(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117460513 A
(43)申请公布日 2024.01.26

(21)申请号 202280034525.X

(22)申请日 2022.05.09

(66)本国优先权数据
PCT/CN2021/093036 2021.05.11 CN
PCT/CN2021/100523 2021.06.17 CN
PCT/CN2022/086004 2022.04.11 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.11.10

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2022/091679 2022.05.09

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/237720 EN 2022.11.17

(71)申请人 詹森药业有限公司
地址 比利时贝尔瑟

(72)发明人 N·达斯卡拉基斯 C·D·古特克
权珉彻 L·A·费兰特
K·E·帕克曼 E·C·皮奇
U·费里帕尔
T·A·J·韦尔胡尔斯特
B·博加尔 孙宇 蔡伟 戴学东
O·A·G·凯罗勒 J·W·J·图灵
刘颖涛 刘连柱 徐彦平 付利强
厉铭 方李超 邓向君
A·T·F·吴 N·F·J·达尔维尔
V·潘德

(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 初明明 彭昶

(51)Int.Cl.
A61K 31/53(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)

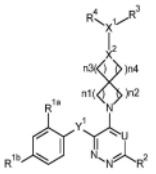
权利要求书5页 说明书172页
序列表3页 附图10页

(54)发明名称

组合疗法

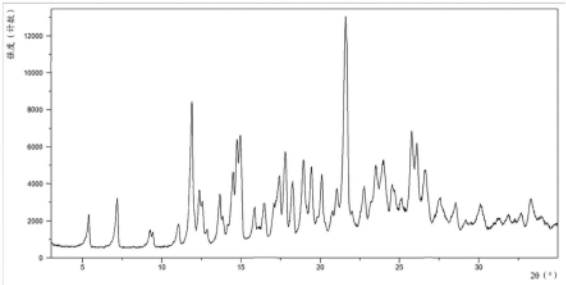
(57)摘要

本发明公开了组合,所述组合包含治疗有效量的式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物;和治疗有效量的BCL-2抑制剂;以及任选地,治疗有效量的至少一种其他抗肿瘤剂。还公开了用于使用此类组合治疗已经被诊断患有造血功能障碍的受试者的方法。化合物由以下式(I)表示:



(I)

其中R^{1a}、R^{1b}、R^2、R^3、R^4、U、Y^1、X^1、X^2、n1、n2、n3和n4如本文所定义。



CN 117460513 A

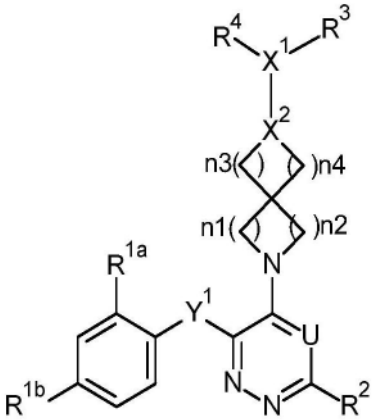
1.一种组合,包含:

●治疗有效量的式(I)的多发性内分泌癌蛋白-混合谱系白血病1(MLL)抑制剂、或其互变异构体或立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物;

●治疗有效量的B细胞淋巴瘤2(BCL-2)抑制剂;和

●任选地,治疗有效量的至少一种其他抗肿瘤剂;

其中所述式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂具有以下结构:

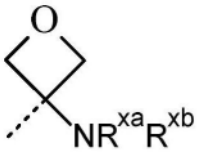


(I)

,

其中

R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$;Het;或



;

Het表示含有一个、两个或三个氮原子和任选地羰基部分的5元或6元单环芳族环;其中所述5元或6元单环芳族环任选地被选自由C_{3-6}环烷基和C_{1-4}烷基组成的组的一个或两个取代基取代;

R^{xa}和R^{xb}各自独立地选自由以下项组成的组:氢、C_{1-4}烷基和C_{3-6}环烷基;

R^{1b}表示F或Cl;

Y^1表示-$CR^{5a}R^{5b}$-、-O-或-NR^{5c}-;

R^2选自由以下项组成的组:氢、卤代基、C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基和-$NR^{7a}R^{7b}$;

U表示N或CH;

n1、n2、n3和n4各自独立地选自1和2;

X^1表示CH,并且X^2表示N;

R^4表示异丙基;

R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{7a}和R^{7b}各自独立地选自由以下项组成的组:氢、C_{1-4}烷基和C_{3-6}环烷基;

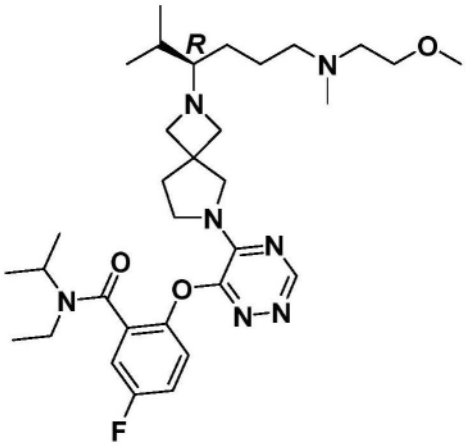
R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$、-C_{1-6}烷基-C(=O)-$NR^{9a}R^{9b}$、-C_{1-6}烷基-OH、或-C_{1-6}烷基-NR^{11}-C(=O)-O-C_{1-4}烷基-O-C(=O)-C_{1-4}烷基;其中R^3定义中的每个C_{1-4}烷基或C_{1-6}烷基部分彼此独立地可被一个、两个或三个取代基取代,所述一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:氰基、卤代基、-OH和-O-C_{1-4}烷基;

R^{8a}和R^{8b}各自独立地选自由以下项组成的组:氢;C_{1-6}烷基;-C(=O)-C_{1-4}烷基;-C(=O)-O-C_{1-4}烷基;-C(=O)-$NR^{12a}R^{12b}$;以及被一个、两个或三个取代基取代的C_{1-6}烷基,所述一个、

两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:-OH、氰基、卤代基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基;并且

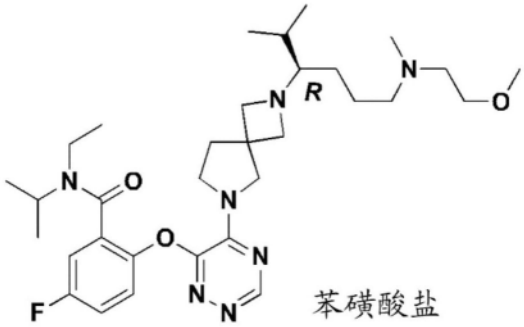
R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{10c}、R^{11}、R^{12a}和R^{12b}各自独立地选自由以下项组成的组:氢和C_{1-6}烷基。

2.根据权利要求1所述的组合,其中所述式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂是化合物A:



或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

3.根据权利要求1所述的组合,其中所述式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂是化合物A4-a:



或其溶剂化物。

4.根据权利要求1-3中任一项所述的组合,其中所述BCL-2抑制剂选自奥巴托克、HA14-1、纳维托克、ABT-737、TW-37、AT101、沙布托克、藤黄酸、维奈托克、以及它们药学上可接受的盐或溶剂化物。

5.根据权利要求4所述的组合,其中所述BCL-2抑制剂是维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

6.根据权利要求1-5中任一项所述的组合,其中所述至少一种其他抗肿瘤剂是低甲基化剂、DNA嵌入剂、嘧啶类似物、嘌呤类似物、激酶抑制剂、CD20抑制剂、异柠檬酸脱氢酶抑制剂、免疫调节抗肿瘤剂或二氢乳清酸脱氢酶抑制剂。

7.根据权利要求6所述的组合,其中所述至少一种其他抗肿瘤剂是低甲基化剂。

8.根据权利要求7所述的组合,其中所述低甲基化剂是阿扎胞苷或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

9.根据权利要求1所述的组合,其中所述多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂是化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物,所述BCL-2抑制剂是维奈托克或其药学上可接受的盐或

溶剂化物,并且所述至少一种其他抗肿瘤剂是低甲基化剂。

10.根据权利要求9所述的组合,其中所述低甲基化剂是阿扎胞苷或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

11.一种药物组合物,包含根据权利要求1至10中任一项所述的组合以及药学上可接受的载体。

12.根据权利要求1至10中任一项所述的组合或根据权利要求11所述的药物组合物,其用作药物。

13.根据权利要求1至10中任一项所述的组合或根据权利要求11所述的药物组合物,其在造血功能障碍的预防或治疗中,特别是在造血功能障碍的治疗中使用。

14.根据权利要求13所述用于用途的组合或药物组合物,其中所述造血功能障碍是核磷蛋白1(NPM1)突变的白血病或MLL重排的白血病。

15.根据权利要求13所述用于用途的组合或药物组合物,其中所述造血功能障碍是急性髓样白血病(AML)或急性淋巴母细胞白血病(ALL)。

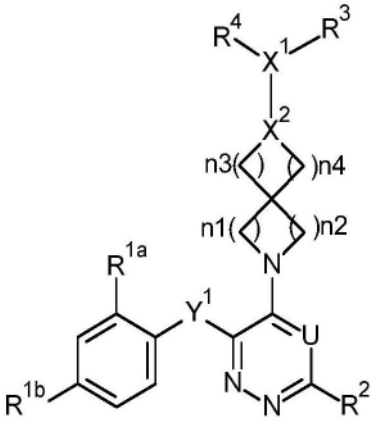
16.一种用于治疗已经被诊断患有造血功能障碍的受试者的方法,包括向所述受试者施用:

●治疗有效量的式(I)的多发性内分泌癌蛋白-混合谱系白血病1(MLL)抑制剂、或其互变异构体或立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物;

●治疗有效量的BCL-2抑制剂;和

●任选地治疗有效量的至少一种其他抗肿瘤剂;

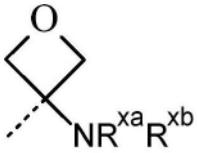
其中所述式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂具有以下结构:



(I)

,

其中

R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$;Het;或 

;

Het表示含有一个、两个或三个氮原子和任选地羰基部分的5元或6元单环芳族环;其中所述5元或6元单环芳族环任选地被选自由C_{3-6}环烷基和C_{1-4}烷基组成的组的一个或两个取代基取代;

R^{xa}和R^{xb}各自独立地选自由以下项组成的组:氢、C_{1-4}烷基和C_{3-6}环烷基;

R^{1b}表示F或Cl;

Y^1表示-$CR^{5a}R^{5b}$-、-O-或-NR^{5c}-；

R^2选自由以下项组成的组：氢、卤代基、C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基和-$NR^{7a}R^{7b}$；

U表示N或CH；

n1、n2、n3和n4各自独立地选自1和2；

X^1表示CH，并且X^2表示N；

R^4表示异丙基；

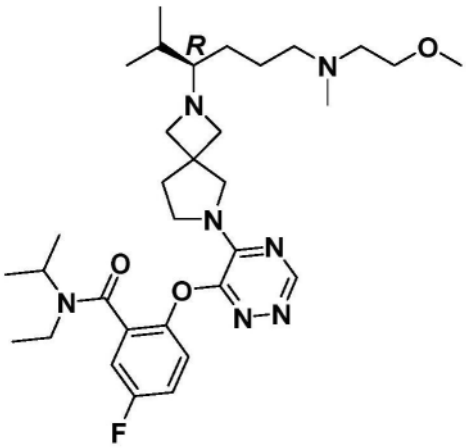
R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{7a}和R^{7b}各自独立地选自由以下项组成的组：氢、C_{1-4}烷基和C_{3-6}环烷基；

R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$、-C_{1-6}烷基-C(=O)-$NR^{9a}R^{9b}$、-C_{1-6}烷基-OH、或-C_{1-6}烷基-NR^{11}-C(=O)-O-C_{1-4}烷基-O-C(=O)-C_{1-4}烷基；其中R^3定义中的每个C_{1-4}烷基或C_{1-6}烷基部分彼此独立地可被一个、两个或三个取代基取代，所述一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组：氰基、卤代基、-OH和-O-C_{1-4}烷基；

R^{8a}和R^{8b}各自独立地选自由以下项组成的组：氢；C_{1-6}烷基；-C(=O)-C_{1-4}烷基；-C(=O)-O-C_{1-4}烷基；-C(=O)-$NR^{12a}R^{12b}$；以及被一个、两个或三个取代基取代的C_{1-6}烷基，所述一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组：-OH、氰基、卤代基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基；并且

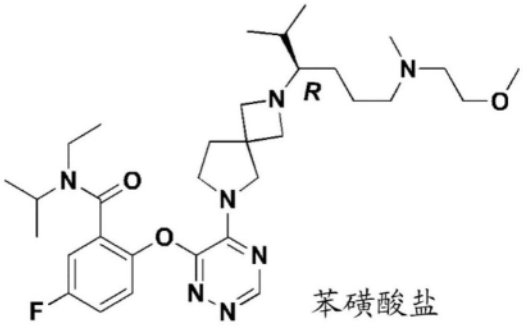
R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{10c}、R^{11}、R^{12a}和R^{12b}各自独立地选自由以下项组成的组：氢和C_{1-6}烷基。

17.根据权利要求16所述的方法，其中所述式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂是化合物A：



或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

18.根据权利要求11所述的方法，其中所述式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂是化合物A4-a：



或其溶剂化物。

19.根据权利要求16-18中任一项所述的方法,其中所述BCL-2抑制剂选自维奈托克、奥巴托克、HA14-1、纳维托克、ABT-737、TW-37、AT101、沙布托克、藤黄酸、以及它们药学上可接受的盐或溶剂化物。

20.根据权利要求19所述的方法,其中所述BCL-2抑制剂是维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

21.根据权利要求16-20中任一项所述的方法,其中所述至少一种其他抗肿瘤剂是低甲基化剂、DNA嵌入剂、嘧啶类似物、嘌呤类似物、激酶抑制剂、CD20抑制剂、异柠檬酸脱氢酶抑制剂、免疫调节抗肿瘤剂或二氢乳清酸脱氢酶抑制剂。

22.根据权利要求21所述的方法,其中所述至少一种其他抗肿瘤剂是低甲基化剂。

23.根据权利要求22所述的方法,其中所述低甲基化剂是阿扎胞苷或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

24.根据权利要求16-23中任一项所述的方法,其中所述造血功能障碍是核磷蛋白1(NPM1)突变的白血病或MLL重排的白血病。

25.根据权利要求16-23中任一项所述的方法,其中所述造血功能障碍是急性髓样白血病(AML)或急性淋巴母细胞白血病(ALL)。

组合疗法

技术领域

[0001] 本发明涉及新的组合,该组合包含治疗有效量的式(I)的多发性内分泌癌蛋白(menin)混合谱系白血病1(多发性内分泌癌蛋白-MLL)抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物;和治疗有效量的B细胞淋巴瘤2(BCL-2)抑制剂;以及任选地,治疗有效量的至少一种其他抗肿瘤剂;并且还涉及用于治疗已经被诊断患有造血功能障碍(hematopoietic disorder)的受试者的方法。

背景技术

[0002] 在2020年由GLOBOCAN记录的一千万癌症死亡中,7.1%归因于造血功能障碍。因此,迫切需要用于造血功能障碍的新治疗形式,该造血功能障碍包括急性髓样白血病(AML)、骨髓增生异常综合征(MDS)和急性淋巴母细胞白血病(ALL),如下文进一步详述。

[0003] AML是一种常见的血液恶性肿瘤,其发病率从年轻人的3:100,000上升到老年人的大于20:100,000。对于年龄<60岁的患者,总存活率(OS)为40%至50%,但对于年龄>60岁的患者仅为5%。大多数新诊断的AML患者年龄为60岁以上。在该患者群体中,由于年龄和共病导致的治疗相关死亡率增加,标准诱导化学疗法通常不是选择。不适合组合化学疗法的AML患者的护理标准是用低甲基化剂(阿扎胞苷或地西他滨)或低剂量阿糖胞苷治疗。尽管有这些前线治疗,中值OS也仅为约10个月。在所有类型的AML中,尽管有最初的治疗反应,但疾病复发仍是常见的,并且是死亡的最常见原因。标准化学疗法和同种异体干细胞移植(当使用时)通常不能根除所有肿瘤增殖细胞并选择化学疗法抗性白血病增殖亚克隆。对补救疗法难治的患者被姑息性治疗,因为目前的治疗选择非常有限。这些患者具有2个月的中值存活期。此外,具有新诊断的中度或更高风险MDS的患者和在标准护理后复发的那些具有不良预后和进展成AML的高风险。因此,迫切需要用于复发性/难治性(R/R)AML和MDS患者、基于年龄和共病不适合诱导化学疗法的新诊断的AML患者、以及新诊断的中/高/非常高风险MDS患者的新治疗形式。

[0004] ALL是通过受损的分化、增殖、以及淋巴祖细胞在骨髓和/或髓外位点的累积而传播的血液恶性肿瘤。ALL代表所有白血病病例的12%,并且是最常见的儿童急性白血病,全世界发病率预计为每100,000人中1人至4.75人。ALL代表成人白血病的约20%。尽管目前疗法的完全缓解(CR)率高(80%至90%),但大多数患有ALL的成人患者复发。成人和老年患者的5年总存活率为大约30%至40%。因此,迫切需要用于复发性/难治性ALL的新治疗形式,特别是在成人且尤其是老年患者中。

发明内容

[0005] 本发明的实施方案涉及以下项的新组合:式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物;和BCL-2抑制剂;以及任选地至少一种其他抗肿瘤剂。

[0006] 本发明的实施方案涉及此类组合用于治疗已被诊断患有造血功能障碍(包括但不

限于血液癌症)的受试者的用途,该治疗使用本文所述的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂与BCL-2抑制剂、以及任选地至少一种其他抗肿瘤剂的组合。

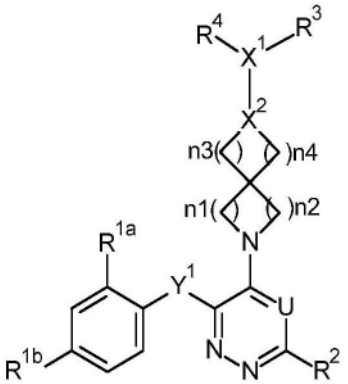
[0007] 本发明的实施方案涉及用于使用此类组合治疗已被诊断患有造血功能障碍的受试者的新方法。新方法的实施方案包括向受试者施用治疗有效量的如本文所述的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂;和治疗有效量的BCL-2抑制剂;以及任选地治疗有效量的至少一种其他抗肿瘤剂;其中该多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0008] 本发明的实施方案涉及用于使用此类组合治疗已被诊断患有造血功能障碍的受试者的新方法。新方法的实施方案包括向受试者施用治疗有效量的如本文所述的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂;和治疗有效量的BCL-2抑制剂以及治疗有效量的至少一种其他抗肿瘤剂;其中该多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0009] 在一些实施方案中,本发明涉及用于治疗已被诊断患有造血功能障碍的受试者的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物;和治疗有效量的维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物;和治疗有效量的阿扎胞苷或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

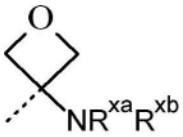
[0010] 在一些实施方案中,本发明涉及用于治疗已被诊断患有造血功能障碍的受试者的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物;治疗有效量的维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物;和治疗有效量的阿扎胞苷或其药学上可接受的盐或溶剂化物;其中该维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物在施用多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂之前、同时或之后施用于受试者;并且其中该阿扎胞苷或其药学上可接受的盐或溶剂化物在施用多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂之前、同时或之后施用于受试者。

[0011] 在实施方案中,式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂是:

[0012] 

(I),

[0013] 以及其互变异构体和立体异构形式,其中

[0014] R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$;Het;或 

;

[0015] Het表示含有一个、两个或三个氮原子和任选地羰基部分的5元或6元单环芳族环;

[0016] 其中所述5元或6元单环芳族环任选地被选自由C_{3-6}环烷基和C_{1-4}烷基组成的组的

一个或两个取代基取代；

[0017] R^{xa}和R^{xb}各自独立地选自由以下项组成的组：氢、C_{1-4}烷基和C_{3-6}环烷基；

[0018] R^{1b}表示F或Cl；

[0019] Y^1表示-$CR^{5a}R^{5b}$-、-O-或-NR^{5c}-；

[0020] R^2选自由以下项组成的组：氢、卤代基、C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基和-$NR^{7a}R^{7b}$；

[0021] U表示N或CH；

[0022] n1、n2、n3和n4各自独立地选自1和2；

[0023] X^1表示CH，并且X^2表示N；

[0024] R^4表示异丙基；

[0025] R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{7a}和R^{7b}各自独立地选自由以下项组成的组：氢、C_{1-4}烷基和C_{3-6}环烷基；

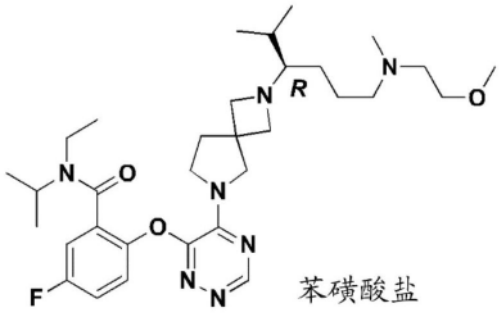
[0026] R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$、-C_{1-6}烷基-C(=O)-$NR^{9a}R^{9b}$、-C_{1-6}烷基-OH、或-C_{1-6}烷基-NR^{11}-C(=O)-O-C_{1-4}烷基-O-C(=O)-C_{1-4}烷基；其中R^3定义中的每个C_{1-4}烷基或C_{1-6}烷基部分彼此独立地可被一个、两个或三个取代基取代，所述一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组：氰基、卤代基、-OH和-O-C_{1-4}烷基；

[0027] R^{8a}和R^{8b}各自独立地选自由以下项组成的组：氢；C_{1-6}烷基；-C(=O)-C_{1-4}烷基；-C(=O)-O-C_{1-4}烷基；-C(=O)-$NR^{12a}R^{12b}$；以及被一个、两个或三个取代基取代的C_{1-6}烷基，所述一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组：-OH、氰基、卤代基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基；并且

[0028] R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{10c}、R^{11}、R^{12a}和R^{12b}各自独立地选自由以下项组成的组：氢和C_{1-6}烷基；

[0029] 以及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0030] 在特定的实施方案中，式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂是(R)-N-乙基-5-氟-N-异丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)苯甲酰胺苯磺酸盐(besylate salt/benzenesulfonate salt)：

[0031] 

，

[0032] 以及其溶剂化物。

[0033] 技术人员将理解，'以及其溶剂化物'是指(R)-N-乙基-5-氟-N-异丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)苯甲酰胺的苯磺酸盐。

[0034] 在特定的实施方案中，式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂是(R)-N-乙基-5-氟-N-异丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮杂

螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)苯甲酰胺苯磺酸盐或其水合物。

[0035] 在特定的实施方案中,式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂是(R)-N-乙基-5-氟-N-异丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)苯甲酰胺双苯磺酸盐或其溶剂化物。

[0036] 在特定的实施方案中,式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂是(R)-N-乙基-5-氟-N-异丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)苯甲酰胺双苯磺酸盐或其水合物。

[0037] 特别地,本发明涉及(R)-N-乙基-5-氟-N-异丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)苯甲酰胺双苯磺酸盐0.5-2.0当量水合物。

[0038] 特别地,本发明涉及(R)-N-乙基-5-氟-N-异丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)苯甲酰胺双苯磺酸盐2.0当量水合物。

[0039] 在特定的实施方案中,式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂是(R)-N-乙基-5-氟-N-异丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)苯甲酰胺双苯磺酸盐水合物的晶型A。

[0040] 在特定的实施方案中,式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂是(R)-N-乙基-5-氟-N-异丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)苯甲酰胺双苯磺酸盐0.5-2.0当量水合物的晶型A。

[0041] 更特别地,本发明涉及(R)-N-乙基-5-氟-N-异丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)苯甲酰胺双苯磺酸盐2.0当量水合物的晶型A。

[0042] 由以下具体实施方式和通过实施本发明,本发明的附加实施方案、特征和优点将显而易见。

附图说明

[0043] 图1是化合物A4的X射线粉末衍射(XRPD)图:(R)-N-乙基-5-氟-N-异丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)苯甲酰胺双苯磺酸盐水合物的晶型A。

[0044] 图2描绘了对照组和用包含不同量的化合物A3的方案治疗的治疗组的肿瘤体积作为时间函数的比较。

[0045] 图3描绘了对照组和用包含不同量的化合物A3的方案治疗的治疗组的肿瘤存活百分比作为时间函数(例如,Kaplan-Meier存活曲线)的比较。

[0046] 图4A描绘了在用媒介物、用维奈托克、阿扎胞苷或化合物A1的单一疗法、用维奈托克和阿扎胞苷或化合物A1和维奈托克的双重组合、或者用化合物A1、维奈托克和阿扎胞苷的三重组合治疗后携带已建立的OCI-AML3肿瘤的小鼠的存活百分比作为时间函数的比较。

[0047] 图4B描绘了在用媒介物、用维奈托克、阿扎胞苷或化合物A1的单一疗法、用维奈托克和阿扎胞苷或化合物A1和维奈托克的双重组合、或者用化合物A1、维奈托克和阿扎胞苷

的三重组合治疗后携带已建立的MOLM-13肿瘤的小鼠的存活百分比作为时间函数的比较。

[0048] 图5A是maxR的等值线图,其示出了化合物A3与维奈托克组合对MOLM-13细胞体外增殖的效应。

[0049] 图5B是maxR的等值线图,其示出了化合物A3与阿扎胞苷和维奈托克组合对MOLM-13细胞体外增殖的效应。

[0050] 图6A是maxR的等值线图,其示出了化合物A4与地西他滨组合对MOLM-13细胞体外增殖的效应。

[0051] 图6B是maxR的等值线图,其示出了化合物A4与地西他滨和维奈托克组合对MOLM-13细胞体外增殖的效应。

[0052] 图7A是maxR的等值线图,其示出了化合物A4与地西他滨组合对OCI-AML3细胞体外增殖的效应。

[0053] 图7B是maxR的等值线图,其示出了化合物A4与地西他滨和维奈托克组合对OCI-AML3细胞体外增殖的效应。

具体实施方式

[0054] 如本文所用,术语‘卤代基’或‘卤素’表示氟、氯、溴和碘。

[0055] 如本文所用,前缀‘C_{x-y}’(其中x和y为整数)是指给定基团中的碳原子数。因此,C_{1-6}烷基基团含有1至6个碳原子,依此类推。

[0056] 如本文用作基团或基团的一部分的术语‘C_{1-4}烷基’表示具有1个至4个碳原子的直链或支链饱和烃基,诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基等。

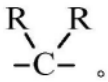
[0057] 类似地,如本文用作基团或基团的一部分的术语‘C_{1-6}烷基’表示具有1个至6个碳原子的直链或支链完全饱和烃基,诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基等。

[0058] 如本文用作基团或基团的一部分的术语‘C_{3-6}环烷基’定义为具有3个至6个碳原子的饱和环状烃基,诸如环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0059] 技术人员清楚的是,$S(=O)_2$或SO_2表示磺酰基部分。

[0060] 技术人员清楚的是,CO或C(=O)表示羰基部分。

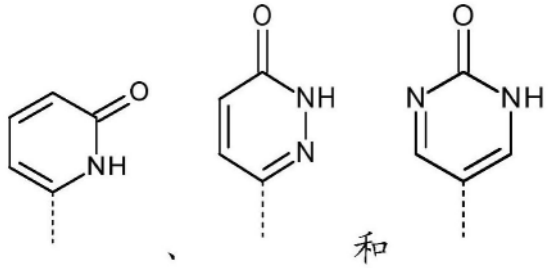
[0061] 本领域技术人员将清楚的是基团诸如-CRR-表示

[0062]  。这种基团的示例为$-CR^{5a}R^{5b}-$。

[0063] 本领域技术人员将清楚的是,基团诸如-NR-表示 。这种基团的示例为$-NR^{5c}-$。

[0064] ‘含有一个、两个或三个氮原子和任选地羰基部分的单环5元或6元芳族环’的非限制性示例包括但不限于吡唑基、咪唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基或1,2-二氢-2-氧代-4-吡啶基。

[0065] 本领域技术人员将理解,含有一个、两个或三个氮原子和羰基部分的5元或6元单环芳族环包括但不限于

[0066] 

[0067] 当任何变量在任何成分中出现一次以上时,每个定义是独立的。

[0068] 当任何变量在任何式(例如,式(I))中出现一次以上时,每个定义是独立的。

[0069] 通常,除非另外指明或从上下文中清楚地看出,每当术语‘取代的’用于本发明中时,意指在使用‘取代的’的表达中指出的原子或基团上的一个或多个氢,特别是1个至4个氢,更特别是1个至3个氢,优选地1个或2个氢,更优选地1个氢被来自所示基团的选择替代,前提条件是不超过正常化合价,并且该取代产生化学稳定的化合物,即足够稳固以经受住从反应混合物分离至有用纯度(在反应之后分离,例如通过硅胶色谱法纯化)的化合物。在特定的实施方案中,当取代基的数目未明确指定时,取代基的数目为1。

[0070] 取代基和/或变量的组合只有在这样的组合产生化学稳定的化合物时才是允许的。‘稳定的化合物’在本上下文中意指足够稳固以经受住从反应混合物分离至有用纯度(在反应之后分离,例如通过硅胶色谱法纯化)的化合物。

[0071] 技术人员将理解,术语‘任选地被取代的’意指在使用‘任选地被取代的’的表达中所指示的原子或基团可以是或可以不是取代的(这分别意指取代的或未取代的)。

[0072] 当在部分上存在两个或更多个取代基时,在可能的情况下并且除非另外指明或从上下文中清楚地看出,它们可替代相同原子上的氢,或者它们可替代该部分中不同原子上的氢原子。

[0073] 在本发明的上下文中,如果没有另外指明,‘饱和的’意指‘完全饱和的’。

[0074] 除非另外指明或从上下文中清楚地看出,芳族环基团可通过任何可用的环碳原子(C-连接的)或氮原子(N-连接的)连接到式(I)的分子的其余部分。

[0075] 除非另外指明或从上下文中清楚地看出,根据实施方案,芳族环基团在可能的情况下可任选地在碳原子和/或氮原子上被取代。

[0076] 如本文所用,术语“包含”涵盖术语“由……组成”和“基本上由……组成”。本文所述的使用术语“包含”的所有实施方案也适用于其中术语“包含”限于“由……组成”的本发明实施方案。同样地,本文所述的使用术语“包含”的所有实施方案也适用于其中术语“包含”限于“基本上由……组成”的本发明实施方案。

[0077] 如本文所用,术语“受试者”是指动物,优选哺乳动物(例如,猫、狗、灵长类动物或人类),更优选是或曾经是治疗、观察或实验对象的人类。

[0078] 如本文所用的术语“治疗有效量”意指在组织系统、动物或人体中引起研究人员、兽医、医生或其他临床医师正在寻求的生物或药物反应(包括缓解或逆转所治疗的疾病或障碍的症状)的活性化合物或药剂的量。

[0079] 术语“组合物”旨在涵盖包含指定量的指定成分的产品,以及通过组合指定量的指定成分而直接或间接得到的任何产品。

[0080] 如本文所用,术语“治疗”(“treatment”和“treating”)旨在指其中可存在障碍进

展的减慢、中断、阻止或停止、或者其一种或多种症状的改善的所有过程,但不一定是指所有症状的完全消除。

[0081] 如本文所用,具有仅显示为实线的键而不显示为实心楔形或散列楔形键或者以其他方式指示为在一个或多个原子周围具有特定构型(例如,R、S)的任何化学式设想了每种可能的立体异构体,或者两种或更多种立体异构体的混合物。

[0082] 在上文和下文中,术语“式(I)的化合物”意在包括其互变异构体和其立体异构形式。

[0083] 在上文和下文中,术语“式(Z)的化合物”意在包括其互变异构体和其立体异构形式。

[0084] 术语“立体异构体”、“立体异构形式”或“立体化学异构形式”在上文或下文中可互换使用。

[0085] 本发明包括本发明化合物的所有立体异构体作为纯立体异构体或作为两种或更多种立体异构体的混合物。

[0086] 对映体是互为不可重叠镜像的立体异构体。一对对映体的1:1混合物是外消旋体或外消旋混合物。

[0087] 阻转异构体(或阻转异构体(atropoisomers))是具有特定空间构型的立体异构体,由于大的空间位阻,其产生围绕单键的受限旋转。式(I)的化合物的所有阻转异构形式旨在包括在本发明的范围内。

[0088] 非对映体(或非对映异构体)是不为对映体的立体异构体,即它们不与镜像相关。如果化合物含有双键,则取代基可以是E或Z构型。

[0089] 二价环状饱和或部分饱和基团上的取代基可具有顺式或反式构型;例如,如果化合物含有二取代的环烷基基团,则取代基可为顺式或反式构型。

[0090] 因此,只要化学上可能,本发明包括对映体、阻转异构体、非对映体、外消旋体、E异构体、Z异构体、顺式异构体、反式异构体以及它们的混合物。

[0091] 所有那些术语,即对映体、阻转异构体、非对映体、外消旋体、E异构体、Z异构体、顺式异构体、反式异构体以及它们的混合物的含义是技术人员已知的。

[0092] 根据Cahn-Ingold-Prelog系统指定绝对构型。不对称原子处的构型由R或S指定。绝对构型未知的拆分的立体异构体可根据其旋转平面偏振光的方向由(+)或(-)指定。例如,绝对构型未知的拆分的对映体可根据其旋转平面偏振光的方向由(+)或(-)指定。

[0093] 当鉴定特定的立体异构体时,这意指所述立体异构体基本上不含其他异构体,即与小于50%,优选地小于20%,更优选地小于10%,甚至更优选地小于5%,特别地小于2%并且最优选地小于1%的其他立体异构体相关。因此,当式(I)的化合物例如指定为(R)时,这意味着化合物基本上不含(S)异构体;当式(I)的化合物例如指定为E时,这意味着化合物基本上不含Z异构体;当式(I)的化合物例如指定为顺式时,这意味着化合物基本上不含反式异构体。

[0094] 一些根据式(I)的化合物还可以其互变异构形式存在。虽然在上面式(I)中未明确指示,此类形式(只要它们可以存在)旨在被包括在本发明的范围内。由此可见,单一化合物可以立体异构体和互变异构体的形式存在。

[0095] 药学上可接受的盐包括酸加成盐和碱加成盐。此类盐可通过常规方法形成,例如

通过游离酸或游离碱形式与一个或多个当量的适当碱或酸,任选地在溶剂中或在盐不溶于其中的介质中反应,接着使用标准技术(例如,真空、通过冷冻干燥或通过过滤)去除所述溶剂或所述介质。盐还可通过使盐形式的本发明化合物的抗衡离子与另一种抗衡离子交换来制备,例如使用合适的离子交换树脂。

[0096] 如上文或下文提及的药学上可接受的盐是指包含式(I)的化合物和其溶剂化物能够形成的治疗活性的非毒性酸和非毒性碱盐形式。

[0097] 合适的酸包括例如无机酸,诸如氢卤酸(例如,盐酸或氢溴酸)、硫酸、硝酸、磷酸等酸;或有机酸,例如乙酸、丙酸、羟基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸(即乙二酸)、丙二酸、琥珀酸(即丁二酸)、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环拉酸、水杨酸、对氨基水杨酸、扑酸等酸。相反地,所述盐形式可通过用适当的碱处理而转化成游离碱形式。

[0098] 含有酸性质子的式(I)的化合物和其溶剂化物也可通过用适当的有机碱和无机碱处理而转化成其无毒的金属或胺盐形式。

[0099] 适当的碱盐形式包括例如铵盐、碱金属和碱土金属盐(例如,锂、钠、钾、铯、镁、钙盐等)、与有机碱的盐,该有机碱例如伯、仲和叔脂族和芳族胺,诸如甲胺、乙胺、丙胺、异丙胺、四种丁胺异构体、二甲胺、二乙胺、二乙醇胺、二丙胺、二异丙胺、二正丁胺、吡咯烷、哌啶、吗啉、三甲胺、三乙胺、三丙胺、奎宁环、吡啶、喹啉和异喹啉;苄星、N-甲基-D-葡糖胺、海巴明盐以及与氨基酸(诸如例如精氨酸、赖氨酸等)的盐。相反,盐形式可通过用酸处理而转化成游离酸形式。

[0100] 术语“前药”包括在口服或肠胃外施用(特别是口服施用)后在预定时间内(例如,在0.5小时与24小时之间的给药间隔内,或例如,在6小时与24小时之间的给药间隔内(即,每天一次至四次))以实验可检测的量在体内被代谢成(更具)活性形式的任何化合物。为了避免疑问,术语“肠胃外”施用包括除口服施用之外的所有施用形式,特别是静脉内(IV)、肌内(IM)和皮下(SC)注射。

[0101] 前药可通过修饰化合物上存在的官能团来制备,使得当将此类前药施用于哺乳动物受试者时,修饰在体内被裂解。这些修饰通常通过合成具有前药取代基的母体化合物来实现。通常,前药包括这样的化合物,其中羟基、氨基、巯基、羧基或羰基与可在体内裂解以分别再生游离的羟基、氨基、巯基、羧基或羰基的任何基团键合。

[0102] 前药的示例包括但不限于羟基官能团的酯和氨基甲酸酯、羧基官能团的酯基团、N-酰基衍生物和N-曼尼希碱。关于前药的一般信息可见于例如Bundegaard,H.“Design of Prodrugs”第1-92页,Elesevier,New York-Oxford(1985)。

[0103] 术语溶剂化物包括式(I)的化合物能够形成的溶剂加成形式及其盐。此类溶剂加成形式的示例为例如水合物、醇化物等。

[0104] 在下述方法中制备的本发明化合物可以对映体的混合物,特别是对映体的外消旋混合物的形式合成,所述混合物可按照本领域已知的拆分方法彼此分离。分离式(I)的化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物的对映体形式的方式涉及使用手性固定相的液相色谱法。所述纯立体化学异构体形式还可衍生自适当起始物质的对应纯立体化学异构体形式,前提条件是反应立体特异性地发生。优选地,如果需要特定的立体异构体,则所述化合物将通过立体特异性制备方法合成。这些方法将有利地采用光学纯的起始物质。

[0105] 如本文所用,术语“光学纯”意指产物含有至少80重量%的一种对映体和20重量%或更少的另一种对映体。优选地,产物含有至少90重量%的一种对映体和10重量%或更少的另一种对映体。在最优选的实施方案中,术语“光学纯”意指组合物含有至少99重量%的一种对映体和1%或更少的另一种对映体。

[0106] 本发明还涵盖同位素标记的化合物,其与本文所述的那些相同,但事实上一个或多个原子被原子质量或质量数不同于通常在自然界中发现的原子质量或质量数(或在自然界中发现的最丰富的原子质量或质量数)的原子替代。

[0107] 在本发明的范围内设想如本文指定的任何特定原子或元素的所有同位素和同位素混合物,无论是天然存在还是合成产生,无论是天然丰度还是同位素富集形式。可掺入本发明化合物中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素,诸如^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{32}P、^{33}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{122}I、^{123}I、^{125}I、^{131}I、^{75}Br、^{76}Br、^{77}Br和^{82}Br。优选地,同位素选自^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C和^{18}F的组。优选地,同位素选自^{2}H、^{3}H、^{11}C和^{18}F的组。更优选地,同位素为^{2}H、^{3}H或^{13}C。更优选地,同位素为^{2}H或^{13}C。更优选地,同位素为^{2}H。特别地,氘代化合物和富含^{13}C的化合物旨在包括在本发明的范围内。特别地,氘代化合物旨在包括在本发明的范围内。

[0108] 某些同位素标记的化合物(例如,用^{3}H和^{14}C标记的那些)可用于例如底物组织分布测定。氚化(^{3}H)和碳-14(^{14}C)同位素因其易于制备和可检测性而有用。此外,用较重的同位素诸如氘(即,^{2}H)进行置换可以提供由更大的代谢稳定性所带来的某些治疗优势(例如,体内半衰期延长或需要的剂量减少)并且因此在一些情况下可以是优选的。正电子发射同位素诸如^{15}O、^{13}N、^{11}C和^{18}F可用于正电子发射断层扫描(PET)研究。癌症中的PET成像可用于帮助定位和鉴定肿瘤、对疾病进行分期并确定合适的治疗。人癌细胞过表达许多受体或蛋白,它们是潜在的疾病特异性分子靶标。以高亲和力和特异性结合肿瘤细胞上的此类受体或蛋白质的放射性标记的示踪剂具有用于诊断成像和靶向放射性核素疗法的巨大潜力(Charron,Carlie L.等人,Tetrahedron Lett.2016,57(37),4119-4127)。另外,靶特异性PET放射性示踪剂可用作生物标志物以通过例如测量靶表达和治疗反应来检查和评估病理学(Austin R.等人,Cancer Letters(2016),doi:10.1016/j.canlet.2016.05.008)。

[0109] 含有本文所述的一种或多种化合物的固体口服剂型(诸如片剂或胶囊剂)可视情况一次以至少一种剂型施用。也可按持续释放制剂的方式施用化合物。

[0110] 其中可施用本文所述化合物的附加口服剂型包括酏剂、溶液剂、糖浆和混悬剂;每种剂型任选地含有调味剂和着色剂。

[0111] 另选地,本文所述的一种或多种化合物可通过吸入(气管内或鼻内)给予或以栓剂或阴道栓剂的形式施用,或者它们可以洗剂、溶液剂、霜剂、膏剂或扑粉剂的形式局部施用。例如,可将它们混入霜剂中,所述霜剂包含聚乙二醇或液态石蜡的水乳液、由其组成和/或基本上由其组成。它们也可以所述霜剂的介于约1重量%至约10重量%之间的浓度混入膏剂中,所述膏剂包含蜡或软石蜡基以及任何稳定剂和防腐剂(有可能需要)、由其组成和/或基本上由其组成。另选的施用方式包括通过使用皮肤贴剂或透皮贴剂来透皮施用。

[0112] 用于本发明方法的药物组合物(以及单独的化合物)也可胃肠外注射,例如海绵体内(intracavernosally)、静脉内、肌内、皮下、真皮内或鞘内注射。在这种情况下,该组合物还将包括合适的载体、合适的赋形剂和合适的稀释剂中的至少一种。

[0113] 对于非肠道施用,本发明的药物组合物最好以无菌水溶液形式使用,其可含有其他物质,例如足够的盐和单糖以制备与血液等渗的溶液。

[0114] 对于颊面或舌下施用,本发明的药物组合物可以片剂或锭剂形式施用,所述片剂或锭剂可以常规方式配制。

[0115] 进一步举例来说,含有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物和BCL-2抑制剂和任选地至少一种其他抗肿瘤剂作为活性成分的药物组合物可根据常规药物混配技术通过将这些化合物与药学上可接受的载体、药学上可接受的稀释剂和/或药学上可接受的赋形剂混合来制备。所述载体、赋形剂和稀释剂可采用各种各样的形式,这取决于所需施用途径(例如口服、非肠道施用等)。因此对于诸如混悬剂、糖浆、酏剂和溶液剂的液体口服制剂,合适的载体、赋形剂和稀释剂包括水、二元醇、油、醇类、调味剂、防腐剂、稳定剂、着色剂等;对于诸如散剂、胶囊剂和片剂的固体口服制剂,合适的载体、赋形剂和稀释剂包括淀粉、糖、稀释剂、造粒剂、润滑剂、粘结剂、崩解剂等。固体口服制剂也可任选地用诸如糖的物质包衣,或包肠溶衣,以便调节吸收和崩解的主要部位。对于非肠道施用,载体、赋形剂和稀释剂通常包括无菌水,并且可以添加其他成分以增加组合物的溶解度和可保存性。注射用混悬剂或溶液剂也可以利用含水载体与适当的添加剂(诸如增溶剂和防腐剂)一起制备。

[0116] 根据特定的实施方案,在平均(70kg)人的每日约1次至约(4次)的方案中,使用治疗有效量的(I)的化合物或或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及BCL-2抑制剂和任选地至少一种其他抗肿瘤剂的方法可包含约0.1mg至约3000mg或其中的任何特定量或范围,尤其是约1mg至约1000mg或其中的任何特定量或范围的剂量范围的活性成分;但是,对于本领域的技术人员显而易见的是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物和BCL-2抑制剂以及任选地至少一种其他抗肿瘤剂的治疗有效量将随着进行治疗的疾病、综合征、病症和障碍而变化。

[0117] 本发明的一个实施方案涉及使用用于口服施用的药物组合物的方法,该药物组合物包含约1mg至约500mg的量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。有利地,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物可以单一日剂量施用,或者总日剂量可以每日两次、三次和(4x)的分开剂量施用。

[0118] 待施用的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的最佳剂量可容易确定,并且将随所使用的具体化合物、施用模式、制剂强度以及造血功能障碍的进程而变化。此外,与待治疗的具体受试者相关的因素(包括受试者性别、年龄、体重、饮食和施用时间)将导致需要调整剂量以实现适当的治疗水平和所需的疗效。因此,上述剂量为一般情况的示例。当然,可能会存在其中较高或较低剂量范围是有益的个别情况,并且这类情况也在本发明的范围内。

[0119] 每当将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的使用施用于有需要的受试者时,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物可以上述组合物和剂量方案中的任一者施用,或者借助于本领域已确立的那些组合物和剂量方案施用。

[0120] 本发明的一个实施方案涉及使用用于静脉内或皮下施用的药物组合物的方法,该药物组合物包含约1mg至约500mg的量的BCL-2抑制剂。有利地,BCL-2抑制剂可以单一日剂量施用,或者总日剂量可以每天两次、三次和(4x)的分开剂量施用。

[0121] 待施用的BCL-2抑制剂的最佳剂量可容易确定,并且将随所使用的具体化合物、施

用模式、制剂强度以及疾病、综合征、病症或障碍的进程而变化。此外,与待治疗的具体受试者相关的因素(包括受试者性别、年龄、体重、饮食和施用时间)将导致需要调整剂量以实现适当的治疗水平和所需的疗效。因此,上述剂量为一般情况的示例。当然,可能会存在其中较高或较低剂量范围是有益的个别情况,并且这类情况也在本发明的范围内。

[0122] 每当将BCL-2抑制剂的使用施用于有需要的受试者时,BCL-2抑制剂可以上述组合物和剂量方案中的任一者施用,或者借助于本领域已确立的那些组合物和剂量方案施用。

[0123] 如本文所用,术语“多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂”是指在科学领域中在多发性内分泌癌蛋白与混合谱系白血病1(MLL1)(也称为组蛋白-赖氨酸N-甲基转移酶2A(KMT2A)蛋白之间的蛋白质-蛋白质相互作用的抑制剂(UniProt登录#Q03164),其抑制或降低多发性内分泌癌蛋白-MLL 1活性。本文所述的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂公开于PCT/CN2020/137266(其在2021年6月24日作为WO 2021/121327公开)中,该专利全文以引用的方式并入本文并且其还公开了对应的合成方案和分析表征。

[0124] 如本文所用,术语“BCL-2抑制剂”可指抑制或降低BCL-2活性的药剂。

[0125] 如本文所用,术语“抗肿瘤剂”是指治疗癌症的任何药剂。

[0126] 如本文所用,术语“低甲基化剂”是指抑制或减少DNA甲基化的药剂。

[0127] 如本文所用,术语“激酶抑制剂”是指抑制或降低至少一种激酶(例如,酪氨酸和/或丝氨酸激酶,诸如fms样受体酪氨酸激酶-3(FLT3)、布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)、阿贝尔森(Abelson)酪氨酸激酶1(ABL)、极光(Aurora)丝氨酸/酪氨酸激酶)的活性的药剂。

[0128] 如本文所用,术语“FLT-3抑制剂”是指基于其对fms样受体酪氨酸激酶3(FLT3)及其相关下游靶标的效力和特异性而分类为第一代和下一代抑制剂的酪氨酸激酶抑制剂(TKI)。

[0129] 如本文所用,术语“CD20抑制剂”是指降低CD20活性的任何药剂。

[0130] 如本文所用,术语“异柠檬酸脱氢酶(IDH)抑制剂”是指在三羧酸(TCA)循环中干扰异柠檬酸向α-酮戊二酸(α-KG)转化的任何药剂。

[0131] 如本文所用,术语“免疫调节抗肿瘤剂”是指增强抗肿瘤免疫细胞活性的任何药剂。

[0132] 如本文所用,术语“程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)抑制剂”是指抑制或降低PD-1活性的任何药剂。

[0133] 如本文所用,术语“二氢乳清酸脱氢酶(DHODH)抑制剂”是指抑制或降低二氢乳清酸脱氢酶活性的任何药剂。

[0134] 除非另外指明,否则如本文所用,术语“影响”或“受影响的”(当涉及疾病、障碍或医学病症时,是受多发性内分泌癌蛋白-MLL活性的抑制或改变影响的)包括所述造血功能障碍的一种或多种症状或临床表现的频率和/或严重程度的降低;并且/或者包括预防所述造血功能障碍的发展或者所述造血功能障碍的一种或多种症状或临床表现的发展。

[0135] 如本文所用,术语“造血功能障碍”是指与血液和血浆中细胞组分的产生相关的任何障碍,包括但不限于血液癌症。

[0136] 根据一个实施方案,本发明提供了如本文所述的组合。

[0137] 根据一个实施方案,本发明提供了用作药物的如本文所述的组合。

[0138] 根据一个实施方案,本发明提供了用于制备药物的如本文所述的组合。

[0139] 根据一个实施方案,本发明提供了用于制备用于治疗或预防本文提及的任何一种疾病状况的药物的如本文所述的组合。

[0140] 根据一个实施方案,本发明提供了用于预防或治疗(特别是治疗)如本文所述的疾病的如本文所述的组合。

[0141] 根据一个实施方案,本发明提供了用于预防或治疗(特别是治疗)造血功能障碍(包括但不限于血液癌症,包括但不限于淋巴瘤、骨髓瘤和白血病)的如本文所述的组合。

[0142] 根据一个实施方案,本发明提供了用于预防或治疗(特别是治疗)造血功能障碍的如本文所述的组合。

[0143] 根据一个实施方案,造血功能障碍选自但不限于淋巴瘤、骨髓瘤、脊髓发育不良和白血病。

[0144] 根据一个实施方案,造血功能障碍是淋巴瘤,其选自霍奇金病淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤。

[0145] 根据一个实施方案,淋巴瘤是非霍奇金病,该非霍奇金病是伯基特氏淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、脾边缘带淋巴瘤、肝脾T细胞淋巴瘤或血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤(AILT)。

[0146] 根据一个实施方案,造血功能障碍是骨髓瘤。根据一个实施方案,造血功能障碍是多发性骨髓瘤、华氏巨球蛋白血症或浆细胞瘤。

[0147] 根据一个实施方案,造血功能障碍是脊髓发育不良,包括但不限于骨髓增生异常综合征(MDS)。

[0148] 根据一个实施方案,造血功能障碍是白血病。

[0149] 根据一个实施方案,造血功能障碍是白血病,其选自急性白血病和慢性白血病。根据一个实施方案,白血病是急性白血病。根据一个实施方案,白血病是慢性白血病。

[0150] 根据一个实施方案,造血功能障碍是髓样白血病、髓性白血病、成淋巴细胞性白血病、淋巴细胞白血病。根据一个实施方案,造血功能障碍是白血病,其选自但不限于急性淋巴细胞白血病(ALL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、小淋巴细胞白血病(SLL)、急性髓样白血病(AML)、慢性特发性骨髓纤维化(MF)、慢性髓性白血病(CML)、T细胞幼淋巴细胞白血病(T-PLL)、B细胞幼淋巴细胞白血病(B-PLL)、慢性嗜中性粒细胞白血病(CNL)、多毛细胞白血病(HCL)、T细胞大颗粒淋巴细胞白血病(T-LGL)和侵袭性NK细胞白血病。根据一个实施方案,AML是急性成巨核细胞白血病(AMKL)。

[0151] 根据一个实施方案,白血病是MDS、CLL、SLL、ALL或AML。根据一个实施方案,白血病是CLL、SLL或AML。根据一个实施方案,白血病是CLL或SLL。在一些实施方案中,CLL或SLL是表达CD20的癌症。根据一个实施方案,白血病是ALL或AML。根据一个实施方案,白血病是ALL。根据一个实施方案,白血病是AML。根据一个实施方案,造血功能障碍是华氏巨球蛋白血症。

[0152] 根据一个实施方案,造血功能障碍是MLL重排白血病、MLL部分串联重复(PTD)白血病、MLL扩增白血病、MLL阳性白血病或表现出升高的HOX/MEIS1基因表达标签的白血病。

[0153] 根据一个实施方案,白血病是MLL重排白血病和/或核磷蛋白1(NPM1)突变白血病。根据一个实施方案,造血功能障碍是MLL重排白血病。

[0154] 根据一个实施方案,造血功能障碍是核磷蛋白1(NPM1)突变白血病(例如,NPM1c)。

[0155] 根据一个实施方案,本发明提供了治疗造血功能障碍的方法,该造血功能障碍是骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓增殖性肿瘤(MPN)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓样白血病(AML)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)或慢性淋巴细胞白血病(CLL),该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物、和BCL-2抑制剂以及任选地至少一种其他抗肿瘤剂。

[0156] 根据一个实施方案,造血功能障碍是骨髓增生异常综合征(MDS)或骨髓增殖性肿瘤(MPN)。

[0157] 根据一个实施方案,造血功能障碍是急性淋巴细胞白血病(ALL)。

[0158] 根据一个实施方案,造血功能障碍是急性骨样白血病(AML)。

[0159] 根据一个实施方案,造血功能障碍是小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)或慢性淋巴细胞白血病(CLL)。

[0160] 根据一个实施方案,造血功能障碍是SLL或CLL,其中SLL或CLL是表达CD20的癌症。

[0161] 根据一个实施方案,造血功能障碍是骨髓增生异常综合征(MDS)。

[0162] 根据一个实施方案,造血功能障碍是骨髓增殖性肿瘤(MPN)。

[0163] 根据一个实施方案,造血功能障碍是具有FLT3突变的NPM1突变白血病。

[0164] 根据一个实施方案,造血功能障碍是FLT3依赖性白血病。

[0165] 根据一个实施方案,造血功能障碍是MEF2G依赖性白血病。

[0166] 根据一个实施方案,造血功能障碍具有一个或多个MLL1(KMT2A)重排或改变(例如,重复或扩增)和/或NPM1突变。

[0167] 根据一个实施方案,造血功能障碍具有(i)一个或多个MLL1(KMT2A)重排或改变(例如,重复或扩增)和/或NPM1突变加上(ii)FLT3突变。

[0168] 根据一个实施方案,造血功能障碍是MLL重排白血病。

[0169] 根据一个实施方案,造血功能障碍是急性骨样白血病(AML)。

[0170] 根据一个实施方案,造血功能障碍是小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)。

[0171] 根据一个实施方案,造血功能障碍是慢性淋巴细胞白血病(CLL)。

[0172] 根据一个实施方案,造血功能障碍是急性白血病、慢性白血病、髓样白血病、髓性白血病、成淋巴细胞性白血病、淋巴细胞白血病、急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)、急性淋巴母细胞白血病(ALL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、T细胞幼淋巴细胞白血病(T-PLL)、大颗粒淋巴细胞白血病、多毛细胞白血病(HCL)、MLL重排白血病、MLL-PTD白血病、MLL扩增白血病、MLL阳性白血病或表现出升高的HOX/MEIS1基因表达标签的白血病。

[0173] 根据一个实施方案,造血功能障碍是AML,特别是核磷蛋白(NPM1)突变的AML(即,$NPM1^{mut}$AML),更特别地抽象的NPM1突变的AML。

[0174] 根据一个实施方案,造血功能障碍是MLL重排白血病,特别是MLL重排的AML或ALL。

[0175] 根据一个实施方案,造血功能障碍包括MLL基因改变,特别地造血功能障碍是具有MLL基因改变的AML或ALL。在某些实施方案中,MLL基因改变是重复。在某些实施方案中,MLL基因改变是扩增。

[0176] 根据一个实施方案,造血功能障碍包括NPM1基因突变和/或MLL1(也称为KMT2A)基因突变。

[0177] 根据一个实施方案,MLL1基因突变包括但不限于MLL1基因重排、重复或扩增。

[0178] 根据一个实施方案,造血功能障碍是混合谱系白血病(MLL)、MLL相关白血病、MLL关联白血病、MLL阳性白血病、MLL诱导的白血病、与MLL相关的白血病、急性白血病、慢性白血病、骨髓增生异常综合征(MDS)或骨髓增殖性肿瘤(MPN)。

[0179] 本文所述的用于治疗造血功能障碍的方法的所有实施方案也适用于在治疗所述造血功能障碍中使用。

[0180] 本文所述的用于在治疗造血功能障碍中使用的所有实施方案也适用于治疗所述造血功能障碍的方法。

[0181] 本文所述的用于治疗造血功能障碍的方法的所有实施方案也适用于在用于治疗所述造血功能障碍的方法中使用。

[0182] 本文所述的用于在治疗造血功能障碍的方法中使用的所有实施方案也适用于治疗所述造血功能障碍的方法。

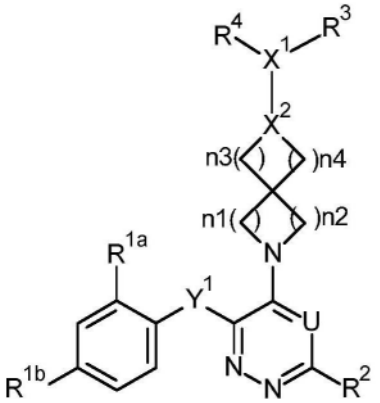
[0183] 在一个实施方案中,本发明涉及新的组合,该组合包含:

[0184] • 治疗有效量的式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂、或其互变异构体或立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物;

[0185] • 治疗有效量的BCL-2抑制剂;和

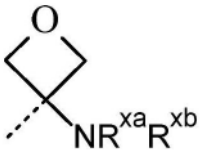
[0186] • 任选地治疗有效量的至少一种其他抗肿瘤剂。

[0187] 根据一个实施方案,式(I)的化合物是具有以下结构的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂:

[0188] 

(I)
,

[0189] 以及其互变异构体和立体异构形式,其中

[0190] R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$;Het;或 

;

[0191] Het表示含有一个、两个或三个氮原子和任选地羰基部分的5元或6元单环芳族环;

[0192] 其中所述5元或6元单环芳族环任选地被选自由C_{3-6}环烷基和C_{1-4}烷基组成的组的一个或两个取代基取代;

[0193] R^{xa}和R^{xb}各自独立地选自由以下项组成的组:氢、C_{1-4}烷基和C_{3-6}环烷基;

[0194] R^{1b}表示F或Cl;

[0195] Y^1表示-$CR^{5a}R^{5b}$-、-O-或-NR^{5c}-;

[0196] R^2选自由以下项组成的组:氢、卤代基、C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基和-$NR^{7a}R^{7b}$;

[0197] U表示N或CH;

[0198] n1、n2、n3和n4各自独立地选自1和2;

[0199] X^1表示CH,并且X^2表示N;

[0200] R^4表示异丙基;

[0201] R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{7a}和R^{7b}各自独立地选自由以下项组成的组:氢、C_{1-4}烷基和C_{3-6}环烷基;

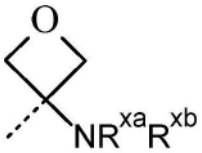
[0202] R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$、-C_{1-6}烷基-C(=O)-$NR^{9a}R^{9b}$、-C_{1-6}烷基-OH、或-C_{1-6}烷基-NR^{11}-C(=O)-O-C_{1-4}烷基-O-C(=O)-C_{1-4}烷基;其中R^3定义中的每个C_{1-4}烷基或C_{1-6}烷基部分彼此独立地可被一个、两个或三个取代基取代,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:氰基、卤代基、-OH和-O-C_{1-4}烷基;

[0203] R^{8a}和R^{8b}各自独立地选自由以下项组成的组:氢;C_{1-6}烷基;-C(=O)-C_{1-4}烷基;-C(=O)-O-C_{1-4}烷基;-C(=O)-$NR^{12a}R^{12b}$;以及被一个、两个或三个取代基取代的C_{1-6}烷基,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:-OH、氰基、卤代基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基;并且

[0204] R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{10c}、R^{11}、R^{12a}和R^{12b}各自独立地选自由以下项组成的组:氢和C_{1-6}烷基;

[0205] 以及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0206] 根据一个实施方案,式(I)的化合物如本文所定义,及其互变异构体和立体异构形式,其中

[0207] R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$;Het;或 

;

[0208] Het表示含有一个、两个或三个氮原子和任选地羰基部分的5元或6元单环芳族环;

[0209] 其中所述5元或6元单环芳族环任选地被选自由C_{3-6}环烷基和C_{1-4}烷基组成的组的一个或两个取代基取代;

[0210] R^{xa}和R^{xb}各自独立地选自由以下项组成的组:氢、C_{1-4}烷基和C_{3-6}环烷基;

[0211] R^{1b}表示F或Cl;

[0212] Y^1表示-$CR^{5a}R^{5b}$-、-O-或-NR^{5c}-;

[0213] R^2选自由以下项组成的组:氢、卤代基、C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基和-$NR^{7a}R^{7b}$;

[0214] U表示N或CH;

[0215] n1、n2、n3和n4各自独立地选自1和2;

[0216] X^1表示CH,并且X^2表示N;

[0217] R^4表示异丙基;

[0218] R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{7a}和R^{7b}各自独立地选自由以下项组成的组:氢、C_{1-4}烷基和C_{3-6}环烷基;

[0219] R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$、-C_{1-6}烷基-C(=O)-$NR^{9a}R^{9b}$、-C_{1-6}烷基-OH、或-C_{1-6}烷基-NR^{11}-C(=O)-O-C_{1-4}烷基-O-C(=O)-C_{1-4}烷基;

[0220] 其中R^3定义中的每个C_{1-4}烷基或C_{1-6}烷基部分彼此独立地可被一个、两个或三个取

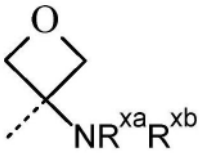
代基取代,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:氰基、卤代基或-O-C_{1-4}烷基;

[0221] R^{8a}和R^{8b}各自独立地选自由以下项组成的组:氢;C_{1-6}烷基;-C(=O)-C_{1-4}烷基;-C(=O)-O-C_{1-4}烷基;-C(=O)-$NR^{12a}R^{12b}$;以及被一个、两个或三个取代基取代的C_{1-6}烷基,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:氰基、卤代基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基和-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$;并且

[0222] R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11}、R^{12a}和R^{12b}各自独立地选自由以下项组成的组:氢和C_{1-6}烷基;

[0223] 以及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0224] 根据一个实施方案,式(I)的化合物如本文所定义,及其互变异构体和立体异构形式,其中

[0225] R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$;Het;或 

;

[0226] Het表示含有一个、两个或三个氮原子和任选地羰基部分的5元或6元单环芳族环;

[0227] 其中所述5元或6元单环芳族环任选地被选自由C_{3-6}环烷基和C_{1-4}烷基组成的组的一个或两个取代基取代;

[0228] R^{xa}和R^{xb}各自独立地选自由以下项组成的组:氢、C_{1-4}烷基和C_{3-6}环烷基;

[0229] R^{1b}表示F或Cl;

[0230] Y^1表示-$CR^{5a}R^{5b}$-、-O-或-NR^{5c}-;

[0231] R^2选自由以下项组成的组:氢、卤代基、C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基和-$NR^{7a}R^{7b}$;

[0232] U表示N或CH;

[0233] n1、n2、n3和n4各自独立地选自1和2;

[0234] X^1表示CH,并且X^2表示N;

[0235] R^4表示异丙基;

[0236] R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{7a}和R^{7b}各自独立地选自由以下项组成的组:氢、C_{1-4}烷基和C_{3-6}环烷基;

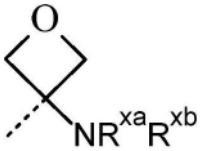
[0237] R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$;其中R^3定义中的C_{1-6}烷基部分可被一个、两个或三个取代基取代,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:氰基、卤代基、OH和-O-C_{1-4}烷基;

[0238] R^{8a}和R^{8b}各自独立地选自由以下项组成的组:氢;C_{1-6}烷基;以及被一个、两个或三个取代基取代的C_{1-6}烷基,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:-OH、氰基、卤代基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基;并且

[0239] R^{10a}、R^{10b}、R^{10c}各自独立地选自由以下项组成的组:氢和C_{1-6}烷基;

[0240] 以及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0241] 根据一个实施方案,式(I)的化合物如本文所定义,及其互变异构体和立体异构形式,其中

[0242] R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$;Het;或  ;

[0243] Het表示含有一个、两个或三个氮原子和任选地羰基部分的5元或6元单环芳族环;

[0244] 其中所述5元或6元单环芳族环任选地被选自由C_{3-6}环烷基和C_{1-4}烷基组成的组的一个或两个取代基取代;

[0245] R^{xa}和R^{xb}各自独立地选自由以下项组成的组:氢、C_{1-4}烷基和C_{3-6}环烷基;

[0246] R^{1b}表示F或Cl;

[0247] Y^1表示-$CR^{5a}R^{5b}$-、-O-或-NR^{5c}-;

[0248] R^2选自由以下项组成的组:氢、卤代基、C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基和-$NR^{7a}R^{7b}$;

[0249] U表示N或CH;

[0250] n1、n2、n3和n4各自独立地选自1和2;

[0251] X^1表示CH,并且X^2表示N;

[0252] R^4表示异丙基;

[0253] R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{7a}和R^{7b}各自独立地选自由以下项组成的组:氢、C_{1-4}烷基和C_{3-6}环烷基;

[0254] R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$;其中R^3定义中的C_{1-6}烷基部分可被一个、两个或三个取代基取代,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:氰基、卤代基和-O-C_{1-4}烷基;

[0255] R^{8a}和R^{8b}各自独立地选自由以下项组成的组:氢;C_{1-6}烷基;以及被一个、两个或三个取代基取代的C_{1-6}烷基,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:氰基、卤代基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基和-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$;并且

[0256] R^{10a}和R^{10b}各自独立地选自氢和C_{1-6}烷基;

[0257] 以及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0258] 根据一个实施方案,式(I)的化合物如本文所定义,及其互变异构体和立体异构形式,其中

[0259] R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$或Het;

[0260] Het表示含有两个氮原子的6元单环芳族环;其中所述6元单环芳族环被一个C_{3-6}环烷基取代;

[0261] R^{xa}和R^{xb}表示C_{1-4}烷基;

[0262] R^{1b}表示F;

[0263] Y^1表示-O-;

[0264] R^2表示氢;

[0265] U表示N或CH;

[0266] n1、n2、n3和n4各自独立地选自1和2;

[0267] X^1表示CH,并且X^2表示N;

[0268] R^4表示异丙基;

[0269] R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$、-C_{1-6}烷基-C(=O)-$NR^{9a}R^{9b}$、-C_{1-6}烷基-OH、或-C_{1-6}烷基-

NR^{11}-C(=O)-O-C_{1-4}烷基-O-C(=O)-C_{1-4}烷基;

[0270] 其中R^3定义中的每个C_{1-4}烷基或C_{1-6}烷基部分彼此独立地可被一个、两个或三个取代基取代,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:-OH和-O-C_{1-4}烷基;

[0271] R^{8a}和R^{8b}各自独立地选自由以下项组成的组:氢;C_{1-6}烷基;-C(=O)-C_{1-4}烷基;-C(=O)-O-C_{1-4}烷基;-C(=O)-$NR^{12a}R^{12b}$;以及被一个、两个或三个取代基取代的C_{1-6}烷基,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:-OH、氰基、卤代基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基;并且

[0272] R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{10c}、R^{11}、R^{12a}和R^{12b}各自独立地选自由以下项组成的组:氢和C_{1-6}烷基;

[0273] 以及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0274] 根据一个实施方案,式(I)的化合物如本文所定义,及其互变异构体和立体异构形式,其中

[0275] R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$或Het;

[0276] Het表示含有两个氮原子的6元单环芳族环;其中所述6元单环芳族环被一个C_{3-6}环烷基取代;

[0277] R^{xa}和R^{xb}表示C_{1-4}烷基;

[0278] R^{1b}表示F;

[0279] Y^1表示-O-;

[0280] R^2表示氢;

[0281] U表示N或CH;

[0282] n1、n2、n3和n4各自独立地选自1和2;

[0283] X^1表示CH,并且X^2表示N;

[0284] R^4表示异丙基;

[0285] R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$;其中R^3定义中的C_{1-6}烷基部分可被一个、两个或三个取代基取代,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:-OH和-O-C_{1-4}烷基;

[0286] R^{8a}和R^{8b}各自独立地选自由以下项组成的组:氢;C_{1-6}烷基;以及被一个、两个或三个取代基取代的C_{1-6}烷基,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:-OH、氰基、卤代基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基;并且

[0287] R^{10a}、R^{10b}和R^{10c}各自独立地选自由以下项组成的组:氢和C_{1-6}烷基;

[0288] 以及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0289] 根据一个实施方案,式(I)的化合物如本文所定义,及其互变异构体和立体异构形式,其中

[0290] R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$;

[0291] R^{xa}和R^{xb}表示C_{1-4}烷基;

[0292] R^{1b}表示F;

[0293] Y^1表示-O-;

