



(10) 授权公告号 CN 112119080 B

(45) 授权公告日 2023. 07. 11

(21) 申请号 201980032679.3

(22) 申请日 2019.05.13

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112119080 A

(43) 申请公布日 2020.12.22

(30) 优先权数据
62/671,532 2018.05.15 US(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.11.16(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/031948 2019.05.13(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/222069 EN 2019.11.21(73) 专利权人 密歇根大学董事会
地址 美国密歇根州

(72) 发明人 王少萌 R·雷伊

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247

专利代理师 陈润杰 黄革生

(51) Int.Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)(56) 对比文件
CN 110914265 A, 2020.03.24
WO 2018213211 A1, 2018.11.28
WO 2016007727 A1, 2016.01.14
WO 2016007736 A1, 2016.01.14
WO 2016161282 A1, 2016.10.06

审查员 王凌霄

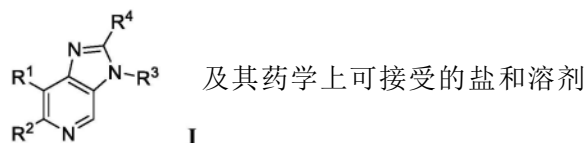
权利要求书10页 说明书52页

(54) 发明名称

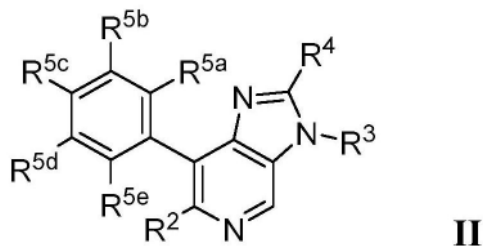
作为LSD-1抑制剂的咪唑并[4,5-C]吡啶化
合物

(57) 摘要

本公开提供了式I表示的化合物：

化物,其中R¹、R²、R³和R⁴如本说明书中所定义。本
公开还提供了用于治疗对抑制LSD1有响应的病
症或障碍例如癌症的式I的化合物。

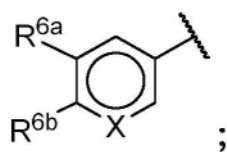
1. 式II的化合物,



或其药学上可接受的盐,其中

R^{5a} 为氢, R^{5b} 选自氢和卤素, R^{5c} 为氰基,且 R^{5d} 和 R^{5e} 各自为氢;

R^2 为



R^{6a} 和 R^{6b} 独立地选自H、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基;或

R^{6a} 和 R^{6b} 与它们所连接的碳原子一起形成稠合的任选取代的包含1或2个独立地选自氧和氮的杂原子的5-或6-元杂环基或任选取代的包含1或2个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5-或6-元杂芳族基团,其中取代基选自羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基;且

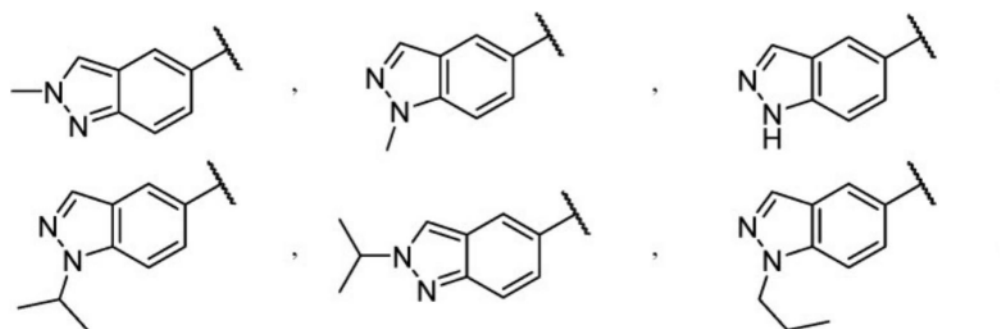
X选自 $-CH=$ 和 $-N=$;

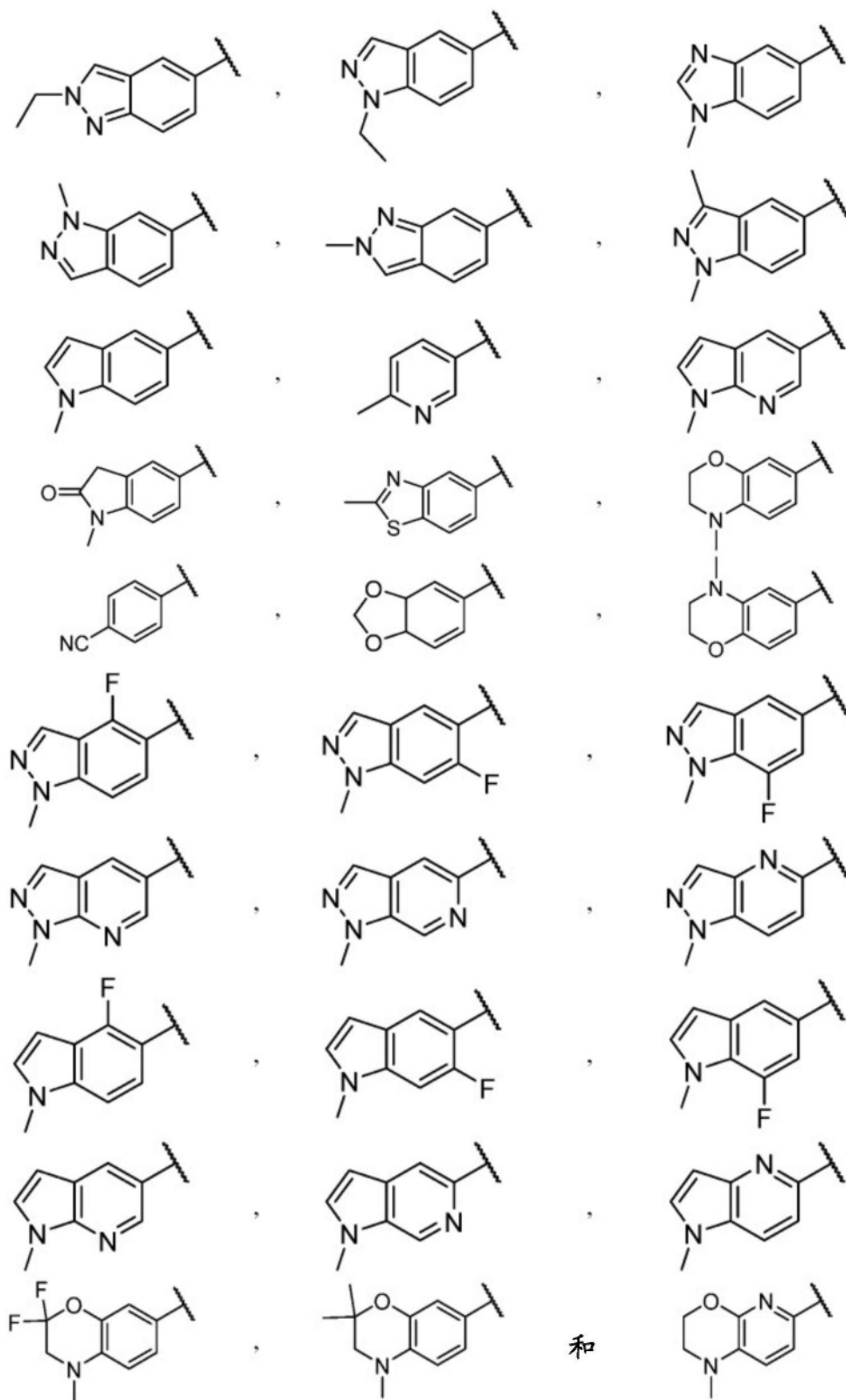
R^3 选自任选取代的饱和4至8元杂环基-烷基,其中所述取代基选自卤素、氰基、羟基、羟基烷基、巯基烷基、烷基和卤代烷基,其中的4至8元杂环基包含至少一个独立地选自氧、氮和硫的杂原子,且其中的烷基为 C_{1-4} 烷基;且

R^4 为氢,

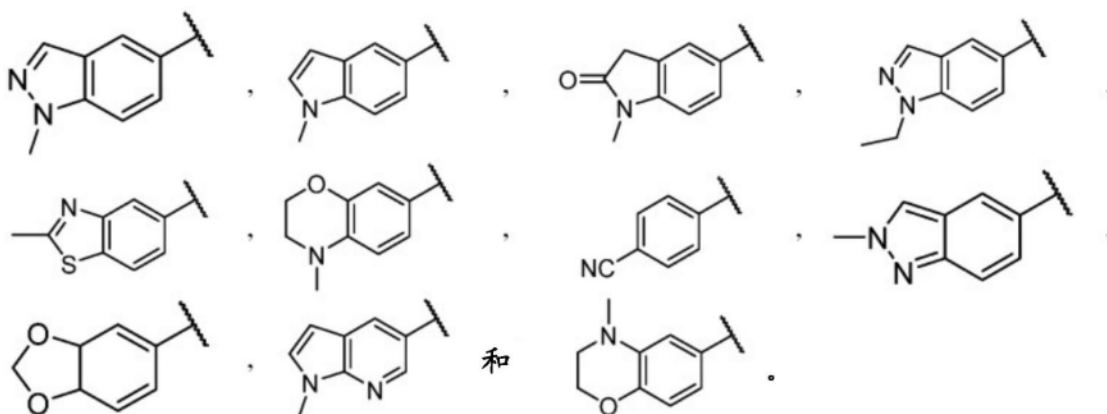
条件是所述具有式II的化合物不为(R)-2-氟-4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(吡咯烷-3-基甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈。

2. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^2 选自



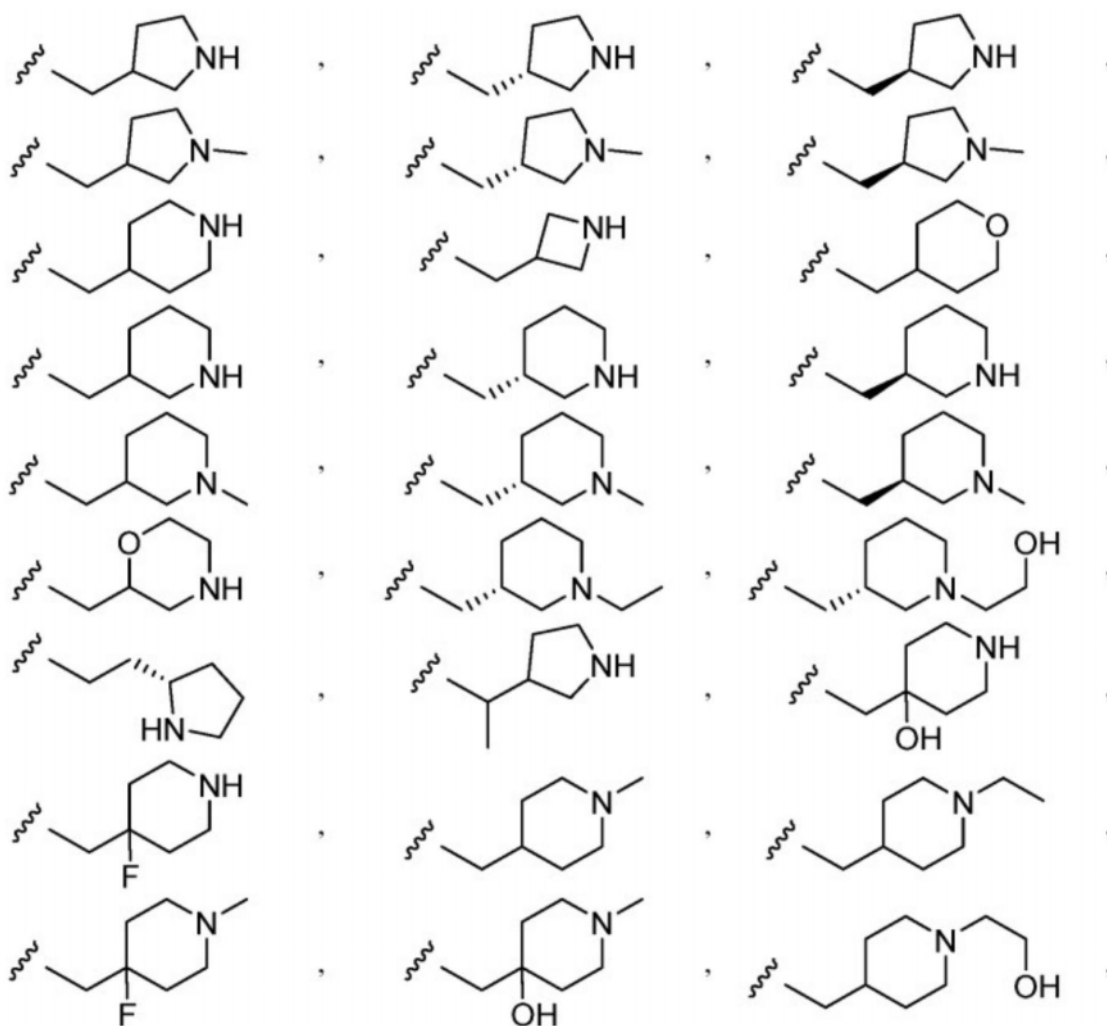


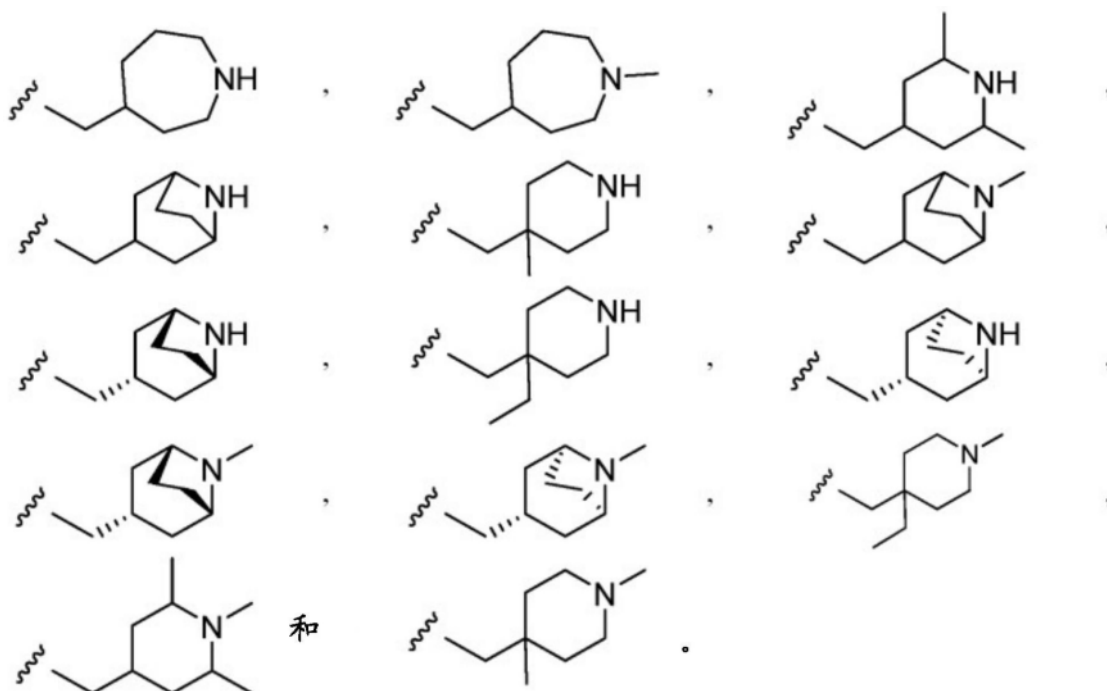
3. 权利要求2的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²选自



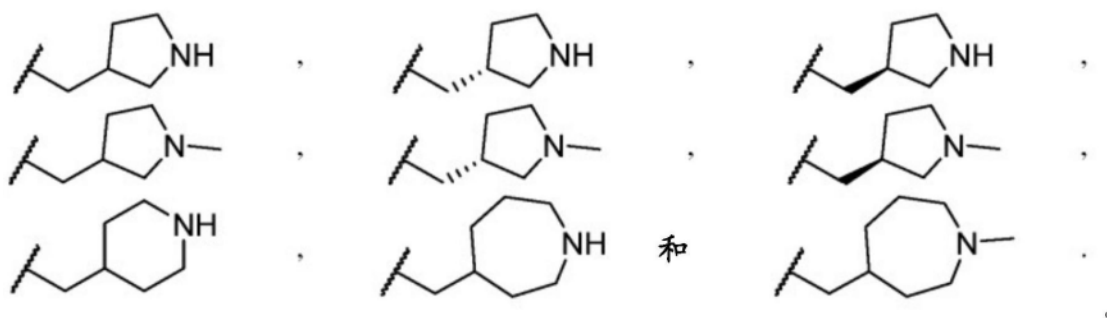
4. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^3 为任选取代的饱和4至8元杂环基- CH_2 -,其中取代基选自卤素、羟基、羟基烷基和烷基,其中的烷基为 C_{1-4} 烷基。

5. 权利要求4的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^3 选自

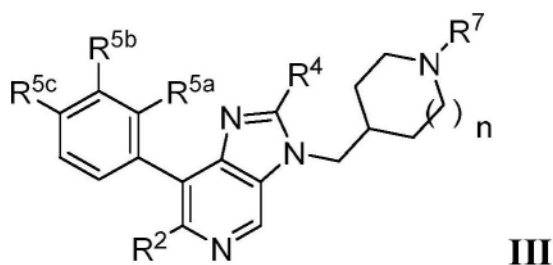




6. 权利要求5的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^3 选自



7. 权利要求1的化合物,具有式III

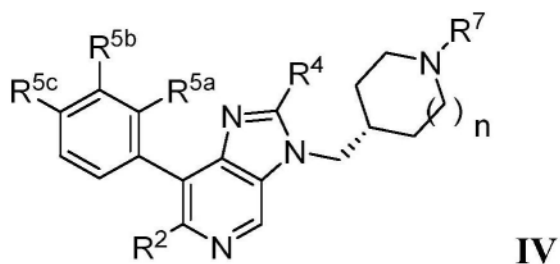


或其药学上可接受的盐,其中:

R^7 选自氢和 C_{1-4} 烷基;且

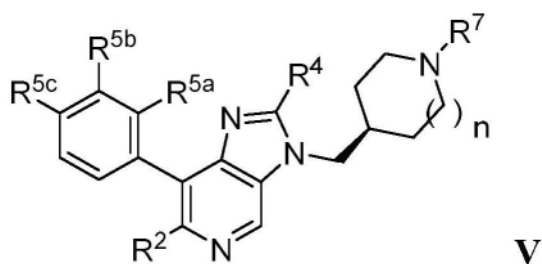
n 为0、1或2。

8. 权利要求7的化合物,具有式IV



或其药学上可接受的盐,其中n为0或2。

9. 权利要求7的化合物,具有式V



或其药学上可接受的盐,其中n为0或2。

10. 权利要求7-9任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中n为1。

11. 权利要求7-9任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中n为0。

12. 权利要求7-9任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中n为2。

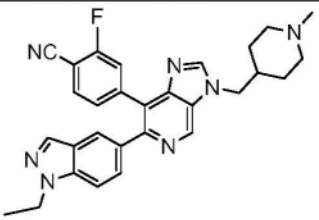
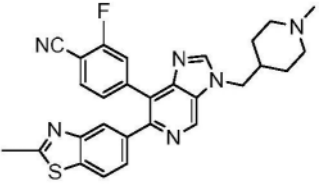
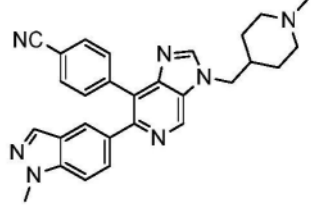
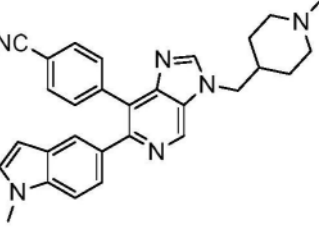
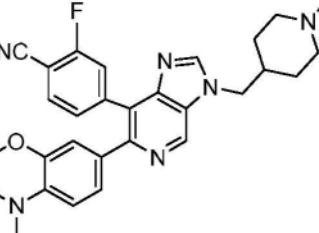
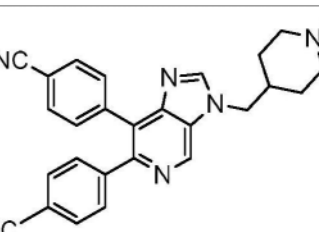
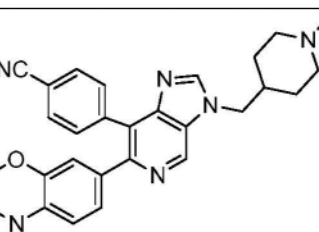
13. 权利要求7-9任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁷为氢。

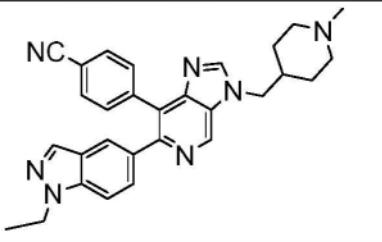
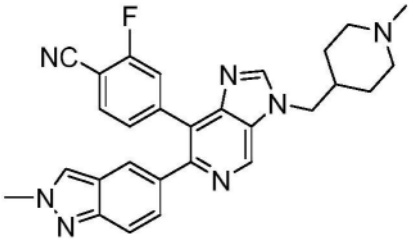
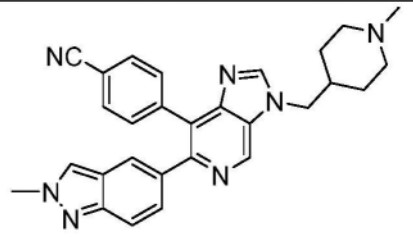
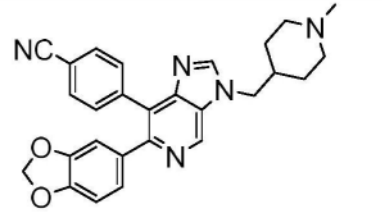
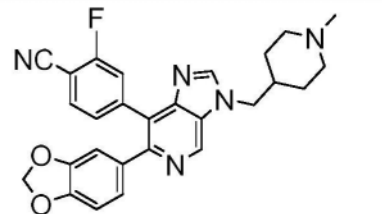
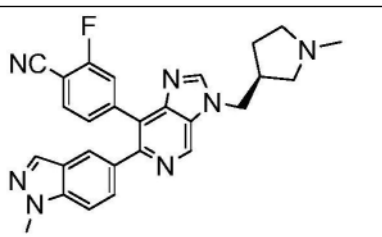
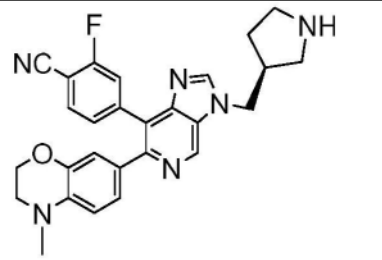
14. 权利要求7-9任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁷为C₁₋₄烷基。

