(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119546309 A
(43)申请公布日 2025.02.28

(21)申请号 202380045472.6
(22)申请日 2023.04.06
(30)优先权数据
63/329147 2022.04.08 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.12.06
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/065415 2023.04.06
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/196887 EN 2023.10.12
(71)申请人 伊莱利利公司
地址 美国印第安纳州
(72)发明人 S·L·布莱特 巩学千 郭德其 D·M·海曼 彭生斌 斯翀
(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 任晓华 彭昶
(51)Int.Cl.
A61K 31/553(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 31/44(2006.01)
A61K 31/4985(2006.01)
A61K 31/4545(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)

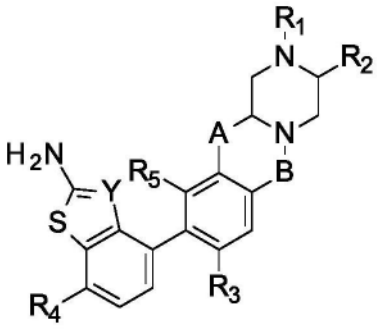
权利要求书15页 说明书55页

(54)发明名称

包括KRAS G12C抑制剂和AURORA A抑制剂的治疗方法

(57)摘要

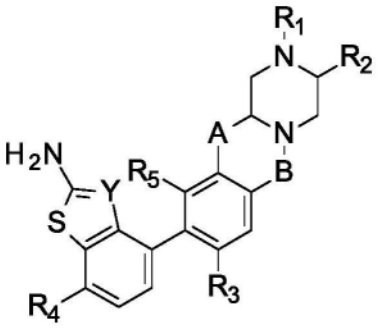
本公开提供治疗患者的癌症的方法,其中一个或多个细胞表达KRas G12C突变蛋白,其包括向有需要的患者施用有效量的下式的化合物:



其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、A、B和Y如本文所述,或其可药用盐,和Aurora A抑制剂或其可药用盐。

CN 119546309 A

1.一种治疗患者的癌症的方法,其中一个或多个细胞表达KRas G12C突变蛋白,其包括向有需要的患者施用有效量的一种下式的化合物:



,

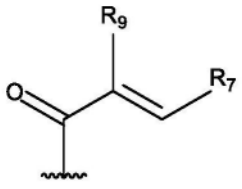
其中:

A是-OCH_2-、-$N(R_6)CH_2$-、-OCH_2CH_2-、-$N(R_6)CH_2CH_2$-、-CH_2OCH_2-或-$CH_2N(R_6)CH_2$-;

B是-CH_2-或-C(O)-;

Y是-C(CN)-或-N-;

R_1是-CN、-C(O)C≡CR_8或下式的基团



;

R_2是H、甲基或-CH_2CN;

R_3和R_5各自独立地为H、卤素、-C_{0-3}烷基-环丙基、任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-6}烷基或任选被R_{10}取代1-3次的-O-C_{1-6}烷基;

R_4是H、卤素或任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-6}烷基;

R_6是H或任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-6}烷基;

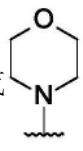
R_7是H、卤素、-$NR_{11}R_{12}$、-$CH_2NR_{11}R_{12}$、任选被R_{10}或R_{13}取代1-3次的-C_{1-6}烷基、-C_{0-3}烷基环丙基或任选被R_{10}或R_{13}取代1-3次的-O-C_{1-6}烷基;

R_8是H、任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-4}烷基或任选被R_{10}取代1-3次的-C_{3-6}环烷基;

R_9是H、卤素、-CN、-C_{0-3}烷基-C_{3-6}环烷基或任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-6}烷基;

R_{10}在每次出现时独立地为卤素、氧、羟基、-C_{1-4}烷基或-O-C_{1-4}烷基;

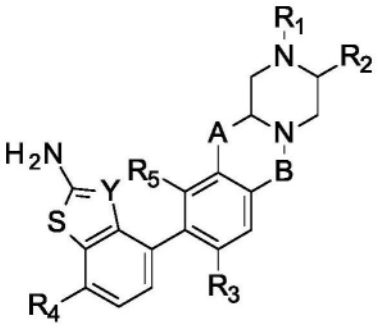
R_{11}和R_{12}各自独立地为H、-C_{1-4}烷基或-C_{1-4}杂烷基,其中R_{11}和R_{12}可组合以形成杂环烷基;和

R_{13}在每次出现时独立地为-$N(CH_3)_2$或  ,

或其可药用盐;和

有效量的Aurora A抑制剂或其可药用盐。

2.一种下式的化合物:



，

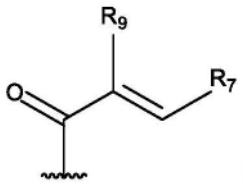
其中：

A是-OCH_2-、-$N(R_6)CH_2$-、-OCH_2CH_2-、-$N(R_6)CH_2CH_2$-、-CH_2OCH_2-或-$CH_2N(R_6)CH_2$-；

B是-CH_2-或-C(O)-；

Y是-C(CN)-或-N-；

R_1是-CN、-C(O)C═CR_8或下式的基团



；

R_2是H、甲基或-CH_2CN；

R_3和R_5各自独立地为H、卤素、-C_{0-3}烷基-环丙基、任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-6}烷基或任选被R_{10}取代1-3次的-O-C_{1-6}烷基；

R_4是H、卤素或任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-6}烷基；

R_6是H或任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-6}烷基；

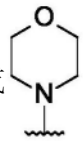
R_7是H、卤素、-$NR_{11}R_{12}$、-$CH_2NR_{11}R_{12}$、任选被R_{10}或R_{13}取代1-3次的-C_{1-6}烷基、-C_{0-3}烷基环丙基或任选被R_{10}或R_{13}取代1-3次的-O-C_{1-6}烷基；

R_8是H、任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-4}烷基或任选被R_{10}取代1-3次的-C_{3-6}环烷基；

R_9是H、卤素、-CN、-C_{0-3}烷基-C_{3-6}环烷基或任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-6}烷基；

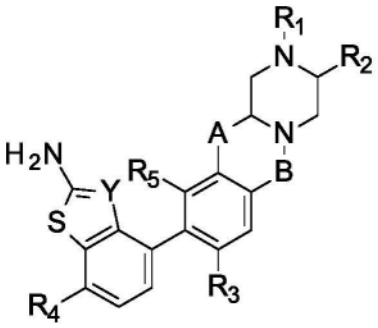
R_{10}在每次出现时独立地为卤素、氧、羟基、-C_{1-4}烷基或-O-C_{1-4}烷基；

R_{11}和R_{12}各自独立地为H、-C_{1-4}烷基或-C_{1-4}杂烷基，其中R_{11}和R_{12}可组合以形成杂环烷基；和

R_{13}在每次出现时独立地为-$N(CH_3)_2$或  ，

或其可药用盐，其与Aurora A抑制剂或其可药用盐同时、分开或序贯组合地用于治疗。

3.一种下式的化合物：



，

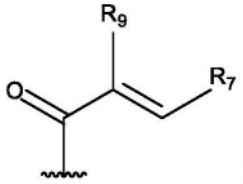
其中：

A是-OCH_2-、-$N(R_6)CH_2$-、-OCH_2CH_2-、-$N(R_6)CH_2CH_2$-、-CH_2OCH_2-或-$CH_2N(R_6)CH_2$-；

B是-CH_2-或-C(O)-；

Y是-C(CN)-或-N-；

R_1是-CN、-C(O)C≡CR_8或下式的基团



；

R_2是H、甲基或-CH_2CN；

R_3和R_5各自独立地为H、卤素、-C_{0-3}烷基-环丙基、任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-6}烷基或任选被R_{10}取代1-3次的-O-C_{1-6}烷基；

R_4是H、卤素或任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-6}烷基；

R_6是H或任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-6}烷基；

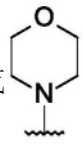
R_7是H、卤素、-$NR_{11}R_{12}$、-$CH_2NR_{11}R_{12}$、任选被R_{10}或R_{13}取代1-3次的-C_{1-6}烷基、-C_{0-3}烷基环丙基或任选被R_{10}或R_{13}取代1-3次的-O-C_{1-6}烷基；

R_8是H、任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-4}烷基或任选被R_{10}取代1-3次的-C_{3-6}环烷基；

R_9是H、卤素、-CN、-C_{0-3}烷基-C_{3-6}环烷基或任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-6}烷基；

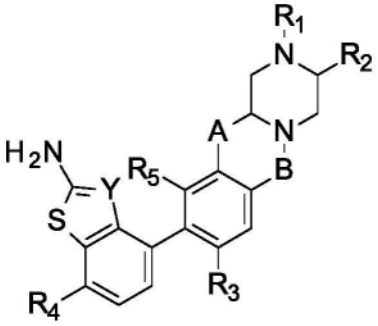
R_{10}在每次出现时独立地为卤素、氧、羟基、-C_{1-4}烷基或-O-C_{1-4}烷基；

R_{11}和R_{12}各自独立地为H、-C_{1-4}烷基或-C_{1-4}杂烷基，其中R_{11}和R_{12}可组合以形成杂环烷基；和

R_{13}在每次出现时独立地为-$N(CH_3)_2$或  ，

或其可药用盐，其与Aurora A抑制剂或其可药用盐同时、分开或序贯组合地用于治疗癌症。

4.下式的化合物或其可药用盐与Aurora A抑制剂或其可药用盐同时、分开或序贯组合地在用于治疗癌症的药剂制造中的用途：



，

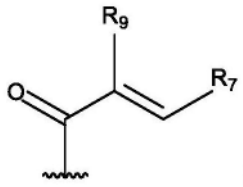
其中：

A是-OCH_2-、-$N(R_6)CH_2$-、-OCH_2CH_2-、-$N(R_6)CH_2CH_2$-、-CH_2OCH_2-或-$CH_2N(R_6)CH_2$-；

B是-CH_2-或-C(O)-；

Y是-C(CN)-或-N-；

R_1是-CN、-C(O)C═CR_8或下式的基团



；

R_2是H、甲基或-CH_2CN；

R_3和R_5各自独立地为H、卤素、-C_{0-3}烷基-环丙基、任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-6}烷基或任选被R_{10}取代1-3次的-O-C_{1-6}烷基；

R_4是H、卤素或任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-6}烷基；

R_6是H或任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-6}烷基；

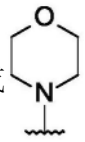
R_7是H、卤素、-$NR_{11}R_{12}$、-$CH_2NR_{11}R_{12}$、任选被R_{10}或R_{13}取代1-3次的-C_{1-6}烷基、-C_{0-3}烷基环丙基或任选被R_{10}或R_{13}取代1-3次的-O-C_{1-6}烷基；

R_8是H、任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-4}烷基或任选被R_{10}取代1-3次的-C_{3-6}环烷基；

R_9是H、卤素、-CN、-C_{0-3}烷基-C_{3-6}环烷基或任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-6}烷基；

R_{10}在每次出现时独立地为卤素、氧、羟基、-C_{1-4}烷基或-O-C_{1-4}烷基；

R_{11}和R_{12}各自独立地为H、-C_{1-4}烷基或-C_{1-4}杂烷基，其中R_{11}和R_{12}可组合以形成杂环烷基；和

R_{13}在每次出现时独立地为-$N(CH_3)_2$或  。

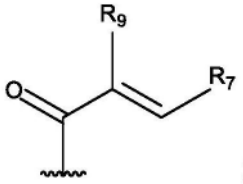
5.根据权利要求1-4任一项所述的方法、化合物或用途，其中A是-OCH_2CH_2-，或其可药用盐。

6.根据权利要求1-5任一项所述的方法、化合物或用途，其中B是-C(O)-，或其可药用盐。

7.根据权利要求1-6任一项所述的方法、化合物或用途，其中Y是-C(CN)-，或其可药用盐。

8.根据权利要求1-6任一项所述的方法、化合物或用途,其中Y是-N-,或其可药用盐。

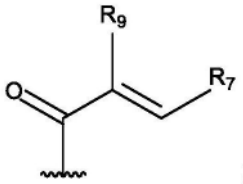
9.根据权利要求1-8任一项所述的方法、化合物或用途,其中R_1是下式的基团



;

并且其中R_7是H、F、Cl、甲基、乙氧基、乙基、异丙基或环丙基,或其可药用盐。

10.根据权利要求1-9任一项所述的方法、化合物或用途,其中R_1是下式的基团



;

并且其中R_9是H、F、Cl、$-CHF_2$、$-CF_3$或$-CH_2OH$,或其可药用盐。

11.根据权利要求1-8任一项所述的方法、化合物或用途,其中R_1是-CN或$-C(O)C{\equiv}CR_8$,或其可药用盐。

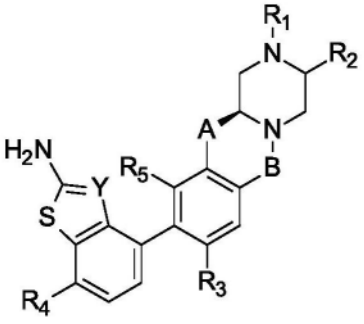
12.根据权利要求1-11任一项所述的方法、化合物或用途,其中R_2是H或甲基,或其可药用盐。

13.根据权利要求1-12任一项所述的方法、化合物或用途,其中R_3是H、F、Cl、甲基、甲氧基、乙基、异丙基或环丙基,或其可药用盐。

14.根据权利要求1-13任一项所述的方法、化合物或用途,其中R_4是H、F或Cl,或其可药用盐。

15.根据权利要求1-14任一项所述的方法、化合物或用途,其中R_5是H、$-CHF_2$、$-CH_2F$、$-CH_2OH$或$-CH_2OCH_3$,或其可药用盐。

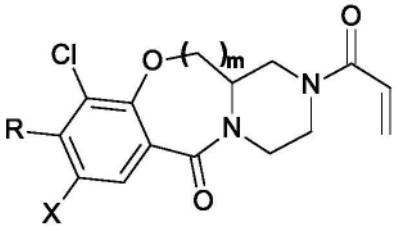
16.根据权利要求1-15任一项所述的方法、化合物或用途,其中所述化合物为式:



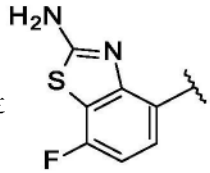
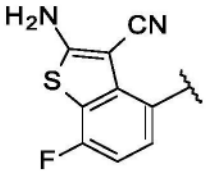
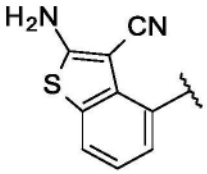
,

或其可药用盐。

17.根据权利要求1-4、6、9、10、12-16任一项所述的方法、化合物或用途,其中所述化合物为式:



，

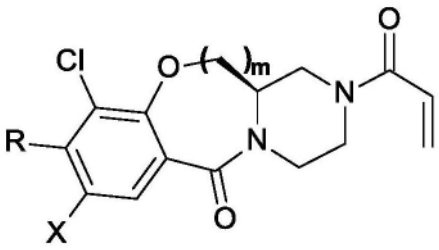
其中R是  、  或  ；

X是Cl或F；

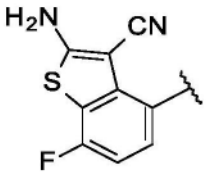
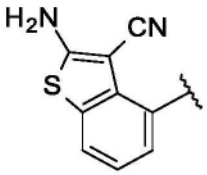
并且m是1或2，

或其可药用盐。

18.根据权利要求1-4、6、9、10、12-17任一项所述的方法、化合物或用途，其中所述化合物为式：



，

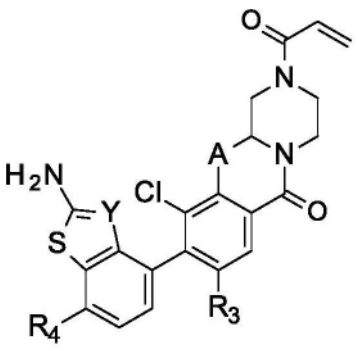
其中R是  、  或  ；

X是Cl或F；

并且m是1或2，

或其可药用盐。

19.根据权利要求1-4、6、9、10、12-16任一项所述的方法、化合物或用途，其中所述化合物为式：



，

其中：

A是-OCH_2-或-OCH_2CH_2-；

Y是C(CN)或N；

R_3是Cl或F；

当Y是C(CN)时R_4是H或F；和

当Y是N时R_4是F，

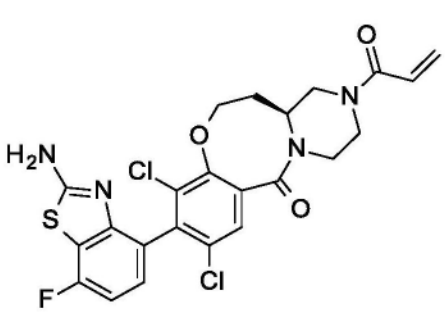
或其可药用盐。

20.根据权利要求1-4或6-19任一项所述的方法、化合物或用途，其中A是

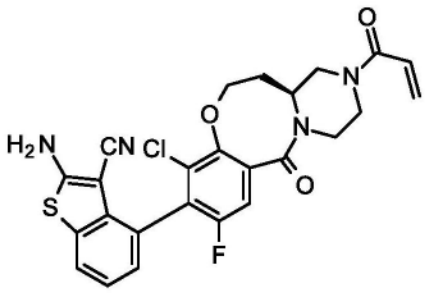


。

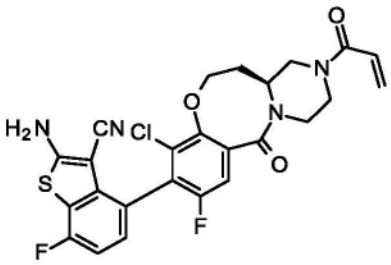
21.根据权利要求1-4、6、9、10、12-20任一项所述的方法、化合物或用途，其中所述化合物是：



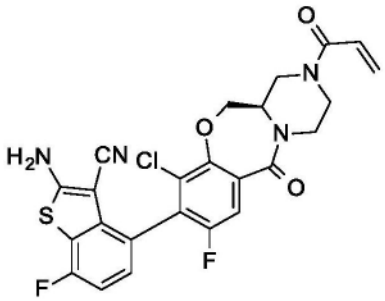
、



、



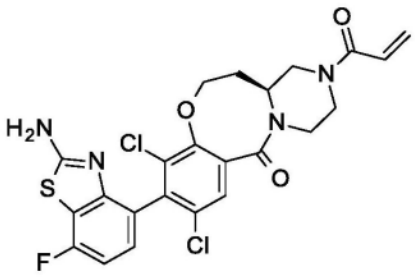
或



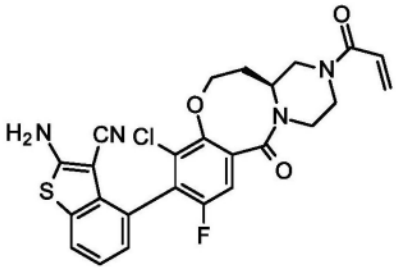
，

或其可药用盐。

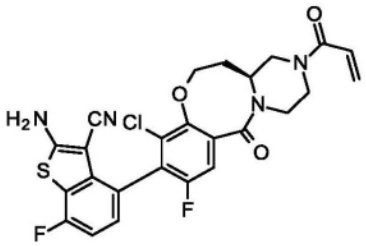
22.根据权利要求1-4、6、9、10、12-21任一项所述的方法、化合物或用途，其中所述化合物是：

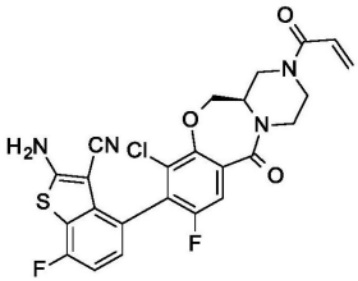


、



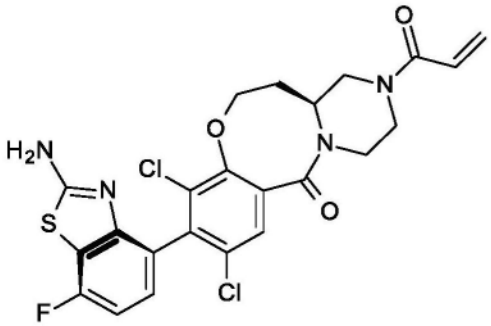
、



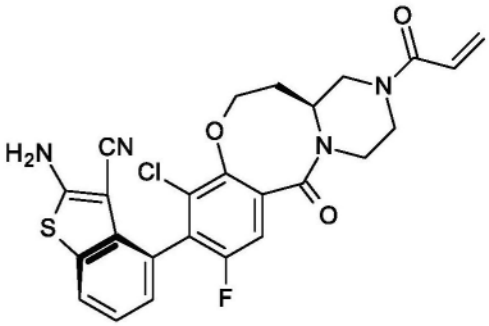


或 。

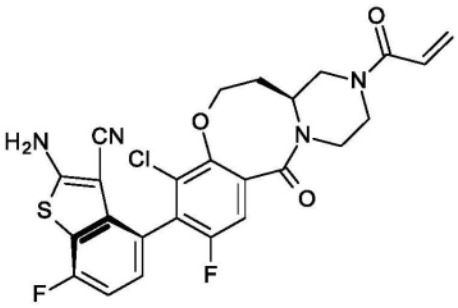
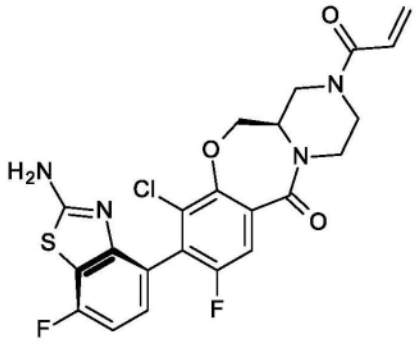
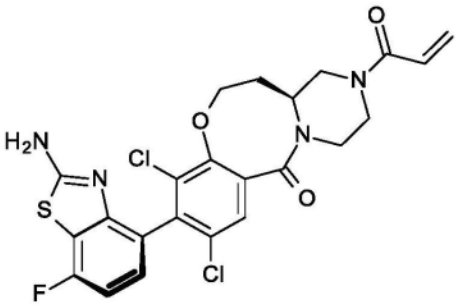
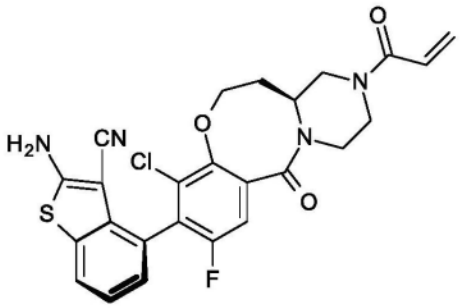
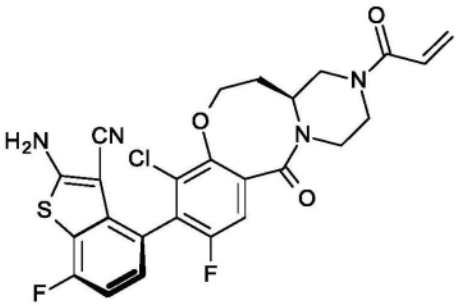
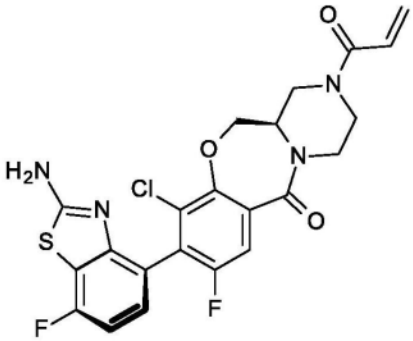
23.根据权利要求1-4、6、9、10、12-22任一项所述的方法、化合物或用途,其中所述化合物是:



、

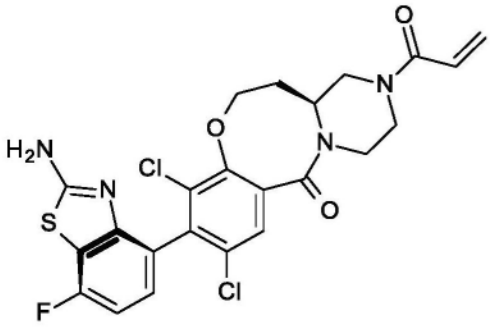
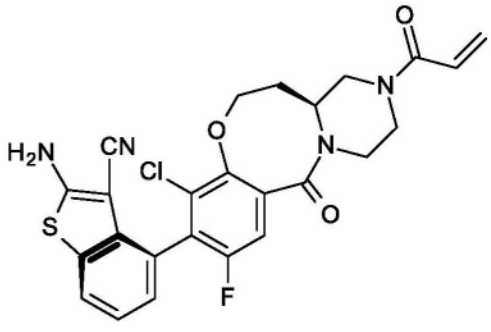


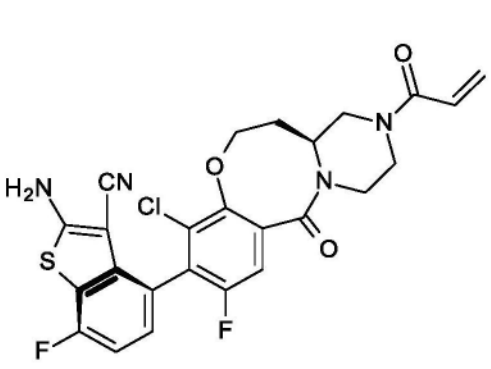
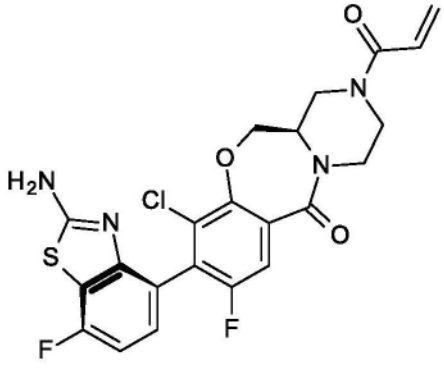
、


