



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119522217 A

(43) 申请公布日 2025. 02. 25

(21) 申请号 202380041923.9	(74) 专利代理机构 北京嘉和天工知识产权代理 事务所(普通合伙) 11269 专利代理师 缪策 甘玲
(22) 申请日 2023.03.23	
(30) 优先权数据 63/323,339 2022.03.24 US	(51) Int.Cl. C07D 401/12 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01) C07D 403/14 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01) A61P 35/04 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01) C07D 471/10 (2006.01) C07D 487/02 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01) A61K 31/541 (2006.01) C07D 491/08 (2006.01) C07D 491/107 (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2024.11.21	
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/US2023/016132 2023.03.23	
(87) PCT国际申请的公布数据 W02023/183520 EN 2023.09.28	
(71) 申请人 A2A制药有限公司 地址 美国 申请人 昂科库博疗法有限责任公司	
(72) 发明人 C·莉姆 S·温帕蒂 E·班诺格鲁 B·加里桑 O·沙欣	

权利要求书33页 说明书78页 附图1页

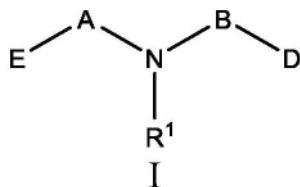
(54) 发明名称

用于治疗癌症的组合物和方法

(57) 摘要

本文公开了TACC的抑制剂以及治疗某些疾病和病症(例如与TACC相关的疾病和病症)的方法。

1. 一种具有由式I表示的结构化合物或其药学上可接受的盐：



其中，

E和B各自独立地是芳基、杂芳基或杂环基；

D是氨基或杂环基；

A是六元杂芳基；并且

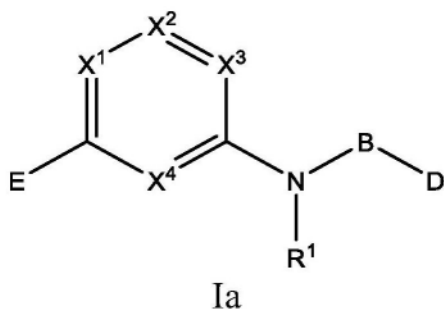
R¹是H、烷基或苄基。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其中A是吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物，其中A是吡啶基。

4. 根据权利要求1或2所述的化合物，其中A是哒嗪基。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物，其中所述化合物由式Ia表示或是其药学上可接受的盐：



其中，

E和B各自独立地是芳基、杂芳基或杂环基；

D是氨基或杂环基；

X¹是N或CR²；

X²是N或CR³；

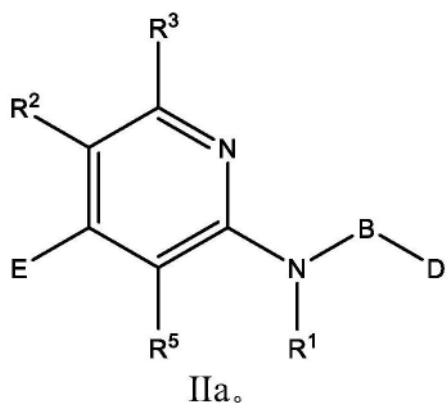
X³是N或CR⁴；

X⁴是N或CR⁵；

R¹是H、烷基或苄基；并且

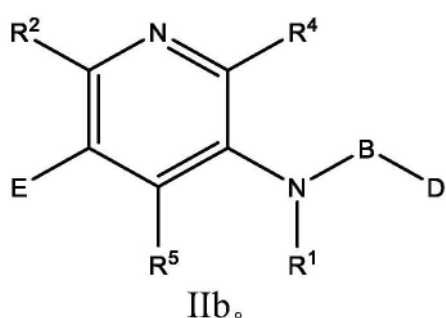
R²、R³、R⁴和R⁵各自独立地是H、烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、羧基、酰基、乙酰基、酯、硫酯、烷氧基、磷酰基、氨基、酰胺基、氰基、硝基、叠氮基、烷硫基、烯基、炔基、环烷基、烷基砜基或磺酰胺基。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物，其中所述化合物由式IIb表示或是其药学上可接受的盐：



7. 根据权利要求5或6所述的化合物,其中R³是卤素(例如氟)。

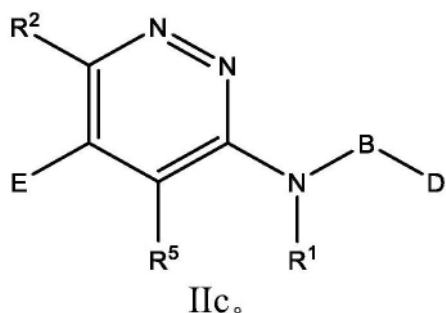
8. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中所述化合物由式IIb表示或是其药学上可接受的盐:



9. 根据权利要求8所述的化合物,其中R⁴是卤素(例如氟)。

10. 根据权利要求8所述的化合物,其中R⁴是羟基或烷氧基(例如甲氧基)。

11. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中所述化合物由式IIc表示或是其药学上可接受的盐:



12. 根据权利要求5至11中任一项所述的化合物,其中R²是H、烷基(例如甲基或乙基)、卤素(例如氯)、羟基、烷氧基(例如甲氧基)、氨基(例如氨基烷基,诸如甲基氨基)、酰胺基(例如N-甲基酰胺基)、乙酰基、羧基或酯(例如甲酯)。

13. 根据权利要求5至11中任一项所述的化合物,其中R²是卤素(例如氟)。

14. 根据权利要求5至11中任一项所述的化合物,其中R²是H。

15. 根据权利要求5至11中任一项所述的化合物,其中R⁵是H或烷基(例如甲基)。

16. 根据权利要求5至11中任一项所述的化合物,其中R⁵是H。

17. 根据权利要求1至16中任一项所述的化合物,其中R¹是H。

18. 根据权利要求1至16中任一项所述的化合物,其中R¹是烷基(例如甲基或乙基)。

19. 根据权利要求1至18中任一项所述的化合物, 其中B是杂芳基 (例如吡啶基、嘧啶基或三嗪基)。

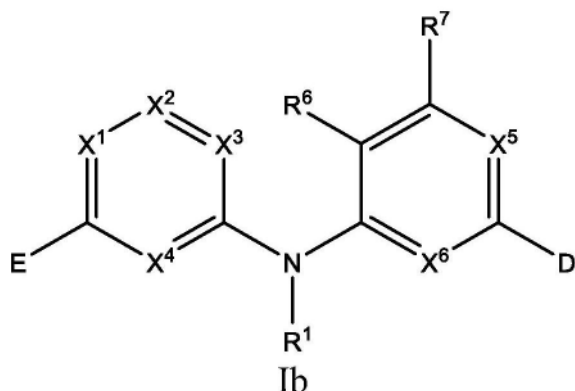
20. 根据权利要求1至19中任一项所述的化合物, 其中B是嘧啶基。

21. 根据权利要求1至20中任一项所述的化合物, 其中B被至少一个 R^4 取代并且每个 R^4 独立地选自烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、氧代、羧基、酰基、乙酰基、酯、硫酯、烷氧基、磷酰基、氨基、酰胺基、氰基、硝基、叠氮基、烷硫基、烯基、炔基、环烷基、烷基砜基和磺酰胺基。

22. 根据权利要求1至21中任一项所述的化合物, 其中B被至少一个 R^4 取代并且每个 R^4 独立地选自烷基 (例如甲基)、氧代及卤素 (例如氯或氟)。

23. 根据权利要求21或22所述的化合物, 其中B被1个或2个 R^4 取代。

24. 根据权利要求1至23中任一项所述的化合物, 其中所述化合物由式Ia表示或是其药学上可接受的盐:



其中,

E和B各自独立地是芳基、杂芳基或杂环基;

D是氨基或杂环基;

X^1 是N或 CR^2 ;

X^2 是N或 CR^3 ;

X^3 是N或 CR^4 ;

X^4 是N或 CR^5 ;

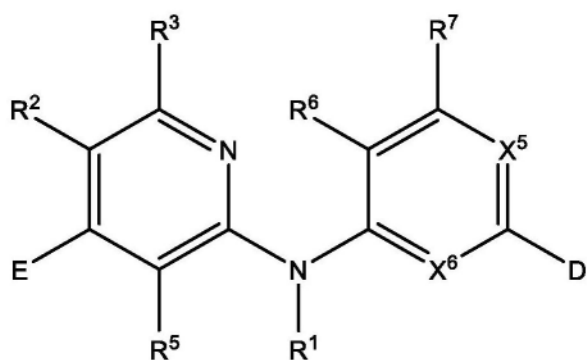
X^5 是N或 CR^8 ;

X^6 是N或 CR^9 ;

R^1 是H、烷基或苄基; 并且

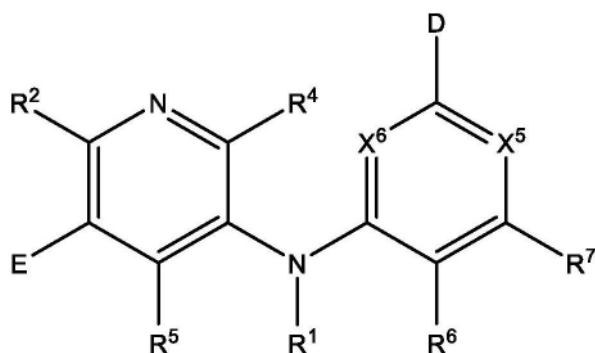
R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地是H、烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、氧代、羧基、酰基、乙酰基、酯、硫酯、烷氧基、磷酰基、氨基、酰胺基、氰基、硝基、叠氮基、烷硫基、烯基、炔基、环烷基、烷基砜基或磺酰胺基。

25. 根据权利要求1至24中任一项所述的化合物, 其中所述化合物由式IIIa表示或是其药学上可接受的盐:



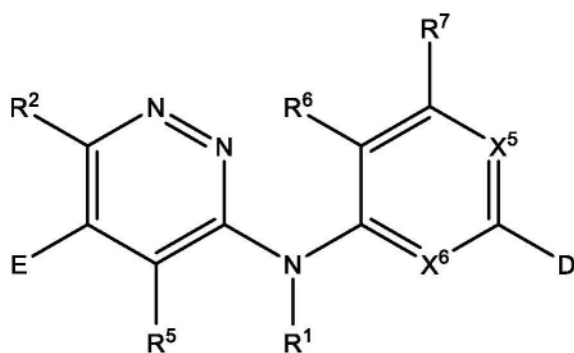
IIIa。

26. 根据权利要求1至24中任一项所述的化合物,其中所述化合物由式IIIb表示或是其药学上可接受的盐:



IIIb。

27. 根据权利要求1至24中任一项所述的化合物,其中所述化合物由式IIIc表示或是其药学上可接受的盐:



IIIc。

28. 根据权利要求24至27中任一项所述的化合物,其中X⁵是CR⁸。

29. 根据权利要求28所述的化合物,其中R⁸是H或卤素(例如氟)。

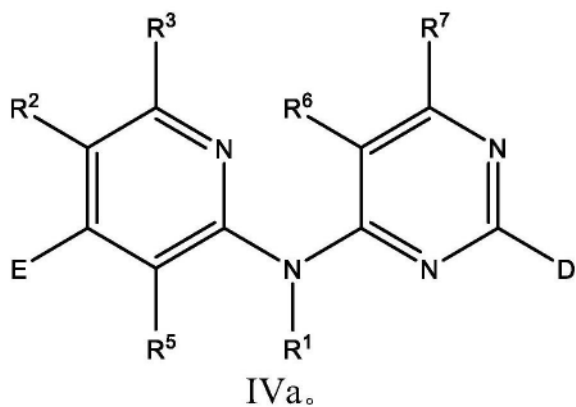
30. 根据权利要求24至27中任一项所述的化合物,其中X⁵是N。

31. 根据权利要求24至30中任一项所述的化合物,其中X⁶是CR⁹。

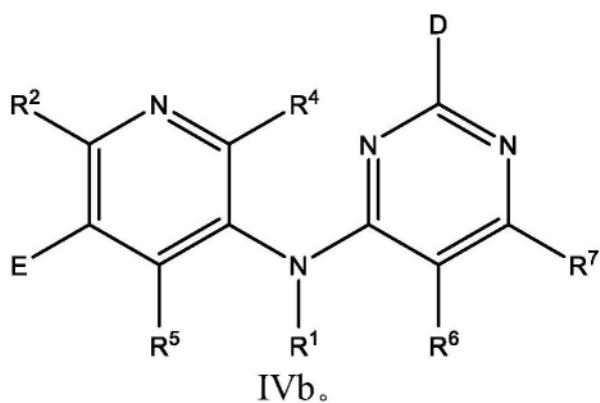
32. 根据权利要求31所述的化合物,其中R⁹是H或卤素(例如氟)。

33. 根据权利要求24至30中任一项所述的化合物,其中X⁶是N。

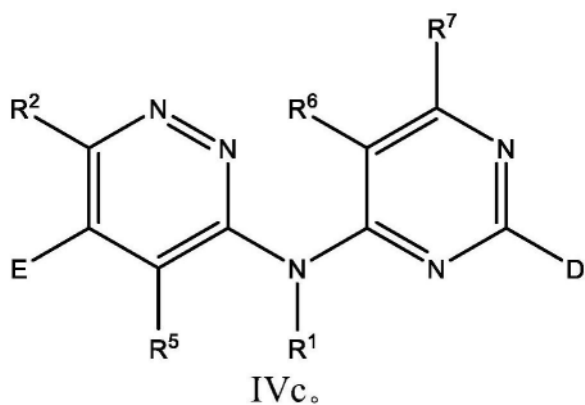
34. 根据权利要求1至24中任一项所述的化合物,其中所述化合物由式IVa表示或是其药学上可接受的盐:



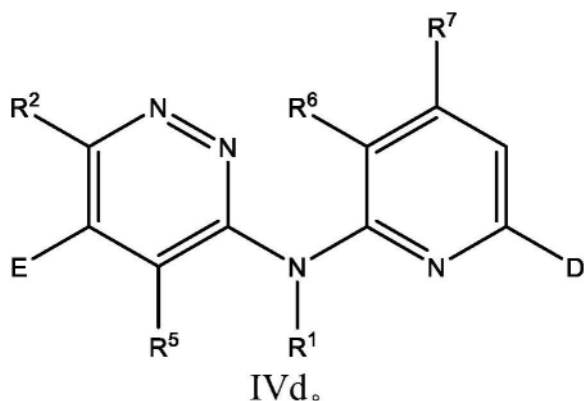
35. 根据权利要求1至24中任一项所述的化合物,其中所述化合物由式IVb表示或是其药学上可接受的盐:



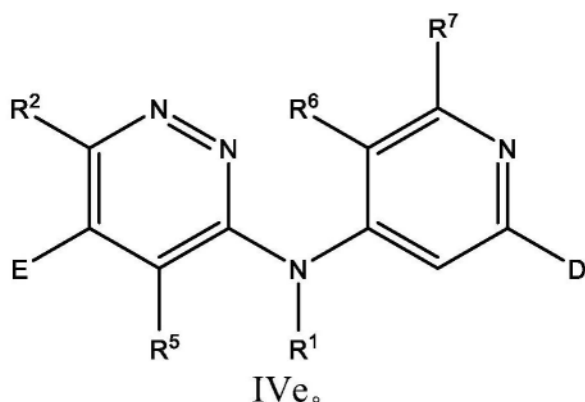
36. 根据权利要求1至24中任一项所述的化合物,其中所述化合物由式IVc表示或是其药学上可接受的盐:



37. 根据权利要求1至24中任一项所述的化合物,其中所述化合物由式IVd表示或是其药学上可接受的盐:



38. 根据权利要求1至24中任一项所述的化合物, 其中所述化合物由式IVd表示或是其药学上可接受的盐:



39. 根据权利要求24至38中任一项所述的化合物, 其中R⁶是H、羟基、氧代、卤素(例如氟)、烷基(例如甲基、羟烷基, 诸如羟甲基, 或烷氧基烷基, 诸如甲氧基乙基), 或烷氧基(例如甲氧基)。

40. 根据权利要求24至38中任一项所述的化合物, 其中R⁶是H。

41. 根据权利要求24至38中任一项所述的化合物, 其中R⁶是卤素(例如氟)。

42. 根据权利要求24至41中任一项所述的化合物, 其中R⁷是H、烷基(例如甲基)、卤素(例如氟)、酰基(例如乙酰基)或酰胺基(例如甲酰胺基)。

43. 根据权利要求24至41中任一项所述的化合物, 其中R⁷是卤素(例如氟)。

44. 根据权利要求1至43中任一项所述的化合物, 其中D是N-连接的杂环基(例如氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、二氧硫代吗啉基、氮杂二环辛基、氧氮杂二环辛烷、六氢呋喃并吡咯基或氮杂二环己基)。

45. 根据权利要求1至43中任一项所述的化合物, 其中D是氨基(例如NH₂或烷基氨基, 诸如二甲基氨基、二乙基氨基或甲基乙基氨基)。

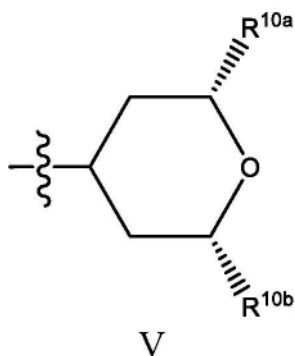
46. 根据权利要求1至44中任一项所述的化合物, 其中D被至少一个R¹⁰取代并且每个R¹⁰独立地选自H、氘、烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、羧基、酰基、乙酰基、酯、硫酯、烷氧基、磷酸基、氨基、酰胺基、氰基、硝基、叠氮基、烷硫基、烯基、炔基、环烷基、烷基砷基和磺酰胺基; 或者D被至少两个R⁵取代并且所述R⁵中的两个结合以完成双环杂环基。

47. 根据权利要求1至44中任一项所述的化合物, 其中D被至少一个R¹⁰取代并且每个R¹⁰独立地选自烷基(例如甲基、氟甲基、二氟甲基或三氟甲基)、卤素(例如氟)、环烷基(例如环

丙基或环丁基)或杂环基(例如氧杂环丁基)。

48. 根据权利要求46或47所述的化合物,其中D被1个或2个 R^{10} 取代。

49. 根据权利要求1至44中任一项所述的化合物,其中D具有由式V表示的结构:



其中,

R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地选自H、氘、烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、羧基、酰基、乙酰基、酯、硫酯、烷氧基、磷酰基、氨基、酰胺基、氰基、硝基、叠氮基、烷硫基、烯基、炔基、环烷基、烷基砜基和磺酰胺基。

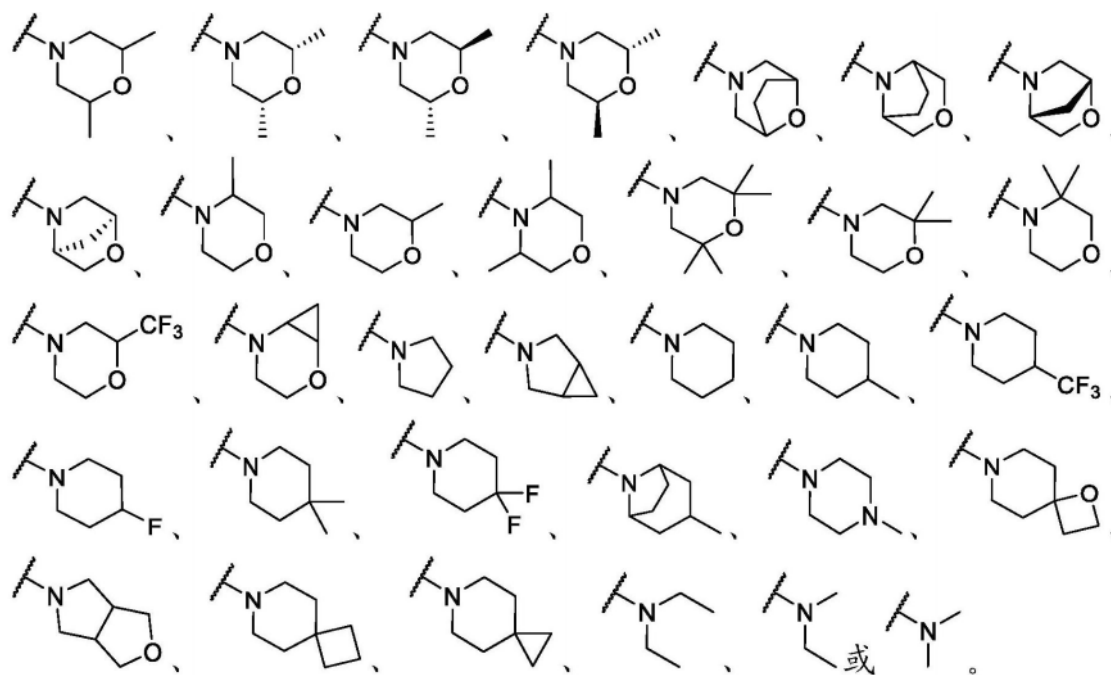
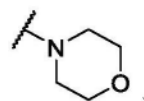
50. 根据权利要求49所述的化合物,其中 R^{10a} 是烷基(例如甲基、氟甲基、二氟甲基或三氟甲基)、卤素(例如氟)、环烷基(例如环丙基或环丁基)或杂环基(例如氧杂环丁基)。

51. 根据权利要求49所述的化合物,其中 R^{10a} 是甲基。

52. 根据权利要求49至51中任一项所述的化合物,其中 R^{10b} 是烷基(例如甲基、氟甲基、二氟甲基或三氟甲基)、卤素(例如氟)、环烷基(例如环丙基或环丁基)或杂环基(例如氧杂环丁基)。

53. 根据权利要求49至52中任一项所述的化合物,其中 R^{10b} 是甲基。

54. 根据权利要求1至44中任一项所述的化合物,其中D是



55. 根据权利要求1至54中任一项所述的化合物, 其中E是芳基 (例如苯基、二氢苯并呋喃或苯并间二氧杂环戊烯)。

56. 根据权利要求1至54中任一项所述的化合物, 其中E是苯基。

57. 根据权利要求1至54中任一项所述的化合物, 其中E是杂芳基 (例如吡啶基、吡嗪基、苯并呋喃基或苯并间二氧杂环戊烯基)。

58. 根据权利要求1至57中任一项所述的化合物, 其中E被至少一个 R^{11} 取代并且每个 R^{11} 独立地选自烷基和烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、羧基、酰基、乙酰基、酯、硫酯、烷氧基、磷酰基、氨基、酰胺基、氰基、硝基、叠氮基、烷硫基、烯基、炔基、环烷基、烷基砜基和磺酰胺基。

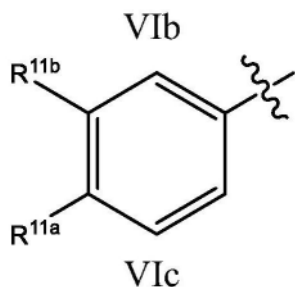
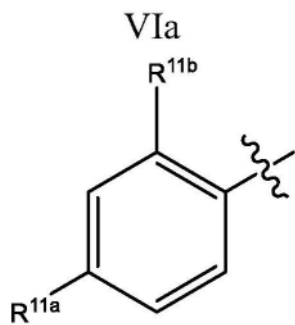
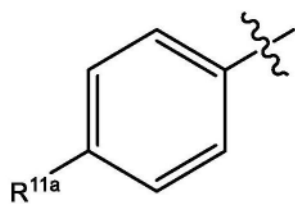
59. 根据权利要求1至57中任一项所述的化合物, 其中E被至少一个 R^{11} 取代并且每个 R^{11} 独立地选自烷基 (例如氘代烷基、甲基、乙基、丁基、异丙基、氟甲基、二氟甲基、二氟乙基、三氟甲基或二氟乙基)、烷氧基 (例如氘代烷氧基、甲氧基、乙氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基)、烷硫基 (例如甲硫基)、氨基 (例如二甲基氨基)、羟基、卤素 (例如氟或氯)、氰基、杂环基 (例如氮杂环丁基) 和羟基。

60. 根据权利要求58或59所述的化合物, 其中E被1个 R^{11} 取代。

61. 根据权利要求58或59所述的化合物, 其中E被2个 R^{11} 取代。

62. 根据权利要求58或59所述的化合物, 其中E被3个 R^{11} 取代。

63. 根据权利要求1至54中任一项所述的化合物, 其中E具有式VIa、VIb或VIc表示的结构:

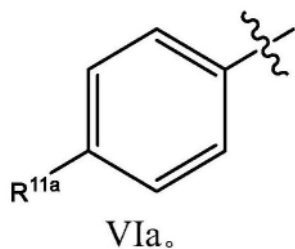


其中,

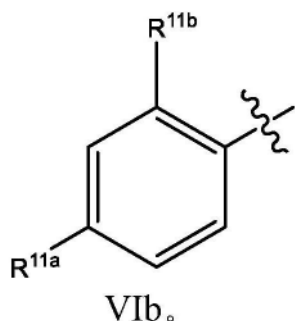
R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立地选自氢、氘、烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、羧基、酰基、乙酰基、酯、硫酯、烷氧基、磷酰基、氨基、酰胺基、氰基、硝基、叠氮基、烷硫基、烯基、炔基、环烷基、烷基

砒基和磺酰胺基。

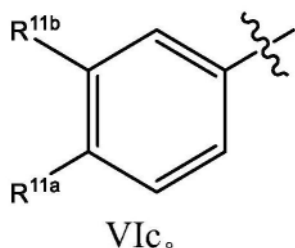
64. 根据权利要求63所述的化合物, 其中E具有由式VIa表示的结构:



65. 根据权利要求63所述的化合物, 其中E具有由式VIb表示的结构:



66. 根据权利要求63所述的化合物, 其中E具有由式VIc表示的结构:

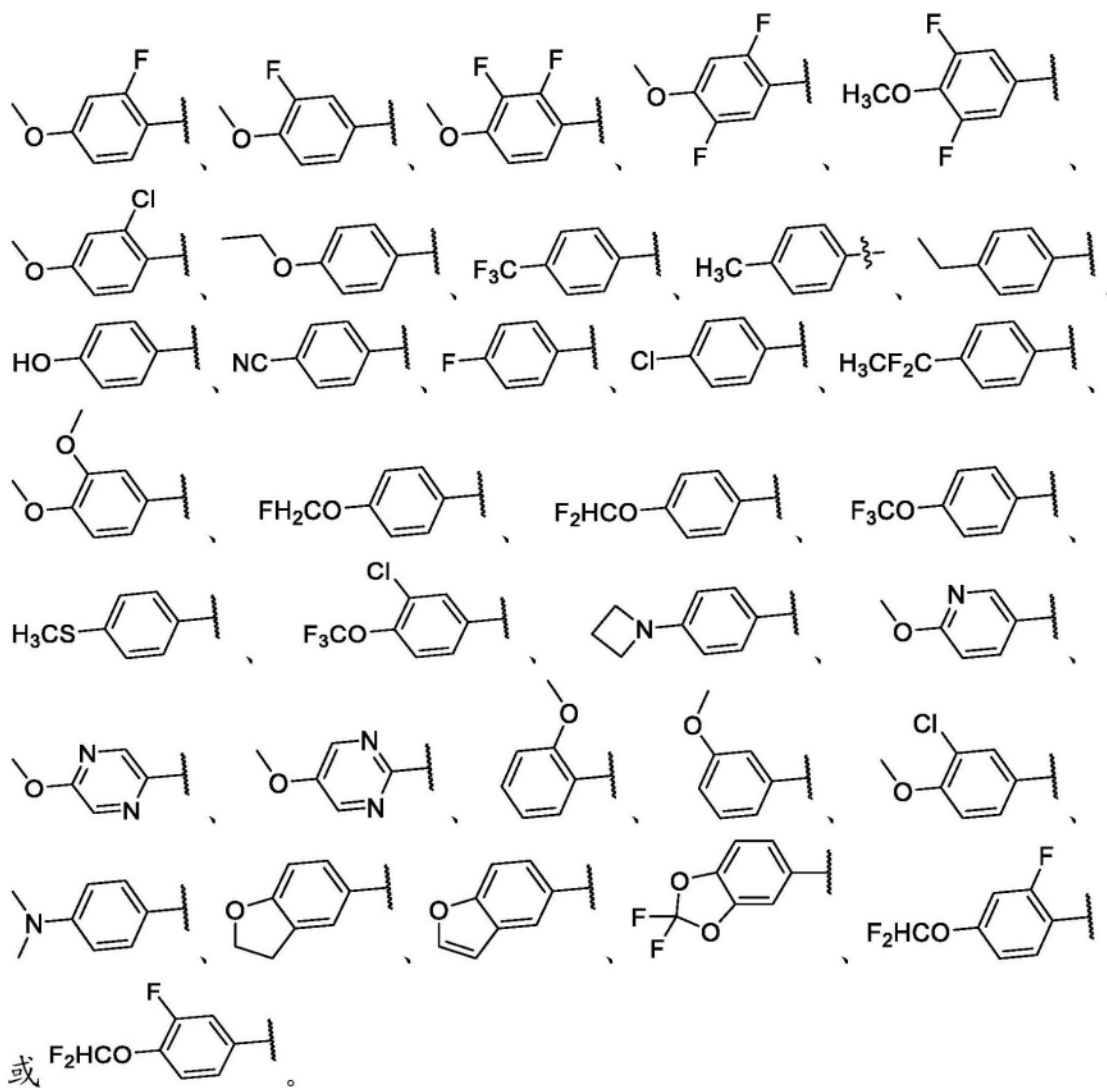


67. 根据权利要求63至66中任一项所述的化合物, 其中 R^{11a} 选自烷基 (例如氘代烷基、甲基、乙基、丁基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基或二氟乙基)、烷氧基 (例如氘代烷氧基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基)、烷硫基 (例如甲硫基)、氨基 (例如二甲基氨基)、卤素 (例如氟或氯)、氰基、杂环基 (例如氮杂环丁基) 和羟基。

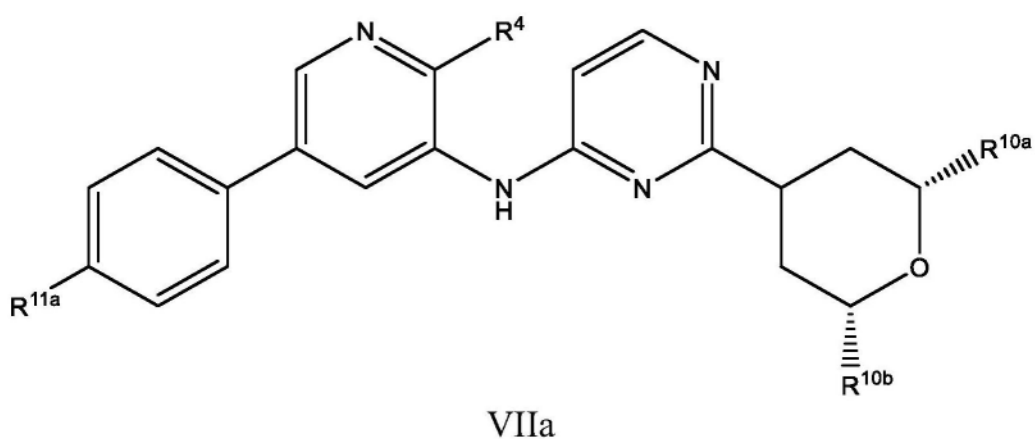
68. 根据权利要求63至66中任一项所述的化合物, 其中 R^{11a} 是二氟甲氧基。

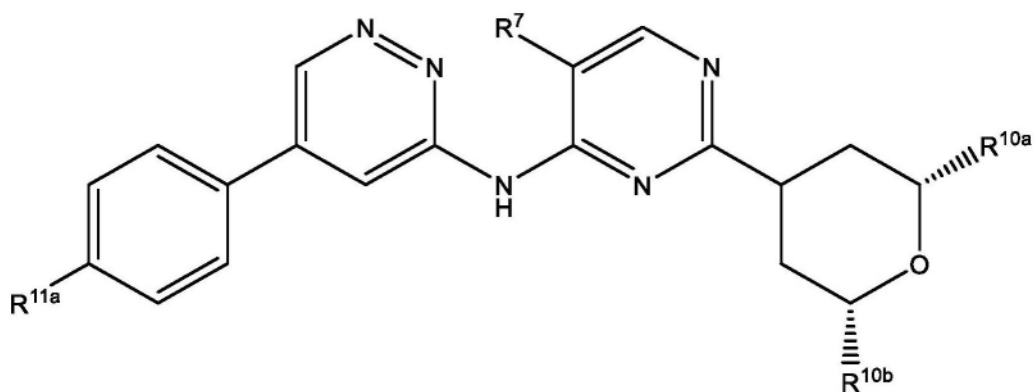
69. 根据权利要求63至68中任一项所述的化合物, 其中 R^{11b} 选自烷基 (例如氘代烷基、甲基、乙基、丁基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基或二氟乙基)、烷氧基 (例如氘代烷氧基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基)、烷硫基 (例如甲硫基)、氨基 (例如二甲基氨基)、卤素 (例如氟或氯)、氰基、杂环基 (例如氮杂环丁基) 和羟基。

70. 根据权利要求1至54中任一项所述的化合物, 其中E是



71. 根据权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物由式VIIa、VIIb表示或是其药学上可接受的盐:





VIIb

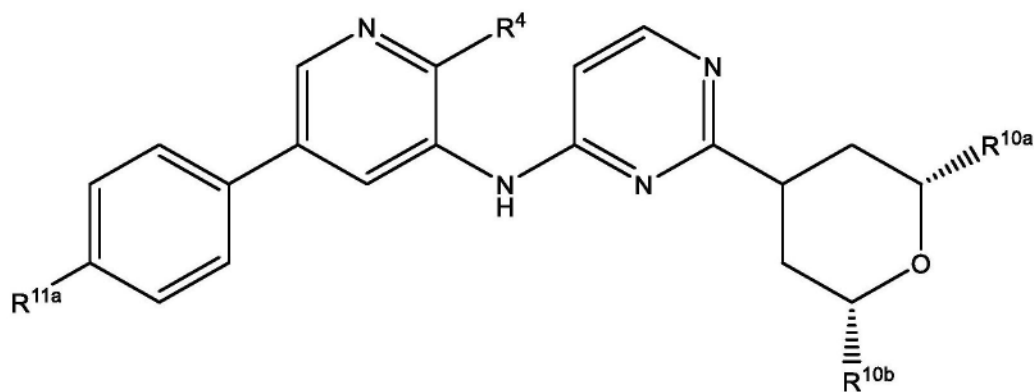
其中,

R^4 和 R^7 各自独立地是H、烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、氧代、羧基、酰基、乙酰基、酯、硫酯、烷氧基、磷酰基、氨基、酰胺基、氰基、硝基、叠氮基、烷硫基、烯基、炔基、环烷基、烷基砜基或磺酰胺;

R^{10a} 和 R^{10b} 各自是H、氘、烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、羧基、酰基、乙酰基、酯、硫酯、烷氧基、磷酰基、氨基、酰胺基、氰基、硝基、叠氮基、烷硫基、烯基、炔基、环烷基、烷基砜基和磺酰胺;并且

R^{11a} 是氢、氘、烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、羧基、酰基、乙酰基、酯、硫酯、烷氧基、磷酰基、氨基、酰胺基、氰基、硝基、叠氮基、烷硫基、烯基、炔基、环烷基、烷基砜基或磺酰胺基。

72. 根据权利要求71所述的化合物,其中所述化合物具有由式VIIa表示的结构或其药学上可接受的盐:

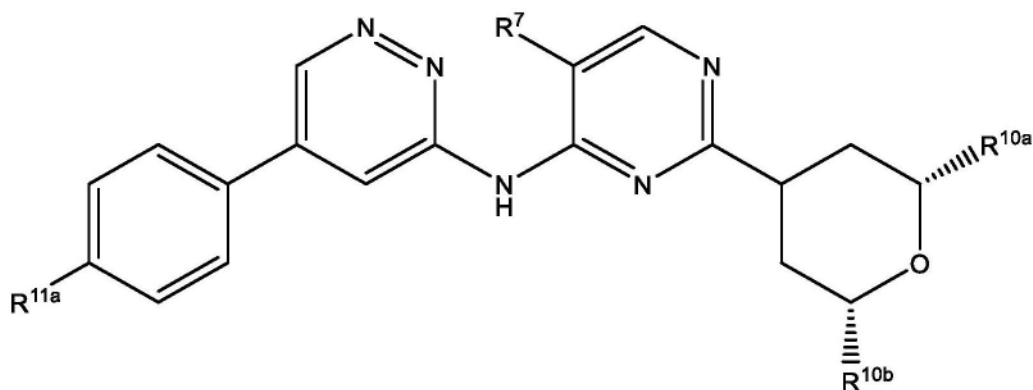


VIIa.

73. 根据权利要求72所述的化合物,其中 R^4 是烷基(例如甲基)、氧代或卤素(例如氯或氟)。

74. 根据权利要求72所述的化合物,其中 R^4 是卤素(例如氯或氟)。

75. 根据权利要求71所述的化合物,其中所述化合物具有由式VIIa表示的结构或其药学上可接受的盐:



VIIb.

76. 根据权利要求75所述的化合物, 其中 R^7 是H、烷基(例如甲基)、卤素(例如氟)、酰基(例如乙酰基)或酰胺基(例如甲基酰胺基)。

77. 根据权利要求75所述的化合物, 其中 R^7 是卤素(例如氟)。

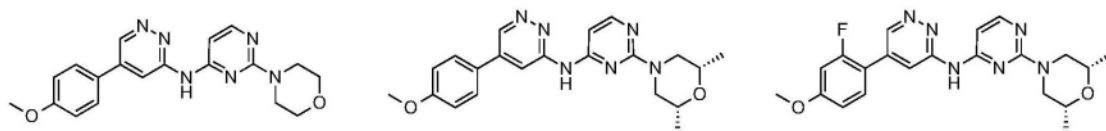
78. 根据权利要求72至77中任一项所述的化合物, 其中 R^{10a} 是烷基(例如甲基)。

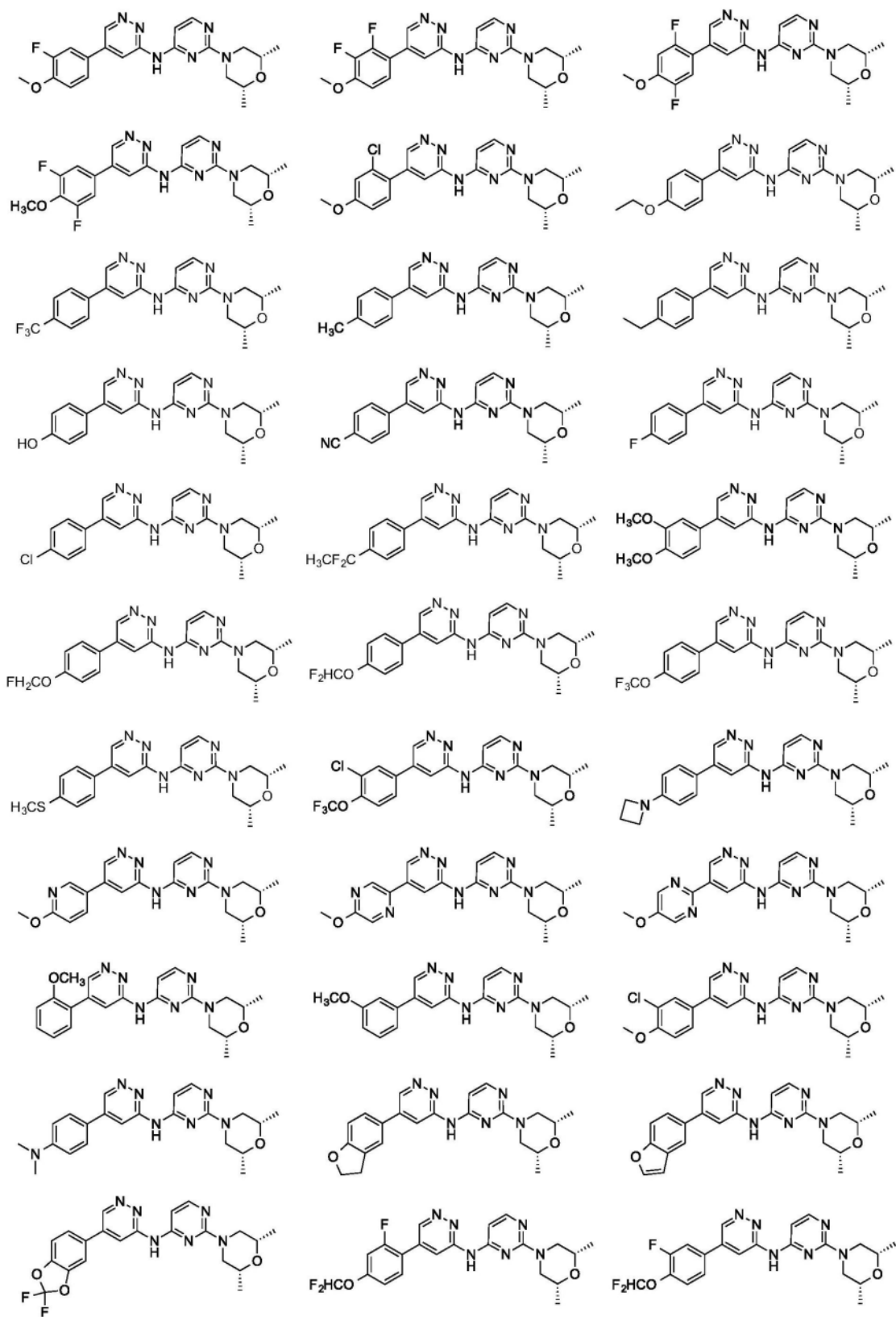
79. 根据权利要求72至78中任一项所述的化合物, 其中 R^{10b} 是烷基(例如甲基)。

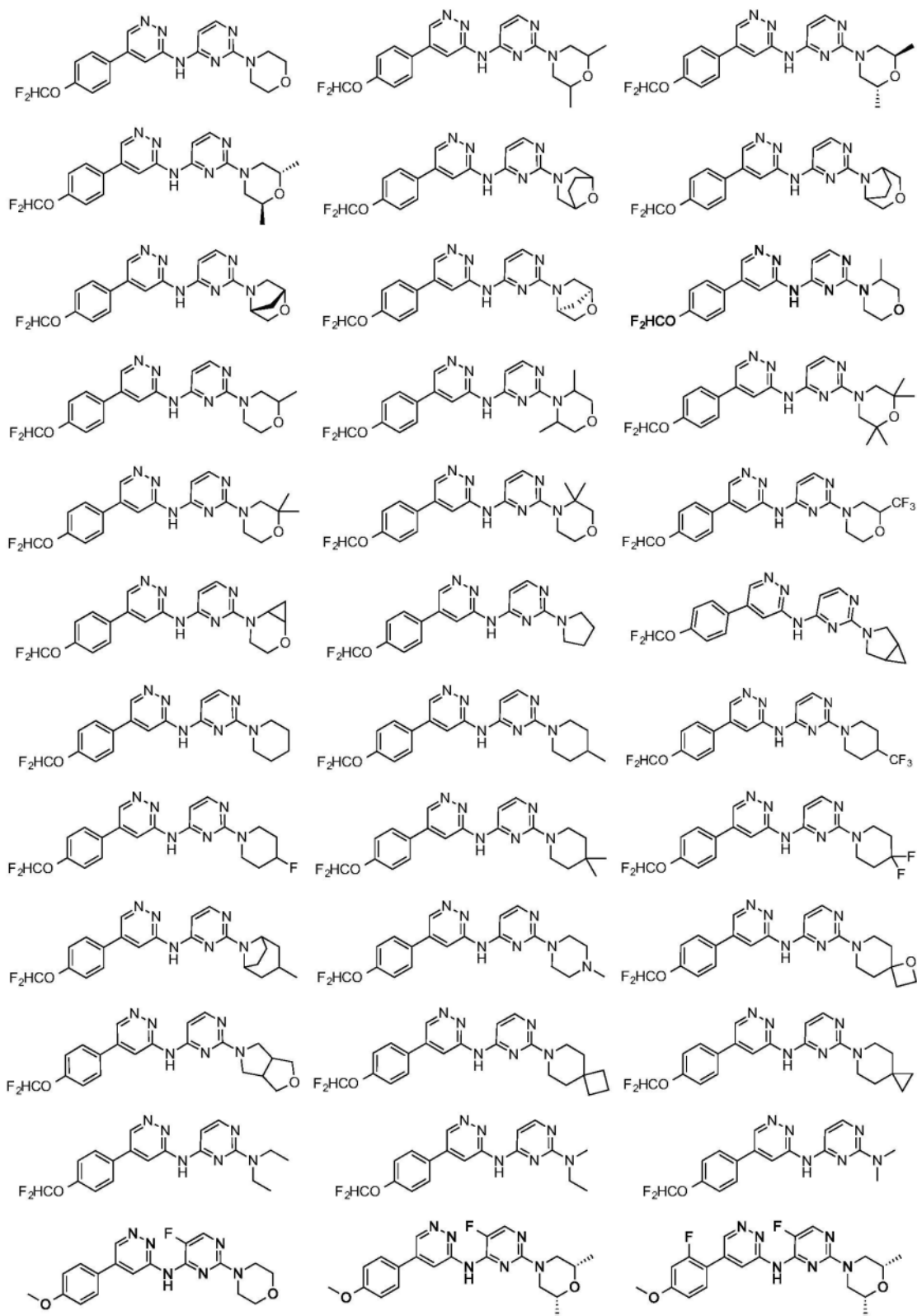
80. 根据权利要求72至79中任一项所述的化合物, 其中 R^{11a} 是烷基(例如氘代烷基、甲基、乙基、丁基、异丙基、氟甲基、二氟甲基、二氟乙基、三氟甲基或二氟乙基)、烷氧基(例如氘代烷氧基、甲氧基、乙氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基)、烷硫基(例如甲硫基)、氨基(例如二甲基氨基)、羟基、卤素(例如氟或氯)、氰基、杂环基(例如氮杂环丁基)和羟基。

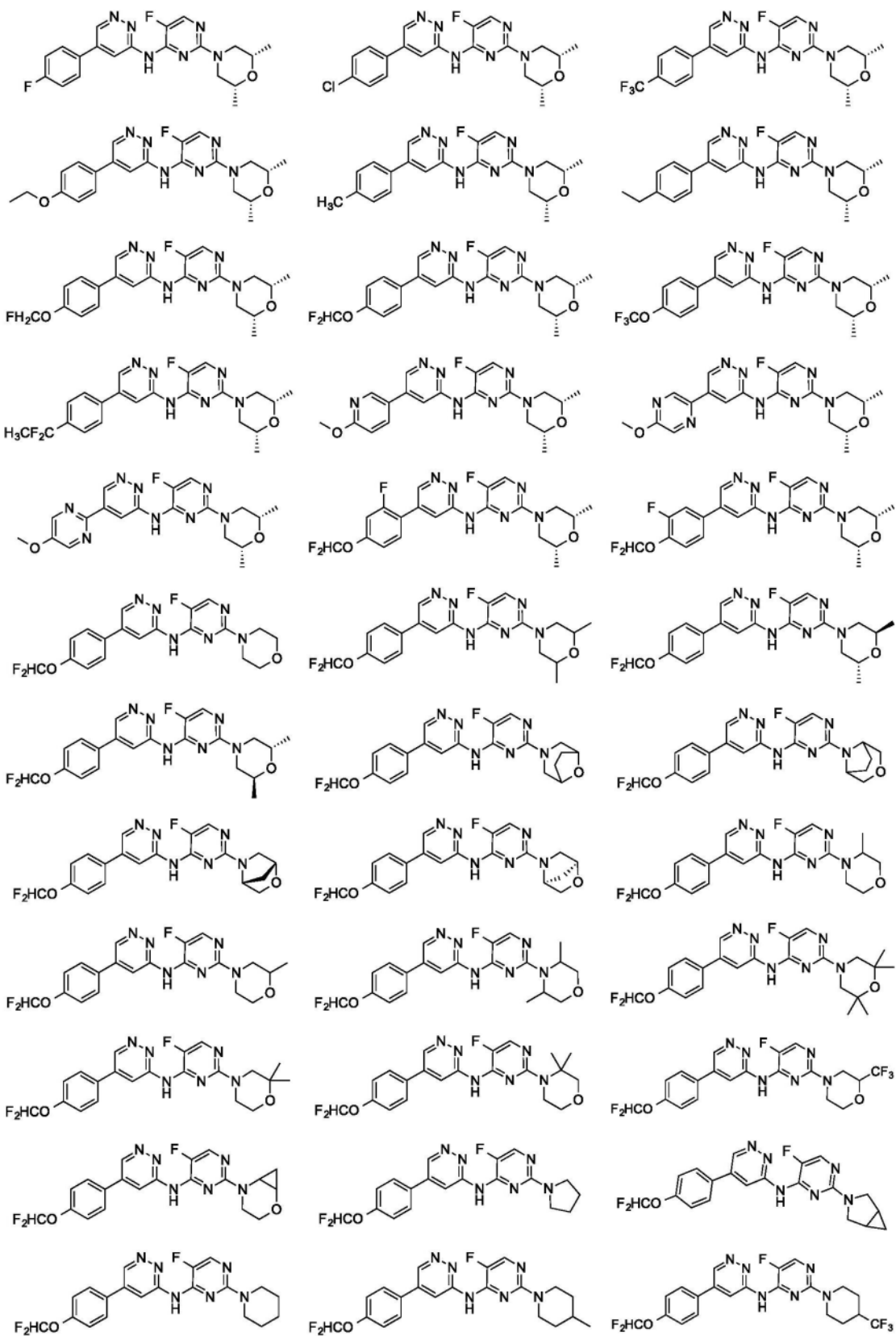
81. 根据权利要求72至80中任一项所述的化合物, 其中 R^{11a} 是二氟甲基。

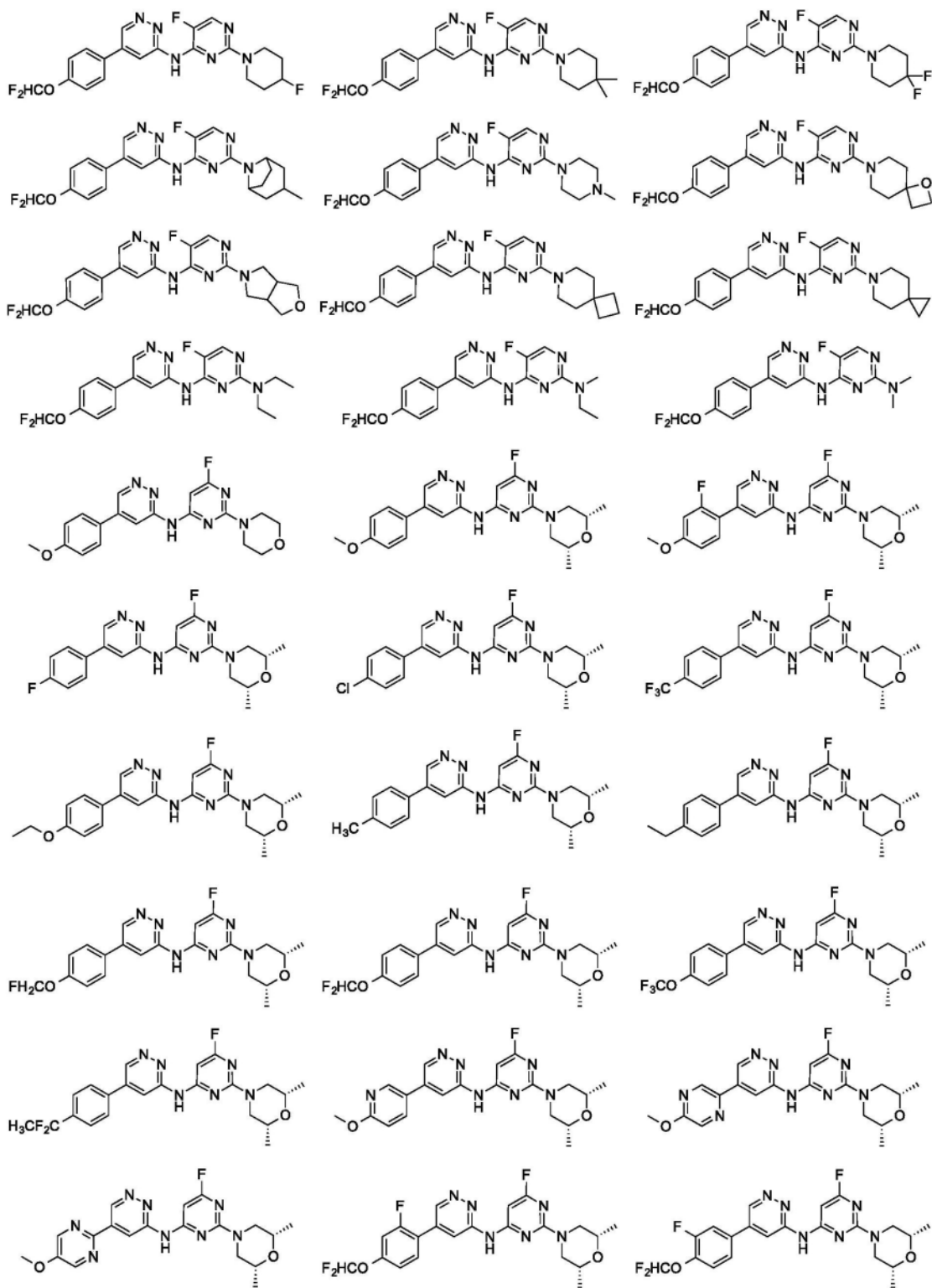
82. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中所述化合物选自:

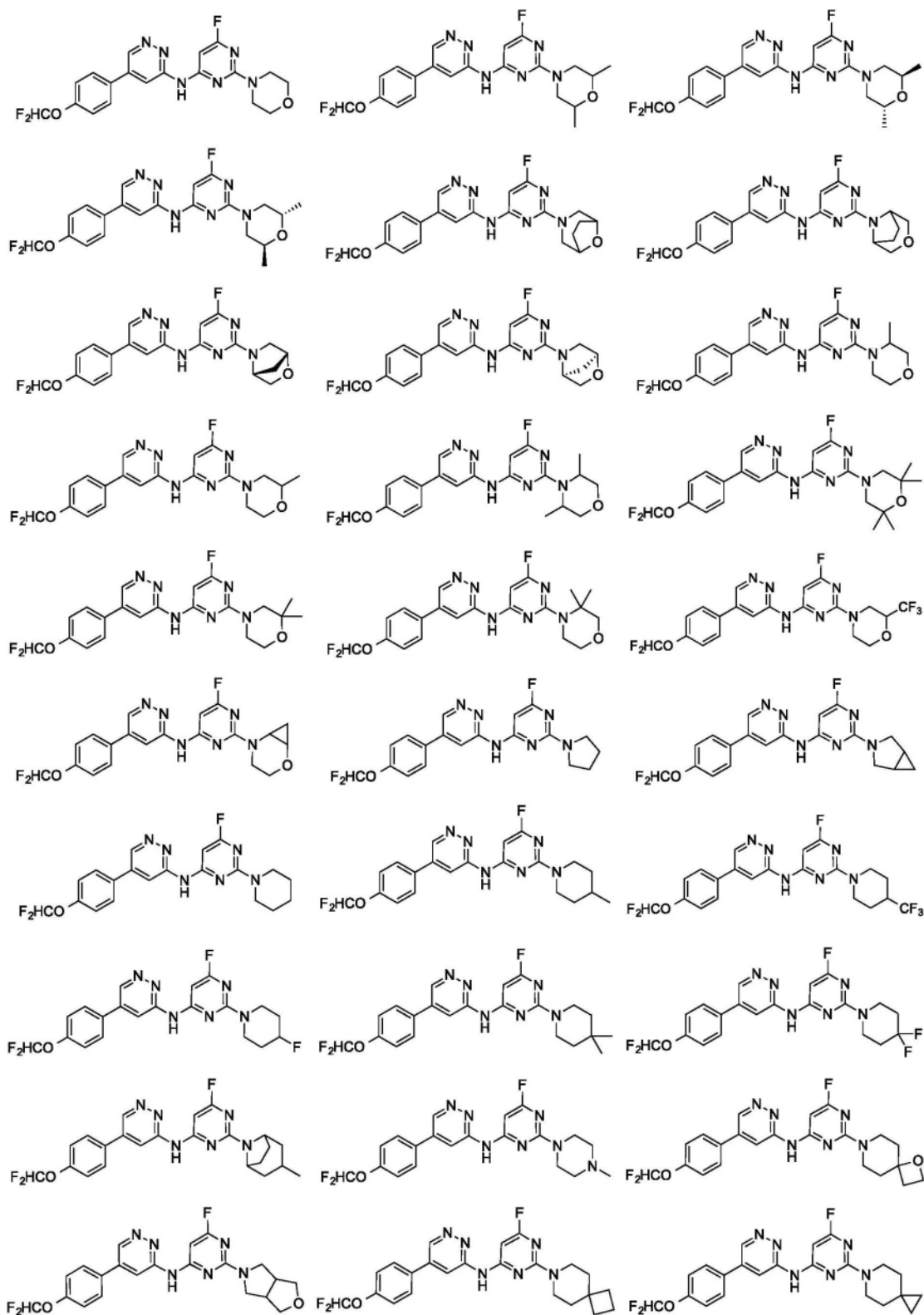


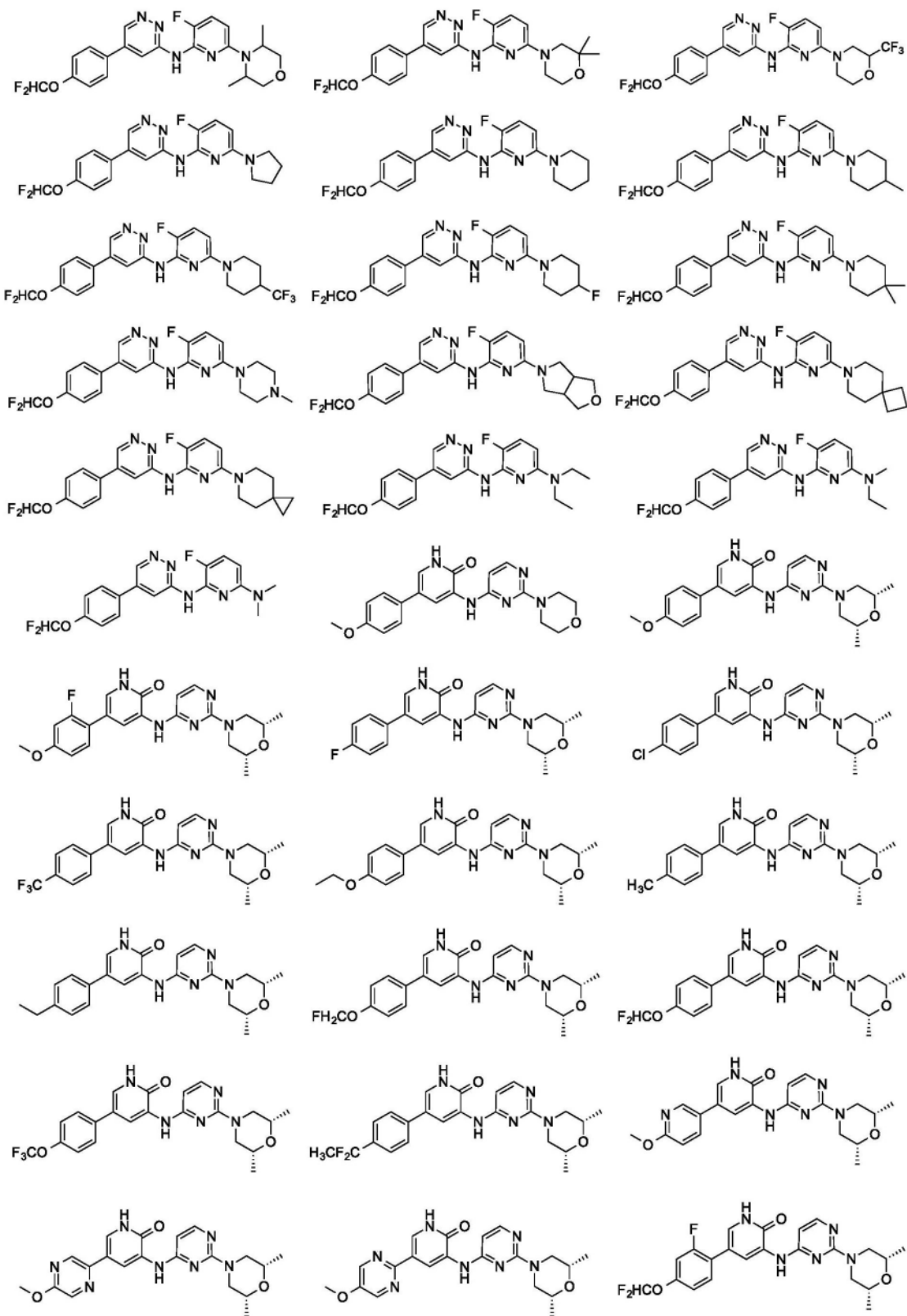


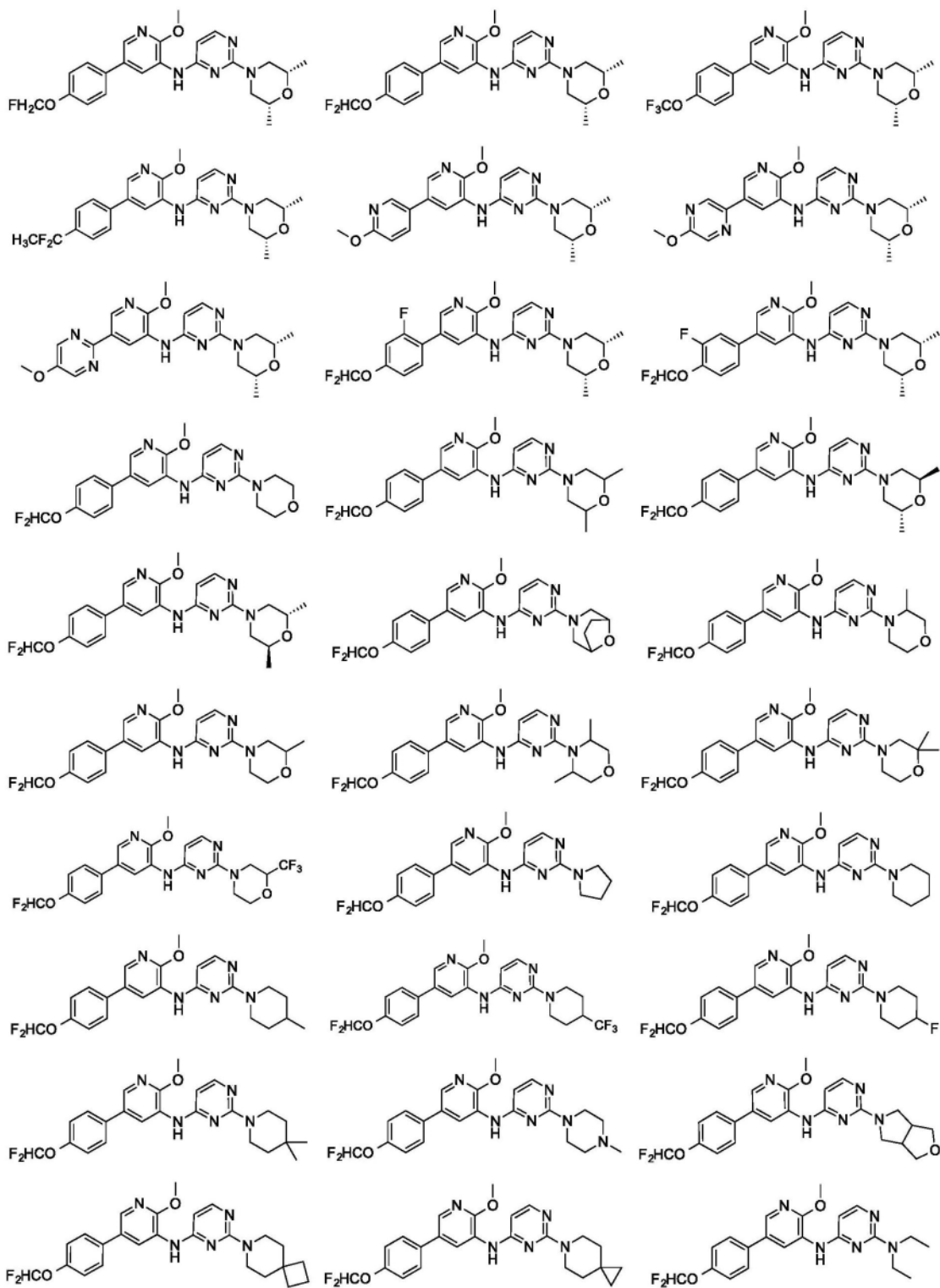


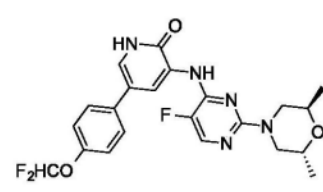
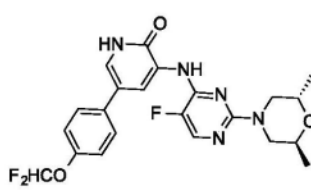
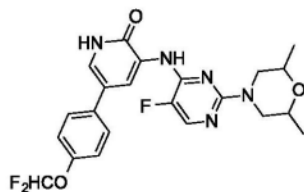
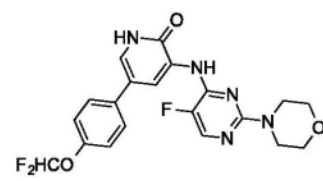
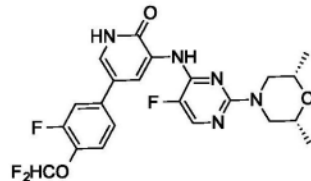
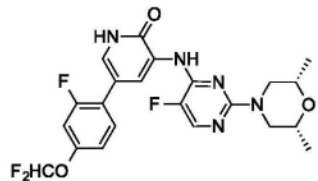
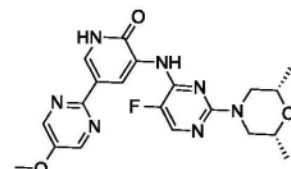
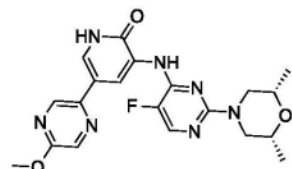
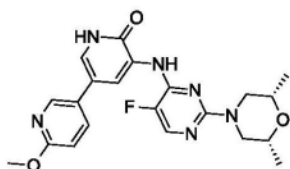
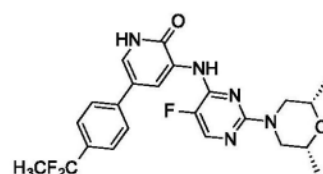
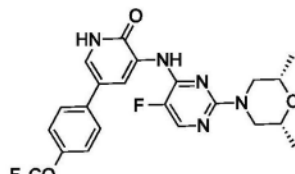
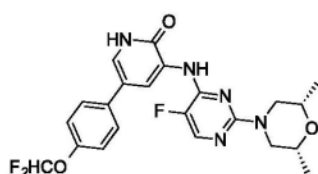
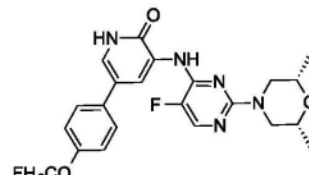
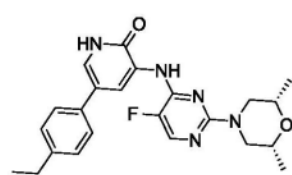
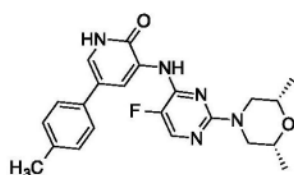
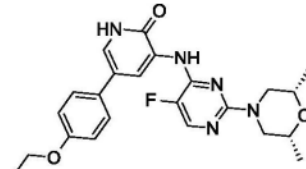
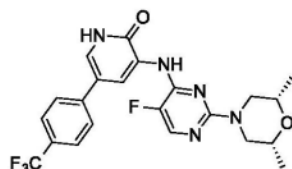
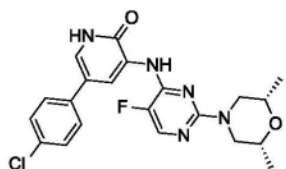
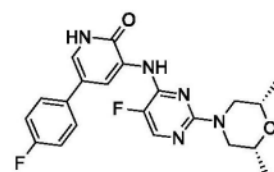
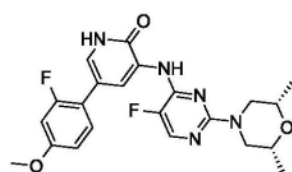
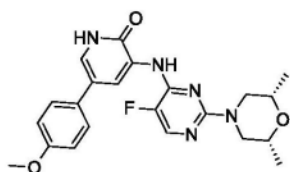
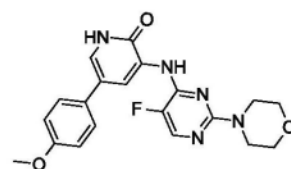
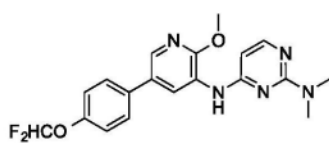
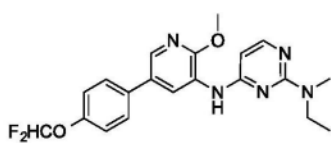


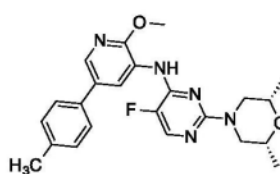
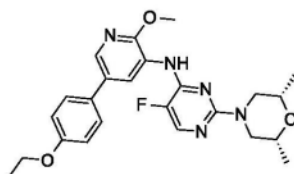
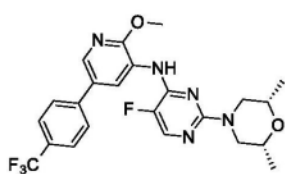
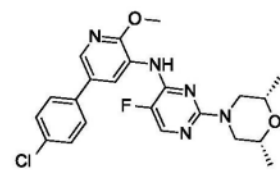
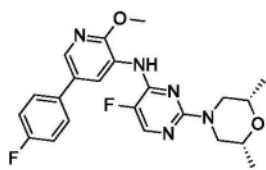
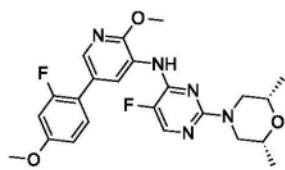
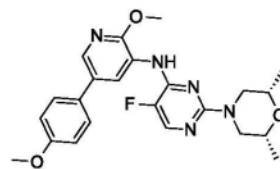
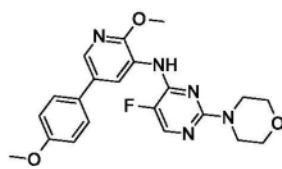
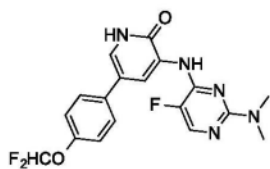
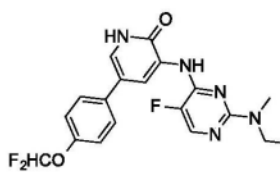
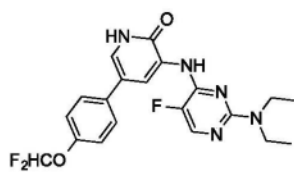
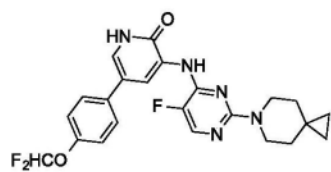
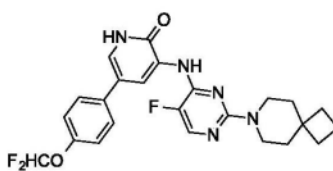
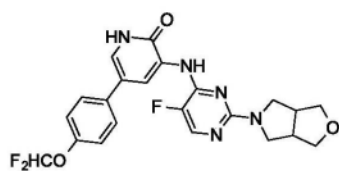
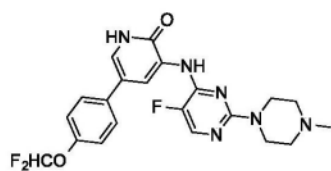
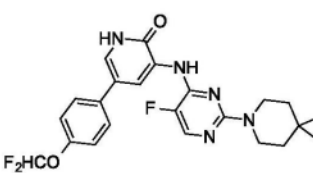
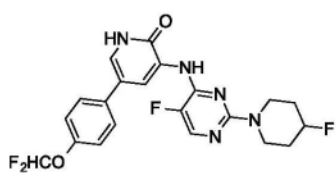
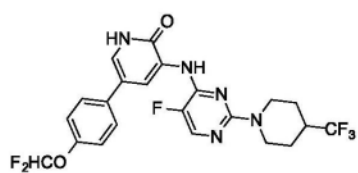
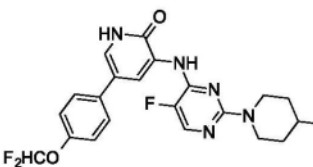
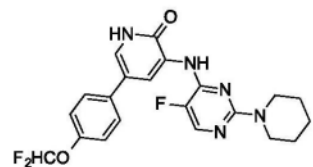
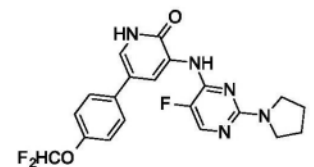
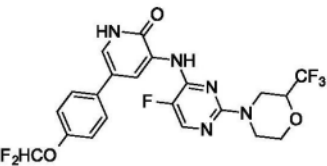
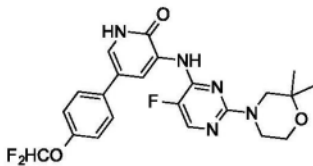
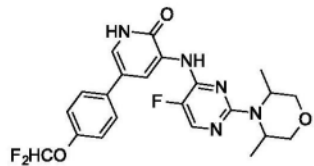
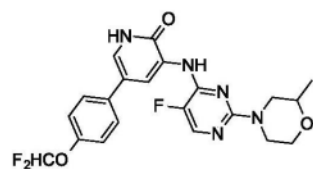
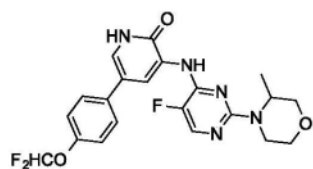
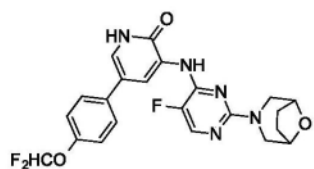


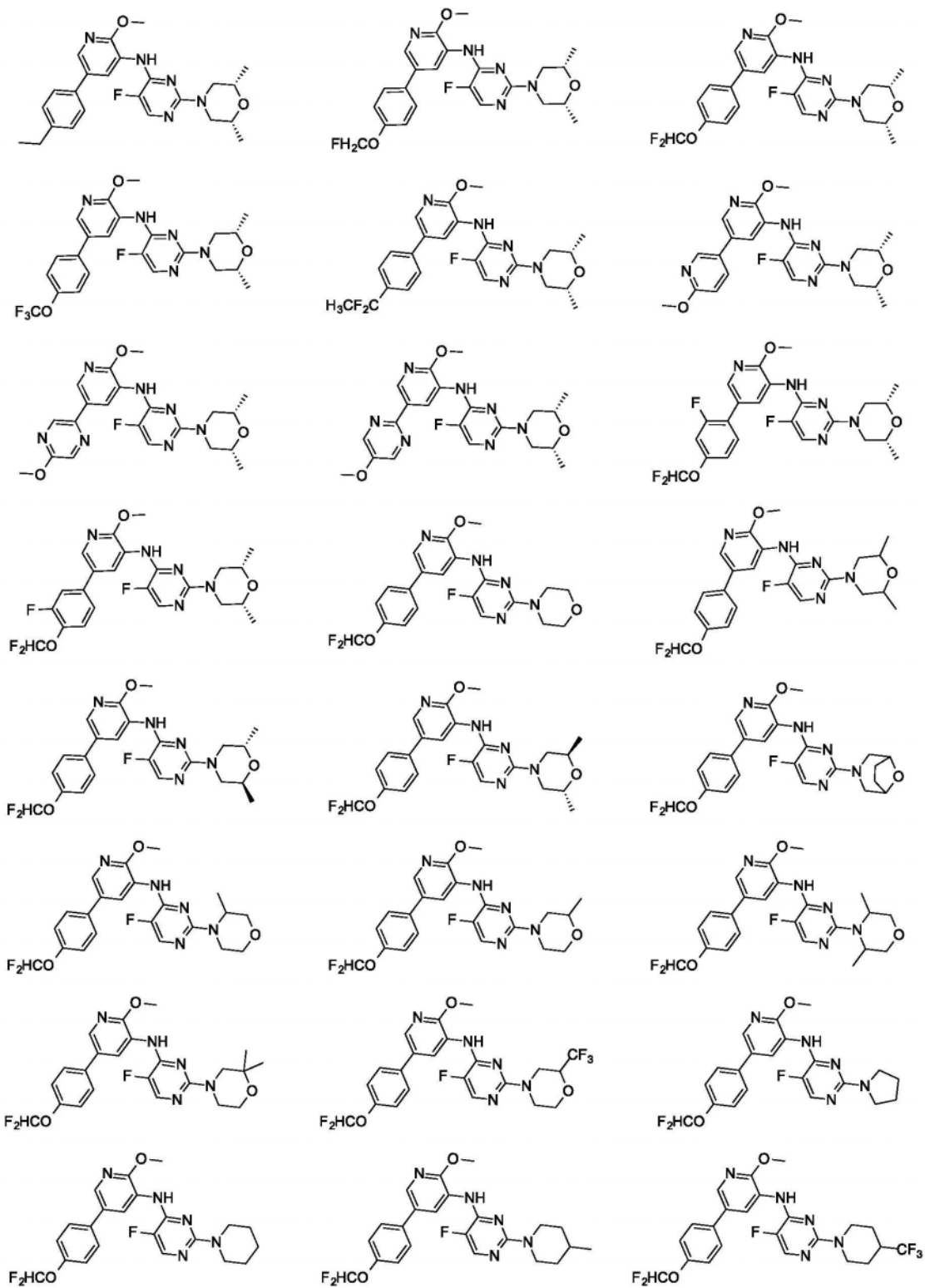


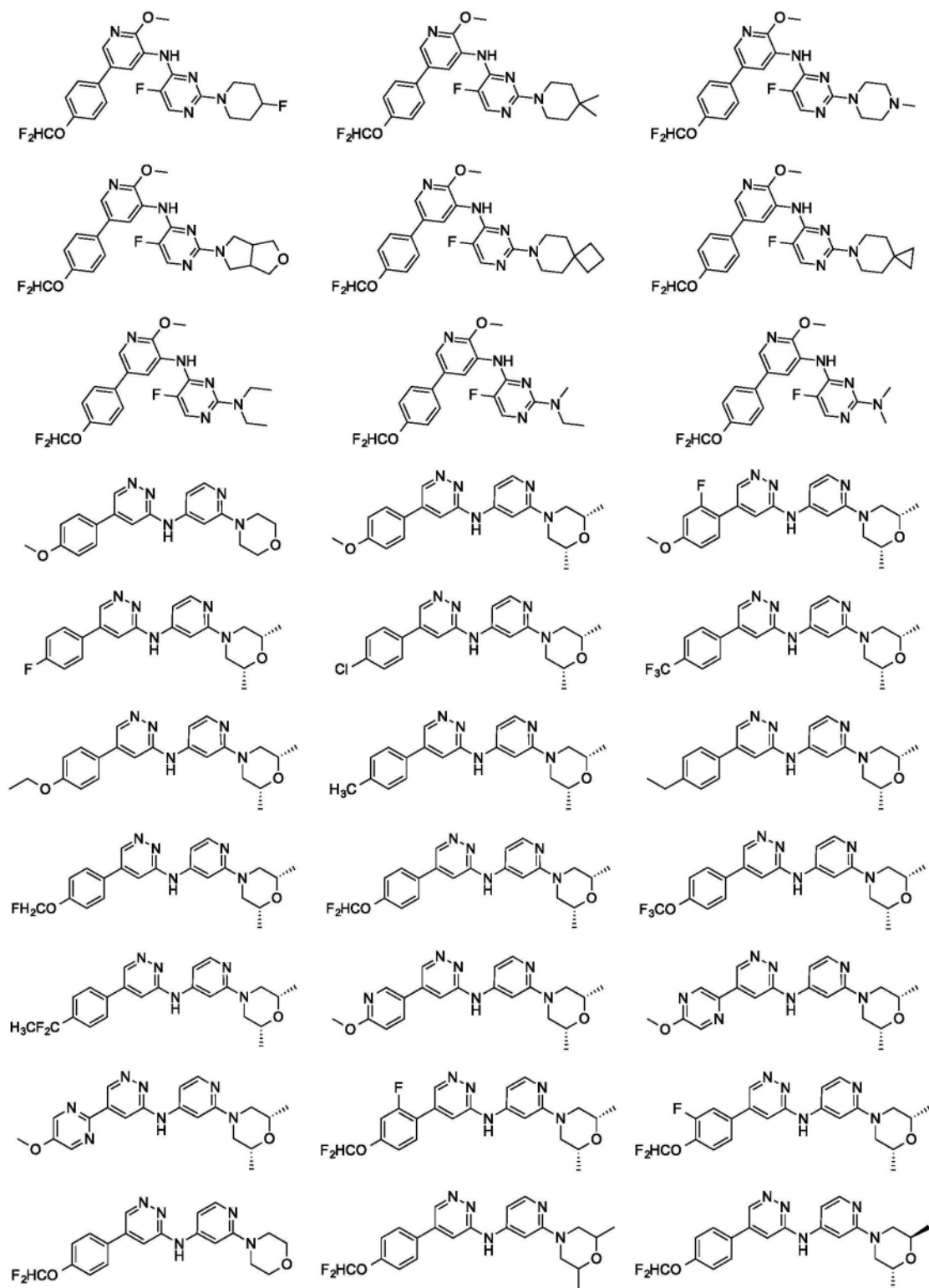


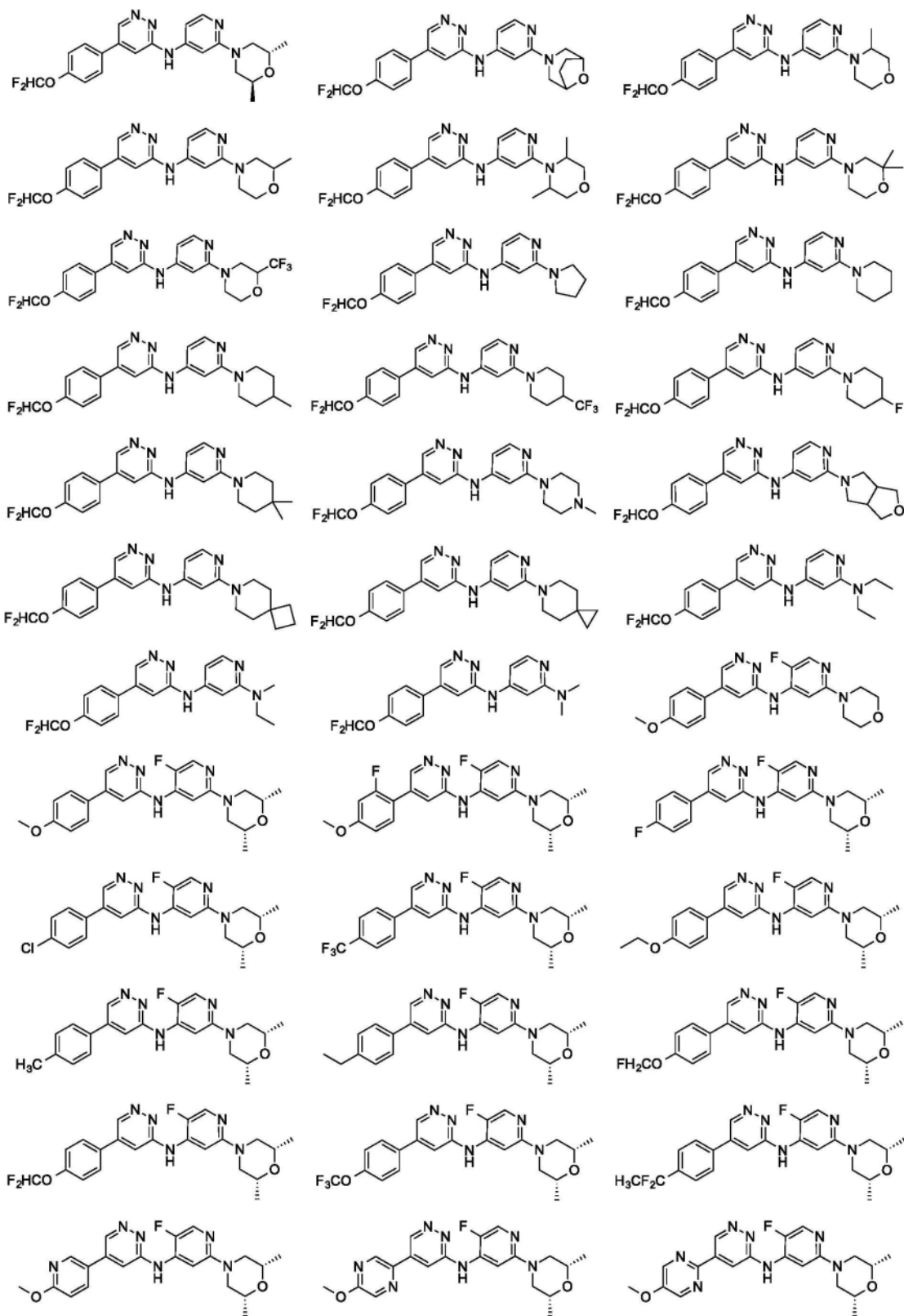


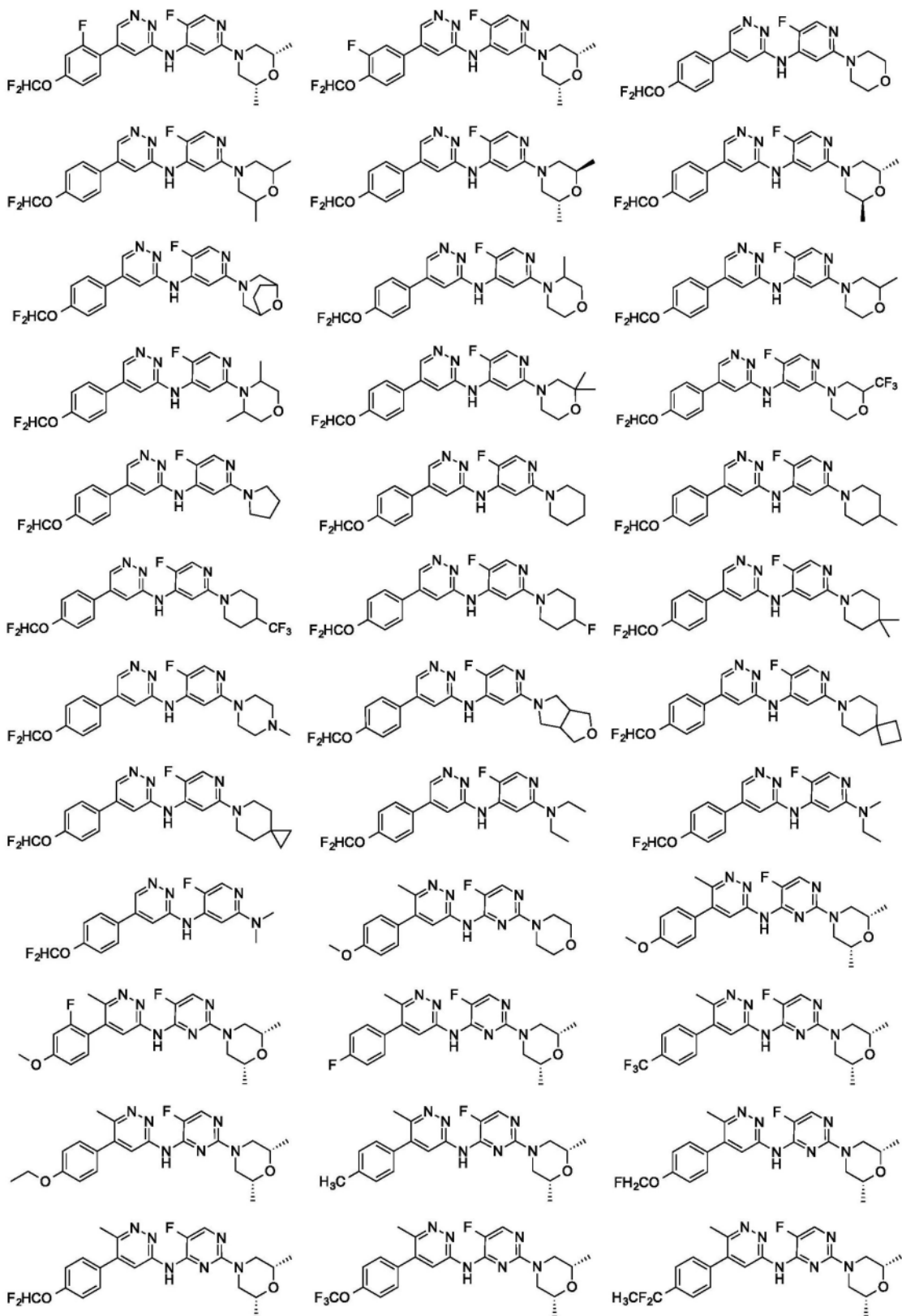


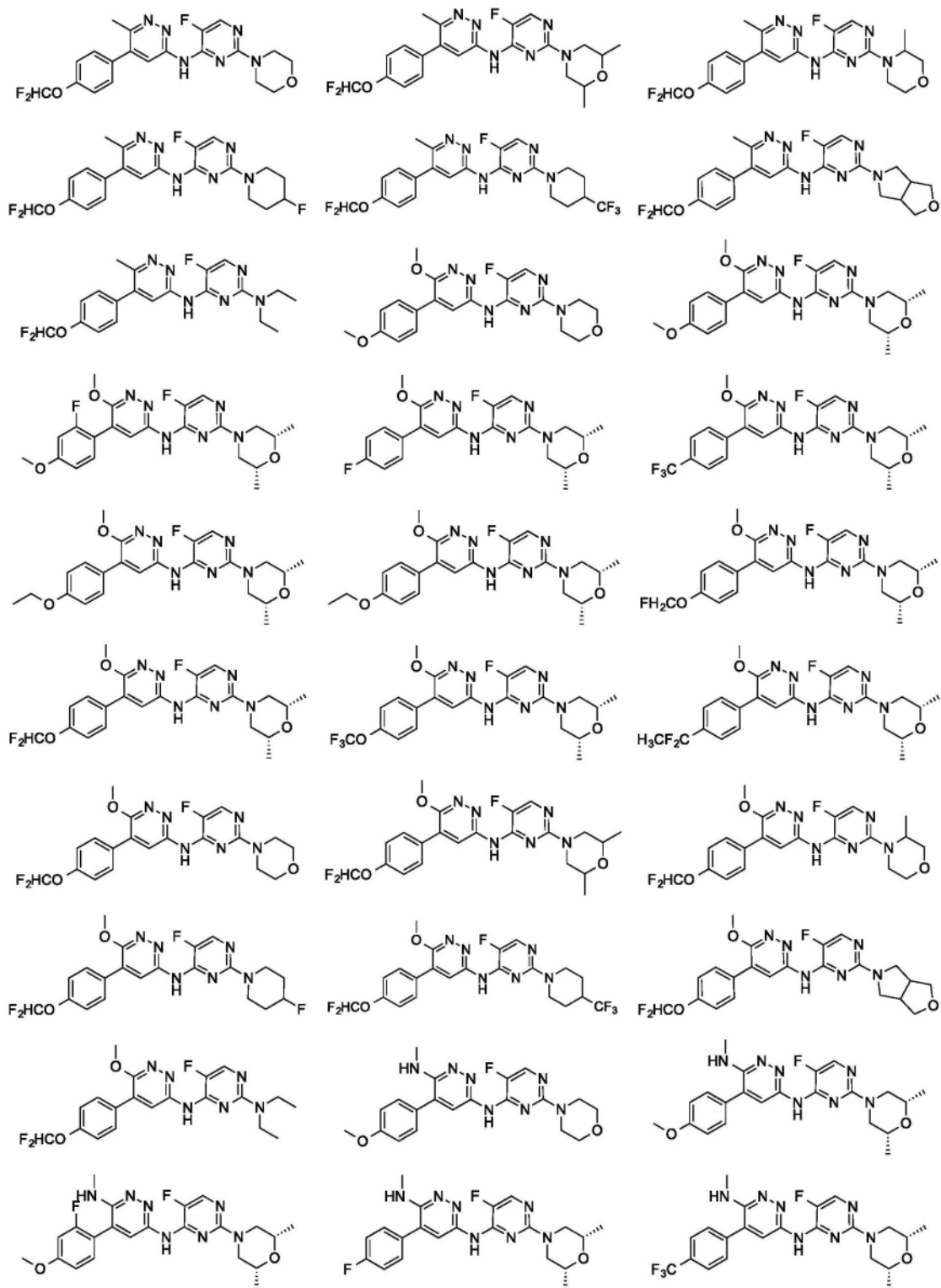


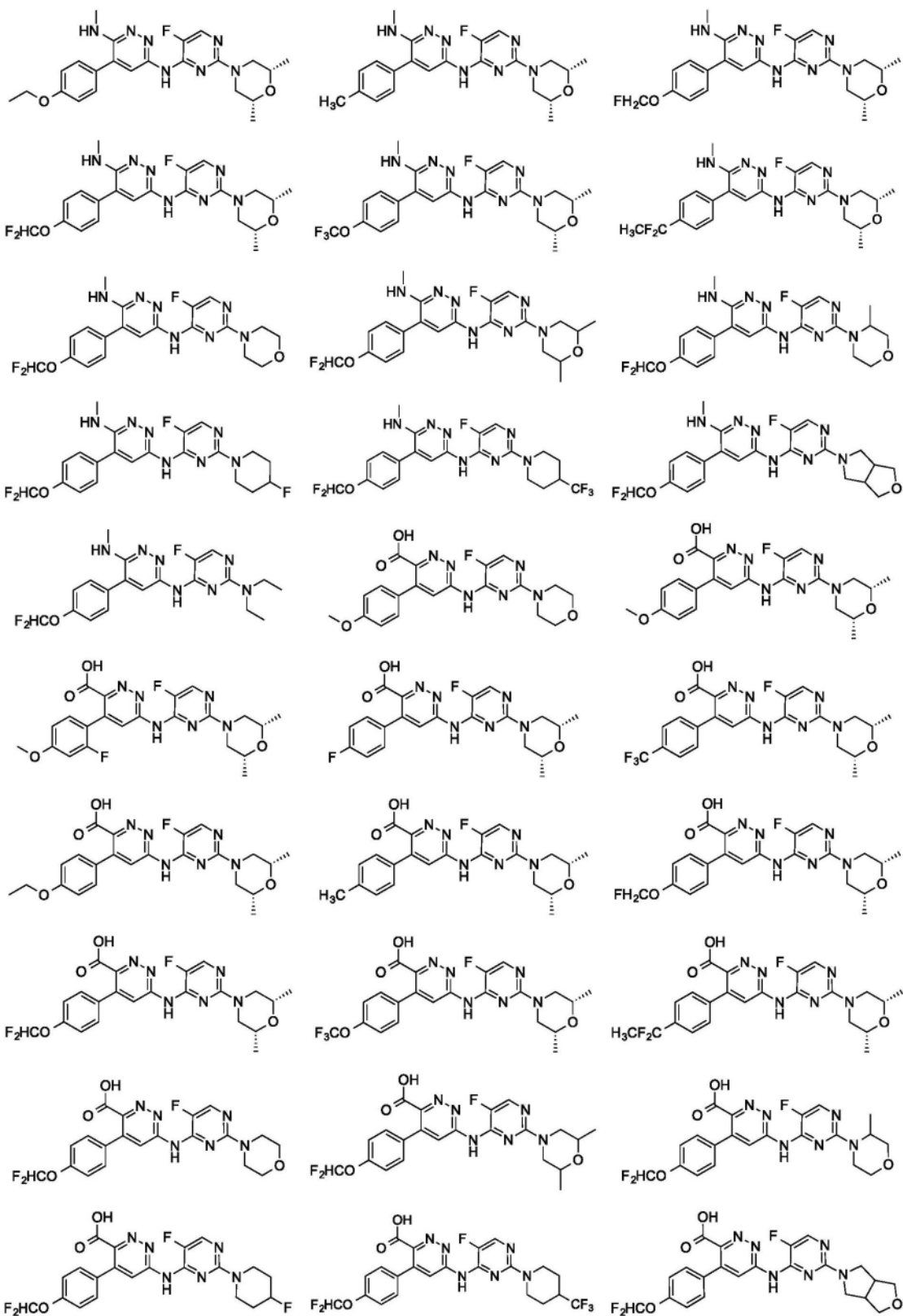


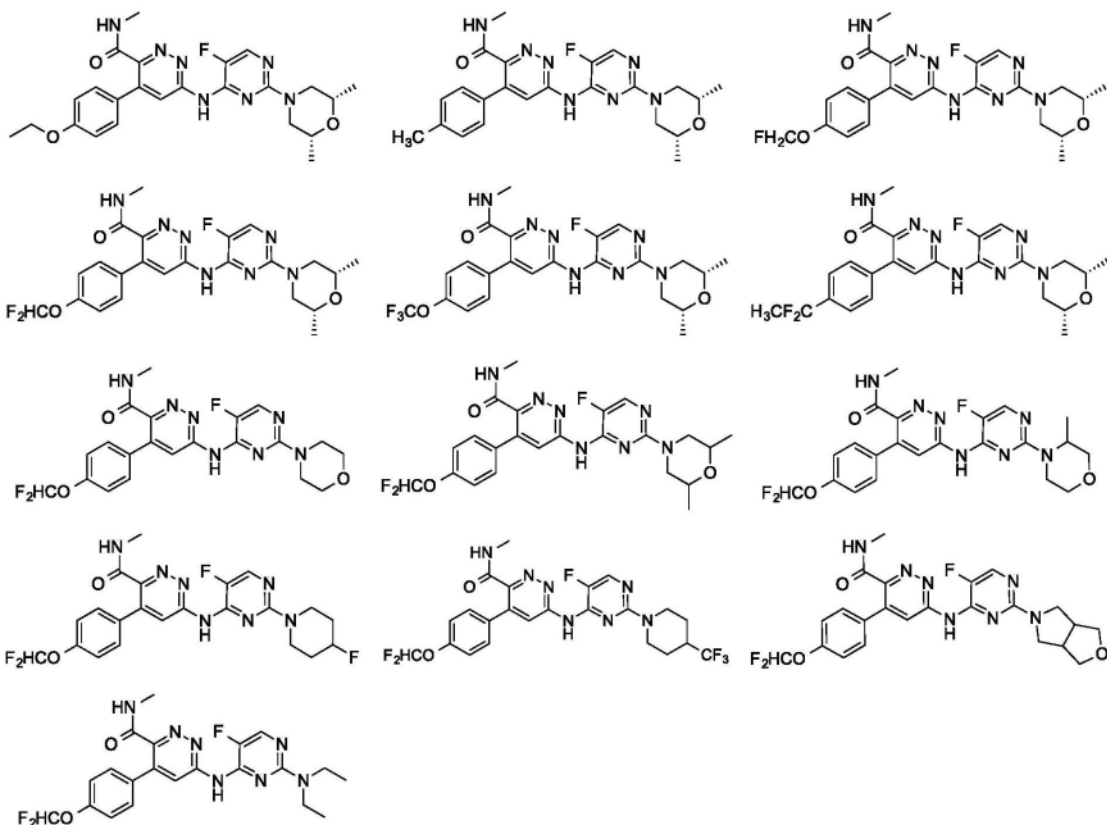












或其药学上可接受的盐。

83. 一种医药组合物, 包含根据权利要求1至82中任一项所述的化合物及药学上可接受的赋形剂。

84. 一种治疗受试者的以TACC失调为特征的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用根据权利要求1至82中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

85. 一种治疗受试者的与TACC相关的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用根据权利要求1至82中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

86. 根据权利要求84或85所述的方法,其中所述TACC是TACC1。

87. 根据权利要求84或85所述的方法,其中所述TACC是TACC2。

88. 根据权利要求84或85所述的方法,其中所述TACC是TACC3。

89. 根据权利要求84至88中任一项所述的方法,其中TACC介导的疾病或病症是癌症。

90. 一种治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用根据权利要求1至82中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

91. 根据权利要求89或90所述的方法,其中所述癌症是乳腺癌、结肠癌、黑色素瘤癌、肺癌、中枢神经系统癌、卵巢癌、白血病、肾癌或前列腺癌。

92. 根据权利要求89或90所述的方法, 其中所述癌症是乳腺癌、卵巢癌、食道癌、子宫内膜癌、前列腺癌、结肠癌、胰腺癌、头颈癌或肺癌。

用于治疗癌症的组合物和方法

[0001] 相关申请

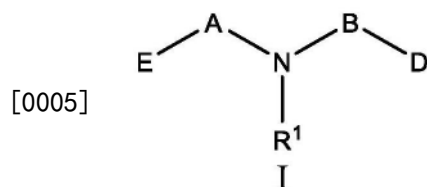
[0002] 本申请要求2022年3月24日提交的第63/323,339号美国临时申请的优先权;其内容通过引用其整体并入本文中。

背景技术

[0003] 癌症是一种以不受控制的细胞分裂为特征的复杂疾病。在美国,在癌症类型中,乳腺癌、肺癌和结直肠癌占女性所有病例的50%,而前列腺癌、肺癌和结直肠癌占男性所有新诊断病例的46%(Siegel等人,2021年)。此外,多种可用的治疗方法有许多缺点且疗效有限,因此需要多种新的癌症治疗方法。

发明内容

[0004] 在一个方面,本公开提供式I化合物或其药学上可接受的盐:



[0006] 其中,

[0007] E和B各自独立地是芳基(aryl)、杂芳基(heteroaryl)或杂环基(heterocyclyl);

[0008] D是氨基(amino)或杂环基(heterocyclyl);

[0009] A是六元杂芳基;并且

[0010] R¹是H、烷基(alkyl)或苄基(benzyl)。

[0011] 在另一方面,本公开提供一种医药组合物,所述医药组合物包括本文公开的化合物及药学上可接受的赋形剂。

[0012] 在又一方面,本公开提供治疗受试者中由转化酸性卷曲螺旋蛋白(transforming acidic coiled-coil protein, TACC)介导的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用本文公开的化合物或是其药学上可接受的盐。

附图说明

[0013] 图1显示了本公开的示例性化合物的示例性生物活性。与护理标准相比,化合物80在异种移植模型中显示出优异的肿瘤生长抑制作用。

具体实施方式

[0014] 转化酸性卷曲螺旋蛋白(TACC)家族成员正在成为微管和中心体相关功能的重要蛋白质。脊椎动物表现3种不同的TACC亚型:TACC1、TACC2和TACC3。TACC通过与参与微管/中心体动力学/转录的不同分子相互作用,在基因调控、细胞生长和分化、mRNA加工、转录、迁移等方面发挥关键作用(Ha等人,2013年)。各成员共享保守域,称为TACC域,这是TACC蛋白

