, DMSO)

[1022] δ 13.35 (br s, 1H), 11.49 (br s, 1H), 11.01-11.18 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.87 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 8.69 (br d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 8.32-8.48 (m, 2H), 7.94-8.13 (m, 5H), 7.50 (s, 1H), 6.57-6.77 (m, 1H), 6.17-6.33 (m, 1H), 4.56 (br s, 2H), 4.02-4.08 (m, 5H), 3.85 (br d, $J=4.8\text{Hz}$, 6H), 3.30-3.42 (m, 2H), 2.87-3.00 (m, 1H), 2.75-2.82 (m, 1H), 2.66-2.74 (m, 6H), 1.75-2.08 (m, 3H), 1.61-1.75 (m, 1H), 1.36-1.52ppm (m, 1H)。

[1023] 制备化合物3的一般方法-



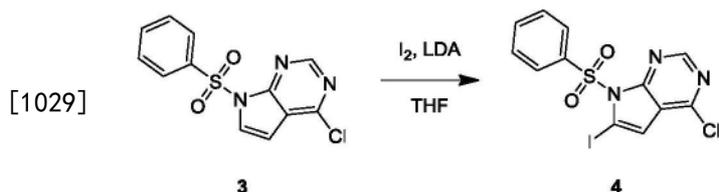
[1025] 在10℃下, 向化合物1 (50.0g, 325.5mmol, 1当量)、2-甲基丙-2-油酸钠 (32.8g,

341.8mmol, 1.05当量)的THF (350.0mL) 溶液中滴加化合物2 (62.6g, 354.8mmol, 45.4mL, 1.09当量)。混合物在25℃下搅拌2小时。TLC (石油醚/乙酸乙酯=1/1, $R_f=0.59$) 显示反应完成。向反应混合物中加入H₂O (100.0mL), 过滤, 滤饼用MeOH (50.0mL x 3) 洗, 真空浓缩。残余物不经纯化即可用于下一步骤。得到化合物3 (80.0g, 272.3mmol, 83.6%收率) 为白色固体。

[1026] ¹H NMR: DMSO 400MHz

[1027] 8.79-8.85 (m, 1H), 8.11-8.20 (m, 3H), 7.74-7.81 (m, 1H), 7.64-7.72 (m, 2H), 6.97 (d, J=4.0Hz, 1H)。

[1028] 制备化合物4的一般方法-

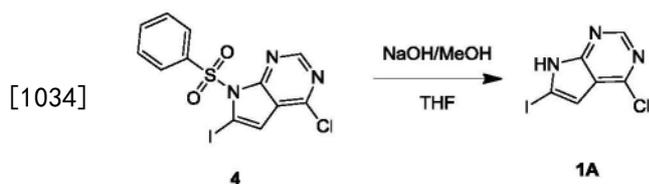


[1030] 在-78℃下, 向化合物3 (50.0g, 170.2mmol, 1当量) 的THF (300.0mL) 溶液中滴加LDA (2M, 127.6mL, 1.5当量)。然后将混合物在-78℃下搅拌1小时。然后将I₂ (56.1g, 221.2mmol, 44.5mL, 1.3当量) 的THF (100.0mL) 溶液加至混合物中。将混合物在-78℃下搅拌1小时。TLC (石油醚/乙酸乙酯=1/1, $R_f=0.71$) 显示反应完成。将HCl (1M, 200.0mL) 加至混合物中。然后混合物真空浓缩以除去THF。残余物用H₂O (100.0mL) 稀释, 用EtOAc (300.0mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (500.0mL) 洗, 经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩。将粗产物在25℃下与MeCN (200.0mL) 一起研磨2小时。得到化合物4 (50.0g, 119.1mmol, 70.0%收率) 为类白色固体。

[1031] ¹H NMR: DMSO 400MHz

[1032] 8.75-8.79 (m, 1H), 8.08-8.14 (m, 2H), 7.75-7.82 (m, 1H), 7.65-7.73 (m, 2H), 7.38 (s, 1H)。

[1033] 制备化合物1A的一般方法-

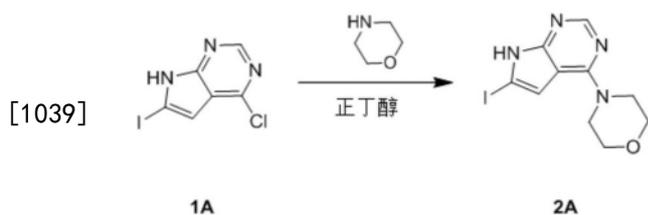


[1035] 向化合物4 (70.0g, 166.8mmol, 1当量) 的THF (400.0mL) 溶液中加入NaOH/MeOH (5M, 237.8mL, 7.13当量)。然后将混合物在25℃下搅拌1小时。TLC (石油醚/乙酸乙酯=0/1, $R_f=0.62$) 显示反应完成。减压浓缩反应混合物以除去THF和MeOH。残余物用NH₄Cl (水溶液, 500.0mL) 稀释, 过滤, 滤饼减压浓缩, 得到残余物。将粗产物在25℃下与MeCN (50.0mL) 一起研磨2小时。得到化合物1A (40.0g, 143.1mmol, 85.8%收率) 为棕色固体。

[1036] ¹H NMR: DMSO 400MHz

[1037] 13.14 (br s, 1H), 8.47-8.59 (m, 1H), 6.89 (s, 1H)。

[1038] 制备化合物2A的一般方法-

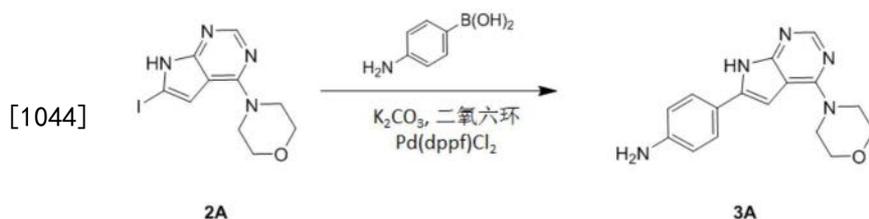


[1040] 将化合物1A(40.0g,143.1mmol,1当量)、吗啉(24.9g,286.2mmol,25.1mL,2当量)的正丁醇(200.0mL)混合物脱气并用 N_2 吹扫3次,然后将混合物在 N_2 气氛下于100℃搅拌12小时。TLC(二氯甲烷/甲醇=10/1, $R_f=0.62$)显示反应完成。过滤反应混合物,滤饼浓缩。粗产物不经纯化即可用于下一步骤。得到化合物2A(40.0g,121.1mmol,84.6%收率)为棕色固体。

[1041] 1H NMR:DMSO 400MHz

[1042] 12.27(br s,1H),8.08(s,1H),6.88(s,1H),3.77-3.82(m,4H),3.67-3.72(m,4H)。

[1043] 制备化合物3A的一般方法-



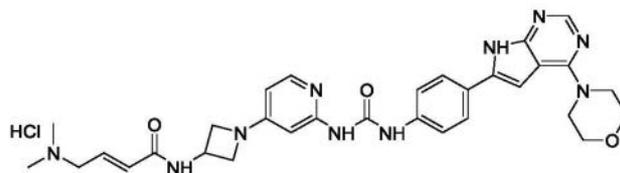
[1045] 将化合物2A(20.0g,60.5mmol,1当量)、(4-氨基苯基)硼酸(15.7g,90.8mmol,1.5当量,HCl)、 K_2CO_3 (50.2g,363.5mmol,6当量)的二氧六环(100.0mL)和 H_2O (25.0mL)溶液在25℃下搅拌0.5小时。然后加入Pd(dppf) Cl_2 (4.43g,6.06mmol,0.1当量)。将混合物在100℃下搅拌12小时。TLC(二氯甲烷/甲醇=10/1, $R_f=0.47$)显示反应完成。减压浓缩反应混合物以除去二氧六环。残余物用 H_2O (150.0mL)稀释,然后用EtOAc(300.0mL×5)萃取。合并的有机层用盐水(300.0mL)洗,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,减压浓缩,得到残余物。粗产物在25℃下用MeOH(60.0mL)研磨2小时。得到化合物3A(8.50g,28.7mmol,47.5%收率)为棕色固体。

[1046] 1H NMR:DMSO 400MHz

[1047] 11.92(br s,1H),8.12(s,1H),7.57(br d, $J=8.4Hz$,3H),6.83(s,1H),6.59(br d, $J=8.4Hz$,2H),5.32(s,2H),3.83(br d, $J=4.6Hz$,4H),3.74(br d, $J=4.6Hz$,4H)。

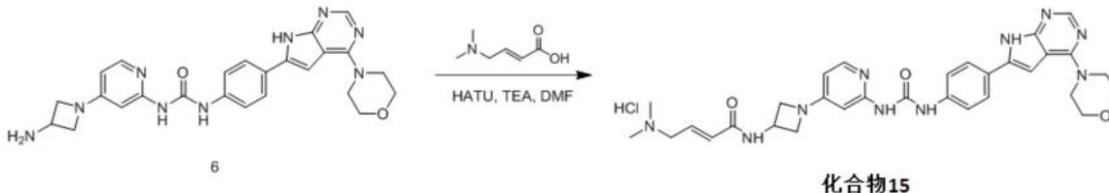
[1048] 实施例12

[1049] 化合物15的合成



化合物 15

[1050]



化合物 15

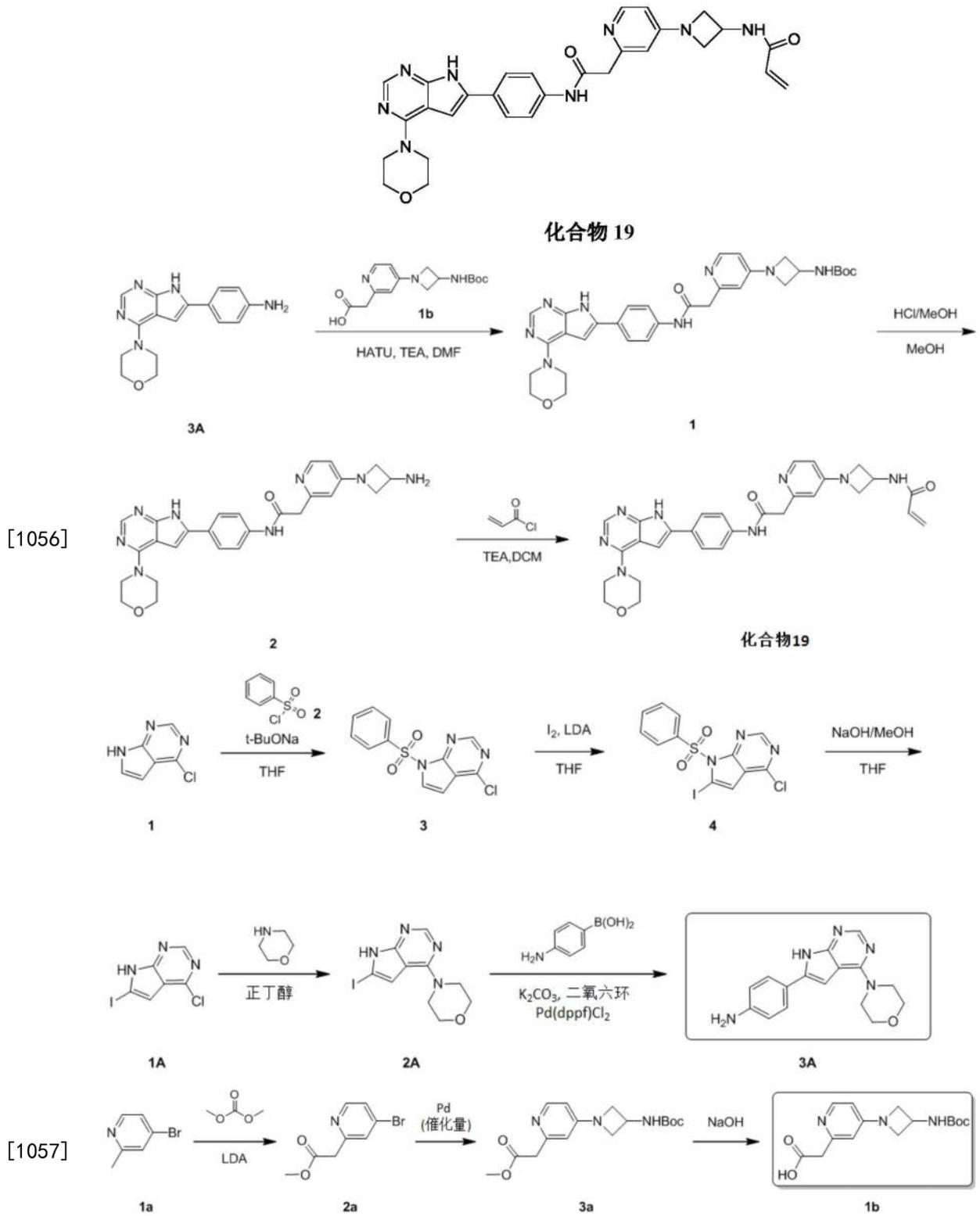
[1051] 向中间体6(6.00g, 11.49mmol, 1当量, HCl)、(E)-4-(二甲氨基)丁-2-烯酸(1.90g, 11.49mmol, 1当量, HCl)、DIEA(3.71g, 28.74mmol, 5.01mL, 2.5当量)的DCM(40.0mL)溶液中加入 T_3P (10.9g, 17.24mmol, 10.2mL, 50%纯度, 1.5当量)。混合物在20℃下搅拌1小时。LC-MS显示约0%的中间体6残留。LC-MS上显示出几个新峰, 检测到约39%的所需化合物。减压浓缩反应混合物, 得到残余物。粗产物经反相HPLC(0.1%FA条件)纯化。得到化合物15(0.800g, 1.26mmol, 10.9%收率, HCl, 96.8纯度)为橙色固体。

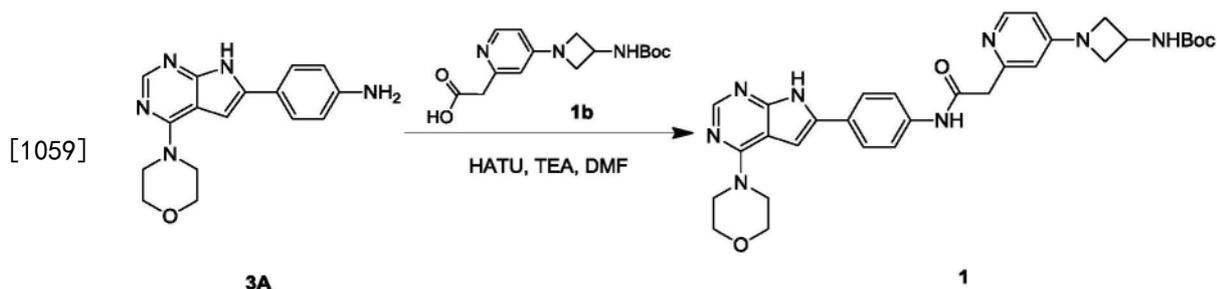
[1052] 1H NMR: (400MHz, DMSO)

[1053] δ 13.25-13.10(m, 1H), 13.09-12.95(m, 1H), 11.40-11.19(m, 1H), 11.05-10.86(m, 1H), 10.44(s, 1H), 9.32(br d, $J=6.6$ Hz, 1H), 8.38-8.32(m, 1H), 7.99-7.85(m, 3H), 7.64-7.54(m, 2H), 7.45-7.38(m, 1H), 6.80-6.64(m, 1H), 6.46-6.42(m, 1H), 6.35-6.22(m, 1H), 6.11-6.00(m, 1H), 4.78-4.68(m, 1H), 4.53-4.42(m, 2H), 4.10(br s, 2H), 4.06-3.98(m, 5H), 3.89-3.82(m, 5H), 2.78-2.69(m, 6H)。

[1054] 实施例13

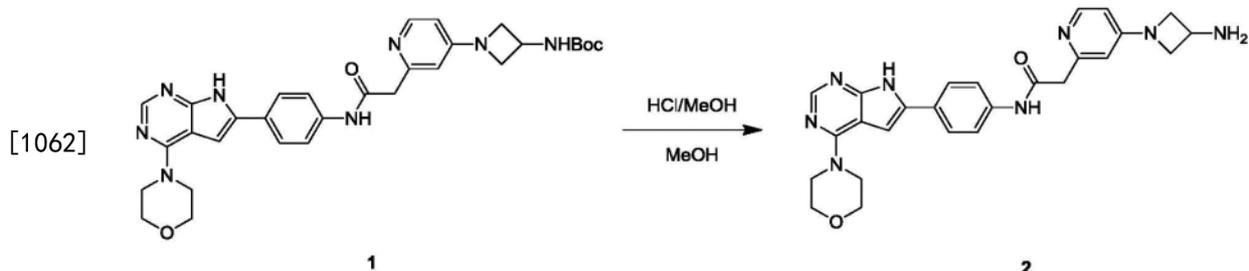
[1055] 化合物19的合成





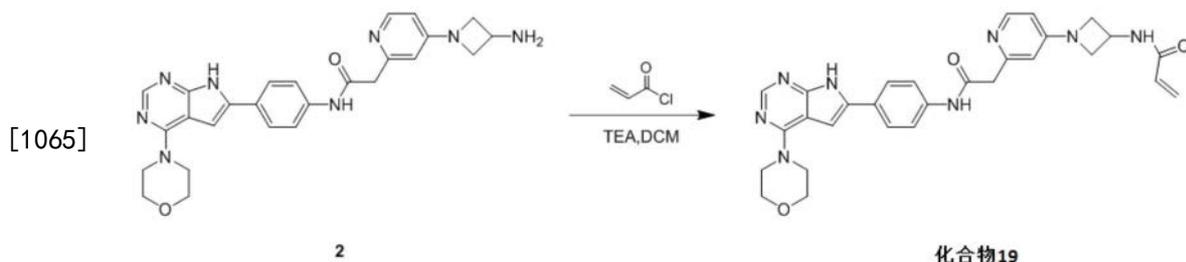
[1060] 向化合物3A (1.00g, 3.39mmol, 1当量)、化合物1b (1.04g, 3.39mmol, 1当量)、TEA (2.40g, 23.7mmol, 3.30mL, 7当量) 的DMF (12.0mL) 溶液中加入HATU (1.93g, 5.08mmol, 1.5当量)。混合物在20℃下搅拌12小时。LCMS显示反应完成。将混合物倒入H₂O (150.0mL) 中, 然后过滤, 滤饼真空浓缩。粗品经反相HPLC (色谱柱: Phenomenex luna C18 250*50mm*10um; 流动相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 10% - 30%, 20分钟) 纯化。得到化合物1 (0.500g, 804.9umol, 23.7% 收率, HCl) 为黄色固体。

[1061] 制备化合物2的一般方法-



[1063] 向化合物1 (0.500g, 804.9umol, 1当量, HCl) 的MeOH (5.00mL) 溶液中加入HCl/MeOH (4M, 18.8mL, 93.5当量)。混合物在20℃下搅拌12小时。LCMS显示反应完成。真空浓缩混合物。粗品不经纯化即可用于下一步骤。得到化合物2 (0.450g, 粗品, HCl) 为黄色固体。

[1064] 制备化合物19的一般方法-

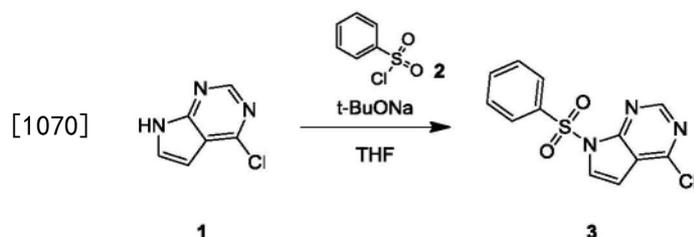


[1066] 在-20℃下, 向化合物2 (0.300g, 575.8umol, 1当量, HCl)、TEA (582.6mg, 5.76mmol, 801.4uL, 10当量) 的DCM (10.0mL) 溶液中滴加丙-2-烯酰氯 (52.1mg, 575.8umol, 46.9uL, 1当量) 的DCM (2.00mL) 溶液。混合物在-20℃下搅拌0.5小时。LCMS显示反应完成。真空浓缩混合物。粗品经反相HPLC (色谱柱: Phenomenex Luna C18 150*30mm*5um; 流动相: [水 (0.04% HCl) - ACN]; B%: 5% - 35%, 10min) 和 (色谱柱: Phenomenex Luna C18 150*30mm*5um; 流动相: [水 (0.04% HCl) - ACN]; B%: 5% - 35%, 10min) (色谱柱: Phenomenex Luna C18 150*30mm*5um; 流动相: [水 (0.04% HCl) - ACN]; B%: 5% - 35%, 10min) 纯化。得到化合物19 (15.0mg, 24.8umol, 4.32% 收率, 95.4% 纯度, HCl) 为黄色固体。

[1067] ¹H NMR: DMSO Varian_S_400MHz

[1068] 13.01 (br s, 2H), 11.10 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.99 (d, $J=6.72\text{Hz}$, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.95 (d, $J=8.68\text{Hz}$, 2H), 7.87 (d, $J=7.21\text{Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.80\text{Hz}$, 2H), 7.38 (br s, 1H), 6.44 (dd, $J=7.21, 2.32\text{Hz}$, 1H), 6.20-6.28 (m, 1H), 6.11-6.18 (m, 1H), 6.08 (d, $J=2.20\text{Hz}$, 1H), 5.64-5.71 (m, 1H), 4.66-4.78 (m, 1H), 4.47 (br s, 2H), 4.07 (br s, 2H), 3.99 (br d, $J=4.65\text{Hz}$, 5H), 3.78-3.86 (m, 4H)。

[1069] 制备化合物3的一般方法-

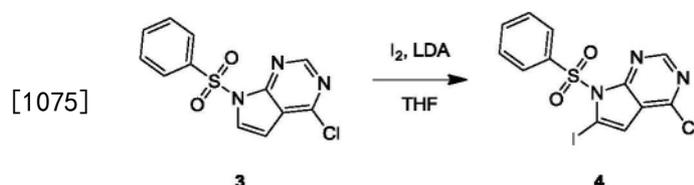


[1071] 在 10°C 下,向化合物1 (50.0g, 325.5mmol, 1当量)的THF (350.0mL)溶液中加入t-BuONa (32.8g, 341.8mmol, 1.05当量),然后向混合物中加入化合物2 (57.5g, 325.5mmol, 41.6mL, 1当量)。将反应在 25°C 下搅拌5小时。TLC (石油醚/乙酸乙酯=1/1, $R_f=0.59$)显示反应完成。向反应混合物中加入 H_2O (100.0mL),过滤,滤饼用MeOH (50.0mL x 3)洗,真空浓缩。残余物不经纯化即可用于下一步骤。得到化合物3 (90.0g, 306.4mmol, 94.1%收率)为白色固体。

[1072] ^1H NMR: DMSO Bruker_E_400MHz

[1073] 8.80-8.85 (m, 1H), 8.13-8.19 (m, 3H), 7.76-7.83 (m, 1H), 7.64-7.71 (m, 2H), 6.96-6.99 (m, 1H)。

[1074] 制备化合物4的一般方法-



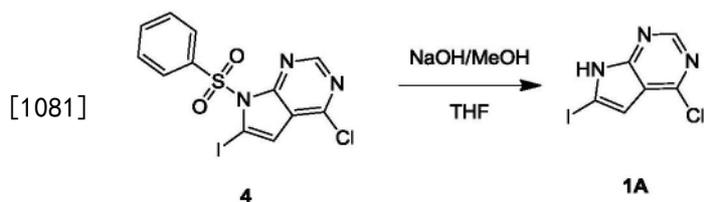
[1076] 两个反应平行进行。

[1077] 在 -78°C 下,向化合物3 (40.0g, 136.1mmol, 1当量)的THF (150.0mL)溶液中滴加LDA (2M, 102.1mL, 1.5当量)。将反应在 -78°C 下搅拌1小时。之后将 I_2 (44.9g, 177.0mmol, 35.6mL, 1.3当量)的THF (50.0mL)溶液滴加至反应混合物中。将反应在 -78°C 下搅拌1小时。TLC (石油醚/乙酸乙酯=1/1, $R_f=0.61$)显示反应完成。合并两个反应进行后处理。向混合物中加入HCl (1M, 200.0mL),浓缩,过滤。滤饼用MeCN (100.0mL)研磨2小时,过滤,真空浓缩。得到化合物4 (80.0g, 190.6mmol, 70.0%收率)为类白色固体。

[1078] ^1H NMR: DMSO Varian_S_400MHz

[1079] 8.75-8.77 (m, 1H), 8.07-8.13 (m, 2H), 7.76-7.81 (m, 1H), 7.65-7.72 (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 1H)。