、

、

、

、

和

，

或其可药用盐。

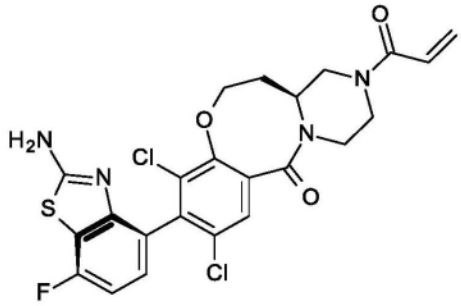
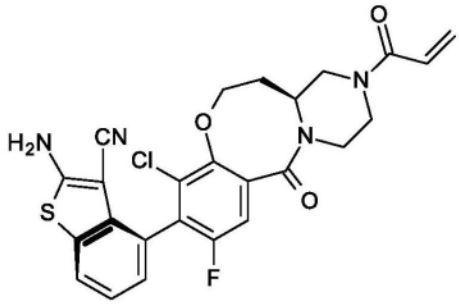
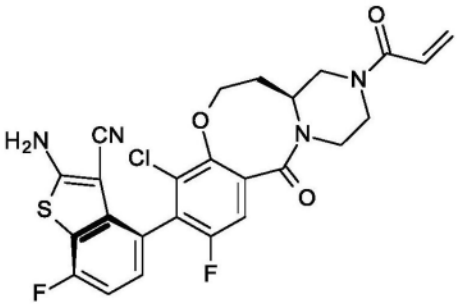
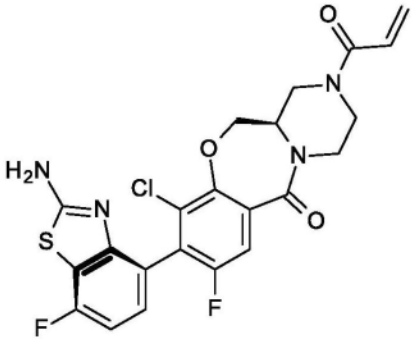
24.根据权利要求23所述的方法、化合物或用途,其选自由以下化合物：


、

、

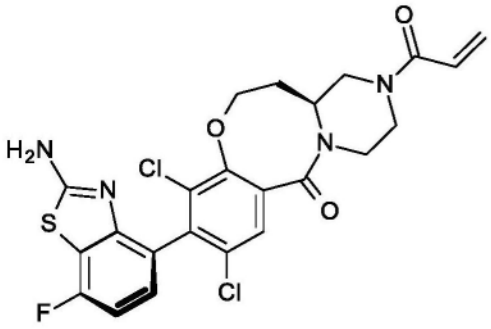
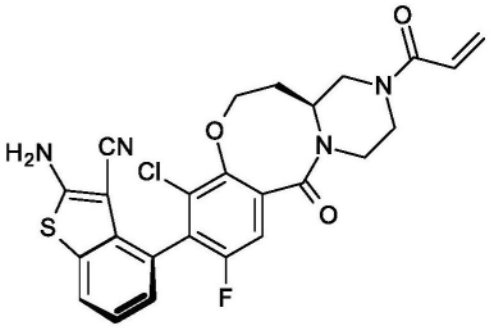

和

，

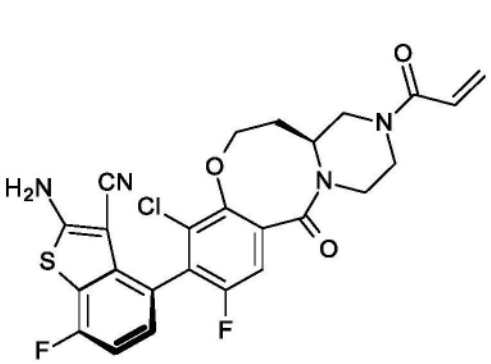
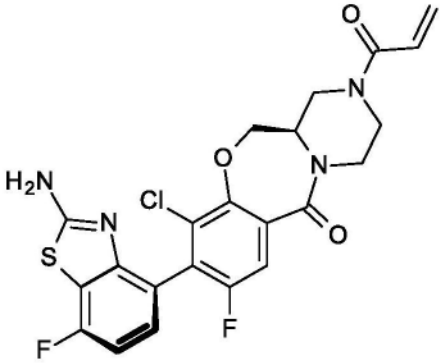
或其可药用盐组成的组。

25.根据权利要求23或24所述的方法、化合物或用途，其选自由以下化合物组成的组：


、

、

和

。

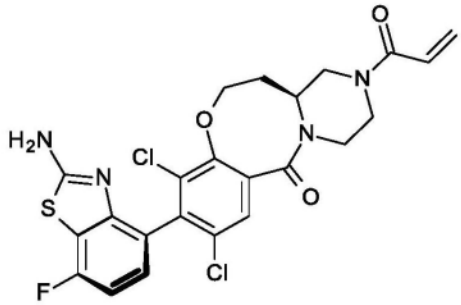
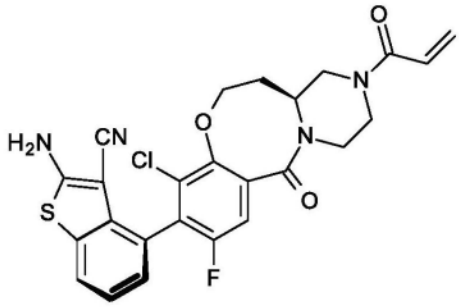
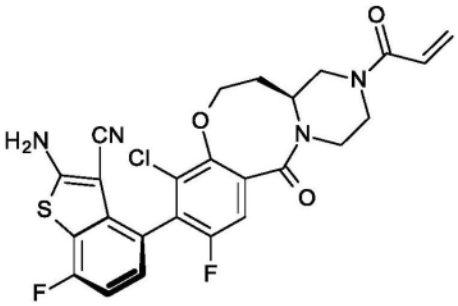
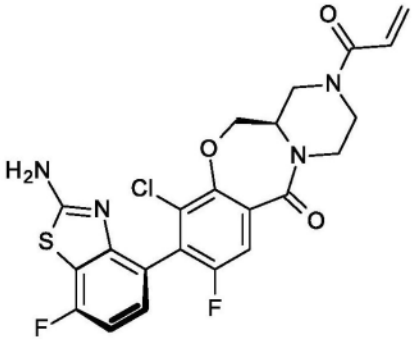
26.根据权利要求23所述的方法、化合物或用途，其选自由以下化合物：


、

、

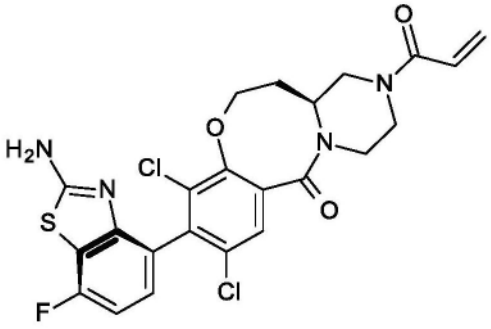
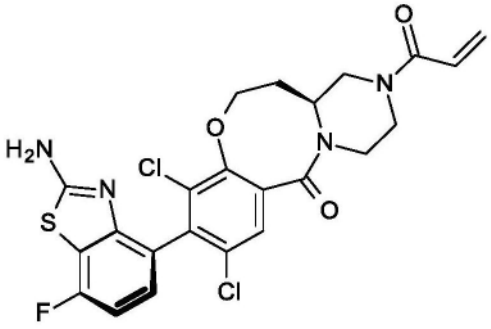

和

，

或其可药用盐组成的组。

27.根据权利要求23或26所述的方法、化合物或用途，其选自由以下化合物组成的组：

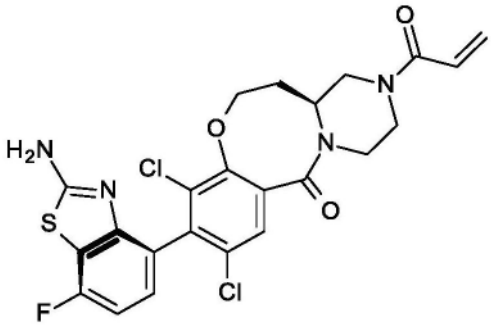

、

、

和

。

28.根据权利要求23所述的方法、化合物或用途，其选自由以下化合物：


和

，

或其可药用盐组成的组。

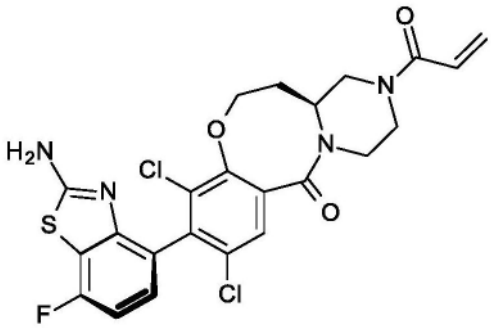
29.根据权利要求23、24、25或28任一项所述的方法、化合物或用途，其中所述化合物是



，

或其可药用盐。

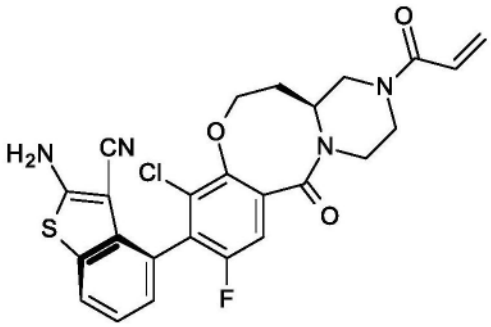
30.根据权利要求23、26、27或28任一项所述的方法、化合物或用途，其中所述化合物是



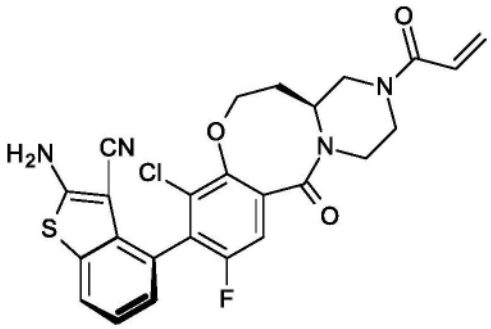
，

或其可药用盐。

31.根据权利要求23所述的方法、化合物或用途，其选自由以下化合物：



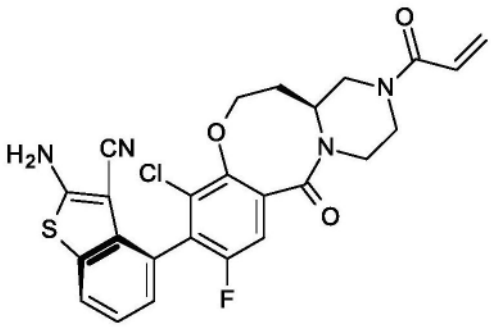
和



，

或其可药用盐组成的组。

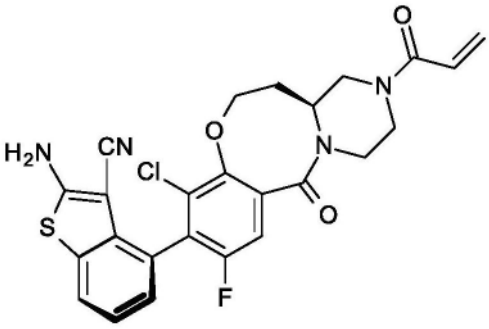
32.根据权利要求23、24、25或31任一项所述的方法、化合物或用途，其中所述化合物是



，

或其可药用盐。

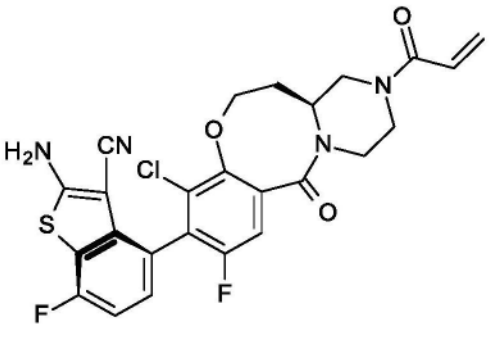
33.根据权利要求23、26、27或31任一项所述的方法、化合物或用途，其中所述化合物是



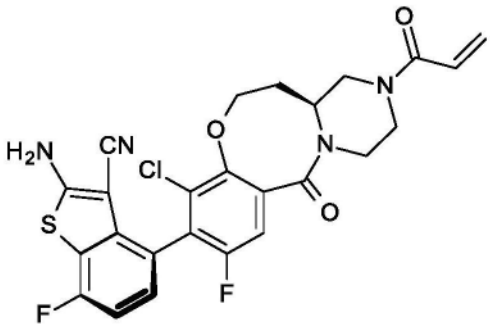
，

或其可药用盐。

34.根据权利要求23所述的方法、化合物或用途，其选自由以下化合物：



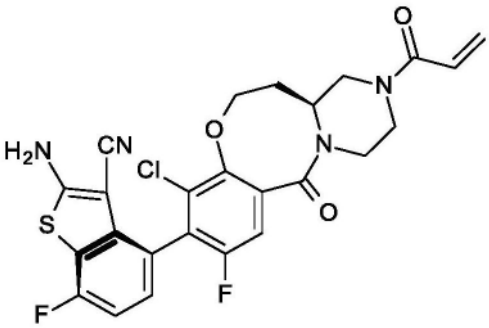
和



，

或其可药用盐组成的组。

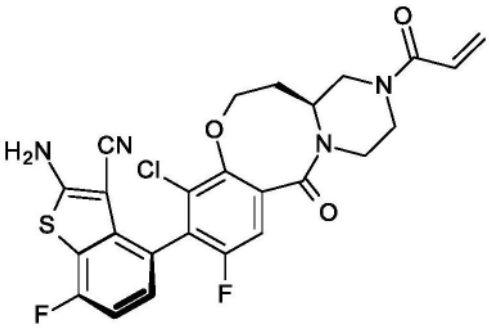
35.根据权利要求23、24、25或34任一项所述的方法、化合物或用途，其中所述化合物是



，

或其可药用盐。

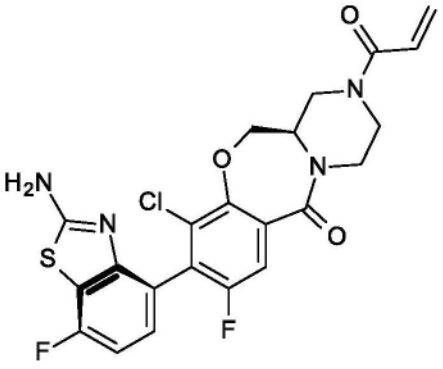
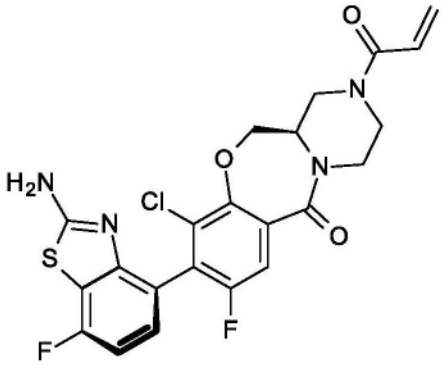
36.根据权利要求23、26、27或34任一项所述的方法、化合物或用途，其中所述化合物是



，

或其可药用盐。

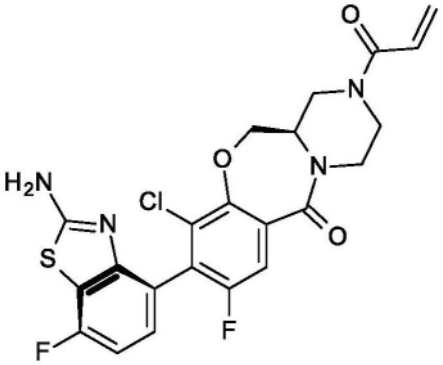
37.根据权利要求23所述的方法、化合物或用途，其选自由以下化合物：

和 ，

或其可药用盐组成的组。

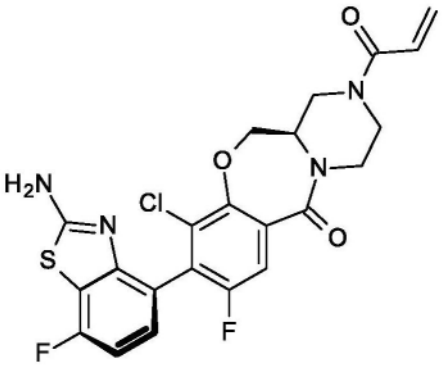
38.根据权利要求23、24、25或37任一项所述的方法、化合物或用途，其中所述化合物是



，

或其可药用盐。

39.根据权利要求23、26、27或37任一项所述的方法、化合物或用途，其中所述化合物是



，

或其可药用盐。

40.根据权利要求1-39任一项所述的方法、化合物或用途，其中所述Aurora A抑制剂选自由Aurora A选择性抑制剂或其可药用盐、alisertib、pan Aurora抑制剂或其可药用盐、陶扎色替、达那色替、氨基吡啶化合物或其可药用盐、(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸或其可药用盐、(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:2-甲基丙-2-胺(1:1)盐和(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:胺(1:1)盐组成的组。

41.根据权利要求1-40任一项所述的方法、化合物或用途，其中所述Aurora A抑制剂是

(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸或其可药用盐。

42.根据权利要求1-41任一项所述的方法、化合物或用途,其中所述Aurora A抑制剂选自由(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸、(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:2-甲基丙-2-胺(1:1)盐和(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:胺(1:1)盐组成的组。

43.根据权利要求1-42任一项所述的方法、化合物或用途,其中所述Aurora A抑制剂是(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:2-甲基丙-2-胺(1:1)盐。

44.根据权利要求1-43任一项所述的方法、化合物或用途,其中所述癌症选自由肺癌、胰腺癌、宫颈癌、食管癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胆管癌和结肠直肠癌组成的组。

45.根据权利要求1-44任一项所述的方法、化合物或用途,其中所述癌症是非小细胞肺癌,并且其中一个或多个具有或不具有Aurora A失调或过表达的细胞表达KRas G12C突变蛋白。

46.根据权利要求1-44任一项所述的方法、化合物或用途,其中所述癌症是结肠直肠癌,并且其中一个或多个具有或不具有Aurora A失调或过表达的细胞表达KRas G12C突变蛋白。

47.根据权利要求1-44任一项所述的方法、化合物或用途,其中所述癌症是胰腺癌,并且其中一个或多个具有或不具有Aurora A失调或过表达的细胞表达KRas G12C突变蛋白。

48.根据权利要求1-44任一项所述的方法、化合物或用途,其中所述患者患有具有KRAS G12C突变的癌症。

49.根据权利要求1-48任一项所述的方法、化合物或用途,其中在施用所述化合物或其可药用盐或所述Aurora A抑制剂或其可药用盐之前,所述患者患有被确定具有一个或多个表达KRas G12C突变蛋白的细胞的癌症。

50.根据权利要求1-49任一项所述的方法、化合物或用途,其中所述化合物和所述Aurora A抑制剂在同时或序贯组合中施用于有需要的患者。

51.根据权利要求1-50任一项所述的方法、化合物或用途,其中所述式的化合物或其可药用盐和所述Aurora A抑制剂或其可药用盐在同时组合中施用于有需要的患者。

52.根据权利要求1-50任一项所述的方法、化合物或用途,其中所述式的化合物或其可药用盐和所述Aurora A抑制剂或其可药用盐在序贯组合中施用于有需要的患者。

53.根据权利要求1-52任一项所述的方法、化合物或用途,其中在将所述Aurora A抑制剂或其可药用盐施用于有需要的患者之前将所述式的化合物或其可药用盐施用于有需要的患者。

54.根据权利要求1-52任一项所述的方法、化合物或用途,其中在将所述式的化合物或其可药用盐施用于有需要的患者之前将所述Aurora A抑制剂或其可药用盐施用于有需要的患者。

包括KRAS G12C抑制剂和AURORA A抑制剂的治疗方法

[0001] 本公开涉及一种治疗患者的癌症的方法,其中一个或多个细胞表达KRas G12C突变蛋白,其包括向有需要的患者施用有效量的KRAS G12C抑制剂或其可药用盐以及Aurora A激酶抑制剂或其可药用盐,以治疗癌症,如肺癌、结肠直肠癌、胰腺癌、膀胱癌、宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胆管癌或食管癌。

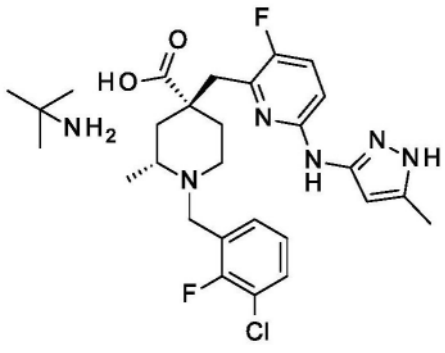
[0002] 已经在大约30%的人类癌症中识别出致癌KRas突变,并且已经证明激活多种下游信号通路。尽管KRas突变普遍存在,但其一直是困难的治疗靶点。(Cox,A.D.Drugging the Undruggable RAS:Mission Possible?Nat.Rev.Drug Disc.2014,13,828-851;Pylayeva-Gupta,y等人,RAS Oncogenes:Weaving a Tumorigenic Web.Nat.Rev.Cancer 2011,11,761-774)。

[0003] WO2015/054572和WO2016/164675公开了能够结合至KRAS G12C的某些喹唑啉衍生物。WO2016/044772也公开了使用这样的喹唑啉衍生物的方法。WO2020/0081282和WO2021/118877公开了KRAS G12C抑制剂。WO2018/206539和WO2020/178282公开了能够结合至KRAS G12C癌蛋白的某些杂芳基化合物。

[0004] Aurora激酶由3种高度保守的丝氨酸/苏氨酸同种型Aurora A、B和C组成,它们调节有丝分裂和减数分裂过程,并且在细胞周期进程中起到独特的作用。Aurora A激酶活性的抑制通过激活有丝分裂检查点而显著损害有丝分裂进展,这导致有丝分裂纺锤体形成和前中期阻滞的缺陷,以及随后通过促凋亡途径的细胞死亡。已经在范围广泛的癌症中观察到致癌Aurora A基因AURKA的扩增或过表达。

[0005] Aurora A抑制剂也是本领域中已知的。WO 2008/026768、EP 2062887和WO2009/104802公开了某些具有Aurora A选择性抑制作用的氨基吡啶化合物。WO 2013/129443公开了某些具有Aurora A选择性抑制活性的哌啶化合物。WO2016/077161和WO2020/112514公开了某些抑制Aurora A的氨基吡啶化合物。

[0006] (2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:2-甲基丙-2-胺(1:1)盐:

[0007] 

,

[0008] ("Aurora A Inh")是Aurora A的强效和选择性抑制剂。

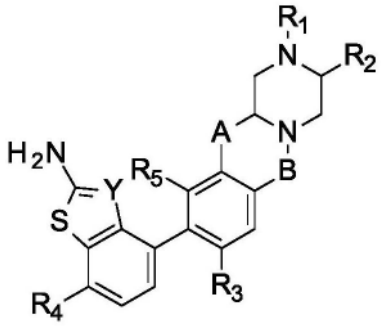
[0009] 如WO 2016/077161和WO2020/112514中所述在向植入异种移植物的小鼠以及PDX模型施用(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:2-甲基丙-2-胺(1:1)盐之后观察到许多肿瘤

类型中的肿瘤生长停滞或消退。

[0010] 使用市售抑制剂对KRAS G12C和Aurora A的组合抑制的体外研究证明了协同抗增殖效应和抗肿瘤效应。参见Lito等人,Rapid non-uniform adaptation to conformation-specific KRAS G12C inhibition,Nature.2020年1月;577(7790):421-425。

[0011] 仍然需要提供KRAS G12C和Aurora A抑制剂的小分子组合。特别地,需要提供可用于治疗癌症的更强效的可口服递送的KRAS G12C和Aurora A抑制剂。更特别地,需要提供特异性抑制KRas GTP和Aurora A活性的小分子抑制剂的组合。还需要提供表现出协同抗增殖效应和抗肿瘤效应的小分子KRAS G12C和Aurora A抑制剂的组合。此外,期望提供克服绕过KRAS抑制治疗的KRAS G12C和Aurora A抑制剂的组合。还需要提供表现出提高的功效以及减少或最小化的不良或不期望效应的KRAS G12C和Aurora A抑制剂的组合。本公开通过提供KRAS G12C和Aurora A抑制剂的组合以及该组合的方法和用途来解决这些需求的一种或多种。

[0012] 本公开提供一种治疗患者的癌症的方法,其中一个或多个细胞表达KRas G12C突变蛋白,其包括向有需要的患者施用有效量的式I的化合物:

[0013] 

式 I

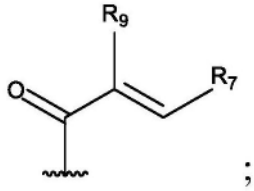
[0014] 其中:

[0015] A是-OCH_2-、-$N(R_6)CH_2$-、-OCH_2CH_2-、-$N(R_6)CH_2CH_2$-、-CH_2OCH_2-或-$CH_2N(R_6)CH_2$-;

[0016] B是-CH_2-或-C(O)-;

[0017] Y是-C(CN)-或-N-;

[0018] R_1是-CN、-C(O)C≡CR_8或下式的基团

[0019]  ;

[0020] R_2是H、甲基或-CH_2CN;

[0021] R_3和R_5各自独立地为H、卤素、-C_{0-3}烷基-环丙基、任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-6}烷基或任选被R_{10}取代1-3次的-O-C_{1-6}烷基;

[0022] R_4是H、卤素或任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-6}烷基;

[0023] R_6是H或任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-6}烷基;

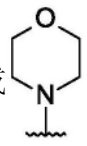
[0024] R_7是H、卤素、-$NR_{11}R_{12}$、-$CH_2NR_{11}R_{12}$、任选被R_{10}或R_{13}取代1-3次的-C_{1-6}烷基、-C_{0-3}烷基环丙基或任选被R_{10}或R_{13}取代1-3次的-O-C_{1-6}烷基;

[0025] R_8是H、任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-4}烷基或任选被R_{10}取代1-3次的-C_{3-6}环烷基;

[0026] R_9是H、卤素、-CN、-C_{0-3}烷基-C_{3-6}环烷基或任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-6}烷基;

[0027] R_{10}在每次出现时独立地为卤素、氧、羟基、-C_{1-4}烷基或-O-C_{1-4}烷基;

[0028] R_{11}和R_{12}各自独立地为H、-C_{1-4}烷基或-C_{1-4}杂烷基,其中R_{11}和R_{12}可组合以形成杂环烷基;和

[0029] R_{13}在每次出现时独立地为-$N(CH_3)_2$或  ,

[0030] 或其可药用盐;和

[0031] 有效量的Aurora A抑制剂或其可药用盐。

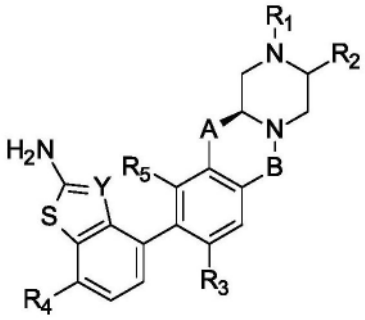
[0032] 本文所用的术语卤素是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。本文所用的术语烷基是指1至6个碳原子的饱和直链或支链一价烃基,例如"-C_{1-6}烷基"。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、1-丙基、异丙基、丁基、戊基和己基。本文所用的术语杂烷基是指含有2至5个碳原子和至少一个杂原子的饱和直链或支链一价烃基,例如"-C_{1-4}杂烷基"。本文所用的术语环烷基是指具有3至6个碳原子的饱和一价环状分子,例如"-C_{3-6}环烷基"。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基。本文所用的术语环杂烷基是指具有2至5个碳原子和至少一个杂原子的饱和一价环状分子,例如"-C_{3-6}环杂烷基"。环杂烷基的实例包括但不限于吡咯烷、哌啶、咪唑烷、吡唑烷和哌嗪。