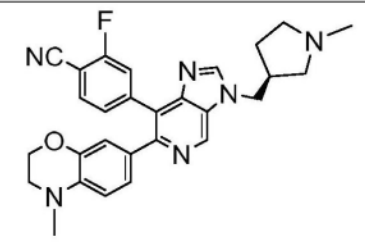
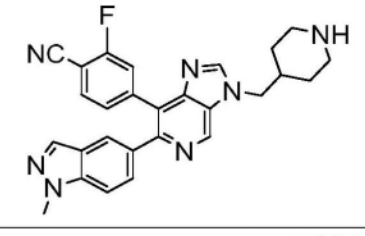
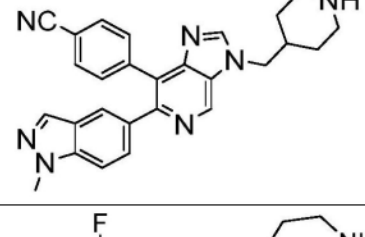
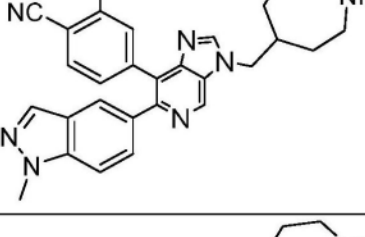
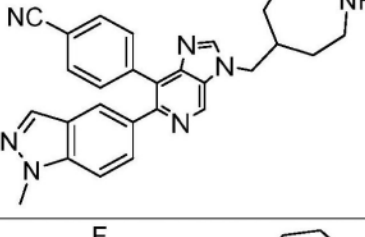
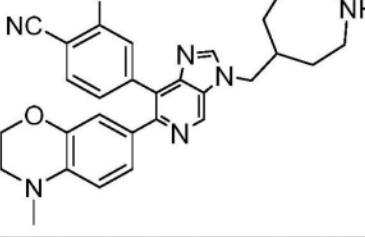
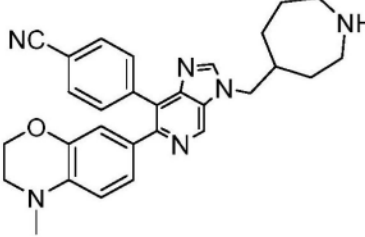
15. 权利要求14的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁷为甲基。

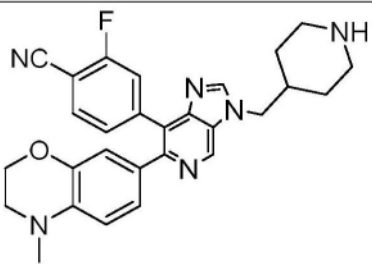
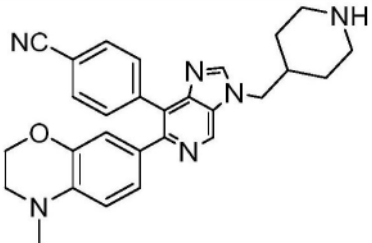
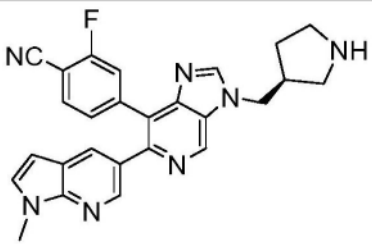
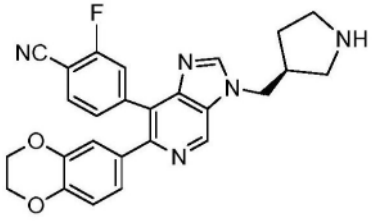
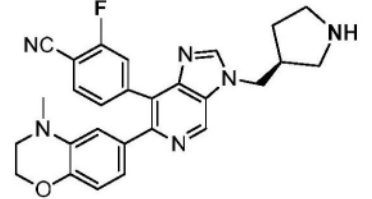
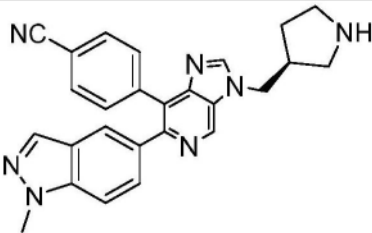
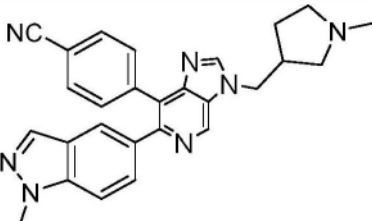
16. 化合物,其选自

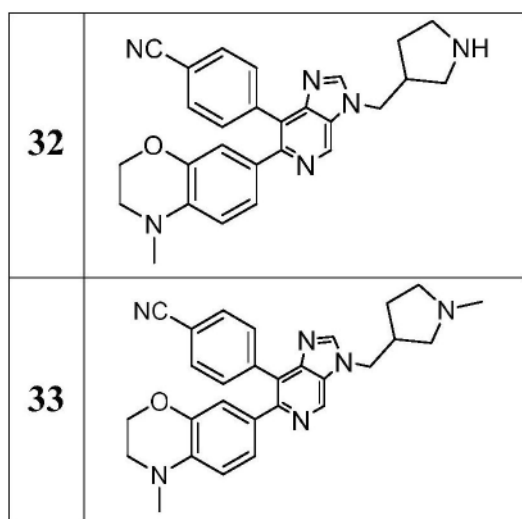
1	
2	
3	

4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	

18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	

25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	



或其药学上可接受的盐。

17. 药物组合物, 其包含权利要求1-16任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的载体。

18. 权利要求17的药物组合物在制备用于治疗慢性自身免疫性障碍、炎性病症、增殖性障碍、脓毒症或病毒感染的药剂中的用途。

19. 权利要求18的用途, 其中所制备的药剂用于治疗癌症。

20. 权利要求19的用途, 其中所述癌症选自急性单核细胞白血病、急性髓性白血病、慢性髓性白血病、慢性淋巴细胞白血病、混合系白血病、NUT-中线癌、多发性骨髓瘤、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、神经母细胞瘤、伯基特淋巴瘤、宫颈癌、食道癌、卵巢癌、结直肠癌、前列腺癌、乳腺癌、膀胱癌、神经胶质瘤、肉瘤、食道鳞状细胞癌和乳头状甲状腺癌。

21. 权利要求1-16任一项的化合物或者其药学上可接受的盐在制备药剂中的用途, 所述药剂用于治疗慢性自身免疫性障碍、炎性病症、增殖性障碍、脓毒症或病毒感染。

22. 权利要求21的用途, 其中所制备的药剂用于治疗癌症。

23. 权利要求21的用途, 其中所述癌症选自急性单核细胞白血病、急性髓性白血病、慢性髓性白血病、慢性淋巴细胞白血病、混合系白血病、NUT-中线癌、多发性骨髓瘤、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、神经母细胞瘤、伯基特淋巴瘤、宫颈癌、食道癌、卵巢癌、结直肠癌、前列腺癌、乳腺癌、膀胱癌、神经胶质瘤、肉瘤、食道鳞状细胞癌和乳头状甲状腺癌。

24. 权利要求21的用途, 还包括施用治疗有效量的可用于治疗所述疾病或病症的第二治疗剂。

25. 药盒, 所述药盒包含权利要求1-16任一项的化合物或者其药学上可接受的盐, 以及用于将所述化合物或者其药学上可接受的盐施用于患有慢性自身免疫性障碍、炎性病症、增殖性障碍、脓毒症或病毒感染的患者的说明书。

26. 权利要求25的药盒, 其中所述患者患有癌症。

27. 权利要求26的药盒, 其中所述癌症选自急性单核细胞白血病、急性髓性白血病、慢性髓性白血病、慢性淋巴细胞白血病、混合系白血病、NUT-中线癌、多发性骨髓瘤、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、神经母细胞瘤、伯基特淋巴瘤、宫颈癌、食道癌、卵巢癌、结直肠癌、前列腺癌、乳腺癌、膀胱癌、神经胶质瘤、肉瘤、食道鳞状细胞癌和乳头状甲状腺癌。

28. 权利要求25-27任一项的药盒, 所述药盒还包含一种或多种另外的治疗剂。

作为LSD-1抑制剂的咪唑并[4,5-c]吡啶化合物

[0001] 发明背景

发明领域

[0002] 本公开提供了赖氨酸特异性脱甲基酶-1抑制剂和治疗病症和疾病例如癌症的治疗方法,其中赖氨酸特异性脱甲基酶-1的抑制提供了有益作用。

[0003] 背景

[0004] 在膀胱癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、乳腺癌、卵巢癌、神经胶质瘤、结直肠癌、肉瘤、神经母细胞瘤、前列腺癌、食道鳞状细胞癌、乳头状甲状腺癌和其它癌症中观察到了赖氨酸特异性脱甲基酶-1(LSD1或LSD-1)的过表达。LSD1的过表达还与临床上的侵袭性癌症有关,例如复发性前列腺癌、NSCLC、神经胶质瘤、乳腺癌、结肠癌、卵巢癌、食道鳞状细胞癌和神经母细胞瘤。敲除LSD1表达或用小分子LSD1抑制剂治疗导致癌细胞增殖减少和/或细胞凋亡诱导。参见例如Hayami等人,Int J Cancer 128:574-86(2011);Lv等人,PLoS One 7:e35065(2012);Serce等人,BMC Clin Pathol 12:13(2012);Lim等人,Carcinogenesis 31:512-20(2010);Konovalov and Garcia-Bassets,J Ovarian Res 6:75(2013);Sareddy等人,Oncotarget 4:18-28(2013);Ding等人,Br J Cancer 109:994-1003(2013);Bennani-Baiti等人,Hum Pathol 43:1300-7(2012);Schulte等人,Cancer Res 69:2065-71(2009);Crea等人,Mol Cancer 11:52(2012);Suikki等人,Prostate 70:889-98(2010);Yu等人,Biochem Biophys Res Commun, 437:192-8(2013);和Kong等人,Rom J Morphol Embryol, 54:499-503(2013)。

[0005] 正在开发用于治疗癌症和其它疾病的LSD1抑制剂。例如,在美国专利申请公开号2015/0225394、2015/0225375、2015/0225401、2015/0225379、2016/0009720、2016/0009711、2016/0009712和2016/0009721中公开了LSD1的小分子抑制剂。在本领域中需要新的抑制LSD1的分子。

[0006] 发明概述

[0007] 在一个方面,本公开提供了如下式I-VIII中任意一个所表示的化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物,例如水合物,统称为“本公开的化合物”。本公开的化合物是LSD1抑制剂和/或用于制备LSD1抑制剂的合成中间体。LSD1抑制剂可用于治疗或预防其中LSD1抑制提供有益作用的疾病或病症例如癌症。

[0008] 在另一个方面,本申请提供了治疗或预防病症或疾病的方法,所述方法通过向有需要的个体例如人患者施用治疗有效量的本公开的化合物来进行。通过抑制LSD1可治疗或可预防的所关注的疾病或病症是例如癌症、慢性自身免疫性障碍、炎性病症、增殖性障碍、脓毒症或病毒感染。还提供了在个体中防止如在癌症中的不需要的增殖细胞增殖的方法,其包括将治疗有效量的本公开的化合物施用于具有发生以不需要的增殖细胞为特征的病症的风险的个体。在一些实施方案中,本公开的化合物可通过诱导这些细胞的细胞凋亡来减少不需要的细胞的增殖。

[0009] 在另一个方面,本申请提供了在个体中抑制LSD1的方法,其包括向所述个体施用

治疗有效量的至少一种本公开的化合物。

[0010] 在另一个方面,本公开提供了包含本公开的化合物和赋形剂和/或药学上可接受的载体的药物组合物。

[0011] 在另一个方面,本公开提供了包含本公开的化合物和赋形剂和/或药学上可接受的载体的组合物,其用于治疗或预防其中LSD1抑制提供有益作用的疾病或病症,例如癌症。

[0012] 在另一个方面,本公开提供了组合物,其包含:(a)本公开的化合物;(b)第二治疗活性剂;和(c)任选的赋形剂和/或药学上可接受的载体。

[0013] 在另一个方面,本公开提供了本公开的化合物,其用于治疗或预防所关注的疾病或病症,例如癌症。

[0014] 在另一个方面,本公开提供了本公开的化合物在制备用于治疗所关注的疾病或病症例如癌症的药剂中的用途。

[0015] 在另一个方面,本公开提供了药盒,所述药盒包含本公开的化合物,并且所述药盒任选包含包装组合物,所述包装组合物包含可用于治疗所关注的疾病或病症的第二治疗剂,并且所述药盒包含包装插页,所述包装插页包含用于治疗疾病或病症例如癌症的使用说明。

[0016] 在另一个方面,本公开提供了制备本公开的化合物的方法。

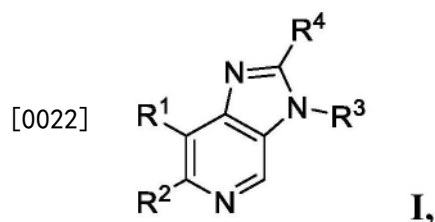
[0017] 本公开的另外的实施方案和优点将在下面的描述中部分地阐述,并且将从该描述中得出,或者可以通过实践本公开而获知。本公开的实施方案和优点将通过所附权利要求中特别指出的要素和组合来实现和获得。

[0018] 应当理解,以上概述和以下详述均仅是示例性的和解释说明性的,不限制所要求保护的发明。

[0019] 发明详述

[0020] 本公开的化合物是LSD1抑制剂。

[0021] 在一个实施方案中,本公开的化合物是式I表示的化合物:



[0023] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

[0024] R^1 选自任选取代的 C_6 - C_{14} 芳基和任选取代的5-至14-元杂芳基;

[0025] R^2 选自任选取代的 C_6 - C_{14} 芳基和任选取代的5-至14-元杂芳基;

[0026] R^3 选自任选取代的 C_{1-6} 烷基、(氨基)烷基、(杂环基)烷基、(环烷基)烷基和 $-C(=O)R^{3a}$;

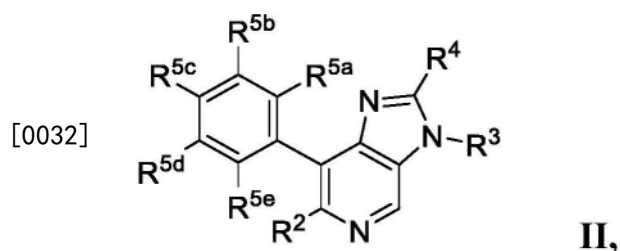
[0027] R^{3a} 为任选取代的杂环;且

[0028] R^4 选自氢和 C_{1-6} 烷基。

[0029] 在另一个实施方案中,本公开的化合物为式I表示的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中具有式I的化合物不为(R)-2-氟-4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(吡咯烷-3-基甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈。

[0030] 在另一个实施方案中,本公开的化合物为式I表示的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^1 为任选取代的 C_6 - C_{14} 芳基。在另一个实施方案中, R^1 为任选取代的苯基。

[0031] 在另一个实施方案中,本公开的化合物为式II表示的化合物:



[0033] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

[0034] R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 和 R^{5e} 各自独立地选自氢、卤素、氰基、氨基、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基和 C_{1-4} 烷氧基;且

[0035] R^2 、 R^3 和 R^4 如与式I相关所定义。

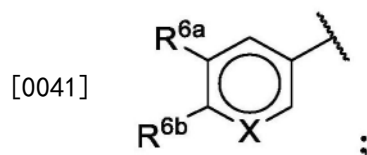
[0036] 在另一个实施方案中,本公开的化合物为式II表示的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^{5c} 为氰基。

[0037] 在另一个实施方案中,本公开的化合物为式II表示的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^{5a} 为氢,且 R^{5b} 选自氢和卤素。在另一个实施方案中, R^{5a} 为氢,且 R^{5b} 为氟。

[0038] 在另一个实施方案中,本公开的化合物为式II表示的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^{5d} 和 R^{5e} 各自为氢。

[0039] 在另一个实施方案中,本公开的化合物为式I表示的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或式II表示的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

[0040] R^2 为:



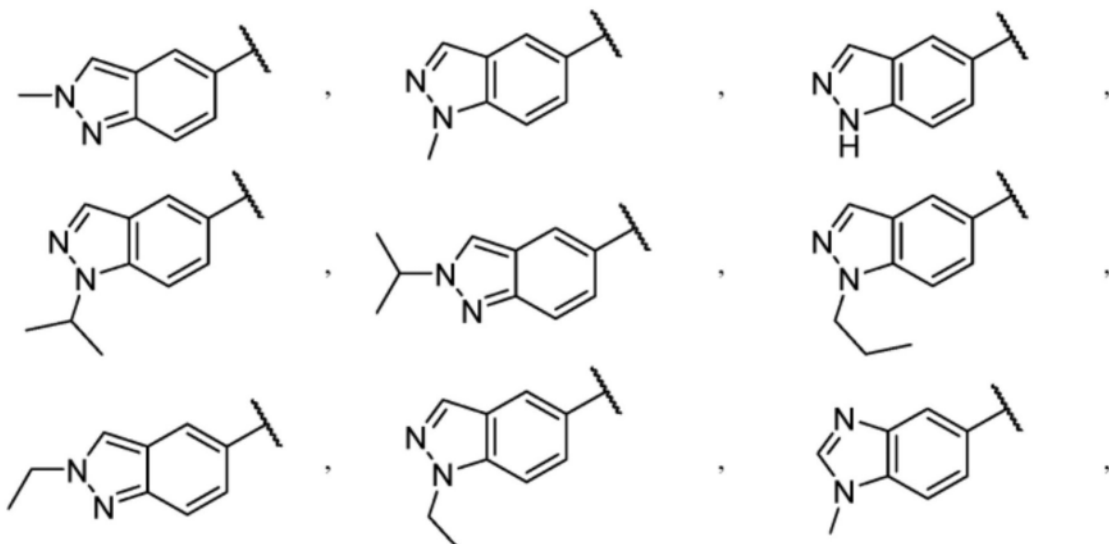
[0042] R^{6a} 和 R^{6b} 独立地选自氢、卤素、氰基、氨基、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基和 C_{1-4} 烷氧基;或