[1080] 制备化合物1A的一般方法-

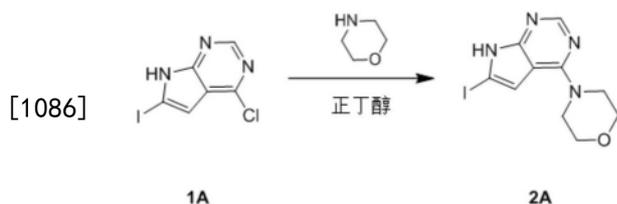


[1082] 向化合物4 (60.0g, 142.9mmol, 1当量) 的THF (400.0mL) 溶液中加入NaOH/MeOH (5M, 200.1mL, 7当量)。反应在25℃下搅拌1小时。TLC (石油醚/乙酸乙酯=0/1, $R_f=0.57$) 显示反应完成。减压浓缩反应混合物以除去THF和MeOH。残余物用 NH_4Cl (500.0mL水溶液) 稀释, 过滤, 滤饼减压浓缩, 得到残余物。粗产物在25℃下用MeCN (50.0mL) 一起研磨2小时。得到化合物1A (35.0g, 粗品) 为类白色固体。

[1083] ^1H NMR: DMSO Varian_Y_400MHz

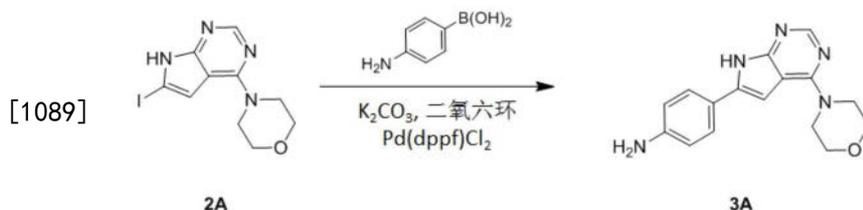
[1084] 13.11-13.18 (m, 1H), 8.47-8.55 (m, 1H), 6.81-6.92 (m, 1H)。

[1085] 制备化合物2A的一般方法-



[1087] 将化合物1A (35.0g, 125.2mmol, 1当量)、吗啉 (21.8g, 250.4mmol, 2当量) 的正丁醇 (200.0mL) 溶液在100℃下搅拌12小时。TLC (二氯甲烷/甲醇=10/1, $R_f=0.51$) 显示反应完成。过滤反应混合物, 滤饼浓缩。粗产物不经纯化即可用于下一步骤。得到化合物2A (40.0g, 粗品) 为类白色固体。

[1088] 制备化合物3A的一般方法-

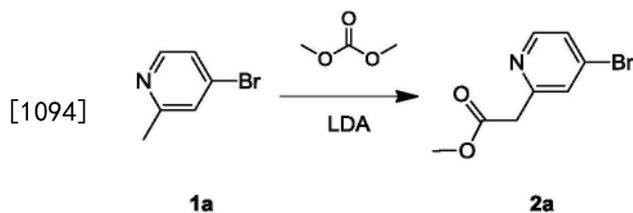


[1090] 将化合物2A (40.0g, 121.1mmol, 1当量)、(4-氨基苯基) 硼酸 (31.5g, 181.7mmol, 1.5当量, HCl)、 K_2CO_3 (100.4g, 727.0mmol, 6当量) 的二氧六环 (140.0mL) 和 H_2O (70.0mL) 溶液在25℃下搅拌0.5小时。然后加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (8.87g, 12.1mmol, 0.1当量)。将反应在100℃下搅拌12小时。TLC (二氯甲烷/甲醇=10/1, $R_f=0.42$) 显示反应完成。反应混合物用 H_2O (200.0mL) 稀释, 然后用EtOAc (500.0mL \times 5) 萃取。合并的有机层用盐水 (300.0mL) 洗, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到残余物。粗产物在25℃下用MeOH (50.0mL) 一起研磨10小时。得到化合物3A (13.0g, 44.0mmol, 36.3%收率) 为类白色固体。

[1091] ^1H NMR: DMSO Varian_S_400MHz

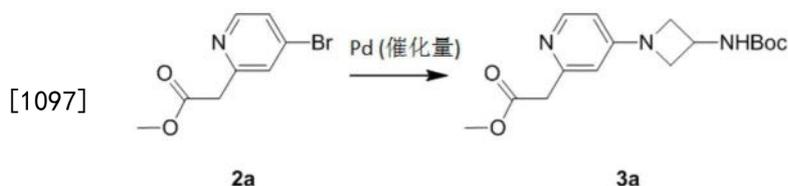
[1092] 11.91 (br s, 1H), 8.10-8.15 (m, 1H), 7.53-7.62 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.56-6.64 (m, 2H), 5.23-5.38 (m, 2H), 3.83 (br d, $J=4.4\text{Hz}$, 4H), 3.70-3.77 (m, 4H)。

[1093] 制备化合物2a的一般方法-



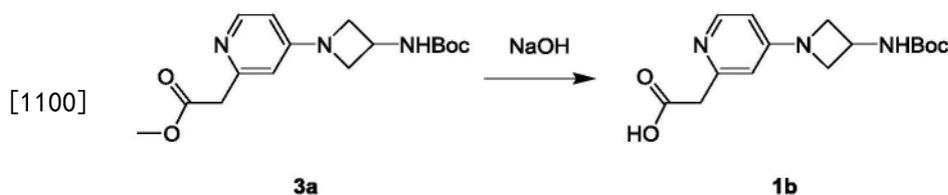
[1095] 在 -78°C 下,向化合物1a (10.0g, 58.1mmol, 1当量)的THF (70.0mL) 溶液中滴加LDA (2M, 69.7mL, 2.4当量)。然后将混合物在 -78°C 下搅拌15分钟。之后将碳酸二甲酯 (6.28g, 69.7mmol, 5.87mL, 1.2当量)滴加至混合物中。将反应在 0°C 下搅拌4小时。TLC (石油醚:乙酸乙酯=3:1, $R_f=0.57$) 显示反应完成。反应混合物通过加入HCl (1M, 100.0mL) 淬灭,然后用 H_2O (50.0mL) 稀释,并用EtOAc (100.0mL \times 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (30.0mL) 洗,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,减压浓缩,得到残余物。所得残余物经柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=30/1至0/1) 纯化。得到化合物2a (9.00g, 39.1mmol, 67.3%收率) 为棕色油状物。

[1096] 制备化合物3a的一般方法-



[1098] 向化合物2a (3.00g, 13.0mmol, 1当量)的DMF (30.0mL) 溶液中加入N-(氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (2.78g, 13.3mmol, 1.02当量, HCl)、碳酸铯 (8.50g, 26.0mmol, 2当量) 和[2-(2-氨基乙基)苯基]-氯-钯;二环己基-[2-(2,6-二甲氧基苯基)苯基]膦;2-甲氧基-2-甲基-丙烷 (496.0mg, 652.0 μmol , 0.05当量), 混合物在 80°C 下搅拌12小时。TLC (二氯甲烷:甲醇=10:1, $R_f=0.28$) 显示反应完成。将混合物倒入 H_2O (100.0mL) 中,用EtOAc (50.0mL \times 3) 萃取。然后有机相用盐水 (200.0mL) 洗,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空浓缩。残余物经硅胶色谱法纯化,用石油醚:乙酸乙酯=100/1~20/1~10/1~1/1洗脱。得到化合物3a (2.00g, 粗品) 为黄色油状物。

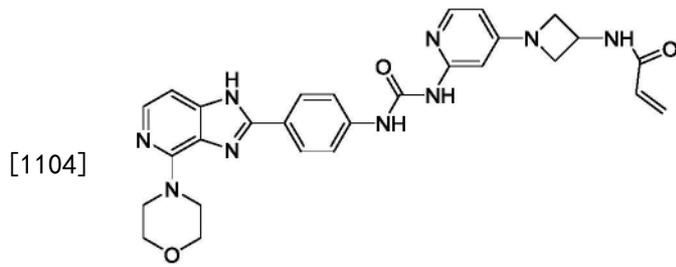
[1099] 制备化合物1b的一般方法-



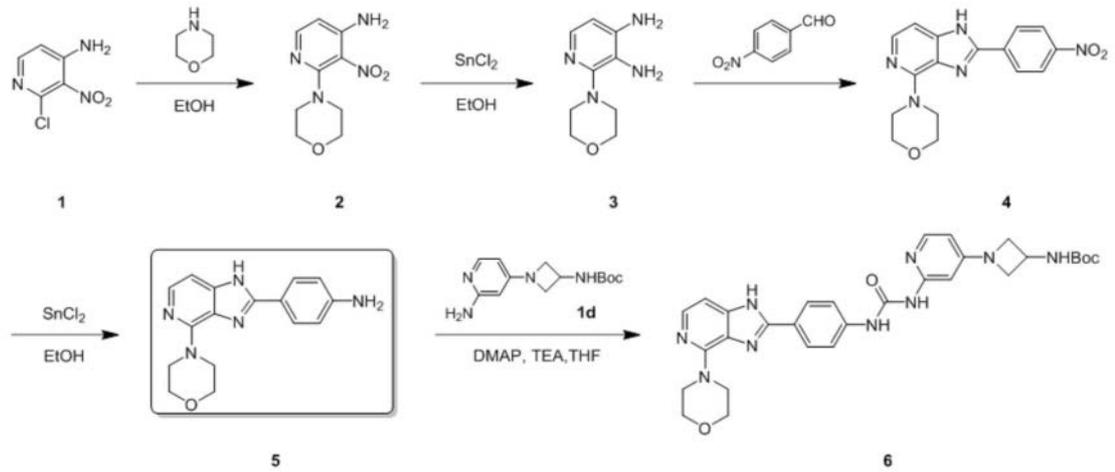
[1101] 向化合物3a (2.00g, 6.22mmol, 1当量)的MeOH (10.0mL) 溶液中加入NaOH (497.8mg, 12.4mmol, 2当量)和 H_2O (10.0mL)。混合物在 20°C 下搅拌3小时。TLC (二氯甲烷:甲醇=10:1, $R_f=0$) 显示反应完成。减压浓缩反应混合物以除去MeOH。残余物用 H_2O (30.0mL) 稀释,加入0.5M HCl以调节pH=6。然后混合物用DCM (20.0mL \times 3) 萃取。减压浓缩水层。残余物用MeOH (20.0mL) 稀释,过滤,减压浓缩,得到残余物。粗品不经纯化即可用于下一步骤。得到化合物1b (1.50g, 粗品) 为黄色固体。

[1102] 实施例14

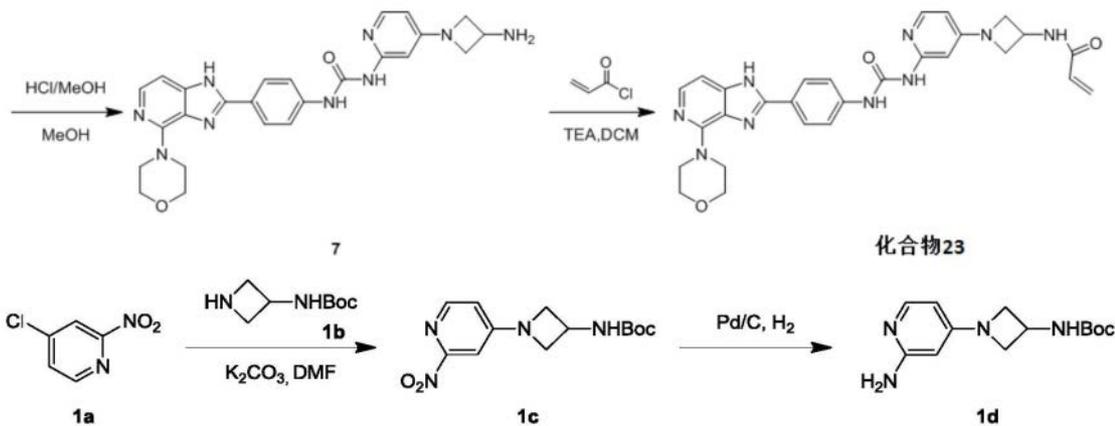
[1103] 化合物23的合成



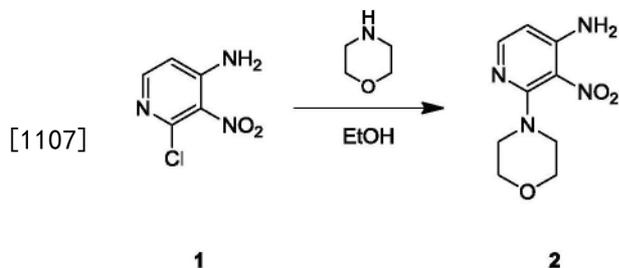
化合物 23



[1105]



[1106] 制备化合物2的一般方法-

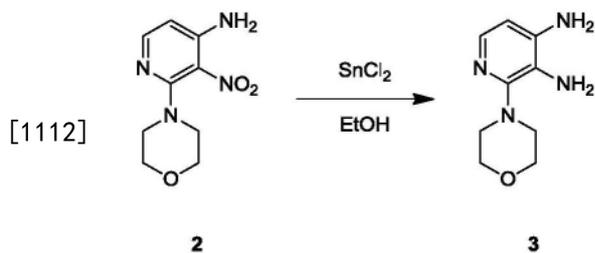


[1108] 将化合物1 (40.0g, 230.4mmol, 1当量) 和吗啉 (42.1g, 483.9mmol, 42.5mL, 2.1当量) 的EtOH (400.0mL) 溶液在80℃下搅拌2小时。TLC (石油醚:乙酸乙酯=3:1, $R_f=0.44$) 显示反应完成。浓缩反应混合物得到残余物。所得残余物用EtOAc (200.0mL) 萃取, 过滤。滤液真空浓缩, 得到残余物。残余物不经纯化即可用于下一步骤。得到化合物2 (51.0g, 粗品) 为黄色固体。

[1109] ^1H NMR: CDCl_3 Bruker_F_400MHz

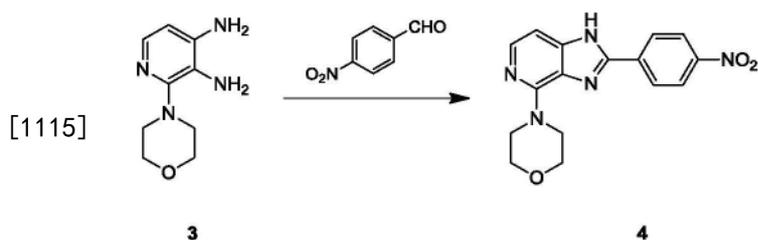
[1110] 7.77 (d, $J=5.62\text{Hz}$, 1H), 6.07 (d, $J=5.62\text{Hz}$, 1H), 5.98 (br s, 2H), 3.74-3.80 (m, 4H) 3.39-3.45 (m, 4H)。

[1111] 制备化合物3的一般方法-



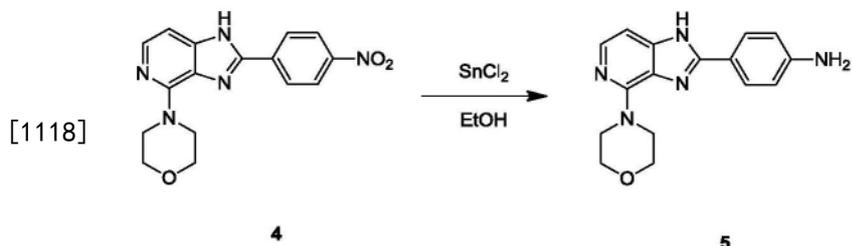
[1113] 向 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (161.0g, 713.6mmol, 4当量)的HCl (1.2M, 297.3mL, 2当量)溶液中加入化合物2 (40.0g, 178.4mmol, 1当量)和EtOH (50mL),混合物在 80°C 下搅拌12小时。TLC (二氯甲烷:甲醇=10:1, $R_f=0.16$)显示反应完成。减压浓缩反应混合物以除去EtOH。残余物用 H_2O (100.0mL)稀释,然后加入 NaHCO_3 水溶液调节 $\text{pH}=10$ 。然后混合物用EtOAc (50.0mL x 7)萃取。合并的有机层用盐水 (200.0mL)洗,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,减压浓缩,得到残余物。粗品不经纯化即可用于下一步骤。得到化合物3 (28.0g,粗品)为红色固体。

[1114] 制备化合物4的一般方法-



[1116] 向化合物3 (23.0g, 118.4mmol, 1当量)的甲苯 (Tol., 200.0mL)溶液中加入 MgSO_4 (14.2g, 118.4mmol, 1当量)和4-硝基苯甲醛 (19.6g, 130.2mmol, 1.1当量)。混合物在 115°C 下搅拌12小时。TLC (二氯甲烷:甲醇=10:1, $R_f=0.65$)显示反应完成。将溶液过滤,减压浓缩,得到残余物。粗品不经纯化即可用于下一步骤。得到化合物4 (35.0g,粗品)为红色油状物。(35.0g和15.0g,总共得到化合物4为50.0g)。

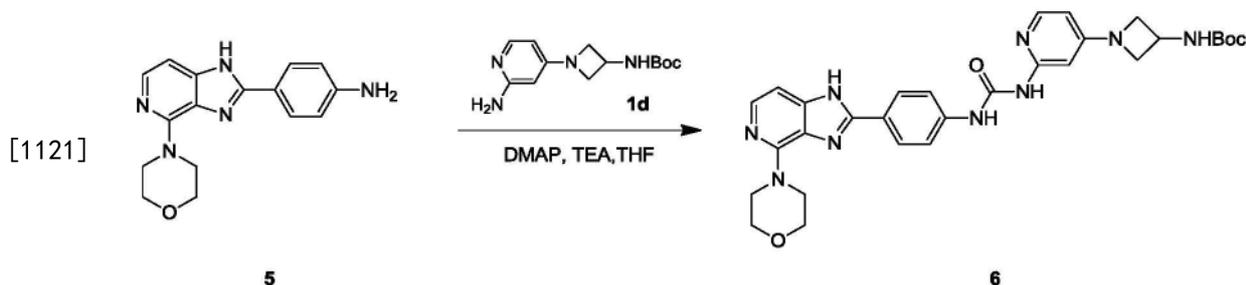
[1117] 制备化合物5的一般方法-



[1119] 向 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (110.9g, 491.8mmol, 4当量)的HCl (1.2M, 204.9mL, 2当量)溶液中加入化合物4 (40.0g, 122.9mmol, 1当量)和EtOH (100.0mL),混合物在 80°C 下搅拌12小时。TLC (二氯甲烷:甲醇=10:1, $R_f=0.38$)显示反应完成。减压浓缩反应混合物以除去EtOH。残余物用 H_2O (500.0mL)稀释,加入 NaHCO_3 水溶液调节 $\text{pH}=7$ 。然后混合物用EtOAc (200.0mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水 (500.0mL)洗,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,减压浓缩,得到残余物。残余

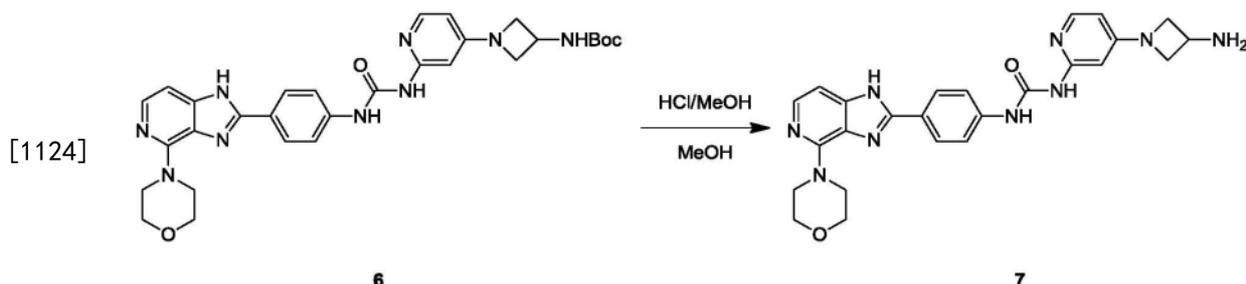
物经硅胶色谱法纯化,用(石油醚:乙酸乙酯=100/1~20/1~10/1~1/1)洗脱。得到化合物5(20.0g,粗品)为黄色固体。

[1120] 制备化合物6的一般方法-



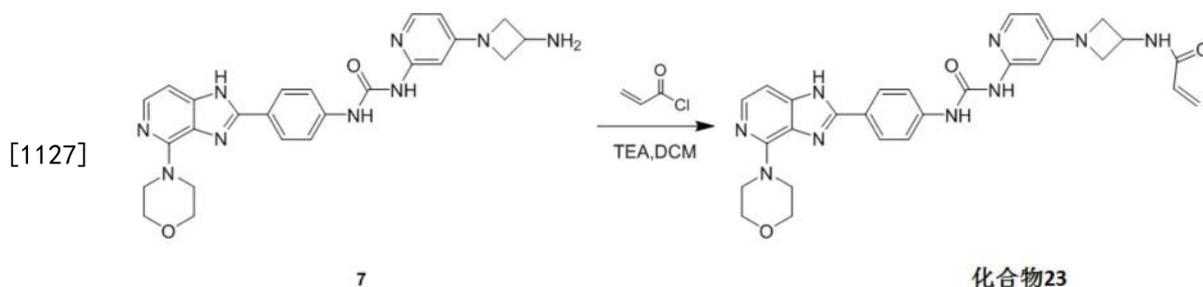
[1122] 在25℃下,向化合物5(2.00g,6.77mmol,1当量)的THF(80.0mL)溶液中加入K₂CO₃(2.81g,20.3mmol,3当量)。30分钟后,将氯甲酸苯酯(1.27g,8.13mmol,1.02mL,1.2当量)加至反应中。然后将反应在25℃下搅拌2小时。然后将化合物1d(1.31g,4.94mmol,0.73当量)、TEA(3.43g,33.8mmol,4.71mL,5当量)和DMAP(413.6mg,3.39mmol,0.5当量)加至反应中。反应在80℃下搅拌12小时。LCMS显示反应完成。过滤混合物,滤液真空浓缩。粗产物经反相HPLC(色谱柱:Phenomenex luna c18 250mm*100mm*10um;流动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN];B%:35%-65%,25分钟)纯化。得到化合物6(1.00g,1.54mmol,22.6%收率,90.0%纯度)为黄色固体。

[1123] 制备化合物7的一般方法-



[1125] 向化合物6(0.600g,1.02mmol,1当量)的MeOH(5.00mL)溶液中加入HCl/MeOH(4M,12.8mL,50当量)。混合物在20℃搅拌5小时。LCMS显示反应完成。真空浓缩混合物。粗品不经纯化即可用于下一步。得到化合物7(0.600g,粗品,HCl)为黄色固体。

[1126] 制备化合物23的一般方法-



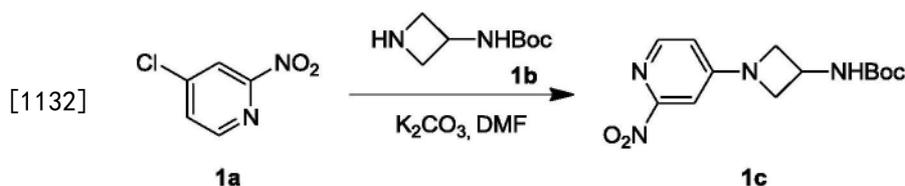
[1128] 在-20℃下,向化合物6(0.400g,766.2umol,1当量,HCl)、TEA(775.4mg,7.66mmol,1.07mL,10当量)的DCM(10.0mL)溶液中滴加丙-2-烯酰氯(69.3mg,766.2umol,62.4uL,1当量)的DCM(2.00mL)溶液。混合物在-20℃下搅拌0.5小时。LCMS显示反应完成。将混合物倒入H₂O(100.0mL)中,然后过滤,滤饼真空浓缩。粗品经反相HPLC(色谱柱:Luna C18 150*25

5u;流动相:[水(0.04% HCl) - ACN];B%:10% - 25%, 10min)和(色谱柱:Luna C18 150*25 5u;流动相:[水(0.04% HCl) - ACN];B%:10% - 25%, 10min)纯化。得到化合物23 (35.0mg, 59.8umol, 7.81%收率, 98.4%纯度, HCl) 为类白色固体。

[1129] $^1\text{H NMR}$: DMSO Varian_S_400MHz

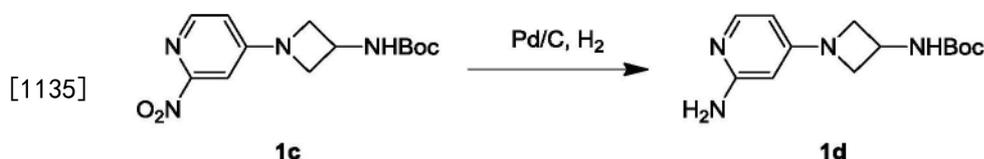
[1130] 14.32 (br s, 1H), 13.07 (br s, 2H), 10.99 (br s, 1H), 10.44 (br s, 1H), 8.97 (br d, $J=6.84\text{Hz}$, 1H), 8.18 (br d, $J=8.38\text{Hz}$, 2H), 7.88 (br d, $J=7.06\text{Hz}$, 1H), 7.61-7.77 (m, 3H), 7.21 (br d, $J=6.84\text{Hz}$, 1H), 6.44 (br d, $J=6.61\text{Hz}$, 1H), 6.07-6.30 (m, 3H), 5.68 (dd, $J=10.03, 2.09\text{Hz}$, 1H), 4.73 (br d, $J=6.17\text{Hz}$, 1H), 4.46 (br s, 2H), 4.31 (br s, 4H), 4.06 (br s, 2H), 3.87 (br s, 4H)。