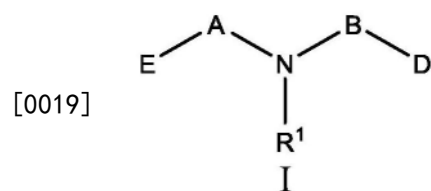
与纺锤体和中心体装置相互作用所必需的 (Gergely等人, 2000年)。虽然TACC家族成员被描述为中心体蛋白,但它们也在间期 (interphase) 分布在整个细胞中。例如, TACC3和TACC2与不同的组蛋白乙酰转移酶 (histone acetyltransferase), 包括hGCN5L2和pCAF形成复合物, 显示出它们在转录中的调节功能 (Gangisetty等人, 2004年)。值得注意的是, TACC3在间期细胞核中与MBD2 (mCpG结合域2) 相互作用, 促进MBD2与组蛋白乙酰转移酶的结合, 以重新活化甲基化启动子。

[0015] TACC蛋白水平在许多癌症类型中升高, 包括前列腺癌、肝细胞癌、非小细胞肺癌和乳腺癌等。TACC1是TACC家族的第一个成员, 作为一乳腺癌扩增子8p11独立地被发现 (Still等人, 1999年), 后来发现可能通过活化Ras/PI3K讯息传递路径促进乳腺肿瘤发生 (Cully等人, 2005年)。已发现TACC2促进雄性激素介导的前列腺癌生长, 并与不良预后相关 (Takayama等人, 2012年)。此外, TACC2的过度表现导致乳腺癌细胞的增殖 (Cheng等人, 2010年)。TACC3在被破坏时也导致一系列不同的细胞结果, 包括导致有丝分裂停滞的多极纺锤体形成 (Yao等人, 2012年)、导致半胱天冬酶 (caspase) 依赖性细胞凋亡的染色体错位 (Schneider等人, 2007年) 以及在一些情况下衰老 (Schmidt等人, 2010年)。此外, 敲除 (knockdown) TACC3抑制肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 的肿瘤发生和细胞生长 (Guo&Liu, 2018年)。上述研究显示, TACC蛋白家族是参与癌细胞纺锤体组装的关键分子, 这使其成为癌症靶向治疗的重要和潜在靶点。

[0016] 然而, 迄今为止, 还没有可用的TACC1和TACC2抑制剂, 只有两种靶向TACC3的抑制剂。KHS101是一种小分子TACC3抑制剂, 首次被发现促进大鼠的神经元分化 (Wurdak等人, 2010年)。尽管通过KHS101治疗抑制了胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 异种移植物的肿瘤生长 (Polson等人, 2018年), 但KHS101有许多缺点, 例如低口服全身稳定性和高工作剂量 (Wurdak等人, 2010年)。另一种TACC3抑制剂SPL-B已被证明抑制多个卵巢癌细胞中的中心体微管成核, 以及抑制卵巢癌异种移植物中的肿瘤生长 (Yao等人, 2014年)。然而, 与KHS101一样, SPL-B尚未被批准用于治疗癌症。

[0017] 鉴于上述情况, 对于用于治疗癌症和其它TACC介导的疾病的新颖TACC抑制剂存在明显的未满足需求。

[0018] 在一个方面, 本公开提供式I化合物或其药学上可接受的盐:



[0020] 其中,

[0021] E和B各自独立地是芳基、杂芳基或杂环基;

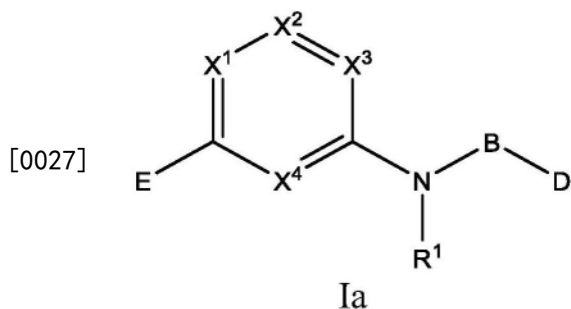
[0022] D是氨基或杂环基;

[0023] A是六元杂芳基; 并且

[0024] R¹是H、烷基或苄基。

[0025] 在某些实施方案中, A是吡啶基 (pyridyl)、哒嗪基 (pyridazinyl)、嘧啶基 (pyrimidinyl) 或吡嗪基 (pyrazinyl)。在某些优选实施方案中, A是吡啶基。在其它多个优选实施方案中, A是哒嗪基。

[0026] 在某些实施方案中,所述化合物由式Ia表示或是其药学上可接受的盐:



[0028] 其中,

[0029] E和B各自独立地是芳基、杂芳基或杂环基;

[0030] D是氨基或杂环基;

[0031] X^1 是N或 CR^2 ;

[0032] X^2 是N或 CR^3 ;

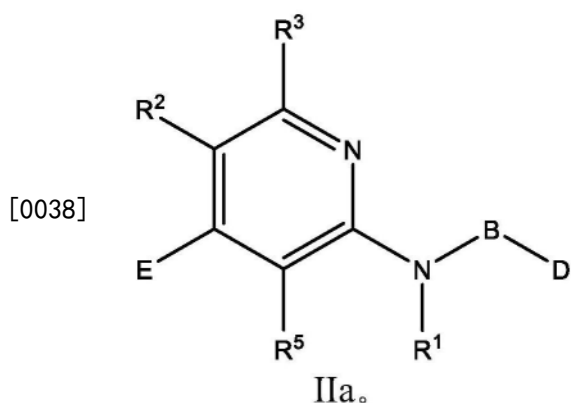
[0033] X^3 是N或 CR^4 ;

[0034] X^4 是N或 CR^5 ;

[0035] R^1 是H、烷基或苄基;并且

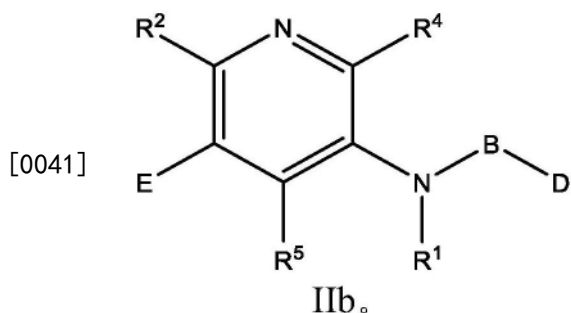
[0036] R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地是H、烷基、烯基(alkenyl)、炔基(alkynyl)、卤素、羟基(hydroxyl)、羧基(carboxyl)、酰基(acyl)、乙酰基(acetyl)、酯(ester)、硫酯(thioester)、烷氧基(alkoxy)、磷酰基(phosphoryl)、氨基、酰胺基(amido)、氰基(cyano)、硝基(nitro)、叠氮基(azido)、烷硫基(alkylthio)、烯基、炔基、环烷基(cycloalkyl)、烷基磺基(alkylsulfonyl)或磺酰胺基(sulfonamido)。

[0037] 在某些实施方案中,所述化合物由式IIb表示或是其药学上可接受的盐:



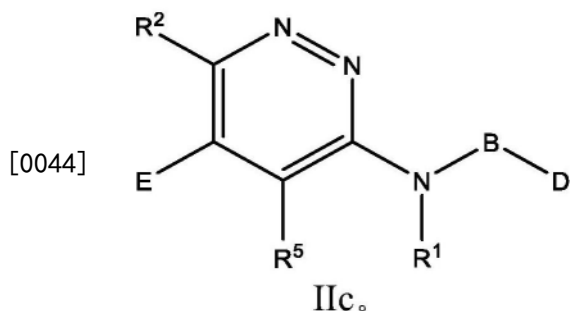
[0039] 在某些优选实施方案中, R^3 是卤素(例如氟)。

[0040] 在某些实施方案中,所述化合物由式IIb表示或是其药学上可接受的盐:



[0042] 在某些优选实施方案中, R^4 是卤素 (例如氟)。在其它多个实施方案中, R^4 是羟基或烷氧基 (例如甲氧基)。

[0043] 在某些实施方案中, 所述化合物由式 IIc 表示或是其药学上可接受的盐:



[0045] 在某些实施方案中, R^2 是 H、烷基 (例如甲基或乙基)、卤素 (例如氯)、羟基、烷氧基 (例如甲氧基)、氨基 (例如氨基烷基, 如甲基氨基)、酰胺基 (例如 N-甲基酰胺基 (N-methyl amido))、乙酰基、羧基或酯 (例如甲酯)。在某些优选实施方案中, R^2 是卤素 (例如氟)。在其它多个优选实施方案中, R^2 是 H。

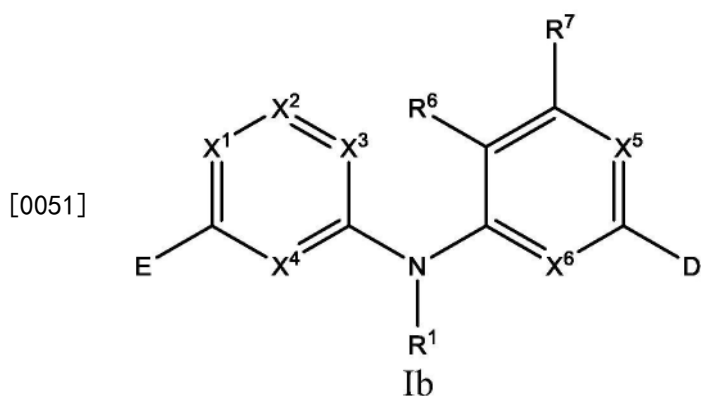
[0046] 在某些实施方案中, R^5 是 H 或烷基 (例如甲基)。在某些优选实施方案中, R^5 是 H。

[0047] 在某些实施方案中, R^1 是 H。在某些实施方案中, R^1 是烷基 (例如甲基或乙基)。

[0048] 在某些实施方案中, B 是杂芳基 (例如吡啶基、嘧啶基或三嗪基)。在某些优选实施方案中, B 是嘧啶基。

[0049] 在某些实施方案中, B 被至少一个 R^4 取代并且每个 R^4 独立地选自烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、氧代 (oxo)、羧基、酰基、乙酰基、酯、硫酯、烷氧基、磷酰基、氨基、酰胺基、氰基、硝基、叠氮基、烷硫基、烯基、炔基、环烷基、烷基砜基和磺酰胺基。在某些实施方案中, B 被至少一个 R^4 取代并且每个 R^4 独立地选自烷基 (例如甲基)、氧代及卤素 (例如氯或氟)。在某些优选实施方案中, B 被 1 个或 2 个 R^4 取代。

[0050] 在某些实施方案中, 所述化合物由式 Ia 表示或是其药学上可接受的盐:



[0052] 其中,

[0053] E 和 B 各自独立地是芳基、杂芳基或杂环基;

[0054] D 是氨基或杂环基;

[0055] X^1 是 N 或 CR^2 ;

[0056] X^2 是 N 或 CR^3 ;

[0057] X^3 是 N 或 CR^4 ;

[0058] X^4 是 N 或 CR^5 ;

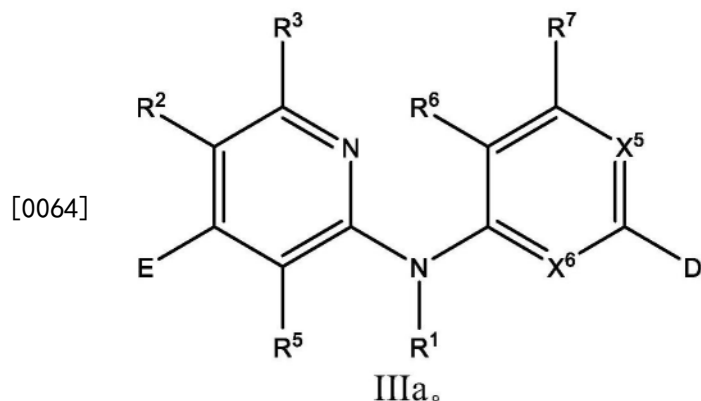
[0059] X^5 是N或 CR^8 ;

[0060] X^6 是N或 CR^9 ;

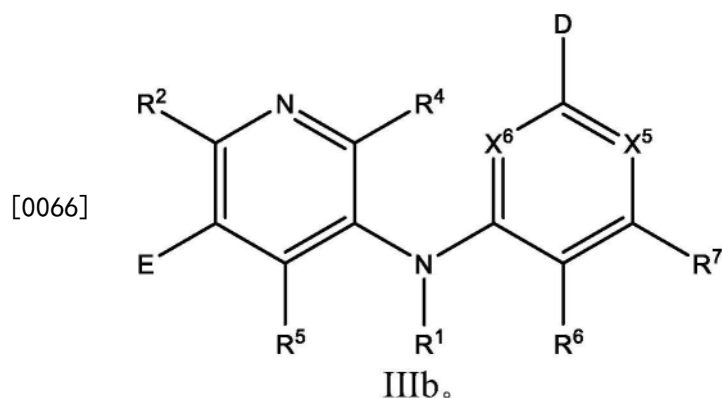
[0061] R^1 是H、烷基或苄基;并且

[0062] R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地是H、烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、氧代、羧基、酰基、乙酰基、酯、硫酯、烷氧基、磷酰基、氨基、酰胺基、氰基、硝基、叠氮基、烷硫基、烯基、炔基、环烷基、烷基砷基或磺酰胺基。

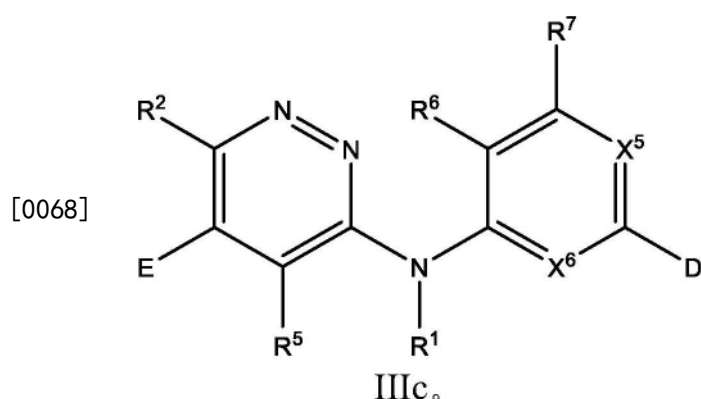
[0063] 在某些实施方案中,所述化合物由式IIIa表示或是其药学上可接受的盐:



[0065] 在某些实施方案中,所述化合物由式IIIb表示或是其药学上可接受的盐:



[0067] 在某些实施方案中,所述化合物由式IIIc表示或是其药学上可接受的盐:



[0069] 在某些实施方案中, X^5 是 CR^8 。

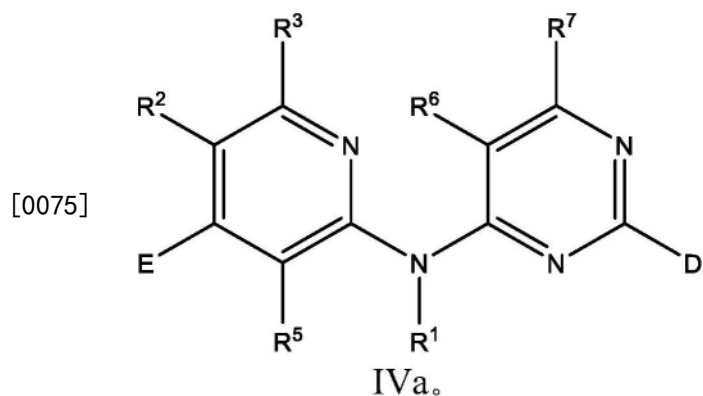
[0070] 在某些实施方案中, R^8 是H或卤素(例如氟)。在某些优选实施方案中, R^8 是氟。

[0071] 在某些实施方案中, X^5 是N。

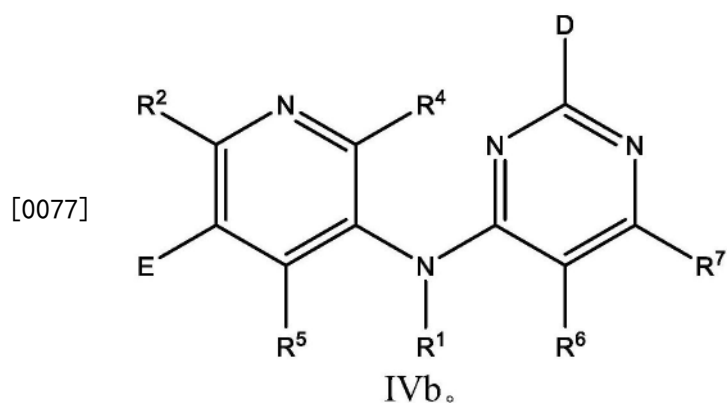
[0072] 在某些实施方案中, X^6 是 CR^9 。在某些实施方案中, X^6 是N。

[0073] 在某些实施方案中, R^9 是 H 或卤素 (例如氟)。在某些优选实施方案中, R^9 是氟。

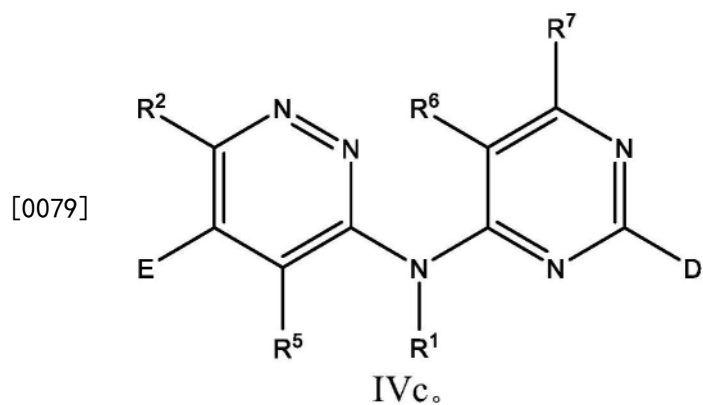
[0074] 在某些实施方案中, 所述化合物由式 IVa 表示或是其药学上可接受的盐:



[0076] 在某些实施方案中, 所述化合物由式 IVb 表示或是其药学上可接受的盐:

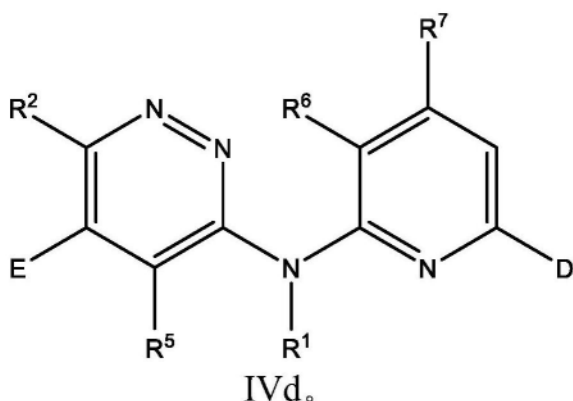


[0078] 在某些实施方案中, 所述化合物由式 IVc 表示或是其药学上可接受的盐:



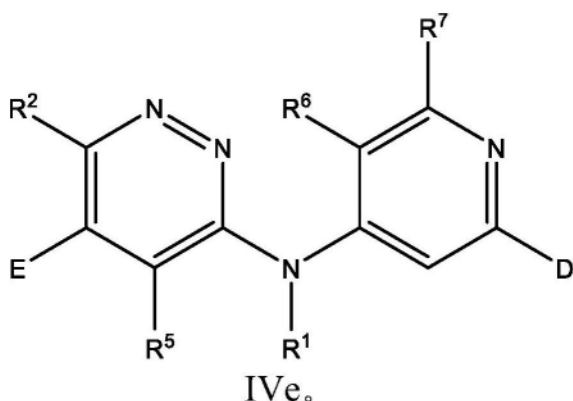
[0080] 在某些实施方案中, 所述化合物由式 IVd 表示或是其药学上可接受的盐:

[0081]



[0082] 在某些实施方案中,所述化合物由式IVe表示或是其药学上可接受的盐:

[0083]



[0084] 在某些实施方案中, R^6 是H、羟基、氧代、卤素(例如氟)、烷基(例如甲基、羟烷基,如羟甲基,或烷氧基烷基,如甲氧基乙基),或烷氧基(例如甲氧基)。在某些优选实施方案中, R^6 是卤素(例如氟)。在其它多个优选实施方案中, R^6 是H。

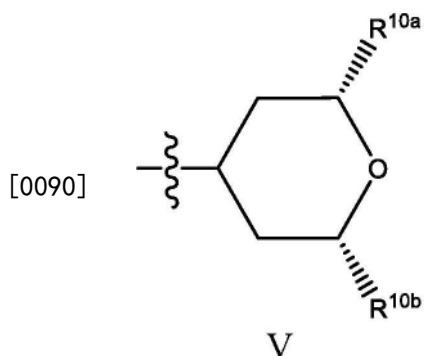
[0085] 在某些实施方案中, R^7 是H、烷基(例如甲基)、卤素(例如氟)、酰基(例如乙酰基)或酰胺基(例如甲酰胺基)。在某些优选实施方案中, R^7 是卤素(例如氟)。

[0086] 在某些实施方案中,D是氨基。在某些实施方案中,D是N-连接的杂环基(例如氮杂环丁基(azetidiny1)、吡咯烷基(pyrrolidinyl)、哌啶基(piperidinyl)、哌嗪基(piperazinyl)、吗啉基(morpholinyl)、硫代吗啉基(thiomorpholinyl)、二硫代吗啉基(dioxidethiomorpholinyl)、氮杂二环辛基(azabicyclooctanyl)、氧氮杂二环辛烷(oxaazabicyclooctane)、六氢呋喃吡咯基(hexahydrofuropyrrolyl)或氮杂二环己基(azabicyclohexanyl))。

[0087] 在某些实施方案中,D被至少一个 R^{10} 取代并且每个 R^{10} 独立地选自H、氘、烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、羧基、酰基、乙酰基、酯、硫酯、烷氧基、磷酰基、氨基、酰胺基、氰基、硝基、叠氮基、烷硫基、烯基、炔基、环烷基、烷基砜基和磺酰胺基;或者D被至少两个 R^5 取代并且所述 R^5 中的两个结合以完成双环的杂环基。

[0088] 在某些实施方案中,D被至少一个 R^{10} 取代并且每个 R^{10} 独立地选自烷基(例如甲基、氟甲基、二氟甲基或三氟甲基)、卤素(例如氟)、环烷基(例如环丙基或环丁基)或杂环基(例如氧杂环丁基)。在某些实施方案中,D被1个或2个 R^{10} 取代。在某些优选实施方案中,D被2个 R^{10} 取代。

[0089] 在某些实施方案中,D具有式V表示的结构或其药学上可接受的盐:

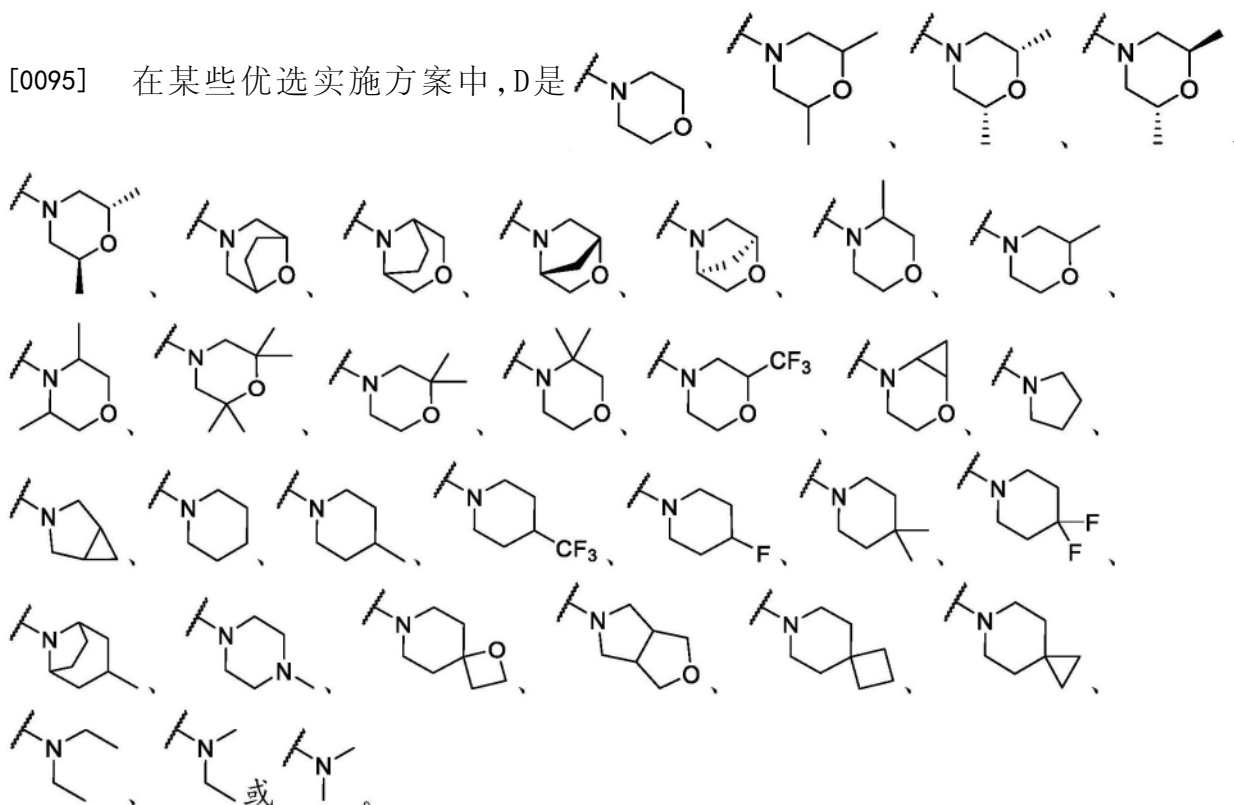


[0091] 其中,

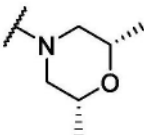
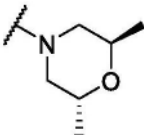
[0092] R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地选自H、氘、烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、羧基、酰基、乙酰基、酯、硫酯、烷氧基、磷酰基、氨基、酰胺基、氰基、硝基、叠氮基、烷硫基、烯基、炔基、环烷基、烷基砜基和磺酰胺基。

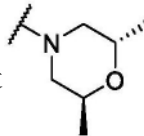
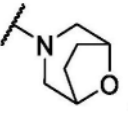
[0093] 在某些实施方案中, R^{10a} 是烷基(例如甲基、氟甲基、二氟甲基或三氟甲基)、卤素(例如氟)、环烷基(例如环丙基或环丁基)或杂环基(例如氧杂环丁基)。在某些优选实施方案中, R^{10a} 是甲基。

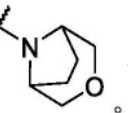
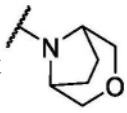
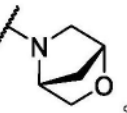
[0094] 在某些实施方案中, R^{10b} 是烷基(例如甲基、氟甲基、二氟甲基或三氟甲基)、卤素(例如氟)、环烷基(例如环丙基或环丁基)或杂环基(例如氧杂环丁基)。在某些优选实施方案中, R^{10b} 是甲基。

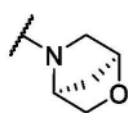
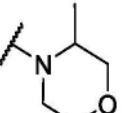


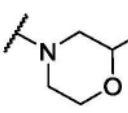
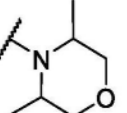
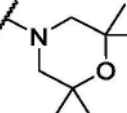
[0096] 在某些实施方案中,D是。在某些实施方案中,D是。在一个更

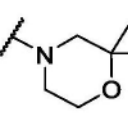
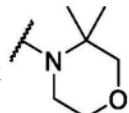
优选实施方案中,D是  在另一个更优选实施方案中,D是  在另一个更

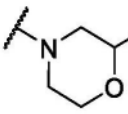
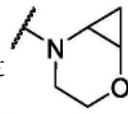
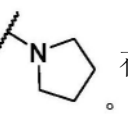
优选实施方案中,D是  在某些实施方案中,D是  在某些实施方案中,D

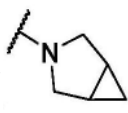
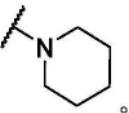
是  在某些实施方案中,D是  在某些实施方案中,D是  在某些实

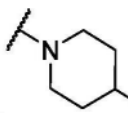
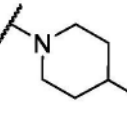
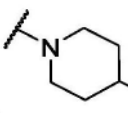
施方案中,D是  在某些实施方案中,D是  在某些实施方案中,D是

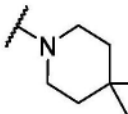
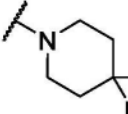
 在某些实施方案中,D是  在某些实施方案中,D是  在某些

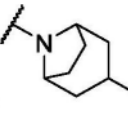
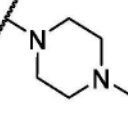
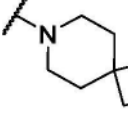
实施方案中,D是  在某些实施方案中,D是  在某些实施方案中,D是

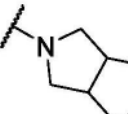
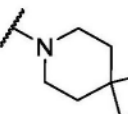
 在某些实施方案中,D是  在某些实施方案中,D是  在某些

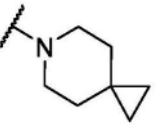
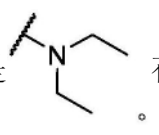
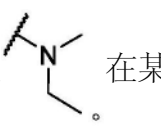
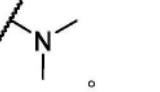
实施方案中,D是  在某些实施方案中,D是  在某些实施方案中,D是

 在某些实施方案中,D是  在某些实施方案中,D是  在

某些实施方案中,D是  在某些实施方案中,D是  在某些实施方案中,

D是  在某些实施方案中,D是  在某些实施方案中,D是  在某些实

在实施方案中,D是  在某些实施方案中,D是  在某些实施方案

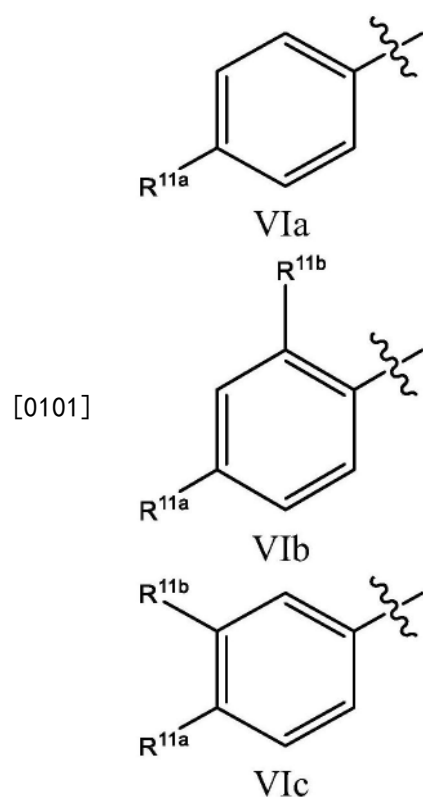
中,D是  在某些实施方案中,D是  在某些实施方案中,D是  在某些实施方案中,D是 。

[0097] 在某些实施方案中,E是芳基(例如苯基、二氢苯并呋喃或苯并间二氧杂环戊烯)。在某些优选实施方案中,E是苯基。在其它多个实施方案中,E是杂芳基(例如吡啶基、吡嗪基、苯并呋喃基或苯并间二氧杂环戊烯基)。在某些优选实施方案中,E是吡啶基。在其它多个优选实施方案中,E是吡嗪基。

[0098] 在某些实施方案中,E被至少一个 R^{11} 取代并且每个 R^{11} 独立地选自烷基和烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、羧基、酰基、乙酰基、酯、硫酯、烷氧基、磷酰基、氨基、酰胺基、氰基、硝基、叠氮基、烷硫基、烯基、炔基、环烷基、烷基砜基和磺酰胺基。在某些实施方案中,E被至少一个 R^6 取代并且每个 R^{11} 独立地选自烷基(例如氘代烷基、甲基、乙基、丁基、异丙基、氟甲基、二氟甲基、二氟乙基、三氟甲基或二氟乙基)、烷氧基(例如氘代烷氧基、甲氧基、乙氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基)、烷硫基(例如甲硫基)、氨基(例如二甲基氨基)、羟基、卤素(例如氟或氯)、氰基、杂环基(例如氮杂环丁基)和羟基。

[0099] 在某些优选实施方案中,E被1个 R^{11} 取代。在其它多个优选实施方案中,E被2个 R^{11} 取代。在又其它多个实施方案中,E被3个 R^{11} 取代。

[0100] 在某些实施方案中,E具有式VIa、VIb或VIc表示的结构:

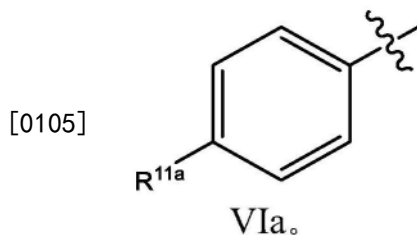


[0102] 其中,

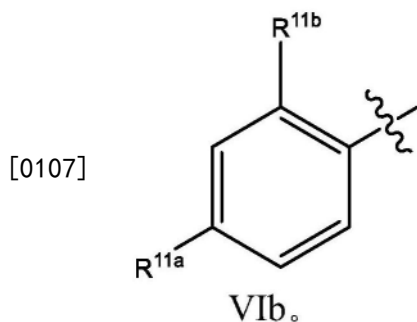
[0103] R^{11a} 和 R^{11b} 各自独立地选自氢、氘、烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、羧基、酰基、乙酰

基、酯、硫酯、烷氧基、磷酰基、氨基、酰胺基、氰基、硝基、叠氮基、烷硫基、烯基、炔基、环烷基、烷基砷基和磺酰胺基。

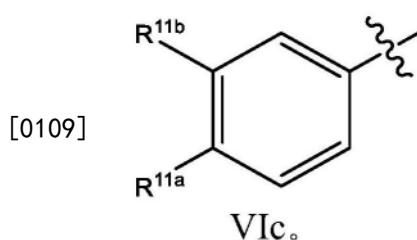
[0104] 在某些实施方案中,E具有式VIa表示的结构:



[0106] 在某些实施方案中,E具有式VIb表示的结构:

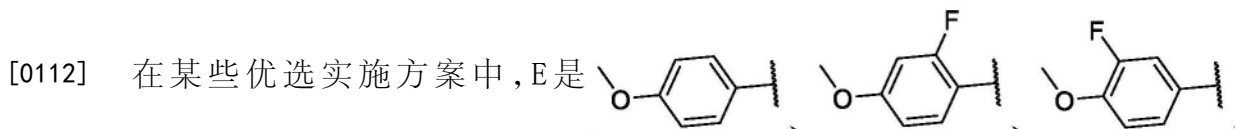


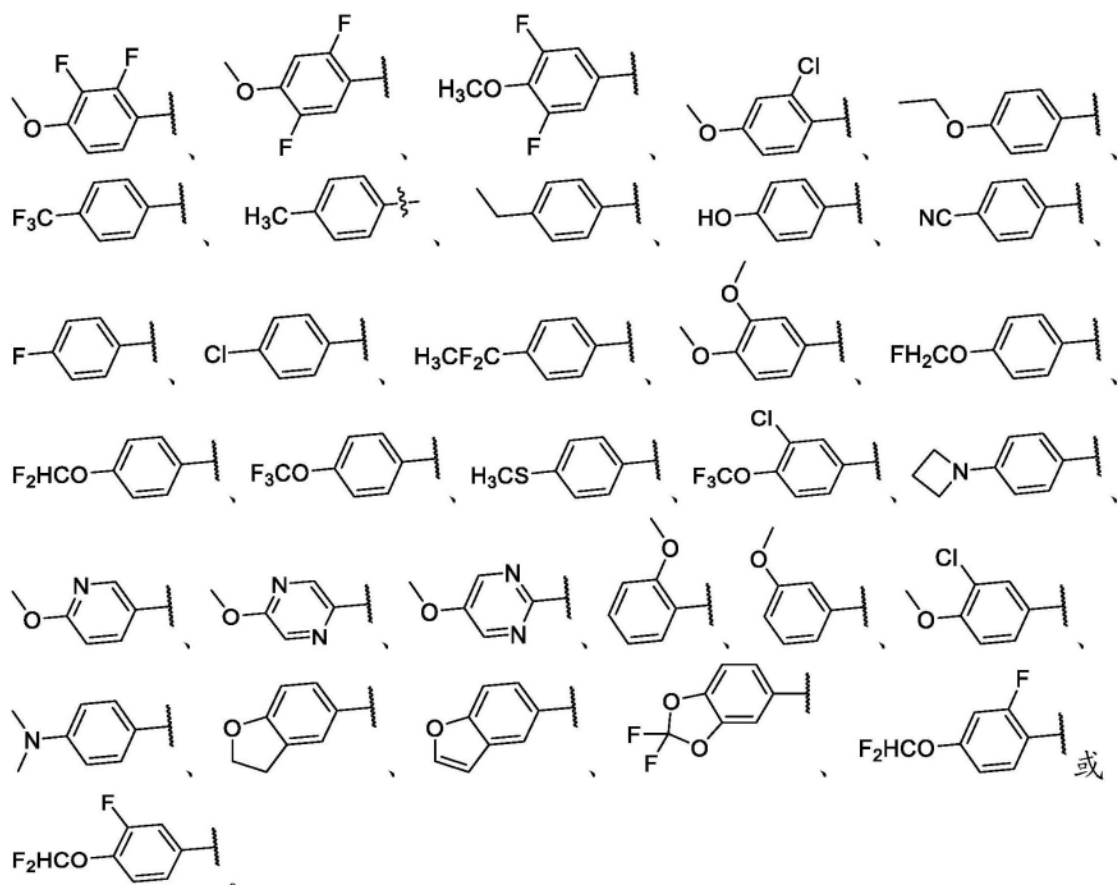
[0108] 在某些实施方案中,E具有式VIc表示的结构:



[0110] 在某些实施方案中, R^{11a} 选自烷基(例如氈代烷基、甲基、乙基、丁基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基或二氟乙基)、烷氧基(例如氈代烷氧基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基)、烷硫基(例如甲硫基)、氨基(例如二甲基氨基)、卤素(例如氟或氯)、氰基、杂环基(例如氮杂环丁基)和羟基。在某些优选实施方案中, R^{11a} 是二氟甲氧基。

[0111] 在某些实施方案中, R^{11b} 选自烷基(例如氈代烷基、甲基、乙基、丁基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基或二氟乙基)、烷氧基(例如氈代烷氧基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基)、烷硫基(例如甲硫基)、氨基(例如二甲基氨基)、卤素(例如氟或氯)、氰基、杂环基(例如氮杂环丁基)和羟基。





[0113] 在某些实施方案中,E是  在某些实施方案中,E是  在

某些实施方案中,E是在有些实施方案中,E是在某些实施方

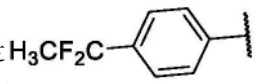
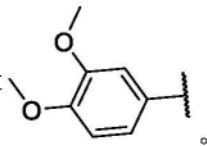
案中,E是  在某些实施方案中,E是  在某些实施方案中,E是

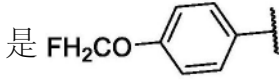

 在某些实施方案中, E是
 
 在某些实施方案中, E是

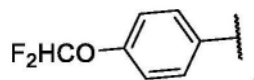
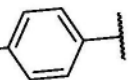
 在某些实施方案中, E 是  在某些实施方案中, E 是

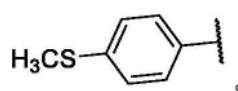
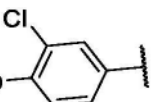

 在某些实施方案中，E是 
 在某些实施方案中，E是

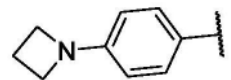
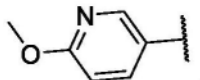

 在某些实施方案中,E是
 
 在某些实施方案中,E是
 

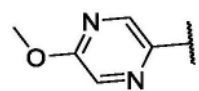
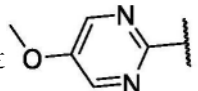
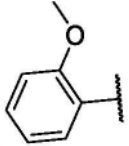
在某些实施方案中, E是 。在某些实施方案中, E是 。在某些

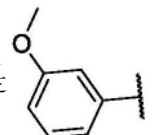
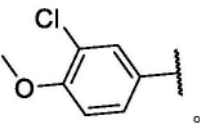
优选实施方案中, E是 。在甚至多个更优选实施方案中, E是

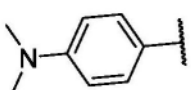
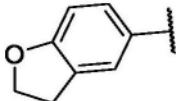
。在某些实施方案中, E是 。在某些实施方案中, E是

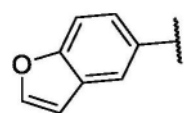
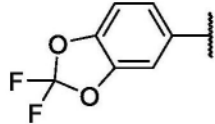
。在某些实施方案中, E是 。在某些实施方案中, E是

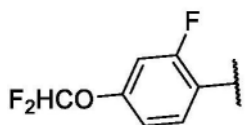
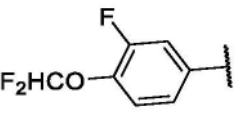
。在某些实施方案中, E是 。在某些实施方案中, E是

。在某些实施方案中, E是 。在某些实施方案中, E是 。在

某些实施方案中, E是 。在某些实施方案中, E是 。在某些实施方案

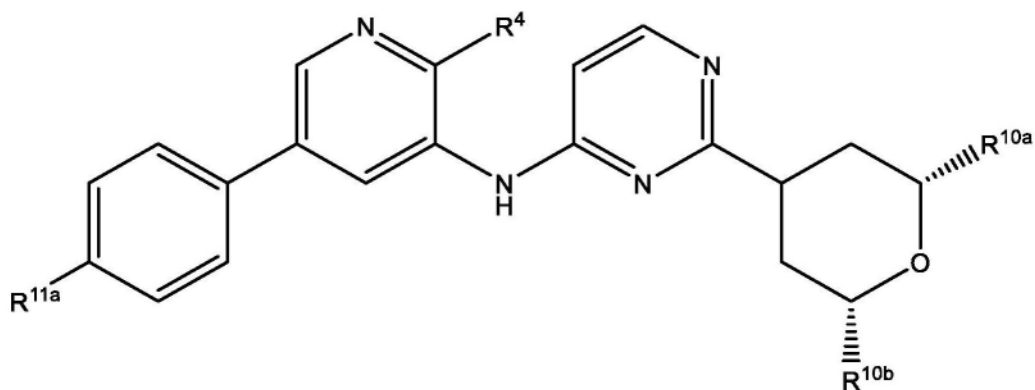
中, E是 。在某些实施方案中, E是 。在某些实施方案中, E是

。在某些实施方案中, E是 。在某些实施方案中, E是

。在某些实施方案中, E是 。

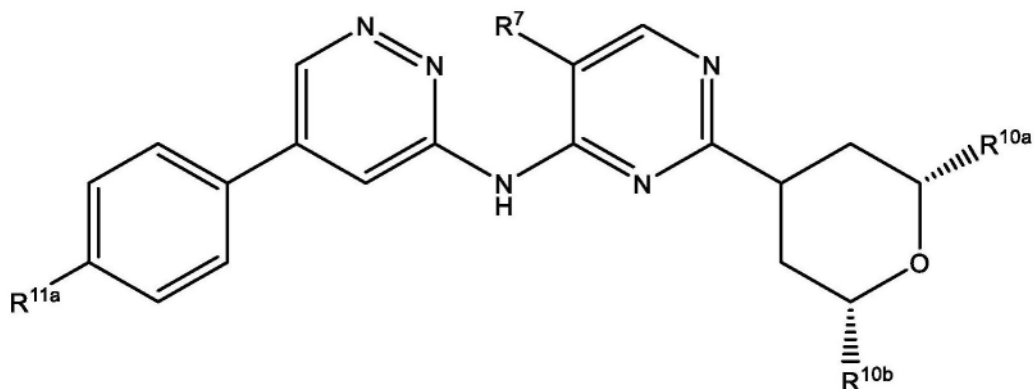
[0114] 在某些实施方案中, 所述化合物由式VIIa、VIIb表示或是其药学上可接受的盐:

[0115]



VIIa

[0116]



VIIb

[0117] 其中,

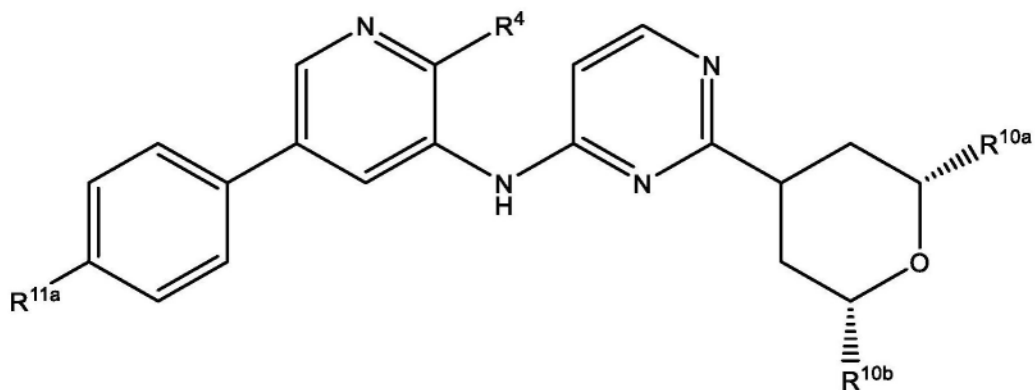
[0118] R^4 和 R^7 各自独立地是H、烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、氧代、羧基、酰基、乙酰基、酯、硫酯、烷氧基、磷酰基、氨基、酰胺基、氰基、硝基、叠氮基、烷硫基、烯基、炔基、环烷基、烷基砜基或磺酰胺;

[0119] R^{10a} 和 R^{10b} 各自是H、氘、烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、羧基、酰基、乙酰基、酯、硫酯、烷氧基、磷酰基、氨基、酰胺基、氰基、硝基、叠氮基、烷硫基、烯基、炔基、环烷基、烷基砜基和磺酰胺;并且

[0120] R^{11a} 是氢、氘、烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、羧基、酰基、乙酰基、酯、硫酯、烷氧基、磷酰基、氨基、酰胺基、氰基、硝基、叠氮基、烷硫基、烯基、炔基、环烷基、烷基砜基或磺酰胺基。

[0121] 在某些实施方案中,所述化合物由式VIIa表示或是其药学上可接受的盐:

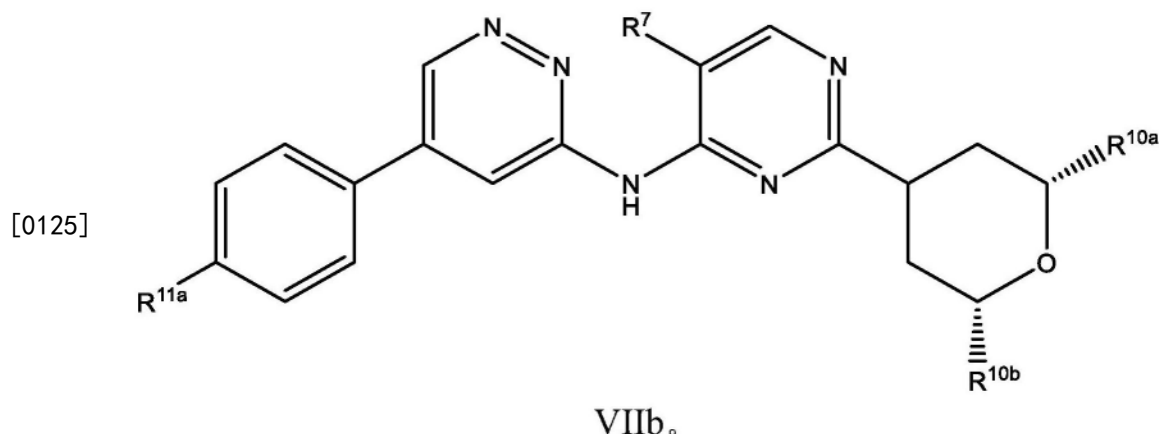
[0122]



VIIa。

[0123] 在式VIIa的某些实施方案中, R^4 是烷基(例如甲基)、氧代或卤素(例如氯或氟)。在式VIIa的某些优选实施方案中, R^4 是卤素(例如氯或氟)。

[0124] 在某些实施方案中,所述化合物由式VIIb表示或是其药学上可接受的盐:



[0126] 在式VIIb的某些实施方案中, R^7 是H、羟基、氧代、烷基(例如甲基)、卤素(例如氟)、酰基(例如乙酰基)或酰胺基(例如甲基酰胺基)。在式VIIb的某些实施方案中, R^7 是H、烷基(例如甲基)、卤素(例如氟)、酰基(例如乙酰基)或酰胺基(例如甲基酰胺基)。在式VIIb的某些优选实施方案中, R^7 是卤素(例如氟)。

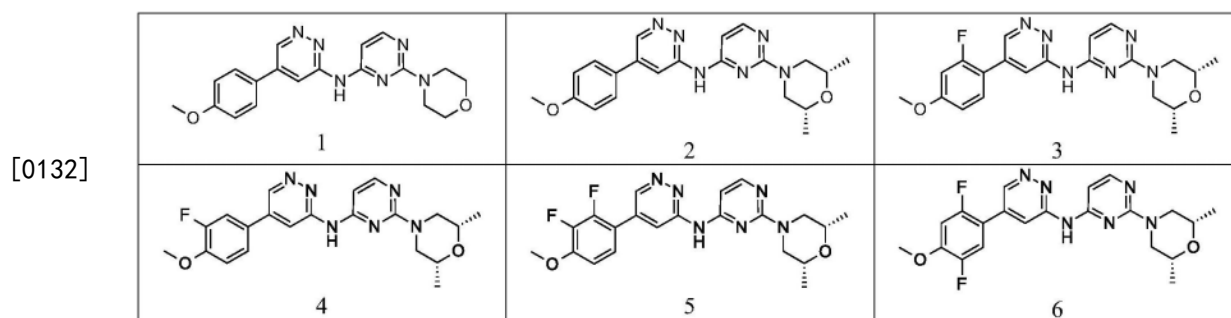
[0127] 在式VIIa或VIIb的某些优选实施方案中, R^{10a} 是烷基(例如甲基)。