[0033] 在指示0的情况下,例如,-C_{0-3}烷基-C_{3-6}环烷基,该取代基的烷基组分可以不存在,因此,如果式I的R_9是不含lead烷基的环丙基,该取代基将被描述为如对R9所述的-C_{0-3}烷基-环丙基取代基(即,该取代基是-C_0-环丙基)。

[0034] 关于R_{11}和R_{12},这两个基团可以在化学允许时与它们连向的氮组合以形成杂环烷基。所述杂环烷基的实例包括但不限于哌啶、哌嗪和吗啉。

[0035] 在一个实施方案中,本公开提供根据式I或式II-VI(见下文)任一项的化合物或其可药用盐,其与Aurora A抑制剂或其可药用盐同时、分开或序贯组合地用于治疗。本公开还提供根据式I或式II-VI任一项的化合物或其可药用盐,其与Aurora A抑制剂或其可药用盐同时、分开或序贯组合地用于治疗癌症。本公开还提供根据式I或式II-VI任一项的化合物或其可药用盐在与Aurora A激酶抑制剂或其可药用盐同时、分开或序贯组合地用于治疗癌症的药剂制造中的用途。

[0036] 在一个实施方案中,本公开提供一种治疗患者的癌症的方法,其中一个或多个细胞表达KRas G12C突变蛋白,其包括向有需要的患者施用有效量的式I的化合物或其可药用盐,其中所述式I的化合物是式Ia的化合物或其可药用盐:

[0037] 

[0038] 式Ia

[0039] 其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、A、B和Y如上文定义,或其可药用盐;和有效量的Aurora A抑制剂或其可药用盐。

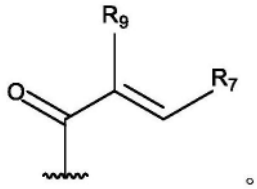
[0040] 在一个实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中,A是-OCH_2-、-$N(R_6)CH_2$-、-OCH_2CH_2-、-$N(R_6)CH_2CH_2$-。在进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中,A是-OCH_2-或-OCH_2CH_2-。在再进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中,A是-OCH_2CH_2-。

[0041] 在进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中,B是-C(O)-。

[0042] 在进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中,Y是-C(CN)-。

[0043] 在进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中,Y是-N-。

[0044] 在进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中,R_1是-CN、-C(O)C≡CR_8。在再进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中,R_1是下式的基团:

[0045]  。

[0046] 在进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中,R_2是H或甲基。在再进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中,R_2是H。

[0047] 在进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中,R_3是H、卤素、甲基、甲氧基、乙基、异丙基或环丙基。在再进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中,R_3是卤素(优选F或Cl)。

[0048] 在进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中,R_4是H或卤素。在再进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中,R_4是H、F或Cl。

[0049] 在进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中,R_5是卤素(优选Cl)。

[0050] 在进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中,R_6是H或CH_3。

[0051] 在进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中,R_9是H、F、Cl、-CH_2F、-CF_3或-CH_2OH。在再进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中,R_9是H。

[0052] 在进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中,R_7是H、-CHF_2、-CH_2F、-CH_2OH、-CH_2OCH_3、-$CH_2N(CH_3)_2$或-CH_2-吗啉。在再进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中,R_7是H。

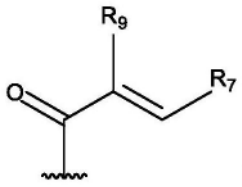
[0053] 在再进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中,R_9是H且R_7是H、-CHF_2、-CH_2F、-CH_2OH、-CH_2OCH_3、-$CH_2N(CH_3)_2$或-CH_2-吗啉。

[0054] 在再进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中R_9是H、F、Cl、-CH_2F、-CF_3或-CH_2OH,并且在式I或Ia的化合物或其可药用盐中R_7是H。

[0055] 在再进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中,R_7和R_9都是H。

[0056] 在再进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中R_1是-CN或-C(O)C≡CR_8,并且在式I或Ia的化合物或其可药用盐中R_8是H、甲基、-CH_2F或-CH_2OH。

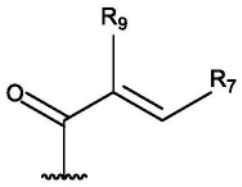
[0057] 在再进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中R_1是下式的基团:

[0058] 

;

[0059] 并且在式I或Ia的化合物或其可药用盐中R_7和R_9都是H。

[0060] 在再进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中R_1是下式的基团:

[0061] 

;

[0062] 并且在式I或Ia的化合物或其可药用盐中R_7是叔丁基,并且在式I或Ia的化合物或其可药用盐中R_9是-CN。

[0063] 在再进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中A是-OCH_2-、-N(R_6)CH_2-、-OCH_2CH_2-、-N(R_6)CH_2CH_2-,并且在式I或Ia的化合物或其可药用盐中B是-C(O)-。

[0064] 在再进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中A是-OCH_2-或-OCH_2CH_2-,并且在式I或Ia的化合物或其可药用盐中B是-C(O)-。

[0065] 在再进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中A是-OCH_2CH_2-,并且在式I或Ia的化合物或其可药用盐中B是-C(O)-。

[0066] 在再进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中A是-OCH_2-、-N(R_6)CH_2-、-OCH_2CH_2-或-N(R_6)CH_2CH_2-,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中B是C(O),并且在式I或Ia的化合物或其可药用盐中R_2是H或-CH_3。

[0067] 在再进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中A是-OCH_2-或-OCH_2CH_2-,B是-C(O)-,并且在式I或Ia的化合物或其可药用盐中R_2是H或甲基。

[0068] 在再进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中A是-OCH_2CH_2-,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中B是-C(O)-,并且在式I或Ia的化合物或其可药用盐中R_2是H或甲基。

[0069] 在再进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中A是-OCH_2-、-N(R_6)CH_2-、-OCH_2CH_2-、-N(R_6)CH_2CH_2-,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中B是-C(O)-,并且在式I或Ia的化合物或其可药用盐中R_2是H。

[0070] 在再进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中A是-OCH_2-或-OCH_2CH_2-,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中B是-C(O)-,并且在式I或Ia的化合物或其可药用盐中R_2是H。

[0071] 在再进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中A是-OCH_2CH_2-,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中B是-C(O)-,并且在式I或Ia的化合物或其可药用盐中R_2是H。

[0072] 在再进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中A是-OCH_2CH_2-,并且在式I或Ia的化合物或其可药用盐中R_2是H或甲基。

[0073] 在再进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中A是-OCH_2CH_2-,并且在式I或Ia的化合物或其可药用盐中R_2是H。

[0074] 在再进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中B是-C(O)-,并且在式I或Ia的化合物或其可药用盐中R_2是H或甲基。

[0075] 在再进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中B是-C(O)-,并且在式I或Ia的化合物或其可药用盐中R_2是H。

[0076] 在再进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中,R_3和R_5各自独立地选自H、卤素或甲基。

[0077] 在再进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中,R_3或R_5是卤素。

[0078] 在再进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中,R_3和R_5是卤素。

[0079] 在再进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中,R_3和R_5各自独立地选自F或Cl。

[0080] 在再进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中Y是-C(CN)-,并且在式I或Ia的化合物或其可药用盐中R_4是H或卤素(优选F或Cl)。

[0081] 在再进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中Y是-N-,并且在式I或Ia的化合物或其可药用盐中R_4是H或卤素(优选F或Cl)。

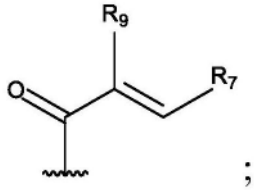
[0082] 在再进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中Y是-C(CN)-,并且在式I或Ia的化合物或其可药用盐中R_3和R_5各自独立地选自甲基或卤素。

[0083] 在再进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中Y是-C(CN)-,并且在式I或Ia的化合物或其可药用盐中R_3和R_5各自是卤素(优选F或Cl)。

[0084] 在再进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中Y是-N-,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中R_3和R_5各自独立地选自甲基或卤素。

[0085] 在再进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中Y是-N-,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中R_3和R_5各自是卤素(优选F或Cl)。

[0086] 在再进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中A是-OCH_2-、-OCH_2CH_2-、-N(R_6)CH_2CH_2-、-CH_2OCH_2-或-$CH_2N(R_6)CH_2$;在式I或Ia的化合物或其可药用盐中B是-CH_2-或-C(O)-;在式I或Ia的化合物或其可药用盐中Y是-C(CN)-或-N-;在式I或Ia的化合物或其可药用盐中R_1是-CN、-C(O)C≡CR_8或下式的基团:

[0087] 

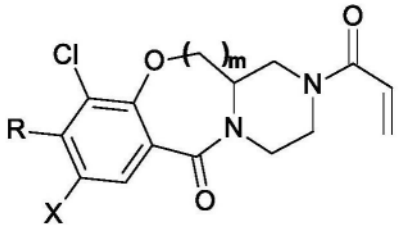
;

[0088] 在式I或Ia的化合物或其可药用盐中R_2是H或甲基;在式I或Ia的化合物或其可药用盐中R_3和R_5各自是H、F、Cl或甲基;R_4是H或F;在式I或Ia的化合物或其可药用盐中R_6是H或甲基;在式I或Ia的化合物或其可药用盐中R_7是H、-CHF_2、-CH_2F、-CH_2OH、-CH_2OCH_3、-CH_2N

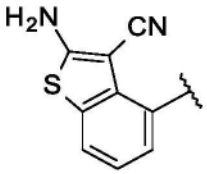
$(CH_3)_2$、$-CH_2-$吗啉或叔丁基;在式I或Ia的化合物或其可药用盐中R_8是甲基、$-CH_2F$或$-CH_2OH$;并且在式I或Ia的化合物或其可药用盐中R_9是H、F、Cl、$-CH_2F$、$-CF_3$、$-CH_2OH$或CN;或其可药用盐。

[0089] 在再进一步实施方案中,在式I或Ia的化合物或其可药用盐中A是$-OCH_2-$或$-OCH_2CH_2-$;在式I或Ia的化合物或其可药用盐中B是$-CH_2-$或-C(O)-;在式I或Ia的化合物或其可药用盐中Y是-C(CN)-或-N-;在式I或Ia的化合物或其可药用盐中R_2、R_7和R_8各自是H;在式I或Ia的化合物或其可药用盐中R_4是H或卤素;在式I或Ia的化合物或其可药用盐中R_3和R_5各自是卤素;或其可药用盐。

[0090] 本公开进一步提供一种治疗患者的癌症的方法,其中一个或多个细胞表达KRas G12C突变蛋白,其包括向有需要的患者施用有效量的式II的化合物:

[0091] 

式 II

[0092] 其中R是  、  或  ;

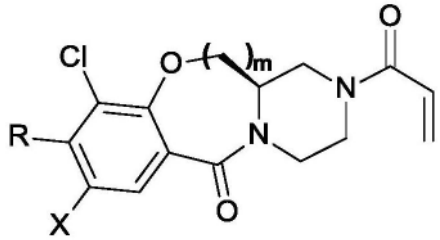
[0093] X是Cl或F;

[0094] 并且m是1或2;

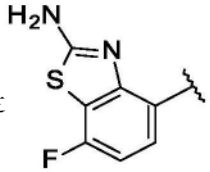
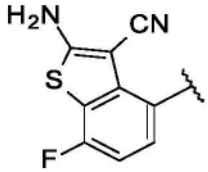
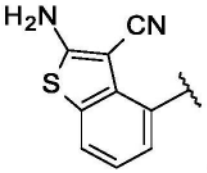
[0095] 或其可药用盐,和

[0096] Aurora A抑制剂或其可药用盐。

[0097] 本公开还提供一种治疗患者的癌症的方法,其中一个或多个细胞表达KRas G12C突变蛋白,其包括向有需要的患者施用有效量的式IIa的化合物:

[0098] 

式 IIa

[0099] 其中R是  、  或  ;

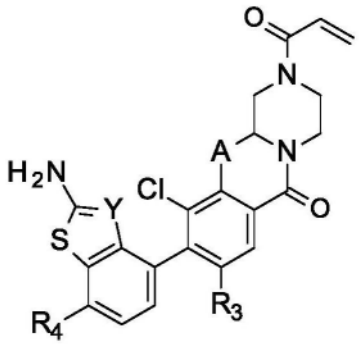
[0100] X是Cl或F;

[0101] 并且m是1或2;

[0102] 或其可药用盐,和

[0103] Aurora A抑制剂或其可药用盐。

[0104] 本公开还提供一种治疗患者的癌症的方法,其中一个或多个细胞表达KRas G12C突变蛋白,其包括向有需要的患者施用有效量的式I的化合物,其中式I的化合物是式Ib:

[0105] 

式 Ib

[0106] 其中:

[0107] A是-OCH_2-或-OCH_2CH_2-;

[0108] Y是-C(CN)-或-N-;

[0109] R_3是Cl或F;

[0110] 当Y是C(CN)时R_4是H或F;和

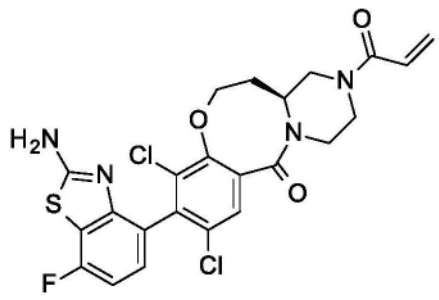
[0111] 当Y是N时R_4是F;

[0112] 或其可药用盐;和有效量的Aurora A抑制剂或其可药用盐。

[0113] 描述式IIa的化合物的另一种方式是用式Ib,其中A是

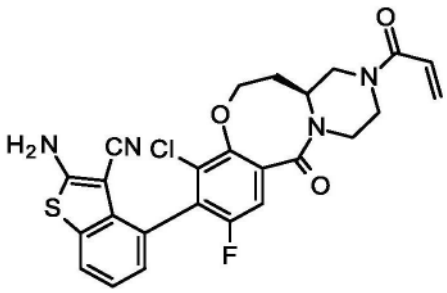
[0114]  。

[0115] 本公开还提供一种治疗患者的癌症的方法,其中一个或多个细胞表达KRas G12C突变蛋白,其包括向有需要的患者施用有效量的选自下式III-VI任一项的式I或Ia的化合物:

[0116] 

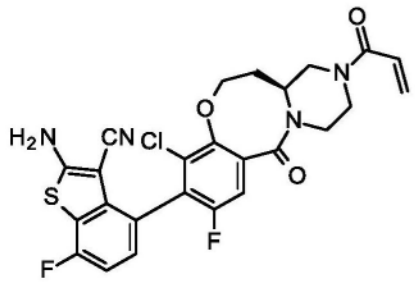
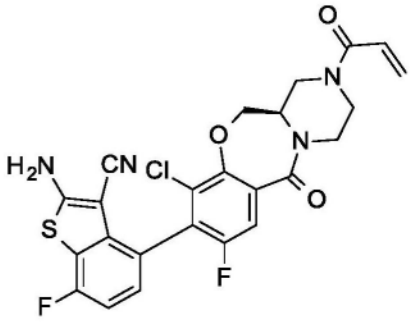
式 III

,



式 IV

,

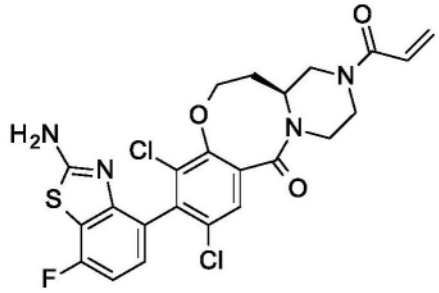
[0117]  或  ,

式 V 式 VI

[0118] 或其可药用盐,和

[0119] Aurora A抑制剂或其可药用盐。

[0120] 在另一个实施方案中,本公开提供一种治疗患者的癌症的方法,其中一个或多个细胞表达KRas G12C突变蛋白,其包括向有需要的患者施用有效量的式III的化合物:

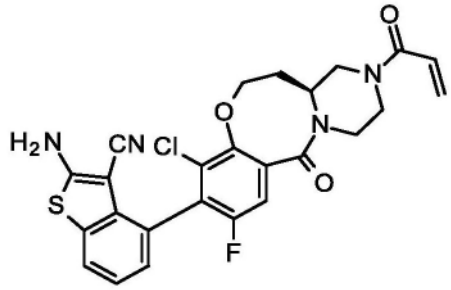
[0121] 

式 III,

[0122] 或其可药用盐,和

[0123] Aurora A抑制剂或其可药用盐。

[0124] 在另一个实施方案中,本公开提供一种治疗患者的癌症的方法,其中一个或多个细胞表达KRas G12C突变蛋白,其包括向有需要的患者施用有效量的式IV的化合物:

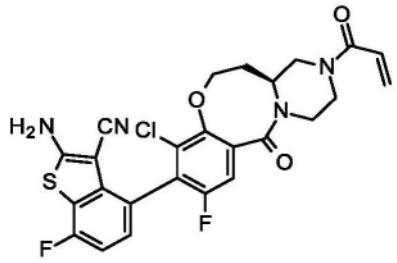
[0125] 

式 IV,

[0126] 或其可药用盐,和

[0127] Aurora A抑制剂或其可药用盐。

[0128] 在另一个实施方案中,本公开提供一种治疗患者的癌症的方法,其中一个或多个细胞表达KRas G12C突变蛋白,其包括向有需要的患者施用有效量的式V的化合物:

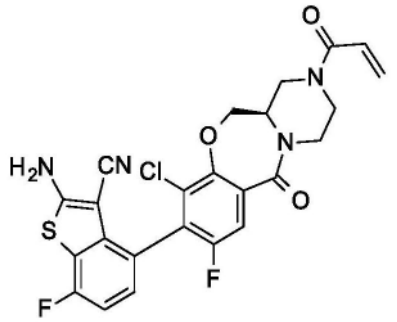
[0129] 

式 V,

[0130] 或其可药用盐,和

[0131] Aurora A抑制剂或其可药用盐。

[0132] 在另一个实施方案中,本公开提供一种治疗患者的癌症的方法,其中一个或多个细胞表达KRas G12C突变蛋白,其包括向有需要的患者施用有效量的式VI的化合物:

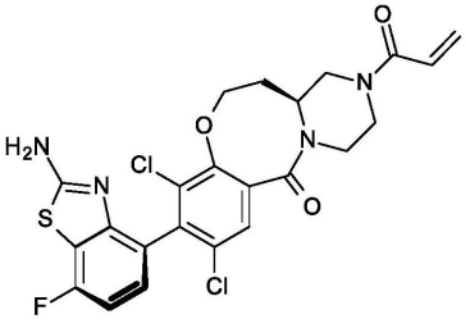
[0133] 

式 VI,

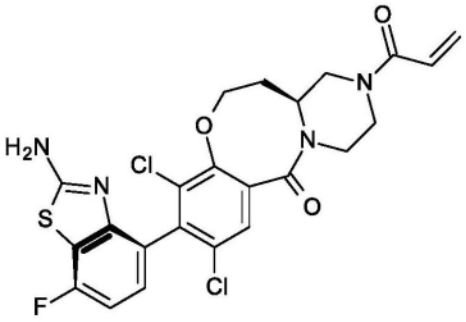
[0134] 或其可药用盐,和

[0135] Aurora A抑制剂或其可药用盐。

[0136] 本公开还提供一种治疗患者的癌症的方法,其中一个或多个细胞表达KRas G12C突变蛋白,其包括向有需要的患者施用有效量的选自由以下的化合物组成的组的化合物:

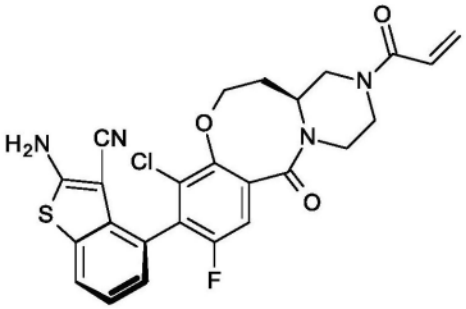


(实施例 1),

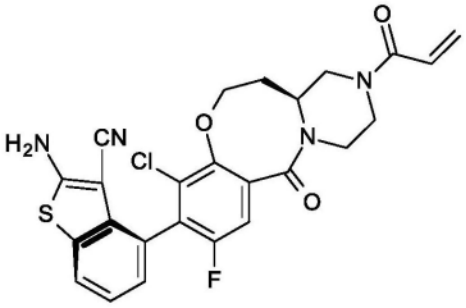


(实施例 2),

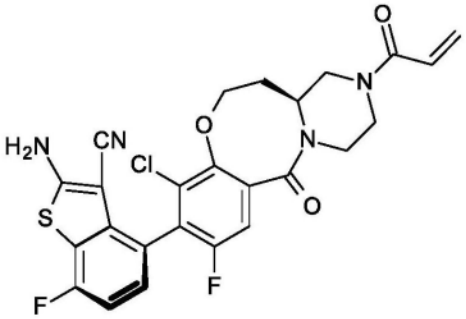
[0137]



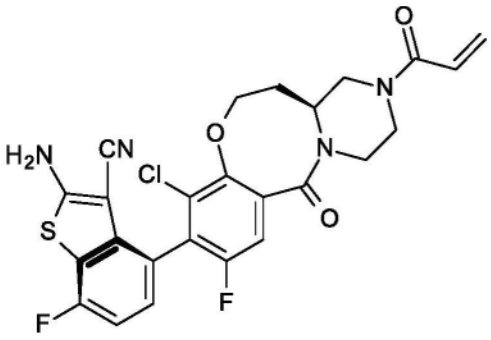
(实施例 3),



(实施例 4),

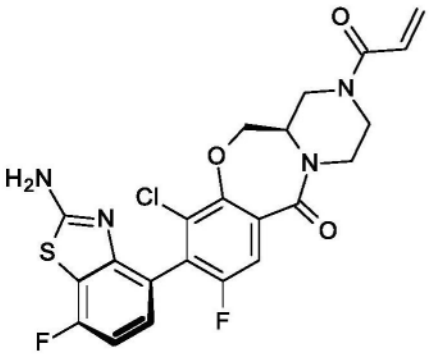


(实施例 5),

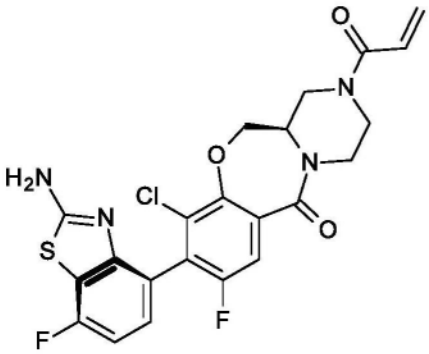


(实施例 6),

[0138]



(实施例 7), 和



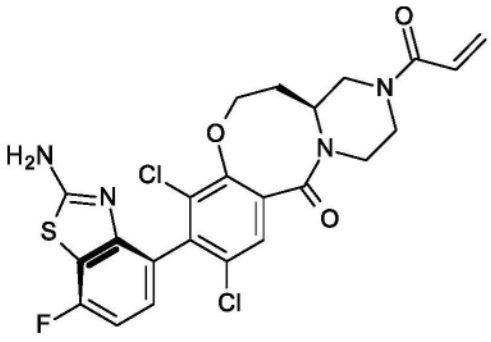
(实施例 8),

[0139] 或其可药用盐,和

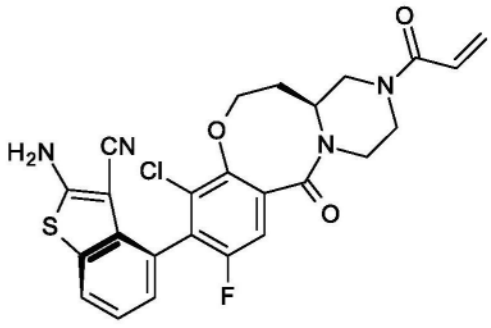
[0140] Aurora A抑制剂或其可药用盐。

[0141] 本公开还提供一种治疗患者的癌症的方法,其中一个或多个细胞表达KRas G12C突变蛋白,其包括向有需要的患者施用有效量的选自由以下的化合物组成的组的化合物:

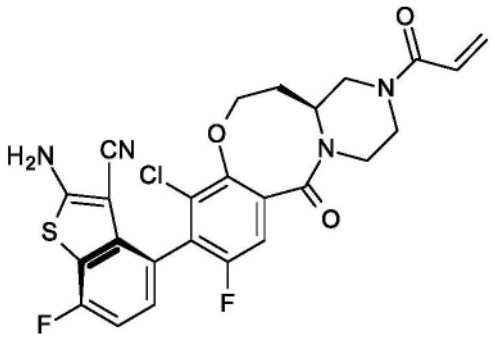
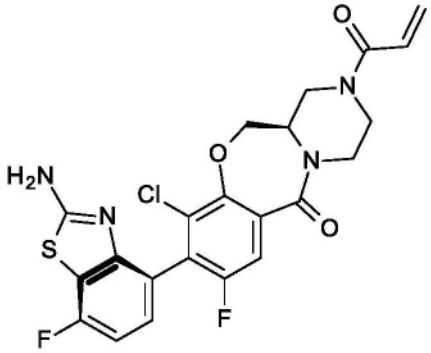
[0142]



、



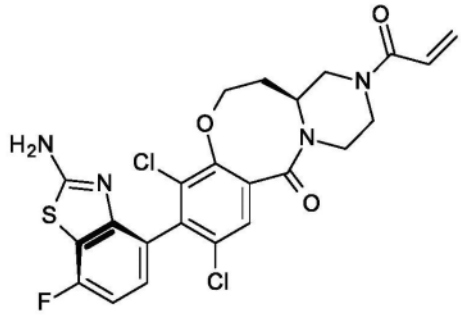
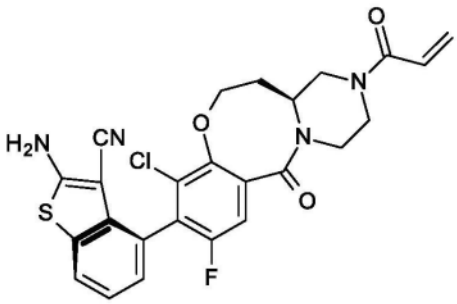
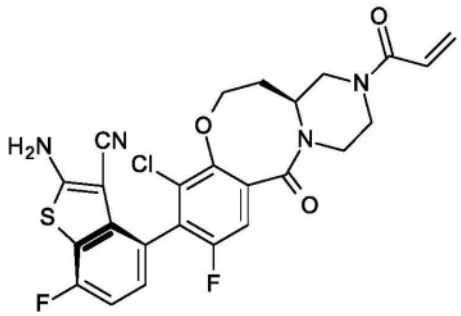
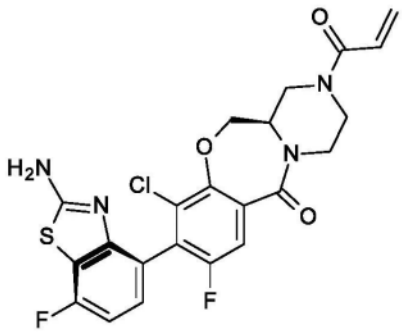
、