[0294] R^2表示氢;

[0295] U表示N或CH;

[0296] n1、n2、n3和n4各自独立地选自1和2;

[0297] X^1表示CH,并且X^2表示N;

[0298] R^4表示异丙基;

[0299] R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$;其中R^3定义中的C_{1-6}烷基部分可被一个、两个或三个取代基取代,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:-OH和-O-C_{1-4}烷基;

[0300] R^{8a}和R^{8b}各自独立地选自由以下项组成的组:氢;C_{1-6}烷基;以及被一个、两个或三个取代基取代的C_{1-6}烷基,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:-OH、氰基、卤代基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基;并且

[0301] R^{10a}、R^{10b}和R^{10c}各自独立地选自由以下项组成的组:氢和C_{1-6}烷基;

[0302] 以及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0303] 根据一个实施方案,式(I)的化合物如本文所定义,及其互变异构体和立体异构形式,其中

[0304] R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$或Het;

[0305] Het表示被一个C_{3-6}环烷基取代的嘧啶基;

[0306] R^{xa}和R^{xb}表示C_{1-4}烷基;

[0307] R^{1b}表示F;

[0308] Y^1表示-O-;

[0309] R^2表示氢;

[0310] U表示N;

[0311] n1、n2、n3和n4各自独立地选自1和2;

[0312] X^1表示CH,并且X^2表示N;

[0313] R^4表示异丙基;

[0314] R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$;其中R^3定义中的C_{1-6}烷基部分可被一个-OH取代;

[0315] R^{8a}和R^{8b}各自独立地选自由以下项组成的组:氢;C_{1-6}烷基;以及被一个或两个取代基取代的C_{1-6}烷基,该一个或两个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:卤代基、-O-C_{1-4}烷基和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基;并且

[0316] R^{10a}、R^{10b}和R^{10c}各自独立地选自由以下项组成的组:氢和C_{1-6}烷基;

[0317] 以及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0318] 根据一个实施方案,式(I)的化合物如本文所定义,及其互变异构体和立体异构形式,其中

[0319] R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$或Het;

[0320] Het表示被一个C_{3-6}环烷基取代的嘧啶基;

[0321] R^{xa}和R^{xb}表示C_{1-4}烷基;

[0322] R^{1b}表示F;

[0323] Y^1表示-O-;

[0324] R^2表示氢;

[0325] U表示N;

[0326] n2为2;

[0327] n1、n3和n4为1;

[0328] X^1表示CH,并且X^2表示N;

[0329] R^4表示异丙基;

[0330] R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$;其中R^3定义中的C_{1-6}烷基部分可被一个-OH取代;

[0331] R^{8a}和R^{8b}各自独立地选自由以下项组成的组:氢;C_{1-6}烷基;以及被一个或两个取代基取代的C_{1-6}烷基,该一个或两个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:卤代基、-O-C_{1-4}烷基和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基;并且

[0332] R^{10a}、R^{10b}和R^{10c}各自独立地选自由以下项组成的组:氢和C_{1-6}烷基;

[0333] 以及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0334] 根据一个实施方案,式(I)的化合物如本文所定义,及其互变异构体和立体异构形式,其中

[0335] R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$;

[0336] R^{xa}和R^{xb}表示C_{1-4}烷基;

[0337] R^{1b}表示F;

[0338] Y^1表示-O-;

[0339] R^2表示氢;

[0340] U表示N;

[0341] n2为2;

[0342] n1、n3和n4为1;

[0343] X^1表示CH,并且X^2表示N;

[0344] R^4表示异丙基;

[0345] R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$;

[0346] R^{8a}和R^{8b}各自独立地选自由以下项组成的组:氢;C_{1-6}烷基;以及被一个或两个取代基取代的C_{1-6}烷基,该一个或两个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:卤代基、-O-C_{1-4}烷基和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基;并且

[0347] R^{10a}、R^{10b}和R^{10c}各自独立地选自由以下项组成的组:氢和C_{1-6}烷基;

[0348] 以及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0349] 根据一个实施方案,式(I)的化合物如本文所定义,及其互变异构体和立体异构形式,其中

[0350] R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$;

[0351] R^{xa}和R^{xb}表示C_{1-4}烷基;

[0352] R^{1b}表示F;

[0353] Y^1表示-O-;

[0354] R^2表示氢;

[0355] U表示N;

[0356] n2为2;

[0357] n1、n3和n4为1;

[0358] X^1表示CH,并且X^2表示N;

[0359] R^4表示异丙基;

[0360] R^3表示$-CH_2-CH_2-CH_2-NR^{8a}R^{8b}$;

[0361] R^{8a}和R^{8b}各自独立地选自由以下项组成的组:氢;C_{1-6}烷基;以及被一个或两个取代基取代的C_{1-6}烷基,该一个或两个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:卤代基、$-O-C_{1-4}$烷基和$-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$烷基;并且

[0362] R^{10a}、R^{10b}和R^{10c}各自独立地选自由以下项组成的组:氢和C_{1-6}烷基;

[0363] 以及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0364] 根据一个实施方案,式(I)的化合物如本文所定义,及其互变异构体和立体异构形式,其中

[0365] R^{1a}表示$-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$;

[0366] R^{xa}和R^{xb}表示C_{1-4}烷基;

[0367] R^{1b}表示F;

[0368] Y^1表示-O-;

[0369] R^2表示氢;

[0370] U表示N;

[0371] n1、n2、n3和n4各自独立地选自1和2;

[0372] X^1表示CH,并且X^2表示N;

[0373] R^4表示异丙基;

[0374] R^3表示$-C_{1-6}$烷基$-NR^{8a}R^{8b}$;

[0375] R^{8a}和R^{8b}各自独立地选自由以下项组成的组:氢;C_{1-6}烷基;以及被一个、两个或三个取代基取代的C_{1-6}烷基,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:-OH、氰基、卤代基、$-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基、$-O-C_{1-4}$烷基和$-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$;并且

[0376] R^{10a}和R^{10b}各自独立地选自氢和C_{1-6}烷基;

[0377] 以及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0378] 根据一个实施方案,式(I)的化合物如本文所定义,及其互变异构体和立体异构形式,其中

[0379] R^{1a}表示$-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$;

[0380] R^{xa}和R^{xb}表示C_{1-4}烷基;

[0381] R^{1b}表示F;

[0382] Y^1表示-O-;

[0383] R^2表示氢;

[0384] U表示N;

[0385] n1、n2、n3和n4各自独立地选自1和2;

[0386] X^1表示CH,并且X^2表示N;

[0387] R^4表示异丙基;

[0388] R^3表示$-CH_2-CH_2-CH_2-NR^{8a}R^{8b}$;

[0389] R^{8a}和R^{8b}各自独立地选自由以下项组成的组:氢;C_{1-6}烷基;以及被一个、两个或三个取代基取代的C_{1-6}烷基,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:-OH、氰基、卤代基、$-S(=O)_2-C_{1-4}$烷基、$-O-C_{1-4}$烷基和$-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$;并且

[0390] R^{10a}和R^{10b}各自独立地选自氢和C_{1-6}烷基；

[0391] 以及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0392] 根据一个实施方案，式(I)的化合物如本文所定义，及其互变异构体和立体异构形式，其中

[0393] R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；

[0394] R^{xa}和R^{xb}表示氢或C_{1-4}烷基；

[0395] R^{1b}表示F；

[0396] Y^1表示-O-；

[0397] R^2表示氢；

[0398] U表示N；

[0399] n1、n2、n3和n4各自独立地选自1和2；

[0400] X^1表示CH，并且X^2表示N；

[0401] R^4表示异丙基；

[0402] R^3表示-CH_2-CH_2-CH_2-$NR^{8a}R^{8b}$；

[0403] R^{8a}和R^{8b}各自独立地选自由以下项组成的组：氢；C_{1-6}烷基；以及被一个、两个或三个取代基取代的C_{1-6}烷基，该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组：-OH、氰基、卤代基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基和-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$；并且

[0404] R^{10a}和R^{10b}各自独立地选自氢和C_{1-6}烷基；

[0405] 以及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0406] 根据一个实施方案，式(I)的化合物如本文所定义，及其互变异构体和立体异构形式，其中

[0407] R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；

[0408] R^{xa}和R^{xb}表示氢或C_{1-4}烷基；

[0409] R^{1b}表示F；

[0410] Y^1表示-O-；

[0411] R^2表示氢；

[0412] U表示N；

[0413] n1、n2、n3和n4各自独立地选自1和2；

[0414] X^1表示CH，并且X^2表示N；

[0415] R^4表示异丙基；

[0416] R^3表示-CH_2-CH_2-CH_2-$NR^{8a}R^{8b}$；和

[0417] R^{8a}和R^{8b}各自独立地选自由以下项组成的组：氢；C_{1-6}烷基；以及被一个、两个或三个取代基取代的C_{1-6}烷基，该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组：-OH和-O-C_{1-4}烷基；

[0418] 以及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0419] 根据一个实施方案，式(I)的化合物如本文所定义，及其互变异构体和立体异构形式，其中

[0420] R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$；

[0421] R^{xa}和R^{xb}表示C_{1-4}烷基；

[0422] R^{1b}表示F;

[0423] Y^1表示-O-;

[0424] R^2表示氢;

[0425] U表示N;

[0426] n1、n2、n3和n4各自独立地选自1和2;

[0427] X^1表示CH,并且X^2表示N;

[0428] R^4表示异丙基;

[0429] R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$;并且

[0430] R^{8a}和R^{8b}各自独立地选自由以下项组成的组:C_{1-6}烷基;以及被一个-O-C_{1-4}烷基取代的C_{1-6}烷基;

[0431] 以及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0432] 根据一个实施方案,式(I)的化合物如本文所定义,及其互变异构体和立体异构形式,其中

[0433] R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$;

[0434] R^{xa}和R^{xb}表示C_{1-4}烷基;

[0435] R^{1b}表示F;

[0436] Y^1表示-O-;

[0437] R^2表示氢;

[0438] U表示N;

[0439] n1、n2、n3和n4各自独立地选自1和2;

[0440] X^1表示CH,并且X^2表示N;

[0441] R^4表示异丙基;

[0442] R^3表示-CH_2-CH_2-CH_2-$NR^{8a}R^{8b}$;并且

[0443] R^{8a}和R^{8b}各自独立地选自由以下项组成的组:C_{1-6}烷基;以及被一个-O-C_{1-4}烷基取代的C_{1-6}烷基;

[0444] 以及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0445] 根据一个实施方案,式(I)的化合物如本文所定义,及其互变异构体和立体异构形式,其中

[0446] R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$;或Het;

[0447] Het表示含有两个氮原子的6元单环芳族环;其中所述6元单环芳族环任选地被一个C_{3-6}环烷基取代;

[0448] R^{xa}和R^{xb}表示C_{1-4}烷基;

[0449] R^{1b}表示F;

[0450] Y^1表示-O-;

[0451] R^2为氢;

[0452] U表示N;

[0453] n1、n2、n3和n4各自独立地选自1和2;

[0454] X^1表示CH,并且X^2表示N;

[0455] R^4表示异丙基;

[0456] R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$、-C_{1-6}烷基-C(=O)-$NR^{9a}R^{9b}$、-C_{1-6}烷基-OH、或-C_{1-6}烷基-NR^{11}-C(=O)-O-C_{1-4}烷基-O-C(=O)-C_{1-4}烷基;

[0457] R^{8a}和R^{8b}各自独立地选自由以下项组成的组:氢;C_{1-6}烷基;-C(=O)-C_{1-4}烷基;-C(=O)-O-C_{1-4}烷基;-C(=O)-$NR^{12a}R^{12b}$;以及被一个、两个或三个取代基取代的C_{1-6}烷基,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:氰基、卤代基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基和-O-C_{1-4}烷基;并且

[0458] R^{9a}、R^{9b}、R^{12a}和R^{12b}各自独立地选自由以下项组成的组:氢和C_{1-6}烷基;

[0459] 以及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0460] 根据一个实施方案,式(I)的化合物如本文所定义,及其互变异构体和立体异构形式,其中

[0461] R^{1a}表示-C(=O)-$NR^{xa}R^{xb}$;

[0462] R^{xa}和R^{xb}表示C_{1-4}烷基;

[0463] R^{1b}表示F;

[0464] Y^1表示-O-;

[0465] R^2为氢;

[0466] U表示N;

[0467] n1、n2、n3和n4各自独立地选自1和2;

[0468] X^1表示CH,并且X^2表示N;

[0469] R^4表示异丙基;

[0470] R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$、-C_{1-6}烷基-C(=O)-$NR^{9a}R^{9b}$、或-C_{1-6}烷基-OH;

[0471] R^{8a}和R^{8b}各自独立地选自由以下项组成的组:氢;C_{1-6}烷基;-C(=O)-C_{1-4}烷基;-C(=O)-O-C_{1-4}烷基;-C(=O)-$NR^{12a}R^{12b}$;以及被一个、两个或三个取代基取代的C_{1-6}烷基,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:氰基、卤代基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基和-O-C_{1-4}烷基;并且

[0472] R^{9a}、R^{9b}、R^{12a}和R^{12b}各自独立地选自由以下项组成的组:氢和C_{1-6}烷基;

[0473] 以及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0474] 在一个实施方案中,本发明包括如任何其他实施方案中所提及的式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中R^{1b}表示F。

[0475] 在一个实施方案中,本发明包括如任何其他实施方案中所提及的式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中R^2表示氢。

[0476] 在一个实施方案中,本发明包括如任何其他实施方案中所提及的那些式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中n1为1,n2为2,n3为1并且n4为1。

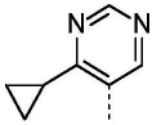
[0477] 在一个实施方案中,本发明包括如任何其他实施方案中所提及的那些式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中Y^1表示-O-。

[0478] 在一个实施方案中,本发明涉及如任何其他实施方案中所提及的那些式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中Y^1表示-O-;并且U表示N。

[0479] 在一个实施方案中,本发明涉及如任何其他实施方案中所提及的那些式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中Y^1表示-O-;U表示N;R^{1b}表示

F;并且R^2表示氢。

[0480] 在一个实施方案中,本发明包括如任何其他实施方案中所提及的式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中Het表示

[0481] 

。

[0482] 在一个实施方案中,本发明包括如任何其他实施方案中所提及的那些式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中Het表示含有一个或两个氮原子的单环5元或6元芳族环;

[0483] 其中所述单环5元或6元芳族环被一个C_{3-6}环烷基取代。

[0484] 在一个实施方案中,本发明包括如任何其他实施方案中所提及的那些式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中Het表示含有一个或两个氮原子的单环5元或6元芳族环;其中所述单环5元或6元芳族环被一个C_{3-6}环烷基取代;并且R^{1b}表示F。

[0485] 在一个实施方案中,本发明包括如任何其他实施方案中所提及的那些式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中Het表示含有一个或两个氮原子的单环6元芳族环;其中所述单环6元芳族环被一个C_{3-6}环烷基取代。

[0486] 在一个实施方案中,本发明包括如任何其他实施方案中所提及的那些式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中Het表示含有一个或两个氮原子的单环6元芳族环;并且其中所述单环6元芳族环被一个C_{3-6}环烷基取代;并且R^{1b}表示F。

[0487] 在一个实施方案中,本发明包括如任何其他实施方案中所提及的式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$;其中R^3定义中的C_{1-6}烷基部分可被一个、两个或三个取代基取代,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:氰基、卤代基和-O-C_{1-4}烷基。

[0488] 在一个实施方案中,本发明包括如任何其他实施方案中所提及的式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$;其中R^3定义中的C_{1-6}烷基部分可被一个、两个或三个取代基取代,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:氰基、卤代基、-OH和-O-C_{1-4}烷基。

[0489] 在一个实施方案中,本发明包括如任何其他实施方案中所提及的式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$。

[0490] 在一个实施方案中,本发明包括如任何其他实施方案中所提及的式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$;其中R^3定义中的C_{1-6}烷基部分可被一个、两个或三个取代基取代,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:氰基、卤代基和-O-C_{1-4}烷基;R^{8a}和R^{8b}各自独立地选自由以下项组成的组:氢;C_{1-6}烷基;以及被一个、两个或三个取代基取代的C_{1-6}烷基,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:-OH、氰基、卤代基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基。

[0491] 在一个实施方案中,本发明包括如任何其他实施方案中所提及的式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$;其中R^3

定义中的C_{1-6}烷基部分可被一个、两个或三个取代基取代,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:氰基、卤代基、-OH和-O-C_{1-4}烷基;R^{8a}和R^{8b}各自独立地选自由以下项组成的组:氢;C_{1-6}烷基;以及被一个、两个或三个取代基取代的C_{1-6}烷基,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:-OH、氰基、卤代基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基。

[0492] 在一个实施方案中,本发明包括如任何其他实施方案中所提及的式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$;其中R^3定义中的C_{1-6}烷基部分可被一个、两个或三个取代基取代,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:氰基、卤代基和-O-C_{1-4}烷基;R^{8a}和R^{8b}各自独立地选自由以下项组成的组:氢;C_{1-6}烷基;以及被一个、两个或三个取代基取代的C_{1-6}烷基,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:氰基、卤代基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基和-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$。

[0493] 在一个实施方案中,本发明包括如任何其他实施方案中所提及的式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$;其中R^3定义中的C_{1-6}烷基部分可被一个、两个或三个取代基取代,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:氰基、卤代基和-O-C_{1-4}烷基;R^{8a}和R^{8b}各自独立地选自由以下项组成的组:氢;C_{1-6}烷基;以及被一个、两个或三个取代基取代的C_{1-6}烷基,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:氰基、卤代基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基。

[0494] 在一个实施方案中,本发明包括如任何其他实施方案中所提及的式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$;其中R^3定义中的C_{1-6}烷基部分可被一个、两个或三个取代基取代,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:氰基、卤代基、-OH和-O-C_{1-4}烷基;R^{8a}和R^{8b}各自独立地选自由以下项组成的组:氢;C_{1-6}烷基;以及被一个、两个或三个取代基取代的C_{1-6}烷基,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:氰基、卤代基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基和-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$。

[0495] 在一个实施方案中,本发明包括如任何其他实施方案中所提及的式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$;其中R^3定义中的C_{1-6}烷基部分可被一个、两个或三个取代基取代,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:氰基、卤代基、-OH和-O-C_{1-4}烷基;R^{8a}和R^{8b}各自独立地选自由以下项组成的组:氢;C_{1-6}烷基;以及被一个、两个或三个取代基取代的C_{1-6}烷基,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:氰基、卤代基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基。

[0496] 在一个实施方案中,本发明包括如任何其他实施方案中所提及的式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中R^3表示-C_{2-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$;其中R^3定义中的C_{2-6}烷基部分可被一个、两个或三个取代基取代,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:氰基、卤代基和-O-C_{1-4}烷基。

[0497] 在一个实施方案中,本发明包括如任何其他实施方案中所提及的式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中R^3表示-C_{2-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$;其中R^3

定义中的C_{2-6}烷基部分可被一个、两个或三个取代基取代,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:氰基、卤代基、-OH和-O-C_{1-4}烷基。

[0498] 在一个实施方案中,本发明包括如任何其他实施方案中所提及的式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中R^3表示-C_{2-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$;其中R^3定义中的C_{2-6}烷基部分可被一个、两个或三个取代基取代,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:氰基、卤代基和-O-C_{1-4}烷基;R^{8a}和R^{8b}各自独立地选自由以下项组成的组:氢;C_{1-6}烷基;以及被一个、两个或三个取代基取代的C_{1-6}烷基,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:-OH、氰基、卤代基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基。

[0499] 在一个实施方案中,本发明包括如任何其他实施方案中所提及的式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中R^3表示-C_{2-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$;其中R^3定义中的C_{2-6}烷基部分可被一个、两个或三个取代基取代,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:氰基、卤代基、-OH和-O-C_{1-4}烷基;R^{8a}和R^{8b}各自独立地选自由以下项组成的组:氢;C_{1-6}烷基;以及被一个、两个或三个取代基取代的C_{1-6}烷基,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:-OH、氰基、卤代基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基。

[0500] 在一个实施方案中,本发明包括如任何其他实施方案中所提及的式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中R^3表示-C_{2-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$;其中R^3定义中的C_{2-6}烷基部分可被一个、两个或三个取代基取代,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:氰基、卤代基、-OH和-O-C_{1-4}烷基;R^{8a}和R^{8b}各自独立地选自由以下项组成的组:氢;C_{1-6}烷基;以及被一个、两个或三个取代基取代的C_{1-6}烷基,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:氰基、卤代基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基和-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$。

[0501] 在一个实施方案中,本发明包括如任何其他实施方案中所提及的式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中R^3表示-C_{2-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$;其中R^3定义中的C_{2-6}烷基部分可被一个、两个或三个取代基取代,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:氰基、卤代基和-O-C_{1-4}烷基;R^{8a}和R^{8b}各自独立地选自由以下项组成的组:氢;C_{1-6}烷基;以及被一个、两个或三个取代基取代的C_{1-6}烷基,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:氰基、卤代基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基和-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$。

[0502] 在一个实施方案中,本发明包括如任何其他实施方案中所提及的式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$;

[0503] R^{8a}和R^{8b}各自独立地选自由以下项组成的组:C_{1-6}烷基;以及被一个、两个或三个取代基取代的C_{1-6}烷基,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:-OH、氰基、卤代基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基和-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$。

[0504] 在一个实施方案中,本发明包括如任何其他实施方案中所提及的式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中R^3表示-C_{2-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$;其中R^3定义中的C_{2-6}烷基部分可被一个、两个或三个取代基取代,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:氰基、卤代基、-OH和-O-C_{1-4}烷基;R^{8a}和R^{8b}各自独立地选自

由以下项组成的组:氢;C_{1-6}烷基;以及被一个、两个或三个取代基取代的C_{1-6}烷基,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:氰基、卤代基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基。

[0505] 在一个实施方案中,本发明包括如任何其他实施方案中所提及的式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中R^3表示-C_{2-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$;其中R^3定义中的C_{2-6}烷基部分可被一个、两个或三个取代基取代,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:氰基、卤代基和-O-C_{1-4}烷基;R^{8a}和R^{8b}各自独立地选自由以下项组成的组:氢;C_{1-6}烷基;以及被一个、两个或三个取代基取代的C_{1-6}烷基,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:氰基、卤代基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基。

[0506] 在一个实施方案中,本发明包括如任何其他实施方案中所提及的式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$;

[0507] R^{8a}和R^{8b}各自独立地选自由以下项组成的组:C_{1-6}烷基;以及被一个、两个或三个取代基取代的C_{1-6}烷基,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:-OH、氰基、卤代基、-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基、-O-C_{1-4}烷基、-C(=O)-$NR^{10a}R^{10b}$和-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}烷基。

[0508] 在一个实施方案中,本发明包括如任何其他实施方案中所提及的式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$;R^{8a}表示C_{1-6}烷基;并且R^{8b}表示被一个-O-C_{1-4}烷基取代的C_{1-6}烷基。

[0509] 在一个实施方案中,本发明涉及使用如在任何其他实施方案中所提及的式(I)化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物或其任何子组的方法,其中R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$、-C_{1-6}烷基-C(=O)-$NR^{9a}R^{9b}$、-C_{1-6}烷基-OH、或-C_{1-6}烷基-NR^{11}-C(=O)-O-C_{1-4}烷基-O-C(=O)-C_{1-4}烷基;其中R^3定义中的每个C_{1-4}烷基或C_{1-6}烷基部分彼此独立地可被一个、两个或三个取代基取代,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:氰基、卤代基或-O-C_{1-4}烷基。

[0510] 在一个实施方案中,本发明包括如任何其他实施方案中所提及的式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中R^3表示-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$、-C_{1-6}烷基-C(=O)-$NR^{9a}R^{9b}$、或-C_{1-6}烷基-NR^{11}-C(=O)-O-C_{1-4}烷基-O-C(=O)-C_{1-4}烷基。其中R^3定义中的每个C_{1-4}烷基或C_{1-6}烷基部分彼此独立地可被一个、两个或三个取代基取代,该一个、两个或三个取代基各自独立地选自由以下项组成的组:氰基、卤代基、-OH和-O-C_{1-4}烷基。

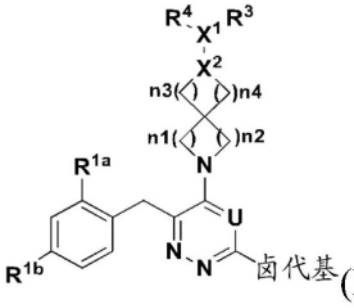
[0511] 在一个实施方案中,本发明包括如任何其他实施方案中所提及的式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中R^3表示-CH_2-CH_2-CH_2-$NR^{8a}R^{8b}$。

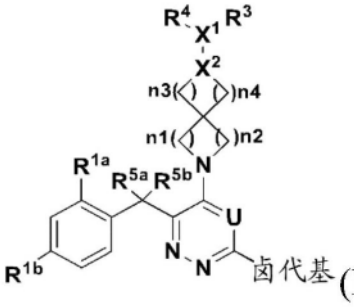
[0512] 在一个实施方案中,本发明包括如任何其他实施方案中所提及的式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或其任何子组,其中R^3表示-CH_2-CH_2-CH_2-$NR^{8a}R^{8b}$;R^{8a}表示甲基;并且R^{8b}表示-CH_2-CH_2-OCH_3。

[0513] 在一个实施方案中,本发明包括如在任何其他实施方案中提及的式(I)化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物或其任何亚组,其中R^3定义中的C_{1-6}烷基-C_{1-6}烷基-$NR^{8a}R^{8b}$限于-CH_2-CH_2-CH_2-。

[0514] 在一个实施方案中,本发明包括如任何其他实施方案中所提及的式(I)的化合物

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其任何子组,其中式(I)的化合物限于式(Ia)或式(Ib)的化合物:

[0515] 

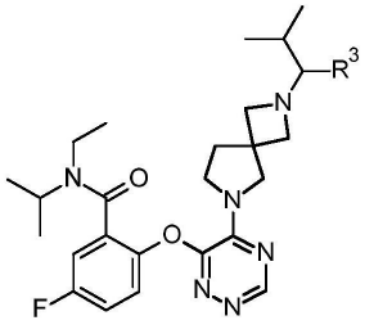
(Ia)或 

(Ib),

[0516] 其中R^{1a}、R^{1b}、R^3、R^4、R^{5a}、R^{5b}、X^1、X^2、n1、n2、n3、n4和卤代基如在任何其他实施方案中所提及的式(I)的化合物或其任何子组所定义。

[0517] 在一个实施方案中,在任何其他实施方案中所提及的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或其任何子组限于式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一个实施方案中,在任何其他实施方案中所提及的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或其任何子组限于式(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0518] 在一个实施方案中,本发明包括如任何其他实施方案中所提及的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其任何子组,其中式(I)的化合物限于式(I-y)的化合物:

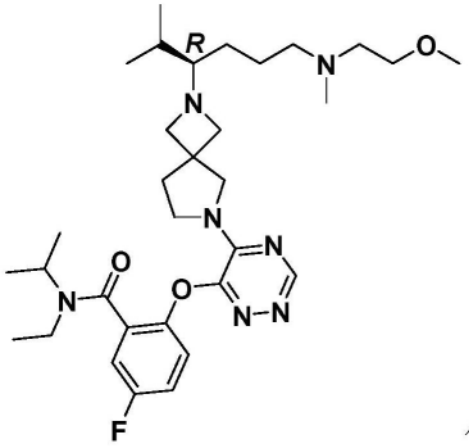
[0519] 

(I-y),

[0520] 其中R^3如对于如在任何其他实施方案中所提及的式(I)的化合物或其任何子组所定义。

[0521] 在式(I-y)中,n1为1,n2为2,n3为1,并且n4为1。

[0522] 在特定的实施方案中,式(I)的化合物是化合物A:

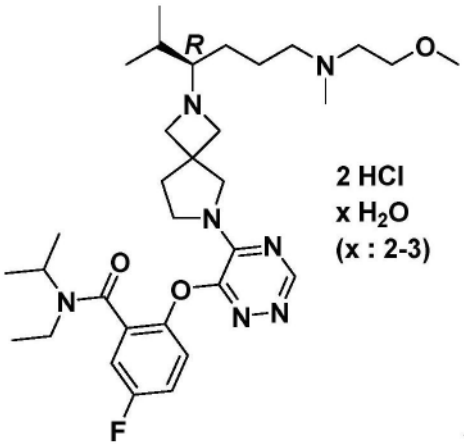
[0523] 

化合物 A

[0524] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0525] 在特定的实施方案中,式(I)的化合物是化合物A1:

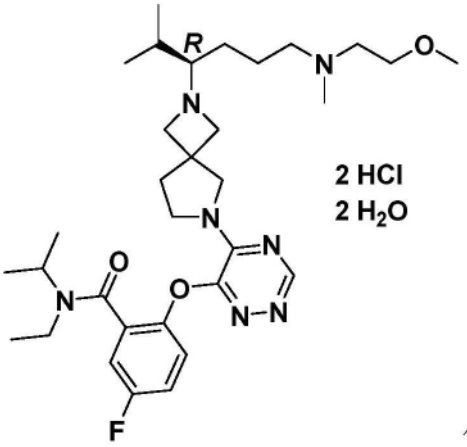
[0526]



化合物 A1.

[0527] 在特定的实施方案中,式(I)的化合物是化合物A2:

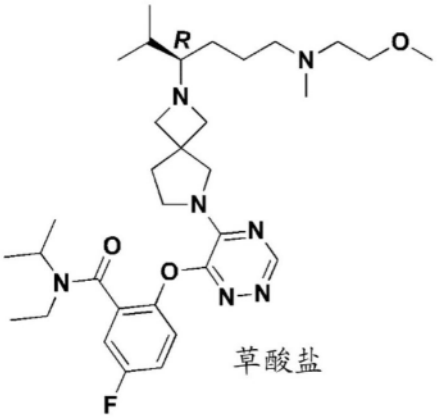
[0528]



化合物 A2.

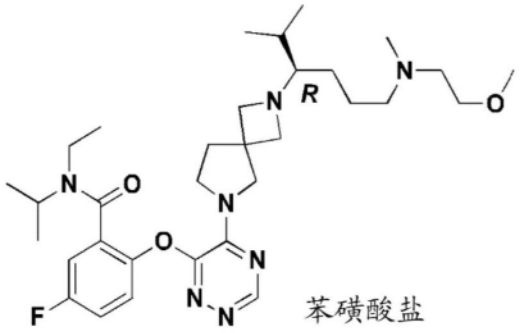
[0529] 在特定的实施方案中,式(I)的化合物是化合物A3:

[0530]



化合物 A3.

[0531] 在特定的实施方案中,式(I)的化合物是化合物A4-a:

[0532] 

苯磺酸盐 化合物 A4-a

[0533] 或其溶剂化物。

[0534] 在特定的实施方案中,式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂是(R)-N-乙基-5-氟-N-异丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)苯甲酰胺苯磺酸盐或其水合物。

[0535] 在特定的实施方案中,式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂是(R)-N-乙基-5-氟-N-异丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)苯甲酰胺双苯磺酸盐或其溶剂化物。

[0536] 在特定的实施方案中,式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂是(R)-N-乙基-5-氟-N-异丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)苯甲酰胺双苯磺酸盐(化合物A4-b)或其水合物。

[0537] 在特定的实施方案中,式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂是化合物A4:(R)-N-乙基-5-氟-N-异丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)苯甲酰胺双苯磺酸盐水合物的晶型A。

[0538] 在特定的实施方案中,式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂是(R)-N-乙基-5-氟-N-异丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)苯甲酰胺双苯磺酸盐0.5-2.0当量水合物的晶型A。

[0539] 在一个实施方案中,本发明涉及如通用反应方案中所定义的式(I)的子组。

[0540] 在一个实施方案中,式(I)的化合物选自由以下项组成的组:示例性化合物、其互变异构体和立体异构形式、及其游离碱、任何药学上可接受的盐和溶剂化物中的任一者。

[0541] 在一些实施方案中,提供了药物组合物,该药物组合物包含药学上可接受的载体和作为活性成分的治疗有效量的如在任何其他实施方案中所描述的组合。

[0542] 在一些实施方案中,提供了包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂和任选地至少一种其他抗肿瘤剂的组合疗法。

[0543] 根据实施方案,该多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0544] 根据特定的实施方案,多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂是化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0545] 根据特定的实施方案,多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂是化合物A1。

[0546] 根据特定的实施方案,多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂是化合物A2。

[0547] 根据特定的实施方案,多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂是化合物A3。

[0548] 根据特定的实施方案,多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂是化合物A4-a或其溶剂化物。

[0549] 根据特定的实施方案,多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂是化合物A4-b或其水合物。

[0550] 根据特定的实施方案,多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂是化合物A4。

[0551] 在特定的实施方案中,多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂可具有改善的代谢稳定性特性。

[0552] 在特定的实施方案中,多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂可具有延长的体内半衰期(T1/2)。

[0553] 在特定的实施方案中,多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂可具有改善的口服生物利用度。

[0554] 在特定的实施方案中,多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂可减少肿瘤生长,例如携带MLL(KMT2A)基因重排/改变和/或NPM1突变的肿瘤。

[0555] 在特定的实施方案中,多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂可在延长的时间段期间在体内具有改善的PD特性,例如在至少16小时的时间段内靶基因表达诸如MEIS1的抑制和分化标记的上调。

[0556] 在特定的实施方案中,多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂可具有改善的安全性特征(例如,降低的hERG抑制;改善的心血管安全性)。

[0557] 在特定的实施方案中,多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂可适于Q.D.给药(每日一次)。

[0558] 根据实施方案,BCL-2抑制剂选自奥巴托克(obatoclax)、HA14-1、纳维托克、ABT-737、TW-37、AT101、沙布托克(sabutoclax)、藤黄酸和维奈托克、或它们药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0559] 根据特定的实施方案,BCL-2抑制剂是维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0560] 根据实施方案,至少一种其他抗肿瘤剂是低甲基化剂、DNA嵌入剂、嘧啶类似物、嘌呤类似物、激酶抑制剂、CD20抑制剂、IDH抑制剂、免疫调节抗肿瘤剂或DHODH抑制剂。

[0561] 根据实施方案,至少一种其他抗肿瘤剂是低甲基化剂、DNA嵌入剂、嘧啶类似物、嘌呤类似物、激酶抑制剂、CD20抑制剂、异柠檬酸脱氢酶(IDH)抑制剂。

[0562] 根据实施方案,低甲基化剂包括但不限于阿扎胞苷、地西他滨或它们药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0563] 根据实施方案,DNA嵌入剂包括但不限于蒽环霉素(例如,柔红霉素、多柔比星、伊达比星)。

[0564] 根据实施方案,DNA嵌入剂是柔红霉素。

[0565] 根据实施方案,DNA嵌入剂是多柔比星。

[0566] 根据实施方案,DNA嵌入剂是伊达比星。

[0567] 根据实施方案,嘧啶类似物包括但不限于阿糖胞苷(ARA-C)。

[0568] 根据实施方案,嘌呤类似物是氟达拉滨。

[0569] 根据实施方案,激酶抑制剂是FLT-3抑制剂、BTK抑制剂、ABL抑制剂、极光抑制剂或它们两种或更多种激酶抑制剂的多激酶抑制剂。

[0570] 根据实施方案,激酶抑制剂是FLT-3抑制剂、ABL抑制剂和极光抑制剂的多激酶抑制剂。根据实施方案,这种多激酶抑制剂包括但不限于KW-2449。

[0571] 根据实施方案,激酶抑制剂是酪氨酸激酶抑制剂。

[0572] 根据实施方案,酪氨酸激酶抑制剂是FLT-3抑制剂或BTK抑制剂。

[0573] 根据实施方案,FLT3抑制剂包括但不限于索拉非尼、舒尼替尼、米哚妥林(PKC412)、来妥替尼(CEP-701)、坦度替尼(MLN518)、奎沙替尼(AC220)、吉瑞替尼(ASP2215)和KW-2449。

[0574] 根据实施方案,BTK抑制剂包括但不限于依鲁替尼。

[0575] 根据实施方案,CD20抑制剂包括但不限于抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗(GA101))。

[0576] 根据实施方案,IDH抑制剂包括但不限于艾伏尼布和伊那尼布(enasidenib)。

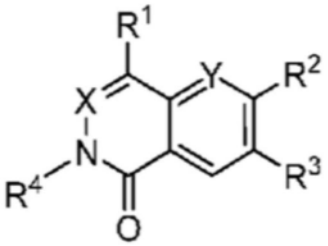
[0577] 根据实施方案,异柠檬酸脱氢酶1抑制剂包括但不限于艾伏尼布。

[0578] 根据实施方案,异柠檬酸脱氢酶2抑制剂包括但不限于伊那尼布。

[0579] 根据实施方案,免疫调节抗肿瘤剂包括但不限于PD-1抑制剂(例如,纳武单抗、阿特珠单抗和帕博利珠单抗)、沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、卡介苗(BCG)和左旋咪唑。

[0580] 根据实施方案,PD-1抑制剂包括但不限于纳武单抗、阿特珠单抗和帕博利珠单抗。

[0581] 根据实施方案,DHODH抑制剂包括但不限于具有式(Z)结构的化合物:

[0582] 

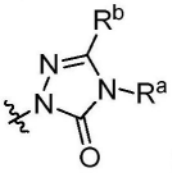
其中

(Z),

[0583] X为CH或N;

[0584] Y为CH或N;

[0585] R^1选自由以下项组成的组:C_{1-6}烷基;被OH或OCH_3取代的C_{1-6}烷基;C_{2-6}烯基;C_{1-6}卤代烷基;被OH或OCH_3取代的C_{1-6}卤代烷基;C_{2-6}卤代烯基;$N(CH_3)_2$;C_{3-6}环烷基;被C_{1-6}烷基取代的C_{3-6}环烷基;以及苯基;

[0586] R^2为 

其中

;

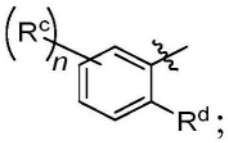
[0587] R^a选自由以下项组成的组:C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和C_{3-6}环烷基;

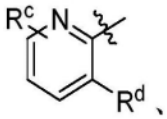
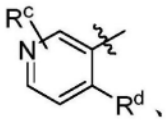
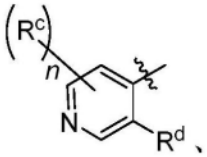
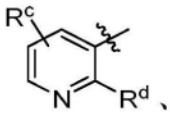
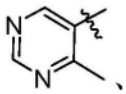
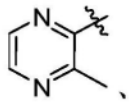
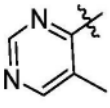
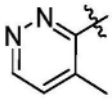
[0588] R^b为C_{1-6}烷基或被选自由以下项组成的组的成员取代的C_{1-6}烷基:OH、卤代基、CN、OC_{1-6}烷基、OC_{1-6}卤代烷基和OC_{3-6}环烷基;

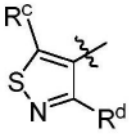
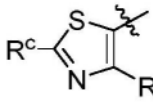
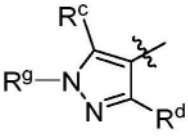
[0589] R^3选自由以下项组成的组:H、卤代基、CH_3和OCH_3;

[0590] R^4选自由以下项组成的组:

[0591] • C_{1-6}烷基;被一个或两个OCH_3取代的C_{1-6}烷基;C_{3-6}环烷基;被CH_3或OCH_3取代的C_{3-6}环烷基;CH_2-C_{3-6}环烷基;和 ;

[0592] •  ;

[0593] •  、  、  、  、  、  、  和  ;以及

[0594] •  、  和  ;

[0595] 其中

[0596] 每个R^c独立地选自由以下项组成的组:H;卤代基;C_{1-6}烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的C_{1-6}烷基:OH、OCH_3、SCH_3和OCF_3;C_{1-6}卤代烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的C_{1-6}卤代烷基:OH和OCH_3;NO_2;OH;O-CH_2CH_2OH;以及OC_{1-6}烷基;

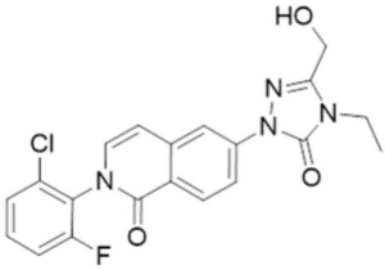
[0597] R^d选自由以下项组成的组:H;卤代基;C_{1-6}烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的C_{1-6}烷基:OH、OCH_3、SCH_3和OCF_3;C_{1-6}卤代烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的C_{1-6}卤代烷基:OH和OCH_3;CN;以及OC_{1-6}烷基;

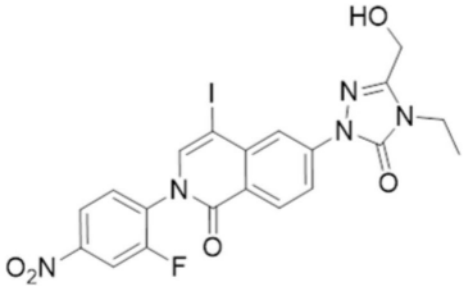
[0598] R^g选自由以下项组成的组:H;C_{1-6}烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的C_{1-6}烷基:OH、OCH_3、SCH_3和OCF_3;C_{1-6}卤代烷基;以及被选自由以下项组成的组的成员取代的C_{1-6}卤代烷基:OH和OCH_3;并且

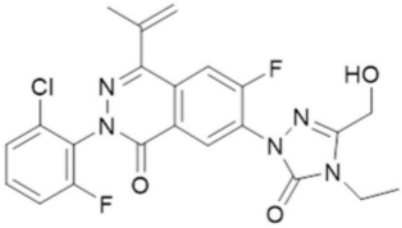
[0599] n为1或2;

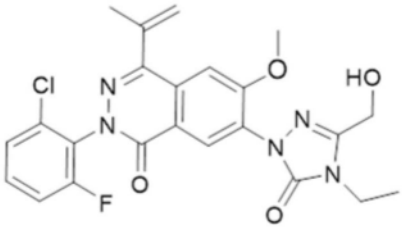
[0600] 或其药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物或立体异构体;

[0601] 或选自以下项的化合物

[0602]  ,

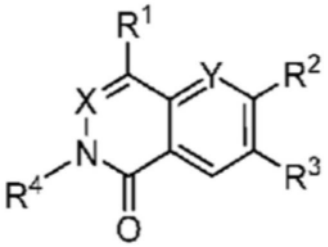


[0603] 



[0604] 或其药学上可接受的盐、N-氧化物、溶剂化物或立体异构体。

[0605] 根据实施方案,DHODH抑制剂包括但不限于具有式(Z)结构的化合物:

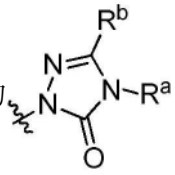
[0606]  其中

(Z),

[0607] X为CH或N;

[0608] Y为CH或N;

[0609] R^1选自由以下项组成的组:C_{1-6}烷基;被OH或OCH_3取代的C_{1-6}烷基;C_{2-6}烯基;C_{1-6}卤代烷基;被OH或OCH_3取代的C_{1-6}卤代烷基;C_{2-6}卤代烯基;$N(CH_3)_2$;C_{3-6}环烷基;被C_{1-6}烷基取代的C_{3-6}环烷基;以及苯基;

[0610] R^2为  其中 ;

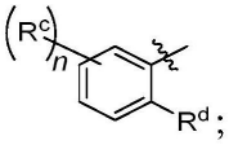
[0611] R^a选自由以下项组成的组:C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和C_{3-6}环烷基;

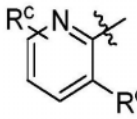
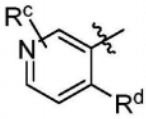
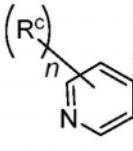
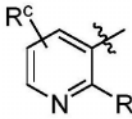
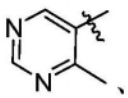
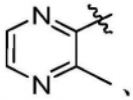
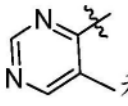
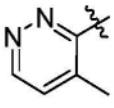
[0612] R^b为C_{1-6}烷基或被选自由以下项组成的组的成员取代的C_{1-6}烷基:OH、卤代基、CN、OC_{1-6}烷基、OC_{1-6}卤代烷基和OC_{3-6}环烷基;

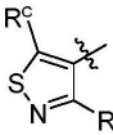
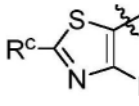
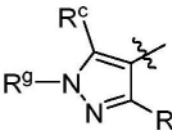
[0613] R^3选自由以下项组成的组:H、卤代基、CH_3和OCH_3;

[0614] R^4选自由以下项组成的组:

[0615] • C_{1-6}烷基;被一个或两个OCH_3取代的C_{1-6}烷基;C_{3-6}环烷基;被CH_3或OCH_3取代的C_{3-6}环烷基;CH_2-C_{3-6}环烷基;和 ;

[0616] •  ;

[0617] •  、  、  、  、  、  、  和  ;以及

[0618] •  、  和  ;

[0619] 其中

[0620] 每个R^c独立地选自由以下项组成的组:H;卤代基;C_{1-6}烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的C_{1-6}烷基:OH、OCH_3、SCH_3和OCF_3;C_{1-6}卤代烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的C_{1-6}卤代烷基:OH和OCH_3;NO_2;OH;O-CH_2CH_2OH;以及OC_{1-6}烷基;

[0621] R^d选自由以下项组成的组:H;卤代基;C_{1-6}烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的C_{1-6}烷基:OH、OCH_3、SCH_3和OCF_3;C_{1-6}卤代烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的C_{1-6}卤代烷基:OH和OCH_3;CN;以及OC_{1-6}烷基;

[0622] R^g选自由以下项组成的组:H;C_{1-6}烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的C_{1-6}烷基:OH、OCH_3、SCH_3和OCF_3;C_{1-6}卤代烷基;以及被选自由以下项组成的组的成员取代的C_{1-6}卤代烷基:OH和OCH_3;并且

[0623] n为1或2;

[0624] 或其药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物或立体异构体。

[0625] 在式(Z)的上下文中,以下定义适用:

[0626] 术语“烯基”包括长度和可能的取代类似于上述烷基,但包含至少一个双键的不饱和脂族基团。例如,术语“烯基”包括直链烯基基团(例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基等)。术语烯基还包括烯基基团,该烯基基团包括置换烃主链的一个或多个碳的氧、氮、硫或磷原子。在某些实施方案中,直链或支链烯基基团在其主链中具有6个或更少的碳原子(例如,对于直链为C_{2-6},对于支链为C_{3-6})。

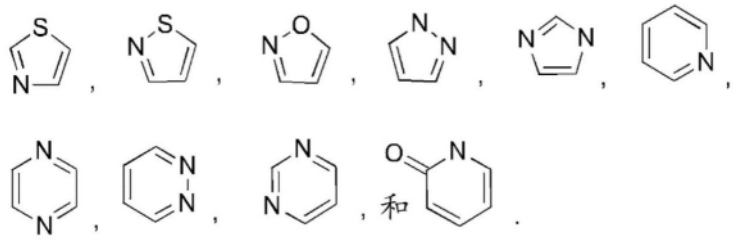
[0627] 术语“卤代烷基”是指链中具有1至6个碳原子的直链或支链烷基基团,其任选地用卤素取代氢。如本文所用,术语“C_{1-6}卤代烷基”是指链中具有1至6个碳原子的直链或支链烷基基团,其任选地用卤素取代氢。如本文所用,术语“C_{1-4}卤代烷基”是指链中具有1至4个碳原子的直链或支链烷基基团,其任选地用卤素取代氢。“卤代烷基”基团的示例包括三氟甲基(CF_3)、二氟甲基(CF_2H)、单氟甲基(CH_2F)、五氟乙基(CF_2CF_3)、四氟乙基($CHFCF_3$)、单氟乙

基(CH_2CH_2F)、三氟乙基(CH_2CF_3)、四氟三氟甲基乙基($CF(CF_3)_2$),以及根据本领域普通技术人员和本文提供的教导内容将被认为等同于前述示例中的任一者的基团。

[0628] 术语“卤代烯基”包括长度与上述烷基相似并且可能取代的不饱和脂族基团,但其包含至少一个双键并且在链中具有1个至6个碳原子,任选地用卤素取代氢。

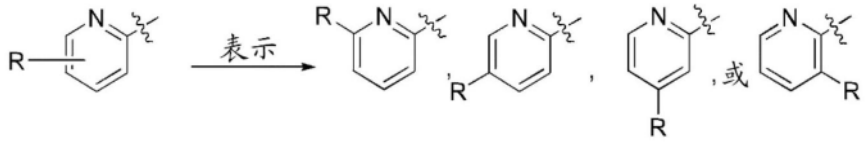
[0629] 术语“芳基”是指每个环具有6个原子的单环芳族碳环(具有全部为碳的环原子的环结构)。(在芳基基团中的碳原子为sp<1id=Superscript>2</1>杂化的。)

[0630] 术语“杂芳基”是指每个杂环具有3至9个环原子的单环或稠和二环的杂环(具有选自碳原子和至多四个杂原子的环原子的环结构,杂原子选自氮、氧和硫)。杂芳基基团的示例性示例包括以适当键合部分的形式出现的以下实体:

[0631] 

[0632] 本领域技术人员将认识到,上文列出或举例说明的物质并非穷举性的,并且还可选择在这些限定术语范围内的其他物质。

[0633] 术语“可变连接点”意指允许基团连接在结构中的多于一个另选位置处。连接总是代替环原子中的一个环原子上的氢原子。换句话讲,键合的所有排列由单个示意图表示,如以下例证所示。

[0634] 

[0635] 在本发明的实施方案中,DHODH抑制剂是式(Z)的化合物,其中X为CH。

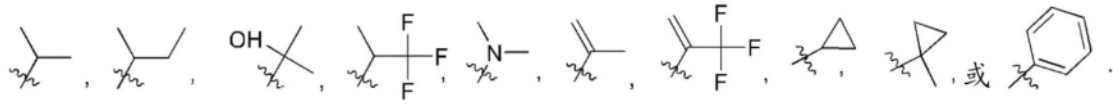
[0636] 在本发明的实施方案中,DHODH抑制剂是式(Z)的化合物,其中X为N。

[0637] 在本发明的实施方案中,DHODH抑制剂是式(Z)的化合物,其中Y为CH。

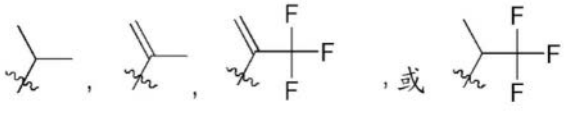
[0638] 在本发明的实施方案中,DHODH抑制剂是式(Z)的化合物,其中Y为N。

[0639] 在本发明的实施方案中,DHODH抑制剂是式(Z)的化合物,其中R^1为C_{1-4}烷基。被OH或OCH_3取代的C_{1-4}烷基;C_{2-4}烯基;C_{1-4}卤代烷基;被OH或OCH_3取代的C_{1-4}卤代烷基;C_{2-4}卤代烯基;$N(CH_3)_2$;环丙基;被C_{1-4}烷基取代的环丙基;或苯基。

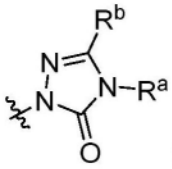
[0640] 在本发明的实施方案中,DHODH抑制剂是式(Z)的化合物,其中R^1为CH_3,CH_2CH_3,

[0641] 

[0642] 在本发明的实施方案中,DHODH抑制剂是式(Z)的化合物,其中R^1为

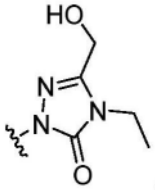


[0643] 在本发明的实施方案中,DHODH抑制剂是式(Z)的化合物,其中

[0644] R^2为  ;

[0645] 其中R^b为被OH、卤代基、CN、OC_{1-4}烷基、OC_{1-4}卤代烷基或OC_{3-6}环烷基取代的C_{1-4}烷基;并且

[0646] R^a为C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基或C_{3-6}环烷基。

[0647] 在本发明的实施方案中,DHODH抑制剂是式(Z)的化合物,其中R^2为  。

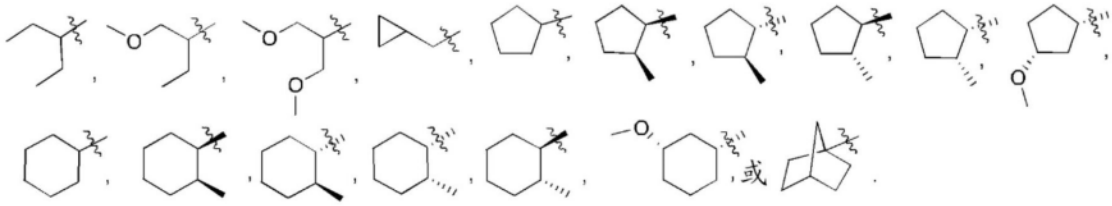
[0648] 在本发明的实施方案中,DHODH抑制剂是式(Z)的化合物,其中R^3为H。

[0649] 在本发明的实施方案中,DHODH抑制剂是式(Z)的化合物,其中R^3为F。

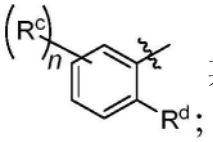
[0650] 在本发明的实施方案中,DHODH抑制剂是式(Z)的化合物,其中R^3为CH_3。

[0651] 在本发明的实施方案中,DHODH抑制剂是式(Z)的化合物,其中R^3为OCH_3。

[0652] 在本发明的实施方案中,DHODH抑制剂是式(Z)的化合物,其中R^4为

[0653] 

[0654] 在本发明的实施方案中,DHODH抑制剂是式(Z)的化合物,其中

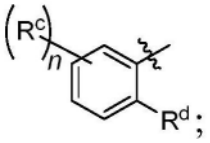
[0655] R^4为  其中

[0656] 每个R^c独立地选自由以下项组成的组:H;卤代基;C_{1-4}烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的C_{1-}烷基:OH、OCH_3、SCH_3和OCF_3;C_{1-4}卤代烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的C_{1-4}卤代烷基:OH和OCH_3;和NO_2;

[0657] R^d选自由以下项组成的组:H;卤代基;C_{1-4}烷基;被OH、OCH_3、SCH_3或OCF_3取代的C_{1-4}烷基;C_{1-4}卤代烷基;被OH或OCH_3取代的C_{1-4}卤代烷基;或OC_{1-4}烷基;CN;以及OC_{1-6}烷基;并且

[0658] n为1或2。

[0659] 在本发明的实施方案中,DHODH抑制剂是式(Z)的化合物,其中

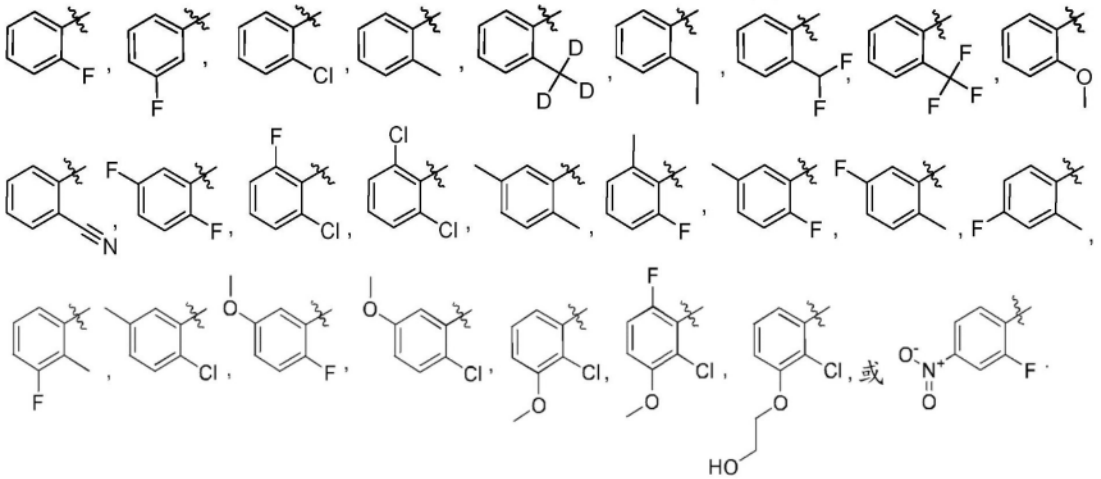
[0660] R^4为  ;

[0661] 每个R^c独立地选自由以下项组成的组:H、卤代基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、NO_2、O-CH_2CH_2OH和OC_{1-4}烷基;

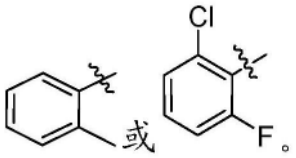
[0662] R^d选自由以下项组成的组:H、卤代基、C_{1-4}烷基、CN和OC_{1-6}烷基;并且

[0663] n为1或2。

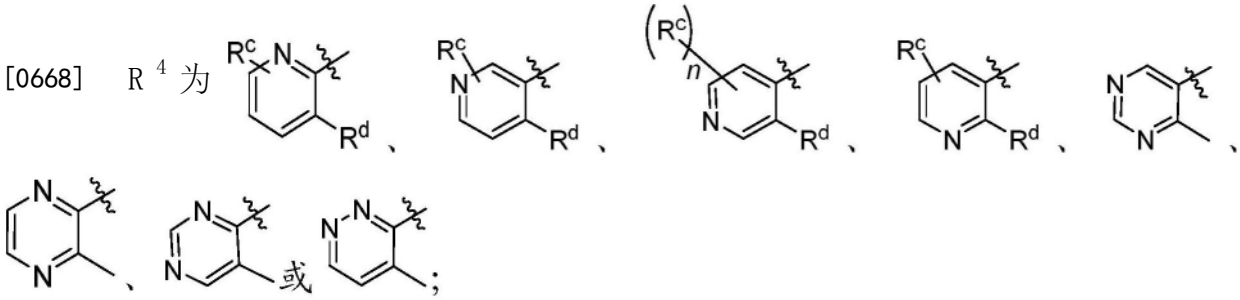
[0664] 在本发明的实施方案中,DHODH抑制剂是式(Z)的化合物,其中R^4为

[0665] 

[0666] 在本发明的实施方案中,DHODH抑制剂是式(Z)的化合物,其中R^4为



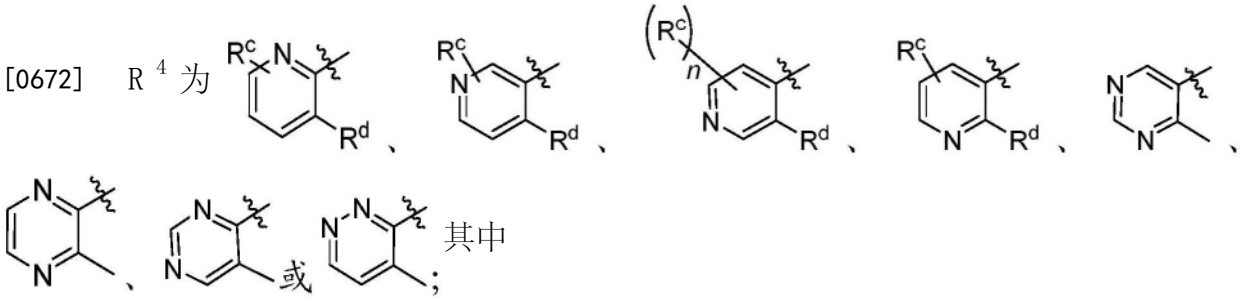
[0667] 在本发明的实施方案中,DHODH抑制剂是式(Z)的化合物,其中

[0668] R^4为 

[0669] 其中

[0670] 每个R^c独立地选自由以下项组成的组:H;卤代基;C_{1-4}烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的C_{1-}烷基:OH、OCH_3、SCH_3和OCF_3;C_{1-4}卤代烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的C_{1-4}卤代烷基:OH和OCH_3;并且R^d选自由以下项组成的组:卤代基;C_{1-4}烷基;被OH、OCH_3、SCH_3或OCF_3取代的C_{1-4}烷基;C_{1-4}卤代烷基;被OH或OCH_3取代的C_{1-4}卤代烷基;或OC_{1-4}烷基;CN;和OC_{1-6}烷基。

[0671] 在本发明的实施方案中,DHODH抑制剂是式(Z)的化合物,其中

[0672] R^4为  其中

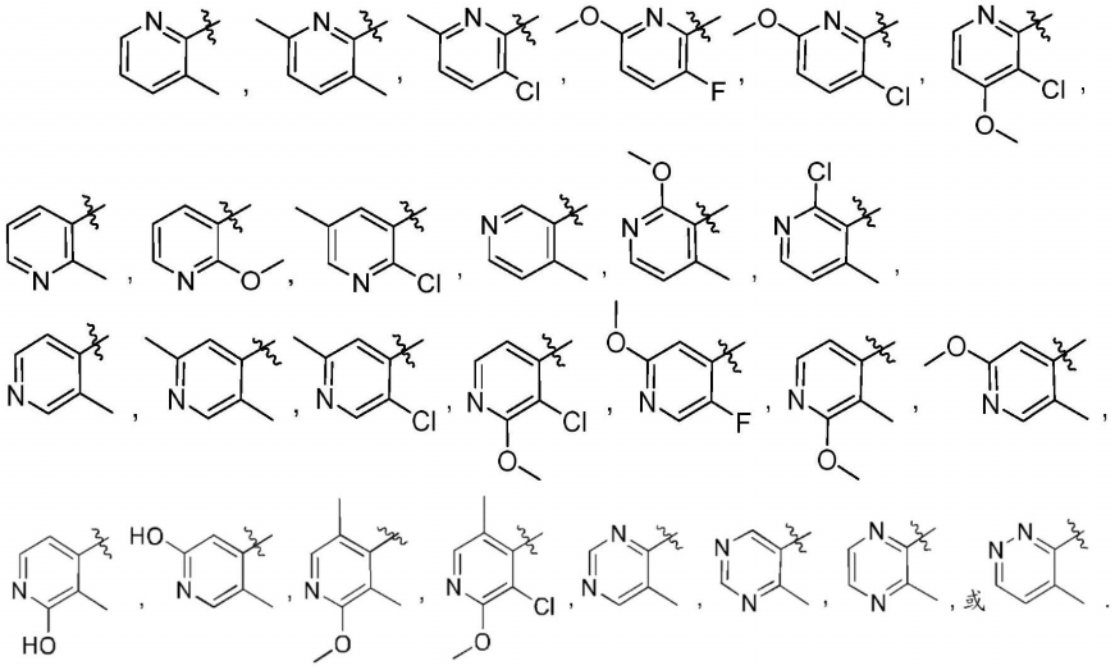
[0673] 每个R^c独立地选自由以下项组成的组:H、卤代基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OC_{1-4}烷

基和OH；

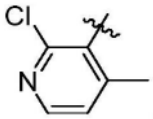
[0674] R^d选自由以下项组成的组：卤代基、C_{1-4}烷基和OC_{1-4}烷基；并且

[0675] n为1或2。

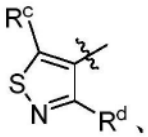
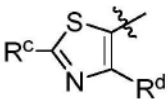
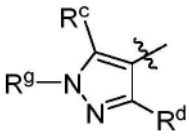
[0676] 在本发明的实施方案中，DHODH抑制剂是式(Z)的化合物，其中R^4为



[0677]

[0678] 在本发明的实施方案中，DHODH抑制剂是式(Z)的化合物，其中R^4为  。

[0679] 在本发明的实施方案中，DHODH抑制剂是式(Z)的化合物，其中

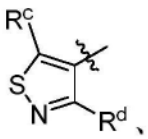
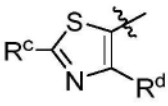
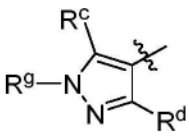
[0680] R^4为  、  或  ，其中

[0681] R^c为H；卤代基；C_{1-4}烷基；被OH、OCH_3、SCH_3或OCF_3取代的C_{1-4}烷基；C_{1-4}卤代烷基；被OH或OCH_3取代的C_{1-4}卤代烷基；或OC_{1-4}烷基；

[0682] R^d为卤代基；C_{1-4}烷基；被OH、OCH_3、SCH_3或OCF_3取代的C_{1-4}烷基；C_{1-4}卤代烷基；或被OH或OCH_3取代的C_{1-4}卤代烷基；并且

[0683] R^g为H；C_{1-4}烷基；被OH、OCH_3、SCH_3或OCF_3取代的C_{1-4}烷基；C_{1-4}卤代烷基；或者被OH或OCH_3取代的C_{1-4}卤代烷基。

[0684] 在本发明的实施方案中，DHODH抑制剂是式(Z)的化合物，其中

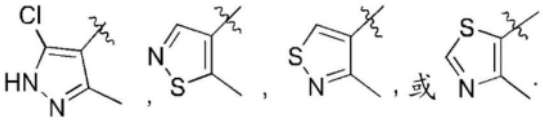
[0685] R^4为  、  或  ，其中

[0686] R^c为H或卤代基；

[0687] R^d为C_{1-4}烷基；并且

[0688] R^g为H。

[0689] 在本发明的实施方案中，DHODH抑制剂是式(Z)的化合物，其中R^4为



[0690] 在本发明的实施方案中，DHODH抑制剂是式(Z)的化合物，该化合物选自由以下组成的组：

[0691] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮；

[0692] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮；

[0693] 2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮；

[0694] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮；

[0695] 2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮；

[0696] 2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮；

[0697] 2-(2,6-二氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(1-甲基环丙基)异喹啉-1(2H)-酮；

[0698] 2-(2,6-二氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮；

[0699] 2-(2-氯-6-氟苯基)-4-环丙基-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)异喹啉-1(2H)-酮；

[0700] 2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮；

[0701] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(2-(三氟甲基)苯基)异喹啉-1(2H)-酮；

[0702] 2-(6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1-氧代-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-2(1H)-基)苯甲腈；

[0703] 2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮；

[0704] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(邻甲苯基)异喹啉-1(2H)-酮；

[0705] 2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-异丙基酞嗪-1(2H)-酮；

[0706] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-异丙基酞嗪-1(2H)-酮；

[0707] 2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-

1-基)-4-异丙基酞嗪-1(2H)-酮;

[0708] 4-乙基-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0709] 4-乙基-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(邻甲苯基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0710] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0711] 2-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0712] 2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(1-甲基环丙基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0713] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0714] 4-(二甲氨基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(邻甲苯基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0715] 2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0716] 2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-甲氧基-4-(丙-1-烯-2-基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0717] 2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0718] 2-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-(丙-1-烯-2-基)-6-(邻甲苯基)-1,6-萘啶-5(6H)-酮;

[0719] 2-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-甲基-6-(邻甲苯基)吡啶并[2,3-d]哒嗪-5(6H)-酮;

[0720] 2-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-异丙基-6-(邻甲苯基)吡啶并[2,3-d]哒嗪-5(6H)-酮;

[0721] 6-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-(丙-1-烯-2-基)-1,6-萘啶-5(6H)-酮;

[0722] 6-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-异丙基-1,6-萘啶-5(6H)-酮;

[0723] (S)-2-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(邻甲苯基)-8-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,6-萘啶-5(6H)-酮;

[0724] (R)-2-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(邻甲苯基)-8-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,6-萘啶-5(6H)-酮;

[0725] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(4-甲基噻唑-5-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0726] 2-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-异丙基-6-(邻甲苯基)-1,6-萘啶-5(6H)-酮;

[0727] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲苯基)-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0728] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0729] 2-(2-氯-5-甲苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0730] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲氧基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0731] 2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0732] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(邻甲苯基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0733] 2-(2-氯-5-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0734] 外消旋-4-(仲丁基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟异喹啉-1(2H)-酮;

[0735] 2-(3-氯-6-甲氧基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0736] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0737] 2-(2-氯-6-氟-3-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0738] 2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0739] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0740] 2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基酞嗪-1(2H)-酮;

[0741] 外消旋6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(邻甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0742] (S*)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(邻甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0743] (R*)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(邻甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0744] 2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(1-甲基环丙基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0745] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0746] 2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-

1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0747] 2-(3-氯-2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0748] 2-(3-氯-2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0749] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲氧基苯基)-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0750] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(4-氟-2-甲苯基)-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0751] 2-(2-氯-3-(2-羟基乙氧基)苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0752] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0753] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲苯基)-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0754] 2-(2,5-二氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0755] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-6-甲苯基)-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0756] 2-(2-氯-3-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0757] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-基)-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0758] 2-(2,5-二氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0759] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0760] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(3-氟-2-甲基苯基)-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0761] 2-(2,5-二甲苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0762] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(4-氟-2-甲苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0763] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟苯基)-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0764] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0765] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-甲基-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(邻甲苯基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0766] 2-(2-氯-6-氟-3-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0767] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(邻甲苯基)-4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0768] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0769] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-甲氧基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0770] 2-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0771] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0772] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(3-氟-2-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0773] 2-(2,5-二甲苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0774] 外消旋-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(邻甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0775] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-乙苯基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0776] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0777] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0778] 2-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0779] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(2-(甲基-d_3)苯基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0780] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(4-甲基嘧啶-5-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0781] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基苯基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0782] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0783] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基吡嗪-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0784] 2-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0785] 2-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(2-

氟-5-甲基苯基)-8-异丙基-1,6-萘啶-5(6H)-酮;