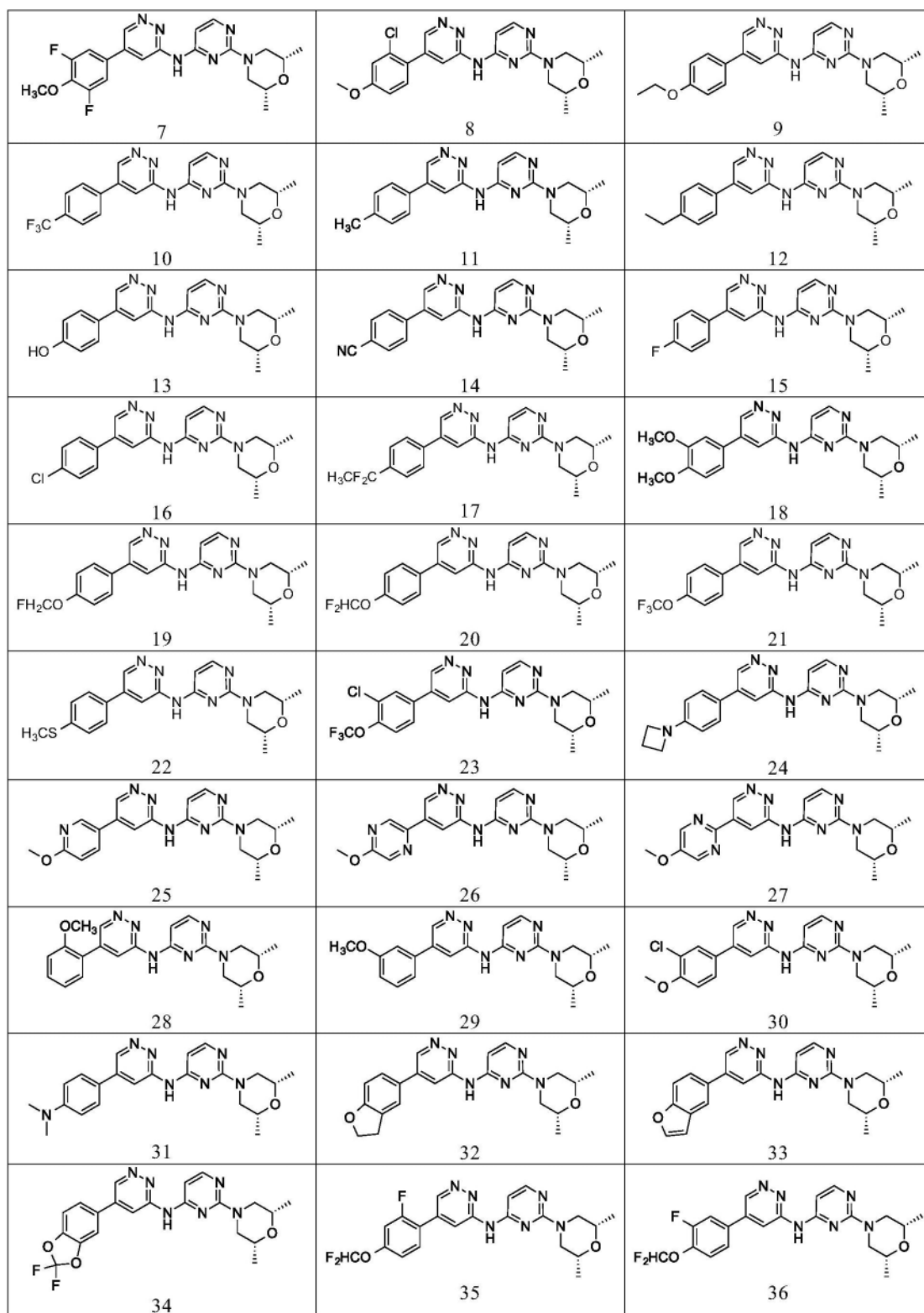
[0128] 在式VIIa或VIIb的某些优选实施方案中, R^{10b} 是烷基(例如甲基)。

[0129] 在式VIIa或VIIb的某些实施方案中, R^{11a} 是烷基(例如氘代烷基、甲基、乙基、丁基、异丙基、氟甲基、二氟甲基、二氟乙基、三氟甲基或二氟乙基)、烷氧基(例如氘代烷氧基、甲氧基、乙氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基)、烷硫基(例如甲硫基)、氨基(例如二甲基氨基)、羟基、卤素(例如氟或氯)、氰基、杂环基(例如氮杂环丁基)和羟基。在式VIIa或VIIb的某些优选实施方案中, R^{11a} 是二氟甲基。

[0130] 在某些实施方案中,所述化合物选自表1所列的化合物或其药学上可接受的盐:

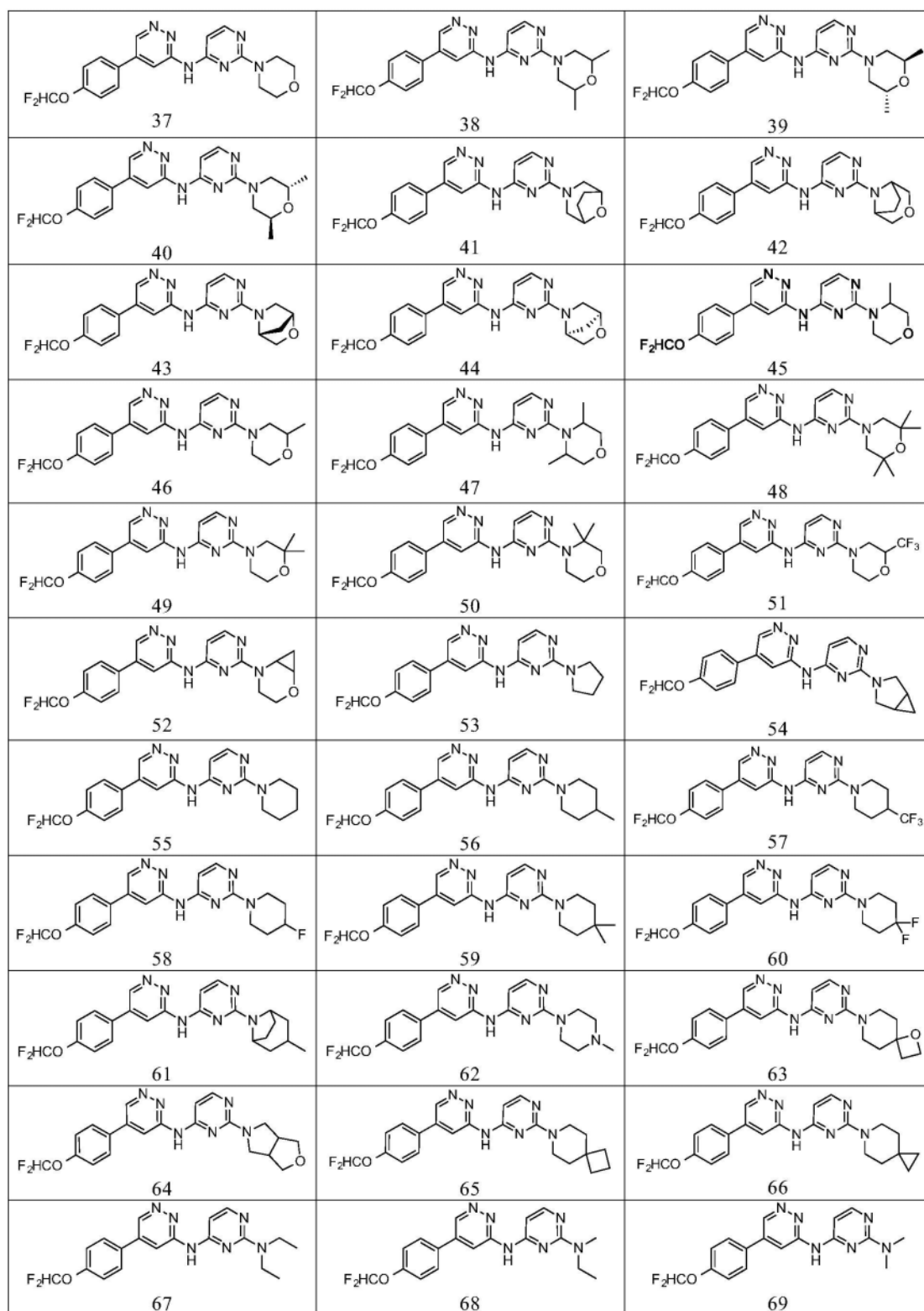
[0131] 表1:本公开的示例性化合物



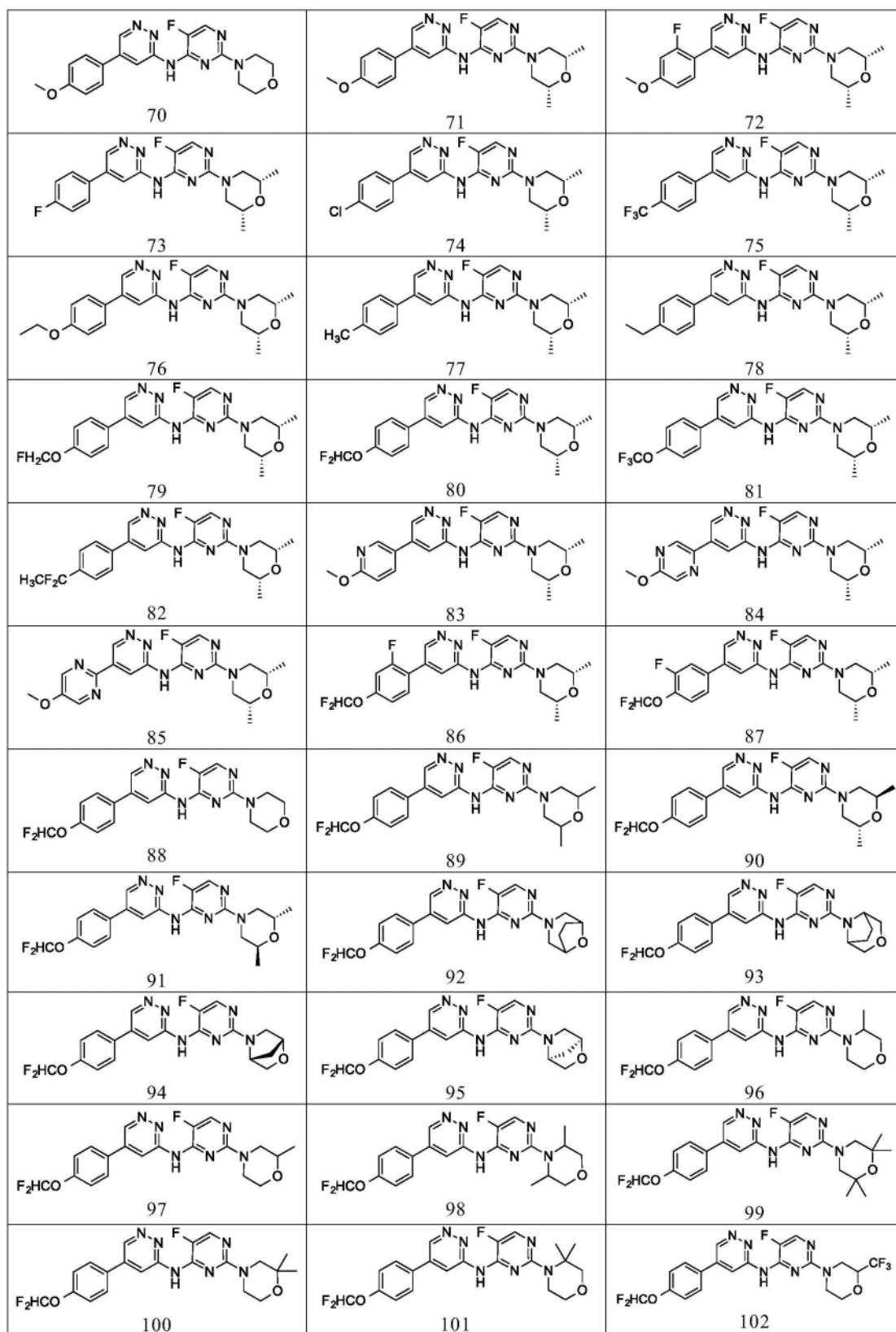


[0133]

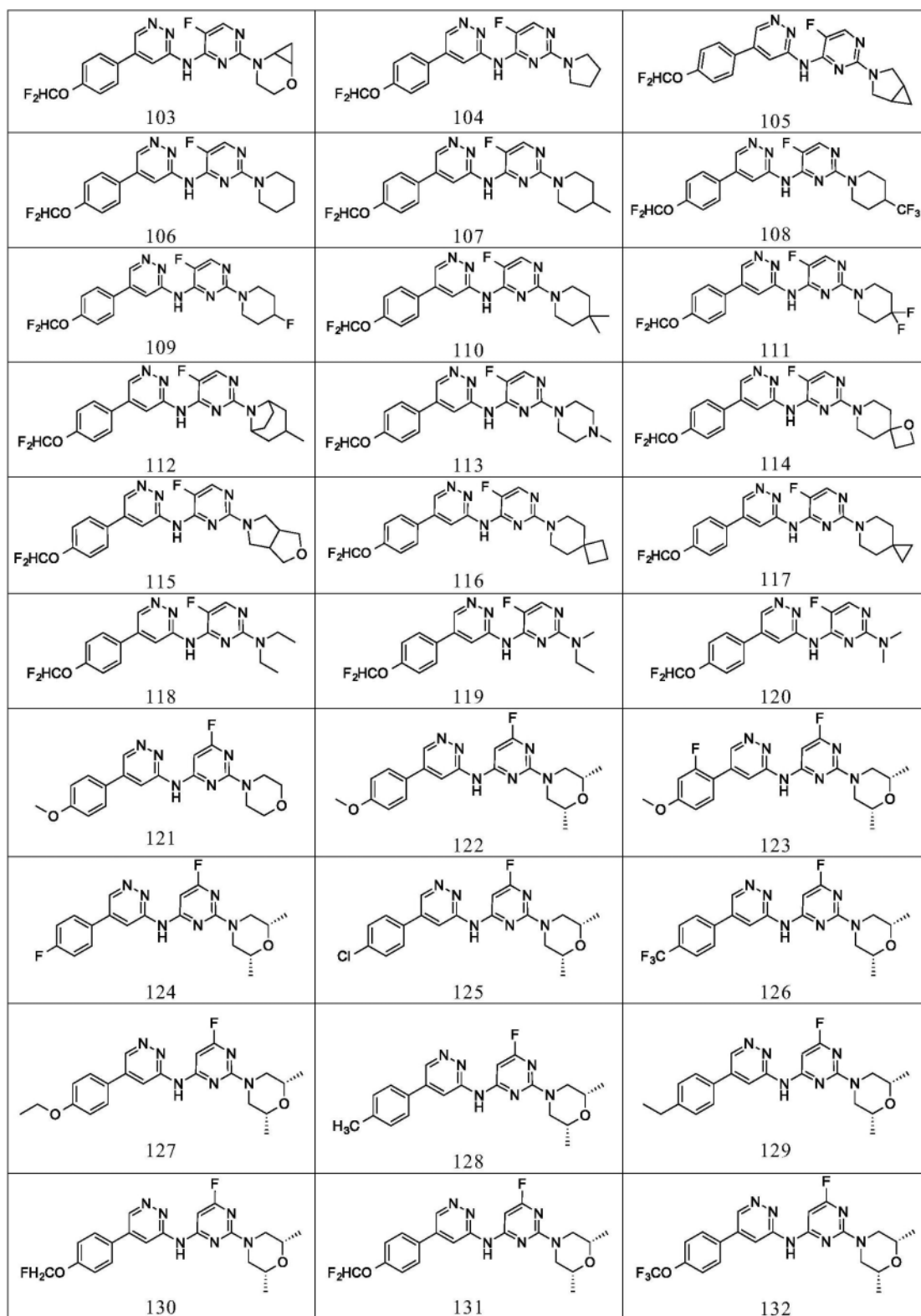
[0134]



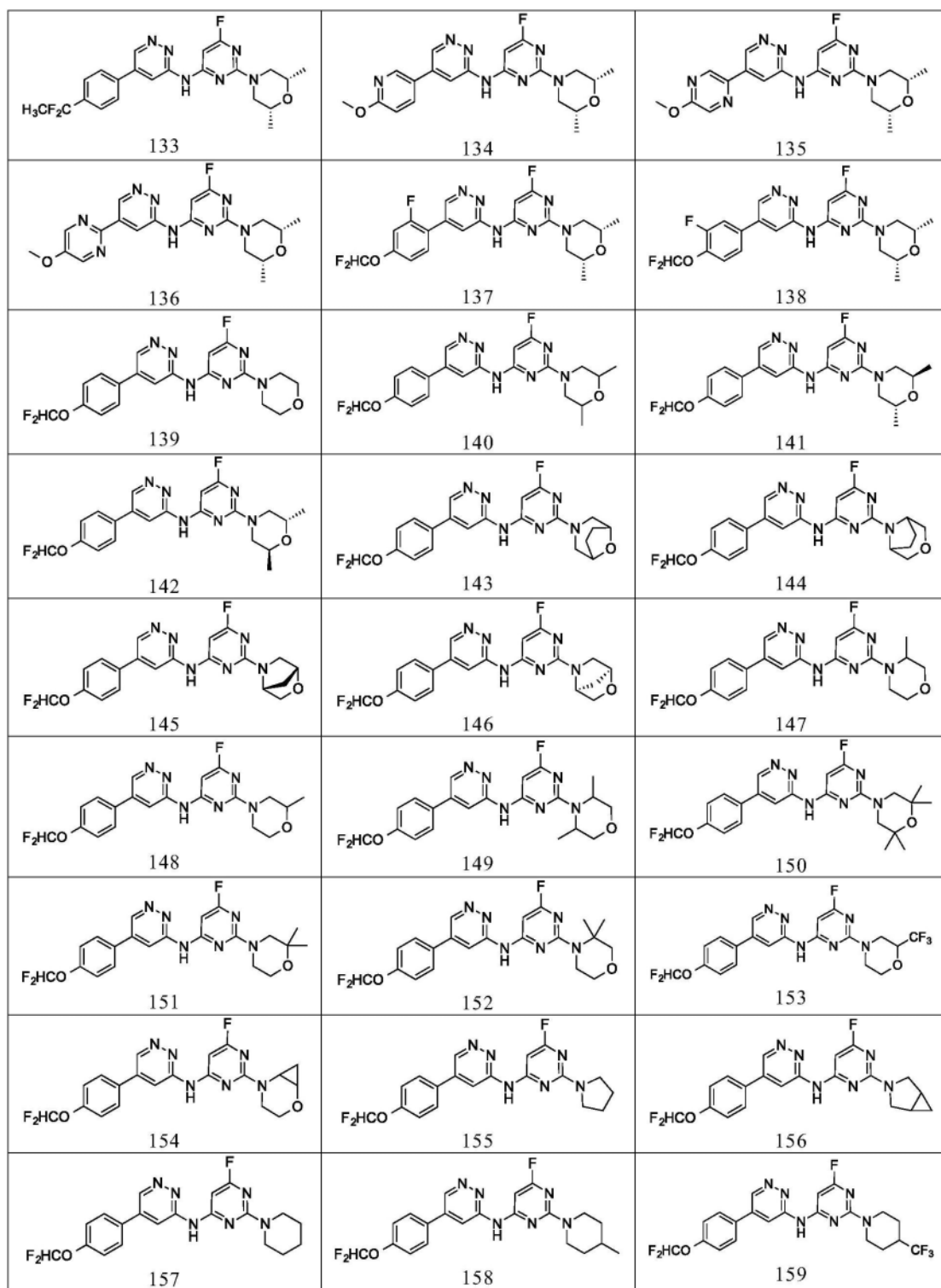
[0135]

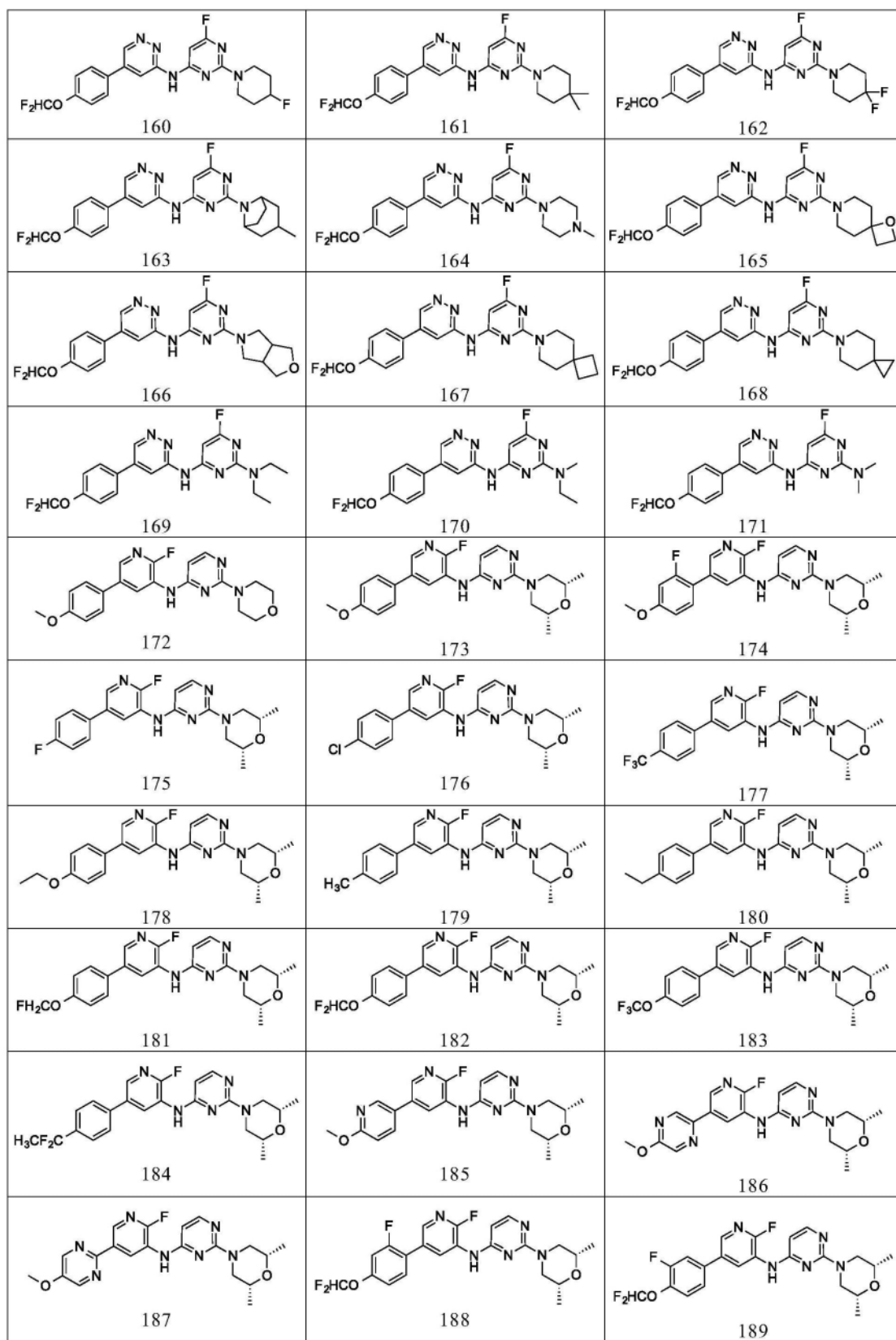


[0136]



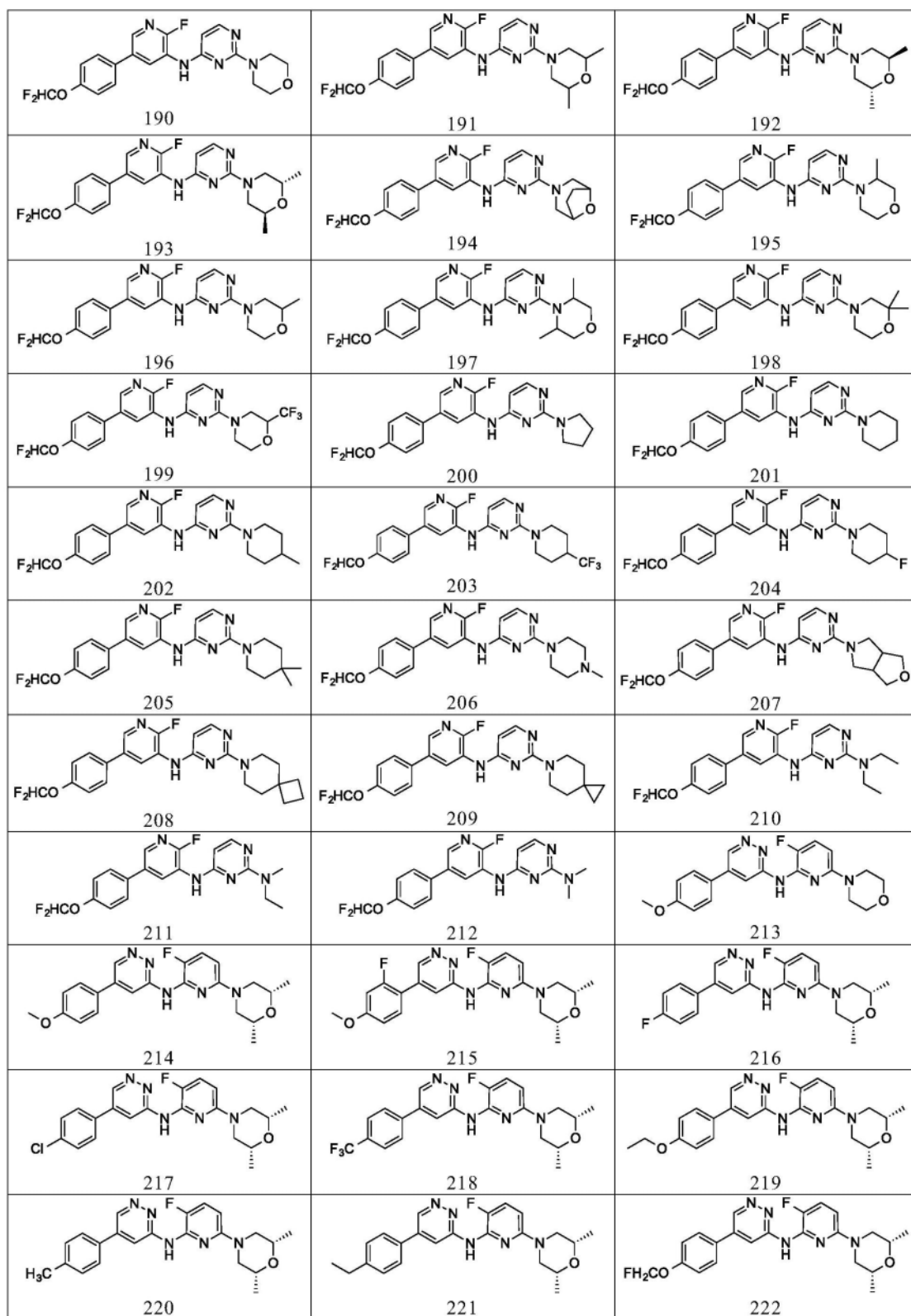
[0137]



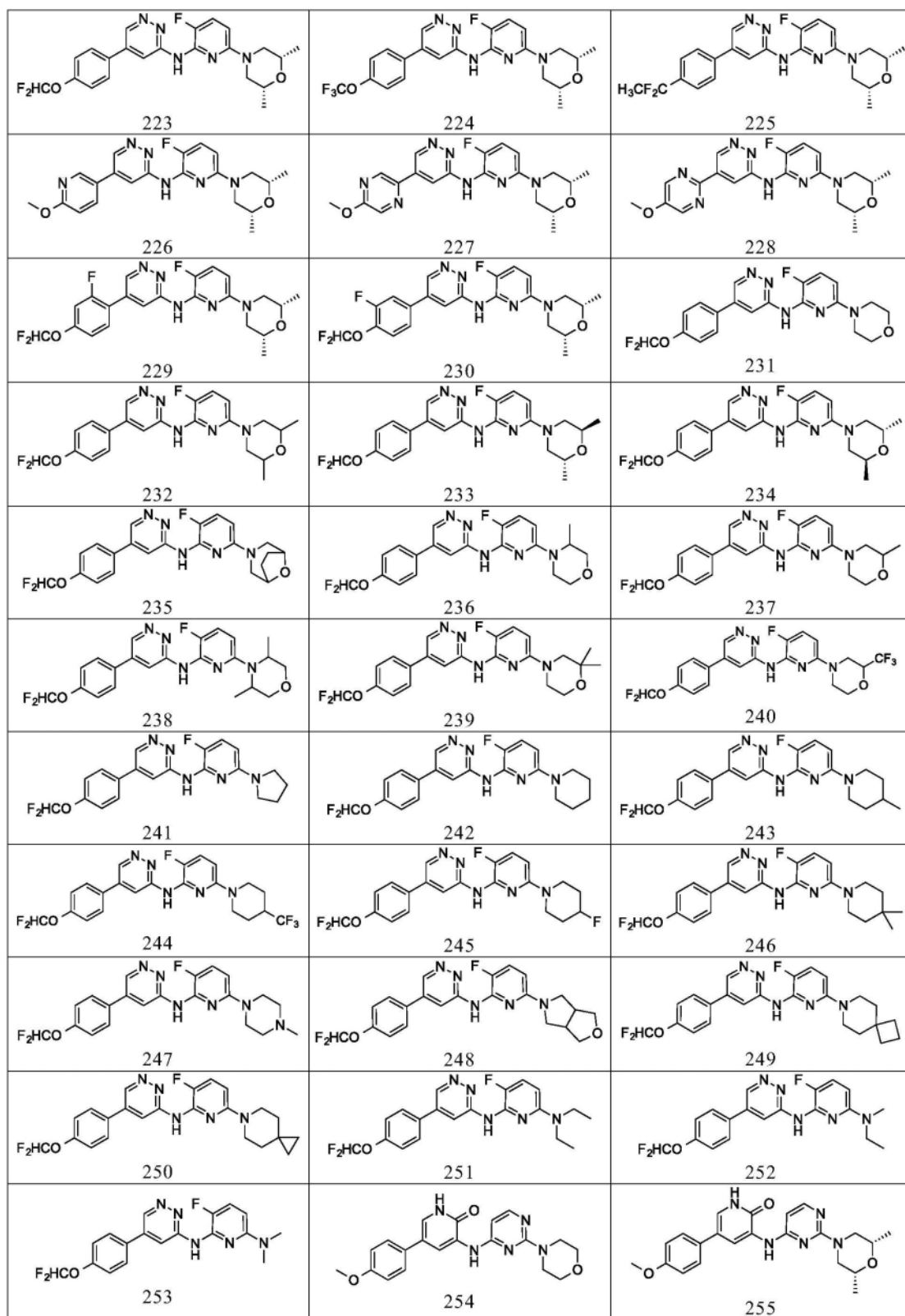


[0138]

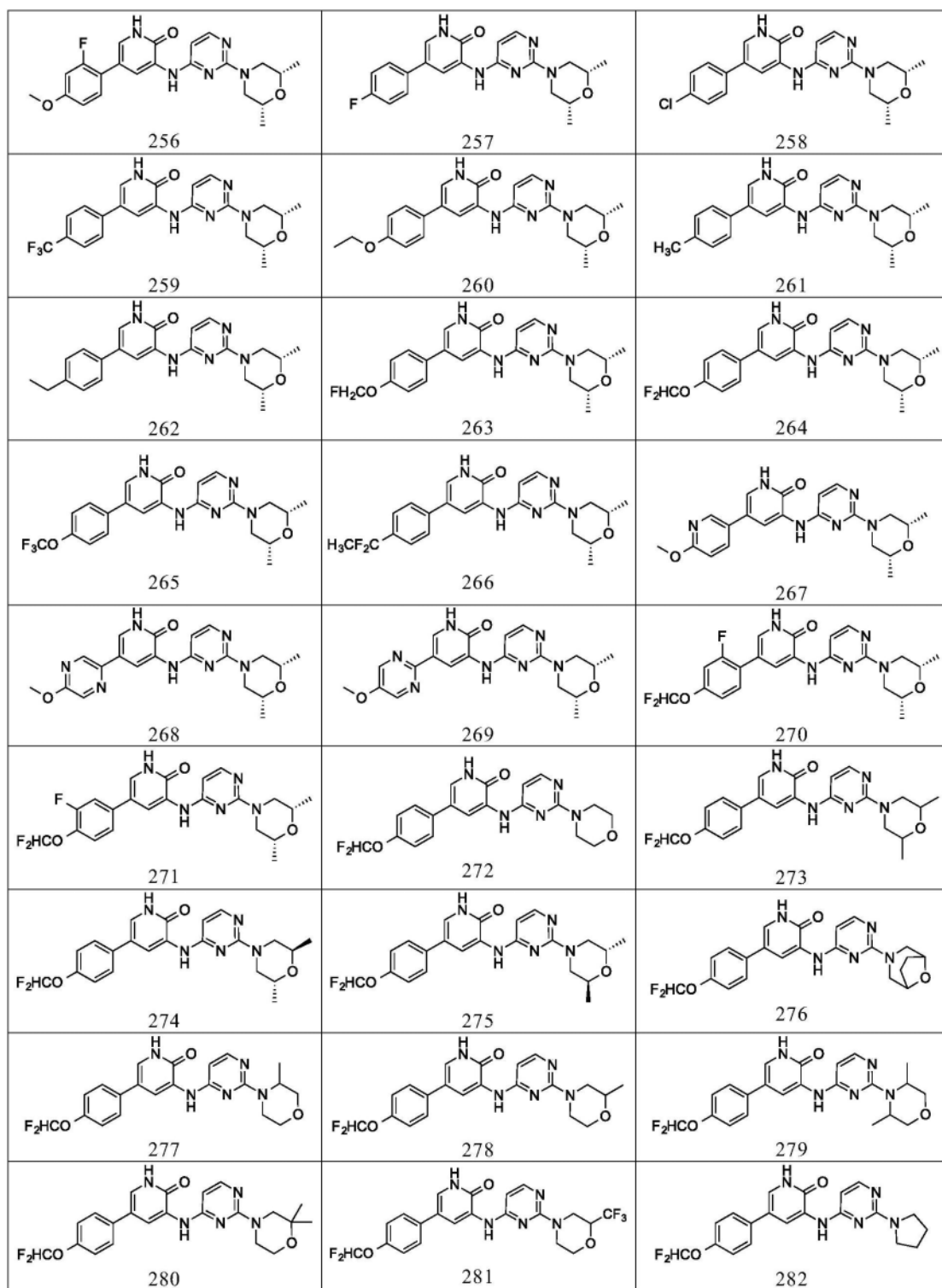
[0139]

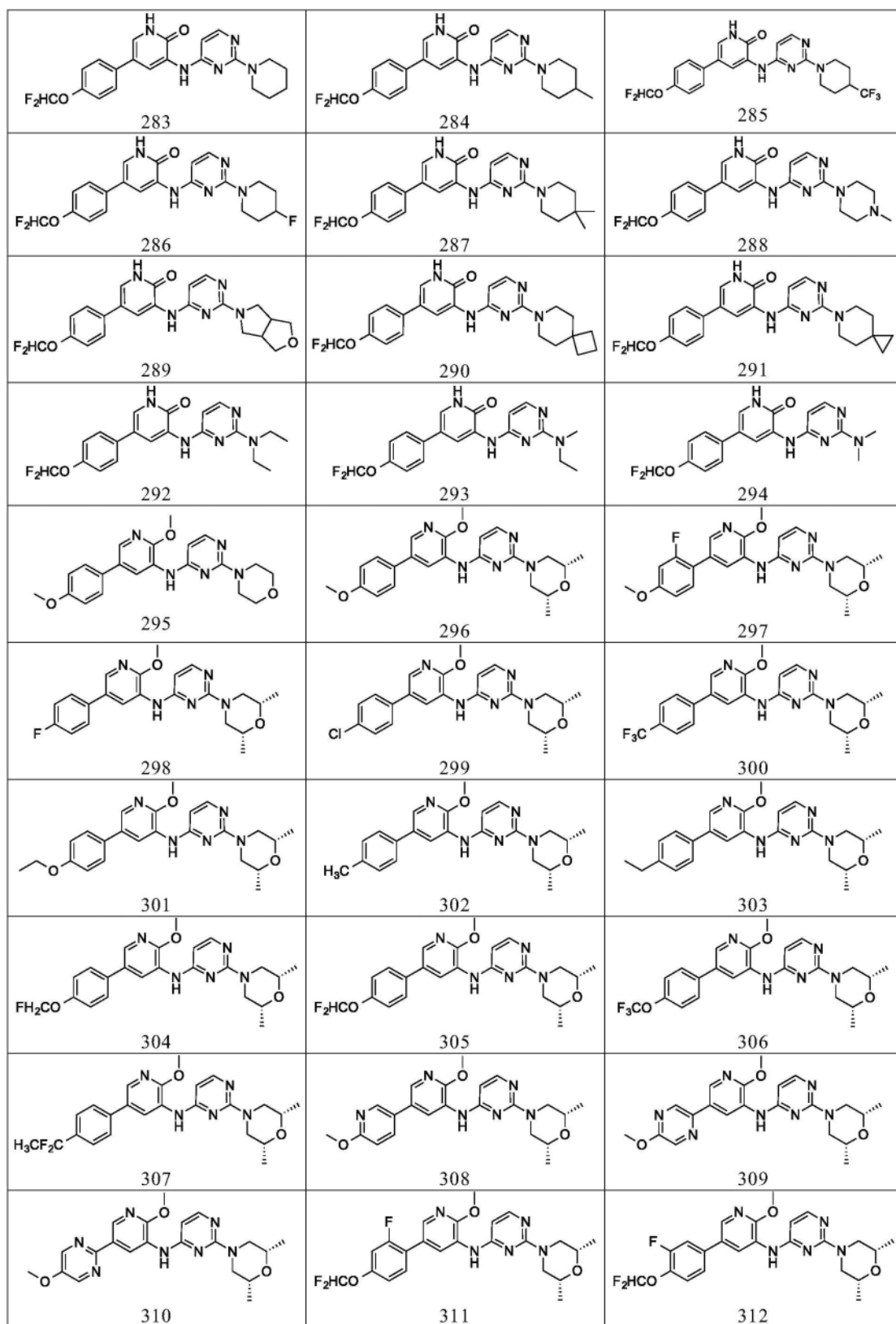


[0140]



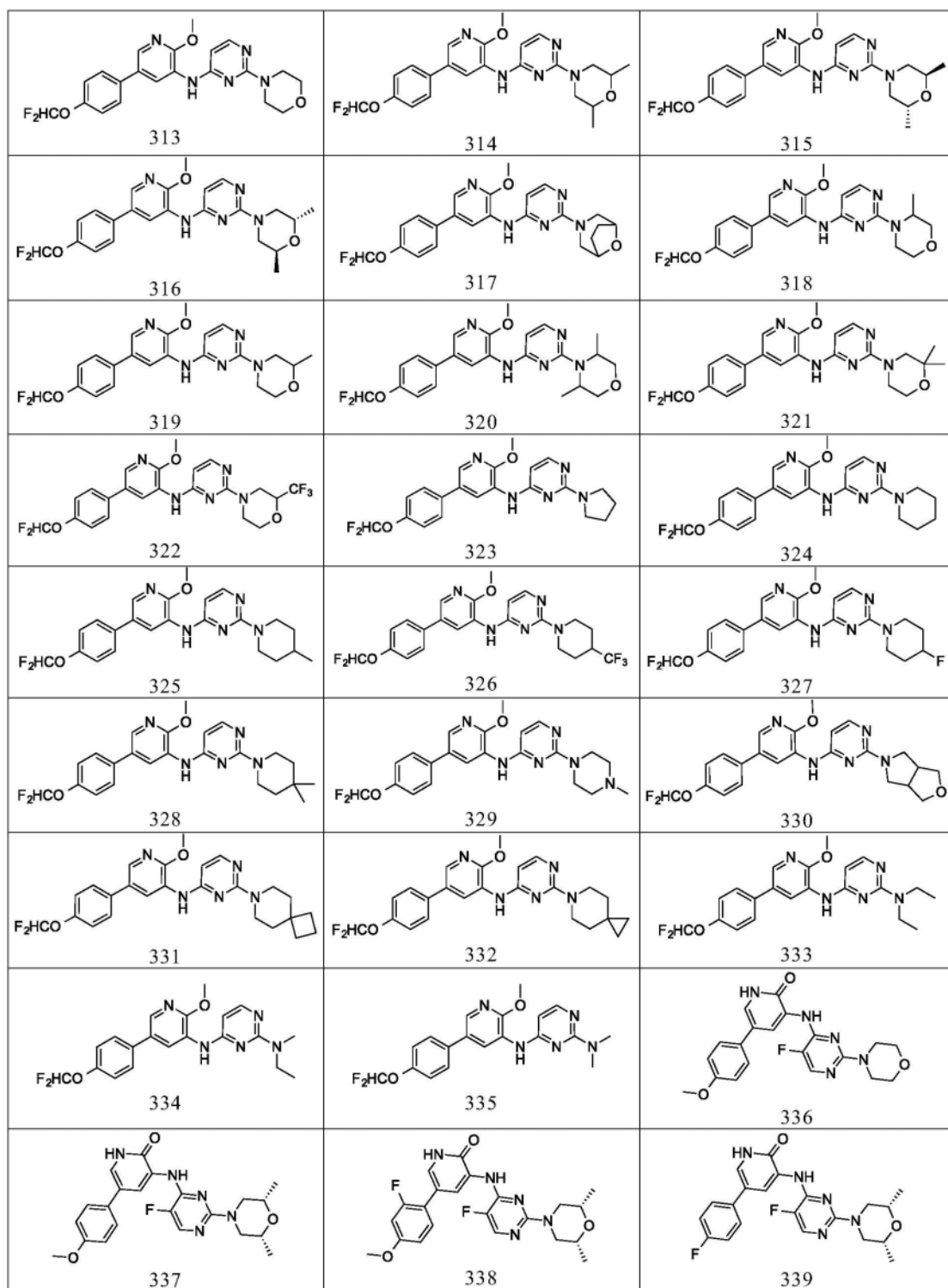
[0141]



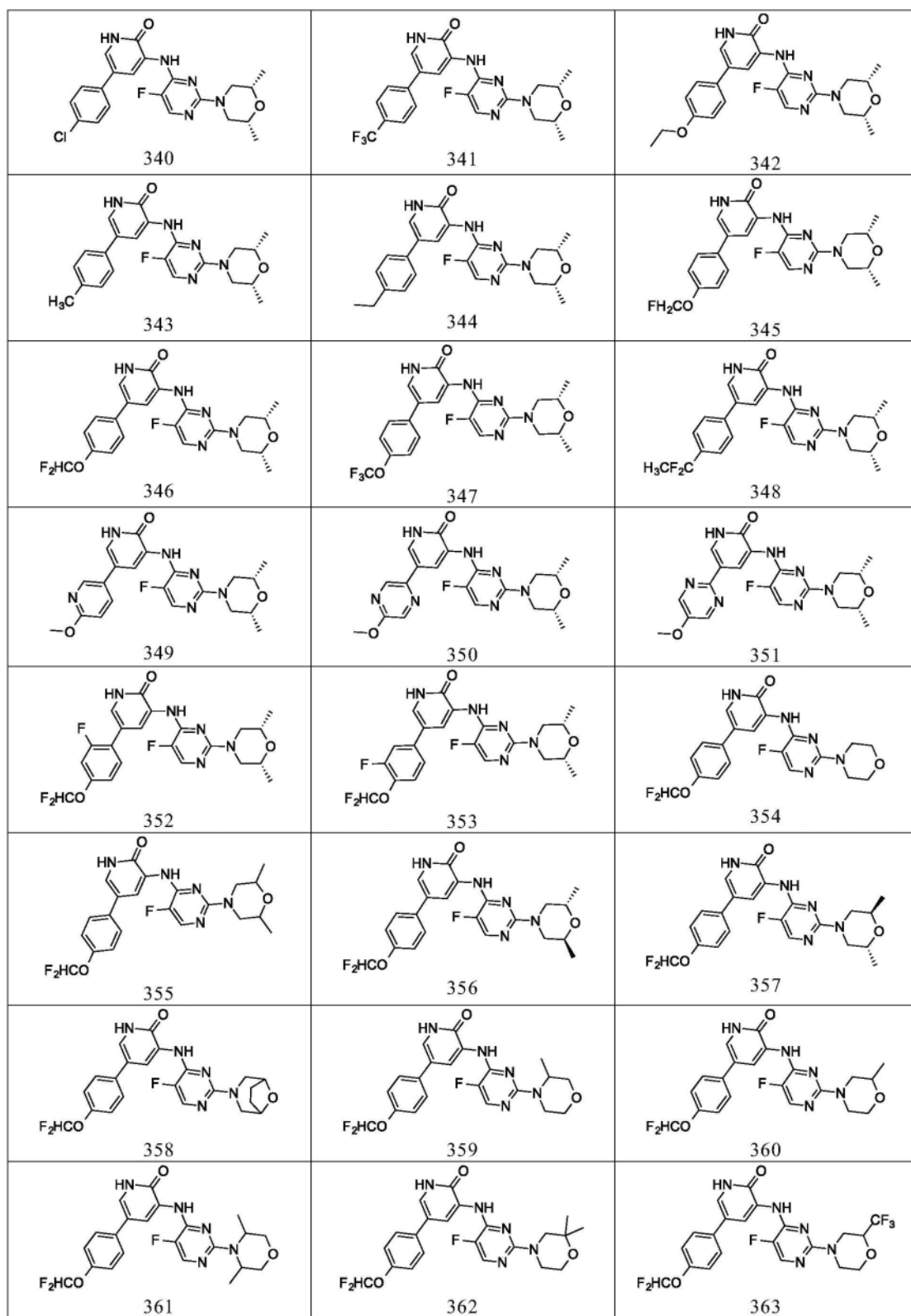


[0142]

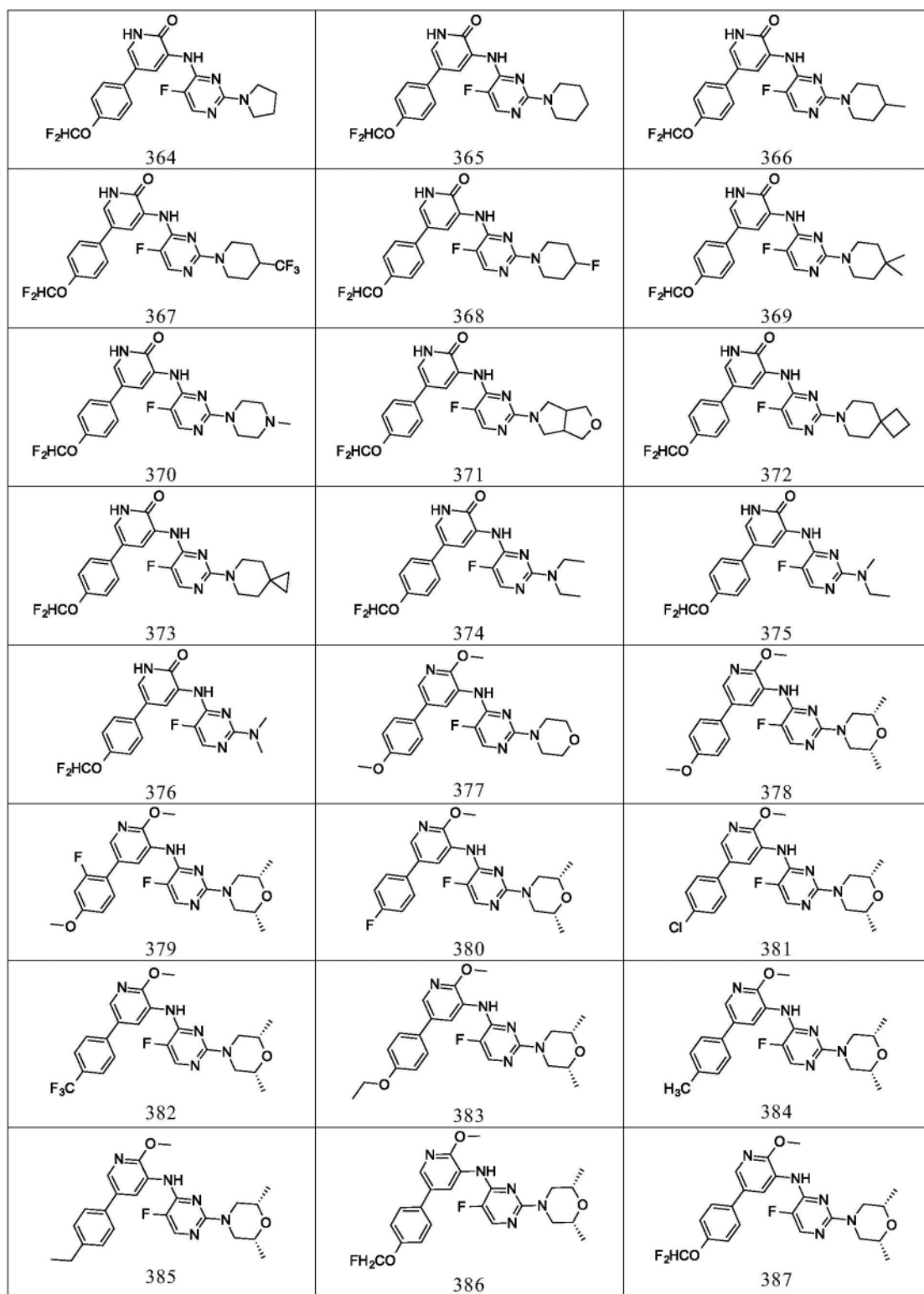
[0143]



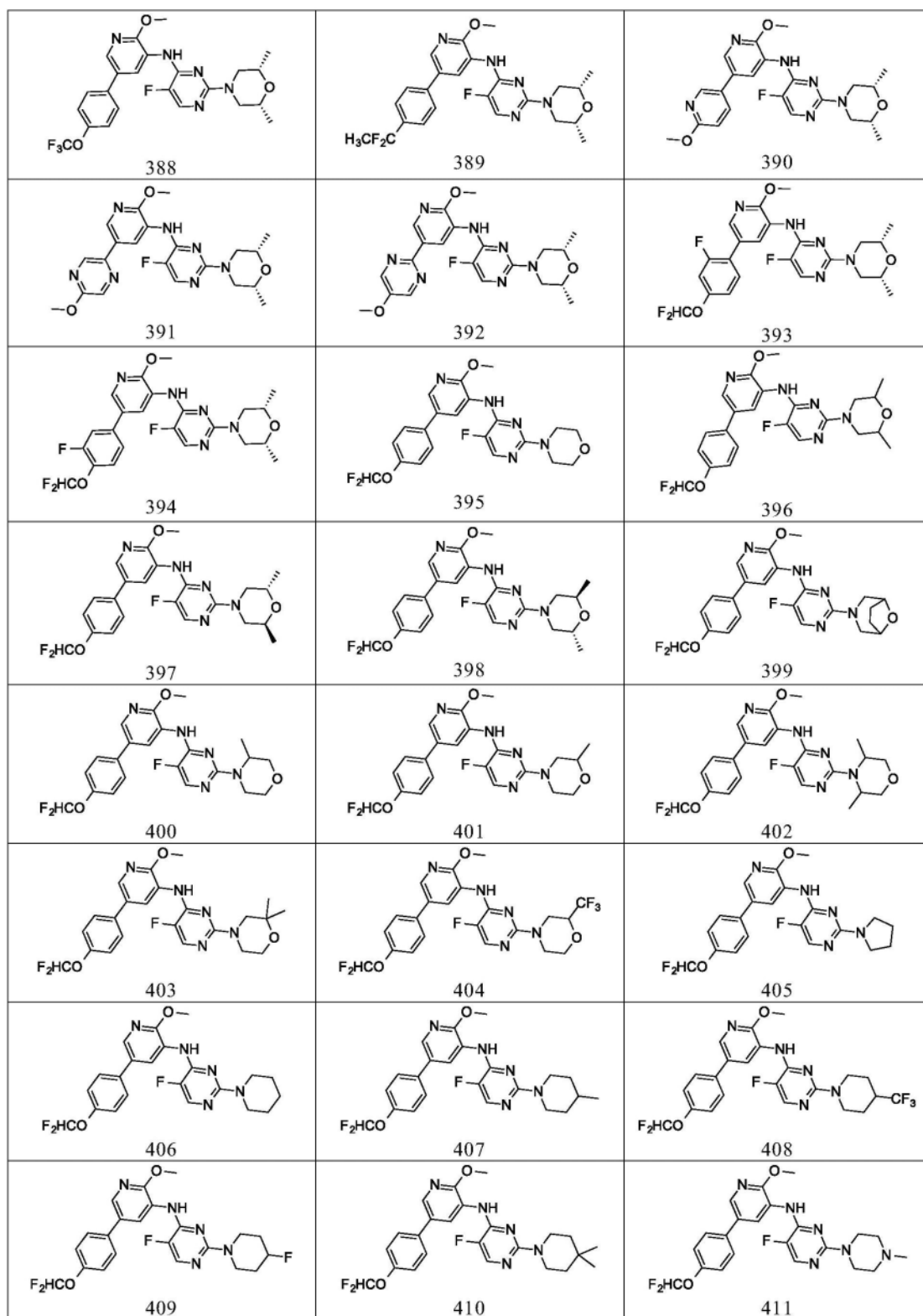
[0144]



