(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

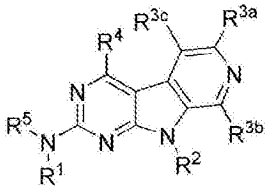
(10)授权公告号 CN 103703000 B
(45)授权公告日 2015.11.25

(21)申请号 201280025064.6
(22)申请日 2012.03.21
(30)优先权数据
61/466841 2011.03.23 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2013.11.22
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2012/030007 2012.03.21
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2012/129344 EN 2012.09.27
(73)专利权人 安姆根有限公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 陈晓颀 戴康 J. 杜克特
M.W. 小格里布尔 J.N. 华德
K.S. 基根 李志宏 S.E. 莱夫利
L.R. 麦吉 M.L. 拉盖恩斯 X. 王
M.F. 维纳 J. 张
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 徐晶 杨思捷
(51)Int.Cl.
C07D 471/14(2006.01)
C07D 519/00(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)
(56)对比文件
CN 101945867 A ,2011.01.12, 说明书第2页式I化合物,第13,15－18段,第3页第28,30段,第4页第33段,说明书第16页第111段,第14页第91段,第22页第163段,第34页实施例2,权利要求40.
WO 2009/126584 A1 ,2009.10.15, 权利要求1,36.
审查员 李敏
权利要求书10页 说明书149页 附图3页

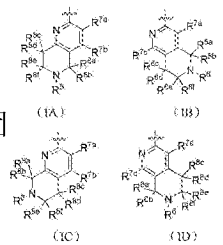
(54)发明名称

CDK4/6和FLT3的稠合三环双重抑制剂

(57)摘要

式(I)化合物是有用的CDK4。CDK6和FLT3的抑制剂。此类化合物可用于治疗癌症和各种其它疾病症状。式(I)化合物具有下列结构：其中R^1是式(IA)、式

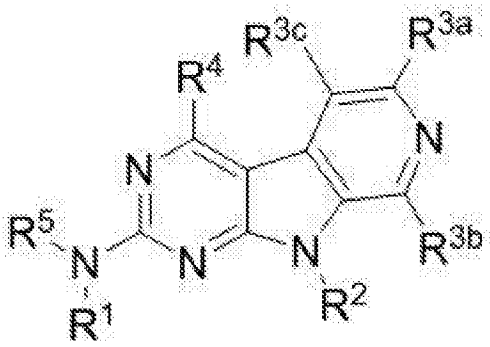
(I)

(IB)、式(IC)、或式(ID)的基团

且本文提供了其它变量的定义。

CN 103703000 B

1.一种式 I 化合物：

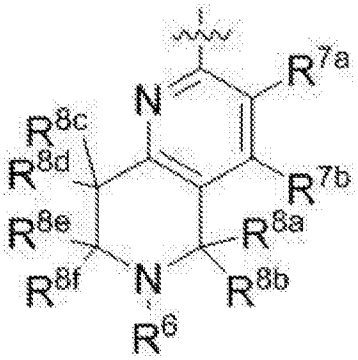


I

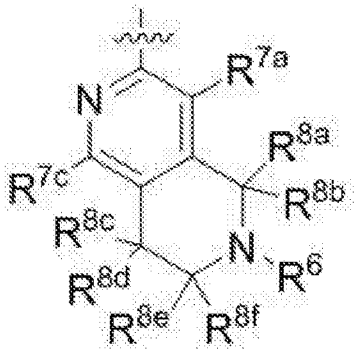
或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，

其中：

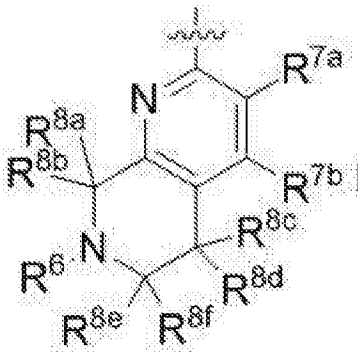
R^1是式 IA、式 IB、式 IC、或式 ID 的基团



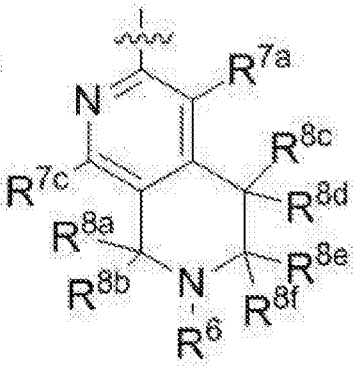
IA



IB



IC



ID

其中 〰 符号指示式 IA、IB、IC、或 ID 的基团与所述分子的其余部分连接的点；

R^2是 C_5-C_7环烷基基团、是包括 1、2、或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 至 7 元杂环基基团、或是 C_7-C_{10}二环基团；其中所述 C_5-C_7环烷基基团、所述 5 至 7 元杂环基基团、或所述 C_7-C_{10}二环基团未被取代或被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、-OH、卤代、-O-(C_1-C_6烷基)、-CO_2H、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"、-NR'R"、或取代的 -(C_1-C_4烷基)，其中所述取代的 -(C_1-C_4烷基)被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：卤代、-OH、-OCH_3、-S(=O)$_2$-CH_3、或 -C(=O)-CH_3；

R^{3a}选自 -H、-F、或 -Cl、-(C_1-C_3烷基)、或 -O-(C_1-C_3烷基)；

R^{3b}是 -H、卤代、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)、未被取代的 -(C_1-C_6烷

基）、-NR’R”、-C(=O)-(C_1-C_6烷基）、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基）、-C(=O)-NR’R”、或取代的 -(C_1-C_6烷基），其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基）被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：卤代、-OH、-OCH_3、-CN、或 -NO_2；

R^{3c}是 -H、-(C_1-C_3烷基）、或卤代；

R^4是 -H；

R^5是 -H；

R^6选自 -H、-(C_1-C_6烷基）、-C(=O)-(C_1-C_6烷基）、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基）、-C(=O)-C(=O)-OH、-C(=O)-NR’R”、或 -S(=O)-NR’R”，其中所述 -(C_1-C_6烷基）、-C(=O)-(C_1-C_6烷基）和 -C(=O)-O-(C_1-C_6烷基）基团的烷基未被取代或被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、F、-$S(=O)_2$-(C_1-C_6烷基）、-O-(C_1-C_6烷基）、-NR’R”、或 -CN；

R^{7a}是 -H、-CH_3、或卤代；

R^{7b}是 -H、-(C_1-C_6烷基）、或卤代；或如果 R^1是式 IB 或式 ID 的基团，则 R^{7b}不存在；

R^{7c}是 -H、未被取代的 -(C_1-C_6烷基）、卤代、-O-(C_1-C_6烷基）、-NO_2、-CN、-NR’R”、-CO_2H、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基）、-C(=O)-NR’R”、或取代的 -(C_1-C_6烷基），其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基）被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、卤代、-O-(C_1-C_6烷基）、-CN、-NR’R”、或 -$S(=O)_2$-CH_3；或如果 R^1是式 IA 或式 IC 的基团，则 R^{7c}不存在；

R^{8a}是 -H、未被取代的 -(C_1-C_6烷基）、或取代的 -(C_1-C_6烷基），其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基）被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、卤代、或 -O-(C_1-C_6烷基）；

R^{8b}是 -H、未被取代的 -(C_1-C_6烷基）、或取代的 -(C_1-C_6烷基），其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基）被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、卤代、或 -O-(C_1-C_6烷基）；或 R^{8a}和 R^{8b}当合起来时可表示 =O；

R^{8c}选自 -H、-OH、未被取代的 -(C_1-C_6烷基）、或取代的 -(C_1-C_6烷基），其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基）被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、卤代、或 -O-(C_1-C_6烷基）；

R^{8d}是 -H、未被取代的 -(C_1-C_6烷基）、或取代的 -(C_1-C_6烷基），其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基）被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、卤代、或 -O-(C_1-C_6烷基）；

R^{8e}是 -H、未被取代的 -(C_1-C_6烷基）、或取代的 -(C_1-C_6烷基），其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基）被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、卤代、或 -O-(C_1-C_6烷基）；

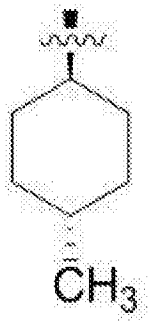
R^{8f}是 -H、未被取代的 -(C_1-C_6烷基）、或取代的 -(C_1-C_6烷基），其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基）被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、卤代、或 -O-(C_1-C_6烷基）；或 R^{8e}和 R^{8f}当合起来时可表示 =O；且

R’和 R”独立地选自 -H、未被取代的 -(C_1-C_4烷基）、或被 1 至 3 个独立地选自 -OH 或 -F 的取代基取代的 -(C_1-C_4烷基）。

2. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中 R^2是未被取代或被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代的 C_5-C_7环烷基基团：未被取代的 -(C_1-C_6烷基）、-OH、卤代、-O-(C_1-C_6烷基）、-CO_2H、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基）、-C(=O)-NR’R”、-NR’R”、或取代的 -(C_1-C_4烷基），其中所述取代的 -(C_1-C_4烷基）被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：卤代、-OH、-OCH_3、-$S(=O)_2$-CH_3、或 -C(=O)-CH_3。

3. 如权利要求 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中 R^2 是被 -(C_1-C_2烷基）基团取代的环己基基团。

4. 如权利要求 3 所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中 R^2 是下式的基团



其中 ～～～ 符号指示与所述分子的其余部分连接的点。

5. 如权利要求 1-4 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中 R^1 是式 IA 或 IB 的基团。

6. 如权利要求 5 所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中 R^1 是式 IA 的基团。

7. 如权利要求 1 所述的化合物，其中：

R^2 是未被取代或被 1-3 个 -(C_1-C_6烷基）基团取代的 C_5-C_7环烷基基团；

R^{3a} 选自 -H、-(C_1-C_3烷基）、或 -O-(C_1-C_3烷基）；

R^{3b} 是 -H；

R^{3c} 是 -H；

R^4 是 -H；

R^5 是 -H；

R^6 选自 -H、-(C_1-C_6烷基）、-C(=O)-(C_1-C_6烷基）、或 -C(=O)-C(=O)-OH，其中所述 -(C_1-C_6烷基）和 -C(=O)-(C_1-C_6烷基）基团的烷基基团未被取代或被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、F、-S(=O)$_2$-(C_1-C_6烷基）、或 -O-(C_1-C_6烷基）；

R^{7a} 是 -H；

R^{7b} 是 -H；或如果 R^1 是式 IB 或式 ID 的基团，则不存在；

R^{7c} 是 -H；或如果 R^1 是式 IA 或式 IC 的基团，则不存在；

R^{8a} 是 -H；

R^{8b} 是 -H；

R^{8c} 选自 -H、-OH、或未被取代的 -(C_1-C_6烷基）；

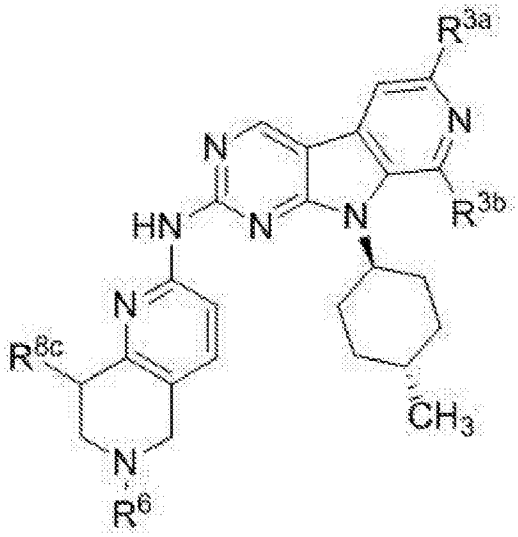
R^{8d} 是 -H；

R^{8e} 是 -H；且

R^{8f} 是 -H，

或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物。

8. 如权利要求 1 所述的化合物，其中所述化合物具有式 IIA



IIA

或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，

其中：

R^{3a}选自 -H、-F、或 -Cl、-(C_1-C_3烷基)、或 -O-(C_1-C_3烷基)；

R^{3b}是 -H、卤代、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)、未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、-NR'R"、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"、或取代的 -(C_1-C_6烷基)，其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基)被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：卤代、-OH、$-OCH_3$、-CN、或 $-NO_2$；

R^6选自 -H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-C(=O)-OH、-C(=O)-NR'R"、或 -S(=O)-NR'R"，其中所述 -(C_1-C_6烷基)和 -C(=O)-(C_1-C_6烷基)基团的烷基基团未被取代或被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、F、$-S(=O)_2-(C_1$-C_6烷基)、-O-(C_1-C_6烷基)、-NR'R"、或 -CN；且

R^{8c}选自 -H、-OH、未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、或取代的 -(C_1-C_6烷基)，其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基)被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、卤代、或 -O-(C_1-C_6烷基)。

9. 如权利要求 8 所述的化合物，其中：

R^{3a}选自 -H、-(C_1-C_3烷基)、或 -O-(C_1-C_3烷基)；

R^{3b}是 -H；

R^6选自 -H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、或 -C(=O)-C(=O)-OH，其中所述 -(C_1-C_6烷基)和 -C(=O)-(C_1-C_6烷基)基团的烷基基团未被取代或被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、F、$-S(=O)_2-(C_1$-C_6烷基)、或 -O-(C_1-C_6烷基)；且

R^{8c}选自 -H、未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、或 -OH，

或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物。

10. 如权利要求 8 或权利要求 9 所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中 R^{8c}选自 -H、$-CH_3$、或 -OH。

11. 如权利要求 10 所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中 R^{8c}是 -H。

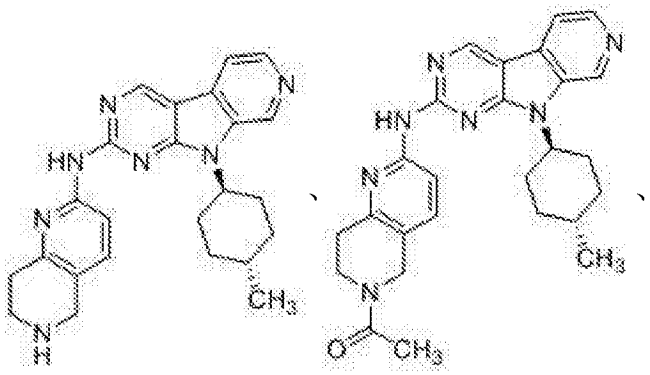
12. 如权利要求 11 所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中

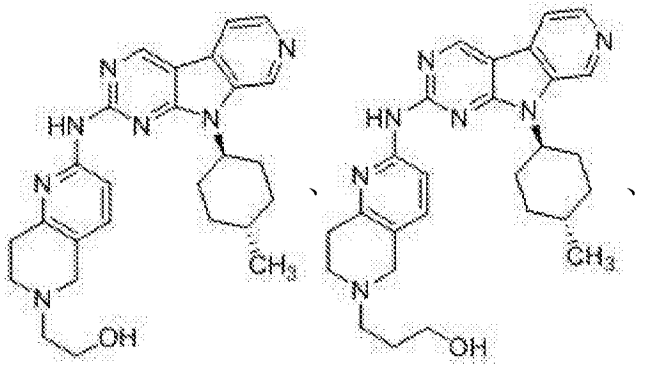
R^{3a}是 -H。

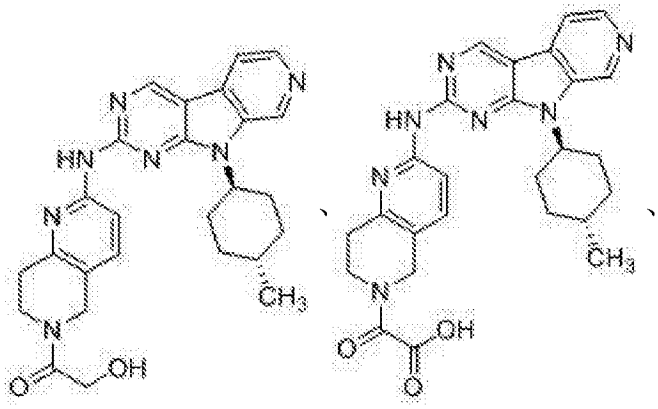
13. 如权利要求 7-9 和 11-12 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中R^6选自 -H、-C(=O)-CH_3、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2CH_2OH$、-C(=O)-CH_2OH、-C(=O)-C(=O)-OH、-$CH_2CH_2CF_3$、-CH_2CH_2F、-$CH_2CH_2S(=O)_2$-CH_3、或 -$CH_2CH_2OCH_3$。

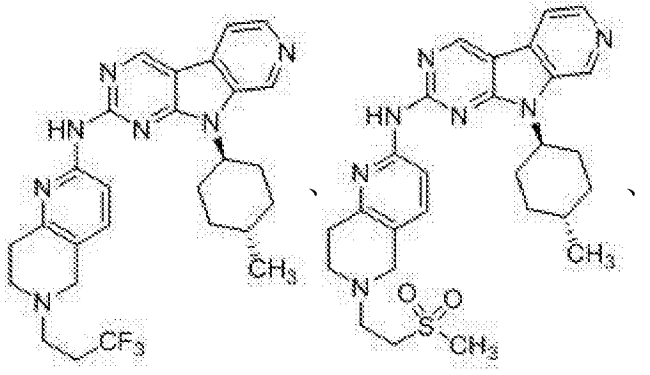
14. 如权利要求 13 所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中R^6选自 -C(=O)-CH_3或 -C(=O)-CH_2OH。

15. 如权利要求所述 1 的化合物，其中所述化合物选自

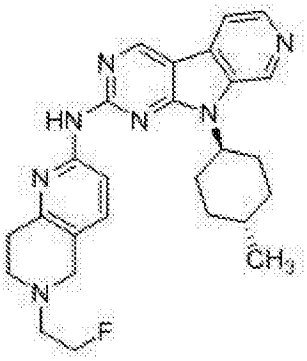
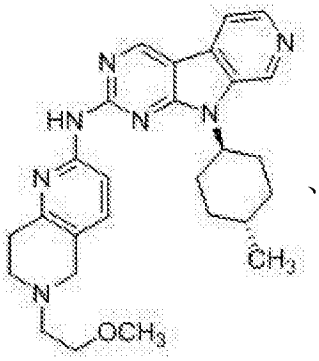
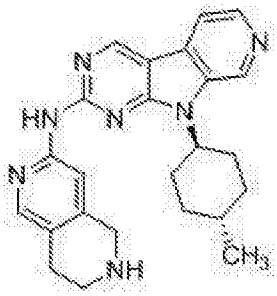
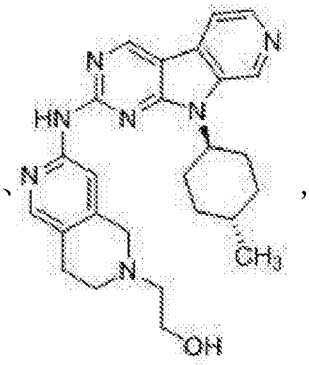
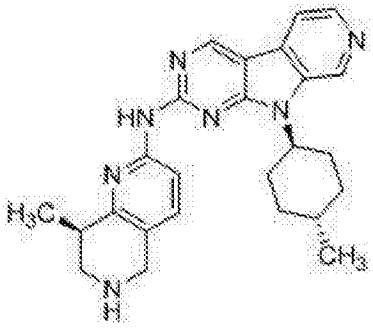
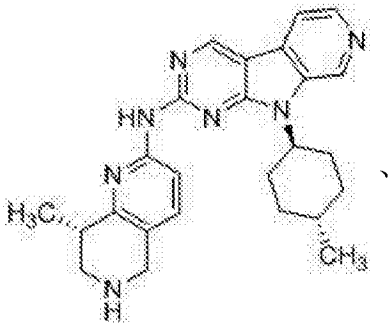
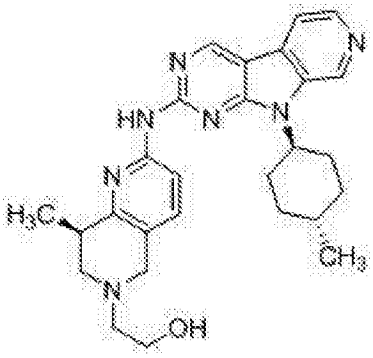
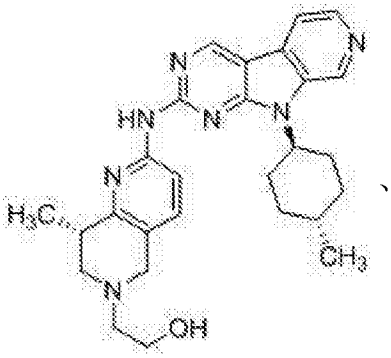
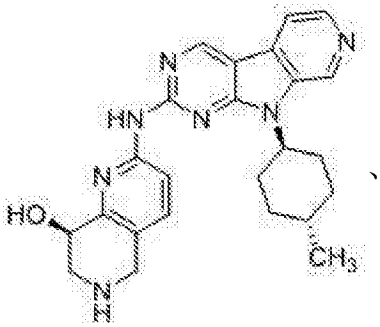
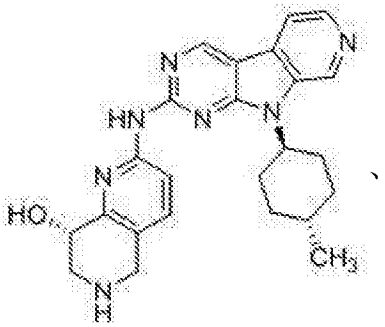

、

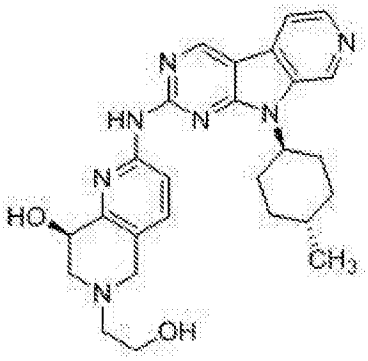
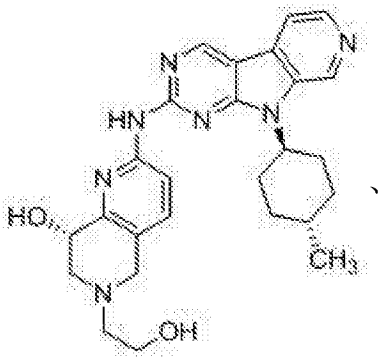
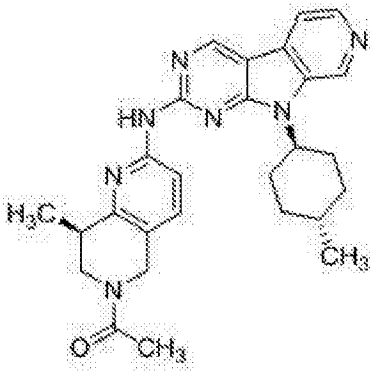
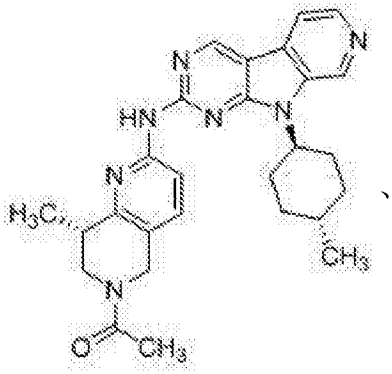
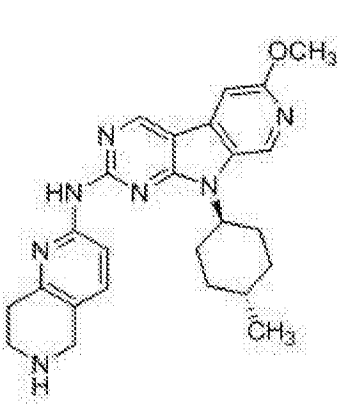
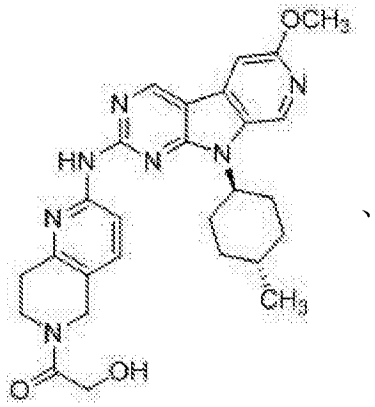
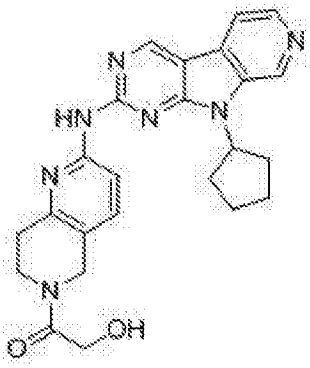
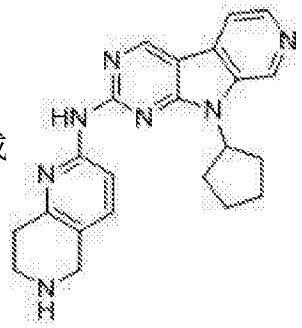
、