[0786] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟4-异丙基-2-(4-甲基哒嗪-3-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0787] (S)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(邻甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0788] (R)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(邻甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0789] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(2-(三氟甲基)苯基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0790] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(5-甲基嘧啶-4-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0791] 2-(2-(二氟甲基)苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0792] 2-(3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0793] 2-环己基-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0794] 2-(3-氯-6-甲基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0795] 2-环戊基-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0796] 2-(3-氯-4-甲氧基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0797] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-((1R,2S)-2-甲基环己基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0798] 2-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0799] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0800] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-((1S,2R)-2-甲基环己基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0801] 2-(环丙基甲基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0802] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(1-甲氧基丁-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0803] 2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0804] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基吡啶-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0805] 外消旋6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-((顺式)-3-甲氧基环戊基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0806] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-((1R*,2R*)-2-甲基环己基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0807] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-((1S*,2S*)-2-甲基环己基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0808] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(戊-3-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0809] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-((1R*,2R*)-2-甲基环戊基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0810] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-((1S*,2S*)-2-甲基环戊基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0811] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-((1R*,2S*)-2-甲基环戊基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0812] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-((1S*,2R*)-2-甲基环戊基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0813] 外消旋6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-((顺式)-3-甲氧基环己基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0814] 2-(二环[2.2.1]庚-1-基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0815] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基-3-甲基吡啶-4-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0816] 2-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-异丙基-6-(2-甲氧基苯基)-1,6-萘啶-5(6H)-酮;

[0817] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基异噻唑-4-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0818] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(5-甲基异噻唑-4-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0819] 2-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-异丙基-6-(2-(三氟甲基)苯基)-1,6-萘啶-5(6H)-酮;

[0820] 2-(3,6-二甲基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0821] 2-(2,5-二甲基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0822] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(4-甲基吡啶-3-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0823] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基吡啶-4-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0824] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙

基-2-(2-甲基吡啶-3-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0825] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-羟基-5-甲基吡啶-4-基)-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0826] 6-(2-(二氟甲基)苯基)-2-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-异丙基-1,6-萘啶-5(6H)-酮;

[0827] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-羟基-3-甲基吡啶-4-基)-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;和

[0828] 2-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-异丙基-6-(o-D_3-甲苯基)-1,6-萘啶-5(6H)-酮;

[0829] 以及任选地,其药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物和立体异构体中的一种或多种。

[0830] 在本发明的实施方案中,DHODH抑制剂是式(Z)的化合物,该化合物选自由以下组成的组:

[0831] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0832] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0833] 2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0834] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-苯基异喹啉-1(2H)-酮;

[0835] 2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0836] 2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0837] 2-(2,6-二氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(1-甲基环丙基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0838] 2-(2,6-二氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0839] 2-(2-氯-6-氟苯基)-4-环丙基-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0840] 2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0841] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(2-(三氟甲基)苯基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0842] 2-(6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1-氧代-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-2(1H)-基)苯甲腈;

[0843] 2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0844] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(邻甲苯基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0845] 2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-异丙基酞嗪-1(2H)-酮;

[0846] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-异丙基酞嗪-1(2H)-酮;

[0847] 2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-异丙基酞嗪-1(2H)-酮;

[0848] 4-乙基-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0849] 4-乙基-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(邻甲苯基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0850] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0851] 2-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0852] 2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(1-甲基环丙基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0853] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(3-氟苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0854] 4-(二甲氨基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(邻甲苯基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0855] 2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0856] 2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-甲氧基-4-(丙-1-烯-2-基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0857] 2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0858] 2-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-(丙-1-烯-2-基)-6-(邻甲苯基)-1,6-萘啶-5(6H)-酮;

[0859] 2-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-甲基-6-(邻甲苯基)吡啶并[2,3-d]哒嗪-5(6H)-酮;

[0860] 2-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-异丙基-6-(邻甲苯基)吡啶并[2,3-d]哒嗪-5(6H)-酮;

[0861] 6-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-(丙-1-烯-2-基)-1,6-萘啶-5(6H)-酮;

[0862] 6-(2-氯-6-氟苯基)-2-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-异丙基-1,6-萘啶-5(6H)-酮;

[0863] (S)-2-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-

(邻甲苯基)-8-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,6-萘啶-5(6H)-酮;

[0864] (R)-2-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(邻甲苯基)-8-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1,6-萘啶-5(6H)-酮;

[0865] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(4-甲基噻唑-5-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0866] 2-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-异丙基-6-(邻甲苯基)-1,6-萘啶-5(6H)-酮;

[0867] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲苯基)-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0868] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0869] 2-(2-氯-5-甲苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0870] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲氧基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0871] 2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0872] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(邻甲苯基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0873] 2-(2-氯-5-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0874] 外消旋-4-(仲丁基)-2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟异喹啉-1(2H)-酮;

[0875] 2-(3-氯-6-甲氧基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0876] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0877] 2-(2-氯-6-氟-3-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0878] 2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0879] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0880] 2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基酞嗪-1(2H)-酮;

[0881] 外消旋6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(邻甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0882] (S*)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(邻甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0883] (R*)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(邻甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0884] 2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(1-甲基环丙基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0885] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0886] 2-(5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0887] 2-(3-氯-2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0888] 2-(3-氯-2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0889] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-5-甲氧基苯基)-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0890] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(4-氟-2-甲苯基)-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0891] 2-(2-氯-3-(2-羟基乙氧基)苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0892] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0893] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲苯基)-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0894] 2-(2,5-二氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0895] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-6-甲苯基)-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0896] 2-(2-氯-3-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0897] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-基)-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0898] 2-(2,5-二氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0899] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟-6-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0900] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(3-氟-2-甲基苯基)-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0901] 2-(2,5-二甲苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0902] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(4-

氟-2-甲苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0903] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-氟苯基)-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0904] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-4-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0905] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-甲基-4-(丙-1-烯-2-基)-2-(邻甲苯基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0906] 2-(2-氯-6-氟-3-甲氧基苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0907] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(邻甲苯基)-4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0908] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0909] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-甲氧基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0910] 2-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0911] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0912] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(3-氟-2-甲基苯基)-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0913] 2-(2,5-二甲苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0914] 外消旋-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(邻甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0915] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-乙苯基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0916] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0917] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0918] 2-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0919] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(2-(甲基-d_3)苯基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0920] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(4-甲基嘧啶-5-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0921] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基苯基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0922] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0923] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基吡嗪-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0924] 2-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0925] 2-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-6-(2-氟-5-甲基苯基)-8-异丙基-1,6-萘啶-5(6H)-酮;

[0926] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟4-异丙基-2-(4-甲基哒嗪-3-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0927] (S)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(邻甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0928] (R)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(邻甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0929] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(2-(三氟甲基)苯基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0930] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(5-甲基嘧啶-4-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0931] 2-(2-(二氟甲基)苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0932] 2-(3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0933] 2-环己基-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0934] 2-(3-氯-6-甲基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0935] 2-环戊基-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0936] 2-(3-氯-4-甲氧基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0937] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-((1R,2S)-2-甲基环己基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0938] 2-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0939] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基-5-甲基吡啶-4-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0940] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-((1S,2R)-2-甲基环己基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0941] 2-(环丙基甲基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-

基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0942] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(1-甲氧基丁-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0943] 2-(2-氯苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0944] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基吡啶-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0945] 外消旋6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-((顺式)-3-甲氧基环戊基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0946] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-((1R*,2R*)-2-甲基环己基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0947] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-((1S*,2S*)-2-甲基环己基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0948] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(戊-3-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0949] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-((1R*,2R*)-2-甲基环戊基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0950] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-((1S*,2S*)-2-甲基环戊基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0951] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-((1R*,2S*)-2-甲基环戊基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0952] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-((1S*,2R*)-2-甲基环戊基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0953] 外消旋6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-((顺式)-3-甲氧基环己基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0954] 2-(二环[2.2.1]庚-1-基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0955] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(2-甲氧基-3-甲基吡啶-4-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0956] 2-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-异丙基-6-(2-甲氧基苯基)-1,6-萘啶-5(6H)-酮;

[0957] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基异噻唑-4-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0958] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(5-甲基异噻唑-4-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0959] 2-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-异丙基-6-(2-(三氟甲基)苯基)-1,6-萘啶-5(6H)-酮;

[0960] 2-(3,6-二甲基吡啶-2-基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0961] 2-(2,5-二甲基吡啶-4-基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0962] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(4-甲基吡啶-3-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0963] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(3-甲基吡啶-4-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0964] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(2-甲基吡啶-3-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0965] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-羟基-5-甲基吡啶-4-基)-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0966] 6-(2-(二氟甲基)苯基)-2-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-异丙基-1,6-萘啶-5(6H)-酮;

[0967] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(2-羟基-3-甲基吡啶-4-基)-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;和

[0968] 2-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-异丙基-6-(o-D_3-甲苯基)-1,6-萘啶-5(6H)-酮;

[0969] 以及任选地其药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物和立体异构体中的一种或多种;或者

[0970] 选自以下项的化合物:

[0971] 2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0972] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-(2-氟-4-硝基苯基)-4-碘异喹啉-1(2H)-酮;

[0973] 2-(2-氯-6-氟苯基)-7-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-6-氟-4-(丙-1-烯-2-基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0974] 2-(2-氯-6-氟苯基)-7-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-6-甲氧基-4-(丙-1-烯-2-基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0975] 或其药学上可接受的盐、N-氧化物、溶剂化物或立体异构体。

[0976] 在本发明的实施方案中,DHODH抑制剂是式(Z)的化合物,该化合物选自由以下组成的组:

[0977] 2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0978] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0979] 2-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0980] 2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-(1-甲基环丙基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0981] 2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-

1-基)-7-氟-4-(丙-1-烯-2-基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0982] 2-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟-8-异丙基-6-(邻甲苯基)-1,6-萘啶-5(6H)-酮;

[0983] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0984] 2-(2-氯-6-氟苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基酞嗪-1(2H)-酮;

[0985] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(2-(甲基-d3)苯基)异喹啉-1(2H)-酮;

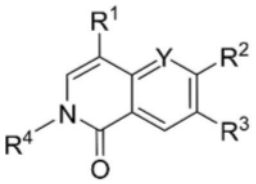
[0986] (R)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-2-(邻甲苯基)-4-(1,1,1-三氟丙-2-基)异喹啉-1(2H)-酮;

[0987] 6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(2-(三氟甲基)苯基)异喹啉-1(2H)-酮;和

[0988] 2-(2-(二氟甲基)苯基)-6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基异喹啉-1(2H)-酮;

[0989] 以及任选地,其药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物和立体异构体中的一种或多种。

[0990] 在本发明的实施方案中,DHODH抑制剂是式(Z)的化合物,其具有式(Za):

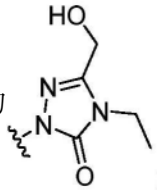
[0991] 

其中

(Za),

[0992] Y为CH或N;

[0993] R^1选自由以下项组成的组:C_{1-6}烷基;被OH或OCH_3取代的C_{1-6}烷基;C_{2-6}烯基;C_{1-6}卤代烷基;被OH或OCH_3取代的C_{1-6}卤代烷基;C_{2-6}卤代烯基;$N(CH_3)_2$;C_{3-6}环烷基;被C_{1-6}烷基取代的C_{3-6}环烷基;以及苯基;

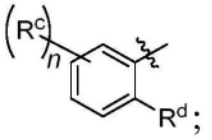
[0994] R^2为 

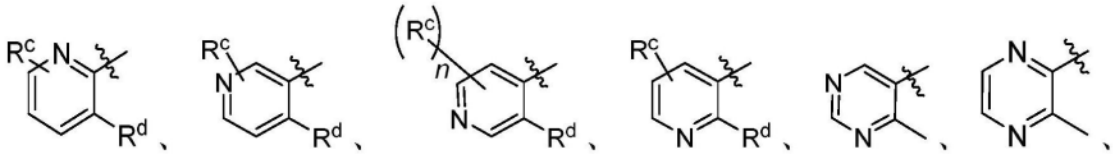
;

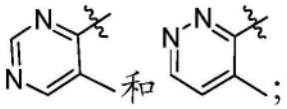
[0995] R^3选自由以下项组成的组:H、卤代基、CH_3和OCH_3;

[0996] R^4选自由以下项组成的组:

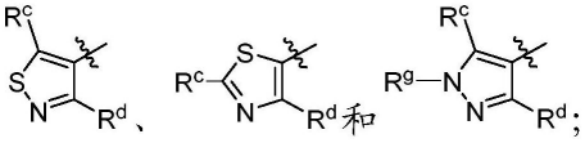
[0997] C_{1-6}烷基;被一个或两个OCH_3取代的C_{1-6}烷基;C_{3-6}环烷基;被CH_3或OCH_3取代的C_{3-6}环烷基;CH_2-C_{3-6}环烷基;和
;

[0998] 





以及

[0999] 

[1000] 其中

[1001] 每个R^c独立地选自由以下项组成的组:H;卤代基;C_{1-6}烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的C_{1-6}烷基:OH、OCH_3、SCH_3和OCF_3;C_{1-6}卤代烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的C_{1-6}卤代烷基:OH和OCH_3;NO_2;OH;O-CH_2CH_2OH;以及OC_{1-6}烷基;

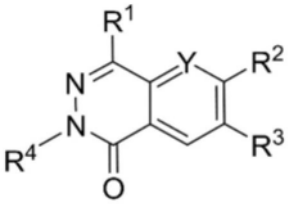
[1002] R^d选自由以下项组成的组:H;卤代基;C_{1-6}烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的C_{1-6}烷基:OH、OCH_3、SCH_3和OCF_3;C_{1-6}卤代烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的C_{1-6}卤代烷基:OH和OCH_3;CN;以及OC_{1-6}烷基;

[1003] R^g选自由以下项组成的组:H;C_{1-6}烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的C_{1-6}烷基:OH、OCH_3、SCH_3和OCF_3;C_{1-6}卤代烷基;以及被选自由以下项组成的组的成员取代的C_{1-6}卤代烷基:OH和OCH_3;并且

[1004] n为1或2;

[1005] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位素变体或N-氧化物。

[1006] 在本发明的实施方案中,DHODH抑制剂是式(Z)的化合物,其具有式(Zb):

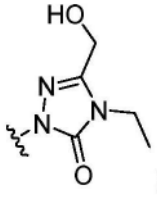
[1007] 

其中

(Zb),

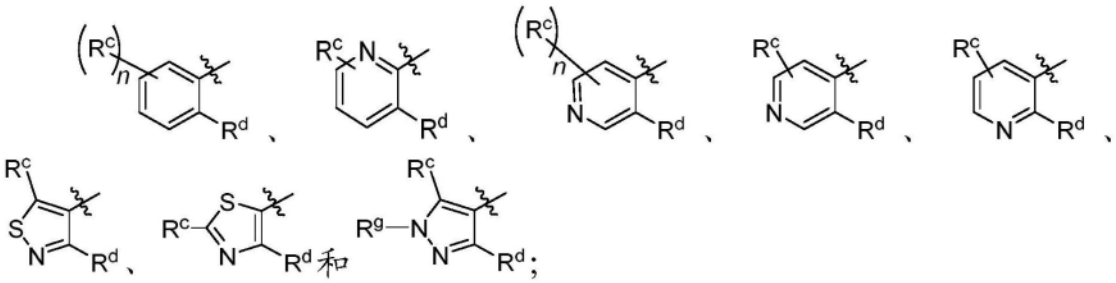
[1008] Y为CH或N;

[1009] R^1选自由以下项组成的组:C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和C_{2-6}烯基;

[1010] R^2为  ;

[1011] R^3选自由以下项组成的组:H、卤代基和OCH_3;

[1012] R^4选自由以下项组成的组:

[1013] 

[1014] 其中

[1015] R^c选自由以下项组成的组:H;卤代基;C_{1-6}烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的C_{1-6}烷基:OH、OCH_3、SCH_3和OCF_3;C_{1-6}卤代烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的C_{1-6}卤代烷基:OH和OCH_3;和NO_2;

[1016] R^d选自由以下项组成的组:H;卤代基;C_{1-6}烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的C_{1-6}烷基:OH、OCH_3、SCH_3和OCF_3;C_{1-6}卤代烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的C_{1-6}卤代烷基:OH和OCH_3;CN;以及OC_{1-6}烷基;

[1017] R^g选自由以下项组成的组:H;C_{1-6}烷基;被选自由以下项组成的组的成员取代的C_{1-6}烷基:OH、OCH_3、SCH_3和OCF_3;C_{1-6}卤代烷基;以及被选自由以下项组成的组的成员取代的C_{1-6}卤代烷基:OH和OCH_3;并且

[1018] n为1;

[1019] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位素变体或N-氧化物。

[1020] 现在将参考用于下文它们的一般性制备和后面的实施例的示例性合成方案来描述可用于本发明的方法中的示例性式(Z)化合物。本领域技术人员将认识到,为获得本文的多种化合物,可适当地选择原料,使得在根据需要进行保护或不保护的情况下,在整个反应方案中将携带最终需要的取代基,以得到所期望的产物。另选地,可能需要或者希望采用合适的基团代替最终期望的取代基,该合适的基团可经历整个反应方案,并且在适当情况下用所期望的取代基代替。除非另外指明,否则变量均如上文针对式(Z)所定义。反应可在溶剂的熔点和回流温度之间进行,并且优选在介于0℃和溶剂的回流温度之间进行。可采用常规加热或微波加热来加热反应。反应还可在密闭压力容器中在高于溶剂的正常回流温度下进行。

[1021] 在用于式(Z)的通用方案和实施例中使用的所有缩写如表1A中所定义。变量如范围中所定义或如通用方案中所具体定义。

[1022] 表1A:缩写

[1023]

缩写	名称
Å	埃
ACN 或 MeCN	乙腈
AcOH	冰醋酸
AcOK	乙酸钾
$AgBF_4$	四氟硼酸银
$AlMe_3$	三甲基铝
Ar	氩
aq.	含水
$AuCl_3$	氯化金(III)
BCl_3	三氯化硼
Bn 或 Bzl	苄基
Boc	叔丁氧羰基
$(Boc)_2O$	二碳酸二叔丁酯
Catacxium A Pd G2	氯[(二(1-金刚烷基)-*N*-丁基膦)-2-(2-氨基联苯)]钯(II)

[1024]

缩写	名称
$CdCl_2$	氯化镉
Celite®	硅藻土
浓	浓缩的
CO_2	二氧化碳
$(COCl)_2$	草酰氯
CuI	碘化亚铜(I)
$Cu(OAc)_2$	乙酸铜(II)
Cy_2NMe	*N,N*-二环己基甲胺
Cs_2CO_3	碳酸铯
DCC	*N,N'*-二环己基-碳二亚胺
DCE	二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DIPEA 或 DIEA	二异丙基乙胺
DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
DEA	二乙醇胺
DHP	3,4-二氢吡喃
DMA	二甲胺
DMAP	4-二甲氨基吡啶
DME	二甲氧基乙烷
DMF	*N,N*-二甲基甲酰胺
DMP	戴斯-马丁氧化剂或 1,1,1-三(乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3-(1*H*)-酮
DMSO	二甲亚砜
Dppf 或 DPPF	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
EDCI	1-乙基-3-(3-二甲基氨丙基)碳二亚胺
ES-API	电喷雾大气压电离
ESI	电喷雾离子化
$Et_3N.3HF$	三乙胺三氢氟化物
EtOAc 或 EA	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
EtONa	乙醇钠
EtMgBr	乙基溴化镁
GCMS	气相色谱-质谱联用
h 或 hr	小时
H_2	氢气
HCl	氯化氢
HPLC	高效液相色谱
HPA	次磷酸
H_2SO_4	硫酸
i-PrMgCl	异丙基氯化镁
IPA	异丙胺

[1025]

缩写	名称
*i*PrOH	异丙醇或 2-丙醇
异戊醛	3-甲基丁醛
KHMDS	双(三甲基甲硅烷基)氨基钾
KI	碘化钾
$K_2OsO_4.2H_2O$	锇酸钾(VI)二水合物
K_2CO_3	碳酸钾
K_3PO_4	磷酸钾
LCMS 或 LC/MS	液相色谱-质谱联用
LiHMDS	双(三甲基甲硅烷基)氨基锂
MeOH	甲醇
MeMgBr	甲基溴化镁
$Mg(ClO_4)_2$	高氯酸镁
$MgSO_4$	硫酸镁
MHz	兆赫兹
min	分钟
MS	质谱
$NaBH_4$	硼氢化钠
NaHMDS	双(三甲基甲硅烷基)氨基钠
NaOH	氢氧化钠
NaOEt	乙醇钠
$NaHCO_3$	碳酸氢钠
Na_2CO_3	碳酸钠
$NaIO_4$	高碘酸钠
$NaNO_2$	亚硝酸钠
Na_2SO_4	硫酸钠
N_2	氮气
NBS	N-溴琥珀酰亚胺
NCS	N-氯代琥珀酰亚胺
$NH_2NH_2.H_2O$	肼一水合物
NIS	N-碘代琥珀酰亚胺
NH_4Cl	氯化铵
NH_4HCO_3	碳酸氢铵
$NH_3.H_2O$ 或 NH_4OH	氢氧化铵
NMR	核磁共振
$[Pd(allyl)Cl]_2$	烯丙基氯钯二聚体或双(烯丙基)二氯二钯或双(烯丙基)二氯钯或双(烯丙基氯钯)或二烯丙基二氯二钯
$PdCl_2(PPh_3)_2$ 或 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$	双(三苯基膦)二氯化钯(II)
$Pd(PPh_3)_4$	四(三苯基膦)钯
$Pd(OAc)_2$	乙酸钯(II)

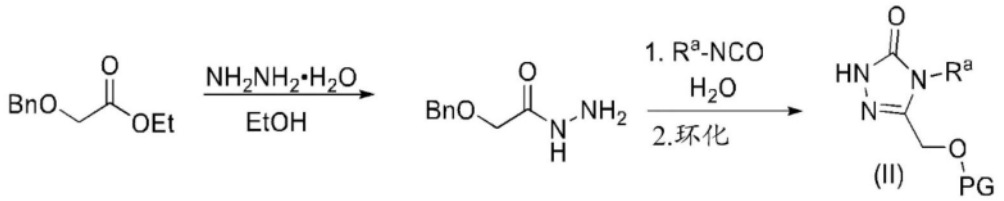
[1026]

缩写	名称
$P(tBu_3)PdG_2$ 或 tBu_3PPdG_2	氯[(三叔丁基膦)-2-(2-氨基联苯)]钯(II)
PE	石油醚
PPh_3	三苯基膦
ppm	百万分之一
$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ 或 $Pd(dppf)Cl_2.DCM$	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物
Pd/C	碳载钯
PG	保护基团
RP	反相
rt 或 RT	室温
R_t	保留时间
$RhCl(PPh_3)_3$ 或 $Rh(PPh_3)_3Cl$	威尔金森催化剂或氯三(三苯基膦)铑(I)
Sec	秒
SFC	超临界流体色谱法
SiO_2	硅胶
$SOCl_2$	亚硫酰氯
O_2	氧气
TBAB	四丁基溴化铵或四正丁基溴化铵
TBDPS	叔丁基二苯基氯硅烷
TBAF	四丁基氟化铵
TBHP	叔丁基过氧化氢
TBS	叔丁基二甲基甲硅烷基
TES	三乙基硅烷
TIPS	三异丙基硅烷
TEA 或 Et_3N	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
$TiCl_4$	四氯化钛
TLC	薄层色谱法
TF_2NPh	N-苯基双(三氟甲磺酰亚胺)
三氟甲磺酸根	三氟甲磺酰基
Tf_2O	三氟甲磺酸酐或三氟甲烷磺酸酐
TMSOiPr	异丙氧基三甲基硅烷
（PTSA 或 pTsOH）或甲苯磺酸	对甲苯磺酸

[1027] 制备例

[1028] 现在将参考示例性合成方案来描述可用于本发明的方法中的示例性式(Z)化合物,以用于下文的它们的一般性制备和后面的具体实施例。

[1029] 方案1

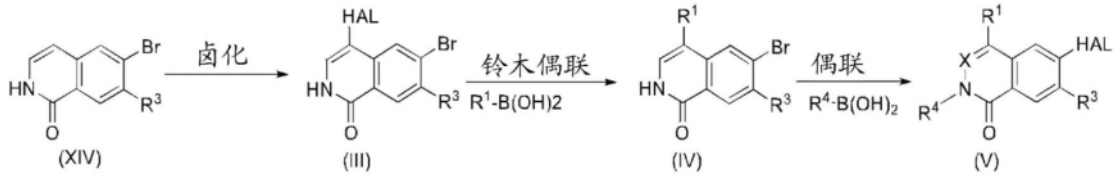
[1030] 

[1031] 根据方案1,分三步从2-(苄氧基)乙酸乙酯制备式(II)的1,2,4-三唑-5(4H)-酮化合物(其中PG为Bn)。在第一步中,通过使2-(苄氧基)乙酸乙酯与水合肼在合适的溶剂(诸如EtOH等)中;在70℃-85℃的温度范围下反应来制备2-(苄氧基)乙酰肼。酰肼与式R^a-NCO的异氰酸酯(其中R^a为C_{1-6}烷基)在合适的溶剂诸如水等中反应;提供相应的氨基脲。随后使氨基脲与适当的碱(诸如NaOH)在合适的溶剂(诸如水)中进行环化,提供式(II)的化合物(其中PG为Bn)。

[1032] 式(II)的化合物(其中R^a为C_{1-6}卤代烷基或C_{3-6}环烷基)可如先前所述采用式R^a-NCO的适当取代的化合物(其中R^a为C_{1-6}卤代烷基或C_{3-6}环烷基)制备。

[1033] 采用公认的方法(诸如T.W.Greene和P.G.M.Wuts,“Protective Groups in Organic Synthesis”,第3版,John Wiley&Sons出版社,1999年中所述的方法)分两步实现式(II)的化合物(其中PG为Bn)与式(II)的化合物(其中PG为TBDPS)的保护基团交换。在第一步中,在本领域技术人员已知的氢气分解条件下实现苄基的去保护,提供醇。例如,在以下条件下实现去保护:采用钯催化剂(诸如Pd/C等);在H_2下;在合适的溶剂(诸如EtOH、MeOH、EtOAc或它们的混合物,优选EtOH)中;在存在或不存在HCl的情况下;持续4小时至72小时的时间段。在第二步中,在以下条件下实现相应醇作为甲硅烷基醚的保护:用叔丁基二苯基甲硅烷基氯、合适的碱(诸如咪唑、二甲基氨基吡啶、吡啶等);在溶剂(诸如DMF、DCM等)中;在范围为0℃至室温的温度处,提供式(II)的化合物,其中PG为TBDPS。

[1034] 方案2

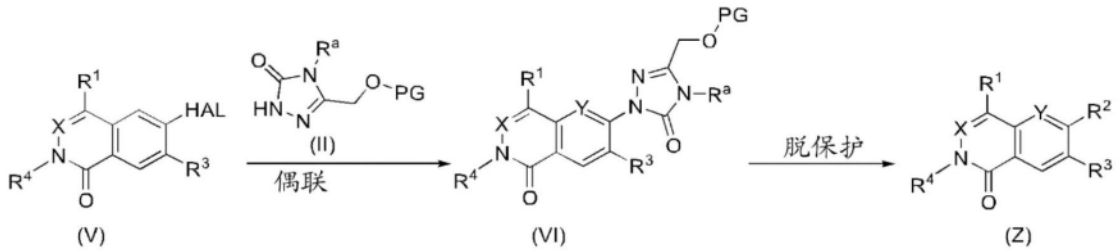
[1035] 

[1036] 根据方案2,将式(XIV)的化合物(其中R^3为H)用卤化试剂(诸如N-碘代琥珀酰亚胺(NIS)等);在非质子溶剂(诸如乙腈等)中;在加热条件下进行处理,以提供式(III)的卤化的化合物,其中HAL为碘化物。将式R^1-B(OH)$_2$的化合物在本领域技术人员已知的铃木(Suzuki)偶联条件下与式(III)的化合物发生反应,以提供式(IV)的化合物。例如,使式(III)的化合物(其中HAL为碘化物)与可商购获得或可合成获得的硼酸(或硼酸酯)(诸如R^1-B(OH)$_2$(其中R^1为如本文关于式(Z)所定义的任选取代的C_{2-6}烯基或芳基))、钯催化剂(诸如双(三苯基膦)二氯化钯(II)、四(三苯基膦)钯等);合适的碱(诸如磷酸钾、Cs_2CO_3等);在合适的溶剂(诸如二氧杂环己烷、水、乙醇或它们的混合物)中反应,以提供式(IV)的化合物。使式(IV)的化合物(其中R^3为H)与式R^4-B(OH)$_2$的化合物在本领域技术人员已知的铜(II)介导的Chan-Lam偶联条件下反应,以提供式(V)化合物(其中HAL为溴化物,X为CH并且R^3为H)。例如,使式(IV)的化合物与式R^4-B(OH)$_2$的化合物(其中R^4如本文关于式(Z)所定义)、催化剂(诸如乙酸铜(II)等);碱(诸如吡啶、NEt_3等);在合适的溶剂(诸如DCM、ACN、二

氧杂环己烷、THF等)中反应,以提供式(V)的化合物。

[1037] 方案3

[1038]



[1039] 根据方案3,式(V)的化合物(其中R^1是任选取代的C_{2-6}烯基,R^3为H,R^4为如本文关于式(Z)所述的适当取代的苯基,并且HAL为Br)与可商购获得或合成获得的式(II)化合物(其中R^a为C_{1-6}烷基)诸如适当保护的三唑酮(其中PG选自:苄基、4-甲氧基苄基或烷基或芳基硅烷,诸如TBDPS、TBS、TES或TIPS)在催化CuI和二胺诸如反式-1,2-二氨基环己烷以及碱诸如K_3PO_4、K_2CO_3、Cs_2CO_3、$NaHCO_3$、三乙胺等的存在下;在合适的溶剂(诸如1,4-二氧杂环己烷、DMSO、DMF、THF、ACN等)中发生乌尔曼(Ullmann)型芳族胺化反应;提供式(VI)的化合物,其中X为CH并且Y为CH。

[1040] 使式(VI)的化合物(其中PG为Bn并且R^1为C_{2-6}烯基)在本领域技术人员已知的西蒙斯-史密斯(Simmons-Smith)环丙化反应条件下反应,以提供式(VI)的化合物(其中R^1为被C_{1-6}烷基取代的C_{3-6}环烷基)。例如,使式(VI)的化合物(其中R^1为)与二碘甲烷、二乙基锌在合适的溶剂(诸如甲苯等)中;在范围为0℃至室温的温度处反应,持续3小时至26小时的时间段,以提供式(VI)的化合物(其中R^1为被CH_3取代的环丙基)。

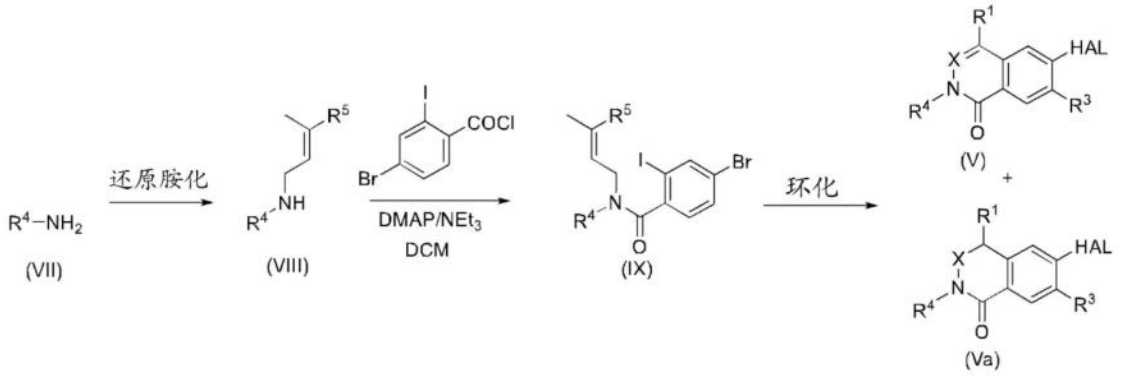
[1041] 随后采用公认的方法(诸如T.W.Greene和P.G.M.Wuts,“Protective Groups in Organic Synthesis”,第3版,John Wiley&Sons出版社,1999年中描述的那些)进行去保护,提供式(Z)的化合物(其中X和Y为CH)。例如,采用本领域技术人员已知的条件,优选在合适的溶剂(诸如THF等)中用TBAF,将式(VI)的化合物(其中R^3为H,并且PG为TBDPS)去保护。在优选的方法中,PG为TBDPS,并且R^a为C_{1-6}烷基。另选地,TBDPS保护基团的去除采用氟化氢三乙胺($Et_3N \cdot 3HF$)来实现。

[1042] Bn保护基团的去除在存在氢气的情况下在催化剂诸如碳载钯(Pd/C)的存在下实现。保护基团Bn的去除还在约80℃的温度处采用TFA来实现。

[1043] 将式(Z)的化合物(其中X为CH;Y为CH;R^2、R^3、R^4各自如本文参考式(Z)所定义;并且R^1为C_{2-6}烯基)采用本领域技术人员已知的氢化条件还原,例如与Pd/C或威尔金森催化剂[$RhCl(PPh_3)_3$]在H_2下在合适的溶剂(诸如MeOH、THF、EtOAc等)中反应;提供式(Z)的化合物,其中R^1为C_{2-6}烷基。

[1044] 方案4

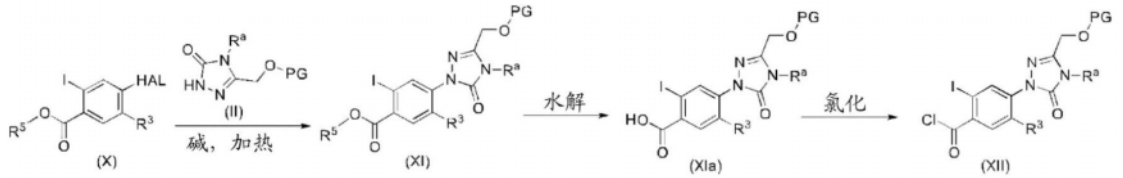
[1045]



[1046] 根据方案4,式(VII)的化合物与α,β-不饱和醛诸如3-甲基-2-丁烯醛、3-甲基戊-2-烯醛等;采用$TiCl_4$和碱(诸如三乙胺)在非质子溶剂(诸如二氯甲烷(DCM)等)中还原胺化,提供烯胺中间体,随后将该烯胺中间体采用还原剂(诸如$NaBH_4$等)还原;以提供式(VIII)的化合物(其中R^5为C_{1-4}烷基,R^4如本文关于式(Z)所定义)。采用碱(诸如三乙胺和4-二甲氨基吡啶(DMAP))使式(VIII)的化合物与可商购获得或可合成获得的4-溴-2-碘苯甲酰氯在无水非质子溶剂(诸如二氯甲烷(DCM)等)中偶联,以提供式(IX)的化合物。在加热赫克(Heck)反应条件下用乙酸钯(II)、溴化四丁基铵和乙酸钾处理式(IX)的化合物,提供式(V)的分子内环化的化合物(其中R^1为任选取代的C_{2-6}烷基,R^3为H,X为CH,并且HAL为Br)以及式(Va)的分子内环化的化合物(其中R^1为任选取代的C_{2-6}烯基,R^3为H,X为CH_2,并且HAL为Br)。

[1047] 方案5

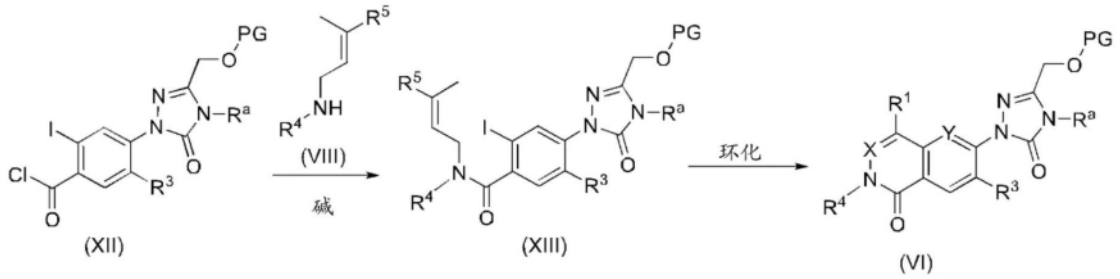
[1048]



[1049] 根据方案5,可商购获得或可合成获得的式(X)化合物(其中HAL为F,R^3为F,并且R^5为H或C_{1-4}烷基)与可商购获得或合成获得的式(II)的亲核化合物(其中R^a为C_{1-6}烷基)(诸如适当保护的三唑酮,其中PG选自:苄基、4-甲氧基苄基、或烷基或芳基硅烷,诸如TBDPS、TBS、TES或TIPS)在碱诸如K_3PO_4、K_2CO_3、Cs_2CO_3、$NaHCO_3$、三乙胺等的存在下;在合适的溶剂(诸如DMSO、DMF、THF、ACN等)中反应;提供式(XI)的化合物。在优选的方法中,PG为Bn,并且R^a为C_{1-6}烷基。当R^5为C_{1-4}烷基时,式(XI)的酯在酸性或碱性条件下水解成其相应的酸。例如,用TFA处理叔丁基酯(R^5为叔-Bu);或者可替代地,在含水溶剂中用碱如NaOH水解,提供式(XIa)的化合物,其中R^5为H。采用本领域技术人员已知的条件将式(XIa)的化合物氯化,以提供式(XII)的酰氯。例如,将式(XIa)的化合物在$SOCl_2$中加热;或用草酰氯的DCM溶液处理。

[1050] 方案6

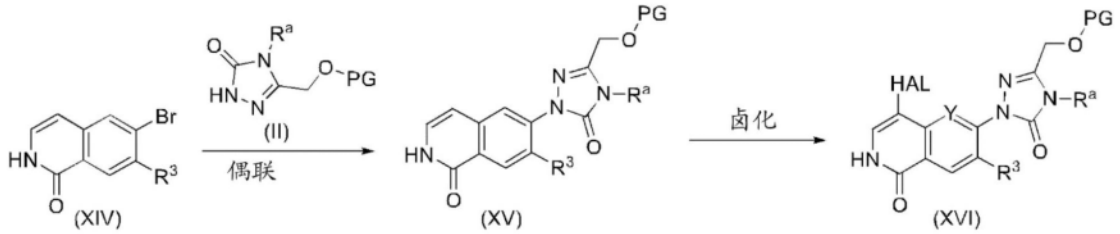
[1051]



[1052] 根据方案6,将式(XII)的化合物(其中R^3为H或F,PG为Bn,并且R^a为C_{1-6}烷基)与式(VIII)的化合物(其中R^5为C_{1-4}烷基)采用碱诸如三乙胺(TEA)和4-二甲基氨基吡啶(DMAP)的混合物在无水非质子溶剂(诸如二氯甲烷(DCM)等)中反应;以提供式(XIII)的化合物。式(VI)化合物(其中X为CH并且Y为CH)通过以下方式获得:在加热赫克反应条件下用乙酸钯(II)、四丁基溴化铵和乙酸钾处理式(XIII)化合物(其中R^1为任选取代的C_{1-6}烷基,如本文参考式(Z)所述),提供分子内环化的化合物的混合物,然后将该混合物分离以分离出中间体化合物,其中R^1为C_{2-6}烷基并且R^3为H或F。

[1053] 方案7

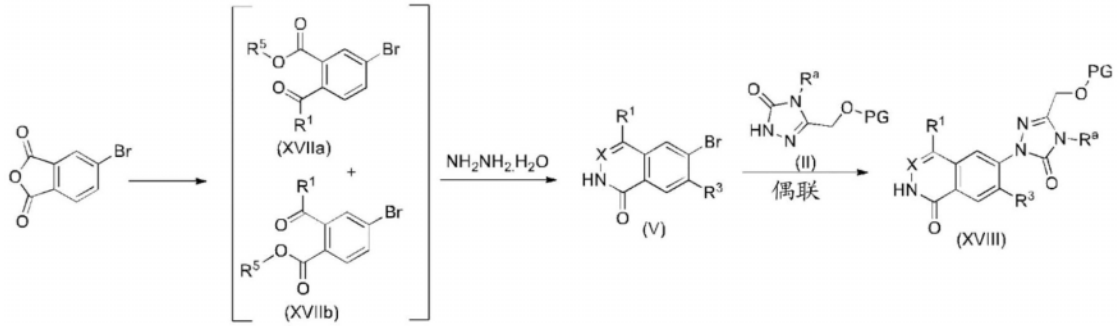
[1054]



[1055] 根据方案7,根据先前所描述的方法,式(XIV)的化合物(其中R^3为H或F)与式(II)的化合物诸如适当保护的三唑酮(其中PG选自:苄基、4-甲氧基苄基或烷基或芳基硅烷,诸如TBDPS、TBS、TES或TIPS)发生乌尔曼型芳族胺化反应,提供式(XV)的化合物。在优选的方法中,PG为Bn,并且R^a为C_{1-6}烷基。将式(XV)的化合物用卤化试剂(诸如N-碘代琥珀酰亚胺(NIS)等);在非质子溶剂(诸如乙腈等)中;在加热条件下进行处理,提供式(XVI)的卤代化合物,其中Y为CH并且HAL为碘化物。

[1056] 方案8

[1057]



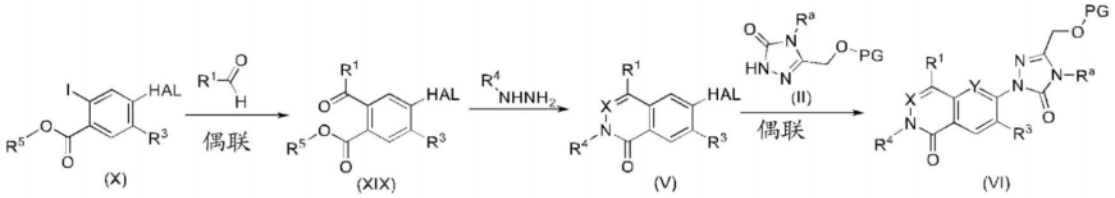
[1058] 根据方案8,式(XVIIa)和(XVIIb)的化合物由5-溴异苯并呋喃-1,3-二酮分两步制备。使5-溴异苯并呋喃-1,3-二酮与可商购获得或可合成获得的适当取代的烷基格氏试剂(诸如i-PrMgCl、EtMgBr等);在$CdCl_2$的存在下在非质子溶剂(如THF等)中反应;随后用式R^5-I的烷化剂(其中R^5为C_{1-4}烷基(诸如碘甲烷或碘乙烷))在碱如K_2CO_3、Cs_2CO_3等的存在下;在非质子溶剂诸如(DMF、DMSO等)中进行处理;提供式(XVIIa)和(XVIIb)的区域异构酯的混合

物,其中R^1为任选取代的C_{1-6}烷基。以类似的方式,芳基格氏试剂可用于提供式(XVIIa)和(VXIIb)的化合物,其中R^1为适当取代的苯基。式(XVIIa)和(XVIIb)的区域异构体不分离,而是直接使用并转化成相应的酞嗪酮(混合物)。例如,将式(XVIIa)和式(XVIIb)的混合物用过量的肼在合适的溶剂(诸如乙醇或甲醇)中在范围为室温至90℃的温度处进行处理,持续6小时至20小时的时间段。所需的式(V)的酞嗪酮化合物可易于通过沉淀、结晶或通过快速色谱法纯化与其他区域异构体分离。式(V)的化合物与适当保护的式(II)的三唑酮(其中R^a为C_{1-6}烷基,并且PG选自:苄基、4-甲氧基苄基或烷基或芳基硅烷,诸如TBDPS、TBS、TES或TIPS)在催化CuI和二胺诸如反式-1,2-二氨基环己烷以及碱诸如K_3PO_4、K_2CO_3、Cs_2CO_3、$NaHCO_3$、三乙胺等的存在下;在合适的溶剂(诸如1,4-二氧杂环己烷、DMSO、DMF、THF、ACN等)中发生乌尔曼(Ullmann)型芳族胺化反应;提供式(XVIII)的化合物,其中X为N。

[1059] 使式(XVIII)的化合物(其中R^1为C_{2-6}烯基)在本领域技术人员已知的西蒙斯-史密斯(Simmons-Smith)环丙化反应条件下反应,以提供式(XVIII)的化合物(其中R^1为被C_{1-6}烷基取代的C_{3-6}环烷基)。例如,使式(XVIII)的化合物(其中R^1为C_{2-6}烯基)与二碘甲烷、二乙基锌在合适的溶剂(诸如甲苯等)中;在范围为0℃至室温的温度处反应,持续24小时至26小时的时间段,以提供式(XVIII)的化合物(其中R^1为被CH_3取代的环丙基)。

[1060] 方案9

[1061]

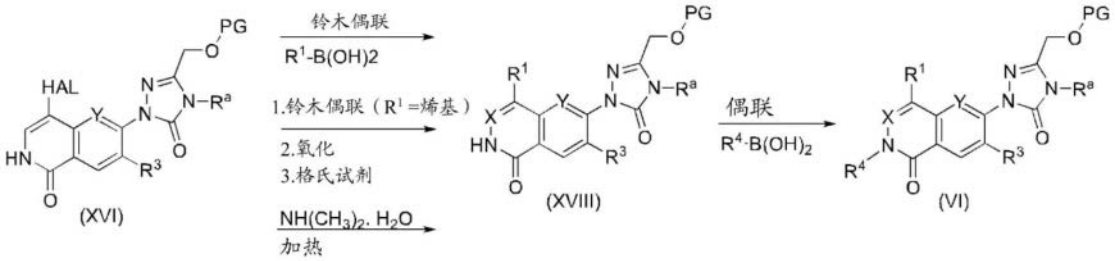


[1062] 根据方案9,将式(X)的化合物(其中HAL为Br,R^3为H,并且R^5为CH_3)与可商购获得或可合成获得的式R^1-CHO的醛(其中R^1为C_{1-6}烷基)在钯催化的羰基化反应中偶联,以提供相应的式(XIX)的酮化合物(类似的转化已经由Suchand等人,J.Org.Chem.2016,81,6409-6423报道)。例如,4-溴-2-碘苯甲酸甲酯与异丁醛在钯催化剂诸如$Pd(OAc)_2$、Ag_2O、和氧化剂诸如叔丁基过氧化氢(TBHP)的水溶液的存在下在约120℃的温度处反应,持续10小时至14小时的时间段,提供4-溴-2-异丁酰苯甲酸甲酯。使式(XIX)的酮化合物与肼R^4-$NHNH_2$(其中R^4是适当取代的芳基,诸如2-氯-6-氟苯基肼)反应,以提供式(V)的化合物,其中X为N。如前所述,式(V)的化合物与适当保护的三唑酮(II)进行乌尔曼型芳族胺化反应,提供式(VI)的化合物(其中Y为CH,并且R^1选自C_{1-6}烷基)。

[1063] 式(VI)的化合物(其中Y为CH,并且R^1为苯基,并且X为N)可以类似的方式采用先前所述的方法通过使4-溴-2-碘苯甲酸甲酯与可商购获得或可合成获得的式R^1-CHO的醛(其中R^1为苯基)偶联来制备。

[1064] 方案10

[1065]

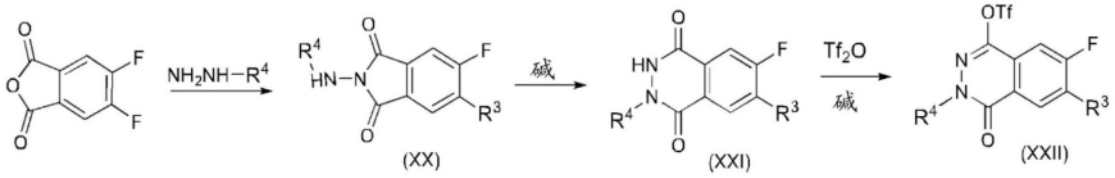


[1066] 根据方案10,将式R^1-B(OH)$_2$的化合物在本领域技术人员已知的铃木偶联条件下与式(XVI)的化合物发生反应,以提供式(XVIII)的化合物(其中X为CH)。例如,使式(XVI)的化合物(其中Y为CH并且HAL为碘化物)与可商购获得或可合成获得的硼酸(或硼酸酯)(诸如R^1-B(OH)$_2$(其中R^1为如本文关于式(Z)所定义的任选取代的C_{2-6}烯基、C_{3-6}环烷基或芳基))、钯催化剂(诸如双(三苯基膦)二氯化钯(II)等);合适的碱(诸如磷酸钾、Cs_2CO_3,等);在合适的溶剂(诸如二氧杂环已烷、水、乙醇或它们的混合物)中反应,以提供式(XVIII)的化合物,其中X为CH。已经注意到,在如上所述的偶联反应期间,在该反应条件期间碘化物的损失提供了式(XVIII)的化合物,其中X为CH,并且R^1为H。在本领域技术人员已知的铜(II)介导的Chan-Lam偶联条件下或如前所述,使式(XVIII)的化合物(其中X为CH或N)与式R^4-B(OH)$_2$的化合物反应,以提供式(VI)的化合物,其中X为CH或N,R^1为任选取代的C_{2-6}烯基,R^3为H或F,并且R^4为如本文参考式(Z)所述的适当取代的苯基。

[1067] 式(XVIII)的化合物(其中R^1为N(CH$_3$)$_2$)由式(XVI)的化合物(其中HAL为Br并且PG为Bn)制备。式(XVI)的化合物与胺bs诸如NH(CH$_3$)$_2$的水溶液在约110℃的温度处反应持续96小时的时间段,提供式(XVIII)的化合物,其中R^1为N(CH$_3$)$_2$,并且R^a为C_{1-6}烷基。根据上述方法制备式(Z)的化合物,其中R^1为N(CH$_3$)$_2$。

[1068] 式(XVIII)的化合物(其中R^1为被OH取代的C_{1-6}烷基)由式(XVIII)的化合物(其中R^1为C_{2-6}烯基,并且PG为Bn)分两步制备。在第一步中,使式(XVIII)的化合物(其中R^1为)在氧化条件(诸如$NaIO_4$、和$K_2OsO_4.2H_2O$或OsO_4)下在合适的溶剂(诸如THF/H_2O)中在范围为0℃至室温的温度处反应,持续48小时至72小时的时间段,提供酮中间体化合物。在第二步中,使酮中间体化合物与格氏试剂诸如甲基溴化镁在合适的溶剂(诸如乙醚)中在范围为0℃至室温的温度处反应,持续3小时至30小时的时间段,提供式(XVIII)的化合物,其中R^1为被OH取代的C_{1-6}烷基。

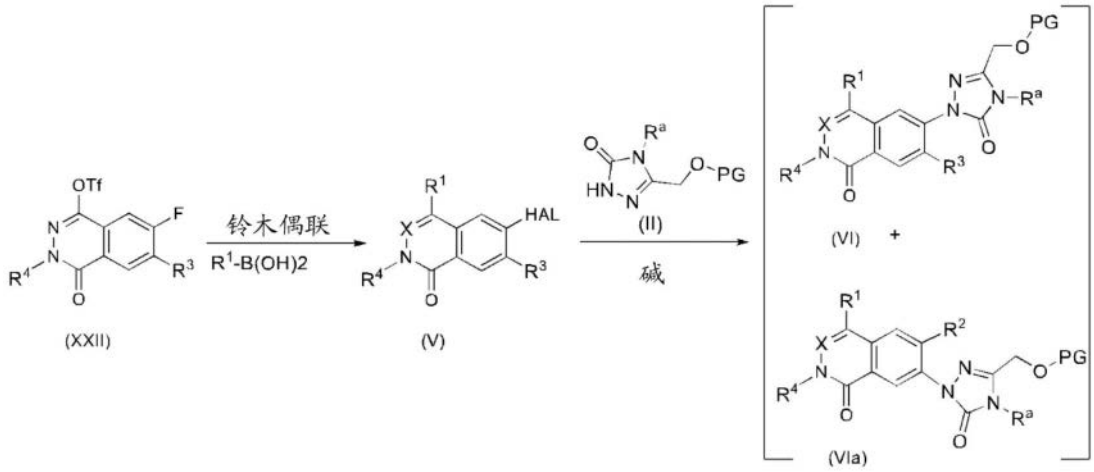
[1069] 方案11

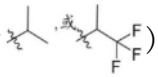
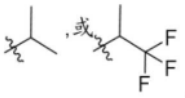
[1070] 

[1071] 根据方案11,使4,5-二氟邻苯二甲酸酐与式R^4-NHNH$_2$的肼化合物(其中R^4为适当取代的苯基或杂芳基)(诸如(2-氯-6-氟苯基)肼盐酸盐)在乙酸中在约125℃的温度处反应,持续约1.5小时的时间段,以提供式(XX)的化合物,其中R^3为F。在以下条件下将式(XX)的化合物重排提供式(XXI)的环膨胀化合物:在碱性条件(诸如乙醇钠或甲醇钠)下;在合适的溶剂(诸如乙醇、甲醇等)中;在室温下;持续约1.5小时的时间段。通过在合适的溶剂(诸如DCM等)中与三氟甲磺酰化剂(诸如三氟甲磺酸酐(Tf_2O))、碱(诸如三乙胺(TEA)、吡啶等)反应来实现用基于磺酸根的离去基团(诸如三氟甲磺酰基(三氟甲磺酸根))将式(XXI)的化合物衍生化,以提供式(XXII)的化合物。可使用在合适的溶剂(诸如DCM等)中的更温和的三氟甲磺酰化剂诸如N-苯基双(三氟甲磺酰亚胺)(TF_2NPh)、碱(诸如TEA、DIEA等);。

[1072] 方案12

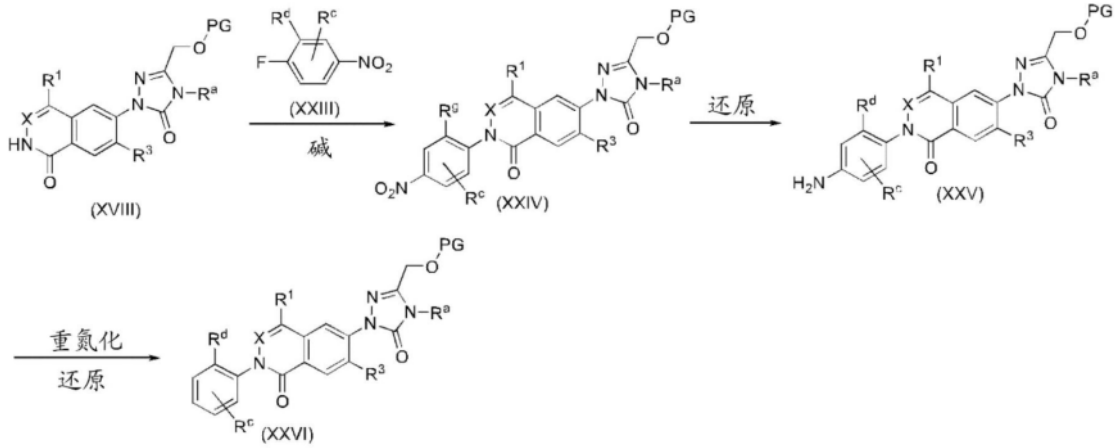
[1073]



[1074] 根据方案12,使式R^1-B(OH)$_2$的化合物在先前所述的铃木偶联条件下与式(XXII)的化合物反应,以提供式(V)的化合物,其中X为N。例如,使式(XXII)的化合物与可商购获得或可合成获得的硼酸(或硼酸酯)诸如R^1-B(OH)$_2$(其中R^1为如本文关于式(Z)所定义的C_{2-6}烯基或C_{2-6}卤代烯基)、钯催化剂(诸如1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)或双(三苯基膦)二氯化钯(II)等);合适的碱(诸如磷酸钾、Cs_2CO_3、K_2CO_3等);在合适的溶剂(诸如二氧杂环己烷、水、乙醇或它们的混合物)中反应,以提供式(V)的化合物。式(V)的化合物(其中R^1为C_{2-6}烷基或C_{2-6}卤代烷基)容易地通过式(V)的化合物(其中R^1为C_{2-6}烯基或C_{2-6}卤代烯基)的选择性氢化来制备。例如,式(V)的化合物(其中R^1为 )在氢化条件下采用催化剂(诸如Pd/C等)在合适的溶剂诸如EtOAc等中;在氢气气氛(20psi-45psi)下在室温下反应持续4小时至24小时的时间段,提供式(V)的化合物,其中R^1为  采用先前所述的条件,使式(V)的化合物与适当保护的式(II)的三唑酮反应,提供式(VI)和(VIa)的化合物的混合物,该混合物可在保护基团脱保护之前或之后分离。

[1075] 方案13

[1076]



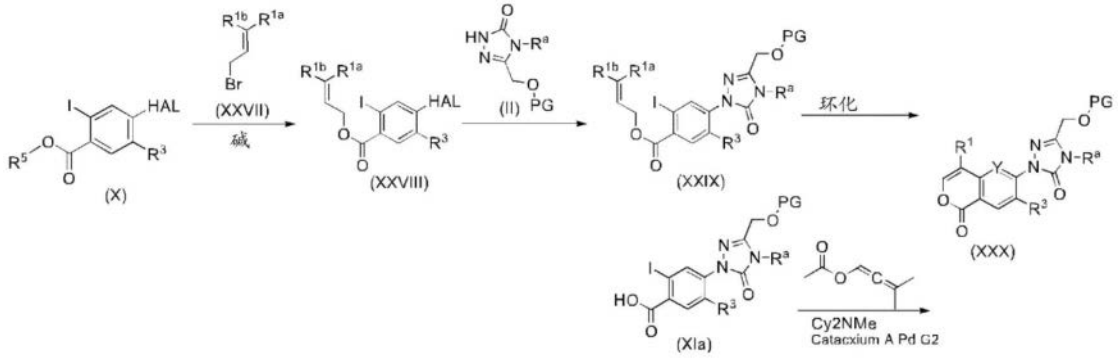
[1077] 根据方案13,式(XVIII)的化合物的N-芳基化通过适当取代的可商购获得或可合成可获得的式(XXIII)的氟化合物的反应来实现,其中R^c和R^d如本文关于式(Z)所定义。使式(XVIII)的化合物(其中R^1为H、C_{2-6}烯基、C_{2-6}卤代烯基、C_{3-6}环烷基、被C_{1-6}烷基取代的C_{3-6}环

烷基,并且X为CH或N)在亲核置换反应条件下与可商购获得或可合成获得的式(XXIII)的氟化合物在碱如K_2CO_3、Cs_2CO_3等的存在下;在非质子溶剂(诸如DMF、DMSO等)中;在范围为65℃至100℃的温度处反应,以提供式(XXIV)的化合物。

[1078] 式(XXIV)的化合物的还原采用锌或铁和NH_4Cl在甲醇和水的混合溶剂中实现,以提供式(XXV)的氨基化合物。

[1079] 用$NaNO_2$将式(XXV)的化合物重氮化在酸性水溶液或其他亚硝酸盐试剂中在有机溶剂(诸如EtOH等)中;在0℃的温度处进行,以及随后重氮基的还原在范围为0℃至85℃的温度处用锌进行或者通过用H_3PO_2处理进行;提供式(XXVI)的化合物,其中R^c和R^d如本文关于式(Z)所述定义。

[1080] 方案14

[1081] 

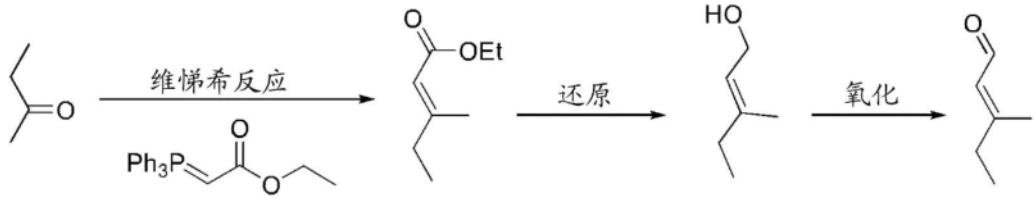
[1082] 根据方案14,使式(X)的化合物(其中HAL为F、R^5为H并且R^3为F)与可商购获得或可合成获得的式(XXVII)的化合物(其中R^{1a}和R^{1b}各自独立地为H或C_{1-4}烷基,诸如1-溴-3-甲基-2-丁烯)在碱诸如K_2CO_3、Cs_2CO_3等的存在下;在合适的溶剂(诸如DMSO、DMF、THF、ACN等)中反应;以提供式(XXVIII)的酯化合物,其中R^3为F,并且HAL为F。式(XXVIII)的化合物(其中R^{1a}和R^{1b}各自独立地选自C_{1-4}卤代烷基或C_{3-6}环烷基)可以类似的方式制备。式(XXVIII)的酯与适当保护的式(II)的三唑酮化合物在碱诸如K_3PO_4、K_2CO_3、Cs_2CO_3、$NaHCO_3$、三乙胺等的存在下;在合适的溶剂(诸如1,4-二氧杂环己烷、DMSO、DMF、THF、ACN等)中反应;提供式(XXIX)的化合物。在优选的方法中,PG为Bn,并且R^a为C_{1-6}烷基。式(XXIX)的化合物(其中R^3为H或F)在赫克反应条件下进行分子内环化,该赫克反应条件诸如采用催化剂诸如氯[(三-叔丁基膦)-2-(2-氨基联苯)]钯(II)($P(tBu_3)PdG_2$)、N-环已基-N-甲基-环已胺,在合适的溶剂(诸如甲苯等)中;在约15℃至80℃的温度处;持续约18小时至36小时的时间段;以提供式(XXX)的异香豆素化合物,其中Y为CH并且R^1为异丙基,R^3为H或F,R^a和PG如上文所述的进行定义。

[1083] 式(XXX)的异香豆素化合物(其中R^1为)由式(XIa)的化合物和乙酸甲基丁-1,2-二烯-1-基酯制备。乙酸甲基丁-1,2-二烯-1-基酯可商购获得或者分两步由2-甲基-3-丁炔-2-醇制备。使乙酸酐与2-甲基-3-丁炔-2-醇在催化剂(诸如$Mg(ClO_4)_2$)的存在下在合适的溶剂(诸如DCM等)中反应;以提供乙酸2-甲基丁-3-炔-2-基酯。使乙酸2-甲基丁-3-炔-2-基酯与催化量的路易斯酸(诸如$AgBF_4$、$AgClO_4$、$PtCl_2$等)反应;以提供乙酸3-甲基丁-1,2-二烯-1-基酯。使乙酸3-甲基丁-1,2-二烯-1-基酯与式(XIa)的化合物(其中R^5为H)采用分子间环化在如先前所述的赫克反应条件下,诸如采用催化剂诸如Catacxium A Pd G2和

Cy_2NMe乙酸钯(II)、相转移试剂如四丁基溴化铵和碱如乙酸钾,在合适的溶剂(诸如DMF等)中;在70℃至90℃的温度处偶联,持续10小时至16小时的时间段,以提供式(XXX)的异香豆素化合物,其中Y为CH并且R^1为 。

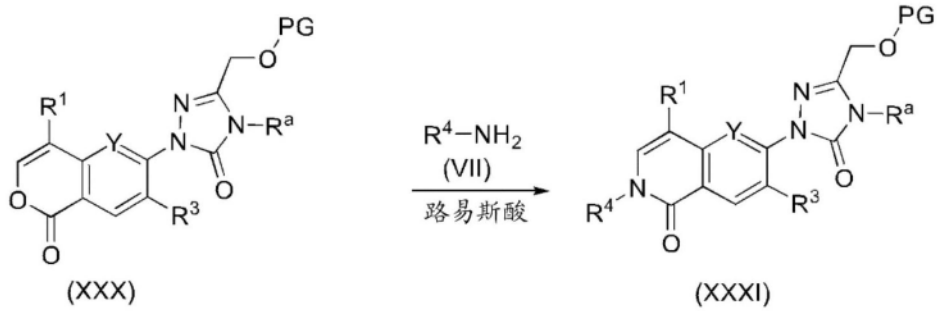
[1084] 将式(XXX)的化合物(其中Y为CH并且R^1为)在氢化条件下采用催化剂诸如威尔金森催化剂[$RhCl(PPh_3)_3$]等在合适的溶剂(诸如THF等)中;在室温下选择性地还原,提供式(XXX)的异香豆素化合物,其中R^1为异丙基。

[1085] 方案15

[1086] 

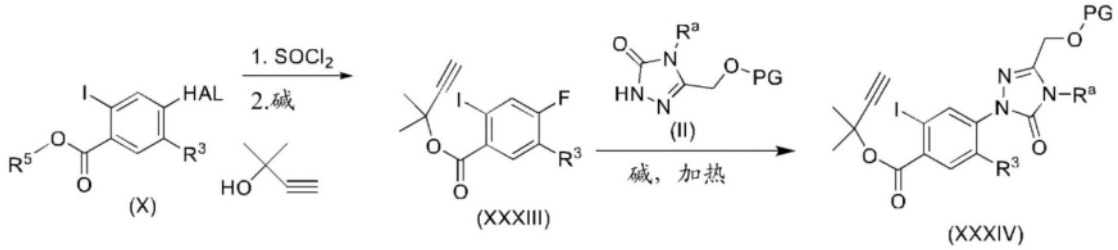
[1087] 根据方案15,采用本领域技术人员已知的维蒂希反应(Wittig reaction)条件,将2-丁酮转化成3-甲基戊-2-烯酸乙酯。例如,在有或没有添加剂(诸如苯甲酸、LiCl和十二烷基硫酸钠(SDS)等)的情况下,在合适的溶剂(诸如甲苯)中,在室温至溶剂的回流温度范围内的温度处,使2-丁酮与三苯基磷内鎓盐诸如(乙氧羰基亚甲基)三苯基正膦反应,持续12小时至24小时的时间段。采用合适的还原剂诸如DIBAL-H,在合适的溶剂诸如甲苯等中,在-78℃至室温范围内的温度处,将3-甲基戊-2-烯酸乙酯还原成3-甲基戊-2-烯-1-醇。采用本领域技术人员已知的氧化条件,例如DMP(戴斯-马丁氧化剂(Dess-Martin periodinane))、SO_3-吡啶、Swern条件[$(COCl)_2$、DMSO、Et_3N]、PCC等,将3-甲基戊-2-烯-1-醇在溶剂(诸如EtOAc、DMSO、DCM等)中在约-78℃至室温(约23℃)范围内的温度处氧化成3-甲基戊-2-烯醛。在一个优选的方法中,在25℃处,在DCM中用戴斯-马丁氧化剂将3-甲基戊-2-烯-1-醇氧化成3-甲基戊-2-烯醛,持续1小时至4小时。

[1088] 方案16

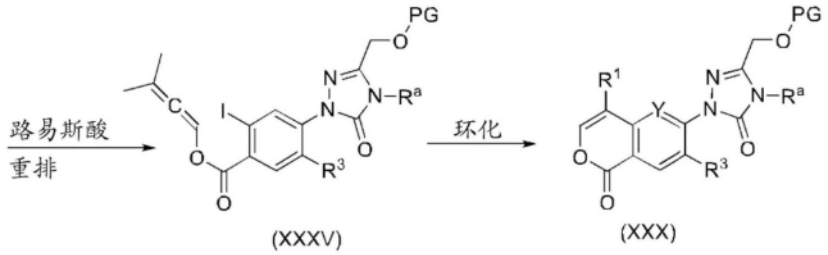
[1089] 

[1090] 根据方案16,将式(XXX)的化合物的异香豆素(其中Y为CH)与可商购获得或可合成获得的式R^4-NH_2的胺化合物(其中R^4如本文关于式(Z)所定义)、路易斯酸(诸如$AlMe_3$、$AlCl_3$等);在合适的非质子溶剂(诸如DCM、甲苯等)中反应;以提供式(XXXI)的化合物(其中Y为CH,并且R^1、R^3、R^4和R^a如本文关于式(Z)所述的进行定义)。

[1091] 方案17



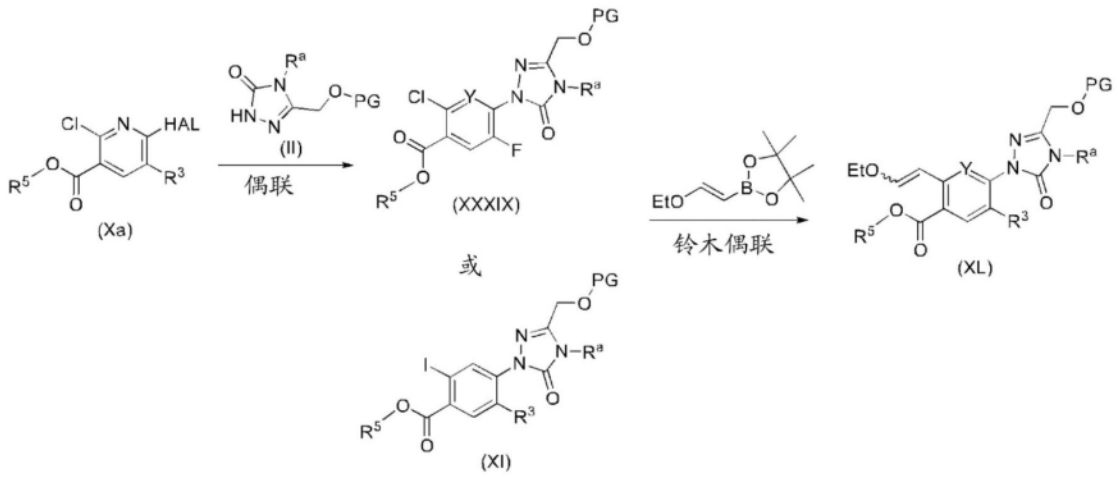
[1092]