[0143]  和  ，

[0144] 或其可药用盐,和

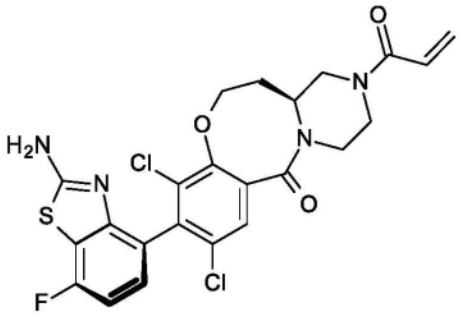
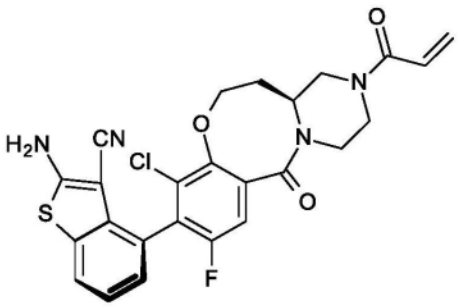
[0145] Aurora A抑制剂或其可药用盐。

[0146] 本公开还提供一种治疗患者的癌症的方法,其中一个或多个细胞表达KRas G12C突变蛋白,其包括向有需要的患者施用有效量的选自由以下的化合物组成的组的化合物：

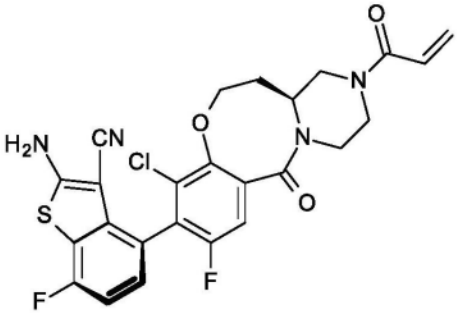
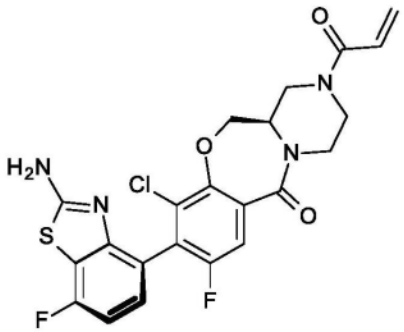
[0147]  、  、  和  ，

[0148] 和Aurora A抑制剂或其可药用盐。

[0149] 本公开提供一种治疗患者的癌症的方法,其中一个或多个细胞表达KRas G12C突变蛋白,其包括向有需要的患者施用有效量的选自由以下的化合物组成的组的化合物：

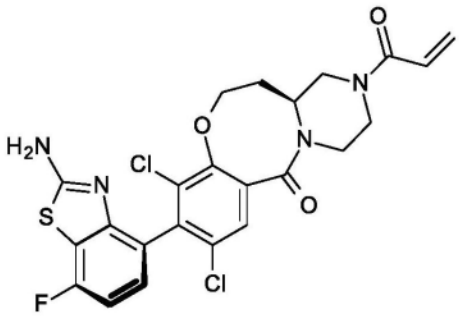
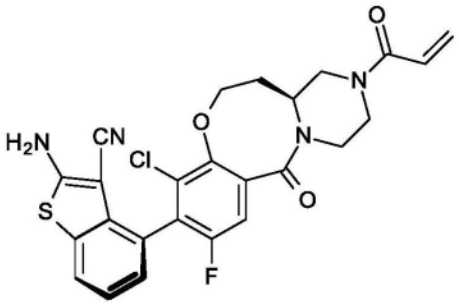
[0150]


和


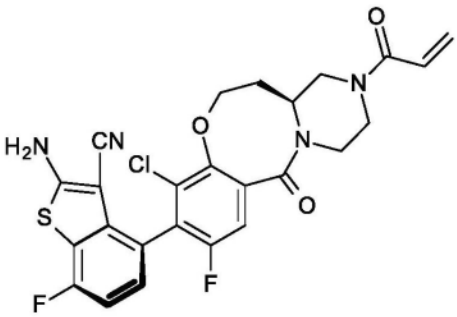
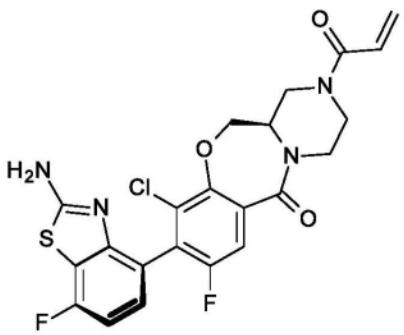
[0151] 或其可药用盐,和

[0152] Aurora A抑制剂或其可药用盐。

[0153] 本公开提供一种治疗患者的癌症的方法,其中一个或多个细胞表达KRas G12C突变蛋白,其包括向有需要的患者施用有效量的选自由以下的化合物组成的组的化合物:

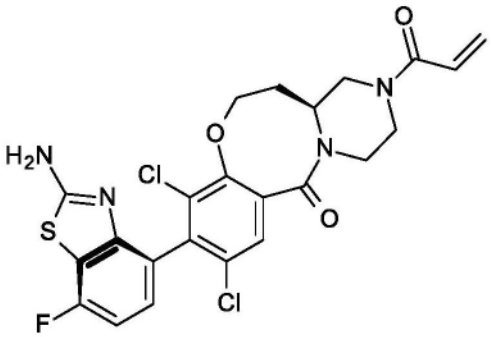
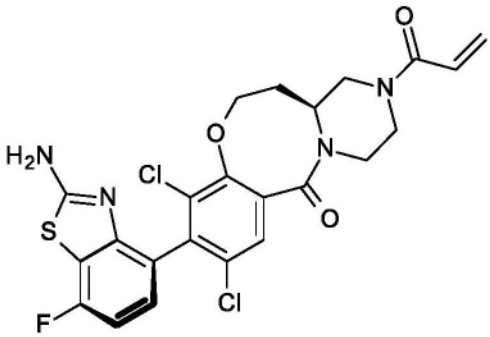



[0154]


和


[0155] 和Aurora A抑制剂或其可药用盐。

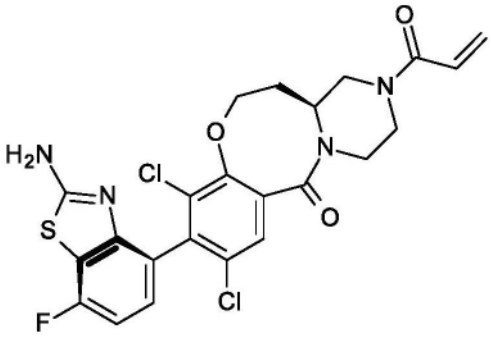
[0156] 本公开提供一种治疗患者的癌症的方法,其中一个或多个细胞表达KRas G12C突变蛋白,其包括向有需要的患者施用有效量的选自由以下的化合物组成的组的化合物:

[0157]  和  ，

[0158] 或其可药用盐,和

[0159] Aurora A抑制剂或其可药用盐。

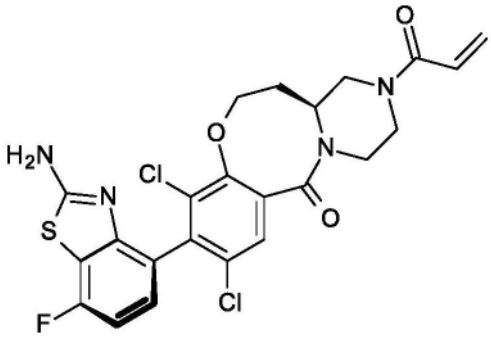
[0160] 本公开提供一种治疗患者的癌症的方法,其中一个或多个细胞表达KRas G12C突变蛋白,其包括向有需要的患者施用有效量的以下化合物

[0161] 

[0162] 或其可药用盐,和

[0163] Aurora A抑制剂或其可药用盐。

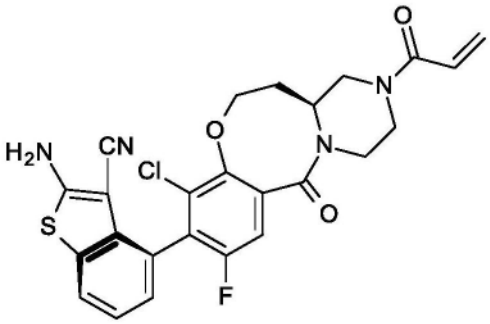
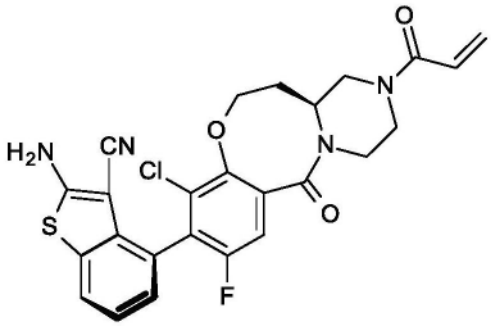
[0164] 本公开提供一种治疗患者的癌症的方法,其中一个或多个细胞表达KRas G12C突变蛋白,其包括向有需要的患者施用有效量的以下化合物

[0165] 

[0166] 或其可药用盐,和

[0167] Aurora A抑制剂或其可药用盐。

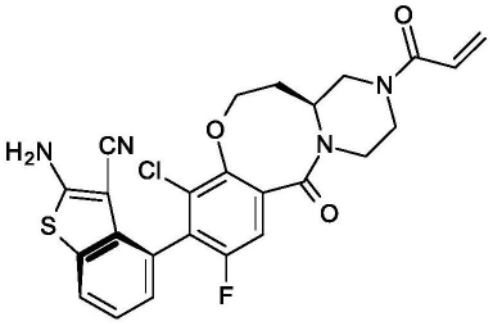
[0168] 本公开提供一种治疗患者的癌症的方法,其中一个或多个细胞表达KRas G12C突变蛋白,其包括向有需要的患者施用有效量的选自由以下的化合物组成的组的化合物:

[0169]  和  ，

[0170] 或其可药用盐,和

[0171] Aurora A抑制剂或其可药用盐。

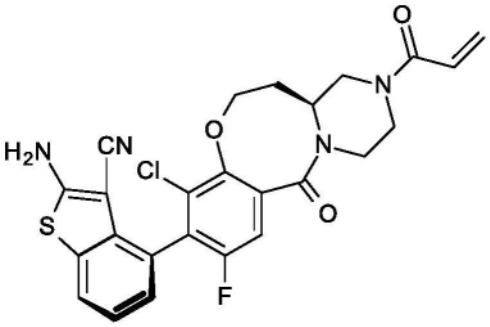
[0172] 本公开提供一种治疗患者的癌症的方法,其中一个或多个细胞表达KRas G12C突变蛋白,其包括向有需要的患者施用有效量的以下化合物

[0173] 

[0174] 或其可药用盐,和

[0175] Aurora A抑制剂或其可药用盐。

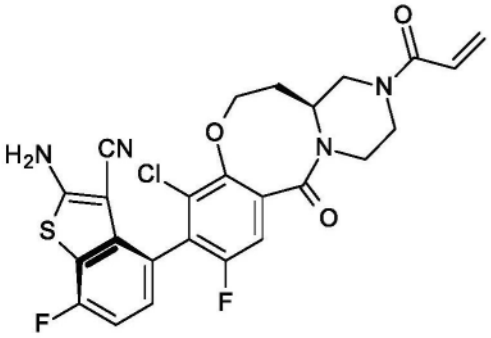
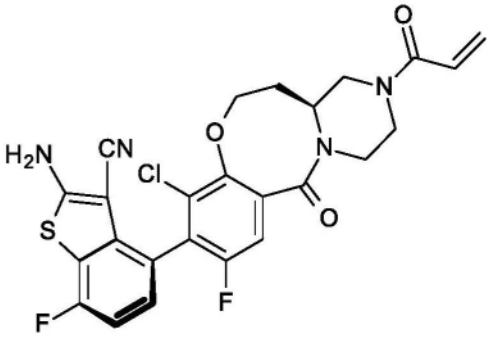
[0176] 本公开提供一种治疗患者的癌症的方法,其中一个或多个细胞表达KRas G12C突变蛋白,其包括向有需要的患者施用有效量的以下化合物

[0177] 

[0178] 或其可药用盐,和

[0179] Aurora A抑制剂或其可药用盐。

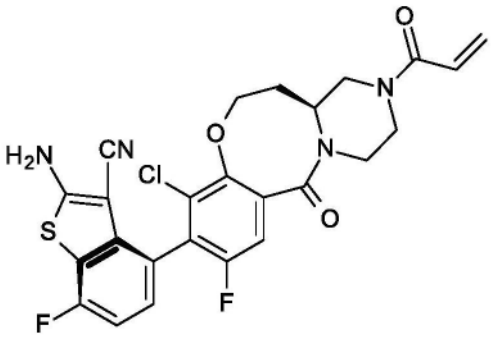
[0180] 本公开提供一种治疗患者的癌症的方法,其中一个或多个细胞表达KRas G12C突变蛋白,其包括向有需要的患者施用有效量的选自由以下的化合物组成的组的化合物:

[0181]  和  ，

[0182] 或其可药用盐,和

[0183] Aurora A抑制剂或其可药用盐。

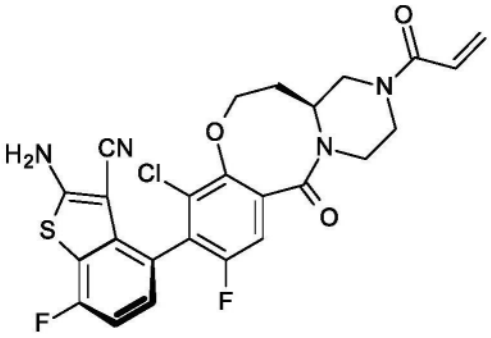
[0184] 本公开提供一种治疗患者的癌症的方法,其中一个或多个细胞表达KRas G12C突变蛋白,其包括向有需要的患者施用有效量的以下化合物

[0185] 

[0186] 或其可药用盐,和

[0187] Aurora A抑制剂或其可药用盐。

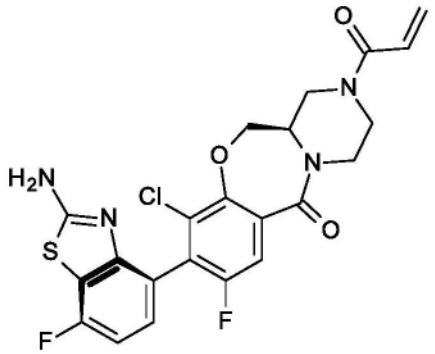
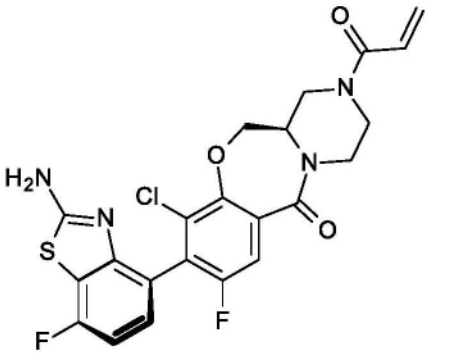
[0188] 本公开提供一种治疗患者的癌症的方法,其中一个或多个细胞表达KRas G12C突变蛋白,其包括向有需要的患者施用有效量的以下化合物

[0189] 

[0190] 或其可药用盐,和

[0191] Aurora A抑制剂或其可药用盐。

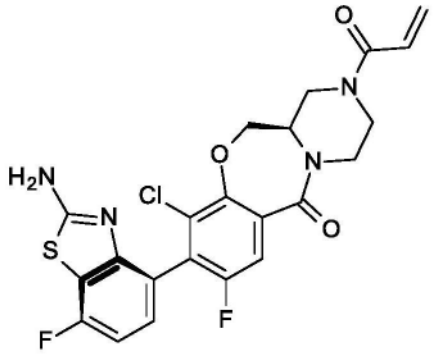
[0192] 本公开提供一种治疗患者的癌症的方法,其中一个或多个细胞表达KRas G12C突变蛋白,其包括向有需要的患者施用有效量的选自由以下的化合物组成的组的化合物:

[0193]  和  ，

[0194] 或其可药用盐,和

[0195] Aurora A抑制剂或其可药用盐。

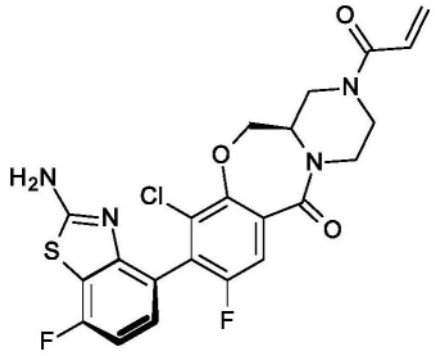
[0196] 本公开提供一种治疗患者的癌症的方法,其中一个或多个细胞表达KRas G12C突变蛋白,其包括向有需要的患者施用有效量的以下化合物

[0197] 

[0198] 或其可药用盐,和

[0199] Aurora A抑制剂或其可药用盐。

[0200] 本公开提供一种治疗患者的癌症的方法,其中一个或多个细胞表达KRas G12C突变蛋白,其包括向有需要的患者施用有效量的以下化合物

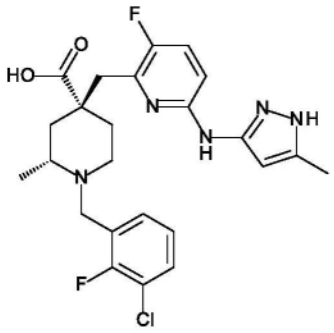
[0201] 

[0202] 或其可药用盐,和

[0203] Aurora A抑制剂或其可药用盐。

[0204] 在另一个实施方案中,一种治疗患者的癌症的方法——其中一个或多个细胞表达KRas G12C突变蛋白,其包括向有需要的患者施用有效量的根据式I-VI或实施例1-8任一项的化合物——还包括其中Aurora A抑制剂或其可药用盐是氨基吡啶化合物或其可药用盐。在另一个实施方案中,Aurora A抑制剂是Aurora A选择性抑制剂或其可药用盐。在另一个实施方案中,Aurora A抑制剂是如WO 2008/063525中描述的alisertib。在另一个实施方案

中,Aurora A抑制剂是pan Aurora抑制剂或其可药用盐。在另一个实施方案中,Aurora A抑制剂是如WO 2004/000833中描述的陶扎色替(tozasertib)。在另一个实施方案中,Aurora A抑制剂是如WO 2005/005427中描述的达那色替(danusertib)。在另一个实施方案中,Aurora A抑制剂是(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:

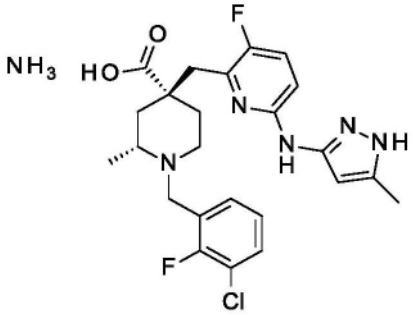
[0205] 

,

[0206] 或其可药用盐。

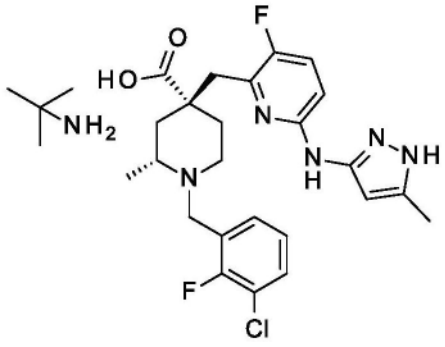
[0207] 在另一个实施方案中,本公开提供一种治疗患者的癌症的方法,其中一个或多个细胞表达KRas G12C突变蛋白,其包括向有需要的患者施用有效量的根据式I-VI或实施例1-8任一项的化合物或其可药用盐,以及(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸或其可药用盐。

[0208] 在另一个实施方案中,本公开提供一种治疗患者的癌症的方法,其中一个或多个细胞表达KRas G12C突变蛋白,其包括向有需要的患者施用有效量的根据式I-VI或实施例1-8任一项的化合物或其可药用盐,以及(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:胺(1:1)盐:

[0209] 

。

[0210] 在另一个实施方案中,本公开提供一种治疗患者的癌症的方法,其中一个或多个细胞表达KRas G12C突变蛋白,其包括向有需要的患者施用有效量的根据式I-VI或实施例1-8任一项的化合物或其可药用盐,以及(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:2-甲基丙-2-胺(1:1)盐:

[0211] 

[0212] 本公开还提供一种治疗患者的癌症的方法,其中一个或多个细胞表达KRas G12C突变蛋白,其包括向有需要的患者施用有效量的根据式I-VI或实施例1-8任一项的化合物或其可药用盐与Aurora A抑制剂或其可药用盐。

[0213] 在各种实施方案中,该癌症是肺癌、结肠直肠癌、胰腺癌、膀胱癌、宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胆管癌或食管癌。在优选实施方案中,该癌症是非小细胞肺癌、胰腺癌或结肠直肠癌。在更优选实施方案中,该癌症是非小细胞肺癌。

[0214] 本公开还提供一种治疗癌症患者的方法,其包括向有需要的患者施用有效量的根据式I-VI或实施例1-8任一项的化合物或其可药用盐与Aurora A激酶抑制剂或其可药用盐,其中该癌症具有一个或多个具有或不具有Aurora A失调或过表达的表达突变型KRas G12C蛋白的细胞。本公开还提供一种治疗癌症的方法,其包括向有需要的患者施用有效量的根据式I-VI或实施例1-8任一项的化合物或其可药用盐和Aurora A激酶抑制剂化合物或其可药用盐,其中该癌症是非小细胞肺癌,并且其中一个或多个具有或不具有Aurora A失调或过表达的细胞表达KRas G12C突变蛋白。本公开还提供一种治疗癌症的方法,其包括向有需要的患者施用有效量的根据式I-VI或实施例1-8任一项的化合物或其可药用盐和Aurora A激酶抑制剂化合物或其可药用盐,其中该癌症是结肠直肠癌,并且其中一个或多个具有或不具有Aurora A失调或过表达的细胞表达KRas G12C突变蛋白。本公开还提供一种治疗癌症的方法,其包括向有需要的患者施用有效量的根据式I-VI或实施例1-8任一项的化合物或其可药用盐和Aurora A激酶抑制剂化合物或其可药用盐,其中该癌症是胰腺癌,并且其中一个或多个具有或不具有Aurora A失调或过表达的细胞表达KRas G12C突变蛋白。

[0215] 本公开还提供一种治疗需要其的患者的癌症的方法,其中该患者患有被确定表达KRas G12C突变蛋白和Aurora A失调或过表达的癌症。

[0216] 在另一个实施方案中,该癌症是非小细胞肺癌,其中该癌症具有一个或多个表达KRas G12C突变蛋白和/或Aurora A失调或过表达的细胞。在另一个实施方案中,该癌症是结肠直肠癌,其中该癌症具有一个或多个表达KRas G12C突变蛋白和/或Aurora A失调或过表达的细胞。在再一个实施方案中,该癌症是突变型胰腺癌,其中该癌症具有一个或多个表达KRas G12C突变蛋白和/或Aurora A失调或过表达的细胞。在另一个实施方案中,本公开包括一种治疗其它来源的携带KRas G12C突变的癌症和/或Aurora A失调或过表达的方法。

[0217] 在再一个实施方案中,本公开包括一种治疗癌症的方法,其包括向有需要的患者施用有效量的根据式I-VI或实施例1-8任一项的化合物或其可药用盐与Aurora A激酶抑制剂或其可药用盐,其中该癌症具有一个或多个表达突变型KRas G12C蛋白或Aurora A失调

或过表达的细胞。在一些实施方案中,在施用该化合物或其可药用盐或Aurora A抑制剂或其可药用盐之前,该患者患有被确定具有一个或多个表达KRas G12C突变蛋白的细胞的癌症。在一些实施方案中,该患者患有具有KRAS G12C突变的癌症。

[0218] 在再一个实施方案中,本公开包括一种治疗癌症的方法,其包括向有需要的患者施用有效量的根据式I-VI或实施例1-8任一项的化合物或其可药用盐与Aurora A激酶抑制剂或其可药用盐,其中根据式I-VI或实施例1-8任一项的化合物和Aurora A抑制剂在同时或序贯组合中施用于有需要的患者。在一些实施方案中,根据式I-VI或实施例1-8任一项的化合物和Aurora A抑制剂在同时组合中施用于有需要的患者。在一些实施方案中,根据式I-VI或实施例1-8任一项的化合物和Aurora A抑制剂在序贯组合中施用于有需要的患者。在一些实施方案中,在将Aurora A抑制剂施用于有需要的患者之前将根据式I-VI或实施例1-8任一项的化合物施用于有需要的患者。在一些实施方案中,在将根据式I-VI或实施例1-8任一项的化合物施用于有需要的患者之前将Aurora A抑制剂施用于有需要的患者。

[0219] 优选地,该癌症是肺癌、结肠直肠癌、胰腺癌、膀胱癌、宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胆管癌或食管癌。在优选实施方案中,该癌症是非小细胞肺癌、胰腺癌或结肠直肠癌。在更优选实施方案中,该癌症是非小细胞肺癌。在另一些实施方案中,该癌症具有一个或多个表达突变型KRas G12C蛋白和/或Aurora A失调或过表达的癌细胞。优选地,该癌症是选自KRas G12C突变型非小细胞肺癌、KRas G12C突变型结肠直肠癌和KRas G12C突变型胰腺癌。

[0220] 本文所用的术语“可药用盐”是指被认为可接受用于临床使用和/或兽用的化合物的盐。可药用盐的实例和用于制备它们的常见方法可见于“Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection and Use”P.Stahl等人,第二次修订版,Wiley-VCH,2011和S.M.Berge等人,"Pharmaceutical Salts",Journal of Pharmaceutical Sciences,1977,66(1),1-19。