、

、

、

、

、

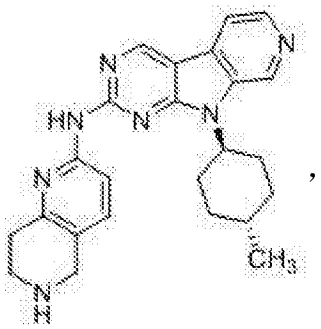
、


、

、

、

，

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、或

，

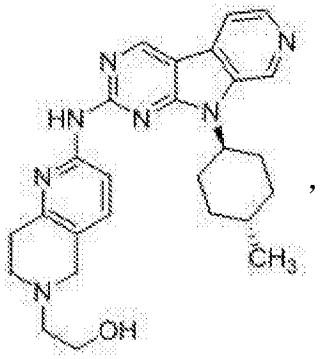
或其药学上可接受的盐或水合物。

16. 如权利要求 1 所述的化合物，其中所述化合物是



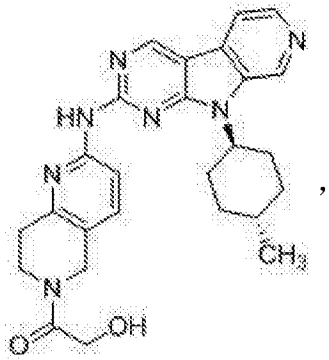
或其药学上可接受的盐或水合物。

17. 如权利要求 1 所述的化合物，其中所述化合物是



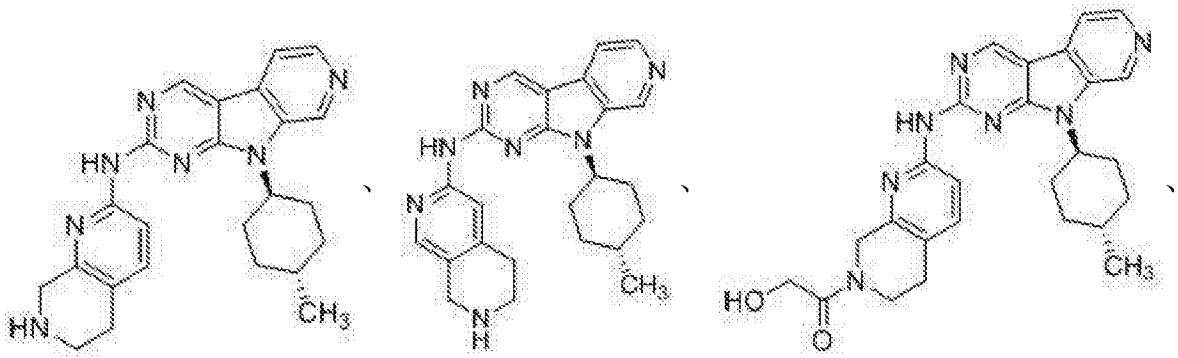
或其药学上可接受的盐或水合物。

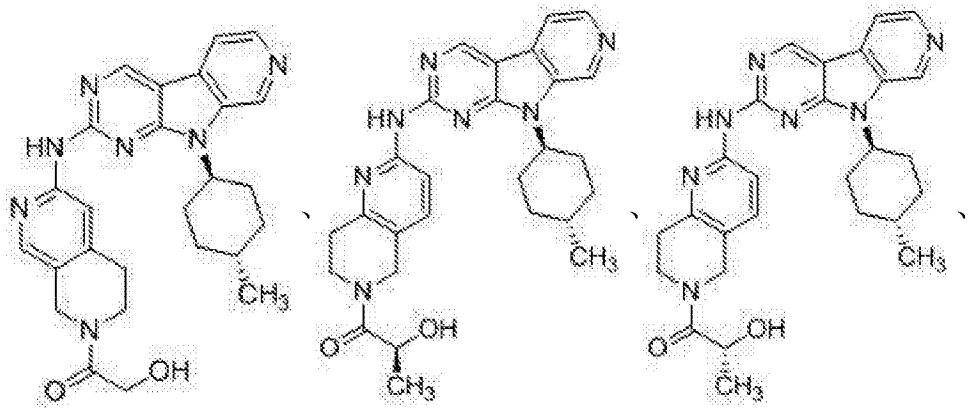
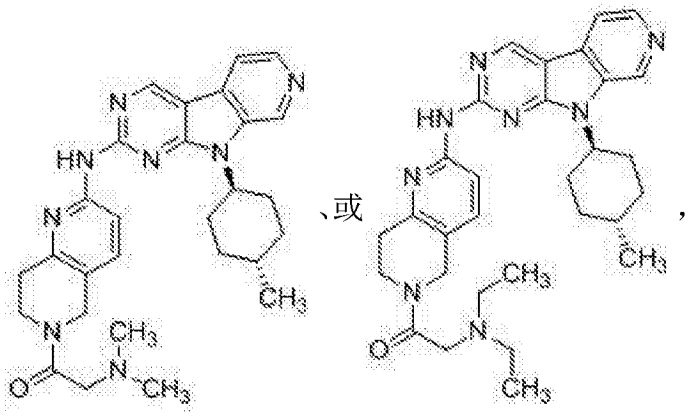
18. 如权利要求 1 所述的化合物，其中所述化合物是



或其药学上可接受的盐或水合物。

19. 如权利要求 1 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或水合物。

20. 如权利要求 1-4、6-9、11-12 和 14-19 中任一项所述的中性形式的化合物。

21. 如权利要求 1-4、6-9、11-12 和 14-19 中任一项所述的药学上可接受的盐或其水合物。

22. 如权利要求 21 所述的药学上可接受的盐或其水合物，其中所述药学上可接受的盐或其水合物选自氯盐、甲磺酸盐、或苯磺酸盐。

23. 一种药物组合物，所述药物组合物包含治疗有效量的根据权利要求 1-22 中任一项所述的化合物、药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物和至少一种药学上可接受的赋形剂、载体、或稀释剂。

24. 根据权利要求 1-22 中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物或权利要求 23 所述的药物组合物在制备用于在患者中治疗癌症的药物中的用途。

25. 如权利要求 24 所述的用途，其中所述癌症选自急性骨髓性白血病、急性淋巴母细胞性白血病、骨髓增生异常综合征、多发性骨髓瘤、慢性骨髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病或非霍奇金淋巴瘤。

26. 如权利要求 25 所述的用途，其中所述癌症是急性骨髓性白血病。

27. 如权利要求 24 所述的用途，其中所述癌症选自乳腺癌、结直肠癌、小细胞肺癌、头颈癌、成胶质细胞瘤、胰腺癌、胃肠癌、肝癌、前列腺癌、卵巢癌、睾丸癌、子宫内膜癌、膀胱癌、黑素瘤或骨肉瘤。

28. 如权利要求 24-27 中任一项所述的用途，其中所述癌症是 Rb 阳性的。

29. 根据权利要求 1-22 中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物或权利要求 23 所述的药物组合物；和至少一种用于治疗癌症的第二治疗剂在制备

用于在患者中治疗癌症的药物中的用途。

30. 如权利要求 29 所述的用途，其中所述第二治疗剂是阿糖胞苷、柔红霉素、依达比星、阿霉素、环磷酰胺、鬼臼亚乙苷、卡铂、氟达拉滨、米托蒽醌、地塞米松、利妥昔单抗、米哚妥林、粒细胞集落形成刺激因子、非格司亭、PEG- 非格司亭、来格司亭、地西他滨、阿扎胞苷、紫杉醇、吉西他滨、二磷酸莫替沙尼、帕尼单抗、针对 CD33 的抗体、或 CD33 双特异性 T 细胞衔接器抗体。

31. 用于治疗癌症的权利要求 1-22 中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐、或其水合物、或其混合物或权利要求 23 所述的药物组合物。

32. 如权利要求 31 所述的化合物或药学上可接受的盐、或其水合物、或其混合物，其中所述癌症选自急性骨髓性白血病、急性淋巴母细胞性白血病、骨髓增生异常综合征、多发性骨髓瘤、慢性骨髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病或非霍奇金淋巴瘤。

33. 如权利要求 31 所述的化合物或药学上可接受的盐、或其水合物、或其混合物，其中所述癌症是急性骨髓性白血病。

34. 用于治疗人癌症患者的如权利要求 31 所述的化合物或药学上可接受的盐、或其水合物、或其混合物，其中所述癌症是血液学癌症。

35. 如权利要求 1-22 中任一项的化合物或药学上可接受的盐、或其水合物、或其混合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

36. 如权利要求 35 所述的用途，其中所述癌症选自急性骨髓性白血病、急性淋巴母细胞性白血病、骨髓增生异常综合征、多发性骨髓瘤、慢性骨髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病或非霍奇金淋巴瘤。

37. 如权利要求 35 所述的用途，其中所述癌症是急性骨髓性白血病。

CDK4/6 和 FLT3 的稠合三环双重抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于 2011 年 3 月 23 日提交的美国临时申请第 61/466,841 号的权益，其据此通过引用整体并入且为了所有目的如同在本文充分列出。

[0003] 发明领域

[0004] 本发明涉及能够抑制细胞周期蛋白依赖性激酶诸如 CDK4 和 CDK6 的激酶活性的化合物，以及包括抑制细胞周期蛋白依赖性激酶的化合物的组合物。本发明还涉及能够抑制 FLT3 的激酶活性的化合物，以及包括抑制 FLT3 的化合物的组合物。所述化合物和组合物可用于治疗由这些激酶调节的各种疾病或病状诸如癌症且尤其可用于治疗患有癌症的患者。

[0005] 发明背景

[0006] 急性骨髓性白血病 (AML) 表示重要的未得到满足的医疗需求。其是恶性血液肿瘤，特征在于造血祖细胞的骨髓谱系的分化和异常增殖的阻滞。在美国每年有约 13,000 个新病例以及 9,000 个死亡例。在小于 60 岁的患者中存活率为 25-70% 而在较年长的患者中存活率为 5-15%，在具有不良风险的细胞遗传学的患者中具有更差的结果。护理治疗的现行标准是在诱导期和巩固期时的柔红霉素和阿糖胞苷化疗。骨髓干细胞移植也用于在较年轻的患者中治疗 AML。

[0007] 细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK) 是起重要细胞功能的丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶的家族。细胞周期蛋白是激活催化 CDK 的调节亚基。CDK1/ 细胞周期蛋白 B1、CDK2/ 细胞周期蛋白 A、CDK2/ 细胞周期蛋白 E、CDK4/ 细胞周期蛋白 D、CDK6/ 细胞周期蛋白 D 是细胞周期进展的关键调节剂。CDK 也调节转录、DNA 修复、分化、衰老和凋亡 (Morgan, D. O., Annu. Rev. Cell. Dev. Biol., 13:261-291(1997))。

[0008] 已开发小分子 CDK 抑制剂来治疗癌症 (de Carcer, G. 等人，Curr. Med. Chem., 14:969-85(2007))。大量遗传证据支持 CDK、其底物或调节剂已显示与许多人类癌症相关 (Malumbres, M. 等人，Nature Rev. Cancer, 1:222-231(2001))。包括 p16、p21 和 p27 的内源性 CDK 蛋白抑制剂抑制 CDK 活性且其过度表达在临床前模型中导致细胞周期停滞和肿瘤生长抑制 (Kamb, A., Curr. Top. Microbiolo. Immunol., 227:139-148(1998))。

[0009] 小分子 CDK 抑制剂也可用于治疗多种其它由异常细胞增殖造成的疾病，包括心血管病症、肾疾病、某些感染疾病和自身免疫性疾病。包括牵涉细胞周期 G1 和 S 期检查点的基因 (p53、pRb、p15、p16 和细胞周期蛋白 A、D、E、CDK2 和 CDK4) 的细胞增殖途径已与斑块进展、狭窄和血管形成术后的再狭窄相关。CDK 抑制剂蛋白 p21 的过度表达已显示抑制血管平滑肌增殖和血管形成术后的内膜增生 (Chang, M. W. 等人，J. Clin. Invest., 96:2260(1995)；Yang, Z-Y. 等人，Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 93:9905(1996))。显示小分子 CDK2 抑制剂 CVT-313(Ki=95nM) 在动物模型中导致新内膜形成的显著抑制 (Brooks, E. E. 等人，J. Biol. Chem., 272:29207-29211(1997))。细胞周期的失调已与多囊性肾病相关，该疾病的特征在于肾小管中充满体液的囊肿的生长。用小分子 CDK 抑制剂的治疗在小鼠模型中产生囊肿疾病的有效停滞 (Bukanov, N. O. 等人，Nature, 4444:949-952(2006))。多种致病因子 (包括真菌、原生动物寄生虫诸如镰状疟原虫、以及 DNA 和 RNA 病毒) 所致的感染可

用 CDK 抑制剂治疗。CDK 已显示需要单纯性疱疹病毒 (HSV) 的复制 (Schang, L.M. 等人, J.Virol., 72:5626(1998))。滑膜组织增生在类风湿性关节炎的发展中起重要作用;滑膜组织增殖的抑制可遏抑炎症以及预防关节破坏。已显示 CDK 抑制剂蛋白 p16 的过表达抑制滑膜成纤维细胞生长 (Taniguchi, K. 等人, Nat.Med., 5:760-767(1999)) 以及动物关节炎模型中的关节肿胀明显得以抑制。

[0010] 也可使用一些 CDK 的选择性抑制剂通过抑制细胞周期进展的特异期来保护正常的未转化细胞 (Chen 等人, J.Natl.Cancer Institute, 92:1999-2008(2000))。在使用抑制细胞周期的不同期的细胞毒性剂之前用选择性 CDK 抑制剂的预处理可减少与细胞毒化疗相关的副作用以及可能增加治疗窗。已显示对细胞蛋白 CDK 抑制剂 (p16、p27 和 p21) 的诱导赋予抑制剂响应性细胞而非抑制剂无响应性细胞以对紫杉醇-或顺铂-介导的细胞毒性的强抗性 (Schmidt, M, Oncogene, 200120:6164-71)。

[0011] CDK4 和 CDK6 是两种功能上无法区分的细胞周期蛋白 D 依赖性激酶。它们以在造血谱系细胞中观察到的高表达水平广泛表达 (在本文件中 CDK4/6 将用于引证 CDK4 和 CDK6 两者)。CDK4/6 通过使成视网膜细胞瘤蛋白 (Rb) 磷酸化来促进细胞周期的 G1-S 转变。CDK4 和 CDK6 单基因敲除小鼠能存活而双基因敲除小鼠因缺陷性造血于出生前后死亡 (Satyanarayana, A. 等人, Oncogene, 28:2925-39(2009);Malumbres, M. 等人, Cell, 118:493-504(2004))。强有力的证据支持细胞周期蛋白 D-CDK4-$p16^{INK4A}$-Rb 途径在癌症发展中的明显参与 (Malumbres, M. 等人, Nature Rev.Cancer, 1:222-31(2001))。Rb 通过扣押对于启动 S 期所必需的 E2F 蛋白质在 G1 期负性调节细胞周期。$p16^{INK4A}$是 CDK4/6 细胞抑制剂的 INK4 家族的关键成员。Rb 和 $p16^{INK4A}$的基因是往往在癌细胞中缺失或沉默的肿瘤遏抑剂。此外,据报道,CDK4、CDK6 和细胞周期蛋白 D 在血液恶性肿瘤和实体肿瘤中扩增。该途径在瘤形成中的重要性进一步通过如下发现得以支持:CDK4 的消除或失活在小鼠肿瘤模型中抑制肿瘤生长 (Yu, Q. 等人, Cancer Cell, 9:23-32(2006);Puyol, M.Cancer Cell, 18:63-73(2010))。Rb 和 $p16^{INK4A}$极少在 AML 中缺失。但是,据报道,$p15^{INK4B}$基因 (INK4 家族的另一成员) 在至多 60% 的 AML 中通过高甲基化得以下调 (Naofumi, M. 等人, Leukemia Res., 29:557-64(2005);Drexler, H.G. Leukemia, 12:845-59(1998);Herman, J.G. 等人, Cancer Res., 57:837-41(1997)),表明 CDK4/6 在 AML 细胞中可能起关键作用。

[0012] FLT3(Fms 样酪氨酸激酶 3, FLK2) 是 III 型受体酪氨酸激酶。其被 FLT3 配体 (FL) 激活并且通过 PI3K、RAS 和 JAK/STAT 途径传导信号 (Scholl C. 等人, Semin. Oncol., 35:336-45(2008);Meshinchi S. 等人, Clin.Cancer Res., 15:4263-9(2009))。FLT3 在早期造血中起作用并且 FLT3 缺陷性小鼠已使多个淋巴谱系的祖细胞数量减少 (Mackarehtschian K 等人, Immunity, 3:147-61(1995)。在约 30%AML 患者中发现 FLT3 中的激活突变,代表该疾病中的最常见的遗传变异。约 75% 的激活突变是内部串联重复 (ITD) 而 25% 是激酶结构域的活化环中的点突变。最常鉴定的激活点突变是 D835Y(Yamamoto 等人, Blood, 97(8):2434-2439(2001))。但是,也已发现在 N841I(Jiang, J. 等人, Blood, 104(6):1855-1858(2004)) 和 Y842C(Kindler 等人, Blood, 105(1):335-340(2005)) 的突变。已在近膜结构域和激酶结构域中鉴定出另外的点突变,尽管这些已显示导致较低的转化潜力 (Reindel 等人, Blood107(9):3700-3707(2006))。

[0013] 用表达 FLT3-ITD 的逆转录病毒移植的鼠骨髓已显示导致小鼠中致命性骨髓增殖

性疾病的生成 (Kelly 等人，Blood99 :310-318(2002))，该疾病的特征在于由成熟嗜中性白细胞组成的白细胞增多。这种疾病未显示在人 AML 中观察到的分化的阻滞，表明 FLT3 突变赋予该细胞增殖或存活优势。产生分化诸如 AML1/ETO 的阻滞的另外的原癌基因突变被假设是产生与人 AML 更相似的疾病所必需的。

[0014] 已在临床试验中测试多种 FLT3 抑制剂。尽管它们已在 AML 中显示最初的临床响应，但是所观察到的响应是短暂的且抗性可快速发展 (Weisberg,E. 等人，Oncogene,29:5120 - 34(2010))。主要抗性机理看似完成 FLT3 中第二突变的获得，其可干扰 FLT3 抑制剂与 FLT3 受体的结合 (Weisberg,E. 等人，Oncogene,29:5120 - 34(2010)；Chu,S.H. 等人，Drug Resist.Update,12:8-16(2009))。尽管处于多激酶 FLT3 抑制剂米哚妥林 (PKC412) 单一疗法，但在患者中于临床复发时鉴定出一种此类抗性突变 (N676K) (Heidel,F. 等人，Blood,107:293-300(2006))。在临床试验中测试 FLT3 抑制剂与化疗的组合，尽管认识到化疗的耐受性较差。对于缺少持久响应的另外的可能机理包括靶覆盖率不足 (Pratz,K.W. 等人，Blood,139:3938-46(2009)) 以及保护骨髓中的 AML 细胞，其中基质生长因子除 FLT3 激活之外还可提供增殖信号 (Tam,W.F. 等人，BestPract.Res.Clin.Haematol.,21:13-20(2008))。具有组合的 FLT3 和 CDK4/6 抑制活性的抑制剂是新颖的并且可证明在治疗各种疾病 (包括但不限于 AML) 中是有益的。

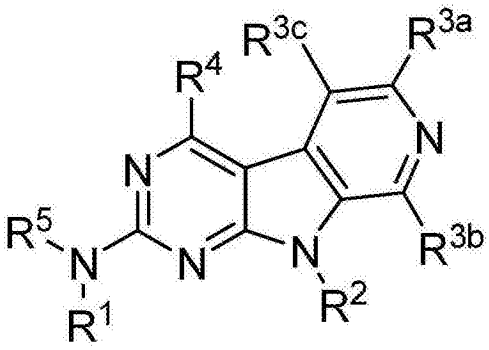
[0015] 可用于治疗由 CDK4 介导的疾病的稠合三环吡啶、嘧啶和三嗪化合物在公布于 2009 年 7 月 9 日的 WO2009/085185 中公开，其据此通过引用整体并入且为了所有目的如同在本文充分列出。可用于治疗由 CDK4 介导的疾病的各种 gem- 双取代的和螺环的化合物在公布于 2009 年 10 月 15 日的 WO2009/0126584 中公开，其据此通过引用整体并入且为了所有目的如同在本文充分列出。

[0016] 对可用于调节 CDK4、CDK6 和 / 或 FLT3 且可用于治疗各种与这些激酶相关的疾病症状的新化合物存在持续需求。本发明化合物提供对一种或多种这些激酶的抑制的显著改善并且具有使它们成为优异的治疗候选物的性质。

[0017] 发明概述

[0018] 一方面，本发明提供式 I 化合物：

[0019]



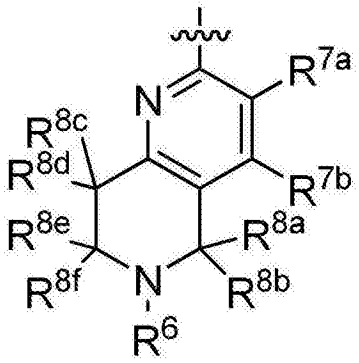
I

[0020] 或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，

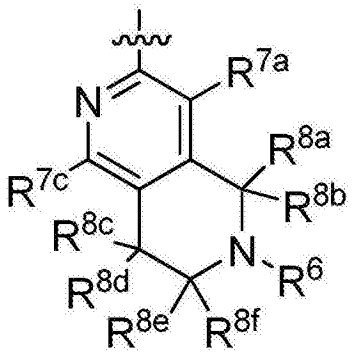
[0021] 其中：

[0022] R^1是式 IA、式 IB、式 IC、或式 ID 的基团

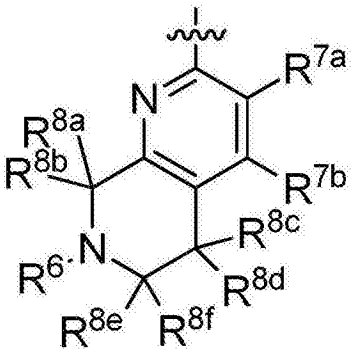
[0023]



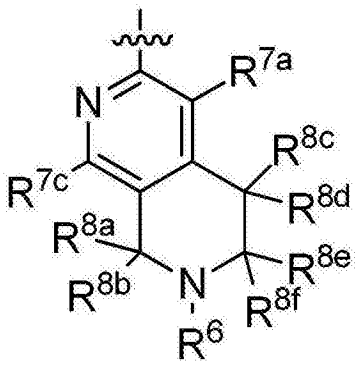
IA



IB



IC



ID

[0024] 其中所述～符号指示式 IA、IB、IC、或 ID 的基团与所述分子的其余部分连接的点；

[0025] R^2是 C_5-C_7环烷基基团、是包括 1、2、或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 至 7 元杂环基基团、或是 C_7-C_{10}二环基团；其中 C_5-C_7环烷基基团、5 至 7 元杂环基基团、或 C_7-C_{10}二环基团未被取代或被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、-OH、卤代、-O-(C_1-C_6烷基)、-CO_2H、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"、-NR'R"、或取代的 -(C_1-C_4烷基)，其中所述取代的 -(C_1-C_4烷基)被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：卤代、-OH、-OCH_3、-$S(=O)_2$-CH_3、或 -C(=O)-CH_3；

[0026] R^{3a}选自 -H、-F、或 -Cl、-(C_1-C_3烷基)、或 -O-(C_1-C_3烷基)；

[0027] R^{3b}是 -H、卤代、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)、未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、-NR'R"、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"、或取代的 -(C_1-C_6烷基)，其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基)被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：卤代、-OH、-OCH_3、-CN、或 -NO_2；

[0028] R^{3c}是 -H、-(C_1-C_3烷基)、或卤代；

[0029] R^4是 -H；

[0030] R^5是 -H；

[0031] R^6选自 -H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-C(=O)-OH、-C(=O)-NR'R"、或 -S(=O)-NR'R"，其中 -(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)和 -C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)基团的烷基基团未被取代或被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、F、-S(=O)$_2$-(C_1-C_6烷基)、-O-(C_1-C_6烷基)、-NR'R"、或 -CN；

[0032] R^{7a}是 -H、-CH_3、或卤代；

[0033] R^{7b}是 -H、-(C_1-C_6烷基)、或卤代；或如果 R^1是式 IB 或式 ID 的基团，则 R^{7b}不存在；

[0034] R^{7c}是 -H、未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、卤代、-O-(C_1-C_6烷基)、-NO_2、-CN、-NR'R"、-CO_2H、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"、或取代的 -(C_1-C_6烷基)，其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基)被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、卤代、-O-(C_1-C_6烷基)、-CN、-NR'R"、或 -S(=O)$_2$-CH_3；或如果 R^1是式 IA 或式 IC 的基团，则 R^{7c}不存在；

[0035] R^{8a}是 -H、未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、或取代的 -(C_1-C_6烷基)，其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基)被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、卤代、或 -O-(C_1-C_6烷基)；

[0036] R^{8b}是 -H、未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、或取代的 -(C_1-C_6烷基)，其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基)被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、卤代、或 -O-(C_1-C_6烷基)；或 R^{8a}和 R^{8b}当合起来时可表示 =O；

[0037] R^{8c}选自 -H、-OH、未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、或取代的 -(C_1-C_6烷基)，其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基)被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、卤代、或 -O-(C_1-C_6烷基)；

[0038] R^{8d}是 -H、未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、或取代的 -(C_1-C_6烷基)，其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基)被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、卤代、或 -O-(C_1-C_6烷基)；

[0039] R^{8e}是 -H、未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、或取代的 -(C_1-C_6烷基)，其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基)被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、卤代、或 -O-(C_1-C_6烷基)；

[0040] R^{8f}是 -H、未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、或取代的 -(C_1-C_6烷基)，其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基)被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、卤代、或 -O-(C_1-C_6烷基)；或 R^{8e}和 R^{8f}当合起来时可表示 =O；且

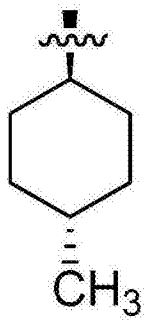
[0041] R'和 R"独立地选自 -H、未被取代的 -(C_1-C_4烷基)、或被 1 至 3 个独立地选自 -OH 或 -F 的取代基取代的 -(C_1-C_4烷基)。

[0042] 在式 I 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中，R^2是未被取代或被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代的 C_5-C_7环烷基基团：未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、-OH、卤代、-O-(C_1-C_6烷基)、-CO_2H、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"、-NR'R"、或取代的 -(C_1-C_4烷基)，其中所述取代的 -(C_1-C_4烷基)被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：卤代、-OH、-OCH_3、-S(=O)$_2$-CH_3、或 -C(=O)-CH_3。

[0043] 在式 I 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中，

R^2是未被取代或取代的环己基环。在一些此类实施方案中，R^2是被 -(C_1-C_2烷基）基团取代的环己基基团。在另外的此类实施方案中，R^2是被甲基取代的环己基基团。在一些此类实施方案中，R^2是下式基团

[0044]



[0045] 其中所述 符号指示与所述分子的其余部分连接的点。在一些实施方案中，R^2是未被取代的环己基基团。

[0046] 在式 I 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中，R’和 R”独立地选自 -H 或未被取代的 -(C_1-C_4烷基）。

[0047] 在式 I 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中，R^2是未被取代或取代的环戊基环。在一些此类实施方案中，R^2是被 -(C_1-C_2烷基）基团取代的环戊基基团。在另外的此类实施方案中，R^2是被甲基取代的环戊基基团。在一些此类实施方案中，R^2是未被取代的环戊基基团。

[0048] 在式 I 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中，R^1是式 IA 或 IB 的基团。在一些此类实施方案中，R^1是式 IA 的基团。在其它此类实施方案中，R^1是式 IB 的基团。

[0049] 在式 I 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中，R^1是式 IC 或 ID 的基团。在一些此类实施方案中，R^1是式 IC 的基团。在其它此类实施方案中，R^1是式 ID 的基团。

[0050] 在式 I 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中，

[0051] R^2是未被取代或被 1-3 个 -(C_1-C_6烷基）基团取代的 C_5-C_7环烷基基团；

[0052] R^{3a}选自 -H、-(C_1-C_3烷基）、或 -O-(C_1-C_3烷基）；

[0053] R^{3b}是 -H；

[0054] R^{3c}是 -H；

[0055] R^4是 -H；

[0056] R^5是 -H；

[0057] R^6选自 -H、-(C_1-C_6烷基）、-C(=O)-(C_1-C_6烷基）、或 -C(=O)-C(=O)-OH，其中 -(C_1-C_6烷基）和 -C(=O)-(C_1-C_6烷基）基团的烷基基团未被取代或被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、F、-S(=O)$_2$-(C_1-C_6烷基）、或 -O-(C_1-C_6烷基）；

[0058] R^{7a}是 -H；

[0059] R^{7b}是 -H；或如果 R^1是式 IB 或式 ID 的基团，则不存在；

[0060] R^{7c}是 -H；或如果 R^1是式 IA 或式 IC 的基团，则不存在；

[0061] R^{8a}是 -H；

[0062] R^{8b}是 -H；

[0063] R^{8c}选自 -H、-OH、或未被取代的 -(C_1-C_6烷基)；

[0064] R^{8d}是 -H；

[0065] R^{8e}是 -H；且

[0066] R^{8f}是 -H。

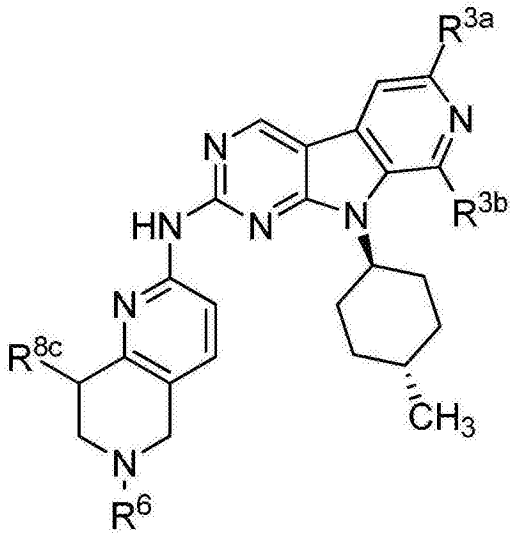
[0067] 在一些此类实施方案中，R^1是式 IA 的基团。在其它实施方案中，R^1是式 IB 的基团。在其它实施方案中，R^1是式 IC 的基团。在其它实施方案中，R^1是式 ID 的基团。

[0068] 在式 I 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中，R^6选自 -H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-C(=O)-OH、-C(=O)-NR'R"、或 -S(=O)-NR'R"，其中 -(C_1-C_6烷基) 和 -C(=O)-(C_1-C_6烷基) 基团的烷基基团未被取代或被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、F、-$S(=O)_2$-(C_1-C_6烷基)、-O-(C_1-C_6烷基)、-NR'R"、或 -CN.