[1093] 式(XXX)的异香豆素化合物可以根据方案17制备。采用本领域技术人员已知的条件,诸如草酰氯或亚硫酰氯,在存在催化量的DMF的情况下,由式(X)的化合物(其中HAL为F,R^5为H并且R^3为F)在合适的溶剂(诸如非质子非极性溶剂诸如二氯甲烷(DCM)、四氢呋喃(THF)、乙腈(ACN)、甲苯等)中在0℃至室温范围内的温度处制备4,5-二氟-2-碘苯甲酰氯,形成4,5-二氟-2-碘苯甲酰氯。4,5-二氟-2-碘苯甲酰氯可与可商购获得或可合成获得的2-甲基丁-3-炔-2-醇在碱诸如三乙胺和DMAP的存在下在合适的溶剂(诸如DCM等)中反应;以提供式(XXXIII)的酯化合物。采用如前所述的方法,使式(XXXIII)的化合物与式(II)的化合物反应,以提供式(XXXIV)的化合物。用催化量的路易斯酸诸如$AgClO_4$、$PtCl_2$等处理式(XXXIV)的化合物;可提供重排的式(XXXV)化合物。式(XXXV)的化合物(其中R^3为H或F)可在赫克反应条件(诸如采用催化剂(诸如乙酸钯(II))、相转移试剂(如四丁基溴化铵)和碱(如乙酸钾))下在合适的溶剂(诸如DMF等)中;在70℃至90℃的温度处发生分子内环化,持续1小时至3小时的时间段,以提供式(XXX)的异香豆素化合物,其中Y为CH。

[1094] <u>方案18</u>

[1095]

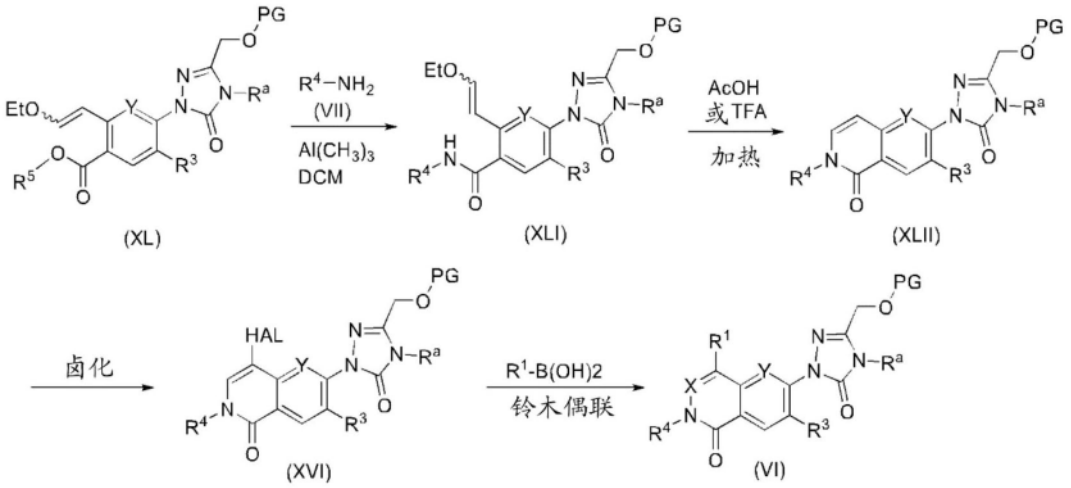


[1096] 根据方案18,式(Xa)的化合物(其中HAL为Cl,R^5为$CH(CH_3)_2$,并且R^3为F)是根据如Chen等人,美国专利公布号US2016-0176869中所述的方法可商购获得或可合成获得的。使式(Xa)的化合物与可商购获得或可合成获得的式(II)的亲核化合物(其中PG为苄基,并且R^c为C_{1-6}烷基);在碱(诸如K_2CO_3、Cs_2CO_3、$NaHCO_3$、三乙胺等)的存在下;在合适的溶剂(诸如二

甲亚砜(DMSO)、DMF、THF、ACN等)中反应;提供式(XXXIX)的化合物,其中Y为N。使式(XXXIX)或式(XI)的化合物(其中R^3为F,并且R^5为C_{1-4}烷基);与可商购获得的1-乙氧基乙烯-2-硼酸频哪醇酯、钯催化剂(诸如双(三苯基膦)二氯化钯(II)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)等);合适的碱(诸如Cs_2CO_3等);在合适的溶剂(诸如二氧杂环己烷、水、乙醇或它们的混合物)中;采用常规或微波加热进行反应,以提供式(XL)的化合物,其中Y为N或CH。

[1097] 方案19

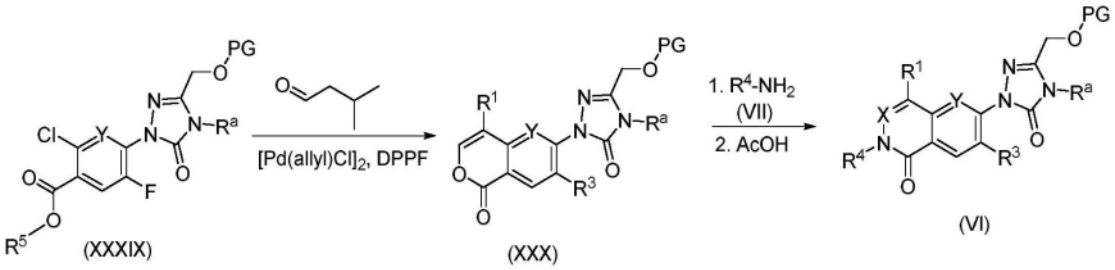
[1098]



[1099] 根据方案19,使式R^4-NH_2的化合物(其中R^4如本文关于式(Z)所定义)与三甲基铝在合适的溶剂(诸如二氯甲烷、甲苯或它们的混合物)中反应,将所得的溶液与式(XL)的化合物(其中Y为CH或N)合并,以提供式(XLI)的化合物。将式(XLI)的化合物(其中Y为CH或N)在介于50℃至90℃之间的加热条件下用乙酸或三氟乙酸处理,以提供式(XLII)的化合物。在室温下,在无水二甲基甲酰胺中采用N-溴琥珀酰亚胺卤化式(XLII)的化合物,以提供式(XVI)的化合物,其中HAL为Br。使式R^1-$B(OH)_2$的化合物在本领域技术人员已知的铃木偶联条件下或如先前所述与式(XVI)的化合物反应,以提供式(VI)的化合物,其中R^1为如本文关于式(Z)所定义的任选取代的C_{2-6}烯基、C_{2-6}卤代烯基或芳基。使式(VI)的化合物(其中R^1为任选取代的C_{2-6}烯基或C_{2-6}卤代烯基)在氢化条件下使用威尔金森催化剂($(PPh_3)_3RhCl$)进行反应,以提供式(VI)的化合物,其中R^1为C_{2-6}烷基或C_{2-6}卤代烷基。

[1100] 方案20

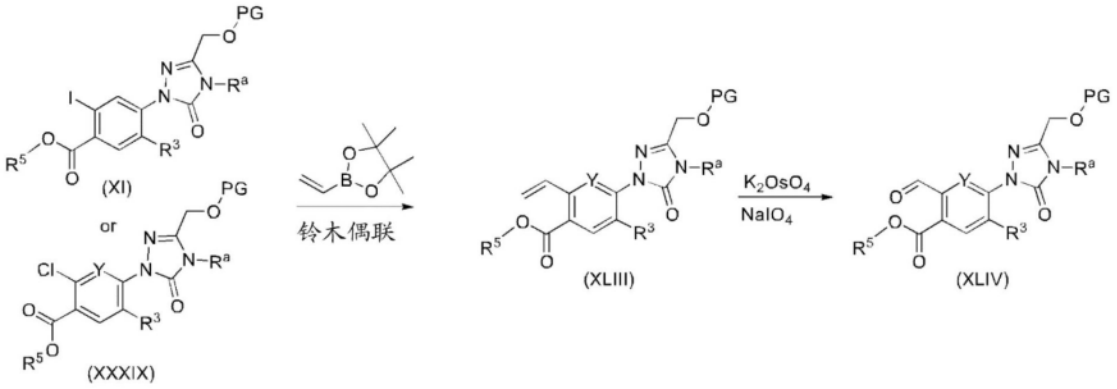
[1101]



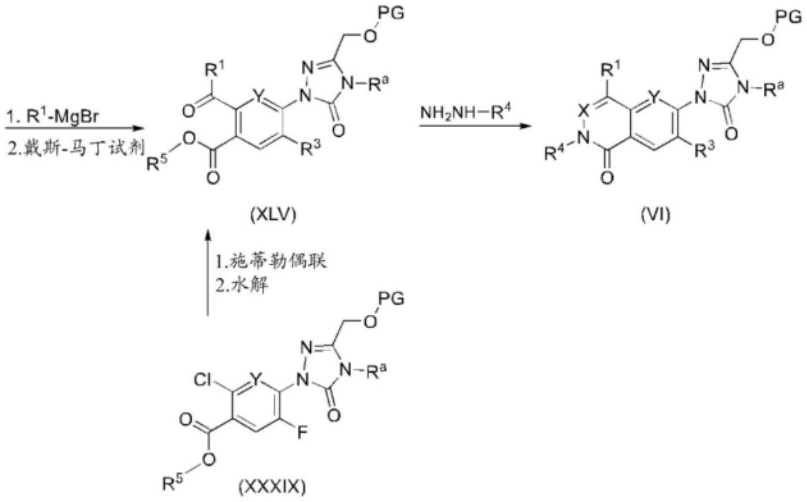
[1102] 根据方案20,使3-甲基丁醛与式(XXXIX)的化合物(其中Y为N并且R^5为$CH(CH_3)_2$)使用钯催化剂(诸如氯化烯丙基钯(II)二聚物等);配体(诸如1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(dppf)等);合适的碱(诸如Cs_2CO_3等)在水清除剂诸如分子筛(4A)的存在下在其合适的溶剂(诸如二氧杂环己烷)中反应,以提供式(XXX)的化合物(其中R^1为异丙基)。使式R^4-NH_2的化合物(其中R^4如本文关于式(Z)所定义)与三甲基铝在合适的溶剂(诸如二氯甲烷、甲苯或它

们的混合物)中反应,将所得的溶液与式(XXX)的化合物合并,随后在80℃至100℃的加热温度处用乙酸处理,持续5小时至24小时范围内的时间段,以提供式(VI)的化合物,其中X为CH,Y为N,R^1为异丙基,R^3为F。

[1103] 方案21



[1104]



[1105] 根据方案21,使式(XXXIX)或式(XI)的化合物(其中R^3为F,并且R^5为C_{1-4}烷基)与可商购获得的乙烯基硼酸频哪醇酯、钯催化剂(诸如双(三苯基膦)二氯化钯(II)或1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物等);合适的碱(诸如Cs_2CO_3等);在合适的溶剂(诸如二氧杂环己烷、水、乙醇或它们的混合物)中反应,以提供式(XLIII)的化合物,其中Y为N或CH。采用锇酸钾(VI)二水合物/高碘酸钠或臭氧分解等,将式(XLIII)的化合物中的乙烯基基团选择性地转化成式(XLIV)的醛基团。使式(XLIV)的化合物与可商购获得或可合成获得的适当取代的烷基格氏试剂(诸如i-PrMgCl等);在非质子溶剂(如THF等)中反应;随后用氧化剂(诸如戴斯-马丁试剂)或Swern氧化条件等进行处理;以提供式(XLV)的酮化合物。

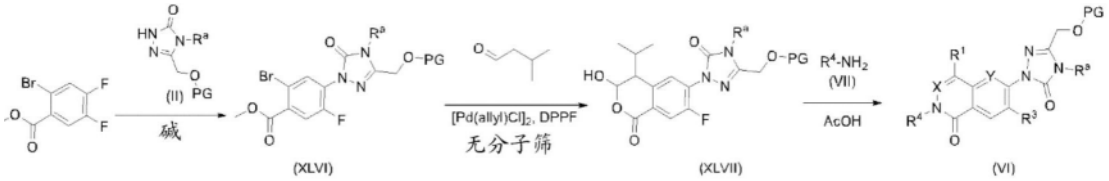
[1106] 式(XLV)的化合物分两步由式(XXXIX)的化合物制备。使式(XXXIX)的化合物(其中R^3为F,并且R^5为C_{1-4}烷基)与可商购获得的三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡、钯催化剂(诸如双(三苯基膦)二氯化钯(II)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)等);在合适的溶剂(诸如二氧杂环己烷、水、乙醇或它们的混合物)中反应。随后采用诸如在室温下用HCl水溶液处理等条件进行酸性水解,提供式(XLV)的化合物(其中X为N,Y为N或CH,R^1为甲基)。

[1107] 将可商购获得或可合成获得的肼R^4-$NHNH_2$(其中R^4如本文关于式(Z)所定义,诸如

2-氯-6-氟苯基肼、邻甲苯肼)与式(XLV)的化合物在碱诸如碳酸钾等的存在下;在加热条件诸如70℃-120℃处在合适的溶剂(诸如甲苯或它们的混合物)中缩合,提供式(VI)的化合物,其中X为N,Y为CH或N,并且R^4如本文关于式(Z)所定义。

[1108] 方案22

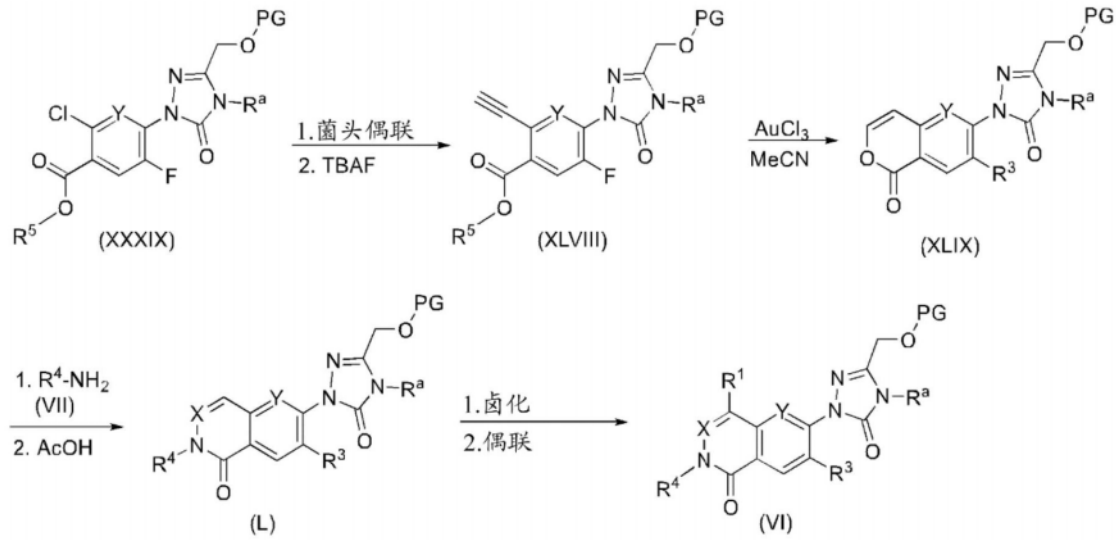
[1109]



[1110] 根据方案22,使2-溴-4,5-二氟苯甲酸甲酯与适当保护的式(II)的三唑酮化合物在碱诸如K_3PO_4、K_2CO_3、Cs_2CO_3、$NaHCO_3$、三乙胺等的存在下;在合适的溶剂(诸如1,4-二氧杂环己烷、DMSO、DMF、THF、ACN等)中反应;提供式(XLVI)的化合物。在一个优选的方法中,PG为Bn,并且R^a为C_{1-6}烷基(如先前在方案14中所述)。使3-甲基丁醛与式(XLVI)的化合物用钯催化剂(诸如氯化烯丙基钯(II)二聚物等);配体(诸如1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(dppf)等);合适的碱(诸如Cs_2CO_3等);在不存在水清除剂诸如分子筛(4A)的情况下在其合适的溶剂(诸如二氧杂环己烷)中反应,以提供式(XLVII)的化合物。使式R^4-NH_2的化合物(其中R^4如本文关于式(Z)所定义)与三甲基铝在合适的溶剂(诸如二氯甲烷、二氯乙烷、甲苯或它们的混合物)中反应,将所得的溶液与式(XLVII)的化合物合并,随后在80℃至100℃的加热温度处用乙酸处理,持续5小时至24小时范围内的时间段,以提供式(VI)的化合物,其中X为CH,Y为CH,R^1为异丙基,R^3为F。在某些情况下,将式R^4-NH_2的化合物(诸如邻甲苯胺等);直接与式(XLVII)的化合物在乙酸中在80℃-100℃的加热温度处缩合10小时至24小时范围内的时间段,以提供式(VI)的化合物,其中X、Y、R^1、R^3如上文所定义。

[1111] 方案23

[1112]

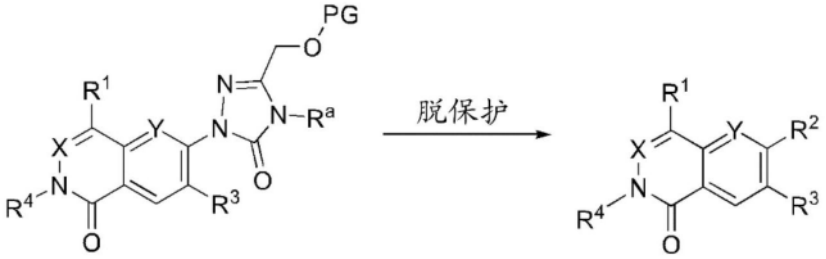


[1113] 根据方案23,使式(XXXIX)的化合物(其中R^5为C_{1-4}烷基,Y为N并且R^3为F)与甲硅烷基保护的炔(诸如三甲基甲硅烷基乙炔)、钯催化剂(诸如双(三苯基膦)二氯化钯(II)等);铜催化剂(诸如碘化铜等)一起;用合适的碱(诸如三乙胺)在合适的溶剂(诸如ACN、甲苯等)中进行菌头(Sonogashira)偶联反应。在合适的溶剂(诸如THF)中在室温下采用TBAF的脱保护反应;提供式(XLVIII)的化合物。使用金催化剂(优选$AuCl_3$)在合适的溶剂混合物(诸如

MeCN)中获得式(XLIX)的化合物。Marchal,E.等人在Tetrahedron 2007,63,9979-9990中已经描述了通过$AuCl_3$催化的环化进行的类似转化。使式R^4-NH_2的化合物(其中R^4如本文关于式(Z)所定义)与三甲基铝在合适的溶剂(诸如二氯甲烷、二氯乙烷、甲苯或它们的混合物)中反应,将所得的溶液与式(XLIX)的化合物合并,随后在80℃至100℃的加热温度处用乙酸处理,持续5小时至24小时范围内的时间段,以提供式(L)的化合物。在室温下在合适的溶剂(优选DMF)中采用NBS,随后使用本领域技术人员已知的条件,优选钯催化剂(诸如双(三苯基膦)二氯化钯(II))、碱(诸如Cs_2CO_3、Na_2CO_3等);在由1,4-二氧杂环己烷和水构成的溶剂混合物中,在100℃的温度处进行交叉偶联,提供式(VI)的化合物(其中X为CH,Y为N,R^3为F,并且R^1、R^a和PG如先前所述的进行定义)。

[1114] 方案24

[1115]



(VI) (Z)

[1116] 根据方案24,通过以下方式将式(VI)的化合物(其中PG为Bn)脱保护:采用本领域技术人员已知的条件,优选在密封管中的纯TFA中,在约60℃至90℃的温度处;或者采用BCl_3在约-78℃的温度处,在合适的溶剂诸如DCM中;或者在催化剂(诸如碳载钯(Pd/C))的存在下用氢气处理,提供式(Z)的化合物。

[1117] 以类似的方式,对式(XVIII)的化合物(其中R^1为I,并且PG为TBDPS,并且X为N)的N-芳基化和原位TBDPS脱保护采用本领域技术人员已知的或如先前所述的条件来实现,以提供式(Z)的化合物。

[1118] 使式(Z)的化合物(其中R^3为F)在亲核芳族取代反应中反应,以提供式(Z)的化合物(其中R^3为OCH_3)。例如,使式(Z)的化合物(其中R^3为F)与合适的碱(诸如NaOH等)在合适的溶剂(诸如MeOH等)中反应;以提供式(Z)的化合物(其中Y为CH并且R^3为OCH_3)。

[1119] 式(Z)的化合物可使用本领域普通技术人员已知的方法转化成它们相应的盐。例如,将式(Z)的胺用三氟乙酸、HCl或柠檬酸在溶剂(诸如Et_2O、CH_2Cl_2、THF、MeOH、氯仿或异丙醇)中进行处理,以提供相应的盐形式。作为另外一种选择,通过反相HPLC纯化条件,获得三氟乙酸或甲酸盐。用极性溶剂(包括极性溶剂的混合物和极性溶剂的水性混合物)或用非极性溶剂(包括非极性溶剂的混合物),通过重结晶可以获得式(I)的化合物的药学上可接受的盐的结晶形式。

[1120] 如果根据本发明的化合物具有至少一个手性中心,则它们可以对映体形式相应地存在。如果化合物具有两个或更多个手性中心,则它们还可以非对映体形式存在。应当理解,所有的此类异构体及其混合物涵盖在本发明的范围内。

[1121] 根据上述方案制备的化合物可以通过形式特异性合成或者通过拆分来作为单一形式,诸如单一对映体获得。作为另外一种选择,根据上述方案制备的化合物可作为各种形式的混合物,诸如外消旋混合物(1:1)或非外消旋混合物(非1:1)获得。在获得对映体的外

消旋混合物和非外消旋混合物的情况中,可以使用本领域普通技术人员已知的常规分离方法诸如手性层析、重结晶、非对映体盐形成法、衍生成非对映体加合物、生物转化或酶促转化来分离单一对映体。在获得区域异构体混合物或非对映体混合物的情况下,如适用,可以使用常规方法诸如层析法或结晶来分离单一异构体。

[1122] 提供如下具体实施例来进一步说明式(Z)的化合物和各种优选实施方案。

[1123] 实施例

[1124] 在获得下文实施例中所描述的式(Z)的化合物和相应的分析数据时,除非另外指明,否则遵循以下实验和分析方案。

[1125] 除非另外指明,否则反应混合物均在室温(rt)和氮气氛围下进行磁力搅拌。在将溶液“干燥”的情况下,它们通常是经干燥剂(诸如Na_2SO_4或$MgSO_4$)进行干燥。在将混合物、溶液和提取物“浓缩”的情况下,它们通常是在旋转蒸发仪上进行减压浓缩。

[1126] 使用预充填管柱,在硅胶(SiO_2)上进行正相硅胶色谱法(FCC)。

[1127] 制备性反相高效液相色谱法(RP HPLC)在以下设备中的任一个上进行:

[1128] 方法A.Gilson GX-281半制备型HPLC,其具有Phenomenex Synergi C18(10μm,150×25mm)或Boston Green ODS C18(5μm,150×30mm),流动相为5%-99%ACN的水溶液(含0.225%FA),进行10分钟,然后在100%ACN下保持2分钟,流速为25mL/min;或者

[1129] 方法B.Gilson GX-281半制备型HPLC,其具有Phenomenex Synergi C18(10μm,150×25mm)或Boston Green ODS C18(5μm,150×30mm),流动相为5%-99%ACN的水溶液(0.1%TFA),进行10分钟,然后在100%ACN下保持2分钟,流速为25mL/min;或者

[1130] 方法C.Gilson GX-281半制备型HPLC,其具有Phenomenex Synergi C18(10μm,150×25mm)或Boston Green ODS C18(5μm,150×30mm),流动相为5%-99%ACN的水溶液(0.05%HCl),进行10分钟,然后在100%ACN下保持2分钟,流速为25mL/min;或者

[1131] 方法D.Gilson GX-281半制备型HPLC,其具有Phenomenex Gemini C18(10μm,150mm×25mm)、AD(10μm,250mm×30mm)或Waters XBridge C18柱(5μm,150mm×30mm),流动相为0%-99%ACN的水溶液(含0.05%氢氧化铵v/v),进行10分钟,然后在100%ACN下保持2分钟,流速为25mL/min;或者

[1132] 方法E.Gilson GX-281半制备型HPLC,其具有Phenomenex Gemini C18(10μm,150×25mm)或Waters XBridge C18柱(5μm,150×30mm),流动相为5%-99%ACN的水溶液(10mM NH_4HCO_3),进行10分钟,然后在100%ACN下保持2分钟,流速为25mL/min。

[1133] 在Thar 80 Prep-SFC系统或Waters 80Q Prep-SFC系统(来自Waters)上进行制备型超临界流体高效液相色谱(SFC)。将ABPR设定为100巴,以将CO2保持在SF条件下,并且流速可根据化合物特性变化,流速的范围为50g/min至70g/min。柱温为环境温度。

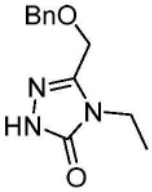
[1134] 除非另外指明,否则在SHIMADZU LCMS-2020 MSD或1200\G6110A MSD上使用正离子模式的电喷雾电离(ESI)获得质谱(MS)。计算的质量(calcd.)对应于精确质量。

[1135] 在Bruker AVIII 400型光谱仪上获得核磁共振(NMR)谱。多重性的定义如下:s=单峰,d=双重峰,t=三重峰,q=四重峰,dd=双重双重峰,ddd=双重双重双重峰,td=三重双重峰,dt=双重三重峰,spt=七重峰,quin=五重峰,m=多重峰,br=宽峰。应当理解,对于包含可交换质子的化合物而言,所述质子在NMR光谱中可能可见或可能不可见,这取决于用于进行NMR光谱的溶剂的选择以及溶液中化合物的浓度。

[1136] 使用ChemDraw Ultra 12.0,ChemDraw Ultra 14.0(CambridgeSoft Corp.,Cambridge,MA)或ACD/Name 10.01版(Advanced Chemistry),生成化学名称。

[1137] 命名为R*或S*的化合物是绝对构型未确定的对映体纯化合物。

[1138] 中间体1:3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。

[1139] 

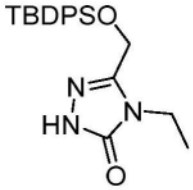
[1140] 步骤A.2-(苄氧基)乙酰肼。

[1141] 向2-(苄氧基)乙酸乙酯(55g,283.17mmol)的EtOH(500mL)溶液中添加NH_2NH_2πH_2O(28.3g,566mmol,27.5mL)。将反应混合物在78℃处加热6小时。将反应混合物减压浓缩,以提供无色油状标题产物(52g,粗制物),其无需进一步纯化即可直接用于下一步骤。

[1142] 步骤B.3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮。

[1143] 在0℃处,向2-(苄氧基)乙酰肼(52g,288mmol)的H_2O(500mL)溶液中滴加异氰酸乙酯(25.1g,346mmol,27.9mL)。在添加完成后,将混合物在25℃处搅拌12小时。向混合物中添加H_2O(20mL)和NaOH(57.7g,1.44mol)的水溶液(120mL)。将混合物在95℃处搅拌12小时。将反应混合物冷却至室温,然后在0℃处用HCl(12M)淬灭并调节至“pH”6。将固体过滤并减压干燥,得到白色固体状标题化合物(61g,91%收率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ-9.23-9.09(m,1H),-7.41-7.31(m,5H),-4.58-4.53(m,2H),-4.45-4.42(m,2H),-3.82-3.75(m,2H),-1.33-1.29(m,3H)ppm。

[1144] 中间体2:5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-乙基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮。

[1145] 

[1146] 步骤A.4-乙基-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮。

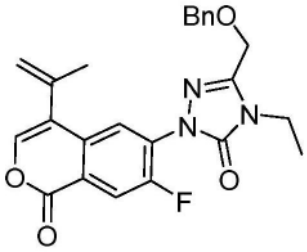
[1147] 向5-[(苄氧基)甲基]-4-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(8g,34.3mmol,1.0当量)的甲醇(200mL)溶液中添加Pd/C(2g)。将所得混合物保持在氢气下并在室温下搅拌6小时。然后将所得混合物过滤并将滤液浓缩,得到白色固体状粗产物4-乙基-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(4.3g,88%收率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.52(s,1H),5.55(t,J=5.50Hz,1H),4.32(d,J=5.50Hz,2H),3.64(q,J=6.97Hz,2H),1.18(t,J=6.97Hz,3H)ppm。

[1148] 步骤B:5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-乙基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮。

[1149] 向4-乙基-5-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(3g,21mmol,1.0当量)在DCM(30mL)中的溶液中添加叔丁基氯二苯基硅烷(6.5mL,25mmol,1.2当量)和吡啶(1.86mL,23mmol,1.1当量)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水(100mL)淬灭。将所

得混合物用DCM(3×100mL)萃取。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(SiO_2,50%-80%乙酸乙酯/石油醚)纯化,以提供白色固体状5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-乙基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(4.9g,61%收率)。LCMS(ES-API):$C_{21}H_{27}N_3O_2Si$的质量计算值为381.2;m/z实测值为382.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.98(s,1H),7.61-7.72(m,4H),7.32-7.54(m,6H),4.54(s,2H),3.84(q,J=7.34Hz,2H),1.33(t,J=7.34Hz,3H),1.07(s,9H)ppm。

[1150] 中间体3:5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-1-氧代-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-异苯并吡喃-6-基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮。

[1151] 

[1152] 步骤A.4,5-二氟-2-碘苯甲酸叔丁酯。

[1153] 将4,5-二氟-2-碘苯甲酸(3g,11mmol)溶于THF(30mL)中,然后添加二碳酸二叔丁酯(4.6g,21mmol),随后添加DMAP(645mg,5.3mmol)。将反应混合物在氮气下在50℃处搅拌过夜,然后冷却至室温。将溶剂在减压下蒸发。将残余物用EtOAc稀释,然后用盐水洗涤。将有机层分离,用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过二氧化硅柱色谱法(梯度洗脱:0-5% EtOAc的石油醚溶液)纯化,得到黄色油状标题化合物(2.9g,收率:79%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.77(dd,J=10.2,7.9Hz,1H),7.63(dd,J=10.2,7.9Hz,1H),1.62(s,9H)ppm;^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-131.55--131.13(m,1F),-136.97--136.65(m,1F)ppm。

[1154] 步骤B.4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-碘苯甲酸叔丁酯。

[1155] 将4,5-二氟-2-碘苯甲酸叔丁酯(3.2g,9.4mmol)、3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(中间体1,2.6g,11.2mmol)和Cs_2CO_3(6.1g,18.7mmol)在无水DMF(30mL)中的混合物在75℃处搅拌1小时,然后冷却至室温。将混合物通过Celite®垫过滤,并将垫用EtOAc洗涤。将滤液合并,用盐水洗涤,并浓缩。将残余物通过二氧化硅柱色谱法(梯度洗脱:0-40%EtOAc的石油醚溶液)纯化,得到无色无定形固体状标题化合物(5g,收率:96%)。ESI-MS:$C_{23}H_{25}FIN_3O_4$的质量计算值为553.1;m/z实测值为554.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.16(d,J=7.1Hz,1H),7.62(d,J=10.8Hz,1H),7.29-7.45(m,5H),4.61(s,2H),4.50(s,2H),3.84(q,J=7.2Hz,2H),1.63(s,9H),1.35(t,J=7.2Hz,3H)ppm;^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-119.09(dd,J=10.6,7.0Hz,1F)ppm。

[1156] 步骤C.4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-碘苯甲酸。

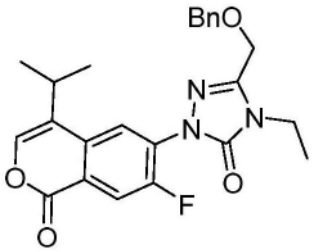
[1157] 向4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-碘苯甲酸叔丁酯(5g,9mmol)在DCM(50mL)中的溶液中缓慢添加TFA(10mL)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩。将所获得的残余物用石油醚在室温下研磨30分钟。将混合物过滤,并且将固体用石油醚冲洗。收集沉淀物并真空干燥,得到白色固

体状标题化合物(4.1g,收率:91%)。ESI-MS:$C_{19}H_{17}FIN_3O_4$的质量计算值为497.0;m/z实测值为498.0$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.16(d,J=7.3Hz,1H),7.78(d,J=11.0Hz,1H),7.28-7.43(m,5H),4.60(s,2H),4.57(s,2H),3.74(q,J=7.2Hz,2H),1.23(t,J=7.2Hz,3H)ppm;^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-119.91(s,1F)ppm。

[1158] 步骤D.5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-1-氧代-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-异苯并吡喃-6-基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮

[1159] 在氮气下,向乙酸3-甲基丁-1,2-二烯-1-基酯(中间体12,280mg,2.2mmol)、4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-碘苯甲酸(1.1g,2.2mmol)和Cy_2NMe(867mg,4.4mmol)在DMF(7mL)中的混合物中添加Catacxium A Pd G2(74.2mg,0.11mmol)。将反应混合物在氮气下在90℃处搅拌过夜。然后将混合物冷却至室温,用EtOAc稀释并用盐水洗涤。将有机层分离,并将水层合并并用EtOAc萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过二氧化硅柱色谱法(梯度洗脱:0-80%EtOAc的石油醚溶液)纯化,得到黄色固体状标题化合物(240mg,收率:25%)。ESI-MS:$C_{24}H_{22}FN_3O_4$的质量计算值为435.2;m/z 436.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.15(d,J=10.5Hz,1H),7.86(d,J=6.8Hz,1H),7.30-7.45(m,5H),7.19(s,1H),5.37-5.39(m,1H),5.18(s,1H),4.62(s,2H),4.53(s,2H),3.87(q,J=7.1Hz,2H),2.11(s,3H),1.37(t,J=7.2Hz,3H)ppm。

[1160] 中间体4:5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-1-氧代-1H-异苯并吡喃-6-基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮

[1161] 

[1162] 方法I:

[1163] 步骤A.4,5-二氟-2-碘苯甲酸3-甲基丁-2-烯-1-基酯

[1164] 向4,5-二氟-2-碘苯甲酸(1.4g,4.9mmol)和Cs_2CO_3(4.8g,14.8mmol)在无水DMF(20mL)中的混合物中添加1-溴-3-甲基-2-丁烯(1.5g,9.9mmol)。将反应混合物在室温搅拌18小时。将混合物用水稀释并将混合物用DCM和EtOAc萃取。将合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速色谱法(SiO_2,梯度洗脱:10%-20%EtOAc的庚烷溶液)纯化,得到无色油状所需产物(1.6g,收率:92%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.80(dd,J=7.58,9.54Hz,1H),7.73(dd,J=7.83,10.76Hz,1H),5.42-5.52(m,1H),4.82(d,J=7.34Hz,2H),1.80(s,3H),1.78(s,3H)ppm。

[1165] 步骤B.4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-碘苯甲酸3-甲基丁-2-烯-1-基酯

[1166] 向4,5-二氟-2-碘苯甲酸3-甲基丁-2-烯-1-基酯(1.6g,4.5mmol)、3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(中间体1,2.1g,9.1mmol)在无水DMF(25mL)中的混合物中添加Cs_2CO_3(2.9g,9.1mmol)。将反应混合物在氮气下在85℃处加热1小时,然后冷却至室温。用水稀释混合物,并用DCM和EtOAc萃取混合物。将合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥,

过滤并浓缩。将残余物通过快速色谱法(SiO_2,梯度洗脱:20%-50%EtOAc的庚烷溶液)纯化,得到白色固体状标题化合物(2.4g,收率:93%)。LCMS(ES-API):$C_{24}H_{25}FIN_3O_4$的质量计算值为565.1;m/z实测值为566.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.21(d,J=6.85Hz,1H),7.73(d,J=11.25Hz,1H),7.29-7.44(m,5H),5.41-5.53(m,1H),4.84(d,J=7.34Hz,2H),4.60(s,2H),4.50(s,2H),3.84(q,J=7.22Hz,2H),1.80(s,3H),1.78(d,J=0.98Hz,3H),1.34(t,J=7.22Hz,3H)ppm。

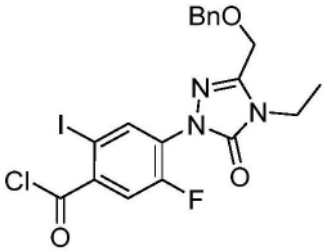
[1167] 步骤C.5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-4-异丙基-1-氧代-1H-异苯并吡喃-6-基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮。

[1168] 向4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-碘苯甲酸3-甲基丁-2-烯-1-基酯(4g,6.86mmol,1当量)在甲苯(200mL)中的混合物中分别添加$(tBu_3P)PdG_2$(351mg,0.69mmol,0.1当量)、N-环己基-N-甲基-环己胺(1.60mL,7.54mmol,1.1当量)。将反应混合物用氮气脱气三次,然后在氮气气氛下在80℃处加热18小时。LCMS分析显示约18%的起始材料残余。将混合物冷却至15℃,并添加附加的N-环己基-N-甲基-环己胺(0.72mL,3.43mmol,0.5当量)和tBu_3PPdG_2(176mg,0.34mmol,0.05当量)。将反应混合物用氮气脱气,然后在氮气气氛下于80℃处加热16小时。将混合物减压浓缩,然后用H_2O(200mL)稀释,并且用EtOAc(150mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL×2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=5/1至3/1)纯化,得到黄色油状标题化合物(1.1g,收率:35%)。ESI-MS:$C_{24}H_{24}FN_3O_4$的质量计算值为437.2;m/z实测值为438.5$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.16(d,J=6.6Hz,1H),7.96(d,J=6.6Hz,1H),7.42-7.34(m,5H),7.13(s,1H),4.63(s,2H),4.54(s,2H),3.88(dd,J=7.2,14.4Hz,2H),3.13-3.06(m,1H),1.38(t,J=7.2Hz,3H),1.32(d,J=6.8Hz,6H)ppm。

[1169] 方法II:

[1170] 在室温处,向5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-1-氧代-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-异苯并吡喃-6-基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(中间体3,5.9g,13.5mmol)在THF(100mL)中的混合物中添加威尔金森催化剂$[RhCl(PPh_3)_3]$(3.8g,4.1mmol)。将混合物脱气并用氢气吹扫。将反应混合物在氢气气氛(15Psi)下在室温处搅拌12小时。将混合物浓缩。将残余物通过二氧化硅柱色谱法(洗脱:0-25%EtOAc的石油醚溶液)纯化,得到黄色固体状标题化合物(1.5g,收率:77%)。ESI-MS:$C_{24}H_{24}FN_3O_4$的质量计算值为437.2;m/z实测值为438.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.10(d,J=10.5Hz,1H),8.01(d,J=7.0Hz,1H),7.46(s,1H),7.26-7.42(m,5H),4.61(s,2H),4.59(s,2H),3.77(q,J=7.3Hz,2H),3.08(dt,J=13.4,6.8Hz,1H),1.22-1.28(m,9H)ppm;^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-118.29(br s,1F)ppm。

[1171] 中间体5:4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-碘苯甲酰氯

[1172] 

[1173] 步骤A.4,5-二氟-2-碘苯甲酸叔丁酯。

[1174] 将4,5-二氟-2-碘苯甲酸(3g,11mmol)溶于THF(30mL)中,然后添加二碳酸二叔丁酯(4.6g,21mmol),随后添加DMAP(645mg,5.3mmol)。将反应混合物在氮气下在50℃处搅拌过夜,然后冷却至室温。将溶剂在减压下蒸发。将残余物用EtOAc稀释,然后用盐水洗涤。将有机层分离,用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过二氧化硅柱色谱法(梯度洗脱:0-5%EtOAc的石油醚溶液)纯化,得到黄色油状标题化合物(2.9g,收率:79%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.77(dd,J=10.2,7.9Hz,1H),7.63(dd,J=10.2,7.9Hz,1H),1.62(s,9H)ppm;^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-131.55--131.13(m,1F),-136.97--136.65(m,1F)ppm。

[1175] 步骤B.4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-碘苯甲酸叔丁酯。

[1176] 将4,5-二氟-2-碘苯甲酸叔丁酯(3.2g,9.4mmol)、3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(中间体1,2.6g,11.2mmol)和Cs_2CO_3(6.1g,18.7mmol)在无水DMF(30mL)中的混合物在75℃处搅拌1小时,然后冷却至室温。将混合物通过Celite®垫过滤,并将垫用EtOAc洗涤垫。将滤液合并,用盐水洗涤,并浓缩。将残余物通过二氧化硅柱色谱法(梯度洗脱:0-40%EtOAc的石油醚溶液)纯化,得到无色无定形固体状标题化合物(5g,收率:96%)。ESI-MS:$C_{23}H_{25}FIN_3O_4$的质量计算值为553.1;m/z实测值为554.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.16(d,J=7.1Hz,1H),7.62(d,J=10.8Hz,1H),7.29-7.45(m,5H),4.61(s,2H),4.50(s,2H),3.84(q,J=7.2Hz,2H),1.63(s,9H),1.35(t,J=7.2Hz,3H)ppm;^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-119.09(dd,J=10.6,7.0Hz,1F)ppm。

[1177] 步骤C.4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-碘苯甲酸。

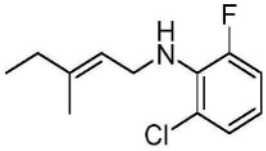
[1178] 向4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-碘苯甲酸叔丁酯(5g,9mmol)在DCM(50mL)中的溶液中缓慢添加TFA(10mL)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩。将所获得的残余物用石油醚在室温下研磨30分钟。将混合物过滤,并且将固体用石油醚冲洗。收集沉淀物并真空干燥,得到白色固体状标题化合物(4.1g,收率:91%)。ESI-MS:$C_{19}H_{17}FIN_3O_4$的质量计算值为497.0;m/z实测值为498.0$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.16(d,J=7.3Hz,1H),7.78(d,J=11.0Hz,1H),7.28-7.43(m,5H),4.60(s,2H),4.57(s,2H),3.74(q,J=7.2Hz,2H),1.23(t,J=7.2Hz,3H)ppm;^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-119.91(s,1F)ppm。

[1179] 步骤D.4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-碘苯甲酰氯

[1180] 将4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟-2-碘苯甲酸(3.5g,7mmol)在$SOCl_2$(14mL)中的溶液回流加热15分钟。将反应混合物冷却

至室温并浓缩。向残余物中添加无水甲苯,然后蒸发混合物,得到黄色凝胶状粗产物(3.6g),其直接用于下一步骤而无需进一步纯化。

[1181] 中间体6:2-氯-6-氟-N-(3-甲基戊-2-烯-1-基)苯胺

[1182] 

[1183] 步骤A.3-甲基戊-2-烯酸乙酯

[1184] 向2-丁酮(52g,717.6mmol)和(乙氧甲酰基亚甲基)三苯基膦(50g,143.5mmol)在甲苯(65mL)中的溶液中添加苯甲酸(3.5g,28.7mmol)。将反应混合物在回流下加热16小时。将混合物用石油醚稀释并通过短硅胶垫过滤。用已烷洗涤硅胶。将滤液在0℃-2℃处减压浓缩。将残余物通过二氧化硅柱色谱法(洗脱:0-10%EtOAc的石油醚溶液)纯化,得到无色液体状标题化合物(23.3g粗制物)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.58-5.69(m,1H),4.13(qd,J=7.1,4.9Hz,2H),2.62(q,J=7.5Hz,1H),2.09-2.20(m,3H),1.86(d,J=1.2Hz,1H),1.24-1.28(m,3H),1.01-1.09(m,3H)ppm。

[1185] 步骤B.3-甲基戊-2-烯-1-醇

[1186] 在-78℃处,在氮气下向DIBAL-H(118mL,118mmol)的甲苯溶液(1M)中滴加3-甲基戊-2-烯酸乙酯(20g粗制物)的甲苯溶液(40mL)。将反应混合物在-78℃处搅拌2小时。将混合物升温至室温并在0℃处缓慢倒入饱和酒石酸钾钠水溶液中。将混合物搅拌2小时并通过短Celite®垫过滤。用DCM/EtOAc(v/v,3/1)洗涤垫,并用DCM萃取滤液。将有机萃取物分离,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过二氧化硅柱色谱法(洗脱:0-100%DCM的石油醚溶液,然后0-30%EtOAc的DCM溶液)纯化,得到无色液体状标题化合物(7g,两个步骤的收率:57%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.35-5.46(m,1H),4.11-4.21(m,2H),2.02-2.13(m,2H),1.67-1.76(m,3H),0.98-1.06(m,3H)ppm。

[1187] 步骤C.3-甲基戊-2-烯醛。

[1188] 向3-甲基戊-2-烯-1-醇(2g,20.0mmol)在DCM(20mL)中的溶液中添加戴斯-马丁氧化剂(10g,24.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。将混合物通过短Celite®垫过滤。用DCM洗涤垫。用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤合并的滤液。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,过滤并在0℃-2℃处减压浓缩。将粗制物通过二氧化硅柱色谱法(洗脱:DCM)纯化,得到无色液体状标题化合物(1.5g,收率:77%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.91-10.04(m,1H),5.78-5.90(m,1H),2.58(q,J=7.6Hz,1H),2.23(d,J=7.3Hz,1H),2.16(s,2H),1.96(d,J=1.1Hz,1H),1.16(t,J=7.6Hz,1H),1.09(t,J=7.4Hz,2H)ppm。

[1189] 步骤D.N-(2-氯-6-氟苯基)-3-甲基戊-2-烯-1-亚胺。

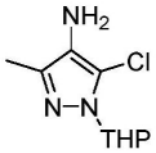
[1190] 在氮气下在0℃处,向2-氯-6-氟苯胺(1.2g,8.2mmol)和3-甲基戊-2-烯醛(0.97g,9.9mmol)在DCM(18mL)中的混合物中添加三乙胺(4.6mL,33mmol),然后滴加$TiCl_4$(5mL,5mmol)的DCM溶液(1M)。将所得混合物在0℃处搅拌1小时,然后升温至室温并搅拌4小时。将混合物倒入饱和NH_4Cl水溶液中。混合物变得浑浊,并通过Celite®垫过滤。用EtOAc洗涤垫。用DCM和水稀释合并的滤液。分离有机层,并用DCM萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余产物通过硅胶柱色谱法(梯度洗脱:0-5%DCM的石油醚溶

液)纯化,得到浅黄色油状标题化合物(1.3g,收率:70%)。

[1191] 步骤E.2-氯-6-氟-N-(3-甲基戊-2-烯-1-基)苯胺。

[1192] 向N-(2-氯-6-氟苯基)-3-甲基戊-2-烯-1-亚胺(1.3g,5.76mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(218mg,5.8mmol),间隔1小时后添加另一批$NaBH_4$(218mg,5.8mmol)。共添加$NaBH_4$(1.1g,29mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将混合物浓缩,然后用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层分离,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过组合快速柱色谱法用硅胶(洗脱:0-5%DCM的石油醚溶液)纯化,得到黄色油状标题化合物(430mg,收率:33%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.95-7.02(m,1H),6.84(ddd,J=12.2,8.3,1.3Hz,1H),6.52-6.63(m,1H),5.17-5.28(m,1H),3.85(d,J=5.6Hz,2H),3.73(s,1H),1.91-2.07(m,2H),1.58-1.68(m,3H),0.89-0.96(m,3H)。

[1193] 中间体7:5-氯-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-胺。

[1194] 

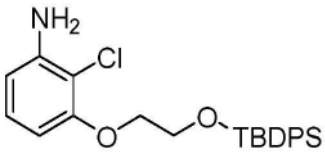
[1195] 步骤A.5-氯-3-甲基-4-硝基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑。

[1196] 在室温处,向3-甲基-4-硝基吡唑(2g,15.7mmol)在EtOAc(20mL)中的溶液中添加DHP(2g,23.6mmol)和TsOH.H_2O(150mg,0.79mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。添加Et_3N(0.4mL),并用盐水洗涤混合物。然后将有机层分离,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物溶于THF(45mL)中,并将温度降低至-78℃。在氮气下将LiHMDS(10.6mL,13.8mmol)的THF(1M)溶液添加到混合物中。在-78℃处45分钟后,滴加六氯乙烷(8.9g,37.8mmol)在THF(20mL)中的溶液。将反应混合物升温至室温并搅拌过夜。将混合物倒入饱和NH_4Cl水溶液中并用EtOAc萃取。将有机相分离,用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过二氧化硅柱色谱法(梯度洗脱:0-40%EtOAc的石油醚溶液)纯化,得到白色固体状标题化合物(1.8g,收率:58%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.52(dd,J=10.0,2.7Hz,1H),4.07-4.15(m,1H),3.70(td,J=11.3,2.8Hz,1H),2.57(s,3H),2.37-2.47(m,1H),2.11-2.19(m,1H),1.86-1.90(m,1H),1.72-1.75(m,1H),1.64(d,J=2.0Hz,1H),1.53(d,J=6.6Hz,1H)ppm。

[1197] 步骤B.5-氯-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-胺。

[1198] 向5-氯-3-甲基-4-硝基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(100mg,0.4mmol)在MeOH/THF/H_2O(v/v/v,1/1/1,3mL)中的混合物中添加铁粉(114mg,2.0mmol)和NH_4Cl(109mg,2.0mmol)。将混合物在70℃处搅拌1.5小时。将混合物冷却至室温并通过Celite®垫过滤。用EtOAc洗涤垫。用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤合并的滤液。分离有机层,并用EtOAc萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4将其干燥,过滤并浓缩。将残余物通过二氧化硅柱色谱法(梯度洗脱:0%-50%EtOAc的石油醚溶液)纯化,得到黄色油状标题化合物(70mg,收率:79%)。ESI-MS:$C_9H_{14}ClN_3O$的质量计算值为215.1;m/z实测值为216.1$[M+H]^+$。

[1199] 中间体8:3-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-2-氯苯胺。

[1200] 

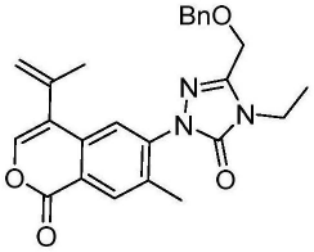
[1201] 步骤A.叔丁基(2-(2-氯-3-硝基苯氧基)乙氧基)二苯基硅烷。

[1202] 在0℃处在氮气下,向2-氯-3-硝基苯酚(200mg,1.2mmol)、2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙-1-醇(554mg,1.8mmol)和PPh_3(453mg,1.7mmol)在THF(10mL)中的混合物中添加DEAD(281mg,161mmol)。将混合物升温至室温并在室温下搅拌12小时。添加饱和NH_4Cl水溶液并将混合物用EtOAc萃取。将有机层分离,用盐水洗涤,经无水Na2SO4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过二氧化硅柱色谱法(梯度洗脱:0%-10%EtOAc的石油醚溶液)纯化,得到黄色油状标题化合物(240mg,收率:46%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.72(dd,J=7.8,1.5Hz,4H),7.35-7.49(m,7H),7.30(t,J=8.2Hz,1H),7.12(dd,J=8.3,1.2Hz,1H),4.20-4.25(m,2H),4.06(t,J=4.9Hz,2H),1.06(s,9H)ppm。

[1203] 步骤B.3-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-2-氯苯胺。

[1204] 向叔丁基(2-(2-氯-3-硝基苯氧基)乙氧基)二苯基硅烷(220mg,0.5mmol)、NH_4Cl(258mg,4.8mmol)在THF(3mL)、MeOH(3mL)和H2O(3mL)中的混合物中添加铁粉(269mg,4.8mmol)。将反应混合物在70℃处搅拌2小时。将混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,并通过Celite®垫过滤。将Celite®用EtOAc洗涤。将合并的滤液用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过二氧化硅柱色谱法(梯度洗脱:0%-11%EtOAc的石油醚溶液)纯化,得到黄色固体状标题化合物(192mg,收率:92%)。ESI-MS:$C_{24}H_{28}ClNO_2Si$的质量计算值为425.2;m/z实测值为426.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.75(dd,J=7.9,1.6Hz,4H),7.35-7.48(m,6H),6.97(t,J=8.1Hz,1H),6.42(dd,J=8.2,1.1Hz,1H),6.33(dd,J=8.2,1.1Hz,1H),4.13-4.17(m,2H),4.07-4.13(m,2H),4.01-4.06(m,2H),1.06(s,9H)ppm。

[1205] 中间体9:5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-甲基-1-氧代-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-异苯并吡喃-6-基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮。

[1206] 

[1207] 步骤A.2-溴-4-氟-5-甲基苯甲酸叔丁酯。

[1208] 向2-溴-4-氟-5-甲基苯甲酸(1g,4.3mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加$(Boc)_2O$(1.9g,8.6mmol),然后添加DMAP(262mg,2.1mmol)。反应混合物变成橙色,并在氮气下在50℃处搅拌过夜。将混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,然后用盐水洗涤。分离有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过二氧化硅柱色谱法(洗脱:0-3%EtOAc的石油醚溶液)纯化,得到无色油状标题化合物(900mg,收率:72%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.57(d,J=8.1Hz,1H),7.24(d,J=4.6Hz,1H),2.22(d,J=1.5Hz,3H),1.58(s,9H)ppm。

[1209] 步骤B.4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-溴-5-甲基苯甲酸叔丁酯。

[1210] 将2-溴-4-氟-5-甲基苯甲酸叔丁酯(750mg,2.6mmol)、5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(800mg,3.4mmol)和Cs_2CO_3(1.7g,5.2mmol)在DMF(8mL)中的混合物在90℃处搅拌16小时。通过添加饱和NH_4Cl水溶液将反应猝灭。将混合物用

EtOAc萃取。将有机层分离,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过组合快速色谱法(SiO_2,洗脱:0%-22%EtOAc的石油醚溶液)纯化,得到无色凝胶状标题化合物(1g,收率:71%)。ESI-MS:$C_{24}H_{28}BrN_3O_4$的质量计算值为501.1;m/z实测值为502.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.64(d,J=6.1Hz,2H),7.33-7.43(m,5H),4.61(s,2H),4.50(s,2H),3.85(q,J=7.3Hz,2H),2.31(s,3H),1.62(s,9H),1.36(t,J=7.2Hz,3H)ppm。

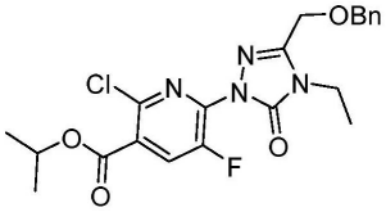
[1211] 步骤C.4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-溴-5-甲基苯甲酸。

[1212] 向4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-溴-5-甲基苯甲酸叔丁酯(500mg,0.90mmol)在DCM(5mL)中的混合物中添加TFA(1mL)。将混合物在室温下搅拌12小时。浓缩混合物。将残余物用DCM溶解,并缓慢添加石油醚。将混合物在室温下搅拌30分钟。过滤混合物,并用石油醚冲洗沉淀物。收集固体并真空干燥,得到白色固体状标题化合物(360mg,收率:86%)。ESI-MS:$C_{20}H_{20}BrN_3O_4$的质量计算值为445.1;m/z实测值为446.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.77(s,1H),7.70(s,1H),7.29-7.41(m,5H),4.59(s,2H),4.56(s,2H),3.74(q,J=7.0Hz,2H),2.24(s,3H),1.23(t,J=7.2Hz,3H)ppm。

[1213] 步骤D.5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-甲基-1-氧代-4-(丙-1-烯-2-基)-1H-异苯并吡喃-6-基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮。

[1214] 在氮气下,向4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-溴-5-甲基苯甲酸(560mg,1.26mmol)、乙酸3-甲基丁-1,2-二烯-1-基酯(中间体12,1.58g,12.5mmol)、AcOK(369mg,3.76mmol)和TBAB(809mg,2.51mmol)在DMF(3.9mL)中的混合物中添加$Pd(OAc)_2$(141mg,0.63mmol)。将反应混合物在氮气下在90℃处搅拌过夜。将混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,并用盐水洗涤。分离有机层,并用EtOAc萃取水层。将合并的有机层合并,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过二氧化硅柱色谱法(梯度洗脱:0%-70%EtOAc的石油醚溶液)纯化,得到黄色固体状标题化合物(410mg,收率:73%)。ESI-MS:$C_{25}H_{25}N_3O_4$的质量计算值为431.2;m/z实测值为432.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.28(s,1H),7.59(s,1H),7.31-7.46(m,5H),7.17(s,1H),5.30-5.37(m,1H),5.15(s,1H),4.63(s,2H),4.52(s,2H),3.87(q,J=7.1Hz,2H),2.46(s,3H),2.10(s,3H),1.38(t,J=7.2Hz,3H)ppm。

[1215] 中间体10:6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-氯-5-氟烟酸异丙酯

[1216] 

[1217] 步骤A.2,6-二氯-5-氟烟酰氯。

[1218] 在0℃处,向2,6-二氯-5-氟烟酸(20g,95mmol)在THF(200mL)中的溶液中滴加$(COCl)_2$(12.7g,10.0mmol)和DMF(69.6mg,0.952mmol)。将混合物于0℃搅拌30分钟,然后升温至25℃并搅拌1小时。将反应混合物减压浓缩,得到无色油状所需产物(21.7g,粗制物),

其无需进一步纯化即可使用。

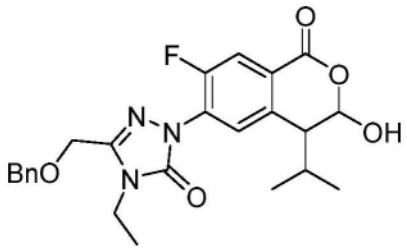
[1219] 步骤B.2,6-二氯-5-氟烟酸异丙酯

[1220] 在0℃处,向丙-2-醇(8.56g,142mmol,10.9mL)和吡啶(9.02g,114mmol)在THF(200mL)中的混合物中添加2,6-二氯-5-氟烟酰氯(21.7g,96.0mmol)在THF(50mL)中的溶液。将混合物于25℃搅拌1小时。将混合物倒入水(300mL)中。将水相用乙酸乙酯(300mL)萃取。将合并的有机相用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/1至10:1)纯化,以提供标题化合物(21g,86.82%收率)。MS(ESI):$C_9H_8Cl_2FNO_2$的质量计算值为250.1;m/z实测值为252.0[M+H]+。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.97-7.95(d,J=7.2Hz,1H),5.32-5.25(m,1H),1.58-1.39(m,6H)ppm。

[1221] 步骤C.6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-氯-5-氟烟酸异丙酯。

[1222] 向2,6-二氯-5-氟烟酸异丙酯(4g,15.87mmol)的DMSO(40mL)混合物中添加3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮(3.89g,16.66mmol)和K_2CO_3(3.29g,23.80mmol)。将混合物在80℃处搅拌3小时。LCMS显示原料已消耗并且检测到所需的质量。将混合物用H_2O(30mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0至1:1)纯化,以提供标题化合物(5.7g,79.86%收率)。MS(ESI):$C_{21}H_{22}ClFN_4O_4$的质量计算值为448.1;m/z实测值为449.2[M+H]+。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.10(d,J=8.8Hz,1H),7.43-7.31(m,5H),5.30(td,J=6.3,12.5Hz,1H),4.61(s,2H),4.54(s,2H),3.85(q,J=7.2Hz,2H),1.41(d,J=6.2Hz,6H),1.37-1.31(m,3H)ppm。

[1223] 中间体11:5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-3-羟基-4-异丙基-1-氧代异苯并吡喃-6-基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮

[1224] 

[1225] 步骤A.4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-溴-5-氟苯甲酸甲酯

[1226] 向装有2-溴-4,5-二氟苯甲酸甲酯(100.0g,398mmol)、5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(中间体1,113.5g,508mmol)和K_2CO_3(100.0g,724mmol)的烧瓶中添加无水DMF(1000mL)。将反应混合物在氮气下在50℃处加热16小时,然后添加附加的5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(11g,51mmol)。将反应混合物在50℃处继续搅拌。将混合物冷却至室温并搅拌10分钟。滴加水(1000mL),并且将混合物在室温下搅拌2小时。通过过滤收集沉淀物并干燥,得到粗产物(190g)。将产物在DMF(500mL)中搅拌30分钟,然后添加水(500mL)。将混合物搅拌2小时。通过过滤收集沉淀物并干燥,得到标题化合物(180g,收率:90%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.95(d,J=6.7Hz,1H),7.73(d,J=10.7Hz,1H),7.44-7.27(m,5H),4.60(s,2H),4.50(s,2H),3.95(s,3H),3.84(q,

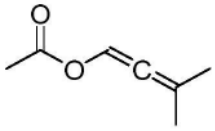
J＝7.2Hz,2H),1.34(t,J＝7.2Hz,3H)ppm。

[1227] 步骤B.5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-3-羟基-4-异丙基-1-氧代异苯并吡喃-6-基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮

[1228] 向4-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-溴-5-氟苯甲酸甲酯(30g,65.9mmol)、Xantphos(4.02g,6.6mmol)、

[1229] [Pd(烯丙基)Cl]$_2$(1.38g,3.77mmol)、Cs_2CO_3(42.6g,130mmol)在二甲基乙酰胺(300mL)中的混合物中缓慢添加3-甲基丁醛(41.4mL,386mmol)。将反应混合物在氮气下于80℃处加热22小时。将混合物过滤并用NH_4Cl水溶液猝灭直至“pH”变为7-8。用乙酸乙酯(2000mL×2)萃取混合物。浓缩合并的有机萃取物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,梯度洗脱:1%-33%乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化,得到油状标题化合物(61.7g,收率:56%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.93(d,J＝10.4Hz,1H),7.55(d,J＝6.7Hz,1H),7.44-7.28(m,5H),5.92(s,1H),4.61(s,2H),4.51(s,2H),4.37(br s,1H),3.85(q,J＝7.2Hz,2H),2.80(d,J＝7.1Hz,1H),1.92(spt,J＝6.8Hz,1H),1.35(t,J＝7.2Hz,3H),1.05(d,J＝6.8Hz,3H),0.93(d,J＝6.8Hz,3H)ppm。

[1230] 中间体12:乙酸3-甲基丁-1,2-二烯-1-基酯

[1231] 

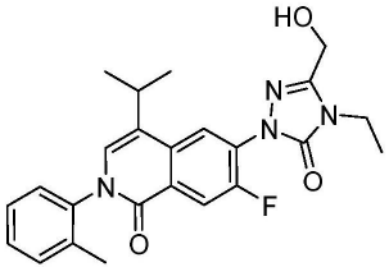
[1232] 步骤A.乙酸2-甲基丁-3-yn-2-基酯

[1233] 在0℃处,向Mg(ClO_4)$_2$(796mg,3.6mmol)在乙酸酐(38g,371mmol)中的混合物中滴加2-甲基-3-丁炔-2-醇(30g,357mmol)。将反应混合物在0℃处搅拌10分钟,然后升温至室温并搅拌过夜。将反应混合物用DCM稀释,然后用饱和$NaHCO_3$水溶液和饱和Na_2CO_3水溶液洗涤。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,过滤并在0℃处浓缩。将残余物通过二氧化硅柱色谱法(洗脱:DCM)纯化,得到浅黄色油状标题化合物(35.8g,收率:80%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.54(s,1H),2.03(s,3H),1.67(s,6H)ppm。

[1234] 步骤B.乙酸3-甲基丁-1,2-二烯-1-基酯

[1235] 在氮气下,向乙酸2-甲基丁-3-yn-2-基酯(2.5g,20mmol)在DCM(20mL)中的溶液中添加$AgBF_4$(117mg,0.6mmol)。在氮气下在35℃处,将所得的无色溶液搅拌2小时,直到混合物变成黑色溶液。用氨水(10%)洗涤混合物。分离有机层,并用DCM萃取水层。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过二氧化硅柱色谱法(梯度洗脱:0-3%EtOAc的石油醚溶液)纯化,得到黄色油状标题化合物(650mg,收率:26%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.20(dt,J＝4.1,2.0Hz,1H),2.11(s,3H),1.81(d,J＝2.0Hz,6H)ppm。

[1236] PCT/IB2020/053601(其在2020年10月22日作为WO 2020/212897公开)的实施例22公开了6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)异喹啉-1(2H)-酮(化合物22)。

[1237] 

[1238] 步骤A.6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)异喹啉-1(2H)-酮

[1239] 向5-((苄氧基)甲基)-4-乙基-2-(7-氟-3-羟基-4-异丙基-1-氧代异苯并吡喃-6-基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(中间体11,56g,123mmol)在AcOH(160mL)中的混合物中添加邻甲苯胺(14.8g,138mmol)。将反应混合物在80℃处加热16小时。浓缩混合物,然后用$NaHCO_3$水溶液将"pH"调节至7-8。用乙酸乙酯(160mL×2)萃取混合物。浓缩合并的有机萃取物。将残余物通过快速色谱法(SiO_2,0-20%乙酸乙酯的DCM溶液)纯化,得到油状标题化合物(32.5g,收率:50%)。MS(ESI):$C_{31}H_{31}FN_4O_3$的质量计算值为526.2;m/z实测值为527.4[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.33(d,J=10.9Hz,1H),8.07(d,J=6.8Hz,1H),7.44-7.27(m,9H),6.84(s,1H),4.64(s,2H),4.55(s,2H),3.89(q,J=7.2Hz,2H),3.23(spt,J=6.8Hz,1H),2.16(s,3H),1.39(t,J=7.2Hz,3H),1.31(dd,J=6.8,2.1Hz,6H)ppm。

[1240] 步骤B.6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)异喹啉-1(2H)-酮。

[1241] 在氮气下,在-78℃处向6-(3-((苄氧基)甲基)-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)异喹啉-1(2H)-酮(26.5g,50.3mmol)在DCM(230mL)中的搅拌溶液中添加BCl_3(290mL,290mL)的DCM溶液(1M)。将反应混合物在15℃处搅拌0.5小时。在-78℃至-20℃处通过MeOH(100mL)猝灭反应。使混合物在介于水与DCM之间分配。分离有机层,并用DCM(110mL×2)萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水(30mL×2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到粗产物(27.5g)。将产物用甲基乙基酮(82mL)和庚烷(290mL)研磨,得到纯产物(17.5g),将其在乙醇和水中重结晶,得到白色固体状标题化合物(16g,收率:73%)。MS(ESI):$C_{24}H_{25}FN_4O_3$的质量计算值为436.2;m/z实测值为437.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.33(d,J=11.2,1H),8.08(d,J=6.8,1H),7.39-7.33(m,3H),7.28(s,1H),6.85(s,1H),4.69(br s,2H),3.94(q,J=7.11Hz,2H),3.27(td,J=13.66,6.82Hz,1H),2.32(br s,1H),2.17(s,3H),1.45(t,J=7.11Hz,3H),1.32(dd,J=6.82,1.83Hz,6H)ppm。

[1242] 应注意,本文所述的式(Z)的化合物描述于PCT/IB2020/053601(其于2020年10月22日公开为WO 2020/212897,出于所有目的将其全文以引用方式并入本文)中。

[1243] 在一些实施方案中,提供了包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂和至少一种其他抗肿瘤剂的组合疗法。

[1244] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂和至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是低甲基化剂。

[1245] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑

制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是低甲基化剂。

[1246] 根据实施方案,低甲基化剂是阿扎胞苷、地西他滨或它们药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1247] 根据特定的实施方案,低甲基化剂是阿扎胞苷或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1248] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物和BCL-2抑制剂。

[1249] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其由式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物和BCL-2抑制剂组成。

[1250] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1251] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1252] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A1和维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1253] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A2以及维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1254] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A3以及维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1255] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-a或其溶剂化物以及维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1256] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-b或其水合物以及维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1257] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4和维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1258] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是阿扎胞苷或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1259] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是阿扎胞苷或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1260] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是阿扎胞苷或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1261] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A1、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是阿扎胞苷或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1262] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A2、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是阿扎胞苷或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1263] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A3、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是阿扎胞苷或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1264] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-a或其溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是阿扎胞苷或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1265] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-b或其水合物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是阿扎胞苷或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1266] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是阿扎胞苷或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1267] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是阿扎胞苷或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1268] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及阿扎胞苷或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1269] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及阿扎胞苷或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1270] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A1、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物以及阿扎胞苷或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1271] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A2、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物以及阿扎胞苷或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1272] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A3、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物以及阿扎胞苷或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1273] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-a或其溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及阿扎胞苷或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1274] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-b或其水合物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及阿扎胞苷或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1275] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物以及阿扎胞苷或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1276] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是地西他滨或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1277] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是地西他滨或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1278] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是地西他滨或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1279] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A1、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是地西他滨或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1280] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A2、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是地西他滨或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1281] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A3、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是地西他滨或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1282] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-a或其溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是地西他滨或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1283] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-b或其水合物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是地西他滨或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1284] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是地西他滨或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1285] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂和至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是DNA嵌入剂。

[1286] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是DNA嵌入剂。

[1287] 根据实施方案,DNA嵌入剂是蒽环霉素。

[1288] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂和至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是蒽环霉素。

[1289] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是蒽环霉素。

[1290] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A或其药学上可接受的盐或溶

剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是蒽环霉素。

[1291] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A1、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是蒽环霉素。

[1292] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A2、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是蒽环霉素。

[1293] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A3、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是蒽环霉素。

[1294] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-a或其溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是蒽环霉素。