[0221] 本公开的药物组合物可以使用可药用添加剂制备。如本文用于药物组合物的术语“可药用添加剂”是指与组合物或制剂的其它添加剂相容并对患者无害的一种或多种载体、稀释剂和赋形剂。药物组合物的实例及其制备方法可见于“Remington:The Science and Practice of Pharmacy”,Loyd,V.等人编辑,第22版,Mack Publishing Co.,2012。可药用载体、稀释剂和赋形剂的非限制性实例包括以下:盐水、水、淀粉、糖、甘露醇和二氧化硅衍生物;粘合剂如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶和聚乙烯吡咯烷酮;高岭土和膨润土;和聚乙二醇。

[0222] 本文所用的术语“有效量”是指有效治疗障碍或疾病,如癌性病变或异常细胞生长和/或细胞分裂的进展的量。主治医师作为本领域技术人员可以通过使用常规技术和通过观察在类似情况下获得的结果容易地确定有效量。

[0223] 本文所用的术语“剂量(dose)”是指一次施用的药物的总量。药物的一个实例包括式I的化合物或其可药用盐。药物的另一个实例包括Aurora A激酶抑制剂化合物或其可药用盐。

[0224] 本文所用的术语“剂量(dosage)”或“给药频率”是指以特定频率施用的剂量。

[0225] 式I的化合物的治疗每日剂量通常在大约1mg/天或每天两次至1000mg/天或每天两次,更优选100mg/天或每天两次至900mg/天或每天两次的范围内。

[0226] Aurora A抑制剂、氨基吡啶化合物或其可药用盐、或(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯

基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:2-甲基丙-2-胺(1:1)盐和(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:胺(1:1)盐或其可药用盐的治疗每日剂量通常在大约0.1至大约100mg的范围内。在一些情况下,低于该范围的下限的剂量水平可能绰绰有余,而在另一些情况下,对于Aurora A抑制剂、氨基吡啶化合物或其可药用盐、(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:2-甲基丙-2-胺(1:1)盐、或(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:胺(1:1)盐或其可药用盐,可使用更大的剂量。对于Aurora A抑制剂、氨基吡啶化合物或其可药用盐、(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:2-甲基丙-2-胺(1:1)盐、或(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:胺(1:1)盐或其可药用盐,优选的剂量在1至80mg的范围内;更优选在1至50mg之间;再更优选在1至30mg之间;再更优选在1至25mg之间。该剂量可以每天施用一次、两次、三次或更多次。在一个实施方案中,Aurora A抑制剂、氨基吡啶化合物或其可药用盐、(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:2-甲基丙-2-胺(1:1)盐、或(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:胺(1:1)盐或其可药用盐可以以每剂15mg或25mg的剂量每天两次(BID)口服施用。在化合物的有效量或剂量的确定中考虑的因素包括:施用该化合物还是其盐;如果使用,其它药剂的共同给药;治疗的患者的物种;患者的体型、年龄、性别和一般健康状况;障碍的涉入程度或阶段和/或严重程度;个体患者的响应;给药模式;施用的制剂的生物利用度特征;所选给药方案;和其它合并用药的使用。

[0227] 治疗医师、兽医或其它医务人员能够确定用于治疗有需要的患者的化合物的有效量。优选的药物组合物可配制为用于口服给药的片剂或胶囊、用于口服给药的溶液剂或可注射溶液。片剂、胶囊或溶液剂可包括对治疗需要治疗癌症的患者有效的量的本公开的化合物,在所述癌症中,一个或多个细胞表达KRas G12C突变蛋白。

[0228] 本文所用的术语“治疗(“treating”/“to treat”/“treatment”)”包括减缓、减轻或逆转现有症状、障碍或状况的进展或严重程度,其可包括特异性减缓癌性病变的生长或异常细胞生长和/或细胞分裂的进展。

[0229] 本文所用的术语“患者”是指需要治疗的哺乳动物。优选地,患者是需要治疗其中一个或多个细胞表达KRas G12C突变蛋白的癌症,例如携带KRas G12C突变体的癌症的人类。

[0230] 独立的异构体、对映异构体、非对映异构体和阻转异构体可在下列化合物的合成中的任何方便的点通过如选择性结晶技术或手性色谱法之类的方法分离或拆分(参见例如J.Jacques等人,″Enantiomers,Racemates,and Resolutions″,John Wiley and Sons,Inc.,1981和E.L.Eliel和S.H.Wilen,“Stereochemistry of Organic Compounds”,Wiley-Interscience,1994)。本公开包括某些化合物,其是阻转异构体并且可以以不同的构象或作为不同的旋转异构体存在。阻转异构体是以由围绕单键的受限旋转产生的不同构象存在

的化合物。如果围绕单键旋转的能垒足够高并且互变速率足够慢以允许各个旋转异构体彼此分离,则阻转异构体可以作为单独的化学物类分离。本公开设想了本文公开的所有异构体、对映异构体、非对映异构体和阻转异构体或可以使用本文公开的化合物制造的所有异构体、对映异构体、非对映异构体和阻转异构体。

[0231] 根据式I-VI或实施例1-8任一项的任何化合物容易转化成可药用盐并且可以作为可药用盐分离。可以在加入可药用酸时发生盐形成,以形成酸加成盐。盐也可以在氮或氧的脱保护,即除去保护基时同时形成。用于盐形成的实例、反应和条件可见于Gould,P.L.,"Salt selection for basic drugs,"International Journal of Pharmaceutics,33:201-217(1986);Bastin,R.J.等人,"Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities,"Organic Process Research and Development,4:427-435(2000);和Berge,S.M.等人,"Pharmaceutical Salts,"Journal of Pharmaceutical Sciences,66:1-19,(1977)。

[0232] 本公开的化合物或其盐可通过各种程序制备,其中一些在WO2021/118877、WO2016/077161和WO2020/112514的"制备和实施例"中举例说明。所述各路线的具体合成步骤可以以不同方式组合,或与来自不同路线的步骤组合,以制备本公开的化合物或盐。以下制备中的各步骤的产物可通过常规方法回收,包括萃取、蒸发、沉淀、色谱法、过滤、研制和结晶。

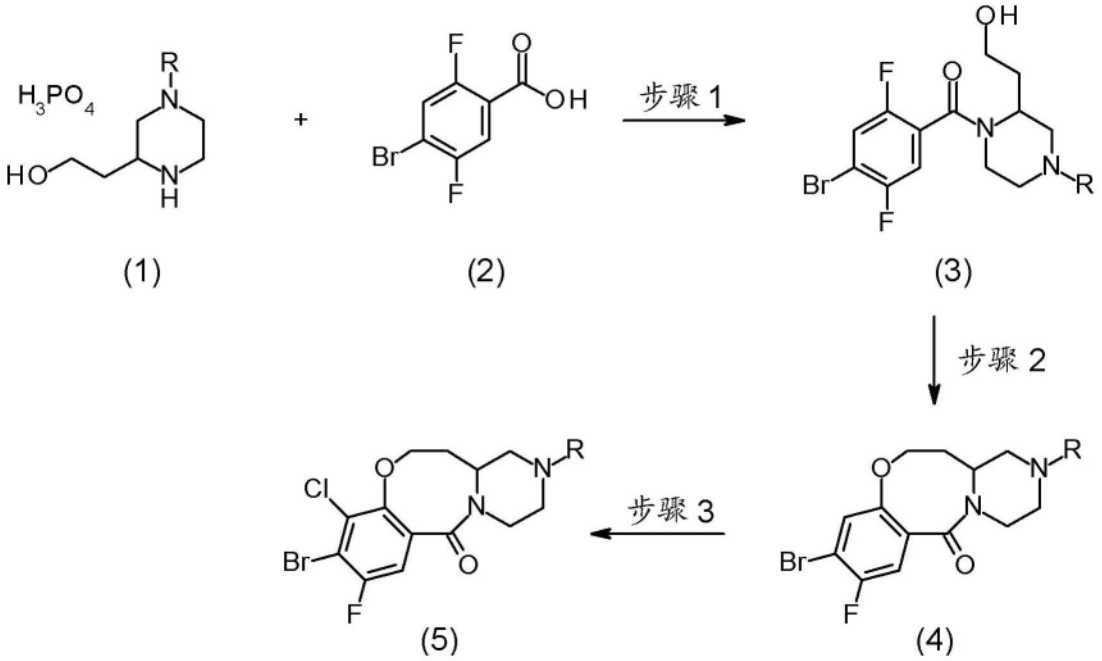
[0233] 用于这些"制备和实施例"的步骤的合适反应条件是本领域中公知的,并且溶剂和共试剂的适当取代在本领域的技术范围内。同样地,本领域技术人员会认识到,合成中间体可以按需要或预期通过各种公知技术分离和/或纯化,并且通常可以在几乎或完全没有纯化的情况下在后续合成步骤中直接使用各种中间体。作为实例,"制备和实施例"的化合物可以例如通过硅胶纯化分离,通过过滤或结晶直接分离。此外,技术人员会认识到,在一些情况下,结构部分(moieties)的引入顺序不重要。如熟练化学家充分了解的,生产本公开的化合物所需的步骤的特定顺序取决于合成的特定化合物、起始化合物和被取代的部分的相对不稳定性(liability)。除非另有说明,所有取代基如先前定义,且所有试剂是本领域中公知的和了解的。

[0234] 所述各路线的具体合成步骤可以以不同方式组合,或与来自不同路线的步骤组合,以制备本公开的化合物或盐。以下制备中的各步骤的产物可通过常规方法回收,包括萃取、蒸发、沉淀、色谱法、过滤、研制和结晶。

[0235] 本公开的化合物可以以有机合成领域的技术人员公知的许多方式制备。例如,本公开的化合物可以使用下述方法以及合成有机化学领域中已知的合成方法或如本领域技术人员认识到的其变化合成。优选的方法包括但不限于下面描述的那些方法。

[0236] 本公开的化合物可以部分通过遵循以下图式1-1a中概述的步骤合成,所述图式1-1a包含组装中间体或化合物的不同顺序。起始材料可购得或通过报道的文献中的已知程序或如下所示制造。

[0237] 图式1



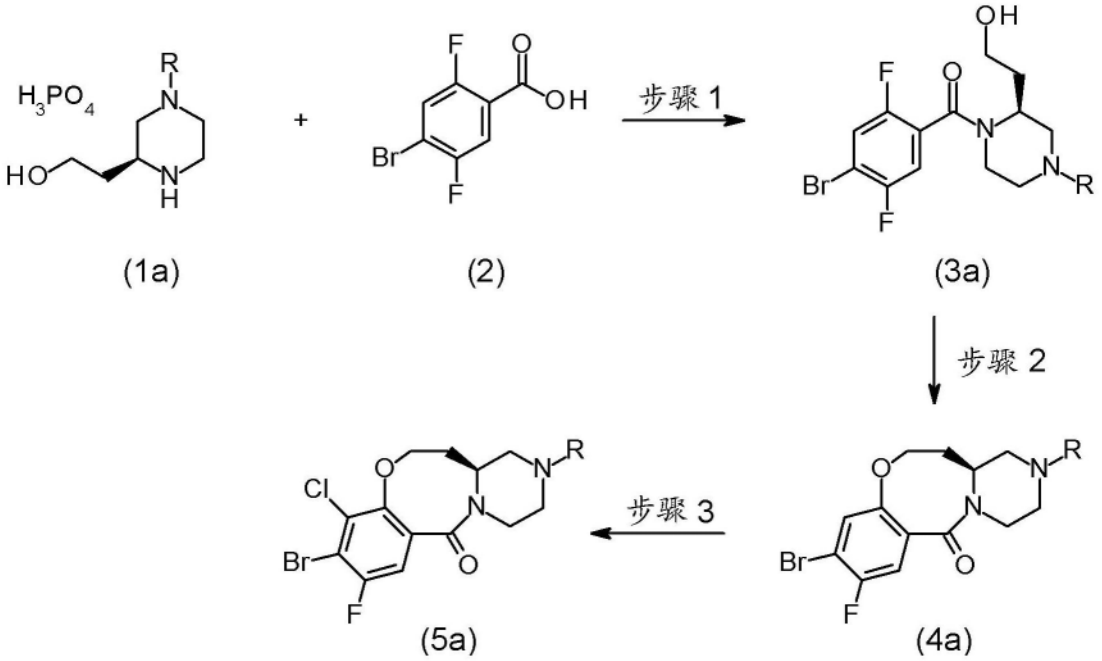
[0238]

[0239] 在图式1的步骤1中,使用偶联剂(如CDMT)与有机碱(如NMM)在溶剂体系(如乙腈和水)和无机碱(如K_2CO_3)中使受保护的哌嗪-2-乙醇(化合物(1))与4-溴-2,5-二氟-苯甲酸(化合物(2))在酰胺键形成中偶联。R是为氨基开发的保护基团,如氨基甲酸酯和酰胺。这样的保护基团是本领域中公知的和了解的,如氨基甲酸酯保护基团,包括烯丙氧基羰基、芴基甲氧基羰基或苄氧基羰基。常见和优选的保护基团可以是Boc。本领域技术人员会认识到,有许多方法和试剂用于由羧酸和胺的反应导致的酰胺形成。例如,在偶联剂存在下,在存在或不存在有机碱如DIPEA或TEA的情况下,胺化合物与适当的羧酸的反应可以提供化合物(3)。其它偶联试剂包括碳二亚胺,如DCC、DIC、EDCI或羰基二咪唑,如CDI。酰胺偶联添加剂,如HOBt和HOAt也可用于增强该反应。另外,可以使用非亲核阴离子的脲鎓或鏻盐,如HBTU、HATU、PyBOP和PyBrOP代替更传统的偶联试剂。添加剂如DMAP可用于增强该反应。或者,化合物(2)的酰基氯可以在碱如TEA或吡啶存在下使用,以得到化合物(3)。

[0240] 在步骤2中,使用适当的碱如叔丁醇钾、叔戊氧基钠(sodium tert-amylate)、叔丁醇钠、叔戊醇钠(sodium tert-pentoxide)、DIPEA、TEA、DBU、氢化钠在溶剂如DMF中完成化合物(3)的分子内环化,以得到化合物4。其它可能的溶剂可以是NMP、DMAc、DMSO和THF。化合物(3)到化合物(4)的这种分子内环化可以通过将化合物(3)的溶液缓慢添加到过量的碱中以使分子间反应衍生的杂质最小化来进行。

[0241] 在步骤3中,化合物(4)可以在使用酸如TFA的酸性条件下用氯化剂如三氯异氰脲酸或NCS在溶剂如乙腈或DMF中氯化,以得到化合物(5)。

[0242] 图式1a

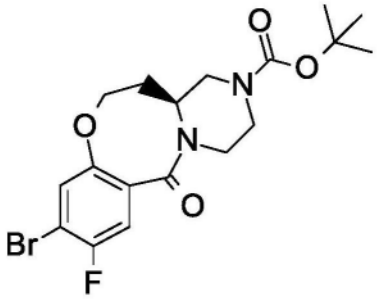
[0243] 

[0244] 图式1a图解化合物(5a)的手性合成。化合物(1a)可以如Org Proc Res Dev., 2011,15(6).1328-1335中的Medicinal Chemistry route to 1,Development of an Alternative Route to the Bicyclic Piperazine,Retrosynthetic analysis of bicyclic piperazine core 2,and/or Coupling,cyclization,reduction,and Michael addition to afford Piperazine 24所述制备。化合物(3a)、(4a)和(5a)可以如图式1中所述制备。

[0245] (S)-9-溴-10-氟-12-氧代-1,2,4,4a,5,6-六氢-3H,12H-苯并[b]吡嗪并[1,2-e][1,5]oxazocine-3-甲酸叔丁酯由市售S-天冬氨酸(其是立体中心的来源)开始使用7步序列合成。

[0246] 已知在中间体的分离中可以实现显著的杂质排除,包括R-对映异构体的排除。(S)-9-溴-10-氟-12-氧代-1,2,4,4a,5,6-六氢-3H,12H-苯并[b]吡嗪并[1,2-e][1,5]oxazocine-3-甲酸叔丁酯可以通过结晶在显著杂质排除下分离。使用步骤和图式(Steps and Schemes)控制工艺和试剂杂质。

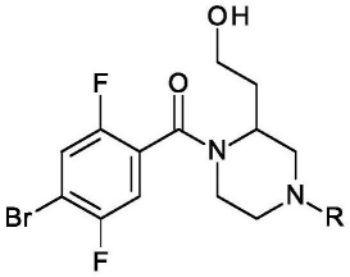
[0247] 本公开提供一种制备式iIIa的中间体化合物或其可药用盐的方法:

[0248] 

[0249] 式iIIa

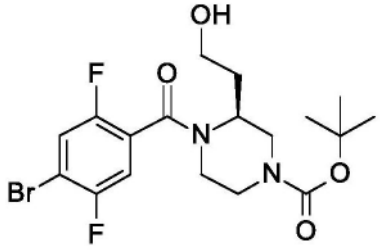
[0250] 其包括步骤:

[0251] 通过使用环化碱将式iI的中间体化合物:

[0252] 

[0253] 式iI,

[0254] 或式iIa的中间体化合物:

[0255] 

式 iIa,

[0256] 或其可药用盐环化。

[0257] 在一个实施方案中,环化碱选自由氢化钠、N,N-二异丙基乙胺(DIPEA或DIEA)、三乙胺(TEA)、碳酸铯、二氮杂双环十一碳烯(DBU)、叔丁醇钠、叔戊醇钠、叔戊氧基钠、叔戊醇钾和叔丁醇钾组成的组。

[0258] 在另一个实施方案中,制备方法进一步包含环化溶剂。在一个实施方案中,环化溶剂是N,N-二甲基甲酰胺(DMF)。

[0259] 制备方法,其中环化步骤在大约0℃下进行。

[0260] 为清楚起见,在以下图式中某些立体化学中心并未指定并且已经消除某些取代基,并且无意以任何方式限制图式的教导。要理解的是,包括所有立体异构体。可以使用对映体纯的或富集的起始材料和/或试剂通过立体定向合成制备特定的立体异构体。或者,对映异构体可以使用本领域已知的方法分离,如手性色谱法或通过将对映异构体转化为非对映异构体盐、分离非对映异构体盐、将非对映异构体盐转化为非盐形式和分离对映异构体。独立的异构体、对映异构体和非对映异构体可以由本领域普通技术人员在本公开的化合物的合成中的任何方便的点通过如选择性结晶技术或手性色谱法之类的方法分离或拆分(参见例如J.Jacques等人,"Enantiomers,Racemates,and Resolutions",John Wiley and Sons,Inc.,1981和E.L.Eliel和S.H.Wilen,"Stereochemistry of Organic Compounds",Wiley-Interscience,1994)。

[0261] 某些缩写定义如下:"ACN"是指乙腈;"APCI-MS"是指大气压化学电离质谱法;"Boc"是指叔丁氧基羰基;"CDI"是指1,1'-羰基二咪唑;"CDMT"是指2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪;"DCC"是指1,3-二环已基碳二亚胺;"DCM"是指二氯甲烷;"DIC"是指1,3-二异丙基碳二亚胺;"DIPEA"或"DIEA"是指N,N-二异丙基乙胺;"DMAc"或"DMA"是指二甲基乙酰胺;"DMAP"是指4-二甲基氨基吡啶;"DMF"是指N,N-二甲基甲酰胺;"DMSO"是指二甲亚砜;"DMSO-d6"是指氘代二甲亚砜;"EDCI"是指1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐;"EtOAc"是指乙酸乙酯;"EtOH"是指乙醇或乙基醇;"HATU"是指O-(7-氮杂苯并三唑-1-

基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐;“HOAt”是指1-羟基-7-偶氮苯并三唑;“HBTU”是指3-[双(二甲基氨基)甲基鎓基]-3H-苯并三唑-1-氧化物六氟磷酸盐;“HOBt”是指1-羟基苯并三唑水合物;“HPLC”是指高效液相色谱法;“MeOH”是指甲醇;“2-MeTHF”是指2-甲基四氢呋喃;“MP(DSC)”是指通过差示扫描量热法测得的熔点;“MTBE”是指甲基叔丁基醚;“NCS”是指N-氯代琥珀酰亚胺;“NMM”是指N-甲基吗啉;“NMP”是指N-甲基-2-吡咯烷酮;“NMR”是指核磁共振;“PG”是指保护基团;“PyBOP”是指(苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基鏻六氟磷酸盐);“PyBrOP”是指溴代(三吡咯烷基)鏻六氟磷酸盐;“TEA”是指三乙胺;“TFA”是指三氟乙酸;“THF”是指四氢呋喃。

[0262] “环化碱”选自由氢化钠、N,N-二异丙基乙胺(DIPEA或DIEA)、三乙胺(TEA)、碳酸铯、二氮杂双环十一碳烯(DBU)、叔丁醇钠、叔戊醇钠、叔戊氧基钠、叔戊醇钾和叔丁醇钾组成的组。

[0263] 制备和实施例

[0264] 制备1

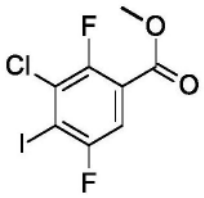
[0265] 4-氨基-3-氯-2,5-二氟-苯甲酸甲酯

[0266] 

[0267] 以与WO2021/118877;制备31的方法相同的方式制备标题化合物。ES/MS m/z:222 $[M+H]^+$。

[0268] 制备2

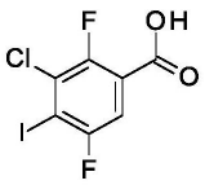
[0269] 3-氯-2,5-二氟-4-碘-苯甲酸甲酯

[0270] 

[0271] 将碘化亚铜(22.7g,119mmol)、ACN(100mL)和亚硝酸叔丁酯(17.7mL,149mmol)合并,并在室温下搅拌45分钟。加入4-氨基-3-氯-2,5-二氟-苯甲酸甲酯(22.1g,100mmol)在ACN(100mL)中的溶液。将反应混合物在40℃下搅拌3小时,使其冷却至室温,经硅藻土过滤,并用DCM冲洗。将滤液在真空中浓缩并通过硅胶快速色谱法纯化(10% EtOAc在已烷中)以得到作为白色固体的标题化合物(17.8g,54%)。^{1}H NMR($CDCl_3$)δ7.60(dd,J=5.6,7.6Hz,1H),3.98(s,3H)。

[0272] 制备3

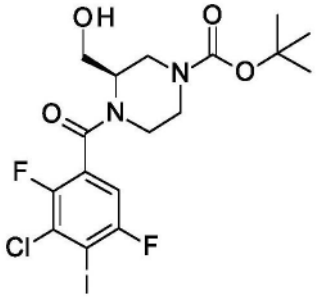
[0273] 3-氯-2,5-二氟-4-碘-苯甲酸

[0274] 

[0275] 将MeOH(50mL)添加到3-氯-2,5-二氟-4-碘-苯甲酸甲酯(16.8g,50.5mmol)在THF(125mL)中的溶液中。将反应混合物在冰浴中冷却。分三份加入1N NaOH水溶液(150mL,150mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟并在真空中浓缩以除去有机溶剂。水性剩余物用碎冰冷却,并用5N HCl水溶液(25mL)将pH调节至~2。用EtOAc萃取(3x)。合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩以得到标题化合物(15.8g,98%)。^{1}H NMRδ(DMSO-d6)13.91(s,1H),7.68(dd,J=5.8,7.8Hz,1H)。

[0276] 制备4

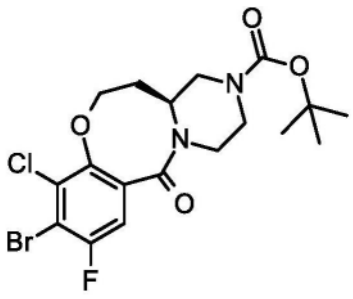
[0277] (3R)-4-(3-氯-2,5-二氟-4-碘-苯甲酰基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0278] 

[0279] 将HATU(3.31g,8.53mmol)添加到3-氯-2,5-二氟-4-碘-苯甲酸(2.99g,9.39mmol)和DIEA(6.7mL,38mmol)在THF(100mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1小时。逐滴加入(3R)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.92g,8.52mmol)在THF(5mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌14小时和在60℃下搅拌3小时,然后用EtOAc和水稀释。有机层用水、1N NaOH水溶液和盐水洗涤。水层用EtOAc萃取,将其用盐水洗涤。合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。粗产物通过硅胶快速色谱法纯化(10-50% EtOAc在己烷中)以得到作为白色固体的标题化合物(3.82g,82%)。ES/MS m/z(^{35}Cl/^{37}Cl)461/463[M-叔丁基+H]$^{+}$。

[0280] 制备5

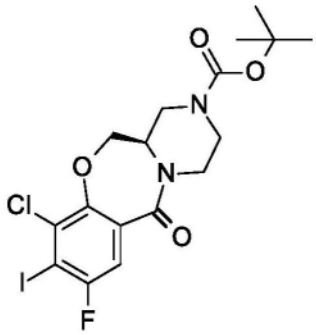
[0281] (13aS)-9-溴-10-氯-8-氟-6-氧代-1,3,4,12,13,13a-六氢吡嗪并[2,1-d][1,5]苯并氧杂氮杂环辛四烯(benzoxazocine)-2-甲酸叔丁酯

[0282] 

[0283] 以与WO2021/118877;制备117的方法相同的方式制备标题化合物。ES/MS m/z(^{79}Br/^{81}Br)407/409[M-叔丁基+H]$^{+}$。

[0284] 制备6

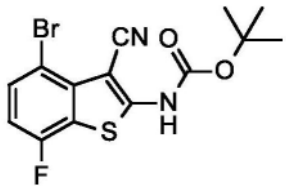
[0285] (4aR)-7-氯-9-氟-8-碘-11-氧代-2,4,4a,5-四氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧杂氮杂䓬(benzoxazepin)-3-甲酸叔丁酯

[0286] 

[0287] 将在DMF(150mL)中的(3R)-4-(3-氯-2,5-二氟-4-碘-苯甲酰基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(4.59g,8.88mmol)冷却至0℃。加入氢化钠(0.89g,22mmol,60质量%在石蜡油中)。在0℃下4小时后,反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并用水和二乙醚稀释。水层用二乙醚萃取(4x)。合并的有机萃取物用水(3x)和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。粗产物通过硅胶快速色谱法纯化(15-40%EtOAc在己烷中)以得到作为白色固体的标题化合物(3.82g,82%)。ES/MS m/z(^{35}Cl/^{37}Cl)441/443[M-叔丁基+H]$^-$。

[0288] 制备7

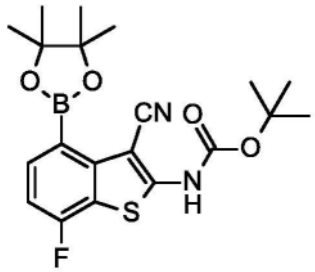
[0289] N-(4-溴-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0290] 