[1131] 制备化合物1c的一般方法-



[1133] 将化合物1a (10.0g, 63.0mmol, 1当量)、化合物1b (19.7g, 94.6mmol, 1.5当量, HCl)、 NaHCO_3 (13.2g, 157.6mmol, 6.13mL, 2.5当量)的DMSO (70.0mL) 溶液在80°C下搅拌12小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=0/1, $R_f=0.24$) 显示反应完成。将反应混合物倒入水 (500.0mL) 中,用EtOAc (300.0mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (300.0mL) 洗,经 Na_2SO_4 干燥,真空浓缩。残余物经柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=50/1至1/1) 纯化。得到化合物1c (13.0g, 44.1mmol, 70.0%收率) 为黄色固体。

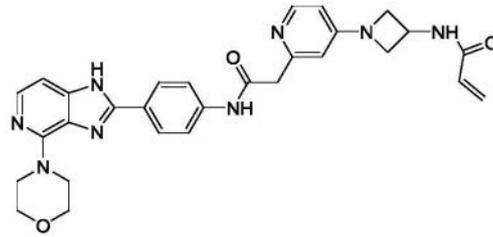
[1134] 制备化合物1d的一般方法-



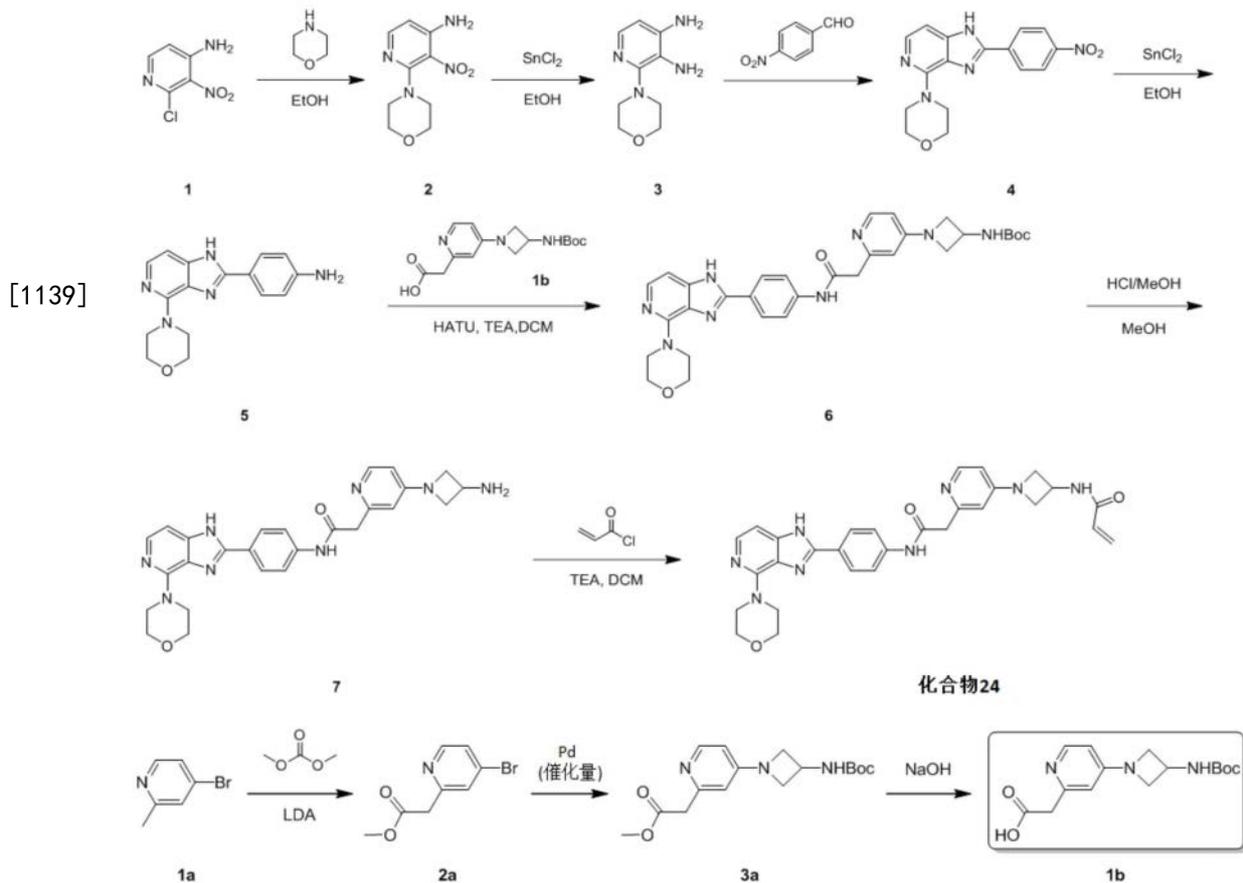
[1136] 在 N_2 下,向化合物1c (11.0g, 37.3mmol, 1当量)的MeOH (110.0mL) 溶液中加入Pd/C (5.00g, 37.3mmol, 10.0%纯度, 1当量)。悬浮液真空脱气并用 H_2 吹扫数次。将混合物在 H_2 (50.0psi) 和25°C下搅拌3小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=0/1, $R_f=0.07$) 显示原料完全消耗。过滤反应混合物,滤液浓缩。粗产物不经纯化即可用于下一步骤。得到化合物1d (9.00g, 34.0mmol, 91.1%收率) 为浅黄色固体。

[1137] 实施例15

[1138] 化合物24的合成

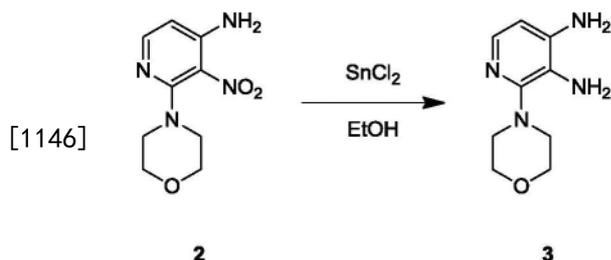


化合物 24



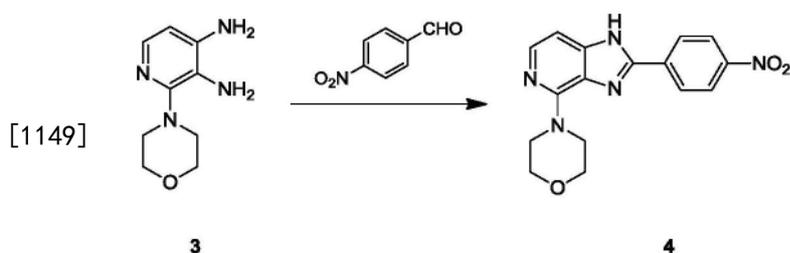
4H) 3.39-3.45 (m, 4H)。

[1145] 制备化合物3的一般方法-



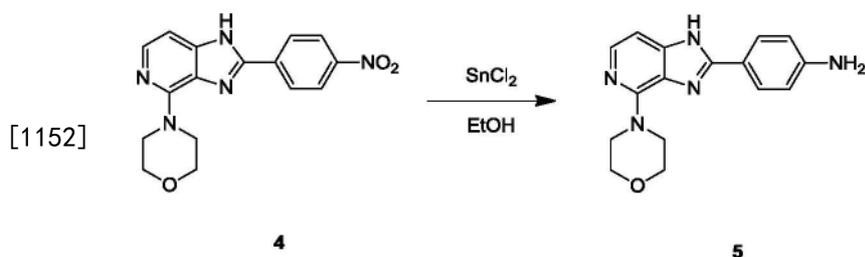
[1147] 向 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (161.0g, 713.6mmol, 4当量)的HCl (1.2M, 297.3mL, 2当量)溶液中加入化合物2 (40.0g, 178.4mmol, 1当量)和EtOH (50.0mL),混合物在80℃下搅拌12小时。TLC (二氯甲烷:甲醇=10:1, $R_f=0.16$)显示反应完成。减压浓缩反应混合物以除去EtOH。残余物用 H_2O (100.0mL)稀释,加入 NaHCO_3 水溶液调节pH=10。然后混合物用EtOAc (50.0mL x 7)萃取。合并的有机层用盐水 (200.0mL)洗,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,减压浓缩,得到残余物。粗品不经纯化即可用于下一步骤。得到化合物3 (28.0g,粗品)为红色固体。

[1148] 制备化合物4的一般方法-



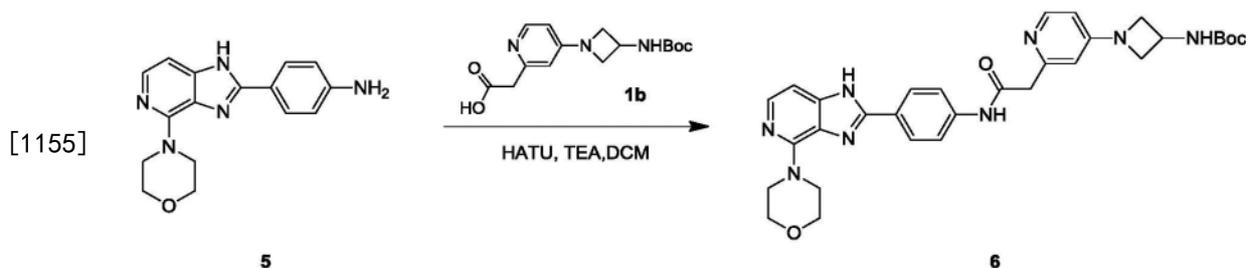
[1150] 向化合物3 (23.0g, 118.4mmol, 1当量)的甲苯 (Tol., 200.0mL)溶液中加入 MgSO_4 (14.2g, 118.4mmol, 1当量)和4-硝基苯甲醛 (19.6g, 130.2mmol, 1.1当量)。混合物在115℃下搅拌12小时。TLC (二氯甲烷:甲醇=10:1, $R_f=0.65$)显示反应完成。将溶液过滤,减压浓缩,得到残余物。粗品不经纯化即可用于下一步骤。得到化合物4 (35.0g,粗品)为红色油状物。

[1151] 制备化合物5的一般方法-



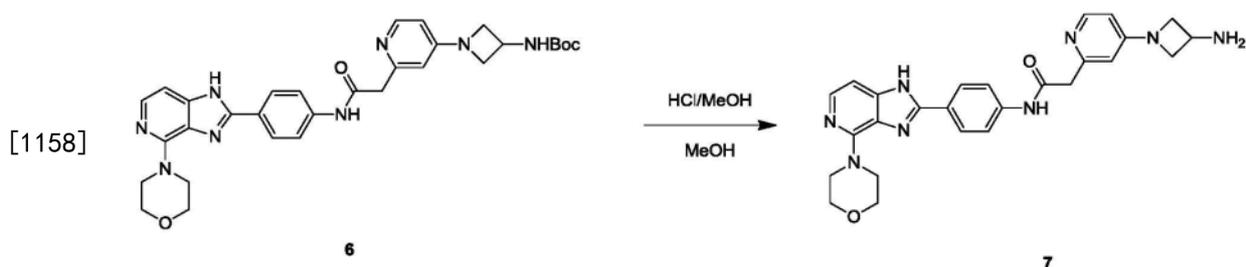
[1153] 向 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (110.9g, 491.8mmol, 4当量)的HCl (1.2M, 204.9mL, 2当量)溶液中加入化合物4 (40.0g, 122.9mmol, 1当量)和EtOH (100.0mL),混合物在80℃下搅拌12小时。TLC (二氯甲烷:甲醇=10:1, $R_f=0.38$)显示反应完成。减压浓缩反应混合物以除去EtOH。残余物用 H_2O (500.0mL)稀释,加入 NaHCO_3 水溶液调节pH=7。然后混合物用EtOAc (200.0mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水 (500.0mL)洗,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,减压浓缩,得到残余物。残余物经硅胶色谱法纯化,用石油醚:乙酸乙酯=100/1~20/1~10/1~1/1洗脱。得到化合物5 (20.0g,粗品)为黄色固体。

[1154] 制备化合物6的一般方法-



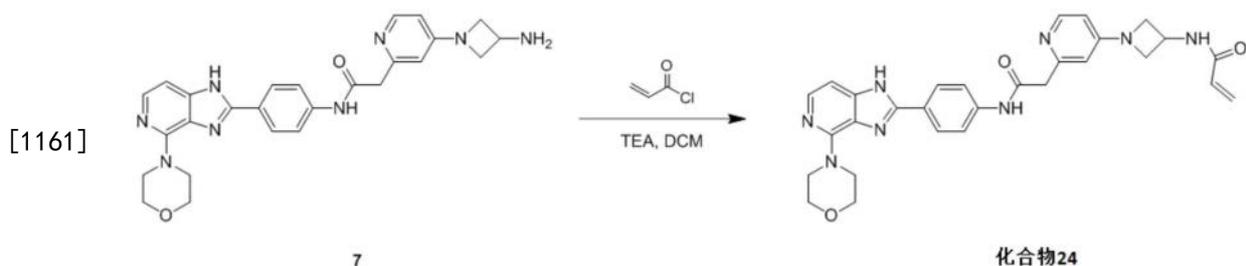
[1156] 向化合物5 (1.70g, 5.76mmol, 1当量)、化合物1b (1.77g, 5.76mmol, 1当量)、TEA (4.08g, 40.2mmol, 5.61mL, 7当量) 的DMF (10.0mL) 溶液中加入HATU (3.28g, 8.63mmol, 1.5当量)。混合物在20℃下搅拌12小时。LCMS显示反应完成。将混合物倒入H₂O (150.0mL) 中, 然后过滤, 滤饼真空浓缩。粗品经反相HPLC (色谱柱: Phenomenex luna C18 250*50mm*10um; 流动相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 10% - 40%, 20min) 纯化。得到化合物6 (0.800g, 1.14mmol, 19.8%收率, TFA) 为黄色固体。

[1157] 制备化合物7的一般方法-



[1159] 向化合物6 (0.800g, 1.14mmol, 1当量, TFA) 的MeOH (10.0mL) 溶液中加入HCl/MeOH (4M, 16.7mL, 58.4当量)。混合物在20℃下搅拌12小时。LCMS显示反应完成。真空浓缩混合物。粗品经反相HPLC (色谱柱: Phenomenex Luna C18 200*40mm*10um; 流动相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 1% - 20%, 10分钟) 纯化。得到化合物7 (0.500g, 粗品, HCl) 为黄色固体。

[1160] 制备化合物24的一般方法-



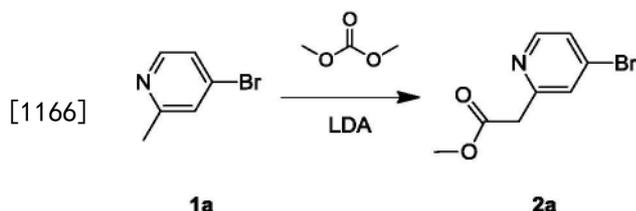
[1162] 于-20℃下, 向化合物7 (0.150g, 287.9umol, 1当量, HCl)、TEA (291.3mg, 2.88mmol, 400.7uL, 10当量) 的DCM (5.00mL) 溶液中加入丙-2-烯酰氯 (26.0mg, 287.9umol, 23.4uL, 1当量) 的DCM (2.00mL) 溶液。混合物在-20℃下搅拌0.5小时。LCMS显示反应完成。真空浓缩混合物。粗品经反相HPLC (色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 150*30mm*5um; 流动相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 10% - 40%, 12min) 纯化。得到化合物24 (38.0mg, 58.1umol, 20.1%收率, 99.8%纯度, TFA) 为类白色固体。

[1163] ¹H NMR: DMSO Varian_S_400MHz

[1164] 14.07 (br s, 1H), 13.43 (br s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.91 (br d, J=6.39Hz, 1H),

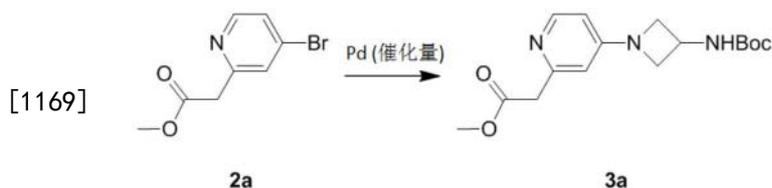
8.24 (br d, $J=6.61\text{Hz}$, 1H), 8.13 (br d, $J=8.38\text{Hz}$, 2H), 7.71-7.83 (m, 3H), 7.20 (br d, $J=6.61\text{Hz}$, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.67 (br d, $J=6.61\text{Hz}$, 1H), 6.09-6.27 (m, 2H), 5.68 (br d, $J=11.03\text{Hz}$, 1H), 4.74 (br d, $J=6.61\text{Hz}$, 1H), 4.51 (br d, $J=7.50\text{Hz}$, 2H), 4.25 (br s, 4H), 4.11 (br s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.86 (br s, 4H)。

[1165] 制备化合物2a的一般方法-



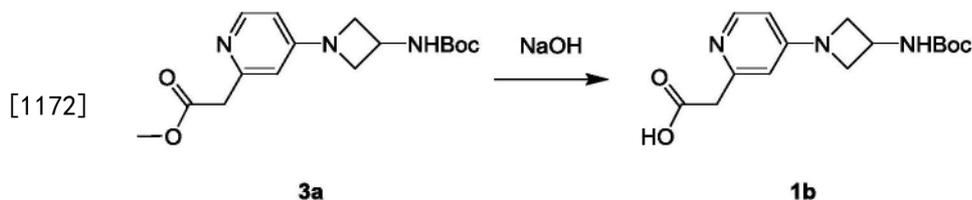
[1167] 在 -78°C 下,向化合物1a (10.0g, 58.1mmol, 1当量)的THF (200.0mL) 溶液中滴加LDA (2M, 69.7mL, 2.4当量)。然后将混合物在 -78°C 下搅拌15分钟。之后将碳酸二甲酯 (5.24g, 58.1mmol, 4.89mL, 1当量) 滴加至混合物中。将反应升温至 0°C 并搅拌4小时。TLC (石油醚:乙酸乙酯=3:1, $R_f=0.47$) 显示反应完成。将反应混合物倒入 NH_4Cl 水溶液 (200.0mL), 用EtOAc (100.0mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (200.0mL) 洗, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到残余物。粗品不经纯化即可用于下一步骤。得到化合物2a (8.00g, 粗品) 为红色油状物。

[1168] 制备化合物3a的一般方法-



[1170] 向化合物2a (6.00g, 26.0mmol, 1当量)的DMF (60.0mL) 溶液中加入N-(氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (5.55g, 26.6mmol, 1.02当量, HCl)、碳酸铯 (16.9g, 52.1mmol, 2当量) 和[2-(2-氨基乙基)苯基]-氯-钯;二环己基-[2-(2,6-二甲氧基苯基)苯基]膦;2-甲氧基-2-甲基-丙烷 (991.9mg, 1.30mmol, 0.05当量), 混合物在 80°C 下搅拌12小时。TLC (二氯甲烷:甲醇=10:1, $R_f=0.28$) 显示反应完成。将混合物倒入 H_2O (100.0mL) 中, 用EtOAc (50.0mL x 3) 萃取。然后有机相用盐水 (200.0mL) 洗, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩。残余物经硅胶色谱法纯化, 用石油醚:乙酸乙酯=100/1~20/1~10/1~1/1洗脱。得到化合物3a (3.00g, 粗品) 为黄色油状物。

[1171] 制备化合物1b的一般方法-

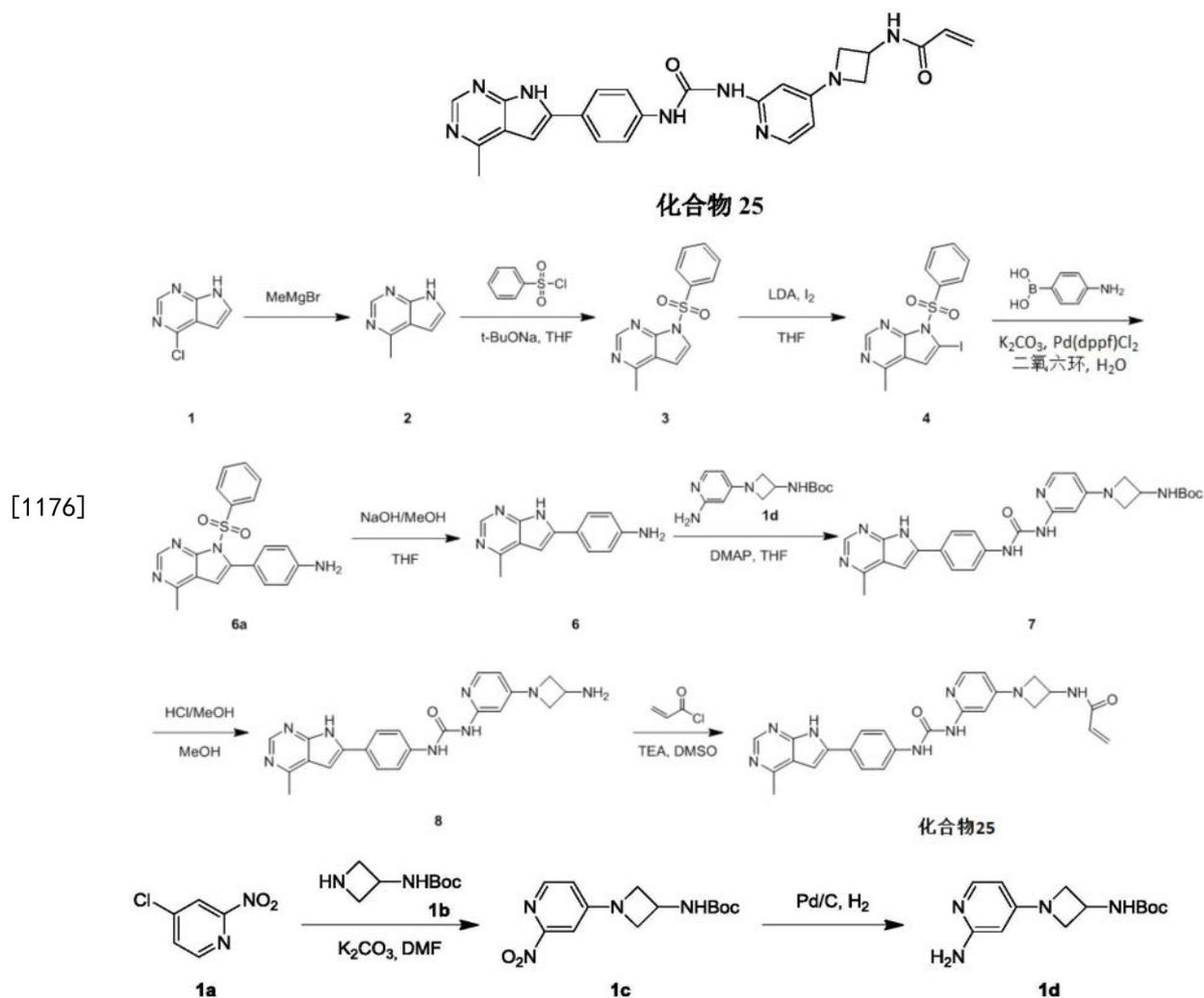


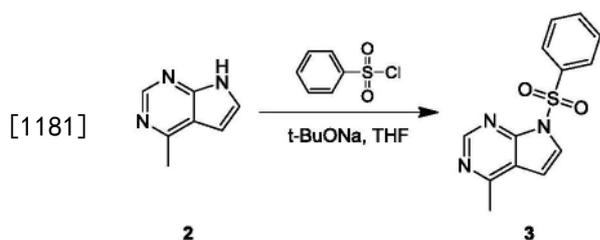
[1173] 向化合物3a (2.00g, 6.22mmol, 1当量)的MeOH (10.0mL) 溶液中加入NaOH (497.8mg, 12.4mmol, 2当量) 和 H_2O (10.0mL)。混合物在 20°C 下搅拌3小时。TLC (二氯甲烷:甲醇=10:1, $R_f=0$) 显示反应完成。减压浓缩反应混合物以除去MeOH。残余物用 H_2O (30.0mL) 稀释, 加入0.5M HCl调节pH=6。然后混合物用DCM (20.0mL x 3) 萃取。减压浓缩水层。残余物用MeOH

(20.0mL) 稀释, 过滤, 减压浓缩, 得到残余物。粗品不经纯化即可用于下一步骤。得到化合物 1b (1.80g, 粗品) 为黄色固体。

[1174] 实施例16

[1175] 化合物25的合成



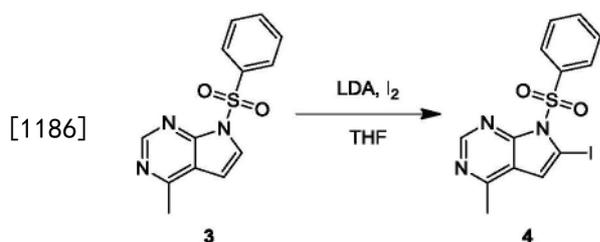


[1182] 在10℃下,向化合物2 (30.0g, 225.3mmol, 1当量)、t-BuONa (22.7g, 236.5mmol, 1.05当量)的THF (200.0mL) 溶液中滴加苯磺酰氯 (43.3g, 245.5mmol, 31.4mL, 1.09当量), 然后将混合物在25℃下搅拌1小时。TLC (二氯甲烷:甲醇=10:1, $R_f=0.54$) 显示反应完全。向反应混合物中加入HCl (1M, 60.0mL), 然后用EtOAc (300.0mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (200.0mL) 洗, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩。残余物经柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚:乙酸乙酯=100:1至0:1) 纯化。得到化合物3 (60.0g, 粗品) 为黄色固体。