[1295] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-b或其水合物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是蒽环霉素。

[1296] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是蒽环霉素。

[1297] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂和至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是嘧啶类似物。

[1298] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是嘧啶类似物。

[1299] 根据实施方案,该嘧啶类似物是阿糖胞苷。

[1300] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂和至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是阿糖胞苷。

[1301] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是阿糖胞苷。

[1302] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是阿糖胞苷。

[1303] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A1、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是阿糖胞苷。

[1304] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A2、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是阿糖胞苷。

[1305] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A3、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是阿糖胞苷。

[1306] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-a或其溶剂化物、维奈托克

或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是阿糖胞苷。

[1307] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-b或其水合物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是阿糖胞苷。

[1308] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是阿糖胞苷。

[1309] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂和至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是嘌呤类似物。

[1310] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是嘌呤类似物。

[1311] 根据实施方案,嘌呤类似物是氟达拉滨。

[1312] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂和至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是氟达拉滨。

[1313] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是氟达拉滨。

[1314] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是氟达拉滨。

[1315] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A1、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是氟达拉滨。

[1316] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A2、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是氟达拉滨。

[1317] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A3、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是氟达拉滨。

[1318] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-a或其溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是氟达拉滨。

[1319] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-b或其水合物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是氟达拉滨。

[1320] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是氟达拉滨。

[1321] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂和至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少

一种其他抗肿瘤剂是IDH抑制剂。

[1322] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是异柠檬酸脱氢酶1抑制剂(例如,艾伏尼布)。

[1323] 根据实施方案,该IDH抑制剂是艾伏尼布。

[1324] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂和至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是艾伏尼布。

[1325] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是艾伏尼布。

[1326] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是艾伏尼布。

[1327] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A1、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是艾伏尼布。

[1328] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A2、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是艾伏尼布。

[1329] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A3、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是艾伏尼布。

[1330] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-a或其溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是艾伏尼布。

[1331] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-b或其水合物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是艾伏尼布。

[1332] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是艾伏尼布。

[1333] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是异柠檬酸脱氢酶2抑制剂(例如,伊那尼布)。

[1334] 根据实施方案,IDH抑制剂是伊那尼布。

[1335] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂和至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是伊那尼布。

[1336] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以

及至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是伊那尼布。

[1337] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是伊那尼布。

[1338] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A1、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是伊那尼布。

[1339] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A2、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是伊那尼布。

[1340] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A3、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是伊那尼布。

[1341] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-a或其溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是伊那尼布。

[1342] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-b或其水合物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是伊那尼布。

[1343] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是伊那尼布。

[1344] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂和至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是免疫调节抗肿瘤剂。

[1345] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂和至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是作为PD-1抑制剂的免疫调节抗肿瘤剂。

[1346] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是免疫调节抗肿瘤剂。

[1347] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是作为PD-1抑制剂的免疫调节抗肿瘤剂。

[1348] 根据实施方案,免疫调节抗肿瘤剂是纳武单抗、阿特珠单抗、帕博利珠单抗、沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、卡介苗(BCG)或左旋咪唑。

[1349] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂和至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是纳武单抗。

[1350] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是纳武单抗。

[1351] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是纳武单抗。

[1352] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A1、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是纳武单抗。

[1353] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A2、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是纳武单抗。

[1354] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A3、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是纳武单抗。

[1355] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-a或其溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是纳武单抗。

[1356] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-b或其水合物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是纳武单抗。

[1357] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是纳武单抗。

[1358] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂和至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是阿特珠单抗。

[1359] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是阿特珠单抗。

[1360] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是阿特珠单抗。

[1361] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A1、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是阿特珠单抗。

[1362] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A2、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是阿特珠单抗。

[1363] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A3、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是阿特珠单抗。

[1364] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-a或其溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是阿特珠单抗。

[1365] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-b或其水合物、维奈托克或

其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是阿特珠单抗。

[1366] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是阿特珠单抗。

[1367] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂和至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是帕博利珠单抗。

[1368] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是帕博利珠单抗。

[1369] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是帕博利珠单抗。

[1370] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A1、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是帕博利珠单抗。

[1371] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A2、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是帕博利珠单抗。

[1372] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A3、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是帕博利珠单抗。

[1373] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-a或其溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是帕博利珠单抗。

[1374] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-b或其水合物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是帕博利珠单抗。

[1375] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是帕博利珠单抗。

[1376] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂和至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是沙利度胺。

[1377] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是沙利度胺。

[1378] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A或其药学上可接受的盐或溶

剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是沙利度胺。

[1379] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A1、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是沙利度胺。

[1380] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A2、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是沙利度胺。

[1381] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A3、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是沙利度胺。

[1382] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-a或其溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是沙利度胺。

[1383] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-b或其水合物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是沙利度胺。

[1384] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是沙利度胺。

[1385] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂和至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是来那度胺。

[1386] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是来那度胺。

[1387] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是来那度胺。

[1388] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A1、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是来那度胺。

[1389] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A2、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是来那度胺。

[1390] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A3、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是来那度胺。

[1391] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-a或其溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是来那度胺。

[1392] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-b或其水合物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是来那度胺。

[1393] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是来那度胺。

[1394] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂和至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是泊马度胺。

[1395] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是泊马度胺。

[1396] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是泊马度胺。

[1397] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A1、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是泊马度胺。

[1398] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A2、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是泊马度胺。

[1399] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A3、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是泊马度胺。

[1400] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-a或其溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是泊马度胺。

[1401] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-b或其水合物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是泊马度胺。

[1402] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是泊马度胺。

[1403] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂和至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是BCG。

[1404] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是BCG。

[1405] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是BCG。

[1406] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A1、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是BCG。

[1407] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A2、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是BCG。

[1408] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A3、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是BCG。

[1409] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-a或其溶剂化物、维奈托克

或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是BCG。

[1410] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-b或其水合物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是BCG。

[1411] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是BCG。

[1412] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂和至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是左旋咪唑。

[1413] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是左旋咪唑。

[1414] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是左旋咪唑。

[1415] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A1、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是左旋咪唑。

[1416] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A2、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是左旋咪唑。

[1417] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A3、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是左旋咪唑。

[1418] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-a或其溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是左旋咪唑。

[1419] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-b或其水合物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是左旋咪唑。

[1420] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是左旋咪唑。

[1421] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂和至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是DHODH抑制剂。

[1422] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是DHODH抑制剂。

[1423] 根据实施方案,DHODH抑制剂是式(Z)的化合物或其药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物或立体异构体。

[1424] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑

制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂和至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是式(Z)的DHODH抑制剂或其药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物或立体异构体。

[1425] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是式(Z)的DHODH抑制剂或其药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物或立体异构体。

[1426] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是式(Z)的DHODH抑制剂或其药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物或立体异构体。

[1427] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A1、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是式(Z)的DHODH抑制剂或其药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物或立体异构体。

[1428] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A2、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是式(Z)的DHODH抑制剂或其药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物或立体异构体。

[1429] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A3、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是式(Z)的DHODH抑制剂或其药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物或立体异构体。

[1430] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-a或其溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是式(Z)的DHODH抑制剂或其药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物或立体异构体。

[1431] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-b或其水合物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是式(Z)的DHODH抑制剂或其药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物或立体异构体。

[1432] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是式(Z)的DHODH抑制剂或其药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物或立体异构体。

[1433] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂和至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是激酶抑制剂。

[1434] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是激酶抑制剂。

[1435] 根据实施方案,该激酶抑制剂是丝氨酸和/或酪氨酸激酶抑制剂。

[1436] 根据实施方案,该激酶抑制剂是FLT3和/或BTK的抑制剂。

[1437] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑

制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂和至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是FLT3抑制剂。

[1438] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是FLT3抑制剂。

[1439] 根据实施方案,FLT3抑制剂是索拉非尼、舒尼替尼、米哚妥林(PKC412)、来妥替尼(CEP-701)、坦度替尼(MLN518)、奎沙替尼(AC220)、吉瑞替尼(ASP2215)或KW-2449。

[1440] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂和至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是索拉非尼。

[1441] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是索拉非尼。

[1442] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是索拉非尼。

[1443] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A1、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是索拉非尼。

[1444] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A2、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是索拉非尼。

[1445] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A3、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是索拉非尼。

[1446] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-a或其溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是索拉非尼。

[1447] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-b或其水合物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是索拉非尼。

[1448] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是索拉非尼。

[1449] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂和至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是舒尼替尼。

[1450] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是舒尼替尼。

[1451] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是舒尼替尼。

[1452] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A1、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是舒尼替尼。

[1453] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A2、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是舒尼替尼。

[1454] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A3、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是舒尼替尼。

[1455] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-a或其溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是舒尼替尼。

[1456] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-b或其水合物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是舒尼替尼。

[1457] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是舒尼替尼。

[1458] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂和至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是米哚妥林。

[1459] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是米哚妥林。

[1460] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是米哚妥林。

[1461] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A1、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是米哚妥林。

[1462] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A2、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是米哚妥林。

[1463] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A3、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是米哚妥林。

[1464] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-a或其溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是米哚妥林。

[1465] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-b或其水合物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是米哚妥林。

[1466] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是米哚妥林。

[1467] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂和至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少

一种其他抗肿瘤剂是来妥替尼。

[1468] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是来妥替尼。

[1469] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是来妥替尼。

[1470] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A1、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是来妥替尼。

[1471] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A2、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是来妥替尼。

[1472] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A3、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是来妥替尼。

[1473] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-a或其溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是来妥替尼。

[1474] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-b或其水合物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是来妥替尼。

[1475] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是来妥替尼。

[1476] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂和至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是坦度替尼。

[1477] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是坦度替尼。

[1478] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是坦度替尼。

[1479] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A1、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是坦度替尼。

[1480] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A2、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是坦度替尼。

[1481] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A3、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是坦度替尼。

[1482] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-a或其溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是坦度替尼。

[1483] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-b或其水合物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是坦度替尼。

[1484] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是坦度替尼。

[1485] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂和至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是AC220。

[1486] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是AC220。

[1487] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是AC220。

[1488] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A1、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是AC220。

[1489] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A2、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是AC220。

[1490] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A3、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是AC220。

[1491] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-a或其溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是AC220。

[1492] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-b或其水合物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是AC220。

[1493] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是AC220。

[1494] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂和至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是ASP2215。

[1495] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是ASP2215。

[1496] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是ASP2215。

[1497] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A1、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是ASP2215。

[1498] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A2、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是ASP2215。

[1499] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A3、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是ASP2215。

[1500] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-a或其溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是ASP2215。

[1501] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-b或其水合物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是ASP2215。

[1502] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是ASP2215。

[1503] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂和至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是KW-2449。

[1504] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是KW-2449。

[1505] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是KW-2449。

[1506] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A1、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是KW-2449。

[1507] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A2、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是KW-2449。

[1508] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A3、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是KW-2449。

[1509] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-a或其溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是KW-2449。

[1510] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-b或其水合物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是KW-2449。

[1511] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是KW-2449。

[1512] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂和至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是BTK抑制剂。

[1513] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑

制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是BTK抑制剂。

[1514] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是BTK抑制剂。

[1515] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A1、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是BTK抑制剂。

[1516] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A2、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是BTK抑制剂。

[1517] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A3、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是BTK抑制剂。

[1518] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-a或其溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是BTK抑制剂。

[1519] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-b或其水合物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是BTK抑制剂。

[1520] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是BTK抑制剂。

[1521] 根据实施方案,该BTK抑制剂是依鲁替尼。

[1522] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂和至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是依鲁替尼。

[1523] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是依鲁替尼。

[1524] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是依鲁替尼。

[1525] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A1、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是依鲁替尼。

[1526] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A2、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是依鲁替尼。

[1527] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A3、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是依鲁替尼。

[1528] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-a或其溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是依鲁替尼。

[1529] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-b或其水合物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是依鲁替尼。

[1530] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是依鲁替尼。

[1531] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂和至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是CD20抑制剂。

[1532] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是CD20抑制剂。

[1533] 根据实施方案,该CD20抑制剂是抗CD20抗体,特别是奥滨尤妥珠单抗(GA101)。

[1534] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是CD20抑制剂。

[1535] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A1、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是CD20抑制剂。

[1536] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A2、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是CD20抑制剂。

[1537] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A3、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是CD20抑制剂。

[1538] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-a或其溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是CD20抑制剂。

[1539] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-b或其水合物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是CD20抑制剂。

[1540] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是CD20抑制剂。

[1541] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、BCL-2抑制剂和至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是GA101。

[1542] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,其中至少一种其他抗肿瘤剂是GA101。

[1543] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是GA101。

[1544] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A1、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是GA101。

[1545] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A2、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是GA101。

[1546] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A3、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是GA101。

[1547] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-a或其溶剂化物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是GA101。

[1548] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4-b或其水合物、维奈托克或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是GA101。

[1549] 在一些实施方案中,提供了组合疗法,其包含化合物A4、维奈托克或它们药学上可接受的盐或溶剂化物、以及至少一种其他抗肿瘤剂,该至少一种其他抗肿瘤剂是GA101。

[1550] 上述实施方案的所有可能的组合被认为包含在本发明的范围内。

[1551] 在一些实施方案中,提供了用于治疗已经被诊断患有造血功能障碍的受试者的方法。例如,本发明涉及新的方法,包括向受试者施用治疗有效量的如本文所述的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂;和治疗有效量的BCL-2抑制剂;以及任选地治疗有效量的至少一种其他抗肿瘤剂。

[1552] 本发明的另一个实施方案涉及如本文所述的方法,其中将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物口服施用于受试者。

[1553] 本发明的另一个实施方案涉及如本文所述的方法,其中将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以约1mg/kg至约50mg/kg的剂量施用于受试者。

[1554] 本发明的另一个实施方案涉及如本文所述的方法,其中将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以约2.5mg/kg至约25mg/kg的剂量施用于受试者。

[1555] 本发明的另一个实施方案涉及如本文所述的方法,其中将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以约7.5mg/kg至约12.5mg/kg的剂量施用于受试者。

[1556] 本发明的另一个实施方案涉及如本文所述的方法,其中将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以约8mg/kg至约10mg/kg的剂量施用于受试者。

[1557] 本发明的另一个实施方案涉及如本文所述的方法,其中将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以约0.1mg至约5mg的剂量施用于受试者。

[1558] 本发明的另一个实施方案涉及如本文所述的方法,其中将BCL-2抑制剂口服施用于受试者。

[1559] 本发明的另一个实施方案涉及如本文所述的方法,其中将BCL-2抑制剂以约1mg/kg至约50mg/kg的剂量施用于受试者。

[1560] 本发明的另一个实施方案涉及如本文所述的方法,其中将BCL-2抑制剂以约2.5mg/kg至约25mg/kg的剂量施用于受试者。

[1561] 本发明的另一个实施方案涉及如本文所述的方法,其中将BCL-2抑制剂以约7.5mg/kg至约12.5mg/kg的剂量施用于受试者。

[1562] 本发明的另一个实施方案涉及如本文所述的方法,其中将BCL-2抑制剂以约8mg/kg至约10mg/kg的剂量施用于受试者。

[1563] 本发明的另一个实施方案涉及如本文所述的方法,其中将BCL-2抑制剂以约0.1mg至约5mg的剂量施用于受试者。

[1564] 本发明的另一个实施方案涉及如本文所述的方法,其中将至少一种其他抗肿瘤剂静脉内或皮下施用于受试者。

[1565] 本发明的另一个实施方案涉及如本文所述的方法,其中将至少一种其他抗肿瘤剂以约10mg/m^2至约250mg/m^2的剂量静脉内或皮下施用于受试者。

[1566] 本发明的另一个实施方案涉及如本文所述的方法,其中将至少一种其他抗肿瘤剂以约50mg/m^2至约150mg/m^2的剂量静脉内或皮下施用于受试者。

[1567] 本发明的另一个实施方案涉及如本文所述的方法,其中将至少一种其他抗肿瘤剂以约60mg/m^2至约100mg/m^2的剂量静脉内或皮下施用于受试者。

[1568] 本发明的另一个实施方案涉及如本文所述的方法,其中将至少一种其他抗肿瘤剂以约75mg/m^2的剂量静脉内或皮下施用于受试者。

[1569] 本发明的另一个实施方案涉及如本文所述的方法,其中将至少一种其他抗肿瘤剂以约1mg至约500mg的剂量口服施用于受试者。

[1570] 本发明的另一个实施方案涉及用于治疗已经被诊断患有癌症(例如,其中该癌症是造血功能障碍,诸如骨髓增生异常综合征(MDS)、急性髓样白血病(AML)、急性淋巴母细胞白血病(ALL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)或慢性淋巴细胞白血病(CLL))的受试者的方法,其中该方法包括向该受试者施用:

[1571] 治疗有效量的式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂、或其互变异构体或立体异构形式、或其药学上可接受的盐或溶剂化物;和

[1572] 治疗有效量的式(Z)的DHODH抑制剂或其药学上可接受的盐、同位素、N-氧化物、溶剂化物或立体异构体;

[1573] 例如,其中该多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂和DHODH抑制剂根据其给药方案施用一段时间,例如(i)在一段时间内(例如,21天时间段、或28天时间段、或3个月时间段、或6个月时间段、或一年时间段等)的同一天同时或以任一顺序依次施用,和/或(ii)在一段时间内的不同天施用。

[1574] 本发明的另一个实施方案涉及用于治疗已经被诊断患有癌症(例如,其中该癌症是造血功能障碍,诸如骨髓增生异常综合征(MDS)、急性髓样白血病(AML)、急性淋巴母细胞白血病(ALL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)或慢性淋巴细胞白血病(CLL))的受试者的方法,其中该方法包括向该受试者施用:

[1575] 治疗有效量的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂,其为化合物A或其药学上可接受

的盐或溶剂化物(例如,化合物A1、或化合物A2、或化合物A3、或化合物A4-a或其溶剂化物、或化合物A4-b或其水合物、或化合物A4);和

[1576] 治疗有效量的DHODH抑制剂,其为化合物22或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、同位素变体或N-氧化物(例如,6-(4-乙基-3-(羟甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-7-氟-4-异丙基-2-(邻甲苯基)异喹啉-1(2H)-酮);

[1577] 例如,其中该多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂和DHODH抑制剂根据其给药方案施用一段时间,例如(i)在一段时间内(例如,21天时间段、或28天时间段、或3个月时间段、或6个月时间段、或一年时间段等)的同一天同时或以任一顺序依次施用,和/或(ii)在一段时间内的不同天施用。

[1578] 本发明的另一个实施方案涉及如本文所述的方法,其中将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物每日施用于受试者。

[1579] 本发明的另一个实施方案涉及如本文所述的方法,其中将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物每日施用于受试者,持续至少7天。

[1580] 本发明的另一个实施方案涉及如本文所述的方法,其中将BCL-2抑制剂每日施用于受试者。

[1581] 本发明的另一个实施方案涉及如本文所述的方法,其中将BCL-2抑制剂每日施用于受试者,持续至少7天。

[1582] 本发明的另一个实施方案涉及如本文所述的方法,其中将至少一种其他抗肿瘤剂每日施用于受试者。

[1583] 本发明的另一个实施方案涉及如本文所述的方法,其中将至少一种其他抗肿瘤剂每日施用于受试者,持续至少21天。

[1584] 待施用的本文所述的治疗性化合物中的任一种的最佳剂量可容易确定,并且将随所使用的具体化合物、施用模式、制剂强度以及疾病、综合征、病症或障碍的进程而变化。此外,与待治疗的具体受试者相关的因素(包括受试者性别、年龄、体重、饮食和施用时间)将导致需要调整剂量以实现适当的治疗水平和所需的疗效。

[1585] 因此,上述剂量为一般情况的示例。当然,可能会存在其中较高或较低剂量范围是有益的个别情况,并且这类情况也在本发明的范围内。

[1586] 每当将本文所述的治疗性化合物的使用施用于有需要的受试者时,本文所述的治疗性化合物可以上述组合物和剂量方案中的任一者施用,或者借助于本领域已确立的那些组合物和剂量方案施用。

[1587] 本文所述的治疗性化合物可同时或依次施用于受试者。

[1588] 当依次施用时,可首先施用式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂。当同时施用时,该组合可以在相同或不同的药物组合物中施用。例如,可在施用BCL-2抑制剂之前、同时或之后施用式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂。例如,可在施用任选的其他抗肿瘤剂之前、同时或之后施用BCL-2抑制剂。辅助疗法(即其中一种或两种药剂用作主要治疗并且另一种药剂用于辅助该主要治疗)也是本发明的实施方案。

[1589] 本发明的实施方案涉及治疗有效量的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂,其包括如在任何实施方案中所提及的式(I)的化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物或其任何子组,用于与治疗有效量的BCL-2抑制剂、以及任选地治疗有效量的至少一种其他抗肿瘤剂。

在某些实施方案中,上述治疗有效量以分开的剂型施用,用于在治疗已经被诊断患有造血功能障碍的受试者中使用。

[1590] 本发明的实施方案涉及药物制品,其包含如在任何实施方案中所提及的式(I)的多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂及其药学上可接受的盐和溶剂化物或其任何子组、以及BCL-2抑制剂、以及任选地至少一种其他抗肿瘤剂作为组合制剂用于同时、分开或依次在治疗已经被诊断患有造血功能障碍的受试者中使用。

[1591] 提供以下实施例以说明本公开中描述的一些概念。虽然实施例被认为是提供实施方案,但其不应被认为限制本文所述的更一般的实施方案。

[1592] 实施例

[1593] 通用合成方案

[1594] 维奈托克

[1595] 维奈托克是可商购获得的。

[1596] 阿扎胞苷

[1597] 阿扎胞苷是可商购获得的。

[1598] 式I的化合物

[1599] 在该部分中,如在所有其他部分中,除非上下文另外指示,否则对式(I)的提及还包括如本文所定义的所有其他子组和其示例。

[1600] 式(I)的化合物的一些典型实施例的一般性制备描述于下文和具体实施例中,并且通常由可商购获得或通过有机化学领域技术人员常用的标准合成方法制备的起始材料制备。下面的方案仅意在代表本发明的示例,而绝无意于限制本发明。

[1601] 另选地,式(I)的化合物还可通过如下文通用方案中所述的类似反应方案与本领域技术人员常用的标准合成方法结合来制备。

[1602] 技术人员将认识到,在方案中描述的反应中,尽管这并不总是明确示出的,但可能需要保护最终产物中期望的反应性官能团(例如羟基、氨基或羧基基团),以避免它们不期望地参与反应。通常,可根据标准实践使用常规保护基团(PG)。可使用本领域已知的方法在方便的后续阶段去除保护基团。

[1603] 技术人员将认识到,在方案中所描述的反应中,在惰性气氛下,例如在N_2气体气氛下进行反应可能是可取的或必要的。

[1604] 对于技术人员显而易见的是,可能需要在反应后处理之前冷却反应混合物(是指分离和纯化化学反应的产物所需的一系列操作,例如淬灭、柱色谱法、萃取)。

[1605] 技术人员将认识到,在搅拌下加热反应混合物可增强反应结果。在一些反应中,可使用微波加热代替常规加热来缩短总反应时间。

[1606] 技术人员将认识到,下文方案中所示的化学反应的另一顺序也可产生所需的式(I)的化合物。

[1607] 技术人员将认识到,下文方案中所示的中间体和最终化合物可根据本领域技术人员熟知的方法进一步官能化。本文所述的中间体和化合物可以游离形式或作为其盐或溶剂化物分离。本文所述的中间体和化合物可以互变异构体和立体异构形式的混合物的形式合成,所述互变异构体和立体异构形式可按照本领域已知的拆分方法彼此分离。

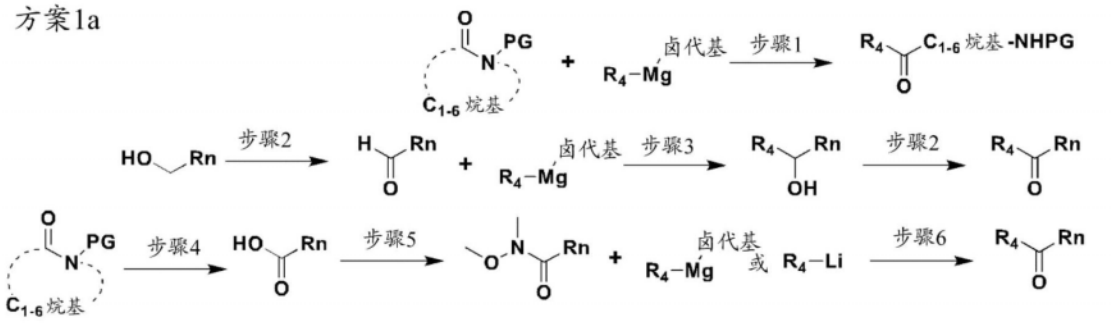
[1608] 在式(I)的通用方案中使用的所有缩写如下表1B中的部分实施例中所定义。变量

如范围中所定义或如通用方案中所具体定义。

[1609] 部分A)方案1a、1b、1c、2a、2b和3

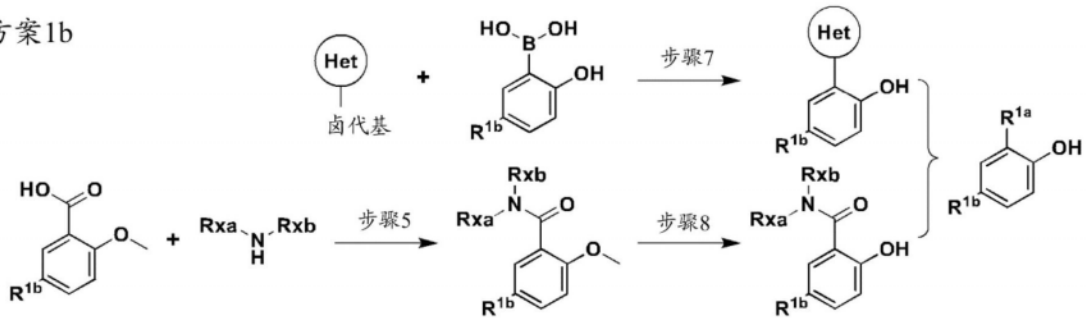
Rn = C_{1-6}烷基-NR^{8a}PG 或 C_{1-6}烷基-OPG 或 C_{1-6}烷基-C(=O)OR^{9a}, PG = 保护基团

方案1a

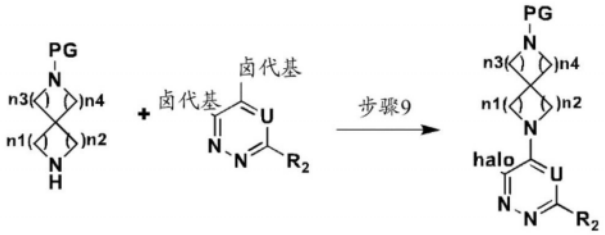


方案1b

[1610]



方案1c



[1611] 在方案1a、1b和1c中,应用以下反应条件:

[1612] 步骤1:在合适的温度(例如-70℃)下,在合适的碱(例如TMEDA)和合适的有机金属试剂(例如异丙基溴化镁)的存在下,在合适的溶剂(例如THF)中;

[1613] 步骤2:在合适的温度(例如0℃至室温)下,在合适的氧化试剂(例如DMP)的存在下,在合适的溶剂(例如DCM)中;

[1614] 步骤3:在合适的温度(例如-20℃至室温)下,在合适的有机金属试剂(例如异丙基溴化镁)的存在下,在合适的溶剂(例如THF)中;

[1615] 步骤4:在合适的温度(例如80℃)下,在合适的碱(例如NaOH)的存在下,在合适的溶剂(例如THF和H_2O)中;

[1616] 步骤5:在合适的温度(例如室温)下,在合适的酰胺缩合试剂(例如EDCI和HOBt)的存在下,在合适的碱(例如NMM)的存在下,在合适的溶剂(例如DCM)中;

[1617] 步骤6:在合适的温度(例如-70℃)下,在合适的有机金属试剂(例如异丙基锂)的存在下,在合适的溶剂(例如THF)中;

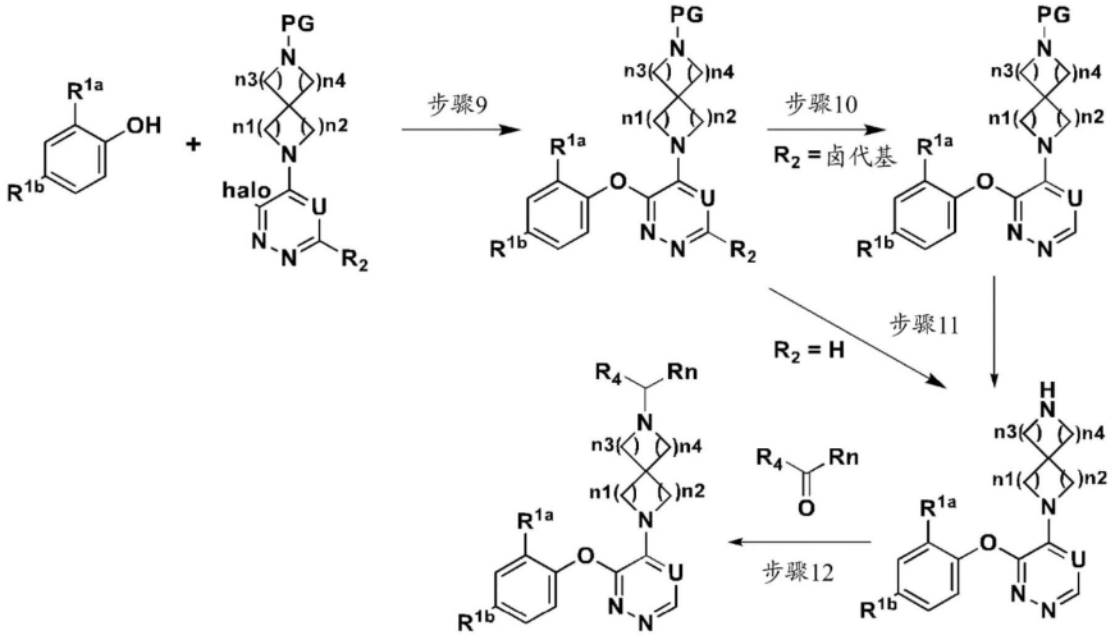
[1618] 步骤7:在合适的温度(例如90℃)下,在合适的有机金属催化剂(例如Pd(dppf)Cl_2)的存在下,在合适的碱(例如Na_2CO_3)的存在下,在合适的溶剂(例如1,4-二氧杂环己烷和H_2O)中;

[1619] 步骤8:在合适的温度(例如0℃至室温)下,在合适的路易斯酸(例如BBr_3)的存在下,在合适的溶剂(例如DCM)中;

[1620] 步骤9:在合适的温度(例如-78℃至40℃,特别是0℃至室温)下,在合适的碱(例如TEA、DBU或K_2CO_3)的存在下,在合适的溶剂(例如DCM、THF或DMF)中;

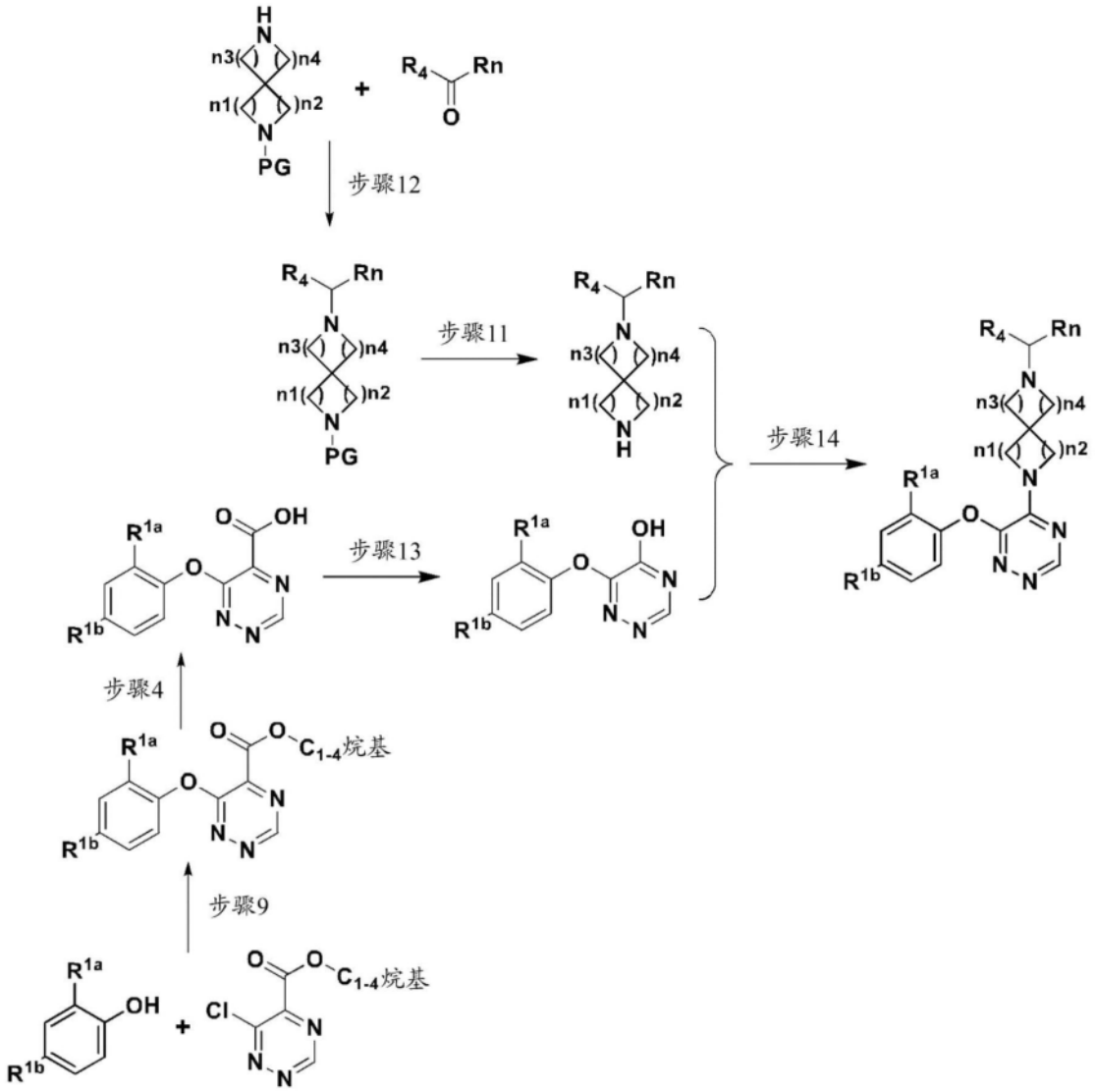
[1621] 方案2a

[1622]



[1623] 方案2b

[1624]



[1625] 在方案2a和2b中,应用以下反应条件:

[1626] 步骤9:参见方案1中的步骤9;

[1627] 步骤10:在合适的温度(例如室温)下,在合适的催化剂(例如Pd/C)的存在下,在合适的还原试剂(例如H_2)的存在下,任选地在合适的碱(例如TEA)的存在下,在合适的溶剂(例如THF)中;另选地,在合适的温度(诸如室温)下,在合适的催化剂(例如Pd(dppf)Cl_2×DCM络合物)、合适的还原剂(诸如$NaBH_4$)、合适的碱(例如TMEDA)的存在下,在合适的溶剂(例如THF)中。

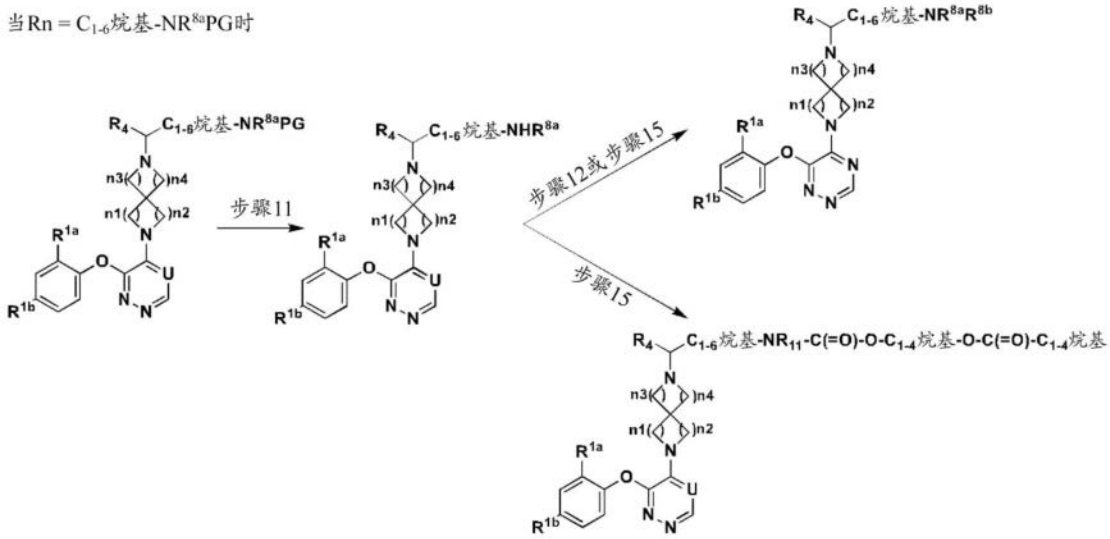
[1628] 步骤11:对于N脱保护,在合适的温度(例如室温)下,在合适的酸(例如TFA)的存在下,在合适的溶剂(例如DCM)中;对于O脱保护,在合适的温度(例如室温)下,在合适的酸(例如4-甲基苯磺酸)的存在下,在合适的溶剂(例如MeOH)中;

[1629] 步骤12:在合适的温度(例如80℃)下,任选地在合适的路易斯酸(例如$ZnCl_2$)的存在下,在合适的还原剂(例如$NaBH_3CN$)的存在下,在合适的溶剂(例如MeOH)中;

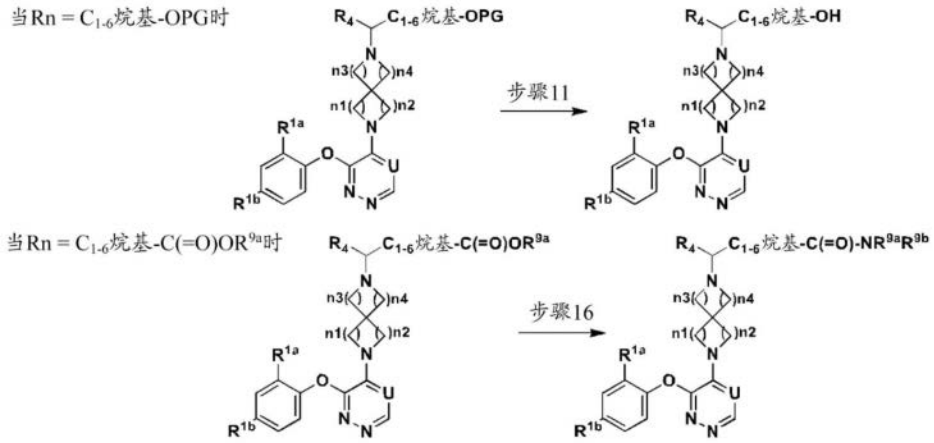
[1630] 步骤13:在合适的温度(例如室温)下,在合适的有机金属催化剂(例如Ag(Phen)$_2$OTf)的存在下,在合适的溴化试剂(例如1,3-二溴-1,3,5-三嗪烷-2,4,6-三酮)的存在下,在合适的溶剂(例如DCE)中;

[1631] 步骤14:在合适的温度(例如室温)下,在合适的氯化试剂(例如草酰氯)的存在下,在DMF的存在下,在合适的溶剂(例如DCM)中;

[1632] 方案3



[1633]



[1634] 在方案3中,应用以下反应条件:

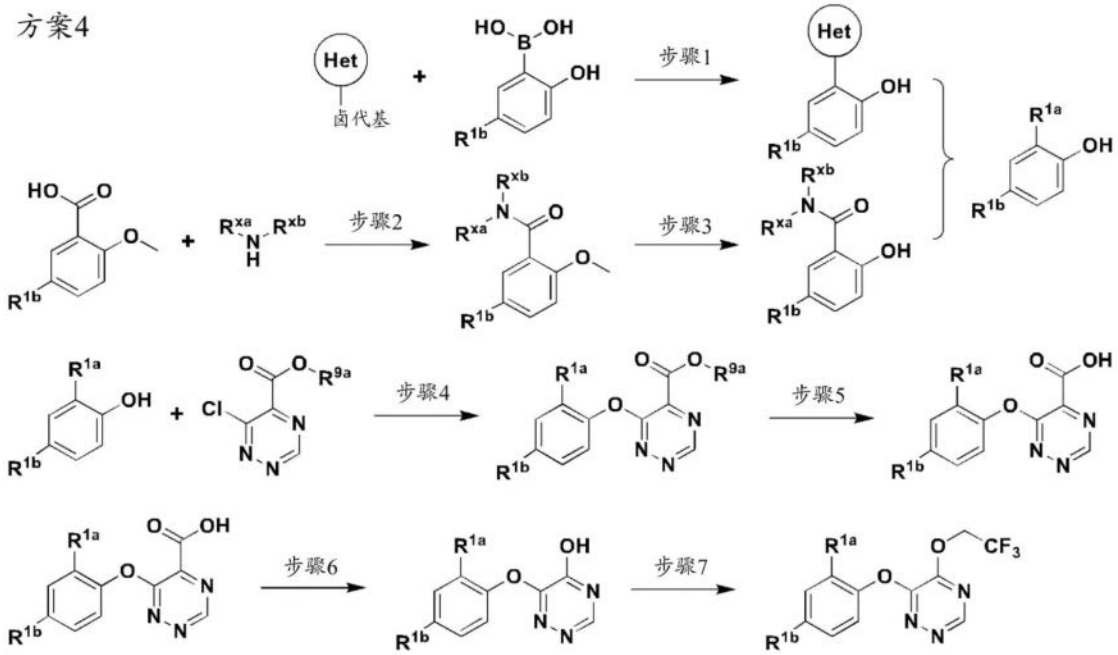
[1635] 步骤11-12:参见方案2中的步骤11-12;

[1636] 步骤15:在合适的温度(例如80℃)下,在合适的碱(例如Cs_2CO_3)的存在下,在合适的溶剂(例如DMF)中;

[1637] 步骤16:在合适的温度(例如40℃)下,在合适的碱(例如氨)的存在下,在合适的溶剂(例如1,4-二氧杂环己烷)中。

[1638] 部分B)方案4、5、6、7、8、9、10、11和12

[1639]



[1640] 在方案4中,应用以下反应条件:

[1641] 步骤1:在合适的温度(例如90℃)下,在合适的有机金属催化剂(例如Pd(dppf)Cl_2)的存在下,在合适的碱(例如Na_2CO_3)的存在下,在合适的溶剂(例如1,4-二氧杂环己烷和H_2O)中;

[1642] 步骤2:在合适的温度(例如室温)下,在合适的酰胺缩合试剂(例如HATU)的存在下,在合适的碱(例如DIEA)的存在下,在合适的溶剂(例如DCM)中;

[1643] 步骤3:在合适的温度(例如-78℃至室温)下,在合适的路易斯酸(例如BBr_3)的存在下,在合适的溶剂(例如DCM)中;

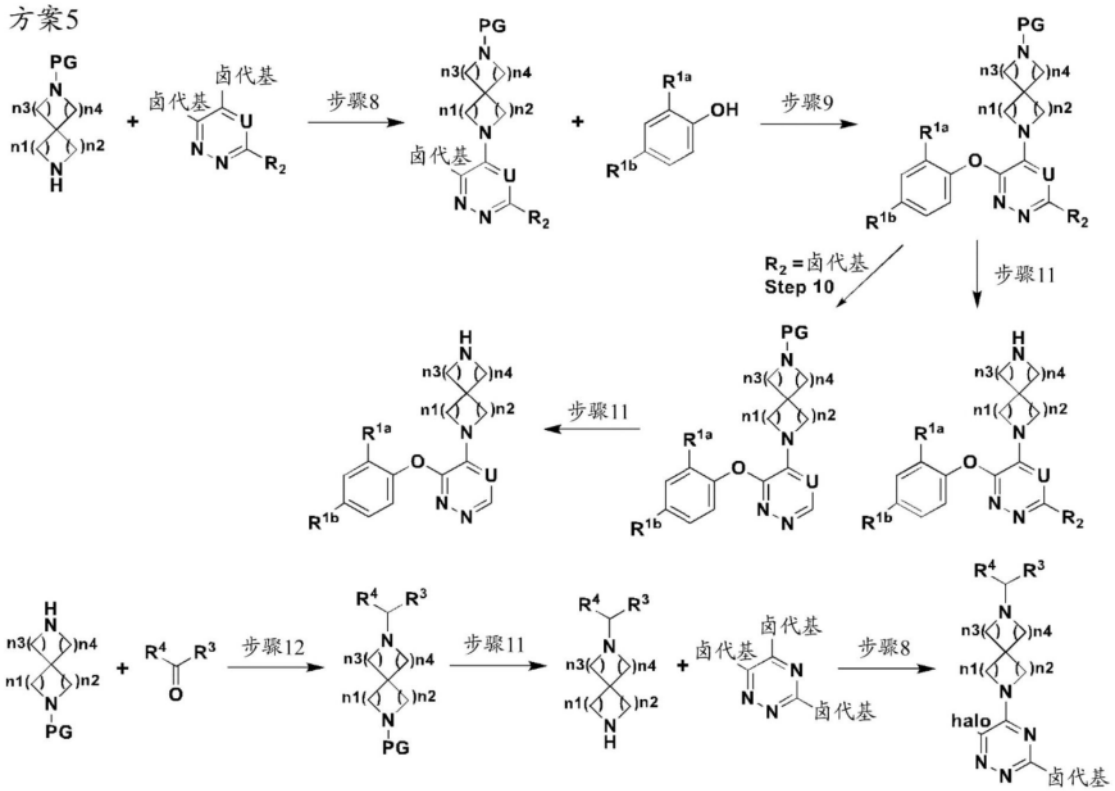
[1644] 步骤4:在合适的温度(例如-78℃至40℃,特别是0℃至室温)下,在合适的碱(例如TEA、DBU或K_2CO_3)的存在下,在合适的溶剂(例如DCM、THF或DMF)中;

[1645] 步骤5:在合适的温度(例如室温)下,在合适的碱(例如LiOH×H_2O)的存在下,在合适的溶剂(例如THF和H_2O)中;

[1646] 步骤6:在合适的温度(例如室温)下,在合适的有机金属催化剂(例如Ag(Phen)$_2$OTf)的存在下,在合适的溴化试剂(例如1,3-二溴-1,3,5-三嗪烷-2,4,6-三酮)的存在下,在合适的溶剂(例如DCE)中;

[1647] 步骤7:在合适的温度(例如室温)下,在合适的溴化试剂(诸如1,3-二溴-1,3,5-三嗪烷-2,4,6-三酮)的存在下,在2,2,2-三氟乙-1-醇作为溶剂的存在下。

[1648]



[1649] 在方案5中,应用以下反应条件:

[1650] 步骤8:在合适的温度(例如-78℃至40℃,特别是0℃至室温)下,在合适的碱(例如TEA、DBU或K_2CO_3)的存在下,在合适的溶剂(例如DCM、THF或DMF)中;

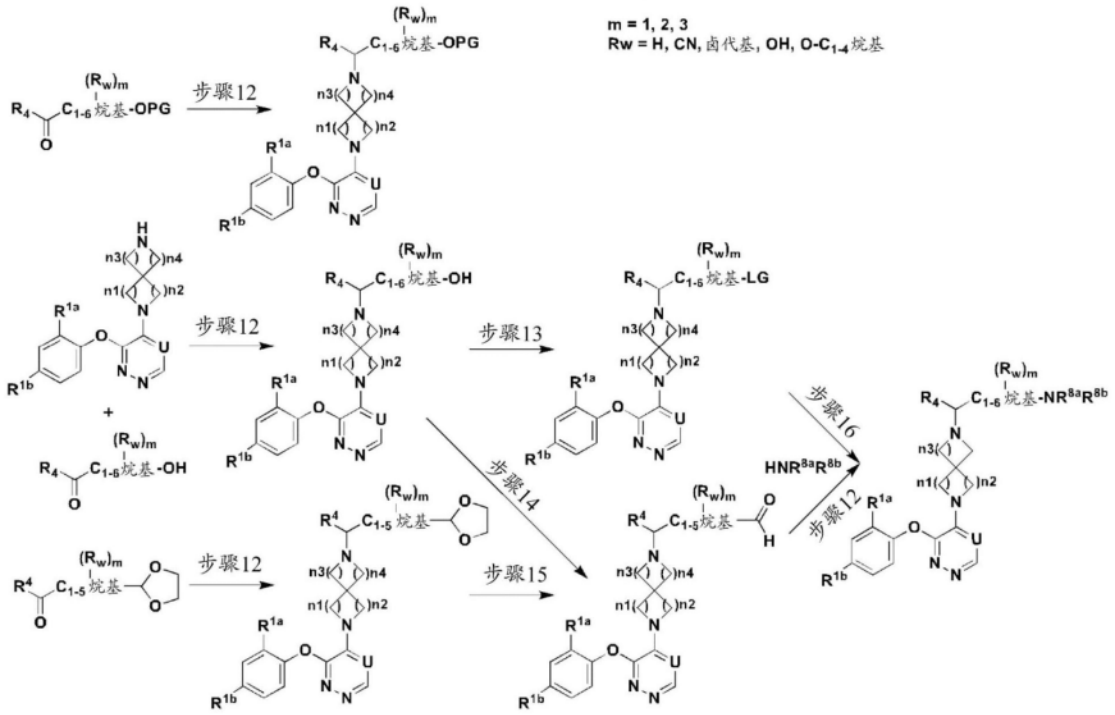
[1651] 步骤9:在合适的温度(例如-78℃至40℃,特别是0℃至室温)下,在合适的碱(例如TEA、DBU或K_2CO_3)的存在下,在合适的溶剂(例如DCM、THF或DMF)中;

[1652] 步骤10:在合适的温度(例如室温)下,在合适的有机金属催化剂(例如Pd/C)和合适的碱(例如TEA)的存在下,在合适的溶剂(例如MeOH)中,在H_2气氛下;

[1653] 步骤11:当PG为Boc时,在合适的温度(例如室温)下,在合适的酸(例如TFA)的存在下,在合适的溶剂(例如DCM)中。

[1654] 方案6

[1655]



[1656] 在方案6中,应用以下反应条件:

[1657] 步骤12:还原胺化条件,在合适的温度(例如室温至80℃)下,在存在或不存在合适的路易斯酸(例如$ZnCl_2$)或酸(例如AcOH)的情况下,在合适的还原剂(例如$NaBH_3CN$)的存在下,在合适的溶剂(例如MeOH)中;

[1658] 步骤13:在合适的温度(例如0℃)下,在合适的亲电子试剂(例如MsCl)的存在下,在合适的碱(例如TEA)的存在下,在合适的溶剂(例如DCM)中;

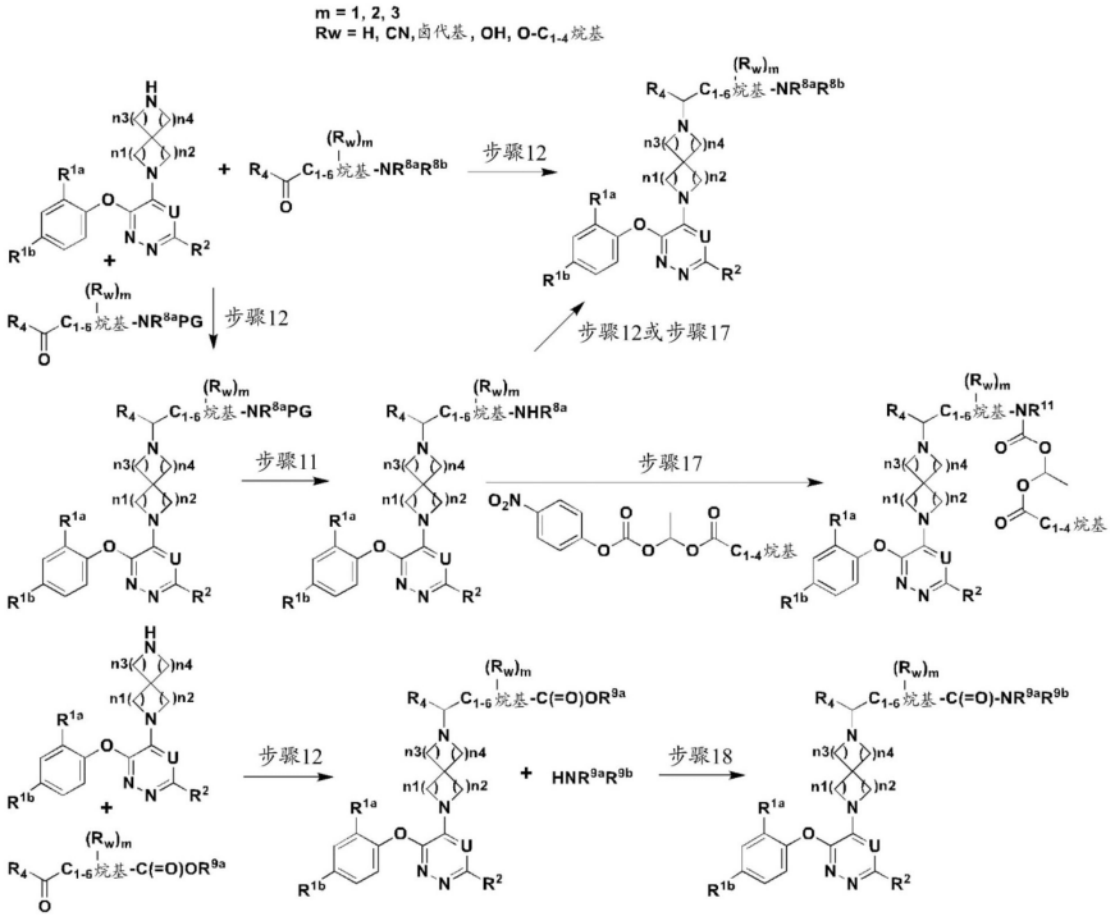
[1659] 步骤14:在合适的温度(例如0℃至室温)下,在合适的氧化剂(例如DMP)的存在下,在合适的溶剂(例如DCM)中;

[1660] 步骤15:在合适的温度(例如50℃)下,在合适的酸(例如HCl)的存在下,在合适的溶剂(例如ACN)中;

[1661] 步骤16:在合适的温度(例如室温)下,在存在或不存在合适的碱(例如TEA)的情况下,在合适的溶剂(例如THF)中;

[1662] 方案7

[1663]



[1664] 在方案7中,应用以下反应条件:

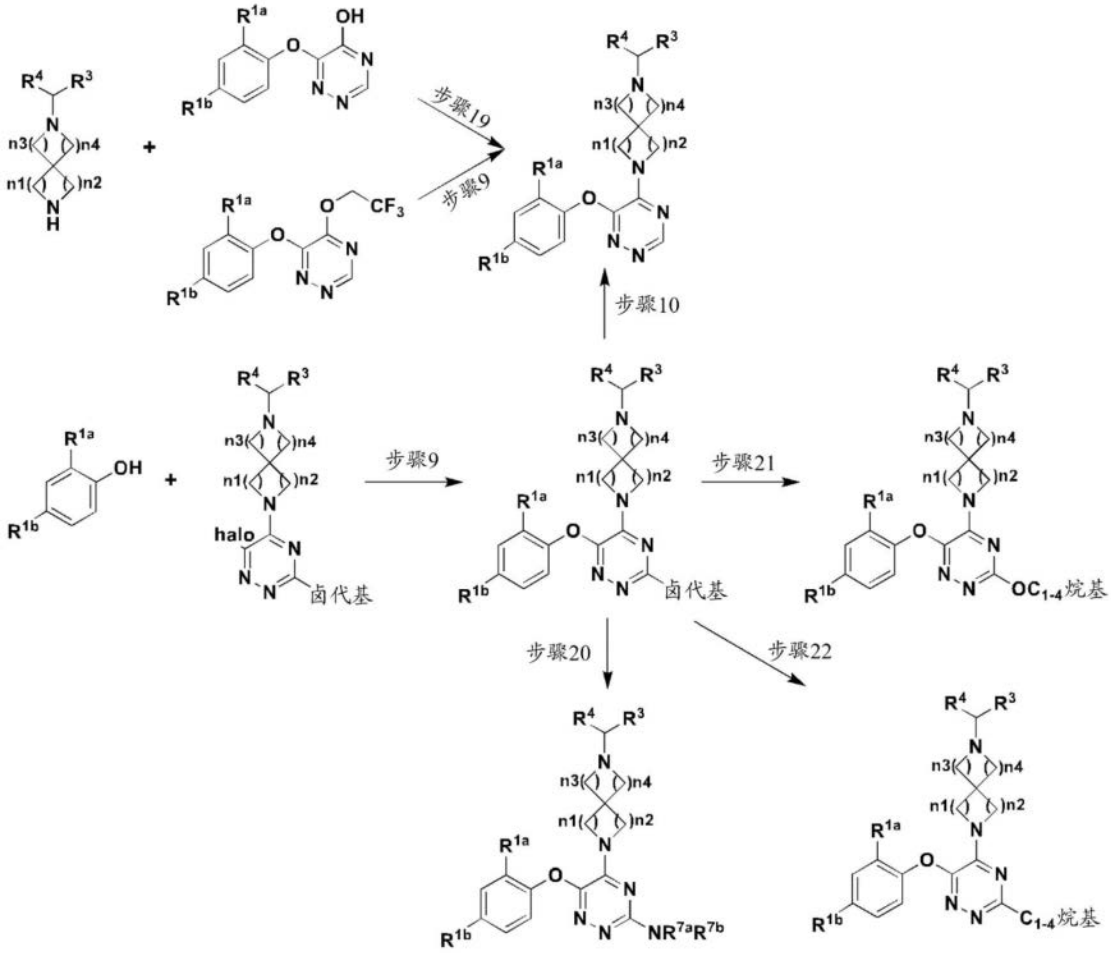
[1665] 步骤11:当PG为Boc时,在合适的温度(例如室温)下,在合适的酸(例如TFA)的存在下,在合适的溶剂(例如DCM)中;

[1666] 步骤12:还原胺化条件,在合适的温度(例如室温至80℃)下,在存在或不存在合适的路易斯酸(例如$ZnCl_2$)或酸(例如AcOH)的情况下,在合适的还原剂(例如$NaBH_3CN$)的存在下,在合适的溶剂(例如MeOH)中;

[1667] 步骤17:在合适的温度(例如室温至80℃)下,在合适的碱(例如DIEA或Cs_2CO_3)的存在下,在合适的溶剂(例如DCM或DMF)中;

[1668] 步骤18:在合适的温度(例如40℃)下,在合适的碱(例如氨)的存在下,在合适的溶剂(诸如1,4-二氧杂环己烷)中。

[1669] 方案8



[1670]

[1671] 在方案8中,应用以下反应条件:

[1672] 步骤9:在合适的温度(例如-78℃至40℃,特别是0℃至室温)下,在合适的碱(例如TEA、DBU或K_2CO_3)的存在下,在合适的溶剂(例如DCM、THF或DMF)中;

[1673] 步骤10:在合适的温度(例如室温)下,在合适的有机金属催化剂(例如Pd/C)的存在下,任选地在合适的碱(例如TEA)的存在下,在合适的溶剂(例如MeOH)中,在H_2气氛下;

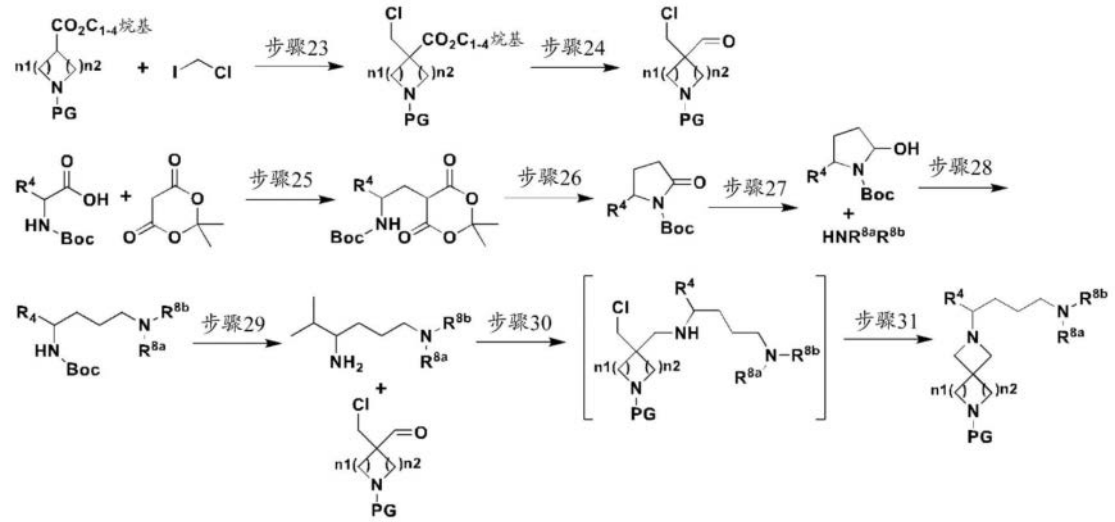
[1674] 步骤19:在合适的温度(例如室温)下,在合适的氯化试剂(例如草酰氯)的存在下,在DMF的存在下,在合适的溶剂(例如DCM)中;

[1675] 步骤20:在合适的温度(例如90℃)下,在合适的亲核胺的存在下,在合适的溶剂(例如EtOH)中;

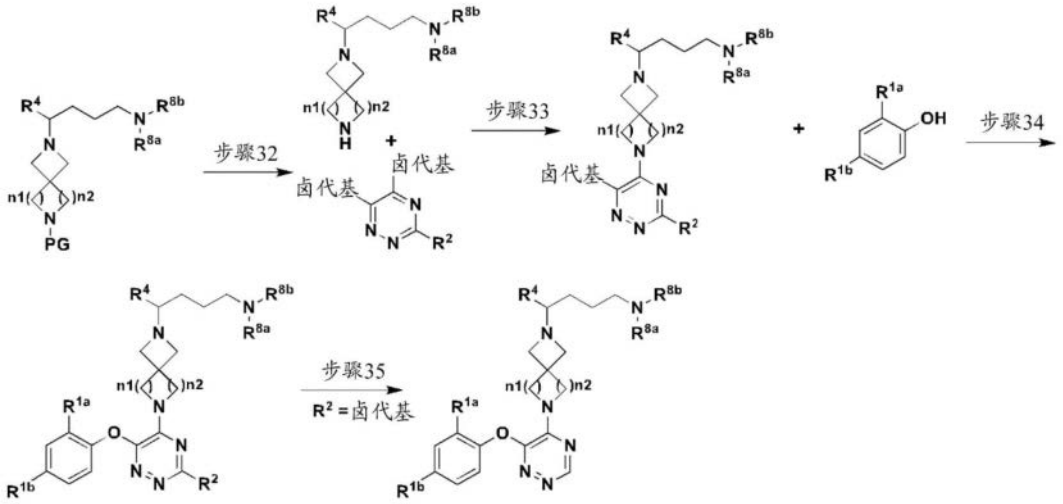
[1676] 步骤21:在合适的温度(例如室温)下,在合适的酸(例如HCl的二氧杂环己烷溶液)的存在下,在合适的溶剂(例如MeOH)中;

[1677] 步骤22:在合适的温度(例如110℃)下,在合适的硼试剂(例如三甲基环三硼氧烷)的存在下,在合适的有机金属催化剂(例如四(三苯基膦)钯(0))的存在下,在合适的碱(例如K_2CO_3)的存在下,在合适的溶剂(例如1,4-二噁烷)中;

[1678] 方案9



[1679]



[1680] 在方案9中,应用以下反应条件:

[1681] 步骤23:在合适的温度(例如-78℃至-25℃)下,在合适的碱(例如DIEA)的存在下,在合适的溶剂(例如THF)中;

[1682] 步骤24:在合适的温度(例如在-65℃至-55℃之间)下,在合适的还原剂(例如DIBAL-H)的存在下,在合适的溶剂(例如甲苯)中,优选地在合适的流动化学系统中进行;

[1683] 步骤25:首先在合适的温度(例如-10℃至10℃)下,在合适的碱(例如DMAP)的存在下,在合适的缩合剂(例如DCC)的存在下,在合适的溶剂(例如DCM)中;然后在合适的温度(例如-10℃至0℃)下,在合适的酸(例如AcOH)的存在下,在合适的还原剂(例如$NaBH_4$)的存在下,在合适的溶剂(例如DCM)中;

[1684] 步骤26:在合适的溶剂(例如甲苯)中并且加热至回流;

[1685] 步骤27:在合适的温度(例如-5℃至5℃)下,在合适的还原剂(例如$LiBH_4$)的存在下,在合适的溶剂(例如2-甲基四氢呋喃)中;

[1686] 步骤28:在合适的温度(例如15℃至25℃)下,在合适的还原剂(例如$NaBH(OAc)_3$)的存在下,在合适的溶剂(例如DCM)中;

[1687] 步骤29:在合适的温度(例如15℃至25℃)下,在合适的酸(例如HCl)的存在下,在合适的溶剂(例如IPA)中;

[1688] 步骤30:在合适的温度(例如5℃至30℃)下,在合适的碱(例如TEA)的存在下,在合

适的还原剂(例如$NaBH(OAc)_3$)的存在下,在合适的溶剂(例如甲苯)中;

[1689] 步骤31:在合适的温度(例如50℃至55℃)下,在合适的碱(例如K_2HPO_4)的存在下,在合适的溶剂(例如H_2O)中;

[1690] 步骤32:当PG为Bn时,在合适的温度(例如-5℃至45℃)下,在合适的压力范围(例如0.27MPa至0.40MPa)内的氢气气氛下,在合适的催化剂(例如碳载氢氧化钯)的存在下,在合适的酸(例如MSA)的存在下,在合适的溶剂(诸如EtOH)中;

[1691] 步骤33:在合适的温度(例如-50℃至-40℃)下,在合适的碱(例如TEA)的存在下,在合适的溶剂(诸如2-甲基四氢呋喃)中;

[1692] 步骤34:在合适的温度(例如20℃至30℃)下,在合适的碱(例如TMG)的存在下,在合适的溶剂(诸如2-甲基四氢呋喃)中;

[1693] 步骤35:在合适的温度(例如20℃至30℃)下,在合适的压力范围(例如0.20Mpa至0.30Mpa)内的氢气气氛下,在合适的催化剂(例如碳载钯)的存在下,在合适的溶剂(诸如MeOH)中;

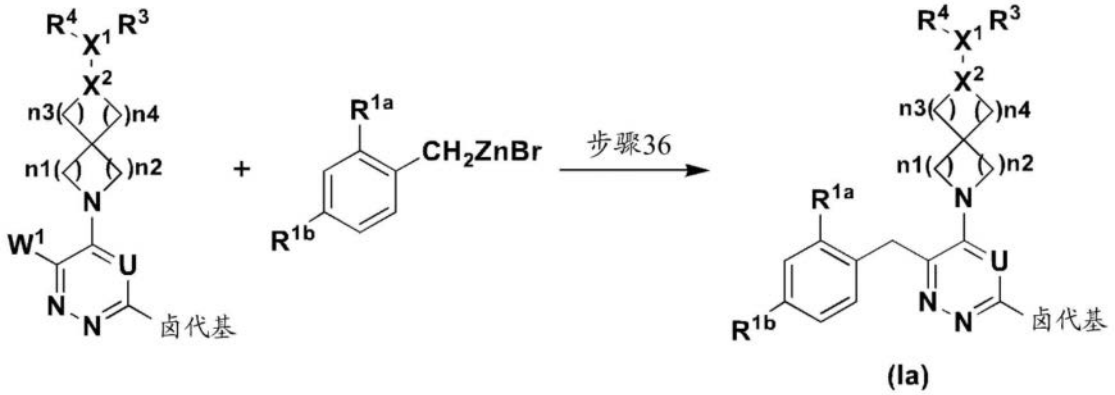
[1694] 另选地,在合适的温度(诸如室温)下,在合适的催化剂(例如1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物)、合适的还原剂(诸如硼氢化钠)、合适的碱(例如N,N,N',N'-四甲基乙二胺)的存在下,在合适的溶剂(例如四氢呋喃)中。

[1695] 方案10

[1696] 通常,可根据以下反应方案10制备式(I)的化合物,其中Y^1限于$-CH_2-$并且R^2限于W^1,由此命名为式(Ia)的化合物。在方案10中,W^1表示氯、溴或碘;所有其他变量根据本发明的范围来定义。

[1697] 方案10

[1698]



[1699] 在方案10中,应用以下反应条件:

[1700] 步骤36:在60℃至100℃范围内的合适温度处,在合适的催化剂诸如乙酸钯($Pd(OAc)_2$)或三(二亚苄基丙酮)二钯(0)($Pd_2(dba)_3$)或四(三苯基膦)钯(0)的存在下,在合适的溶剂(例如四氢呋喃或二氧杂环己烷)中。