[0291] 以与WO2021/118877;制备14的方法相同的方式制备标题化合物。ES/MS m/z(^{79}Br/^{81}Br)315/317[M-叔丁基+H]$^+$。

[0292] 制备8

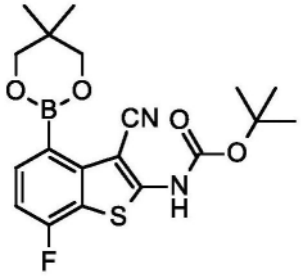
[0293] N-[3-氰基-7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0294] 

[0295] N-(4-溴-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯(3.10g,8.35mmol)、双(频哪醇合)二硼(21.0g,82.7mmol)和乙酸钾(2.50g,25.5mmol)在1,4-二氧杂环己烷(50mL)中的混合物用氮气(直接鼓泡)吹扫10分钟。加入1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(1.0g,1.2mmol)。将反应烧瓶密封并在80-85℃下加热3.5小时。将反应混合物经硅藻土过滤。滤液用水稀释并用EtOAc萃取(2x)。合并的有机萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。粗产物通过硅胶快速色谱法纯化(10%-50%(20%丙酮/DCM)/己烷)以得到标题化合物(4.45g,87%)。ES/MS m/z 363[M-叔丁基+H]$^+$。

[0296] 制备9

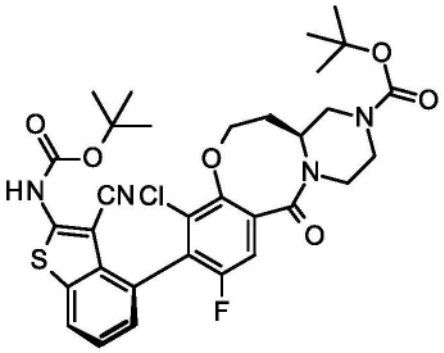
[0297] N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧硼杂环己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0298] 

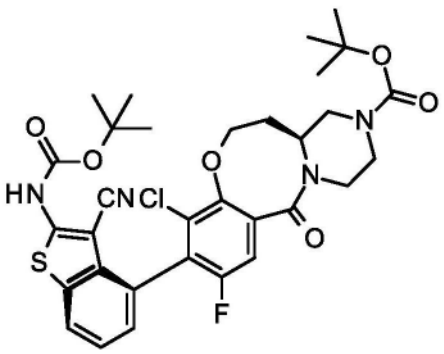
[0299] 以与WO2021/118877;制备15的方法相同的方式制备标题化合物。^{1}H NMR(DMSO-d6)δ11.6(s,1H),7.61(m,1H),7.20(m,1H),3.78(s,4H),1.54(s,9H),1.03(s,6H)。

[0300] 制备10和11

[0301] (13aS)-9-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-苯并噻吩-4-基]-10-氯-8-氟-6-氧代-1,3,4,12,13,13a-六氢吡嗪并[2,1-d][1,5]苯并氧杂氮杂环辛四烯-2-甲酸叔丁酯,P和M阻转异构体

[0302] 

P 阻转异构体

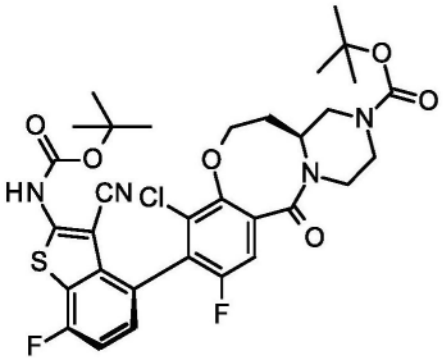


M 阻转异构体

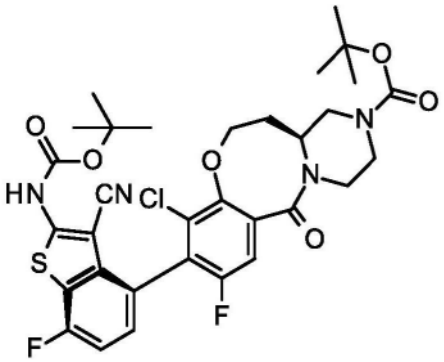
[0303] 以与WO2021/118877;制备167的方法相同的方式制备标题化合物。通过硅胶快速色谱法(0-30%丙酮在己烷中)分离阻转异构体的混合物。制备10(P阻转异构体)是从柱中洗脱出的第一种化合物。制备11(M阻转异构体)是从柱中洗脱出的第二种化合物。对于这两者,ES/MS m/z(^{35}Cl/^{37}Cl)657/659[M+H]$^{+}$。

[0304] 制备12和13

[0305] (13aS)-9-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-10-氯-8-氟-6-氧代-1,3,4,12,13,13a-六氢吡嗪并[2,1-d][1,5]苯并氧杂氮杂环辛四烯-2-甲酸叔丁酯,P和M阻转异构体

[0306] 

P阻转异构体

[0307] 

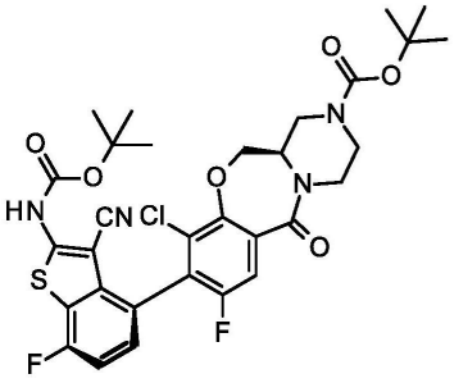
M阻转异构体

[0308] 将(13aS)-9-溴-10-氯-8-氟-6-氧代-1,3,4,12,13,13a-六氢吡嗪并[2,1-d][1,5]苯并氧杂氮杂环辛四烯-2-甲酸叔丁酯(10.0g,21.6mmol)、N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧硼杂环己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(12.3g,30.4mmol)、碳酸钾(8.94g,64.7mmol)和(S)-(-)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘基二氯化钯(3.84g,4.42mmol)的混合物添加到已经用氮气(直接鼓泡)吹扫30分钟的1,4-二氧杂环己烷(215mL)中。将反应烧瓶密封并在105℃下加热14小时。加入另外的N-[3-氰基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧硼杂环己烷-2-基)-7-氟-苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(3.54g,8.75mmol)和(S)-(-)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘基二氯化钯(0.97g,1.12mmol)。将反应烧瓶密封并在105℃下加热14小时。

[0309] 将反应混合物经硅藻土过滤,并用EtOAc冲洗。将滤液在真空中浓缩并用EtOAc、水和盐水稀释。水层用EtOAc萃取。合并的有机萃取物经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩。粗产物通过硅胶快速色谱法(10-40%丙酮在己烷中)纯化。制备12(P阻转异构体)第一个洗脱,然后是制备13(M阻转异构体)。P阻转异构体的不纯级分通过硅胶快速色谱法进一步纯化。这产生两种标题化合物(P阻转异构体,0.35g,2%;M阻转异构体,5.6g,38%)。对于这两者,ES/MS m/z 619[M-叔丁基+H]$^+$。

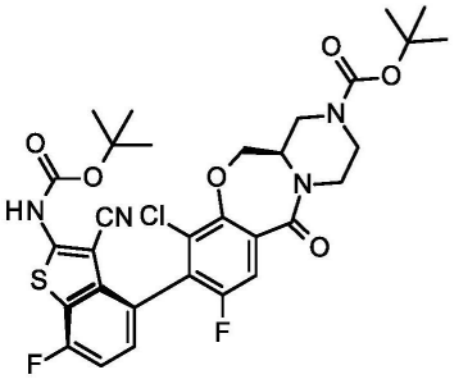
[0310] 制备14和15

[0311] (4aR)-8-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-7-氯-9-氟-11-氧代-2,4,4a,5-四氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧杂氮杂䓬-3-甲酸叔丁酯,P和M阻转异构体



P 阻转异构体

[0312]



M 阻转异构体

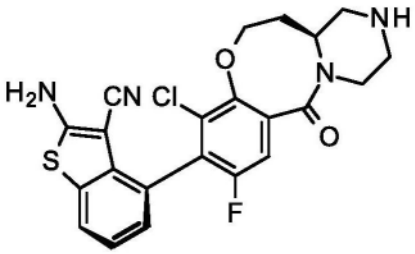
[0313] (4aR)-7-氯-9-氟-8-碘-11-氧代-2,4,4a,5-四氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧杂氮杂䓬-3-甲酸叔丁酯(0.50g,1.01mmol)、N-[3-氰基-7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(0.63g,1.51mmol)和磷酸钾(0.50g,2.36mmol)在水(2mL)和1,4-二氧杂环己烷(10mL)中的溶液用氮气(直接鼓泡)吹扫10分钟。加入1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(0.20g,0.30mmol)。将反应烧瓶密封并在70℃下加热3小时。

[0314] (4aR)-7-氯-9-氟-8-碘-11-氧代-2,4,4a,5-四氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧杂氮杂䓬-3-甲酸叔丁酯(0.20g,0.40mmol)、N-[3-氰基-7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并噻吩-2-基]氨基甲酸叔丁酯(0.24g,0.57mmol)和磷酸钾(0.20g,0.96mmol)在水(2.5mL)和1,4-二氧杂环己烷(8mL)中的溶液用氮气(直接鼓泡)吹扫10分钟。加入1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯(0.080g,0.12mmol)。将反应烧瓶密封并在70℃下加热5小时。

[0315] 将两种反应混合物合并,经硅藻土过滤,并用EtOAc冲洗。滤液用MTBE和饱和碳酸氢钠水溶液稀释。有机萃取物用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩。粗产物通过硅胶快速色谱法纯化(0-30%丙酮在己烷中)。制备14(P阻转异构体)第一个洗脱,然后是制备15(M阻转异构体)。P阻转异构体的不纯级分通过硅胶快速色谱法进一步纯化(0-100%EtOAc在己烷中)。这产生两种标题化合物(P阻转异构体,0.17g,17%;M阻转异构体,0.21g,21%)。对于这两者,ES/MS m/z(^{35}Cl/^{37}Cl)605/607[M-叔丁基+H]$^{+}$。

[0316] 制备16

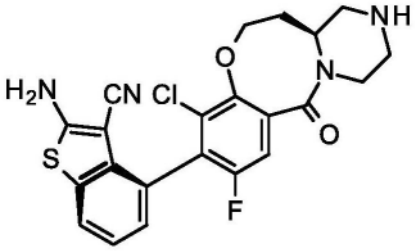
[0317] 4-[(13aS)-10-氯-8-氟-6-氧代-2,3,4,12,13,13a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-d][1,5]苯并氧杂氮杂环辛四烯(benzoxazocin)-9-基]-2-氨基-苯并噻吩-3-甲腈,P阻转异构体

[0318] 

[0319] 将TFA(4mL)添加到(13aS)-9-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-苯并噻吩-4-基]-10-氯-8-氟-6-氧代-1,3,4,12,13,13a-六氢吡嗪并[2,1-d][1,5]苯并氧杂氮杂环辛四烯-2-甲酸叔丁酯,P阻转异构体(0.98g,1.5mmol)在DCM(5mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌3小时,在真空中浓缩,并通过硅胶快速色谱法纯化(4-10%的7N氨化MeOH在DCM中)以得到标题化合物(0.57g,84%)。ES/MS m/z(^{35}Cl/^{37}Cl)457/459[M+H]$^+$。

[0320] 制备17

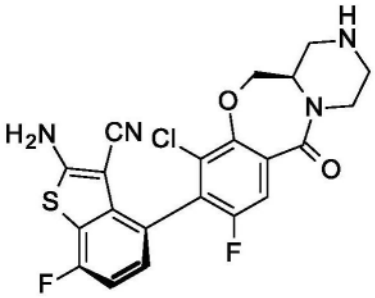
[0321] 4-[(13aS)-10-氯-8-氟-6-氧代-2,3,4,12,13,13a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-d][1,5]苯并氧杂氮杂环辛四烯-9-基]-2-氨基-苯并噻吩-3-甲腈,M阻转异构体

[0322] 

[0323] 以与WO2021/118877;制备187的方法相同的方式制备标题化合物。ES/MS m/z(^{35}Cl/^{37}Cl)457/459[M+H]$^+$。

[0324] 制备18

[0325] 4-[(4aR)-7-氯-9-氟-11-氧代-1,2,3,4,4a,5-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧杂氮杂䓬-8-基]-2-氨基-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈,P阻转异构体

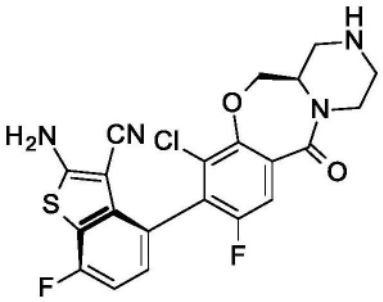
[0326] 

[0327] 将TFA(2mL)添加到(4aR)-8-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-7-氯-9-氟-11-氧代-2,4,4a,5-四氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧杂氮杂䓬-3-甲酸叔丁酯,P阻转异构体(0.018g,0.027mmol)在DCM(2mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,在真空中浓缩,并通过硅胶快速色谱法纯化(0-10% MeOH在DCM中,然后0-10%的7N氨化MeOH在DCM中)以得到标题化合物(0.013g,100%)。ES/MS m/z(^{35}Cl/^{37}Cl)461/463[M+H]$^+$。

[0328] 制备19

[0329] 4-[(4aR)-7-氯-9-氟-11-氧代-1,2,3,4,4a,5-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧

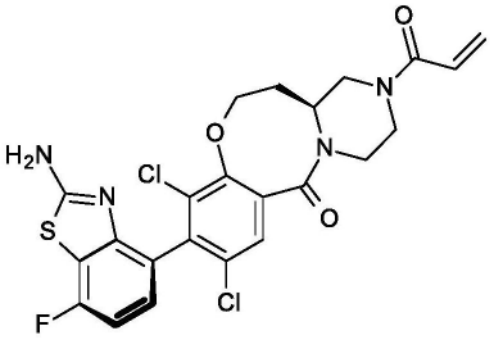
杂氮杂萆-8-基]-2-氨基-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈,M阻转异构体

[0330] 

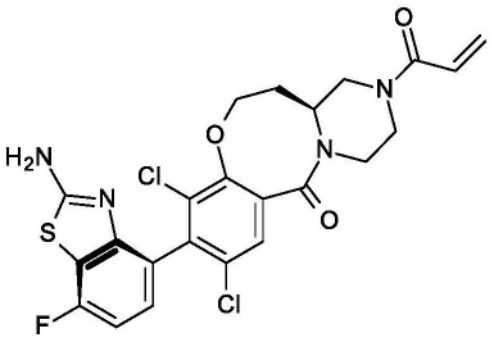
[0331] 将TFA(2.5mL)添加到(4aR)-8-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-7-氯-9-氟-11-氧代-2,4,4a,5-四氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧杂氮杂萆-3-甲酸叔丁酯,M阻转异构体(0.20g,0.31mmol)在DCM(2.5mL)中的冰冷却溶液中。将反应混合物在室温下搅拌2小时,在真空中浓缩,并通过硅胶快速色谱法纯化(0-10%的7N氨化MeOH在DCM中)以得到标题化合物(0.13g,89%)。ES/MS m/z(^{35}Cl/^{37}Cl)461/463[M+H]$^+$。

[0332] 实施例1和2

[0333] (13aS)-9-(2-氨基-7-氟-1,3-苯并噻唑-4-基)-8,10-二氯-2-丙-2-烯酰基-1,3,4,12,13,13a-六氢吡嗪并[2,1-d][1,5]苯并氧杂氮杂环辛四烯-6-酮,P和M阻转异构体

[0334] 

(实施例 1)

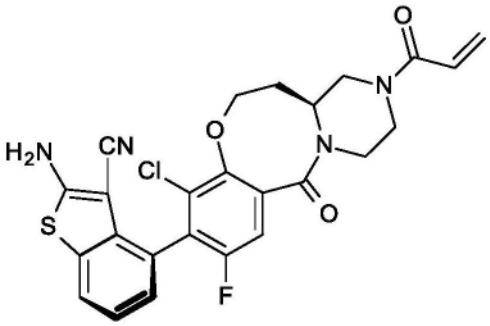


(实施例 2)

[0335] 以与WO2021/118877;实施例1的方法相同的方式制备标题化合物。阻转异构体的混合物使用Chiralpak®IC,4.6x 150mm,40%EtOH/CO_2,5mL/min,225nm分离。实施例1(P阻转异构体)是离开柱的第一种化合物。实施例2(M阻转异构体)是离开柱的第二种化合物。对于这两者,ES/MS m/z(^{35}Cl/^{37}Cl)521/523[M+H]$^+$。

[0336] 实施例3

[0337] 4-[(13aS)-10-氯-8-氟-6-氧代-2-丙-2-烯酰基-1,3,4,12,13,13a-六氢吡嗪并[2,1-d][1,5]苯并氧杂氮杂环辛四烯-9-基]-2-氨基-苯并噻吩-3-甲腈,P阻转异构体

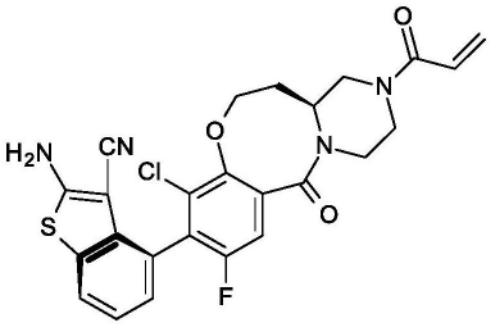
[0338] 

(实施例 3)

[0339] 将4-[(13aS)-10-氯-8-氟-6-氧代-2,3,4,12,13,13a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-d][1,5]苯并氧杂氮杂环辛四烯-9-基]-2-氨基-苯并噻吩-3-甲腈,P阻转异构体(0.115g,0.252mmol)和DIEA(0.20mL,1.2mmol)在DCM(2mL)中的溶液冷却至-78℃。加入丙烯酰氯(0.02mL,0.2mmol)。在5分钟后,用少量2-丙醇稀释并在真空中浓缩。粗产物通过硅胶快速色谱法纯化(20-100%丙酮在己烷中)以得到标题化合物(0.091g,71%)。ES/MS m/z(^{35}Cl/^{37}Cl)511/513[M+H]$^+$。

[0340] 实施例4

[0341] 4-[(13aS)-10-氯-8-氟-6-氧代-2-丙-2-烯酰基-1,3,4,12,13,13a-六氢吡嗪并[2,1-d][1,5]苯并氧杂氮杂环辛四烯-9-基]-2-氨基-苯并噻吩-3-甲腈,M阻转异构体

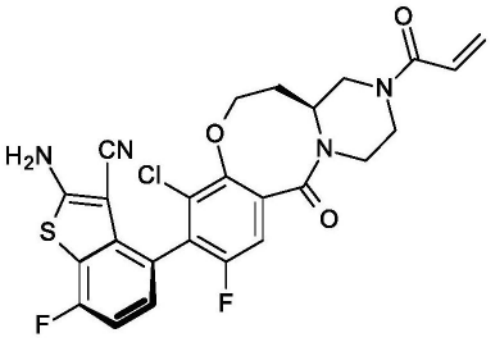
[0342] 

(实施例 4)

[0343] 以与WO2021/118877;实施例34的方法相同的方式制备标题化合物。ES/MS m/z(^{35}Cl/^{37}Cl)511/513[M+H]$^+$。

[0344] 实施例5

[0345] 4-[(13aS)-10-氯-8-氟-6-氧代-2-丙-2-烯酰基-1,3,4,12,13,13a-六氢吡嗪并[2,1-d][1,5]苯并氧杂氮杂环辛四烯-9-基]-2-氨基-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈,P阻转异构体

[0346] 

(实施例 5)

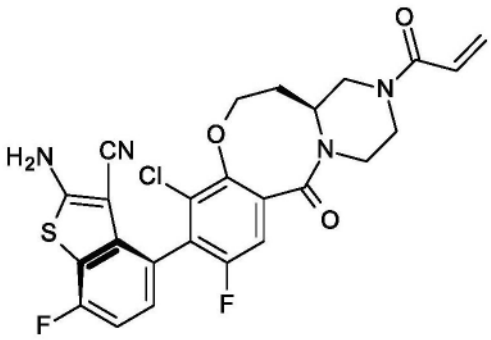
[0347] 将TFA(1mL)添加到(13aS)-9-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-

4-基]-10-氯-8-氟-6-氧代-1,3,4,12,13,13a-六氢吡嗪并[2,1-d][1,5]苯并氧杂氮杂环辛四烯-2-甲酸叔丁酯,P阻转异构体(0.025g,0.037mmol)在DCM(1mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,然后在真空中浓缩以得到粗制脱保护材料。

[0348] 将残余物溶解在DCM(1mL)中并加入DIEA(0.013mL,0.074mmol)。将溶液冷却至-78℃。加入在DCM(1mL)中的丙烯酰氯(0.0030mL)。在30分钟后,在真空中浓缩。粗产物通过硅胶快速色谱法(20-80%丙酮在己烷中)纯化以得到标题化合物(0.012g,61%)。ES/MS m/z (^{35}Cl/^{37}Cl)529/531[M+H]$^+$。

[0349] 实施例6

[0350] 4-[(13aS)-10-氯-8-氟-6-氧代-2-丙-2-烯酰基-1,3,4,12,13,13a-六氢吡嗪并[2,1-d][1,5]苯并氧杂氮杂环辛四烯-9-基]-2-氨基-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈,M阻转异构体("KRAS G12C Inh")

[0351] 

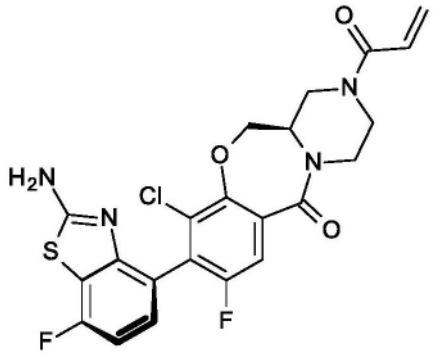
(实施例 6)

[0352] 将HCl气体鼓入(13aS)-9-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氰基-7-氟-苯并噻吩-4-基]-10-氯-8-氟-6-氧代-1,3,4,12,13,13a-六氢吡嗪并[2,1-d][1,5]苯并氧杂氮杂环辛四烯-2-甲酸叔丁酯,M阻转异构体(0.786g,1.17mmol)在DCM(12mL)和2-丙醇(12mL)中的冰冷却溶液中5分钟。将反应混合物在室温下搅拌5小时,然后在冰浴中冷却。将HCl气体鼓入反应混合物5分钟。将反应混合物在室温下搅拌14小时,然后在真空中浓缩。残余物用正庚烷稀释两次并在真空中浓缩。加入MTBE(50mL)。将混合物在室温下搅拌10分钟,然后过滤以得到作为二盐酸盐的脱保护材料。

[0353] 将二盐酸盐溶解在水(12mL)中。加入2-甲基四氢呋喃(12mL)。加入碳酸钾(0.81g,5.82mmol)在水(12mL)中的溶液。将混合物在冰浴中冷却的同时剧烈搅拌。逐滴加入在2-甲基四氢呋喃(5mL)中的丙烯酰氯(0.10mL,1.28mmol)。在5分钟后,用盐水和2-甲基四氢呋喃稀释。水层用2-甲基四氢呋喃萃取(2x)。合并的有机萃取物用水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩。粗产物通过硅胶快速色谱法纯化(20-30%B/A;A:3:1EtOAc:己烷;B:4:1EtOAc:MeOH)以得到标题化合物(0.409g,66%)。ES/MS m/z (^{35}Cl/^{37}Cl)529/531[M+H]$^+$。

[0354] 实施例7

[0355] 4-[(4aR)-7-氯-9-氟-11-氧代-3-丙-2-烯酰基-2,4,4a,5-四氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧杂氮杂䓬-8-基]-2-氨基-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈,P阻转异构体

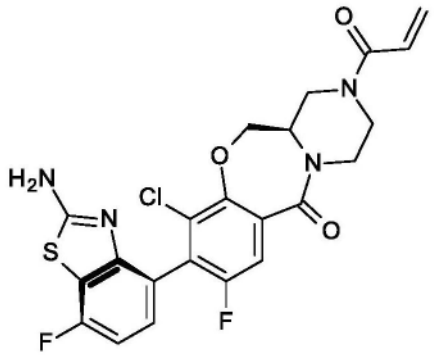
[0356] 

(实施例 7)

[0357] 将丙烯酰氯(0.0022mL,0.027mmol)添加到4-[(4aR)-7-氯-9-氟-11-氧代-1,2,3,4,4a,5-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧杂氮杂䓬-8-基]-2-氨基-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈,P阻转异构体(0.013g,0.027mmol)和碳酸钾(0.011g,0.082mmol)在EtOAc(0.27mL)和水(0.27mL)中的冰冷却混合物中。在20分钟后,用EtOAc和盐水稀释。有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。粗产物通过硅胶快速色谱法纯化(20-100%丙酮在己烷中)以得到标题化合物(0.011g,78%)。ES/MS m/z(^{35}Cl/^{37}Cl)515/517[M+H]$^{+}$。

[0358] 实施例8

[0359] 4-[(4aR)-7-氯-9-氟-11-氧代-3-丙-2-烯酰基-2,4,4a,5-四氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧杂氮杂䓬-8-基]-2-氨基-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈,M阻转异构体

[0360] 

(实施例 8)

[0361] 将丙烯酰氯(0.25M在DCM中,1.1mL,0.28mmol)添加到4-[(4aR)-7-氯-9-氟-11-氧代-1,2,3,4,4a,5-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]苯并氧杂氮杂䓬-8-基]-2-氨基-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈,M阻转异构体(0.128g,0.28mmol)和碳酸钾(0.12g,0.83mmol)在EtOAc(3mL)和水(3mL)中的冰冷却混合物中。在5分钟后,用EtOAc稀释并分离层。将有机萃取物经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩。粗产物通过硅胶快速色谱法纯化(0-10%的7N氨化MeOH在DCM中)以得到标题化合物(0.13g,87%)。ES/MS m/z(^{35}Cl/^{37}Cl)515/517[M+H]$^{+}$。

[0362] 生物测定

[0363] 以下测定证明本文描述的化合物的组合是KRas G12C的抑制剂,并且在体外和/或体内抑制某些肿瘤的生长。

[0364] 实施例1:用于与Aurora A Inh组合的KRAS G12C Inh的程序

[0365] 这些研究的目的是评估KRAS G12C Inh与Aurora A Inh组合在隐含KRAS G12C突变的人NSCLC肿瘤异种移植物或PDX模型中的抗肿瘤生长活性。在细胞增殖测定中观察到KRAS G12C Inh与Aurora A Inh组合的协同性或相加性。在动物模型中,KRAS G12C Inh在