[0043] R^{6a} 和 R^{6b} 与它们所连接的碳原子一起形成稠合的任选取代的5-或6-元杂环基或任选取代的5-或6-元杂芳族基团;且

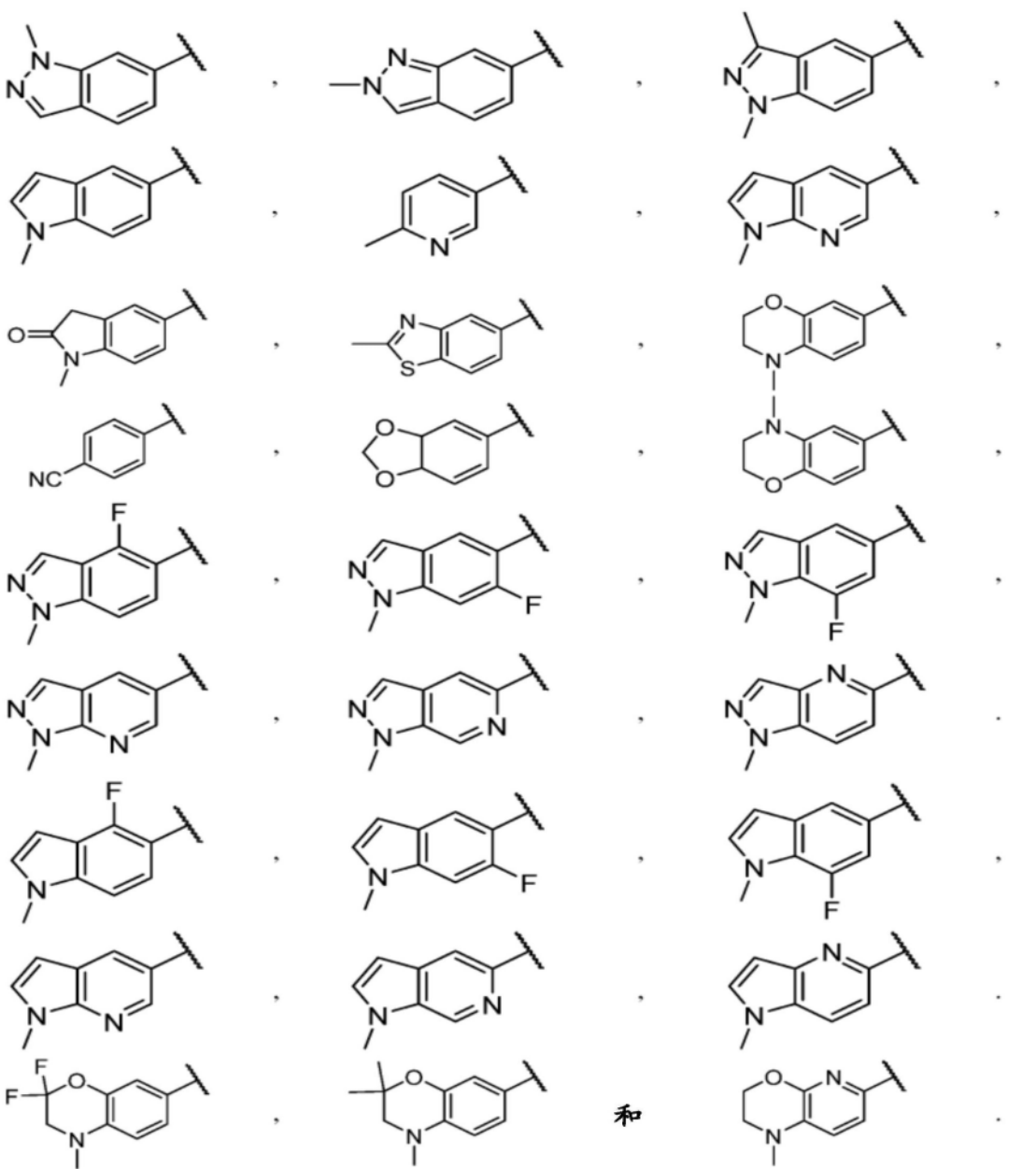
[0044] X选自-CH=和-N=。

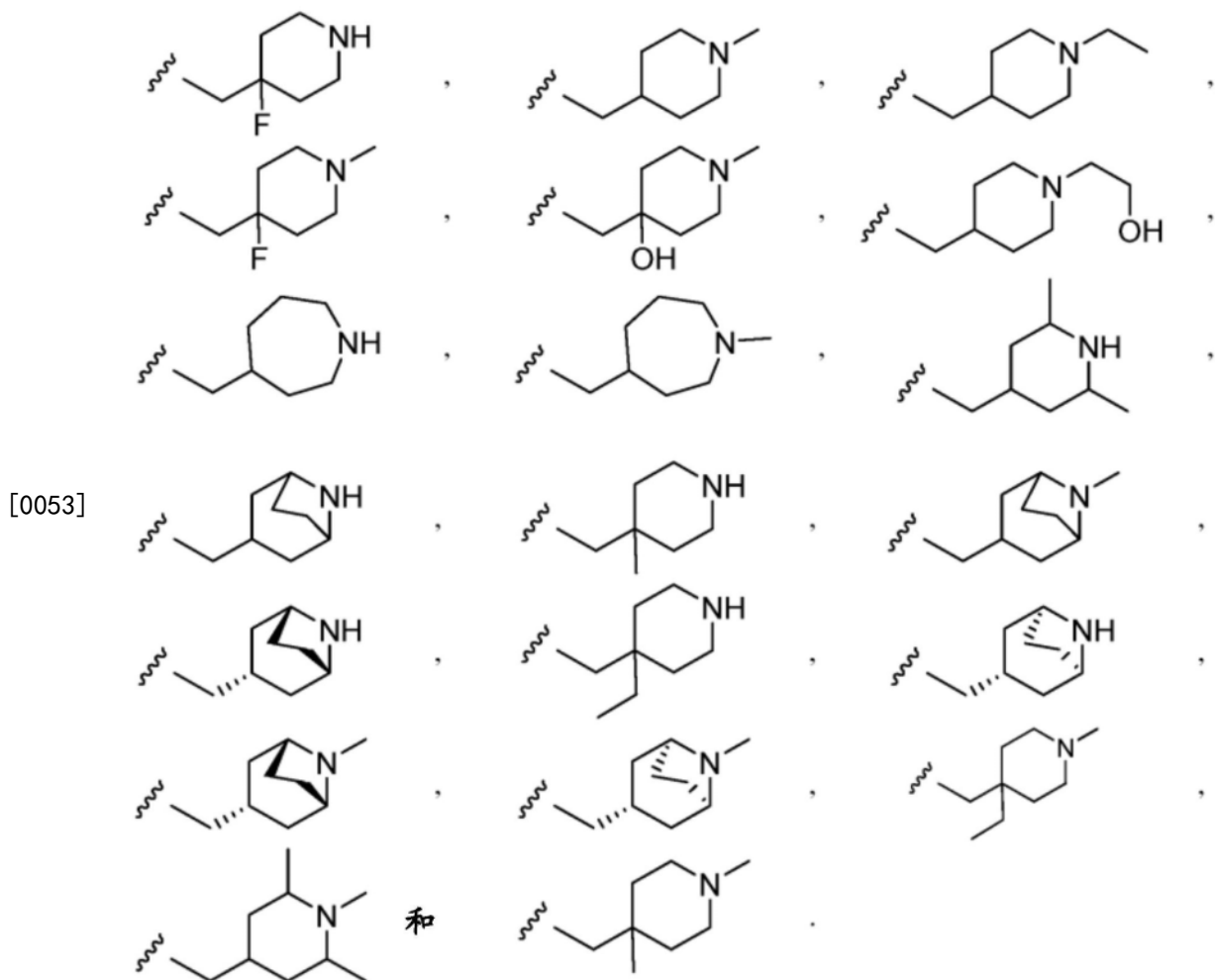
[0045] 在另一个实施方案中,本公开的化合物为式I表示的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或式II表示的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 选自:

[0046]

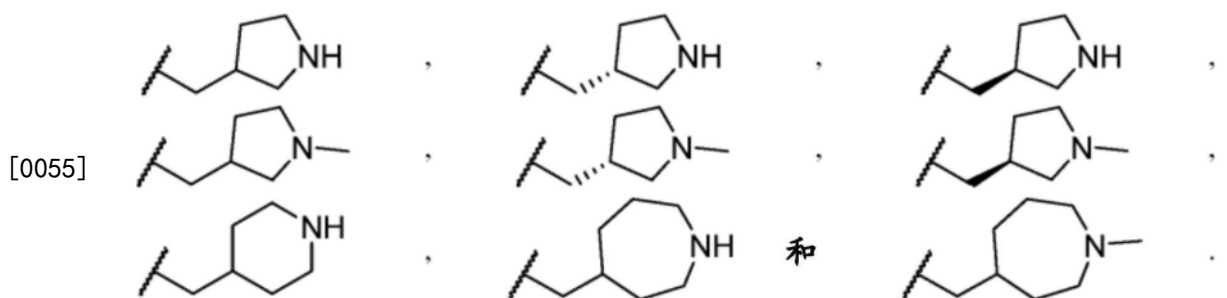


[0047]



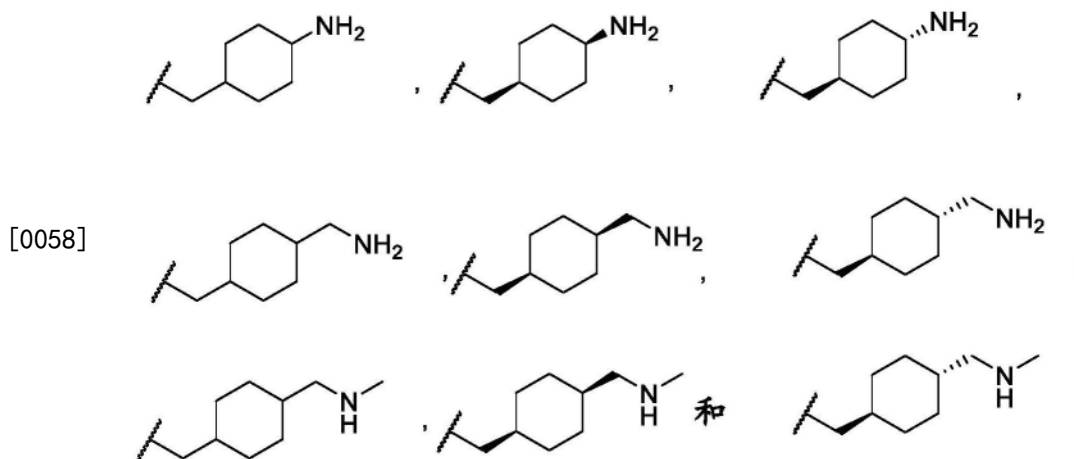


[0054] 在另一个实施方案中,本公开的化合物为式I表示的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或式II表示的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^3 选自:



[0056] 在另一个实施方案中,本公开的化合物为式I表示的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或式II表示的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^3 为(环烷基)烷基。在另一个实施方案中, R^3 为(环烷基)- CH_2 -。在另一个实施方案中, R^3 为(氨基取代的环烷基)- CH_2 -。在另一个实施方案中, R^3 为((烷基)氨基取代的环烷基)- CH_2 -。

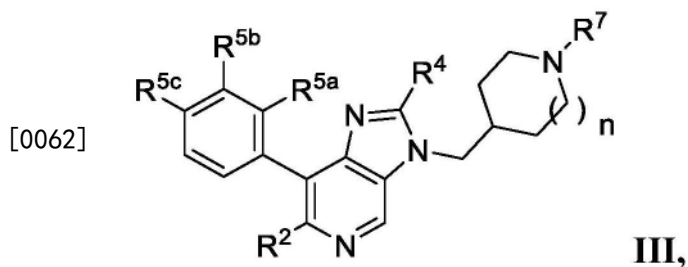
[0057] 在另一个实施方案中,本公开的化合物为式I表示的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或式表示II的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^3 选自:



[0059] 在另一个实施方案中,本公开的化合物为式I表示的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或式II表示的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^3 为(氨基)烷基。

[0060] 在另一个实施方案中,本公开的化合物为式I表示的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或式II表示的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^3 为 $-C(=O)R^{3a}$ 。

[0061] 在另一个实施方案中,本公开的化合物为式III表示的化合物:



[0063] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

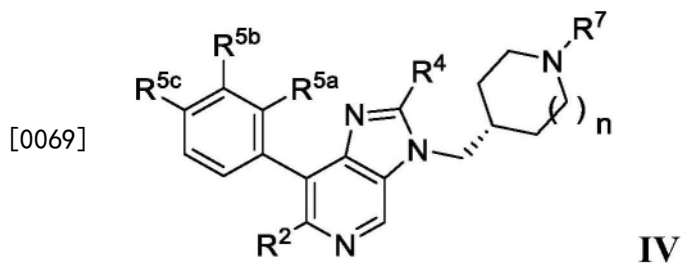
[0064] R^7 选自氢和 C_{1-4} 烷基;

[0065] n 为0、1或2;

[0066] R^2 和 R^4 如与式I相关所定义;且

[0067] R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5c} 如与式II相关所定义。

[0068] 在另一个实施方案中,本公开的化合物为式IV表示的化合物:

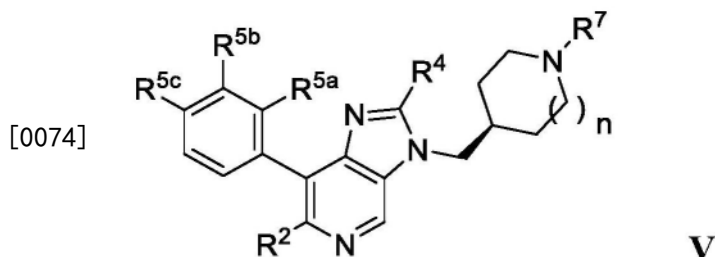


[0070] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

[0071] n 为0或2;且

[0072] R^2 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 和 R^7 如与式III相关所定义。

[0073] 在另一个实施方案中,本公开的化合物为式V表示的化合物:



[0075] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

[0076] n为0或2;且

[0077] R^2 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 和 R^7 如与式III相关所定义。

[0078] 在另一个实施方案中,本公开的化合物为式III表示的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为1。

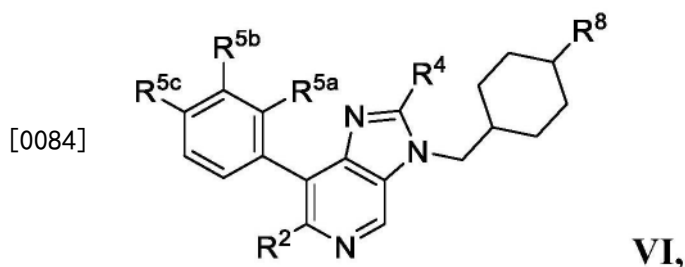
[0079] 在另一个实施方案中,本公开的化合物为式III-V的任意一个表示的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为0。

[0080] 在另一个实施方案中,本公开的化合物为式III-V的任意一个表示的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为2。

[0081] 在另一个实施方案中,本公开的化合物为式III-V的任意一个表示的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^7 为氢。

[0082] 在另一个实施方案中,本公开的化合物为式III-V的任意一个表示的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^7 为 C_{1-4} 烷基。在另一个实施方案中, R^7 为甲基。

[0083] 在另一个实施方案中,本公开的化合物为式VI表示的化合物:



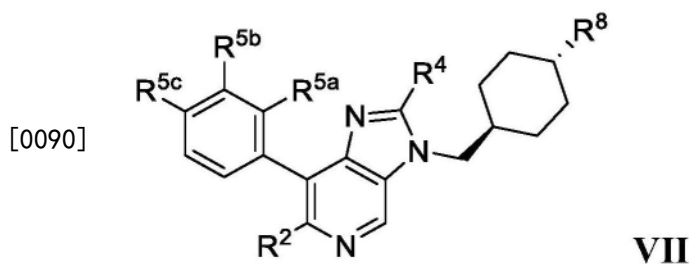
[0085] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

[0086] R^8 选自氨基和(氨基)烷基;

[0087] R^2 和 R^4 如与式I相关所定义;且

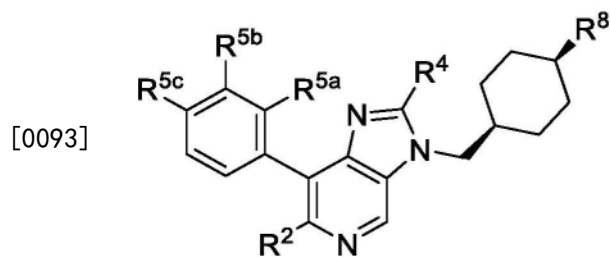
[0088] R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5c} 如与式II相关所定义。

[0089] 在另一个实施方案中,本公开的化合物为式VII表示的化合物:



[0091] 或其药学上可接受的盐,其中 R^2 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 和 R^8 如与式VI相关所定义。

[0092] 在另一个实施方案中,本公开的化合物为式VIII表示的化合物:



[0094] 或其药学上可接受的盐,其中 R^2 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 和 R^8 如与式VI相关所定义。

[0095] 在另一个实施方案中,本公开的化合物为式I-VIII的任意一个表示的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^4 为氢。

[0096] 在另一个实施方案中,本公开的化合物由表1化合物的任意一个或多个或其药学上可接受的盐或溶剂化物表示。在另一个实施方案中,本公开的化合物为2,2,2三氟乙酸(TFA)盐。在另一个实施方案中,本公开的化合物为盐酸(HCl)盐。

[0097] 表1

[0098]

化合物 编号	结构	名称
1		2-氟-4-(6-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-3-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈
2		2-氟-4-(6-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-3-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈
3		2-氟-4-(6-(1-甲基-2-氧代二氢咪唑-5-基)-3-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈
4		4-(6-(1-乙基-1H-咪唑-5-基)-3-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)-2-氟苄腈
5		2-氟-4-(6-(2-甲基苯并[d]噻唑-5-基)-3-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈
6		4-(6-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-3-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈
7		4-(6-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-3-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈

[0099]

8		2-氟-4-(6-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)-3-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈
9		4,4'-(3-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6,7-二基)二苄腈
10		4-(6-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)-3-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈
11		4-(6-(1-乙基-1H-咪唑-5-基)-3-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈
12		2-氟-4-(6-(2-甲基-2H-咪唑-5-基)-3-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈
13		4-(6-(2-甲基-2H-咪唑-5-基)-3-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈
14		4-(6-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-3-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈

[0100]

15		4-(6-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-3-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)-2-氟苄腈
16		(S)-2-氟-4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-((1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈
17		(S)-2-氟-4-(6-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)-3-(吡咯烷-3-基甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈
18		(S)-2-氟-4-(6-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)-3-((1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈
19		2-氟-4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(哌啶-4-基甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈
20		4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(哌啶-4-基甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈
21		4-(3-(氮杂庚环-4-基甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)-2-氟苄腈

[0101]

22		4-(3-(氮杂庚环-4-基甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈
23		4-(3-(氮杂庚环-4-基甲基)-6-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-7-基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)-2-氟苄腈
24		4-(3-(氮杂庚环-4-基甲基)-6-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-7-基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈
25		2-氟-4-(6-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-7-基)-3-(哌啶-4-基甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈
26		4-(6-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-7-基)-3-(哌啶-4-基甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈
27		(S)-2-氟-4-(6-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3-(吡咯烷-3-基甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈
28		(S)-4-(6-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-3-(吡咯烷-3-基甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)-2-氟苄腈

[0102]

29		(S)-2-氟-4-(6-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-3-(吡咯烷-3-基甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈
30		(S)-4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(吡咯烷-3-基甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈
31		4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-((1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈
32		4-(6-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)-3-(吡咯烷-3-基甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈
33		4-(6-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)-3-((1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈
34		4-(3-((1,4-二甲基哌啶-4-基)甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)-2-氟苄腈
35		2-氟-4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-((8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈

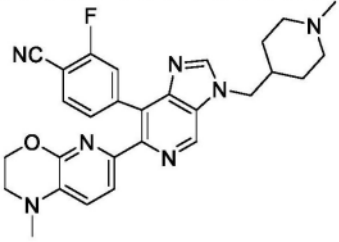
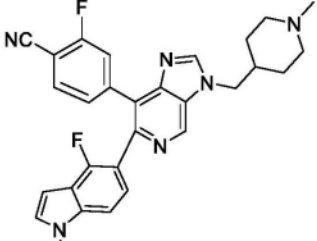
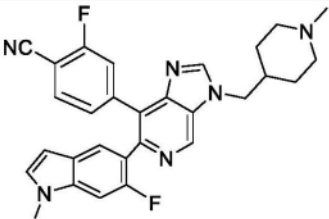
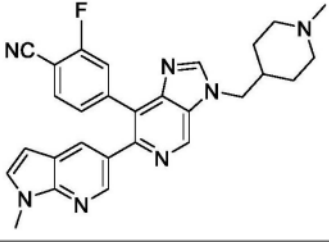
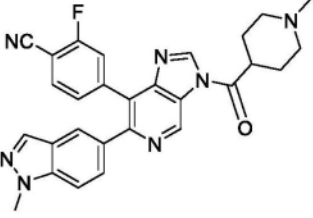
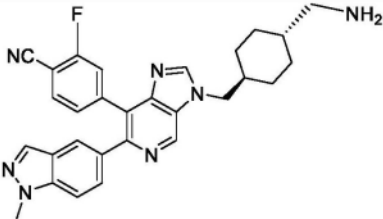
[0103]

36		4-(3-((1-乙基哌啶-4-基)甲基)-6-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)-2-氟苄腈
37		2-氟-4-(6-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-3-((1,2,6-三甲基哌啶-4-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈
38		4-(3-((2,6-二甲基哌啶-4-基)甲基)-6-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)-2-氟苄腈
39		2-氟-4-(3-((4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲基)-6-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈
40		2-氟-4-(3-((4-羟基-1-甲基哌啶-4-基)甲基)-6-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈
41		4-(3-(((1r,4r)-4-氨基环己基)甲基)-6-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)-2-氟苄腈

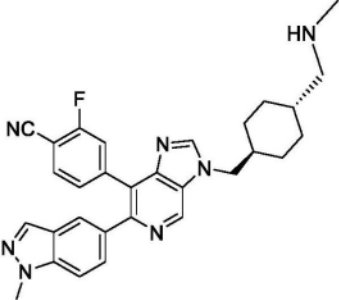
[0104]

42		2-氟-4-(6-(4-氟-1-甲基-1H-咪唑-5-基)-3-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈
43		2-氟-4-(6-(6-氟-1-甲基-1H-咪唑-5-基)-3-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈
44		2-氟-4-(6-(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-3-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈
45		2-氟-4-(6-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-3-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈
46		4-(6-(2,2-二氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)-3-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)-2-氟苄腈
47		2-氟-4-(3-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-6-(2,2,4-三甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈

[0105]

48		2-氟-4-(6-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噻嗪-6-基)-3-((1-甲基吡啶-4-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈
49		2-氟-4-(6-(4-氟-1-甲基-1H-咪唑-5-基)-3-((1-甲基吡啶-4-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈
50		2-氟-4-(6-(6-氟-1-甲基-1H-咪唑-5-基)-3-((1-甲基吡啶-4-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈
51		2-氟-4-(6-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3-((1-甲基吡啶-4-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈
52		2-氟-4-(6-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-3-((1-甲基吡啶-4-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈
53		4-(3-(((1r,4r)-4-(氨基甲基)环己基)甲基)-6-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)-2-氟苄腈

[0106]

54		2-氟-4-(6-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-3-(((1r,4r)-4-((甲基氨基)甲基)环己基)甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈
----	---	---

[0107] 本公开的化合物抑制LSD1,可用于治疗或预防多种疾病和病症。特别地,本公开的化合物可用于治疗或预防其中抑制LSD1提供益处的疾病或病症例如癌症和增殖性疾病的方法中。本公开的治疗方法包括向有需要的个体施用治疗有效量的本公开的化合物。本发明的方法还包括向所述个体施用除了本公开的化合物之外的第二治疗剂。所述第二治疗剂选自已知可用于治疗困扰有需要的个体的疾病或病症的药物,例如已知可用于治疗特定癌症的化疗剂和/或放射。

[0108] 本公开的某些化合物可以以立体异构体的形式存在,即仅在原子的空间排列上不同的异构体,包括旋光异构体和构象异构体(或构象异构体)和互变异构体。本公开包括所有立体异构体,既包括纯的各立体异构体制备物,又包括富含每种制备物,并且既包括所述立体异构体的外消旋混合物,又包括可根据本领域技术人员公知的方法分离的各非对映体和对映体。

[0109] 本文所用的术语“立体异构体”是仅在其原子的空间取向上不同的各分子所有异构体的总称。它包括对映体和具有多于一个的手性中心、彼此不互为镜像的化合物的异构体(非对映体)。

[0110] 术语“手性中心”或“不对称碳原子”是指连接有四个不同基团的碳原子。

[0111] 术语“对映体”和“对映体的”是指其镜像上不能叠加并且因此具有旋光活性的分子,其中对映体在一个方向上旋转偏振光平面,其镜像化合物在相反方向旋转偏振光平面。

[0112] 术语“外消旋的”或“外消旋物”是指等份的对映体的混合物,该混合物无旋光活性。

[0113] 术语“绝对构型”是指手性分子实体(或基团)的原子空间排列及其立体化学描述,例如R或S。

[0114] 本说明书中使用的立体化学术语和惯例意在与Pure&Appl.Chem 68:2193 (1996)中描述的那些一致,另有说明的除外。

[0115] 术语“对映体过量”或“ee”是指相对于另一种对映体而言,一种对映体存在多少量的量度。对于R和S对映体的混合物,将对映体过量百分比定义为 $|R-S|*100$,其中R和S是混合物中对映体的相应摩尔分数或重量分数,使得 $R+S=1$ 。在知晓手性物质的旋光度后,将对映体过量百分比定义为 $([\alpha]_{\text{obs}}/[\alpha]_{\text{max}})*100$,其中 $[\alpha]_{\text{obs}}$ 是对映体混合物的旋光度, $[\alpha]_{\text{max}}$ 是纯对映体的旋光度。使用各种分析技术可以测定对映体过量,包括NMR光谱法、手性柱色谱法或旋光测定法(optical polarimetry)。某些本公开的化合物可以具有约70%或更高、例如约80%或更高、约90%或更高、约91%或更高、约92%或更高、约93%或更高、约94%或更高、约95%或更高、约96%或更高、约97%或更高、约98%或更高、或者约99%或更高的ee。

[0116] 术语“对映体纯的”或“对映纯的”是指手性物质的样品,其所有分子(在检测限内)均具有相同的手性性质。

[0117] 术语“对映体富集的”或“对映体富集”是指手性物质的样品,其对映体比例大于50:50。对映体富集的化合物可以是对映体纯的。某些本公开的化合物是对映体富集的。