[0069] 在式 I 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中，所述化合物是葡糖苷酸加成物。

[0070] 在式 I 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中，所述化合物具有式 IIA

[0071]



IIA

[0072] R^{3a}选自 -H、-F、或 -Cl、-(C_1-C_3烷基)、或 -O-(C_1-C_3烷基)；

[0073] R^{3b}是 -H、卤代、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)、未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、-NR'R"、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"、或取代的 -(C_1-C_6烷基)，其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基) 被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：卤代、-OH、-OCH_3、-CN、或 -NO_2；

[0074] R^6选自 -H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-C(=O)-OH、-C(=O)-NR'R"、或 -S(=O)-NR'R"，其中 -(C_1-C_6烷基) 和 -C(=O)-(C_1-C_6烷基) 基团的烷基基团未被取代或被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、F、-$S(=O)_2$-(C_1-C_6烷基)、-O-(C_1-C_6烷基)、-NR'R"、或 -CN；且

[0075] R^{8c}选自 -H、-OH、未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、或取代的 -(C_1-C_6烷基),其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基)被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代:-OH、卤代、或 -O-(C_1-C_6烷基)。

[0076] 在式 IIA 化合物或其药学上可接受的盐、其立体异构体、立体异构体的药学上可接受的盐、或其混合物的一些实施方案中,

[0077] R^{3a}选自 -H、-(C_1-C_3烷基)、或 -O-(C_1-C_3烷基);

[0078] R^{3b}是 -H;

[0079] R^6选自 -H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、或 -C(=O)-C(=O)-OH,其中 -(C_1-C_6烷基)和 -C(=O)-(C_1-C_6烷基)基团的烷基基团未被取代或被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代:-OH、F、-S(=O)$_2$-(C_1-C_6烷基)、或 -O-(C_1-C_6烷基);且

[0080] R^{8c}选自 -H、未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、或 -OH。

[0081] 在式 IIA 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中,R^{8c}选自 -H、-CH_3、或 -OH。在一些此类实施方案中,R^{8c}是 -H。

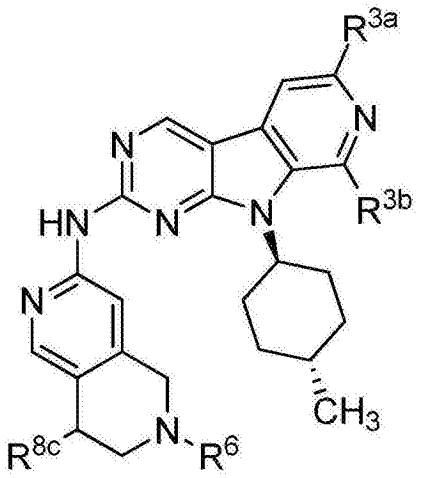
[0082] 在式 IIA 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中,R^{3b}是 -H。

[0083] 在式 IIA 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中,R^{3a}是 -H 或 -OCH_3。在一些此类实施方案中,R^{3a}是 -H。

[0084] 在式 IIA 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中,R^6选自 -H、-C(=O)-CH_3、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2CH_2OH$、-C(=O)-CH_2OH、-C(=O)-C(=O)-OH、-$CH_2CH_2CF_3$、-CH_2CH_2F、-$CH_2CH_2S(=O)_2$-CH_3、或 -$CH_2CH_2OCH_3$。在一些实施方案中,R^6是 -H。在其它实施方案中,R^6选自 -C(=O)-CH_3或 -C(=O)-CH_2OH。在另外其它实施方案中,R^6选自 -CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2CH_2OH$、或 -$CH_2CH_2OCH_3$。在另外其它实施方案中,R^6选自 -$CH_2CH_2CF_3$、-CH_2CH_2F、或 -$CH_2CH_2S(=O)_2$-CH_3。在任何这些实施方案中的一些实施方案中,R^{3a}是 -H 和 R^{3b}是 -H。在另外其它此类实施方案中,R^{8c}是 -H。

[0085] 在式 I 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中,所述化合物具有式 IIIA

[0086]



IIIA

[0087] R^{3a}选自 -H、-F、或 -Cl、-(C_1-C_3烷基)、或 -O-(C_1-C_3烷基)；

[0088] R^{3b}是 -H、卤代、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)、未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、-NR'R"、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"、或取代的 -(C_1-C_6烷基)，其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基)被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：卤代、-OH、$-OCH_3$、-CN、或 $-NO_2$；

[0089] R^6选自 -H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-C(=O)-OH、-C(=O)-NR'R"、或 -S(=O)-NR'R"，其中 -(C_1-C_6烷基)和 -C(=O)-(C_1-C_6烷基)基团的烷基基团未被取代或被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、F、$-S(=O)_2-(C_1$-C_6烷基)、-O-(C_1-C_6烷基)、-NR'R"、或 -CN；且

[0090] R^{8c}选自 -H、-OH、未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、或取代的 -(C_1-C_6烷基)，其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基)被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、卤代、或 -O-(C_1-C_6烷基)。

[0091] 在式 IIIA 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中，

[0092] R^{3a}选自 -H、-(C_1-C_3烷基)、或 -O-(C_1-C_3烷基)；

[0093] R^{3b}是 -H；

[0094] R^6选自 -H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、或 -C(=O)-C(=O)-OH，其中 -(C_1-C_6烷基)和 -C(=O)-(C_1-C_6烷基)基团的烷基基团未被取代或被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、F、$-S(=O)_2-(C_1$-C_6烷基)、或 -O-(C_1-C_6烷基)；且

[0095] R^{8c}选自 -H、未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、或 -OH。

[0096] 在式 IIIA 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中，R^{8c}是 -H。

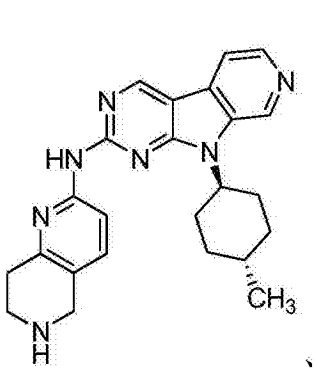
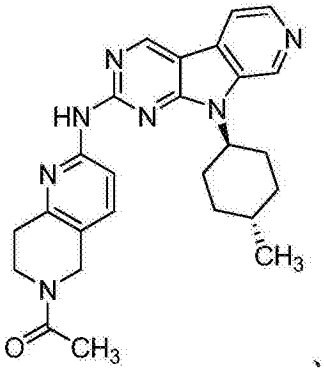
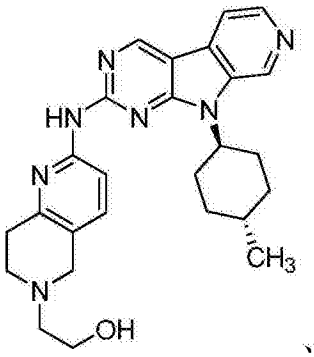
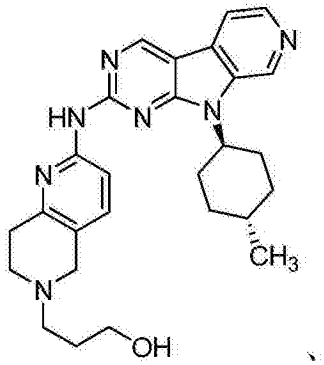
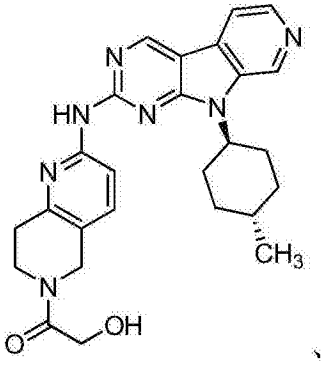
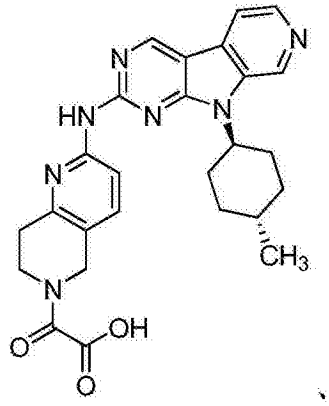
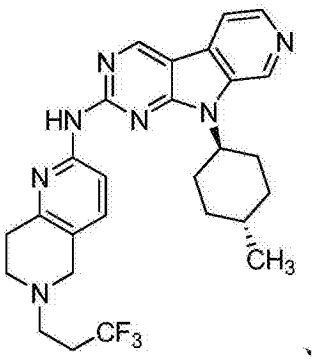
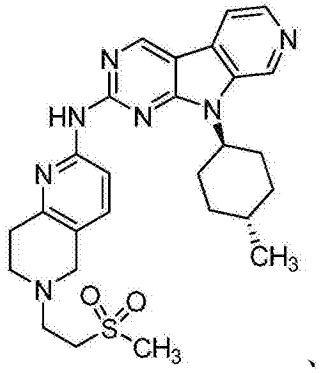
[0097] 在式 IIIA 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中，R^{3b}是 -H。

[0098] 在式 IIIA 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中，R^{3a}是 -H 或 $-OCH_3$。在一些此类实施方案中，R^{3a}是 -H。

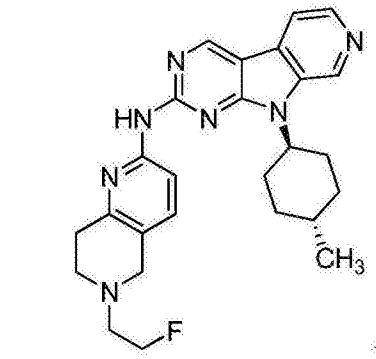
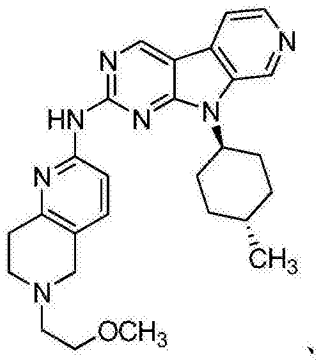
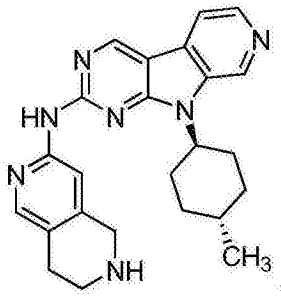
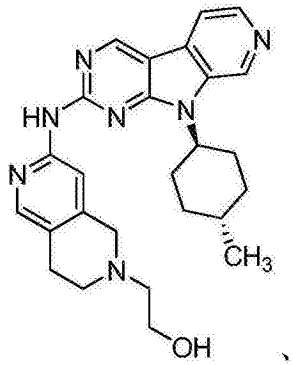
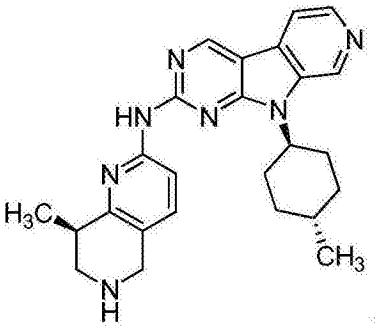
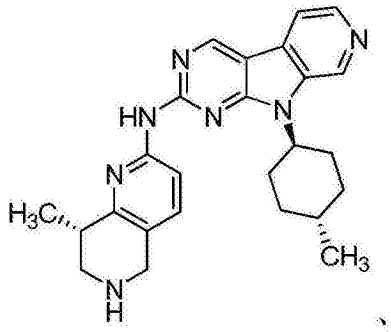
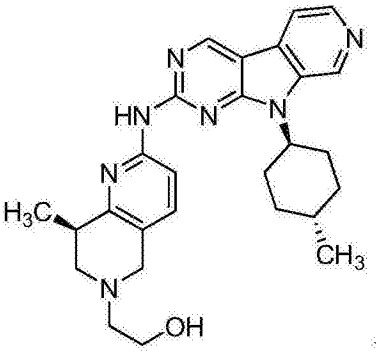
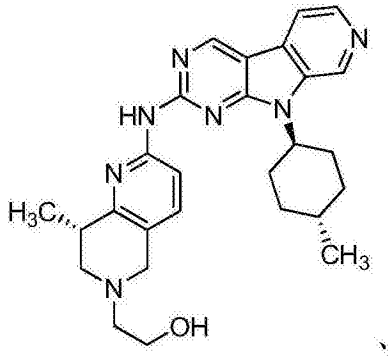
[0099] 在式 IIIA 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中，R^6选自 -H、$-C(=O)-CH_3$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2CH_2OH$、$-C(=O)-CH_2OH$、-C(=O)-C(=O)-OH、$-CH_2CH_2CF_3$、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CH_2S(=O)_2-CH_3$、或 $-CH_2CH_2OCH_3$。在其它实施方案中，R^6是 -H。在另外其它实施方案中，R^6选自 $-C(=O)-CH_3$或 $-C(=O)-CH_2OH$。在另外其它实施方案中，R^6选自 $-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2CH_2OH$、或 $-CH_2CH_2OCH_3$。在其它另外的实施方案中，R^6选自 $-CH_2CH_2CF_3$、$-CH_2CH_2F$、或 $-CH_2CH_2S(=O)_2-CH_3$。在任何这些实施方案中的一些实施方案中，R^{3a}是 -H 和 R^{3b}是 -H。在另外其它此类实施方案中，R^{8c}是 -H。

[0100] 在式化合物的一些实施方案中，所述化合物选自

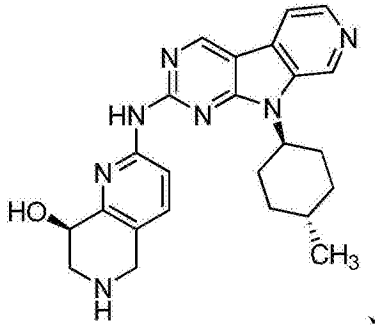
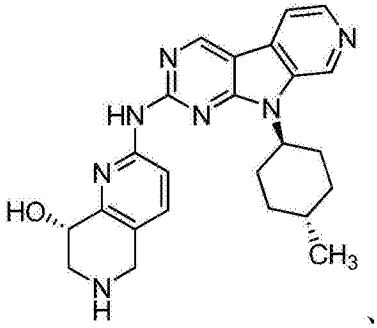
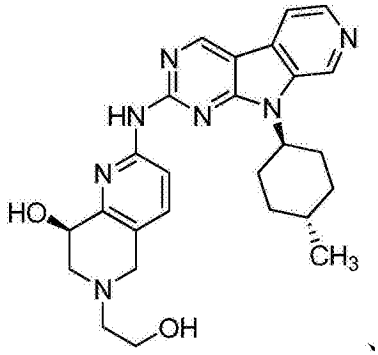
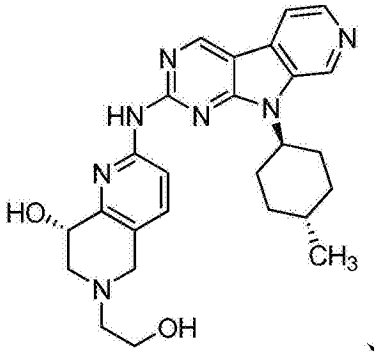
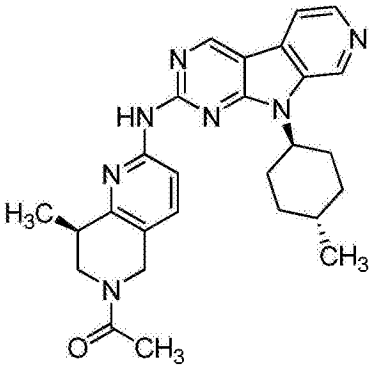
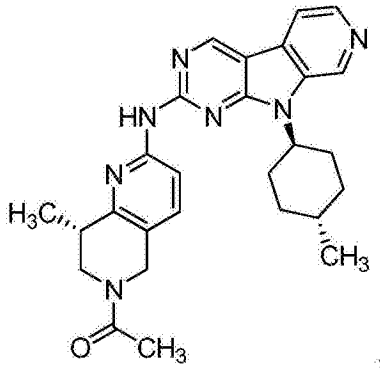
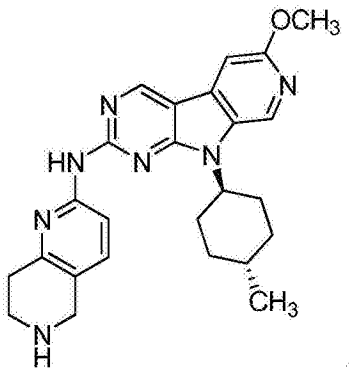
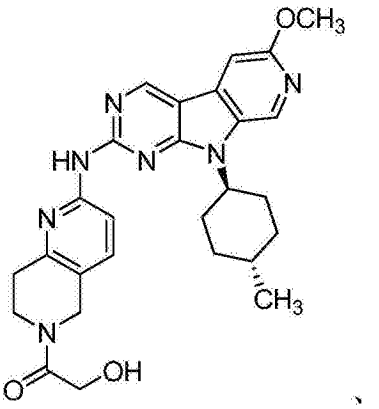
[0101]


、

、

、

、

、

、

、

、

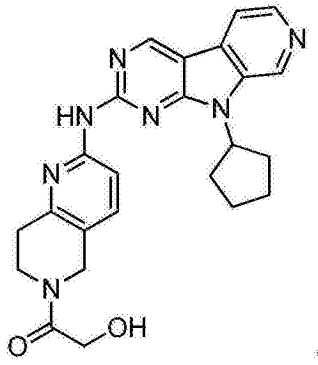
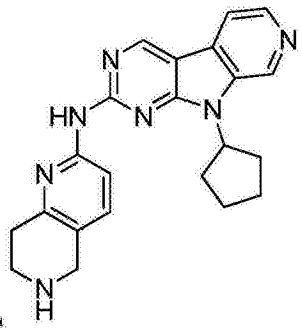
[0102]


、

、

、

、

、

、

、

、

[0103]


、

、

、

、

、

、

、

、

[0104]

、或 ，

[0105] 或是其药用盐或水合物。在一些实施方案中，所述化合物呈中性形式而在其它实施方案中其是药学上可接受的盐。在一些此类实施方案中，所述盐选自氯盐、甲磺酸盐、或苯磺酸盐。在一些此类实施方案中，所述盐是氯盐。在其它实施方案中，所述盐是甲磺酸盐。在另外其它实施方案中，所述化合物是苯磺酸盐。在其它实施方案中，所述化合物是中性化合物或盐的水合物。例如，在一些实施方案中，所述化合物可以是一水合物、二水合物或三水合物的氯盐。

[0106] 在式 I 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中，所述化合物呈中性形式。

[0107] 在式 I 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中，所述化合物是药学上可接受的盐。在一些此类实施方案中，所述盐选自氯盐、甲磺酸盐、或苯磺酸盐。在一些此类实施方案中，所述盐是氯盐。在其它实施方案中，所述盐是甲磺酸盐。在另外其它实施方案中，所述化合物是苯磺酸盐。

[0108] 还提供的是药物组合物，其包括至少一种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂和治疗有效量的根据本文所述的任何实施方案的化合物、药学上可接受的盐、水合物、或其混合物。在一些此类实施方案中，所述化合物以有效用于治疗癌症的量存在。在一些实施方案中，所述药物组合物包括至少一种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂和治疗有效量的中性形式的化合物。在其它实施方案中，所述药物组合物包括至少一种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂和治疗有效量的药学上可接受的盐。在一些此类实施方案中，所述盐是氯盐。在其它实施方案中，所述盐是甲磺酸盐。在另外其它实施方案中，所述盐是苯磺酸盐。在任何这些实施方案的一些中，所述药物组合物还包括至少一种第二治疗剂。在一些此类实施方案中，第二治疗剂是用于治疗癌症的治疗剂。在一些此类实施方案中，第二治疗剂用于治疗急性骨髓性白血病或下文所述的任何其它癌症。在一些实施方案中，第二治疗剂选自阿糖胞苷、柔红霉素、依达比星、阿霉素、环磷酰胺、鬼臼亚乙苷、卡铂、氟达拉滨、米托蒽醌、地塞米松、利妥昔单抗、米哚妥林、粒细胞集落形成刺激因子、非格司亭、PEG- 非格司亭、来格司亭、地西他滨、阿扎胞苷、紫杉醇、吉西他滨、二磷酸莫替沙尼、帕尼单抗、针对 CD33 的抗体、或 CD33 双特异性 T 细胞衔接器抗体。在其它实施方案中，第二治疗剂选自阿糖胞苷、柔红霉素、依达比星、阿霉素、环磷酰胺、鬼臼亚乙苷、卡铂、氟达拉滨、米托蒽醌、地塞米松、利妥昔单抗、米哚妥林、粒细胞集落形成刺激因子、非格司亭、PEG- 非格司亭、来格司亭、地西他滨、阿扎胞苷、紫杉醇、吉西他滨、二磷酸莫替沙尼、帕尼单抗。在另外其它此类实施方案中，第二治疗剂选自阿糖胞苷、柔红霉素、依达比星、阿霉素、环磷酰胺、鬼臼亚乙苷、卡铂、氟达拉滨、米托蒽醌、地塞米松、利妥昔单抗、米哚妥林、地西他滨、阿扎胞苷、紫

杉醇、吉西他滨、或二磷酸莫替沙尼。在一些此类实施方案中，第二治疗剂是阿糖胞苷。在其它实施方案中，第二治疗剂是柔红霉素、依达比星、或阿霉素。在另外其它实施方案中，第二治疗剂是阿扎胞苷或地西他滨。在一些实施方案中，第二治疗剂是蒽环类药物。在一些实施方案中，第二治疗剂是极光激酶抑制剂诸如 N-(4-((3-(2- 氨基 -4- 嘧啶基)-2- 吡啶基) 氧基) 苯基)-4-(4- 甲基 -2- 噻吩基)-1- 酞嗪胺或于 WO2007/087276 中公开的另一种化合物。

[0109] 进一步提供的是药物组合物，其包括至少一种药学上可接受的载体、和治疗有效量的本文所述的任何实施方案的物质与至少一种额外化合物诸如细胞毒性剂或抑制另一种激酶的化合物组合的组合物。

[0110] 在其它实施方案中，本发明提供治疗癌症的方法。在一些此类实施方案中，所述癌症对其它试剂诸如对蒽环类药物治疗剂有抗性。此类方法通常包括向受试者施用任何实施方案的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物或任何实施方案的药物组合物。在一些此类实施方案中，所述癌症选自急性骨髓性白血病、急性淋巴母细胞性白血病、骨髓增生异常综合征、多发性骨髓瘤、慢性骨髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、另一种淋巴瘤、另一种骨髓瘤、或另一种白血病。可用本发明化合物治疗的其它癌症的实例包括伯基特氏淋巴瘤和套细胞淋巴瘤。在一些此类实施方案中，所述癌症是急性骨髓性白血病。在一些此类实施方案中，所述受试者是患有突变型 FLT3 的人患者诸如患有 FLT3-ITD 阳性的急性骨髓性白血病的患者。在一些此类实施方案中，所述方法还可包括确定所述患者是否患有 FLT3-ITD 阳性的急性骨髓性白血病。例如，此类方法可包括从患者获得样品和分析所述样品是否是 FLT3-ITD 阳性的。在其它此类实施方案中，所述受试者是患有野生型 FLT3 急性骨髓性白血病的人患者。在另一个实施方案中，所述癌症是急性淋巴母细胞性白血病。在其它实施方案中，所述癌症选自乳腺癌、结直肠癌、小细胞肺癌、头颈癌、成胶质细胞瘤、胰腺癌、胃肠癌、肝癌、前列腺癌、卵巢癌、睾丸癌、子宫内膜癌、膀胱癌、黑素瘤、骨肉瘤、或另一种肉瘤。在一些实施方案中，所述癌症是 Rb 阳性的而在其它实施方案中，所述癌症不是 Rb 阳性的。在一些实施方案中，所述受试者是哺乳动物，而在一些实施方案中，是人癌症患者。在一些此类实施方案中，所述癌症是血液学癌症。在其它实施方案中，所述癌症是实体肿瘤。在一些实施方案中，所述方法包括向受试者施用任何实施方案的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物或任何实施方案的药物组合物，其中所述患者是具有突变型 FLT3 的人癌症患者且在一些此类实施方案中，是具有 FLT3-ITD 的人癌症患者。

[0111] 如上所述，已发现本发明化合物在关于 FLT3 均为野生型和突变型的癌细胞例如急性骨髓性白血病细胞中有活性。因此，在一些实施方案中，本发明提供用于治疗具有野生型 FLT3 的患者的癌症的方法而在其它实施方案中，本发明提供用于治疗具有突变型 FLT3 的患者的癌症的方法。此类方法通常包括向受试者诸如人癌症患者施用任何实施方案的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物或任何实施方案的药物组合物。在一些此类实施方案中，所述癌症是急性骨髓性白血病。在一些此类实施方案中，所述受试者是具有突变型 FLT3 的人患者诸如测试对突变型 FLT3 急性骨髓性白血病呈阳性的患者。FLT3 突变体的实例包括但不限于，FLT3-ITD、具有激活循环点突变的 FLT3 诸如 FLT3-D835Y、FLT3-D835H 和 FLT3-D835V、FLT3-K663Q 和 FLT3-N841I。因此，在一些实施方案中，所述

FLT3 突变体是 FLT3-ITD。在其它实施方案中，所述 FLT3 突变体是 FLT3-D835Y。在另外其它实施方案中，所述 FLT3 突变体是 FLT3-D835H。在其它实施方案中，所述 FLT3 突变体是 FLT3-D835V。在另外其它实施方案中，所述 FLT3 突变体是 FLT3-K663Q。在另外的此类实施方案中，所述 FLT3 突变体是 FLT3-N841I。在一些此类实施方案中，所述方法可包括确定所述患者是否患有突变型 FLT3 急性骨髓性白血病。例如，此类方法可包括从患者获得样品和分析样品是否测试对一种或多种 FLT3 突变体呈阳性。在一些实施方案中，所述方法包括向受试者施用任何实施方案的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物或任何实施方案的药物组合物，其中所述患者是具有突变型 FLT3 的人癌症患者且在一些此类实施方案中，是具有急性骨髓性白血病的人癌症患者。