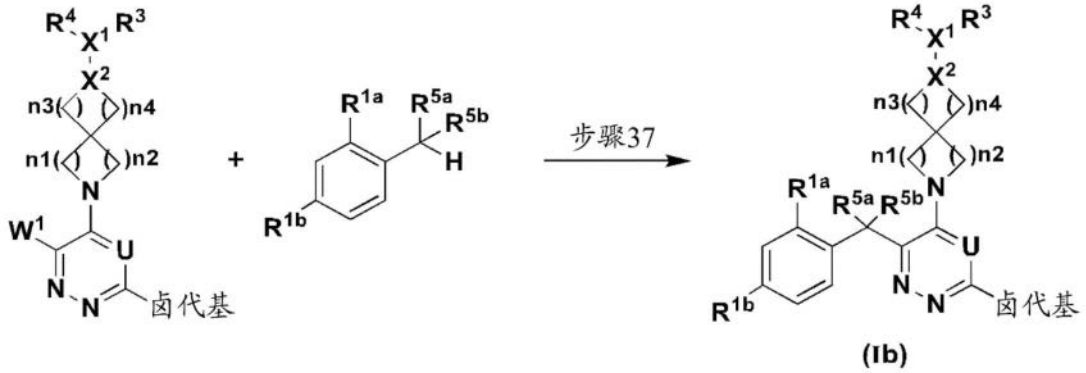
[1701] 技术人员将认识到,从化合物(Ia)开始,可进行如方案5中的步骤10和方案8中的步骤20、21和22中所报道的类似化学。

[1702] 方案11

[1703] 通常,可根据以下反应方案11制备式(I)的化合物,其中Y^1限于$-CR^{5a}R^{5b}-$并且R^2限于W^1,由此命名为式(Ib)的化合物。在方案11中,R^{5a}和R^{5b}中的至少一者不是氢。所有其他变

量根据本发明的范围来定义。

[1704] 方案11

[1705] 

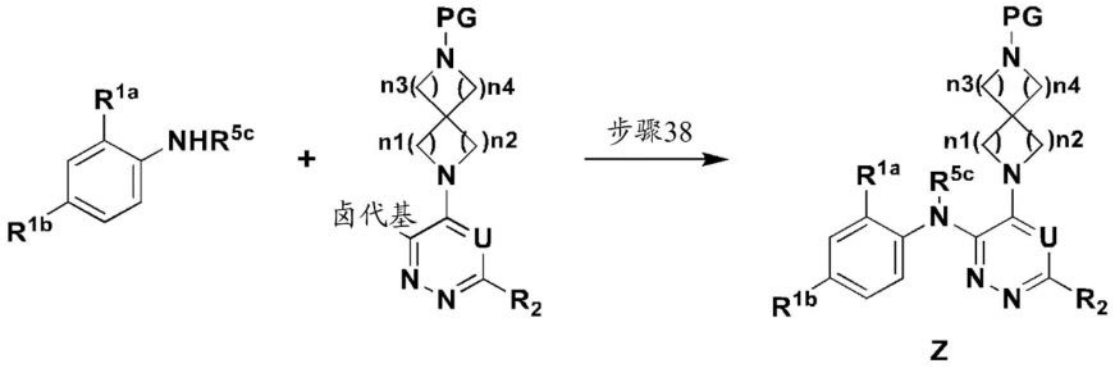
[1706] 在方案11中,应用以下反应条件:

[1707] 步骤37:在80℃至200℃范围内的合适温度处,在合适的催化剂诸如乙酸钯(Pd(OAc)$_2$)的存在下,在合适的配体(例如三苯基膦或三环己基膦)的存在下,在合适的溶剂(例如二氧杂环己烷)中,优选地在密封条件下,任选地在微波辐射下。

[1708] 技术人员将认识到,从化合物(Ib)开始,可进行如方案5中的步骤10和方案8中的步骤20、21和22中所报道的类似化学。

[1709] 方案12

[1710] 方案12

[1711] 

[1712] 在方案12中,应用以下反应条件:

[1713] 步骤38:在合适的温度(例如室温至80℃)下,在合适的碱(例如DIEA、Cs_2CO_3或DBU)的存在下,在合适的溶剂(例如DCM、THF或DMF)中;

[1714] 另选地,在合适的温度(例如室温至100℃处,在合适的催化剂(例如Pd_2dba_3)的存在下,在合适的配体(例如Xantphos)的存在下,在合适的碱(诸如Cs_2CO_3或Na_2CO_3)的存在下,在合适的溶剂(诸如二氧杂环己烷或者二氧杂环己烷和水的混合物)中。

[1715] 技术人员将认识到,从中间体Z开始,可进行如在Y^1表示O的情况下所报道的类似化学。

[1716] 应当理解,在存在合适的官能团的情况下,各种式的化合物或在其制备中使用的任何中间体可通过采用缩合、取代、氧化、还原或裂解反应的一种或多种标准合成方法进一步衍生化。特定的取代方法包括常规的烷基化、芳基化、杂芳基化、酰化、磺酰化、卤化、硝化、甲酰化和偶联程序。

[1717] 式(I)的化合物可以对映体的外消旋混合物的形式合成,所述混合物可按照本领

域已知的拆分方法彼此分离。含有碱性氮原子的式(I)的外消旋化合物可通过与合适的手性酸反应转化成对应的非对映体盐形式。随后例如通过选择性或分级结晶分离所述非对映体盐形式,并且通过碱从其中释放对映体。分离式(I)的化合物的对映体形式的替代方式涉及使用手性固定相的液相色谱法。所述纯立体化学异构体形式还可衍生自适当起始物质的对应纯立体化学异构体形式,前提条件是反应立体特异性地发生。

[1718] 在式(I)的化合物的制备中,可能需要保护中间体的末端官能团(例如,伯胺或仲胺)。对这种保护的需要将根据末端官能团的性质和制备方法的条件而变化。合适的氨基保护基团(NH-Pg)包括乙酰基、三氟乙酰基、叔丁氧基羰基(Boc)、苄氧羰基(CBz)和9-芴基-亚甲氧羰基(Fmoc)。本领域技术人员容易地确定对这种保护的需要。对于保护基团和其用途的一般描述,参见T.W.Greene and P.G.M.Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,第4版,Wiley,Hoboken,New Jersey,2007。

[1719] 在以下实施例中说明用于制备式(I)的化合物的几种方法。除非另有说明,否则所有起始材料均可购自商业供应商并且无需进一步纯化即可使用,或另选地可由技术人员通过使用熟知的方法来合成。

[1720] 表1B-缩写

[1721]

缩写	含义
$Ag(Phen)_2OTf$	三氟甲磺酸银-双(1,10-菲咯啉)络合物
2-MeTHF	2-甲基四氢呋喃
ACN	乙腈
AcCl	乙酰氯
AcOH	乙酸
Ac_2O	乙酸酐
aq.	含水

[1722]

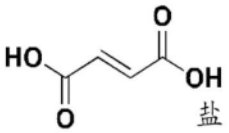
缩写	含义
Ar	氩
BBr_3	三溴硼烷
bn	苄基
Boc	叔丁氧羰基
Boc_2O	二碳酸二叔丁酯
n-BuLi	正丁基锂
Cbz	苄氧羰基
CD_3OD	甲醇-d_4
$CHCl_3$	氯仿
Cs_2CO_3	碳酸铯
浓	浓缩的
DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯
DCC	二环己基碳二亚胺
DCE	二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DDQ	4,5-二氯-3,6-二氧代环己-1,4-二烯-1,2-二甲腈
DEA	二乙胺
DIBAL-H	二异丁基氢化铝
DIEA 或 DIPEA	*N*,*N*-二异丙基乙胺
DMAP	*N*,*N*-二甲基吡啶-4-胺
DMF	*N*,*N*-二甲基甲酰胺
DMP	戴斯-马丁氧化剂
DMSO	二甲基亚砜
dppf	1,1'-双(二苯基膦)二茂铁
EDCI	*N*-(3-二甲基氨基丙基)-*N'*-乙基碳二亚胺盐酸盐
EA 或 EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
eq.	当量
FA	甲酸
FCC	快速柱色谱
h	小时
H_2	氢
HATU	1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸盐
H_2O	水
HCl	盐酸
HOBt	1-羟基苯并三唑
HPLC	高效液相色谱
ICH_2Cl	氯碘甲烷
IPA	异丙醇
IPAc	乙酸异丙酯

[1723]

缩写	含义
K_2CO_3	碳酸钾
KI	碘化钾
K_2HPO_4	磷酸氢二钾
K_3PO_4	磷酸三钾
$LiAlD_4$	氘化铝锂
LAH	氢化铝锂
$LiBH_4$	氢硼化锂
LDA	二异丙基氨基锂
LiCl	氯化锂
LG	离去基团
Me	甲基
MeOH	甲醇
2-MeTHF	2-甲基四氢呋喃
min	分钟
mL	毫升
mmol	毫摩尔
mg	毫克
$MgSO_4$	硫酸镁
MSA	甲磺酸
MsCl	甲磺酰氯
MS	分子筛
MTBE	甲基叔丁基醚
N_2	氮气
NA	不可用
$NaBH_3CN$	氰基硼氢化钠
$NaBH(OAc)_3$	三乙酰氧基硼氢化钠
$NaBD_3CN$	氰基硼氘化钠
Na_2CO_3	碳酸钠
NaH	氢化钠
$NaHCO_3$	碳酸氢钠
NaI	碘化钠
NaOAc	乙酸钠
NaOH	氢氧化钠
Na_2SO_3	亚硫酸钠
Na_2SO_4	硫酸钠
NH_4Cl	氯化铵
NMM	1-4-甲基吗啉
Pd_2dba_3	三(二亚苄基丙酮)二钯(0)
$Pd(dppf)Cl_2 \times DCM$	[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯化钯（II）与二氯甲烷的络合物
$Pd(PPh_3)_4$	四(三苯基膦)钯(0)

[1724]

缩写	含义
PE	石油醚
PG	保护基团
芬特明	菲咯啉
psi	磅每平方英寸
p-TsOH	对甲苯磺酸
p-TsOH×H_2O	一水合对甲苯磺酸
R_t	保留时间
罗谢尔盐	酒石酸钾钠四水合物
RT	室温
sat.	饱和
SFC	超临界流体色谱法
TBAF	四丁基氟化铵
TBDMS	叔丁基二甲基甲硅烷基
TBDPS	叔丁基二苯基甲硅烷基
t-BuOK	叔丁醇钾
TEA	三乙胺
Tf	三氟甲磺酰基
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
$Ti(OiPr)_4$	异丙醇钛(IV)
TLC	薄层色谱法
TMEDA	*N*,*N*,*N*′,*N*′-四甲基乙二胺
TMG	1,1,3,3-四甲基胍
TMSI	三甲基碘硅烷
Ts	对甲苯磺酰基
TsCl	对甲苯磺酰氯
v/v	体积/体积
vol.	体积
wt	体重
Xantphos	4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽

[1725] 如本领域技术人员所理解的,使用所示方案合成的化合物可作为溶剂化物(例如,水合物)存在并且/或者含有残余溶剂或少量杂质。作为盐形式分离的化合物或中间体可以是整数化学计量的(integer stoichiometric),即单盐或二盐,或者是中间体化学计量的(intermediate stoichiometry)。当以下实验部分中的中间体或化合物表示为‘HCl盐’而没有表示HCl的当量数时,这意味着没有确定HCl的当量数。相同的原理也将适用于在实验部分中提及的所有其他盐形式,例如‘草酸盐’、‘甲酸盐’或‘  盐’。

[1726] 技术人员将认识到,即使在以下实验方案中未明确提及的情况下,通常在柱色谱法纯化之后,收集所需的级分并且蒸发溶剂。

[1727] 在未指示立体化学的情况下,这意味着其是立体异构体的混合物,除非另外指明或从上下文中是清楚的。

[1728] 除非另外指明,否则当用'RS'表示立构中心时,这意味着在指定的中心获得外消旋混合物。

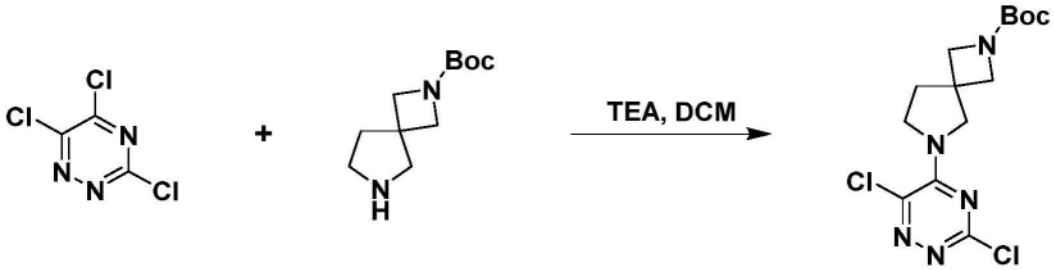
[1729] 实施例1-(R)-N-乙基-5-氟-N-异丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)苯甲酰胺(化合物A)的合成-制备方法A

[1730] 中间体1-(5-甲基-4-氧代己基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[1731]

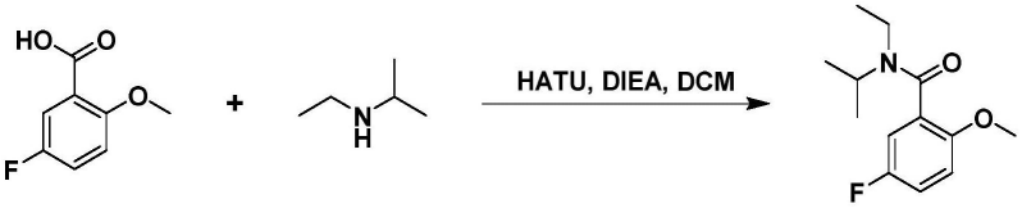
[1732] 向冷却至-70℃的2-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5.0g,27mmol)和TMEDA(5.0mL,33mmol)在THF(60mL)中的溶液中缓慢添加异丙基溴化镁溶液(19mL,55mmol,2.9M在2-甲基四氢呋喃中),将所得混合物缓慢升温至室温并搅拌12小时。将混合物倒入饱和NH_4Cl水溶液(50mL)中并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物,将该粗产物通过FCC(PE/EtOAc=1:0至100:1)进一步纯化,以提供黄色油状标题中间体(3.7g,60%收率)。

[1733] 中间体13-6-(3,6-二氯-1,2,4-三嗪-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯的制备

[1734] 

[1735] 向在0℃冷却的3,5,6-三氯-1,2,4-三嗪(10.0g,54.2mmol)和TEA(15.2mL,109mmol)在DCM(100mL)中的溶液中添加2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯(9.21g,43.4mmol),将混合物升温至室温并搅拌1小时。将混合物用水(20mL)稀释并用DCM(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物,将该粗产物通过FCC在硅胶上(PE/EtOAc=1:0至3:1)纯化,以提供黄色固体状标题中间体(12.0g,58%收率)。

[1736] 中间体27-N-乙基-5-氟-N-异丙基-2-甲氧基苯甲酰胺的制备

[1737] 

[1738] 向在0℃处冷却的5-氟-2-甲氧基苯甲酸(8.00g,47.0mmol)和N-乙基丙-2-胺(8.19g,94.0mmol)在无水DCM(150mL)中的混合物中缓慢地分批添加HATU(21.5g,56.5mmol)和DIEA(9.10g,70.4mmol)。将所得混合物缓慢升温至室温并搅拌8小时。将有机层用水(20mL×3)洗涤并经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,减压除去溶剂,并且将粗产物通过FCC(EtOAc/PE=0%至20%)纯化,以提供白色固体状标题中间体(12.0g,96%收率)。

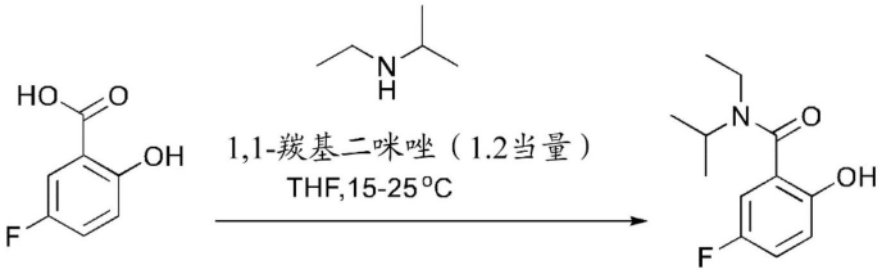
[1739] 中间体28-N-乙基-5-氟-2-羟基-N-异丙基苯甲酰胺的制备

[1740]

[1741] 向在-78℃处冷却的N-乙基-5-氟-N-异丙基-2-甲氧基苯甲酰胺(中间体27)(12.0g,50.1mmol)在无水DCM(100mL)中的溶液中缓慢添加BBr_3(14.4mL,152mmol),将所得混合物缓慢升温至室温并搅拌8小时。将混合物再次冷却至-78℃,滴加MeOH(5mL)以猝灭反应。将所得混合物缓慢升温至室温,并将pH值调节至约8(通过添加饱和$NaHCO_3$水溶液)。将水层通过DCM(50mL×3)萃取,并且将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物,将该粗产物通过FCC(EtOAc/PE=0%至20%)纯化,以提供白色固体状标题中间体(9.0g,78%收率)。

[1742] 中间体28的替代制备

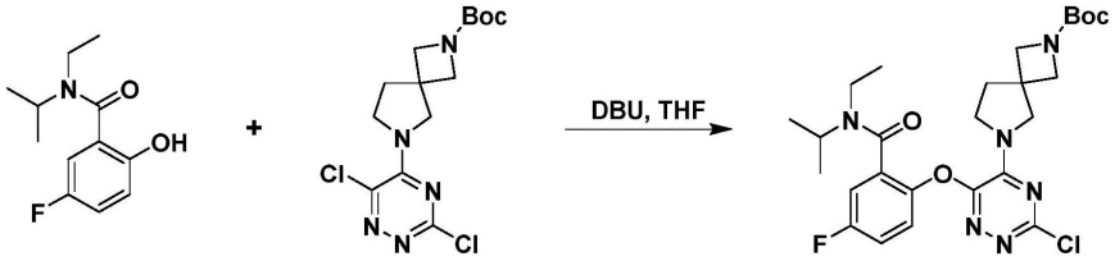
[1743]



[1744] 将5-氟-2-羟基-苯甲酸(14.0kg,89.68mol,1.0当量)在THF(168L,12体积)中的混合物调节至15℃-25℃,并且在1小时的时间段内添加1,1-羰基二咪唑(17.45kg,107.62mol,1.2当量)。添加后,将混合物在15℃-25℃处搅拌18小时。此后,在15℃-25℃处在2小时的时间段内将N-乙基丙-2-胺(14.85kg,170.39mol,1.9当量)添加到混合物中。将所得的混合物在15℃-25℃处进一步陈化18小时至24小时之间。将pH用10%H_2SO_4水溶液(140kg,10体积)调节至pH4-5之间,并且分离各层。将有机相浓缩至42L-56L之间,保持温度低于40℃,然后在15℃-25℃处在3小时的时间段内向混合物中添加正庚烷(43kg,4.5体积)。然后将混合物冷却至0℃-10℃并再搅拌6小时。过滤所得的浆液,并且用叔丁基甲基醚(MTBE):正庚烷混合物(25kg的2:3体积/体积的MTBE:正庚烷混合物,2.5体积)洗涤滤饼。滤饼洗涤再重复两次,并且将所得固体在50℃处真空干燥,以提供中间体28(16.5kg,纯度:99.1%,收率:80.4%)。

[1745] 中间体14-6-(3-氯-6-(2-(乙基(异丙基)氨基甲酰基)-4-氟苯氧基)-1,2,4-三嗪-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯的制备

[1746]

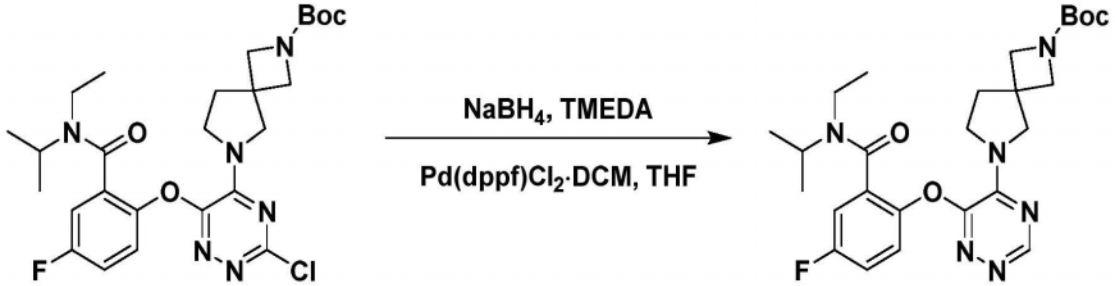


[1747] 将6-(3,6-二氯-1,2,4-三嗪-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯(中间体13)(12.0g,33.3mmol)、N-乙基-5-氟-2-羟基-N-异丙基苯甲酰胺(中间体28)(7.5g,33.3mmol)和DBU(6.1g,40.1mmol)在THF(120mL)中的混合物在25℃处搅拌8小时。将混合物用水(30mL)稀释并用DCM(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物,将该粗产物通过FCC(PE/EtOAc=1:0至3:1)纯化,以提供绿色固体状标题中间体(14.0g,73%收率)。

[1748] 中间体2-6-(6-(2-(乙基(异丙基)氨基甲酰基)-4-氟-苯氧基)-1,2,4-三嗪-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯的制备

[1749] 中间体2的合成方法A:

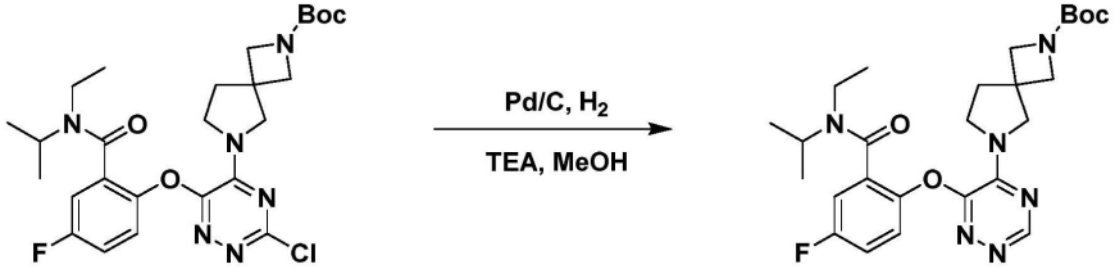
[1750]



[1751] 在N_2气氛下向6-(3-氯-6-(2-(乙基(异丙基)氨基甲酰基)-4-氟苯氧基)-1,2,4-三嗪-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯(中间体14)(20g,36.4mmol)、$NaBH_4$(2.48g,65.7mmol)和TMEDA(8.54g,73.5mmol)在THF(500mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl_2×DCM(1.70g,2.08mmol)。添加后,将反应混合物在25℃处搅拌14小时。过滤反应混合物并浓缩滤液,将残余物在硅胶上通过FCC(EtOAc)纯化,以提供棕色固体状标题中间体(15g,93%纯度,74%收率)。

[1752] 中间体2的合成方法B:

[1753]



[1754] 向6-(3-氯-6-(2-(乙基(异丙基)氨基甲酰基)-4-氟苯氧基)-1,2,4-三嗪-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯(中间体14)(22.0g,40.1mmol)、TEA(15mL)在MeOH(100mL)中的溶液中添加Pd/C(湿的,5.0g,10%)。将所得混合物在H_2气氛下(30psi)下在25℃处搅拌8小时。通过硅藻土垫过滤反应混合物,并且真空浓缩滤液,以提供标题中间体(25.0g,粗制物),其无需进一步纯化即可直接用于下一步骤。

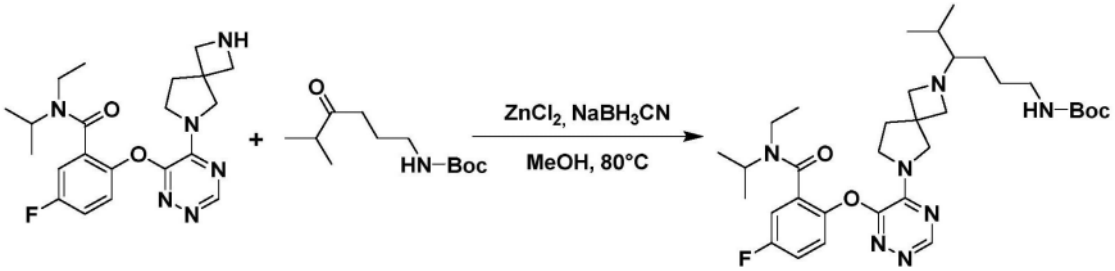
[1755] 中间体3-2-((5-(2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)-N-乙基-5-氟-N-异丙基苯甲酰胺的制备

[1756]

[1757] 向6-(6-(2-(乙基(异丙基)氨基甲酰基)-4-氟苯氧基)-1,2,4-三嗪-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯(中间体2)(300mg,0.583mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(0.5mL,6.4mmol),将所得混合物在室温下搅拌3小时。然后将10%NaOH(5mL)溶液缓慢添加到混合物中以调节pH值至约12,将所得混合物用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,以提供白色固体状标题中间体(220mg,90%收率)。

[1758] 化合物61-(4-(6-(6-(2-(乙基(异丙基)氨基甲酰基)-4-氟苯氧基)-1,2,4-三嗪-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基)-5-甲基己基)氨基甲酸叔丁酯的制备

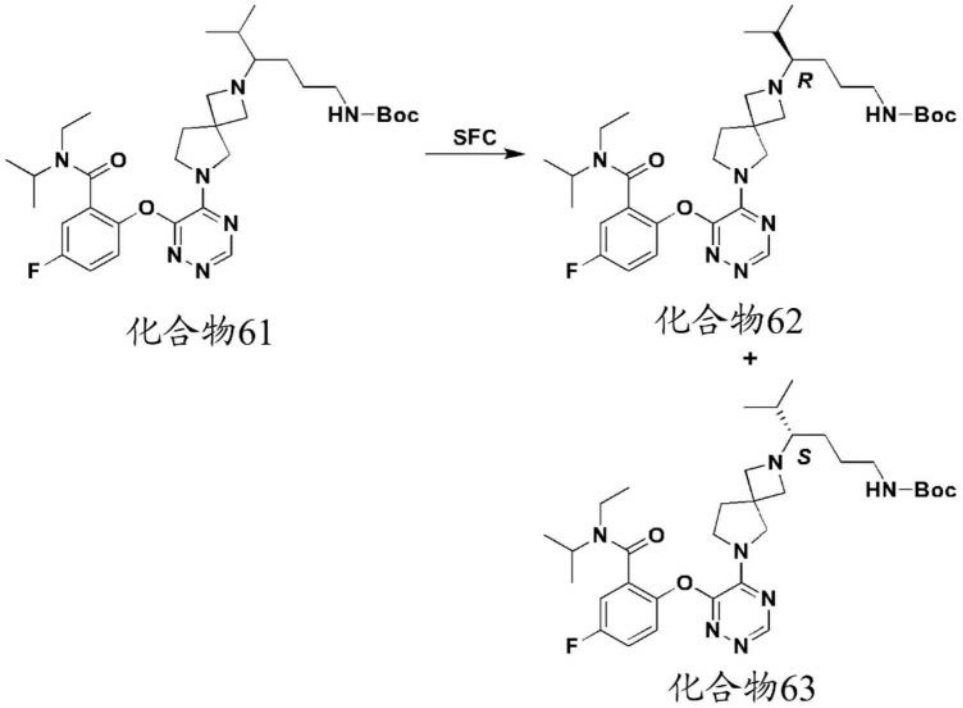
[1759]



[1760] 将2-((5-(2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)-N-乙基-5-氟-N-异丙基苯甲酰胺(中间体3)(1.0g,2.4mmol)、(5-甲基-4-氧代己基)氨基甲酸叔丁酯(中间体1)(830mg,3.62mmol)和$ZnCl_2$(660mg,4.84mmol)在MeOH(15mL)中的混合物在80℃处搅拌0.5小时。然后添加$NaBH_3CN$(310mg,4.93mmol)并将所得混合物在80℃处搅拌6小时。在冷却至室温之后,减压浓缩混合物,得到粗产物,将该粗产物通过制备型HPLC使用Waters Xbridge Prep OBD(柱:C18150×40mm 10um;洗脱剂:45%至75%v/v的ACN/H_2O(0.05%氨))进一步纯化,以提供无色油状标题化合物(700mg,46%收率)。

[1761] 化合物62和63-(R)-(4-(6-(6-(2-(乙基(异丙基)氨基甲酰基)-4-氟苯氧基)-1,2,4-三嗪-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基)-5-甲基己基)氨基甲酸叔丁酯和(S)-(4-(6-(6-(2-(乙基(异丙基)氨基甲酰基)-4-氟苯氧基)-1,2,4-三嗪-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基)-5-甲基己基)氨基甲酸叔丁酯的制备

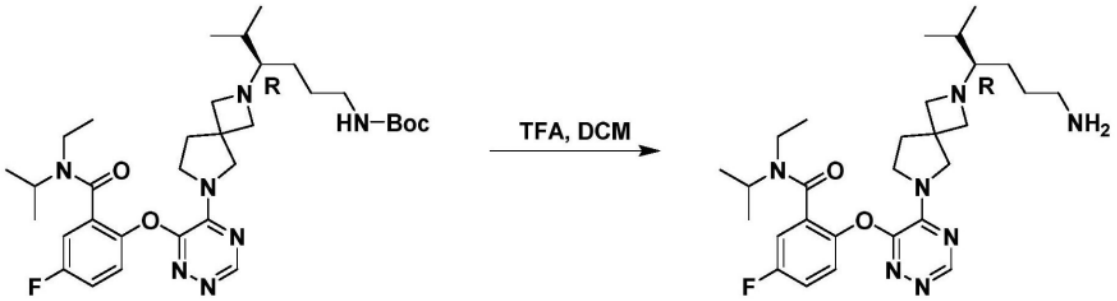
[1762]



[1763] (4-6-(6-(2-(乙基(异丙基)氨基甲酰基)-4-氟苯氧基)-1,2,4-三嗪-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基)-5-甲基己基氨基甲酸叔丁酯(化合物61)(200mg,0.319mmol)通过SFC在DAICEL CHIRALPAKIG(柱:250×30mm 10um;等度洗脱:EtOH(含有0.1%的25%氨):超临界CO_2,40%:60%(v/v))上纯化,以提供标题化合物(化合物62)(85mg,42%收率)和(化合物63)(80mg,40%收率),二者均为浅黄色油状。

[1764] 化合物64-(R)-2-((5-(2-(6-氨基-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)-N-乙基-5-氟-N-异丙基苯甲酰胺

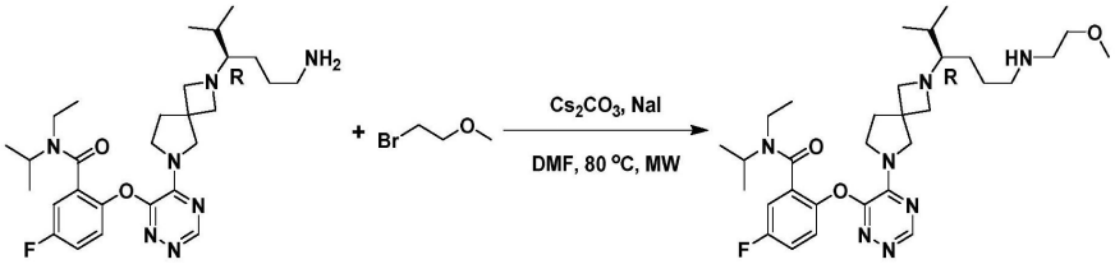
[1765]



[1766] 向(R)-(4-(6-(6-(2-(乙基(异丙基)氨基甲酰基)-4-氟苯氧基)-1,2,4-三嗪-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基)-5-甲基己基)氨基甲酸叔丁酯(化合物62)(550mg,0.876mmol)在DCM(4mL)中的溶液中缓慢添加TFA(4mL),并将所得混合物在25℃处搅拌1小时。将反应混合物减压浓缩得到残余物。将残余物在DCM(40mL)中稀释,并将pH值通过NaOH(2M,16mL)水溶液调节至约12。将水层用DCM(10mL×2)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,以提供黄色固体状标题化合物(460mg,粗制物),其无需进一步纯化即可直接用于下一步骤。

[1767] 化合物11-(R)-N-乙基-5-氟-N-异丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)氨基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)苯甲酰胺

[1768]

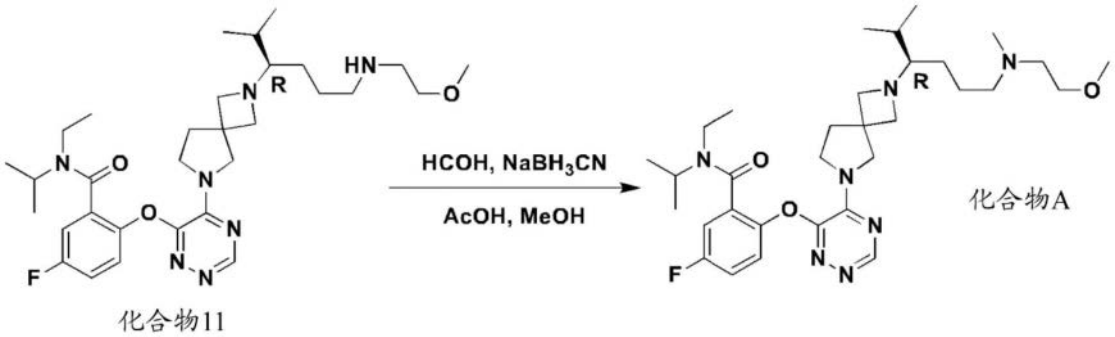


[1769] 将(R)-2-((5-(2-(6-氨基-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)-N-乙基-5-氟-N-异丙基苯甲酰胺(化合物64)(120mg,粗制物)、1-溴-2-甲氧基乙烷(32mg,0.23mmol)、Cs_2CO_3(222mg,0.681mmol)、NaI(102mg,0.680mmol)在DMF(1mL)中的混合物在80℃处通过微波辐射搅拌1小时。在冷却至室温之后,将混合物用H_2O(10mL)稀释并用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用H_2O(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩以提供粗产物,将该粗产物通过HPLC在Phenomenex Gemini-NX(柱:150×30mm 5μm;洗脱液:51%至71%(v/v)的ACN/H_2O(10mM NH_4HCO_3))上纯化,并且通过SFC在DAICEL CHIRALCEL OD-H(柱:250×30mm 5um;洗脱剂:超临界CO_2的EtOH(0.1%v/v氨)溶液25/25,v/v)上进一步纯化,以提供黄色固体状标题化合物(5.13mg,96%纯度)。

[1770] LC-MS(ESI)(方法1):R_t=2.997min,m/z实测值为586.3$[M+H]^+$。

[1771] 化合物A-(R)-N-乙基-5-氟-N-异丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)苯甲酰胺

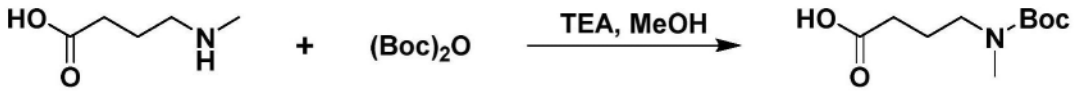
[1772]



[1773] 将(R)-N-乙基-5-氟-N-异丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)氨基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)苯甲酰胺(化合物11)(40.0mg,0.068mmol)、甲醛(55.4mg,0.683mol,37%的水溶液)和AcOH(8.2mg,0.137mmol)在无水MeOH(2mL)中的混合物在45℃处搅拌1小时。然后,向混合物中添加$NaBH_3CN$(8.6mg,0.137mmol),并将所得混合物在45℃处再搅拌1小时。在冷却至室温之后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$(40mL)水溶液处理以调节pH值至约8,并用DCM(20mL×3)进一步萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到粗制物,将该粗制物通过制备型HPLC在Boston Prime(柱:C18150×30mm 5um,流动相A:H_2O(0.04%氨+10mM NH_4HCO_3),流动相B:ACN,流速:25mL/min,梯度条件B/A从50%至80%(50%B至80%B))上纯化,以提供黄色油状标题化合物(9.62mg,99.10%纯度,23.3%收率)。

[1774] 实施例2-(R)-N-乙基-5-氟-N-异丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)苯甲酰胺(化合物A)的合成-制备方法B

[1775] 中间体7-4-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)丁酸的制备

[1776] 

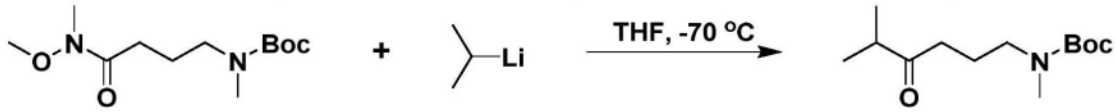
[1777] 向4-(甲基氨基)丁酸盐酸盐(3.0g,19.5mmol)和TEA(7.78mL,58.6mmol)在MeOH(30mL)中的溶液中滴加Boc_2O(4.69g,21.5mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物减压浓缩,并将残余物用EtOAc(100mL)稀释,用冷却的0.1N HCl(70mL×2)、H_2O(50mL×2)和盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以提供无色油状标题中间体(1.80g,粗制物)。

[1778] 中间体8-(4-(甲氧基(甲基)氨基)-4-氧代丁基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[1779]

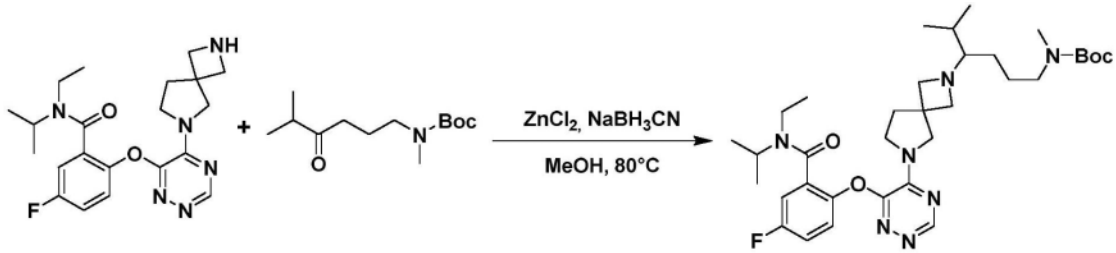
[1780] 向4-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)丁酸(中间体7)(1.80g,粗制物)在$CHCl_3$(30mL)中的溶液中添加N,O-二甲基羟胺盐酸盐(960mg,9.84mmol)、HOBt(1.24g,9.18mmol)和NMM(2.80mL,25.1mmol)。而且,然后添加EDCI(2.23g,11.6mmol),并将反应混合物在室温下搅拌4小时。将反应混合物用DCM(100mL)稀释,用1NHCl(30mL×3)、饱和$NaHCO_3$水溶液(30mL×3)和盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,以提供无色油状标题中间体(1.70g,粗制物)。

[1781] 中间体9-甲基(5-甲基-4-氧代己基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[1782] 

[1783] 向在N_2气氛下在-70℃处冷却的(4-(甲氧基(甲基)氨基)-4-氧代丁基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(中间体8)(200mg,粗制物)在THF(5mL)中的溶液中滴加异丙基锂(3.2mL,2.24mmol,0.7M在戊烷中)。将所得混合物在-70℃处搅拌2小时。将混合物用饱和NH_4Cl水溶液(15mL)猝灭,用EtOAc(30mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。将粗产物通过FCC(PE/EtOAc=10:1)进一步纯化,以提供无色油状标题中间体(60mg)。

[1784] 化合物60-(4-(6-(6-(2-(乙基(异丙基)氨基甲酰基)-4-氟苯氧基)-1,2,4-三嗪-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基)-5-甲基己基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的制备

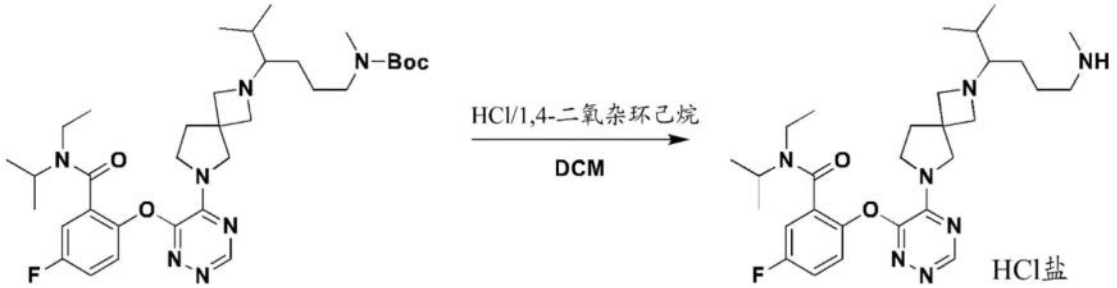
[1785] 

[1786] 向2-((5-(2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)-N-乙基-5-氟-N-异丙基苯甲酰胺(中间体3)(600mg,1.45mmol)和甲基(5-甲基-4-氧代己基)氨基甲酸叔丁酯(中间体9)(330mg,1.37mmol)在MeOH(50mL)中的溶液中添加$ZnCl_2$(789mg,5.79mmol)。将所得混合物在80℃处搅拌2小时。然后添加$NaBH_3CN$(729mg,11.6mmol),并将反应混合物在80℃处搅拌过夜。在冷却至室温之后,将混合物减压浓缩,得到粗残余物,将该粗残余物

用DCM(50mL)稀释,用饱和NH_4Cl水溶液(50mL)猝灭,并用DCM(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并将滤液减压浓缩得到粗产物,将该粗产物通过FCC(DCM/MeOH=10:1)进一步纯化,以提供白色固体状标题化合物(400mg,42%收率)。

[1787] 化合物67-N-乙基-5-氟-N-异丙基-2-((5-(2-(2-甲基-6-(甲基氨基)己-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)苯甲酰胺盐酸盐

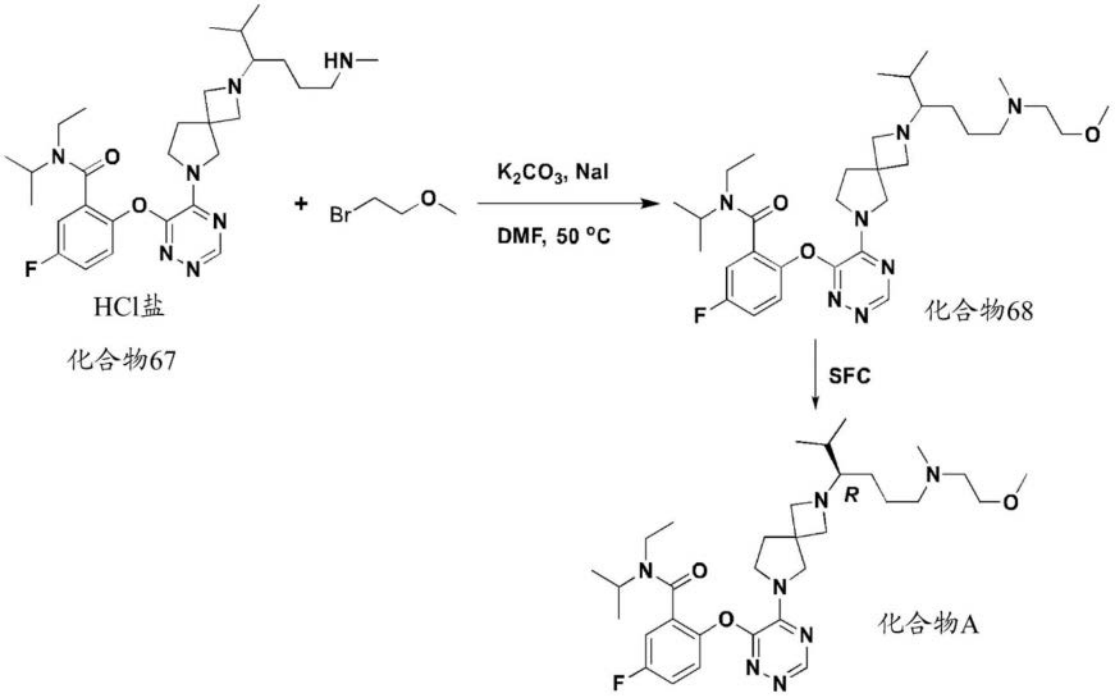
[1788]



[1789] 向(4-(6-(6-(2-(乙基(异丙基)氨基甲酰基)-4-氟苯氧基)-1,2,4-三嗪-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基)-5-甲基己基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(化合物60)(1g,1.56mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加4M HCl的二氧杂环己烷溶液(5mL,20mmol),将所得混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物真空浓缩,以提供标题化合物(960mg,粗制物,HCl盐),其无需进一步纯化即可直接用于下一步骤。

[1790] 化合物A-(R)-N-乙基-5-氟-N-异丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)苯甲酰胺

[1791]



[1792] 向N-乙基-5-氟-N-异丙基-2-((5-(2-(2-甲基-6-(甲基氨基)己-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)苯甲酰胺盐酸盐(化合物67)(480mg,粗制物)、K_2CO_3(700mg,5.07mmol)和NaI(400mg,2.67mmol)在DMF(5mL)中的混合物中添加1-溴-2-甲氧基乙烷(230mg,1.65mmol)。将所得混合物在50℃处搅拌过夜。在冷却至室温之后,将反应混合物用H_2O(30mL)猝灭,并用DCM(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL×3)

洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到粗残余物。将残余物通过FCC(DCM/MeOH=10:1)纯化,以提供黄色油状N-乙基-5-氟-N-异丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)苯甲酰胺(化合物68)(250mg,48%收率)。

[1793] 首先将N-乙基-5-氟-N-异丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)苯甲酰胺(化合物68)(960mg,由通过方法B获得的几个批次合并)通过SFC使用DAICEL CHIRALPAKIG(柱:250×30mm 10um;流动相:A:超临界CO_2,B:EtOH(0.1%氨),A:B=40:60,以60mL/min)分离,并且通过制备型HPLC使用Boston Prime(柱:150×30mm 5um,流动相A:H_2O(10mM NH_4HCO_3),流动相B:ACN,流速:25mL/min,梯度条件B/A从55%至85%)进一步纯化,以提供无色油状标题化合物(270mg)。

[1794] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4):δ=8.40(s,1H),7.47-7.32(m,1H),7.30-7.10(m,2H),4.24-4.01(m,2H),3.89-3.60(m,3H),3.48(br s,3H),2.63-2.51(m,2H),2.43-2.32(m,2H),2.29-2.07(m,6H),1.86-1.72(m,1H),1.62-1.44(m,2H),1.39-1.02(m,10H),0.99-0.66(m,9H)。一些质子被溶剂峰隐藏,并且没有报道。

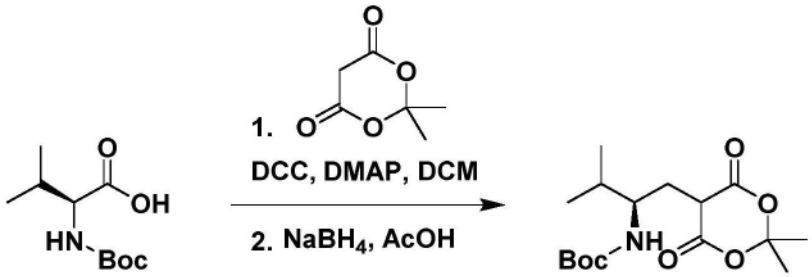
[1795] LCMS(ESI)(方法2):R_t=1.965min,m/z实测值为600.3$[M+H]^+$。

[1796] SFC(方法11):R_t=4.904min。

[1797] 实施例3-(R)-N-乙基-5-氟-N-异丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)苯甲酰胺(化合物A)的合成-制备方法C

[1798] 中间体227-(R)-(1-(2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二氧杂环己烷-5-基)-3-甲基丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

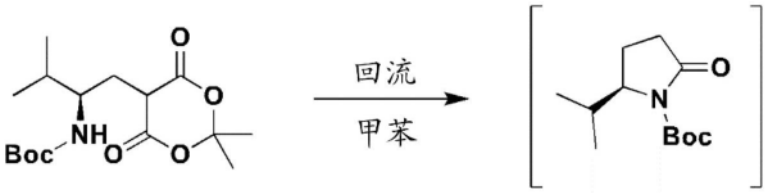
[1799]



[1800] 将在-10℃至0℃处预冷的Boc-L-缬氨酸(44.9kg)、2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮(32.9kg)和DMAP(35.5kg)的DCM(607kg)溶液在3小时内添加到DCC(55.5kg)的DCM(613kg)溶液中,并在-10℃至0℃处陈化16小时。添加10%柠檬酸水溶液(449kg),同时保持温度低于10℃。所得浆液在0℃至10℃处陈化2小时,然后过滤。将滤饼用DCM(91kg)洗涤。分离滤液,并且用10%柠檬酸水溶液(两次,450kg)和10%NaCl水溶液(449kg)洗涤有机层。向有机相(1200kg)中添加乙酸(75.0kg),同时保持温度在-10℃至0℃之间。在5小时内分批添加硼氢化钠(18.0kg),同时保持温度在-10℃至0℃的范围内,然后将所得混合物在-10℃至0℃处再陈化16小时。将混合物升温至15℃至25℃,并陈化2小时。然后将混合物用14%NaCl水溶液(450kg)洗涤,接着用14%NaCl水溶液(432kg)进行第二次洗涤,最后用水洗涤(444kg)。将有机相减压浓缩至2-4个体积。向残余物中添加异丙醇(143kg)并减压浓缩至4-5个体积。在冷却至-10℃至0℃并老化8小时之后,过滤所得浆液,用IPA(38kg)洗涤并

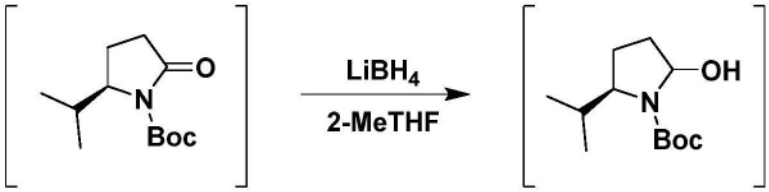
干燥,以提供白色固体状标题中间体(46.7kg,69%收率)。

[1801] 中间体228-(R)-2-异丙基-5-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[1802] 

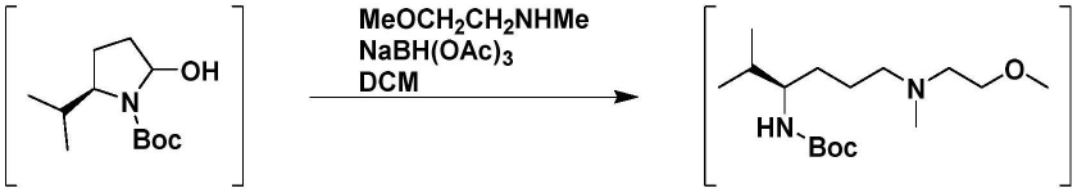
[1803] 将(R)-(1-(2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二氧杂环己烷-5-基)-3-甲基丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体227)(46.7kg)的甲苯(333kg)溶液加热至回流并陈化4小时。将混合物冷却至环境温度,过滤并用甲苯(20kg)洗涤。将合并的滤液减压浓缩至干,提供油状所需化合物(31.05kg,96%收率),其无需进一步纯化即可直接使用。

[1804] 中间体229-(5R)-2-羟基-5-异丙基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[1805] 

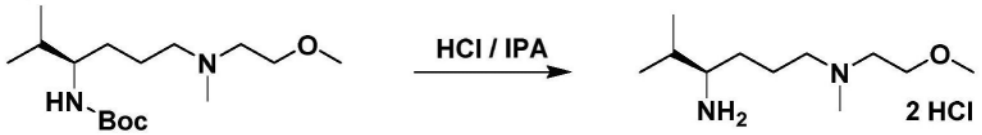
[1806] 将(R)-2-异丙基-5-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体228)(30.9kg)的2-MeTHF(26.7kg)溶液冷却至-5℃至5℃。在3小时内添加$LiBH_4$在2-MeTHF中的溶液(1M,45.2kg,54.4mol)并将混合物陈化4小时。在-5℃至5℃处在3小时内添加冷的5%$NaHCO_3$水溶液(163kg)并再陈化2小时。将混合物升温至环境温度并再陈化2小时。分离水层,并将有机层用10%NaCl水溶液(170kg)和水(155kg)洗涤。在水洗涤期间,形成乳液并添加固体NaCl(3.1kg)以实现分离。在除去水层之后,将有机层减压浓缩至干,以提供油状所需化合物(28.5kg,91%收率),其无需进一步纯化即可直接使用。

[1807] 中间体230-(R)-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-甲基己-3-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[1808] 

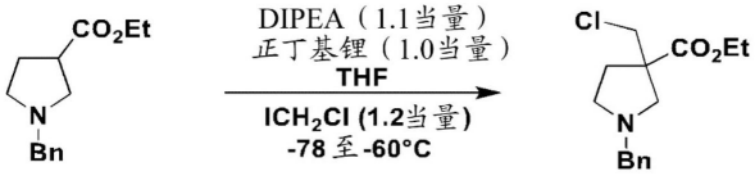
[1809] 在15℃至25℃处,用2-甲氧基-N-甲基乙-1-胺(12.3kg,138.0mol)处理(5R)-2-羟基-5-异丙基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体229)(28.55kg)的DCM(344kg)溶液,并将所得混合物陈化1小时。在5小时内分批添加三乙酰氧基硼氢化钠(40.12kg),同时保持温度在15℃至25℃之间,并将所得混合物陈化48小时。通过在2小时内添加8%NaOH水溶液(184kg)猝灭反应混合物,同时保持温度在15℃至25℃之间,并将混合物再陈化2小时。分离水层,并用水(169kg)洗涤有机层。然后将有机层减压浓缩至干,以提供油状标题中间体(33.26kg,88%收率),其无需进一步纯化即可直接使用。

[1810] 中间体231-(R)-N^1-(2-甲氧基乙基)-N^1,5-二甲基己烷-1,4-二胺,二盐酸盐的制备

[1811] 

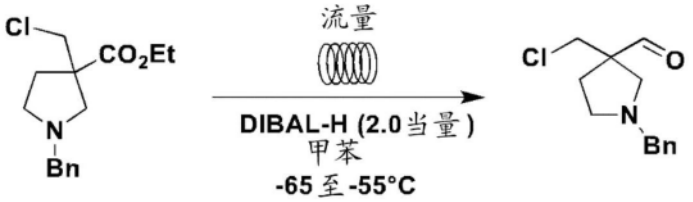
[1812] 在3小时内,在环境温度处,向在异丙醇(84.80kg)中的4摩尔HCl溶液中添加(R)-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-甲基己-3-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体230)(32.38kg)在异丙醇(25.6kg)中的溶液,并且将混合物在环境温度处再陈化19小时。然后在1小时内添加甲基叔丁基醚(95.25kg)并将混合物陈化2.5小时。将所得浆液过滤并用MTBE(53kg)洗涤。将滤饼干燥,提供白色固体状标题化合物(23.92kg,81%收率)。

[1813] 中间体232-1-苄基-3-(氯甲基)吡咯烷-3-甲酸乙酯的制备

[1814] 

[1815] 向冷却至-35℃至-25℃的DIPEA(952g,1.1当量)在THF(6L)中的溶液中添加正BuLi(2.33kg,2.5M在己烷中,1.0当量),同时保持温度低于-25℃。将所得混合物在-35℃至-25℃处再陈化30分钟,然后冷却至-78℃至-60℃之间的温度。在-78℃至-60℃处添加1-苄基吡咯烷-3-甲酸乙酯(2kg,1.0当量)在THF(2L)中的溶液并且再搅拌30分钟。然后在-78℃至-60℃处填装氯碘甲烷(1.81kg,1.2当量)。将反应混合物在-60℃至-40℃处陈化2小时。在0℃至10℃之间的温度处将该反应混合物添加到柠檬酸水溶液(660g在6L H_2O中)中,并将所得混合物在20℃至30℃处再陈化20分钟。在分离各层之后,用EtOAc(6L)萃取水层,并将合并的有机层用盐水(6L)洗涤,然后升温至50℃至60℃。在50℃至60℃处填装草酸(2.22kg)。将所得混合物在50℃至60℃处搅拌3小时,然后冷却至20℃至30℃并陈化过夜。过滤所得固体,并用乙酸乙酯(2L)洗涤滤饼。将湿滤饼添加到甲苯(4L)、H_2O(8L)和K_3PO_4(1.5当量)中,并将所得混合物在20℃至30℃处陈化20分钟。在分离各层之后,将水层用甲苯(2L)萃取。将有机层合并,并用水(2L)洗涤两次。减压浓缩有机相,以提供4.2kg作为甲苯溶液的所需化合物(通过测定为46重量%,得到80%的测定收率)。

[1816] 中间体233-1-苄基-3-(氯甲基)吡咯烷-3-甲醛的制备

[1817] 

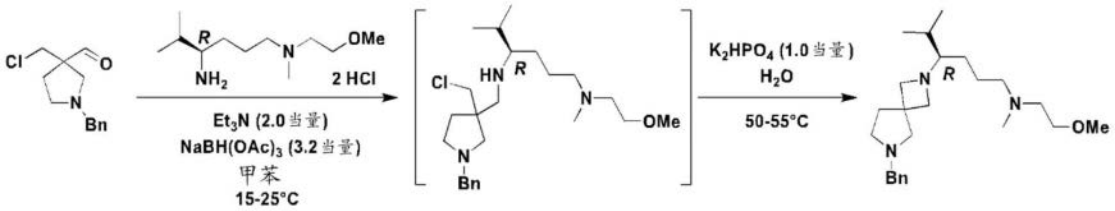
[1818] 在流动化学系统中进行的反应:将1-苄基-3-(氯甲基)吡咯烷-3-甲酸乙酯(中间体232)(4.4kg)在甲苯(26L)中的溶液以26.7mL/min泵送并冷却至-60℃。冷却后,然后将其与DIBAL-H(28.1mol)在-60℃处的甲苯(28L)中的冷却溶液混合,泵送速率为32.1mL/min。使混合物通过在-60℃处的全氟烷氧基(PFA)盘管反应器(总流速为58.8mL/min,停留时间为5秒)。将所得混合物与以15.2mL/min的速率泵送的冷却的MeOH(-60℃)混合。将该混合溶液在-60℃处泵送到另一个PFA盘管反应器中(总流速为74mL/min,停留时间为5秒)。将所得混合物收集到含有20重量%的罗谢耳盐(Rochelle's salt)(20V)水溶液的接受器中。分离

各层并将有机相用水(2×44L)洗涤两次。将有机相与以类似方式制备的另一个3.0kg批次合并,并减压浓缩以提供20.8kg所需化合物的甲苯溶液(通过HPLC测定为25.5重量%,得到85%的测定收率),其无需进一步纯化即可直接使用。

[1819] ^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d):δ9.62(s,1H),7.39-7.20(m,5H),3.83-3.57(m,4H),2.96(d,J=10.2Hz,1H),2.80-2.55(m,3H),2.17(ddd,J=13.9,7.9,6.1Hz,1H),1.83(ddd,J=13.4,7.8,5.5Hz,1H)。

[1820] 中间体234-(R)-4-(6-苄基-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N,5-二甲基己-1-胺的制备

[1821]

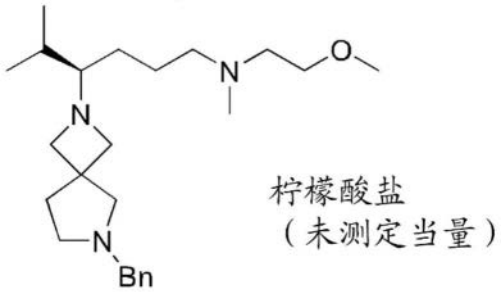


[1822] 在20℃至30℃处,向用甲苯(30L)和(R)-N^1-(2-甲氧基乙基)-N^1,5-二甲基己烷-1,4-二胺,二盐酸盐(中间体231)(3.47kg)稀释的1-苄基-3-(氯甲基)吡咯烷-3-甲醛(中间体233)在甲苯(3.0kg,10重量%)中的溶液中添加三乙胺(2.55kg,25.2mol)。将所得混合物在20℃至30℃处陈化2小时。然后在20℃至30℃处填装三乙酰氧基硼氢化钠(9.0kg)并将混合物陈化12小时。将反应混合物冷却至5℃至15℃,添加25重量%NaOH水溶液(25L,约16.75当量),保持温度低于35℃。将所得混合物在20℃至30℃处陈化25分钟,并分离各层。将有机层用15重量%的NaCl水溶液(10L)洗涤并将各层再次分离并将水(18L)填装到有机相中。将水相的pH用4MHCl水溶液调节至6-7,同时保持内部温度低于35℃。然后弃去有机相,并且分离水相并用K_2HPO_4碱化至pH 8-9。

[1823] 将所得混合物升温至50℃至55℃并陈化3小时。然后将反应混合物冷却至环境温度并与另外两个批次(2.4kg+3.0kg)合并。将合并的料流用甲基叔丁基醚洗涤三次(3×40L)。向所得水层中添加另外的甲基叔丁基醚(83L),并将水相使用8重量%NaOH水溶液碱化至pH 9-10,同时将温度保持在15℃至35℃之间。分离水层并将有机层用水(3×30L)洗涤三次。然后将有机层减压浓缩至大约3个体积,然后用甲醇冲洗三次(3×30L)并浓缩至干,以提供浅黄色油状的所需中间体(12.4kg,90%分离收率),其无需进一步纯化即可直接使用。

[1824] 中间体234a(中间体234的柠檬酸盐)的制备

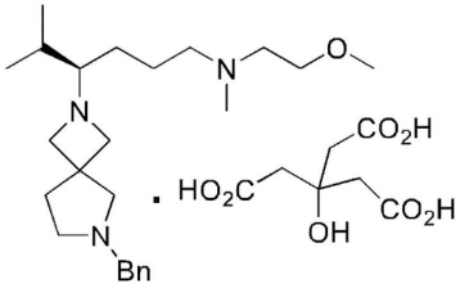
[1825]



[1826] 将EtOH(80ml)和中间体234(20g)添加到圆底烧瓶中。接着,在室温下将0.5M柠檬酸的EtOH溶液(100ml;1当量)添加到圆底烧瓶的混合物中。随后,将混合物蒸发至干(Rotavap,40℃)。向残余物中添加乙腈(200ml),并将混合物蒸发至干(Rotavap,40℃)。向

残余物中添加乙腈(100ml),并在室温下在磁加热板上搅拌过夜。最后,过滤出中间体234a,并在室温下干燥。

[1827] 中间体234的柠檬酸盐的结晶形式(中间体234b)的制备

[1828] 

结晶比率
中间体/柠檬酸 3/2

[1829] 在室温下将中间体234a(3.72g)添加到乙腈(20ml)中并搅拌混合物。将混合物加热至60℃,直到反应混合物变得均匀(约10分钟)。接着,将混合物以0.5℃/min的速率冷却至50℃。接着,添加晶种(19mg中间体234a;0.5w/w%),并在3小时30分钟期间将混合物在搅拌的同时陈化。接着,以2,3的指数将混合物经8小时非线性冷却至20℃。将所得混合物搅拌过夜,并过滤出产物并干燥(在通风橱中在室温下过夜)。在分离后,获得中间体234b(2.75g;收率73.9%),作为中间体234的柠檬酸盐的结晶形式。所获得的中间体/柠檬酸的比率为3/2(NMR)。

[1830] 根据下面的公式进行上文所提及的非线性冷却:

[1831] 在限定的冷却持续时间期间每30秒开始一次新的线性斜坡。根据以下公式计算斜坡:

[1832] $$T_{设定} = T_{起始值} - \left[\left(T_{起始值} - T_{最终值}\right) * \left(\frac{t_{动作} + 30s}{持续时间}\right)^{n}\right]$$

[1833] $T_{设定}$:每个新斜坡的设定值

[1834] $T_{起始值}$:在冷却轨迹开始时测量的混合物温度

[1835] $T_{最终值}$:冷却轨迹的限定的最终值

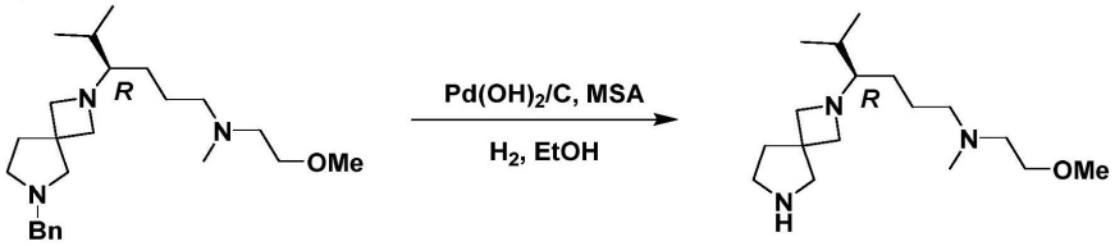
[1836] $t_{动作}$:从开始冷却起的实际时间

[1837] 持续时间:限定的冷却持续时间

[1838] n:指数

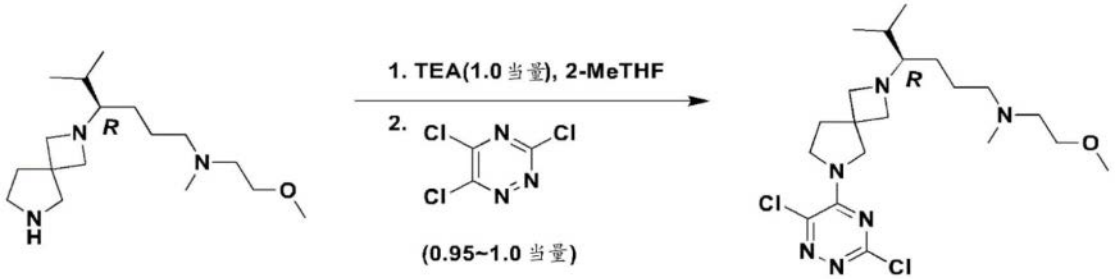
[1839] ^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δppm 0.91(3H,d,J=6.88Hz)0.98(3H,d,J=6.88Hz)1.46-1.57(2H,m)1.67-1.87(2H,m)1.94-2.03(1H,m)2.20-2.29(2H,m)2.62-2.69(2H,m)2.72-2.77(4H,m)2.77-2.82(2H,m)2.90(2H,t,J=7.32Hz)2.95-3.02(2H,m)3.07-3.16(2H,m)3.16-3.22(2H,m)3.37(3H,s)3.68-3.72(2H,m)3.83-3.89(2H,m)3.90-3.92(2H,m)3.94-4.06(2H,m)7.32-7.43(5H,m)。

[1840] 中间体224-(R)-N-(2-甲氧基乙基)-N,5-二甲基-4-(2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基)己-1-胺的制备

[1841] 

[1842] 向冷却至-5℃至5℃的在EtOH(1.47kg)中的碳载氢氧化钯(1.2kg)中添加甲磺酸(MSA)(11kg)、(R)-4-(6-苄基-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基-N-(2-甲氧基乙基)-N,5-二甲基己-1-胺(中间体234)(10kg)和EtOH(250L)。将混合物升温至35℃-45℃,并在氢气气氛(0.27MPa至0.40MPa)下搅拌16小时-20小时。将混合物经硅藻土(20kg)过滤,并用EtOH(24L)洗涤垫。将滤液减压(<40℃)浓缩至2-3个体积,然后用2-MeTHF(73kg和47kg)冲洗两次,得到2-3个体积的溶液。用2-MeTHF(65kg)稀释之后,添加10%硫酸钠水溶液(30kg)并将混合物冷却到0℃至10℃,随后添加16%NaOH水溶液(50kg)将pH调节至13-14。将温度调节至15℃至25℃并搅拌30分钟至60分钟。分离水层并用2-MeTHF(47kg×2)萃取两次。将合并的有机层减压浓缩(<40℃)至3-4个体积,并添加2-MeTHF(950g)。在减压浓缩(<40℃)至3-4个体积之后,将所得溶液用2-MeTHF(30kg)稀释,通过4A分子筛(25kg)干燥,并用2-MeTHF(30kg)洗涤。浓缩最终溶液,以提供油状的所需化合物(6.7kg),测定纯度为90.1%,校正收率为79%。

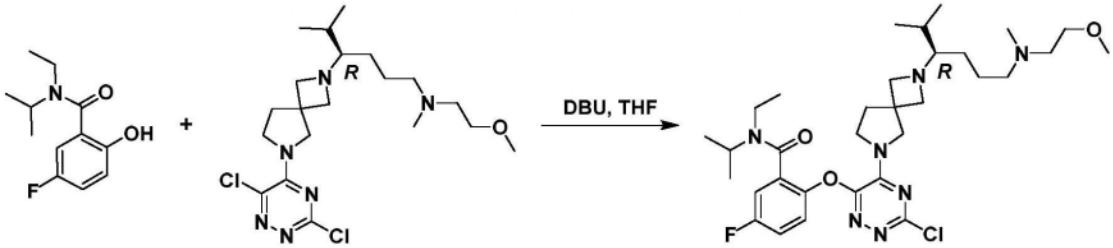
[1843] 中间体225-(R)-4-(6-(3,6-二氯-1,2,4-三嗪-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N,5-二甲基己-1-胺的制备

[1844] 