[0118] 本公开的化合物的盐和溶剂化物例如水合物也可以用于本文所公开的方法中。

[0119] 本公开包括本公开的化合物的盐的制备和用途。本文所用的“药学上可接受的盐”是指本公开的化合物的盐或两性离子形式。本公开的化合物的盐可以在化合物的最终分离和纯化过程中制备或通过使化合物与具有适合阳离子的酸反应而单独制备。本公开的化合

物的药学上可接受的盐可以是与药学上可接受的酸形成的酸加成盐。用于形成药学上可接受的盐的酸的实例包括：无机酸，例如硝酸、硼酸、盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸；和有机酸，例如草酸、马来酸、琥珀酸和柠檬酸。本公开的化合物的盐的非限制性实例包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、2-羟基乙磺酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、甲酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、抗坏血酸盐、羟乙磺酸盐、水杨酸盐、甲磺酸盐、1,3,5-三甲基苯磺酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、三氯乙酸盐、三氟乙酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、葡萄糖酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐和对甲苯磺酸盐。另外，本公开的化合物中存在的可用的氨基可以用以下物质季铵化：甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物；硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯和硫酸二戊酯；癸基、月桂基、肉豆蔻基和甾基(steryl)氯化物、溴化物和碘化物；以及苄基和苯乙基溴化物。鉴于上述，本文出现的任何对本公开的化合物的提及均旨在包括本公开的化合物以及其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[0120] 本公开包括本公开的化合物的溶剂化物的制备和用途。溶剂化物通常不显著改变化合物的生理活性或毒性，并且照此可以作为药理学等效物起作用。本文所用的术语“溶剂化物”是本公开的化合物与溶剂分子的组合、物理缔合和/或溶剂化，例如二溶剂化物、单溶剂化物或半溶剂化物，其中溶剂分子与本公开的化合物的比分别是约2:1、约1:1或约1:2。这种物理缔合涉及不同程度的离子键和共价键，包括氢键。在某些情况下，可以分离溶剂化物，例如，当将一个或多个溶剂分子掺入结晶固体的晶格时。因此，“溶剂化物”涵盖了溶液相和可分离的溶剂化物。本公开的化合物可以以与药学上可接受的溶剂例如水、甲醇和乙醇的溶剂化形式存在，本公开既包括本公开的化合物的溶剂化形式，又包括本公开的化合物的非溶剂化形式。

[0121] 溶剂化物的一种类型是水合物。“水合物”涉及溶剂化物的特定亚组，其中溶剂分子是水。溶剂化物通常可作为药理学等效物起作用。溶剂化物的制备在本领域是已知的。参见例如M.Caira等人, *J. Pharmaceut. Sci.*, 93(3):601-611 (2004)，其描述了用乙酸乙酯和用水制备氟康唑的溶剂化物。van Tonder等人, *AAPS Pharm.Sci.Tech.*, 5(1):Article 12 (2004) 和A.L.Bingham等人, *Chem. Commun.* 603-604 (2001) 描述了溶剂化物、半溶剂化物、水合物等的类似制备。制备溶剂化物的典型的非限制性方法包括将本公开的化合物在20℃以上至约25℃的温度溶于所需的溶剂(有机溶剂、水或它们的混合物)中，然后以足以形成晶体的速率冷却溶液，通过已知的方法例如过滤将晶体分离。分析技术例如红外光谱法可用于确认溶剂化物晶体中溶剂的存在。

[0122] 本公开提供了作为LSD1抑制剂的本公开的化合物，其用于治疗其中抑制LSD1具有有益作用的多种疾病和病症，例如癌症。本公开的化合物典型地具有LSD1的抑制活性(IC_{50}) 小于100 μ M，例如小于约50 μ M，小于约25 μ M，小于约5 μ M，小于约1 μ M，小于约0.5 μ M，或小于约0.1 μ M。在一些实施方案中，本公开的化合物典型地具有LSD1的抑制活性(IC_{50}) 小于约0.05 μ M，小于约0.01 μ M，小于约0.005 μ M，或小于约0.001 μ M。在一个实施方案中，本公开涉及治疗患有其中抑制LSD1提供有益作用的疾病或病症的个体的方法，所述方法包括将治疗有效量

的本公开的化合物施用于有需要的个体。

[0123] 由于本公开的化合物是LSD1抑制剂,因此通过使用这些化合物可以治疗由LSD1介导的许多疾病和病症。因此,概括而言,本公开涉及治疗个体、例如动物、例如人患者的对抑制LSD1或其同工型或突变体有响应的病症或障碍的方法,所述个体、例如动物、例如人患者患有所述病症或障碍,或者具有罹患所述病症或障碍的风险,该方法包括向所述个体施用有效量的一种或多种本公开的化合物。在一个实施方案中,用本公开的化合物治疗的个体是人癌症患者。

[0124] 本公开还涉及在有需要的动物、例如人癌症患者中抑制LSD1或其同工型或突变体的方法,所述方法包括向所述动物施用有效量的至少一种本公开的化合物。

[0125] 本公开的方法可以通过施用纯化合物形式的或药物组合物形式的本公开的化合物来实现。本公开的化合物的药物组合物或纯化合物的施用可以在所关注的疾病或病症发作期间或之后进行。典型地,药物组合物是无菌的,并且不含有在施用时会导致不良反应的毒性、致癌或致突变的化合物。

[0126] 还提供了药盒,其包含本公开的化合物,任选地包含分开包装的或包装在一起的用于治疗其中抑制LSD1或其同工型或突变体提供有益作用的疾病和病症的第二治疗剂,并且包含具有使用这些活性剂的说明的插页。

[0127] 在一个实施方案中,本公开的化合物与可用于治疗疾病或病症、例如其中抑制LSD1或其它治疗靶点提供有益作用的疾病或病症的第二治疗剂联合使用。所述第二治疗剂与本公开的化合物不同。本公开的化合物和第二治疗剂可以同时或依次施用以达到所需的效果。此外,本公开的化合物和第二治疗剂可以从单一组合物或两种分开的组合物中施用。

[0128] 所述第二治疗剂以提供所需治疗效果的量施用。每种第二治疗剂的有效剂量范围是本领域已知的,在这类已建立的范围内向有需要的个体施用所述第二治疗剂。

[0129] 本公开的化合物和第二治疗剂可以以单个单位剂量一起施用或以多个单位剂量分开施用,其中本公开的化合物在第二治疗剂之前施用或者在第二治疗剂之后施用。可以施用一个或多个剂量的本公开的化合物和/或一个或多个剂量的第二治疗剂。因此,本公开的化合物可以与一种或多种第二治疗剂结合使用,所述第二治疗剂例如但不限于抗癌药。

[0130] 可通过本公开的方法治疗的疾病和病症包括但不限于:癌症和其它增殖性疾病、炎性疾病、脓毒症、自身免疫性疾病和病毒感染。在一个实施方案中,可通过本公开的方法治疗的疾病和病症是癌症、慢性自身免疫性疾病、炎性疾病或增殖性疾病。在一个实施方案中,用本公开的化合物或包含本公开的化合物的药物组合物治疗人患者,其中将化合物以足以抑制患者的LSD1的量施用。

[0131] 在一个实施方案中,用本公开的化合物治疗或预防的疾病是癌症。在另一个实施方案中,本公开提供了一种在有需要的个体中治疗或预防癌症的方法,该方法包括将治疗有效量的本公开的化合物施用于所述个体。不限于特定机制,在一些实施方案中,本公开化合物可通过抑制LSD1来治疗或预防癌症。可治疗的癌症的实例包括但不限于表2中的任何一种或多种癌症。

[0132] 表2

[0133]

肾上腺癌(adrenal cancer)	淋巴上皮瘤(lymphoepithelioma)
腺泡细胞癌(acinic cell carcinoma)	淋巴瘤(lymphoma)
听神经瘤(acoustic neuroma)	急性淋巴细胞白血病
肢端雀斑样痣性黑色素瘤 (acral lentiginous melanoma)	急性髓性白血病
顶端汗腺瘤(acrospiroma)	慢性淋巴细胞白血病
急性嗜酸粒细胞白血病(acute eosinophilic leukemia)	肝癌
急性红细胞白血病 (acute erythroid leukemia)	小细胞肺癌
急性成淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia)	非小细胞肺癌
acute megakaryoblastic leukemia	MALT 淋巴瘤
急性单核细胞白血病 (acute monocytic leukemia)	恶性纤维组织细胞瘤 (malignant fibrous histiocyoma)
急性早幼粒细胞白血病 (acute promyelocytic leukemia)	恶性周围神经鞘瘤(malignant peripheral nerve sheath tumor)
腺癌	恶性蝶螈瘤(malignant triton tumor)
腺样囊性癌(adenoid cystic carcinoma)	套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)
腺瘤(adenoma)	边缘区 B-细胞淋巴瘤 (marginal zone B-cell lymphoma)
腺瘤样牙源性肿瘤 (adenomatoid odontogenic tumor)	肥大细胞白血病

[0134]

腺鳞癌(adenosquamous carcinoma)	纵隔生殖细胞瘤 (mediastinal germ cell tumor)
脂肪组织肿瘤 (adipose tissue neoplasm)	乳腺髓样癌 (medullary carcinoma of the breast)
肾上腺皮质癌 (adrenocortical carcinoma)	甲状腺髓样癌 (medullary thyroid cancer)
成人 T-细胞白血病/淋巴瘤	成神经管细胞瘤(medulloblastoma)
侵袭性 NK-细胞白血病	黑素瘤
AIDS-相关淋巴瘤	脑膜瘤(meningioma)
腺泡状横纹肌肉瘤 (alveolar rhabdomyosarcoma)	梅克尔细胞癌(merkel cell cancer)
腺泡状软组织肉瘤 (alveolar soft part sarcoma)	间皮瘤(mesothelioma)
成釉细胞纤维瘤 (ameloblastic fibroma)	转移性尿路上皮癌(metastatic urothelial carcinoma)
间变性大细胞淋巴瘤 (anaplastic large cell lymphoma)	中胚叶混合瘤 (mixed Mullerian tumor)
未分化甲状腺癌 (anaplastic thyroid cancer)	粘液性肿瘤(mucinous tumor)
血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤 (angioimmunoblastic T-cell lymphoma)	多发性骨髓瘤(multiple myeloma)
血管肌脂肪瘤(angiomyolipoma)	肌肉组织肿瘤 (muscle tissue neoplasm)
血管肉瘤(angiosarcoma)	蕈样真菌病(mycosis fungoides)
星形细胞瘤(astrocytoma)	粘液样脂肪肉瘤 (myxoid liposarcoma)
非典型畸胎样横纹肌样瘤 (atypical teratoid rhabdoid tumor)	粘液瘤(myxoma)
B 细胞慢性淋巴细胞白血病 (B-cell chronic lymphocytic leukemia)	粘液肉瘤(myxosarcoma)
B 细胞幼淋巴细胞白血病 (B-cell prolymphocytic leukemia)	鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma)

[0135]

B-细胞淋巴瘤	神经鞘瘤(neurinoma)
基底细胞癌(basal cell carcinoma)	神经母细胞瘤(neuroblastoma)
胆道癌(biliary tract cancer)	神经纤维瘤(neurofibroma)
膀胱癌	神经瘤(neuroma)
胚细胞瘤(blastoma)	结节性黑色素瘤(nodular melanoma)
骨癌	眼癌(ocular cancer)
布伦纳瘤(Brenner tumor)	少突星型细胞瘤(oligoastrocytoma)
棕色瘤(Brown tumor)	少突神经胶质瘤(Oligodendroglioma)
伯基特淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)	嗜酸性细胞瘤(Oncocytoma)
乳腺癌	视神经鞘脑膜瘤 (optic nerve sheath meningioma)
脑癌	视神经肿瘤(optic nerve tumor)
癌(carcinoma)	口腔癌(oral cancer)
原位癌(carcinoma in situ)	骨肉瘤(osteosarcoma)
癌肉瘤(carinosarcoma)	卵巢癌
软骨肿瘤(cartilage tumor)	肺上沟瘤(Pancoast tumor)
牙骨质瘤(cementoma)	乳头状甲状腺癌 (papillary thyroid cancer)
骨样肉瘤(myeloid sarcoma)	副神经节瘤(paraganglioma)
软骨瘤(chondroma)	松果体母细胞瘤(pinealoblastoma)
脊索瘤(chordoma)	松果体细胞瘤(pineocytoma)
绒毛膜癌(choriocarcinoma)	垂体细胞瘤(pituicytoma)
脉络丛乳头状瘤 (choroid plexus papilloma)	垂体腺瘤(pituitary adenoma)
肾透明细胞肉瘤 (clear-cell sarcoma of the kidney)	垂体瘤(pituitary tumor)
颅咽管瘤(craniopharyngioma)	浆细胞瘤(plasmacytoma)
皮肤 T 细胞淋巴瘤 (cutaneous T-cell lymphoma)	多胚胎瘤(polyembryoma)
宫颈癌(cervical cancer)	前体 T 淋巴母细胞淋巴瘤(precursor T-lymphoblastic lymphoma)
结直肠癌	原发性中枢神经系统淋巴瘤(primary

[0136]

	central nervous system lymphoma)
德戈斯病(Degos disease)	原发性渗出性淋巴瘤 (primary effusion lymphoma)
促结缔组织增生性小圆细胞瘤 (desmoplastic small round cell tumor)	原发性腹膜癌 (preimary peritoneal cancer)
弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma)	前列腺癌
胚胎发育不良性神经上皮肿瘤 (dysembryoplastic neuroepithelial tumor)	胰腺癌
无性细胞瘤(dysgerminoma)	咽癌(pharyngeal cancer)
胚胎性癌(embryonal carcinoma)	腹膜假粘液瘤 (pseudomyxoma periotonei)
内分泌腺肿瘤 (endocrine gland neoplasm)	肾细胞癌
内胚窦瘤(endodermal sinus tumor)	肾髓样癌(renal medullary carcinoma)
肠病相关 T 细胞淋巴瘤 (enteropathy-associated T-cell lymphoma)	视网膜母细胞瘤(retinoblastoma)
食道癌(esophageal cancer)	横纹肌瘤(rhabdomyoma)
寄生胎(fetus in fetu)	横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcoma)
纤维瘤(fibroma)	Richter's 转化 (Richter's transformation)
纤维肉瘤(fibrosarcoma)	直肠癌
滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma)	肉瘤
滤泡性甲状腺癌 (follicular thyroid cancer)	神经鞘瘤病(Schwannomatosis)
神经节细胞瘤(ganglioneuroma)	精原细胞瘤(seminoma)
胃肠癌(gastrointestinal cancer)	支持细胞肿瘤(Sertoli cell tumor)
生殖细胞瘤(germ cell tumor)	性索-性腺间质瘤 (sex cord-gonadal stromal tumor)
妊娠绒毛膜癌 (gestational choriocarcinoma)	印戒细胞癌 (signet ring cell carcinoma)

[0137]

巨细胞成纤维细胞瘤 (giant cell fibroblastoma)	皮肤癌
骨巨细胞肿瘤 (giant cell tumor of the bone)	小蓝圆细胞瘤 (small blue round cell tumors)
神经胶质肿瘤(glial tumor)	小细胞癌
多形性胶质母细胞瘤 (glioblastoma multiforme)	软组织肉瘤
胶质瘤(glioma)	生长抑素瘤(somatostatinoma)
大脑胶质瘤病(gliomatosis cerebri)	煤烟疣(soot wart)
胰高血糖素瘤(glucagonoma)	脊髓肿瘤(spinal tumor)
性腺母细胞瘤(gonadoblastoma)	脾边缘区淋巴瘤 (splenic marginal zone lymphoma)
粒细胞瘤(granulosa cell tumor)	鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma)
两性母细胞瘤(gynandroblastoma)	滑膜肉瘤(synovial sarcoma)
胆囊癌(gallbladder cancer)	塞扎里氏病(Sezary's disease)
胃癌(gastric cancer)	小肠癌(small intestine cancer)
毛细胞白血病(hairy cell leukemia)	鳞癌(squamous carcinoma)
血管母细胞瘤(hemangioblastoma)	胃癌(stomach cancer)
头颈癌(head and neck cancer)	T 细胞淋巴瘤(T-cell lymphoma)
血管外皮细胞瘤 (hemangiopericytoma)	睾丸癌(testicular cancer)
血液系统恶性肿瘤 (hematological malignancy)	泡膜细胞瘤(thecoma)
肝母细胞瘤(hepatoblastoma)	甲状腺癌(thyroid cancer)
肝脾 T 细胞淋巴瘤 (hepatosplenic T-cell lymphoma)	移行细胞癌 (transitional cell carcinoma)
霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)	喉癌(throat cancer)
非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma)	脐尿管癌(urachal cancer)
浸润性小叶癌 (invasive lobular carcinoma)	泌尿生殖系统癌(urogenital cancer)
肠癌(intestinal cancer)	尿路上皮癌(urothelial carcinoma)
肾癌	葡萄膜黑色素瘤(uveal melanoma)

[0138]	喉癌(laryngeal cancer)	子宫癌(uterine cancer)
	恶性雀斑样痣(lentigo maligna)	疣状癌(verrucous carcinoma)
	致死性中线癌 (lethal midline carcinoma)	视觉通路胶质瘤 (visual pathway glioma)
	白血病	外阴癌(vulvar cancer)
	莱迪希细胞瘤(leydig cell tumor)	阴道癌(vaginal cancer)
	脂肪肉瘤(liposarcoma)	瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症 (Waldenstrom's macroglobulinemia)
	肺癌	沃辛瘤(Warthin's tumor)
	淋巴管瘤(lymphangioma)	维尔姆斯瘤(Wilms' tumor)
	淋巴管肉瘤(lymphangiosarcoma)	

[0139] 在另一个实施方案中,所述癌症是白血病,例如选自急性单核细胞白血病、急性髓性白血病、慢性髓性白血病、慢性淋巴细胞白血病和混合系白血病(mixed lineage leukemia, MLL)的白血病。在另一个实施方案中,所述癌症是NUT-中线癌(NUT-midline carcinoma)。在另一个实施方案中,所述癌症是多发性骨髓瘤。在另一个实施方案中,所述癌症是肺癌,例如小细胞肺癌(SCLC)。在另一个实施方案中,所述癌症是神经母细胞瘤。在另一个实施方案中,所述癌症是伯基特淋巴瘤。在另一个实施方案中,所述癌症是宫颈癌。在另一个实施方案中,所述癌症是食道癌。在另一个实施方案中,所述癌症是卵巢癌。在另一个实施方案中,所述癌症是结直肠癌。在另一个实施方案中,所述癌症是前列腺癌。在另一个实施方案中,所述癌症是乳腺癌。

[0140] 在另一个实施方案中,所述癌症是急性单核细胞白血病、急性髓性白血病、慢性髓性白血病、慢性淋巴细胞白血病、混合系白血病、NUT-中线癌、多发性骨髓瘤、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、神经母细胞瘤、伯基特淋巴瘤、宫颈癌、食道癌、卵巢癌、结直肠癌、前列腺癌、乳腺癌、膀胱癌、卵巢癌、神经胶质瘤、肉瘤、食道鳞状细胞癌或乳头状甲状腺癌。

[0141] 在另一个实施方案中,所述癌症是间变性大细胞淋巴瘤、非小细胞肺癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、炎症肌纤维母细胞瘤(inflammatory myofibroblastic tumors)、神经母细胞瘤、未分化甲状腺癌和横纹肌肉瘤。

[0142] 在另一个实施方案中,所述癌症是乳腺癌、结直肠癌、食道鳞状细胞癌和肾细胞癌。

[0143] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种治疗良性增殖性疾病的方法,所述良性增殖性疾病例如但不限于良性的软组织肿瘤、骨肿瘤、脑和脊髓肿瘤、眼睑和眼眶肿瘤(eyelid and orbital tumors)、肉芽肿(granuloma)、脂瘤(lipoma)、脑膜瘤、多发性内分泌腺瘤(multiple endocrine neoplasia)、鼻息肉(nasal polyps)、垂体瘤、催乳素瘤(prolactinoma)、假瘤脑(pseudotumor cerebri)、脂溢性角化病、胃息肉、甲状腺结节、胰腺囊性赘生物(cystic neoplasm of the pancreas)、血管瘤、声带小结(vocal cord nodules)、息肉和囊肿、巨大淋巴结增生(Castalman disease)、慢性藏毛病(chronic pilonidal disease)、皮肤纤维瘤、毛发囊肿(pilar cyst)、脓性肉芽肿(pyogenic granuloma)和幼年性息肉病综合征(juvenile polyposis syndrome)。

[0144] 本公开的化合物还可以通过向需要这种治疗的哺乳动物、特别是人施用有效量的本发明的化合物来治疗感染性和非感染性炎症事件以及自身免疫性和其它炎性疾病。使用本文所述的化合物和方法治疗的自身免疫性和炎性疾病、障碍和综合征的实例包括炎性盆腔疾病(inflammatory pelvic disease)、尿道炎、皮肤晒伤、鼻窦炎、肺炎、脑炎、脑膜炎、心肌炎、肾炎、骨髓炎(osteomyelitis)、肌炎、肝炎、胃炎、肠炎(enteritis)、皮炎、龈炎、阑尾炎(appendicitis)、胰腺炎、胆囊炎(cholecystitis)、丙种球蛋白缺乏血症(agammaglobulinemia)、银屑病、变态反应、局限性回肠炎、肠易激综合征、溃疡性结肠炎、斯耶格伦病、组织移植物排斥、移植器官超急性排斥、哮喘、变应性鼻炎、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、自身免疫性多腺体疾病(autoimmune polyglandular disease)(也称作自身免疫性多腺体综合征)、自身免疫性脱发、恶性贫血、肾小球肾炎、皮肌炎、多发性硬化、硬皮病、脉管炎、自身免疫性溶血和血小板减少状态、古德曼综合征(Goodpasture's syndrome)、动脉粥样硬化、艾迪生病、帕金森病、阿尔茨海默病、I型糖尿病、败血症性休克、系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、幼年关节炎、骨关节炎、慢性特发性血小板减少性紫癜(chronic idiopathic thrombocytopenic purpura)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、重症肌无力、桥本甲状腺炎、特应性皮炎、退行性关节病(degenerative joint disease)、白斑、自身免疫性垂体功能减退症(autoimmune hypopituitarism)、吉-巴综合征、贝赫切特病、scleracierma、蕈样肉芽肿病(mycosis fungoides)、急性炎症应答(例如急性呼吸窘迫综合征和缺血/再灌注损伤)和格雷夫斯病。