[0112] 在治疗癌症的一些方法中，所述患者是患有实体肿瘤或血液学肿瘤的人癌症患者，其中所述肿瘤显示低 $p15^{INK4B}$ 和 / 或低 $p16^{INK4A}$ 表达且在一些此类实施方案中，是患有急性骨髓性白血病的人患者，其中所述肿瘤显示低 $p15^{INK4B}$ 和 / 或低 $p16^{INK4A}$ 表达。在一些实施方案中，显示低 $p15^{INK4B}$ 和 / 或低 $p16^{INK4A}$ 表达的肿瘤使用测量这些蛋白质或 mRNA 或两者的水平并且将它们与正常骨髓性肿瘤中的水平比较的测定来确定。该方法也可用于其它肿瘤类型。含有的 $p15^{INK4B}$ 和 / 或 $p16^{INK4A}$ 蛋白质或 mRNA 或两者比正常细胞中发现的少的肿瘤将是显示低 $p15^{INK4B}$ 和 / 或 $p16^{INK4A}$ 表达的肿瘤。在一些实施方案中，所述肿瘤包括 $p15^{INK4B}$ 和 / 或 $p16^{INK4A}$ 比正常细胞中出现的少 90%、少 80%、少 70%、少 60%、或少 50%。

[0113] 本文所述的任何方法可包括第二治疗剂诸如本文所述的那些的用途。例如，在一个实施方案中，本发明提供治疗癌症的方法，其包括向受试者施用 (a) 有效量的任何实施方案的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物或其混合物或任何实施方案的药物组合物；和 (b) 至少一种用于治疗癌症的第二治疗剂。在一些此类实施方案中，第二治疗剂用于治疗急性骨髓性白血病或本文所述的任何其它癌症。在一些实施方案中，第二治疗剂选自阿糖胞苷、柔红霉素、依达比星、阿霉素、环磷酰胺、鬼臼亚乙苷、卡铂、氟达拉滨、米托蒽醌、地塞米松、利妥昔单抗、米哚妥林、粒细胞集落形成刺激因子、非格司亭、PEG- 非格司亭、来格司亭、地西他滨、阿扎胞苷、紫杉醇、吉西他滨、二磷酸莫替沙尼、帕尼单抗、针对 CD33 的抗体、或 CD33 双特异性 T 细胞衔接器抗体。在其它实施方案中，第二治疗剂选自阿糖胞苷、柔红霉素、依达比星、阿霉素、环磷酰胺、鬼臼亚乙苷、卡铂、氟达拉滨、米托蒽醌、地塞米松、利妥昔单抗、米哚妥林、粒细胞集落形成刺激因子、非格司亭、PEG- 非格司亭、来格司亭、地西他滨、阿扎胞苷、紫杉醇、吉西他滨、二磷酸莫替沙尼、帕尼单抗。在另外其它此类实施方案中，第二治疗剂选自阿糖胞苷、柔红霉素、依达比星、阿霉素、环磷酰胺、鬼臼亚乙苷、卡铂、氟达拉滨、米托蒽醌、地塞米松、利妥昔单抗、米哚妥林、地西他滨、阿扎胞苷、紫杉醇、吉西他滨、或二磷酸莫替沙尼。在一些此类实施方案中，第二治疗剂是阿糖胞苷。在其它实施方案中，第二治疗剂是柔红霉素、依达比星、或阿霉素。在另外其它实施方案中，第二治疗剂是阿扎胞苷或地西他滨。在一些实施方案中，第二治疗剂是蒽环类药物。在一些实施方案中，第二治疗剂是极光激酶抑制剂诸如 N-(4-((3-(2- 氨基 -4- 嘧啶基)-2- 吡啶基) 氧基) 苯基)-4-(4- 甲基 -2- 噻吩基)-1- 酞嗪胺或在 WO2007/087276 中公开的另一种化合物。在一些实施方案中，在向受试者施用至少一种第二治疗剂之后向所述受试者施用任何实施方案的化合物、其药学上可接受的盐、或其混合物或任何实施方案的药物组合物。在其它实施方案中，在向受试者施用至少一种第二治疗剂之前向所述受试者施用任何实施方案的化合

物、其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物或任何实施方案的药物组合物。在另外其它实施方案中，在向受试者施用至少一种第二治疗剂的同时向所述受试者施用任何实施方案的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物或任何实施方案的药物组合物

[0114] 本发明还提供用于制备药物的化合物。本文所述的任何实施方案的任何化合物、盐、水合物或混合物可用于制备药物。在一些实施方案中，所述癌症选自急性骨髓性白血病、骨髓增生异常综合征、多发性骨髓瘤、慢性骨髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、另一种淋巴瘤、另一种骨髓瘤、或另一种白血病。在一些此类实施方案中，所述癌症是急性骨髓性白血病。在其它实施方案中，所述癌症选自乳腺癌、结直肠癌、小细胞肺癌、头颈癌、成胶质细胞瘤、胰腺癌、胃肠癌、肝癌、前列腺癌、卵巢癌、睾丸癌、子宫内膜癌、膀胱癌、黑素瘤、骨肉瘤、或另一种肉瘤。在一些实施方案中，所述癌症是 Rb 阳性的而在其它实施方案中，所述癌症不是 Rb 阳性的。在一些实施方案中，所述受试者是人癌症患者且在一些此类实施方案中，所述癌症是血液学癌症。

[0115] 根据下列描述和权利要求，本发明的其它对象、特征和优点将对本领域技术人员而言变得明显。

[0116] 附图简述

[0117] 图 1 是显示实施例 5 中对具有 MOLM13 皮下异种移植肿瘤的 CrTac:NCR-Foxn1^{nu}裸露小鼠每日两次给药 (BID) 后观察到的剂量依赖性抗肿瘤活性的图。

[0118] 图 2 是显示实施例 5 中对具有 Colo205 皮下异种移植肿瘤的 CrTac:NCR-Foxn1^{nu}裸露小鼠每日两次给药 (BID) 后观察到的剂量依赖性抗肿瘤活性的图。

[0119] 图 3 是实施例 5 的盐酸盐的显示 x 轴上的 2θ（°）和 y 轴上的强度（计数）的 X 射线粉末衍射 (XRPD) 光谱。

[0120] 发明详述

[0121] 除非另外指出，否则本说明书和权利要求书中使用的表示成分的数量、反应条件等的所有数字应理解为在所有情况下被术语“约”修饰。因此，除非显示相反的情况，否则在下列说明书和所附的权利要求中所列的数值参数为近似值，该近似值可根据于它们各自的测试测量中发现的标准偏差而变化。

[0122] 如本文所用，如果任何变量在化学式中出现一次以上，则它在每次出现时的定义独立于它在每个其它次出现时的定义。如果化学结构与化学名称不一致，则化学结构决定该化合物的身份。本公开的化合物可含有一个或多个手性中心和 / 或双键并且因此，可以立体异构体诸如双键异构体（即，几何异构体）、对映异构体或非对映异构体形式存在。因此，在说明书范围内用相对构型整体或部分描述的任何化学结构涵盖所示化合物的所有可能的对映异构体和立体异构体，包括立体异构体纯的形式（例如，几何异构体纯的、对映异构体纯的或非对映异构体纯的）以及对映异构体和立体异构体的混合物。可使用技术人员熟知的分离技术或手性合成技术将对映异构体和立体异构体混合物拆分成组分的对映异构体或立体异构体。

[0123] 本发明的某些化合物可具有不对称碳原子（光学中心）或双键；外消旋体、对映异构体、非对映异构体、几何异构体和单独的同分异构体均旨在涵盖在本发明的范围内。而且，阻转异构体及其混合物诸如由限制地围绕彼此键合的两个芳族或杂芳族环旋转而得到的那些旨在涵盖在本发明的范围内。如上所述，本发明的各个化合物可含有一

个或多个手性中心，且可以对映异构体的外消旋混合物、非对映异构体的混合物或对映异构体或光学纯的化合物的形式存在。本发明涵盖此类化合物的立体异构体纯的形式的应用，以及那些形式的混合物的应用。例如，包含等量或不等量的本发明的特定化合物的对映异构体的混合物可以用于本发明的方法和组合物中。可以使用标准技术如手性柱或手性拆分剂来不对称地合成或拆分这些同分异构体。参见，例如 Jacques, J. 等人，Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, New York, 1981)；Wilen, S.H. 等人 (1997) Tetrahedron 33:2725；Eliel, E.L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962)；和 Wilen, S.H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions 第 268 页 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)。

[0124] 如本文所用的并且除非另外指出，术语“立体异构体”或“立体异构体纯”是指化合物的一种立体异构体（基本上不含该化合物的其它立体异构体）。例如，具有一个手性中心的立体异构体纯的化合物将基本上不含该化合物的相反的对映异构体。具有两个手性中心的立体异构体纯的化合物将基本上不含该化合物的其它非对映异构体。典型的立体异构体纯的化合物包含按重量计大于约 80% 的该化合物的一种立体异构体和按重量计小于约 20% 的该化合物的其它立体异构体，更优选按重量计大于约 90% 的该化合物的一种立体异构体和按重量计小于约 10% 的该化合物的其它立体异构体，甚至更优选地，按重量计大于约 95% 的该化合物的一种立体异构体和按重量计小于约 5% 的该化合物的其它立体异构体，以及最优选地，按重量计大于约 97% 的该化合物的一种立体异构体和按重量计小于约 3% 的该化合物的其它立体异构体。如果结构或部分结构的立体化学没有用例如实线或虚线表示，该结构或该部分结构应解释为涵盖它的所有立体异构体。用波浪线绘制的键指示涵盖这两种立体异构体。

[0125] 如本领域技术人员所知，某些本发明化合物可以一种或多种互变异构体形式存在。因为一种化学结构仅可以用于表示一种互变异构体形式，将理解，为了方便起见，涉及给定结构式的化合物包括由该结构式所表示的结构的互变异构体。对于立体异构体同样如此，除非显示或指出特定的立体化学。例如，具体式的化合物包括所有立体异构体或其混合物。同样地，化合物的药学上可接受的盐包括所有单独的立体异构体的药学上可接受的盐或其混合物。

[0126] 如上所述，前药也属于化学个体的范围，例如，式 I 化合物的酯或酰胺衍生物。术语“前药”包括当向患者施用（例如，该前药的代谢过程之后）时变成式 I 化合物的任何化合物。前药的实例包括但不限于，式 I 化合物中的官能团（如醇、羧酸、醚、酯、或胺基团）的乙酸酯、甲酸酯、苯甲酸酯、甲酯基、乙酯基等衍生物。

[0127] 术语“溶剂合物”指的是通过溶剂和化合物的相互作用而形成的化合物。适当的溶剂合物是药学上可接受的溶剂合物，诸如水合物，包括一水合物和半水合物。术语水合物是指一水合物、二水合物和三水合物。

[0128] 本发明化合物还可以在组成此类化合物的一个或多个原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，该化合物可以用放射性同位素进行放射性标记，诸如例如氚 (^{3}H)、碘 -125 (^{125}I) 或碳 -14 (^{14}C)。放射性标记化合物作为治疗剂或预防剂、研究试剂例如测定试剂（诸如 ^{14}C 胸腺嘧啶核苷掺入测定）、以及诊断剂例如体内成像剂是有用的。本发明的化

合物的所有同位素改变体，无论放射性与否，旨在涵盖在本发明的范围内。例如，如果据信变量是 H 或 -H，则意味着变量也可以是氘 (D) 或氚 (T)。

[0129] 如本文所用，术语“包含”和“包括”及这些词语的其它形式在本文以其开放、非限制性意义使用。例如，如果据信该组合物包含 A、B 和 C，那么 A、B 和 C 在组合物中，但是 D、E、和 / 或 F 也可以在组合物中。

[0130] “CDK4”是指细胞周期蛋白依赖性激酶 4。细胞周期蛋白依赖性激酶是丝氨酸 / 苏氨酸激酶的家族，其在细胞功能和细胞周期进展中起重要作用。CDK4 是对于细胞周期 G1 期进展是重要的蛋白激酶复合物的催化亚基。CDK4 的活性局限于 G1-S 期，其受调节亚基 D 型细胞周期蛋白和 CDK 抑制剂 $p16^{INK4A}$ 控制。CDK4 已表明负责成视网膜细胞瘤基因产物 (Rb) 的磷酸化。已发现该基因以及其相关蛋白质 (包括 D 型细胞周期蛋白、$p16^{INK4A}$ 和 Rb) 的突变均与多种癌症中的瘤形成相关。

[0131] “CDK6”是指细胞周期蛋白依赖性激酶 6。细胞周期蛋白依赖性激酶是丝氨酸 / 苏氨酸激酶的家族，其在细胞功能和细胞周期进展中起重要作用。CDK6 是对于细胞周期 G1 期进展和 G1/S 转变是重要的蛋白激酶复合物的催化亚基。CDK6 的活性首先出现在 G1 中期，其受调节亚基 (包括 D 型细胞周期蛋白) 和 CDK 抑制剂的 INK4 家族的成员控制。CDK6 激酶也已显示磷酸化，且因此调节肿瘤遏抑剂蛋白 Rb 的活性。

[0132] “FLT3”是指 FMS 样受体酪氨酸激酶。FLT3 是 III 型酪氨酸激酶受体家族的成员。该家族的结构特征包括含有五个免疫球蛋白样结构域的胞外结构域、跨膜结构域、近膜结构域和含有酪氨酸激酶活性的胞内区域。FLT3 中的若干突变已被鉴定且显示导致受体的组成性激活。在急性骨髓性白血病中，这些突变是最常见的与该疾病相关的遗传变异，组成约 25% 的患有 AML 的患者。FLT3 已显示磷酸化且调节 STAT5 的活性。

[0133] “FLT3-ITD”是指 FLT3 内部串联重复。FLT3-ITD 是急性骨髓性白血病中的体细胞突变，具有 FLT3 基因的重复的位置、长度和数量的变化。患有 FLT3-ITD 阳性的急性骨髓性白血病的患者是患有急性骨髓性白血病的患者，其中 FLT3 基因显示这种重复。

[0134] 短语“Rb 阳性的”是指表达功能性成视网膜细胞瘤 (Rb) 蛋白的细胞。Rb 是调节细胞通过细胞周期在 G1-S 转变时的进展的肿瘤遏抑剂。Rb 的磷酸化调节其活性。当 Rb 为低磷酸化状态时，其预防细胞周期进展并且使其执行其肿瘤遏抑剂功能。很多癌细胞已显示含有突变的或缺失的 Rb。

[0135] 术语“烷基”是指通过从母体烷烃的单个碳原子上去除一个氢原子而得到的饱和的、支链或直链的单价烃基团。典型的烷基基团包括但不限于，甲基 ($-CH_3$)；乙基 ($-CH_2CH_3$)；丙基诸如丙 -1- 基 ($-CH_2CH_2CH_3$) 和丙 -2- 基 ($-CH(CH_2)_2$)；和丁基诸如丁 -1- 基 ($-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、丁 -2- 基、$-CH(CH_3)CH_2CH_3$2- 甲基 - 丙 -1- 基 ($-CH_2CH(CH_3)_2$、2- 甲基 - 丙 -2- 基 ($-C(CH_3)_3$) 和叔丁基 ($-C(CH_3)_3$)；等等。在某些实施方案中，烷基基团包含 1 至 20 个碳原子。在一些实施方案中，烷基基团包括 1 至 6 个碳原子而在其它实施方案中，烷基基团包括 1 至 4 个或 1 至 3 个碳原子。在另外其它实施方案中，烷基基团包括 1 或 2 个碳原子。支链烷基基团包括至少 3 个碳原子且通常包括 3 至 7 个，或在一些实施方案中，3 至 6 个碳原子。具有 1 至 6 个碳原子的烷基基团可以被称为 $-(C_1-C_6)$ 烷基或 $-(C_1-C_6)$ 烷基基团，具有 1 至 4 个碳原子的烷基基团可以被称为 $-(C_1-C_4)$ 烷基或 $-(C_1-C_4)$ 烷基，而具有 1 至 3 个碳原子的烷基基团可以被称为 $-(C_1-C_3)$ 烷基或 $-(C_1-C_3)$ 烷基。相同的命名

系统适用于具有不同碳原子数目的烷基基团。烷基基团可被取代或可未被取代。在一些实施方案中，烷基基团未被取代。在其它实施方案中，烷基基团可被一个或多个取代基取代。例如，在一些实施方案中，烷基基团可被 1、2 或 3 个取代基取代而在另一个实施方案中，如价态允许，烷基基团可被 1 至 5 个取代基取代。

[0136] 术语“烷氧基”是指基团 -OR，其中 R 表示本文所定义的直链或支链烷基基团。代表性实例包括但不限于，甲氧基 ($-OCH_3$)、乙氧基 ($-OCH_2CH_3$)、丙氧基 ($-OCH_2CH_2CH_3$)、异丙氧基 ($-OCH(CH_3)_2$)、丁氧基 ($-OCH_2CH_2CH_2CH_3$)、戊氧基 ($-OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、叔丁氧基 ($-OC(CH_3)_3$) 等。典型的烷氧基基团包括 R 基团中的 1 至 10 个碳原子、1 至 6 个碳原子、1 至 4 个碳原子、1 至 3 个碳原子、或 1 至 2 个碳原子。包括 1 至 6 个碳原子的烷氧基基团可被命名为 -O-(C_1-C_6烷基）基团。同样地，包括 1 至 3 个碳原子的烷氧基基团可被命名为 -O-(C_1-C_3烷基）基团。其它烷氧基基团可使用相同的方法学来表示。

[0137] 术语“羧基”是指基团 -C(O)OH，其可选地被书写为 -C(=O)OH、-C(=O)-OH、-COOH 或 $-CO_2H$。当羧基基团的 H 原子被去除且用键替换为烷基基团时，该基团可被书写成 -C(=O)-O- 烷基。典型的此类基团包括具有 1 至 10 个碳原子、1 至 6 个碳原子、1 至 4 个碳原子、1 至 3 个碳原子、或 1 至 2 个碳原子的烷基基团。包括具有 1 至 6 个碳原子的烷基基团的 -C(=O)-O- 烷基基团可被命名为 -C(=O)-O-(C_1-C_6烷基）基团。同样地，包括具有 1 至 4 个或 1 至 3 个碳原子的烷基基团的此类基团可分别被命名为 -C(=O)-O-(C_1-C_4烷基）和 -C(=O)-O-(C_1-C_3烷基）基团。其它此类基团可使用相同的方法学来表示。

[0138] 术语“羰基”是指基团 -C(=O)-。羰基可键合至烷基基团且被书写成 -C(=O)- 烷基基团，其中烷基具有上文所列出的含义。此类 -C(=O)- 烷基基团中的典型的烷基基团具有 1 至 10 个碳原子、1 至 6 个碳原子、1 至 4 个碳原子、1 至 3 个碳原子、或 1 至 2 个碳原子。具有 1 至 6 个碳原子的烷基基团的 -C(=O)- 烷基可被命名为 -C(=O)-(C_1-C_6烷基）基团。同样地，其中烷基基团具有 1 至 4 个或 1 至 3 个碳原子的此类基团可分别被命名为 -C(=O)-(C_1-C_4烷基）和 -C(=O)-(C_1-C_3烷基）基团。其它此类基团可使用相同的方法学来表示。

[0139] 术语“氰基”是指基团 -CN，其也可被书写成 $-C\equiv N$。

[0140] 术语“环烷基”是指通过从母体环烷基的单个碳原子上去除一个氢原子而得到的饱和环状烷基基团。典型的环烷基基团包括但不限于，环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷等。在某些实施方案中，环烷基基团可以是 C_3-C_{10}环烷基，诸如，例如 C_3-C_6环烷基。在一些实施方案中，环烷基基团是 C_5-C_7基团诸如环戊基、环己基或环庚基基团。环烷基基团可被取代或未被取代。

[0141] 术语“二环基团”是指通过从母体二环环烷基的单个碳原子上去除一个氢原子而得到的包括两个、三个或更多个环的环状烷基基团。典型的二环基团包括但不限于，金刚烷基、降冰片基、十氢萘基、八氢 -1H- 茚基、二环并 [2.2.2] 辛烷基、八氢并环戊二烯基等。在某些实施方案中，二环基团为 C_6-C_{14}二环基团、C_6-C_{10}二环基团、C_7-C_{14}二环基团、C_7-C_{10}二环基团、或相似类型二环基团。在一些实施方案中，二环基团是 C_7-C_{10}基团。环烷基基团可被取代或未被取代。

[0142] 术语“杂环基基团”是指环烷基基团，除了在杂环基基团中至少一个环原子被杂原子替换。通常，杂环基基团的特征在于环成员的数目并且包括 1、2、或 3 个独立地选自 N、O

或 S 的杂原子。在一些实施方案中，杂环基基团可具有 3 至 10 个环成员、3 至 7 个环成员、或 5 至 7 个环成员。在一些实施方案中，杂环基基团是包括 1、2、或 3 个独立地选自 N、O 或 S 的杂原子的 5 至 7 元环。杂环基基团的实例包括但不限于，氮丙啶基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、四氢呋喃基、四氢苯硫基、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、四氢 -2H- 吡喃基、四氢 -2H- 硫代吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基等。杂环基基团可被取代或未被取代。烷基取代的杂环的一些实例包括 N- 甲基吗啉基、N- 甲基哌啶基、N- 乙基哌啶基、N- 甲基哌嗪基、N- 丙基哌嗪基、3- 甲基哌啶基、2- 甲基哌啶基等。

[0143] 术语“卤代”或“卤素”是指氟代 (-F)、氯代 (-Cl)、溴代 (-Br)、或碘代 (-I) 基团。

[0144] 术语“卤代烷基”是指上文所定义的烷基基团，其中至少一个氢原子被卤素替换。因此，术语“卤代烷基”包括“但卤代烷基”（被一个卤素原子取代的烷基）、“二卤代烷基”（被两个可以相同或不同的卤素原子取代的烷基）和“三卤代烷基”（被三个可以相同或不同的卤素原子取代的烷基）。术语“多卤代烷基”是指被两个或更多个卤素原子取代的烷基基团。除非另外说明，否则术语“全卤代烷基”是指其中每个氢原子被卤素原子替换的烷基基团。例如，术语“全卤代烷基”包括但不限于三氟甲基 ($-CF_3$)、五氯乙基、1,1,1- 三氟代 -2- 溴代 -2- 氯乙基等。

[0145] 术语“羟基”是指羟基基团 (-OH)。

[0146] 术语“硝基”是指式 $-NO_2$ 的基团。

[0147] 术语“磺酰基”是指基团 $-S(=O)_2-$、或可选地 $-SO_2-$。磺酰基基团通常键合至 R 基团且可被书写成 $-S(=O)_2-R$ 或 $-SO_2-R$，其中 R 是取代的或未被取代的烷基、环烷基或本文所定义的其它指定基团。其中 R 是直链烷基、烷基磺酰基的代表性实例包括但不限于，甲基磺酰基 ($-S(=O)_2-CH_3$)、乙基磺酰基 ($-S(=O)_2-CH_2CH_3$)、丙基磺酰基 ($-S(=O)_2-CH_2CH_2CH_3$)、丁基磺酰基 ($-S(=O)_2-CH_2CH_2CH_2CH_3$) 等。典型的烷基磺酰基基团在烷基 R 基团中包括 1 至 10 个碳原子、1 至 6 个碳原子、1 至 4 个碳原子、1 至 3 个碳原子、或 1 至 2 个碳原子。包括 1 至 6 个碳原子的烷基磺酰基基团可被命名为 $-S(=O)_2-(C_1-C_6$ 烷基）基团。同样地，包括 1 至 3 个碳原子的烷基磺酰基基团可被命名为 $-S(=O)_2-(C_1-C_3$ 烷基）基团。其它烷基磺酰基基团可使用相同的方法学来描述。

[0148] 术语“氨基”是指基团 $-NR'R"$，其中 R' 和 R" 独立地选自 -H、或取代的或未被取代的直链或支链烷基、环烷基、或本文所定义的其它指定基团。当 R' 和 R" 均为 -H 时，$-NR'R"$ 基团是 $-NH_2$ 基团。当 R' 和 R" 之一是 -H 且另一个是烷基基团时，$-NR'R"$ 是 -NH- 烷基，其也可被命名为 -NH（烷基）或 $-N(H)$（烷基）基团。当 R' 和 R" 均为烷基基团时，烷基基团可以是不同的，且该基团可被命名为 $-N$（烷基）（烷基）基团。如果 R' 和 R" 均为烷基基团且该烷基基团相同时，则该基团可以被称为 $-N$（烷基）$_2$。R' 和 R" 的烷基基团可基于烷基基团中碳原子的数目被命名。例如，具有 1 至 6 个碳原子的 R' 或 R" 烷基基团可被命名为 $-(C_1-C_6$ 烷基）。同样地，具有 1 至 4 个碳原子的 R' 或 R" 烷基基团可被命名为 $-(C_1-C_4$ 烷基）。作为非限制性实例，其中 R' 和 R" 之一是 -H 且另一个是具有 1-4 个碳原子的烷基基团的 $-NR'R"$ 基团可以被称为 $-NH(C_1-C_4$ 烷基）基团或 $-N(H)(C_1-C_4$ 烷基）基团。可使用相似的方法学来描述不同的 $-NR'R"$ 基团。$-NR'R"$ 基团的典型的 R' 和 R" 烷基基团包括 1 至 10 个碳原子、1 至 6 个碳原子、1 至 4 个碳原子、1 至 3 个碳原子、或 1 至 2 个碳原

子。

[0149] 如本文所用的术语“羧酰胺”是指式 -C(=O)-NR’R”的基团，其也可被称为 -C(=O)NR’R”，其中 R’ 和 R” 独立地选自 -H、或取代的或未被取代的直链或支链烷基、环烷基、或本文所定义的其它指定基团。当 R’ 和 R” 均为 -H 时，羧酰胺可被书写成 $-C(=O)NH_2$ 或 $-C(=O)-NH_2$ 基团。当 R’ 和 R” 之一是 -H 且另一个是烷基基团时，羧酰胺是 -C(=O)-NH- 烷基，其也可被命名为 -C(=O)-N(H)- 烷基、-C(=O)-N(H)(烷基)、-C(=O)N(H)- 烷基、或 -C(=O)N(H)(烷基) 基团。当 R’ 和 R” 均为烷基基团时，烷基基团可以是不同的，且该基团可被命名为 -C(=O)-N(烷基)(烷基) 基团或 -C(=O)N(烷基)(烷基) 基团。如果 R’ 和 R” 均为烷基基团且该烷基基团相同时，则该基团可以被称为 -C(=O)-N(烷基)$_2$、或 -C(=O)N(烷基)$_2$ 基团。R’ 和 R” 的烷基基团可基于烷基基团中碳原子的数目被命名。例如，具有 1 至 6 个碳原子的 R’ 或 R” 烷基基团可被命名为 -(C_1-C_6 烷基)。同样地，具有 1 至 4 个碳原子的 R’ 或 R” 烷基基团可被命名为 -(C_1-C_4 烷基)。作为非限制性实例，其中 R’ 和 R” 之一是 -H 且另一个是具有 1-4 个碳原子的烷基基团的 -C(=O)-NR’R” 基团可以被称为 -C(=O)-NH(C_1-C_4 烷基) 基团或 -C(=O)-N(H)(C_1-C_4 烷基) 基团。可使用相似的方法学来描述不同的 -C(=O)-NR’R” 基团。典型的 R’ 和 R” 烷基基团包括 1 至 10 个碳原子、1 至 6 个碳原子、1 至 4 个碳原子、1 至 3 个碳原子、或 1 至 2 个碳原子。