[1183] $^1\text{H NMR}$: DMSO Varian_S_400MHz

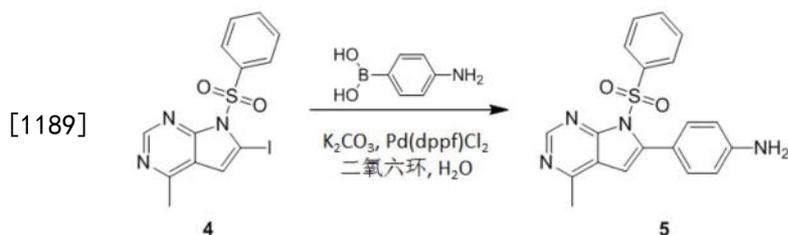
[1184] 8.82 (s, 1H), 8.16-8.10 (m, 2H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.66 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.05 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 2.68-2.63 (m, 3H)。

[1185] 制备化合物4的一般方法-



[1187] 将化合物3 (5.00g, 18.2mmol, 1当量)的THF (35.0mL) 混合物脱气并用 N_2 吹扫3次, 然后加入LDA (2M, 11.8mL, 1.3当量), 然后将混合物于-78℃在 N_2 气氛下搅拌1小时, 然后加入 I_2 (6.04g, 23.7mmol, 4.79mL, 1.3当量), 混合物于-78℃在 N_2 气氛下搅拌1小时。TLC (二氯甲烷:甲醇=10:1, $R_f=0.66$) 显示反应完全。将反应混合物在100.0mL H_2O 和300.0mL EtOAc之间分配。分离有机相, 用盐水150.0mL (50.0mL x 3) 洗, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到残余物。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。得到化合物4 (9.00g, 粗品) 为棕色固体。

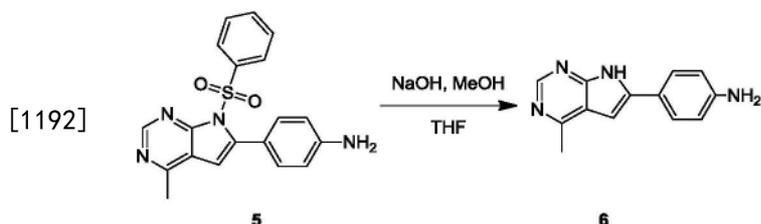
[1188] 制备化合物5的一般方法-



[1190] 将化合物4 (9.00g, 22.5mmol, 1当量)、(4-氨基苯基)硼酸 (3.09g, 17.8mmol, 0.79当量, HCl)、 K_2CO_3 (18.7g, 135.2mmol, 6当量)的二氧六环 (100.0mL) 和 H_2O (10.0mL) 混合物脱气, 并用 N_2 吹扫3次, 然后将混合物在20℃下搅拌0.5小时, 然后在 N_2 气氛下加入Pd (dppf) Cl_2 (1.65g, 2.25mmol, 0.1当量)。反应在100℃下搅拌10小时。TLC (二氯甲烷:甲醇=10:1, $R_f=0.18$) 显示反应完全。将反应混合物在500.0mL EtOAc和200.0mL H_2O 之间分配。分离有机

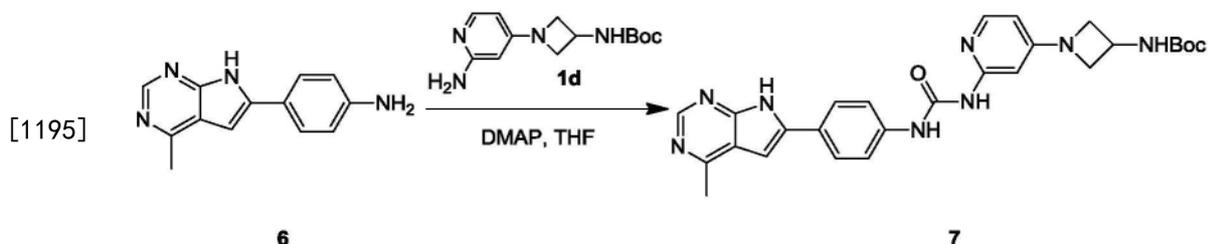
相,用盐水150.0mL (50.0mL×3)洗,经Na₂SO₄干燥,过滤,减压浓缩,得到残余物。所得残余物经柱色谱法(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯=100:1至0:1)纯化。得到化合物5 (2.50g,6.86mmol,30.4%收率)为黄色固体。

[1191] 制备化合物6的一般方法-



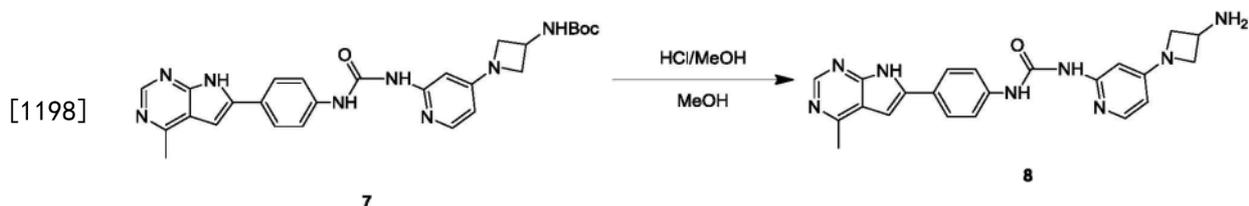
[1193] 向化合物5 (2.50g,6.86mmol,1当量)的THF (15.0mL)溶液中加入NaOH/MeOH (5M,9.60mL,7当量)。混合物在20℃下搅拌1小时。LCMS显示反应完全。反应混合物在500.0mL DCM和100.0mL H₂O之间分配。分离有机相,用盐水45.0mL (15.0mL×3)洗,经Na₂SO₄干燥,过滤,减压浓缩,得到残余物。得到化合物6 (1.10g,粗品)为黄色固体。

[1194] 制备化合物7的一般方法-



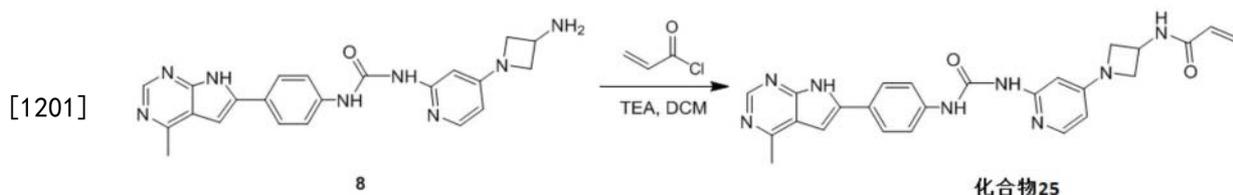
[1196] 向化合物6 (600.0mg,2.68mmol,1当量)的THF (5.00mL)溶液中加入DMAP (163.4mg,1.34mmol,0.5当量)。30分钟后,将4-硝基苯基碳酰氯 (539.2mg,2.68mmol,1当量)加入反应中。然后将反应在25℃下搅拌2小时。然后将化合物1d (353.59mg,1.34mmol,0.5当量)、K₂CO₃ (1.11g,8.03mmol,3当量)和TEA (1.35g,13.3mmol,1.86mL,5当量)加至反应中。反应在80℃下搅拌12小时。LCMS显示反应完全。减压浓缩反应混合物,得到残余物。粗产物经反相HPLC (0.1%NH₃·H₂O或0.1%FA条件) (色谱柱:Phenomenex luna C18 250*50mm*10um;流动相:[水 (0.1% TFA) -ACN];B%:10%-40%,20分钟)纯化。得到化合物7 (0.400g,777.3umol,29.0%收率)为类白色固体。

[1197] 制备化合物8的一般方法-



[1199] 向化合物7 (300.0mg,583.0umol,1当量)的MeOH (5.00mL)溶液中加入HCl/MeOH (4M,145.7uL,1当量)。混合物在20℃下搅拌12小时。TLC (二氯甲烷:甲醇=10:1)显示反应完全。减压浓缩反应混合物,得到残余物。得到化合物8 (0.300g,粗品)为类白色固体。

[1200] 制备化合物25的一般方法-

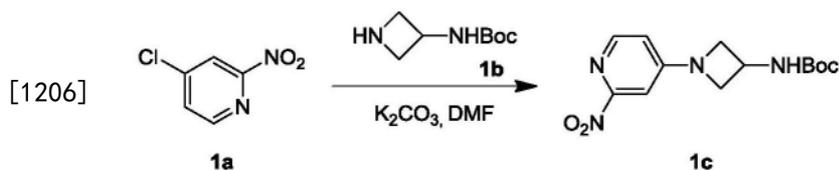


[1202] 在-10℃下,向4-甲基吗啉(40.3mg,399.1umol,43.8uL,1.2当量)的THF(5.00mL)溶液中加入丙烯酸(23.9mg,332.6umol,22.8uL,1当量),然后滴加氯甲酸异丁酯(45.4mg,332.6umol,43.6uL,1当量),过滤混合物,然后加入化合物8(0.150g,332.6umol,1当量,HCl)和4-甲基吗啉(67.2mg,665.3umol,73.1uL,2当量)。混合物在15℃下搅拌0.5小时。LCMS显示反应完全。减压浓缩反应混合物,得到残余物。粗品经反相HPLC(0.1%NH₃·H₂O或0.1%FA条件)(色谱柱:Phenomenex Luna C18150*30mm*5um;流动相:[水(0.04% HCl) - ACN];B%:10%-37%,10分钟)纯化。得到化合物25(6.00mg,12.8umol,3.85%收率,89.9%纯度)为白色固体。

[1203] ¹H NMR:DMSO Varian_S_400MHz

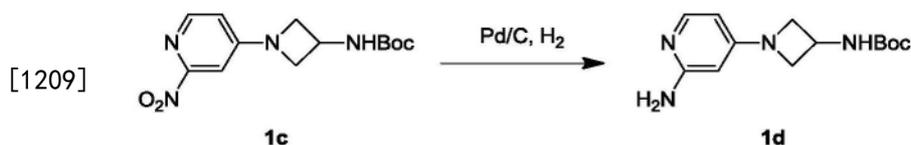
[1204] 13.71(br s,1H),11.21(br s,1H),10.57(s,1H),9.07-8.98(m,2H),8.04(br d,J=8.8Hz,2H),7.88(br d,J=7.1Hz,1H),7.66(br d,J=8.8Hz,2H),7.52(s,1H),6.45(br d,J=5.1Hz,1H),6.29-6.08(m,3H),5.67(dd,J=2.1,9.8Hz,1H),4.73(br d,J=6.6Hz,1H),4.47(br s,2H),4.08(br d,J=4.6Hz,2H),2.92(s,3H)。

[1205] 制备化合物1c的一般方法-



[1207] 将化合物1a(10.0g,63.0mmol,1当量)、化合物1b(19.7g,94.6mmol,1.5当量,HCl)、NaHCO₃(13.2g,157.6mmol,6.13mL,2.5当量)的DMSO(70.0mL)溶液在80℃下搅拌12小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=0/1,R_f=0.24)显示反应完成。将反应混合物倒入水(500.0mL)中,用EtOAc(300.0mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(300.0mL)洗,经Na₂SO₄干燥,真空浓缩。残余物经柱色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=50/1至1/1)纯化。得到化合物1c(13.0g,44.1mmol,70.0%收率)为黄色固体。

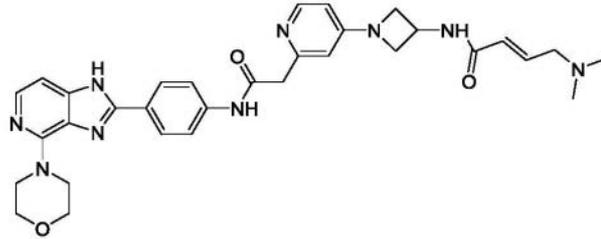
[1208] 制备化合物1d的一般方法-



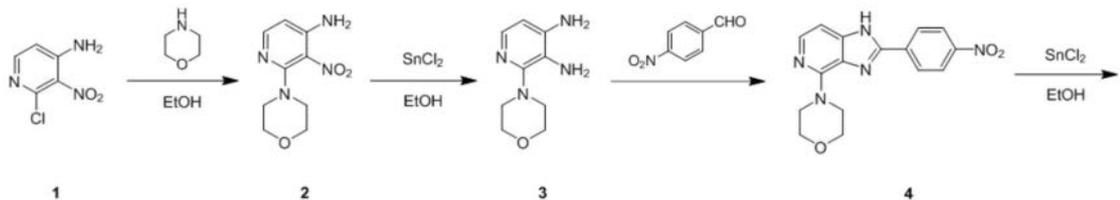
[1210] 在N₂下,向化合物1c(11.0g,37.3mmol,1当量)的MeOH(110.0mL)溶液中加入Pd/C(5.00g,37.3mmol,10.0%纯度,1当量)。悬浮液真空脱气并用H₂吹扫数次。将混合物在H₂(50.0psi)和25℃下搅拌3小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=0/1,R_f=0.07)显示原料完全消耗。过滤反应混合物,滤液浓缩。粗产物不经纯化即可用于下一步骤。得到化合物1d(9.00g,34.0mmol,91.1%收率)为浅黄色固体。

[1211] 实施例17

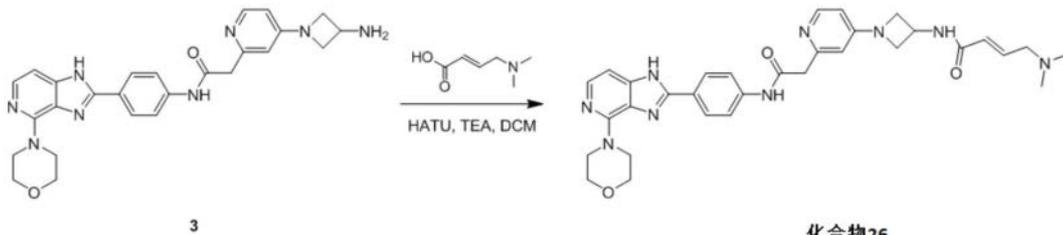
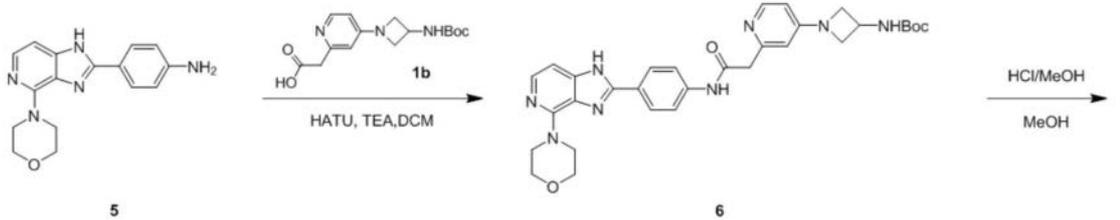
[1212] 化合物26的合成



化合物 26

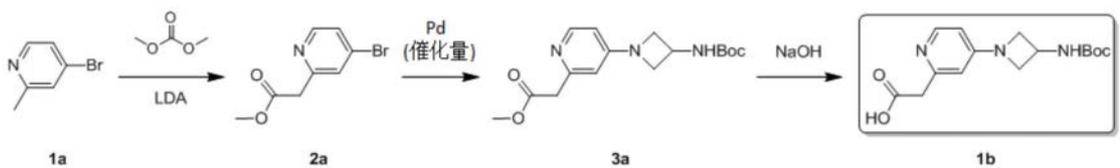


[1213]

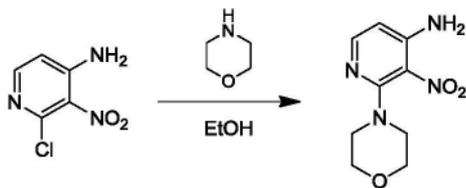


化合物 26

[1214]



[1215] 制备化合物2的一般方法-



[1216]

1

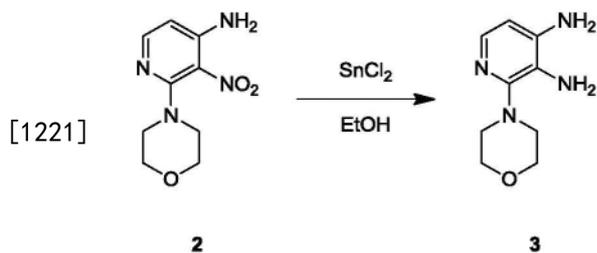
2

[1217] 将化合物1 (40.0g, 230.4mmol, 1当量) 和吗啉 (42.1g, 483.9mmol, 42.5mL, 2.1当量) 的EtOH (400.0mL) 溶液在80℃下搅拌2小时。TLC (石油醚:乙酸乙酯=3:1, $R_f=0.44$) 显示反应完成。浓缩反应混合物得到残余物。所得残余物用EtOAc (200.0mL) 萃取, 过滤。滤液真空浓缩, 得到残余物。残余物不经纯化即可用于下一步骤。得到化合物2 (51.0g, 粗品) 为黄色固体。

[1218] $^1\text{H NMR}$: CDCl_3 Bruker_F_400MHz

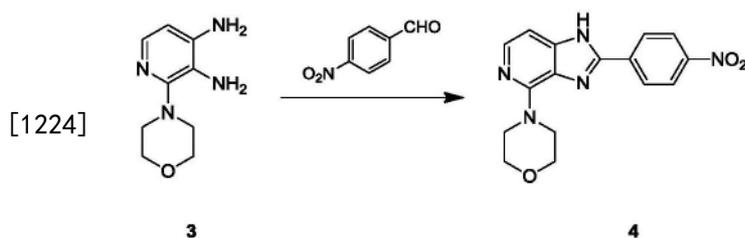
[1219] 7.77 (d, $J=5.62\text{Hz}$, 1H), 6.07 (d, $J=5.62\text{Hz}$, 1H), 5.98 (br s, 2H), 3.74-3.80 (m, 4H) 3.39-3.45 (m, 4H)。

[1220] 制备化合物3的一般方法-



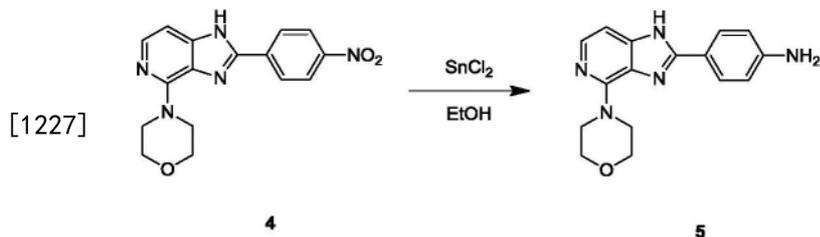
[1222] 向 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (161.0g, 713.6mmol, 4当量)的HCl (1.2M, 297.3mL, 2当量)溶液中加入化合物2 (40.0g, 178.4mmol, 1当量)和EtOH (50mL),将混合物在 80°C 下搅拌12小时。TLC (二氯甲烷:甲醇=10:1, $R_f=0.16$)显示反应完成。减压浓缩反应混合物以除去EtOH。残余物用 H_2O (100.0mL)稀释,然后加入 NaHCO_3 水溶液调节 $\text{pH}=10$ 。然后混合物用EtOAc (50.0mL x 7)萃取。合并的有机层用盐水 (200.0mL)洗,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,减压浓缩,得到残余物。粗品不经纯化即可用于下一步骤。得到化合物3 (28.0g,粗品)为红色固体。

[1223] 制备化合物4的一般方法-



[1225] 向化合物3 (23.0g, 118.4mmol, 1当量)的甲苯 (Tol., 200.0mL)溶液中加入 MgSO_4 (14.2g, 118.4mmol, 1当量)和4-硝基苯甲醛 (19.6g, 130.2mmol, 1.1当量)。混合物在 115°C 下搅拌12小时。TLC (二氯甲烷:甲醇=10:1, $R_f=0.65$)显示反应完成。将溶液过滤,减压浓缩,得到残余物。粗品不经纯化即可用于下一步骤。得到化合物4 (35.0g,粗品)为红色油状物。

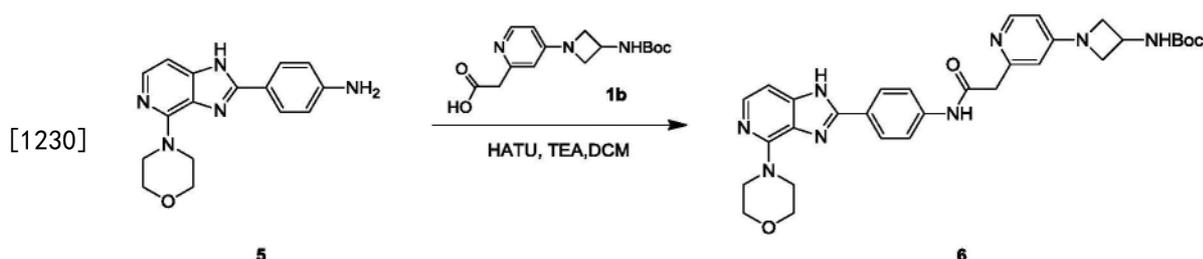
[1226] 制备化合物5的一般方法-



[1228] 向 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (110.9g, 491.8mmol, 4当量)的HCl (1.2M, 204.9mL, 2当量)溶液中加入化合物4 (40.0g, 122.9mmol, 1当量)和EtOH (100.0mL),混合物在 80°C 下搅拌12小时。TLC (二氯甲烷:甲醇=10:1, $R_f=0.38$)显示反应完成。减压浓缩反应混合物以除去EtOH。残余物用 H_2O (500.0mL)稀释,加入 NaHCO_3 水溶液调节 $\text{pH}=7$ 。然后混合物用EtOAc (200.0mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水 (500.0mL)洗,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,减压浓缩,得到残余物。残余物经硅胶色谱法纯化,用石油醚:乙酸乙酯=100/1~20/1~10/1~1/1洗脱。得到化合物5

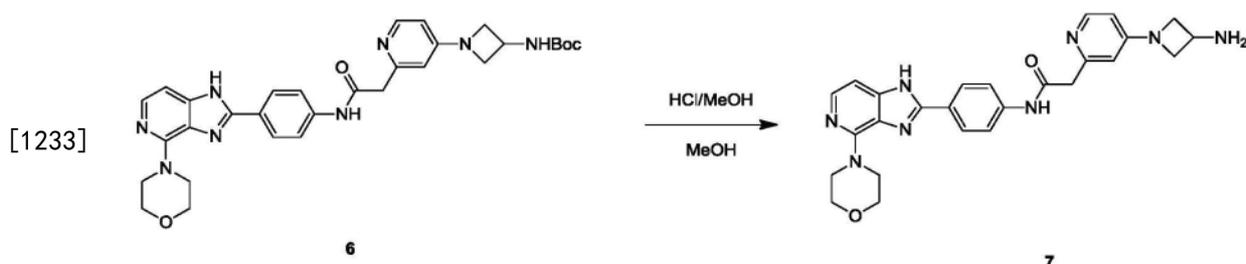
(20.0g,粗品)为黄色固体。

[1229] 制备化合物6的一般方法-



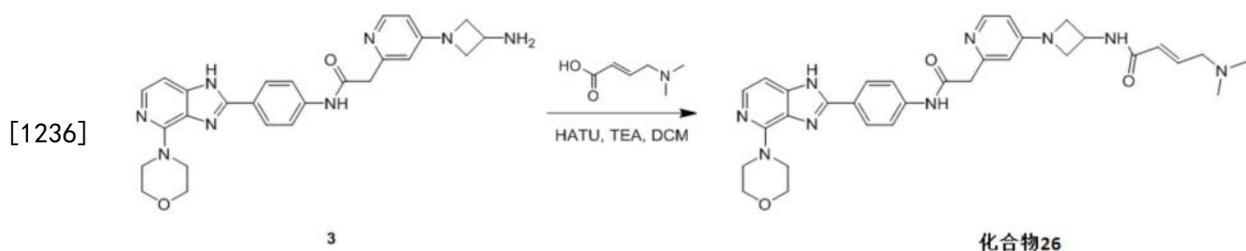
[1231] 向化合物5 (1.70g, 5.76mmol, 1当量)、化合物1b (1.77g, 5.76mmol, 1当量)、TEA (4.08g, 40.2mmol, 5.61mL, 7当量)的DMF (10.0mL)溶液中加入HATU (3.28g, 8.63mmol, 1.5当量)。混合物在20℃下搅拌12小时。LCMS显示反应完成。将混合物倒入H₂O (150.0mL)中,然后过滤,滤饼真空浓缩。粗品经反相HPLC (色谱柱:Phenomenex luna C18 250*50mm*10um;流动相:[水 (0.1% TFA) -ACN];B%:10% -40%, 20min)纯化。得到化合物6 (0.800g, 1.14mmol, 19.8%收率, TFA)为黄色固体。