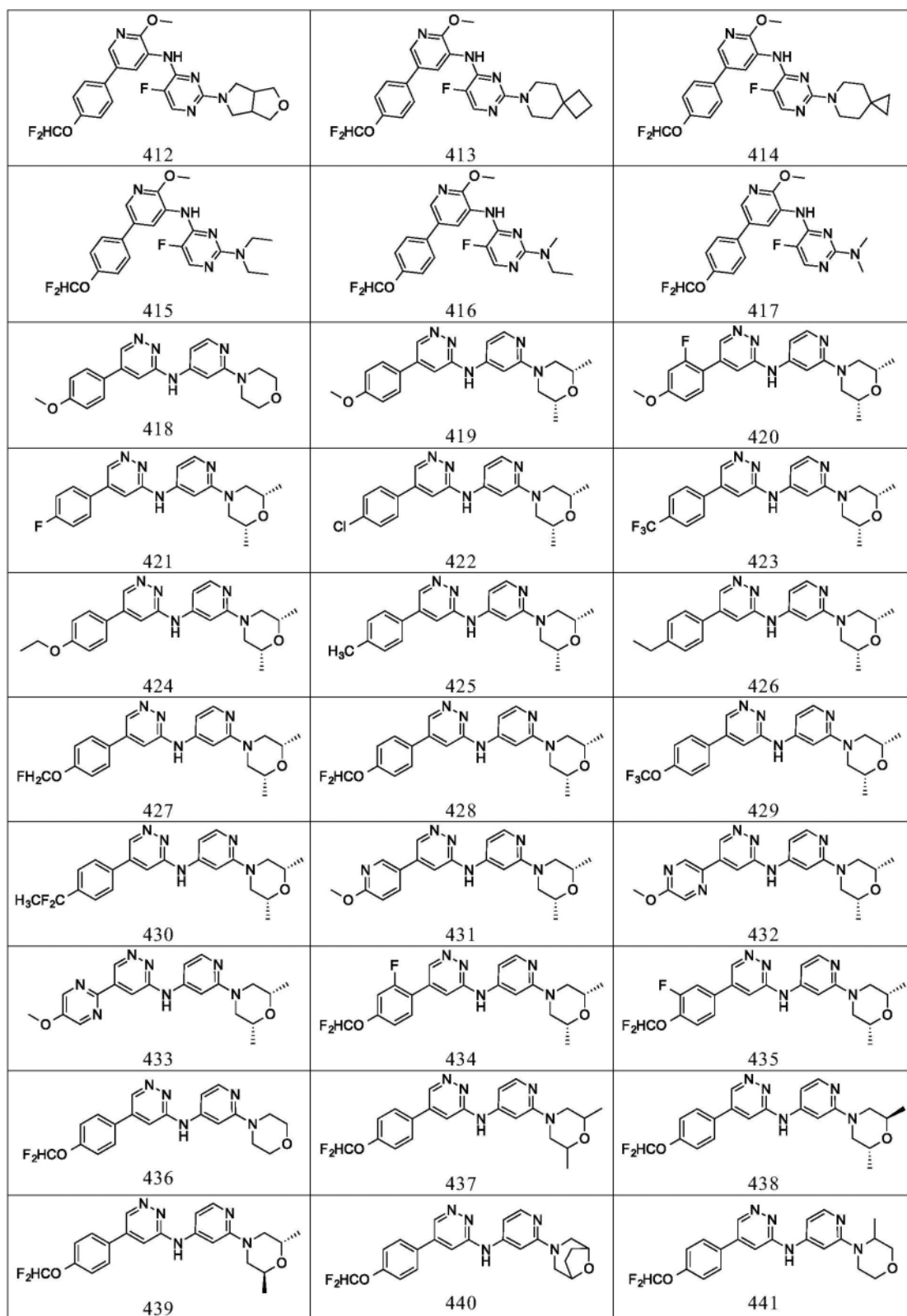
[0145]



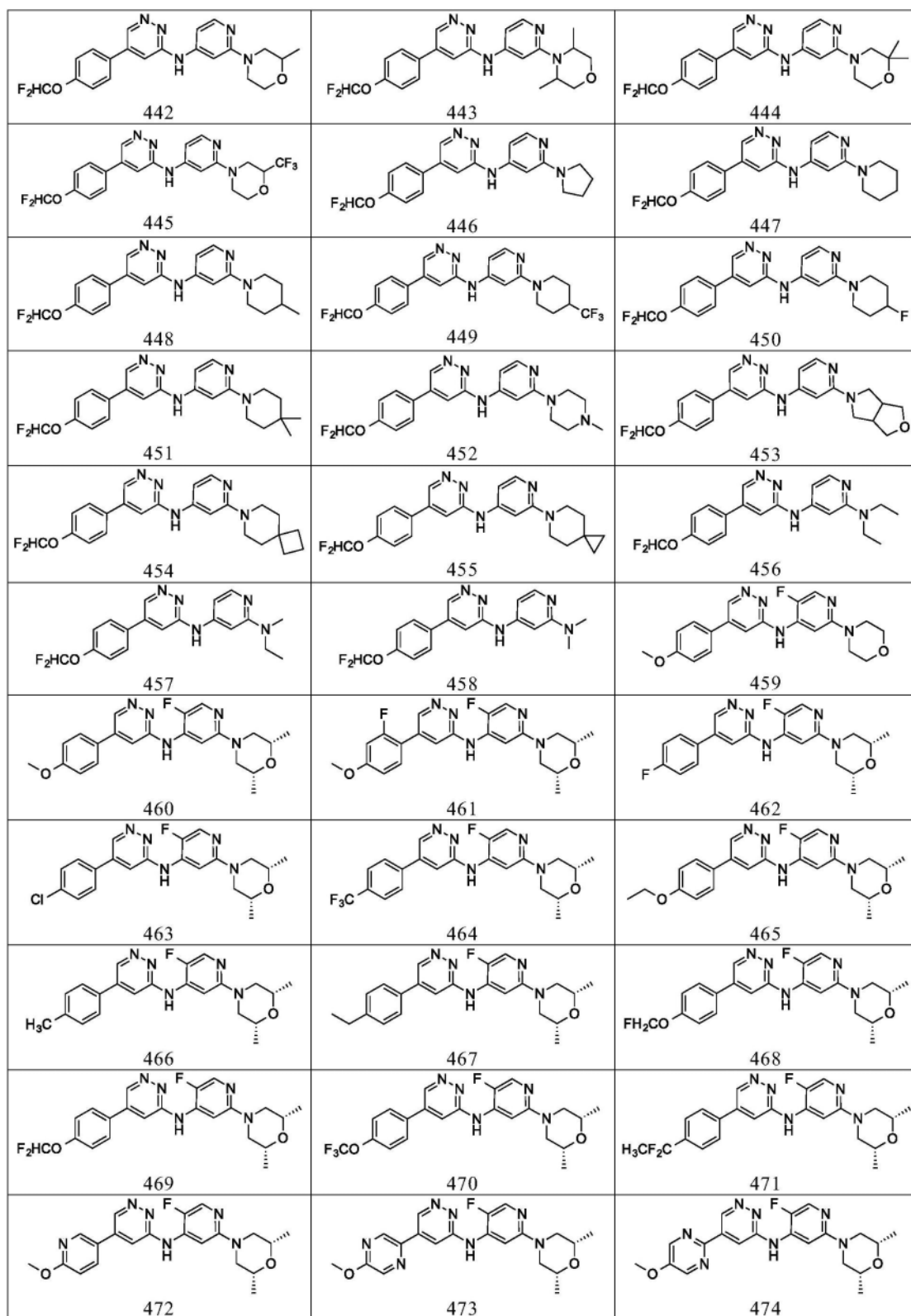
[0146]



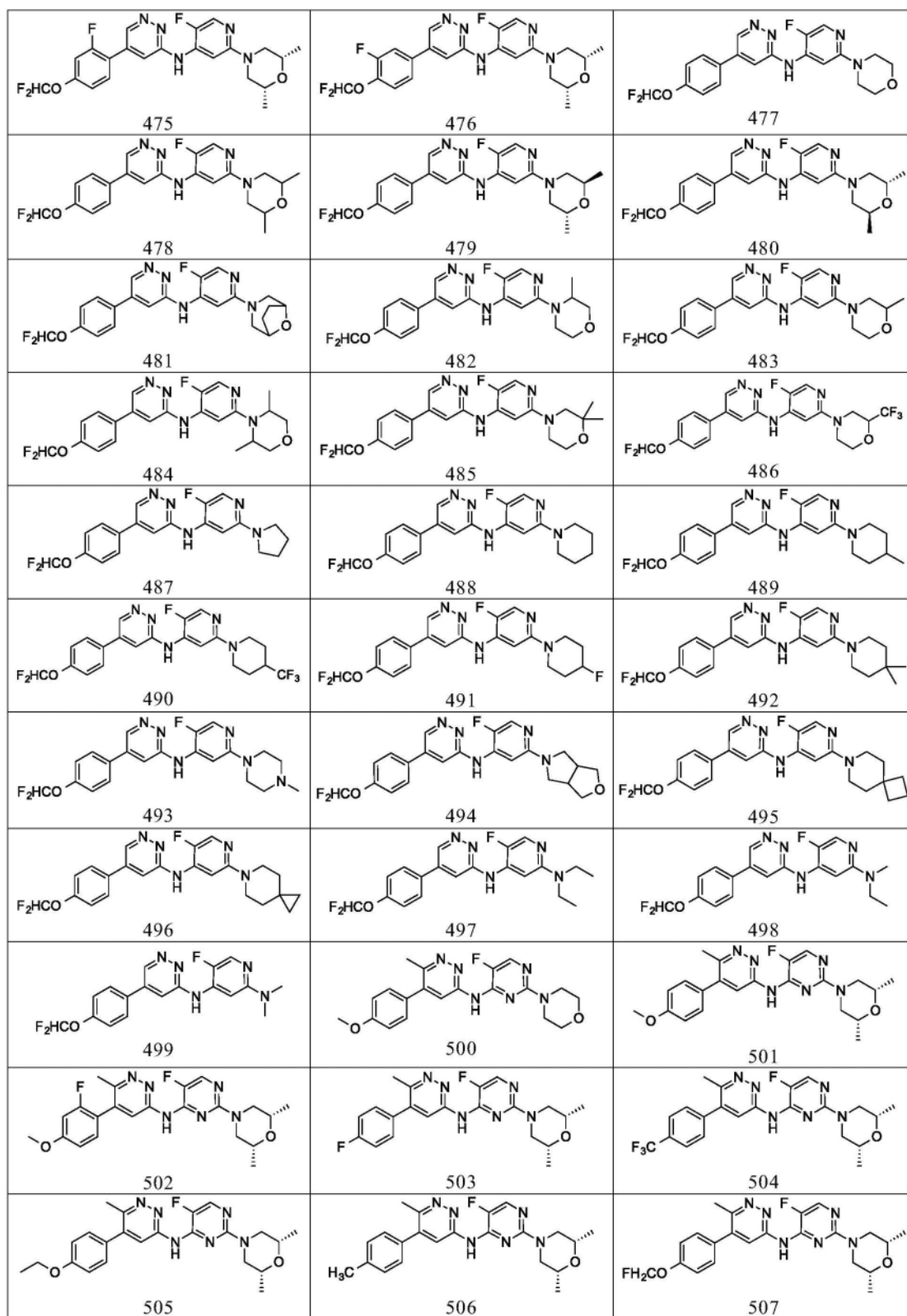
[0147]

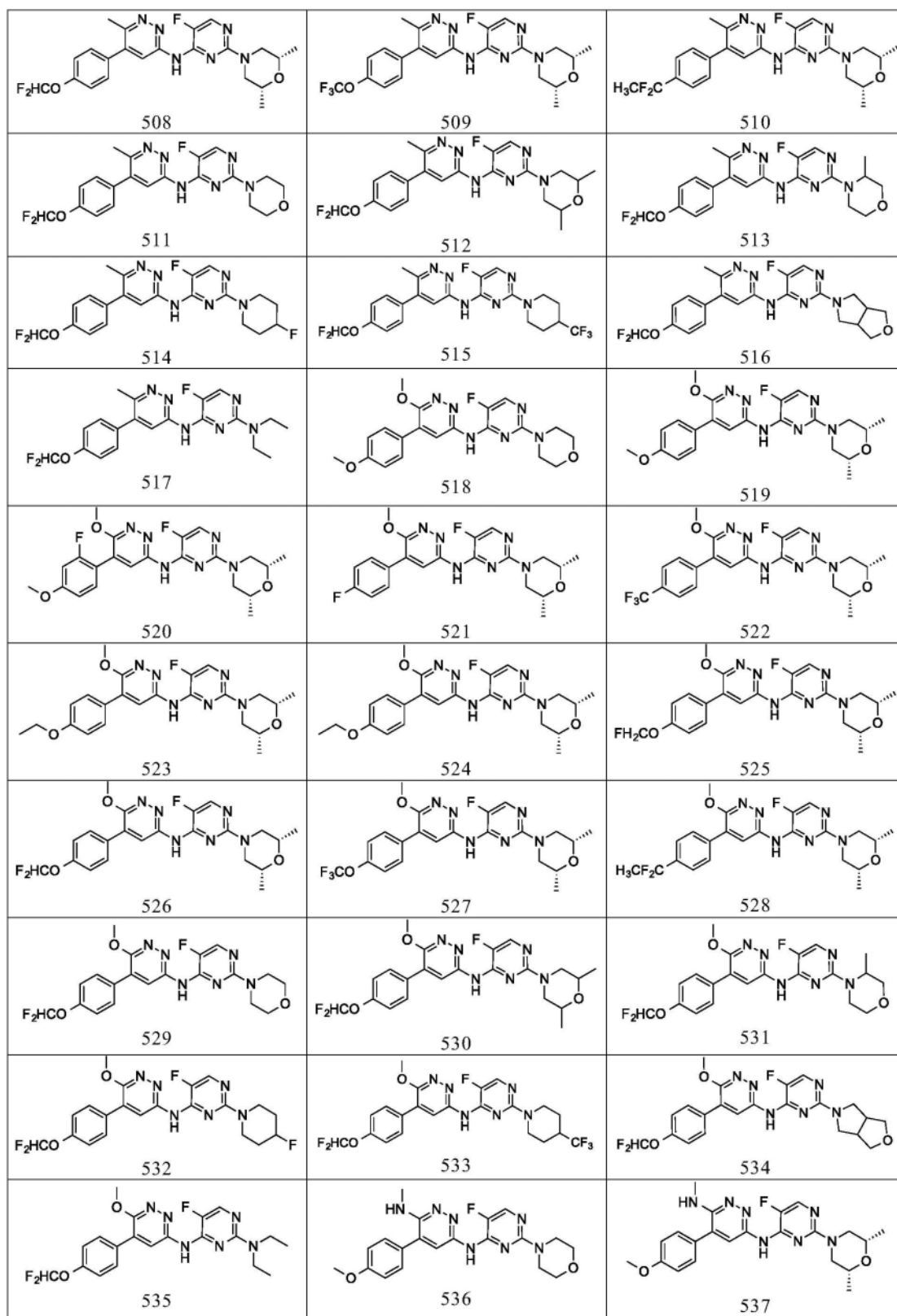


[0148]



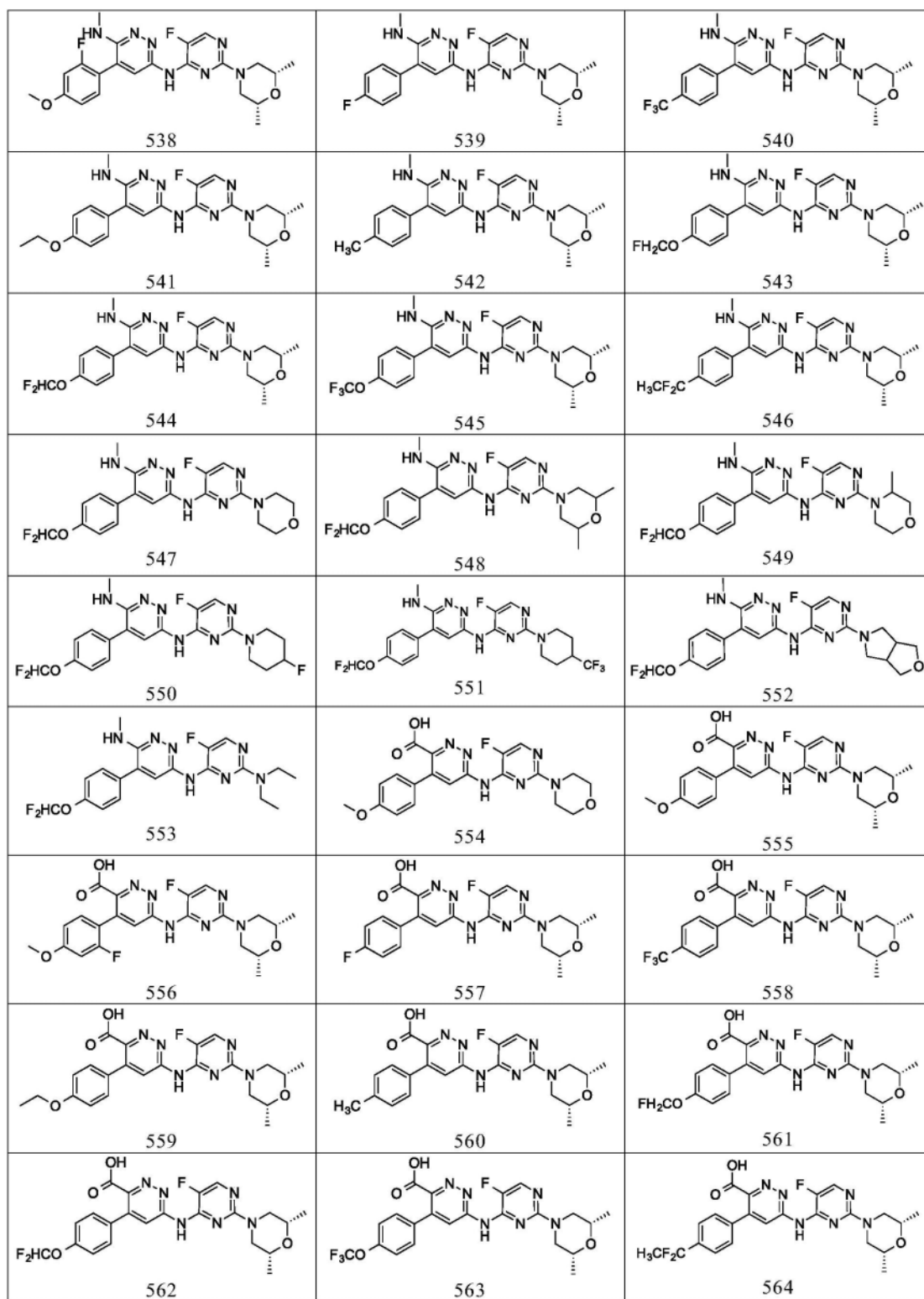
[0149]



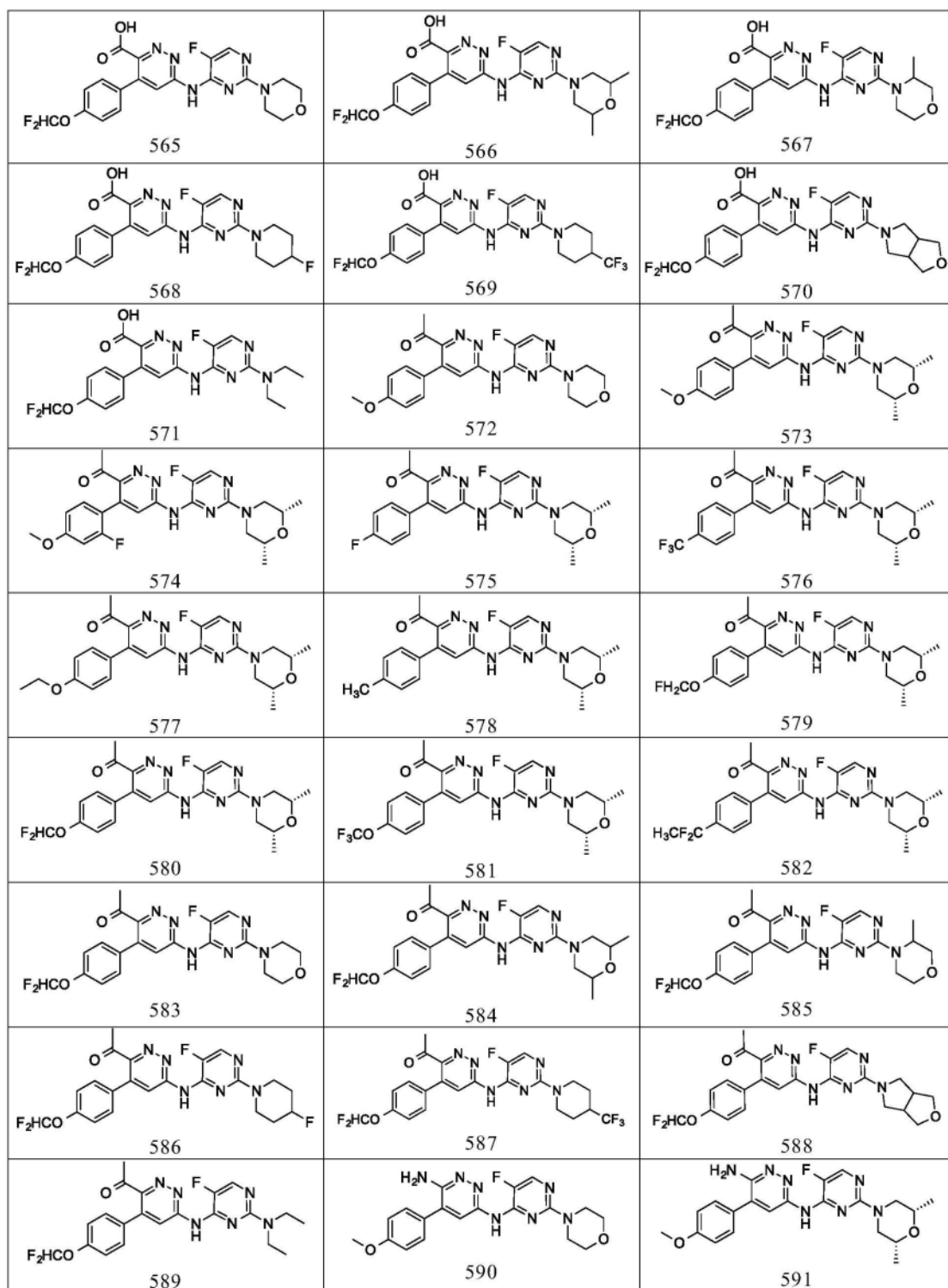


[0150]

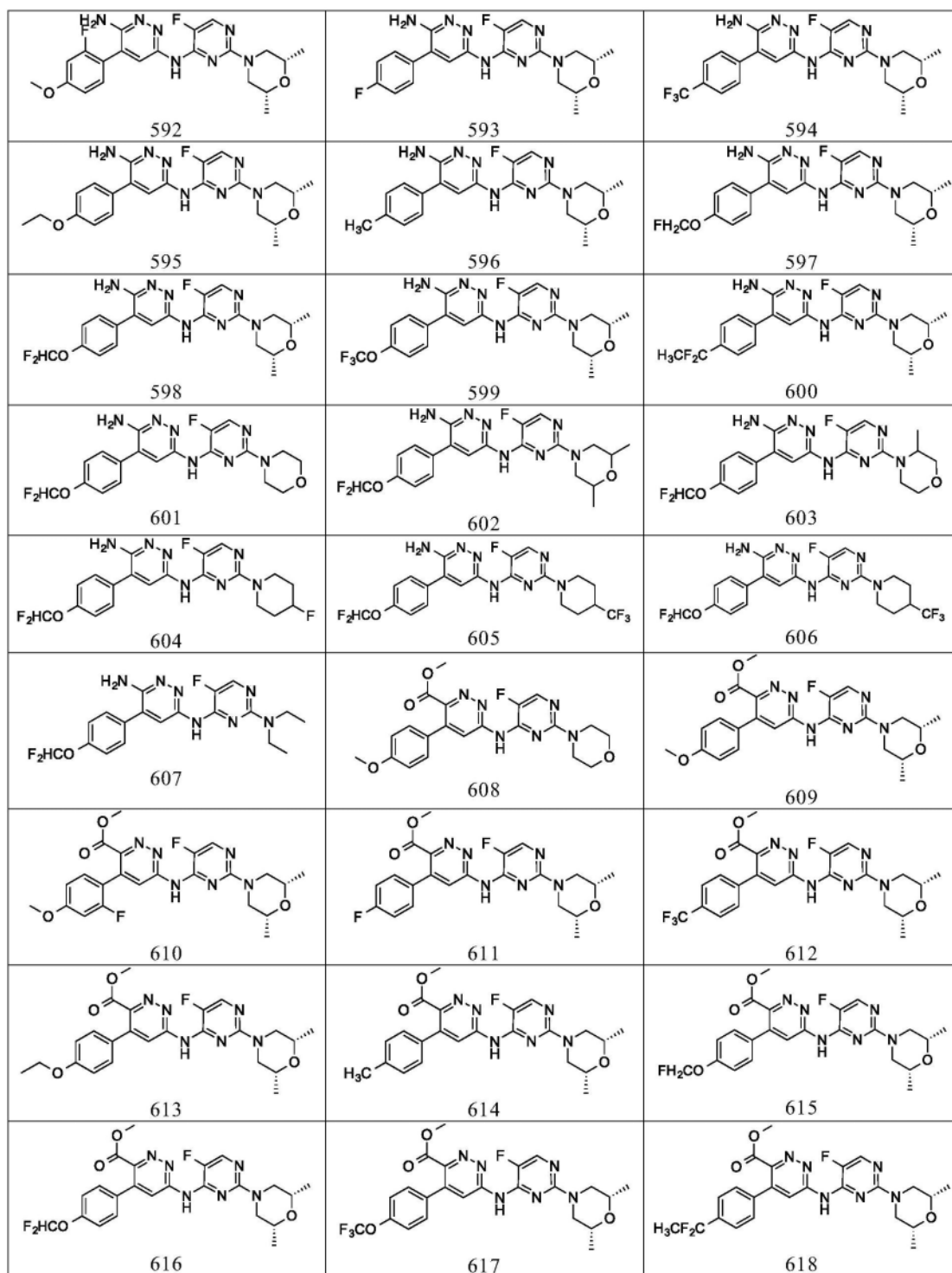
[0151]



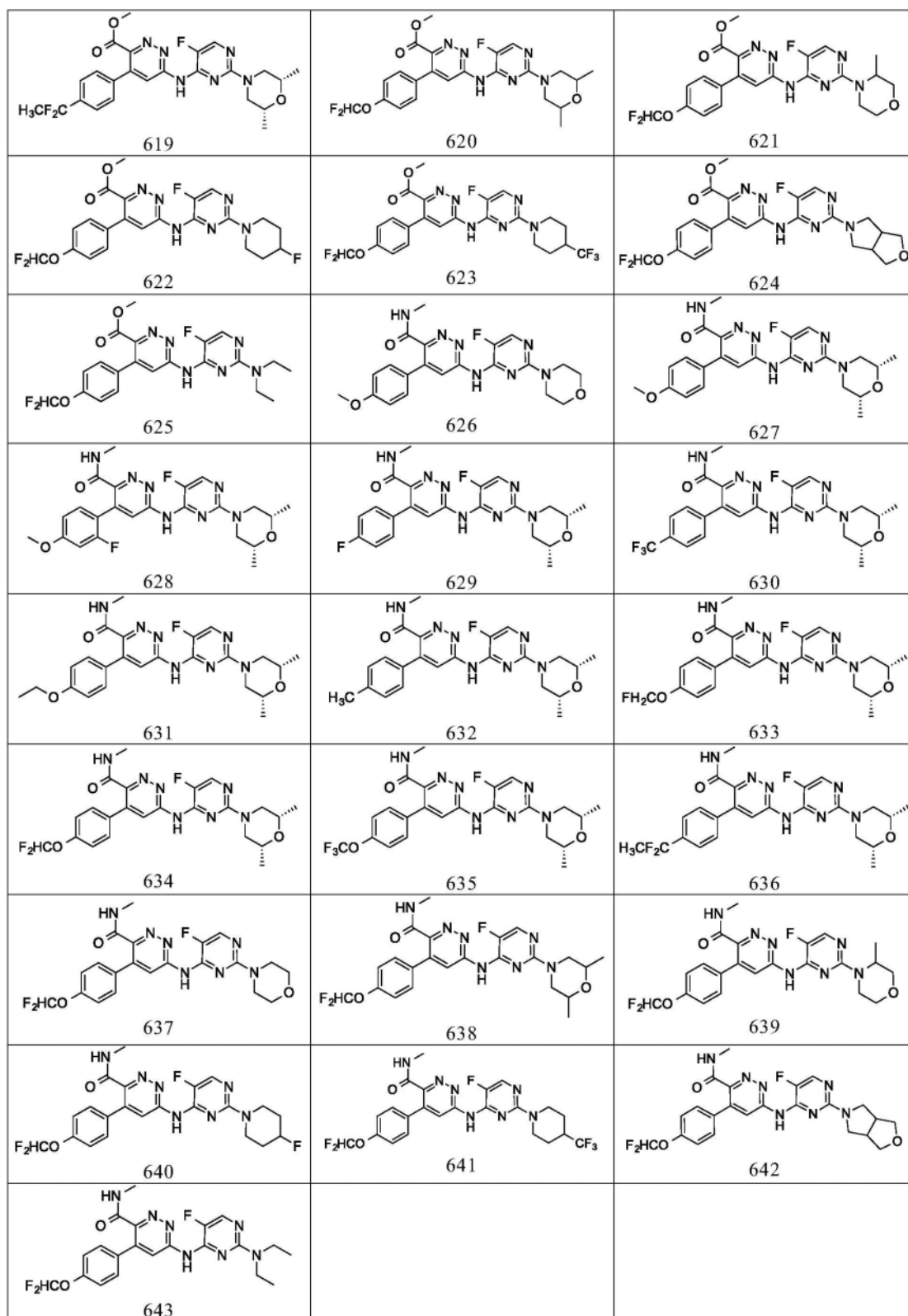
[0152]



[0153]



[0154]



[0155] 本文公开的一些化合物也可以多个互变异构形式存在。此类形式虽然未在本文所述的式中明确指出,但希望包括于本公开的范围。

[0156] 本公开还包括本公开的化合物的所有合适的同位素变体。本公开的化合物的同位素变体被定义为其中至少一个原子被具有相同原子序数但原子质量不同于通常或主要在自然界中发现的原子质量的原子替代的原子。可以并入本公开的化合物中的同位素的示例

分别包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘的同位素,诸如 ^2H (氘)、 ^3H (氚)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{129}I 和 ^{131}I 。因此,除非另有说明,否则“氢”或“H”的表述应理解为包括 ^1H (氕)、 ^2H (氘)和 ^3H (氚)。本公开的化合物的某些同位素变体,例如其中并入一种或多种多种放射性同位素如 ^3H 或 ^{14}C 的那些,可用于药物及/或底物组织分布研究。氘化同位素和碳-14,即 ^{14}C 同位素因其易于制备和可检测性而特别优选。此外,用诸如氘的多种同位素取代可以提供某些治疗优势,这些优势源于更高的代谢稳定性,例如增加的体内半衰期或减少的剂量需求,因此在一些情况下可能是优选的。此类变体还可能具有有利的光学特性,例如,由于较重同位素导致多个振动模式发生多个变化。本公开的化合物的同位素变体通常可通过本技术领域中具有通常知识者已知的常规程序制备,例如通过说明性方法或者使用合适药剂的适当同位素变体进行下文示例中描述的制备。

[0157] 在另一方面,本公开提供一种医药组合物,所述医药组合物包括本文公开的化合物及药学上可接受的赋形剂。

[0158] 在又一方面,本公开提供治疗受试者中的由TACC介导的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[0159] 在又一方面,本公开提供治疗受试者中以TACC失调为特征的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[0160] 在某些实施方案中,TACC是TACC1。在其它实施方案中,TACC是TACC2。在其它优选实施方案中,TACC是TACC3。

[0161] 在某些实施方案中,TACC介导的疾病或病症是癌症。在某些实施方案中,所述癌症是乳腺癌、结肠癌、黑色素瘤、肺癌、中枢神经系统癌、卵巢癌、白血病、肾癌或前列腺癌。在某些实施方案中,所述癌症是乳腺癌、卵巢癌、食道癌、子宫内膜癌、前列腺癌、结肠癌、胰腺癌、头颈癌或肺癌。

[0162] 在又一方面,本公开提供治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,所述癌症是乳腺癌、结肠癌、黑色素瘤、肺癌、中枢神经系统癌、卵巢癌、白血病、肾癌或前列腺癌。在某些实施方案中,所述癌症是乳腺癌、卵巢癌、食道癌、子宫内膜癌、前列腺癌、结肠癌、胰腺癌、头颈癌或肺癌。

[0163] 医药组合物

[0164] 本发明的组合物和方法可用于治疗有需要的个体。在某些实施方案中,所述个体是哺乳动物,例如人类或非人类哺乳动物。当施用于动物,例如人类时,所述组合物或所述化合物优选地以医药组合物施用,所述医药组合物包含例如本发明的化合物及药学上可接受的载体。药学上可接受的载体是本领域熟知的,并且包括例如水性溶液,如水或生理缓冲食盐水或者其它溶剂或载剂,如二醇类、甘油、油类,如橄榄油,或可注射的有机酯。在优选实施方案中,当此类医药组合物用于人类施用时,特别是用于侵入性施用途径(即,绕过上皮屏障的运输或扩散的途径,如注射或植入),所述水性溶液是无热原的,或实质上无热原的。可以选择赋形剂,例如以影响药剂的延迟释放或选择性地靶向一种或多种细胞、组织或器官。所述医药组合物可以是片剂、胶囊(包括喷洒胶囊和明胶胶囊)、颗粒剂、用于复原的冻干剂、粉剂、溶液、糖浆、栓剂、注射剂等剂量单位形式。所述组合物也可以存在于经皮递送系统中,例如皮肤贴剂。所述组合物也可以存在于适合局部施用的溶液中,如洗剂、乳霜

或软膏。

[0165] 药学上可接受的载体可以包含生理学上可接受的药剂,其例如起到稳定、增加溶解度或增加化合物(如本发明化合物)的吸收的作用。此类生理学上可接受的药剂包括例如碳水化合物,例如葡萄糖、蔗糖或葡聚糖、抗氧化剂,如抗坏血酸(ascorbic acid)或谷胱甘肽(glutathione)、螯合剂、低分子量蛋白质或其它稳定剂或赋形剂。药学上可接受的载体(包括生理学上可接受的药剂)的选择取决于例如组合物的施用途径。所述制剂或医药组合物可以是自乳化药物递送系统或自微乳化药物递送系统。所述医药组合物(制剂)也可以是脂质体或其它聚合物基质,其中可以掺入例如本发明的化合物。例如,包含磷脂质或其它脂质的脂质体是无毒的、生理学上可接受的且可代谢的载体,其制备和施用相对简单。

[0166] 本文使用的短语“药学上可接受的”是指那些化合物、材料、组合物及/或剂型,它们在合理医学判断的范围内,适用于与人类和动物的组织接触而没有过度毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症,与合理的效益/风险比相称。

[0167] 本文使用的短语“药学上可接受的载体”是指药学上可接受的材料、组合物或载体,如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料。在与制剂的其它成分相容并且对患者无害的意义上,每种载体必须是“可接受的”。可用作药学上可接受的载体的材料的一些示例包括:(1)糖类,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2)淀粉类,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3)纤维素及其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;(4)粉状黄芪胶;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石;(8)赋形剂,如可可脂和栓剂蜡;(9)油类,如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;(10)二醇类,如丙二醇;(11)多元醇类,如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇;(12)酯类,如油酸乙酯(ethyl oleate)和月桂酸乙酯(ethyl laurate);(13)琼脂;(14)缓冲剂,如氢氧化镁和氢氧化铝;(15)褐藻酸;(16)无热原水;(17)等张盐水;(18)林格氏液(Ringer's solution);(19)乙醇;(20)磷酸盐缓冲溶液;(21)医药制剂中使用的其它无毒相容物质。

[0168] 医药组合物(制剂)可以通过施用途径中的任何一种施用至受试者,包括例如口服(例如,在水性或非水性溶液或悬浮液中的灌洗剂、片剂、胶囊(包括喷洒胶囊和明胶胶囊)、大丸剂、粉剂、颗粒剂、用于舌头的糊剂);通过口腔粘膜吸收(例如,舌下);皮下;经皮(例如,例如作为贴剂用于皮肤);和局部(例如,作为乳霜、软膏或喷雾剂涂抹在皮肤上)。所述化合物也可以配制用于吸入。在某些实施方案中,化合物可简单地溶解或悬浮于无菌水中。合适的施用途径和适用于其的组合物的细节可以见于例如第6,110,973号、第5,763,493号、第5,731,000号、第5,541,231号、第5,427,798号、第5,358,970号和第4,172,896号美国专利以及其中引用的专利中。

[0169] 所述制剂可以方便地以单位剂型存在并且可以通过药学领域众所周知的任何方法制备。可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的用量将根据所治疗的宿主、特定施用模式而变化。可以与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的用量通常是产生治疗效果的化合物的用量。通常,按百分之一百计,该用量范围为活性成分的约1%至约99%,优选约5%至约70%,最优选约10%至约30%。

[0170] 制备这些制剂或组合物的方法包括将活性化合物(如本公开的化合物)与载体和任选的一种或多种辅助成分结合的步骤。通常,通过将本发明的化合物与液体载体或细分的固体载体或二者均匀且密切地结合,然后如果需要,使产物成型来制备所述制剂。

[0171] 适用于口服施用的本发明的制剂可以是胶囊(包括喷洒胶囊和明胶胶囊)、扁囊剂、丸剂、片剂、口含锭(使用调味基料,通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶)、冻干剂、粉剂、颗粒剂的形式,或作为水性或非水性液体中的溶液或悬浮液,或作为水包油或油包水液体乳剂,或作为酏剂或糖浆,或作为片剂(使用惰性基质,例如明胶和甘油,或蔗糖和阿拉伯胶)及/或作为漱口水等,每一种都含有预定量的本发明的化合物作为活性成分。组合物或化合物也可以作为大丸剂、药糖剂或糊剂施用。

[0172] 为了制备口服施用的固体剂型(胶囊(包括喷洒胶囊和明胶胶囊)、片剂、丸剂、糖衣锭、粉剂、颗粒剂等),将活性成分与一种或多种药学上可接受的载体,如柠檬酸钠或磷酸氢钙,及/或与以下任何物质混合:(1)填充剂或增效剂,如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及/或硅酸;(2)粘合剂,如羧甲基纤维素、褐藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯酮、蔗糖及/或阿拉伯胶;(3)保湿剂,如甘油;(4)崩解剂,如琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、褐藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;(5)溶液阻滞剂,如石蜡;(6)吸收促进剂,如四级铵化合物;(7)润湿剂,如十六醇和单硬脂酸甘油酯;(8)吸收剂,如高岭土和膨润土;(9)润滑剂,如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、硫酸月桂酯钠(sodium lauryl sulfate)和其混合物;(10)复合剂,如改性和未改性的环糊精;(11)着色剂。在胶囊(包括喷洒胶囊和明胶胶囊)、片剂和丸剂的情况下,医药组合物也可以包含缓冲剂。相似类型的固体组合物也可用作软和硬填充明胶胶囊中的填充剂,使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂。

[0173] 片剂可以通过压制或成型制成,任选地与一种或多种辅助成分一起使用。压制的片剂可以使用粘合剂(例如明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如羟基乙酸淀粉钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂来制备。成型的片剂可以通过将惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物在合适的机器中成型来制备。

[0174] 片剂和医药组合物的其它固体剂型,如糖衣锭、胶囊(包括喷洒胶囊和明胶胶囊)、丸剂和颗粒剂,可以任选地用包衣和外壳进行刻痕或制备,例如肠溶衣和药物配制领域熟知的其它包衣。它们也可以被配制以提供其中活性成分的缓慢或受控释放,例如使用不同比例的羟丙基甲基纤维素以提供所需的释放曲线、其它聚合物基质、脂质体及/或微球。它们可以通过,例如通过细菌截留过滤器过滤,或者通过在使用前立即加入可溶于无菌水的无菌固体组合物或一些其它无菌可注射介质的形式的灭菌剂来灭菌。这些组合物还可以任选地包含遮光剂,并且可以是它们仅或优选地在胃肠道的某个部分释放活性成分的组合物,任选地以延迟的方式释放。可以使用的包埋组合物的示例包括聚合物物质和蜡。如果合适的话,活性成分还可以与上述赋形剂中的一种或多种一起呈微囊化形式。

[0175] 用于口服施用的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、用于复原的冻干剂、微乳剂、溶液、悬浮液剂、糖浆和酏剂。除活性成分外,液体剂型可含有本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其它溶剂、环糊精及其衍生物、增溶剂和乳化剂,如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油类(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃醇(tetrahydrofuryl alcohol)、聚乙二醇和脱水山梨醇脂肪酸酯(fatty acid ester of sorbitan),以及前述的混合物。

[0176] 除了惰性稀释剂外,口服组合物还可以包括佐剂,例如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、调味剂、着色剂、芳香剂和防腐剂。

[0177] 除活性化合物外,悬浮液剂还可含有助悬剂,例如乙氧基化异硬脂醇

(ethoxylated isostearyl alcohol)、聚氧乙烯山梨糖醇和脱水山梨糖醇酯 (polyoxyethylene sorbitol and sorbitan ester)、微晶纤维素、铝金属氢氧化物、膨润土、琼脂和黄芪胶及其混合物。

[0178] 用于局部或经皮施用的剂型包括粉剂、喷雾剂、软膏、糊剂、乳霜、洗剂、凝胶剂、溶液、贴剂和吸入剂。活性化合物可以在无菌条件下与药学上可接受的载体以及可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

[0179] 除活性化合物外,软膏、糊剂、乳霜和凝胶剂还可含有赋形剂,如动植物脂肪、油类、蜡、石蜡、淀粉、黄芪胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、聚硅氧、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌,或其混合物。

[0180] 除活性化合物外,粉剂和喷雾剂还可以包含赋形剂,如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末,或这些物质的混合物。喷雾剂额外地可以包含惯用的推进剂,如氯氟烃 (chlorofluorohydrocarbon) 和未取代的挥发烃,如丁烷和丙烷。

[0181] 经皮贴剂具有将本发明的化合物受控递送至身体的额外优势。此类剂型可以通过将活性化合物溶解或分散在适当介质中来制备。吸收增强剂也可用于增加化合物穿过皮肤的通量。这种通量的速率可以通过提供速率控制膜或将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制。

[0182] 本文所用的短语“肠胃外施药”和“肠胃外施用”是指肠内和局部施用以外的施用方式,通常通过注射,包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眼眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蜘蛛膜下、脊椎内和胸骨内注射和输注。适用于肠胃外施用的医药组合物包含一种或多种活性化合物与一种或多种药学上可接受的无菌等张水性或非水性溶液、分散体、悬浮液或乳剂或无菌粉末的组合,其可在使用前复原成无菌可注射溶液或分散液,其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使制剂与预期接受者的血液等张的溶质、或助悬或增稠剂。

[0183] 可用于本发明的医药组合物的合适的水性和非水性载体的示例包括水、乙醇、多元醇类(如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)和其合适的混合物、植物油,如橄榄油、及可注射的有机酯类,如油酸乙酯。适当的流动性可以通过例如使用包衣材料(如卵磷脂)、在分散液的情况下通过保持所需的粒度以及通过使用表面活性剂来保持。

[0184] 这些组合物还可以含有佐剂,如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。通过包含各种抗菌剂和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯 (paraben)、氯丁醇、苯酚山梨酸 (phenol sorbic acid) 等,可以确保防止微生物的作用。还可能希望在组合物中包含等张剂,例如糖、氯化钠等。此外,可通过包含延迟吸收剂(如单硬脂酸铝和明胶)来延长可注射药物形式的吸收。

[0185] 在一些情况下,为了延长药物的效果,需要减缓皮下或肌肉内注射对药物的吸收。这可以通过使用水溶性差的结晶或无定形材料的液体悬浮液来实现。药物的吸收速率则取决于其溶解速率,而溶解速率又可能取决于晶体大小和结晶形式。替代地,肠胃外施用药物形式的延迟吸收是通过将药物溶解或悬浮在油载剂中来实现。

[0186] 可注射的贮存形式是通过形成本发明化合物在可生物降解的聚合物(如聚乳糖-聚甘醇酸 (polylactide-polyglycolide)) 中的微囊化基质来制备。根据药物与聚合物的比例以及所用特定聚合物的性质,可以控制药物释放的速率。其它可生物降解聚合物的示例包括聚(原酯) (poly (orthoester)) 和聚(酸酐) (poly (anhydride))。贮存可注射制剂也可

通过将药物包裹在与身体组织相容的脂质体或微乳剂中制备。

[0187] 为了用于本发明的方法,活性化合物可以本身或作为医药组合物给予,所述医药组合物含有例如0.1至99.5% (更优选0.5至90%)的活性成分以及药学上可接受的载体。

[0188] 引入方法也可由可再馈入或可生物降解的装置提供。近年来已经开发并在体内测试了各种缓释聚合物装置,以用于药物,包括蛋白质生物药物的受控递送。包括可生物降解和不可降解的聚合物的生物相容性聚合物(包括水凝胶)可用于形成植入物,用于在特定目标部位持续释放化合物。

[0189] 可以改变医药组合物中的活性成分的实际剂量水平,以获得对特定患者、组合物和施用方式有效实现所需治疗反应的活性成分的用量,而不会对患者产生毒性。

[0190] 选择的剂量水平将取决于因素,包括所用的特定化合物或化合物的组合或其酯、盐或酰胺的活性、施用途径、施用时间、正在使用的特定化合物的排出率、治疗的持续时间、其它药物、与所使用的特定化合物组合使用的化合物及/或材料、正在接受治疗的患者的年龄、性别、体重、病况、一般健康状况和既往病史、以及医学领域众所周知的类似因素。

[0191] 具有本领域普通技术的医师或兽医可以容易地确定和开出所需医药组合物的治疗有效量。例如,医师或兽医可以低于实现所期望的治疗效果所需水平的水平开始医药组合物或化合物的剂量,并逐渐增加剂量直至实现所期望的效果。“治疗有效量”是指足以引发所期望的治疗效果的化合物的浓度。通常理解,化合物的有效量将根据受试者的体重、性别、年龄和病史而变化。影响有效量的其它因素可包括但不限于患者病况的严重程度、所治疗的病症、化合物的稳定性,以及如果需要,与本发明的化合物一起施用的另一种类型的治疗剂。可以通过多次施用来递送更大的总剂量。确定功效和剂量的方法是所属技术领域中具有通常知识者已知的(Isselbacher等人(1996)哈里森内科医学原理第13版(Harrison's Principles of Internal Medicine 13ed.),1814-1882,通过引用并入本文)。

[0192] 通常,用于本发明的组合物和方法中的活性化合物的合适每日剂量将是有效产生治疗效果的最低剂量的化合物的用量。这种有效剂量通常将取决于上述因素。

[0193] 如果需要,活性化合物的有效每日剂量可以作为一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个分剂量,在一天中以适当的间隔分开施用,任选地以单位剂量形式。在本发明的某些实施方案中,活性化合物可以每天施用两次或三次。在优选实施方案中,活性化合物将每天施用一次。

[0194] 接受这种治疗的患者是任何有需要的动物,包括灵长类动物,尤其是人类;和其它哺乳动物,如马、牛、猪、绵羊、猫和狗;家禽;以及一般的宠物。

[0195] 在某些实施方案中,本发明的化合物可以单独使用或与另一种类型的治疗剂联合施用。

[0196] 本公开包括本发明化合物的药学上可接受的盐在本发明组合物和方法中的用途。在某些实施方案中,本发明预期的盐类包括但不限于烷基、二烷基、三烷基或四烷基铵盐类。在某些实施方案中,本发明预期的盐类包括但不限于L-精氨酸、苯胺(benenthamine)、苄星(benzathine)、甜菜碱(betaine)、氢氧化钙、胆碱、二甲基乙醇胺(deanol)、二乙醇胺(diethanolamine)、二乙胺(diethylamine)、2-(二乙基氨基)乙醇(2-(diethylamino)ethanol)、乙醇胺(ethanolamine)、乙二胺(ethylenediamine)、N-甲基葡萄糖胺(N-methylglucamine)、哈胺(hydrabamine)、1H-咪唑(1H-imidazole)、锂、L-赖氨酸、镁、4-(2-

羟乙基)吗啉(4-(2-hydroxyethyl)morpholine)、哌嗪(piperazine)、钾、1-(2-羟乙基)吡咯烷(1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidine)、钠、三乙醇胺(triethanolamine)、三木甲胺(tromethamine)和锌盐。在某些实施方案中,本发明预期的盐类包括但不限于Na、Ca、K、Mg、Zn或其它金属盐类。在某些实施方案中,1-羟基-2-萘甲酸(1-hydroxy-2-naphthoic acid)、2,2-二氯乙酸(2,2-dichloroacetic acid)、2-羟基乙磺酸(2-hydroxyethanesulfonic acid)、2-酮戊二酸(2-oxoglutaric acid)、4-乙酰胺基苯甲酸(4-acetamidobenzoic acid)、4-氨基水杨酸(4-aminosalicylic acid)、乙酸、己二酸(adipic acid)、L-抗坏血酸、L-天门冬氨酸(L-aspartic acid)、苯磺酸(benzenesulfonic acid)、苯甲酸(benzoic acid)、(+)-茨二酸((+)-camphoric acid)、(+)-10-樟脑磺酸((+)-camphor-10-sulfonic acid)、癸酸(capric acid;decanoic acid)、己酸(caproic acid;hexanoic acid)、辛酸(caprylic acid;octanoic acid)、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环己基磺酰胺酸(cyclamic acid)、十二烷基硫酸(dodecylsulfuric acid)、1,2-乙二磺酸(ethane-1,2-disulfonic acid)、乙磺酸(ethanesulfonic acid)、甲酸(formic acid)、富马酸(fumaric acid)、半乳糖二酸(galactaric acid)、龙胆酸(gentisic acid)、d-葡庚糖酸(d-glucoheptonic acid)、d-葡萄糖酸(d-gluconic acid)、d-葡萄糖醛酸(d-glucuronic acid)、谷氨酸(glutamic acid)、戊二酸(glutaric acid)、甘油磷酸(glycerophosphoric acid)、乙醇酸(glycolic acid)、马尿酸(hippuric acid)、氢溴酸(hydrobromic acid)、盐酸、异丁酸、乳酸、乳糖醛酸(lactobionic acid)、月桂酸(lauric acid)、马来酸(maleic acid)、L-苹果酸(L-malic acid)、丙二酸(malonic acid)、苦杏仁酸(mandelic acid)、甲磺酸(methanesulfonic acid)、1,5-萘二磺酸(naphthalene-1,5-disulfonic acid)、2-萘磺酸(naphthalene-2-sulfonic acid)、烟酸(nicotinic acid)、硝酸、油酸(oleic acid)、草酸(oxalic acid)、棕榈酸(palmitic acid)、双羟萘酸(pamoic acid)、磷酸、丙酸(propionic acid)、L-焦谷氨酸(L-pyroglutamic acid)、水杨酸(salicylic acid)、癸二酸(sebacic acid)、硬脂酸(stearic acid)、琥珀酸(succinic acid)、硫酸、L-酒石酸(L-tartaric acid)、硫氰酸(thiocyanic acid)、对甲苯磺酸(p-toluenesulfonic acid)、三氟乙酸和十一碳烯酸(undecylenic acid)盐类。