[0150] 如本文所用的术语“磺酰胺”是指式 $-S(=O)_2-NR’R”$ 的基团，其也可被称为 $-S(=O)_2NR’R”$，其中 R’ 和 R” 独立地选自 -H、或取代的或未被取代的直链或支链烷基、环烷基、或本文所定义的其它指定基团。当 R’ 和 R” 均为 -H 时，磺酰胺可被书写成 $-S(=O)_2NH_2$ 或 $-S(=O)_2-NH_2$ 基团。当 R’ 和 R” 之一是 -H 且另一个是烷基基团，磺酰胺是 $-S(=O)_2-NH-$ 烷基，其也可被命名为 $-S(=O)_2-N(H)-$ 烷基、$-S(=O)_2-N(H)$(烷基)、$-S(=O)_2N(H)-$ 烷基、或 $-S(=O)_2N(H)$(烷基) 基团。当 R’ 和 R” 均为烷基基团时，该烷基基团可以是不同的，且该基团可被命名为 $-S(=O)_2-N$(烷基)(烷基) 基团或 $-S(=O)_2N$(烷基)(烷基) 基团。如果 R’ 和 R” 均为烷基基团且该烷基基团相同，则该基团可以被称为 $-S(=O)_2-N$(烷基)$_2$、或 $-S(=O)_2N$(烷基)$_2$ 基团。R’ 和 R” 的烷基基团可基于烷基基团中碳原子的数目被命名。例如，具有 1 至 6 个碳原子的 R’ 或 R” 烷基基团可被命名为 -(C_1-C_6 烷基)。同样地，具有 1 至 4 个碳原子的 R’ 或 R” 烷基基团可被命名为 -(C_1-C_4 烷基)。作为非限制性实例，其中 R’ 和 R” 之一是 -H 且另一个是具有 1-4 个碳原子的烷基基团的 $-S(=O)_2-NR’R”$ 基团可以被称为 $-S(=O)_2-NH$(C_1-C_4 烷基) 基团或 $-S(=O)_2-N(H)$(C_1-C_4 烷基) 基团。可使用相似的方法学来描述不同的 $-S(=O)_2-NR’R”$ 基团。典型的 R’ 和 R” 烷基基团包括 1 至 10 个碳原子、1 至 6 个碳原子、1 至 4 个碳原子、1 至 3 个碳原子、或 1 至 2 个碳原子。

[0151] “疾病”是指任何疾病、病症、病状、症状或适应症。

[0152] “药学上可接受的”是指一般认为用于动物体内，且更具体地用于人体内。

[0153] “药学上可接受的盐”是指药学上可接受的且具有母体化合物的所需药理学活性的化合物的盐。此类盐包括：(1) 与以下无机酸形成的酸加成盐，诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等；或与以下有机酸形成的酸加成盐，诸如乙酸、丙酸、己酸、环戊基丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、水杨酸、苯甲酸、3-(4- 羟基苯甲酰基) 苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、乙二磺酸等；或 (2) 当存在于母体化合物中的酸性质子被金属离子 (例如，碱金属离子、碱土

离子、或铝离子）所替换；或与有机碱（如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N- 甲基葡糖胺、双环己胺等）配位时所形成的盐。若干种盐形式可以水合物形式存在以使术语盐的应用一般定义为包括该盐的水合和非水合形式。

[0154] “药学上可接受的赋形剂”、“药学上可接受的载体”、或“药学上可接受的佐剂”分别是指至少一种本公开化合物与之一起施用的赋形剂、载体或佐剂。“药学上可接受的媒介物”是指至少一种本公开化合物与之一起施用的任何稀释剂、佐剂、赋形剂或载体。

[0155] “立体异构体”是指在组成原子的空间排列上不同的同分异构体。将彼此呈镜像并具有光学活性的立体异构体称作“对映异构体”，而将彼此不呈镜像并具有光学活性的立体异构体称作“非对映异构体”。

[0156] “受试者”包括哺乳动物和人。术语“人”和“受试者”在本文中可以互换使用。

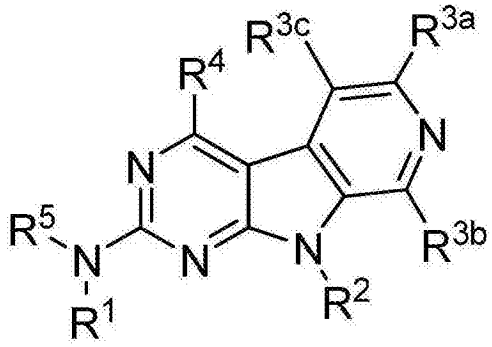
[0157] “治疗有效量”是指当向受试者施用用于治疗疾病，或疾病或病症的临床症状中的至少一种时，足以影响用于疾病、病症或症状的此类治疗的化合物的量。“治疗有效量”可以取决于化合物、疾病、病症和 / 或疾病或病症的症状、疾病、病症和 / 或疾病或病症的症状的严重程度、待治疗的受试者的年龄、和 / 或待治疗的受试者的体重而变化。在任何给定的实例中，适当量对于本领域技术人员而言可以容易明了的或能够通过常规实验确定的。

[0158] 任何疾病或病症的“治疗”或“疗法”是指预防或改善疾病、病症、或疾病或病症的临床症状中的至少一种，降低获得疾病、病症、或疾病或病症的临床症状中的至少一种的风险，降低疾病、病症、或疾病或病症的临床症状中的至少一种的发展，或降低发展疾病、病症、或疾病或病症的临床症状中的至少一种的风险。“治疗”或“疗法”还指物理地（例如，可辨别症状的稳定），或生理地（例如，物理参数的稳定），或两者共同地抑制疾病或病症，或者抑制对于受试者可以是不可辨别的至少一个物理参数。进一步地，“治疗”或“疗法”是指延迟受试者体内的疾病或病症或至少它们的症状的发病，即使受试者还没有经历或显示疾病或病症的症状，但是该受试者可能暴露于或易感染于疾病或病症。

[0159] 现在将详细地参考本公开的实施方案。虽然将描述本公开的某些实施方案，但是将理解，并不旨在将本公开的实施方案限制为那些所述的实施方案。相反，参考本公开的实施方案旨在涵盖多种替代方案、修改、以及等价物，如同通过随附的权利要求所定义的可以包括在本公开的实施方案的精神和范围内。

[0160] 一方面，本发明提供式 I 化合物：

[0161]



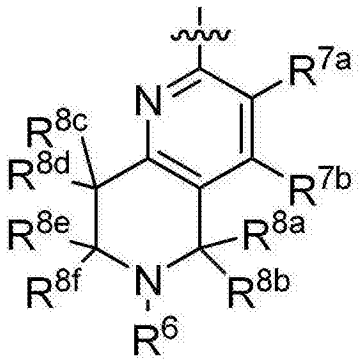
I

[0162] 或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，

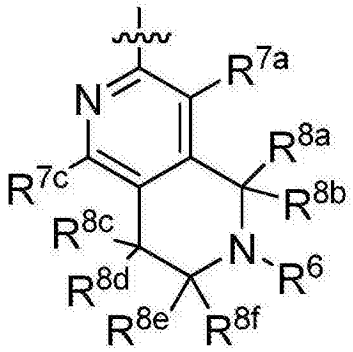
[0163] 其中：

[0164] R^1是式 IA、式 IB、式 IC、或式 ID 的基团

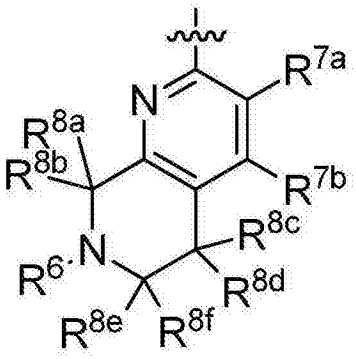
[0165]



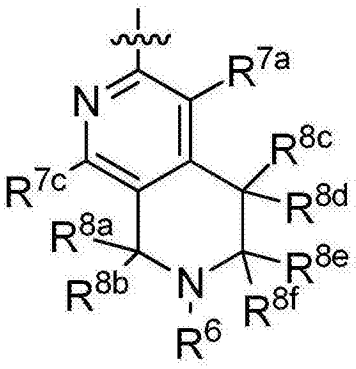
IA



IB



IC



ID

[0166] 其中所述～符号指示式 IA、IB、IC、或 ID 的基团与所述分子的其余部分连接的点；

[0167] R^2是 C_5-C_7环烷基基团、是具有 1、2、或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 至 7 元杂环基基团、或是 C_7-C_{10}二环基团；其中 C_5-C_7环烷基基团、5 至 7 元杂环基基团、或 C_7-C_{10}二环基团未被取代或被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、-OH、卤代、-O-(C_1-C_6烷基)、-CO_2H、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"、-NR'R"、或取代的 -(C_1-C_4烷基)，其中所述取代的 -(C_1-C_4烷基)被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：卤代、-OH、-OCH_3、-S(=O)$_2$-CH_3、或 -C(=O)-CH_3；

[0168] R^{3a}选自 -H、-F、或 -Cl、-(C_1-C_3烷基)、或 -O-(C_1-C_3烷基)；

[0169] R^{3b}是 -H、卤代、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)、未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、-NR'R"、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"、或取代的 -(C_1-C_6烷基)，其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基)被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：卤代、-OH、-OCH_3、-CN、或 -NO_2；

[0170] R^{3c}是 -H、-(C_1-C_3烷基)、或卤代；

[0171] R^4是 -H；

[0172] R^5是 -H；

[0173] R^6选自 -H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-C(=O)-OH、-C(=O)-NR'R"、或 -S(=O)-NR'R"，其中 -(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)和 -C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)基团的烷基基团未被取代或被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、F、-S(=O)$_2$-(C_1-C_6烷基)、-O-(C_1-C_6烷基)、-NR'R"、或 -CN；

[0174] R^{7a}是 -H、-CH_3、或卤代；

[0175] R^{7b}是 -H、-(C_1-C_6烷基)、或卤代；或如果 R^1是式 IB 或式 ID 的基团，则 R^{7b}不存在；

[0176] R^{7c}是 -H、未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、卤代、-O-(C_1-C_6烷基)、-NO_2、-CN、-NR'R"、-CO_2H、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"、或取代的 -(C_1-C_6烷基)，其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基)被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、卤代、-O-(C_1-C_6烷基)、-CN、-NR'R"、或 -S(=O)$_2$-CH_3；或如果 R^1是式 IA 或式 IC 的基团，则 R^{7c}不存在；

[0177] R^{8a}是 -H、未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、或取代的 -(C_1-C_6烷基)，其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基)被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、卤代、或 -O-(C_1-C_6烷基)；

[0178] R^{8b}是 -H、未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、或取代的 -(C_1-C_6烷基)，其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基)被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、卤代、或 -O-(C_1-C_6烷基)；或 R^{8a}和 R^{8b}当合起来时可表示 =O；

[0179] R^{8c}选自 -H、-OH、未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、或取代的 -(C_1-C_6烷基)，其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基)被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、卤代、或 -O-(C_1-C_6烷基)；

[0180] R^{8d}是 -H、未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、或取代的 -(C_1-C_6烷基)，其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基)被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、卤代、或 -O-(C_1-C_6烷基)；

[0181] R^{8e}是 -H、未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、或取代的 -(C_1-C_6烷基)，其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基)被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、卤代、或 -O-(C_1-C_6烷基)；

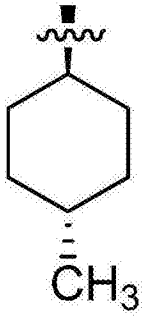
[0182] R^{8f}是 -H、未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、或取代的 -(C_1-C_6烷基)，其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基)被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、卤代、或 -O-(C_1-C_6烷基)；或 R^{8e}和 R^{8f}当合起来时可表示 =O；且

[0183] R'和 R"独立地选自 -H、未被取代的 -(C_1-C_4烷基)、或被 1 至 3 个独立地选自 -OH 或 -F 的取代基取代的 -(C_1-C_4烷基)。

[0184] 在式 I 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中，R^2是未被取代或被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代的 C_5-C_7环烷基基团：未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、-OH、卤代、-O-(C_1-C_6烷基)、-CO_2H、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"、-NR'R"、或取代的 -(C_1-C_4烷基)，其中所述取代的 -(C_1-C_4烷基)被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：卤代、-OH、-OCH_3、-S(=O)$_2$-CH_3、或 -C(=O)-CH_3。

[0185] 在式 I 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中，R^2是未被取代或取代的环己基环。在一些此类实施方案中，R^2是被 -(C_1-C_2烷基）基团取代的环己基基团。在另外的此类实施方案中，R^2是被甲基取代的环己基基团。在一些此类实施方案中，R^2是下式基团

[0186]



[0187] 其中所述～符号指示与所述分子的其余部分连接的点。在一些实施方案中，R^2是未被取代的环己基基团。

[0188] 在式 I 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中，R’和 R”独立地选自 -H 或未被取代的 -(C_1-C_4烷基）。

[0189] 在式 I 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中，R^2是未被取代或取代的环戊基环。在一些此类实施方案中，R^2是被 -(C_1-C_2烷基）基团取代的环戊基基团。在另外的此类实施方案中，R^2是被甲基取代的环戊基基团。在一些此类实施方案中，R^2是未被取代的环戊基基团。

[0190] 在式 I 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中，R^1是式 IA 或 IB 的基团。在一些此类实施方案中，R^1是式 IA 的基团。在其它此类实施方案中，R^1是式 IB 的基团。

[0191] 在式 I 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中，R^1是式 IC 或 ID 的基团。在一些此类实施方案中，R^1是式 IC 的基团。在其它此类实施方案中，R^1是式 ID 的基团。

[0192] 在式 I 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中，

[0193] R^2是未被取代或被 1-3 个 -(C_1-C_6烷基）基团取代的 C_5-C_7环烷基基团；

[0194] R^{3a}选自 -H、-(C_1-C_3烷基）、或 -O-(C_1-C_3烷基）；

[0195] R^{3b}是 -H；

[0196] R^{3c}是 -H；

[0197] R^4是 -H；

[0198] R^5是 -H；

[0199] R^6选自 -H、-(C_1-C_6烷基）、-C(=O)-(C_1-C_6烷基）、或 -C(=O)-C(=O)-OH，其中 -(C_1-C_6烷基）和 -C(=O)-(C_1-C_6烷基）基团的烷基基团未被取代或被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、F、-S(=O)$_2$-(C_1-C_6烷基）、或 -O-(C_1-C_6烷基）；

[0200] R^{7a}是 -H；

[0201] R^{7b}是 -H；或如果 R^1是式 IB 或式 ID 的基团，则不存在；

[0202] R^{7c}是 -H；或如果 R^1是式 IA 或式 IC 的基团，则不存在；

[0203] R^{8a}是 -H；

[0204] R^{8b}是 -H；

[0205] R^{8c}选自 -H、-OH、或未被取代的 -(C_1-C_6烷基)；

[0206] R^{8d}是 -H；

[0207] R^{8e}是 -H；且

[0208] R^{8f}是 -H。

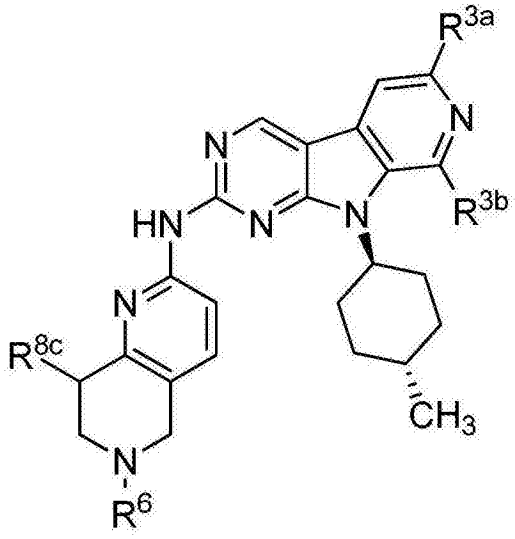
[0209] 在一些此类实施方案中，R^1是式 IA 的基团。在其它实施方案中，R^1是式 IB 的基团。在其它实施方案中，R^1是式 IC 的基团。在其它实施方案中，R^1是式 ID 的基团。

[0210] 在式 I 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中，R^6选自 -H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-C(=O)-OH、-C(=O)-NR'R"、或 -S(=O)-NR'R"，其中 -(C_1-C_6烷基)和 -C(=O)-(C_1-C_6烷基)基团的烷基基团未被取代或被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、F、-S(=O)$_2$-(C_1-C_6烷基)、-O-(C_1-C_6烷基)、-NR'R"、或 -CN。在式 I 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中，R^6是 -C(=O)-(C_1-C_6烷基且该烷基被 -NR'R"取代。在一些此类实施方案中，R^6选自 -C(=O)-CH_2-N(CH_3)$_2$或 -C(=O)-CH_2-N(CH_2CH_3)$_2$。

[0211] 在式 I 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中，所述化合物是葡糖苷酸加成物。

[0212] 在式 I 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中，所述化合物具有式 IIA

[0213]



IIA

[0214] R^{3a}选自 -H、-F、或 -Cl、-(C_1-C_3烷基)、或 -O-(C_1-C_3烷基)；

[0215] R^{3b}是 -H、卤代、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)、未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、-NR'R"、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"、或取代的 -(C_1-C_6烷基)，其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基)被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：卤代、-OH、-OCH_3、-CN、或 -NO_2；

[0216] R^6选自 -H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-C(=O)-OH、-C(=O)-NR'R"、

或 -S(=O)-NR'R",其中 -(C_1-C_6烷基)和 -C(=O)-(C_1-C_6烷基)基团的烷基基团未被取代或被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代:-OH、F、-S(=O)$_2$-(C_1-C_6烷基)、-O-(C_1-C_6烷基)、-NR'R"、或 -CN;且

[0217] R^{8c}选自 -H、-OH、未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、或取代的 -(C_1-C_6烷基),其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基)被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代:-OH、卤代、或 -O-(C_1-C_6烷基)。

[0218] 在式 IIA 化合物或其药学上可接受的盐、其立体异构体、立体异构体的药学上可接受的盐、或其混合物的一些实施方案中,

[0219] R^{3a}选自 -H、-(C_1-C_3烷基)、或 -O-(C_1-C_3烷基);

[0220] R^{3b}是 -H;

[0221] R^6选自 -H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、或 -C(=O)-C(=O)-OH,其中 -(C_1-C_6烷基)和 -C(=O)-(C_1-C_6烷基)基团的烷基基团未被取代或被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代:-OH、F、-S(=O)$_2$-(C_1-C_6烷基)、或 -O-(C_1-C_6烷基);且

[0222] R^{8c}选自 -H、未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、或 -OH。

[0223] 在式 IIA 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中,R^{8c}选自 -H、-CH_3、或 -OH。在一些此类实施方案中,R^{8c}是 -H。

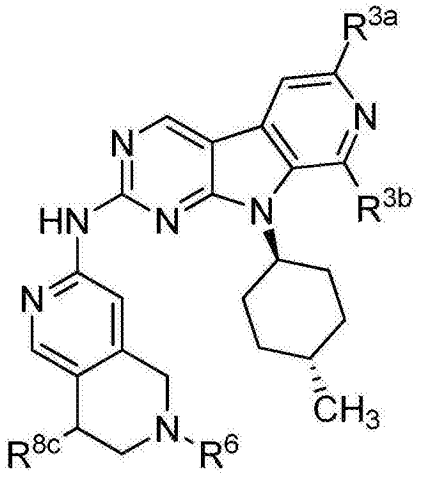
[0224] 在式 IIA 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中,R^{3b}是 -H。

[0225] 在式 IIA 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中,R^{3a}是 -H 或 -OCH_3。在一些此类实施方案中,R^{3a}是 -H。

[0226] 在式 IIA 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中,R^6选自 -H、-C(=O)-CH_3、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2CH_2OH$、-C(=O)-CH_2OH、-C(=O)-C(=O)-OH、-$CH_2CH_2CF_3$、-CH_2CH_2F、-$CH_2CH_2S(=O)_2$-CH_3、或 -$CH_2CH_2OCH_3$。在一些实施方案中,R^6是 -H。在其它实施方案中,R^6选自 -C(=O)-CH_3或 -C(=O)-CH_2OH。在另外其它实施方案中,R^6选自 -CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2CH_2OH$、或 -$CH_2CH_2OCH_3$。在另外其它实施方案中,R^6选自 -$CH_2CH_2CF_3$、-CH_2CH_2F、或 -$CH_2CH_2S(=O)_2$-CH_3。在任何这些实施方案中的一些实施方案中,R^{3a}是 -H 和 R^{3b}是 -H。在另外其它此类实施方案中,R^{8c}是 -H。

[0227] 在式 I 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中,所述化合物具有式 IIIA

[0228]



[0229]

IIIA

[0230] R^{3a}选自 -H、-F、或 -Cl、-(C_1-C_3烷基)、或 -O-(C_1-C_3烷基);

[0231] R^{3b}是 -H、卤代、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)、未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、-NR'R"、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"、或取代的 -(C_1-C_6烷基),其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基)被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代:卤代、-OH、$-OCH_3$、-CN、或 $-NO_2$;

[0232] R^6选自 -H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-C(=O)-OH、-C(=O)-NR'R"、或 -S(=O)-NR'R",其中 -(C_1-C_6烷基)和 -C(=O)-(C_1-C_6烷基)基团的烷基基团未被取代或被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代:-OH、F、$-S(=O)_2$-(C_1-C_6烷基)、-O-(C_1-C_6烷基)、-NR'R"、或 -CN;且

[0233] R^{8c}选自 -H、-OH、未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、或取代的 -(C_1-C_6烷基),其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基)被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代:-OH、卤代、或 -O-(C_1-C_6烷基)。

[0234] 在式 IIIA 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中,

[0235] R^{3a}选自 -H、-(C_1-C_3烷基)、或 -O-(C_1-C_3烷基);

[0236] R^{3b}是 -H;

[0237] R^6选自 -H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、或 -C(=O)-C(=O)-OH,其中 -(C_1-C_6烷基)和 -C(=O)-(C_1-C_6烷基)基团的烷基基团未被取代或被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代:-OH、F、$-S(=O)_2$-(C_1-C_6烷基)、或 -O-(C_1-C_6烷基);且

[0238] R^{8c}选自 -H、未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、或 -OH。

[0239] 在式 IIIA 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中,R^{8c}是 -H。

[0240] 在式 IIIA 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中,R^{3b}是 -H。

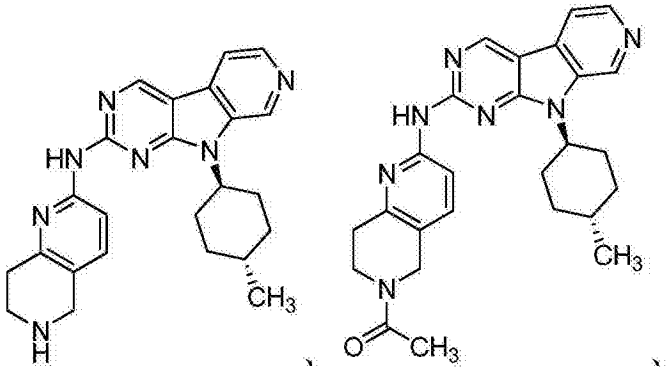
[0241] 在式 IIIA 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中,R^{3a}是 -H 或 $-OCH_3$。在一些此类实施方案中,R^{3a}是 -H

[0242] 在式 IIIA 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施

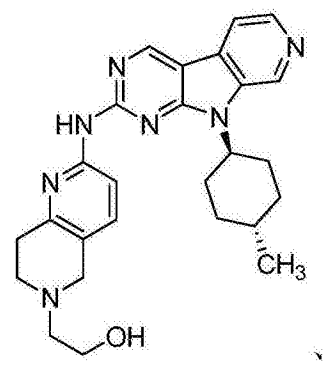
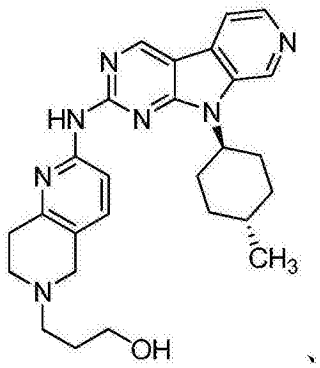
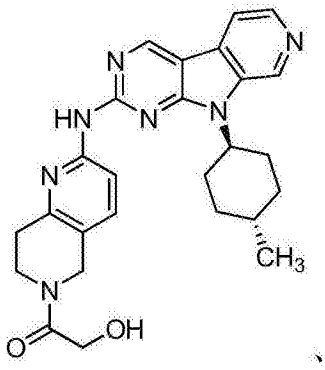
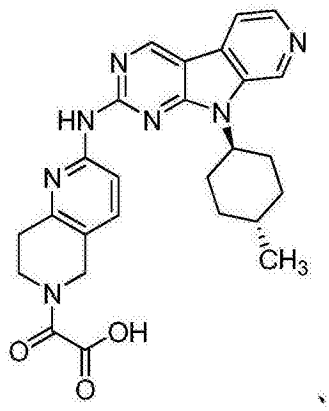
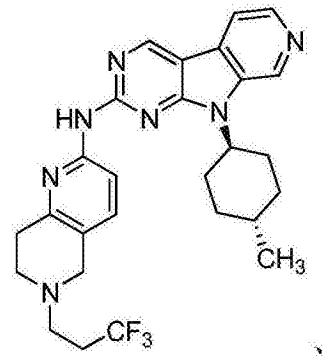
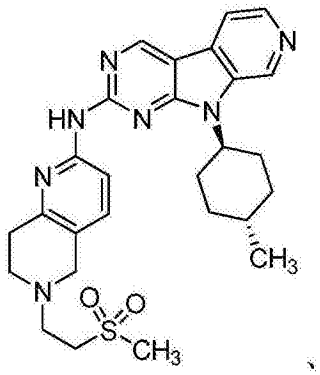
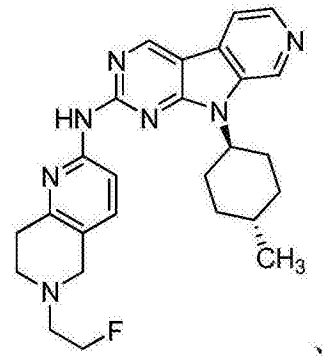
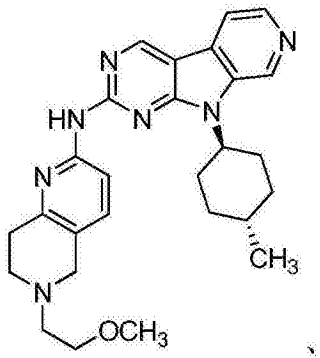
方案中，R^6选自 -H、-C(=O)-CH_3、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2CH_2OH$、-C(=O)-CH_2OH、-C(=O)-C(=O)-OH、-$CH_2CH_2CF_3$、-CH_2CH_2F、-$CH_2CH_2S(=O)_2$-CH_3、或 -$CH_2CH_2OCH_3$。在其它实施方案中，R^6是 -H。在另外其它实施方案中，R^6选自 -C(=O)-CH_3或 -C(=O)-CH_2OH。在另外其它实施方案中，R^6选自 -CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2CH_2OH$、或 -$CH_2CH_2OCH_3$。在其它另外的实施方案中，R^6选自 -$CH_2CH_2CF_3$、-CH_2CH_2F、或 -$CH_2CH_2S(=O)_2$-CH_3。在任何这些实施方案中的一些实施方案中，R^{3a}是 -H 且 R^{3b}是 -H。在另外其它此类实施方案中，R^{8c}是 -H。