[1232] 制备化合物7的一般方法-



[1234] 向化合物6 (0.800g, 1.14mmol, 1当量, TFA)的MeOH (10.0mL)溶液中加入HCl/MeOH (4M, 16.7mL, 58.4当量)。混合物在20℃下搅拌12小时。LCMS显示反应完成。真空浓缩混合物。粗品经反相HPLC (色谱柱:Phenomenex Luna C18 200*40mm*10um;流动相:[水 (0.05% HCl) -ACN];B%:1% -20%, 10min)纯化。得到化合物7 (0.500g, 粗品, HCl)为黄色固体。

[1235] 制备化合物26的一般方法-



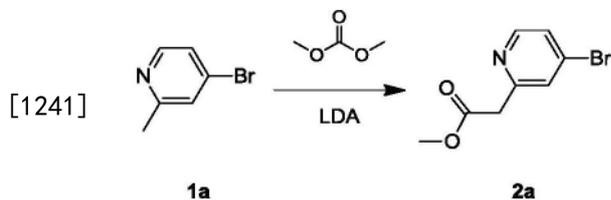
[1237] 向化合物7 (0.200g, 334.1umol, 1当量, TFA)、(E)-4-(二甲氨基)丁-2-烯酸 (55.3mg, 334.1umol, 1当量, HCl)、TEA (236.6mg, 2.34mmol, 325.5uL, 7当量)的DCM (5.00mL)溶液中加入HATU (190.5mg, 501.1umol, 1.5当量)。混合物在20℃下搅拌0.5小时。LCMS显示反应完成。真空浓缩混合物。粗品经反相HPLC (色谱柱:Phenomenex Luna C18 150*30mm*5um;流动相:[水 (0.04% HCl) -ACN];B%:5% -30%, 10min)纯化。得到化合物8 (30.0mg, 46.6umol, 13.9%收率, 98.3%纯度, HCl)为黄色固体。

[1238] ¹H NMR:DMSO Bruker_E_400MHz

[1239] 14.71 (br s, 1H), 13.80 (br s, 1H), 13.48 (br s, 1H), 11.12 (br s, 2H), 9.43 (br

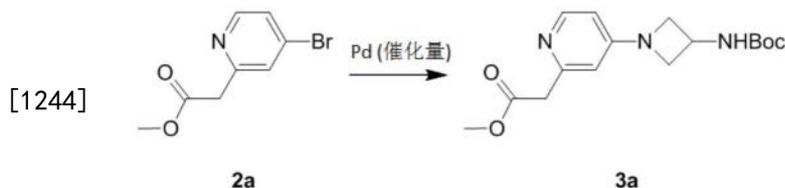
d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 8.13-8.26 (m, 3H), 7.81 (br d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.72 (br d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.68-6.77 (m, 1H), 6.64 (br d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 6.31 (br d, $J=15.4\text{Hz}$, 1H), 4.69-4.81 (m, 1H), 4.50 (q, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 4.35 (br s, 4H), 4.15 (br dd, $J=9.8, 4.7\text{Hz}$, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.85 (br s, 6H), 2.71 ppm (br d, $J=4.4\text{Hz}$, 6H)。

[1240] 制备化合物2a的一般方法-



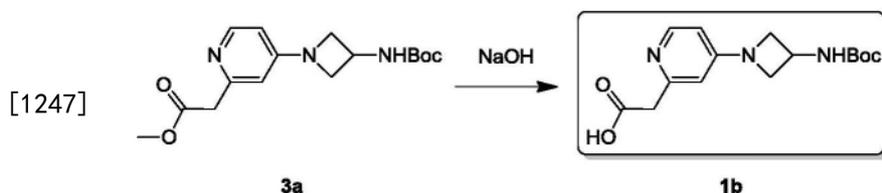
[1242] 在 -78°C 下,向化合物1a (10.0g, 58.1mmol, 1当量)的THF (200.0mL)溶液中滴加LDA (2M, 69.7mL, 2.4当量)。然后将混合物在 -78°C 下搅拌15分钟。之后将碳酸二甲酯 (5.24g, 58.1mmol, 4.89mL, 1当量)滴加至混合物中。将反应升温至 0°C 并搅拌4小时。TLC (石油醚:乙酸乙酯=3:1, $R_f=0.47$)显示反应完成。将反应混合物倒入 NH_4Cl 水溶液 (200.0mL),用EtOAc (100.0mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水 (200.0mL)洗,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,减压浓缩,得到残余物。粗品不经纯化即可用于下一步骤。得到化合物2a (8.00g, 粗品)为红色油状物。

[1243] 制备化合物3a的一般方法



[1245] 向化合物2a (6.00g, 26.0mmol, 1当量)的DMF (60.0mL)溶液中加入N-(氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (5.55g, 26.6mmol, 1.02当量, HCl)、碳酸铯 (16.9g, 52.1mmol, 2当量)和[2-(2-氨基乙基)苯基]-氯-钯;二环己基-[2-(2,6-二甲氧基苯基)苯基]膦;2-甲氧基-2-甲基-丙烷 (991.9mg, 1.30mmol, 0.05当量),混合物在 80°C 下搅拌12小时。TLC (二氯甲烷:甲醇=10:1, $R_f=0.28$)显示反应完成。将混合物倒入 H_2O (100.0mL)中,用EtOAc (50.0mL x 3)萃取。然后有机相用盐水 (200.0mL)洗,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空浓缩。残余物经硅胶色谱法纯化,用石油醚:乙酸乙酯=100/1~20/1~10/1~1/1洗脱。得到化合物3a (3.00g, 粗品)为黄色油状物。

[1246] 制备化合物1b的一般方法-

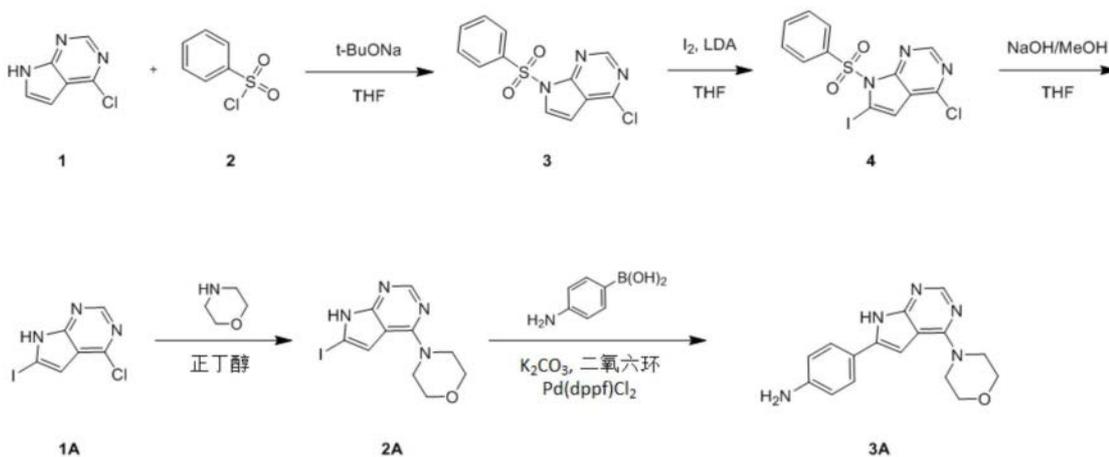
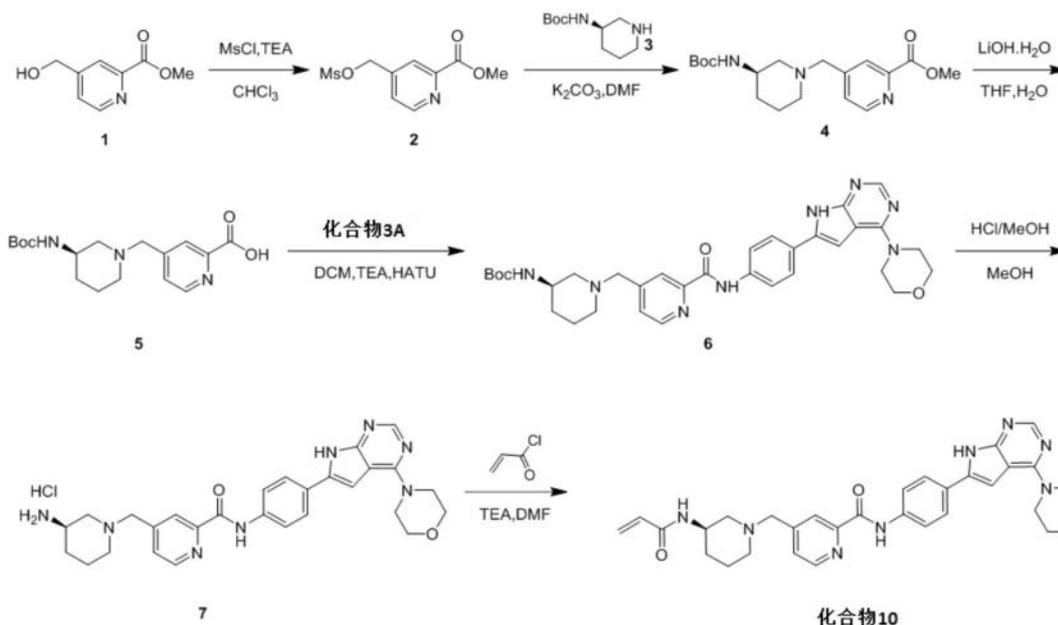


[1248] 向化合物3a (2.00g, 6.22mmol, 1当量)的MeOH (10.0mL)溶液中加入NaOH (497.8mg, 12.4mmol, 2当量)和 H_2O (10.0mL)。混合物在 20°C 下搅拌3小时。TLC (二氯甲烷:甲醇=10:1, $R_f=0$)显示反应完成。减压浓缩反应混合物以除去MeOH。残余物用 H_2O (30.0mL)稀释,加入0.5M HCl调节pH=6。然后混合物用DCM (20.0mL x 3)萃取。减压浓缩水层。残余物用MeOH (20.0mL)稀释,过滤,减压浓缩,得到残余物。粗品不经纯化即可用于下一步骤。得到化合物

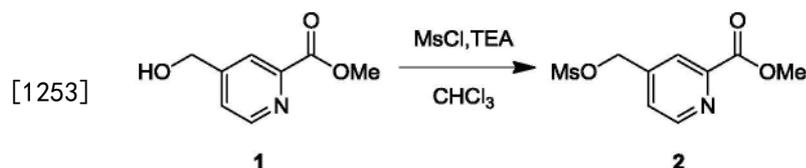
1b(1.80g,粗品)为黄色固体。

[1249] 实施例18

[1250] 化合物10的合成



[1252] 制备化合物2的一般方法-

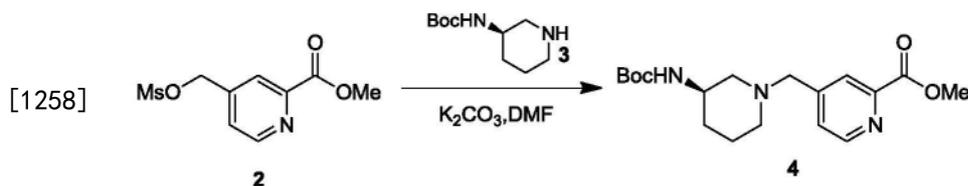


[1254] 在0℃下,向化合物1(23.0g,137.5mmol,1当量)的CHCl₃(200.0mL)搅拌溶液中加入TEA(21.0g,207.7mmol,28.9mL,1.51当量)和甲磺酰氯(17.8g,155.4mmol,12.0mL,1.13当量)。混合物在0℃下搅拌2小时。TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1,R_f=0.62)显示反应完成。将混合物倒入冰水(400.0mL)中,用DCM(200.0mL×3)萃取。然后有机相用盐水(500.0mL)洗,经Na₂SO₄干燥,过滤,真空浓缩。粗品不经纯化即可用于下一步骤。得到化合物2(33.0g,粗品)为黄色固体。

[1255] ¹H NMR:(400MHz,CDCl₃)

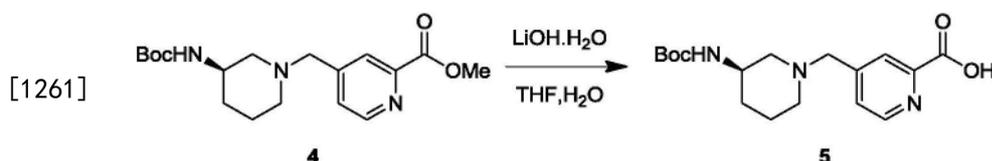
[1256] δ 8.78(d, J=5.1Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 7.48-7.54(m, 1H), 5.30(s, 2H), 4.00-4.04(m, 3H), 3.10ppm(s, 3H)。

[1257] 制备化合物4的一般方法-



[1259] 将化合物2(33.0g, 134.5mmol, 1当量)、化合物3(53.9g, 269.1mmol, 2当量)、 K_2CO_3 (92.9g, 672.7mmol, 5当量)的DMF(300.0mL)溶液进行脱气并用 N_2 吹扫3次,然后将混合物在 N_2 气氛下于120℃下搅拌5h。TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1, R_f =0.55)显示反应完成。将混合物倒入 H_2O (500.0mL)中,用DCM(300.0mL x 3)萃取。然后有机相用盐水(1.00L)洗,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空浓缩。残余物经硅胶色谱法纯化,用石油醚:乙酸乙酯=100/1~20/1~10/1~1/1洗脱。得到化合物4(43.0g, 123.0mmol, 91.4%收率)为黄色固体。

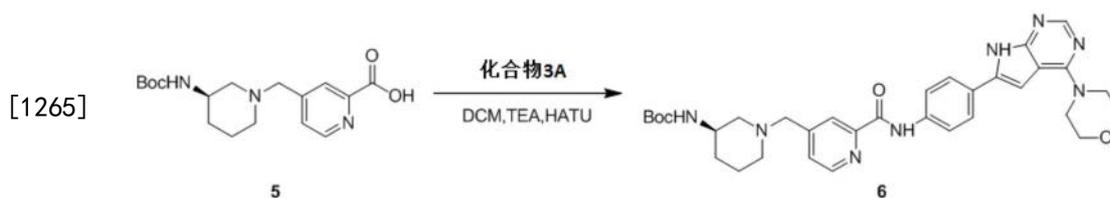
[1260] 制备化合物5的一般方法-



[1262] 向化合物4(43.0g, 123.0mmol, 1当量)的THF(200.0mL)溶液中加入LiOH.H₂O(15.4g, 369.1mmol, 3当量)的 H_2O (200.0mL)溶液。混合物在20℃下搅拌3小时。TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1, R_f =0)显示反应完成。将混合物倒入 H_2O (100.0mL)中,用DCM:MeOH=10:1(100.0mL x 7)萃取。然后有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空浓缩。粗品不经纯化即可用于下一步。得到化合物5(33.0g, 粗品)为黄色固体。¹H NMR:(400MHz, DMSO)

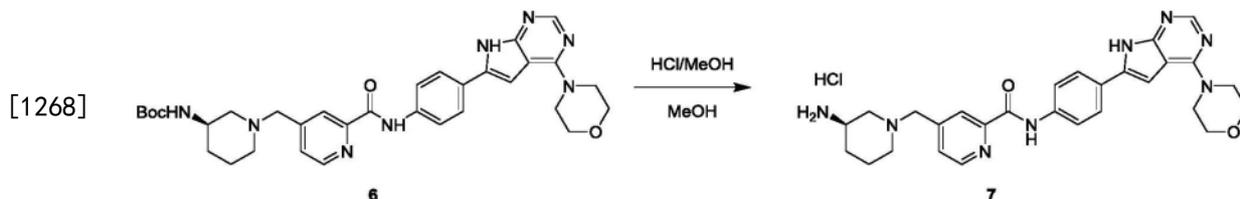
[1263] δ 8.37(d, J=4.9Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 7.31-7.40(m, 1H), 6.74(br d, J=7.7Hz, 1H), 3.46-3.61(m, 2H), 3.40(br s, 1H), 2.74(br d, J=7.9Hz, 1H), 2.59(br d, J=9.7Hz, 1H), 1.76-1.91(m, 2H), 1.70(br d, J=9.0Hz, 1H), 1.55-1.65(m, 1H), 1.42-1.50(m, 1H), 1.35(s, 9H), 1.04-1.19ppm(m, 1H)。

[1264] 制备化合物6的一般方法-



[1266] 向化合物5(5.50g, 18.6mmol, 1当量)、化合物3A(9.99g, 29.8mmol, 1.6当量)、DIEA(6.02g, 46.5mmol, 8.11mL, 2.5当量)的DCM(100.0mL)溶液中加入 T_3P (17.7g, 27.9mmol, 16.6mL, 50%纯度, 1.5当量)。混合物在20℃下搅拌12小时。TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1, R_f =0.51)显示反应完成。将混合物倒入 H_2O (150.0mL)中,用DCM(100.0mL x 3)萃取。然后有机相用盐水(500.0mL x 3)洗,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空浓缩。粗产物在20℃下与MeCN(150.0mL)一起研磨2小时。得到化合物5(4.00g, 粗品)为黄色固体。

[1267] 制备化合物7的一般方法-

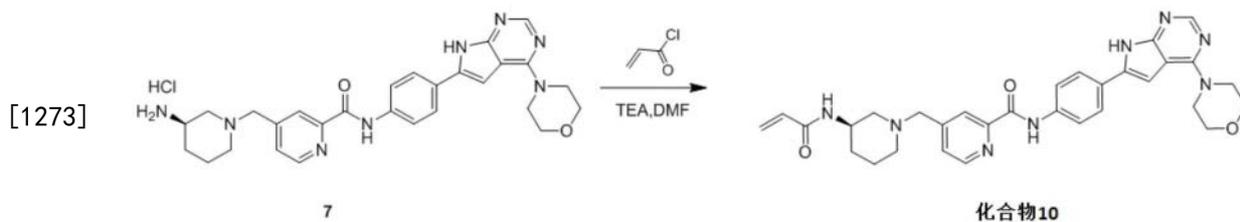


[1269] 向化合物5 (8.00g, 13.0mmol, 1当量)的MeOH (50.0mL) 溶液中加入HCl/MeOH (4M, 133.3mL, 40.8当量)。混合物在20℃下搅拌12小时。TLC (二氯甲烷:甲醇=10:1, $R_f=0$) 显示反应完成。真空浓缩混合物。粗产物经反相HPLC (色谱柱:Phenomenex luna C18 250*50mm*15um; 流动相:[水 (0.05% HCl) - ACN]; B% : 1% -25%, 20min) 纯化。得到中间体7 (7.00g, 粗品, HCl) 为黄色固体。

[1270] ^1H NMR: (400MHz, DMSO)

[1271] δ 13.07 (br s, 1H), 12.05 (br s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.86 (br d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.41 (br s, 3H), 8.35 (s, 1H), 8.02-8.10 (m, 3H), 7.95-8.01 (m, 2H), 7.42 (br s, 1H), 4.59 (br s, 2H), 4.00 (br d, $J=4.4\text{Hz}$, 6H), 3.83 (br d, $J=4.2\text{Hz}$, 4H), 3.33-3.69 (m, 2H), 2.83-3.13 (m, 2H), 1.84-2.15 (m, 3H), 1.53 (br s, 1H), 1.15-1.29ppm (m, 1H)。

[1272] 制备化合物10的一般方法-

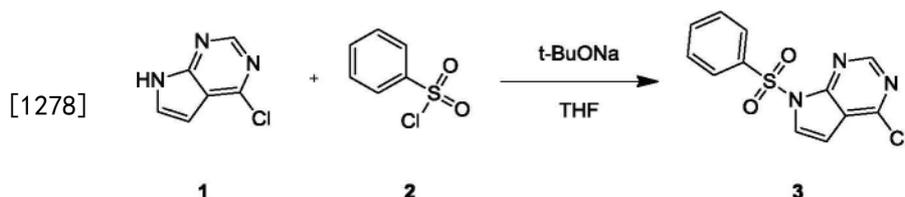


[1274] 向中间体7 (0.35g, 637.4umol, 1当量, HCl) 的DMF (6.00mL) 溶液中加入TEA (451.5mg, 4.46mmol, 621.0uL, 7当量) 和丙-2-烯酰氯 (57.6mg, 637.4umol, 51.9uL, 1当量)。然后将混合物在20℃下搅拌2小时。LCMS: 显示反应完成。两批次一起进行后处理。将反应混合物倒入 H_2O (100.0mL) 中, 用EtOAc (50.0mL \times 5) 萃取。然后有机相用盐水 (100.0mL) 洗, 真空浓缩。粗产物经反相HPLC (色谱柱:Agela DuraShell C18 250*25mm*10um; 流动相:[水 (10mM NH_4HCO_3) - ACN]; B% : 35% -60%, 22min) 纯化。得到化合物10 (0.15g, 254.0umol, 19.9%收率, 95.9%纯度) 为黄色固体。

[1275] ^1H NMR: (400MHz, DMSO)

[1276] δ 12.20 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.68 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.96-8.04 (m, 3H), 7.88-7.94 (m, 2H), 7.60-7.65 (m, 1H), 7.16 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 6.17-6.28 (m, 1H), 6.01-6.09 (m, 1H), 5.53-5.58 (m, 1H), 3.86-3.92 (m, 4H), 3.83 (br d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 3.72-3.79 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 2.79 (br d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 2.65-2.69 (m, 1H), 2.04 (br t, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 1.90 (br t, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 1.65-1.81 (m, 2H), 1.54 (br d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 1.14-1.27ppm (m, 1H)。

[1277] 制备化合物3的一般方法-

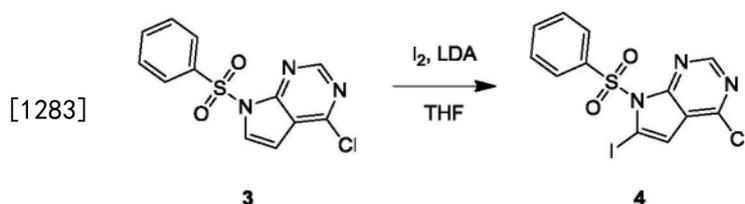


[1279] 在10℃下,向化合物1(50.0g,325.5mmol,1当量)、2-甲基丙-2-油酸钠(32.8g,341.8mmol,1.05当量)的THF(350.0mL)溶液中滴加化合物2(62.6g,354.8mmol,45.4mL,1.09当量)。混合物在25℃下搅拌2小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=1/1, $R_f=0.59$)显示反应完成。向反应混合物中加入H₂O(100.0mL),过滤,滤饼用MeOH(50.0mL x 3)洗,真空浓缩。残余物不经纯化即可用于下一步骤。得到化合物3(80.0g,272.3mmol,83.6%收率)为白色固体。

[1280] ¹H NMR:DMSO 400MHz

[1281] 8.79-8.85(m,1H),8.11-8.20(m,3H),7.74-7.81(m,1H),7.64-7.72(m,2H),6.97(d,J=4.0Hz,1H)。

[1282] 制备化合物4的一般方法-

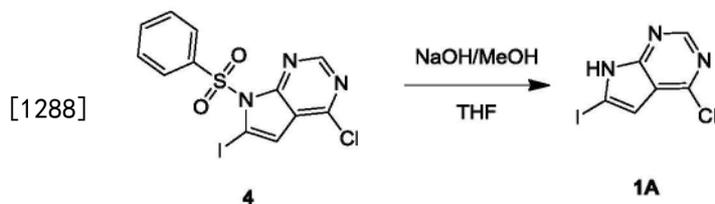


[1284] 在-78℃下,向化合物3(50.0g,170.2mmol,1当量)的THF(300.0mL)溶液中滴加LDA(2M,127.6mL,1.5当量)。然后将混合物在-78℃下搅拌1小时。然后将I₂(56.1g,221.2mmol,44.5mL,1.3当量)的THF(100.0mL)溶液加至混合物中。混合物在-78℃下搅拌1小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=1/1, $R_f=0.71$)显示反应完成。将HCl(1M,200.0mL)加至混合物中。然后混合物真空浓缩以除去THF。残余物用H₂O(100.0mL)稀释,用EtOAc(300.0mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(500.0mL)洗,经Na₂SO₄干燥,真空浓缩。在25℃下,将粗产物与MeCN(200.0mL)一起研磨2小时。得到化合物4(50.0g,119.1mmol,70.0%收率)为类白色固体。

[1285] ¹H NMR:DMSO 400MHz

[1286] 8.75-8.79(m,1H),8.08-8.14(m,2H),7.75-7.82(m,1H),7.65-7.73(m,2H),7.38(s,1H)。

[1287] 制备化合物1A的一般方法



[1289] 向化合物4(70.0g,166.8mmol,1当量)的THF(400.0mL)溶液中加入NaOH/MeOH(5M,237.8mL,7.13当量)。然后将混合物在25℃下搅拌1小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=0/1, $R_f=0.62$)显示反应完成。减压浓缩反应混合物以除去THF和MeOH。残余物用NH₄Cl(水溶液,500.0mL)稀释,过滤,滤饼减压浓缩,得到残余物。在25℃下,将粗产物与MeCN(50.0mL)一起