[0197] 药学上可接受的酸加成盐还可以作为各种溶剂合物存在,如与水、甲醇、乙醇、二甲基甲酰胺等的溶剂合物。也可以制备这些溶剂合物的混合物。这种溶剂合物的来源可以来自结晶溶剂、制备或结晶溶剂中固有的、或对这种溶剂是外来的。

[0198] 润湿剂、乳化剂和润滑剂,例如硫酸月桂酯钠和硬脂酸镁,以及着色剂、脱模剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可以存在于组合物中。

[0199] 药学上可接受的抗氧化剂的示例包括:(1)水溶性抗氧化剂,如抗坏血酸、盐酸半胱氨酸(cysteine hydrochloride)、硫酸氢钠(sodium bisulfate)、偏二亚硫酸钠(sodium metabisulfite)、亚硫酸钠(sodium sulfite)等;(2)油溶性抗氧化剂,如棕榈酸抗坏血酯(ascorbyl palmitate)、丁基羟基茴香醚(butylated hydroxyanisole,BHA)、二丁基羟基甲苯(butylated hydroxytoluene,BHT)、卵磷脂、五倍子酸丙酯(propyl gallate)、 α -生育酚(alpha-tocopherol)等;(3)金属螯合剂,如柠檬酸、乙二胺四乙酸(ethylenediamine tetraacetic acid,EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸等。

[0200] 定义

[0201] 除非本文另有定义,否则本申请中使用的科学和技术术语应具有本领域通常知识者通常理解的含义。通常,与本文所述的化学、细胞和组织培养、分子生物学、细胞和癌症生物学、神经生物学、神经化学、病毒学、免疫学、微生物学、药理学、遗传学及蛋白质和核酸化学相关的命名法和技术,是本领域熟知和常用的那些。

[0202] 除非另有说明,否则本公开的方法和技术通常根据本领域熟知的常规方法以及如本说明书通篇引用和讨论的各种一般和更具体的参考文献中所述的那样进行。参见例如“神经科学原理(Principles of Neural Science)”,McGraw-Hill Medical,纽约,纽约州(2000年);Motulsky,“直观生物统计学(Intuitive Biostatistics)”,Oxford University Press,Inc.(1995年);Lodish等人,“分子细胞生物学,第4版(Molecular Cell Biology, 4th ed.)”,W.H.Freeman&Co.,纽约(2000年);Griffiths等人,“遗传分析导论,第7版(Introduction to Genetic Analysis,7th ed.)”,W.H.Freeman&Co.,纽约州(1999年);以及Gilbert等人,“发育生物学,第6版(Developmental Biology,6th ed.)”,Sinauer Associates,Inc.,桑德兰,马萨诸塞州(2000年)。

[0203] 除非本文另有定义,否则本文使用的化学术语是根据本领域的常规用法使用的,例如“McGraw-Hill化学术语词典(The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms)”,Parker S.,Ed.,McGraw-Hill,旧金山,加利福尼亚州(1985年)。

[0204] 上述的所有内容以及本申请中提及的任何其它出版物、专利和公开的专利申请均通过引用具体并入本文。在冲突的情况下,以本说明书,包括其具体定义为准。

[0205] 本文使用的术语“药剂(agent)”用于表示化合物(如有机或无机化合物、化合物的混合物)、生物大分子(如核酸、抗体,包括其部分以及人源化、嵌合和人类抗体、及单克隆抗体、蛋白质或其部分,例如肽、脂质、碳水化合物),或由生物材料如细菌、植物、真菌或动物(特别是哺乳动物)细胞或组织制成的提取物。药剂包括例如结构已知的药剂和结构未知的药剂。

[0206] “患者”、“受试者”或“个体”可互换使用,指人类或非人类动物。这些术语包括哺乳动物,如人类、灵长类动物、家畜动物(包括牛、猪等)、伴侣动物(如犬科动物、猫科动物等)和啮齿动物(如小鼠和大鼠)。

[0207] “治疗(treating)”病况或患者是指采取步骤,以获得有益或期望的结果,包括临床结果。有益或期望的临床结果可包括但不限于减轻或改善一种或多种症状或病况、减轻疾病的程度、稳定(即,不恶化)疾病状态、预防疾病的传播、延迟或减缓疾病进展、改善或缓和疾病状态、以及缓解(部分或全部),无论是可检测到还是不可检测到的。“治疗”还可以指与不接受治疗的预期生存相比延长的生存。

[0208] 术语“预防(preventing)”是本领域公认的,并且当用于与诸如局部复发(例如疼痛)、诸如癌症的疾病、诸如心力衰竭的综合症或任何其它医学状况的病况相关时,是本领域熟知的,并且包括施用组合物,其相对于未接受组合物的受试者,降低受试者中医学状况的症状的频率或延迟其发作。因此,癌症的预防包括,例如相对于未治疗的对照群体,减少接受预防性治疗的患者群体中可检测到的癌性生长的数量,及/或相对于未治疗的对照群体,延迟治疗群体中可检测到的癌性生长的出现,例如统计上及/或临床上显著的量。

[0209] 可以使用本领域通常知识者已知的多种方法中的一种将物质、化合物或药剂“施用(administering或administration of)”至受试者。例如,化合物或药剂可以静脉内、动

脉、皮内、肌肉内、腹膜内、皮下、眼部、舌下、口服(通过摄取)、鼻内(通过吸入)、脊椎内、脑内和经皮(通过吸收,例如通过皮肤导管)施用。化合物或药剂也可以适当地通过可再喂入或可生物降解的聚合物装置或其它装置引入,例如贴剂和泵,或制剂,其提供化合物或药剂的延长、缓慢或控制释放。也可以,例如一次、多次及/或在一个或多个延长的时期内进行施用。

[0210] 向受试者施用物质、化合物或药剂的适当方法也将取决于例如受试者的年龄及/或身体状况以及化合物或药剂的化学和生物学特性(例如溶解度、消化率、生物利用度、稳定性和毒性)。在一些实施方案中,将化合物或药剂口服施用,例如,通过摄取施用至受试者。在一些实施方案中,口服施用的化合物或药剂在延长释放或缓慢释放制剂中,或者使用用于此类缓慢或延长释放的装置施用。

[0211] 如本文所用,短语“联合施用(conjoint administration)”是指两种或不同治疗剂的任何施用形式,使得第二种药剂在先前施用的治疗剂在体内仍然有效时施用(例如两种药剂对患者同时有效,这可能包括两种药剂的协同作用)。例如,不同的治疗化合物可以在相同的制剂中或在不同的制剂中同时或依序施用。因此,接受这种治疗的个体可以受益于不同治疗剂的联合效果。

[0212] 药物或药剂的“治疗有效量(therapeutically effective amount)”或“治疗有效剂量(therapeutically effective dose)”是对受试者施用后具有预期治疗效果的药物或药剂的用量。完全的治疗效果不一定通过一次剂量的施用而出现,并且可能仅在一系列剂量的施用之后出现。因此,可以在一次或多次施用中施用治疗有效量。受试者所需的精确有效量将取决于例如受试者的体型、健康和年龄,以及正在治疗的病况如癌症或骨髓增生不良症候群(MDS)的性质和程度。技术人员可以通过常规实验容易地确定给定情况下的有效量。

[0213] 如本文所用,术语“任选(optional)”或“任选地(optionally)”表示随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生,并且所述描述包括所述事件或情况发生的情形以及不发生的情形。例如,“任选取代的烷基(optionally substituted alkyl)”是指烷基可以被取代以及烷基未被取代的情况。

[0214] 应当理解,本领域具有普通知识者可以选择本发明化合物的取代基和取代模式,以得到化学稳定的化合物,这些化合物可以容易地通过本领域已知的技术以及下面列出的那些方法从容易获得的起始材料合成。如果取代基本身被多于一个基团取代,应理解这些基团可以在相同的碳或不同的碳上,只要产生稳定的结构即可。

[0215] 如本文所用,术语“任选取代的(optionally substituted)”是指给定结构中的一到六个氢基被指定取代基取代,包括但不限于:羟基、羟烷基、烷氧基、卤素、烷基、硝基、硅基、酰基、酰氧基、芳基、环烷基、杂环基、氨基、氨基烷基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、-OCO-CH₂-O-烷基、-OP(O)(O-烷基)₂或-CH₂-OP(O)(O-烷基)₂。优选地,“任选取代的”是指给定结构中的一到四个氢基被上述取代基取代。更优选地,一到三个氢基被如上所述的取代基取代。应当理解,取代基可以进一步被取代。

[0216] 如本文所用,术语“烷基”是指饱和脂肪族基团,包括但不限于C₁-C₁₀直链烷基或C₁-C₁₀支链烷基。优选地,“烷基”是指C₁-C₆直链烷基或C₁-C₆支链烷基。最优选地,“烷基”是指C₁-C₄直链烷基或C₁-C₄支链烷基。“烷基”的示例包括但不限于甲基、乙基、1-丙基、2-丙

基、正丁基、仲丁基、叔丁基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、新戊基、1-己基、2-己基、3-己基、1-庚基、2-庚基、3-庚基、4-庚基、1-辛基、2-辛基、3-辛基或4-辛基等。“烷基”可以任选地被取代。

[0217] 术语“酰基”是本领域公认的,并且是指由通式烃基C(0)-(hydrocarbylC(0)-),优选烷基C(0)-(alkylC(0)-)表示的基团。

[0218] 术语“酰基氨基”是本领域公认的并且是指被酰基取代的氨基,并且可以例如由式烃基C(0)NH-(hydrocarbylC(0)NH-)表示。

[0219] 术语“酰氧基”是本领域公认的,并且是指由通式烃基C(0)O-(hydrocarbylC(0)O-),优选烷基C(0)O-(alkylC(0)O-)表示的基团。

[0220] 术语“烷氧基”是指连接有氧的烷基。代表性的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、叔丁氧基等。

[0221] 术语“烷氧基烷基”是指被烷氧基取代的烷基,并且可以由通式烷基-0-烷基(alkyl-0-alkyl)表示。

[0222] 术语“烷基”是指饱和脂肪族基团,包括直链烷基、支链烷基、环烷基(脂环族)、烷基取代的环烷基和环烷基取代的烷基。在优选实施方案中,直链或支链烷基在其主链中具有30个或更少的碳原子(例如直链为C₁₋₃₀,支链为C₃₋₃₀),更优选为20个或更少。

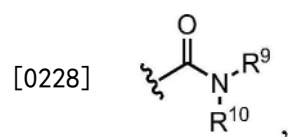
[0223] 此外,在整个说明书、示例和权利要求书中使用的术语“烷基”旨在包括未取代和取代的烷基,后者是指在烃主链的一个或多个碳上具有替代氢的取代基的烷基部分,包括卤代烷基,如三氟甲基和2,2,2-三氟乙基等。

[0224] 当与诸如酰基、酰氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基的化学部分结合使用时,术语“C_{x-y}”或“C_x-C_y”意在包括在链中含有x到y个碳的基团。C₀烷基表示基团位于末端位置的氢,如果是内部则为键。例如,C₁₋₆烷基在链中含有一到六个碳原子。

[0225] 如本文所用,术语“烷基氨基”是指被至少一个烷基取代的氨基。

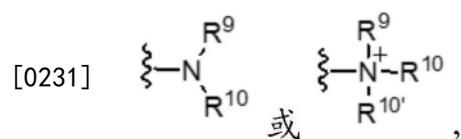
[0226] 如本文所用,术语“烷硫基”是指被烷基取代的硫醇基,并且可以由通式烷基S-(alkylS-)表示。

[0227] 如本文所用,术语“酰胺基”是指基团



[0229] 其中R⁹和R¹⁰各自独立地代表氢或烃基,或者R⁹和R¹⁰与它们所连接的N原子一起构成在环结构中具有4至8个原子的杂环。

[0230] 术语“胺”和“胺基”是本领域公认的,并且是指未取代的和取代的胺及其盐,例如可以由以下表示的部分:



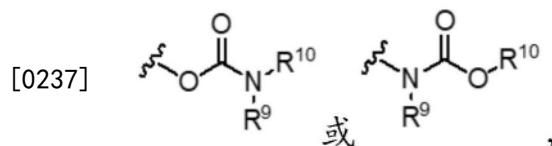
[0232] 其中R⁹、R¹⁰和R^{10'}各自独立地表示氢或烃基,或者R⁹和R¹⁰与它们所连接的N原子一起构成在环结构中具有4至8个原子的杂环。

[0233] 如本文所用,术语“氨基烷基”是指被氨基取代的烷基。

[0234] 如本文所用,术语“芳烷基”是指被芳基取代的烷基。

[0235] 本文所用的术语“芳基”包括取代或未取代的单环芳族基团,其中环中的每一个原子都是碳。优选地,环是5至7元环,更优选6元环。术语“芳基”还包括具有两个或环的多环系统,其中两个或碳为两个相邻环所共有,其中环中的至少一个是芳族,例如其它环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基及/或杂环基。芳基包括苯、萘、菲、酚、苯胺等。

[0236] 术语“氨基甲酸酯”是本领域公认的,并且指的是基团



[0238] 其中R⁹和R¹⁰独立地表示氢或烃基。

[0239] 如本文所用,术语“碳环基烷基”是指被碳环基团取代的烷基。

[0240] 术语“碳环”包括5至7元单环和8至12元双环。双环碳环的每一个环可选自饱和、不饱和的和芳香族的环。碳环包括双环分子,其中所述两个环之间共享一个、两个或三个或者更多个原子。术语“稠合碳环”是指双环碳环,其中所述环中的每一个与另一个环共享两个相邻原子。稠合碳环的每一个环可选自饱和、不饱和的和芳香族的环。在示例性实施方案中,芳环,例如苯基可以与饱和或不饱和环稠合,例如环己烷、环戊烷或环己烯。在化合价允许的情况下,饱和、不饱和的和芳香族的双环的任何组合都包括在碳环的定义中。示例性“碳环”包括环戊烷、环己烷、双环[2.2.1]庚烷(bicyclo[2.2.1]heptane)、1,5-环辛二烯(1,5-cyclooctadiene)、1,2,3,4-四氢萘(1,2,3,4-tetrahydronaphthalene)、双环[4.2.0]辛-3-烯(bicyclo[4.2.0]oct-3-ene)、萘和金刚烷(adamantane)。示例性稠合碳环包括十氢萘(decalin)、萘、1,2,3,4-四氢萘、双环[4.2.0]辛烷(bicyclo[4.2.0]octane)、4,5,6,7-四氢-1H-茚(4,5,6,7-tetrahydro-1H-indene)和双环[4.1.0]庚-3-烯(bicyclo[4.1.0]hept-3-ene)。“碳环”可以在能够带有氢原子的任何一个或多个位置被取代。

[0241] 如本文所用,术语“碳环基烷基”是指被碳环基团取代的烷基。

[0242] 术语“碳酸盐”是本领域公认的,并且是指基团-OCO₂-。

[0243] 如本文所用,术语“羧基”是指由式-CO₂H表示的基团。

[0244] 术语“环烷基”包括取代或未取代的非芳族单环结构,优选4至8元环,更优选为4至6元环。术语“环烷基”还包括具有两个或环的多环系统,其中两个或碳为两个相邻环所共有,其中所述环中的至少一个是环烷基,并且取代基(例如R¹⁰⁰)连接到环烷基环,例如其它环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基及/或杂环基。杂芳基包括,例如吡咯(pyrrole)、呋喃(furan)、噻吩(thiophene)、咪唑(imidazole)、噁唑(oxazole)、噻唑(thiazole)、吡唑(pyrazole)、吡啶(pyridine)、吡嗪(pyrazine)、哒嗪(pyridazine)、嘧啶(pyrimidine)、苯并二噁烷(benzodioxane)、四氢喹啉(tetrahydroquinoline)等。

[0245] 如本文所用,术语“酯”是指基团-C(O)OR⁹,其中R⁹代表烃基。

[0246] 如本文所用,术语“醚”是指通过氧与另一个烃基连接的烃基。因此,烃基的醚取代基可以是烃基-0-(hydrocarbyl-0-)。醚可以是对称的或不对称的。醚类的示例包括但不限于杂环-0-杂环(heterocycle-0-heterocycle)和芳基-0-杂环(aryl-0-heterocycle)。醚类包括“烷氧基烷基”基团,其可由通式烷基-0-烷基(alkyl-0-alkyl)表示。

[0247] 本文所用的术语“卤素(halo和halogen)”是指卤素,并且包括氯、氟、溴和碘。

[0248] 如本文所用,术语“杂芳烷基(hetaralkyl和heteroaralkyl)”是指被杂芳基取代的烷基。

[0249] 术语“杂芳基(heteroaryl和hetaryl)”包括取代或未取代的芳族单环结构,优选5至7元环,更优选5至6元环,其环结构包括至少一个杂原子,优选一至四个杂原子,更优选一或两个杂原子。术语“杂芳基”还包括具有两个或环的多环系统,其中两个或碳为两个相邻环所共有,其中环中的至少一个是杂芳族的,例如其它环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基及/或杂环基。杂芳基包括例如吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、吡唑、吡啶、吡嗪、哒嗪和嘧啶等。

[0250] 如本文所用,术语“杂原子”是指除碳或氢之外的任何元素的原子。优选的杂原子是氮、氧和硫。

[0251] 如本文所用,术语“杂环基烷基”是指被杂环基团取代的烷基。

[0252] 术语“杂环基(heterocyclyl)”、“杂环(heterocycle)”和“杂环的(heterocyclic)”是指取代或未取代的非芳族环结构,优选3至10元环,更优选3至7元环,其环结构包括至少一个杂原子,优选一至四个杂原子,更优选一或两个杂原子。术语“杂环基”和“杂环的”还包括具有两个或环的多环系统,其中两个或碳为两个相邻环所共有,其中环中的至少一个是杂环的,例如其它环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基及/或杂环基。杂环基包括例如哌啶、哌嗪、吡咯烷、吗啉、内酯、内酰胺等。

[0253] 如本文所用,术语“烃基”是指通过不具有=O或=S取代基的碳原子键合的基团,并且通常具有至少一个碳-氢键和主要碳主链,但是可以任选地包括杂原子。因此,出于本申请的目的,甲基、乙氧基乙基、2-吡啶基甚至三氟甲基等基团被认为是烃基,但取代基如乙酰基(其在连接碳上具有=O取代基)和乙氧基(其通过氧而不是碳连接)则不是。烃基包括但不限于芳基、杂芳基、碳环、杂环、烷基、烯基、炔基及其组合。

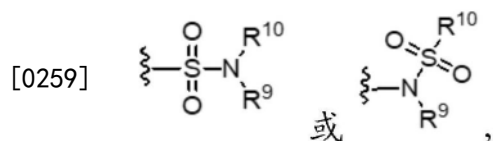
[0254] 如本文所用,术语“羟基”是指被羟基取代的烷基。

[0255] 当与化学部分如酰基、酰氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基结合使用时,术语“低级(lower)”意在包括其中取代基中有十个或更少原子,优选六个或更少原子的基团。例如,“低级烷基”是指包含十个或更少碳原子,优选六个或更少碳原子的烷基。在某些实施方案中,本文定义的酰基、酰氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基取代基分别是低级酰基、低级酰氧基、低级烷基、低级烯基、低级炔基或低级烷氧基,无论它们单独出现还是与其它取代基组合出现,例如在叙述中的羟烷基和芳烷基(在这种情况下,例如当计算烷基取代基中的碳原子时,不计算芳基内的原子)。

[0256] 术语“多环基(polycyclyl)”、“多环(polycycle)”和“多环的(polycyclic)”是指两个或环(例如环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基及/或杂环基),其中两个或原子为两个相邻环所共有,例如环是“稠合环”。多环的每一个环可以是取代的或未取代的。在某些实施方案中,多环的每一个环在环中包含3至10个原子,优选5至7个。

[0257] 术语“硫酸盐”是本领域公认的,并且是指基团-OSO₃H或其药学上可接受的盐。

[0258] 术语“磺酰胺基”是本领域公认的,并且是指由以下通式表示的基团:



[0260] 其中 R^9 和 R^{10} 独立地代表氢或烃基。

[0261] 术语“亚砷”是本领域公认的,并且是指基团-S(O)-。

[0262] 术语“磺酸盐”是本领域公认的,并且是指基团 SO_3H 或其药学上可接受的盐。

[0263] 术语“砷”是本领域公认的,并且是指基团-S(O)₂-。

[0264] 术语“取代的”是指具有取代基替代主链的一个或多个碳上的氢的部分。应当理解,“取代(substitution)”或“取代为(substituted with)”包括隐含的条件,即此类取代与取代原子和取代基的允许价数一致,并且取代产生稳定的化合物,例如其不会自发地发生重排、环化、消除等转化。如本文所用,预期术语“取代的”包括有机化合物的所有允许的取代基。在广泛的方面,允许的取代基包括有机化合物的非环状和环状、支链和非支链、碳环和杂环、芳族和非芳族取代基。对于合适的有机化合物,允许的取代基可以是一个或多个并且相同或不同。为了本发明的目的,诸如氮的杂原子可以具有氢取代基及/或满足杂原子价数的本文所述的有机化合物的任何允许的取代基。取代基可包括本文所述的任何取代基,例如卤素、羟基、羰基(例如羧基、烷氧基羰基、甲酰基(formyl)或酰基)、硫代羰基(thiocarbonyl)(例如硫酯、硫代乙酸盐(thioacetate)或硫代甲酸盐(thioformate))、烷氧基、磷酸基、磷酸盐(phosphate)、膦酸盐(phosphonate)、次磷酸盐(phosphinate)、氨基、酰胺基、脒(amidine)、亚胺(imine)、氰基、硝基、叠氮基、氢硫基(sulfhydryl)、烷硫基、硫酸盐、磺酸盐、氨磺酰基(sulfamoyl)、磺酰胺基、砷基、杂环基、芳烷基或芳族或杂芳族部分。本领域具有普通知识者将理解,如果合适的话,烃链上取代的部分本身可以被取代。

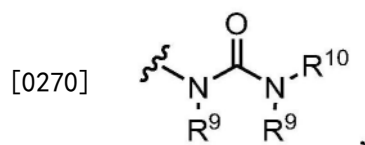
[0265] 如本文所用,术语“硫代烷基”是指被硫醇基取代的烷基。

[0266] 如本文所用,术语“硫酯”是指基团-C(O)SR⁹或-SC(O)R⁹,

[0267] 其中R⁹代表一烃基。

[0268] 如本文所用,术语“硫醚(thioether)”等同于醚,其中氧被硫取代。

[0269] 术语“脲(urea)”是本领域公认的,并且可以由以下通式表示:



[0271] 其中 R^9 和 R^{10} 独立地代表氢或烃基。

[0272] 如本文所用的术语“调节(modulate)”包括功能或活性(如细胞增殖)的抑制或遏止以及功能或活性的增强。

[0273] 短语“药学上可接受的”是本领域公认的。在某些实施方案中,术语包括组合物、赋形剂、佐剂、聚合物和其它材料及/或剂型,它们在合理医学判断的范围内,适用于与人类和动物的组织接触而没有过度毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症,与合理的效益/风险比相称。

[0274] 本文使用的“药学上可接受的盐”或“盐”是指适用于或与多位患者治疗相容的酸加成盐或碱加成盐。

[0275] 本文所用的术语“药学上可接受的酸加成盐”是指由式I表示的任何碱化合物的任何无毒有机或无机盐。形成合适盐类的说明性无机酸类包括盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸,以及诸如正磷酸一氢钠(sodium monohydrogen orthophosphate)、硫酸氢钾等金属盐类。形成合适盐类的说明性有机酸类包括单羧酸、二羧酸和三羧酸如乙醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二

酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、马来酸、苯甲酸、苯乙酸 (phenylacetic acid)、肉桂酸和水杨酸,以及诸如对甲苯磺酸和甲磺酸等磺酸类。可以形成单酸盐或二酸盐,并且此类盐可以以水合、溶剂化或实质上无水的形式存在。通常,式I化合物的酸加成盐类更易溶于水和各种亲水性有机溶剂中,并且与其游离碱形式相比通常表现出更高的熔点。合适盐的选择将是本领域具有通常知识者已知的。可以使用其它非药理学上可接受的盐类,例如草酸盐类 (oxalate),例如于实验室使用的式I化合物的分离,或随后转化为药理学上可接受的酸加成盐。

[0276] 本文所用的术语“药理学上可接受的碱加成盐”是指由式I表示的任何酸化合物或其中间体中任一个的任何无毒有机或无机碱加成盐。形成合适盐类的说明性无机碱类包括氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁或氢氧化钡。形成合适盐类的说明性有机碱类包括脂肪族、脂环族或芳族的有机胺类,如甲胺、三甲胺和甲吡啶 (picoline) 或氨。合适盐的选择将是本领域具有通常知识者已知的。

[0277] 可用于本公开的方法和组合物中的多种化合物在其结构中具有至少一个立体异构中心。此立体异构中心可以以R或S构型存在,所述R和S符号用于对应于纯化学与应用化学 (Pure Appl. Chem.) (1976), 45, 11-30中描述的规则。本公开涵盖化合物、盐类、前药或其混合物 (包括所有可能的立体异构体的混合物) 的所有立体异构形式,如对映异构和非对映异构形式。参见例如WO 01/062726。

[0278] 此外,某些含有烯基的化合物可能以Z (zusammen) 或E (entgegen) 异构体存在。在每一种情况下,本公开包括混合物和分离的个别异构体。

[0279] “前药”或“药理学上可接受的前药”是指在施用后在宿主中代谢,例如水解或氧化,以形成本公开的化合物 (例如式I化合物) 的化合物。前药的典型示例包括在活性化合物的功能部分上具有生物不稳定或可裂解 (保护) 基团的化合物。前药包括可以被氧化、还原、氨基化、脱胺基化、羟基化、脱羟基化、水解、脱水解、烷基化、脱烷基化、酰基化、脱酰基化、磷酸化或脱磷酸化以产生活性化合物的化合物。第6,875,751号、第7,585,851号和第7,964,580号美国专利中公开了使用酯或氨基磷酸酯作为生物不稳定或可裂解 (保护) 基团的前药的示例,这些专利的公开内容通过引用并入本文。本公开的前药被代谢以产生式I的化合物。本公开的范围内包括本文描述的化合物的前药。用于选择和制备合适前药的常规程序描述于例如“前药设计 (Design of Prodrugs)” Ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985。

[0280] 如本文所用的短语“药理学上可接受的载体”是指药理学上可接受的材料、组合物或载体,如液体或固体过滤器、稀释剂、赋形剂、溶剂或可用于配制用于药物或治疗用途的药物的囊封材料。

[0281] 如本文所用的术语“溶解度对数 (Log of solubility)”、“LogS”或“logS”在本领域中用于量化化合物的水溶性。化合物的水溶性显著影响其吸收和分布特性。溶解度低通常伴随着吸收不良。LogS值是以摩尔/升 (mol/liter) 测量的溶解度的单位剥离对数 (以10为底)。

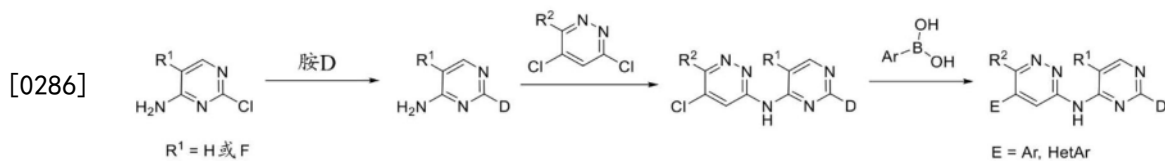
[0282] 实施例

[0283] 下面的代表性实施例旨在帮助说明本发明,而非旨在也不应解释为限制本发明的范围。事实上,除了本文所示和描述的之外,根据本文件的全部内容,包括后面的实施例及对本文引用的科学和专利文献的参考,本发明的各种修改及其许多进一步的实施方案对于

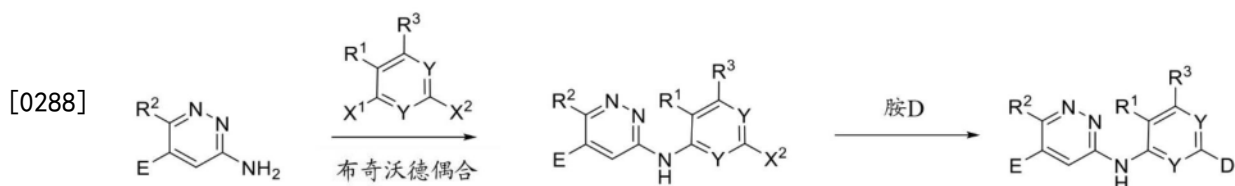
本领域具有普通知识者将变得显而易见。还应当理解,那些引用的参考文献的内容通过引用并入本文,以帮助说明本领域的现状。以下实施例包含重要的附加信息、示例和指导,它们可以在其各种实施方案及其等同物中适用于本发明的实施。

[0284] 实施例1:本公开的示例性化合物的合成

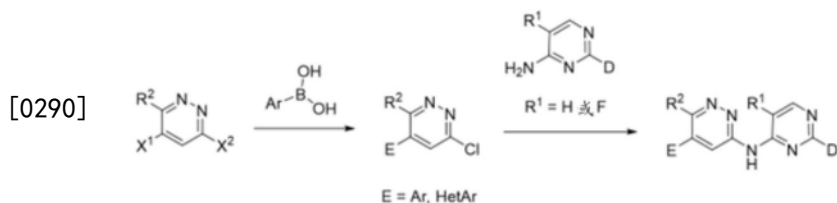
[0285] 一般程序A.



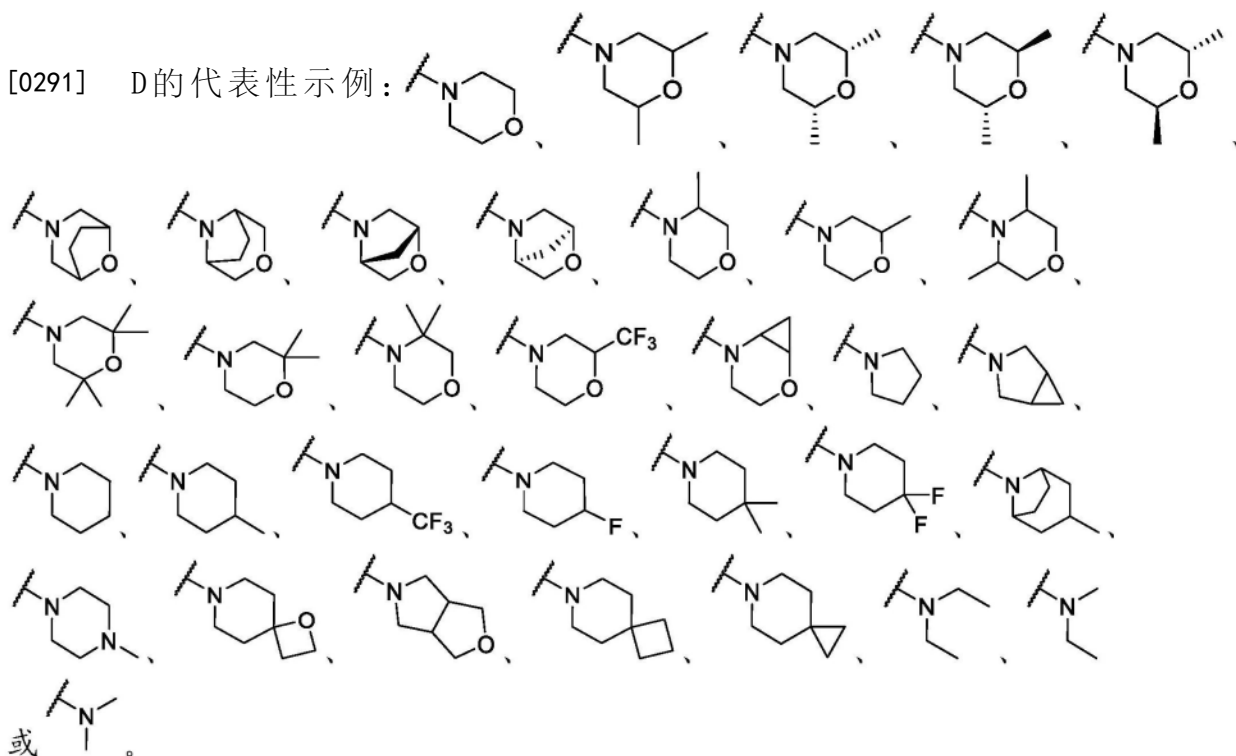
[0287] 一般程序B



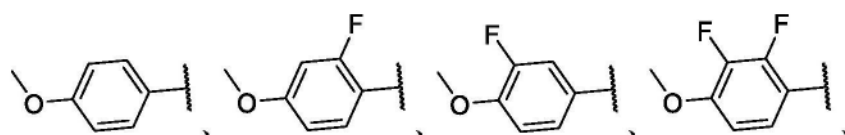
[0289] 一般程序C

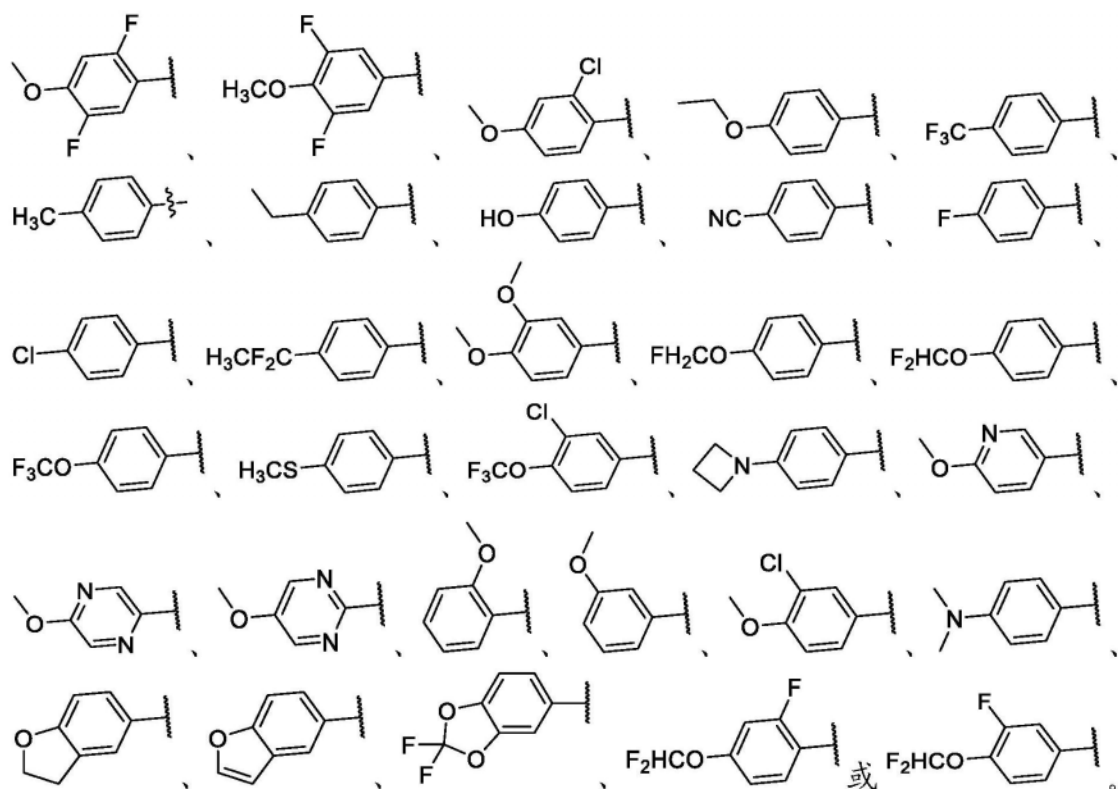


[0291] D的代表性示例:

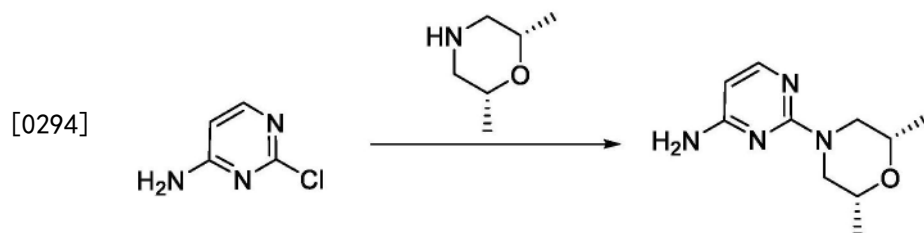


[0292] E的代表性示例:





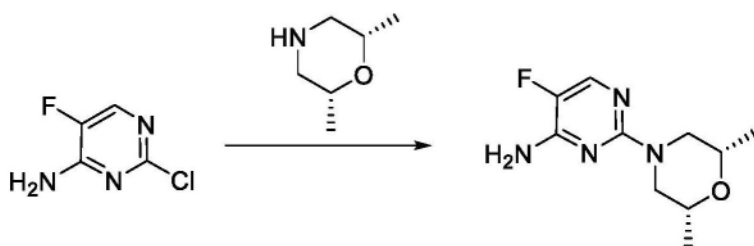
[0293] 2 - ((2R, 6S) - 2, 6 - 二甲基吗啉基) 嘧啶 - 4 - 胺 (2 - ((2R, 6S) - 2, 6 - dimethylmorpholino)pyrimidin-4-amine) 的合成



[0295] 将化合物2-氯嘧啶-4-胺 (2-chloropyrimidin-4-amine; 2.0g, 15.4mmol, 1.0eq)、化合物 (2R, 6S) - 2, 6 - 二甲基吗啉 ((2R, 6S) - 2, 6 - dimethylmorpholine; 5.33g, 46.3mmol, 3.0eq) 和 N, N - 二异丙基乙基胺 (DIEA; 10.0g, 77.0mmol, 5.0eq) 于异丙醇 (IPA; 40mL) 中的混合物在 N_2 下于 80℃ 搅拌 16 小时。减压浓缩反应物。将残余物在乙酸乙酯 (90mL) 和水 (150mL) 之间分配。分离的有机层用水洗涤, 经无水硫酸钠 (Na_2SO_4) 干燥并蒸发至干。残余物通过柱色谱 (column chromatography; 石油醚 (PE) : 乙酸乙酯 (EA) = 5:1 至二氯甲烷 (DCM) : 甲醇 (MeOH) = 40:1) 纯化, 得到 2 - ((2R, 6S) - 2, 6 - 二甲基吗啉基) 嘧啶 - 4 - 胺 (3.1g, 97%), 为白色固体。LCMS: 209.03 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.76 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 4.49-4.36 (m, 2H), 3.61 (ddd, $J=10.5, 6.3, 2.5$ Hz, 2H), 3.38 (s, 1H), 2.48 (dd, $J=13.2, 10.7$ Hz, 2H), 1.22 (d, $J=6.2$ Hz, 6H)。

[0296] 2 - ((2R, 6S) - 2, 6 - 二甲基吗啉基) - 5 - 氟嘧啶 - 4 - 胺 (2 - ((2R, 6S) - 2, 6 - dimethylmorpholino) - 5-fluoropyrimidin-4-amine) 的合成

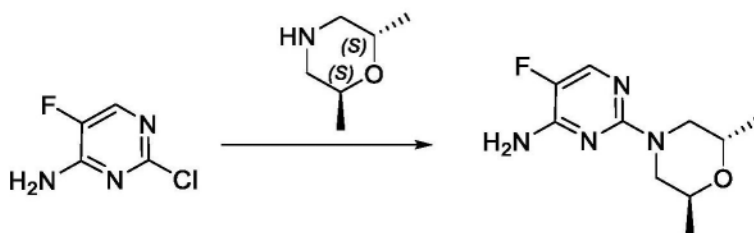
[0297]



[0298] 向化合物2-氯-5-氟嘧啶-4-胺(2-chloro-5-fluoropyrimidin-4-amine; 50g, 338.9mmol, 1.0eq.)、化合物(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉(78g, 667.8mmol, 2.0eq)于IPA (500mL)中的溶液中加入DIEA(87.6g, 667.8mmol, 2.0eq.),并将反应混合物在80℃下搅拌16小时。减压浓缩所得混合物。残余物通过硅胶柱色谱(silica gel chromatography)纯化,用PE:乙酸乙酯(EtOAc)=20:1洗脱,得到2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-胺(47g, 61%),为白色固体。LCMS: 227.12[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ7.76(d, J=3.5Hz, 1H), 6.83(s, 2H), 4.28(d, J=12.0Hz, 2H), 3.46(dd, J=7.9, 6.3Hz, 2H), 2.32(dd, J=12.7, 10.9Hz, 2H), 1.07(d, J=6.2Hz, 6H)。

[0299] 2-((2S,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-胺(2-((2S,6S)-2,6-dimethylmorpholino)-5-fluoropyrimidin-4-amine)的合成

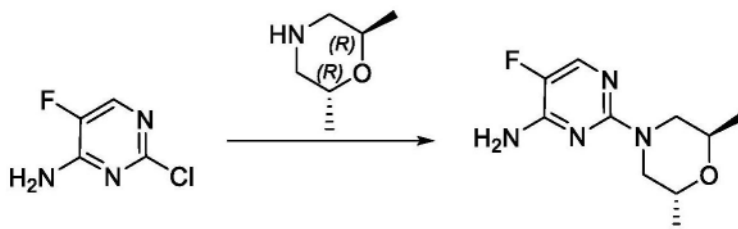
[0300]



[0301] 向化合物2-氯-5-氟嘧啶-4-胺(2-chloro-5-fluoropyrimidin-4-amine; 325mg, 2.2mmol, 1.5eq)和化合物(2S,6S)-2,6-二甲基吗啉((2S,6S)-2,6-dimethylmorpholine; 170mg, 1.47mmol, 1.0eq)于IPA(3mL)中的溶液中加入DIEA(569mg, 4.4mmol, 2.0eq)。将反应混合物在80℃下搅拌16小时。减压浓缩所得混合物。使用DCM/MeOH=40/1通过制备型薄层色谱(Prep-TLC)纯化残余物,得到2-((2S,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-胺(92mg, 18%),为白色固体。LCMS: 227.10[M+1]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ7.76(d, J=3.5Hz, 1H), 6.82(s, 2H), 3.96-3.83(m, 2H), 3.61(dd, J=12.9, 3.2Hz, 2H), 3.24(dd, J=12.9, 6.2Hz, 2H), 1.07(d, J=6.4Hz, 6H)。

[0302] 2-((2R,6R)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-胺(2-((2R,6R)-2,6-dimethylmorpholino)-5-fluoropyrimidin-4-amine)的合成

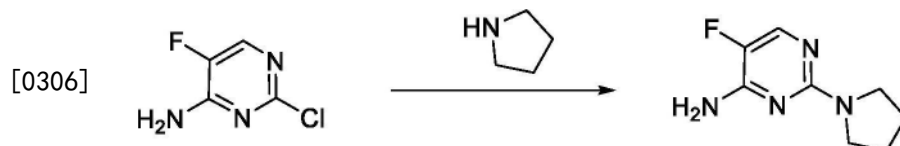
[0303]



[0304] 向化合物2-氯-5-氟嘧啶-4-胺(2-chloro-5-fluoropyrimidin-4-amine; 200mg, 1.36mmol, 1.0eq)和化合物(2R,6R)-2,6-二甲基吗啉((2R,6R)-2,6-dimethylmorpholine; 391mg, 3.40mmol, 2.5eq)于IPA(4mL)中的溶液中加入DIEA(526mg, 4.08mmol, 3.0eq)。将反

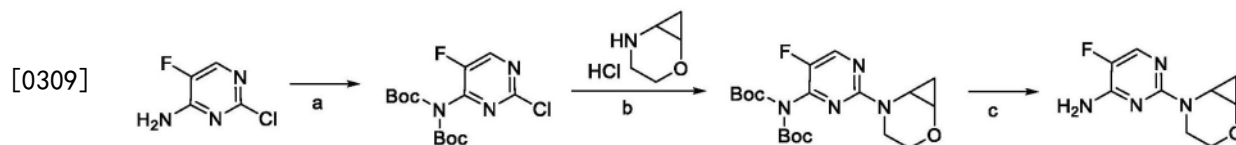
应混合物在80℃下搅拌16小时。减压浓缩混合物。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用(DCM/MeOH/NH₃·H₂O=50/1/0.5)洗脱,得到2-((2R,6R)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-胺(70mg,白色固体)。LC-MS:227.12[M+1]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.77(d,J=3.6Hz,1H), 6.84(s,2H), 3.92(td,J=6.3,3.5Hz,2H), 3.63(dd,J=12.9,3.3Hz,2H), 3.26(dd,J=12.9,6.2Hz,2H), 1.08(d,J=6.4Hz,6H)。

[0305] 5-氟-2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-4-胺(5-fluoro-2-(pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-amine)的合成



[0307] 向2-氯-5-氟嘧啶-4-胺(2-chloro-5-fluoropyrimidin-4-amine;200mg,1.36mmol,1.0eq)于IPA(4mL)中的溶液中加入吡咯烷(290mg,4.08mmol,3.0eq)和DIEA(526mg,4.08mmol,3.0eq)。将反应混合物在80℃下搅拌16小时。减压浓缩混合物。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用(PE/EA=1/1)洗脱,得到5-氟-2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-4-胺(230mg,白色固体)。LC-MS:183.1[M+1]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.75(d,J=3.8Hz,1H), 6.72(s,2H), 3.35(t,J=6.6Hz,4H), 1.84(t,J=6.6Hz,4H)。

[0308] 2-(2-氧杂-5-氮杂双环[4.1.0]庚-5-基)-5-氟嘧啶-4-胺(2-(2-oxa-5-azabicyclo[4.1.0]heptan-5-yl)-5-fluoropyrimidin-4-amine)的合成



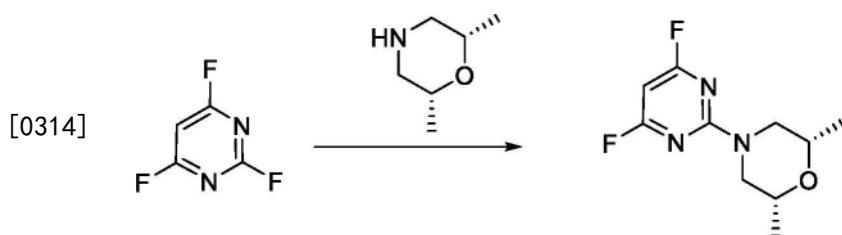
[0310] 步骤a:在室温下向2-氯-5-氟嘧啶-4-胺(2-chloro-5-fluoropyrimidin-4-amine;300mg,2.03mmol,1.0eq)、二碳酸二叔丁酯(Boc₂O;1.77g,8.13mmol4.0eq)和三乙胺(TEA;821mg,8.13mmol 4.0eq)于DCM(3mL)中的溶液中加入4-二甲氨基吡啶(DMAP;12mg,0.10mmol 0.05eq)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。减压浓缩所得的混合物。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用PE:EtOAc=100:1洗脱,得到双-N-叔丁氧羰基(bis-N-Boc)保护的化合物(600mg,85%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.49(s,1H), 1.44(s,18H)。

[0311] 步骤b:向bis-N-Boc保护的化合物(512mg,1.47mmol,1.0eq)的溶液中加入DIEA(3mL)中的2-氧杂-5-氮杂双环[4.1.0]庚烷盐酸盐(2-oxa-5-azabicyclo[4.1.0]heptane hydrochloride;200mg,1.47mmol,1.0eq)。将反应混合物在100℃下搅拌16小时。减压浓缩所得的混合物。使用PE/EA=3/1通过Prep-TLC纯化残余物,得到产物(110mg,粗品),为白色固体。LCMS:411.35[M+1]⁺。

[0312] 步骤c:向来自步骤b的bis-N-Boc产物(110mg粗品,0.268mmol,1.0eq)于二噁烷(1mL)中的溶液中加入盐酸/二噁烷(4M,1mL)。将反应混合物在40℃下搅拌16小时。减压浓缩所得的混合物。将残余物在乙酸乙酯(50mL)和饱和Na₂CO₃溶液(50mL)之间分配。分离的有机层经(Na₂SO₄或MgSO₄)干燥并蒸发至干。使用DCM/MeOH=40/1通过Prep-TLC纯化残余物,得到2-(2-氧杂-5-氮杂双环[4.1.0]庚-5-基)-5-氟嘧啶-4-胺(12mg,21%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CDC13) δ7.90(d,J=3.0Hz,1H), 4.85(s,2H), 3.85-3.65(m,3H), 3.40(dt,J

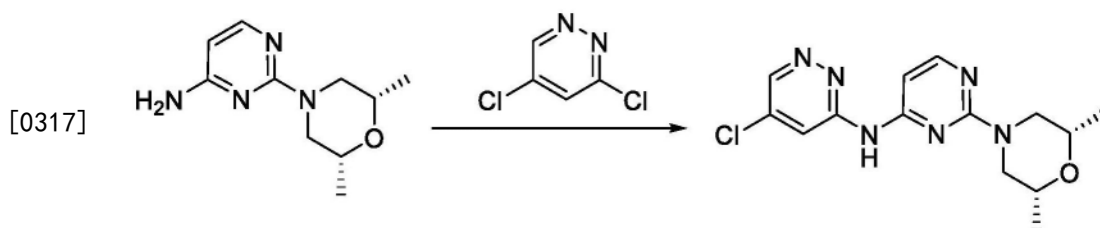
$=7.4, 4.4\text{Hz}, 2\text{H}$), $2.92(\text{td}, J=6.9, 5.0\text{Hz}, 1\text{H})$, $0.92(\text{q}, J=6.8\text{Hz}, 1\text{H})$, $0.57(\text{ddd}, J=6.9, 4.8, 3.6\text{Hz}, 1\text{H})$ 。

[0313] (2R, 6S) - 4 - (4, 6 - 二氟嘧啶 - 2 - 基) - 2, 6 - 二甲基吗啉 ((2R, 6S) - 4 - (4, 6 - difluoropyrimidin-2-yl) - 2,6-dimethylmorpholine) 的合成



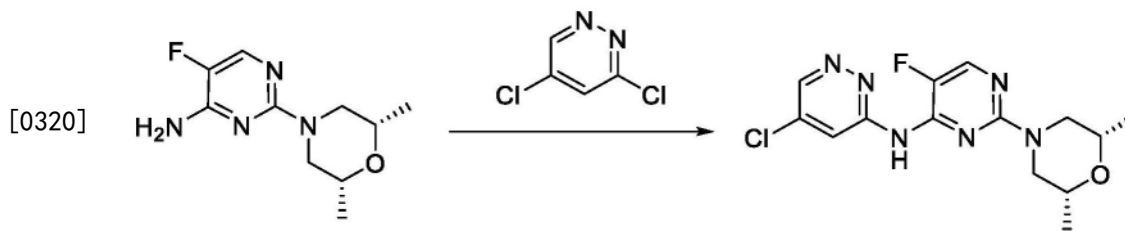
[0315] 向2,4,6-三氟嘧啶 (2,4,6-trifluoropyrimidine; 300mg, 2.24mmol, 1.0eq)、碳酸钾 (K_2CO_3 ; 619mg, 4.48mmol, 2.0eq) 于乙腈 (ACN; 1mL) 中的溶液中加入 (2R, 6S) - 2, 6 - 二甲基吗啉 (258mg, 2.24mmol, 1.0eq)。将反应混合物在冰冷下搅拌超过10分钟,并在室温下再搅拌1小时。将混合物在真空下浓缩,得到残余物,将其通过硅胶柱色谱纯化,用 (PE/EA = 100/1 至 50/1) 洗脱,得到 (2R, 6S) - 4 - (4, 6 - 二氟嘧啶 - 2 - 基) - 2, 6 - 二甲基吗啉 (250mg, 49%), 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.68 (t, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 4.43 (dd, $J=13.2, 1.3\text{Hz}$, 2H), 3.58 (m, $J=12.5, 6.2, 2.4\text{Hz}$, 2H), 2.61 (dd, $J=13.4, 10.8\text{Hz}$, 2H), 1.23 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 6H)。