[0243] 在式化合物的一些实施方案中，所述化合物选自

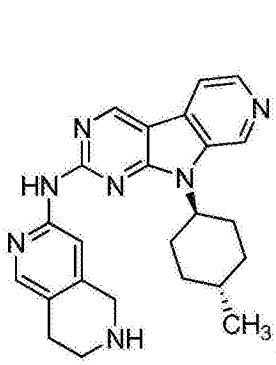
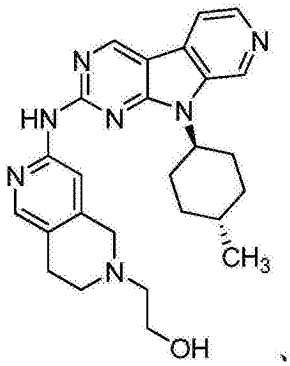
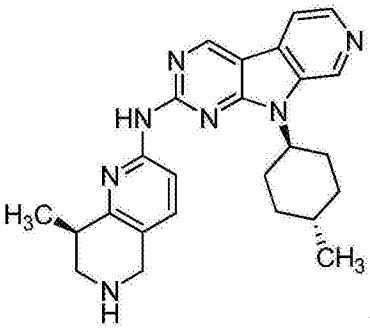
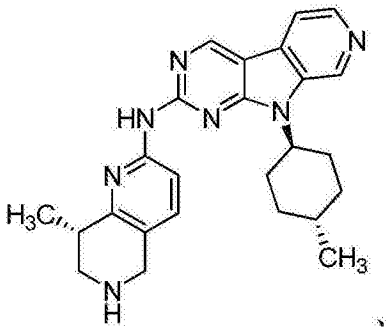
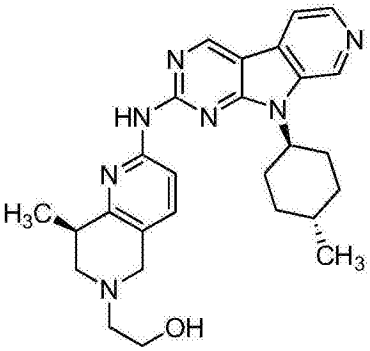
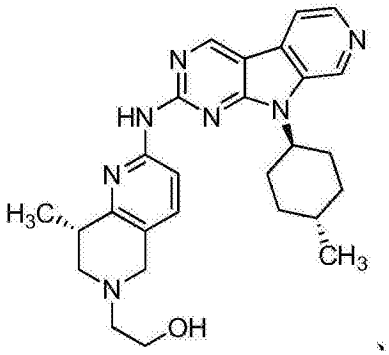
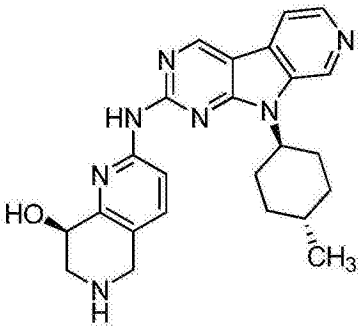
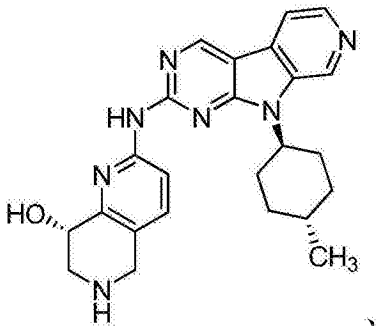
[0244]



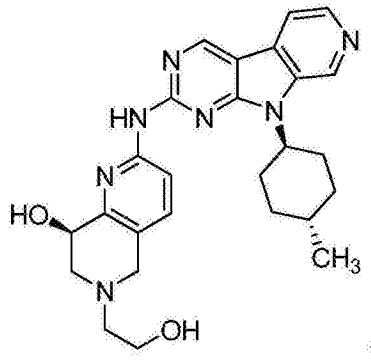
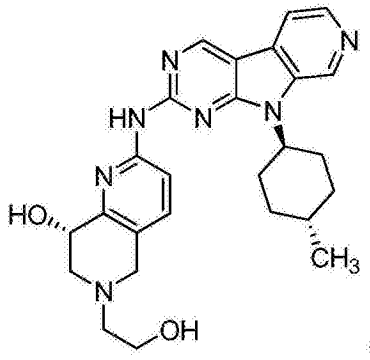
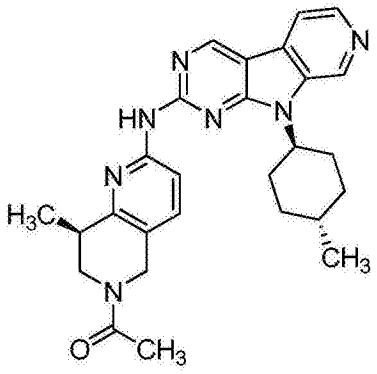
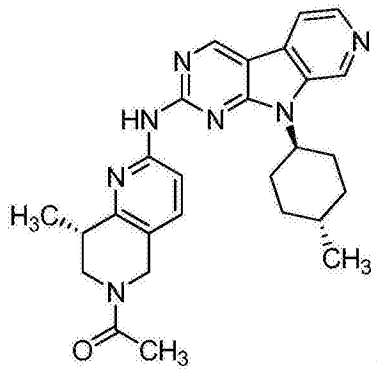
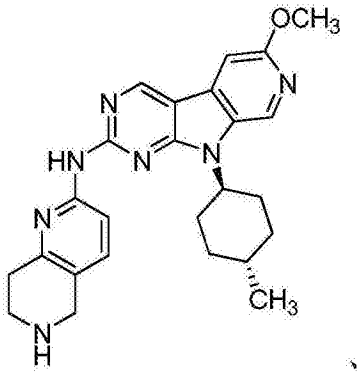
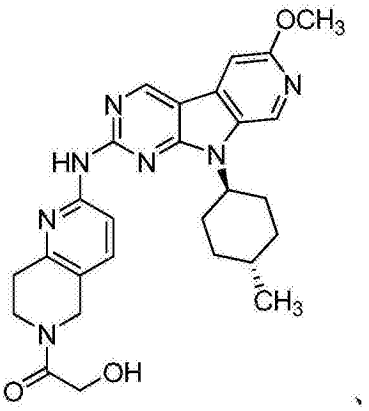
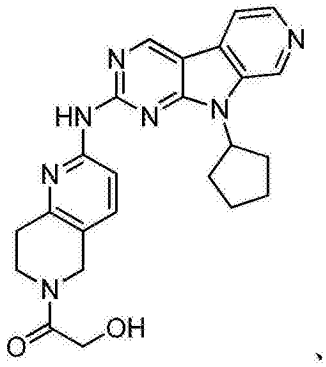
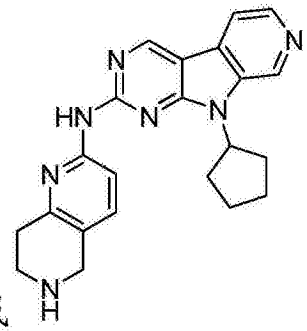
[0245]


、

、

、

、

、

、

、

、

[0246]


、

、

、

、

、

、

、

、

[0247]

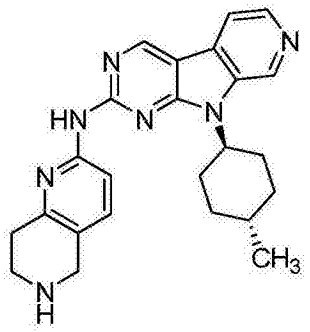

、

、

、

、

、

、

、或

，

[0248] 或是其药用盐或水合物。在一些实施方案中，所述化合物呈中性形式而在其它实施方案中其是药学上可接受的盐。在一些此类实施方案中，所述盐选自氯盐、甲磺酸盐、或苯磺酸盐。在一些此类实施方案中，所述盐是氯盐。在其它实施方案中，所述盐是甲磺酸盐。在另外其它实施方案中，所述化合物是苯磺酸盐。在其它实施方案中，所述化合物是中性化

合物或盐的水合物。例如，在一些实施方案中，所述化合物可以是一水合物、二水合物或三水合物的氯盐。

[0249] 在式 I 化合物的一些实施方案中，所述化合物是

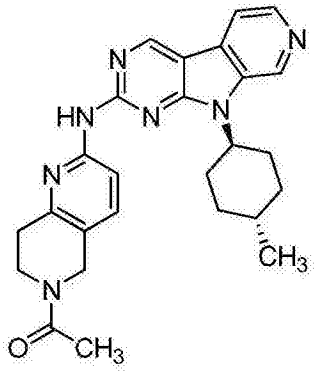
[0250]



[0251] 或是其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，所述化合物呈中性形式而在其它实施方案中其是药学上可接受的盐。在一些此类实施方案中，所述盐选自氯盐、甲磺酸盐、或苯磺酸盐。在一些此类实施方案中，所述盐是氯盐。在其它实施方案中，所述盐是甲磺酸盐。在另外其它实施方案中，所述化合物是苯磺酸盐。在其它实施方案中，所述化合物是中性化合物或盐的水合物诸如一水合物、二水合物或三水合物。

[0252] 在式 I 化合物的一些实施方案中，所述化合物是

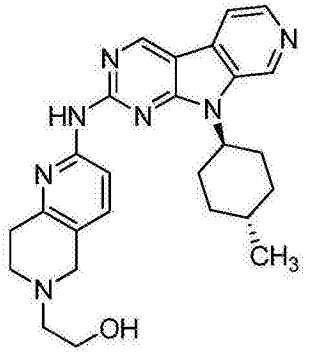
[0253]



[0254] 或是其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，所述化合物呈中性形式而在其它实施方案中其是药学上可接受的盐。在一些此类实施方案中，所述盐选自氯盐、甲磺酸盐、或苯磺酸盐。在一些此类实施方案中，所述盐是氯盐。在其它实施方案中，所述盐是甲磺酸盐。在另外其它实施方案中，所述化合物是苯磺酸盐。在其它实施方案中，所述化合物是中性化合物或盐的水合物诸如一水合物、二水合物或三水合物。

[0255] 在式 I 化合物的一些实施方案中，所述化合物是

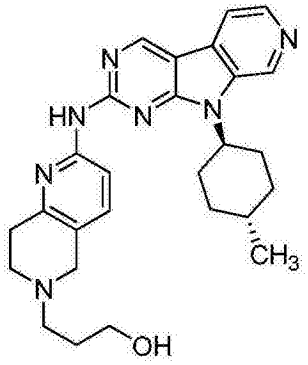
[0256]



[0257] 或是其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，所述化合物呈中性形式而在其它实施方案中其是药学上可接受的盐。在一些此类实施方案中，所述盐选自氯盐、甲磺酸盐、或苯磺酸盐。在一些此类实施方案中，所述盐是氯盐。在其它实施方案中，所述盐是甲磺酸盐。在另外其它实施方案中，所述化合物是苯磺酸盐。在其它实施方案中，所述化合物是中性化合物或盐的水合物诸如一水合物、二水合物或三水合物。

[0258] 在式 I 化合物的一些实施方案中，所述化合物是

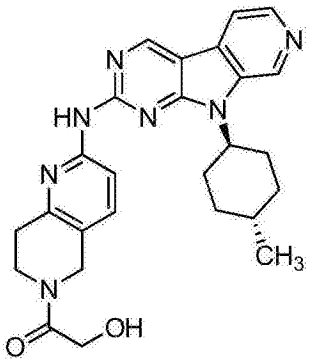
[0259]



[0260] 或是其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，所述化合物呈中性形式而在其它实施方案中其是药学上可接受的盐。在一些此类实施方案中，所述盐选自氯盐、甲磺酸盐、或苯磺酸盐。在一些此类实施方案中，所述盐是氯盐。在其它实施方案中，所述盐是甲磺酸盐。在另外其它实施方案中，所述化合物是苯磺酸盐。在其它实施方案中，所述化合物是中性化合物或盐的水合物诸如一水合物、二水合物或三水合物。

[0261] 在式 I 化合物的一些实施方案中，所述化合物是

[0262]

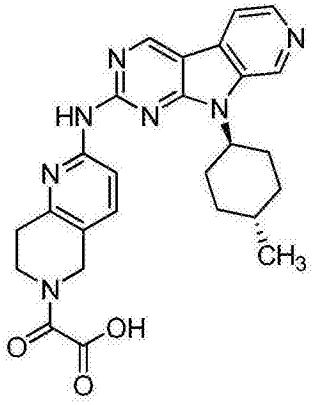


[0263] 或是其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，所述化合物呈中性形式而在其它实施方案中其是药学上可接受的盐。在一些此类实施方案中，所述盐选自氯盐、甲

磺酸盐、或苯磺酸盐。在一些此类实施方案中，所述盐是氯盐。在其它实施方案中，所述盐是甲磺酸盐。在另外其它实施方案中，所述化合物是苯磺酸盐。在其它实施方案中，所述化合物是中性化合物或盐的水合物诸如一水合物、二水合物或三水合物。在一些此类实施方案中，所述盐是氯盐。在另外其它实施方案中，所述化合物是葡糖苷酸加成物，其中葡糖苷酸被键合至 -C(=O)-CH_2-OH 基团的末端 O 原子。

[0264] 在式 I 化合物的一些实施方案中，所述化合物是

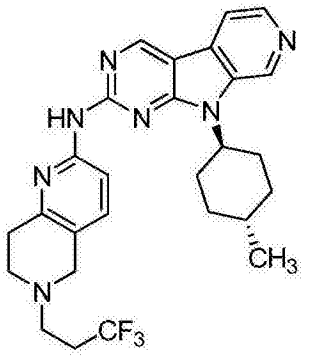
[0265]



[0266] 或是其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，所述化合物呈中性形式而在其它实施方案中其是药学上可接受的盐。在一些此类实施方案中，所述盐选自氯盐、甲磺酸盐、或苯磺酸盐。在一些此类实施方案中，所述盐是氯盐。在其它实施方案中，所述盐是甲磺酸盐。在另外其它实施方案中，所述化合物是苯磺酸盐。在其它实施方案中，所述化合物是中性化合物或盐的水合物诸如一水合物、二水合物或三水合物。

[0267] 在式 I 化合物的一些实施方案中，所述化合物是

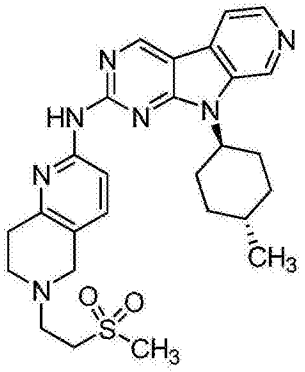
[0268]



[0269] 或是其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，所述化合物呈中性形式而在其它实施方案中其是药学上可接受的盐。在一些此类实施方案中，所述盐选自氯盐、甲磺酸盐、或苯磺酸盐。在一些此类实施方案中，所述盐是氯盐。在其它实施方案中，所述盐是甲磺酸盐。在另外其它实施方案中，所述化合物是苯磺酸盐。在其它实施方案中，所述化合物是中性化合物或盐的水合物诸如一水合物、二水合物或三水合物。

[0270] 在式 I 化合物的一些实施方案中，所述化合物是

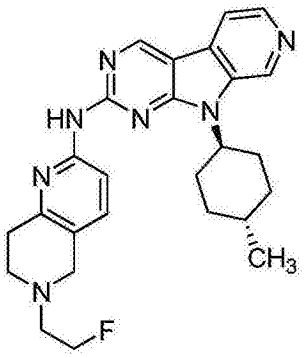
[0271]



[0272] 或是其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，所述化合物呈中性形式而在其它实施方案中其是药学上可接受的盐。在一些此类实施方案中，所述盐选自氯盐、甲磺酸盐、或苯磺酸盐。在一些此类实施方案中，所述盐是氯盐。在其它实施方案中，所述盐是甲磺酸盐。在另外其它实施方案中，所述化合物是苯磺酸盐。在其它实施方案中，所述化合物是中性化合物或盐的水合物诸如一水合物、二水合物或三水合物。

[0273] 在式 I 化合物的一些实施方案中，所述化合物是

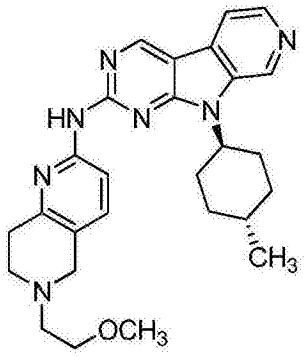
[0274]



[0275] 或是其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，所述化合物呈中性形式而在其它实施方案中其是药学上可接受的盐。在一些此类实施方案中，所述盐选自氯盐、甲磺酸盐、或苯磺酸盐。在一些此类实施方案中，所述盐是氯盐。在其它实施方案中，所述盐是甲磺酸盐。在另外其它实施方案中，所述化合物是苯磺酸盐。在其它实施方案中，所述化合物是中性化合物或盐的水合物诸如一水合物、二水合物或三水合物。

[0276] 在式 I 化合物的一些实施方案中，所述化合物是

[0277]

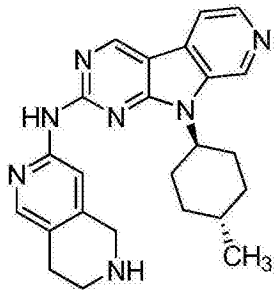


[0278] 或是其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，所述化合物呈中性形式而在其它实施方案中其是药学上可接受的盐。在一些此类实施方案中，所述盐选自氯盐、甲

磺酸盐、或苯磺酸盐。在一些此类实施方案中，所述盐是氯盐。在其它实施方案中，所述盐是甲磺酸盐。在另外其它实施方案中，所述化合物是苯磺酸盐。在其它实施方案中，所述化合物是中性化合物或盐的水合物诸如一水合物、二水合物或三水合物。

[0279] 在式 I 化合物的一些实施方案中，所述化合物是

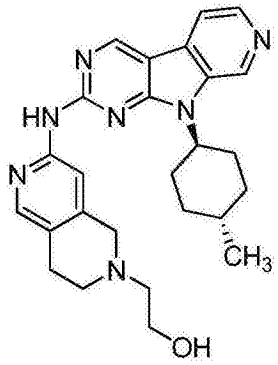
[0280]



[0281] 或是其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，所述化合物呈中性形式而在其它实施方案中其是药学上可接受的盐。在一些此类实施方案中，所述盐选自氯盐、甲磺酸盐、或苯磺酸盐。在一些此类实施方案中，所述盐是氯盐。在其它实施方案中，所述盐是甲磺酸盐。在另外其它实施方案中，所述化合物是苯磺酸盐。在其它实施方案中，所述化合物是中性化合物或盐的水合物诸如一水合物、二水合物或三水合物。

[0282] 在式 I 化合物的一些实施方案中，所述化合物是

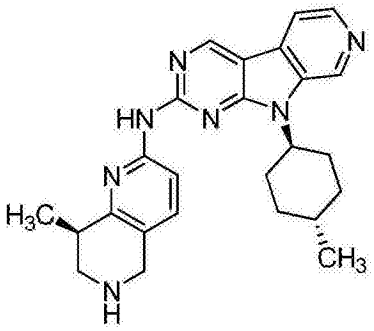
[0283]



[0284] 或是其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，所述化合物呈中性形式而在其它实施方案中其是药学上可接受的盐。在一些此类实施方案中，所述盐选自氯盐、甲磺酸盐、或苯磺酸盐。在一些此类实施方案中，所述盐是氯盐。在其它实施方案中，所述盐是甲磺酸盐。在另外其它实施方案中，所述化合物是苯磺酸盐。在其它实施方案中，所述化合物是中性化合物或盐的水合物诸如一水合物、二水合物或三水合物。

[0285] 在式 I 化合物的一些实施方案中，所述化合物是

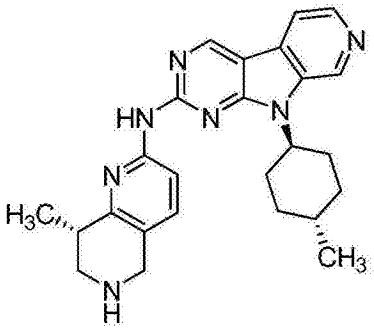
[0286]



[0287] 或是其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，所述化合物呈中性形式而在其它实施方案中其是药学上可接受的盐。在一些此类实施方案中，所述盐选自氯盐、甲磺酸盐、或苯磺酸盐。在一些此类实施方案中，所述盐是氯盐。在其它实施方案中，所述盐是甲磺酸盐。在另外其它实施方案中，所述化合物是苯磺酸盐。在其它实施方案中，所述化合物是中性化合物或盐的水合物诸如一水合物、二水合物或三水合物。

[0288] 在式 I 化合物的一些实施方案中，所述化合物是

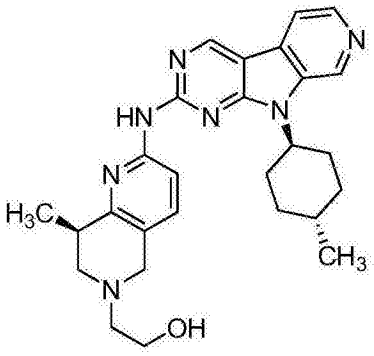
[0289]



[0290] 或是其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，所述化合物呈中性形式而在其它实施方案中其是药学上可接受的盐。在一些此类实施方案中，所述盐选自氯盐、甲磺酸盐、或苯磺酸盐。在一些此类实施方案中，所述盐是氯盐。在其它实施方案中，所述盐是甲磺酸盐。在另外其它实施方案中，所述化合物是苯磺酸盐。在其它实施方案中，所述化合物是中性化合物或盐的水合物诸如一水合物、二水合物或三水合物。

[0291] 在式 I 化合物的一些实施方案中，所述化合物是

[0292]

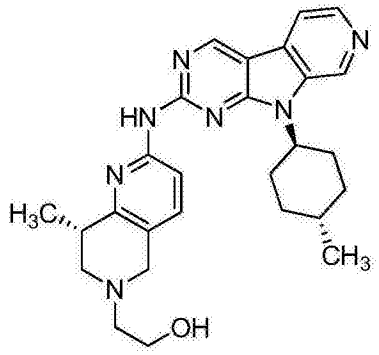


[0293] 或是其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，所述化合物呈中性形式而在其它实施方案中其是药学上可接受的盐。在一些此类实施方案中，所述盐选自氯盐、甲磺酸盐、或苯磺酸盐。在一些此类实施方案中，所述盐是氯盐。在其它实施方案中，所述盐

是甲磺酸盐。在另外其它实施方案中，所述化合物是苯磺酸盐。在其它实施方案中，所述化合物是中性化合物或盐的水合物诸如一水合物、二水合物或三水合物。

[0294] 在式 I 化合物的一些实施方案中，所述化合物是

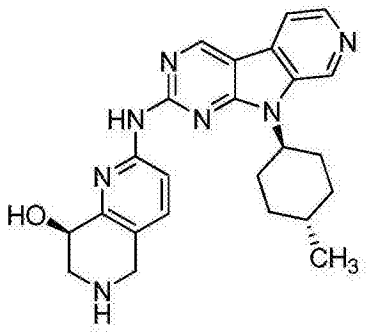
[0295]



[0296] 或是其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，所述化合物呈中性形式而在其它实施方案中其是药学上可接受的盐。在一些此类实施方案中，所述盐选自氯盐、甲磺酸盐、或苯磺酸盐。在一些此类实施方案中，所述盐是氯盐。在其它实施方案中，所述盐是甲磺酸盐。在另外其它实施方案中，所述化合物是苯磺酸盐。在其它实施方案中，所述化合物是中性化合物或盐的水合物诸如一水合物、二水合物或三水合物。

[0297] 在式 I 化合物的一些实施方案中，所述化合物是

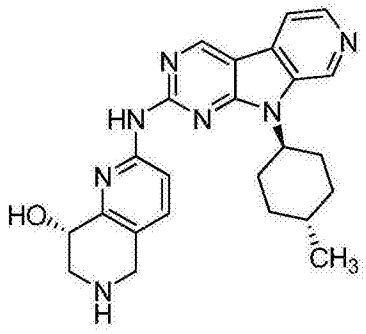
[0298]



[0299] 或是其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，所述化合物呈中性形式而在其它实施方案中其是药学上可接受的盐。在一些此类实施方案中，所述盐选自氯盐、甲磺酸盐、或苯磺酸盐。在一些此类实施方案中，所述盐是氯盐。在其它实施方案中，所述盐是甲磺酸盐。在另外其它实施方案中，所述化合物是苯磺酸盐。在其它实施方案中，所述化合物是中性化合物或盐的水合物诸如一水合物、二水合物或三水合物。

[0300] 在式 I 化合物的一些实施方案中，所述化合物是

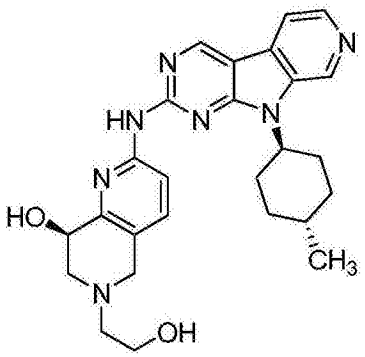
[0301]



[0302] 或是其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，所述化合物呈中性形式而在其它实施方案中其是药学上可接受的盐。在一些此类实施方案中，所述盐选自氯盐、甲磺酸盐、或苯磺酸盐。在一些此类实施方案中，所述盐是氯盐。在其它实施方案中，所述盐是甲磺酸盐。在另外其它实施方案中，所述化合物是苯磺酸盐。在其它实施方案中，所述化合物是中性化合物或盐的水合物诸如一水合物、二水合物或三水合物。

[0303] 在式 I 化合物的一些实施方案中，所述化合物是

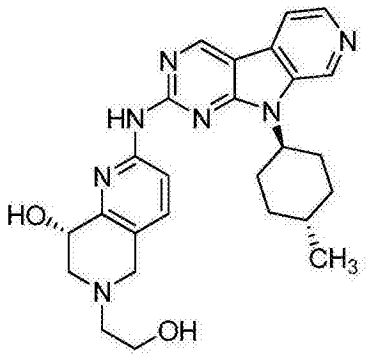
[0304]



[0305] 或是其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，所述化合物呈中性形式而在其它实施方案中其是药学上可接受的盐。在一些此类实施方案中，所述盐选自氯盐、甲磺酸盐、或苯磺酸盐。在一些此类实施方案中，所述盐是氯盐。在其它实施方案中，所述盐是甲磺酸盐。在另外其它实施方案中，所述化合物是苯磺酸盐。在其它实施方案中，所述化合物是中性化合物或盐的水合物诸如一水合物、二水合物或三水合物。

[0306] 在式 I 化合物的一些实施方案中，所述化合物是

[0307]