[1845] 向(R)-N-(2-甲氧基乙基)-N,5-二甲基-4-(2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基)己-1-胺(中间体224)(100g)中添加2-MeTHF(430g)和TEA(68g),并将混合物冷却至-50℃至-40℃。添加在2-MeTHF(172g)中的3,5,6-三氯-1,2,4-三嗪(62g)并将混合物搅拌1小时至3小时。将所得混合物升温至-20℃至-10℃并添加7%$NaHCO_3$水溶液,将混合物升温至20℃至30℃并搅拌30分钟至60分钟。除去水层,并将有机层用10%Na_2SO_4(500g)洗涤。将有机层通过4Å分子筛(220g)干燥,并用2-MeTHF(180g)洗涤。以90%测定收率提供标题中间体,作为在2-MeTHF中的14.8重量%溶液。

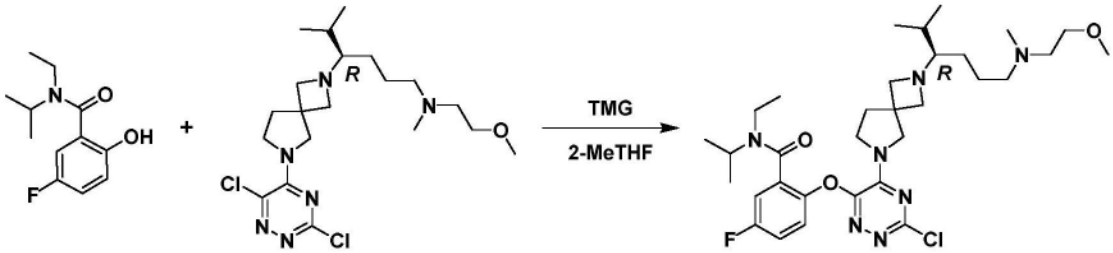
[1846] 化合物393-(R)-2-((3-氯-5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)-N-乙基-5-氟-N-异丙基-苯甲酰胺

[1847] 化合物393的合成方法A:

[1848] 

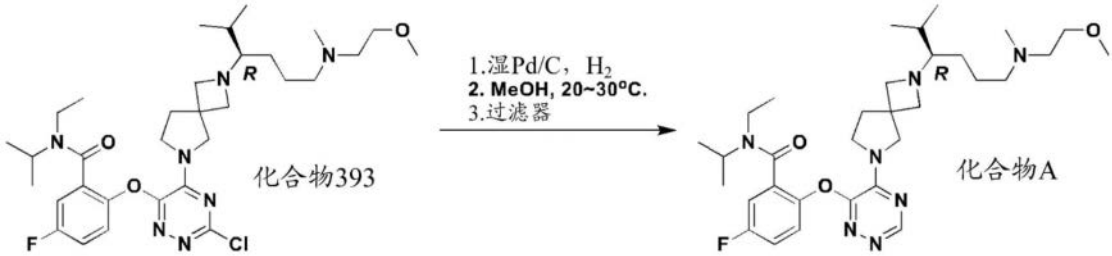
[1849] 将N-乙基-5-氟-2-羟基-N-异丙基苯甲酰胺(中间体28)(1.10g,4.88mmol)、(R)-4-(6-(3,6-二氯-1,2,4-三嗪-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N,5-二甲基己-1-胺(中间体225)(1.70g,3.82mmol)和DBU(750mg,4.93mmol)在无水THF(15mL)中的混合物在40℃处搅拌8小时。在冷却至室温之后,将混合物减压浓缩,将所得残余物用DCM(60mL)稀释并用H_2O(20mL×3)洗涤。将有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩得到粗产物,将该粗产物通过FCC(MeOH/DCM=0%至10%)纯化,以提供黄色油状物(1.40g),将其通过SFC在DAICEL CHIRALPAK AD(柱:250×50mm,10um;流动相:A:超临界CO_2,B:EtOH(0.1%氨),A:B=50:50,以70mL/min;柱温:38℃;喷嘴压力:100巴;喷嘴温度:60℃;蒸发器温度:20℃;电位器(Trimmer)温度:25℃;波长:220nm)上进一步分离,以提供标题化合物(1.0g)。

[1850] 化合物393的合成方法A:

[1851] 

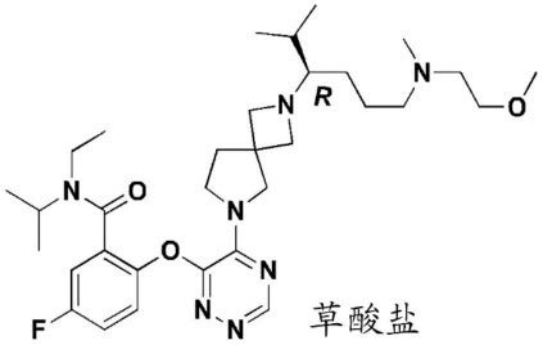
[1852] 在20℃至30℃处,向(R)-4-(6-(3,6-二氯-1,2,4-三嗪-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N,5-二甲基己-1-胺(中间体225)的2-MeTHF溶液(676g在2-MeTHF中的14.8重量%溶液,校正的100g中间体225)和N-乙基-5-氟-2-羟基-N-异丙基苯甲酰胺(中间体28)(50.6g)的2-MeTHF(40g)溶液中添加四甲基胍(31g),并将混合物搅拌40小时至48小时。添加7%$NaHCO_3$水溶液(500g)并将混合物搅拌30分钟至60分钟。除去水层,并将有机层用4%NaOH水溶液(2×500g)洗涤两次,并用10%Na_2SO_4水溶液(500g)洗涤一次。将有机层减压浓缩(<40℃)至2.2-3.0个体积,并用MeOH(1×790g和2×395g)冲洗三次,直到2-MeTHF和水含量两者均为≤1.0%,以提供测定收率为86%的所需化合物(作为在甲醇中的60.1重量%溶液)。

[1853] 化合物A-(R)-N-乙基-5-氟-N-异丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)苯甲酰胺

[1854] 

[1855] 将(R-2-((3-氯-5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)-N-乙基-5-氟-N-异丙基苯甲酰胺(化合物393)(163.93g在MeOH中的60.1重量%溶液,校正的100g化合物393)、碳载钯(10g)和MeOH(316g)的甲醇溶液在20℃至30℃处在氢气气氛(0.20Mpa至0.30Mpa)下搅拌18小时。将混合物经硅藻土(75g)过滤,并将滤饼用MeOH(158g)洗涤。将滤液减压浓缩(≤40℃)至约3个体积,然后用乙酸异丙酯(IPAc,870g)冲洗,浓缩至3个体积。然后将混合物用IPAc(696g)稀释并添加20%Na_2CO_3水溶液(500g)。将混合物搅拌30分钟至60分钟。除去水层。用水(500g)洗涤有机层,然后在<45℃处减压浓缩至约3个体积。以大约90%测定收率提供标题中间体,作为在IPAc中的48.1重量%溶液。

[1856] 实施例4-(R)-N-乙基-5-氟-N-异丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)苯甲酰胺草酸盐(化合物A3)的合成

[1857] 

[1858] 化合物A3

[1859] 向(R)-N-乙基-5-氟-N-异丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)苯甲酰胺(化合物A)(270mg,0.450mmol)在20mL ACN(20mL)中的溶液中添加草酸(81.0mg,0.900mmol)。添加后,将反应混合物在室温下搅拌1小时。然后将反应混合物浓缩,将残余物再溶解于ACN和去离子水中,并冻干以提供白色固体状的标题化合物(350mg)。

[1860] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4):δ=8.48(s,1H),7.52-7.11(m,3H),4.54-3.64(m,12H),3.40-3.34(m,5H),3.23-3.13(m,2H),2.90(s,3H),2.54-2.27(m,2H),2.19-2.03(m,1H),1.97-1.77(m,2H),1.75-1.50(m,2H),1.35-0.65(m,17H)。

[1861] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ=8.51(s,1H),7.51-7.29(m,3H),4.29-3.34(m,12H),3.23-2.84(m,7H),2.70(s,3H),2.35-2.09(m,2H),2.05-1.85(m,1H),1.81-1.58(m,2H),1.56-1.33(m,2H),1.18-0.60(m,17H)。

[1862] LCMS(ESI)(方法2):R_t=1.969min,m/z实测值为600.4$[M+H]^+$。

[1863] 实施例5-化合物A1的合成

[1864]

[1865] 在20℃至25℃处,向化合物A在IPAc(360g)中的溶液(207.90g在IPAc中的48重量%溶液,100g活性化合物A)中添加EtOH(63g)。然后在约15分钟内用在EtOH(49.5g)中的浓HCl(32.9g)处理该溶液。用结晶化合物A1晶种(2g,2%晶种载量)接种混合物,然后陈化18小时。在20℃至25℃之间的温度处在4小时内缓慢添加IPAc(870g),并将浆液再搅拌18小时。在冷却至约5℃之后,过滤产物,用IPAc(522g)洗涤,并在20℃-30℃处真空干燥,以提供白色固体状的弱结晶化合物A1(91.0%收率,115.4g)。(注:在反应中使用的少量晶种材料通过类似的反应方案以小规模获得。)

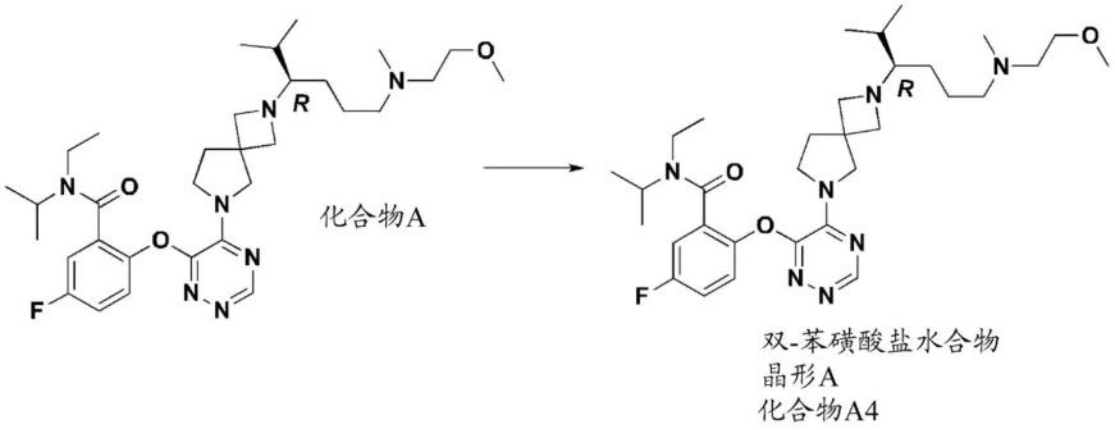
[1866] 重结晶:将弱结晶化合物A1(100g)、EtOH(166g)、纯净水(21.5g)和IPAc(178g)的溶液在20℃至30℃处搅拌0.5小时-2小时以得到澄清溶液。在1小时-2小时内滴加额外的IPAc(522g),然后用结晶化合物A1晶种(2g,2%晶种载量)接种混合物。然后将混合物陈化18小时-20小时,在20℃至30℃之间的温度处在12小时内缓慢添加IPAc(348g),并将浆液再搅拌55小时-60小时。过滤产物,用IPAc(158g)洗涤并在20℃-30℃处真空干燥,以提供白色固体状化合物A1(85%收率,85.0g,净值)。

[1867] ^{1}HNMR(DMSO-d_6,400MHz):δ=11.60(1H,br),10.8(1H,br),8.52(1H,s),7.36(3H,m),3.97-4.20(7H,m),3.64-3.71(4H,m),3.47(7H,m),3.25(2H,m),3.05(3H,m),2.73(3H,s),2.10-2.45(1H,m),1.99(1H,m),1.78(2H,m),1.55(2H,m),0.83-1.12(12H,m),0.70(2H,m)。

[1868] LCMS(方法7):R_t=0.669min,m/z实测值为600.5$[M+H]^+$。

[1869] 实施例6-(R)-N-乙基-5-氟-N-异丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)苯甲酰胺双苯磺酸盐水合物的晶型A(化合物A4)的合成(未确定当量水)

[1870]



[1871] 化合物A4

[1872] 将43.06g苯磺酸(相对于游离碱化合物A的2当量)添加到840ml丙酮/水95/5 v/v混合物中并溶解。添加192.8g化合物A的IPAc溶液(含有80gAPI)。将该物质溶解,得到澄清溶液。再添加80ml IPAc,并将温度调节至25℃。添加2%晶种,并将混合物在25℃处搅拌1小时。然后在8小时的时间段内添加28.8V(2312ml)的IPAc。此后,将悬浮液在25℃处搅拌18小时。将悬浮液过滤并用320ml丙酮/水/IPAc 23.75/1.75/75 v/v/v的混合物洗涤。获得122.91g晶型A双苯磺酸盐水合物(未确定当量水)。

[1873] 本领域技术人员将理解,在上述反应中使用的少量初始晶种材料可以经由类似的反应方案在不添加晶种的情况下以小规模获得并且等待自发成核。

[1874] 还在盐筛选实验期间获得苯磺酸盐的初始晶种。在这些实验中,将100mg游离碱称量到2mL小瓶中,然后添加200μL乙酸乙酯或丙酮以溶解游离碱。将1当量反离子(苯磺酸)添加到样品中,并将样品在25℃处搅拌3天。将所获得的悬浮液离心并产生初始晶种。

[1875] 将适当量的(R)-N-乙基-5-氟-N-异丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)苯甲酰胺双苯磺酸盐水合物的晶型A溶解在氘代DMSO中并记录1D ^{1}H NMR谱。

[1876] 使用装备有Bruker 5mm PA BBO 600S3 BB-H-D-05 Z-GRD高分辨率探针并运行TOPSPIN 4.0软件的Bruker AVANCE NEO-600MHz NMR光谱仪在300K下对氘化DMSO中的样品收集1维质子实验。

[1877] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δppm 0.69(br s,2H)0.82-0.98(m,9H)1.07(brs,4H)1.31-1.46(m,1H)1.51(brd,J=2.91Hz,1H)1.69(brd,J=3.45Hz,2H)1.98(br s,1H)2.06-2.45(m,2H)2.77(br s,3H)2.87-3.19(m,3H)3.24(br s,1H)3.31(s,6H)3.64(br s,4H)3.71-4.59(m,7H)7.24-7.54(m,9H)7.61(br d,J=7.27Hz,4H)8.45-8.60(m,1H)9.24(br s,1H)9.44-9.82(m,1H)。

[1878] 实施7-(R)-N-乙基-5-氟-N-异丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)苯甲酰胺双苯磺酸盐水合物的晶型A(化合物A4)的替代合成(未确定当量水)

[1879] 将异丙醇/水95/5的混合物(24ml)填装到烧瓶中并加热至40℃。添加苯磺酸(4.31g;98%)。随后,添加19.3g的化合物A在IPAc中的溶液(含有8g化合物A)。添加另外16ml的IPAc。添加2%晶种,并将混合物在40℃处搅拌1小时。然后在8小时的时间段内滴加IPAc(115.2ml)。接着,将混合物冷却至0℃持续15小时。过滤悬浮液,并将湿滤饼用(IPA/H_2O 95/5)/IPAc 1/6(32ml)洗涤。将湿滤饼在25℃处干燥16小时以获得11.44g晶型A双苯磺酸盐水合物(未确定当量水)。

[1880] 晶型A

[1881] (R)-N-乙基-5-氟-N-异丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)苯甲酰胺双苯磺酸盐水合物的晶型A可通过X射线粉末衍射图来表征。

[1882] 在PANalytical Empyrean衍射仪上进行X射线粉末衍射(XRPD)分析。该仪器装备有Cu-KαX射线管,其使用分别用于入射光束和衍射光束的iCore和dCore调谐光学器件。使用反向装载技术将化合物装载到16mm样品架的空腔中。

[1883] 使用以下方法在XRPD上运行样品:

[1884] 管:Cu:K-Alpha(λ=1.541874Å)

[1885] 发生器:电压:45kV;电流:40mA

[1886] 几何:Bragg-Brentano

[1887] 扫描模式:连续扫描

[1888] 扫描范围:3度至35度

[1889] 步长:0.0131度

[1890] 计数时间:30s

[1891] 旋转器旋转时间:1秒

[1892] 入射光束路径(iCore)

[1893] 程序发散狭缝:自动

[1894] 照射长度:10mm

[1895] 索拉狭缝:0.03rad

[1896] 掩模1:14mm

[1897] 掩模2:6mm

[1898] 宽度:7.7mm

[1899] 衍射光束路径(dCore)

[1900] 防散射狭缝:自动

[1901] 照射长度:10mm

[1902] 索拉狭缝:0.04rad

[1903] 检测器:PIXcel3D-Medipix3 1x1

[1904] 本领域技术人员将认识到,衍射图和峰位置通常基本上独立于所使用的衍射仪以及是否使用特定的校准方法。通常,峰位置可相差约±0.2°2θ或更小。每个特定衍射峰的强度(和相对强度)也可作为各种因素的函数而变化,包括但不限于粒度、取向、样品纯度等。

[1905] X射线粉末衍射图包含位于5.4、7.2、11.1、11.9和21.7°2θ±0.2°2θ处的峰。X射线粉末衍射图还可包含选自以下的至少一个峰:13.7、14.5、14.7、15.0、16.5、17.8、19.0、19.4、20.1°2θ±0.2°2θ。

[1906] 晶型A的特征还可在于X射线粉末衍射图具有选自表2所鉴定的那些峰的四个、五个、六个、七个、八个、九个或更多个峰。

[1907] 晶型A的特征还可在于X-射线粉末衍射图包含表2所指示的那些峰,其中所述峰的相对强度大于约2%,优选地大于约5%,更优选地大于约10%,更优选地大于约15%。然而,技术人员将认识到,峰的相对强度可以在不同样品之间和在相同样品上的不同测量值之间变化。

[1908] 晶型A的特征还可在于X射线粉末衍射图基本上如图1所描绘。

[1909] 表2提供了(R)-N-乙基-5-氟-N-异丙基-2-((5-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-甲基己-3-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-1,2,4-三嗪-6-基)氧基)苯甲酰胺双苯磺酸盐水合物BSA盐的XPRD的峰列表和相对强度(图1)。

[1910] 表2-晶型A的XRPD的峰列表和相对强度

[1911]

位置[°2θ]	Rel.强度[%]
5.3965	16.30
7.1906	23.69
9.2513	8.14
9.4433	7.39
11.0719	11.34
11.9144	73.29
12.3921	29.17
12.5717	22.93
12.8791	8.93
13.6790	26.58
13.8694	15.67
14.4793	38.19
14.7398	55.26
14.9599	56.99
15.8715	20.66
16.4606	22.37
17.0459	20.43
17.4421	34.59
17.8203	46.78
18.2871	30.73
18.9573	43.91
19.4485	41.00
20.1190	35.53
20.7356	18.05
21.0535	30.09
21.6801	100.00
22.0236	18.06
22.7925	29.92

[1912]

23.5044	41.92
23.9959	43.96
24.5555	31.47
25.1401	25.01
25.7588	59.24
26.0910	53.05
26.6137	39.47
27.5409	24.89
28.5493	22.44
29.1699	13.97
30.1441	21.01
31.2560	14.66
31.8783	16.47
32.7054	17.11
33.2797	24.40
33.9762	15.63

[1913] 本文所述的化合物A4公开于PCT/CN2021/100466(2021年6月17日提交)中,出于所

有目的将该专利全文以引用的方式并入本文。

[1914] 分析方法

[1915] 上述化合物或下表中的分析信息是通过使用下文所述的分析方法产生的。

[1916] NMR方法

[1917] 使用Bruker Avance III 400光谱仪在环境温度(298.6K)下进行一些NMR实验,该光谱仪使用内部氘锁并且装备有具有z梯度的BBO 400MHz S15mm探头并且对于质子在400MHz下和对于碳在100MHz下操作。化学位移(δ)以百万分率(ppm)报告。J值以Hz表示。

[1918] 使用Varian 400-MR光谱仪在环境温度(298.6K)下进行一些NMR实验,该光谱仪使用内部氘锁并且装备有具有z梯度的Varian 400 4NUC PFG探头并且对于质子在400MHz下和对于碳在100MHz下操作。化学位移(δ)以百万分率(ppm)报告。J值以Hz表示。

[1919] 使用Varian 400-VNMRS光谱仪在环境温度(298.6K)下进行一些NMR实验,该光谱仪使用内部氘锁并且装备有具有z梯度的Varian 400 ASW PFG探头并且对于质子在400MHz下和对于碳在100MHz下操作。化学位移(δ)以百万分率(ppm)报告。J值以Hz表示。

[1920] 使用Bruker AVANCE III HD 300光谱仪在环境温度(298.6K)下进行一些NMR实验,该光谱仪使用内部氘锁并且装备有具有z梯度的PA BBO 300S1 BBF-H-D-05 Z 5mm探头并且对于质子在300MHz下和对于碳在75MHz下操作。化学位移(d)以百万分率(ppm)报告。J值以Hz表示。

[1921] LCMS(液相色谱/质谱)

[1922] 一般程序

[1923] 高效液相色谱(HPLC)测量使用LC泵、二极管阵列(DAD)或UV检测器和如相应方法中所规定的柱来进行。HPLC细节提供于下表3中。如果需要,包括另外的检测器(参见下面表3和表4)。

[1924] 将来自柱的流送入配置有大气压离子源的质谱仪(MS)。设置调整参数(例如,扫描范围、驻留时间……)以便获得允许识别化合物的标称单同位素分子量(MW)的离子在技术人员的知识范围内。用适当的软件进行数据采集。

[1925] 通过实验保留时间(R_t)和离子来描述化合物。如果在数据表中没有不同地规定,则所报告的分子离子对应于$[M+H]^+$(质子化分子)和/或$[M-H]^-$(去质子化分子)。在化合物不可直接电离的情况下,指定加合物的类型(即$[M+NH_4]^+$、$[M+HCOO]^-$等)。对于具有多同位素模式(Br、Cl)的分子,所报告的值是针对最低同位素质量获得的值。所有结果都是在具有通常与所用方法相关的实验不确定性的情况下获得的。

[1926] 在下文中,“SQD”是指单四极检测器,“室温”是指室温,“BEH”是指桥接乙基硅氧烷/二氧化硅混合物,“HSS”是指高强度二氧化硅,“DAD”是指二极管阵列检测器。

[1927] 表3-LCMS方法代码

[1928]

方法代码	器械	柱	流动相	梯度	流量 ---- 柱 T	运行时间
1	Agilent 公司	Waters XBridge C18（2.0×50mm，5uM）	流动相 A：含 0.04% TFA 的 H_2O；流动相 B：含 0.02% TFA 的 ACN	将 100% A 保持 1 分钟，在 4 分钟内应用 100% A 至 40% A 的梯度，并在 2.5 分钟内 40% A 降至 15% A。然后在 2 分钟内恢复至 100% A 并保持 0.5 分钟。后时间为 0.5 分钟。	0.8 ---- 50	10

[1929]

方法代码	器械	柱	流动相	梯度	流量 ---- 柱 T	运行时间
2	Agilent 公司	Waters XBridge C18（2.0×50mm，5um）	流动相 A：含 0.04% TFA 的 H_2O；流动相 B：含 0.02% TFA 的 ACN	首先，将 90% A 保持 0.8 分钟。然后在 3.7 分钟内将梯度应用至 20% A 和 80% B 并保持 3 分钟。然后在 2 分钟内恢复至 90% A 并保持 0.5 分钟。后时间为 0.5 分钟。	0.8 ---- 50	10
7	具有 MS6120 的 Agilent LC 1260	XBridge C18，4.6×150mm，3.5μm	流动相 A 0.05% TFA 的 H_2O 溶液 流动相 B 0.05% TFA 的 ACN 溶液	时间（分钟） A% B% 初始 95 5 11.0 65 35 13.0 5 95 15.0 5 95 16.0 95 5 20.0 95 5	1.5 ---- 45	20

[1930] 流速以mL/分钟表示;柱温(T)以℃计;运行时间以分钟计

[1931] 分析SFC

[1932] SFC方法的一般程序

[1933] SFC测量使用分析超临界流体色谱(SFC)系统进行,该系统由用于递送二氧化碳(CO_2)和改性剂的二元泵、自动进样器、柱箱、配备有静置时高达400巴的高压流通池的二极管阵列检测器组成。分析型SFC细节提供于下表4中。如果配置有质谱仪(MS),则将来自柱的流送入MS。设置调整参数(例如,扫描范围、驻留时间……)以便获得允许识别化合物的标称单同位素分子量(MW)的离子在技术人员的知识范围内。用适当的软件进行数据采集。

[1934] 表4-分析型SFC细节

[1935]

方法代码	柱	流动相	梯度	流量	运行时间
				柱温 T	BPR
11	具有 PDA 的 Waters UPCC（Chiralpak IG-3 100×4.6mm I.D.，3um）	A：超临界 CO_2 B：EtOH（0.05% DEA）	在 4 分钟内 5%至 40%的 B 并且保持 40%持续 2.5 分钟，然后在 5%的 B 持续 1.5 分钟	2.8	8
				35	1500psi

[1936] 流速以mL/分钟表示;柱温(T)以℃计;运行时间以分钟计,背压(BPR)以巴或磅力/平方英寸(psi)计。“ACN”意指乙腈;“MeOH”意指甲醇;“EtOH”意指乙醇;“DEA”意指二乙胺。上面表4中使用的所有其他缩写如前面所定义。

[1937] 药理学部分

[1938] 1)多发性内分泌癌蛋白/MLL均相时间分辨荧光(HTRF)测定

[1939] 向未经处理的白色384孔微量滴定板中添加40nL 200X测试化合物的DMSO溶液和4μL在测定缓冲液(40mM Tris•HCl,pH 7.5、50mM NaCl、1mM DTT(二硫苏糖醇)和0.05% Pluronic F-127)中的2X铽螯合物标记的多发性内分泌癌蛋白(关于制备,参见下文)。将测试化合物和铽螯合物标记的多发性内分泌癌蛋白在环境温度处温育30分钟之后,添加4μL在测定缓冲液中的2XFITC-MBM1肽(FITC-β-丙氨酸-SARWRFPARPGT-NH_2)(“FITC”意指异硫氰酸荧光素),将微量滴定板在1000rpm下离心1分钟,并将测定混合物在环境温度处温育15分钟。在测定混合物中存在的多发性内分泌癌蛋白FITC-MBM1复合物的相对量在环境温度

处通过以下方式来确定:使用EnVision微板读数器测量铽/FITC供体/受体荧光团对的均匀时间分辨荧光(HTRF)(激发337nm/铽发射490nm/FITC发射520nm)。荧光共振能量转移的程度(HTRF值)表示为FITC和铽荧光团的荧光发射强度的比率(F^{em} 520nm/F^{em} 490nm)。结合测定中试剂的最终浓度为测定缓冲液中的200pM铽螯合物标记的多发性内分泌癌蛋白、75nM FITC-MBM1肽和0.5%DMSO。使用11点、四倍系列稀释方案进行测试化合物的剂量反应滴定,通常以10μM开始。

[1940] 通过首先根据等式1计算在每个化合物浓度下的抑制%来确定化合物效力:

[1941] 抑制%＝((HC-LC)-(HTRF^{化合物}-LC))/(HC-LC))*100 (等式1)

其中LC和HC是在存在或不存在饱和浓度的与FITC-MBM1竞争结合多发性内分泌癌蛋白的化合物的情况下测定的HTRF值,并且HTRF^{化合物}是在测试化合物的存在下测量的HTRF值。HC和LC HTRF值代表每个板至少10次重复的平均值。对于每种测试化合物,将抑制%值相对于测试化合物浓度的对数和由将这些数据拟合到等式2推导出的IC_{50}值作图:

[1942] 抑制%＝Bottom+(Top-Bottom)/(1+10^((logIC_{50}-log[cmpd])*h)) (等式2)

其中Bottom和Top分别是剂量反应曲线的下渐近线和上渐近线,IC_{50}是产生信号的50%抑制的化合物浓度,h是Hill系数。

[1943] 多发性内分泌癌蛋白的铽穴状化合物标记的制备:如下用铽穴状化合物标记多发性内分泌癌蛋白(氨基酸1-610-6xhis标签,在20mM Hepes(2-[4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基]乙烷磺酸)、80mM NaCl、5mM DTT(二硫苏糖醇)(pH 7.5)中的2.3mg/mL)。将200μg的多发性内分泌癌蛋白缓冲液交换到1x Hepes缓冲液中。将6.67μM多发性内分泌癌蛋白与8倍摩尔过量的NHS(N-羟基琥珀酰亚胺)-铽穴状化合物一起在室温下孵育40分钟。通过用洗脱缓冲液(0.1M Hepes(pH 7)+0.1%BSA(牛血清白蛋白))在NAP5柱上进行反应,将一半标记的蛋白质从游离标记中纯化出来。另一半用0.1M磷酸盐缓冲盐水(PBS)(pH7)洗脱。每份收集400μl洗脱液,等分并冷冻在-80℃。铽标记的多发性内分泌癌蛋白的最终浓度分别为在Hepes缓冲液中115μg/mL和在PBS缓冲液中85μg/mL。

[1944] 多发性内分泌癌蛋白的蛋白质序列(SEQ ID NO:1):

[1945] MGLKAAQKTLFPLRSIDDVVRLFAAELGREEPDLVLLSLVLGFVEHFLAVNRVIPTNVPELTFQPSPAP
DPPGGLTYFPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVSSRELVKKVSDVIWNSLSRSYFKDRAHIQSLFSF
ITGTKLDSSGVAFAVVGACQALGLRDVHLALSEDHAWVVFGPNGEQTAEVTWHGKGNEDRRGQTVNAGVAERSWLYL
KGSYMRCDRKMEVAFMVCAINPSIDLHTDSLELLQLQQKLLWLLYDLGHLERYPMALGNLADLEELEPTPGRPDPLT
LYHKGIASAKTYYRDEHIYPYMYLAGYHCRNRNVREALQAWADTATVIQDYNYCREDEEIYKEFFEVANDVIPNLLK
EAASLLEAGEERPGEQSQGTQSQGSALQDPECFAHLLRFYDGICKWEEGSPTPVLHVGWATFLVQSLGRFEGQVRQK
VRIVSREAEAAEAEEPWGEEAREGRRRGPRRESKPEEPPPPKKPALDKGLGTGQGAVSGPPRKPPGTVAGTARGPEG
GSTAQVPAPAASPPPEGPVLTFQSEKMKGMKELLVATKINSSAIKLQLTAQSQVQMKKQKVSTPSDYTLSFLKRQRK
GLHHHHHH

[1946] 2a)增殖测定

[1947] 在人白血病细胞系中评估多发性内分泌癌蛋白/MLL蛋白/蛋白质相互作用抑制剂测试化合物的抗增殖效果。细胞系MOLM-14具有MLL易位并分别表达MLL融合蛋白MLL-AF9以及来自第二等位基因的野生型蛋白质。还测试了携带NPM1c基因突变的OCI-AML3细胞。MLL重排的细胞系(例如,MOLM-14)和NPM1c突变的细胞系展现出干细胞样升高的HOXA/MEIS1基

因表达标签。将KO-52用作含有两个MLL(KMT2A)野生型等位基因的对照细胞系,以便排除显示一般细胞毒性效果的化合物。

[1948] 将MOLM-14细胞在补充有10％热灭活的胎牛血清(HyClone)、2mM L-谷氨酰胺(Sigma Aldrich)和50μg/ml庆大霉素(Gibco)的RPMI-1640(Sigma Aldrich)中培养。将KO-52和OCI-AML3细胞系在补充有20％热灭活的胎牛血清(HyClone)、2mM L-谷氨酰胺(Sigma Aldrich)和50μg/ml庆大霉素(Gibco)的α-MEM(Sigma Aldrich)中增殖。在培养期间将细胞保持在30万-250万个细胞/ml,并且传代数不超过20。

[1949] 为了评估抗增殖效果,将200个MOLM-14细胞、200个OCI-AML3细胞或300个KO-52细胞接种在96孔圆底超低附着板(Costar,目录号7007)中的200μl培养基/孔中。在整个实验中,基于生长曲线选择细胞接种数量以确保线性生长。添加不同浓度的测试化合物,并且将DMSO含量归一化至0.3％。将细胞在37℃和5％CO_2下温育8天。通过在第8天获取图像的活细胞成像(IncuCyteZOOM,Essenbio,4x物镜)实时测量球状体样生长。使用集成分析工具确定作为球状体尺寸量度的融合(％)。

[1950] 为了确定测试化合物随时间推移的效果,计算每个孔中的融合作为球状体尺寸的量度。最高剂量的参考化合物的融合用作LC(低对照)的基线,并且经DMSO处理的细胞的融合用作0％细胞毒性(高对照,HC)。

[1951] 将绝对IC_{50}值如下计算为融合的变化百分比:

[1952] LC＝低对照:用例如1μM的细胞毒素剂星形孢菌素处理的细胞,或例如用高浓度的另选参考化合物处理的细胞;

[1953] HC＝高对照:平均融合(％)(经DMSO处理的细胞);

[1954] 效果％＝100-(100*(样品-LC)/(HC-LC));并且

[1955] GraphPad Prism(第7.00版)用于计算IC_{50}。将剂量反应方程用于％效应相对于Log10化合物浓度的绘图,其具有可变斜率并且将最大值固定为100％并将最小值固定为0％。

[1956] 2b)MEIS1 mRNA表达测定

[1957] 通过Quantigene Singleplex测定(Thermo Fisher Scientific)检查化合物处理后的MEIS1 mRNA表达。该技术允许使用与感兴趣的确定靶序列杂交的探针直接定量mRNA靶标,并且使用多模式(Multimode)平板读数器Envision(PerkinElmer)检测信号。将MOLM-14细胞系用于该实验。在递增浓度的化合物的存在下,将细胞以3,750个细胞/孔接种在96孔板中。在与化合物一起温育48小时之后,将细胞在裂解缓冲液中裂解并在55℃处温育45分钟。将细胞裂解物与作为归一化对照的人MEIS1特异性捕获探针或人RPL28(核糖体蛋白L28)特异性探针以及阻断探针混合。然后将细胞裂解物转移到定制测定杂交板(Thermo Fisher Scientific)中,并在55℃处温育18小时至22小时。随后,洗涤平板以去除未结合的物质,随后依次添加预扩增物、扩增物和标记探针。用多模式平板读数器Envision测量信号(＝基因计数)。使用合适的软件通过剂量反应模型计算IC_{50}。对于所有非管家基因反应,对背景和相对表达进行校正的计数相等。对于每个样品,每个测试基因信号(减去背景)除以归一化基因信号(RPL28:减去背景)。通过将经处理的样品的归一化值除以经DMSO处理的样品的归一化值来计算倍数变化。将每个靶基因的倍数变化用于计算IC_{50}。

[1958] 结果汇总于下表5中。

[1959] 表5-生物学数据-HTRF、增殖和MEIS1 mRNA表达测定

[1960]

化合物编号	HTRF-30分钟温育 IC_{50}（nM）	MEIS1 IC_{50}（μM）	球状体测定_OneTime MOLM-14 IC_{50} (μM)	OCI-AML3 IC_{50} (μM)	球状体测定_OneTime KO-52 IC_{50} (μM)
11	0.11	0.018	0.021	0.21	8.38
A	0.09	0.02	0.021	0.091	6.85
A3	0.098	0.017	0.017	0.12	7.75
A1	0.18	0.017	0.011	0.08	

[1961] 3)小鼠PK(体内$T_{1/2}$和口服生物利用度)

[1962] 在单次静脉内(IV,以2.5ml/kg施用0.5mg/kg或1.0mg/kg)或口服(PO,以10ml溶液/kg施用5mg/kg)给药在20％(重量:体积)HP-β-CD溶液中或在无热原水中配制的测试制品后在禁食雄性CD-1小鼠(6-8周龄)中评估体内药代动力学(PK)。

[1963] 使用EDTA作为抗凝剂,通过连续毛细管微量取样(大约0.03mL)在期望的时间点从背侧跖骨静脉收集血浆和/或全血样品。使用合格的LC-MS/MS方法分析化合物在血浆和血液样品中的浓度。使用WinNonlin(PhoenixTM,6.1版)或类似软件进行主要药代动力学参数的计算机模拟分析。

[1964] 4)在人/小鼠肝微粒体中的代谢稳定性

[1965] 实验程序

[1966] 本研究的目的是测量测试化合物在人和小鼠肝微粒体中的体外代谢稳定性并提供关于代谢更新的定量信息(即,测试化合物的表观固有清除率的确定)。

[1967] 以在DMSO中10mM的储备浓度制备测试品。为了确定代谢更新,通过将2μL用于测试化合物或阳性对照化合物的10mM DMSO储备溶液添加到198μL乙腈(100μM最终浓度)中来制备最终工作溶液。

[1968] 如下进行温育:首先,将肝微粒体在冰上解冻,并且制备在pH 7.4的100mM PBS(磷酸盐缓冲盐水)中的含有肝微粒体的主溶液。接着,将肝微粒体溶液添加到温育板中,并添加10mM NADPH(烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸盐)(MW:833.4g/mol;RocheDiagnostics GmbH,德国。溶解于磷酸盐缓冲液(100mmol/L,pH 7.4))中。将混合物混合10秒,并在37℃下在温育板中预热10分钟。通过将5μL用于测试化合物或阳性对照化合物的100μM工作溶液添加到温育板中(最终测试品浓度＝1μM)来起始代谢反应。反应最终混合物在pH 7.4的100mM PBS中应含有1mM NADPH、0.5mg/mL微粒体蛋白和1μM测试化合物或阳性对照化合物。在温育混合物中有机溶剂的百分比为1％,其中DMSO≤0.02％。

[1969] 通过在选定的时间点将50μL温育混合物转移到含有200μL冷甲醇的猝灭板中来猝灭反应。在所有时间点取样之后,将猝灭板以4000rpm离心40分钟以沉淀蛋白质。将总共90μL的上清液转移到分析板中,并将超纯H_2O添加到每个孔中用于LC/MS/MS分析。所有温育和分析重复进行。

[1970] 数据分析

[1971] 所有计算均使用Microsoft Excel进行。通过母药剩余百分比的自然对数相对于温育时间曲线的线性回归确定斜率值k。结果汇总于下表6中。

[1972] 从斜率值确定体外半衰期(体外$t_{1/2}$):

[1973] 体外$t_{1/2}$＝-(0.693/k)

[1974] 使用以下等式将体外$t_{1/2}$(以分钟计)转化为体外固有清除率(体外CL_{int},以μL/min/mg蛋白质计):

[1975] $$体外\ Cl_{int} = \left(\frac{0.693}{t_{\frac{1}{2}}}\right) * \left(\frac{温育体积\ (\mu L)}{蛋白质的量\ (mg)}\right)$$

[1976] 表6-小鼠PK和代谢稳定性

[1977]

实施例编号	调配剂	体内 $T_{1/2}$ (IV) (h)	生物利用度 (PO) (%)	人LM 来访者 (μl/min/mg)	小鼠LM 来访者 (μl/min/mg)
A	HP-β-CD	6.7	17	19	<7.5
A3	不含热原的水	9.0	34	19	<7.5
11	HP-β-CD	NA	NA	14	<7.5

[1978] "NA"意指未分析

[1979] 5)在MOLM-14或OCI-AML3细胞的皮下(sc或SC)异种移植物中的药效学(PD)活性方案

[1980] 测试剂和对照

[1981] 将化合物A3配制在20%羟丙基-β-环糊精(HP-β-CD)中并制备成对于20g动物每剂量达到0.2mL(10mL/kg)的总体积。每天通过个体体重调整剂量。对于每项研究,每周一次制备化合物A3的工作储备液,并储存在室温下。每日口服(PO)施用化合物A3。

[1982] 测定

[1983] 在MOLM-14细胞或OCI-AML3细胞的皮下(SC)异种移植物中评价化合物的体内药效学(PD)活性。将具有MOLM-14或OCI-AML3肿瘤的裸NMRI小鼠(Crl:NMRI-Foxn1nu/-)用3个日剂量的媒介物或化合物进行治疗。在第2天给药后23小时、最后一次给药后0.5小时和最后一次给药后16小时收集血浆样品,并在最后一次给药后16小时收集肿瘤样品。为了检查化合物对多种多发性内分泌癌蛋白-KMT2A靶基因(例如,MEIS1、MEF2C、FLT3)表达的影响,使用QuantiGene Plex技术(Thermo Fisher Scientific)。将冷冻的肿瘤匀浆化并转移到在裂解缓冲液中的单个裂解基质管中,并在55℃处温育30分钟。将细胞裂解物与靶标特异性捕获探针、Luminex珠和封闭探针混合,转移到定制测定杂交板(Thermo Fisher Scientific)中并在54℃处温育18小时至22小时。随后,将板转移到磁性分离板上并洗涤以从珠上去除未结合的材料,随后进行预扩增物、扩增物和标记探针的顺序杂交以及后续的链霉亲和素-藻红蛋白结合。用Luminex FlexMap三维仪器测量来自珠的信号。对于所有非管家基因反应,对背景和相对表达进行校正的计数相等。对于每个样品,每个测试基因信号(减去背景)除以归一化基因信号(RPL19、RPL28、ATP6V1A:减去背景)。通过将经处理的样品的归一化值除以经DMSO处理的样品的归一化值来计算倍数变化。结果汇总于下面表7和表8中。

[1984] 表7-所选基因

[1985] 从MOLM-14 SC模型的表达水平(相对于媒介物的%)(平均值和标准偏差)

[1986]

化合物A3(mg/kg)	MEIS1	FLT3	MEF2C
0	101.30±15.06	104.80±10.07	103.50±11.02
3	83.49±25.48	78.67±20.74	85.50±22.77
10	62.84±4.06	74.91±8.97	68.04±14.43
30	23.16±2.75	52.61±4.51	27.83±2.17
50	14.40±3.39	36.14±3.50	18.75±2.38
100	10.97±3.21	35.82±1.10	14.18±1.56

[1987] 表8-所选基因

[1988] 从OCI-AML3 SC模型的表达水平(相对于媒介物的%)(平均值和标准偏差)。

[1989]

化合物A3(mg/kg)	MEIS1
0	100.30±8.53
3	87.90±39.75
10	48.81±15.30
30	32.66±3.71
50	23.83±1.34
100	16.76±1.92

[1990] 表7a和表8a显示了基于用新鲜肿瘤样品在优化条件下的重复实验的中值。

[1991] 表7a-所选基因从MOLM-14 SC模型的表达水平(相对于媒介物的%)(中值和标准偏差)。

[1992]

化合物A3(mg/kg)	MEIS1	FLT3	MEF2C
0	100.0±13.5	100.0±10.1	100.0±11.0
3	83.7±22.8	89.2±20.7	87.7±22.8
10	49.3±5.9	79.8±9.0	64.6±14.4
30	14.7±3.9	54.5±4.5	28.8±2.2
50	4.7±1.1	37.6±3.5	18.8±2.4
100	3.3±1.4	35.4±1.1	13.6±1.6

[1993] 表8a-所选基因从OCI-AML3 SC模型的表达水平(相对于媒介物的%)(中值和标准偏差)。

[1994]

化合物A3(mg/kg)	MEIS1
0	100.0±11.2
3	71.2±15.1
10	26.5±4.3
30	25.1±11.2
50	8.5±2.2
100	9.4±1.2

[1995] 6)在MOLM-14皮下模型中的功效研究

[1996] 测试剂和对照

[1997] 将化合物A3配制在20%羟丙基-β-环糊精(HP-β-CD)中并制备成对于20g动物每剂

量达到0.2mL(10mL/kg)的总体积。每天通过个体体重调整剂量。对于每项研究,每周一次制备化合物A3的工作储备液,并储存在25℃处。

[1998] 动物

[1999] 当雌性NMRI裸小鼠(MOLM-14 SC)为大约6周至8周龄并且重量大约25g时使用它们。在实验使用之前,所有动物可从任何与运输相关的胁迫中适应并恢复最少7天。随意提供高压灭菌的水和经照射的食物,并且将动物保持在12小时光照和黑暗循环中。使用前对笼子、寝具和水瓶进行高压灭菌,并且每周更换一次。进一步的细节在下表9中提供。

[2000] 表9-组织培养和细胞注射试剂

[2001]

DPBS(杜尔贝科磷酸盐缓冲盐水)
热灭活的胎牛血清
RPMI1640培养基
L-谷氨酰胺
庆大霉素
T175培养瓶
滚瓶

[2002] 肿瘤模型和细胞培养方法

[2003] 将人AML MOLM-14细胞在37℃、5%CO_2下在指定的完全培养基(RPMI 1640+10% HI-FBS+2mM L-谷氨酰胺+50ug/ml庆大霉素)中培养。在对数生长的同时收获细胞,并再悬浮于无血清培养基的冷(4℃)洛斯维-帕克纪念研究所(Roswell Park Memorial Institute,RPMI)1640中。

[2004] 使用1cc注射器和27号针头,每只小鼠在右胁腹接受在50%Matrigel中的5×10^6个MOLM-14细胞,总体积为0.2mL。

[2005] 研究设计

[2006] 每日口服(PO)施用化合物A3。

[2007] 第0天是肿瘤细胞植入和研究开始的日子。

[2008] 在肿瘤植入后第16天将携带SCMOLM-14肿瘤的小鼠随机化,并根据肿瘤体积将其分配到治疗组中(平均约130mm^3;n=10只/组)。在同一天开始用媒介物或化合物A3(以30mg/kg和100mg/kg)进行治疗,每天口服给药持续21天。在最后一次给药后1小时、2小时、4小时、8小时和23小时(n=4-5只/组/时间点)收集血浆用于PK(药代动力学)分析。

[2009] 动物监测

[2010] 在整个研究中,将每只动物的SC肿瘤体积每周测量2次至3次或更多次。

[2011] 计算

[2012] 使用下式计算肿瘤体积:

[2013] 肿瘤体积(mm^3)=($D\times d^2/2$)其中'D'表示较大直径,并且'd'表示较小直径的肿瘤,如通过卡尺测量所确定的。肿瘤体积数据以图形方式表示为平均肿瘤体积±SEM。

[2014] ΔTGI%被定义为治疗组和对照组的平均肿瘤负荷之间的差异,计算为ΔTGI%=([(TV_cTVc_0)(TV_tTV$_{t0}$)]/(TV_cTVc_0))×100,其中'TV_c'是给定对照组的平均肿瘤负荷,'TVc_0'是给定对照组的平均初始肿瘤负荷,'TV_t'是治疗组的平均肿瘤负荷,并且'TV_{t0}'是治疗组的平均初始肿瘤负荷。TGI%被定义为其间的差异。

[2015] 治疗组和对照组的平均肿瘤体积计算如下：

[2016] TGI％＝((TV$_c$TV$_t$)/TV$_c$)×100,其中‘TV$_c$’是对照组的平均肿瘤体积,并且‘TV$_t$’是治疗组的平均肿瘤体积。根据国家癌症研究所标准的定义,TGI≥60％被认为具有生物学意义。

[2017] 肿瘤消退(TR)％(其经定量以反映与独立于对照组的基线相比肿瘤体积的治疗相关减小)计算如下:TR％＝(1-平均值(TV$_t$i/TV$_{t0}$i))×100,其中‘TV$_t$i’是治疗组中单个动物的肿瘤负荷,并且‘TV$_{t0}$i’是该动物的初始肿瘤负荷。

[2018] 数据分析

[2019] 使用Prism软件(GraphPad第7或8版)对肿瘤体积作图。当每个组中剩余2/3或更多小鼠时,在研究的最后一天,与HPβCD媒介物治疗的对照相比,对于化合物A3治疗组评价大多数研究的统计显著性。当p≤0.05时,组之间的差异被认为是显著的。

[2020] 使用R软件3.4.2版中的线性混合效应(LME)分析(使用Janssen’s内部开发的Shiny应用4.0版)计算动物肿瘤体积的统计显著性,其中治疗和时间作为固定效应,并且动物作为随机效应。如果各条纵向反应轨线不是线性的,则进行对数变换。

[2021] 来源于该模型的信息用于与对照组或在所有治疗组之间进行成对治疗比较。结果示于图2中。

[2022] 7)使用Ca^{2+}荧光测定(CTCM人)确定的测试化合物在同步搏动的人多能干细胞衍生的心肌细胞(hSC-CM)中的心电生理效应

[2023] 协议

[2024] 在96孔板中测试化合物。

[2025] 在Cor.4U®-心肌细胞上或在iCell®心肌细胞2上在0.1μM、0.2μM、0.5μM、1μM、2.5μM和5μM(n＝4/剂量)下测试化合物。

[2026] 另选地,主要在iCell®心肌细胞2上在0.1μM、0.3μM、1μM、3μM、10μM和30μM(n＝4/剂量)下测试化合物。

[2027] 阳性和阴性对照

[2028]

多非利特	在 3nM 下
异丙肾上腺素	在 100nM 下
尼莫地平	在 100nM-300nM 下
西替利嗪	在 3μM 下。

[2029] 媒介物对照:二甲亚砜(DMSO)。化合物在DMSO中的溶液或其溶剂(最终浓度为0.1％DMSO;n＝8)。

[2030] 测试制品和对照的制备

[2031] 将测试化合物以1000倍预期浓度溶解于DMSO中。制备化合物“母板”,其含有1000倍最终浓度的测试化合物和阳性对照和阴性对照。在实验日,将这些储备溶液用补充有10mM HEPES(Gibco)的Tyrode(Sigma)稀释至2倍预期浓度(在圆底化合物板中)。测试溶液和媒介物对照中的最终DMSO浓度为0.1％。

[2032] 细胞

[2033] 从CDI(Ncardia,德国)获得hSC-CM(Cor.4U®心肌细胞)。根据细胞提供者的说明,将细胞预铺板并以适于形成单层的密度接种在纤连蛋白包被的96孔板中,并在阶段培养箱(37℃,5%CO_2)中维持培养。

[2034] 称为iCell®心肌细胞2的第二系hSC衍生的心肌细胞购自FUJIFILM Cellular Dynamics(美国)。在将细胞铺板于平板上以具有hiPSC衍生的心肌细胞的活的搏动的单层之后,用测试药物进行实验5天至7天。96孔板中的搏动单层通常取自2个小瓶的冷冻iCell®心肌细胞2(≈500万个细胞/小瓶),将其铺板在三个96孔板上(≈50K/孔)。

[2035] 实验开始之前

[2036] 在实验开始前至少一小时,用含有钙染料的台氏液(Tyrode solution)(参见下文)替换正常细胞培养基。

[2037] 将Cal 520染料(AAT Bioquest)溶解在11ml补充有10mM HEPES的台氏液中并且在添加到细胞中之前加热至37℃。

[2038] 将35μl细胞培养基从每个孔中取出,并用35μl预热的Cal 520染料溶液替换,并且将细胞板在37℃/5%CO_2下温育45分钟。将细胞在37℃处温育5分钟。

[2039] 实验

[2040] 使用Cal520™(AAT Bioquest)钙荧光染料信号传导来记录自发的电活性。该染料整合了整个孔中的总细胞内钙活性。将一瓶Cal520染料(50μg,MW:1103/mol)用50μlDMSO溶解作为0.9mM的储备溶液。向10ml台氏液中添加50μL染料储备溶液,使染料浓度为4.5μM。然后,将35μl该染料溶液添加到各个孔中,使染料最终浓度为1.58μM。最近建立了关于该CTCM人测定的当前染料方案(IvanKopljar等人,Journal of Pharmacological and toxicological methods 2018.91:80-86;Lu等人,Tox Sci 2019.170(2):345-356)。

[2041] 荧光信号(Ca^{2+}瞬时形态)使用功能性药物筛选系统(FDSS/μCell;Hamamatsu,日本)来测量,并且随后将记录使用合适的软件(例如Notocord)离线进行分析。

[2042] 将细胞板装载到FDSS/μCell中用于测试运行:测量Ca^{2+}瞬变4分钟以检查每个孔中心肌细胞的同步搏动。同时测量所有96个孔(取样间隔:0.06s,短暴露时间:10ms;激发波长480nm;发射波长540nm;FDSS/μCell升温至37℃)。当所有都显示同步搏动时,重复测量96孔板3次(以验证在基线处在所有96孔中的同步搏动,不满足预设定标准的孔从研究中排除并且不用化合物治疗):

[2043] T=0:对照期(-5分钟至-1分钟)+化合物添加,随后3分钟。

[2044] T=30:在添加化合物之后29分钟至34分钟测量

[2045] 在化合物添加步骤期间,将100μl相应双浓缩测试溶液同时移液至每个孔中。

[2046] 使用合适的软件(例如Notocord-Hem,4.3版)离线分析数据。

[2047] 测量Ca^{2+}瞬时形态的下列参数:

[2048] -搏动速率(BR)

[2049] -Ca^{2+}瞬变的振幅(Amp),

[2050] -CTD_{90}:在90%下的Ca^{2+}瞬变持续时间(达到初始基值的90%的时间)。

[2051] 在实验期期间还注意到各种‘心律失常样’活性的存在。这些包括:

[2052] • ‘早期后除极’(EAD样)事件(被定义为“在瞬变初始峰值后的瞬变波形的额外小

峰”),

[2053] • ‘室性心动过速样’(VT样)事件(被定义为非常快的搏动速率)或

[2054] • ‘心室纤颤样’(VF样)事件(被定义为“具有不规则和不可测量的瞬时电位的小振幅快速率Ca^{2+}波形”)

[2055] • 细胞的‘搏动停止’(没有观察到Ca^{2+}瞬变)。

[2056] 如果化合物诱导的钙瞬时信号变化不能被软件分析,则这些信号被鉴定为BQL(低于质量分析水平)。

[2057] 数据分析

[2058] 从FDSS-μCell测量的数据被复制用于离线分析,并且被分析并上载到SPEC-II(我们的操作管理系统)中用于进一步分析。收集施用化合物之前和之后的变量值并将其转移到Excel工作簿中。

[2059] 所有值(实际单位和从基线值的变化百分比)表示为中值(最小值和最大值)。使用Wilcoxon-Mann-Whitney检验将在化合物组中观察到的相对于对应基线值(以实际单位计)的变化与溶剂对照组中的那些进行比较。进行具有邦费罗尼校正(Bonferroni correction)的双尾检验用于多重性调整。由于与溶剂组相比各存在10个处理组,因此认为0.05/10(0.005)的α水平反映了与溶剂组的统计学显著差异。使用合适的软件(例如R软件3.5.2版)进行所有统计分析。

[2060] 平板中hiPSC-CM的质量控制:

[2061] 如果平板不满足以下标准,则将其淘汰:

[2062] -稳定的规则搏动

[2063] -振幅>500相对单位

[2064] -搏动速率介于每分钟25次与80次搏动之间

[2065] -介于300ms与800ms之间的CTD_{90}。

[2066] 在本研究中,平板中的hiPSC-CM满足上述标准。

[2067] 这些参数与心律失常或搏动停止的发生率相结合用于使用加权评分方法计算潜在危险水平(基于Kopljar等人,Stem Cell Reports 2018.11,1365-1377)。通过基于CTD_{90}变化的耐受间隔(TI)、搏动速率和振幅(ΔΔ%)以及搏动停止的发生率和早期后除极(EAD)添加加权点来计算每个浓度的这种危险分数。因此,对于每个浓度,将产生四个不同危险水平中的一个。这将在与化合物一起温育30分钟之后进行。危险水平是:

[2068] 没有危险:在媒介物效应水平内或小的非相关变化。

[2069] 低危险:相关效应,但潜在地具有低的心脏无力(cardiac liabilities)风险。

[2070] 高危险:相对高的心脏无力风险。

[2071] 非常高危险:由于心律失常样事件(EAD)引起的非常高风险。

[2072] ‘危险评分’结果提供了对游离药物当量(因为没有血浆蛋白添加到孔中)下的潜在急性心脏药物诱导的效应的鉴定。危险鉴定的评估使用称为CTCM_Scoring_version 1的‘评分参考书’进行(Kopljar等人,Stem Cell Reports 2018.11:1365-1377),并且根据表10的以下颜色方案指示水平。

[2073] 表10-危险鉴定图例的颜色方案

[2074]

绿色	不担忧

黄色	低担忧
红色	高度担忧
黑色	由于心律失常事件引起的非常高担忧

[2075] 根据在HiPSc-CM中测量的Ca^{2+}瞬时测定上的危险评分严重性对测试化合物进行评级,如上文以不同颜色和在相关表格中所列出的。

[2076] 结果

[2077] 使用*iCell*®心肌细胞2作为细胞系

[2078] 阳性和阴性对照:在该测定中,阳性和阴性对照均具有预期的药理学作用。结果汇总于下面表11和表12中。

[2079] 表11-化合物A3的危险评分

[2080]

化合物	在 0.1μM 下的颜色	在 0.2μM 下的颜色	在 0.5μM 下的颜色	在 1μM 下的颜色	在 2.5μM 下的颜色	在 5μM 下的颜色
A3	绿色	绿色	绿色	绿色	绿色	绿色

[2081] 表12-化合物A1和11的危险评分

[2082]

化合物	在 0.1μM 下的颜色	在 0.3μM 下的颜色	在 1μM 下的颜色	在 3μM 下的颜色	在 10μM 下的颜色	在 30μM 下的颜色
A1	绿色	绿色	绿色	绿色	绿色	黄色
11	绿色	绿色	绿色	绿色	绿色	绿色

[2083] 对于化合物A1:在小鼠异种移植模型中使用30mg/kg的有效剂量,CTCM人浓度与游离C_{max}将如下进行估计:

[2084] 边缘CTCM人10μM与游离Cmax>16(小鼠,人)

[2085] 边缘CTCM人30μM与游离Cmax>45(小鼠,人)。

[2086] 8)在hERG转染的细胞系中对膜钾电流I_{Kr}的效应

[2087] 方案1:

[2088] 缩写

[2089] CHO 中国仓鼠卵巢细胞系

[2090] DMSO 二甲亚砜

[2091] hERG 人ether-à-go-go相关基因

[2092] I_{Kr} 快速激活延迟整流器K^+电流

[2093] 方法

[2094] 使用稳定表达hERG钾通道的CHO细胞进行实验。细胞在37℃和5%CO_2下在培养瓶中在补充有10%热灭活的胎牛血清、潮霉素B(100μg/ml)和遗传霉素(100μg/ml)的汉氏F12培养基中生长。为了用于自动化膜片钳系统QPatch(Sophion),收获细胞以获得单细胞的细胞悬浮液。

[2095] 溶液:电解液含有(以mM计)145NaCl、4KCl、10葡萄糖、10HEPES((4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸)、2$CaCl_2$和1$MgCl_2$(用NaOH调至pH 7.4)。移液管溶液含有(以mM计)120KCl、10EGTA(乙二醇-双(2-氨基乙醚)-N,N,N',N'-四乙酸)、10HEPES、5.374$CaCl_2$和1.75$MgCl_2$(用KOH调至pH 7.2)。

[2096] 以电压钳模式进行膜片钳实验,并利用QPatch系统(Sophion)用自动化膜片钳测

定记录全细胞电流。通过使用QPatch测定软件将电流信号放大并数字化、储存并分析。

[2097] 保持电位为-80mV。hERG电流(K^+选择性向外电流)被确定为在2秒除极至+60mV之后在-40mV处的最大尾电流。脉冲循环速率为15s。至-40mV的短脉冲(90ms)用作基线步骤以计算尾电流振幅。在建立全细胞构型和稳定期之后,施用溶剂对照(0.3%DMSO)5分钟,随后施用3×10^{-7}M、3×10^{-6}M、10^{-5}M和3×10^{-5}M的四个递增浓度的测试物质。每个浓度的测试物质施用两次。每个浓度的效果在5分钟之后确定为3个连续电压脉冲的平均电流。为了确定阻断程度,将残余电流与媒介物预处理进行比较。

[2098] 浓度/反应关系通过对单个数据点的非线性最小二乘拟合来计算。通过拟合例程计算半数最大抑制浓度(IC50)。

[2099] 方案2:

[2100] 细胞

[2101] 在hERG转染的HEK293细胞上测试化合物、媒介物对照和阳性对照。使用稳定转染hERG的人胚肾细胞系(HEK293)(Zhou Z等人Biophysical Journal 1998.74,230-241;McDonald T.V.等人,Nature 1997.388,289-292)(威斯康星大学(University of Wisconsin),美国麦迪逊(Madison,USA))。使用T175烧瓶,将细胞培养在MEM(最低必需培养基,Gibco)中,该MEM补充有(将所示的量添加到500ml MEM中):5ml L-谷氨酰胺-青霉素-链霉素(Sigma)、50ml胎牛血清(Bio-Whittaker)、5ml非必需氨基酸100x(Gibco)、5ml丙酮酸钠100mM(Gibco)和4ml遗传霉素50mg/ml(Gibco)。将细胞在37℃下在5%CO_2气氛中(在空气中)温育。

[2102] 细胞收获用于测定

[2103] 使用accumax™(Sigma)作为解离试剂如下文所述收获细胞。然后将细胞重悬于33%DMEM/F12(杜尔贝科改良伊格尔培养基/营养素混合物F-12-Sigma)培养基/67%细胞外生理溶液的混合物中。

[2104] 将烧瓶用含有2mM EDTA(乙二胺四乙酸)(Sigma)的约5-10ml磷酸盐缓冲盐水(PBS)(Gibco™)小心洗涤两次。使用约3ml accumax™(细胞分离溶液)解离细胞,并在37℃处温育约5分钟至10分钟。添加冷的外部生理溶液(2-5ml),并将烧瓶在约4℃处温育5分钟-10分钟。然后,用5ml移液管将每个烧瓶中的细胞悬浮液轻轻地解离。将细胞悬浮液转移到低结合培养皿(约10mm直径)中。用另外约5ml冷的外部生理溶液洗涤每个烧瓶,并将该溶液也添加到培养皿中。然后将培养皿在约4℃处再温育5分钟至10分钟。在培养皿中再次温和解离细胞悬浮液之后,将细胞转移至储器中,该储器保持在16℃、200rpm的定轨摇床上。在进行实验之前,回收细胞约20分钟。

[2105] 化合物

[2106] 使用该化合物的10mM溶液,并铺板在384孔板中。使用自动化液体处理(Biomek FXP;最终DMSO浓度:0.03%至0.3%)用记录溶液稀释储备溶液的等分试样。使用范围为1μM至30μM的筛选浓度标准范围。

[2107] 在每次运行中包括阳性对照(E-4031)以评价测定的灵敏度。表13汇总了实验中所使用的外部和细胞内溶液。在表13中,细胞内和外部缓冲溶液的组成以[mM]显示,并且“NMDG”意指N-甲基-D-葡糖胺。

[2108] 表13-外部和细胞内溶液

[2109]

细胞内溶液		细胞外生理溶液/芯片填充溶液		密封增强剂溶液		记录溶液	
KCl	10	NaCl	140	NMDG	60	NMDG	60
KF	110	KCl	4	NaCl	80	NaCl	80
NaCl	10	葡萄糖	5	KCl	4	KCl	4
HEPES	10	HEPES	10	$CaCl_2$	10	$CaCl_2$	2
EGTA	10	$CaCl_2$	2	$MgCl_2$	1	$MgCl_2$	1
		$MgCl_2$	1	葡萄糖	5	葡萄糖	5
				HEPES	10	HEPES	10
pH 7.2（KOH）		pH 7.4（NaOH）		pH 7.4（HCL）		pH 7.4（HCL）	

[2110] 研究设计

[2111] 在转染细胞上的全细胞膜片钳技术允许研究离子通道而没有来自其他离子通道的干扰或具有有限的来自其他离子通道的干扰。用自动化平面膜片钳系统SyncroPatch 384PE研究化合物对hERG电流的影响(Obergrussberger等人,Journal of Laboratory Automation 2016.21(6),779-793)。以膜片钳技术的全细胞模式记录所有细胞。将该模块掺入液体处理移液机器人系统Biomek FXP中,以施用细胞和化合物、媒介物对照和阳性对照。

[2112] 将不同浓度的化合物以两个累积增加的化合物浓度施用(分别为1μM和10μM、以及3μM和30μM)。hERG电流被确定为在-30mV下的最大尾电流,并且报告在添加化合物或媒介物和阳性对照后的抑制百分比。

[2113] 在使用芯片填充溶液将细胞捕获到记录芯片的单个孔上之后,用密封增强剂溶液(增加的[Ca^{2+}])增加密封;然后在使用压力方案进入全细胞模式之前,用记录溶液洗涤细胞两次。

[2114] 在实现全细胞模式之后,给予测试脉冲约10分钟以定量对照条件中的hERG电流。在该对照期期间,将媒介物对照溶液(含有0.03%DMSO的记录溶液)三次添加到单个孔中。在继续脉冲方案的同时,添加累积增加浓度的媒介物对照、化合物或阳性对照。在药物施用5分钟之后测量媒介物、化合物和阳性对照的效应。每个细胞测试两个浓度的化合物。

[2115] 内部和记录溶液的使用将导致约10mV液界电位,并且命令电压阶跃将考虑这一点。

[2116] 电生理测量:通过自动化膜片钳系统用膜片钳技术在不同的膜电位下测量细胞的膜电流。保持电位为-70mV。hERG电流(K^+-选择性向外电流)被确定为在2秒去极化至+70mV后在-30mV处的最大尾电流(参考文献1,4)。脉冲循环速率为15s。

[2117] 数据分析

[2118] 漏泄校正的hERG电流(K^+选择性向外电流)被确定为在2336.3ms与3083.6ms之间测量的在2秒除极至+70mV之后在-30mV处的最大尾电流。在对照期结束时和在每次添加化合物、媒介物和阳性对照结束时取三个电流振幅的中值以计算抑制百分比。

[2119] 在SyncroPatch 384PE PatchControl384软件中设定QC参数,以便如果值落在该范围之外,则自动从分析中排除孔。QC标准取决于记录板(芯片)的类型。通常,使用4xChip(中等大小的孔)从hERG转染的HEK293细胞记录。在首次添加化合物之前设定QC标准4-6;在每次化合物添加结束时还设定QC标准4和5。

[2120] QC标准和可接受范围：

[2121] 1.板检查:-500pA-500pA

[2122] 2.接触密封电阻:-100kOhm-10MOhm

[2123] 3.接合电位偏移:0-100mV

[2124] 4.Rseal≥100MOhm

[2125] 5.Rseries:介于1MOhm-25MOhm之间

[2126] 6.在添加化合物之前hERG尾电流≥0.2nA

[2127] 每种化合物在同一平板上在至少5个孔中复制。将每个浓度至少2-3次重复的抑制百分比报告为中值。方案1和方案2的结果分别汇总在下面表14和表15中。

[2128] 表14-来自方案1的hERG IC_{50}(μM)

[2129]

化合物编号	hERG-IC_{50}(μM)
A	>30.2

[2130] 表15-来自方案2的hERG IC_{50}(μM)

[2131]

实施例编号	hERG $IC_{50\mu}$M
11	>30.2

[2132] 9)在播散性OCI-AML3模型中的功效研究

[2133] 测试剂和对照

[2134] 将化合物A3配制在20%羟丙基-β-环糊精(HP-β-CD)中并制备成对于20g动物每剂量达到0.2mL(10mL/kg)的总体积。每天通过个体体重调整剂量。对于每项研究,每周一次制备化合物A3的工作储备液,并储存在25℃处。

[2135] 动物

[2136] 当雌性SCID米色小鼠(CB17.Cg-PrkdcscidLystbg-J/Crl/-)为大约6周至8周龄并且重量大约25g时使用它们。在实验使用之前,所有动物可从任何与运输相关的胁迫中适应并恢复最少7天。随意提供高压灭菌的水和经照射的食物,并且将动物保持在12小时光照和黑暗循环中。使用前对笼子、寝具和水瓶进行高压灭菌,并且每周更换一次。组织培养和细胞注射试剂汇总在下表16中。

[2137] 表16-组织培养和细胞注射试剂

[2138]

DPBS(杜尔贝科磷酸盐缓冲盐水)
热灭活的胎牛血清
MEMα培养基
L-谷氨酰胺
庆大霉素
T175培养瓶
滚瓶

[2139] 肿瘤模型和细胞培养方法

[2140] 将人AML细胞系OCI-AML3在37℃、5%CO_2下在指定的完全培养基(MEMα+20%HI-FBS(热灭活的胎牛血清)+2mM L-谷氨酰胺+50ug/ml庆大霉素)中培养。在对数生长中时收获细胞并将该细胞再悬浮于无血清培养基的冷(4℃)MEM(最低必需培养基)α中。

[2141] 对于播散性OCI-AML3模型,每只小鼠使用26号针通过静脉内注射接受5×10^5个细胞,总体积为0.2mL。

[2142] 研究设计

[2143] 每天口服(PO)施用化合物A3。

[2144] 第0天是肿瘤细胞植入和研究开始的日子。

[2145] 在功效研究中,在肿瘤细胞植入后3天将携带IV OCI-AML3异种移植肿瘤的小鼠随机分配到治疗组。在同一天开始用媒介物或化合物A3(以30mg/kg、50mg/kg和100mg/kg)进行治疗,每天给药持续28天。