研磨2小时。得到化合物1A(40.0g,143.1mmol,85.8%收率)为棕色固体。

[1290] ^1H NMR:DMSO 400MHz

[1291] 13.14(br s,1H),8.47-8.59(m,1H),6.89(s,1H)。

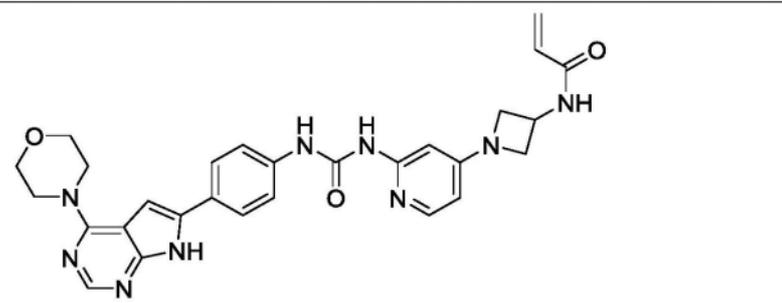
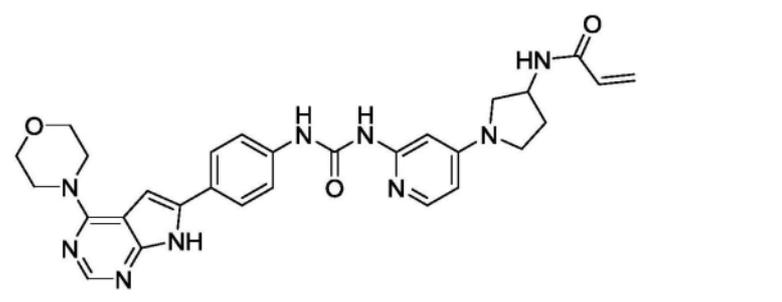
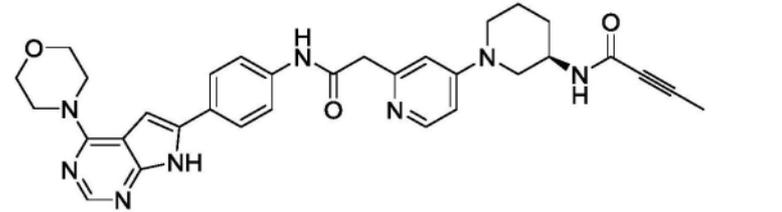
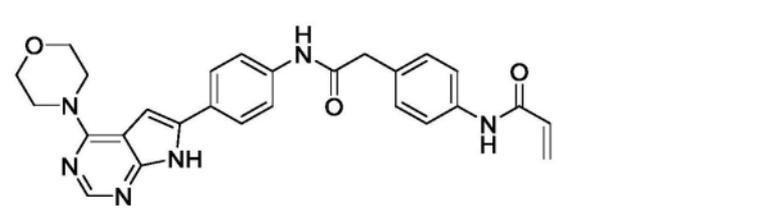
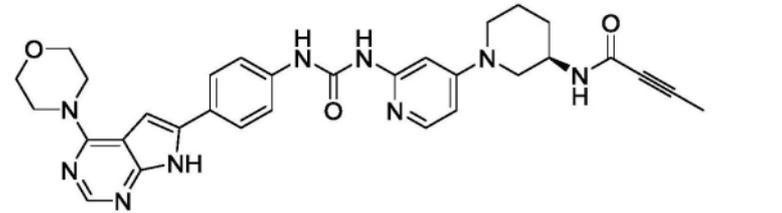
[1292] 本发明的其他示例性化合物

[1293] 本发明的其他化合物已经或可以根据本发明所述的合成方法或其一些变体制备得到。可使用以下一般方法和程序从容易获得的起始材料制备所述化合物。应理解,在给出了典型的或优选工艺条件(即反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等)的情况下;除非另有说明,亦可使用其他工艺条件。最佳反应条件可随所用的特定反应物或溶剂而变化,但此类条件可由本领域技术人员通过常规优化程序确定。

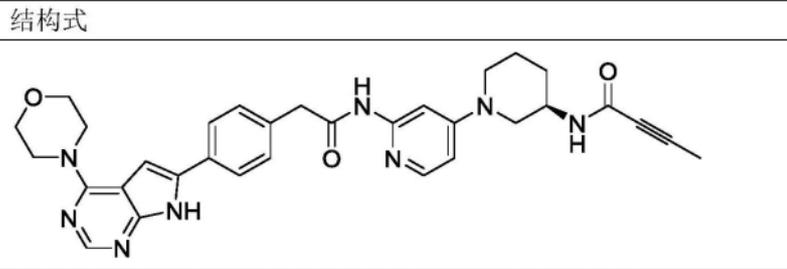
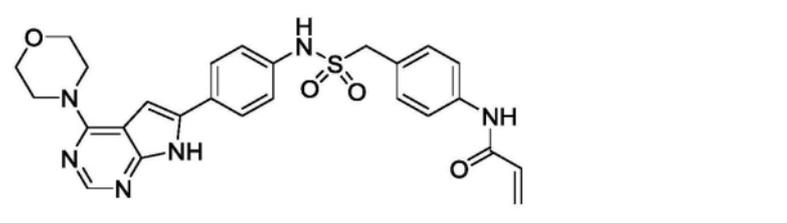
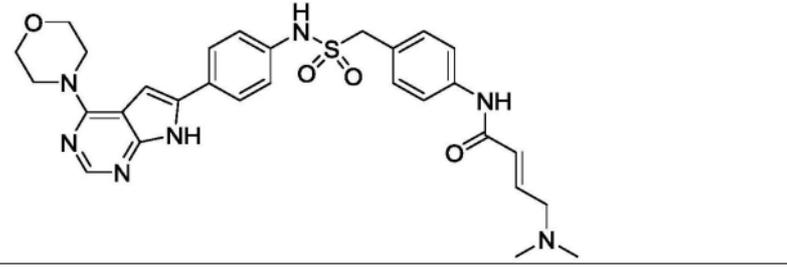
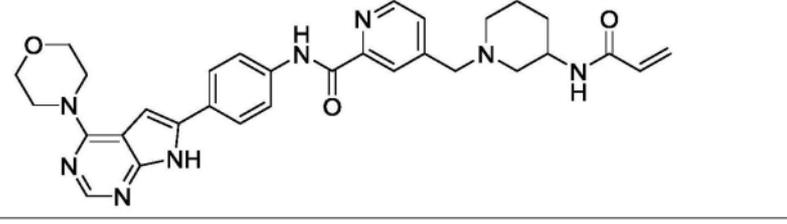
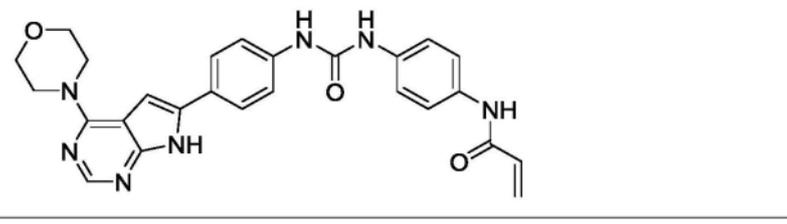
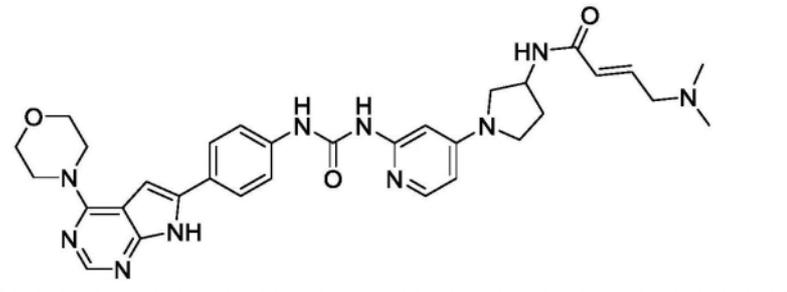
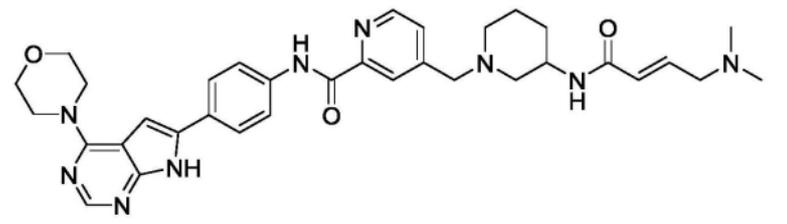
[1294] 使用本发明所述的一般方法和程序从容易获得的起始物料制得或可制得的以下化合物描述于表1中:

[1295] 表1:本发明的代表性化合物

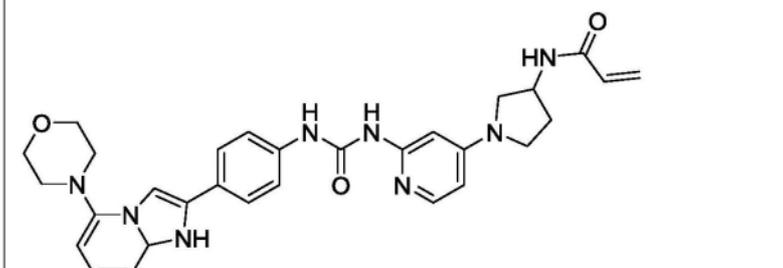
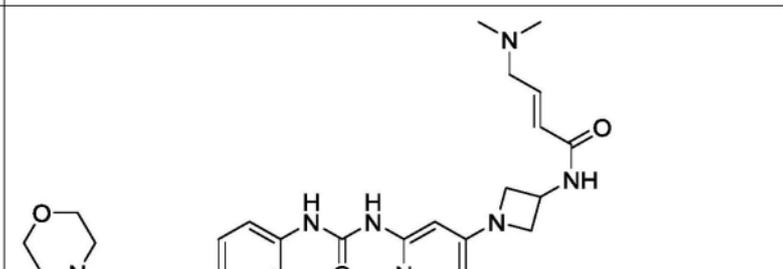
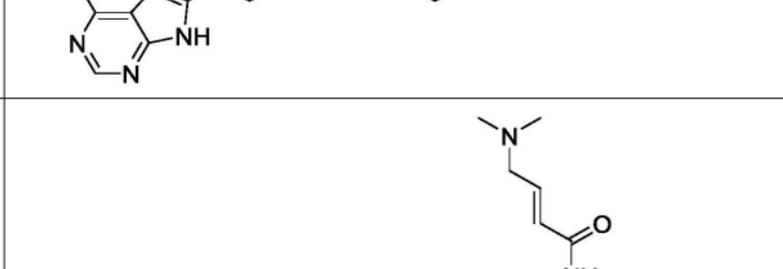
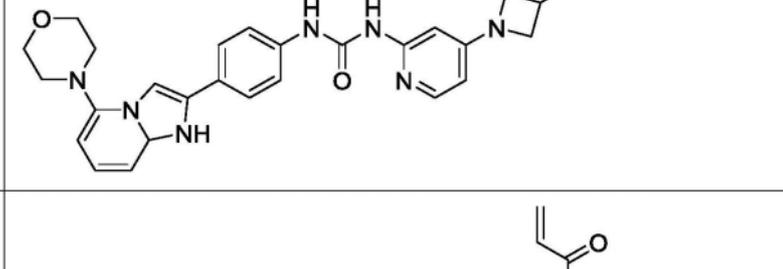
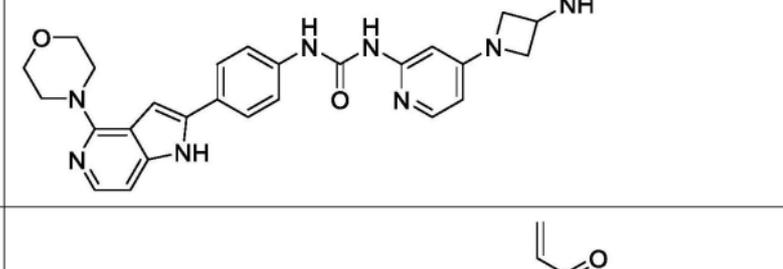
[1296]

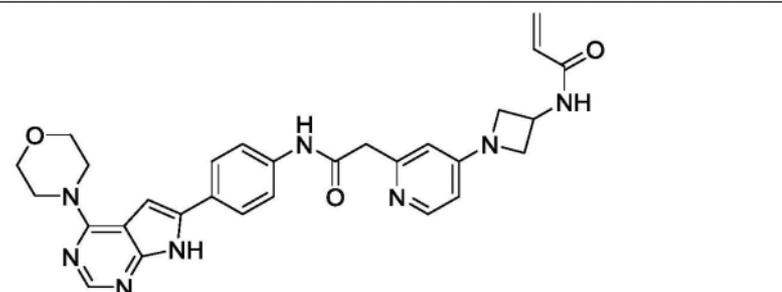
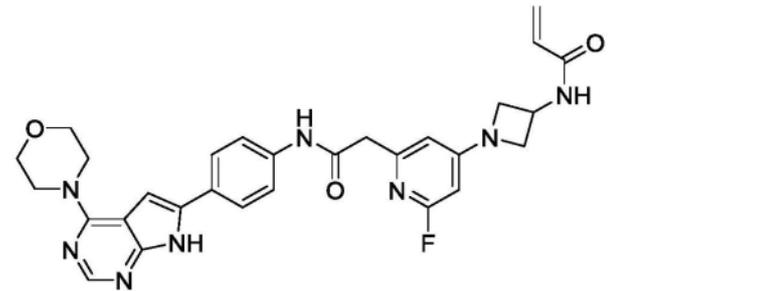
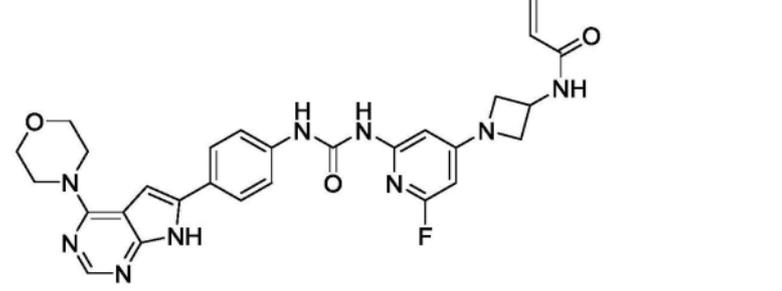
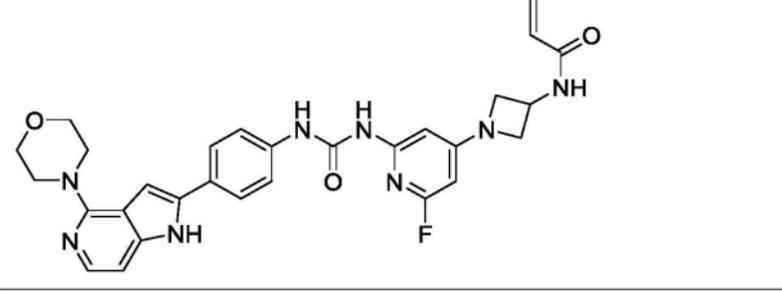
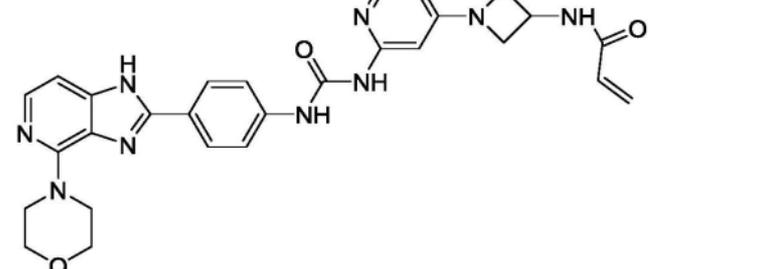
ID	结构式	MW
1		539.59
2		553.63
3		578.66
4		482.53
5		539.63
6		579.65

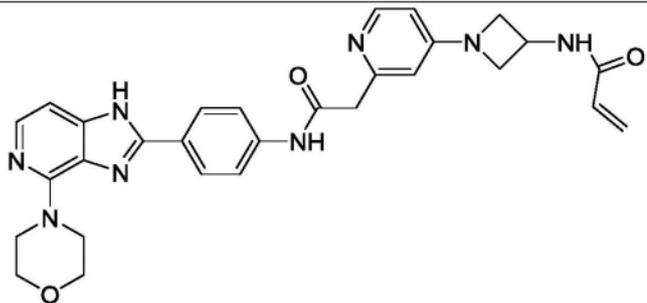
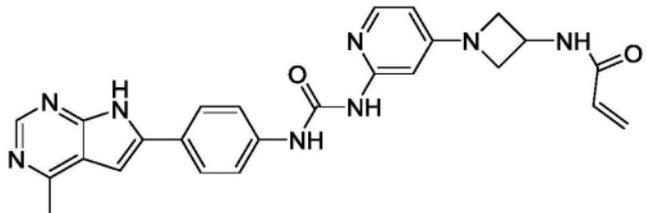
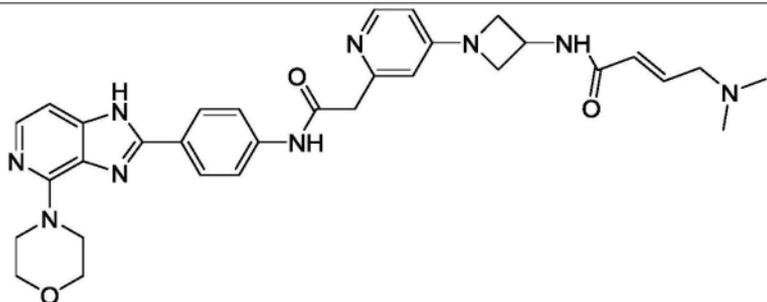
[1297]

ID	结构式	MW
7		578.66
8		518.59
9		575.68
10		566.67
11		483.52
12		610.72
13		623.76

[1298]

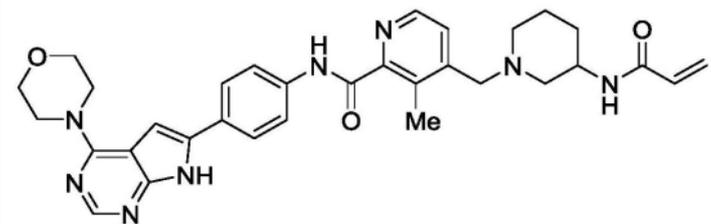
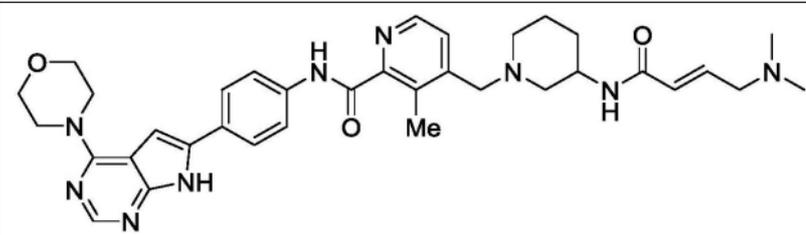
ID	结构式	MW
14		554.65
15		596.70
16		597.72
17		538.61
18		537.61

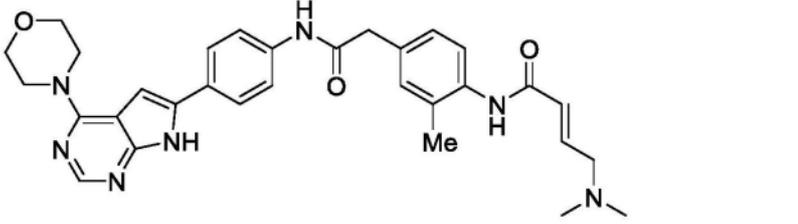
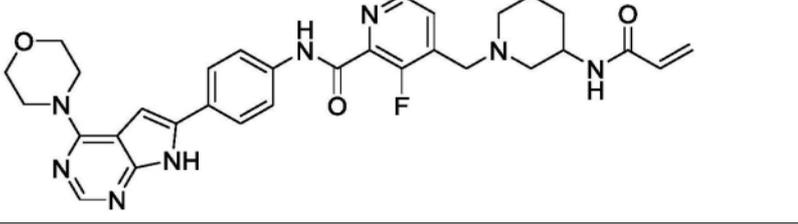
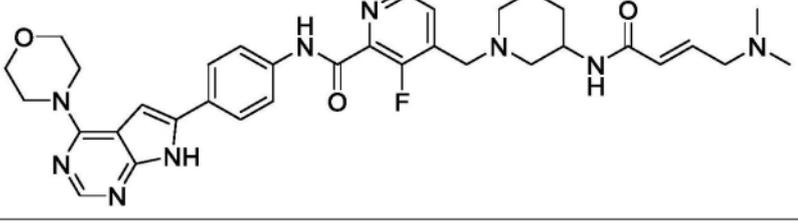
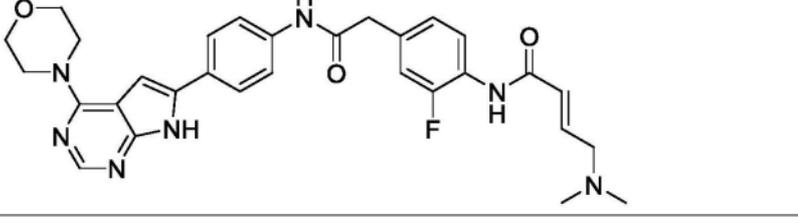
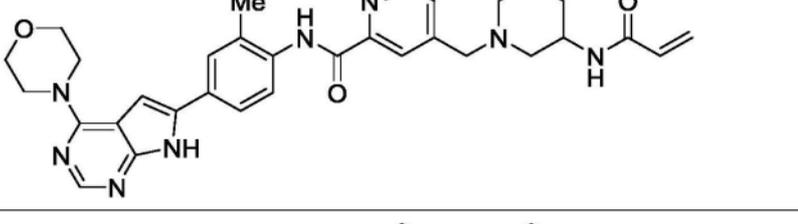
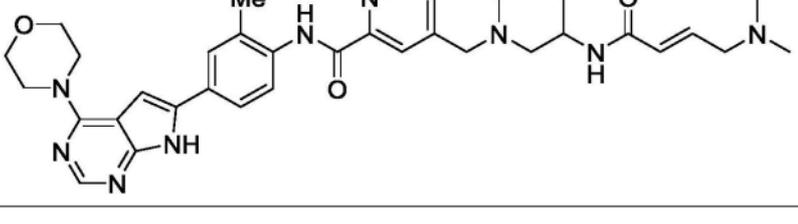
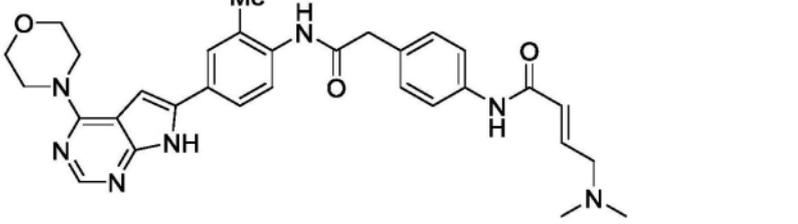
ID	结构式	MW
19		538.60
20		556.59
[1299] 21		557.58
22		556.59
23		539.24

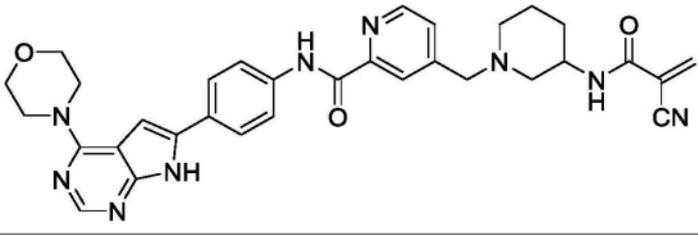
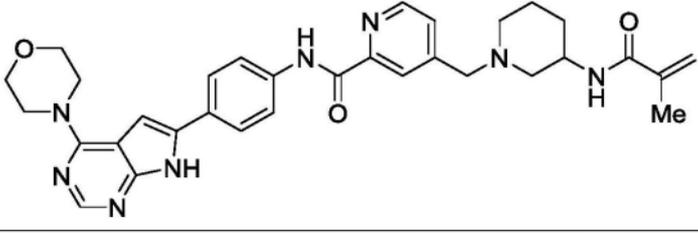
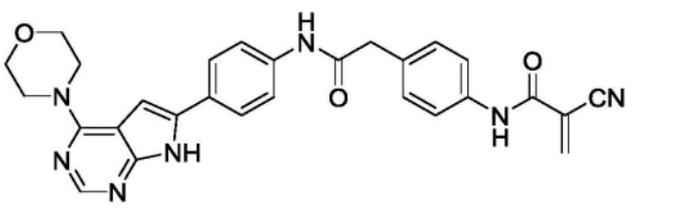
ID	结构式	MW
24		538.24
[1300] 25		468.20
26		595.30

[1301] 可使用本发明所述的一般方法和程序从容易获得的起始物料制得以下另外的化合物:

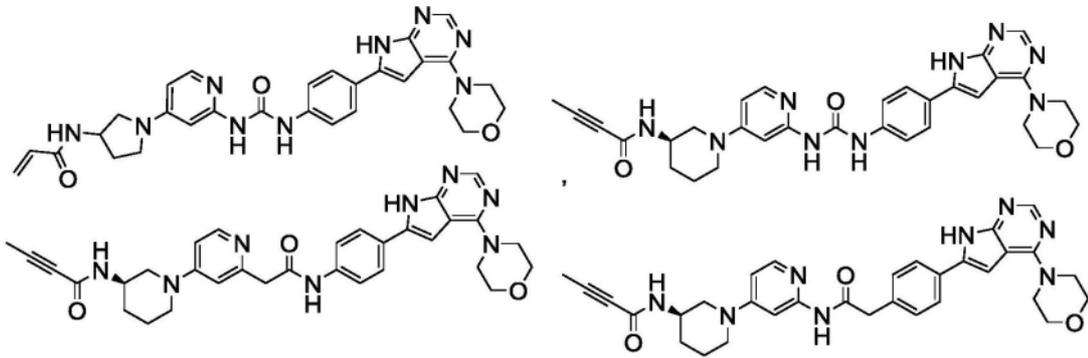
[1302] 表2:本发明的代表性化合物

ID	结构式	MW
[1303] 101		580.69
102		637.79

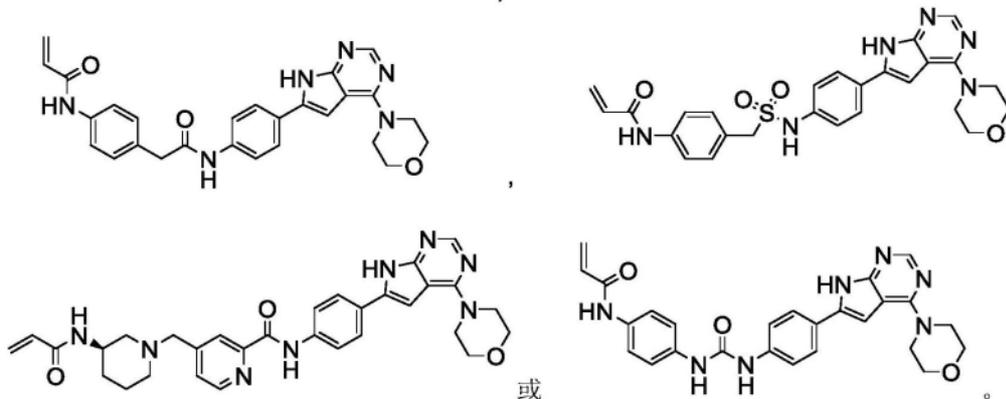
ID	结构式	MW
103		553.67
104		584.66
105		641.75
[1304] 106		557.67
107		580.69
108		637.79
109		553.67

ID	结构式	MW
110		591.68
[1305] 111		580.69
112		507.20

[1306] 使用本发明所述的一般方法和程序从容易获得的起始物料制得或可制得的以下另外的化合物描述如下：



[1307]



[1308] 实施例101a:Menin-MLL体外抑制活性

[1309] 本发明所公开的化合物的menin-MLL IC_{50} 值如下所述进行测定。

[1310] 细胞制备

[1311] 对在对数期培养物中生长的MLL-重排MOLM13细胞系及MLL-生殖系细胞系HL60计数,且以10,000个细胞/100 μ l (100,000个细胞/毫升)的浓度重新悬浮于具有Pen/Strep的含有RPMI 10%FBS的培养基中。

[1312] 在圆底96孔非组织处理板(Corning)的各孔中接种总共100 μ l。因此,各孔在当天具有10,000个MOLM13或HL60细胞。

[1313] 化合物稀释:

[1314] 将各化合物在DMSO中稀释至5mM的最终浓度。使用15ml法尔康试管(Falcon tube)进行稀释。将所述这些5mM储备液以多个50 μ l等分试样储存于2ml光保护性微量离心管(Eppendorf tube)中以防止整个储备液的重复冻融。

[1315] 针对各化合物确定以下浓度:0.01 μ M、0.03 μ M、0.1 μ M、0.3 μ M、0.5 μ M、1 μ M、3 μ M及5 μ M。

[1316] 首先,使用标准RPMI 10%FBS培养基作为稀释剂制得各所需浓度的2 \times 工作储备液。

[1317] 具体言的,由5mM储备液制备0.02 μ M、0.06 μ M、0.2 μ M、0.6 μ M、1 μ M、2 μ M、6 μ M及10 μ M的工作储备液(2 \times 上文所提及的所需浓度)(关于更多细节,参见底部附注)。

[1318] 将100 μ l各工作储备稀释液添加至含有100 μ l铺板细胞的相应孔中,由此达成1 \times 药物浓度。对DMSO对照组使用类似策略。

[1319] 增殖试验

[1320] 使用BD Fortes的流式细胞仪和FACS Diva软件来测定增殖。活细胞的总数是通过用死细胞染料(如Sytox)染色细胞来测定。每3-4天重新种植细胞,并在第3、7和10天或第3、6和9天进行计数。使用CD11b作为单核细胞分化的标志物来测定细胞的分化。

[1321] 注意:为了最小化不准确性,一旦制备了较高浓度的储备液,则由工作储备液制备10倍稀释液。例如:首先通过将4 μ l的5mM药物添加至2ml培养基来制得10 μ M 2 \times 工作储备液。由此,通过剧烈涡旋10 μ M储备液且向810 μ L培养基中添加90 μ L此储备液制得1 μ M及0.1工作储备液(1:10稀释度)。随后,类似1:10稀释的1 μ M储备液(90 μ l 1 μ M储备液+810 μ l培养基)产生0.1 μ M工作储备液。以此方式,制得0.02 μ M、0.06 μ M、0.1 μ M、0.2 μ M、0.6 μ M、1 μ M、2 μ M及10 μ M的2 \times 工作储备液。

[1322] menin-MLL抑制的IC₅₀使用本领域技术人员已知的方法进行测定。

[1323] 实施例101b:本发明化合物在各种细胞系中的IC₅₀测定(长期增殖试验) 1.1细胞系

[1324] 以下5种细胞系用于或可用于长期增殖测定试验(表2)。

细胞系	来源	目录号#	说明	MLL-重排
RS4;11	ATCC	CRL-1873	急性淋巴母细胞性白血病	MLL-AF4
NOMO-1	JCRB	IFO50474	急性单核细胞性白血病 白血病	MLL-AF9
[1325] HL-60	ATCC	CCL-240	急性前髓细胞性白血病	
MV-4-11	ATCC	CRL-9591	双表型B白血病 骨髓单核细胞性	MLL-AF4
Molm-13	AddexBio	C0003003	白血病, 急性骨髓性白血病 悬浮液	MLL-AF9

[1326] 表3A: 例示性本发明化合物的IC₅₀值 (CellTiter-Glo)

本专利中 编号 ID	细胞类型	第 4 天	第 7 天	第 11 天	第 14 天
		IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
[1327] 5	KG-1	>5000	>5000	4680	4070
	MOLM-13	500	340	350	360
	OCI-AML-3	830	660	580	600
	MV4-11	360	140	110	90
10	KG-1	470	330	270	240
	MOLM-13	100	50	50	80
	OCI-AML-3	190	140	100	120
	MV4-11	150	70	60	50

[1328] 表3B: 例示性本发明化合物的额外IC₅₀值 (InCell)

本专利中 编号 ID	细胞类型	第 4 天	第 11 天
		IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
[1329]			

[1330]

本专利中 编号 ID	细胞类型	第 4 天 IC50 (nM)	第 11 天 IC50 (nM)
5	KG-1	>5000	>4470
	MOLM-13	150	380
	OCI-AML-3	450	460
	MV4-11	420	490
10	KG-1	520	300
	MOLM-13	80	90
	OCI-AML-3	110	120
	MV4-11	170	170

[1331] 表3C:化合物10(第一数据集)和化合物5(第二数据集)在T4和T11时的CellTitre Glo与INCell的比较

[1332]

细胞类型	时间点	读出	pIC50	IC50 (μ M)	最大%	pIC50	IC50 (μ M)	最大%
KG-1	T4	CellTiter-Glo	6.33	0.47	99	<5.30	>5.00	<50
		InCell	*6.28	0.52	100	<5.30	>5.00	<50
	T11	CellTiter-Glo	6.57	0.27	99	5.33	4.68	59
		InCell	6.52	0.30	100	5.35	4.47	52
MOLM-13	T4	CellTiter-Glo	7.01	0.10	98	6.30	0.50	98
		InCell	7.11	0.08	98	6.83	0.15	97
	T11	CellTiter-Glo	7.32	0.05	99	6.45	0.35	99
		InCell	7.04	0.09	98	6.42	0.38	98
MV4-11	T4	CellTiter-Glo	6.82	0.15	99	6.44	0.36	99
		InCell	6.76	0.17	90	6.38	0.42	83
	T11	CellTiter-Glo	7.25	0.06	99	6.94	0.11	99
		InCell	6.76	0.17	90	*6.31	0.49	83
OCI-AML3	T4	CellTiter-Glo	6.72	0.19	99	6.08	0.83	97
		InCell	6.96	0.11	100	6.35	0.45	100
	T11	CellTiter-Glo	7.00	0.10	99	6.24	0.58	99
		InCell	6.91	0.12	100	6.34	0.46	100

[1333] 粘附中的细胞:pIC₅₀/IC₅₀汇总表

[1334] 表3D:化合物10(第一数据集)和化合物5(第二数据集)的细胞粘附pIC₅₀/IC₅₀

[1335]

细胞类型	时间点	pIC50	IC50 (μ M)	最大%	pIC50	IC50 (μ M)	最大%
SK-LU-1	T4	6.17	0.68	82	<5.30	>5.00	<50
	T7	6.23	0.59	95	<5.30	>5.00	<50

	T11	6.43	0.37	98	<5.30	>5.00	<50	
[1336]	SK-LU-1/AMG510	T4	6.14	0.72	83	<5.30	>5.00	<50
		T7	6.35	0.45	95	<5.30	>5.00	<50
		T11	6.41	0.39	98	<5.30	>5.00	<50
	MIAPaCa-2	T4	6.57	0.27	96	5.83	1.48	95
		T7	6.64	0.23	98	6.06	0.87	98
		T11	6.66	0.22	99	6.28	0.52	99
	MIAPaCa-2/AMG510	T4	6.53	0.30	92	6.09	0.81	92
		T7	6.78	0.17	98	6.46	0.35	98
		T11	6.82	0.15	99	6.57	0.21	99
	NCI-H23	T4	6.45	0.35	92	<5.30	>5.00	<50
		T7	6.58	0.26	96	<5.30	>5.00	<50
		T11	6.72	0.19	98	<5.30	>5.00	<50
	Panc 10.05	T4	6.10	0.79	84	<5.30	>5.00	<50
		T7	6.31	0.49	97	<5.30	>5.00	<50
		T11	6.55	0.28	99	5.38	4.17	50

[1337] 长期增殖试验设计

[1338] 本发明化合物在5个悬浮细胞系中通过14天长期增殖试验来测试。

[1339] 在10-pt剂量滴定中测试化合物(客户将确定起始浓度及稀释方案)且最终DMSO浓度保持在0.2%。

[1340] 亦包括溶媒及培养基对照组。所有处理均一式三份进行。

[1341] 每个细胞系使用3个板,5个细胞系使用15个板。

[1342] 长期增殖试验方案

[1343] 在第0天,在平底96孔板中,以优化的密度每孔添加100 μ L细胞。在DMSO中以500 \times 的最终浓度制备化合物。在稀释时用DMSO稀释化合物。以3 \times 终浓度稀释培养基中的化合物。将50 μ L化合物或DMSO以3 \times 终浓度加至每个孔中。每孔的最终体积为150 μ L,DMSO的最终浓度为0.2%。还包括3个未经处理的对照孔,仅添加50 μ L的培养基。孵育板96小时。

[1344] 使用具有针对96孔板的能力的Acumen计数细胞。上下吸取细胞以在各孔中混合,且将所需体积的细胞添加至新的平底聚D-赖氨酸96孔板中。以1 μ M最终浓度添加钙黄绿素(Calcein)AM。使细胞在室温下静置10min,随后快速旋转以使细胞沉降于孔底部上。在孵育箱中再孵育板40min。取出板,通过Acumen读取。考虑到稀释因素计算细胞数目。

[1345] 拆分主板。为进行此操作,使用以下步骤计算总活细胞计数。

[1346] 1. 取各剂量的重复的平均值以便用于拆分细胞。

[1347] 2. 使用96孔V型底板离心细胞以移除旧培养基及化合物以拆分细胞。

[1348] 3. 基于分流比将适当量的培养基及细胞放置至V型底板中,且将板在1100rpm下旋转5分钟。

[1349] 4. 在旋转移除培养基之后,小心地不干扰细胞集结粒。将集结粒再悬浮于100 μ L新鲜培养基中且添加至新96孔平底板中。

[1350] 5. 以与步骤3)相同的方式添加新鲜化合物。

[1351] 6. 培育板72小时。在第7天重复步骤5)至步骤10)。

[1352] 7. 培育板96小时。在第11天重复步骤5)至步骤10)。

[1353] 8. 培育72小时并重复步骤5)以进行最终计数。

[1354] 9. 数据分析

[1355] 为计算第4天、第7天、第11天及第14天的生长:

[1356] 1. 计算第4天至第7天、第7天至第11天及第11天至第14天的拆分因子。拆分因子为在第X天(4、7或11)的活细胞数/mL除以细胞拆分回的密度。

[1357] 2. 对于第4天至第7天细胞的生长,第7天活细胞数/mL密度乘以第4天的拆分因子。

[1358] 3. 对于第7天至第11天细胞的生长,第11天活细胞数/mL密度乘以第4天及第7天的拆分因子。

[1359] 4. 对于第11天至第14天的细胞生长,第14天活细胞/mL密度乘以第4天、第7天及第11天的拆分因子。

[1360] 5. 半对数图上的曲线生长(Y轴上的活细胞数/mL,呈对数形式,及X轴上的天数)。

[1361] 6. 用公式((未经处理的细胞数目-经处理的细胞数目)/未经处理的细胞)计算生长抑制。

[1362] 7. 使用XLFit计算各细胞系中各化合物的IC₅₀(S形剂量-反应模型, $y = (\text{底部} + ((\text{顶部} - \text{底部}) / (1 + ((\text{IC}_{50}/x)^{\text{Hill}}))))$)。

[1363] 实施例102

[1364] 研究目标为评估本发明的代表性化合物、Menin/MLL相互作用抑制剂抑制细胞增殖的能力。在基于MLL融合蛋白选择且列于表1中的两种人MLL-白血病细胞中研究增殖抑制作用。HL-60细胞系用作阴性对照组(表3)。

[1365]	细胞类型	MLL基因融合
	MV-4-11	MLL-AF4
	MOLM-13	MLL-AF9

[1366] ATP存在于所有代谢活性细胞中且被视为细胞存活及增殖的标记物。根据供货商实验建议,使用来自Promega的CellTiter-Glo试剂盒(ATP监测系统),基于通过ATP与所添加的Ultraglo®重组荧光素酶的反应产生发光来测定代谢细胞活性(Kawano等人,2016)。

[1367] 实验设计

[1368] 所述测定试验评估了本发明代表性化合物抑制人MLL-白血病细胞加阴性对照组细胞系中的细胞增殖的能力。

[1369] 所述测定试验在单一时间点第4天(T4)提供各测试化合物的效力值(IC₅₀)。

[1370] 在所有细胞系中的个体测试时刻中一式两份地评估化合物的七种浓度(2.00E-05-6.67E-06-2.22E-06-7.41E-07-2.47E-07-8.23E-08-2.74E-08M)。MI-503(Borkin等人,2015)用作参比化合物且在与NCE相同的浓度下进行测试。100%增殖由未经处理的细胞(0.2%DMSO)表示。在培养物中监测细胞生长长达4天。

[1371] 材料及方法

[1372] 细胞培养

[1373] 将MV4-11、MOLM-13及HL-60细胞(参见表2)保持在RPMI-1640培养基(Invitrogen,目录编号618700,批次编号1965930)中,所述培养基补充有10%热灭活FBS(Invitrogen,目录编号10500,批次编号08Q8078K)及1%Pen-Strep(Invitrogen,目录编号15140,批次编号

1910859),且在具有5%CO₂的含湿气孵育箱中在37℃下培养。所有细胞系在悬浮液中生长且细胞密度维持在 2×10^5 至 1×10^6 个活细胞/毫升范围内。细胞以130g×5分钟集结,且使用改良性培养基稀释细胞悬浮液。

[1374] 表3-研究中使用的细胞系列表

	细胞系	供货商/商家	目录编号	批次编号	细胞密度 (细胞数/ml)*
[1375]	HL-60	ATCC/LCC	CCL-240	63478792	15,000
	MV4-11	ATCC/LCC	CRL-9591	63567001	10,000
	MOLM-13	AddexBio/DBA	C003003	126132	1,000

[1376] *接种(T0)时的细胞密度

[1377] 受试样品储备溶液

[1378] 表4-受试化合物列表

	外部化合物 ID	内部化合物 ID	批次 ID	MW
[1379]	MI-503		S781701	564.6
	化合物 1		ET20241-115-P1	539.6

[1380] 将测试对象溶于10mM玻璃小瓶中,于纯度 $\geq 99.9\%$ 的DMSO(Sigma,D8418,批次编号SHBH4245V)中,且在-20℃下储存于1.5mL微量离心管(Eppendorf tube)中。

[1381] 化合物培养板制备

[1382] 以10mM储备溶液开始制备DMSO 100%中的1至3连续稀释液以生成7点浓度响应曲线(CRC)。

[1383] 对于各测试板,随后通过Echo声学液体操作,将一个0.4 μ L复制板及四个0.3 μ L复制板压印于未细胞粘附处理的96孔板中(Sarstedt-目录号82.1581.001),浓度为最终测定浓度的500倍。将压印板储存在-20℃下。参比化合物MI-503及测试对象的最终浓度为:2.00E-05、6.67E-06、2.22E-06、7.41E-07、2.47E-07、8.23E-08及2.74E-08M。

[1384] 长期增殖试验程序

[1385] 对于HL-60,细胞在96孔平底微量滴定板中以15,000个细胞/毫升的细胞密度接种,对于MOLM-13,以1000个细胞/毫升,对于MV4-11,以10,000个细胞/毫升。细胞用0.2% DMSO(Sigma,D8418,批次编号SHBH4245V)或化合物(0.027 μ M-20 μ M)在DMSO(0.2%最终浓度)中的连续稀释液处理。细胞在5%CO₂孵育箱中在37℃下孵育4天。采用CellTiterGlo活力测定法(Promega)。对于在96孔板中的发光,使用标准方案,通过使用Victorv(Perkin Elmer)多标记读板器读取发光。一式两份地进行实验。

[1386] 数据处理及分析

[1387] 数据表示为相较于0.2%DMSO阴性对照组的抑制%,且如下进行计算:

[1388] 抑制% = $100 - [(RLU\text{样品}) \times 100 / (RLU\text{平均对照组}^*)]$

[1389] *含有0.2%DMSO的细胞

[1390] 通过GraphPad分析CRC,且通过非线性回归使用4参数逻辑方程式计算IC₅₀值。IC₅₀(μ M)值报告于最终数据表中。进行曲线拟合,不修改所有参数。任何约束报告于结果表中。

[1391] 结果

[1392] 在目视检查之后,所有受试化合物未观测到溶解性问题。

[1393] 用HL-60中的0.42 μ M、MV4-11中的0.19 μ M及MOLM-13中的0.23 μ M的IC₅₀值处理的所有细胞系中,增加浓度的MI-503以浓度依赖性方式抑制细胞活力(图1、图2及图3)。

[1394] 如表5所示,化合物1抑制MV4-11及MOLM-13的活力,其IC₅₀值分别为0.15 μ M和0.20 μ M。在HL-60细胞中观测到两种化合物的类似效果,其中化合物1的IC₅₀为0.19 μ M。

[1395] 表5-化合物1和MI-503对MOLM-13、MV4-11和HL-60细胞增殖的抑制作用

化合物	HL-60				MV4-11 (MLL-AF4)				MOLM-13 (MLL-AF9)			
	IC50 μ M	pIC50	斜率	最大%	IC50 μ M	pIC50	斜率	最大%	IC50 μ M	pIC50	斜率	最大%
化合物 1	0.19	6.71	2.1	80	0.15	6.82	1.6	98	0.20	6.70	4.4	85
MI-503	0.42	6.38	1.0	103	0.19	6.73	1.4	100	0.23	6.63	1.0	98

[1397] 结论

[1398] MI-503显示与先前所获得数据一致的效力值。

[1399] 在MV4-11、MOLM-13和HL-60细胞中,化合物1显示出相似的效力值;观测到类似的曲线特征。化合物1显示出更陡峭的斜率,在所有三种细胞系中,与MI-503相比,其在较低浓度下达到最大抑制。额外的LTP测定试验数据:

[1400] 表7

本专利中编号 ID	细胞类型	第 4 天 IC50 (nM)	第 7 天 IC50 (nM)	第 11 天 IC50 (nM)	第 14 天 IC50 (nM)
1	HL-60	790	600	780	890
	MOLM-13 (MLL-AF9)	830	450	500	720
	MV4-11 (MLL-AF4)	760	580	550	380
	RS4-11 (MLL-AF4)	550	112	>5	ND
10	HL-60	430	260	290	270
	MOLM-13 (MLL-AF9)	260	280	240	230
	MV4-11 (MLL-AF4)	460	290	220	200
	RS4-11 (MLL-AF4)	500	470	>5	ND

[1402] 表8

[1403]	本专利中编号 ID	细胞类型	第 4 天 IC50 (nM)	第 7 天 IC50 (nM)	第 11 天 IC50 (nM)	第 14 天 IC50 (nM)
		13	HL-60	620	380	430
		MOLM-13	420	350	80	190

[1404]	本专利中编号 ID	细胞类型	第 4 天 IC50 (nM)	第 7 天 IC50 (nM)	第 11 天 IC50 (nM)	第 14 天 IC50 (nM)
			(MLL-AF9)			
		MV4-11 (MLL-AF4)	600	510	320	280
		RS4-11 (MLL-AF4)	710	630	>5	ND
	15	HL-60	1150	680	850	890
		MOLM-13 (MLL-AF9)	1020	410	320	330
		MV4-11 (MLL-AF4)	650	460	350	350
		RS4-11 (MLL-AF4)	1450	1550	>5	ND
	23	HL-60	>5	>5	>5	>5
		MOLM-13 (MLL-AF9)	>5	>5	1410	3890
		MV4-11 (MLL-AF4)	>5	4370	1700	1230
		RS4-11 (MLL-AF4)	1480	930	>5	ND

[1405] 实施例103-替代性长期增殖试验程序

[1406] 实验当天 (T0), 将所有细胞系悬浮液通过细胞活力分析仪、Vi-CELL进行计数且用新鲜培养基适当稀释以得到测试系统段落中所报告的细胞密度。

[1407] 在解冻后4个继代后, 对细胞进行测试。

[1408] 分别将200 μ L/孔及150 μ L/孔的细胞悬浮液添加至0.4 μ L/孔及0.3 μ L/孔化合物板中。

[1409] • 含有200 μ L/孔悬浮液的细胞板在具有5%CO₂的含湿气孵育箱中在37°C下孵育。

[1410] • 来自150 μ L/孔细胞测定板的各孔, 收集100 μ L且转移至96孔Optiplate (Perkin Elmer, 目录号6005290) 中, 细胞活力如4.3段落 (T0) 中所述进行测定。

[1411] 在培养四天 (T4) 之后, 将150 μ L/孔新鲜培养基添加至新的0.3 μ L/孔复制化合物板中。

[1412] • 来自200 μ L/孔细胞测定板的各孔:

[1413] -如4.3段落 (T4) 中所述, 取样100 μ L以用于细胞活力测定。

[1414] -收集50 μ L且添加至如第一点中所述制备的150 μ L/孔化合物板中以稀释1:4细胞

悬浮液。

[1415] • 经稀释且含有200 μ L/孔悬浮液的细胞测定板在具有5% CO₂的含湿气孵育箱中在37°C下孵育。

[1416] 在T7-T11-T14时,其如T4中所述进行,不同之处在于T14中不进一步进行细胞稀释。

[1417] 细胞活力测定

[1418] 将含有待测试样品的板在室温下平衡约30分钟,随后添加30 μ L/孔Promega CellTiterGlo®试剂。内容物将在定轨振荡器上混合5分钟以诱导细胞溶解,随后在室温下再孵育10分钟以使发光信号稳定。

[1419] 对于96孔板中的发光,使用标准方案,通过使用VictorV(Perkin Elmer)多标记读板器读取发光。

[1420] 数据处理及分析

[1421] 数据表示为相较于0.2%DMSO阴性对照组的抑制%,且如下进行计算:

[1422] • 抑制% = 100 - [(RLU样品) \times 100 / (RLU平均对照组*)]

[1423] • *含有0.2%DMSO的细胞

[1424] 通过GraphPad分析CRC,且通过非线性回归使用4参数逻辑方程式计算IC₅₀值。IC₅₀(μ M)值报告于最终数据表中。

[1425] 进行曲线拟合,不修改所有参数。在结果表中报告任何约束。

[1426] 结果

[1427] 细胞生长曲线

[1428] 细胞生长曲线如实验设计时间中所述进行绘制且报告于附录1中。

[1429] MOLM-13及MV4-11细胞以细胞类型依赖性生长速率在培养物中沿14天以指数方式生长。

[1430] 在此两个实验中,HL-60细胞在培养物中以指数方式生长长达11天。在T11与T14之间观测到生长减速。

[1431] RS4;11细胞在培养物中表现出长达7天的缓慢生长曲线特征,随后在T14时显著信号减少下生长逐渐降低。在T14时,细胞活力极低,接近在不存在可工作信号窗口的情况下的较低检测限。在此时间点(T14)获得的数据排除在数据分析之外。