一组KRAS G12C突变型NSCLC、CRC和PDAC异种移植物和PDX模型中表现出KRAS活性和下游信号传导的剂量和时间依赖性抑制,并导致显著的肿瘤生长抑制/消退。此外,当与Aurora A Inh组合时,KRAS G12CInh在KRAS G12C突变型体内模型中表现出相加效应。

[0366] KRAS G12C Inh在KRAS G12C突变型动物模型中也表现出不同程度的抗肿瘤活性。为了在范围更广泛的肿瘤中实现更持久的反应,将KRAS G12C Inh与其它疗法组合可以提供优异的临床活性。在多种KRAS G12C突变型体内模型,包括2种肺癌异种移植模型(H358和H1373)、1种肺癌PDX模型(EL3187)和1种CRC异种移植模型(SW837)中评估KRAS G12C Inh组合。在次优剂量下的单独KRAS G12C Inh和Aurora A Inh的单一疗法在这些模型中表现出各种抗肿瘤活性。基于肿瘤生长抑制和肿瘤消退,KRAS G12C Inh和Aurora A Inh的组合带来改善的抗肿瘤活性。与单一疗法相比,这种组合表现出提高的功效,并且对体重没有不利影响。

[0367] 对于H358和H1373异种移植瘤生长,将在0.2mL Hanks平衡盐溶液(HBSS):Matrigel(Corning,Cat#354234)(1:1)中的5×10^6个细胞皮下植入每个动物的右胁腹中。将H358细胞植入NOD SCIDγ小鼠(20-22g,The Jackson Laboratory,Bar Harbor,Maine)中,并将H1373细胞植入雌性无胸腺裸小鼠(20-22g,Envigo RMS,Inc.,Mount Comfort,Indiana)中。每周两次使用卡尺测量肿瘤体积。当肿瘤体积达到200-300mm^3时,使用多任务区组随机化工具,基于肿瘤测量和体重将小鼠随机分组(每组n=5或6)。通过口服施用(管饲法)0.2mL媒介物(10% N-甲基-2-吡咯烷酮"NMP"/90%在PEG 400中的15%w/v聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯"PVP-VA")、在10mg/kg QD下的KRAS G12C Inh(10% NMP/90%在PEG 400中的15%w/v PVP-VA)、在57mg/kg BID下的Aurora A Inh(在无菌水中的20%w/v 2-羟丙基-β-环糊精"HPBCD")、或在10mg/kg QD下的KRAS G12C Inh和在57mg/kg BID下的Aurora A Inh的组合而开始治疗28天。在H1373模型中,从第4天开始,将Aurora A Inh给药更换为57mg/kg QD。对于H358异种移植研究在治疗的第28天和对于H1373异种移植研究在治疗的第24天总结统计分析结果。

[0368] 对于EL3187 PDX模型,将肿瘤片段皮下植入雌性无胸腺裸Foxn1nu feeder小鼠(20-22g,Envigo RMS,Inc.,Mount Comfort,Indiana)的右后胁腹中。一旦肿瘤体积达到800-1000mm^3,处死动物并使用无菌技术收获肿瘤。将新鲜肿瘤,passage 4切割成10-15mm^3片段,并置于冷Gibco Hibernate培养基中,然后用10g trochar套针将汇集的肿瘤片段皮下植入动物中。当肿瘤体积达到200-300mm^3时,将小鼠随机分组(每组n=5)。通过口服施用(管饲法)0.2mL媒介物(10% NMP/90%在PEG 400中的15%w/v PVP-VA)、在3mg/kg QD下的KRAS G12C Inh(10% NMP/90%在PEG 400中的15%w/v PVP-VA)、在57mg/kg BID下的Aurora A Inh(在无菌水中的20%w/v HPBCD)、或在3mg/kg QD下的KRAS G12C Inh和在57mg/kg BID下的Aurora A Inh的组合而开始治疗22天。在治疗的第22天总结统计分析结果。

[0369] 表1-与Aurora A抑制剂组合的KRAS G12C抑制剂在H358肺异种移植模型中的肿瘤生长抑制

[0370]

组	试剂	剂量 (mg/kg)	剂量频率	% Delta T/C	%肿瘤消退	n
01	KRAS G12C Inh	10	PO，QD x 28	25.1	N/A	5
02	Aurora A Inh	57	PO，BID x 28	22.4	N/A	5
03	KRAS G12C Inh	10	PO，QD x 28	N/A	55.3	4
	Aurora A Inh	57	PO，BID x 28			

[0371] 表1显示H358 NSCLC异种移植模型的数据,其比较KRAS G12CInh的单药给药和Aurora A Inh的单药给药vs.KRAS G12C Inh和Aurora A Inh的组合给药。相对于任一单药给药,用KRAS G12C Inh与Aurora A Inh组合治疗在H358 NSCLC异种移植模型中表现出体内功效,并导致55.3%的肿瘤消退。

[0372] 表2-与Aurora A抑制剂组合的KRAS G12C抑制剂在H1373肺异种移植模型中的肿瘤生长抑制

组	试剂	剂量 (mg/kg)	剂量频率	% Delta T/C	%肿瘤消退	n
01	KRAS G12C Inh	10	PO，QD x 24	1.5	N/A	5
02	Aurora A Inh	57	PO，BID x 3 + QD x 21*	77.0	N/A	5
03	KRAS G12C Inh	10	PO，QD x 24	N/A	25.3	5
	Aurora A Inh	57	PO，BID x 3 + QD x 21*			

[0373] *Aurora A Inh的给药方案在治疗的第4天和在该研究的剩余期间从57mg/kg BID更换为57mg/kg QD

[0374] 表2显示H1373 NSCLC异种移植模型的数据,其比较KRAS G12CInh的单药给药和Aurora A Inh的单药给药vs.KRAS G12C Inh和Aurora A Inh的组合给药。相对于任一单药给药,用KRAS G12C Inh与Aurora A Inh组合治疗在H1373 NSCLC异种移植模型中表现出体内功效,并导致25.3%的肿瘤消退。

[0375] 表3-与Aurora A抑制剂组合的KRAS G12C抑制剂在EL3187(肺)PDX模型中的肿瘤生长抑制

[0376]

组	试剂	剂量 (mg/kg)	剂量频率	% Delta T/C	%肿瘤消退	n
01	KRAS G12C Inh	3	PO，QD x 22	15.2	N/A	5
02	Aurora A Inh	57	PO，BID x 22	N/A	37.1	5
03	KRAS G12C Inh	3	PO，QD x 22	N/A	88.6	4
	Aurora A Inh	57	PO，BID x 22			

[0377] 表3显示EL3187 NSCLC PDX模型的数据,其比较KRAS G12CInh的单药给药和Aurora A Inh的单药给药vs.KRAS G12C Inh和Aurora A Inh的组合给药。相对于任一单药给药,用KRAS G12C Inh与Aurora A Inh组合治疗在EL3187 NSCLC PDX模型中表现出显著的体内功效,并导致88.6%的肿瘤消退。

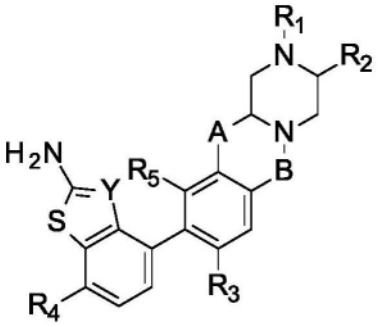
[0378] 当治疗组中的终点肿瘤体积等于或高于基线肿瘤体积时计算%Delta T/C。公式

是100*(T-T_0)/(C-C_0),其中T和C分别是治疗组或对照组中的平均终点肿瘤体积。T_0和C_0是那些组中的平均基线肿瘤体积。

[0379] 当治疗组中的终点肿瘤体积低于基线肿瘤体积时,计算%肿瘤消退。公式是100*(T-T_0)/T_0,其中T_0是治疗组的平均基线肿瘤体积。

[0380] 附加实施方案:

[0381] 实施方案1.一种治疗患者的癌症的方法,其中一个或多个细胞表达KRas G12C突变蛋白,其包括向有需要的患者施用有效量的一种下式的化合物:

[0382] 

,

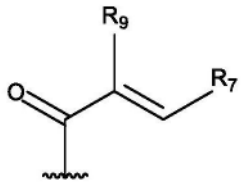
[0383] 其中:

[0384] A是-OCH_2-、-N(R_6)CH_2-、-OCH_2CH_2-、-N(R_6)CH_2CH_2-、-CH_2OCH_2-或-$CH_2N(R_6)CH_2$-;

[0385] B是-CH_2-或-C(O)-;

[0386] Y是-C(CN)-或-N-;

[0387] R_1是-CN、-C(O)C≡CR_8或下式的基团

[0388] 

;

[0389] R_2是H、甲基或-CH_2CN;

[0390] R_3和R_5各自独立地为H、卤素、-C_{0-3}烷基-环丙基、任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-6}烷基或任选被R_{10}取代1-3次的-O-C_{1-6}烷基;

[0391] R_4是H、卤素或任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-6}烷基;

[0392] R_6是H或任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-6}烷基;

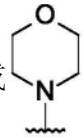
[0393] R_7是H、卤素、-$NR_{11}R_{12}$、-$CH_2NR_{11}R_{12}$、任选被R_{10}或R_{13}取代1-3次的-C_{1-6}烷基、-C_{0-3}烷基环丙基或任选被R_{10}或R_{13}取代1-3次的-O-C_{1-6}烷基;

[0394] R_8是H、任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-4}烷基或任选被R_{10}取代1-3次的-C_{3-6}环烷基;

[0395] R_9是H、卤素、-CN、-C_{0-3}烷基-C_{3-6}环烷基或任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-6}烷基;

[0396] R_{10}在每次出现时独立地为卤素、氧、羟基、-C_{1-4}烷基或-O-C_{1-4}烷基;

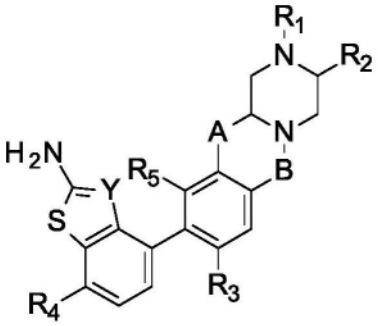
[0397] R_{11}和R_{12}各自独立地为H、-C_{1-4}烷基或-C_{1-4}杂烷基,其中R_{11}和R_{12}可组合以形成杂环烷基;和

[0398] R_{13}在每次出现时独立地为-N$(CH_3)_2$或  ，

[0399] 或其可药用盐;和

[0400] 有效量的Aurora A抑制剂或其可药用盐。

[0401] 实施方案2.一种下式的化合物:

[0402]  ，

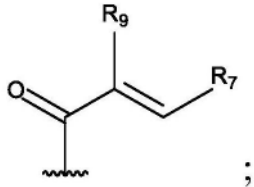
[0403] 其中:

[0404] A是-OCH_2-、-N$(R_6)CH_2$-、-OCH_2CH_2-、-N$(R_6)CH_2CH_2$-、-CH_2OCH_2-或-$CH_2N(R_6)CH_2$-;

[0405] B是-CH_2-或-C(O)-;

[0406] Y是-C(CN)-或-N-;

[0407] R_1是-CN、-C(O)C═CR_8或下式的基团

[0408]  ;

[0409] R_2是H、甲基或-CH_2CN;

[0410] R_3和R_5各自独立地为H、卤素、-C_{0-3}烷基-环丙基、任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-6}烷基或任选被R_{10}取代1-3次的-O-C_{1-6}烷基;

[0411] R_4是H、卤素或任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-6}烷基;

[0412] R_6是H或任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-6}烷基;

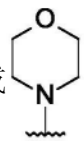
[0413] R_7是H、卤素、-$NR_{11}R_{12}$、-$CH_2NR_{11}R_{12}$、任选被R_{10}或R_{13}取代1-3次的-C_{1-6}烷基、-C_{0-3}烷基环丙基或任选被R_{10}或R_{13}取代1-3次的-O-C_{1-6}烷基;

[0414] R_8是H、任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-4}烷基或任选被R_{10}取代1-3次的-C_{3-6}环烷基;

[0415] R_9是H、卤素、-CN、-C_{0-3}烷基-C_{3-6}环烷基或任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-6}烷基;

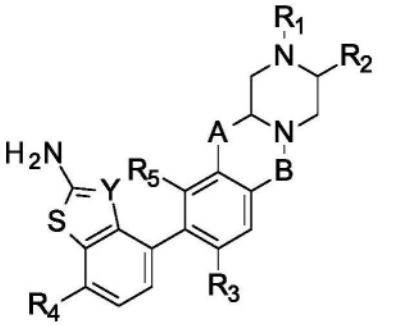
[0416] R_{10}在每次出现时独立地为卤素、氧、羟基、-C_{1-4}烷基或-O-C_{1-4}烷基;

[0417] R_{11}和R_{12}各自独立地为H、-C_{1-4}烷基或-C_{1-4}杂烷基,其中R_{11}和R_{12}可组合以形成杂环烷基;和

[0418] R_{13}在每次出现时独立地为-N$(CH_3)_2$或  ，

[0419] 或其可药用盐,其与Aurora A抑制剂或其可药用盐同时、分开或序贯组合地用于治疗。

[0420] 实施方案3.一种下式的化合物:

[0421] 

,

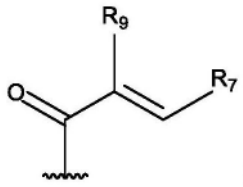
[0422] 其中:

[0423] A是-OCH_2-、-$N(R_6)CH_2$-、-OCH_2CH_2-、-$N(R_6)CH_2CH_2$-、-CH_2OCH_2-或-$CH_2N(R_6)CH_2$-;

[0424] B是-CH_2-或-C(O)-;

[0425] Y是-C(CN)-或-N-;

[0426] R_1是-CN、-C(O)C≡CR_8或下式的基团

[0427] 

;

[0428] R_2是H、甲基或-CH_2CN;

[0429] R_3和R_5各自独立地为H、卤素、-C_{0-3}烷基-环丙基、任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-6}烷基或任选被R_{10}取代1-3次的-O-C_{1-6}烷基;

[0430] R_4是H、卤素或任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-6}烷基;

[0431] R_6是H或任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-6}烷基;

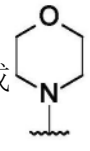
[0432] R_7是H、卤素、-$NR_{11}R_{12}$、-$CH_2NR_{11}R_{12}$、任选被R_{10}或R_{13}取代1-3次的-C_{1-6}烷基、-C_{0-3}烷基环丙基或任选被R_{10}或R_{13}取代1-3次的-O-C_{1-6}烷基;

[0433] R_8是H、任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-4}烷基或任选被R_{10}取代1-3次的-C_{3-6}环烷基;

[0434] R_9是H、卤素、-CN、-C_{0-3}烷基-C_{3-6}环烷基或任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-6}烷基;

[0435] R_{10}在每次出现时独立地为卤素、氧、羟基、-C_{1-4}烷基或-O-C_{1-4}烷基;

[0436] R_{11}和R_{12}各自独立地为H、-C_{1-4}烷基或-C_{1-4}杂烷基,其中R_{11}和R_{12}可组合以形成杂环烷基;和

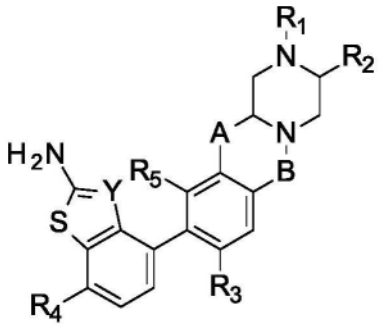
[0437] R_{13}在每次出现时独立地为-$N(CH_3)_2$或 

,

[0438] 或其可药用盐,其与Aurora A抑制剂或其可药用盐同时、分开或序贯组合地用于治疗癌症。

[0439] 实施方案4.下式的化合物或其可药用盐与Aurora A抑制剂或其可药用盐同时、分

开或序贯组合地在用于治疗癌症的药剂制造中的用途：

[0440] 

，

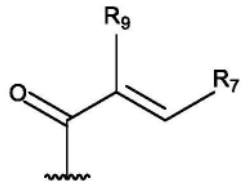
[0441] 其中：

[0442] A是-OCH_2-、-$N(R_6)CH_2$-、-OCH_2CH_2-、-$N(R_6)CH_2CH_2$-、-CH_2OCH_2-或-$CH_2N(R_6)CH_2$-；

[0443] B是-CH_2-或-C(O)-；

[0444] Y是-C(CN)-或-N-；

[0445] R_1是-CN、-C(O)C≡CR_8或下式的基团

[0446] 

；

[0447] R_2是H、甲基或-CH_2CN；

[0448] R_3和R_5各自独立地为H、卤素、-C_{0-3}烷基-环丙基、任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-6}烷基或任选被R_{10}取代1-3次的-O-C_{1-6}烷基；

[0449] R_4是H、卤素或任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-6}烷基；

[0450] R_6是H或任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-6}烷基；

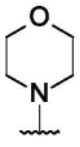
[0451] R_7是H、卤素、-$NR_{11}R_{12}$、-$CH_2NR_{11}R_{12}$、任选被R_{10}或R_{13}取代1-3次的-C_{1-6}烷基、-C_{0-3}烷基环丙基或任选被R_{10}或R_{13}取代1-3次的-O-C_{1-6}烷基；

[0452] R_8是H、任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-4}烷基或任选被R_{10}取代1-3次的-C_{3-6}环烷基；

[0453] R_9是H、卤素、-CN、-C_{0-3}烷基-C_{3-6}环烷基或任选被R_{10}取代1-3次的-C_{1-6}烷基；

[0454] R_{10}在每次出现时独立地为卤素、氧、羟基、-C_{1-4}烷基或-O-C_{1-4}烷基；

[0455] R_{11}和R_{12}各自独立地为H、-C_{1-4}烷基或-C_{1-4}杂烷基，其中R_{11}和R_{12}可组合以形成杂环烷基；和

[0456] R_{13}在每次出现时独立地为-$N(CH_3)_2$或 

。

[0457] 实施方案5.根据实施方案1-4任一项的方法、化合物或用途，其中A是-OCH_2CH_2-，或其可药用盐。

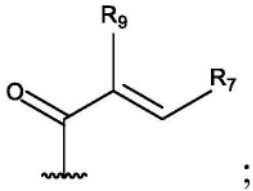
[0458] 实施方案6.根据实施方案1-5任一项的方法、化合物或用途，其中B是-C(O)-，或其可药用盐。

[0459] 实施方案7.根据实施方案1-6任一项的方法、化合物或用途，其中Y是-C(CN)-，或

其可药用盐。

[0460] 实施方案8.根据实施方案1-6任一项的方法、化合物或用途,其中Y是-N-,或其可药用盐。

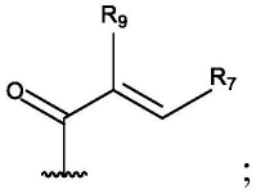
[0461] 实施方案9.根据实施方案1-8任一项的方法、化合物或用途,其中R_1是下式的基团

[0462] 

;

[0463] 并且其中R_7是H、F、Cl、甲基、乙氧基、乙基、异丙基或环丙基,或其可药用盐。

[0464] 实施方案10.根据实施方案1-9任一项的方法、化合物或用途,其中R_1是下式的基团

[0465] 

;

[0466] 并且其中R_9是H、F、Cl、-CHF_2、-CF_3或-CH_2OH,或其可药用盐。

[0467] 实施方案11.根据实施方案1-8任一项的方法、化合物或用途,其中R_1是-CN或-C(O)C≡CR_8,或其可药用盐。

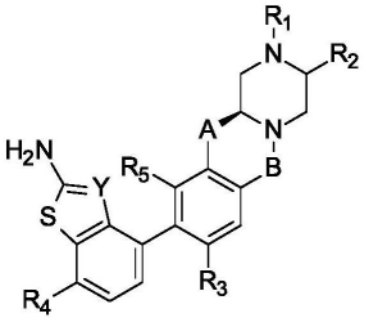
[0468] 实施方案12.根据实施方案1-11任一项的方法、化合物或用途,其中R_2是H或甲基,或其可药用盐。

[0469] 实施方案13.根据实施方案1-12任一项的方法、化合物或用途,其中R_3是H、F、Cl、甲基、甲氧基、乙基、异丙基或环丙基,或其可药用盐。

[0470] 实施方案14.根据实施方案1-13任一项的方法、化合物或用途,其中R_4是H、F或Cl,或其可药用盐。

[0471] 实施方案15.根据实施方案1-14任一项的方法、化合物或用途,其中R_5是H、-CHF_2、-CH_2F、-CH_2OH或-CH_2OCH_3,或其可药用盐。

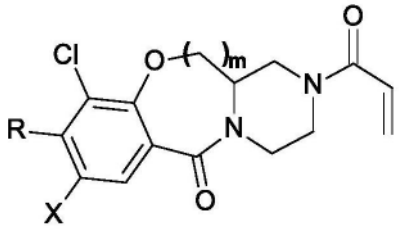
[0472] 实施方案16.根据实施方案1-15任一项的方法、化合物或用途,其中所述化合物为式:

[0473] 

,

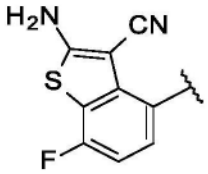
[0474] 或其可药用盐。

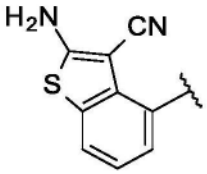
[0475] 实施方案17.根据实施方案1-4、6、9、10、12-16任一项的方法、化合物或用途,其中所述化合物为式:

[0476] 

，

[0477] 其中R是 

、 

或 

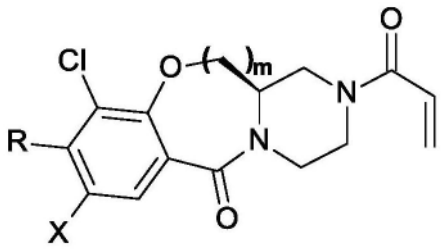
；

[0478] X是Cl或F；

[0479] 并且m是1或2，

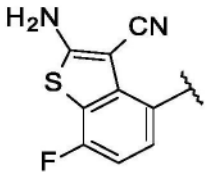
[0480] 或其可药用盐。

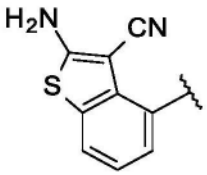
[0481] 实施方案18.根据实施方案1-4、6、9、10、12-17任一项的方法、化合物或用途，其中所述化合物为式：

[0482] 

，

[0483] 其中R是 

、 

或 

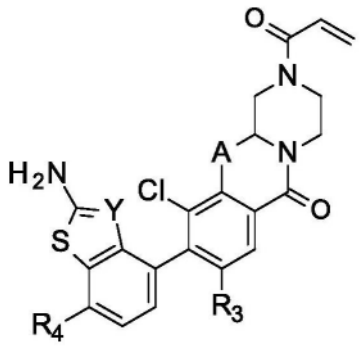
；

[0484] X是Cl或F；

[0485] 并且m是1或2，

[0486] 或其可药用盐。

[0487] 实施方案19.根据实施方案1-4、6、9、10、12-16任一项的方法、化合物或用途，其中所述化合物为式：

[0488] 

，

[0489] 其中：

[0490] A是-OCH_2-或-OCH_2CH_2-；

[0491] Y是C(CN)或N；

[0492] R_3是Cl或F；

[0493] 当Y是C(CN)时R_4是H或F；和

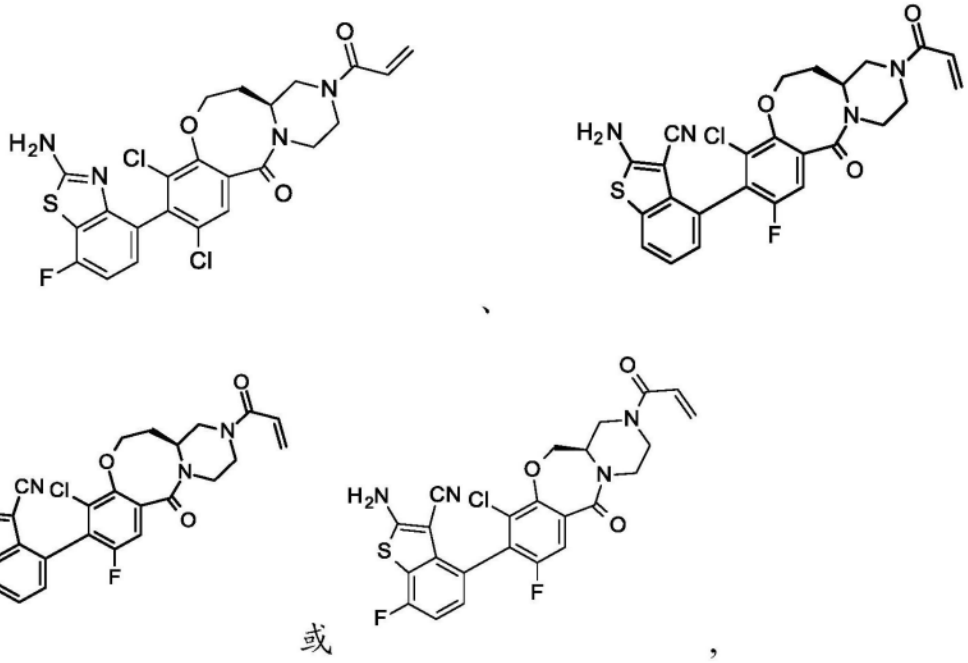
[0494] 当Y是N时R_4是F，

[0495] 或其可药用盐。

[0496] 实施方案20.根据实施方案1-4或6-19任一项的方法、化合物或用途，其中A是

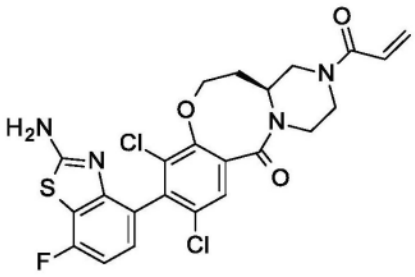
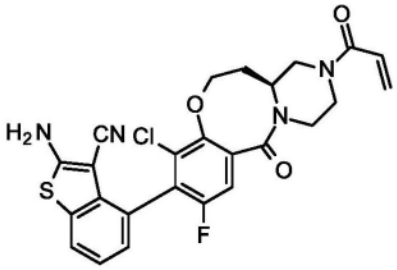
[0497]  。