[0145] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种治疗全身性炎症应答综合征(systemic inflammatory response syndromes)、例如LPS诱发的内毒素性休克和/或细菌诱发的脓毒症的方法,所述方法通过向需要这种治疗的哺乳动物、特别是人施用有效量的本公开的化合物来进行。

[0146] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种治疗病毒感染和疾病的方法。使用本文所述的化合物和方法治疗的病毒感染和疾病的实例包括基于附加体(episome)的DNA病毒,包括但不限于人乳头瘤病毒、疱疹病毒、EB病毒、人免疫缺陷病毒、乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒。

[0147] 在另一个实施方案中,本公开提供了在上述疾病、特别是癌症、炎性疾病和/或病毒性疾病中体内调节蛋白质甲基化、基因表达、细胞增殖、细胞分化和/或细胞凋亡的治疗方法,其通过向需要这种治疗的个体施用治疗有效量的本公开的化合物来进行。

[0148] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种调节内源性或异源性启动子活性的方法,所述方法通过使细胞与本公开的化合物接触来进行。

[0149] 在本公开的方法中,典型地将根据药学实践配制的治疗有效量的本公开的化合物施用于有需要的人。这种治疗是否适用取决于个体情况并受制于医学评估(诊断),所述医学评估(诊断)考虑出现的体征、症状和/或功能障碍、发生特定体征、症状和/或功能障碍的风险以及其它因素。

[0150] 本公开的化合物可以通过任何适合的途径施用,例如口服、口含、吸入、舌下、直肠、阴道、脑池内或通过腰椎穿刺术的鞘内、经尿道、鼻、经皮即透皮、或肠胃外(包括静脉内、肌内、皮下、冠状动脉内、皮内、乳房内、腹膜内、关节内、鞘内、眼球后、肺内注射和/或在特定部位进行手术植入)施用。肠胃外施用可以使用针头和注射器或使用高压技术进行。

[0151] 药物组合物包括其中以实现其预期目的的有效量施用本公开的化合物的那些。确切的制剂、施用途和剂量由各个临床医师根据诊断的病症或疾病来确定。可以个别调整给药的量和间隔以提供足以维持治疗效果的本公开的化合物水平。

[0152] 本公开的化合物的毒性和治疗效能可以通过在细胞培养物或实验动物中进行的标准药物操作来测定,例如测定化合物的最大耐受剂量(MTD),其定义为在动物中不导致毒性的最高剂量。最大耐受剂量与治疗效果(例如抑制肿瘤生长)之间的剂量比为治疗指数。剂量可以在该范围内改变,取决于采用的剂型和所用的施用途。治疗有效量的确定在本领域技术人员的能力范围内,尤其是在参照本文提供的详细公开内容的情况下。

[0153] 用于治疗所需的本公开的化合物的治疗有效量根据待治疗的病症的性质、所需活性的时间长度和患者的年龄和病情的不同而改变,并且最终由主治医生确定。可以个别调整给药的量和间隔以提供足以维持所需治疗效果的血浆水平。可以以单剂量或以适当间隔施用多个剂量、例如每天施用1、2、3、4或更多个亚剂量便利地施用所需的剂量。经常需要或要求多个剂量。例如,可以以如下频率施用本公开的化合物:以四天间隔每天一剂递送4剂($q4d \times 4$);以三天间隔每天一剂递送4剂($q3d \times 4$);以五天的间隔每天递送一剂($qd \times 5$);每周一剂,持续3周($qwk3$);五个每天一剂,休息两天,另外五个每天一剂($5/2/5$);或者,视情况而定的任何给药方案。

[0154] 用于本公开的方法的本公开的化合物可以以约0.005mg至约500毫克/剂、约0.05毫克至约250毫克/剂或约0.5毫克-约100毫克/剂的量施用。例如,本公开的化合物可以以每剂约0.005、0.05、0.5、5、10、20、30、40、50、100、150、200、250、300、350、400、450或500毫克、包括0.005-500毫克之间的所有剂量的量施用。

[0155] 含有本公开的化合物的组合物的剂量或者含有它们的组合物可以约为1ng/kg-约200mg/kg、约1μg/kg-约100mg/kg、或约1mg/kg-约50mg/kg。组合物的剂量可以是任意剂量,包括但不限于约1μg/kg。组合物的剂量可以是任意剂量,包括但不限于约1μg/kg、约10μg/kg、约25μg/kg、约50μg/kg、约75μg/kg、约100μg/kg、约125μg/kg、约150μg/kg、约175μg/kg、约200μg/kg、约225μg/kg、约250μg/kg、约275μg/kg、约300μg/kg、约325μg/kg、约350μg/kg、约375μg/kg、约400μg/kg、约425μg/kg、约450μg/kg、约475μg/kg、约500μg/kg、约525μg/kg、约550μg/kg、约575μg/kg、约600μg/kg、约625μg/kg、约650μg/kg、约675μg/kg、约700μg/kg、约725μg/kg、约750μg/kg、约775μg/kg、约800μg/kg、约825μg/kg、约850μg/kg、约875μg/kg、约900μg/kg、约925μg/kg、约950μg/kg、约975μg/kg、约1mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约15mg/kg、约20mg/kg、约25mg/kg、约30mg/kg、约35mg/kg、约40mg/kg、约45mg/kg、约50mg/kg、约60mg/kg、约70mg/kg、约80mg/kg、约90mg/kg、约100mg/kg、约125mg/kg、约150mg/kg、约175mg/kg、约200mg/kg或以上。上述剂量是一般情况下的举例,但可能存在其中应使用更高或更低剂量的个别情况,这类情况也在本公开的范围内。在实践中,临床医师决定最适合于个体患者的实际给药方案,其根据特定患者的年龄、体重和响应的不同而改变。

[0156] 如上所述,可以将本公开的化合物与第二治疗活性剂组合施用。在一些实施方案中,所述第二治疗剂是表观遗传药物(epigenetic drug)。本文所用的术语“表观遗传药物”是指靶向表观遗传调节物的治疗剂。表观遗传调节物的实例包括组蛋白赖氨酸甲基转移酶、组蛋白精氨酸甲基转移酶、组蛋白脱甲基酶、组蛋白脱乙酰酶、组蛋白乙酰基转移酶和DNA甲基转移酶。组蛋白脱乙酰酶抑制剂包括但不限于伏林司他(vorinostat)。

[0157] 在另一个实施方案中,可以将化疗剂或其它抗增殖药与本公开的化合物组合用于治疗增殖性疾病和癌症。可以与本公开的化合物组合使用的疗法和抗癌药的实例包括手术、放疗(例如 γ 放射、中子束放疗、电子束放疗、质子疗法、近程放射治疗(brachytherapy)和全身性放射性同位素)、内分泌疗法、生物反应调节物(例如干扰素、白细胞介素、肿瘤坏死因子(TNF)、高热和冷冻疗法、减弱任何不良反应的药物(例如止吐药)和任何其它批准的化疗药。

[0158] 抗增殖化合物的实例包括但不限于芳香酶抑制剂;抗雌激素药;抗雄激素药;促性激素释放素激动剂(Gonadorelin gonist);拓扑异构酶I抑制剂;拓扑异构酶II抑制剂;微管活性剂;烷化剂;类视黄醇、类胡萝卜素或生育酚;环加氧酶抑制剂;MMP抑制剂;mTOR抑制剂;抗代谢物;铂化合物;甲硫氨酸氨肽酶抑制剂;双膦酸盐;抗增殖抗体;类肝素酶(heparanase)抑制剂;Ras致癌同工型抑制剂;端粒酶抑制剂;蛋白酶体抑制剂;用于治疗恶性血液病的化合物;Flt-3抑制剂;Hsp90抑制剂;纺锤体驱动蛋白(kinesin spindle protein)抑制剂;MEK抑制剂;抗肿瘤抗生素;亚硝基脲类药物;靶向/降低蛋白质或脂质激酶活性的化合物、靶向/降低蛋白质或脂质磷酸酶活性的化合物,或任何另外的抗血管生成化合物。

[0159] 非限制性的示例性的芳香酶抑制剂包括但不限于:类固醇,例如阿他美坦、依西美坦和福美司坦;和非类固醇,例如氨鲁米特、罗谷亚胺(roglethimide)、吡鲁米特(pyridoglutethimide)、曲洛司坦(trilostane)、甾内酯、酮康唑、伏罗唑、法曲唑、阿那曲唑和来曲唑。

[0160] 非限制性的抗雌激素药包括但不限于:他莫昔芬、氟维司群、雷洛昔芬和盐酸雷洛昔芬。抗雄激素药包括但不限于比卡鲁胺。促性激素释放素激动剂包括但不限于:阿巴瑞克(abarelix)、性瑞林(goserelin)和醋酸性瑞林。

[0161] 示例性的拓扑异构酶I抑制剂包括但不限于:拓扑替康、吉马替康、伊立替康、喜树碱及其类似物、9-硝基喜树碱和大分子喜树碱缀合物PNU-166148。拓扑异构酶II抑制剂包括但不限于:蒽环类药物,例如多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星和奈莫柔比星(nemorubicin);蒽醌类药物,例如米托蒽醌和洛索蒽醌;和鬼臼毒素类药物,例如依托泊苷和替尼泊苷。

[0162] 微管活性剂包括稳定微管、去稳定微管的化合物和微管蛋白聚合抑制剂,包括但不限于:紫杉烷类药物,例如紫杉醇和多西他赛;长春花生物碱,例如长春碱、硫酸长春碱、长春新碱和硫酸长春新碱、和长春瑞滨;海绵内酯类药物(discodermolides);秋水仙碱和埃坡霉素及其衍生物。

[0163] 示例性的非限制性的烷化剂包括环磷酰胺、异环磷酰胺、美法仑和亚硝基脲类药物,例如卡莫司汀和洛莫司汀。

[0164] 示例性的非限制性的环加氧酶抑制剂包括Cox-2抑制剂、5-烷基取代的2-芳基氨基苯乙酸和衍生物,例如塞来考昔、罗非考昔、艾托考昔、伐地考昔,或5-烷基-2-芳基氨基苯乙酸,例如芦米考昔。

[0165] 示例性的非限制性的基质金属蛋白酶抑制剂(“MMP抑制剂”)包括胶原蛋白肽模拟物(peptidomimetic)和非肽模拟物(nonpeptidomimetic)抑制剂、四环素衍生物、巴马司他(batimastat)、马立马司他(marimastat,)、普琳司他(prinomastat)、美他司他

(metastat)、BMS-279251、BAY12-9566、TAA211、MMI270B和AAJ996。

[0166] 示例性的非限制性的mTOR抑制剂包括：抑制雷帕霉素的哺乳动物靶标(mTOR)并且具有抗增殖活性的化合物，例如西罗莫司、依维莫司、CCI-779和ABT578。

[0167] 示例性的非限制性的抗代谢物质包括5-氟尿嘧啶(5-FU)、卡培他滨、吉西他滨、DNA脱甲基化合物，例如5-氮杂胞苷和地西他滨、甲氨蝶呤和依达曲沙和叶酸拮抗剂，例如培美曲塞。

[0168] 示例性的非限制性的铂化合物包括卡铂、顺式铂(cis-platin)、顺铂(cisplatinum)和奥沙利铂。

[0169] 示例性的非限制性的甲硫氨酸氨肽酶抑制剂包括比格麦德(bengamide)或其衍生物和PPI-2458。

[0170] 示例性的非限制性的双膦酸盐包括依替膦酸(etridonic acid)、氯膦酸、替鲁膦酸、帕米膦酸、阿仑膦酸、伊班膦酸、利塞膦酸和唑来膦酸。

[0171] 示例性的非限制性的抗增殖抗体包括曲妥珠单抗、曲妥珠单抗-DM1、西妥昔单抗、贝伐珠单抗、利妥昔单抗、PR064553和2C4。术语“抗体”包括完整的单克隆抗体、多克隆抗体、由至少两种完整抗体形成的多特异性抗体，和抗体片段，只要它们表现出所需的生物活性即可。

[0172] 示例性的非限制性的类肝素酶抑制剂包括靶向、降低或抑制硫酸肝素降解的化合物，例如PI-88和OGT2115。

[0173] 本文所用的术语“Ras致癌同种型抑制剂”例如H-Ras、K-Ras或N-Ras，是指靶向、降低或抑制Ras致癌活性的化合物，例如法尼基转移酶抑制剂，例如L-744832、DK8G557、替匹法尼和洛那法尼(lonafarnib)。

[0174] 示例性的非限制性的端粒酶抑制剂包括靶向、降低或抑制端粒酶活性的化合物，例如抑制端粒酶受体的化合物，例如端粒抑素(telomestatin)。

[0175] 示例性的非限制性的蛋白酶体抑制剂包括靶向、降低或抑制蛋白酶体活性的化合物，包括但不限于硼替佐米。

[0176] 本文所用的短语“用于治疗恶性血液病的化合物”包括：FMS-样酪氨酸激酶抑制剂，其是靶向、降低或抑制FMS-样酪氨酸激酶受体(Flt-3R)活性的化合物；干扰素、I-β-D-阿拉伯呋喃糖基阿糖胞苷(I-β-D-arabinofuransylcytosine)(ara-c)和白消安(bisulfan)；和ALK抑制剂，其是靶向、降低或抑制间变性淋巴瘤激酶的化合物。

[0177] 示例性的非限制性的Flt-3抑制剂包括PKC412、米哚妥林、星孢素衍生物、SU11248和MLN518。

[0178] 示例性的非限制性的HSP90抑制剂包括靶向、降低或抑制HSP90的内在ATP酶活性的化合物；或者通过遍在蛋白质蛋白酶体途径降解、靶向、降低或抑制HSP90客户蛋白的化合物。靶向、降低或抑制HSP90的内在ATP酶活性的化合物尤其是抑制HSP90的ATP酶活性的化合物、蛋白质或抗体，例如17-烯丙基氨基，17-去甲氧基格尔德霉素(17AAG)、格尔德霉素衍生物；其它格尔德霉素相关化合物；根赤壳菌素(radicicol)和HDAC抑制剂。

[0179] 本文所用的短语“靶向/降低蛋白质或脂质激酶活性的化合物；靶向/降低蛋白质或脂质磷酸酶活性的化合物；或任何另外的抗血管生成化合物”包括蛋白酪氨酸激酶和/或丝氨酸和/或苏氨酸激酶抑制剂或脂质激酶抑制剂，例如a)靶向、降低或抑制血小板衍生生

长因子受体 (PDGFR) 活性的化合物,例如靶向、降低或抑制PDGFR活性的化合物,例如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物,例如伊马替尼、Su101、SU6668和GFB-111;b) 靶向、降低或抑制成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 活性的化合物;c) 靶向、降低或抑制胰岛素样生长因子受体I (IGF-IR) 活性的化合物,例如靶向、降低或抑制IGF-IR活性的化合物;d) 靶向、降低或抑制Trk受体酪氨酸激酶家族活性的化合物或肝配蛋白 (ephrin) B4抑制剂;e) 靶向、降低或抑制Axl受体酪氨酸激酶家族活性的化合物;f) 靶向、降低或抑制Ret受体酪氨酸激酶活性的化合物;g) 靶向、降低或抑制Kit/SCFR受体酪氨酸激酶活性的化合物,例如伊马替尼;h) 靶向、降低或抑制c-Kit受体酪氨酸激酶活性的化合物,例如伊马替尼;i) 靶向、降低或抑制c-Ab1家族成员、它们的基因融合产物(例如Bcr-Ab1激酶)和突变体活性的化合物,例如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物,例如伊马替尼或尼洛替尼;PD180970;AG957;NSC680410;PD173955;或达沙替尼;j) 靶向、降低或抑制以下活性的化合物:丝氨酸/苏氨酸激酶Raf家族和蛋白激酶C (PKC) 成员,MEK、SRC、JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt成员,和Ras/MAPK家族成员,和/或细胞周期蛋白依赖激酶家族 (CDK) 成员,例如美国专利5,093,330中公开的星孢素衍生物,例如米哚妥林;另外的化合物的实例包括UCN-01、沙芬戈、BAY43-9006、苔藓抑素 (bryostatin) 1、哌立福辛;伊莫福新;R0318220和R0320432;G06976;Isis 3521;LY333531/LY379196;异喹啉化合物;法尼基转移酶抑制剂;PD184352或QAN697,或AT7519;k) 靶向、降低或抑制蛋白酪氨酸激酶活性的化合物,例如甲磺酸伊马替尼或酪氨酸磷酸化抑制剂 (tyrphostin),例如Tyrphostin A23/RG-50810;AG99;Tyrphostin AG213;Tyrphostin AG1748;Tyrphostin AG490;Tyrphostin B44;Tyrphostin B44 (+) 对映体;Tyrphostin AG555;AG494;Tyrphostin AG556、AG957和adaphostin(4-[(2,5-二羟基苯基)甲基]氨基)-苯甲酸金刚烷基酯;NSC680410、adaphostin);l) 靶向、降低或抑制受体酪氨酸激酶的表生长因子家族(同源二聚体或异源二聚体形式的EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4)以及它们的突变体活性的化合物,例如CP358774、ZD1839、ZM105180;曲妥珠单抗、西妥昔单抗、吉非替尼、厄洛替尼、OSI-774、C1-1033、EKB-569、GW-2016、抗体E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3和E7.6.3,以及7H-吡咯并-[2,3-d]嘧啶衍生物;和m) 靶向、降低或抑制c-Met受体活性的化合物。

[0180] 靶向、降低或抑制蛋白质或脂质磷酸酶活性的示例性的化合物包括磷酸酶1、磷酸酶2A或CDC25的抑制剂,例如冈田酸(okadaic acid)或其衍生物。

[0181] 另外的抗血管生成化合物包括具有与蛋白质或脂质激酶抑制无关的另外活性机制的化合物,例如沙立度胺和TNP-470。

[0182] 其中一种或多种可以与本公开的LSD1抑制剂组合使用的另外的非限制性的示例性的化疗化合物包括:柔红霉素、阿霉素、Ara-C、VP-16、替尼泊苷、米托蒽醌、伊达比星、卡铂(carboplatinum)、PKC412、6-巯嘌呤(6-MP)、磷酸氟达拉滨、奥曲肽、SOM230、FTY720、6-硫鸟嘌呤、克拉屈滨、6-巯嘌呤、喷司他丁、羟基脲、2-羟基-1H-异吲哚-1,3-二酮衍生物、1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪或其药学上可接受的盐、1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪琥珀酸盐、血管生长抑素、内皮生长抑素、邻氨基苯甲酸酰胺类药物、ZD4190、ZD6474、SU5416、SU6668、贝伐珠单抗、RhuMAb、RhuFab、macugen;FLT-4抑制剂、FLT-3抑制剂、VEGFR-2IgG1抗体、RPI4610、贝伐珠单抗、卟吩姆钠(porfimer sodium)、阿奈可他(anecortave)、曲安西龙(triamcinolone)、氢化可的松、11-a-epihydrocortisol、脱氧皮甾

醇(cortexolone)、17 α -羟基孕酮、皮质酮、去氧皮质酮、睾酮、雌酮、地塞米松、氟轻松、植物生物碱、激素化合物和/或拮抗剂、生物反应调节物例如淋巴因子或干扰素、反义寡核苷酸或寡核苷酸衍生物、shRNA和siRNA。

[0183] 其中一种或多种还可以与本公开的LSD1抑制剂组合使用的第二治疗剂的另外的实例包括但不限于：阿尔茨海默病的治疗药，例如多奈哌齐和雷司替明；帕金森病的治疗药，例如L-DOPA/卡比多巴、恩他卡朋、罗匹尼罗、普拉克索(pramipexole)、溴隐亭、培高利特(pergolide)、苯海索(trihexephendyl)和金刚烷胺；用于治疗多发性硬化(MS)的药物，例如 β 干扰素(例如**AVONEX®**和**REBIF®**)、醋酸格拉默(glatiramer acetate)和米托蒽醌；哮喘的治疗药，例如沙丁胺醇和孟鲁司特；用于治疗精神分裂症的药物，例如再普乐、维思通(risperdal)、思瑞康(seroquel)和氟哌啶醇(haloperidol)；抗炎药，例如皮质类固醇、TNF阻滞剂、IL-1RA、硫唑嘌呤、环磷酰胺和柳氮磺吡啶；免疫调节剂，包括免疫抑制剂，例如环孢素、他克莫司、雷帕霉素、麦考酚酸吗乙酯、干扰素、皮质类固醇、环磷酰胺、硫唑嘌呤和柳氮磺吡啶；神经营养因子，例如乙酰胆碱酯酶抑制剂、MAO抑制剂、干扰素、抗惊厥药、离子通道阻滞剂、利鲁唑(riluzole)或抗帕金森病药；用于治疗心血管疾病的药物，例如 β -阻断剂、ACE抑制剂、利尿药、硝酸酯类药物、钙通道阻滞剂或他汀类药物；用于治疗肝病的药物，例如皮质类固醇、考来烯胺、干扰素和抗病毒药；用于治疗血液病的药物，例如皮质类固醇、抗白血病药，或生长因子；或用于治疗免疫缺陷性障碍的药物，例如 γ -球蛋白。

[0184] 可以与本公开的化合物组合使用的上述第二治疗活性剂的一种或多种如本领域中所述的那样制备和施用。

[0185] 本公开的化合物典型地与根据预期施用途径和标准药学实践选择的药物载体混合在一起施用。本公开使用的药物组合物以常规方式、采用一种或多种生理学上可接受的载体配制，所述载体包括赋形剂和/或有利于加工本公开的化合物的助剂。在一个实施方案中，本公开提供了包含本公开的化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0186] 这些药物组合物可以例如通过常规的混合、溶解、制粒、制糖锭、乳化、包囊、包埋或冻干方法来制备。适当的制剂取决于所选择的施用途径。当通过口服施用治疗有效量的本公开的化合物时，组合物典型地是片剂、胶囊剂、散剂、溶液或酏剂的形式。当以片剂形式施用时，组合物还可以含有固体载体，例如明胶或佐剂。片剂、胶囊剂和散剂可以含有约0.01%-约95%、例如约1%-约50%的本公开的化合物。当以液体形式施用时，可以加入液体载体，例如水、石油或者动物或植物来源的油。液体形式的组合物还可以含有生理盐水溶液、葡萄糖或其它糖类溶液或二醇。当以液体形式施用时，组合物含有按重量计约0.1%-约90%、例如约1%-约50%的本公开的化合物。

[0187] 当通过静脉内、皮肤或皮下注射施用治疗有效量的本公开的化合物时，组合物是无热原的肠胃外可接受的水溶液的形式。这类肠胃外可接受的、在pH、等张性、稳定性等方面具有合理性质的溶液的制备属于本领域的常规技术。用于静脉内、皮肤或皮下注射的组合物典型地含有等张介质。