[0316] 5 - 氯 - N - (2 - ((2R, 6S) - 2, 6 - 二甲基吗啉基) 嘧啶 - 4 - 基) 哒嗪 - 3 - 胺 (5-chloro-N-(2-((2R, 6S) - 2,6-dimethylmorpholino)pyrimidin-4-yl)pyridazin-3-amine) 的合成



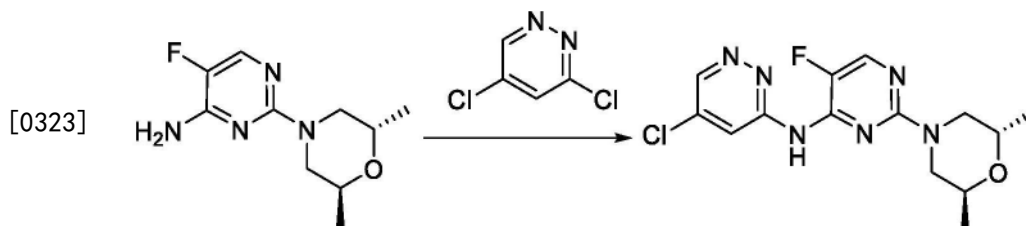
[0318] 在室温下 N_2 下向 2 - ((2R, 6S) - 2, 6 - 二甲基吗啉基) 嘧啶 - 4 - 胺 (2 - ((2R, 6S) - 2, 6 - dimethylmorpholino)pyrimidin-4-amine; 700mg, 3.36mmol, 1.0eq)、3, 5 - 二氯哒嗪 (3, 5 - dichloropyridazine; 500mg, 3.36mmol, 1.0eq)、4, 5 - 双(二苯基膦) - 9, 9 - 二甲基氧杂蒽 (Xantphos; 197mg, 0.34mmol, 0.1eq) 和碳酸铯 (Cs_2CO_3 ; 2.2g, 6.72mmol, 2.0eq) 于二噁烷 (1mL) 中的溶液加入三(二亚苄基丙酮)二钯 ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$; 97mg, 0.17mmol, 0.05eq)。然后将反应混合物在 N_2 下于 110°C 搅拌16小时。减压浓缩反应混合物。将残余物在乙酸乙酯 (90mL) 和水 (150mL) 之间分配。分离的有机层用水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并蒸发至干。残余物通过柱色谱 (PE:EA = 5:1 至 DCM:MeOH = 40:1) 纯化,得到 5 - 氯 - N - (2 - ((2R, 6S) - 2, 6 - 二甲基吗啉基) 嘧啶 - 4 - 基) 哒嗪 - 3 - 胺 (200mg, 18.5%), 为黄色固体。LCMS: 321.00 $[\text{M}+1]^+$

[0319] 5 - 氯 - N - (2 - ((2R, 6S) - 2, 6 - 二甲基吗啉基) - 5 - 氟嘧啶 - 4 - 基) 哒嗪 - 3 - 胺 (5-chloro-N-(2-((2R, 6S) - 2,6-dimethylmorpholino) - 5-fluoropyrimidin-4-yl)pyridazin-3-amine) 的合成



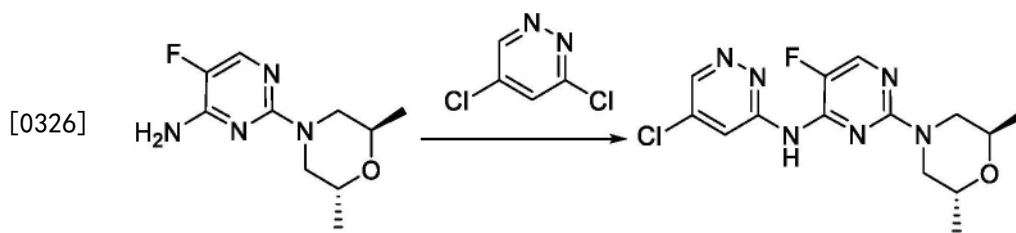
[0321] 在室温下 N_2 下向2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-胺(2-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholino)-5-fluoropyrimidin-4-amine;35.5g,157.08mmol,1.0eq)、3,5-二氯哒嗪(3,5-dichloropyridazine;35g,234.90mmol,1.5eq)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(4.54g,7.85mmol,0.05eq)和碳酸铯(153.5g,471.15mmol,3.0eq)于甲苯(Tol.;500mL)中的溶液加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯($Pd(dppf)Cl_2$;5.75g,7.86mmol,0.05eq)。将反应混合物在80℃下搅拌16小时。减压浓缩反应混合物。将残余物在乙酸乙酯(500mL)和水之间分配。分离的有机层用水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并蒸发至干。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用PE:EtOAc=5:1洗脱,得到5-氯-N-(2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)哒嗪-3-胺(29g,55%),为黄色固体。LCMS:339.11[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 10.69(s,1H),9.05(s,1H),8.47(d,J=2.0Hz,1H),8.17(d,J=3.2Hz,1H),4.20(d,J=12.5Hz,2H),3.52(d,J=7.3Hz,2H),2.51(s,2H),1.10(d,J=6.1Hz,6H)。

[0322] 5-氯-N-(2-((2S,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)哒嗪-3-胺(5-chloro-N-(2-((2S,6S)-2,6-dimethylmorpholino)-5-fluoropyrimidin-4-yl)pyridazin-3-amine)的合成



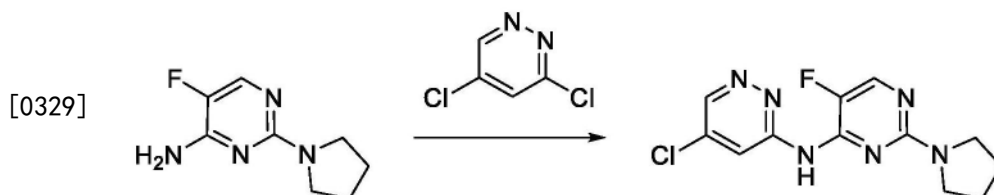
[0324] 在室温下 N_2 下向2-((2S,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-胺(92mg,0.41mmol,1.0eq)、3,5-二氯哒嗪(91mg,0.61mmol,1.5eq)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(12mg,0.02mmol,0.05eq)和碳酸铯(398mg,1.22mmol,3.0eq)于甲苯(3mL)中的溶液加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(15mg,0.02mmol,0.05eq)。然后将反应混合物在 N_2 下于80℃搅拌16小时。减压浓缩反应混合物。将残余物在乙酸乙酯(30mL)和水(50mL)之间分配。分离的有机层用水洗涤,经(Na_2SO_4 或 $MgSO_4$)干燥并蒸发至干。用PE/EA=2/1通过Prep-TLC纯化残余物,得到5-氯-N-(2-((2S,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)哒嗪-3-胺(75mg,54%),为黄色固体。LCMS:339.10[M+1]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 10.68(s,1H),9.06(d,J=2.1Hz,1H),8.44(d,J=2.2Hz,1H),8.17(d,J=3.3Hz,1H),4.01-3.91(m,2H),3.67(dd,J=13.0,3.3Hz,2H),3.33(m,1H),3.29(m,1H),1.10(d,J=6.4Hz,6H)。

[0325] 5-氯-N-(2-((2R,6R)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)哒嗪-3-胺(5-chloro-N-(2-((2R,6R)-2,6-dimethylmorpholino)-5-fluoropyrimidin-4-yl)pyridazin-3-amine)的合成



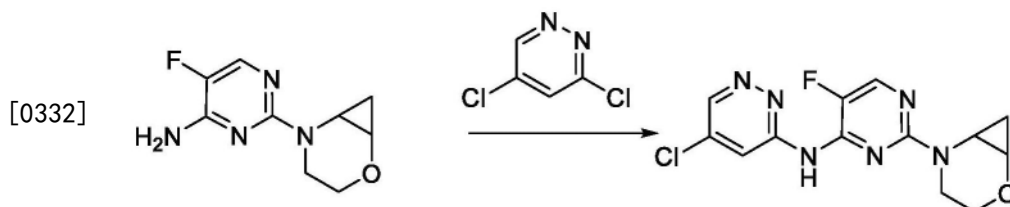
[0327] 向2-((2R,6R)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-胺(70mg,0.31mmol,1.0eq)于甲苯(4mL)中的溶液中加入3,5-二氯哒嗪(46mg,0.31mmol,1.0eq)、碳酸铯(202mg,0.62mmol,2.0eq)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(18mg,0.031mmol,0.1eq)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(23mg,0.031mmol,0.1eq)。将反应混合物在N₂下于80℃搅拌16小时。将50mL水倒入混合物中并用乙酸乙酯(20mL)提取3次,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用(PE/EA=2/1)洗脱,得到5-氯-N-((2R,6R)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)哒嗪-3-胺(50mg)。LC-MS:339.05[M+1]⁺

[0328] 5-氯-N-(5-氟-2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)哒嗪-3-胺(5-chloro-N-(5-fluoro-2-(pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)pyridazin-3-amine)的合成



[0330] 向5-氟-2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-4-胺(230mg,1.26mmol,1.0eq)于甲苯(5mL)中的溶液中加入3,5-二氯哒嗪(188mg,1.26mmol,1.0eq)、碳酸铯(819mg,2.52mmol,2.0eq)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(73mg,0.126mmol,0.1eq)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(92mg,0.126mmol,0.1eq)。将反应混合物在N₂下于80℃搅拌16小时。将50mL水倒入混合物中并用乙酸乙酯(20mL)萃取3次,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用(PE/EA=2/1)洗脱,得到5-氯-N-(5-氟-2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)哒嗪-3-胺(50mg,粗品)。LC-MS:295.00[M+1]⁺。

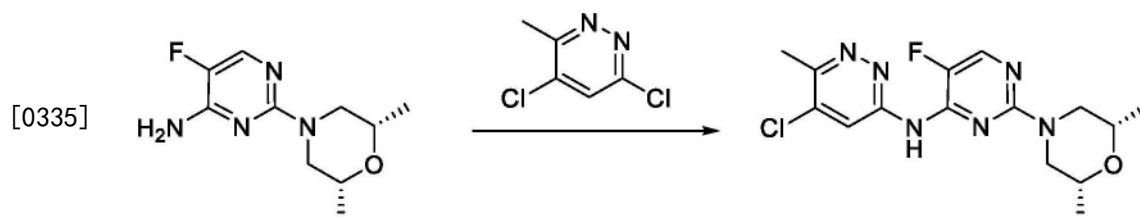
[0331] N-(2-(2-氧杂-5-氮杂双环[4.1.0]庚-5-基)-5-氟嘧啶-4-基)-5-氯哒嗪-3-胺(N-(2-(2-oxa-5-azabicyclo[4.1.0]heptan-5-yl)-5-fluoropyrimidin-4-yl)-5-chloropyridazin-3-amine)的合成



[0333] 在室温下向2-(2-氧杂-5-氮杂双环[4.1.0]庚-5-基)-5-氟嘧啶-4-胺(2-(2-oxa-5-azabicyclo[4.1.0]heptan-5-yl)-5-fluoropyrimidin-4-amine;12mg,0.06mmol,1.0eq)、3,5-二氯哒嗪(13mg,0.09mmol,1.5eq)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(2mg,0.003mmol,0.05eq)和碳酸铯(59mg,0.18mmol,3.0eq)于甲苯(3mL)中的溶液中加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(2mg,0.003mmol,0.05eq)。然后将反应混合物在N₂下于80℃搅拌16小时。减压浓缩反应混合物。将残余物在乙酸乙酯(50mL)和水之间分配。分

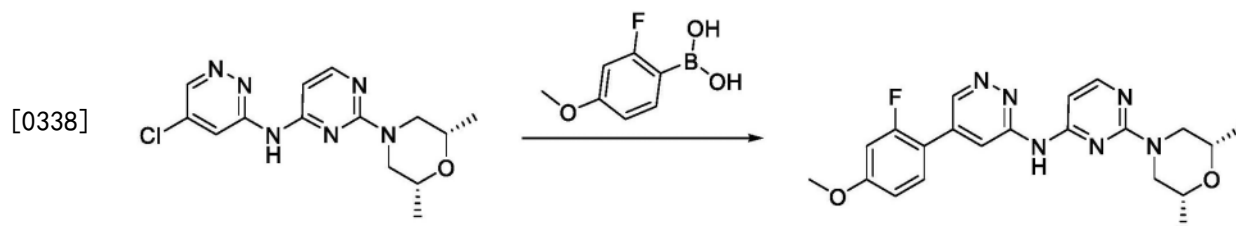
离的有机层用水洗涤,经(Na_2SO_4 或 MgSO_4)干燥并蒸发至干。用PE/EA=1/1通过Prep-TLC纯化残余物,得到N-(2-(2-氧杂-5-氮杂双环[4.1.0]庚-5-基)-5-氟嘧啶-4-基)-5-氯哒嗪-3-胺(10mg,54%),为白色固体。LCMS:323.07[M+1]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.12(s,1H), 8.85(s,1H), 8.10(s,2H), 3.88(m,3H), 3.46(m, J=25.7Hz, 2H), 2.88(s,1H), 1.08(d, J=6.2Hz, 1H), 0.66(s,1H)。

[0334] 5-氯-N-(2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)-6-甲基哒嗪-3-胺(5-chloro-N-(2-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholino)-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6-methylpyridazin-3-amine)的合成



[0336] 将2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-胺(100mg,0.44mmol,1.0eq)、4,6-二氯-3-甲基哒嗪(4,6-dichloro-3-methylpyridazine;71mg,0.44mmol,1.0eq)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(35mg,0.044mmol,0.1eq)、三(二亚苄基丙酮)二钯(56mg,0.044mmol,0.1eq)和碳酸铯(380mg,0.88mmol,2.0eq)于甲苯(5mL)中的反应混合物在 N_2 下于110℃搅拌16小时。减压浓缩混合物。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用(PE/EA=7/1至4/1)洗脱,得到5-氯-N-(2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)-6-甲基哒嗪-3-胺(70mg,45%),为白色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 8.70(s,1H), 8.04(s,1H), 7.92(s,1H), 4.35(d, J=12.9Hz, 2H), 3.67(s, 2H), 2.74(s, 3H), 2.65(t, J=11.5Hz, 2H), 1.28(d, J=6.1Hz, 6H)。

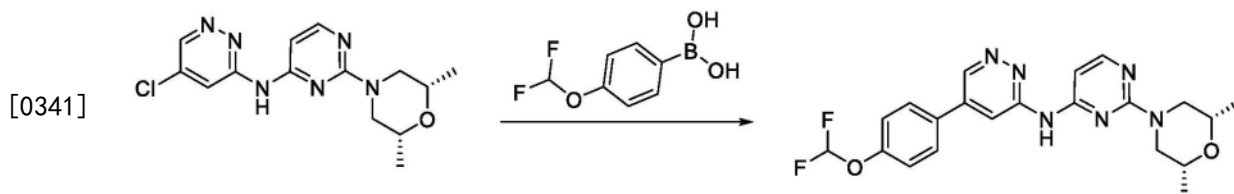
[0337] N-(2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)嘧啶-4-基)-5-(2-氟-4-甲氧基苯基)哒嗪-3-胺(N-(2-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-5-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)pyridazin-3-amine)-化合物3的合成



[0339] 在室温下,在 N_2 下向5-氯-N-(2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)嘧啶-4-基)哒嗪-3-胺(5-chloro-N-(2-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholino)pyrimidin-4-yl)pyridazin-3-amine;100mg,0.31mmol,1.0eq)、(2-氟-4-甲氧基苯基)硼酸((2-fluoro-4-methoxyphenyl)boronic acid;80mg,0.47mmol,1.5eq)和碳酸钾(86mg,0.62mmol,2.0eq)于二噁烷/水(5mL/0.5mL)中的溶液中加入四(三苯基膦)钯($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)(36mg,0.031mmol,0.1eq)。然后将反应混合物在 N_2 下于110℃搅拌16小时。减压浓缩反应混合物。将残余物在乙酸乙酯(50mL)和水(100mL)之间分配。分离的有机层用水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并蒸发至干。通过柱色谱(PE:EA=5:1至1:1)纯化残余物,得到N-(2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)嘧啶-4-基)-5-(2-氟-4-甲氧基苯基)哒嗪-3-胺(70mg,74.7%),为棕色固体。LCMS:

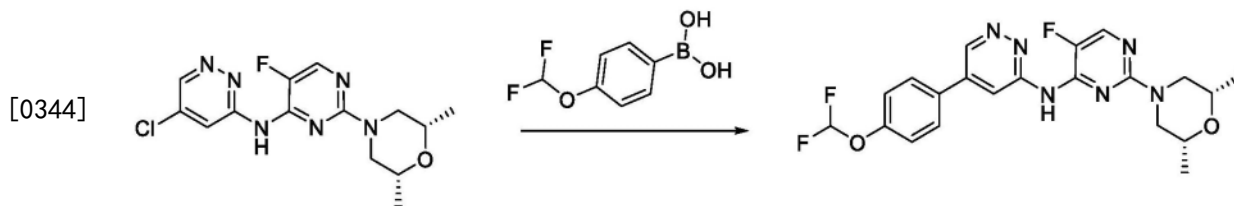
411.05 [M+1]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.03 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.04 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.83 (t, J=8.9Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.81 (dd, J=13.0, 2.3Hz, 1H), 6.17 (d, J=5.7Hz, 1H), 4.40 (d, J=13.1Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.65-3.57 (m, 2H), 2.59-2.49 (m, 2H), 1.17 (d, J=6.2Hz, 6H)。

[0340] 5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)嘧啶-4-基)哒嗪-3-胺 (5-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-N-(2-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholino)pyrimidin-4-yl)pyridazin-3-amine) -化合物20的合成



[0342] 向5-氯-N-(2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)嘧啶-4-基)哒嗪-3-胺 (75mg, 0.23mmol, 1.0eq) 于二噁烷/水 (5mL/0.5mL) 中的溶液中加入 (4-(二氟甲氧基)苯基)硼酸 ((4-(difluoromethoxy)phenyl)boronic acid; 80mg, 0.46mmol, 2.0eq)、磷酸钾 (149mg, 0.7mmol, 3.0eq) 和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (17mg, 0.023mmol, 0.1eq)。将反应混合物在 N₂ 下于 110℃ 搅拌 16 小时。减压浓缩反应混合物。通过 prep-TLC (PE/EA=0/1) 纯化残余物, 得到 5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)嘧啶-4-基)哒嗪-3-胺 (68mg, 68%)。LCMS: [M+1]: 429.10; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.12 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.10 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.94 (t, J=73.6Hz, 1H), 6.21 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.45 (d, J=12.5Hz, 2H), 3.65 (m, 2H), 2.67-2.57 (m, 2H), 1.19 (d, J=6.2Hz, 6H)。

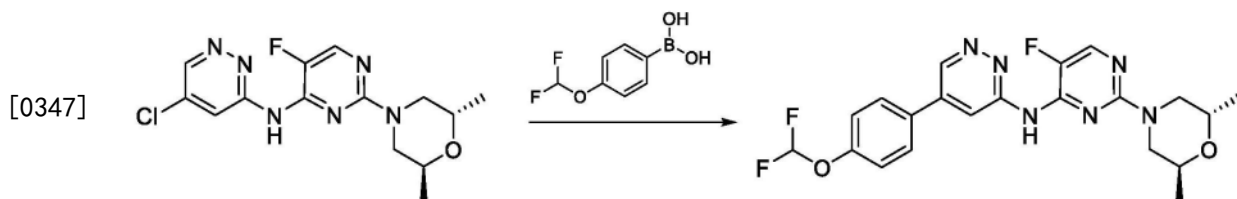
[0343] 5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)哒嗪-3-胺 (5-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-N-(2-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholino)-5-fluoropyrimidin-4-yl)pyridazin-3-amine) -化合物80的合成



[0345] 在室温下 N₂ 下向 5-氯-N-(2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)哒嗪-3-胺 (9g, 26.57mmol, 1.0eq)、(4-(二氟甲氧基)苯基)硼酸 (9g, 53.13mmol, 2.0eq) 和磷酸钾 (16.9g, 79.7mmol, 3.0eq) 于二噁烷/水 (10:1, 90mL/10mL) 中的溶液中加入 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (1.94g, 2.66mmol, 0.05eq)。然后将反应混合物在 110℃ 下搅拌 16 小时。减压浓缩反应混合物。将残余物在乙酸乙酯 (90mL) 和水之间分配。分离的有机层用水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥并蒸发至干。残余物通过硅胶柱色谱纯化, 用 PE:EtOAc=20:1 洗脱, 得到 5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)哒嗪-3-胺 (5.2g, 44%), 为黄色固体。LCMS: 447.35 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.16 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.55-7.12 (m, 3H), 4.20 (d, J=12.5Hz, 2H), 3.49 (t, 2H), 2.42 (d, J=12.6Hz, 2H), 0.96 (d, J=

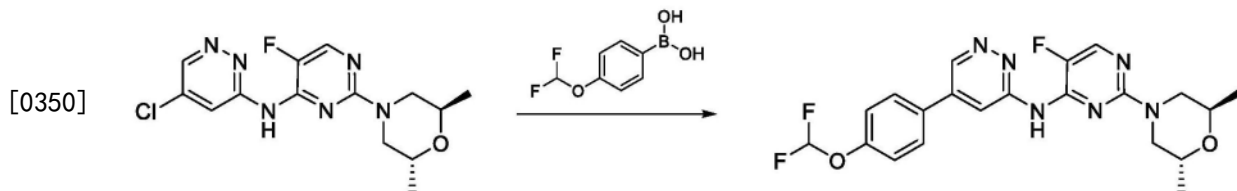
5.0Hz, 6H)。

[0346] 5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(2-((2S,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)哒嗪-3-胺(5-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-N-(2-((2S,6S)-2,6-dimethylmorpholino)-5-fluoropyrimidin-4-yl)pyridazin-3-amine)-化合物91的合成



[0348] 在室温下 N_2 下向5-氯-N-(2-((2S,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)哒嗪-3-胺(75mg, 0.22mmol, 1.0eq)、4-(二氟甲氧基)苯基硼酸(76mg, 0.44mmol, 2.0eq)和磷酸钾(141mg, 0.66mmol, 3.0eq)二噁烷/水(2mL/0.2mL)中的溶液中加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(16mg, 0.02mmol, 0.1eq)。然后将反应混合物在 N_2 下于110℃搅拌16小时。减压浓缩反应混合物。将残余物在乙酸乙酯(50mL)和水(50mL)之间分配。分离的有机层用水洗涤,经(Na_2SO_4 或 $MgSO_4$)干燥并蒸发至干。用PE/EA=1/1通过Prep-TLC纯化残余物,得到5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(2-((2S,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)哒嗪-3-胺(63mg, 64%),为黄色固体。LCMS: 447.35[M+1]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.17 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.95 (t, J=73.3Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.75 (d, J=13.0Hz, 2H), 3.40 (dd, J=12.8, 6.3Hz, 2H), 1.11 (d, J=6.3Hz, 6H)。

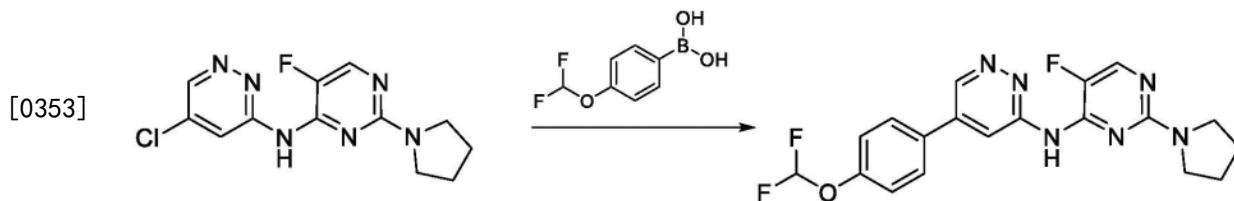
[0349] 5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(2-((2R,6R)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)哒嗪-3-胺(5-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-N-(2-((2R,6R)-2,6-dimethylmorpholino)-5-fluoropyrimidin-4-yl)pyridazin-3-amine)-化合物90的合成



[0351] 向5-氯-N-(2-((2R,6R)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)哒嗪-3-胺(50mg, 0.15mmol, 1.0eq)于甲苯/水(3mL/1mL)中的溶液中加入4-(二氟甲氧基)苯基硼酸(43mg, 0.23mmol, 1.5eq)、磷酸钾(64mg, 0.30mmol, 2.0eq)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(11mg, 0.015mmol, 0.1eq)。将反应混合物在 N_2 下于110℃搅拌16小时。将50mL水倒入混合物中并用乙酸乙酯(15mL)萃取3次,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用(PE/EA=1/1)洗脱,得到5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(2-((2R,6R)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)哒嗪-3-胺,为黄色油状物(21mg)。LC-MS: 447.20[M+1]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.16 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.81 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.02 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.89-7.81 (m, 2H), 7.33 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.97 (t, J=73.5Hz, 1H), 4.08-3.98 (m, 2H), 3.75 (dd, J=12.9, 3.3Hz, 2H), 3.40 (dd, J=12.9, 6.5Hz, 2H), 1.13 (d, J=6.4Hz, 6H)。

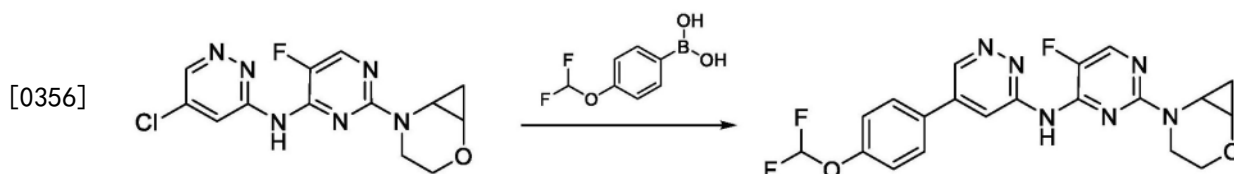
[0352] 5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(5-氟-2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)哒嗪-3-胺(5-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-N-(5-fluoro-2-(pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)

pyridazin-3-amine)-化合物104的合成



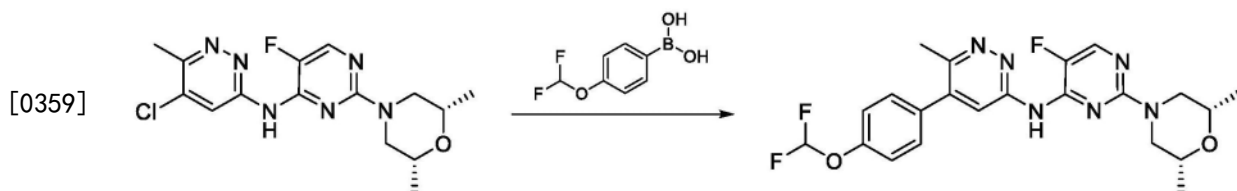
[0354] 向甲苯/水 (3mL/1mL) 中5-氯-N-(5-氟-2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)哒嗪-3-胺 (50mg, 0.17mmol, 1.0eq) 的溶液中加入 (4-(二氟甲氧基)苯基)硼酸 (48mg, 0.26mmol, 1.5eq)、磷酸钾 (72mg, 0.034mmol, 2.0eq) 和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (13mg, 0.017mmol, 0.1eq)。将反应混合物在 N_2 下于 110℃ 搅拌 16 小时。将 50mL 水倒入混合物中并用乙酸乙酯 (15mL) 萃取 3 次, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。通过制备型高效液相色谱 (prep-HPLC) 纯化残余物, 得到化合物 5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(5-氟-2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)哒嗪-3-胺, 为黄色固体 (5mg)。LC-MS: 403.10 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.12 (dd, $J=17.1, 2.0$ Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.96 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.99 (t, $J=73.5$ Hz, 1H), 3.50 (s, 4H), 2.00 (dd, $J=7.8, 5.6$ Hz, 4H)。

[0355] N-(2-(2-氧杂-5-氮杂双环[4.1.0]庚-5-基)-5-氟嘧啶-4-基)-5-(4-(二氟甲氧基)苯基)哒嗪-3-胺 (N-(2-(2-oxa-5-azabicyclo[4.1.0]heptan-5-yl)-5-fluoropyrimidin-4-yl)-5-(4-(difluoromethoxy)phenyl)pyridazin-3-amine)-化合物 103 的合成



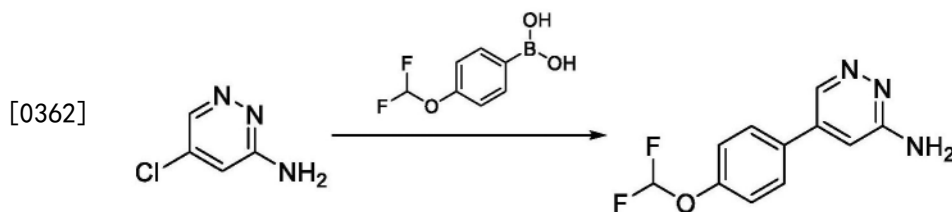
[0357] 在室温下向 N-(2-(2-氧杂-5-氮杂双环[4.1.0]庚-5-基)-5-氟嘧啶-4-基)-5-氯哒嗪-3-胺 (10mg, 0.03mmol, 1.0eq)、(4-(二氟甲氧基)苯基)硼酸 (10mg, 0.06mmol, 2.0eq) 和磷酸钾 (19mg, 0.09mmol, 3.0eq) 于二噁烷/水 (1mL/0.1mL) 中的溶液中加入 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (2mg, 0.003mmol, 0.1eq)。然后将反应混合物在 N_2 下于 110℃ 搅拌 16 小时。减压浓缩反应混合物。将残余物在乙酸乙酯 (50mL) 和水之间分配。分离的有机层经 (Na_2SO_4 或 $MgSO_4$) 干燥并蒸发至干。用 PE/EA=1/1 通过 Prep-TLC 纯化残余物, 得到 N-(2-(2-氧杂-5-氮杂双环[4.1.0]庚-5-基)-5-氟嘧啶-4-基)-5-(4-(二氟甲氧基)苯基)哒嗪-3-胺 (63mg, 64%), 为黄色固体。LCMS: 431.30 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (s, 2H), 8.12 (s, 2H), 7.62 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.59 (t, $J=72.9$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J=13.6$ Hz, 3H), 3.51 (d, $J=27.5$ Hz, 2H), 2.92 (s, 1H), 0.87 (s, 1H), 0.62 (s, 1H)。

[0358] 5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)-6-甲基哒嗪-3-胺 (5-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-N-(2-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholino)-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6-methylpyridazin-3-amine)-化合物 508 的合成



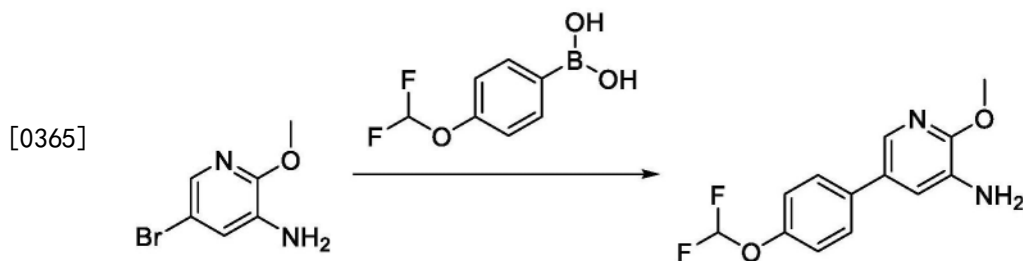
[0360] 向5-氯-N-(2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)-6-甲基哒嗪-3-胺(70mg, 0.20mmol, 1.0eq)于甲苯(4mL)中的溶液中加入(4-(二氟甲氧基)苯基)硼酸(38mg, 0.20mmol, 1.0eq)、磷酸钾(85mg, 0.40mmol, 2.0eq)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(15mg, 0.020mmol, 0.1eq)。将反应混合物在N₂下于110℃搅拌16小时。混合物用乙酸乙酯(20mL)萃取3次,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用(PE/EA=2/1)洗脱,得到化合物5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)-6-甲基哒嗪-3-胺(25mg, 27%),为白色固体。LC-MS: 461.15[M+1]⁺; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.56(s, 1H), 8.03(d, J=3.3Hz, 1H), 7.57(d, J=8.6Hz, 2H), 7.33(d, J=8.6Hz, 2H), 6.95(t, J=73.6Hz, 1H), 4.21(d, J=12.9Hz, 2H), 3.60-3.47(m, 2H), 2.60(s, 3H), 2.44(dd, J=12.8, 10.8Hz, 2H), 1.02(d, J=6.2Hz, 6H)。

[0361] 5-(4-(二氟甲氧基)苯基)哒嗪-3-胺(5-(4-(difluoromethoxy)phenyl)pyridazin-3-amine)的合成



[0363] 在室温下,在N₂下向5-氯哒嗪-3-胺(5-chloropyridazin-3-amine; 500mg, 3.86mmol, 1.0eq)、(4-(二氟甲氧基)苯基)硼酸(1.45g, 7.7mmol, 2.0eq)和磷酸钾(2.46g, 11.58mmol, 3.0eq)于二噁烷/水(20mL/2mL)中的溶液中加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(283mg, 0.39mmol, 0.1eq)。然后将反应混合物在N₂下于110℃搅拌16小时。减压浓缩反应混合物。将残余物在乙酸乙酯(100mL)和水(100mL)之间分配。分离的有机层用水洗涤,经(Na₂SO₄或MgSO₄)干燥并蒸发至干。残余物通过硅胶色谱纯化,用DCM/MeOH=80:1洗脱,得到5-(4-(二氟甲氧基)苯基)哒嗪-3-胺(780mg, 85%),为黄色固体。LCMS: 237.07[M+1]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ8.76(s, 1H), 7.78(d, J=8.6Hz, 2H), 7.53-7.10(m, 3H), 6.92(s, 1H), 6.40(s, 2H)。

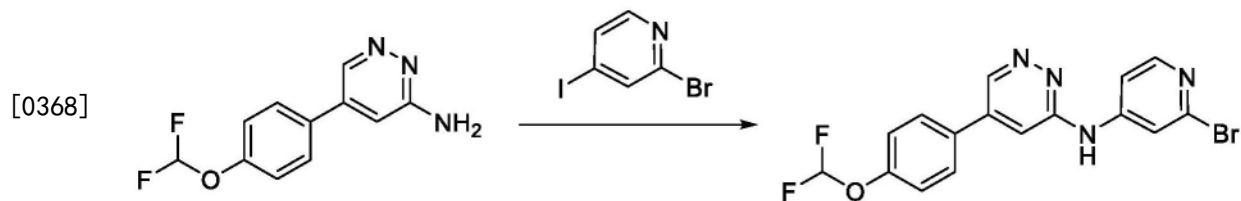
[0364] 5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-胺(5-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-2-methoxypyridin-3-amine)的合成



[0366] 在N₂下向(4-(二氟甲氧基)苯基)硼酸(564mg, 3.0mmol, 1.0eq)、5-溴-2-甲氧基吡

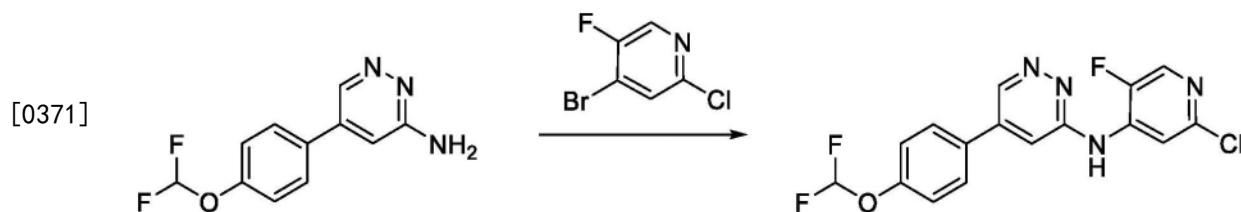
啉-3-胺 (5-bromo-2-methoxypyridin-3-amine; 609mg, 3.0mmol, 1.0eq) 和磷酸钾 (1.27g, 6.0mmol, 2.0eq) 于二噁烷/水 (8mL/2mL) 中的溶液中加入 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (220mg, 0.3mmol, 0.1eq)。然后将反应混合物在 N_2 下于 110℃ 搅拌 16 小时。减压浓缩混合物。残余物通过硅胶柱色谱纯化, 用 (PE/EA=6/1 至 4/1) 洗脱, 得到 5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-甲氧基吡啉-3-胺 (800mg, 白色固体)。¹H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.17 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.53 (t, $J=73.9$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.87 (s, 2H)。

[0367] N-(2-溴吡啶-4-基)-5-(4-(二氟甲氧基)苯基)哒嗪-3-胺 (N-(2-bromopyridin-4-yl)-5-(4-(difluoromethoxy)phenyl)pyridazin-3-amine) 的合成



[0369] 向 5-(4-(二氟甲氧基)苯基)哒嗪-3-胺 (100mg, 0.42mmol, 1.0eq) 于甲苯 (4mL) 中的溶液中加入 2-溴-4-碘吡啶 (2-bromo-4-iodopyridine; 180mg, 0.063mmol, 1.5eq)、碳酸铯 (273mg, 0.82mmol, 2.0eq)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (24mg, 0.042mmol, 0.1eq) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (39mg, 0.042mmol, 0.1eq)。将反应混合物在 N_2 下于 100℃ 搅拌 16 小时。将 50mL 水倒入混合物中并用乙酸乙酯 (20mL) 萃取 3 次, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化, 用 (DCM/MeOH=30/1) 洗脱, 得到 N-(2-溴吡啶-4-基)-5-(4-(二氟甲氧基)苯基)哒嗪-3-胺 (80mg, 黄色固体)。LC-MS: 393.00 $[M+1]^+$

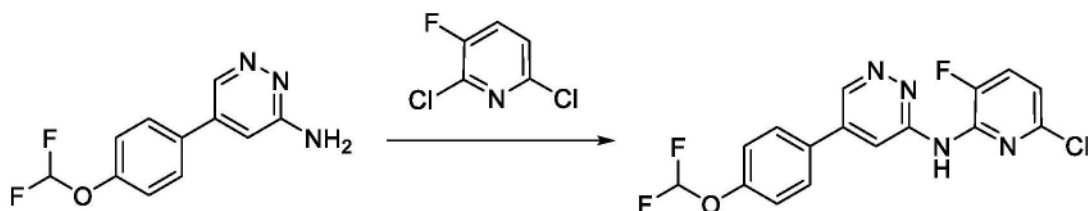
[0370] N-(2-氯-5-氟吡啶-4-基)-5-(4-(二氟甲氧基)苯基)哒嗪-3-胺 (N-(2-chloro-5-fluoropyridin-4-yl)-5-(4-(difluoromethoxy)phenyl)pyridazin-3-amine) 的合成



[0372] 在室温下 N_2 下向化合物 5-(4-(二氟甲氧基)苯基)哒嗪-3-胺 (100mg, 0.42mmol, 1.0eq)、4-溴-2-氯-5-氟吡啶 (4-bromo-2-chloro-5-fluoropyridine; 134mg, 0.64mmol, 1.5eq)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (25mg, 0.04mmol, 0.1eq) 和碳酸铯 (414mg, 1.27mmol, 3.0eq) 于二噁烷 (2mL) 中的溶液中加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (39mg, 0.04mmol, 0.1eq)。然后将反应混合物在 80℃ 下搅拌 16 小时。减压浓缩反应混合物。将残余物在乙酸乙酯 (500mL) 和水之间分配。分离的有机层用水洗涤, 经 (Na_2SO_4 或 $MgSO_4$) 干燥并蒸发至干。用 DCM/MeOH=20/1 通过 Prep-TLC 纯化残余物, 得到 N-(2-氯-5-氟吡啶-4-基)-5-(4-(二氟甲氧基)苯基)哒嗪-3-胺 (135mg, 87%), 为黄色固体。LCMS: 366.05 $[M+1]^+$; ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.84 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.78 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.94-7.81 (m, 3H), 7.56-7.15 (m, 3H)。

[0373] N-(6-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-(二氟甲氧基)苯基)哒嗪-3-胺 (N-(6-chloro-3-fluoropyridin-2-yl)-5-(4-(difluoromethoxy)phenyl)pyridazin-3-amine) 的合成

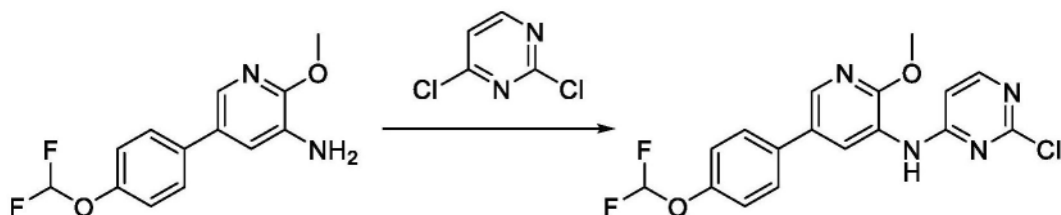
[0374]



[0375] 向5-(4-(二氟甲氧基)苯基)哒嗪-3-胺(100mg, 0.42mmol, 1.0eq)于甲苯(4mL)中的溶液中加入2,6-二氯-3-氟吡啶(2,6-dichloro-3-fluoropyridine; 105mg, 0.42mmol, 1.0eq)、碳酸铯(273mg, 0.82mmol, 2.0eq)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(24mg, 0.042mmol, 0.1eq)和三(二亚苄基丙酮)二钯(39mg, 0.042mmol, 0.1eq)。将反应混合物在N₂下于100℃搅拌16小时。将50mL水倒入混合物中并用乙酸乙酯(20mL)萃取3次,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用(DCM/MeOH=30/1)洗脱,得到N-(6-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-(二氟甲氧基)苯基)哒嗪-3-胺(100mg, 白色固体)。LC-MS: 367.00[M+1]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.28(s, 1H), 9.26(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.92(d, J=8.4Hz, 2H), 7.56-7.10(m, 4H)。

[0376] 2-氯-N-(5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(2-chloro-N-(5-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-2-methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-4-amine)的合成

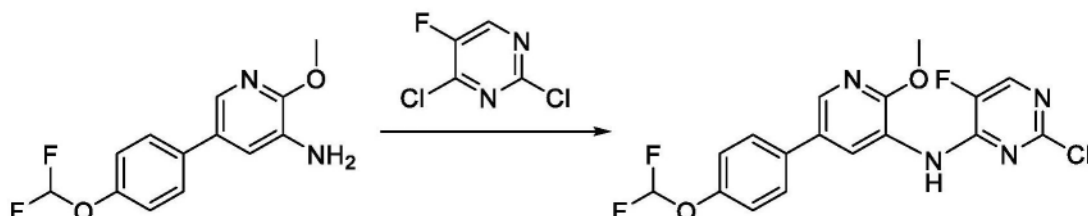
[0377]



[0378] 将5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-胺(300mg, 1.12mmol, 1.0eq)、2,4-二氯嘧啶(2,4-dichloropyrimidine; 184mg, 1.24mmol, 1.1eq)和DIEA(434mg, 3.36mmol, 3.0eq)于DMSO(5mL)中的混合物在80℃下搅拌16小时。将混合物倒入60mL水中,并用乙酸乙酯(20mL)萃取3次,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用(PE/EA=3/1)洗脱,得到2-氯-N-(5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(150mg)。LC-MS: 379.00[M+1]⁺。

[0379] 2-氯-N-(5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-胺(2-chloro-N-(5-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-2-methoxypyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidin-4-amine)的合成

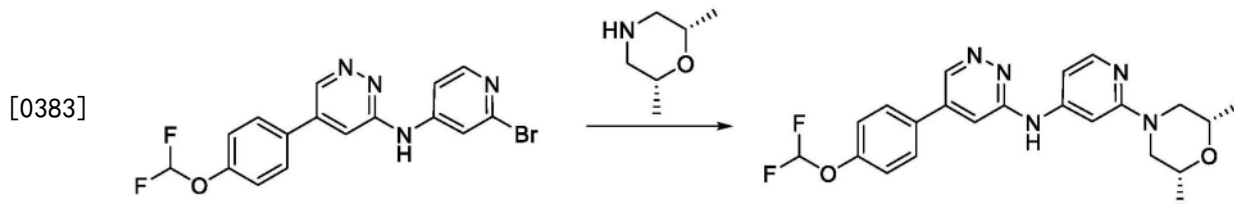
[0380]



[0381] 将5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-胺(300mg, 1.12mmol, 1.0eq)、2,4-二氯-5-氟嘧啶(2,4-dichloro-5-fluoropyrimidine; 207mg, 1.24mmol, 1.1eq)和DIEA(434mg, 3.36mmol, 3.0eq)于DMSO(5mL)中的混合物在80℃下搅拌16小时。将混合物倒入

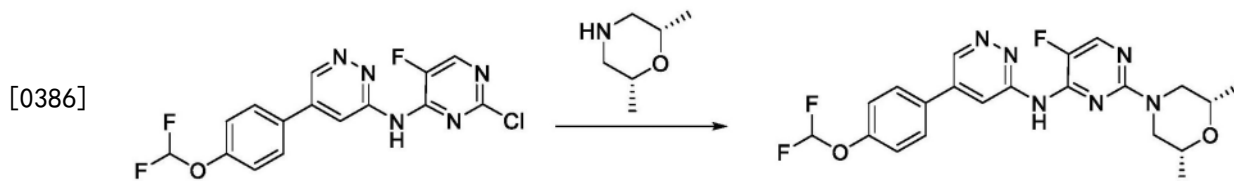
60mL水中,并用乙酸乙酯(20mL)萃取3次,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用(PE/EA=3/1)洗脱,得到2-氯-N-(5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-5-氟吡啶-4-胺(300mg,粗品)。LC-MS:397.00[M+1]⁺。

[0382] 5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)吡啶-4-基)哒嗪-3-胺(5-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-N-(2-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholino)pyridin-4-yl)pyridazin-3-amine)-化合物428的合成



[0384] 向N-(2-溴吡啶-4-基)-5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-哒嗪-3-胺(N-(2-bromopyridin-4-yl)-5-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-pyridazin-3-amine, 80mg, 0.20mmol, 1.0eq)于甲苯(4mL)中的溶液中加入(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉(47mg, 0.40mmol, 2.0eq)、碳酸铯(130mg, 0.4mmol, 2.0eq)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(12mg, 0.020mmol, 0.1eq)和三(二亚苄基丙酮)二钯(18mg, 0.020mmol, 0.1eq)。将反应混合物在 N_2 下于100℃搅拌16小时。将50mL水倒入混合物中并用乙酸乙酯(20mL)萃取3次,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。通过prep-HPLC纯化残余物,得到化合物5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)吡啶-4-基)哒嗪-3-胺(2.1mg)。LC-MS:428.30[M+1]⁺; ¹H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 9.15(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.87(d, J=7.4Hz, 3H), 7.45(s, 1H), 7.35(d, J=8.8Hz, 2H), 6.96(m, J=81.4, 65.7Hz, 2H), 3.99(d, J=12.4Hz, 2H), 3.77(s, 2H), 2.66(s, 2H), 1.28(d, J=6.0Hz, 6H)。

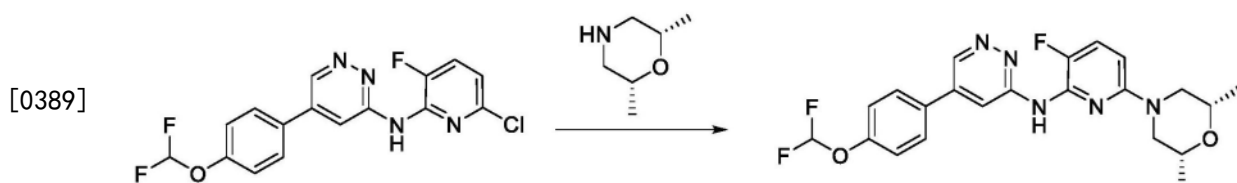
[0385] 5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟吡啶-4-基)哒嗪-3-胺(5-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-N-(2-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholino)-5-fluoropyridin-4-yl)pyridazin-3-amine)-化合物469的合成



[0387] 向N-(2-氯-5-氟吡啶-4-基)-5-(4-(二氟甲氧基)苯基)哒嗪-3-胺(N-(2-chloro-5-fluoropyridin-4-yl)-5-(4-(difluoromethoxy)phenyl)pyridazin-3-amine, 135mg, 0.37mmol, 1.0eq)、(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉(85mg, 0.74mmol, 1.0eq)于N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP, 5mL)中的溶液中加入DIEA(143mg, 1.11mmol, 3.0eq)。将反应混合物在微波下于200℃搅拌2小时。将反应混合物在乙酸乙酯(500mL)和水之间分配。分离的有机层用饱和盐水洗涤,经(Na_2SO_4 或 MgSO_4)干燥并蒸发至干。用DCM/MeOH=40/1通过Prep-TLC纯化残余物,得到5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟吡啶-4-基)哒嗪-3-胺(6mg, 3.7%),为白色固体。LCMS:445.17[M+1]⁺; ¹H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 9.10(s, 1H), 8.29(d, J=5.9Hz, 1H), 7.87(dd, J=23.4, 5.9Hz, 3H), 7.64(d, 1H), 7.32(d, J=8.6Hz, 2H), 6.94(t, J=73.5Hz, 1H), 3.97(d, J=12.0Hz, 2H), 3.70(d, J=6.4Hz, 2H), 2.49-2.37(m,

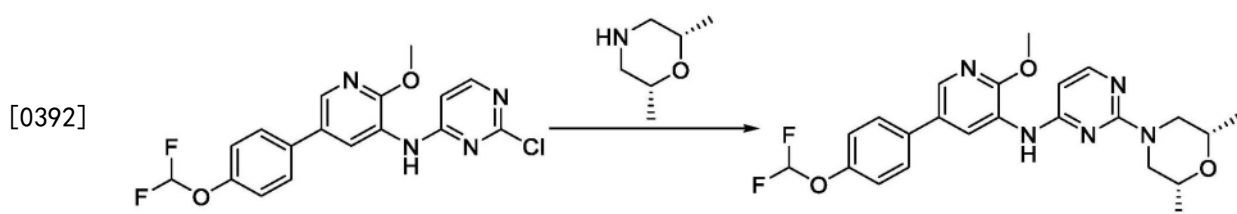
2H), 1.23 (d, J=6.2Hz, 6H)。

[0388] 5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(6-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-3-氟吡啶-2-基)哒嗪-3-胺(5-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-N-(6-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholino)-3-fluoropyridin-2-yl)pyridazin-3-amine)-化合物223的合成



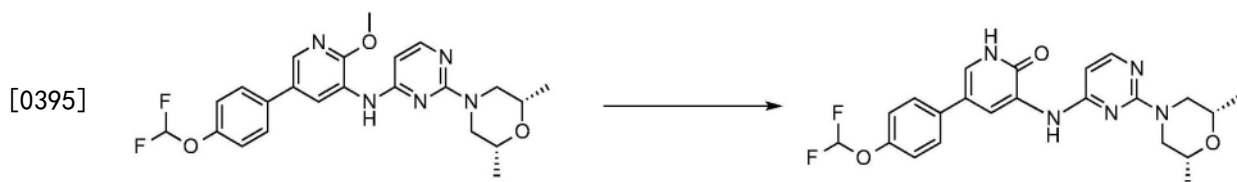
[0390] 向N-(6-氯-3-氟吡啶-2-基)-5-(4-(二氟甲氧基)苯基)哒嗪-3-胺(100mg, 0.27mmol, 1.0eq)的溶液中加入(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉(95mg, 0.82mmol, 3.0eq),在NMP(4mL)中加入DIEA(109mg, 0.82mmol, 3.0eq)。将反应混合物在微波下于200℃搅拌1小时。将50mL水倒入混合物中并用乙酸乙酯(20mL)萃取3次,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。通过prep-HPLC纯化残余物,得到化合物5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(6-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-3-氟吡啶-2-基)哒嗪-3-胺(15mg)。LC-MS: 446.20 [M+1]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.03 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.34 (dd, J=21.2, 9.2Hz, 3H), 6.94 (t, J=73.6Hz, 1H), 6.30 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.86 (d, J=12.2Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.38 (t, J=11.4Hz, 2H), 1.08 (d, J=6.1Hz, 6H)。