[0498] 实施方案21.根据实施方案1-4、6、9、10、12-20任一项的方法、化合物或用途，其中所述化合物是：

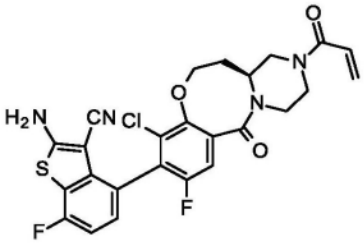
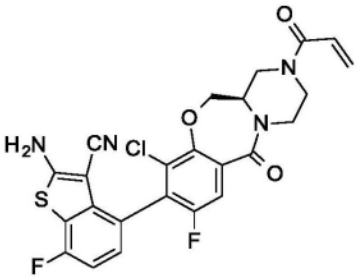
[0499] 

或其可药用盐。

[0501] 实施方案22.根据实施方案1-4、6、9、10、12-21任一项的方法、化合物或用途，其中所述化合物是：

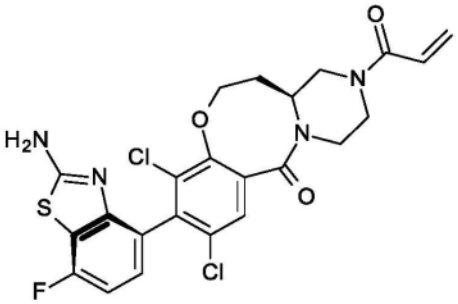
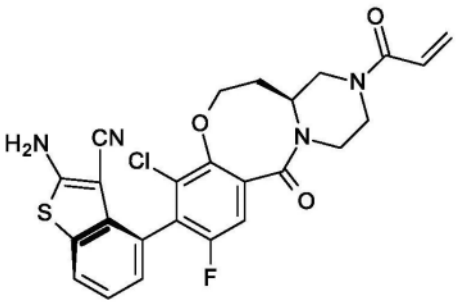



[0502]

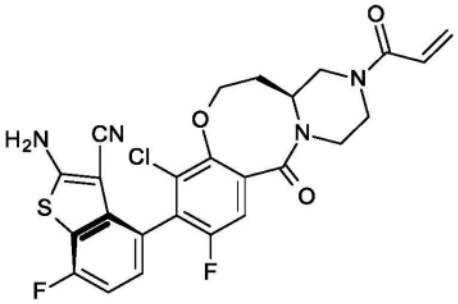
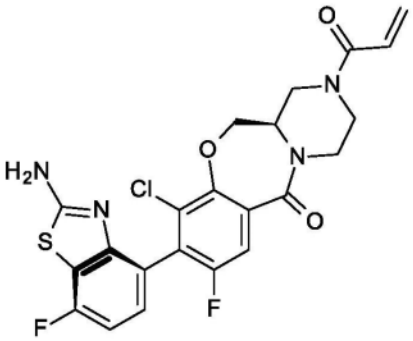



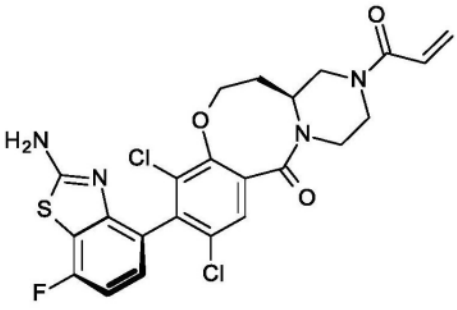
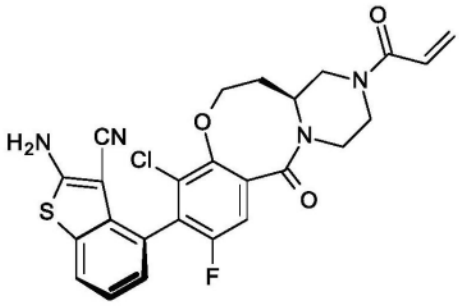
或 。

[0503] 实施方案23.根据实施方案1-4、6、9、10、12-22任一项的方法、化合物或用途,其中所述化合物是:

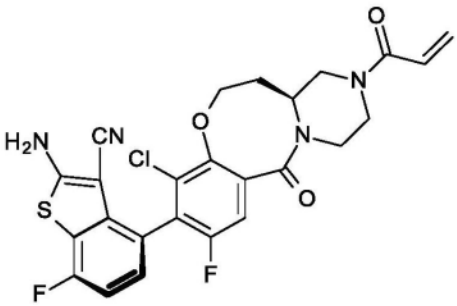
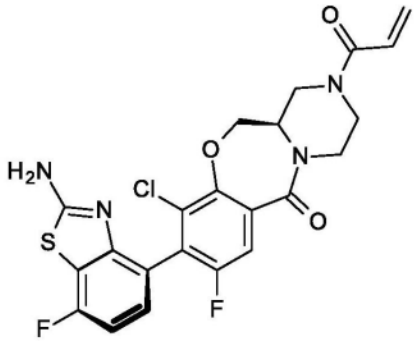



[0504]

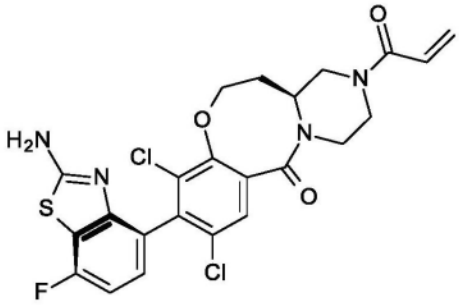
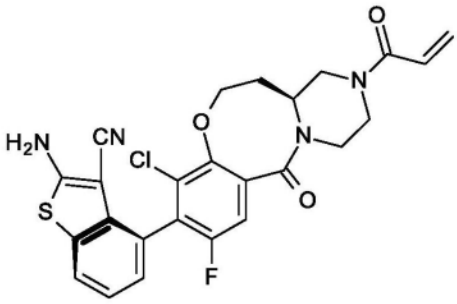

、

、

[0505]

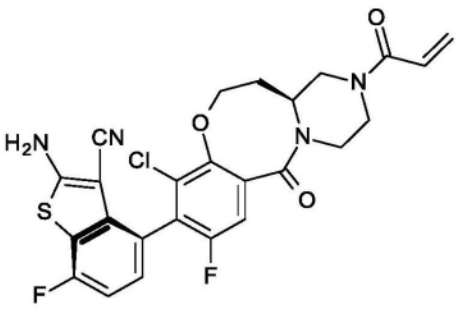
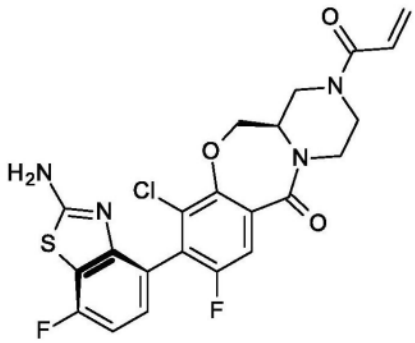

和

，

[0506] 或其可药用盐。

[0507] 实施方案24.根据实施方案23的方法、化合物或用途，其选自由以下化合物：

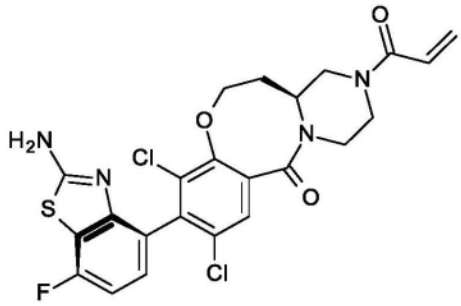
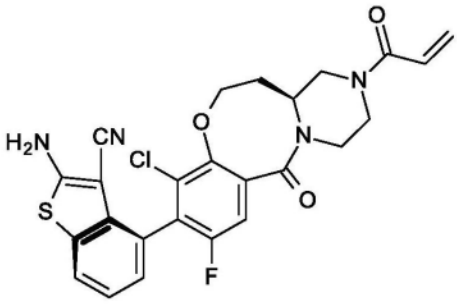

、

、

[0508]

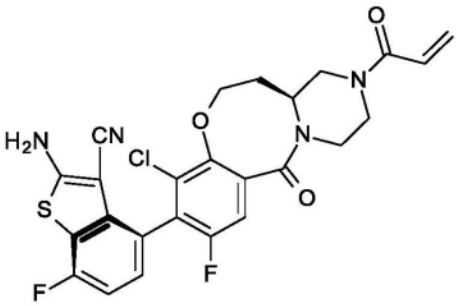
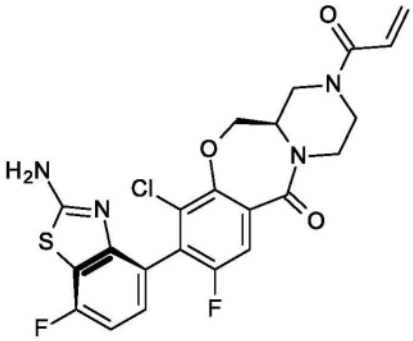

和

，

[0509] 或其可药用盐组成的组。

[0510] 实施方案25.根据实施方案23或24的方法、化合物或用途，其选自由以下化合物组成的组：

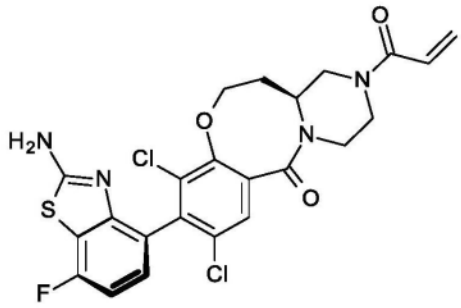
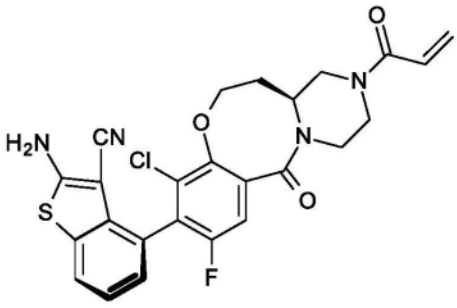



[0511]

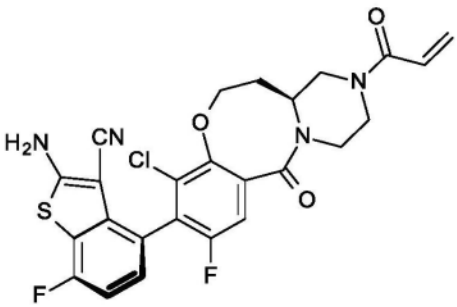
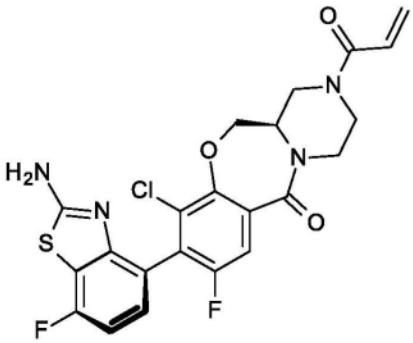



和

[0512] 实施方案26.根据实施方案23的方法、化合物或用途,其选自由以下化合物:

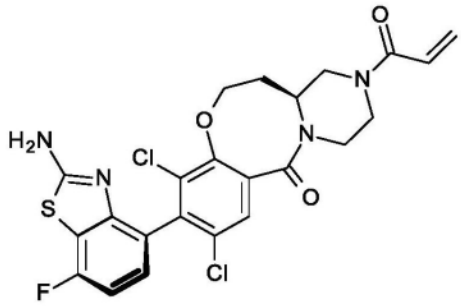
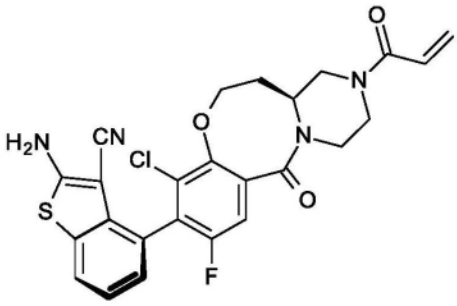
[0513]

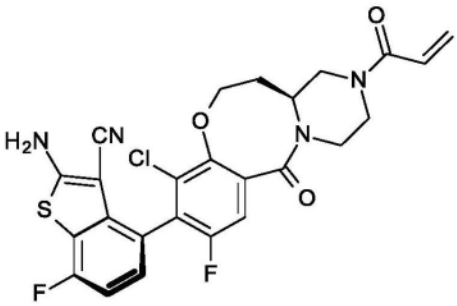
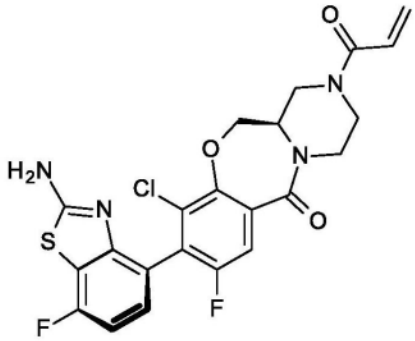



和

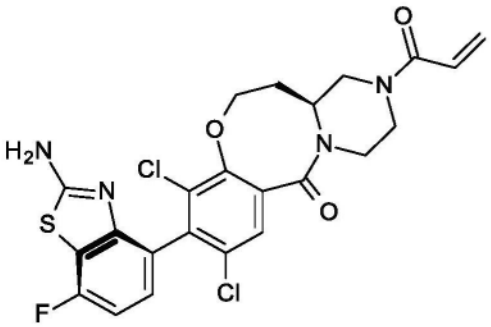
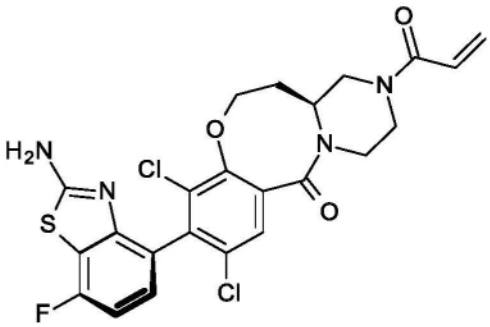
[0514] 或其可药用盐组成的组。

[0515] 实施方案27.根据实施方案23或26的方法、化合物或用途,其选自由以下化合物组成的组:


、

、

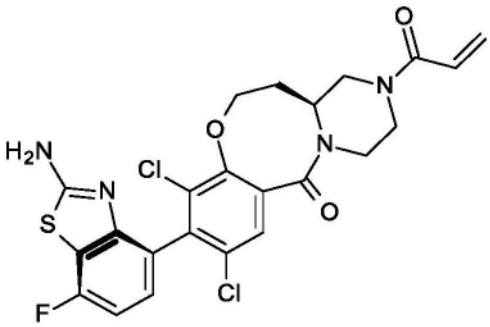
[0516]

和

。

[0517] 实施方案28.根据实施方案23的方法、化合物或用途,其选自由以下化合物:

[0518]

和

,

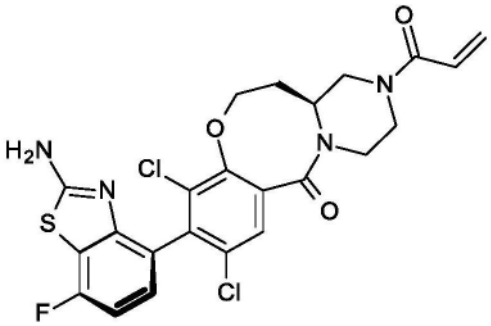
[0519] 或其可药用盐组成的组。

[0520] 实施方案29.根据实施方案23、24、25或28任一项的方法、化合物或用途,其中所述化合物是

[0521]

,

[0522] 或其可药用盐。

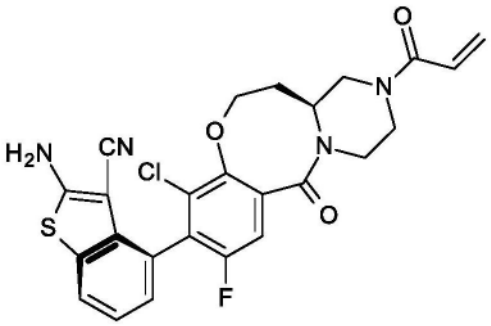
[0523] 实施方案30.根据实施方案23、26、27或28任一项的方法、化合物或用途,其中所述化合物是

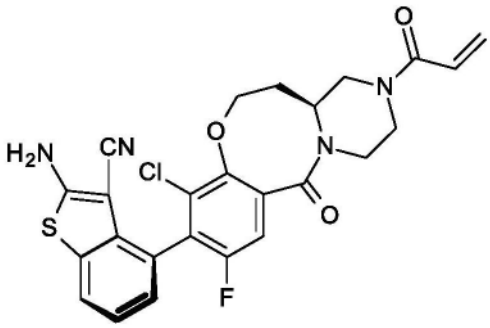
[0524] 

，

[0525] 或其可药用盐。

[0526] 实施方案31.根据实施方案23的方法、化合物或用途，其选自由以下化合物：

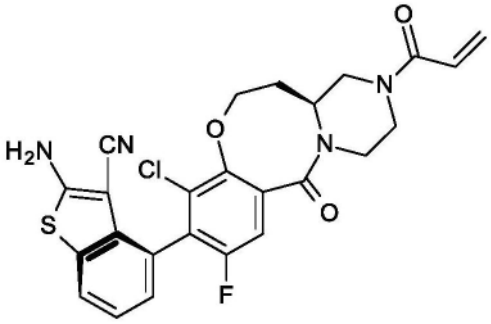
[0527] 

和 

，

[0528] 或其可药用盐组成的组。

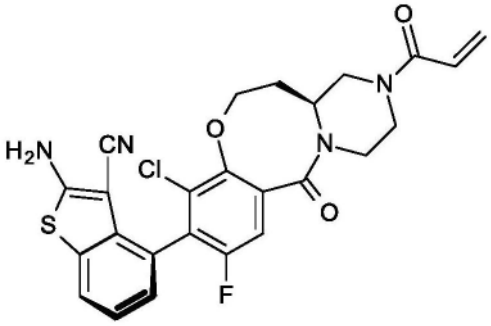
[0529] 实施方案32.根据实施方案23、24、25或31任一项的方法、化合物或用途，其中所述化合物是

[0530] 

，

[0531] 或其可药用盐。

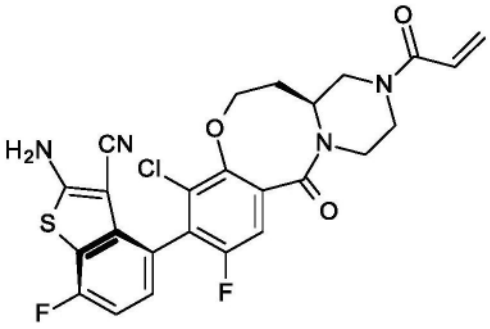
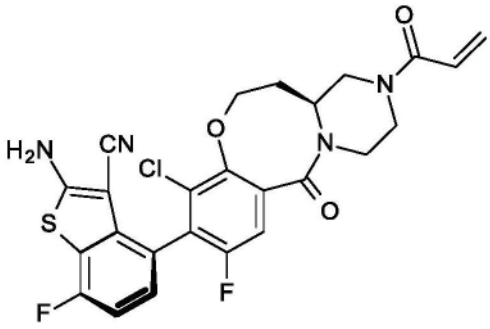
[0532] 实施方案33.根据实施方案23、26、27或31任一项的方法、化合物或用途，其中所述化合物是

[0533] 

，

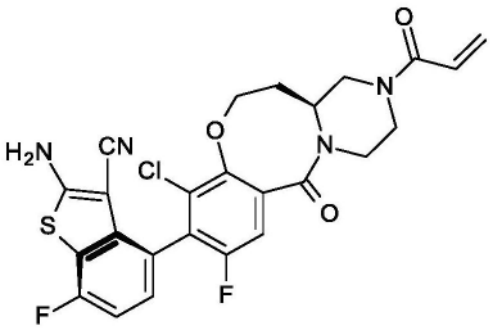
[0534] 或其可药用盐。

[0535] 实施方案34.根据实施方案23的方法、化合物或用途,其选自由以下化合物:

[0536]  和  ,

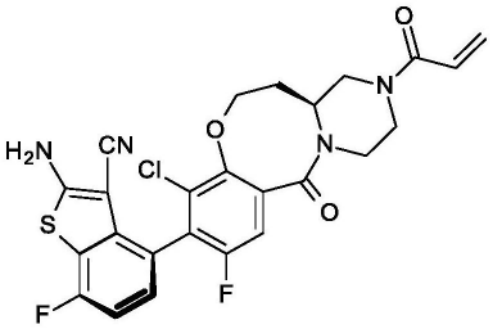
[0537] 或其可药用盐组成的组。

[0538] 实施方案35.根据实施方案23、24、25或34任一项的方法、化合物或用途,其中所述化合物是

[0539]  ,

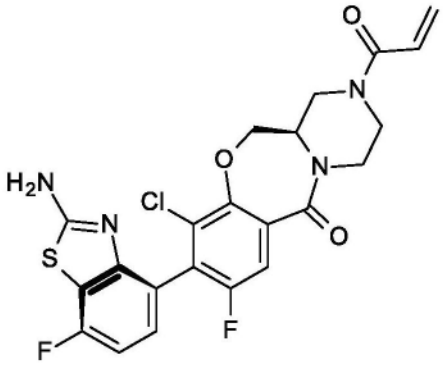
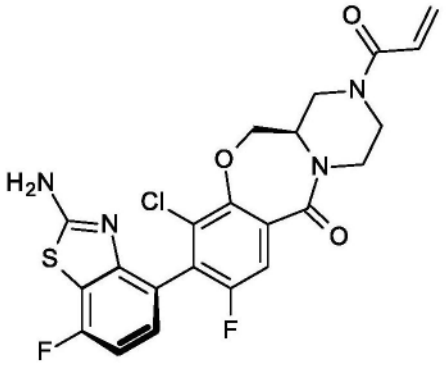
[0540] 或其可药用盐。

[0541] 实施方案36.根据实施方案23、26、27或34任一项的方法、化合物或用途,其中所述化合物是

[0542]  ,

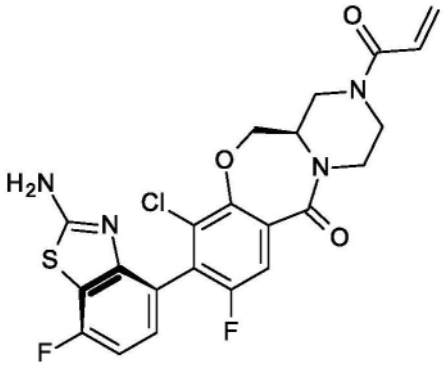
[0543] 或其可药用盐。

[0544] 实施方案37.根据实施方案23的方法、化合物或用途,其选自由以下化合物:

[0545]  和  ，

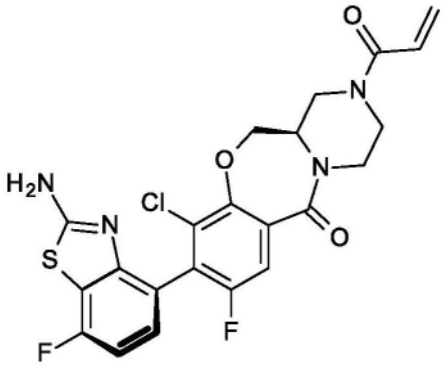
[0546] 或其可药用盐组成的组。

[0547] 实施方案38.根据实施方案23、24、25或37任一项的方法、化合物或用途，其中所述化合物是

[0548]  ，

[0549] 或其可药用盐。

[0550] 实施方案39.根据实施方案23、26、27或37任一项的方法、化合物或用途，其中所述化合物是

[0551]  ，

[0552] 或其可药用盐。

[0553] 实施方案40.根据实施方案1-0任一项的方法、化合物或用途，其中所述Aurora A抑制剂选自由Aurora A选择性抑制剂或其可药用盐、alisertib、pan Aurora抑制剂或其可药用盐、陶扎色替、达那色替、氨基吡啶化合物或其可药用盐、(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸或其可药用盐、(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:2-甲基丙-2-胺(1:1)盐和(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]

甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:胺(1:1)盐组成的组。

[0554] 实施方案41.根据实施方案1-40任一项的方法、化合物或用途,其中所述Aurora A抑制剂是(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸或其可药用盐。

[0555] 实施方案42.根据实施方案1-41任一项的方法、化合物或用途,其中所述Aurora A抑制剂选自由(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸、(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:2-甲基丙-2-胺(1:1)盐和(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:胺(1:1)盐组成的组。

[0556] 实施方案43.根据实施方案1-42任一项的方法、化合物或用途,其中所述Aurora A抑制剂是(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:2-甲基丙-2-胺(1:1)盐。

[0557] 实施方案44.根据实施方案1-43任一项的方法、化合物或用途,其中所述癌症选自由肺癌、胰腺癌、宫颈癌、食管癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胆管癌和结肠直肠癌组成的组。

[0558] 实施方案45.根据实施方案1-44任一项的方法、化合物或用途,其中所述癌症是非小细胞肺癌,并且其中一个或多个具有或不具有Aurora A失调或过表达的细胞表达KRas G12C突变蛋白。

[0559] 实施方案46.根据实施方案1-44任一项的方法、化合物或用途,其中所述癌症是结肠直肠癌,并且其中一个或多个具有或不具有Aurora A失调或过表达的细胞表达KRas G12C突变蛋白。

[0560] 实施方案47.根据实施方案1-44任一项的方法、化合物或用途,其中所述癌症是胰腺癌,并且其中一个或多个具有或不具有Aurora A失调或过表达的细胞表达KRas G12C突变蛋白。

[0561] 实施方案48.根据实施方案1-44任一项的方法、化合物或用途,其中所述患者患有具有KRAS G12C突变的癌症。

[0562] 实施方案49.根据实施方案1-48任一项的方法、化合物或用途,其中在施用所述化合物或其可药用盐或所述Aurora A抑制剂或其可药用盐之前,所述患者患有被确定具有一个或多个表达KRas G12C突变蛋白的细胞的癌症。

[0563] 实施方案50.根据实施方案1-49任一项的方法、化合物或用途,其中所述化合物和所述Aurora A抑制剂在同时或序贯组合中施用于有需要的患者。

[0564] 实施方案51.根据实施方案1-50任一项的方法、化合物或用途,其中所述式的化合物或其可药用盐和所述Aurora A抑制剂或其可药用盐在同时组合中施用于有需要的患者。

[0565] 实施方案52.根据实施方案1-50任一项的方法、化合物或用途,其中所述式的化合物或其可药用盐和所述Aurora A抑制剂或其可药用盐在序贯组合中施用于有需要的患者。

[0566] 实施方案53.根据实施方案1-52任一项的方法、化合物或用途,其中在将所述Aurora A抑制剂或其可药用盐施用于有需要的患者之前将所述式的化合物或其可药用盐施用于有需要的患者。

[0567] 实施方案54.根据实施方案1-52任一项的方法、化合物或用途,其中在将所述式的

化合物或其可药用盐施用于有需要的患者之前将所述Aurora A抑制剂或其可药用盐施用于有需要的患者。