[0188] 本公开的化合物可以容易地与本领域公知的药学上可接受的载体组合。在一个实施方案中，提供了包含本公开的化合物或其药学上可接受的盐或水合物和药学上可接受的载体的药物组合物。在Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 第19版.1995中描述了标准药物载体。这类载体可以将活性剂配制成片剂、丸

剂、糖锭、胶囊剂、液体、凝胶、糖浆剂、浆液、混悬液等,以用于待治疗的患者口服。口服药物制剂可以通过下列步骤得到:将本公开的化合物添加到固体赋形剂中,任选研磨所得混合物,如果需要在加入适合的辅料后,处理颗粒混合物,获得片芯或糖锭芯。适合的赋形剂包括例如填充剂和纤维素制品。如果需要,可以加入崩解剂。

[0189] 可以将本公开的化合物配制用于通过注射、例如通过快速浓注或连续输注肠胃外施用。用于注射的制剂可以以单位剂型的形式、例如以安瓿或具有添加的防腐剂的多剂量容器的形式存在。所述组合物可以是诸如在油性或水性介质中的混悬剂、溶液或乳剂的形式,并且可以含有配制物质,例如助悬剂、稳定剂和/或分散剂。

[0190] 用于肠胃外施用的药物组合物包括水溶性形式的活性剂的水溶液。另外,可以将本公开的化合物的混悬液制备为适合的油性注射混悬液。适合的亲脂性溶剂或介质包括脂肪油或合成脂肪酸酯。水性注射混悬液可以含有增加混悬液粘度的物质。任选地,混悬液还可以含有适合的稳定剂或增加化合物溶解度的物质,使得能制备高度浓缩的溶液。或者,本公开的组合物可以是粉末形式,其用于在使用前用适合的介质例如无菌无热原的水重构。

[0191] 本公开的化合物也可以配制成直肠组合物,例如栓剂或保留灌肠剂(retention enemas),其例如含有常规的栓剂基质。除了前述制剂外,本公开的化合物还可以被配制成贮库制剂。可以通过植入(例如,皮下或肌内)或通过肌内注射来施用这类长效制剂。因此,例如,本公开的化合物可以与适合的聚合物材料或疏水材料(例如配制成在可接受的油中的乳剂)或离子交换树脂一起配制。

[0192] 特别地,本公开的化合物可以以以下形式口服、口含或舌下施用:片剂,其含有赋形剂例如淀粉或乳糖;或者在胶囊或珠粒(ovule)中,其仅含有本公开的化合物或与赋形剂混合的本公开的化合物;或者酏剂或混悬液,其含有矫味剂或着色剂。这类液体制剂可以用药学上可接受的添加剂例如助悬剂制备。本公开的化合物也可以通过肠胃外注射,例如静脉内、肌内、皮下或冠状动脉内注射。对于肠胃外施用,本公开的化合物典型地以无菌水溶液形式使用,其可以含有其它物质,例如盐或单糖如甘露糖醇或葡萄糖,以使溶液与血液等张。

[0193] 在另一个实施方案中,本公开提供了药盒,其包含本公开的化合物(或含有本公开的化合物的组合物),其包装方式有利于它们用于实施本公开的方法。在一个实施方案中,所述药盒包含本公开的化合物(或含有本公开的化合物的组合物),其包装在容器例如密封的瓶或管中,具有贴在所述容器上或包括在药盒中的标签,该标签描述了使用所述化合物或组合物实施本发明的方法。在一个实施方案中,所述化合物或组合物以单位剂型包装。所述药盒还可以包括适合用于根据预期的施用途径施用组合物的装置。

[0194] 术语“其中抑制LSD1提供有益作用的疾病或病症”是指:其中LSD1重要或必要的疾病或病症,例如LSD1对于疾病或病症的发作、进展、表达是重要或必要的疾病或病症;或者已知可用LSD1抑制剂治疗的疾病或病症。此类疾病的例子包括但不限于癌症、慢性自身免疫性疾病、炎性疾病、增殖性疾病、脓毒症和病毒感染。本领域普通技术人员能容易地确定化合物是否针对任何特定细胞类型治疗由LSD1抑制剂介导的疾病或病症,例如通过可方便地用于评估特定化合物活性的测定法来确定。

[0195] 术语“LSD1”、“赖氨酸特异性脱甲基酶-1”、“赖氨酸特异性组蛋白脱甲基酶1A”、“赖氨酸(K)特异性脱甲基酶1A”或“LSD-1”是同义术语,是指由KDM1A基因编码的人体内的

一种蛋白质。术语LSD1包括LSD1的同工型和突变体。LSD1是黄素依赖性单胺氧化酶，其可以使单-和二-甲基化的赖氨酸脱甲基，特别是组蛋白3赖氨酸4和9 (H3K4和H3K9)。

[0196] 术语“第二治疗剂”是指不同于本公开的化合物且已知用于治疗所关注的疾病或病症的治疗剂。例如，当癌症为所关注的疾病或病症时，第二治疗剂可以是例如已知的化疗药如紫杉醇或者放射。

[0197] 术语“疾病”或“病症”表示通常被认为是病理状况或功能并且可以以特定体征、症状和/或功能障碍的形式表现出来的紊乱和/或疾患。如下文所证实的，本公开的化合物是LSD1的抑制剂，可以用于治疗或预防其中抑制LSD1提供有益作用的疾病和病症。

[0198] 本文所用的术语“治疗”是指消除、减轻或改善疾病或病症和/或与之相关的症状。尽管不排除，但治疗疾病或病症并不需要完全消除疾病、病症或与之相关的症状。术语“治疗”和同义词考虑的是向需要这种治疗的个体施用治疗有效量的本公开的化合物。治疗可以以症状为导向，例如抑制症状。治疗可以在短期内起效，可以旨在进行中等期限，或者可以是长期治疗，例如在维持治疗的情况下。

[0199] 本文所用的术语“预防”和“防止”是指预防疾病或病症和/或其伴随症状发作或者阻止个体患病的方法。本文所用的“预防”和“防止”还包括延缓疾病和/或其伴随症状的发作和降低个体患病的风险。术语“预防”和“防止”可以包括“预防性治疗”，其是指在不具有疾病或病症、但处于再发生疾病或病症或者疾病或病症复发的风险中、或者易于再发生疾病或病症或者疾病或病症复发的个体中降低再发生疾病或病症或者之前被控制的疾病或病状复发的可能性。

[0200] 本文所用的术语“治疗有效量”或“有效剂量”是指一种或多种活性剂的量，其当通过本公开的方法施用足向有需要的个体有效递送一种或多种用于治疗所关注的病症或疾病的活性成分。在癌症或其它增殖性病症的情况下，药物的治疗有效量可以减少(在一定程度上阻滞或停止)不希望的细胞增殖；减少癌细胞的数量；减小肿瘤大小；抑制(在一定程度上阻滞或阻止)癌细胞浸润到周围器官；抑制(在一定程度上阻滞或阻止)肿瘤转移；在一定程度上抑制肿瘤生长；和/或在一定程度上减轻与癌症有关的一种或多种症状。就所施用的化合物或组合物防止现有癌细胞生长和/或杀死现有癌细胞的程度而言，它具有细胞生长抑制作用和/或细胞毒性。

[0201] 术语“容器”意指由此适合用于存储、运输、分发和/或处理药物产品的任何贮器和密闭物。

[0202] 术语“插页”意指药品随附的信息，其提供了如何施用该产品的说明，以及允许医生、药师和患者就该产品的使用做出知情决定所需要的安全性和有效性数据。包装插页通常被视为药品的“标签”。

[0203] “共同 (concurrent) 施用”、“组合施用”、“同时施用”和类似的短语意指向要治疗的个体共同施用两种或更多种药物。所谓“共同”是指每种药物同时施用或者在不同时间点以任何顺序依次施用。然而，如果不是同时施用，则意味着它们以一定的顺序和足够接近的时间施用给个体，以便提供所需的治疗效果，并且能协调发挥作用。例如，本公开的化合物可以与第二治疗剂同时施用或在不同的时间点以任何顺序依次施用。本公开的化合物和第二治疗剂可以以任何适宜的形式和通过任何适合的途径分开施用，当本公开的化合物与第二治疗剂不共同施用时，应当理解的是，可以将它们以任何顺序施用于有需要的个体。例

如,可以在向有需要的个体施用第二治疗剂/治疗方式(例如放疗)之前(例如之前5分钟,15分钟,30分钟,45分钟,1小时,2小时,4小时,6小时,12小时,24小时,48小时,72小时,96小时,1周,2周,3周,4周,5周,6周,8周或12周)、同时、或之后(例如之后5分钟,15分钟,30分钟,45分钟,1小时,2小时,4小时,6小时,12小时,24小时,48小时,72小时,96小时,1周,2周,3周,4周,5周,6周,8周或12周)施用本公开的化合物。在各种实施方案中,间隔1分钟、间隔10分钟、间隔30分钟、间隔少于1小时、间隔1小时、间隔1小时-2小时、间隔2小时-3小时、间隔3小时-4小时、间隔4小时-5小时、间隔5小时-6小时、间隔6小时-7小时、间隔7小时-8小时、间隔8小时-9小时、间隔9小时-10小时、间隔10小时-11小时、间隔11小时-12小时、间隔不超过24小时或间隔不超过48小时施用本公开的化合物和第二治疗剂。在一个实施方案中,以约1分钟至约24小时的间隔施用组合疗法的组分。

[0204] 除非另有说明,否则在描述本公开内容的上下文中(特别是在权利要求的上下文中),术语“一”、“一个”、“该”和类似指代的使用应解释为既涵盖单数,也涵盖复数。本文中数值范围的引述仅旨在用作分别指代落入该范围内的每个单独数值的简写方法,另有说明的除外,并且每个单独的数值都包括在说明书中,就如同将它们在本公开中逐一列出一样。除非另外说明,否则本文所提供的任何和所有实例或者示例性语言(例如“例如”、“诸如”、“如”)的使用旨在更好地对本公开进行举例说明,不对本公开的范围构成限制。本说明书中没有语言应当被理解为表示任何未要求保护的要素对于实施本公开是必不可少的。

[0205] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“卤素”、“卤代”是指-Cl、-F、-Br或-I。

[0206] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“硝基”是指-NO₂。

[0207] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“氰基”是指-CN。

[0208] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“羟基”是指-OH。

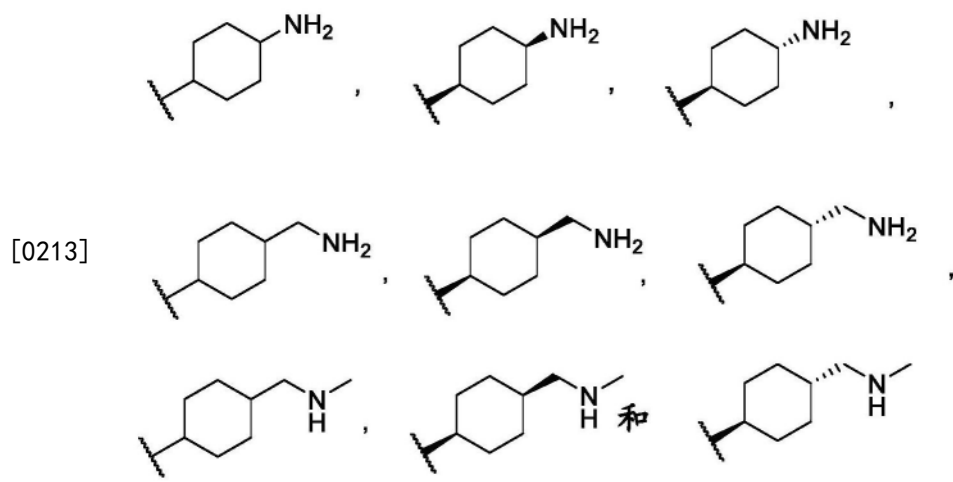
[0209] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“烷基”是指未被取代的直链或支链的脂族烃,其含有1至12个碳原子,即C₁₋₁₂烷基,或者含有指定的碳原子数,例如:C₁烷基如甲基;C₂烷基如乙基;C₃烷基如丙基或异丙基;C₁₋₃烷基如甲基、乙基、丙基或异丙基等。在一个实施方案中,所述烷基是C₁₋₁₀烷基。在另一个实施方案中,所述烷基是C₁₋₆烷基。在另一个实施方案中,所述烷基是C₁₋₄烷基。在另一个实施方案中,所述烷基是直链C₁₋₁₀烷基。在另一个实施方案中,所述烷基是支链C₃₋₁₀烷基。在另一个实施方案中,所述烷基是直链C₁₋₆烷基。在另一个实施方案中,所述烷基是支链C₃₋₆烷基。在另一个实施方案中,所述烷基是直链C₁₋₄烷基。在另一个实施方案中,所述烷基是支链C₃₋₄烷基。在另一个实施方案中,所述烷基是直链或支链C₃₋₄烷基。非限制性的示例性的C₁₋₁₀烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲-丁基、叔丁基、异-丁基、3-戊基、己基、庚基、辛基、壬基和癸基。非限制性的示例性的C₁₋₄烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲-丁基、叔丁基和异-丁基。

[0210] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“任选取代的烷基”是指未被取代的或者被1、2或3个取代基取代的上文所定义的烷基,所述取代基独立地选自硝基、卤代烷氧基、芳基氧基、芳烷氧基、烷基硫基、磺酰氨基、烷基羰基、芳基羰基、

烷基磺酰基、芳基磺酰基、羧基、羧基烷基和环烷基。在一个实施方案中,所述任选取代的烷基被两个取代基取代。在另一个实施方案中,所述任选取代的烷基被一个取代基取代。非限制性的示例性的任选取代的烷基包括 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NO}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COPh}$ 和 $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_{11}$ 。

[0211] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“环烷基”是指饱和的和部分不饱和的(包含一个或两个双键的)环状脂族烃,其含有具有3-12个碳原子的一、二或三个环,即 C_{3-12} 环烷基,或者含有指定的碳原子数。在一个实施方案中,所述环烷基具有两个环。在一个实施方案中,所述环烷基具有一个环。在另一个实施方案中,所述环烷基是 C_{3-8} 环烷基。在另一个实施方案中,所述环烷基是 C_{3-6} 环烷基。非限制性的示例性的环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、降冰片基(norbornyl)、萘烷(decalin)、金刚烷基、环己烯基、环戊烯基和环己烯基。

[0212] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“任选取代的环烷基”意指未被取代的或者被1、2或3个取代基取代的上文所定义环烷基,所述取代基独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基氧基、芳烷基氧基、烷基硫基、酰氨基、甲酰氨基、磺酰氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、羧基、羧基烷基、烷基、任选取代的环烷基、烯基、炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、烷氧基烷基、(氨基)烷基、(甲酰氨基)烷基、巯基烷基和(杂环基)烷基。在一个实施方案中,所述任选取代的环烷基被两个取代基取代。在另一个实施方案中,所述任选取代的环烷基被一个取代基取代。在另一个实施方案中,所述任选取代的环烷基被一个氨基或(氨基)烷基取代基取代,非限制性示例性任选取代的环烷基包括:



[0214] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“烯基”是指含有1、2或3个碳-碳双键的上文所定义的烷基。在一个实施方案中,所述烯基是 C_{2-6} 烯基。在另一个实施方案中,所述烯基是 C_{2-4} 烯基。非限制性的示例性的烯基包括乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、仲丁烯基、戊烯基和己烯基。

[0215] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“任选取代的烯基”是指未被取代的或者被1、2或3个取代基取代的上文所定义的烯基,所述取代基独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基氧基、芳烷基氧基、烷基硫基、酰氨基、甲酰氨基、磺酰氨基、烷基羰基、芳

基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、羧基、羧基烷基、烷基、环烷基、烯基、炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂环基。

[0216] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“炔基”是指含有1、2或3个碳-碳三键的上文所定义的烷基。在一个实施方案中,所述炔基具有一个碳-碳三键。在一个实施方案中,所述炔基是 C_{2-6} 炔基。在另一个实施方案中,所述炔基是 C_{2-4} 炔基。非限制性的示例性的炔基包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、2-丁炔基、戊炔基和己炔基。

[0217] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“任选取代的炔基”是指未被取代的或被1、2或3个取代基取代的上文所定义的炔基,所述取代基独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基氧基、芳烷基氧基、烷基硫基、酰氨基、甲酰氨基、磺酰氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、羧基、羧基烷基、烷基、环烷基、烯基、炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂环基。

[0218] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“卤代烷基”是指被一个或多个氟、氯、溴和/或碘原子取代的烷基。在一个实施方案中,烷基被1、2或3个氟和/或氯原子取代。在另一个实施方案中,所述卤代烷基是 C_{1-4} 卤代烷基。非限制性的示例性的卤代烷基包括氟甲基、2-氟乙基、二氟甲基、三氟甲基、五氟乙基、1,1-二氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、4,4,4-三氟丁基和三氯甲基。

[0219] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“羟基烷基”是指被1、2或3个羟基取代的烷基。在一个实施方案中,所述羟基烷基是一羟基烷基,即被一个羟基取代。在另一个实施方案中,所述羟基烷基为二羟基烷基,即被两个羟基取代。

[0220] 在另一个实施方案中,所述羟基烷基是 C_{1-4} 羟基烷基。非限制性的示例性的羟基烷基包括羟基甲基、羟基乙基、羟基丙基和羟基丁基,例如1-羟基乙基、2-羟基乙基、1,2-二羟基乙基、2-羟基丙基、3-羟基丙基、3-羟基丁基、4-羟基丁基、2-羟基-1-甲基丙基和1,3-二羟基丙-2-基。

[0221] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“烷氧基”是指与末端氧原子连接的任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基或任选取代的炔基。在一个实施方案中,所述烷氧基是 C_{1-4} 烷氧基。在另一个实施方案中,所述烷氧基是与末端氧原子连接的 C_{1-4} 烷基,例如甲氧基、乙氧基和叔丁氧基。

[0222] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“烷基硫基”是指被任选取代的烷基取代的硫原子。在一个实施方案中,所述烷基硫基是 C_{1-4} 烷基硫基。非限制性的示例性的烷基硫基包括 $-SCH_3$ 和 $-SCH_2CH_3$ 。

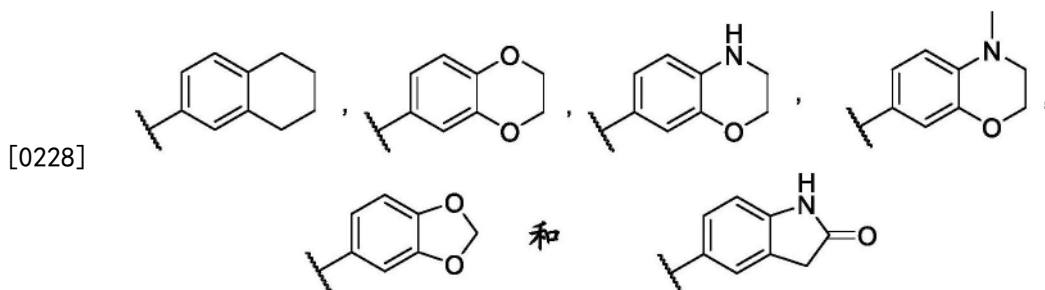
[0223] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“烷氧基烷基”是指被烷氧基取代的烷基。非限制性的示例性的烷氧基烷基包括甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、甲氧基丁基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、乙氧基丁基、丙氧基甲基、异丙氧基甲基、丙氧基乙基、丙氧基丙基、丁氧基甲基、叔丁氧基甲基、异丁氧基甲基、仲丁氧基甲基和戊氧基甲基。

[0224] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“卤代烷氧基”是指与末端氧原子连接的卤代烷基。非限制性的示例性的卤代烷氧基包括氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基和2,2,2-三氟乙氧基。

[0225] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“芳基”是指单环或二环芳族环系,其具有6-14个碳原子,即 C_6-C_{14} 芳基,或者具有指定碳原子数。非限制性的示例性的芳基包括苯基(缩写为“Ph”)、萘基、菲基、蒽基、茚基、薹基、联苯基、亚联苯基(biphenylenyl)和茈基。在一个实施方案中,所述芳基是苯基或萘基。在另一个实施方案中,所述芳基是苯基。

[0226] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“任选取代的芳基”是指上文所定义的芳基是未被取代的或者被1-5个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基氧基、芳烷基氧基、烷基硫基、酰氨基、甲酰氨基、磺酰氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、羧基、羧基烷基、烷基、任选取代的环烷基、烯基、炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、烷氧基烷基、(氨基)烷基、(甲酰氨基)烷基、巯基烷基和(杂环基)烷基。

[0227] 在一个实施方案中,所述任选取代的芳基是任选取代的苯基。在一个实施方案中,所述任选取代的苯基具有四个取代基。在另一个实施方案中,所述任选取代的苯基具有三个取代基。在另一个实施方案中,所述任选取代的苯基具有两个取代基。在另一个实施方案中,所述任选取代的苯基具有一个取代基。非限制性的示例性的取代的芳基包括2-甲基苯基、2-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、4-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、2,6-二-氟苯基、2,6-二-氯苯基、2-甲基,3-甲氧基苯基、2-乙基,3-甲氧基苯基、3,4-二-甲氧基苯基、3,5-二-氟苯基、3,5-二-甲基苯基、3,5-二甲氧基,4-甲基苯基、2-氟-3-氯苯基和3-氯-4-氟苯基。术语任选取代的芳基是指包括具有稠合的任选取代的环烷基和稠合的任选取代的杂环基环的基团。非限制性的实例包括:



[0229] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“芳基氧基”是指与末端氧原子连接的任选取代的芳基。非限制性的示例性的芳基氧基是 $PhO-$ 。

[0230] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“芳烷基氧基”是指与末端氧原子连接的芳烷基。非限制性的示例性的芳烷基氧基是 $PhCH_2O-$ 。

[0231] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“杂芳基”或“杂芳族的”是指单环和二环芳族环系,其具有5-14个环原子,即5-至14-元杂芳基,其中环之一的至少一个碳原子被独立地选自氧、氮和硫的杂原子替代。在一个实施方案中,所述杂芳基含有1、2、3或4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子。在一个实施方案中,所述杂芳基具有三个杂原子。在另一个实施方案中,所述杂芳基具有两个杂原子。在另一个实施方案中,所述杂芳基具有一个杂原子。非限制性的示例性的杂芳基包括噻吩基、苯并[b]噻吩基、萘并