[1432] 细胞增殖抑制

[1433] 在处理的整个时段中进行经处理的孔的目视检查,以评估是否出现化合物沉淀。对于所测试的任何化合物,未观测到溶解性问题。

[1434] 测试物质在不同端点抑制细胞增殖的作用概述于图7和图8中,报告了最高测试浓度下的pIC₅₀、IC₅₀、斜率及最大作用%。

[1435] 化合物10-在T4时,增加化合物10的浓度完全抑制具有相似效力值的所有细胞的细胞活力。该化合物谱在培养的14天中保持不变。

[1436] 化合物13-在T4时,增加化合物13的浓度完全抑制具有相似效力值的所有细胞的细胞活力。在MOLM-13细胞中观测到CRC随着培养时间的增加向左位移。

[1437] 化合物15-在T4时,化合物15完全抑制所有细胞系的细胞活力。随着培养时间的推移,观测到效力的微弱变化。

[1438] 化合物23-在T4时,化合物23仅在RS4;11中显示作用。在培养的14天中,观测到对MOLM-13和MV4-11细胞的作用增加,而HL-60中的活性缺失被证实直至T14。

[1439] 实施例6:药物组合物

[1440] 出于说明的目的,下文所述的组合物与式(I)-(XLIIIc)所示化合物一同呈现。

[1441] 实施例6a:肠胃外组合物

[1442] 为了制备适于通过注射施用的肠胃外药物组合物,将100mg式(I)-(XLIIIc)所示化合物的水溶性盐溶于DMSO中,接着与10mL 0.9%无菌盐水混合。将混合物掺入适用于注射施用的单位剂型中。

[1443] 实施例6b:口服组合物

[1444] 为了制备用于口服递送的药物组合物,将100mg式(I)-(XLIIIc)所示化合物与750mg淀粉混合。将混合物掺入诸如硬明胶胶囊的适合于口服施用的口服剂量单位中。

[1445] 实施例6c:舌下(硬锭剂)组合物

[1446] 为了制备经颊递送的药物组合物,诸如硬锭剂,将100mg式(I)-(XLIIIc)所示化合物与420mg混合的粉末状糖,与1.6mL玉米糖浆(light corn syrup)、2.4mL蒸馏水及0.42mL薄荷提取物混合。将混合物轻轻混合并倒入模具中以形成适合于经颊施用的口含锭。

[1447] 实施例6d:吸入组合物

[1448] 为了制备用于吸入递送的药物组合物,将20mg式(I)-(XLIIIc)所示化合物与50mg无水柠檬酸及100mL 0.9%氯化钠溶液混合。将混合物掺入诸如喷雾器的适合于吸入施用的吸入递送单元中。

[1449] 实施例6e:直肠凝胶组合物

[1450] 为了制备用于直肠递送的药物组合物,将100mg式(I)-(XLIIIc)所示化合物与2.5g甲基纤维素(1500mPa)、100mg对羟基苯甲酸甲酯(methylparapen)、5g甘油及100mL纯化水混合。随后将所得凝胶混合物掺入诸如注射器的适合于直肠施用的直肠递送单元中。

[1451] 实施例6f:局部凝胶组合物

[1452] 为了制备药物局部凝胶组合物,将100mg式(I)-(XLIIIc)所示化合物与1.75g羟丙基纤维素、10mL丙二醇、10mL肉豆蔻酸异丙酯及100mL纯化醇USP混合。随后将所得凝胶混合物掺入适用于局部给药的容器(诸如管)中。

[1453] 实施例6g:眼用溶液组合物

[1454] 为了制备药物眼用溶液组合物,将100mg式(I)-(XLIIIc)所示化合物与含0.9g NaCl的100mL纯化水溶液混合,并使用0.2微米过滤器过滤。随后将所得等渗溶液并入诸如滴眼容器的适合于经眼施用的经眼递送单元中。

[1455] 应理解,本发明所述实施例及实施方案仅用于说明目的,并且根据其进行的各种修改、修饰或改变将被建议给本领域技术人员并且被包括在本申请的精神和范围内,并且包含在所附权利要求的范围内。出于所有目的,在此引用的所有出版物、专利和专利申请均通过引用其全文并入本发明。

[1456] 本申请中所给出和阐述的本发明化合物的至少一些化学名称可通过使用市售化学命名软件程序在自动化基础上产生,并且尚未独立地经验证。在指定化学名称与描绘结构相异的情形中,应以描绘结构为主。在结构中存在手性中心但未显示手性中心的特定立体化学的化学结构中,与手性结构相关的两种对映异构体均包含在所述结构中。

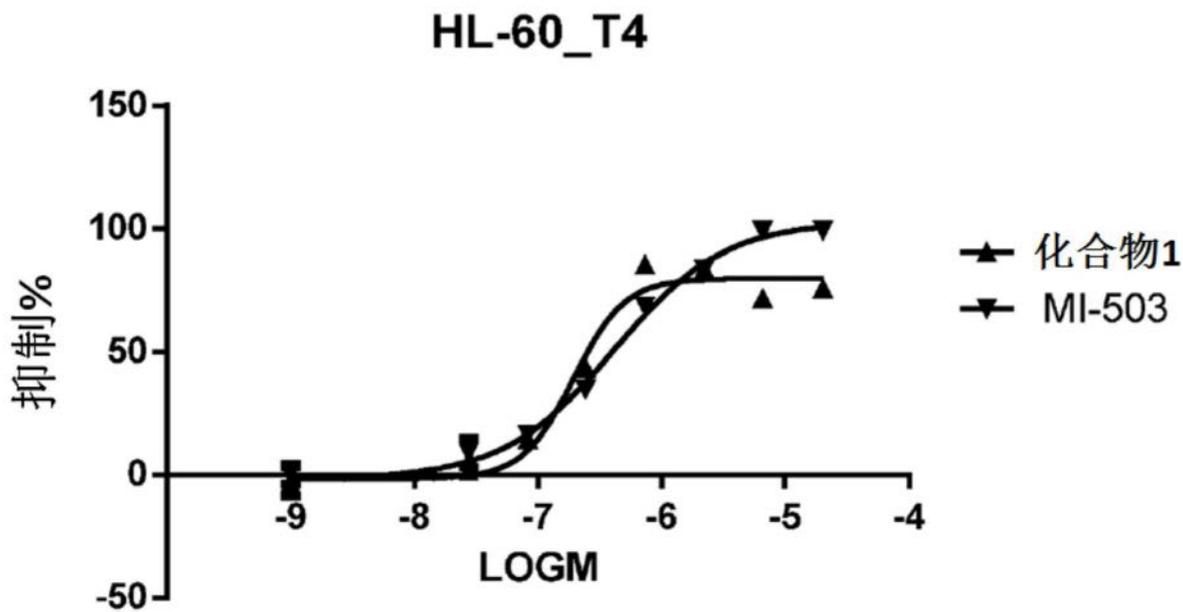


图1

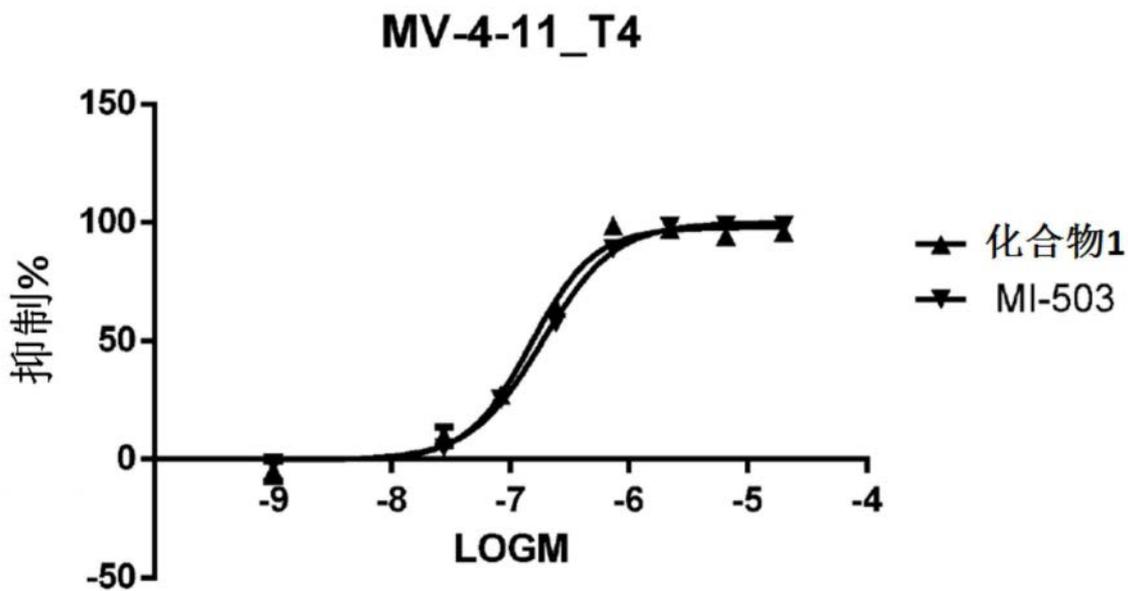


图2

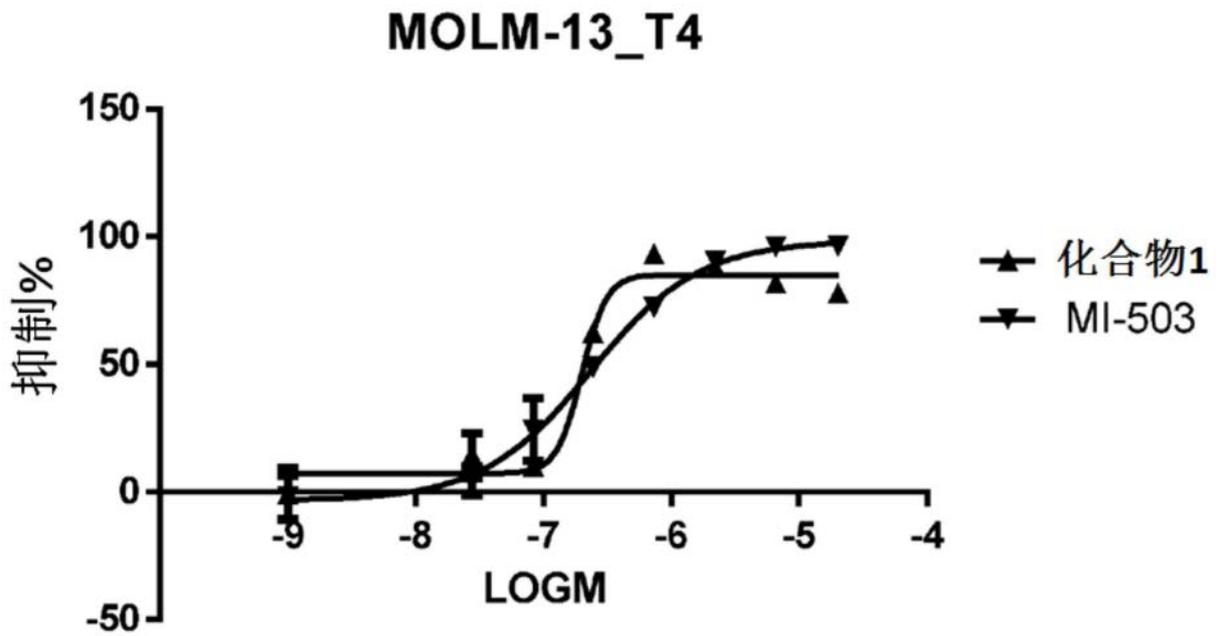


图3

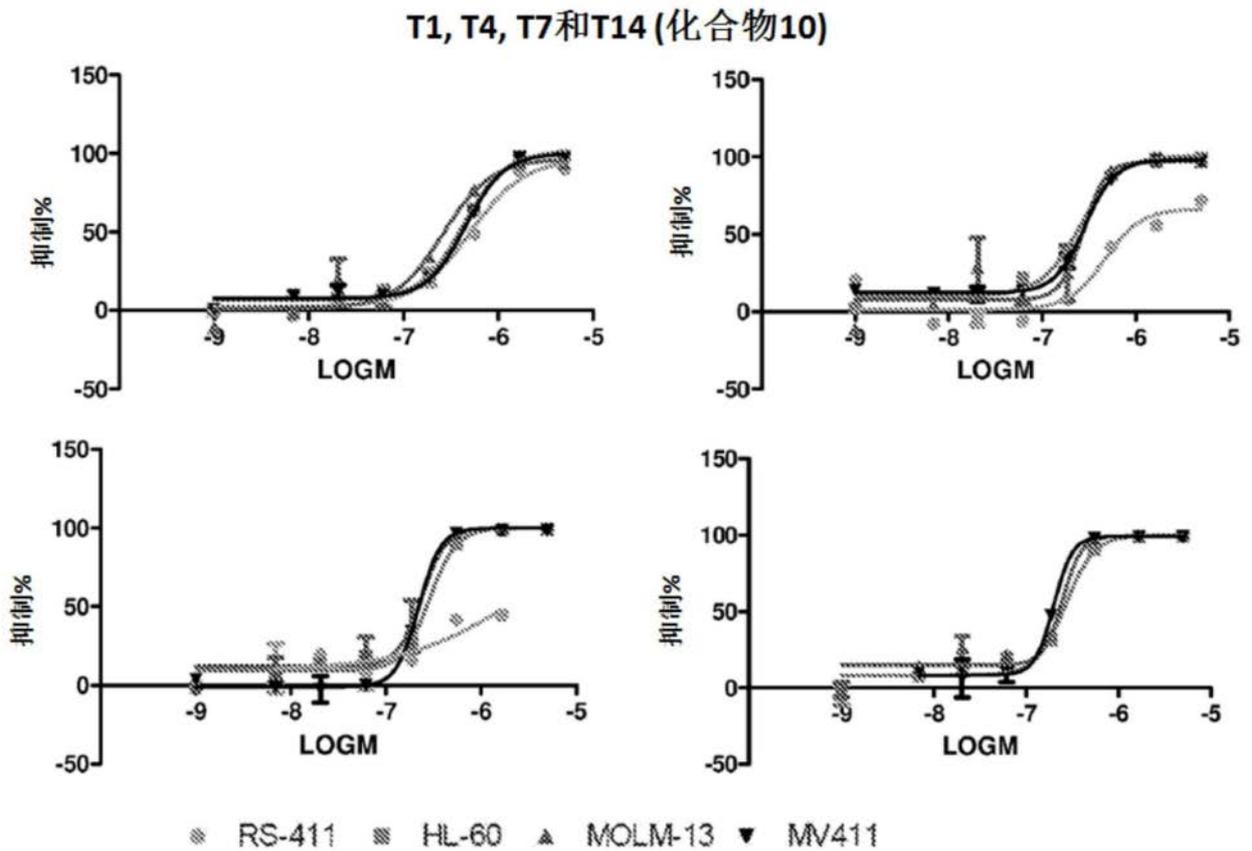


图4

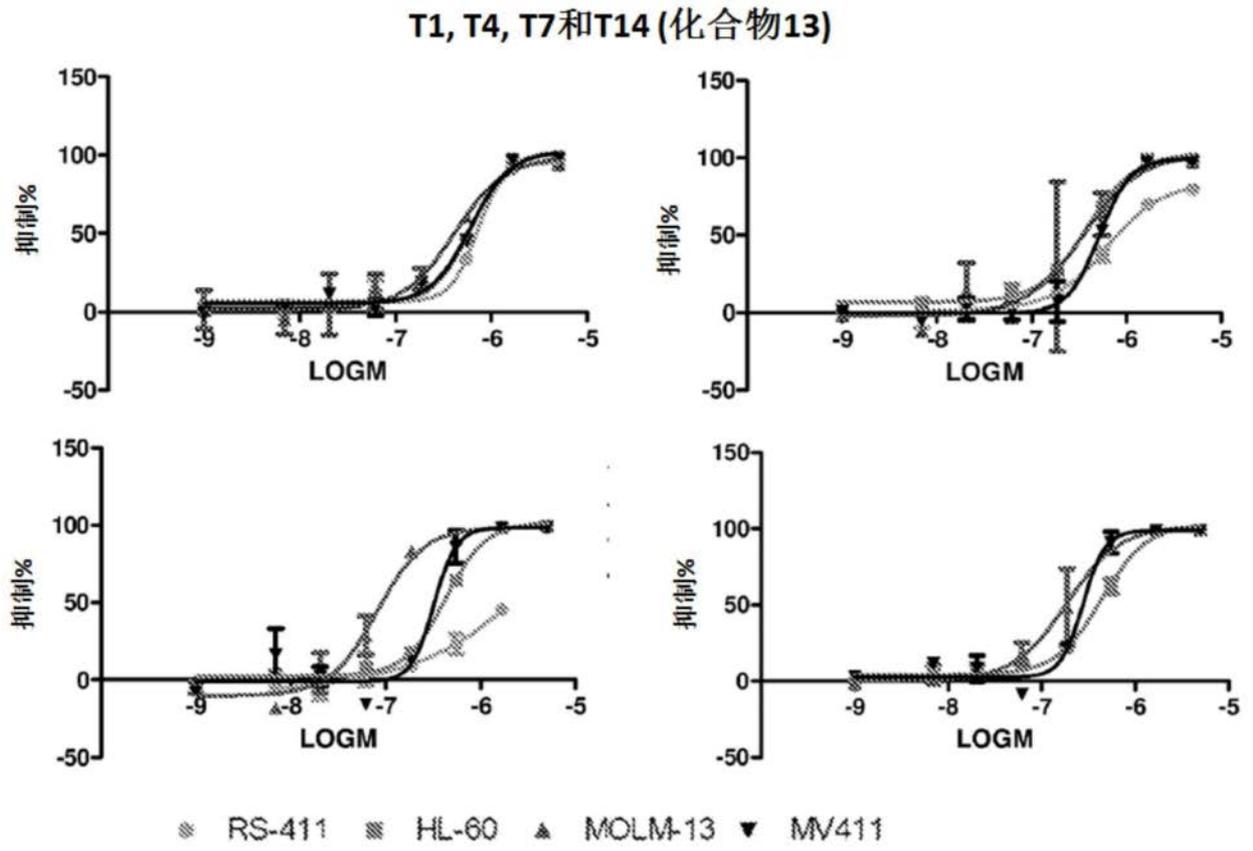


图5

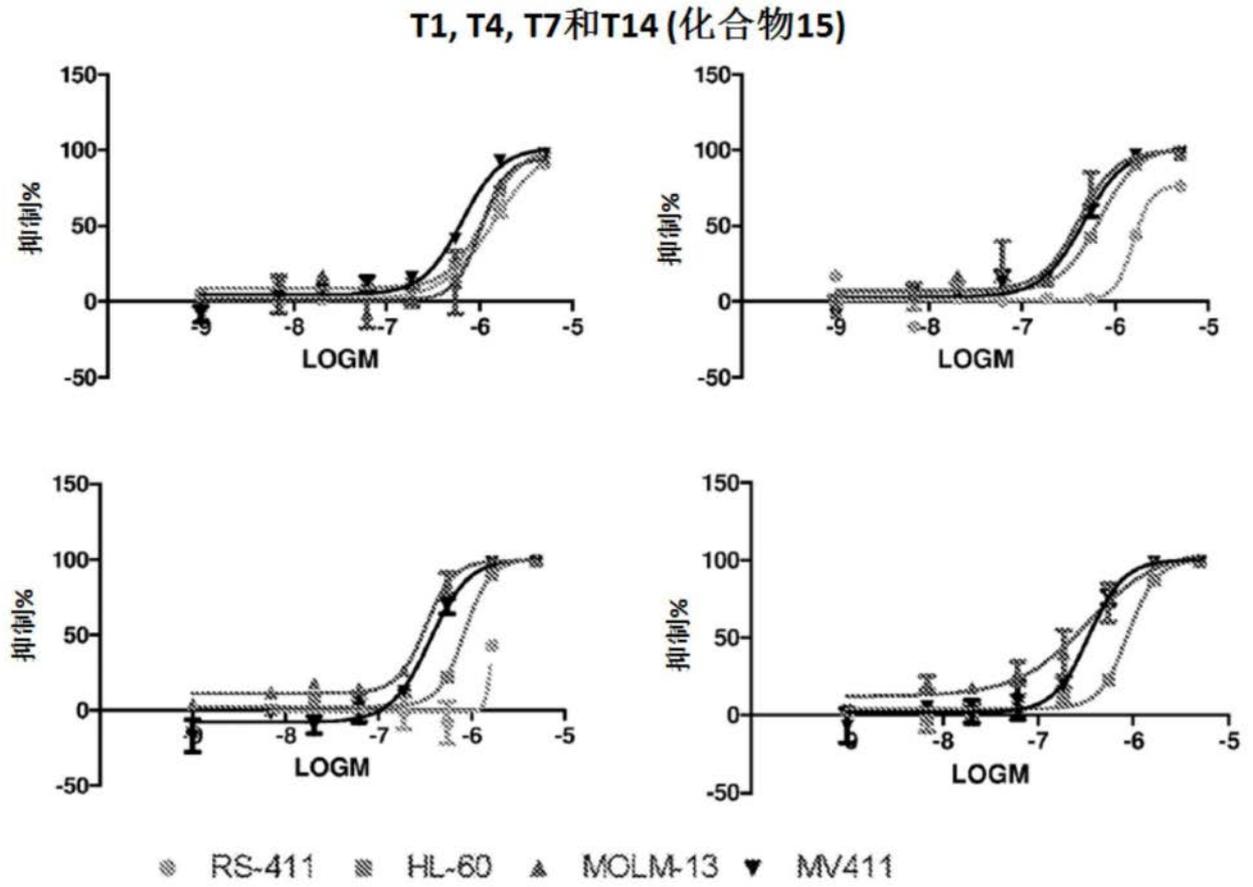


图6

		#10			
细胞类型	时间点	pIC50	斜率	最大%	IC50(μ M)
HL-60	T4	6.37	1.93	102	0.43
	T7	6.59	2.06	101	0.26
	T11	6.54	3.03	100*	0.29
	T14	6.57	2.75	100	0.27
MOLM-13 (MLL-AF9)	T4	6.58	1.7	97	0.26
	T7	6.56	3.65	97	0.28
	T11	6.62	3.44	100*	0.24
	T14	6.64	4.14	100	0.23
MV4-11 (MLL-AF4)	T4	6.34	2.13	100	0.46
	T7	6.54	2.71	98	0.29
	T11	6.66	3.72	100*	0.22
	T14	6.70	4.32	99	0.20
RS4;11 (MLL-AF4)	T4	6.30	1.50	97	0.50
	T7	6.33	2.20	67	0.47
	T11	<5.30	-	45	>5.00
	T14	ND	ND	ND	ND

图7

细胞类型	时间点	#13				#15				#23			
		pIC50	斜率	最大%	IC50(μM)	pIC50	斜率	最大%	IC50(μM)	pIC50	斜率	最大%	IC50(μM)
HL-60	T4	6.21	2.24	102	0.62	5.94	2.18	102	1.15	<5.30	-	<20	>5.00
	T7	6.42	1.71	103	0.38	6.17	2.07	102	0.68	<5.30	-	<20	>5.00
	T11	6.37	2.04	102	0.43	6.07	3.07	100	0.85	<5.30	-	<20	>5.00
	T14	6.36	1.77	103	0.44	6.05	2.87	100	0.89	<5.30	-	<20	>5.00
MOLM-13 (MLL-AF9)	T4	6.38	1.65	99	0.42	5.99	3.11	95	1.02	<5.30	-	<20	>5.00
	T7	6.45	1.44	102	0.35	6.39	2.15	100*	0.41	<5.30	-	46	>5.00
	T11	7.09	1.76	99	0.08	6.49	2.85	100	0.32	5.85	1.22	75*	1.41
	T14	6.73	1.54	102	0.19	6.48	1.17	107	0.33	5.41	1.31	63*	3.89
MV-11 (MLL-AF4)	T4	6.22	2.11	102	0.60	6.19	2.05	102	0.65	<5.30	-	<20	>5.00
	T17	6.29	2.66	100	0.51	6.34	1.92	101	0.46	5.36	1.09	52*	4.37
	T11	6.49	3.67	98	0.32	6.45	2.06	101	0.35	5.77	1.08	79*	1.70
	T14	6.56	3.67	99	0.28	6.46	2.33	100	0.35	5.91	1.19	90*	1.23
RS4; 11 (MLL-AF4)	T4	6.15	3.18	95	0.71	5.84	1.60	104	1.45	5.83	0.77	71	1.48
	T17	6.20	1.48	84	0.63	5.81	4.43	77	1.55	6.03	0.56	73*	0.93
	T11	<5.30	-	45	>5.00	<5.30	-	43	>5.00	<5.30	-	40	>5.00
	T14	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

图8