[2146] 动物监测

[2147] 每天监测动物的与化合物毒性或肿瘤负荷相关的临床症状(即,后肢麻痹、嗜睡等)。

[2148] 计算

[2149] 对于存活评估,结果以存活百分比对肿瘤植入后的天数作图。将阴性临床体征和/或≥20%体重减轻用作死亡的替代终点。利用Kaplan-Meier存活分析来确定中值存活期。将增加寿命(ILS)百分比计算为:((治疗组的中值存活日-对照组的中值存活日)/对照组的中值存活日)×100。由于不良临床征象(诸如溃疡性肿瘤、体重减轻等)或与治疗无关的死亡而未能达到替代终点的动物被审查用于存活评估。根据NCI标准的定义,ILS≥25%被认为具有生物学意义。(JohnsonJI等人Br J Cancer.2001.84(10),1424-1431)。

[2150] 数据分析

[2151] 存活和体重数据利用Prism(第7版)以图形的方式表示。如上文所述评价体重的统计显著性。在R软件3.4.2版中使用对数秩(Mantel-Cox)检验,对比较治疗性治疗组与适当媒介物治疗的对照的Kaplan-Meier存活曲线评价统计学显著性。当p值≤0.05时,组之间的差异被认为是显著的。

[2152] 存活

[2153] Kaplan-Meier存活曲线示于图3中。对携带已建立的OCI-AML3肿瘤的小鼠每天口服给药在20%HP-β-CD制剂中的30mg/kg、50mg/kg、100mg/kg的化合物A3,共持续28天(n=9-10只/组)。对于经化合物A3治疗的组,在以下日子达到中值存活天数:对于30mg/kg在第75.5天、对于50mg/kg在第58.5天以及对于100mg/kg在第75天,这与经媒介物治疗的对照组的38.5天中值存活期形成对比。与对照小鼠相比,化合物A3治疗导致携带OCI-AML3肿瘤的小鼠的寿命在统计学上显著增加了96.1%、51.9%和94.8%(在30mg/kg、50mg/kg和100mg/kg剂量水平下)(p≤0.001)。根据≥25%ILS的NCI标准阈值,这是生物学上显著的ILS(Johnson JI等人Br J Cancer.2001.84(10),1424-1431)。

[2154] 10)多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂与维奈托克和任选地阿扎胞苷的组合在NSG小鼠的OCI-AML3(NPM1c)IV模型中的功效

[2155] 上文所述的播散性OCI-AML3模型还用于检查多发性内分泌癌蛋白-MLL-抑制剂(如上文所述配制的)与维奈托克(在聚乙二醇[PEG]-400/Phosal50/二甲亚砜[DMSO]中配制的)和任选地阿扎胞苷(在10%DMSO中配制的)的组合的功效,具有以下差异:(i)代替雌性SCID米色,使用NSG(非肥胖型糖尿病[NOD]scid γ或NOD.Cg-Prkdc^{scid}I12rg^{tm1Wjl}/SzJ),(ii)代替5×10^5个细胞,每只小鼠接受1×10^6个细胞的注射,(iii)代替3天,在细胞注射后5

天开始用化合物治疗,和(iv)代替每个剂量0.2mL(10ml/kg)的总体积,在早晨给予制备成达到8ml/kg化合物A1的体积的化合物,并且在下午给予维奈托克或阿扎胞苷,间隔大约6小时-8小时。在该功效研究中使用化合物对各组的治疗汇总于表17中。

[2156] 表17-对小鼠中的OCI-AML3肿瘤的治疗

[2157]

组	治疗（n=10）	剂量	途径	方案
1	媒介物	8mL/kg	ip/po/po	QD×7/QD×28/QD×28
2	阿扎胞苷	2mg/kg	ip	QD×7
3	维奈托克	100mg/kg	po	QD×28
4	化合物 A1	30mg/kg	po	QD×28
5	阿扎胞苷 +维奈托克	2mg/kg 100mg/kg	ip/po	QD×7/QD×28
6	维奈托克 +化合物 A1	100mg/kg 30mg/kg	po/po/po	QD×28/QD×28
7	阿扎胞苷 +维奈托克 +化合物 A1	2mg/kg 100mg/kg 30mg/kg	ip/po/po	QD×7/QD×28/QD×28

[2158] Kaplan-Meier存活曲线示于图4A中。治疗携带已建立的OCI-AML3肿瘤的小鼠4周对寿命的影响汇总在表18中。

[2159] 表18在小鼠中治疗OCI-AML3肿瘤后对寿命的影响

[2160]

治疗	%ILS
阿扎胞苷	18
维奈托克	0（ns）
化合物 A1	33
阿扎胞苷 +维奈托克	14
维奈托克 +化合物 A1	33
阿扎胞苷 +维奈托克 +化合物 A1	35*

[2161] 与媒介物治疗的对照小鼠相比,$p<0.05$,除了其中记录为不显著(ns)的情况。*相对于Aza和Ven单一疗法以及Aza+Ven组合双重疗法,$p\leqslant0.05$。

[2162] 如表18中所反映的,与媒介物对照治疗小鼠或单独用阿扎胞苷或维奈托克或者用维奈托克加阿扎胞苷的双重组合治疗小鼠相比,用化合物A1与维奈托克或维奈托克加阿扎胞苷的组合治疗小鼠导致携带OCI-AML3肿瘤的小鼠的寿命(ILS)在统计学上显著增加。值得注意的是,在用三重组合(化合物A1加维奈托克和阿扎胞苷)或双重组合(维奈托克加阿扎胞苷或化合物A1)的情况下没有拮抗作用,并且功效似乎仅由化合物A1驱动。

[2163] 11)多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂与维奈托克和任选地阿扎胞苷的组合在NSG小鼠的MOLM-13(KMT2A-r)IV模型中的功效

[2164] 使用MOLM-13细胞代替OCI-AML3细胞,采用与本文所述的散播性OCI-AML3模型类似的用于检查多发性内分泌癌蛋白-MLL-抑制剂与维奈托克和任选地阿扎胞苷的组合的功效的方法。

[2165] 肿瘤模型和细胞培养方法

[2166] 在37℃、5%CO2下在指定的完全培养基(RPMI,洛斯维-帕克纪念研究所(Roswell ParkMemorial Institute)[RPMI]1640+10%HIFBS+2mML-谷氨酰胺+50μg/ml庆大霉素)中培养人AML细胞系MOLM-13。在对数生长的同时收获细胞并将该细胞再悬浮于冷的(4℃)无血清RPMI 1640培养基中。每只小鼠接受1×10^5个MOLM-13细胞的注射,并且所有其他参数如对于实验(10)所述进行。

[2167] 在该功效研究中使用化合物对各组的治疗汇总于表19中。

[2168] 表19-对小鼠中的MOLM-13肿瘤的治疗

[2169]

组	治疗（n=10）	剂量	途径	方案
1	媒介物	8mL/kg	ip/po/po	QD×7/QD×28/QD×28
2	阿扎胞苷	2mg/kg	ip	QD×7
3	维奈托克	100mg/kg	po	QD×28
4	化合物 A1	10mg/kg	po	QD×28
5	阿扎胞苷 +维奈托克	2mg/kg 100mg/kg	ip/po	QD×7/QD×28
6	维奈托克 +化合物 A1	100mg/kg 10mg/kg	po/po	+QD×28/QD×28
7	阿扎胞苷 +维奈托克 +化合物 A1	2mg/kg 100mg/kg 10mg/kg	ip/po/po	QD×7/QD×28/QD×28

[2170] Kaplan-Meier存活曲线示于图4B中。治疗携带已建立的MOLM-13肿瘤的小鼠4周对寿命的影响汇总在表20中。

[2171] 表20-在小鼠中治疗MOLM-13肿瘤后对寿命的影响

[2172]

治疗	%ILS
阿扎胞苷	35
维奈托克	6
化合物 A1	35*
阿扎胞苷 +维奈托克	53*
维奈托克 +化合物 A1	256**
阿扎胞苷 +维奈托克 +化合物 A1	277**

[2173] 与媒介物治疗的对照小鼠相比,$p<0.05$,除了其中记录为不显著(ns)的情况。*相对于Aza和Ven单一疗法,$p\leq0.05$。**相对于化合物A1、Aza和Ven单一疗法以及Aza+Ven组合双重疗法,$p\leq0.05$。

[2174] 如表20中所反映的,与单独用维奈托克或者用维奈托克加阿扎胞苷的双重组合治疗小鼠相比,用化合物A1与维奈托克或维奈托克加阿扎胞苷的组合治疗小鼠导致携带MOLM-13肿瘤的小鼠的寿命(ILS)在统计学上显著增加。

[2175] (12)体外增殖方案

[2176] (A)多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂与维奈托克和任选地阿扎胞苷的组合

[2177] 使用MOLM-13(KMT2A-r)细胞系在增殖测定中确定化合物A3与维奈托克组合或与维奈托克和阿扎胞苷组合的效果。将MOLM-13细胞以500个细胞/孔接种在96孔板中,并暴露于在表21A和表21B中详述的规定浓度的单独或组合的指定药物。特别地,对于化合物A3与维奈托克(没有阿扎胞苷)的组合,将一定浓度范围的化合物A3(从起始浓度1μM开始的7点、4倍系列稀释)与维奈托克(以1μM的起始浓度开始的6点、5倍系列稀释)组合。对于化合物A3与维奈托克和阿扎胞苷的组合,将一定浓度范围的化合物A3(从起始浓度1μM开始的6点、4倍系列稀释)以25:1的比率与阿扎胞苷(以25μM的起始浓度开始的7点、5倍系列稀释)和维奈托克(以1μM的起始浓度开始的7点、5倍系列稀释)的组合混合。在第0天用化合物A3和阿扎胞苷(当添加时)治疗,并在第4天添加维奈托克。将MOLM-13细胞在37℃、5%CO_2下用指定的药物组合浓度以一式四份温育8天(化合物A3和氮杂胞苷)和4天(维奈托克)。

[2178] 通过使用Incucyte ZOOM活细胞成像系统(Essen BioScience)的4x物镜的非侵入性活细胞成像并在第8天获取图像来实时监测球状体样生长。使用作为Incucyte ZOOM软件“IncuCyte ZOOM 2016B”(Essen BioScience)的一部分的综合分析工具来确定作为球状体尺寸的量度的融合百分比。将DMSO含量归一化至0.3%,并将来自DMSO孔的融合百分比用作基线反应。

[2179] 在第8天评价潜在的组合效果,并使用以最高单一药剂(HSA)无效模型(Van der Borght 2017)实施的基于R的Biochemically Intuitive Generalized Loewe(BIGL)模型分析协同作用。汇集并分析来自2个独立实验的数据。

[2180] 结果

[2181] 与化合物A3或维奈托克单一疗法相比,化合物A3与维奈托克的双重组合导致显著增加的细胞增殖抑制(参见图5A)。在MOLM-13细胞中的一系列浓度中观察到强的协同效应,如在等值线图中所反映的(图5A)和在下表21A中所详述的,其中效应大小表示为在组合治疗的观察结果与预期结果之间的差异,括号中显示了95%置信区间。

[2182] 与化合物A3单一疗法或维奈托克和阿扎胞苷的双重组合相比,化合物A3与维奈托克和阿扎胞苷的三重组合导致显著增加的细胞增殖抑制(参见图5B)。在MOLM-13细胞中的一系列浓度中观察到强的协同效应,如在等值线图中所反映的(图5B)和在下表21B中所详述的,其中效应大小表示为在组合治疗的观察结果与预期结果之间的差异,括号中显示了95%置信区间。

[2183] 表21A-化合物A3与维奈托克的组合对MOLM-13细胞增殖的效应。

[2184]

化合物A3（μM）	维奈托克(μM) 0.0003	0.0016	0.008	0.04	0.2	1
1	0.03 (-0.02, 0.07)	-0.01 (-0.05, 0.04)	-0.00 (-0.04, 0.04)	-0.03 (-0.08, 0.01)	-0.00 (-0.05, 0.04)	0.00 (-0.04, 0.04)
0.25	0.05 (0.01, 0.09)	0.02 (-0.02, 0.07)	-0.00 (-0.04, 0.04)	-0.02 (-0.06, 0.03)	0.00 (-0.05, 0.05)	-0.01 (-0.06, 0.03)
0.0625	0.06* (0.01, 0.11)	-0.03 (-0.07, 0.02)	-0.09 (-0.14, -0.04)	-0.22** (-0.26, -0.17)	-0.22** (-0.26, -0.17)	-0.26** (-0.31, -0.22)
0.0156	0.02 (-0.02, 0.07)	-0.01 (-0.05, 0.03)	0.00 (-0.04, 0.05)	-0.09 (-0.13, -0.05)	-0.17** (-0.22, -0.13)	-0.12** (-0.17, -0.07)
0.004	0.04 (0.01, 0.08)	-0.06 (-0.09, -0.02)	0.01 (-0.03, 0.05)	0.02 (-0.03, 0.06)	-0.01 (-0.03, 0.04)	0.03 (-0.01, 0.08)
0.001	0.01 (-0.03, 0.05)	0.02 (-0.01, 0.06)	0.01 (-0.02, 0.05)	0.03 (-0.01, 0.08)	0.01 (-0.03, 0.06)	-0.00 (-0.04, 0.07)
0.0003	0.02 (-0.02, 0.05)	0.09* (0.05, 0.13)	0.02 (-0.02, 0.06)	-0.01 (-0.05, 0.04)	0.04 (-0.00, 0.09)	0.02 (-0.03, 0.06)

[2185] 注意,不存在任何星号指示加合效应,拮抗作用由“*”指示,并且协同作用由“**”指示。拮抗效应和协同效应源自基于maxR测试的显著调用以及与之相关的数字,它们分别被解释为拮抗作用或协同作用。

[2186] 表21B-化合物A3与维奈托克和阿扎胞苷的组合对MOLM-13细胞增殖的效应。

[2187]

化合物A3（μM）	维奈托克（μM） 6E-05 / 阿扎胞苷（μM） 0.002	0.0003 / 0.008	0.0016 / 0.04	0.008 / 0.2	0.04 / 1	0.2 / 5	1 / 25
1	0.01 (-0.05, 0.07)	-0.01 (-0.08, 0.05)	-0.00 (-0.06, 0.06)	-0.05 (-0.11, 0.02)	-0.12** (-0.18, -0.06)	0.00 (-0.05, 0.06)	0.00 (-0.05, 0.06)
0.25	0.00 (-0.06, 0.06)	0.03 (-0.03, 0.09)	-0.02 (-0.08, 0.04)	-0.02 (-0.08, 0.04)	-0.11** (-0.17, -0.05)	-0.00 (-0.06, 0.05)	0.00 (-0.05, 0.06)
0.0625	0.01 (-0.06, 0.09)	-0.00 (-0.08, 0.08)	0.05 (-0.03, 0.13)	-0.13** (-0.20, -0.06)	-0.41** (-0.48, -0.34)	0.01 (-0.05, 0.06)	0.00 (-0.05, 0.06)
0.0156	0.04 (-0.03, 0.10)	-0.00 (-0.07, 0.07)	-0.01 (-0.08, 0.05)	0.01 (-0.06, 0.08)	-0.15** (-0.23, -0.08)	0.00 (-0.05, 0.06)	0.00 (-0.05, 0.06)
0.004	0.06 (0.00, 0.12)	0.04 (-0.02, 0.10)	-0.05 (-0.11, 0.00)	-0.02 (-0.08, 0.05)	0.07* (-0.01, 0.15)	0.00 (-0.05, 0.06)	0.01 (-0.05, 0.06)
0.001	0.04 (-0.02, 0.10)	0.02 (-0.03, 0.08)	0.01 (-0.04, 0.07)	0.02 (-0.05, 0.08)	0.09* (0.01, 0.17)	0.00 (-0.05, 0.06)	0.01 (-0.04, 0.07)

[2188] 注意,不存在任何星号指示加合效应,拮抗作用由“*”指示,并且协同作用由“**”指示。拮抗效应和协同效应源自基于maxR测试的显著调用以及与之相关的数字,它们分别被解释为拮抗作用或协同作用。

[2189] (B)多发性内分泌癌蛋白-MLL抑制剂与地西他滨和维奈托克的组合

[2190] 跟与地西他滨和维奈托克的组合相比,化合物A4与地西他滨的组合的效果在增殖测定中使用MOLM-13(KMT2A-r)和OCI-AML3(NPM1c)细胞系来确定。

[2191] 细胞系

[2192] AML细胞系MOLM-13和OCI-AML3购自DSMZ。将MOLM-13在补充有10％胎牛血清(FBS)和1％青霉素/链霉素的RPMI培养基中生长。将OCI-AML3细胞在80％-90％α-MEM(含有核糖

和脱氧核糖核苷)+10%-20%FBS中培养。将所有细胞系在37℃、5%CO2气氛中培养。

[2193] Cell Titer Glo测定

[2194] 将AML细胞系MOLM-13和OCI-AML3(5×10^3个细胞/孔)接种在96孔板中,并在下表22A和表22B中详述的指定浓度的存在或不存在下在含有血清(10%)的培养基中生长6天。根据制造商的说明书,通过CellTiter Glo测定使用CellTiter 96 Aqueous One Solution细胞增殖测定(Promega,Madison,WI,美国)来分析增殖。数据是技术一式三份中的两个至四个独立实验的平均值与标准偏差。在第0天添加化合物A4和地西他滨,并且在第4天添加维奈托克(当添加时)。

[2195] 协同作用计算

[2196] 用最高单一药剂(HSA)无效模型实施的基于R的Biochemically Intuitive Generalized Loewe(BIGL)模型。具体而言,应用BIGL方法来计算药物-药物相互作用(Van der Borght,K.,Tourny,A.,Bagdziunas,R.等人BIGL:Biochemically Intuitive Generalized Loewe null model for prediction of the expected combined effect compatible with partial agonism and antagonism.Sci Rep 7,17935(2017);Thas,O.,Tourny,A.,Verbist,B.,Hawinkel,S.,Nazarov,M.,Mutambanengwe,K.和Bijnens,L.Statistical detection of synergy:New methods and a comparative study.Pharmaceutical Statistics(2021))。

[2197] 使用Cell Titer-Glo测定基于细胞代谢活性来计算使用HSA作为平均模型的细胞系数据的BIGL分析的协同矩阵结果。指示了Bootstrap置信区间。示出了效应大小及其置信区间。值得注意的是,每个数据点基于p值和相应maxR统计的符号,其中点的大小反映与分级标度对应的协同作用或拮抗作用的程度。如果在区间中包括0,则没有显著平均效应。

[2198] 结果

[2199] 使用6天CellTiter-Glo测定格式,在MOLM-13(KMT2A-AF9;FLT3-ITD)和OCI-AML3(NPM1c AML)细胞中评价在存在或不存在维奈托克的情况下地西他滨和化合物A4的成对矩阵组合。值得注意的是,地西他滨和化合物A4的组合(有或没有维奈托克)在MOLM-13(KMT2A-AF9;FLT3-ITD)细胞中具有协同细胞毒性,如在等值线图中所反映的(图6A和图6B)和分别在下面表22A和表22B中所详述的。

[2200] 表22A-化合物A4与地西他滨的组合对MOLM-13细胞增殖的效应。

[2201]

MOLM-13

化合物A4(μM) \ 地西他滨(μM)	0.0015	0.015	0.15	1.5	3
0.001	-0.0237 (-0.0627,0.0153)	-0.0274 (-0.0651,0.0103)	-0.0185 (-0.0436,0.0066)	-0.0029 (-0.0152,0.0095)	-0.0014 (-0.0138,0.0109)
0.01	-0.0156 (-0.0566,0.0254)	-0.0637** (-0.1007,-0.0267)	-0.0463 (-0.0706,-0.022)	-0.0109 (-0.0228,0.0009)	-0.0059 (-0.0179,0.0062)
0.05	-0.0232 (-0.0569,0.0106)	-0.1574** (-0.1879,-0.1268)	-0.1644** (-0.1846,-0.1442)	-0.0192 (-0.0305,-0.008)	-0.0101 (-0.0219,0.0017)
0.1	-0.0058 (-0.0363,0.0248)	-0.1435** (-0.1703,-0.1166)	-0.1783** (-0.198,-0.1587)	-0.0211 (-0.0323,-0.01)	-0.0107 (-0.0224,0.001)
1	-0.0041 (-0.0328,0.0245)	-0.1694** (-0.1932,-0.1456)	-0.1895** (-0.2087,-0.1703)	-0.022 (-0.033,-0.0109)	-0.0114 (-0.0231,0.0003)
10	-0.0387 (-0.0665,-0.0108)	-0.2** (-0.223,-0.177)	-0.1958** (-0.2148,-0.1768)	-0.0214 (-0.0325,-0.0102)	-0.0116 (-0.0233,0.0001)

[2202] 注意,不存在任何星号指示加合效应,拮抗作用由“*”指示,并且协同作用由“**”指示。拮抗效应和协同效应源自基于maxR测试的显著调用以及与之相关的数字,它们分别被解释为拮抗作用或协同作用。

[2203] 表22B-化合物A4与维奈托克和地西他滨的组合对MOLM-13细胞增殖的效应。

[2204]

MOLM-13					
化合物A4（μM）					
0.001	-0.043 (-0.139,0.053)	-0.0028 (-0.0897,0.084)	-0.0228 (-0.0725,0.0269)	-0.0034 (-0.0297,0.0228)	0.0004 (-0.0272,0.028)
0.01	-0.0293 (-0.1306,0.072)	-0.0208 (-0.1067,0.0651)	-0.0376 (-0.086,0.0107)	-0.0034 (-0.0296,0.0229)	0.0004 (-0.0273,0.028)
0.05	-0.0059 (-0.0895,0.0778)	-0.2397** (-0.3118,-0.1675)	-0.057 (-0.1035,-0.0104)	-0.0037 (-0.0299,0.0224)	-0.0001 (-0.0276,0.0275)
0.1	-0.0258 (-0.0979,0.0462)	-0.2477** (-0.3043,-0.1911)	-0.0607** (-0.1068,-0.0145)	-0.0036 (-0.0298,0.0226)	-0.0003 (-0.0278,0.0272)
1	-0.0128 (-0.0835,0.0579)	-0.26** (-0.3128,-0.2072)	-0.0654** (-0.1111,-0.0197)	-0.0041 (-0.0302,0.022)	-0.0002 (-0.0278,0.0273)
10	-0.0363 (-0.1062,0.0336)	-0.2876** (-0.339,-0.2363)	-0.0676** (-0.1131,-0.0221)	-0.0039 (-0.03,0.0223)	-0.0003 (-0.0278,0.0273)
地西他滨（μM）	0.0015	0.015	0.15	1.5	3
维奈托克（μM）	0.00002	0.0002	0.002	0.02	0.2

[2205] 注意,不存在任何星号指示加合效应,拮抗作用由“*”指示,并且协同作用由“**”指示。拮抗效应和协同效应源自基于maxR测试的显著调用以及与之相关的数字,它们分别被解释为拮抗作用或协同作用。

[2206] 在有或没有维奈托克的情况下,在低剂量的地西他滨(15nM)下观察到在OCI-AML3(NPM1c AML)细胞中的拮抗效应,如在等值线图中所反映的(图7A和图7B)和分别在下面表23A和表23B中所详述的。

[2207] 表23A-化合物A4与地西他滨的组合对OCI-AML3细胞增殖的效应。

[2208]

OCI-AML3					
化合物A4（μM）					
0.001	-0.0483 (-0.1014,0.0047)	-0.0238 (-0.0813,0.0338)	-0.0156 (-0.065,0.0338)	-0.024 (-0.0524,0.0043)	-0.0127 (-0.0404,0.0151)
0.01	-0.0234 (-0.0831,0.0364)	-0.1175** (-0.1731,-0.062)	-0.038 (-0.0869,0.0109)	-0.0267 (-0.055,0.0015)	-0.0128 (-0.0405,0.0149)
0.05	0.0136 (-0.0364,0.0636)	0.0588 (0.0078,0.1097)	-0.0571 (-0.1055,-0.0086)	-0.0258 (-0.0541,0.0025)	-0.0136 (-0.0413,0.0141)
0.1	0.0139 (-0.0299,0.0576)	0.1279* (0.0814,0.1745)	-0.0603 (-0.1086,-0.0119)	-0.0228 (-0.0512,0.0056)	-0.0136 (-0.0413,0.0141)
1	0.0141 (-0.0288,0.057)	0.1688* (0.122,0.2156)	-0.0504 (-0.094,-0.0067)	-0.0246 (-0.053,0.0037)	-0.013 (-0.0407,0.0147)
10	0.0288 (-0.0156,0.0732)	0.1406* (0.0934,0.1877)	-0.0324 (-0.0767,0.012)	-0.018 (-0.0466,0.0106)	-0.0114 (-0.0392,0.0163)
地西他滨（μM）	0.0015	0.015	0.15	1.5	3

[2209] 注意,不存在任何星号指示加合效应,拮抗作用由“*”指示,并且协同作用由“**”指示。拮抗效应和协同效应源自基于maxR测试的显著调用以及与之相关的数字,它们分别被解释为拮抗作用或协同作用。

[2210] 表23B-化合物A4与维奈托克和地西他滨的组合对OCI-AML3细胞增殖的效应。

[2211]

OCI-AML 3

化合物A4（μM）					
0.001	-0.0424 (-0.0831,-0.0017)	-0.0091 (-0.0527,0.0345)	0.0094 (-0.0278,0.0467)	-0.0239 (-0.0485,0.0007)	-0.0114 (-0.0356,0.0128)
0.01	0.0237 (-0.0209,0.0683)	-0.0788 (-0.1204,-0.0372)	-0.0187 (-0.0555,0.0181)	-0.023 (-0.0476,0.0016)	-0.0127 (-0.0369,0.0115)
0.05	0.0187 (-0.0182,0.0557)	0.1041* (0.0658,0.1424)	-0.0351 (-0.0716,0.0014)	-0.0224 (-0.047,0.0022)	-0.0118 (-0.036,0.0124)
0.1	0.0242 (-0.01,0.0584)	0.15* (0.1137,0.1864)	-0.0295 (-0.0662,0.0071)	-0.0237 (-0.0483,0.0009)	-0.0117 (-0.0359,0.0125)
1	0.0362 (0.0036,0.0689)	0.2025* (0.1668,0.2381)	-0.0159 (-0.0476,0.0159)	-0.0222 (-0.0468,0.0024)	-0.0109 (-0.0352,0.0133)
10	0.06 (0.0257,0.0942)	0.1657* (0.1297,0.2018)	0.005 (-0.0282,0.0382)	-0.0167 (-0.0414,0.0081)	-0.0099 (-0.0341,0.0144)
地西他滨（μM）	0.0015	0.015	0.15	1.5	3
维奈托克（μM）	0.00002	0.0002	0.002	0.02	0.2

[2212] 注意，不存在任何星号指示加合效应，拮抗作用由“*”指示，并且协同作用由“**”指示。拮抗效应和协同效应源自基于maxR测试的显著调用以及与之相关的数字，它们分别被解释为拮抗作用或协同作用。

<110> Janssen Pharmaceutica NV
<120> 组合疗法
<130> P2022TC2023
<150> PCT/CN2021/093036
<151> 2021-05-11
<150> PCT/CN2021/100523
<151> 2021-06-17
<150> PCT/CN2022/086004
<151> 2022-04-11
<160> 1
<170> PatentIn 3.5版本
<210> 1
<211> 616
<212> PRT
<213> 人工序列
<400> 1
Met Gly Leu Lys Ala Ala Gln Lys Thr Leu Phe Pro Leu Arg Ser Ile
1 5 10 15
Asp Asp Val Val Arg Leu Phe Ala Ala Glu Leu Gly Arg Glu Glu Pro
20 25 30
Asp Leu Val Leu Leu Ser Leu Val Leu Gly Phe Val Glu His Phe Leu
35 40 45
Ala Val Asn Arg Val Ile Pro Thr Asn Val Pro Glu Leu Thr Phe Gln
50 55 60
Pro Ser Pro Ala Pro Asp Pro Pro Gly Gly Leu Thr Tyr Phe Pro Val
65 70 75 80
Ala Asp Leu Ser Ile Ile Ala Ala Leu Tyr Ala Arg Phe Thr Ala Gln
85 90 95
Ile Arg Gly Ala Val Asp Leu Ser Leu Tyr Pro Arg Glu Gly Gly Val
100 105 110
Ser Ser Arg Glu Leu Val Lys Lys Val Ser Asp Val Ile Trp Asn Ser
115 120 125
Leu Ser Arg Ser Tyr Phe Lys Asp Arg Ala His Ile Gln Ser Leu Phe
130 135 140
Ser Phe Ile Thr Gly Thr Lys Leu Asp Ser Ser Gly Val Ala Phe Ala
145 150 155 160
Val Val Gly Ala Cys Gln Ala Leu Gly Leu Arg Asp Val His Leu Ala
165 170 175

Leu Ser Glu Asp His Ala Trp Val Val Phe Gly Pro Asn Gly Glu Gln
180 185 190
Thr Ala Glu Val Thr Trp His Gly Lys Gly Asn Glu Asp Arg Arg Gly
195 200 205
Gln Thr Val Asn Ala Gly Val Ala Glu Arg Ser Trp Leu Tyr Leu Lys
210 215 220
Gly Ser Tyr Met Arg Cys Asp Arg Lys Met Glu Val Ala Phe Met Val
225 230 235 240
Cys Ala Ile Asn Pro Ser Ile Asp Leu His Thr Asp Ser Leu Glu Leu
245 250 255
Leu Gln Leu Gln Gln Lys Leu Leu Trp Leu Leu Tyr Asp Leu Gly His
260 265 270
Leu Glu Arg Tyr Pro Met Ala Leu Gly Asn Leu Ala Asp Leu Glu Glu
275 280 285
Leu Glu Pro Thr Pro Gly Arg Pro Asp Pro Leu Thr Leu Tyr His Lys
290 295 300
Gly Ile Ala Ser Ala Lys Thr Tyr Tyr Arg Asp Glu His Ile Tyr Pro
305 310 315 320
Tyr Met Tyr Leu Ala Gly Tyr His Cys Arg Asn Arg Asn Val Arg Glu
325 330 335
Ala Leu Gln Ala Trp Ala Asp Thr Ala Thr Val Ile Gln Asp Tyr Asn
340 345 350
Tyr Cys Arg Glu Asp Glu Glu Ile Tyr Lys Glu Phe Phe Glu Val Ala
355 360 365
Asn Asp Val Ile Pro Asn Leu Leu Lys Glu Ala Ala Ser Leu Leu Glu
370 375 380
Ala Gly Glu Glu Arg Pro Gly Glu Gln Ser Gln Gly Thr Gln Ser Gln
385 390 395 400
Gly Ser Ala Leu Gln Asp Pro Glu Cys Phe Ala His Leu Leu Arg Phe
405 410 415
Tyr Asp Gly Ile Cys Lys Trp Glu Glu Gly Ser Pro Thr Pro Val Leu
420 425 430
His Val Gly Trp Ala Thr Phe Leu Val Gln Ser Leu Gly Arg Phe Glu
435 440 445
Gly Gln Val Arg Gln Lys Val Arg Ile Val Ser Arg Glu Ala Glu Ala
450 455 460
Ala Glu Ala Glu Glu Pro Trp Gly Glu Glu Ala Arg Glu Gly Arg Arg
465 470 475 480
Arg Gly Pro Arg Arg Glu Ser Lys Pro Glu Glu Pro Pro Pro Pro Lys

485 490 495
Lys Pro Ala Leu Asp Lys Gly Leu Gly Thr Gly Gln Gly Ala Val Ser
500 505 510
Gly Pro Pro Arg Lys Pro Pro Gly Thr Val Ala Gly Thr Ala Arg Gly
515 520 525
Pro Glu Gly Gly Ser Thr Ala Gln Val Pro Ala Pro Ala Ala Ser Pro
530 535 540
Pro Pro Glu Gly Pro Val Leu Thr Phe Gln Ser Glu Lys Met Lys Gly
545 550 555 560
Met Lys Glu Leu Leu Val Ala Thr Lys Ile Asn Ser Ser Ala Ile Lys
565 570 575
Leu Gln Leu Thr Ala Gln Ser Gln Val Gln Met Lys Lys Gln Lys Val
580 585 590
Ser Thr Pro Ser Asp Tyr Thr Leu Ser Phe Leu Lys Arg Gln Arg Lys
595 600 605
Gly Leu His His His His His His
610 615

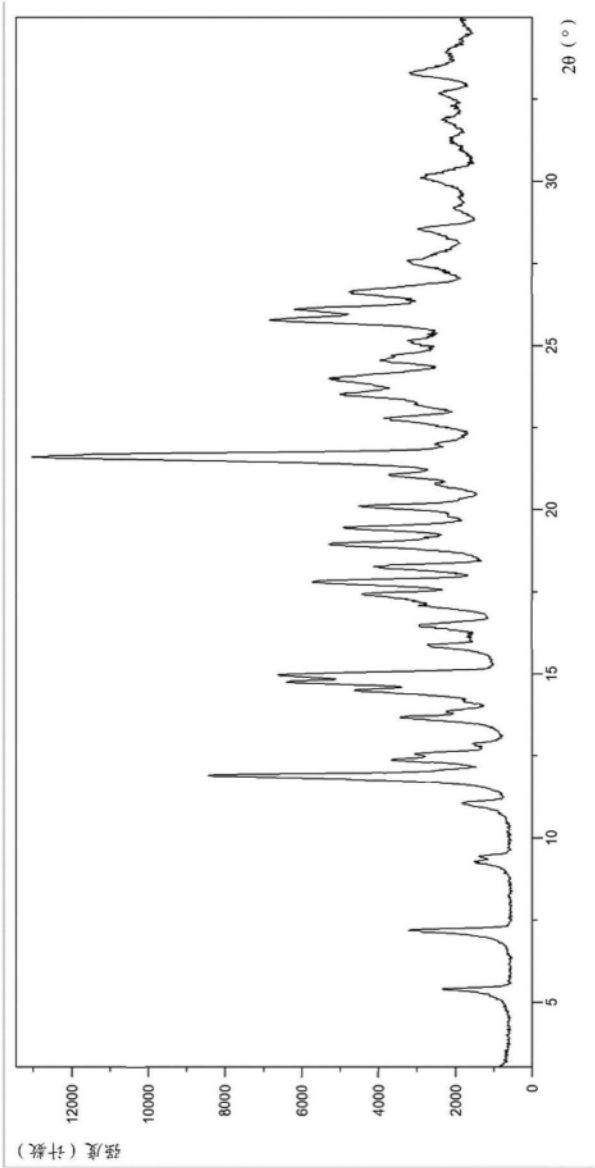


图1

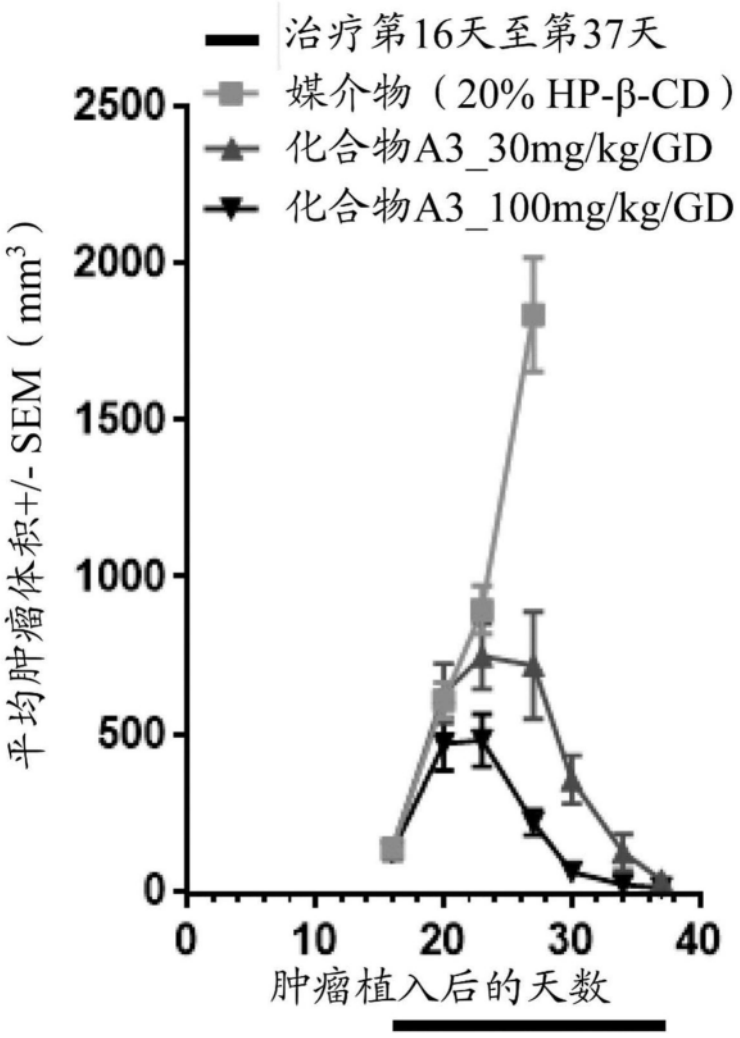

治疗第16天至第37天
媒介物（20% HP-β-CD）
化合物A3_30mg/kg/GD
化合物A3_100mg/kg/GD
平均肿瘤体积+/- SEM（mm3）
2500
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
肿瘤植入后的天数

图2

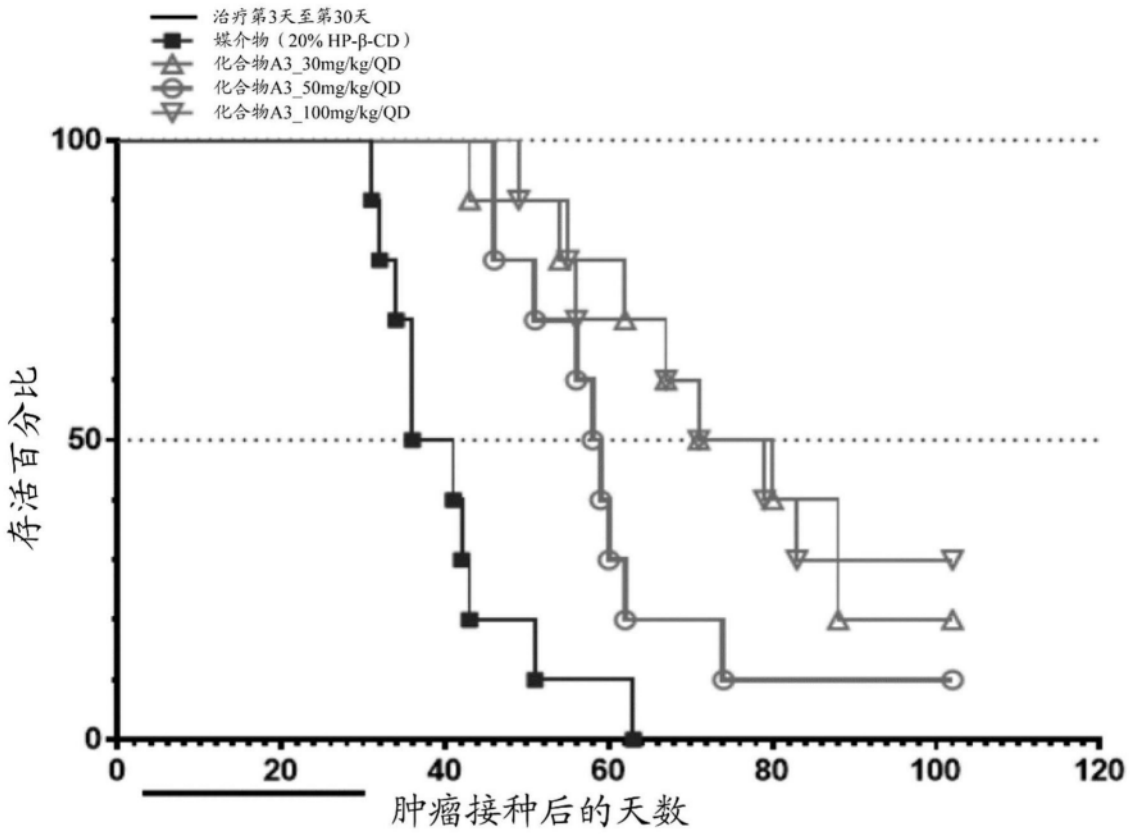
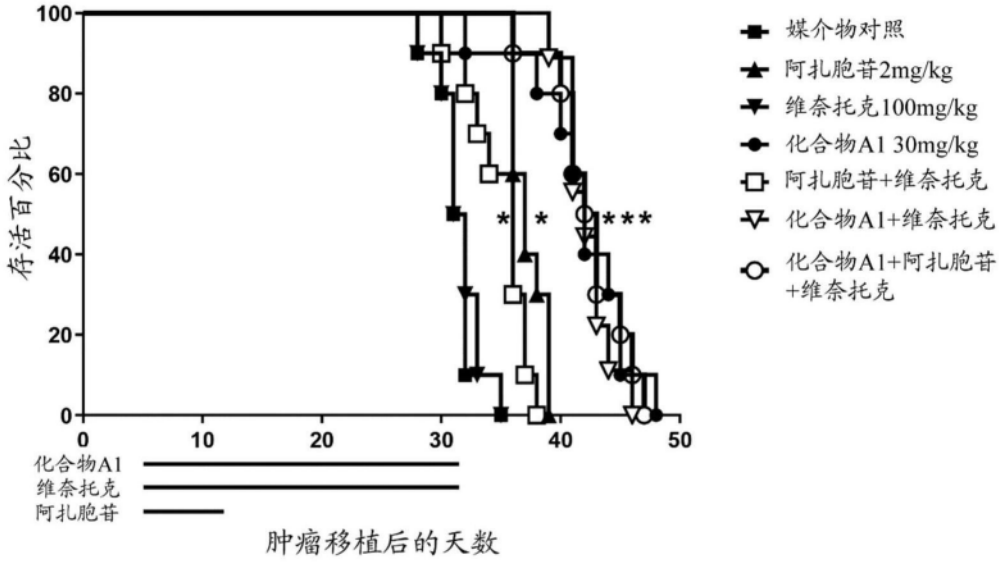

治疗第3天至第30天
媒介物（20% HP-β-CD）
化合物A3_30mg/kg/QD
化合物A3_50mg/kg/QD
化合物A3_100mg/kg/QD
100
50
0
存活百分比
0
20
40
60
80
100
120
肿瘤接种后的天数

图3

A


100
80
60
40
20
0
存活百分比
0
10
20
30
40
50
* * ***
媒介物对照
阿扎胞苷2mg/kg
维奈托克100mg/kg
化合物A1 30mg/kg
阿扎胞苷+维奈托克
化合物A1+维奈托克
化合物A1+阿扎胞苷
+维奈托克
化合物A1
维奈托克
阿扎胞苷
肿瘤移植后的天数

B

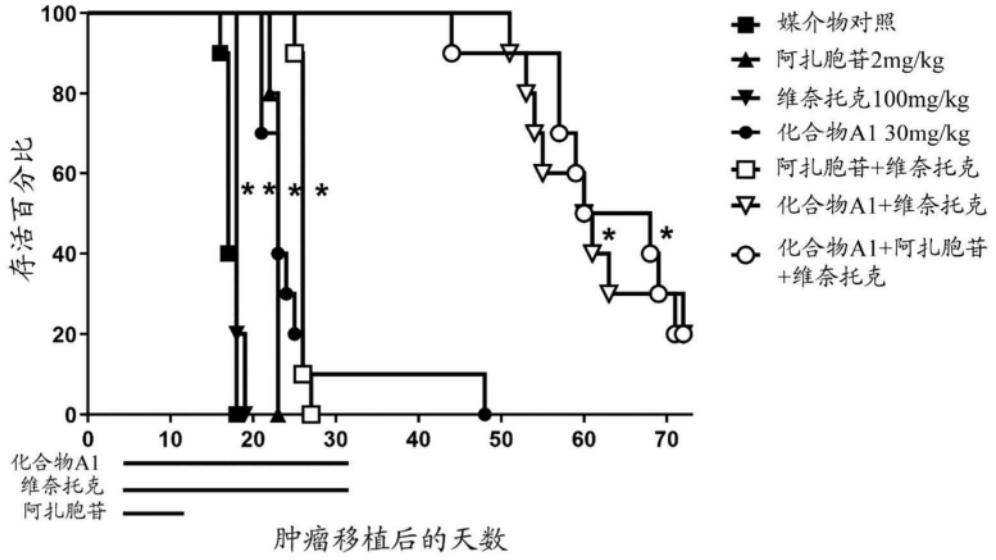

100
80
60
40
20
0
存活百分比
0
10
20
30
40
50
60
70
* * * *
* *
媒介物对照
阿扎胞苷2mg/kg
维奈托克100mg/kg
化合物A1 30mg/kg
阿扎胞苷+维奈托克
化合物A1+维奈托克
化合物A1+阿扎胞苷
+维奈托克
化合物A1
维奈托克
阿扎胞苷
肿瘤移植后的天数

图4

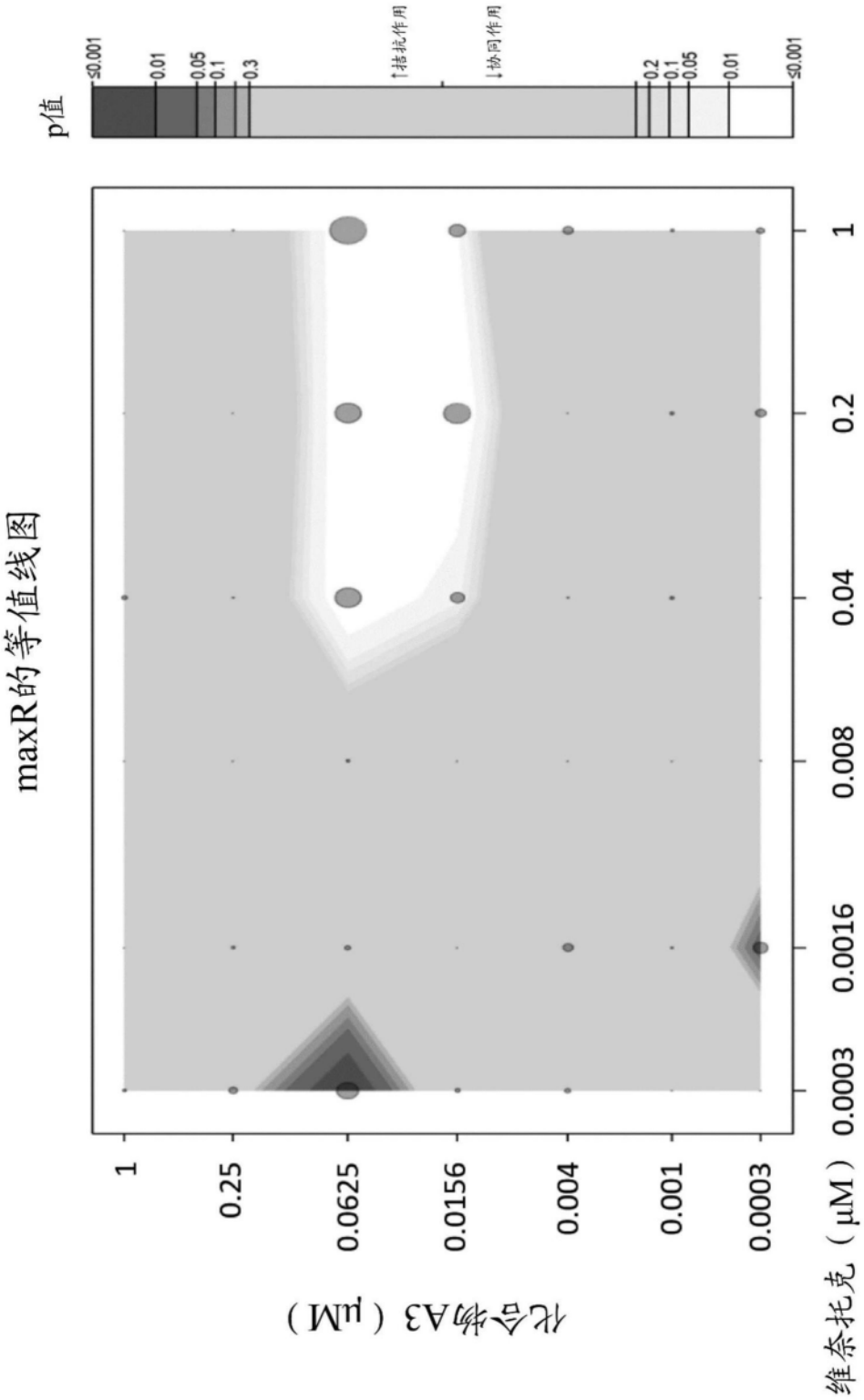

maxR的等值线图
p值
≤0.001
0.01
0.05
0.1
0.3
↑拮抗作用
↓协同作用
0.2
0.1
0.05
0.01
≤0.001
化合物A3（μM）
1
0.25
0.0625
0.0156
0.004
0.001
0.0003
维奈托克（μM）
0.0003
0.0016
0.008
0.04
0.2
1

图5A

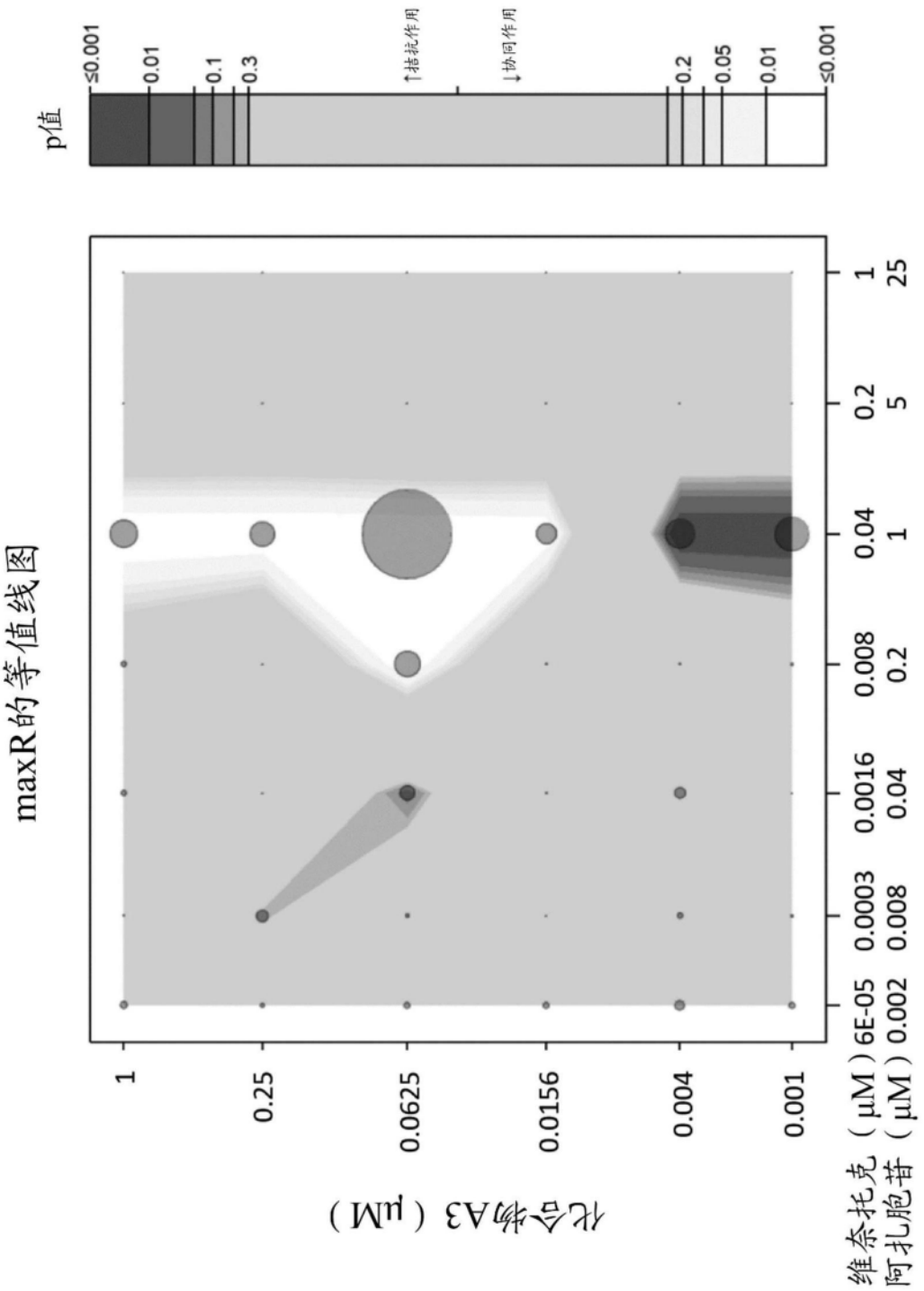

maxR的等值线图
p值
≤0.001
0.01
0.1
0.3
↑拮抗作用
↓协同作用
0.2
0.05
0.01
≤0.001
化合物A3（μM）
1
0.25
0.0625
0.0156
0.004
0.001
维奈托克（μM）6E-05 0.0003 0.0016 0.008 0.04 0.2 1 5 25
阿扎胞苷（μM）0.002 0.008 0.04 0.2 1

图5B

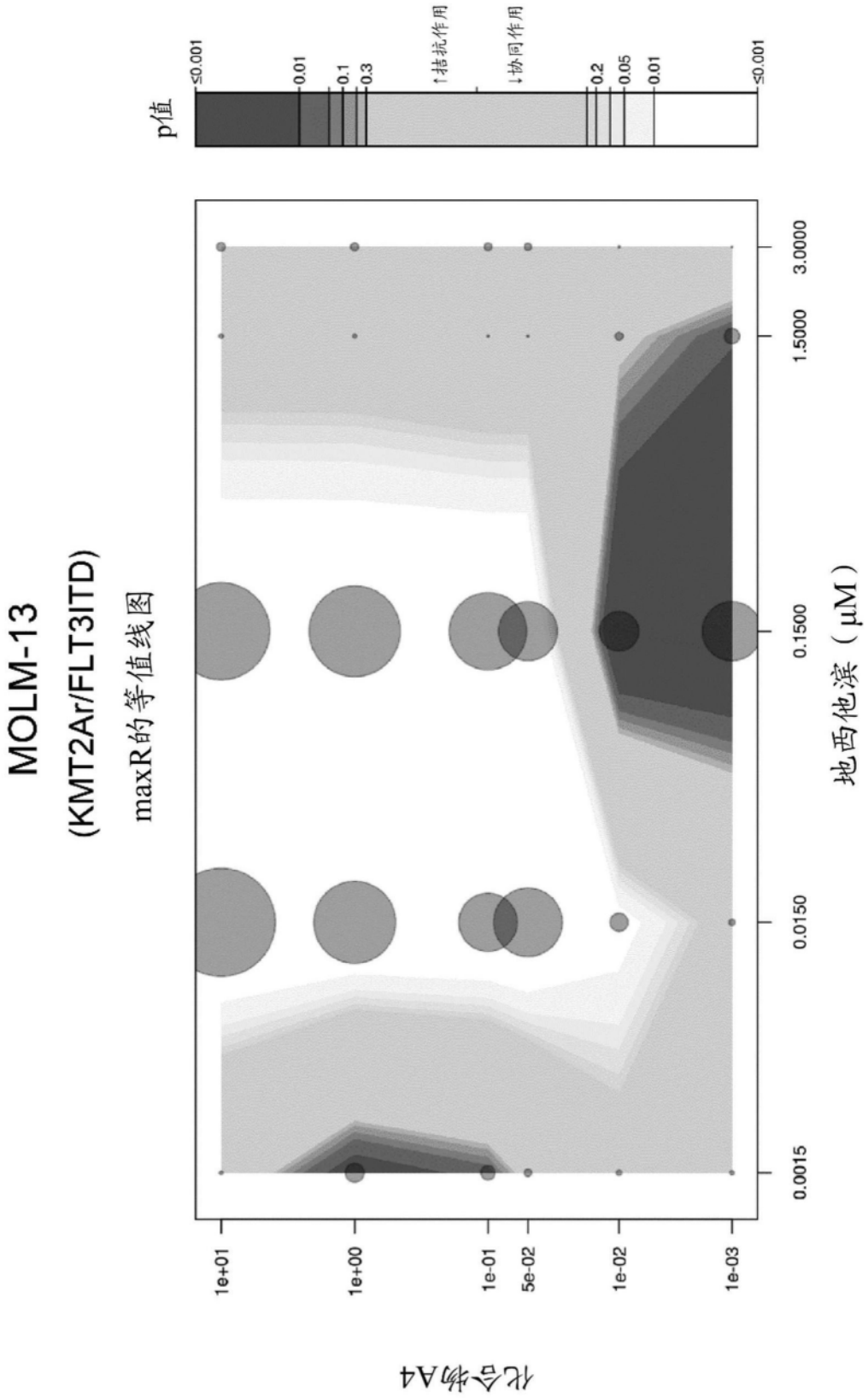

MOLM-13
(KMT2Ar/FLT3ITD)
maxR的等值线图
p值
≤0.001
0.01
0.1
0.3
↑拮抗作用
↓协同作用
0.2
0.05
0.01
≤0.001
1e+01
1e+00
1e-01
5e-02
1e-02
1e-03
0.0015
0.0150
0.1500
1.5000
3.0000
地西他滨（μM）
化合物A4

图6A

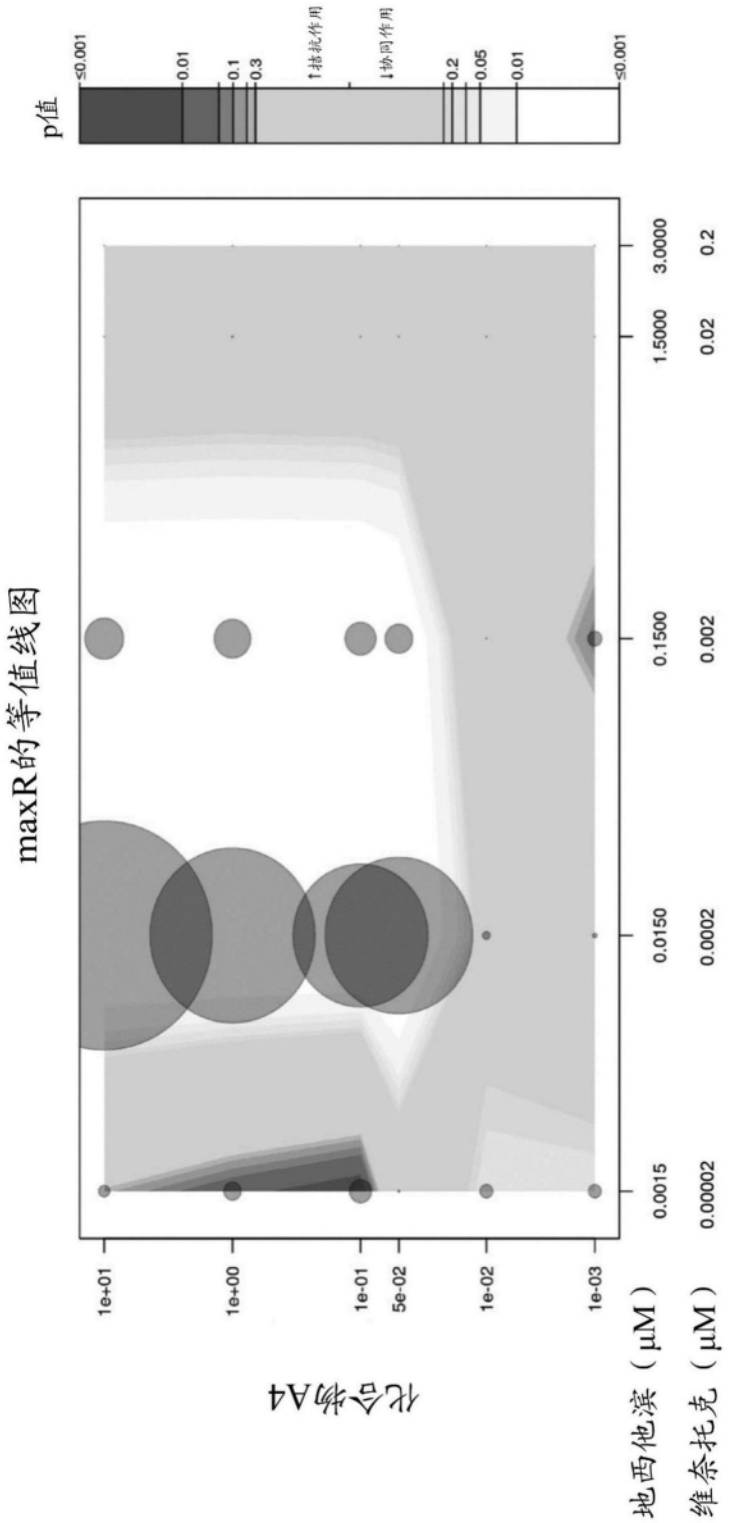

maxR的等值线图
p值
≤0.001
0.01
0.1
0.3
↑拮抗作用
↓协同作用
0.2
0.05
0.01
≤0.001
化合物A4
1e+01
1e+00
1e-01
5e-02
1e-02
1e-03
0.0015
0.0150
0.1500
1.5000
3.0000
0.00002
0.0002
0.002
0.02
0.2
地西他滨（μM）
维奈托克（μM）

图6B

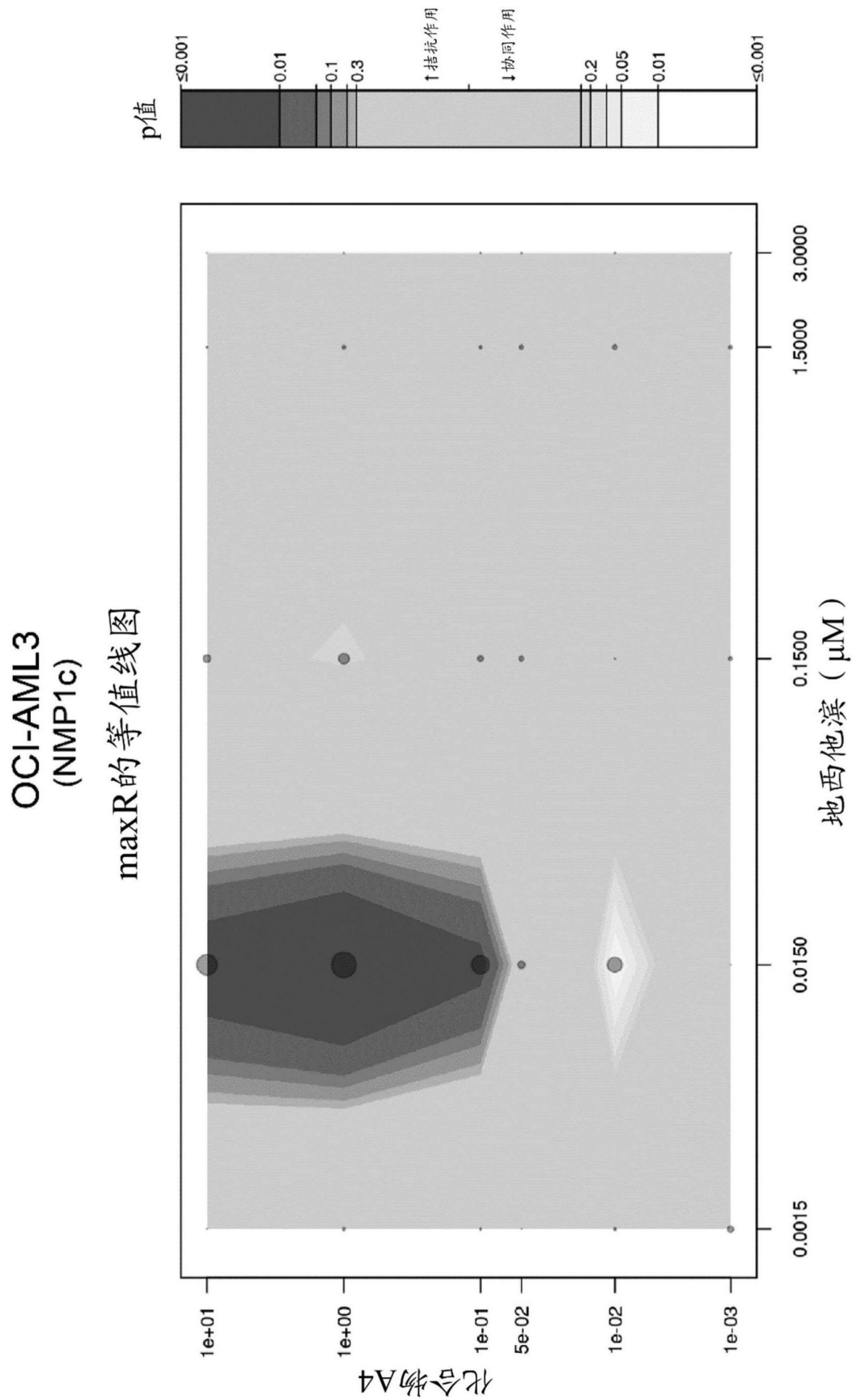

OCI-AML3
(NMP1c)
maxR的等值线图
p值
≤0.001
0.01
0.1
0.3
↑拮抗作用
↓协同作用
0.2
0.05
0.01
≤0.001
化合物A4
1e+01
1e+00
1e-01
5e-02
1e-02
1e-03
0.0015
0.0150
0.1500
1.5000
3.0000
地西他滨（μM）

图7A

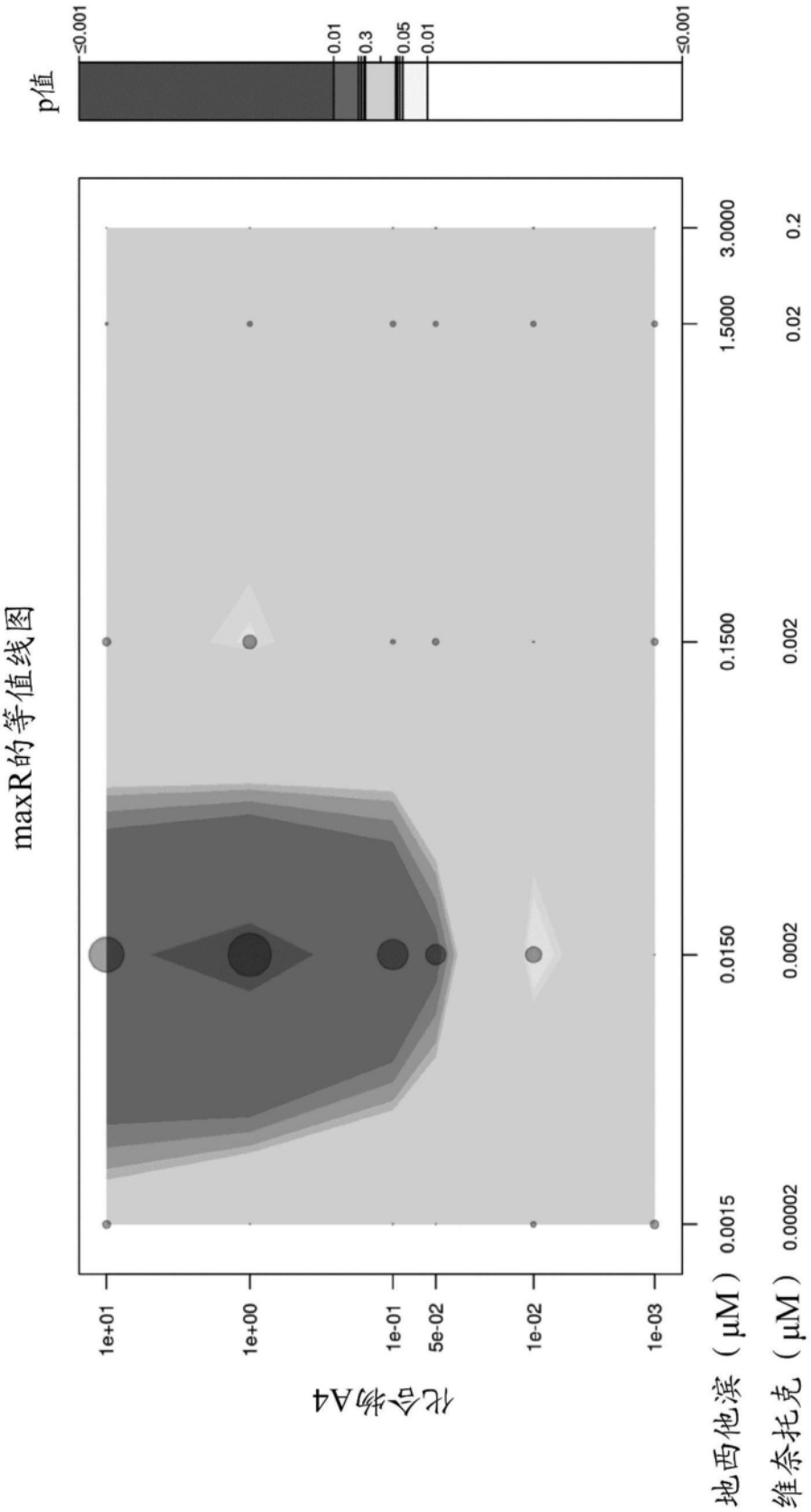

maxR的等值线图
p值
≤0.001
0.01
0.3
0.05
0.01
≤0.001
化合物A4
1e+01
1e+00
1e-01
5e-02
1e-02
1e-03
0.0015
0.0150
0.1500
1.5000
3.0000
地西他滨（μM）
0.00002
0.0002
0.002
0.02
0.2
维奈托克（μM）

图7B