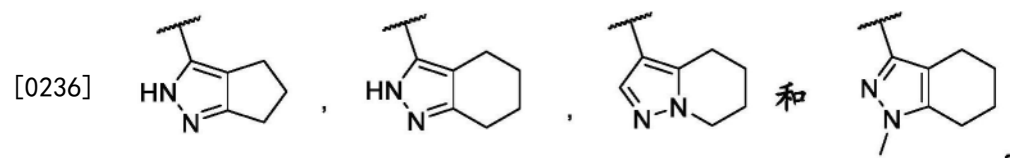
[2,3-b]噻吩基、噻蒎基(thianthrenyl)、呋喃基、苯并呋喃基、吡喃基、异苯并呋喃基、苯并噁唑酮基(benzooxazonyl)、色烯基、咕吨基、2H-吡咯基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯基、异吡咯基、3H-吡啶基、吡啶基、吡唑基、嘌呤基、异噻啉基、噻啉基、酞嗪基、萘啶基、噌啉基、喹啉基、蝶啶基、4aH-咪唑基、咪唑基、 β -咪唑基、菲啶基、吡啶基、嘧啶基、菲咯啉基、吩嗪基(phenaziny1)、噻唑基、异噻唑基、吩噻唑基(phenothiazoly1)、异噁唑基、呋咱基和吩噁唑基。在一个实施方案中,所述杂芳基是噻吩基(例如噻吩-2-基和噻吩-3-基)、呋喃基(例如2-呋喃基和3-呋喃基)、吡咯基(例如1H-吡咯-2-基和1H-吡咯-3-基)、咪唑基(例如2H-咪唑-2-基和2H-咪唑-4-基)、吡唑基(例如1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基和1H-吡唑-5-基)、吡啶基(例如吡啶-2-基、吡啶-3-基和吡啶-4-基)、嘧啶基(例如嘧啶2-基、嘧啶4-基和嘧啶5-基)、噻唑基(例如噻唑-2-基、噻唑-4-基和噻唑-5-基)、异噻唑基(例如异噻唑-3-基、异噻唑-4-基和异噻唑-5-基)、噁唑基(例如噁唑-2-基、噁唑-4-基和噁唑-5-基)、异噁唑基(例如异噁唑-3-基、异噁唑-4-基和异噁唑-5-基)或吡啶基(例如1H-吡啶-3-基)。术语“杂芳基”还包括可能的N-氧化物。非限制性的示例性的N-氧化物是吡啶基N-氧化物。所述杂芳基可以通过任意可利用的碳或氮原子与分子的其余部分连接。

[0232] 在一个实施方案中,所述杂芳基是5-或6-元杂芳基。在一个实施方案中,所述杂芳基是5-元杂芳基,即杂芳基是单环芳族环系,其具有5个环原子,其中环的至少一个碳原子被独立地选自氮、氧和硫的杂原子替代。非限制性的示例性的5-元杂芳基包括噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、吡唑基、咪唑基、s噻唑基、异噻唑基和异噁唑基。

[0233] 在另一个实施方案中,所述杂芳基是6-元杂芳基,例如杂芳基是单环芳族环系,其具有6个环原子,其中环的至少一个碳原子被氮原子替代。非限制性的示例性的6-元杂芳基包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基和哒嗪基。

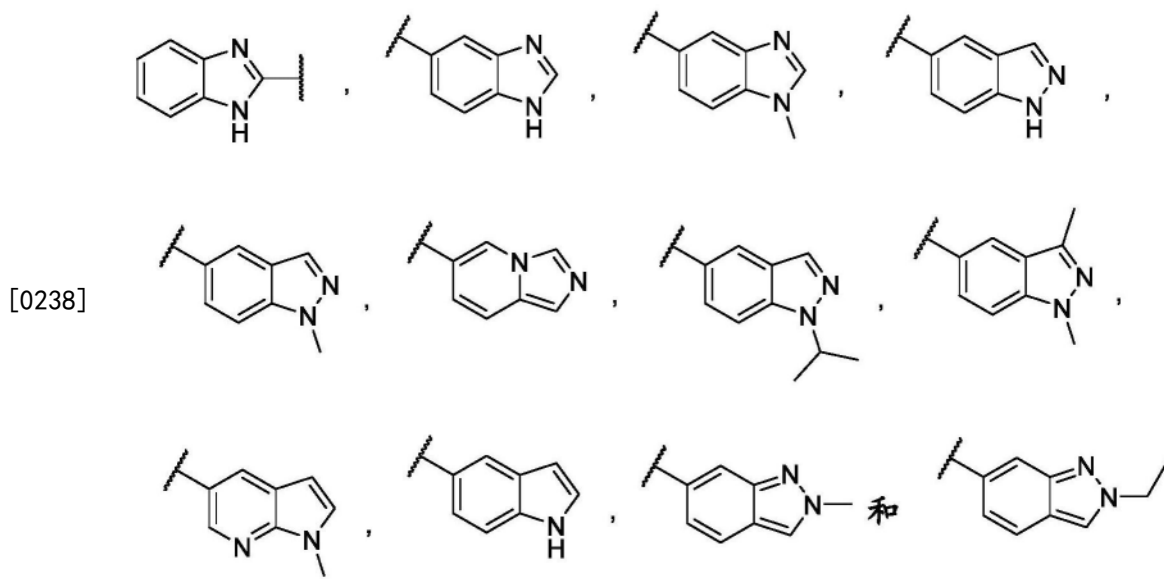
[0234] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“任选取代的杂芳基”是指上文所定义的杂芳基是未被取代的或者被1-4个取代基、例如1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基氧基、芳烷基氧基、烷基硫基、酰氨基、甲酰氨基、磺酰氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、羧基、羧基烷基、烷基、任选取代的环烷基、烯基、炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、烷氧基烷基、(氨基)烷基、(甲酰氨基)烷基、巯基烷基和(杂环基)烷基。在一个实施方案中,所述任选取代的杂芳基具有一个取代基。任意可利用的碳或氮原子可以被取代。

[0235] 术语任选取代的杂芳基还包括具有稠合的任选取代的环烷基和稠合的任选取代的杂环基环的基团。非限制性的实例包括:



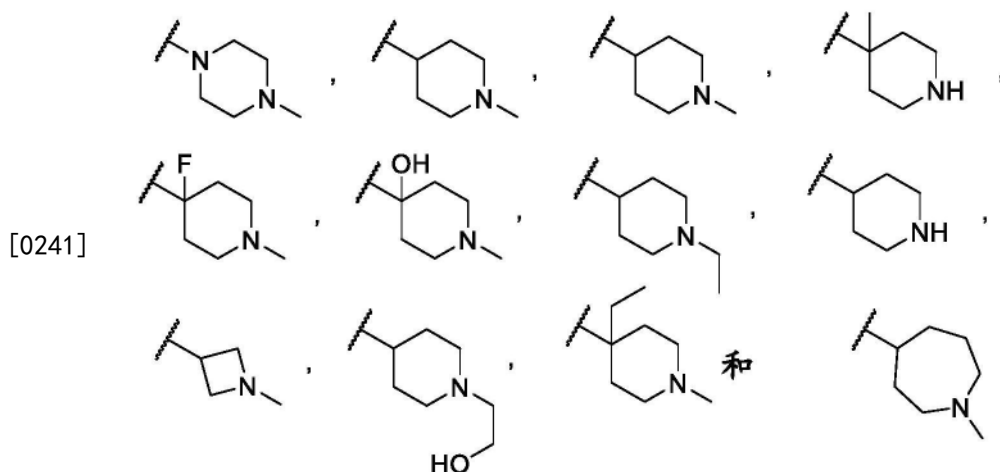
[0237] 在另一个实施方案中,所述杂芳基是任选取代的9-14元二环芳族环系,其中环之一的至少一个碳原子被独立地选自氧、氮和硫的杂原子替代。在另一个实施方案中,所述杂芳基是任选取代的9-元二环芳族环系,其中环之一的一个或两个碳原子被独立地选自氧、

氮和硫的杂原子替代。非限制性示例性9-至14-元二环芳族环系包括：



[0239] 在本公开中，单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“杂环”或“杂环基”是指饱和的和部分不饱和的（例如还有一个或两个双键的）环状基团，其含有一个、两个或三个环，具有3-14个环成员，即3-至14-元杂环基，其中环之一的至少一个碳原子被杂原子替代。在一个实施方案中，所述杂环基是4-至8-元杂环基。每个杂原子独立地选自：氧原子；硫原子，包括亚砷和砷；和/或氮原子，其可以被氧化或季铵化。术语“杂环基”包括其中环-CH₂-被-C(=O)-替代的基团，例如环状脲基，如2-咪唑烷酮，和环状酰胺基团，如β-内酰胺、γ-内酰胺、δ-内酰胺、ε-内酰胺和哌嗪-2-酮。术语“杂环基”还包括具有稠合任选取代的芳基的基团，例如吲哚啉基、色满-4-基。在一个实施方案中，所述杂环基是含有一个环和一个或两个氧和/或氮原子的5-或6-元的环状基团。杂环基可以任选地通过任意可利用的碳或氮原子与分子的其余部分连接。非限制性的示例性的杂环基包括二噁烷基、四氢吡喃基、2-氧代吡咯烷-3-基、哌嗪-2-酮、哌嗪-2,6-二酮、2-咪唑烷酮、哌啶基、吗啉基、哌啶基、吡咯烷基和吲哚啉基。

[0240] 在本公开中，单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“任选取代的杂环基”意指上文所定义的杂环基是未被取代的或者被1-4个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基氧基、芳烷基氧基、烷基硫基、酰氨基、甲酰氨基、磺酰氨基、烷基羰基、烷氧基羰基、CF₃C(=O)-、芳基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、羧基、羧基烷基、烷基、任选取代的环烷基、烯基、炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、烷氧基烷基、(氨基)烷基、(甲酰氨基)烷基、巯基烷基或(杂环基)烷基。取代可以发生在任意可利用的碳或氮原子或这二者上。非限制性的示例性的任选取代的杂环基包括：



[0242] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“氨基”是指式- $\text{NR}^{30a}\text{R}^{30b}$ 的基团,其中 R^{30a} 和 R^{30b} 独立地是氢、烷基、羟基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基,或者 R^{30a} 和 R^{30b} 一起形成3-至8-元任选取代的杂环基。在一个实施方案中, R^{30a} 和 R^{30b} 独立地是氢或 C_{1-4} 烷基。非限制性的示例性的氨基包括- NH_2 和- $\text{N}(\text{H})(\text{CH}_3)$ 。

[0243] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“(氨基)烷基”是指被氨基取代的烷基。在一个实施方案中,所述(氨基)烷基是被氨基取代的 C_{1-6} 烷基,即(氨基) C_{1-6} 烷基。在另一个实施方案中,所述(氨基)烷基是(氨基) C_{1-4} 烷基。非限制性的示例性的(氨基)烷基包括- CH_2NH_2 、- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$ 、- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 和- $\text{CH}_2\text{N}(\text{H})$ 环丙基。

[0244] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“甲酰氨基”是指式- $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{31a}\text{R}^{31b}$ 的基团,其中 R^{31a} 和 R^{31b} 各自独立地是氢、任选取代的烷基、羟基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基,或者 R^{31a} 和 R^{31b} 与它们所连接的氮一起形成3-至8-元任选取代的杂环基。在一个实施方案中, R^{31a} 和 R^{31b} 各自独立地是氢或任选取代的烷基。在一个实施方案中, R^{31a} 和 R^{31b} 与它们所连接的氮一起形成3-至8-元任选取代的杂环基。非限制性的示例性的甲酰氨基包括- CONH_2 、- $\text{CON}(\text{H})\text{CH}_3$ 、- $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 和- $\text{CON}(\text{H})\text{Ph}$ 。

[0245] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“酰氨基”是指式- $\text{N}(\text{R}^{32a})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{32b}$ 的基团,其中 R^{32a} 是氢或 C_{1-4} 烷基;且 R^{32b} 是 C_{1-6} 烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、 C_{1-4} 烷氧基或氨基。在一个实施方案中, R^{32a} 是氢。在另一个实施方案中, R^{32b} 是 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或氨基。非限制性的示例性的酰氨基包括- $\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、- $\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 和- $\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$ 。

[0246] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“磺酰氨基”是指式- $\text{SO}_2\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ 的基团,其中 R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地是氢、任选取代的烷基或任选取代的芳基,或者 R^{8a} 和 R^{8b} 与它们所连接的氮一起形成3-至8-元杂环基。非限制性的示例性的磺酰氨基包括- SO_2NH_2 、- $\text{SO}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$ 和- $\text{SO}_2\text{N}(\text{H})\text{ph}$ 。

[0247] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“烷基羰基”是指被烷基取代的羰基(即- $\text{C}(=\text{O})$ -)。非限制性的示例性的烷基羰基是- COCH_3 。

[0248] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“芳基羰基”是

指被任选取代的芳基取代的羰基(即-C(=O)-)。非限制性的示例性的芳基羰基是-COPh。

[0249] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“烷氧基羰基”是指被烷氧基取代的羰基(即-C(=O)-),非限制性的示例性的烷氧基羰基包括-C(=O)OMe、-C(=O)OEt和-C(=O)OtBu。

[0250] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“烷基磺酰基”是指被任意上述任选取代的烷基取代的磺酰基(即-SO₂-)。非限制性的示例性的烷基磺酰基是-SO₂CH₃。

[0251] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“芳基磺酰基”是指被任意上述任选取代的芳基取代的磺酰基(即-SO₂-)。非限制性的示例性的芳基磺酰基是-SO₂Ph。

[0252] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“巯基烷基”是指被-SH基团取代的任意上述烷基。

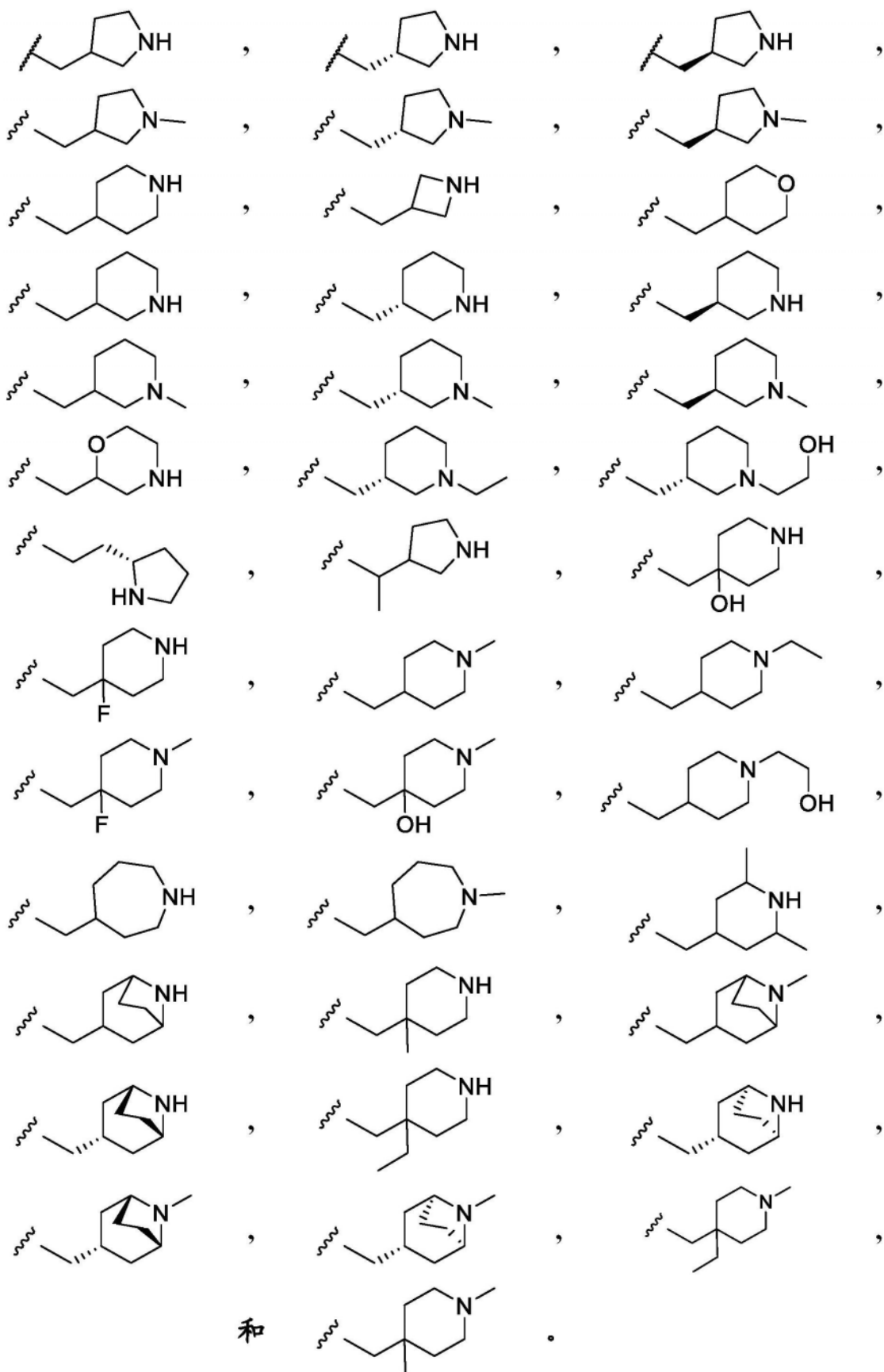
[0253] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“羧基”是指式-COOH的基团。

[0254] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“羧基烷基”是指被-COOH取代的任意上述烷基。非限制性的示例性的羧基烷基是-CH₂CO₂H。

[0255] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“芳烷基”或“芳基烷基”是指被一个、两个或三个任选取代的芳基取代的烷基。在一个实施方案中,所述任选取代的芳烷基是被一个任选取代的芳基取代的C₁₋₄烷基。在一个实施方案中,所述任选取代的芳烷基是被一个任选取代的芳基取代的C₁或C₂烷基。在一个实施方案中,所述任选取代的芳烷基是被一个任选取代的苯基取代的C₁或C₂烷基。非限制性的示例性的任选取代的芳烷基包括苄基、苯乙基、-CHPh₂、-CH₂(4-F-Ph)、-CH₂(4-Me-Ph)、-CH₂(4-CF₃-Ph)和-CH(4-F-Ph)₂。

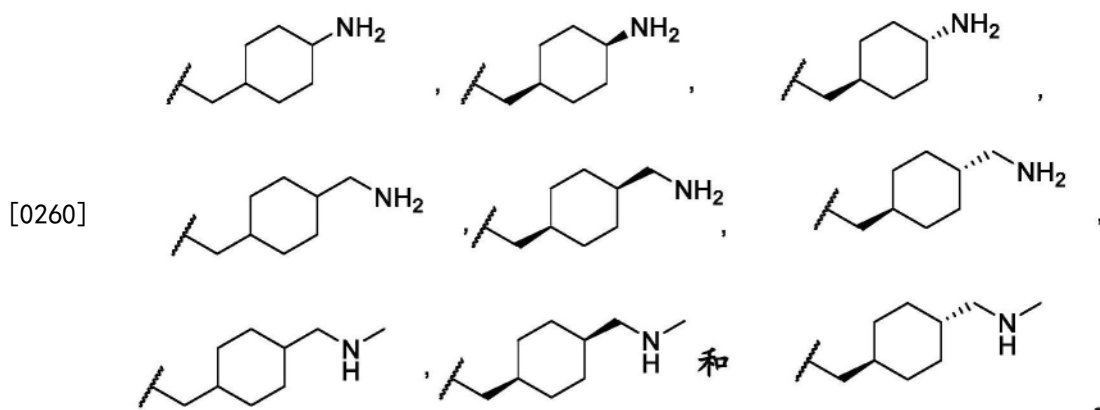
[0256] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“(杂环基)烷基”是指被一个或两个任选取代的杂环基取代的烷基。在一个实施方案中,所述(杂环基)烷基是被一个任选取代的杂环基取代的C₁₋₄烷基,即(杂环基)C₁₋₄烷基。在另一个实施方案中,所述(杂环基)烷基是被一个任选取代的4-至8-元杂环基取代的C₁₋₄烷基,即(4-至8-元杂环基)C₁₋₄烷基。在另一个实施方案中,所述(杂环基)烷基是被一个任选取代的4-至8-元杂环基取代的C₁烷基,即(4-至8-元杂环基)-CH₂-。非限制性的示例性的(杂环基)烷基包括:

[0257]

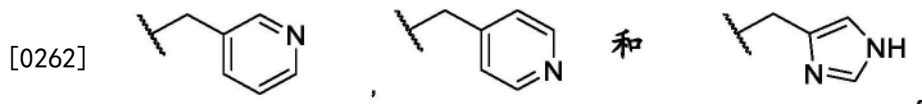


[0259] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“(环烷基)烷基”是指被一个或两个任选取代的环烷基取代的烷基。在一个实施方案中,所述(环烷基)烷基

基是被一个任选取代的环烷基取代的 C_{1-4} 烷基,即(环烷基) C_{1-4} 烷基。在另一个实施方案中,所述(环烷基)烷基是被一个氨基-或(烷基)氨基取代的环烷基取代的 C_{1-4} 烷基。非限制性的示例性(环烷基)烷基包括:



[0261] 在本公开中,单独使用的或者作为另一个基团的一部分使用的术语“(杂芳基)烷基”是指被一个或两个任选取代的杂芳基取代的烷基。在一个实施方案中,所述(杂芳基)烷基是被一个任选取代的杂芳基取代的 C_{1-4} 烷基,即(杂芳基) C_{1-4} 烷基。在另一个实施方案中,所述(杂芳基)烷基是被一个任选取代的5-或6-元杂芳基取代的 C_{1-4} 烷基,即(5-或6-元杂芳基) C_{1-4} 烷基。非限制性的示例性的(杂芳基)烷基包括:

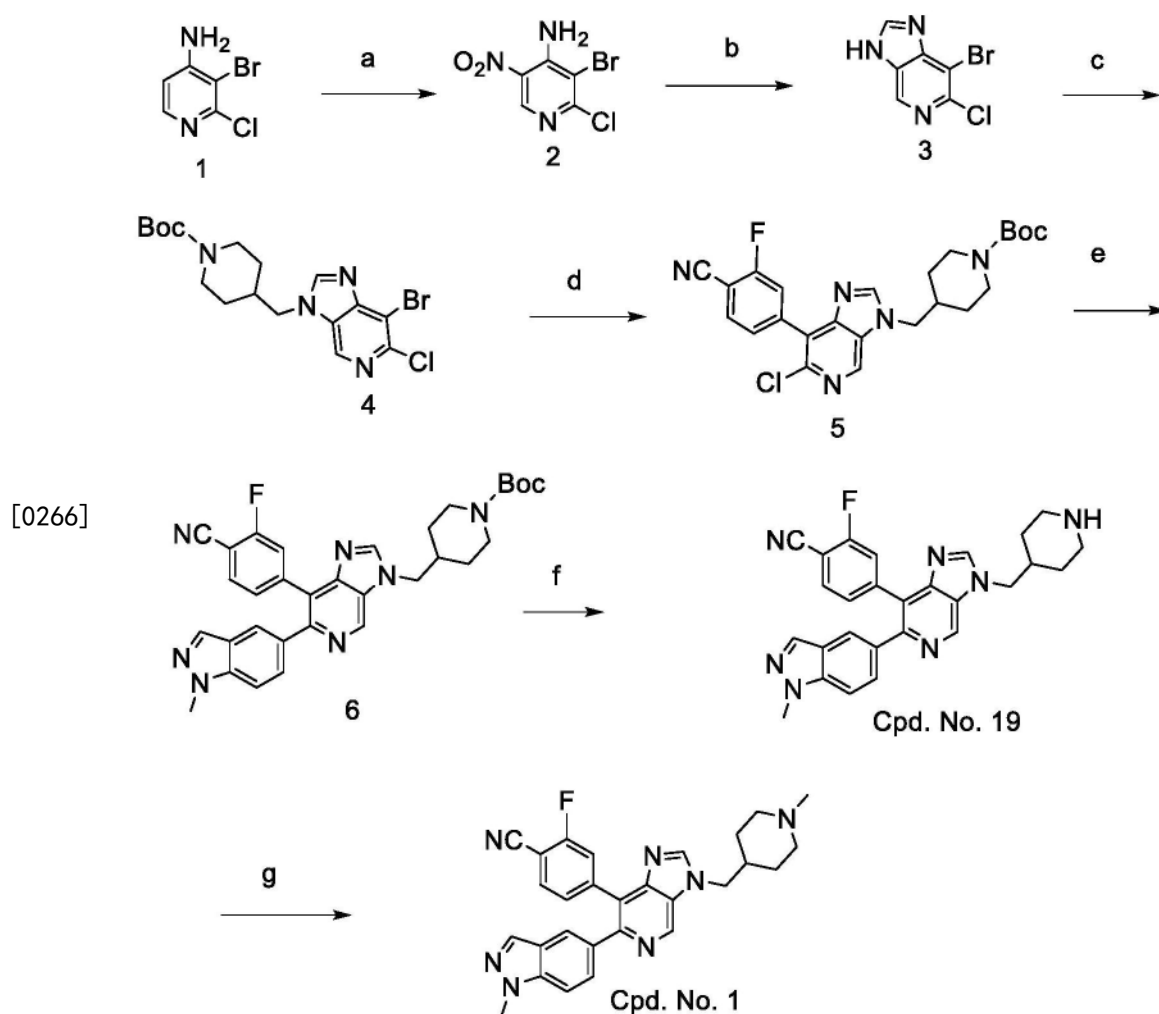


实施例

[0263] 实施例1

[0264] 2-氟-4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(哌啶-4-基甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈(化合物编号19)和

[0265] 2-氟-4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-3H-咪唑[4,5-c]吡啶-7-基)苄腈(化合物编号1)的合成



[0267] 试剂和条件: (a) NaNO_3 , 浓 H_2SO_4 , 0°C -rt, 过夜, 85%; (b) Fe , $\text{CH}(\text{OEt})_3$, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, 1.0M AcOH , 75°C , 3h, 75%; (c) Cs_2CO_3 , DMF, ((甲苯磺酰氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯, 80°C , 过夜, 60%; (d) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Na_2CO_3 , (4-氰基-3-氟苯基)硼酸, 二噁烷: H_2O (4:1), 80°C , 过夜, N_2 , 70%; (e) (1-甲基-1H-咪唑-5-基)硼酸, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, X phos, K_3PO_4 , $n\text{BuOH}$, H_2O , 100°C , 70%; (f) DCM/TFA (4/1), rt; (g) HCHO , AcOH , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, DCE , Rt, 6h, 90%。

[0268] 步骤a: 在 5°C 向搅拌的3-溴-2-氯吡啶-4-胺(5.00g, 24.10mmol)在浓 H_2SO_4 (36mL)中的溶液中加入 KNO_3 (4.87g, 48.20mmol)。将得到的溶液温热至室温, 搅拌过夜。将该反应混合物倾入碎冰(400mL), 得到淡黄色沉淀。通过过滤采集沉淀, 用水洗涤, 然后减压干燥。收率: (5.20g, 85%)。MS $[\text{M}+\text{H}]^+=251.9$ 。

[0269] 步骤b: 将3-溴-2-氯-5-硝基吡啶-4-胺(1.50gm, 6.0mmol)、铁(1.74gm, 30.0mmol)、原甲酸三乙酯(4.58gm, 30.0mmol)和三氟甲磺酸铯(III) (19mg, 0.03mmol)在6mL (1.0M) 乙酸中的混悬液在 75°C 剧烈搅拌3h。冷却后, 向该反应混合物中加入150mL H_2O 和150mL EtOAc , 通过硅藻土过滤。分离有机层; 用 EtOAc 萃取水层。合并有机层, 用饱和 Na_2CO_3 溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压蒸发。通过闪蒸柱色谱法纯化残余物, 得到期望的标题化合物3, 收率75%。MS $[\text{M}+\text{H}]^+=232.46$ 。

[0270] 步骤c: 向3 (310mg, 1.34mmol)在6mL无水DMF中的冰冷溶液中加入 Cs_2CO_3 (873mg, 2.68mmol)。将得到的混合物搅拌15min, 然后添加4((甲苯磺酰氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔

丁酯(520mg, 1.41mmol)。然后将该混合物在80℃加热过夜。用饱和NH₄Cl水溶液使反应淬灭。直接通过反相闪蒸柱(0-100%乙腈水溶液)纯化该混合物,得到期望的化合物4,收率60%。MS[M+H]⁺=429.06。

[0271] 步骤d:将4(105mg, 0.25mmol)、(4-氰基-3-氟苯基)硼酸(44mg, 0.26mmol)、Pd(PPh₃)₄(30mg, 0.025mmol)和Na₂CO₃(80mg, 0.75mmol)在5mL二噁烷:H₂O(4:1)中的混合物抽真空,再填充氮气3次。将得到的混合物在80℃搅拌过夜,真空浓缩。通过反相HPLC纯化残余物,得到期望的化合物5,收率70%。MS[M+H]⁺=470.16。

[0272] 步骤e:向50mL圆底瓶中添加5(80mg, 0.17mmol)、K₃PO₄(18mg, 0.84mmol)、Pd(OAc)₂(0.47mg, 2.09μmol)、Xphos(1.99mg, 4.18μmol)和(1-甲基-1H-吡唑-5-基)硼酸(35mg, 0.20mmol)。将瓶抽真空,再填充氮气3次。然后通过注射器添加4mL溶剂nBuOH:H₂O(4:1)混合物。将得到的混合物抽真空,再填充氮气3次。然后将该混合物在100℃加热6h。LC-MS监测原料完全转化。浓缩该混合物,通过反相HPLC纯化,得到期望的化合物6,收率70%。MS[M+H]⁺=566.26。

[0273] 步骤f:将化合物6(40mg)溶于4mL DCM/TFA(3:1)。将得到的溶液在室温搅拌2h,真空浓缩。通过反相HPLC纯化残余物,得到期望的化合物,将其进一步通过使用5%MeOH的DCM的硅胶,得到化合物编号19。[M+H]⁺:466.20。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄)¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ9.39(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.89(d, J=1.4Hz, 1H), 7.68(dd, J=8.1, 6.7Hz, 1H), 7.58(d, J=8.8Hz, 1H), 7.49(dd, J=10.1, 1.5Hz, 1H), 7.38(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.27(dd, J=8.0, 1.5Hz, 1H), 4.54(d, J=7.2Hz, 2H), 4.10(s, 3H), 3.23(q, J=7.3Hz, 2H), 3.09-2.93(m, 2H), 2.45(m, 1H), 1.94(d, J=14.4Hz, 2H), 1.64(q, J=12.2Hz, 2H)。

[0274] 步骤g:向化合物编号19(40mg, 0.088mmol)在DCE(3mL)中的溶液中加入HCHO(37%水溶液, 35μL, 0.354mmol, 4eq)和AcOH(21μL, 0.354mmol, 4eq)。将该混合物在室温搅拌10min,然后冷却至0℃,加入Na(OAc)₃BH(74mg, 0.354mmol, 4eq)。6h后,减压除去溶剂。用饱和NaHCO₃水溶液使反应淬灭,然后用DCM萃取。用Na₂SO₄干燥合并的有机层,然后浓缩,得到粗产物,通过反相HPLC纯化,得到期望的化合物,使其进一步通过使用5%MeOH的DCM的硅胶,得到化合物编号1,收率90%。MS[M+H]⁺=480.22。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ9.61(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.05(d, J=0.9Hz, 1H), 7.84(s, 1H), 7.59(dd, J=8.0, 6.5Hz, 1H), 7.40(d, J=8.7Hz, 1H), 7.34(dd, J=9.4, 1.5Hz, 1H), 7.27-7.19(m, 2H), 4.49(d, J=6.9Hz, 2H), 4.13(s, 3H), 3.65(d, J=11.9Hz, 2H), 2.84(s, 3H), 2.79-2.70(m, 1H), 2.41-2.39(m, 2H), 1.87(d, J=13.8Hz, 2H), 1.38-1.20(m, 2H)。

[0275] 实施例2

[0276] 本公开的化合物的分析表征

[0277] 表3提供了本公开的代表性的化合物的¹H NMR和/或质谱数据。这些化合物使用实施例1中所述的方法制备并且是本领域公知的。

[0278] 表3

[0279]

Cpd. No.	MS [M+H] ⁺	¹ H NMR
2	479.22	
3	495.22	
4	494.23	
5	497.18	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.08 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.6 Hz, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 4.38 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.68 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.41 – 2.39 (m, 2H), 1.87 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 2H), 1.38 – 1.20 (m, 2H).
6	462.23	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.42 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (t, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 4.43 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.66 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.44 – 2.31 (m, 2H), 1.87 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 2H), 1.38 – 1.20 (m, 2H).
7	461.23	
8	497.24	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.70 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 8.3, 6.6 Hz, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 2H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.43 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 4.26 (t, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 3.61 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 3.44 – 3.32 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.44 – 2.31 (m, 2H), 1.87 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 2H), 1.38 – 1.20 (m, 2H).
9	433.21	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.14 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 8.4, 3.3 Hz, 4H), 4.40 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.69 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.71 (t, <i>J</i> = 12.5 Hz, 2H), 2.26-2.20 (m, 1H), 1.87 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 2H), 1.28-1.20 (m, 2H).
10	479.25	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.37 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.58-7.52 (m, 3H), 6.94-6.90 (m, 3H), 4.41 (s, 2H), 4.22 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 3.58 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 3.36 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.44 – 2.31 (m, 2H), 1.87 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 2H), 1.38 – 1.20 (m, 2H).
11	476.25	
12	480.22	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 <i>-d</i> ₄) δ 9.28 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.9 Hz, 2H), 4.53 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.64 – 3.52 (m, 2H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 1.98 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 2H), 1.81 – 1.64 (m, 2H).
13	462.23	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 <i>-d</i> ₄) δ 9.60 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.79 – 7.69 (m, 2H), 7.66 – 7.55 (m, 3H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 4.60 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.60 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 3.09 – 2.94 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.43 (td, <i>J</i> = 8.1, 4.1 Hz, 1H), 1.98 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 2H), 1.81 – 1.64 (m, 2H).
14	452.20	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 <i>-d</i> ₄) δ 9.57 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.84 – 7.76 (m, 2H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 6.90 (dt, <i>J</i> = 16.2, 1.1 Hz, 3H), 6.05 (s, 2H), 4.58 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 3.63 – 3.55 (m, 2H), 3.01 (td, <i>J</i> = 11.6, 10.3, 3.7 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.42 (ddt, <i>J</i> = 11.9, 7.8, 3.9 Hz, 1H), 1.96 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 2H), 1.74 (qd, <i>J</i> = 13.8, 4.0 Hz, 2H).

[0280]

15	470.19	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₄) δ 9.40 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 8.0, 6.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 10.1, 1.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.91 – 6.86 (m, 3H), 6.04 (s, 2H), 4.54 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 3.58 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 3.01 (t, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 1.96 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.70 (q, <i>J</i> = 13.9, 13.2 Hz, 2H).
16	466.2077	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₄) δ 9.67 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.99 (dd, <i>J</i> = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 8.1, 6.7 Hz, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 9.9, 1.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 4.77 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.86 – 3.66 (m, 2H), 3.46 – 3.40 (m, 1H), 3.28 – 3.08 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.40 – 2.35 (m, 1H), 2.13 – 2.03 (m, 1H).
17	469.2074	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₄) δ 9.55 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 8.1, 6.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 10.0, 1.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.89 – 6.76 (m, 2H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.78 – 4.63 (m, 2H), 4.30 – 4.17 (m, 2H), 3.54 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 6.9, 4.2 Hz, 2H), 3.41 – 3.36 (m, 3H), 3.23 – 3.10 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.24 (ddt, <i>J</i> = 14.2, 7.2, 3.6 Hz, 1H), 2.03 – 1.82 (m, 1H).
18	483.2230	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₄) δ 9.53 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 8.1, 6.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 10.0, 1.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.90 – 6.78 (m, 2H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.72–4.68 (m, 2H), 4.31 – 4.19 (m, 2H), 3.54 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 6.9, 4.2 Hz, 2H), 3.41 – 3.36 (m, 3H), 3.23 – 3.10 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.03 – 1.82 (m, 1H).
20	448.2171	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₄) δ 9.64 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.78 – 7.67 (m, 2H), 7.60 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 3H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 4.60 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.48 (dt, <i>J</i> = 13.0, 3.1 Hz, 2H), 3.03 (td, <i>J</i> = 13.1, 3.0 Hz, 2H), 2.48 (ddd, <i>J</i> = 11.7, 7.8, 3.8 Hz, 1H), 1.93 (s, 2H), 1.68 (qd, <i>J</i> = 13.3, 4.0 Hz, 2H).
21	480.2234	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₄) δ 9.44 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 8.0, 6.7 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 10.1, 1.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 4.52 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.43 (dd, <i>J</i> = 12.1, 5.9 Hz, 2H), 3.22 (q, <i>J</i> = 12.8, 11.5 Hz, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.11 – 1.70 (m, 5H), 1.52 (q, <i>J</i> = 11.6, 10.8 Hz, 1H).
22	462.2328	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₄) δ 9.54 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.83 – 7.66 (m, 2H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.5, 4.7 Hz, 3H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.47 – 3.37 (m, 2H), 3.28 – 3.10 (m, 2H), 2.62 – 2.38 (m, 1H), 2.17 – 1.68 (m, 5H), 1.62 – 1.37 (m, 1H).
23	497.2387	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₄) δ 9.40 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 8.1, 6.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 10.1, 1.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.79 (dq, <i>J</i> = 4.0, 2.2 Hz, 2H), 6.70 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.49 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 4.30 – 4.19 (m, 2H), 3.40–3.30 (s, 3H), 3.26 – 3.10 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.50–2.40 (m, 1H), 2.12 – 1.66 (m, 6H), 1.58 – 1.42 (m, 1H).
24	479.2481	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇 -d ₄) δ 9.47 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.88

[0281]

		- 7.75 (m, 2H), 7.67 – 7.54 (m, 2H), 6.84 – 6.75 (m, 2H), 6.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.33 – 4.16 (m, 2H), 3.42 (ddd, $J = 13.9, 6.4, 2.6$ Hz, 1H), 3.39 – 3.35 (m, 2H), 3.29 – 3.10 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.46 (ddd, $J = 10.6, 7.0, 3.6$ Hz, 1H), 2.14 – 1.68 (m, 6H), 1.59 – 1.44 (m, 1H).
25	483.2230	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.49 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.0, 6.7$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 10.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 6.89 – 6.78 (m, 2H), 6.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.32 – 4.18 (m, 2H), 3.55 – 3.43 (m, 2H), 3.41 – 3.35 (m, 2H), 3.02 (dd, $J = 12.9, 3.0$ Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.43 (ddt, $J = 11.6, 7.6, 3.8$ Hz, 1H), 1.92 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H), 1.72 – 1.55 (m, 2H).
26	465.2325	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.50 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.88 – 7.74 (m, 2H), 7.69 – 7.55 (m, 2H), 6.85 – 6.74 (m, 2H), 6.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.33 – 4.17 (m, 2H), 3.55 – 3.42 (m, 2H), 3.41 – 3.34 (m, 2H), 3.02 (dd, $J = 13.0, 3.0$ Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.44 (ddq, $J = 11.6, 7.6, 3.9$ Hz, 1H), 1.98 – 1.86 (m, 2H), 1.64 (qd, $J = 13.2, 4.1$ Hz, 2H).
27	452.1921	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.29 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.0, 6.8$ Hz, 1H), 7.53 – 7.38 (m, 2H), 7.26 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.67 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.66 – 3.41 (m, 3H), 3.23 – 3.06 (m, 2H), 2.32 – 2.13 (m, 1H), 1.98 – 1.88 (m, 1H).
28	456.1758	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.44 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.0, 6.7$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 10.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 4.77 – 4.59 (m, 2H), 4.29 (td, $J = 5.4, 3.8$ Hz, 4H), 3.61 – 3.43 (m, 2H), 3.39 – 3.30 (m, 1H), 3.16 (dq, $J = 15.4, 8.1$ Hz, 2H), 2.23 (dq, $J = 12.4, 6.9$ Hz, 1H), 2.00 – 1.85 (m, 1H).
29	469.2074	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.49 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.1, 6.7$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 10.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.71 – 6.61 (m, 2H), 4.79 – 4.63 (m, 2H), 4.35 – 4.28 (m, 2H), 3.58–3.50 (m, 2H), 3.41 – 3.34 (m, 1H), 3.32 – 3.25 (m, 2H), 3.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.24 (tt, $J = 12.5, 5.8$ Hz, 1H), 1.94 (dq, $J = 13.1, 8.4$ Hz, 1H).
30	434.2015	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.65 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 1.6, 0.8$ Hz, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 2H), 7.65 – 7.55 (m, 3H), 7.35 (dd, $J = 8.8, 1.7$ Hz, 1H), 4.84 – 4.68 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.57 (tt, $J = 8.8, 4.6$ Hz, 2H), 3.43 – 3.33 (m, 1H), 3.21 – 3.15 (m, 2H), 2.27 (dq, $J = 12.4, 6.7$ Hz, 1H), 2.04 – 1.90 (m, 1H).
31	448.2171	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.63 (q, $J = 1.7$ Hz, 1H), 9.00 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.77 – 7.68 (m, 2H), 7.68 – 7.50 (m, 3H), 7.35 (dd, $J = 8.8, 1.7$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.96 – 3.66 (m, 2H), 3.37 – 3.34 (m, 2H), 3.17–3.20 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.38–2.30 (m, 1H), 2.07–1.96 (m, 1H).
32	451.2168	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.54 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.83

[0282]		- 7.76 (m, 2H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 6.84 – 6.74 (m, 2H), 6.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.79 – 4.64 (m, 2H), 4.28 – 4.21 (m, 2H), 3.55 (dq, J = 12.0, 4.8 Hz, 2H), 3.42 – 3.30 (m, 3H), 3.26 – 3.11 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.25 (dtd, J = 11.9, 7.3, 4.6 Hz, 1H), 1.94 (dq, J = 13.0, 8.4 Hz, 1H).
	33	465.2325 ¹ H NMR (400 MHz, ¹ 甲醇 -d ₄) δ 9.48 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.87 – 7.73 (m, 2H), 7.66 – 7.54 (m, 2H), 6.83 – 6.75 (m, 2H), 6.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.71 (brs, 2H), 4.33 – 4.19 (m, 2H), 3.84-3.77 (m, 2H), 3.36-3.30 (m, 3H), 3.25-3.10 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.39-2.25 (m, 1H), 2.21 – 1.89 (m, 1H).

[0283] 实施例3

[0284] LSD1活性

[0285] 在大肠杆菌 (*E. coli*) 细胞中表达的人重组LSD1蛋白购自Active Motif (Carlsbad, CA)。生物素标记的组蛋白H3K4Me肽(具有Lys4单甲基化的残基1-21)底物购自Anaspec (Fremont, CA)。使用来自Perkin Elmer Life Sciences (Waltham, MA) 的AlphaLISA 技术评估酶活性。将在测定缓冲液(50mM Tris, pH 9.0, 50mM NaCl与0.01% Tween20和1mM DTT, 在测定前即刻加入)中的2.5μL化合物溶液和5μL LSD1溶液加入白色小体积384孔微量滴定板中。将该混合物溶液于室温在温和振摇下孵育15分钟。通过加入2.5μL在测定缓冲液中的生物素-H3K4Me肽底物溶液来引发脱甲基反应。LSD1、生物素-H3K4Me肽底物和DMSO的终浓度分别为4nM、80nM和1%。使反应于室温在温和振摇下在黑暗中进行60分钟, 然后将5μL来自制造商的检测缓冲液中的抗-H3K4AlphaLISA受体珠加入反应混合物中, 然后孵育60分钟。将10μL在检测缓冲液中的链霉抗生物素标记的AlphaLISA供体珠添加到混合物中, 然后孵育30分钟。最终受体和供体珠的浓度均为10μg/mL。在来自BMG Labtech (Ortenberg, Germany) 的BMG CLARIOstar多模式读板器上对板读数, 其中激发波长为680nm, 发射波长为615nm。通过使用Prism 7 (La Jolla, CA)、用非线性回归将荧光强度与抑制剂浓度关系拟合为S形剂量响应曲线(可变斜率), 得到抑制剂的IC₅₀值。

[0286] 在表4中提供了本公开的代表性化合物的LSD1抑制活性。

[0287] 表4

[0288]	化合物 编号	LSD1 IC ₅₀ (nM)
	1	40.1

[0289]

2	237
3	219.8
4	371.8
5	928.2
6	66.26
7	68.03
8	16.22
9	>1000
10	53.07
11	116.5
12	97.64
13	114.6
14	15.7
15	27.75
16	27.96
17	12.08
18	12.02
19	11.77
20	13.73
21	17.27
22	16.24
23	12.96
24	10.99
25	8.01
26	14.70
27	53.34
28	9.57
29	47.03
30	39.76
31	87.25
32	5.67
33	29.46

[0290] 由于现在已经充分描述了本文的方法、化合物和组合物,因此,本领域技术人员可以理解,在不影响本文提供的方法、化合物和组合物或其任意实施方案的范围的情况下,它们可以在宽的等同范围的条件、制剂和其它参数范围内实施。

[0291] 本文引用的所有专利、专利申请和出版物均通过引用整体合并入本文。