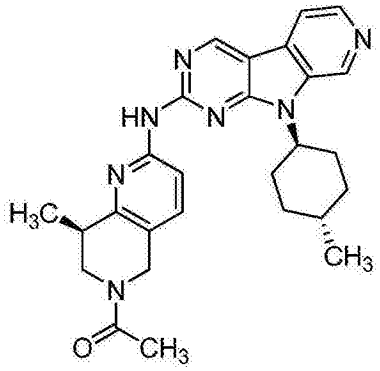


[0308] 或是其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，所述化合物呈中性形式而在其它实施方案中其是药学上可接受的盐。在一些此类实施方案中，所述盐选自氯盐、甲

磺酸盐、或苯磺酸盐。在一些此类实施方案中，所述盐是氯盐。在其它实施方案中，所述盐是甲磺酸盐。在另外其它实施方案中，所述化合物是苯磺酸盐。在其它实施方案中，所述化合物是中性化合物或盐的水合物诸如一水合物、二水合物或三水合物。

[0309] 在式 I 化合物的一些实施方案中，所述化合物是

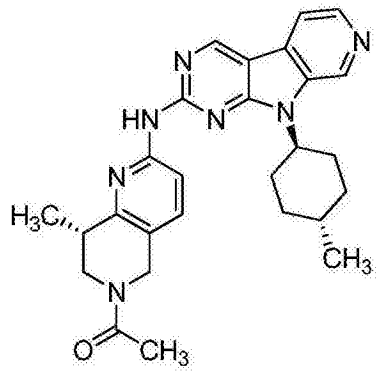
[0310]



[0311] 或是其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，所述化合物呈中性形式而在其它实施方案中其是药学上可接受的盐。在一些此类实施方案中，所述盐选自氯盐、甲磺酸盐、或苯磺酸盐。在一些此类实施方案中，所述盐是氯盐。在其它实施方案中，所述盐是甲磺酸盐。在另外其它实施方案中，所述化合物是苯磺酸盐。在其它实施方案中，所述化合物是中性化合物或盐的水合物诸如一水合物、二水合物或三水合物。

[0312] 在式 I 化合物的一些实施方案中，所述化合物是

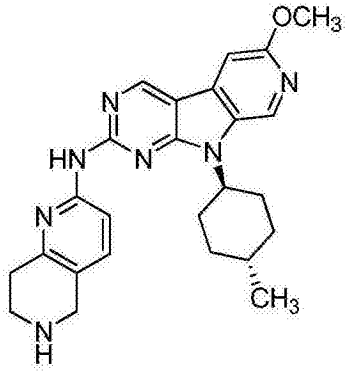
[0313]



[0314] 或是其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，所述化合物呈中性形式而在其它实施方案中其是药学上可接受的盐。在一些此类实施方案中，所述盐选自氯盐、甲磺酸盐、或苯磺酸盐。在一些此类实施方案中，所述盐是氯盐。在其它实施方案中，所述盐是甲磺酸盐。在另外其它实施方案中，所述化合物是苯磺酸盐。在其它实施方案中，所述化合物是中性化合物或盐的水合物诸如一水合物、二水合物或三水合物。

[0315] 在式 I 化合物的一些实施方案中，所述化合物是

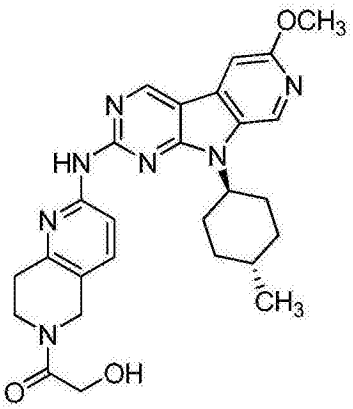
[0316]



[0317] 或是其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，所述化合物呈中性形式而在其它实施方案中其是药学上可接受的盐。在一些此类实施方案中，所述盐选自氯盐、甲磺酸盐、或苯磺酸盐。在一些此类实施方案中，所述盐是氯盐。在其它实施方案中，所述盐是甲磺酸盐。在另外其它实施方案中，所述化合物是苯磺酸盐。在其它实施方案中，所述化合物是中性化合物或盐的水合物诸如一水合物、二水合物或三水合物。

[0318] 在式 I 化合物的一些实施方案中，所述化合物是

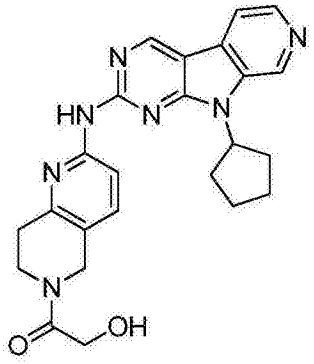
[0319]



[0320] 或是其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，所述化合物呈中性形式而在其它实施方案中其是药学上可接受的盐。在一些此类实施方案中，所述盐选自氯盐、甲磺酸盐、或苯磺酸盐。在一些此类实施方案中，所述盐是氯盐。在其它实施方案中，所述盐是甲磺酸盐。在另外其它实施方案中，所述化合物是苯磺酸盐。在其它实施方案中，所述化合物是中性化合物或盐的水合物诸如一水合物、二水合物或三水合物。

[0321] 在式 I 化合物的一些实施方案中，所述化合物是

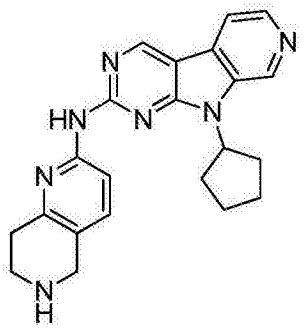
[0322]



[0323] 或是其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，所述化合物呈中性形式而在其它实施方案中其是药学上可接受的盐。在一些此类实施方案中，所述盐选自氯盐、甲磺酸盐、或苯磺酸盐。在一些此类实施方案中，所述盐是氯盐。在其它实施方案中，所述盐是甲磺酸盐。在另外其它实施方案中，所述化合物是苯磺酸盐。在其它实施方案中，所述化合物是中性化合物或盐的水合物诸如一水合物、二水合物或三水合物。

[0324] 在式 I 化合物的一些实施方案中，所述化合物是

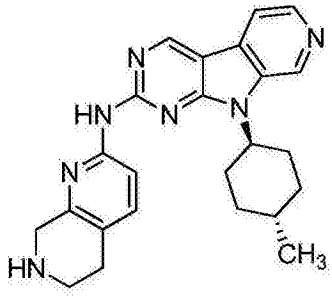
[0325]



[0326] 或是其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，所述化合物呈中性形式而在其它实施方案中其是药学上可接受的盐。在一些此类实施方案中，所述盐选自氯盐、甲磺酸盐、或苯磺酸盐。在一些此类实施方案中，所述盐是氯盐。在其它实施方案中，所述盐是甲磺酸盐。在另外其它实施方案中，所述化合物是苯磺酸盐。在其它实施方案中，所述化合物是中性化合物或盐的水合物诸如一水合物、二水合物或三水合物。

[0327] 在式 I 化合物的一些实施方案中，所述化合物是

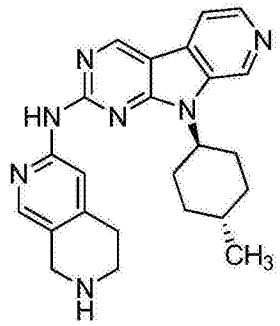
[0328]



[0329] 或是其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，所述化合物呈中性形式而在其它实施方案中其是药学上可接受的盐。在一些此类实施方案中，所述盐选自氯盐、甲磺酸盐、或苯磺酸盐。在一些此类实施方案中，所述盐是氯盐。在其它实施方案中，所述盐是甲磺酸盐。在另外其它实施方案中，所述化合物是苯磺酸盐。在其它实施方案中，所述化合物是中性化合物或盐的水合物诸如一水合物、二水合物或三水合物。

[0330] 在式 I 化合物的一些实施方案中，所述化合物是

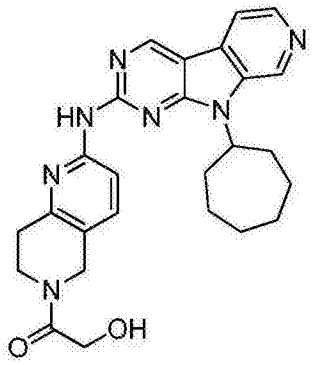
[0331]



[0332] 或是其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，所述化合物呈中性形式而在其它实施方案中其是药学上可接受的盐。在一些此类实施方案中，所述盐选自氯盐、甲磺酸盐、或苯磺酸盐。在一些此类实施方案中，所述盐是氯盐。在其它实施方案中，所述盐是甲磺酸盐。在另外其它实施方案中，所述化合物是苯磺酸盐。在其它实施方案中，所述化合物是中性化合物或盐的水合物诸如一水合物、二水合物或三水合物。

[0333] 在式 I 化合物的一些实施方案中，所述化合物是

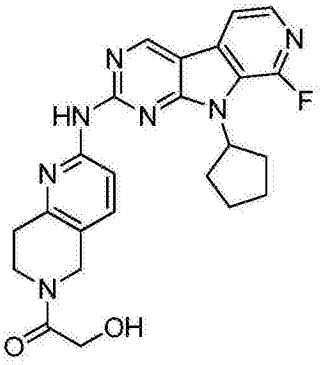
[0334]



[0335] 或是其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，所述化合物呈中性形式而在其它实施方案中其是药学上可接受的盐。在一些此类实施方案中，所述盐选自氯盐、甲磺酸盐、或苯磺酸盐。在一些此类实施方案中，所述盐是氯盐。在其它实施方案中，所述盐是甲磺酸盐。在另外其它实施方案中，所述化合物是苯磺酸盐。在其它实施方案中，所述化合物是中性化合物或盐的水合物诸如一水合物、二水合物或三水合物。

[0336] 在式 I 化合物的一些实施方案中，所述化合物是

[0337]

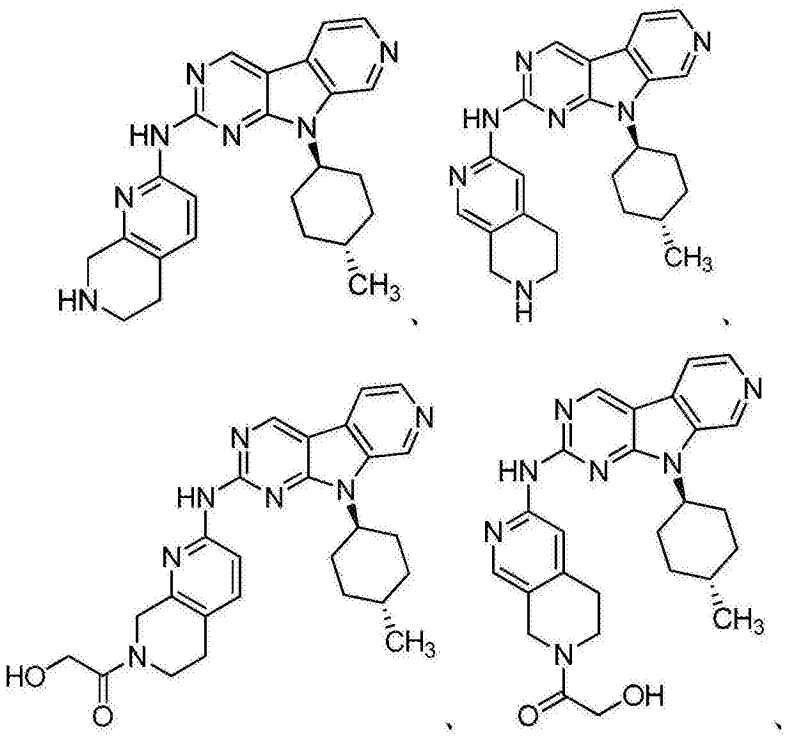


[0338] 或是其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，所述化合物呈中性形式而在其它实施方案中其是药学上可接受的盐。在一些此类实施方案中，所述盐选自氯盐、甲

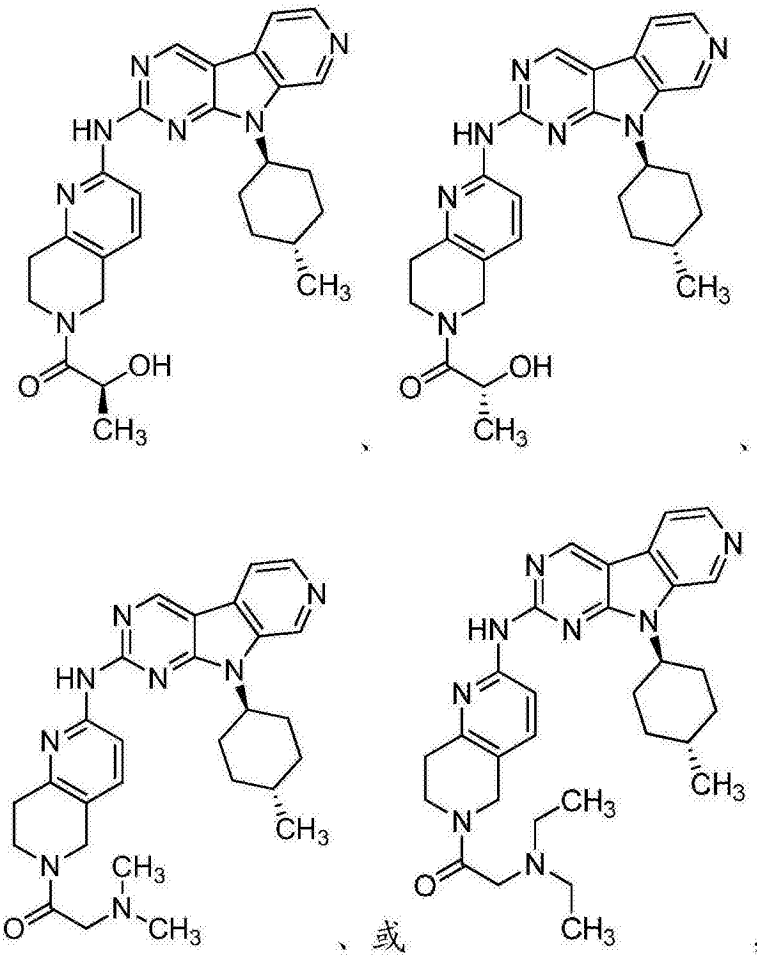
磺酸盐、或苯磺酸盐。在一些此类实施方案中，所述盐是氯盐。在其它实施方案中，所述盐是甲磺酸盐。在另外其它实施方案中，所述化合物是苯磺酸盐。在其它实施方案中，所述化合物是中性化合物或盐的水合物诸如一水合物、二水合物或三水合物。

[0339] 在式化合物的一些实施方案中，所述化合物选自

[0340]



[0341]



[0342] 或是其药用盐或水合物。在一些实施方案中，所述化合物呈中性形式而在其它实施方案中其是药学上可接受的盐。在一些此类实施方案中，所述盐选自氯盐、甲磺酸盐、或苯磺酸盐。在一些此类实施方案中，所述盐是氯盐。在其它实施方案中，所述盐是甲磺酸盐。在另外其它实施方案中，所述化合物是苯磺酸盐。在其它实施方案中，所述化合物是中性化合物或盐的水合物诸如一水合物、二水合物或三水合物。

[0343] 在式 I 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中，所述化合物呈中性形式。在一些此类实施方案中，所述化合物呈水合物形式诸如一水合物、二水合物或三水合物。

[0344] 在式 I 化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物的一些实施方案中，所述化合物是其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，所述盐选自氯盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、水杨酸盐、乙磺酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐（苯磺酸盐）、甲苯磺酸盐、磷酸盐、硫酸盐、或乙二磺酸盐。在一些此类实施方案中，所述盐选自氯盐、甲磺酸盐、或苯磺酸盐。在一些实施方案中，所述盐选自氯盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、水杨酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、磷酸盐、硫酸盐（1/2 当量）、硫酸盐（1 当量）、乙二磺酸盐（1/2 当量）、或乙二磺酸盐（1 当量）。在一些此类实施方案中，所述盐选自氯盐、甲磺酸盐、或苯磺酸盐。在一些此类实施方案中，所述盐是氯盐。在其它实施方案中，所述盐是甲磺酸盐。在另外其它实施方案中，所述化合物是苯磺酸盐。在任何这些实施方案中，该盐可以是水合物诸如一水合物、二水合物或三水合物。在一些实施方案中，所述盐不是水合物。

[0345] 还提供的是药物组合物，其包括至少一种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂

和治疗有效量的根据本文所述的任何实施方案的化合物、药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物。在一些此类实施方案中，所述化合物以有效用于治疗癌症的量存在。在一些实施方案中，所述药物组合物包括至少一种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂和治疗有效量的中性形式诸如无水形式或水合物形式的化合物。在其它实施方案中，所述药物组合物包括至少一种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂和治疗有效量的其药学上可接受的盐或水合物。在一些此类实施方案中，所述盐是氯盐。在其它实施方案中，所述盐是甲磺酸盐。在另外其它实施方案中，所述盐是苯磺酸盐。在任何这些实施方案的一些中，所述药物组合物还包括至少一种第二治疗剂。在一些此类实施方案中，第二治疗剂是用于治疗癌症的治疗剂。在一些此类实施方案中，第二治疗剂用于治疗急性骨髓性白血病或下文所述的任何其它癌症。在一些实施方案中，第二治疗剂选自阿糖胞苷、柔红霉素、依达比星、阿霉素、环磷酰胺、鬼臼亚乙苷、卡铂、氟达拉滨、米托蒽醌、地塞米松、利妥昔单抗、米哚妥林、粒细胞集落形成刺激因子、非格司亭、PEG- 非格司亭、来格司亭、地西他滨、阿扎胞苷、紫杉醇、吉西他滨、二磷酸莫替沙尼、帕尼单抗、针对 CD33 的抗体、或 CD33 双特异性 T 细胞衔接器抗体。在其它实施方案中，第二治疗剂选自阿糖胞苷、柔红霉素、依达比星、阿霉素、环磷酰胺、鬼臼亚乙苷、卡铂、氟达拉滨、米托蒽醌、地塞米松、利妥昔单抗、米哚妥林、粒细胞集落形成刺激因子、非格司亭、PEG- 非格司亭、来格司亭、地西他滨、阿扎胞苷、紫杉醇、吉西他滨、二磷酸莫替沙尼、帕尼单抗。在另外其它此类实施方案中，第二治疗剂选自阿糖胞苷、柔红霉素、依达比星、阿霉素、环磷酰胺、鬼臼亚乙苷、卡铂、氟达拉滨、米托蒽醌、地塞米松、利妥昔单抗、米哚妥林、地西他滨、阿扎胞苷、紫杉醇、吉西他滨、或二磷酸莫替沙尼。在一些此类实施方案中，第二治疗剂是阿糖胞苷。在其它实施方案中，第二治疗剂是柔红霉素、依达比星、或阿霉素。在另外其它实施方案中，第二治疗剂是阿扎胞苷或地西他滨。在一些实施方案中，第二治疗剂是蒽环类药物。在一些实施方案中，第二治疗剂是极光激酶抑制剂诸如 N-(4-((3-(2- 氨基 -4- 嘧啶基)-2- 吡啶基) 氧基) 苯基)-4-(4- 甲基 -2- 噻吩基)-1- 酞嗪胺或在 WO2007/087276 中公开的另一种化合物。

[0346] 还提供的是药物组合物，其包括至少一种药学上可接受的载体、和治疗有效量的本文所述的任何实施方案的物质与至少一种额外化合物诸如细胞毒性剂或抑制另一种激酶的化合物组合的组合物。

[0347] 在其它实施方案中，本发明提供治疗癌症的方法。在一些此类实施方案中，所述癌症对其它试剂诸如对蒽环类药物治疗剂有抗性。此类方法通常包括向受试者施用任何实施方案的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物或任何实施方案的药物组合物。在一些此类实施方案中，所述癌症选自急性骨髓性白血病、急性淋巴母细胞性白血病骨髓增生异常综合征、多发性骨髓瘤、慢性骨髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、另一种淋巴瘤、另一种骨髓瘤、或另一种白血病。可用本发明化合物治疗的其它癌症的实例包括伯基特氏淋巴瘤和套细胞淋巴瘤。在一些此类实施方案中，所述癌症是急性骨髓性白血病。在一些此类实施方案中，所述受试者是年龄为 60 岁或以上的患有急性骨髓性白血病的患者。在一些此类实施方案中，所述受试者是年龄为 70 岁或以上的患有急性骨髓性白血病的患者。在一些实施方案中，所述受试者是具有突变型 FLT3 的人患者诸如患有 FLT3-ITD 阳性的急性骨髓性白血病的患者。在一些此类实施方案中，所述方法还可包括确定所述患者是否患有 FLT3-ITD 阳性的急性骨髓性白血病。例如，

此类方法可包括从患者获得样品和分析所述样品是否是 FLT3-ITD 阳性的。在其它此类实施方案中，所述受试者是患有野生型 FLT3 急性骨髓性白血病的人患者。在另一个实施方案中，所述癌症是急性淋巴母细胞性白血病。在其它实施方案中，所述癌症选自乳腺癌、结直肠癌、小细胞肺癌、头颈癌、成胶质细胞瘤、胰腺癌、胃肠癌、肝癌、前列腺癌、卵巢癌、睾丸癌、子宫内膜癌、膀胱癌、黑素瘤、骨肉瘤、或另一种肉瘤。在一些实施方案中，所述癌症是 Rb 阳性的而在其它实施方案中，所述癌症不是 Rb 阳性的。在一些实施方案中，所述受试者是哺乳动物，而在一些实施方案中，是人癌症患者。在一些此类实施方案中，所述癌症是血液学癌症。在其它实施方案中，所述癌症是实体肿瘤。在一些实施方案中，所述方法包括向受试者施用任何实施方案的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物或任何实施方案的药物组合物，其中所述患者是具有突变型 FLT3 的人癌症患者且在一些此类实施方案中，是具有 FLT3-ITD 的人癌症患者。在一些实施方案中，所述方法包括向受试者施用任何实施方案的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物或任何实施方案的药物组合物，其中所述患者是具有升高的 FLT3 配体水平的人癌症患者，例如具有升高的 FLT3 配体的患有急性骨髓性白血病的人患者。

[0348] 如上所述，已发现本发明化合物在关于 FLT3 均为野生型和突变型的癌细胞例如急性骨髓性白血病细胞中有活性。因此，在一些实施方案中，本发明提供用于治疗具有野生型 FLT3 的患者的癌症的方法而在其它实施方案中，本发明提供用于治疗具有突变型 FLT3 的患者的癌症的方法。此类方法通常包括向受试者诸如人癌症患者施用任何实施方案的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物或任何实施方案的药物组合物。在一些此类实施方案中，所述癌症是急性骨髓性白血病。在一些此类实施方案中，所述受试者是具有突变型 FLT3 的人患者诸如测试对突变型 FLT3 急性骨髓性白血病呈阳性的患者。FLT3 突变体的实例包括但不限于，FLT3-ITD、具有激活循环点突变的 FLT3 诸如 FLT3-D835Y、FLT3-D835H 和 FLT3-D835V、FLT3-K663Q 和 FLT3-N841I。因此，在一些实施方案中，所述 FLT3 突变体是 FLT3-ITD。在其它实施方案中，所述 FLT3 突变体是 FLT3-D835Y。在另外其它实施方案中，所述 FLT3 突变体是 FLT3-D835H。在其它实施方案中，所述 FLT3 突变体是 FLT3-D835V。在另外其它实施方案中，所述 FLT3 突变体是 FLT3-K663Q。在另外的此类实施方案中，所述 FLT3 突变体是 FLT3-N841I。在一些此类实施方案中，所述方法可包括确定所述患者是否患有突变型 FLT3 急性骨髓性白血病。例如，此类方法可包括从患者获得样品和分析样品是否测试对一种或多种 FLT3 突变体呈阳性。在一些实施方案中，所述方法包括向受试者施用任何实施方案的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物或任何实施方案的药物组合物，其中所述患者是具有突变型 FLT3 的人癌症患者且在一些此类实施方案中，是患有急性骨髓性白血病的人癌症患者。

[0349] 在治疗癌症的一些方法中，所述患者是患有实体或血液学肿瘤的人癌症患者，其中所述肿瘤显示低 $p15^{INK4B}$ 和 / 或低 $p16^{INK4A}$ 表达且在一些此类实施方案中，是患有急性骨髓性白血病的人患者，其中所述肿瘤显示低 $p15^{INK4B}$ 和 / 或低 $p16^{INK4A}$ 表达。在一些实施方案中，显示低 $p15^{INK4B}$ 和 / 或低 $p16^{INK4A}$ 表达的肿瘤使用测量这些蛋白质或 mRNA 或两者的水平并且将它们与正常骨髓性肿瘤中的水平比较的测定来确定。该方法也可用于其它肿瘤类型。含有的 $p15^{INK4B}$ 和 / 或 $p16^{INK4A}$ 蛋白质或 mRNA 或两者比正常细胞中发现的少的肿瘤将是显示低 $p15^{INK4B}$ 和 / 或 $p16^{INK4A}$ 表达的肿瘤。在一些实施方案中，所述肿瘤包括 $p15^{INK4B}$ 和

/或 $p16^{INK4A}$ 比正常细胞诸如采集自健康骨髓的 $CD34^+$ 细胞中出现的少 90%、少 80%、少 70%、少 60%、或少 50%。

[0350] 各种测定可用于评价特定患者是否具有野生型或突变型 FLT3。例如，LabPMM(San Diego,CA)—Invivoscribe Technologies,Inc.(San Diego,CA) 的子公司是提供测定服务诸如 FLT3-ITD 和 D835 突变测定的商业来源。此类测定根据本发明可用于筛选患者或确定患者诸如患有急性骨髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病、或骨髓增生异常综合征的患者是否具有或对 FLT3 突变诸如 FLT3-ITD 或对在 FLT3 激酶结构域诸如 FLT3-D835Y 和 FLT3-D-835H 突变中的 835 位 (D835) 处的天冬氨酸残基的密码子的突变测试呈阳性。也参见美国专利 No.6,846,630，其据此通过引用整体并入且为了所有目的如同在本文明确阐明。

[0351] 用于确定 p15mRNA 表达的测定由 Matsuno 等人描述且根据本发明可用于筛选或访问患者或肿瘤用于 $p15^{INK4B}$ 表达。Matsuno 等人“p15mRNA expression detected by real-time quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction correlates with the methylation density of the gene in adult acute leukemia”Leukemia Res.,29(5), 第 557-564 页 (2005)，其据此通过引用整体并入且为了所有目的如同在本文明确阐明。本公布中描述的测定是使用实时定量逆转录酶 - 聚合酶链反应对骨髓细胞中 p15mRNA 表达的定量测定。而且，该参考描述了正常对照中 p15mRNA 表达的定量。

[0352] 用于确定 p16mRNA 表达的测定由 de Jonge 等人描述且根据本发明可用于筛选或访问患者或肿瘤用于 $p16^{INK4A}$ 表达 .De Jonge 等人“AML at older age :age related gene expression profiles reveal a paradoxical down-regulation of $P16^{INK4A}$ mRNA with prognostic significance,”Blood,114(14), 第 2869-2877 页 (2012)，其据此通过引用整体并入且为了所有目的如同在本文明确阐明。本公布中描述的测定使用定量逆转录酶聚合酶链反应 (RT-PCR)。为了验证基因表达谱，使用源自各种年龄的人的健康骨髓和 AML 样品的 $CD34^+$ 细胞进行定量 RT-PCR 研究。确定在源自健康骨髓和源自 AML 样品的分离的 $CD34^+$ 细胞上 $p16^{INK4B}$ 表达的水平。