[0391] N-(5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)嘧啶-4-胺(N-(5-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-2-methoxypyridin-3-yl)-2-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholino)pyrimidin-4-amine)-化合物305的合成



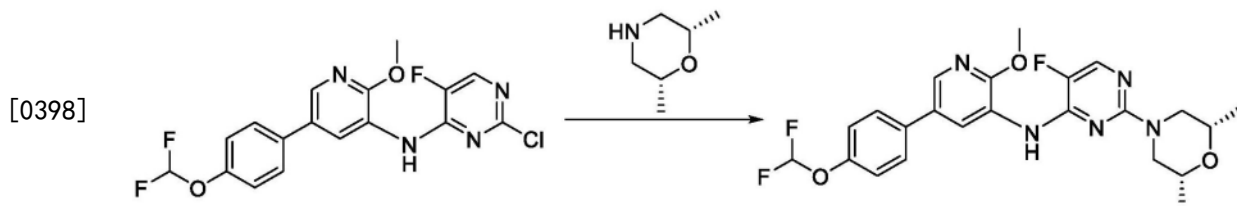
[0393] 向2-氯-N-(5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(150mg, 0.40mmol, 1.0eq)于IPA(4mL)中的溶液中加入(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉(137mg, 1.20mmol, 3.0eq)、DIEA(154mg, 1.20mmol, 3.0eq)。然后将反应混合物在N₂下于90℃下搅拌过夜。减压浓缩混合物。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用(PE/EA=5/1至2/1)洗脱,得到N-(5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)嘧啶-4-胺(50mg, 白色固体)。LC-MS: 458.15 [M+1]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.95 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.94 (dd, J=16.0, 4.0Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.85 (t, J=74.0Hz, 1H), 6.27 (d, J=5.8Hz, 1H), 4.36 (d, J=13.0Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.56 (d, J=6.2Hz, 2H), 2.57-2.46 (m, 2H), 1.07 (d, J=6.2Hz, 6H)。

[0394] 5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-3-((2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-2(1H)-酮(5-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-3-((2-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholino)pyrimidin-4-yl)amino)pyridin-2(1H)-one)-化合物264的合成



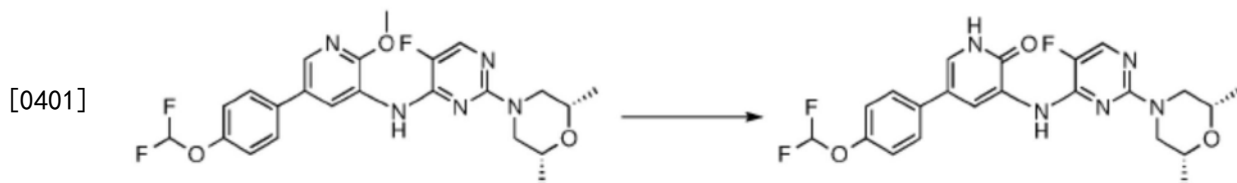
[0396] 向N-(5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)嘧啶-4-胺(50mg, 0.109mmol, 1.0eq)于二甲基甲酰胺(DMF; 1.5mL)中的溶液中加入溴化锂(95mg, 1.090mmol, 10.0eq),然后将反应混合物在N₂下于120℃下搅拌过夜。加入水(7mL),并用乙酸乙酯(10mL)萃取3次,经Na₂SO₄干燥。减压浓缩滤液。通过HPLC纯化残余物,得到5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-3-((2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-2(1H)-酮(5mg, 白色固体)。LC-MS: 444.20[M+1]⁺; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.92(d, J=2.4Hz, 1H), 7.95(d, J=5.8Hz, 1H), 7.54(d, J=8.7Hz, 2H), 7.22(dd, J=16.5, 5.5Hz, 3H), 6.84(t, J=70.2Hz, 2H), 6.27(d, J=5.8Hz, 2H), 4.38(d, J=11.3Hz, 2H), 3.58(d, J=6.3Hz, 2H), 2.55(dd, J=13.0, 10.7Hz, 2H), 1.11(d, J=6.2Hz, 6H); ¹⁹F NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ-83.55, δ-83.74。

[0397] N-(5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-胺(N-(5-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-2-methoxypyridin-3-yl)-2-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholino)-5-fluoropyrimidin-4-amine)-化合物387的合成



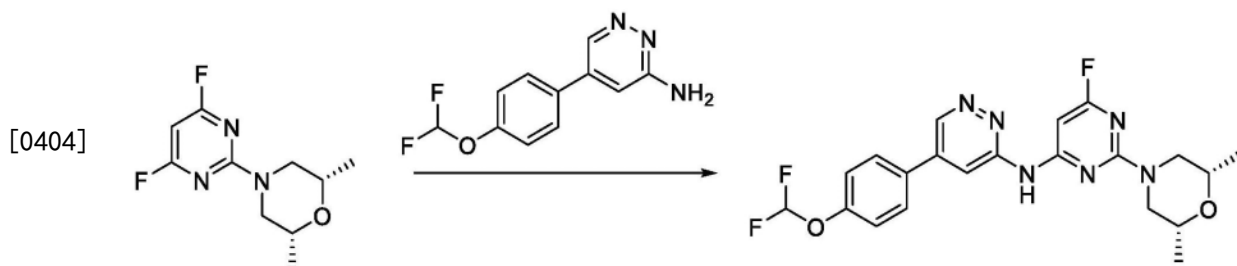
[0399] 向2-氯-N-(5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-胺(300mg, 0.76mmol, 1.0eq)于IPA(4mL)中的溶液中加入(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉(261mg, 2.27mmol, 3.0eq)和DIEA(93mg, 2.27mmol, 3.0eq)。然后将反应混合物在N₂下于90℃下搅拌过夜。减压浓缩混合物。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用(PE/EA=5/1至2/1)洗脱,得到N-(5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-胺(200mg, 白色固体)。LC-MS: 476.35[M+1]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ9.01(s, 1H), 7.98(d, J=17.6Hz, 2H), 7.55(d, J=8.2Hz, 2H), 7.40(s, 1H), 7.20(d, J=8.3Hz, 2H), 6.53(t, J=73.6Hz, 1H), 4.37(d, J=13.0Hz, 2H), 4.11(s, 3H), 3.64(s, 2H), 2.60(t, J=11.7Hz, 2H), 1.19(d, J=6.1Hz, 6H)。

[0400] 5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-3-((2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)吡啶-2(1H)-酮(5-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-3-((2-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholino)-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino)pyridin-2(1H)-one)-化合物346的合成



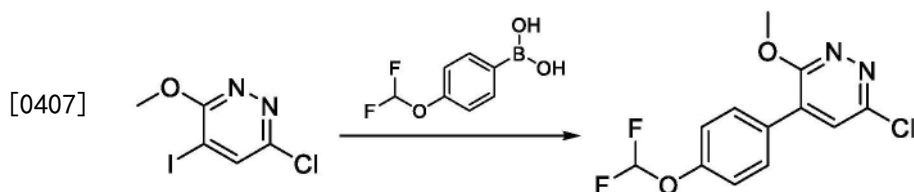
[0402] 向N-(5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-胺(50mg,0.105mmol,1.0eq)于DMF(1.5mL)中的溶液中加入溴化锂(92mg,1.050mmol,10.0eq),然后将反应混合物在N₂下于120℃下搅拌过夜。加入水(7mL),并用乙酸乙酯(10mL)萃取3次,经Na₂SO₄干燥。减压浓缩残余物。通过TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化残余物,得到5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-3-((2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)吡啶-2(1H)-酮(7mg,白色固体)。LC-MS:462.10[M+1]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ12.38(s,1H),8.73(s,1H),8.19-8.10(m,2H),7.62(d,J=8.6Hz,2H),7.44(s,1H),7.19(dd,J=41.4,32.7Hz,3H),4.39-4.22(m,2H),3.64-3.51(m,2H),2.60-2.52(m,2H),1.14-1.03(m,6H); ¹⁹F NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ-82.26,δ-82.46,δ-169.61。

[0403] 5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-6-氟嘧啶-4-基)哒嗪-3-胺(5-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-N-(2-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholino)-6-fluoropyrimidin-4-yl)pyridazin-3-amine)-化合物131的合成



[0405] 在0℃向5-(4-(二氟甲氧基)苯基)哒嗪-3-胺(52mg,0.22mmol,1.0eq)于DMF(1mL)中的溶液中加入氢化钠(13mg,0.33mmol,1.5eq)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时,然后加入含有(2R,6S)-4-(4,6-二氟嘧啶-2-基)-2,6-二甲基吗啉(50mg,0.26mmol,1.2eq)的DMF(0.5mL)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将30mL水倒入混合物中并用乙酸乙酯(20mL)萃取3次。合并有机相,用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过prep-TLC(PE/EA=1/1)纯化残余物,得到5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-6-氟嘧啶-4-基)哒嗪-3-胺(20mg,产率:20%),为白色固体。LCMS:[M+1]:447.30; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.69(s,1H),9.25(s,1H),8.49(s,1H),7.92(d,J=8.6Hz,2H),7.54-7.15(m,3H),6.30(s,1H),4.29(d,J=12.4Hz,2H),3.53(s,2H),2.55(s,2H),1.05(s,6H)。

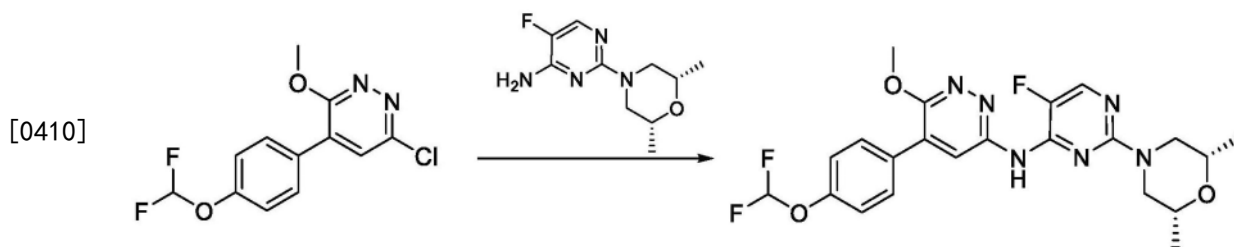
[0406] 6-氯-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-3-甲氧基哒嗪(6-chloro-4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-3-methoxy-pyridazine)的合成



[0408] 在室温下N₂下向6-氯-4-碘-3-甲氧基哒嗪(6-chloro-4-iodo-3-methoxypyridazine;200mg,0.74mmol,1.0eq)、4-(二氟甲氧基)苯基硼酸(139mg,0.74mmol,1.0eq)和磷酸钾(471mg,2.22mmol,3.0eq)于二噁烷/水(6mL/0.6mL)中的溶液中加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(16mg,0.07mmol,0.1eq)。然后将反应混合物在80℃下搅拌16小时。减压浓缩反应混合物。将残余物在乙酸乙酯(90mL)和水(150mL)之间分

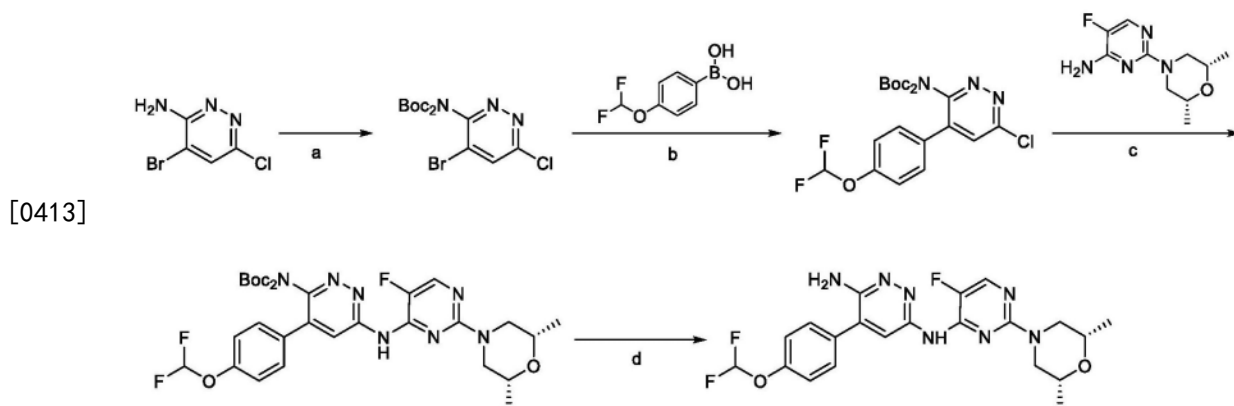
配。分离的有机层用水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并蒸发至干。用PE/EA=5/1通过Prep-TLC纯化残余物,得到6-氯-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-3-甲氧基吡嗪(120mg,57%),为黄色固体。LCMS:287.03 $[\text{M}+1]^+$; ^1H NMR(400MHz,DMSO) δ 7.88(s,1H),7.78(d,J=8.3Hz,2H),7.54-7.09(m,3H),4.04(s,3H)。

[0409] 5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)-6-甲氧基吡嗪-3-胺(5-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-N-(2-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholino)-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6-methoxypyridazin-3-amine)-化合物526的合成



[0411] 在室温下,在 N_2 下向6-氯-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-3-甲氧基吡嗪(6-chloro-4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-3-methoxypyridazine;120mg,0.42mmol,1.0eq)、2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-胺(2-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholino)-5-fluoropyrimidin-4-amine;142mg,0.63mmol,1.5eq)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(25mg,0.04mmol,0.1eq)和碳酸铯(409mg,1.26mmol,3.0eq)于二噁烷(2mL)中的溶液中加入三(二亚苄基丙酮)二钯(39mg,0.04mmol,0.1eq)。然后将反应混合物在80℃下搅拌16小时。减压浓缩反应混合物。将残余物在乙酸乙酯(50mL)和水(100mL)之间分配。分离的有机层用水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并蒸发至干。用PE/EA=2/1通过Prep-TLC纯化残余物,得到5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)-6-甲氧基吡嗪-3-胺(63mg,32%),为黄色固体。LC-MS:477.35 $[\text{M}+1]^+$; ^1H NMR(400MHz,DMSO) δ 10.25(s,1H),8.31(s,1H),8.09(s,1H),7.75(d,J=8.6Hz,2H),7.50-7.11(m,3H),4.09(s,2H),4.02(s,3H),3.41(s,2H),2.34(t,J=11.5Hz,2H),0.88(s,6H)。

[0412] 5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N3-(2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)吡嗪-3,6-二胺(5-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-N3-(2-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholino)-5-fluoropyrimidin-4-yl)pyridazine-3,6-diamine)-化合物598的合成



[0414] 步骤a:向4-溴-6-氯吡嗪-3-胺(4-bromo-6-chloropyridazin-3-amine;1.2g,

5.77mmol, 1.0eq) 于四氢呋喃 (THF; 10mL) 中的溶液中加入二碳酸二叔丁酯 (2.5g, 11.54mmol, 2.0eq)、TEA (1.75g, 17.31mmol, 3.0eq)。将反应混合物在60℃下搅拌3小时。将100mL水倒入混合物中并用乙酸乙酯 (30mL) 萃取3次, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化, 用 (PE/EA=10/1至5/1) 洗脱, 得到bis-N-Boc产物 (1.2g, 白色固体)。LC-MS: 408.02 [M+1]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.86 (s, 1H), 1.41 (s, 18H)。

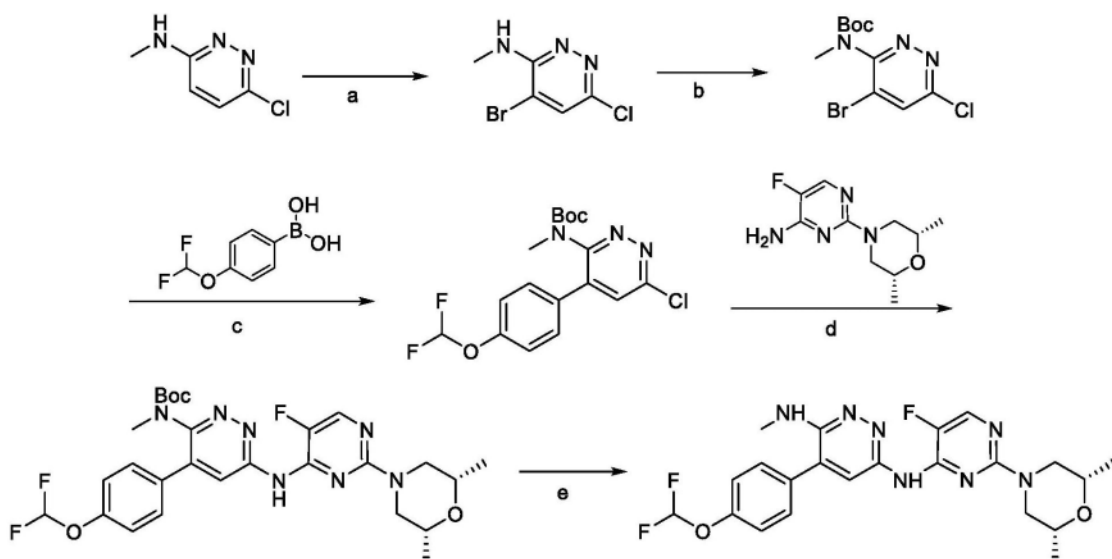
[0415] 步骤b: 向bis-N-Boc化合物 (408mg, 1.0mmol, 1.0eq) 于甲苯/水 (5mL/1mL) 中的溶液中加入 (4- (二氟甲氧基) 苯基) 硼酸 (188mg, 1.0mmol, 1.0eq)、磷酸钾 (636mg, 3.0mmol, 3.0eq) 和 [1,1'-双 (二苯基膦) 二茂铁] 二氯化钯 (73mg, 0.1mmol, 0.1eq)。将反应混合物在N₂下于110℃下搅拌16小时。然后减压浓缩反应混合物。通过prep-TLC (PE/EA=3/1) 纯化残余物, 得到bis-N-Boc保护的6-氯-4- (4- (二氟甲氧基) 苯基) 哒嗪-3-胺 (255mg, 粗品)。LCMS: [M+1]: 472.15

[0416] 步骤c: 向bis-N-Boc保护的6-氯-4- (4- (二氟甲氧基) 苯基) 哒嗪-3-胺 (150mg, 0.32mmol, 1.0eq) 于甲苯 (5mL) 中的溶液中加入2- ((2R,6S) -2,6-二甲基吗啉基) -5-氟嘧啶-4-胺 (72mg, 0.32mmol, 1.0eq)、碳酸铯 (208mg, 0.64mmol, 2.0eq)、4,5-双 (二苯基膦) -9,9-二甲基氧杂蒽 (19mg, 0.032mmol, 0.1eq) 和 [1,1'-双 (二苯基膦) 二茂铁] 二氯化钯 (24mg, 0.032mmol, 0.1eq)。将反应混合物在N₂下于110℃搅拌16小时。然后减压浓缩反应混合物。通过prep-TLC (PE/EA=3/1) 纯化残余物, 得到偶合产物 (90mg)。LCMS: [M+1]: 662.2; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.77 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (d, J=7.4Hz, 2H), 7.26-7.23 (m, 2H), 6.55 (t, J=72.0Hz, 1H), 4.26 (d, J=12.0Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.56 (t, J=12.2Hz, 2H), 1.32 (s, 18H), 1.12 (d, J=6.0Hz, 6H)。

[0417] 步骤d: 将Boc保护的化合物加入盐酸/乙酸乙酯 (HCl/EA; 4M, 5mL) 中。将反应混合物在40℃下搅拌1小时。然后减压浓缩反应混合物。将50mL碳酸氢钠 (水性) 倒入残余物中并用乙酸乙酯 (30mL) 萃取3次, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。通过prep-TLC (PE/EA=1/1) 纯化残余物, 得到最终产物5- (4- (二氟甲氧基) 苯基) -N³- (2- ((2R,6S) -2,6-二甲基吗啉基) -5-氟嘧啶-4-基) 哒嗪-3,6-二胺 (19mg)。LCMS: [M+1]: 462.15; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.46 (s, 1H), 8.18 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.1Hz, 2H), 6.99 (t, J=73.2Hz, 1H), 4.06 (d, J=13.0Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.64 (t, J=11.8Hz, 2H), 1.05 (d, J=5.2Hz, 6H)。

[0418] 4- (4- (二氟甲氧基) 苯基) -N6- (2- ((2R,6S) -2,6-二甲基吗啉基) -5-氟嘧啶-4-基) -N3-甲基哒嗪-3,6-二胺 (4- (4- (difluoromethoxy) phenyl) -N6- (2- ((2R,6S) -2,6-dimethylmorpholino) -5-fluoropyrimidin-4-yl) -N3-methylpyridazine-3,6-diamine) -
化合物544的合成

[0419]



[0420] 步骤a:向6-氯-N-甲基哒嗪-3-胺(6-chloro-N-methylpyridazin-3-amine;1.0g, 7.0mmol, 1.0eq)于乙酸/水(AcOH/H₂O;5mL/5mL)中的溶液中加入溴(3.36g, 21mmol, 3.0eq)、溴化钾(2.5g, 21mmol, 3.0eq)和乙酸钾(1.03g, 10.5mmol, 1.5eq)。将反应混合物在80℃下搅拌16小时。将100mL水倒入混合物中并用乙酸乙酯(35mL)萃取3次,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用(PE/EA=5/1至2/1)洗脱,得到4-溴-6-氯-N-甲基哒嗪-3-胺(4-bromo-6-chloro-N-methylpyridazin-3-amine;400mg, 粗品)。LC-MS:221.94[M+1]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.99(s, 1H), 6.98(s, 1H), 2.90(d, J=3.9Hz, 3H)。

[0421] 步骤b:向4-溴-6-氯-N-甲基哒嗪-3-胺(400mg, 1.79mmol, 1.0eq)于THF(7mL)中的溶液中加入二碳酸二叔丁酯(782mg, 3.59mmol, 2.0eq)、TEA(542mg, 5.37mmol, 3.0eq)和DMAP(22mg, 0.179mmol, 0.1eq)。将反应混合物在60℃下搅拌3小时。将100mL水倒入混合物中并用乙酸乙酯(30mL)萃取3次,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用(PE/EA=10/1)洗脱,得到(4-溴-6-氯哒嗪-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(tert-butyl (4-bromo-6-chloropyridazin-3-yl) (methyl) carbamate;640mg, 无色油)。LC-MS: 321.99[M+1]⁺

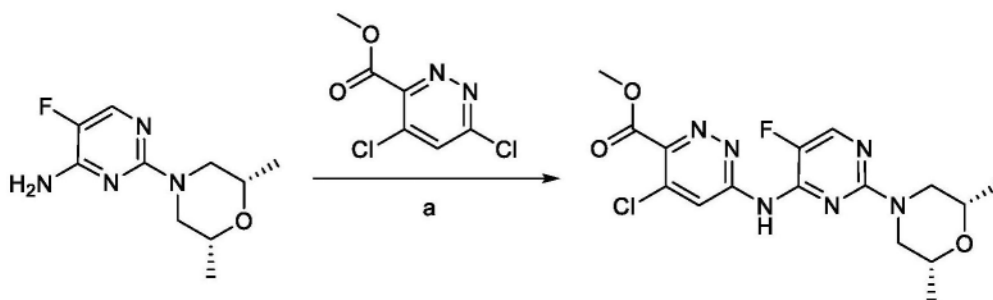
[0422] 步骤c:向(4-溴-6-氯哒嗪-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(320mg, 1.0mmol, 1.0eq)于甲苯/水(5mL/1mL)中的溶液中加入(4-(二氟甲氧基)苯基)硼酸(188mg, 1.0mmol, 1.0eq)、磷酸钾(636mg, 3.0mmol, 3.0eq)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(73mg, 0.1mmol, 0.1eq)。将反应混合物在N₂下于110℃搅拌16小时。然后减压浓缩反应混合物。通过prep-TLC(PE/EA=3/1)纯化残余物,得到(6-氯-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)哒嗪-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(tert-butyl (6-chloro-4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)pyridazin-3-yl) (methyl) carbamate;70mg)。LCMS: [M+1]:386.1; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.40(m, 3H), 7.27(d, J=7.1Hz, 2H), 6.56(t, J=73.0Hz, 1H), 3.48(s, 3H), 1.08(s, 3H)。

[0423] 步骤d:向(6-氯-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)哒嗪-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(70mg, 0.18mmol, 1.0eq)于甲苯(5mL)中的溶液中加入2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-胺(41mg, 0.18mmol, 1.0eq)、碳酸铯(117mg, 0.36mmol, 2.0eq)、4,5-双(二苯基

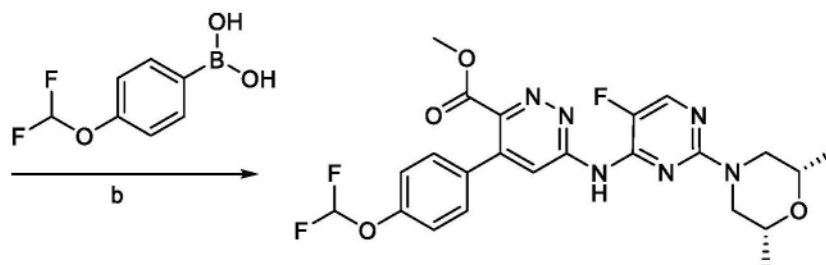
膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(11mg,0.018mmol,0.1eq)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钼(14mg,0.018mmol,0.1eq)。将反应混合物在N₂下于100℃搅拌16小时。然后减压浓缩反应混合物。通过prep-TLC(PE/EA=2/1)纯化残余物,得到4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-6-((2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)哒嗪-3-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(*tert*-butyl 4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-6-((2-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholino)-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)(methyl)carbamate;50mg,黄色油状物)。LCMS:[M+1]:576.2;¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.71(s,0H),8.06(d,J=14.0Hz,1H),7.47(s,2H),6.53(t,J=73.0Hz,1H),4.27(s,2H),3.59(s,2H),3.43(s,3H),2.56(t,J=11.7Hz,2H),1.10(d,J=37.3Hz,5H)。

[0424] 步骤e:将4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-6-((2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)哒嗪-3-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(50mg,0.087mmol,1.0eq)加入HCl/EA(4M,5mL)中。将反应混合物在40℃下搅拌1小时。然后减压浓缩反应混合物。将50mL碳酸氢钠(水性)倒入残余物中并用乙酸乙酯(30mL)萃取3次,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。通过prep-TLC(PE/EA=1/1)纯化残余物,得到4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N⁶-(2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)-N³-甲基哒嗪-3,6-二胺(18.5mg)。LCMS:[M+1]:476.20;¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.33(s,1H),8.02(s,1H),7.61(d,J=8.3Hz,2H),7.36(d,J=8.6Hz,2H),6.96(t,J=73.3Hz,1H),4.20(d,J=13.0Hz,2H),3.52(s,2H),3.02(s,3H),2.42(t,J=11.5Hz,2H),1.03(d,J=6.1Hz,6H)。

[0425] 4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-6-((2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)哒嗪-3-甲酸酯(4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-6-((2-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholino)-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino)pyridazine-3-carboxylate)-化合物616的合成



[0426]

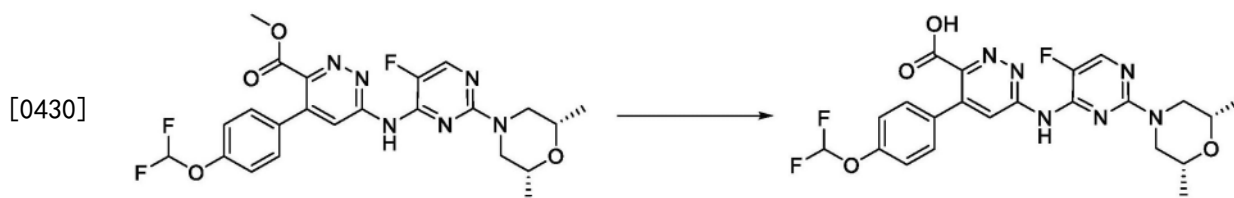


[0427] 步骤a:在室温下向2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-胺(2g,8.85mmol,1.0eq)、4,6-二氯哒嗪-3-甲酸甲酯(methyl 4,6-dichloropyridazine-3-carboxylate;2.7g,13.27mmol,1.5eq)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(512g,0.88mmol,0.1eq)和碳酸铯(8.6g,26.55mmol,3.0eq)于甲苯(20mL)中的溶液中加入三(二

亚苄基丙酮) 二钯 (810mg, 0.88mmol, 0.1eq)。然后将反应混合物在N₂下于80℃搅拌16小时。减压浓缩反应混合物。将残余物在乙酸乙酯 (100mL) 和水之间分配。分离的有机层用水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并蒸发至干。残余物通过硅胶柱色谱纯化, 用PE:EA=2:1洗脱, 得到4-氯-6-((2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)哒嗪-3-甲酸甲酯 (methyl 4-chloro-6-((2-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholino)-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino)pyridazine-3-carboxylate; 2.05g, 58%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ11.15 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.23 (d, J=2.8Hz, 1H), 4.21 (d, J=12.1Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.53 (d, J=6.3Hz, 2H), 2.52 (m, 2H), 1.11 (d, J=6.1Hz, 6H)。

[0428] 步骤b: 在室温下N₂下向4-氯-6-((2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)哒嗪-3-甲酸甲酯 (2g, 5.05mmol, 1.0eq)、(4-(二氟甲氧基)苯基)硼酸 (1.3g, 7.58mmol, 1.5eq) 和磷酸钾 (3.2g, 15.15mmol, 3.0eq) 于二噁烷/水 (40mL/4mL) 中的溶液中加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (370mg, 0.51mmol, 0.1eq)。然后将反应混合物在N₂下于110℃搅拌16小时。减压浓缩反应混合物。将残余物在乙酸乙酯 (100mL) 和水之间分配。分离的有机层用水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并蒸发至干。残余物通过硅胶色谱纯化, 用DCM/MeOH=200:1洗脱, 得到4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-6-((2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)哒嗪-3-甲酸甲酯 (4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-6-((2-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholino)-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino)pyridazine-3-carboxylate; 1.4g, 55%), 为黄色固体。LCMS: 505.35 [M+1]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ10.93 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.21 (d, J=3.1Hz, 1H), 7.54-7.15 (m, 5H), 4.11 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 2.43-2.34 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

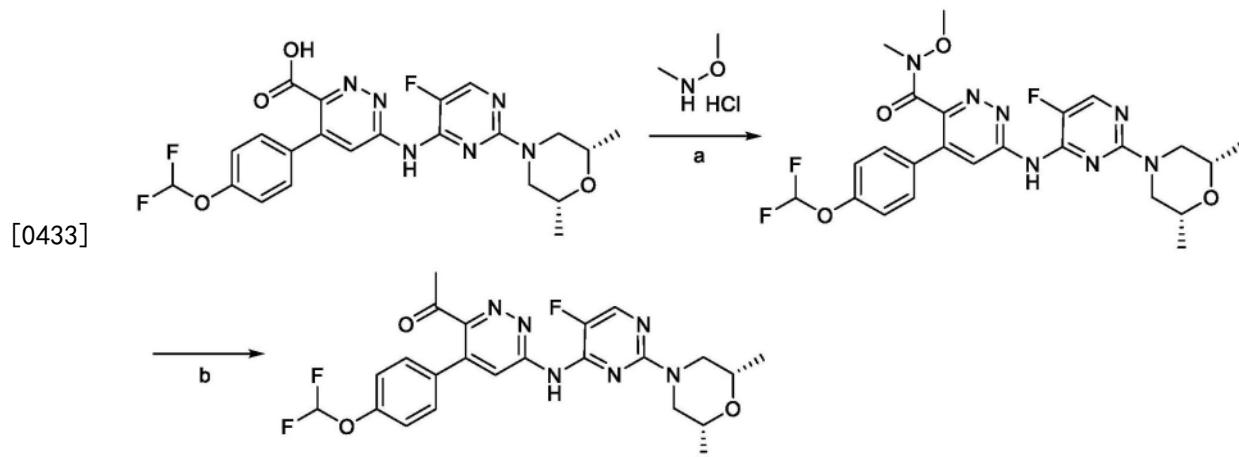
[0429] 4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-6-((2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)哒嗪-3-甲酸 (4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-6-((2-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholino)-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino)pyridazine-3-carboxylic acid) - 化合物562的合成



[0431] 向4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-6-((2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)哒嗪-3-甲酸甲酯 (methyl 4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-6-((2-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholino)-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino)pyridazine-3-carboxylate; 1.3g, 2.58mmol, 1.0eq) 于四氢呋喃/水 (5mL/5mL) 中的溶液中加入单水氢氧化锂 (LiOH·H₂O; 433mg, 10.32mmol, 4.0eq)。将反应混合物在25℃下搅拌16小时。将反应混合物在乙酸乙酯 (100mL) 和1N水性盐酸 (100mL) 之间分配。分离的有机层用水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并蒸发至干。在室温下向残余物加入MeOH (10mL), 搅拌1小时。然后过滤混合物, 滤饼用MeOH (10mL) 稀释2次, 减压干燥, 得到4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-6-((2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)哒嗪-3-甲酸 (700mg, 55%), 为白色固体。LCMS: 491.30 [M+1]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ13.74 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.20 (d, J=3.1Hz, 1H), 7.56-7.14 (m, J=8.6Hz, 5H), 4.12 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.42-2.35 (t, 2H), 0.93 (s,

6H)。

[0432] 1-(4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-6-((2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)哒嗪-3-基)乙烷-1-酮(1-(4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-6-((2-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholino)-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino)pyridazin-3-yl)ethan-1-one)-化合物580的合成

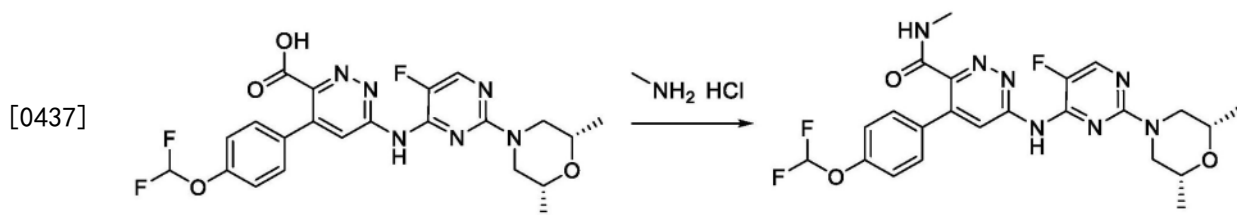


[0434] 步骤a:向4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-6-((2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)哒嗪-3-甲酸(100mg,0.2mmol,1.0eq)和2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯(HATU;93mg,0.24mmol,1.2eq)于DMF(2mL)中的溶液中加入N,O-二甲基羟胺盐酸盐(N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride;24mg,0.24mmol,1.2eq)和DIEA(79mg,0.60mmol,3.0eq)。然后在室温下搅拌混合物16小时。将反应混合物在乙酸乙酯(50mL)和水之间分配。分离的有机层用水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并蒸发至干。用DCM/MeOH=20/1通过prep-TLC纯化残余物,得到4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-6-((2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-N-甲氧基-N-甲基哒嗪-3-甲酰胺(4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-6-((2-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholino)-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino)-N-methoxy-N-methylpyridazine-3-carboxamide;80mg,74%),为白色固体。 ^1H NMR(400MHz,DMSO) δ 10.70(s,1H),8.56(s,1H),8.19(d,J=3.1Hz,1H),7.55(d,J=8.6Hz,2H),7.32(d,J=8.8Hz,3H),4.14(d,J=11.5Hz,2H),3.53(s,3H),3.48-3.41(m,2H),3.20(s,3H),2.41(t,J=12.7Hz,2H),0.92(s,6H)。

[0435] 步骤b:在 N_2 下于0℃向4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-6-((2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-N-甲氧基-N-甲基哒嗪-3-甲酰胺(80mg,0.15mmol,1.0eq)于THF(1mL)中的溶液中加入MeMgBr(0.18mL,0.18mmol,1.2eq)。在室温下搅拌反应混合物2小时。向反应混合物中加入氯化铵水溶液(50mL)。水性层用乙酸乙酯(50mL)萃取两次。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并蒸发至干。用DCM/MeOH=20/1通过prep-TLC纯化残余物,得到1-(4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-6-((2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)哒嗪-3-基)乙烷-1-酮(40mg,55%),为白色固体。LCMS:489.20[M+1] $^+$; ^1H NMR(400MHz,DMSO) δ 10.92(s,1H),8.42(s,1H),8.22(d,J=3.2Hz,1H),7.49(d,J=8.8Hz,2H),7.22(m,J=41.2,32.6Hz,3H),4.10(s,2H),3.43(s,2H),2.73(s,3H),2.41-2.33(t,2H),0.93(s,6H)。

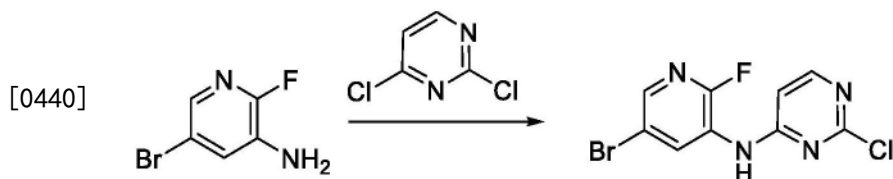
[0436] 4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-6-((2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-N-甲基哒嗪-3-甲酰胺(4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-6-((2-((2R,6S)-2,

6-dimethylmorpholino)-5-fluoropyrimidin-4-yl) amino)-N-methylpyridazine-3-carboxamide)-化合物634的合成



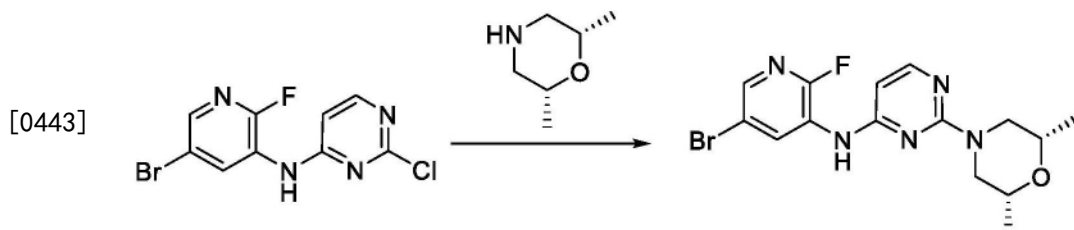
[0438] 向4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-6-((2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)哒嗪-3-甲酸(100mg,0.2mmol,1.0eq)和HATU(93mg,0.24mmol,1.2eq)于DMF(2mL)中的溶液中加入甲胺盐酸盐(17mg,0.24mmol,1.2eq)和DIEA(79mg,0.60mmol,3.0eq)。然后在室温下搅拌混合物16小时。将反应混合物在乙酸乙酯(30mL)和水之间分配。分离的有机层用水洗涤,经Na₂SO₄干燥并蒸发至干。用DCM/MeOH=20/1通过prep-TLC纯化残余物,得到4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-6-((2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-5-氟嘧啶-4-基)胺基)-N-甲基哒嗪-3-甲酰胺(70mg,68%),为白色固体。LC-MS:504.40[M+1]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ10.73(s,1H),8.79(d,J=4.5Hz,1H),8.45(s,1H),8.19(d,J=3.2Hz,1H),7.52(t,J=6.6Hz,2H),7.24(m,J=41.1,32.6Hz,3H),4.11(s,2H),3.43(s,2H),2.72(d,J=4.6Hz,3H),2.42-2.35(t,2H),0.92(s,6H)。

N-(5-溴-2-氟吡啶-3-基)-2-氯嘧啶-4-胺(N-(5-bromo-2-fluoropyridin-3-yl)-2-chloropyrimidin-4-amine)的合成



[0441] 将5-溴-2-氟吡啶-3-胺(5-bromo-2-fluoropyridin-3-amine;500mg,2.6mmol,1.0eq)、2,4-二氯嘧啶(770mg,5.2mmol,2.0eq)于DIEA(0.5mL)中的混合物在119℃下搅拌16小时。加入DCM(5mL),残余物通过硅胶柱色谱纯化,用(DCM/MeOH=200/1至50/1)洗脱,得到粗品。通过prep-TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化粗品,得到N-(5-溴-2-氟吡啶-3-基)-2-氯嘧啶-4-胺(50mg粗品),为白色固体。LC-MS:[M+1]⁺:303.05。

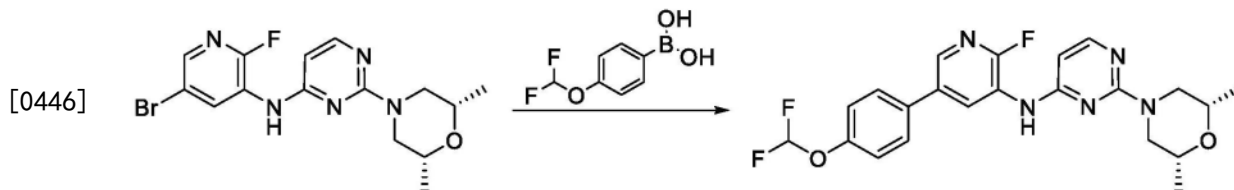
N-(5-溴-2-氟吡啶-3-基)-2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)嘧啶-4-胺(N-(5-bromo-2-fluoropyridin-3-yl)-2-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholino)pyrimidin-4-amine)的合成



[0444] 将N-(5-溴-2-氟吡啶-3-基)-2-氯嘧啶-4-胺(50mg,0.17mmol,1.0eq)、(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉(38mg,0.33mmol,2.0eq)和DIEA(64mg,0.50mmol,3.0eq)于IPA(1mL)中的混合物在80℃下搅拌16小时。减压浓缩混合物。通过prep-TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化残余

物,得到N-(5-溴-2-氟吡啶-3-基)-2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)嘧啶-4-胺(27mg,粗品)。LC-MS: $[M+1]^+$:382.15。

[0445] N-(5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-氟吡啶-3-基)-2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)嘧啶-4-胺(N-(5-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-2-fluoropyridin-3-yl)-2-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholino)pyrimidin-4-amine)-化合物182的合成



[0447] 在 N_2 下向N-(5-溴-2-氟吡啶-3-基)-2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)嘧啶-4-胺(27mg,0.07mmol,1.0eq)、4-(二氟甲氧基)苯基硼酸(26mg,0.14mmol,2.0eq)、磷酸钾(45mg,0.21mmol,3.0eq)于二噁烷/水(1mL/0.1mL)中的溶液中加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(5mg,0.007mmol,0.1eq)。将反应混合物在 N_2 下于110℃搅拌16小时。然后减压浓缩反应混合物。通过prep-TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化残余物,得到N-(5-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-氟吡啶-3-基)-2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉基)嘧啶-4-胺(2.5mg)。LCMS: $[M+1]^+$:446.30; ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ =9.40(s,1H),9.06(d,J=9.3,1H),8.09(s,1H),8.04(d,J=5.6,1H),7.75(d,J=8.6,2H),7.50-7.10(m,3H),6.37(d,J=5.5,1H),4.31(s,2H),3.49(s,2H),2.44(d,J=11.1,2H),0.98(s,6H)。

[0448] PCT/TR2019/050164、PCT/TR2019/050951和U.S.63/173,796中公开了相关化合物的制备和使用的方法;这些申请中每一个申请的内容均通过引用完全并入本文。

[0449] 实施例2:本公开化合物的示例性生物活性

[0450] 细胞培养和试剂

[0451] 人类乳腺癌细胞株MDA-MB-231和人类子宫内膜癌细胞株HEC-59购自美国标准生物物品收藏中心(ATCC,American Type Culture Collection;美国)。将MDA-MB-231细胞在达尔伯克氏改良的伊格尔氏培养基(Dulbecco's modified Eagle's medium;Lonza,纽泽西州,美国)中培养,且将HEC-59细胞在伊斯科夫氏改良的达尔伯克氏培养基(Iscove's Modified Dulbecco's Medium;Lonza,纽泽西州,美国)中生长,所述达尔伯克氏培养基补充有10%胎牛血清(fetal bovine serum,FBS;Lonza)、1%非必需氨基酸(non-essential amino acid,NEAA)、2mM L-麸酰胺(Sigma Aldrich,密苏里州,美国)和50U/ml青霉素/链霉素(penicillin/streptomycin,P/S)。使用MycAlert支原体检测试剂盒(MycAlert Mycoplasma Detection Kit,Lonza)定期检测所有细胞株。实验中解冻与使用之间的细胞累积时长少于20代。

[0452] 细胞活力分析方案

[0453] 将4000个细胞/孔的MDA-MB-231和HEC-59细胞以80 μ L培养基/孔接种在96孔板中。大约18小时后,通过连续稀释(100、10、5、1、0.5、0.3、0.1、0.05、0.01 μ M)制备3倍药物溶液,并将含有药物的培养基添加到每一个孔中,体积为40 μ L。对于MDA-MB-231,药物处理后3天,进行了磺胺多巴酚B(Sulforhodamine B,SRB)或CellTiter-Glo®发光法细胞活力(CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability,CTG)分析。HEC59,含有药物的培养基在第4

天更新。总共7天后,进行SRB或CTG分析。

[0454] 表3.MDA-MB-231和HEC-59中的细胞活力数据

[0455]	化合物	MDA-MB-231 IC ₅₀	HEC-59 IC ₅₀
	80	0.398	0.236
	90	0.533	1.101
	91	0.328	0.200
	103	>10	>10
	104	0.345	0.086
	131	0.181	0.142
	182	1.089	0.290
	223	0.084	0.061
	264	0.202	0.121
	305	>10	>10
	346	1.049	0.784
	387	>10	>10
	428	0.794	>10
[0456]	469	0.645	1.298
	508	>10	7.264
	526	>10	1.178
	544	>10	2.722
	562	>10	>10
	580	>10	>10
	598	0.805	9.854
	616	>10	>10
	634	>10	>10

[0457] 实施例3:本公开化合物的进一步示例性生物活性

[0458] 将六至八周龄的雌性无胸腺Balb/c裸鼠在温度可控及12小时光照/12小时黑暗循环环境中饲养。对于体内结肠癌肿瘤生长,在100 μ l DMEM中制备 5×10^6 个人结肠癌细胞(RKO细胞),并将其注射到雌性裸鼠的右侧腹。一周两次测量小鼠体重和肿瘤体积。肿瘤体积计算为长度 $\times$ 宽度² $\times 0.5$ 。一旦肿瘤体积达到约150至175mm³,将异种移植物随机分组(每组8只小鼠)。如表中提及的,用载剂、化合物80或奥沙利铂(oxaliplatin)处理动物。载剂和化合物80的制剂是最终含有50%聚乙二醇400(PEG400)和20%聚氧乙烯40氢化蓖麻油(Cremophor RH40)的乙酸盐缓冲液,pH=4。在葡萄糖溶液中制备奥沙利铂。大约3周后或如果肿瘤达到2500mm³的预定肿瘤体积截止值,则处死小鼠。化合物80在RKO异种移植物中以剂量依赖性方式表现出强烈的肿瘤生长抑制作用,在最高剂量下具有85%的肿瘤生长抑制作用(TGI)(图1)。

	组别 #	化合物	小鼠/组	剂量 (mg/kg)	剂量体积 (μ l/g)	途径	方案	多久的 剂量
[0459]	G1	载剂	8	-	4	PO	BID	20 天
	G2	80	8	20	4	PO	BID	20 天
	G3	80	8	30	4	PO	BID	20 天
	G4	80	8	50	4	PO	QD	20 天
	G5	奥沙利铂	8	5	4	IP	一周两次	20 天

[0460] 使用以下细胞株在其它异种移植模型中测试了化合物80:三阴性乳腺癌细胞株(triple negative breast cancer cell line)MDA-MB-231、卵巢癌细胞株SKOV-3和子宫内膜细胞株HEC-59。对于SKOV-3异种移植,将含有 1.5×10^7 个SKOV-3细胞的200 μ l的DMEM:Matrigel=1:1(Thermo Fisher,纽泽西州,美国),对于MDA-MB-231异种移植,将含有 1×10^7 个MDA-MB-231细胞的100 μ l的DMEM:Matrigel=1:1(Thermo Fisher,纽泽西州,美国)注射到六至八周龄雌性无胸腺Balb/c裸鼠的右侧腹。当SKOV-3异种移植物的肿瘤体积达到平均值约200mm³且MDA-MB-231异种移植物的肿瘤体积达到150至175mm³之间时,将小鼠随机分组每组8只,并开始使用载剂、20mpk BID、25mpk BID和30mpk BID的化合物80进行治疗。对于HEC-59异种移植,将100 μ l DMEM(Lonza,纽泽西州,美国)中的 1×10^7 个HEC-59细胞注射到六至八周龄雌性无胸腺Balb/c裸鼠的右侧腹。当肿瘤体积达到平均约150mm³时,将小鼠随机分组每组8只小鼠,并开始使用载剂、20mpk BID、40mpk QD和30/40mpk BID的化合物80进行治疗。观察到统计学上显著的肿瘤生长抑制作用或消退。

[0461] 以引用方式并入

[0462] 本文提及的所有出版物和专利均通过引用其整体并入本文,就如同每一个单独的出版物或专利都被具体且单独地指出以引用方式并入。在冲突的情况下,以本申请包括本文中的任何定义为准。

[0463] 等同物

[0464] 虽然已经讨论了本发明的具体实施方案,但以上说明是说明性的而非限制性的。在阅读本说明书和下面的权利要求书后,本发明的许多变化对本领域具有通常知识者来说将变得显而易见。本发明的全部范围应参照权利要求书和其等同物的全部范围、以及说明书和此类变化来确定。

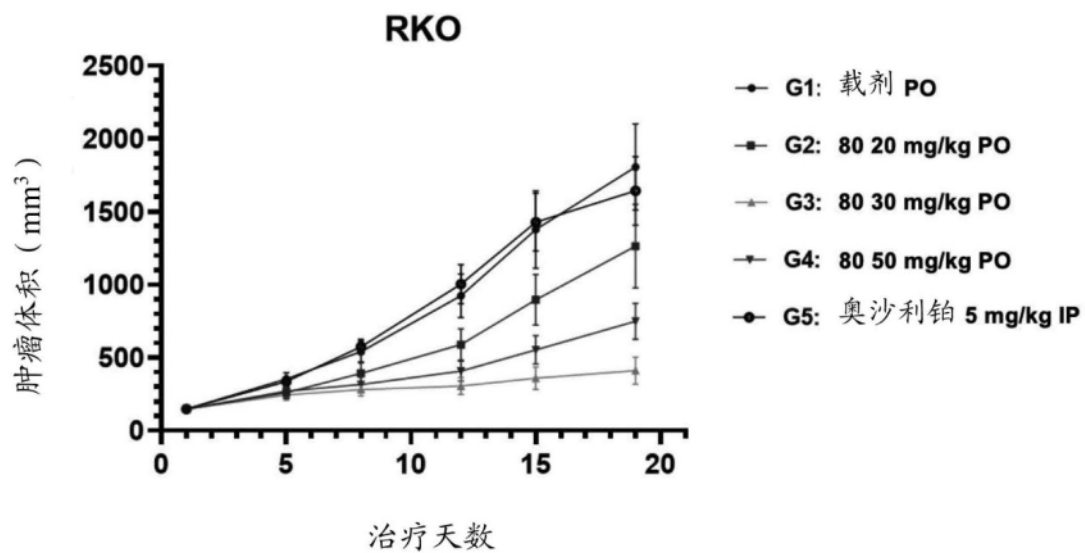


图1