[0353] 野生型 FLT3 是指 Gen Bank 登录号 BC144040.1 的核酸序列编码的蛋白质。突变型 FLT3 是与野生型 FLT3 氨基酸序列 (UniProtKB/Swiss-Prot 登录号 P36888) 不同的任何 FLT3 序列。FLT3 突变体的实例包括但不限于 FLT3-ITD、FLT3-D835Y、FLT3-D835H、FLT3-D835V、FLT3-K663Q 和 FLT3-N841I。

[0354] 本文所述的任何方法可包括第二治疗剂诸如本文所述的那些的用途。例如，在一个实施方案中，本发明提供治疗癌症的方法，其包括向受试者施用 (a) 任何实施方案的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物或任何实施方案的药物组合物；和 (b) 至少一种用于治疗癌症的第二治疗剂。在一些此类实施方案中，第二治疗剂用于治疗急性骨髓性白血病或本文所述的任何其它癌症。在一些实施方案中，第二治疗剂选自阿糖胞苷、柔红霉素、依达比星、阿霉素、环磷酰胺、鬼臼亚乙苷、卡铂、氟达拉滨、米托蒽醌、地塞米松、利妥昔单抗、米哚妥林、粒细胞集落形成刺激因子、非格司亭、PEG- 非格司亭、来格司亭、地西他滨、阿扎胞苷、紫杉醇、吉西他滨、二磷酸莫替沙尼、帕尼单抗、针对 CD33 的抗体、或 CD33 双特异性 T 细胞衔接器抗体。在其它实施方案中，第二治疗剂选自阿糖胞苷、柔红霉

素、依达比星、阿霉素、环磷酰胺、鬼臼亚乙苷、卡铂、氟达拉滨、米托蒽醌、地塞米松、利妥昔单抗、米哚妥林、粒细胞集落形成刺激因子、非格司亭、PEG- 非格司亭、来格司亭、地西他滨、阿扎胞苷、紫杉醇、吉西他滨、二磷酸莫替沙尼、帕尼单抗。在另外其它此类实施方案中，第二治疗剂选自阿糖胞苷、柔红霉素、依达比星、阿霉素、环磷酰胺、鬼臼亚乙苷、卡铂、氟达拉滨、米托蒽醌、地塞米松、利妥昔单抗、米哚妥林、地西他滨、阿扎胞苷、紫杉醇、吉西他滨、或二磷酸莫替沙尼。在一些此类实施方案中，第二治疗剂是阿糖胞苷。在其它实施方案中，第二治疗剂是柔红霉素、依达比星、或阿霉素。在另外其它实施方案中，第二治疗剂是阿扎胞苷或地西他滨。在一些实施方案中，第二治疗剂是蒽环类药物。在一些实施方案中，第二治疗剂是极光激酶抑制剂诸如 N-(4-((3-(2- 氨基 -4- 嘧啶基)-2- 吡啶基) 氧基) 苯基)-4-(4- 甲基 -2- 噻吩基)-1- 酞嗪胺或在 WO2007/087276 中公开的另一种化合物。在一些实施方案中，在向受试者施用至少一种第二治疗剂之后向所述受试者施用任何实施方案的所述化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物或任何实施方案的药物组合物。在其它实施方案中，在向受试者施用至少一种第二治疗剂之前向所述受试者施用任何实施方案的所述化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物或任何实施方案的药物组合物。在另外其它实施方案中，在向受试者施用至少一种第二治疗剂的同时向所述受试者施用任何实施方案的所述化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物或任何实施方案的药物组合物。

[0355] 本发明还提供用于制备药物的化合物。本文所述的任何实施方案的任何化合物、盐、水合物或混合物可用于制备药物。在一些实施方案中，所述癌症选自急性骨髓性白血病、急性淋巴母细胞性白血病、骨髓增生异常综合征、多发性骨髓瘤、慢性骨髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、另一种淋巴瘤、另一种骨髓瘤、或另一种白血病。在一些此类实施方案中，所述癌症是急性骨髓性白血病。在其它实施方案中，所述癌症选自乳腺癌、结直肠癌、小细胞肺癌、头颈癌、成胶质细胞瘤、胰腺癌、胃肠癌、肝癌、前列腺癌、卵巢癌、睾丸癌、子宫内膜癌、膀胱癌、黑素瘤、骨肉瘤、或另一种肉瘤。在一些实施方案中，所述癌症是 Rb 阳性的而在其它实施方案中，所述癌症不是 Rb 阳性的。在一些实施方案中，所述受试者是人癌症患者且在一些此类实施方案中，所述癌症是血液学癌症。

[0356] 在另一个实施方案中，本发明提供治疗有相应需要的哺乳动物的增殖相关的病症的方法。此类方法包括向哺乳动物施用治疗有效量的本文所述的任何实施方案的化合物、盐、水合物、或混合物或包含化合物、盐、水合物、或混合物的药物组合物。本发明的另一实施方案包括通过向有相应需要的受试者施用治疗有效量的本发明的化合物、盐、水合物、或混合物或本发明的药物组合物来治疗异常细胞生长。在一些实施方案中，本发明提供任何实施方案的化合物、盐、水合物或混合物或本发明的药物组合物用于治疗异常细胞生长的用途。异常细胞生长可以是良性生长或恶性生长。特别地，异常细胞生长可以是癌、肉瘤、淋巴瘤、或白血病。在该方法的一个实施方案中，所述异常细胞生长是癌症，包括但不限于，肺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头颈癌、皮肤癌或眼内黑素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛门区域的癌症、胃癌、结肠癌、乳腺癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金病、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾癌或输尿

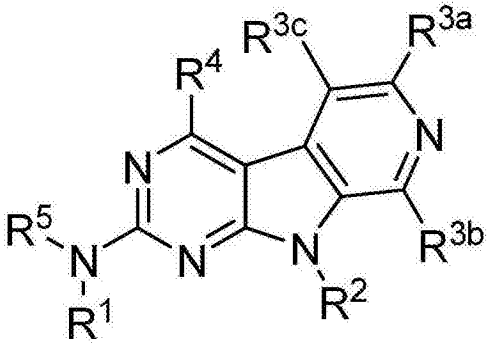
管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统癌 (CNS)、原发性 CNS 淋巴瘤、脊髓轴肿瘤、脑干胶质细胞瘤、垂体腺瘤、或上述癌症中的一种或多种的组合。本发明方法还包括治疗患有癌症的患者，其中所述癌症选自小细胞肺癌、非小细胞肺癌、食道癌、肾癌、胰腺癌、黑素瘤、膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、肝癌、肺癌、肉癌、胃癌、胆管癌、间皮瘤、或前列腺癌。在另一个实施方案中，所述异常细胞生长是良性增殖性疾病，包括但不限于银屑病、良性前列腺肥大或再狭窄。

[0357] 另外的实施方案

[0358] 下面列出的实施方案为了方便起见以编号的形式呈现并且是除上文所述的实施方案之外的实施方案。

[0359] 1. 式 I 化合物：

[0360]



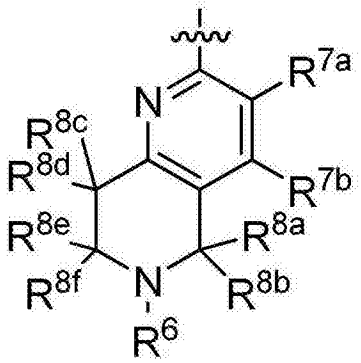
I

[0361] 或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，

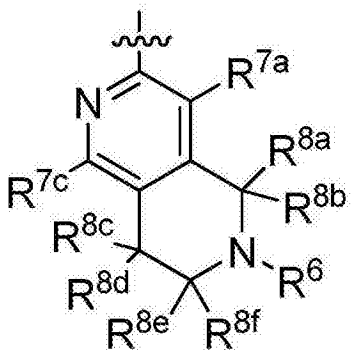
[0362] 其中：

[0363] R^1是式 IA、式 IB、式 IC、或式 ID 的基团

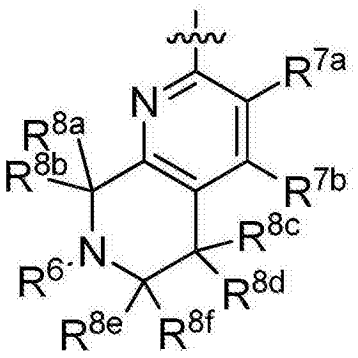
[0364]



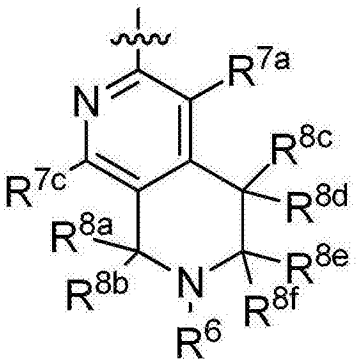
IA



IB



IC



ID

[0365] 其中所述符号指示式 IA、IB、IC、或 ID 的基团与所述分子的其余部分连接的点；

[0366] R^2是 C_5-C_7环烷基基团、是包括 1、2、或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 至 7 元杂环基基团、或是 C_7-C_{10}二环基团；其中 C_5-C_7环烷基基团、5 至 7 元杂环基基团、或 C_7-C_{10}二环基团未被取代或被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、-OH、卤代、-O-(C_1-C_6烷基)、-CO_2H、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"、-NR'R"、或取代的 -(C_1-C_4烷基)，其中所述取代的 -(C_1-C_4烷基)被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：卤代、-OH、-OCH_3、-S(=O)$_2$-CH_3、或 -C(=O)-CH_3；

[0367] R^{3a}选自 -H、-F、或 -Cl、-(C_1-C_3烷基)、或 -O-(C_1-C_3烷基)；

[0368] R^{3b}是 -H、卤代、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)、未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、-NR'R"、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"、或取代的 -(C_1-C_6烷基)，其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基)被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：卤代、-OH、-OCH_3、-CN、或 -NO_2；

[0369] R^{3c}是 -H、-(C_1-C_3烷基)、或卤代；

[0370] R^4是 -H；

[0371] R^5是 -H；

[0372] R^6选自 -H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-C(=O)-OH、-C(=O)-NR'R"、或 -S(=O)-NR'R"，其中 -(C_1-C_6烷

基）、-C(=O)-（C_1-C_6烷基）和 -C(=O)-O-（C_1-C_6烷基）基团的烷基基团未被取代或被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、F、-S(=O)$_2$-（C_1-C_6烷基）、-O-（C_1-C_6烷基）、-NR'R"、或 -CN；

[0373] R^{7a}是 -H、$-CH_3$、或卤代；

[0374] R^{7b}是 -H、-（C_1-C_6烷基）、或卤代；或如果 R^1是式 IB 或式 ID 的基团，则 R^{7b}不存在；

[0375] R^{7c}是 -H、未被取代的 -（C_1-C_6烷基）、卤代、-O-（C_1-C_6烷基）、$-NO_2$、-CN、-NR'R"、$-CO_2H$、-C(=O)-O-（C_1-C_6烷基）、-C(=O)-NR'R"、或取代的 -（C_1-C_6烷基），其中所述取代的 -（C_1-C_6烷基）被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、卤代、-O-（C_1-C_6烷基）、-CN、-NR'R"、或 $-S(=O)_2-CH_3$；或如果 R^1是式 IA 或式 IC 的基团，则 R^{7c}存在；

[0376] R^{8a}是 -H、未被取代的 -（C_1-C_6烷基）、或取代的 -（C_1-C_6烷基），其中所述取代的 -（C_1-C_6烷基）被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、卤代、或 -O-（C_1-C_6烷基）；

[0377] R^{8b}是 -H、未被取代的 -（C_1-C_6烷基）、或取代的 -（C_1-C_6烷基），其中所述取代的 -（C_1-C_6烷基）被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、卤代、或 -O-（C_1-C_6烷基）；或 R^{8a}和 R^{8b}当合起来时可表示 =O；

[0378] R^{8c}选自 -H、-OH、未被取代的 -（C_1-C_6烷基）、或取代的 -（C_1-C_6烷基），其中所述取代的 -（C_1-C_6烷基）被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、卤代、或 -O-（C_1-C_6烷基）；

[0379] R^{8d}是 -H、未被取代的 -（C_1-C_6烷基）、或取代的 -（C_1-C_6烷基），其中所述取代的 -（C_1-C_6烷基）被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、卤代、或 -O-（C_1-C_6烷基）；

[0380] R^{8e}是 -H、未被取代的 -（C_1-C_6烷基）、或取代的 -（C_1-C_6烷基），其中所述取代的 -（C_1-C_6烷基）被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、卤代、或 -O-（C_1-C_6烷基）；

[0381] R^{8f}是 -H、未被取代的 -（C_1-C_6烷基）、或取代的 -（C_1-C_6烷基），其中所述取代的 -（C_1-C_6烷基）被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、卤代、或 -O-（C_1-C_6烷基）；或 R^{8e}和 R^{8f}当合起来时可表示 =O；且

[0382] R'和 R"独立地选自 -H、未被取代的 -（C_1-C_4烷基）、或被 1 至 3 个独立地选自 -OH 或 -F 的取代基取代的 -（C_1-C_4烷基）。

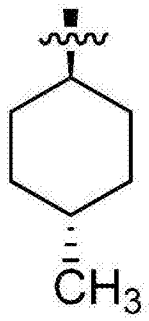
[0383] 2. 实施方案 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中 R^2是未被取代或被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代的 C_5-C_7环烷基基团：未被取代的 -（C_1-C_6烷基）、-OH、卤代、-O-（C_1-C_6烷基）、$-CO_2H$、-C(=O)-O-（C_1-C_6烷基）、-C(=O)-NR'R"、-NR'R"、或取代的 -（C_1-C_4烷基），其中所述取代的 -（C_1-C_4烷基）被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：卤代、-OH、$-OCH_3$、$-S(=O)_2-CH_3$、或 $-C(=O)-CH_3$。

[0384] 3. 实施方案 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中 R^2是未被取代或取代的环己基环。

[0385] 4. 实施方案 3 所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中 R^2是被 -（C_1-C_2烷基）基团取代的环己基基团。

[0386] 5. 实施方案 4 所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中 R^2 是下式基团

[0387]



[0388] 其中所述 符号指示与所述分子的其余部分连接的点。

[0389] 6. 实施方案 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中 R^2 是未被取代或取代的环戊基环。

[0390] 7. 实施方案 1-6 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中 R^1 是式 IA 或 IB 的基团。

[0391] 8. 实施方案 7 所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中 R^1 是式 IA 的基团。

[0392] 9. 实施方案 7 所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中 R^1 是式 IB 的基团。

[0393] 10. 实施方案 1-6 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中 R^1 是式 IC 或 ID 的基团。

[0394] 11. 实施方案 10 所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中 R^1 是式 IC 的基团。

[0395] 12. 实施方案 10 所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中 R^1 是式 ID 的基团。

[0396] 13. 实施方案 1 所述的化合物，其中：

[0397] R^2 是未被取代或被 1-3 个 -(C_1-C_6烷基）基团取代的 C_5-C_7环烷基基团；

[0398] R^{3a} 选自 -H、-(C_1-C_3烷基）、或 -O-(C_1-C_3烷基）；

[0399] R^{3b} 是 -H；

[0400] R^{3c} 是 -H；

[0401] R^4 是 -H；

[0402] R^5 是 -H；

[0403] R^6 选自 -H、-(C_1-C_6烷基）、-C(=O)-(C_1-C_6烷基）、或 -C(=O)-C(=O)-OH，其中 -(C_1-C_6烷基）和 -C(=O)-(C_1-C_6烷基）基团的烷基基团未被取代或被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、F、-S(=O)$_2$-(C_1-C_6烷基）、或 -O-(C_1-C_6烷基）；

[0404] R^{7a} 是 -H；

[0405] R^{7b} 是 -H；或如果 R^1 是式 IB 或式 ID 的基团，则不存在；

[0406] R^{7c} 是 -H；或如果 R^1 是式 IA 或式 IC 的基团，则不存在；

[0407] R^{8a} 是 -H；

[0408] R^{8b}是 -H；

[0409] R^{8c}选自 -H、-OH、或未被取代的 -(C_1-C_6烷基)；

[0410] R^{8d}是 -H；

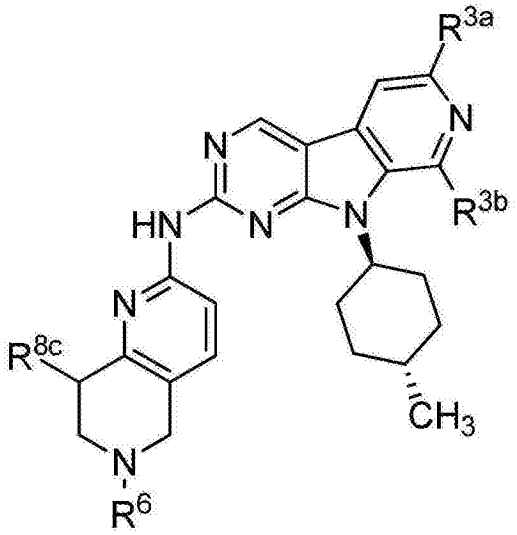
[0411] R^{8e}是 -H；且

[0412] R^{8f}是 -H，

[0413] 或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物。

[0414] 14. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述实施方案具有式 IIA

[0415]



IIA

[0416] 或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，

[0417] 其中：

[0418] R^{3a}选自 -H、-F、或 -Cl、-(C_1-C_3烷基)、或 -O-(C_1-C_3烷基)；

[0419] R^{3b}是 -H、卤代、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)、未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、-NR'R"、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"、或取代的 -(C_1-C_6烷基)，其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基)被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：卤代、-OH、-OCH_3、-CN、或 -NO_2；

[0420] R^6选自 -H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-C(=O)-OH、-C(=O)-NR'R"、或 -S(=O)-NR'R"，其中 -(C_1-C_6烷基)和 -C(=O)-(C_1-C_6烷基)基团的烷基基团未被取代或被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、F、-$S(=O)_2$-(C_1-C_6烷基)、-O-(C_1-C_6烷基)、-NR'R"、或 -CN；且

[0421] R^{8c}选自 -H、-OH、未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、或取代的 -(C_1-C_6烷基)，其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基)被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、卤代、或 -O-(C_1-C_6烷基)。

[0422] 15. 实施方案 14 所述的化合物，其中：

[0423] R^{3a}选自 -H、-(C_1-C_3烷基)、或 -O-(C_1-C_3烷基)；

[0424] R^{3b}是 -H；

[0425] R^6选自 -H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、或 -C(=O)-C(=O)-OH，其中 -

(C_1-C_6烷基）和 -C(=O)-(C_1-C_6烷基）基团的烷基基团未被取代或被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、F、-S(=O)$_2$-(C_1-C_6烷基）、或 -O-(C_1-C_6烷基）；且

[0426] R^{8c}选自 -H、未被取代的 -(C_1-C_6烷基）、或 -OH，

[0427] 或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物。

[0428] 16. 实施方案 14 或实施方案 15 所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中 R^{8c}选自 -H、$-CH_3$、或 -OH。

[0429] 17. 实施方案 16 所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中 R^{8c}是 -H。

[0430] 18. 实施方案 14-17 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中 R^{3a}是 -H 或 $-OCH_3$。

[0431] 19. 实施方案 18 所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中 R^{3a}是 -H。

[0432] 20. 实施方案 14-19 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中R^6选自 -H、-C(=O)-CH_3、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2CH_2OH$、-C(=O)-CH_2OH、-C(=O)-C(=O)-OH、$-CH_2CH_2CF_3$、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CH_2S(=O)_2-CH_3$、或 $-CH_2CH_2OCH_3$。

[0433] 21. 实施方案 14-19 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中 R^6是 -H。

[0434] 22. 实施方案 14-19 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中 R^6选自 -C(=O)-CH_3或 -C(=O)-CH_2OH。

[0435] 23. 实施方案 14-19 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中 R^6选自 $-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2CH_2OH$、或 $-CH_2CH_2OCH_3$。

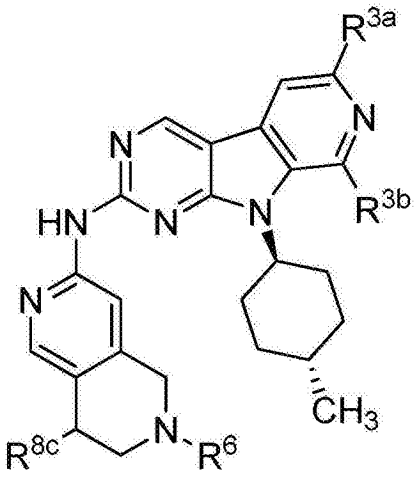
[0436] 24. 实施方案 14-19 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中 R^6选自 $-CH_2CH_2CF_3$、$-CH_2CH_2F$、或 $-CH_2CH_2S(=O)_2-CH_3$。

[0437] 25. 实施方案 14-19 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中 R^6是 -C(=O)-(C_1-C_6烷基）和被 -NR’R”取代的烷基。

[0438] 26. 实施方案 25 所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中 R^6是 $-C(=O)-CH_2-N(CH_3)_2$或 $-C(=O)-CH_2-N(CH_2CH_3)_2$。

[0439] 27. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述实施方案具有式 IIIA

[0440]



IIIA

[0441] 或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，

[0442] 其中：

[0443] R^{3a}选自 -H、-F、或 -Cl、-(C_1-C_3烷基)、或 -O-(C_1-C_3烷基)；

[0444] R^{3b}是 -H、卤代、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)、未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、-NR'R"、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-NR'R"、或取代的 -(C_1-C_6烷基)，其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基)被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：卤代、-OH、$-OCH_3$、-CN、或 $-NO_2$；

[0445] R^6选自 -H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-C(=O)-OH、-C(=O)-NR'R"、或 -S(=O)-NR'R"，其中 -(C_1-C_6烷基)和 -C(=O)-(C_1-C_6烷基)基团的烷基基团未被取代或被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、F、$-S(=O)_2$-(C_1-C_6烷基)、-O-(C_1-C_6烷基)、-NR'R"、或 -CN；且

[0446] R^{8c}选自 -H、-OH、未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、或取代的 -(C_1-C_6烷基)，其中所述取代的 -(C_1-C_6烷基)被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、卤代、或 -O-(C_1-C_6烷基)。

[0447] 28. 实施方案 27 所述的化合物，其中：

[0448] R^{3a}选自 -H、-(C_1-C_3烷基)、或 -O-(C_1-C_3烷基)；

[0449] R^{3b}是 -H；

[0450] R^6选自 -H、-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、或 -C(=O)-C(=O)-OH，其中 -(C_1-C_6烷基)和 -C(=O)-(C_1-C_6烷基)基团的烷基基团未被取代或被 1-3 个独立地选自以下的取代基取代：-OH、F、$-S(=O)_2$-(C_1-C_6烷基)、或 -O-(C_1-C_6烷基)；且

[0451] R^{8c}选自 -H、未被取代的 -(C_1-C_6烷基)、或 -OH，或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物。

[0452] 29. 实施方案 27 或实施方案 28 所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中 R^{8c}是 -H。

[0453] 30. 实施方案 27-29 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中 R^{3a}是 -H 或 $-OCH_3$。

[0454] 31. 实施方案 30 所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中 R^{3a}是 -H。

[0455] 32. 实施方案 27-31 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中 R^6选自 -H、$-C(=O)-CH_3$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2CH_2OH$、$-C(=O)-CH_2OH$、$-C(=O)-C(=O)-OH$、$-CH_2CH_2CF_3$、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CH_2S(=O)_2-CH_3$、或 $-CH_2CH_2OCH_3$。

[0456] 33. 实施方案 27-31 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中 R^6是 -H。

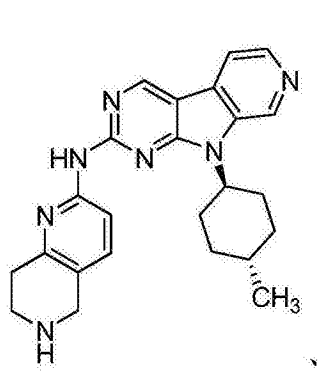
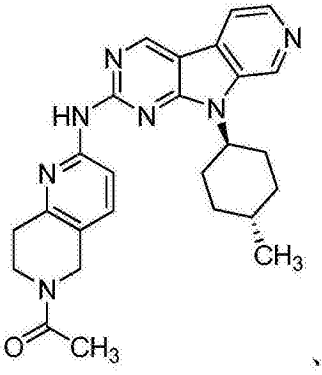
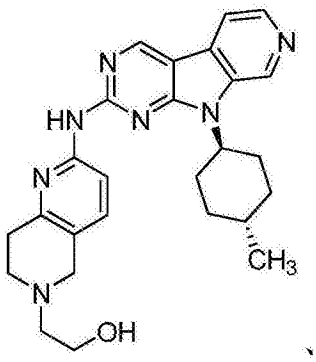
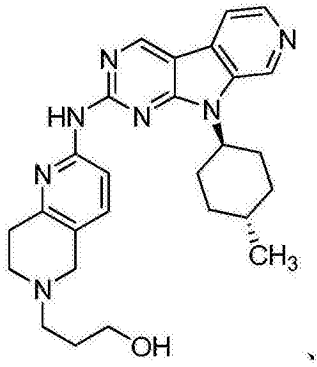
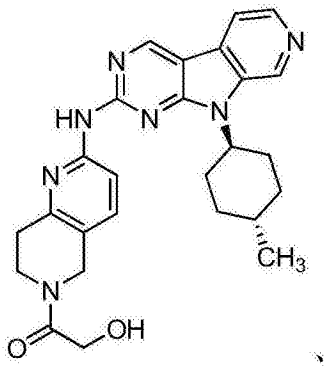
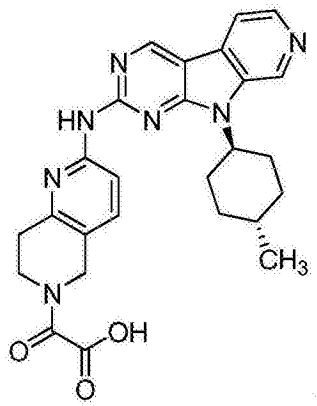
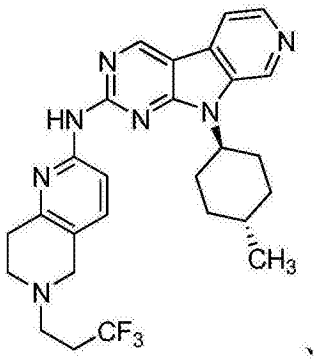
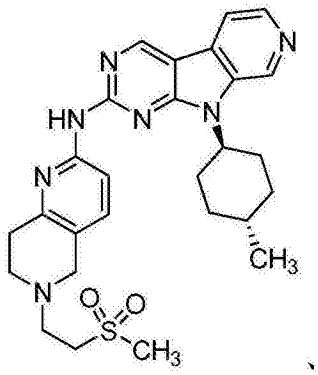
[0457] 34. 实施方案 27-31 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中 R^6选自 $-C(=O)-CH_3$或 $-C(=O)-CH_2OH$。

[0458] 35. 实施方案 27-31 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中 R^6选自 $-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2CH_2OH$、或 $-CH_2CH_2OCH_3$。

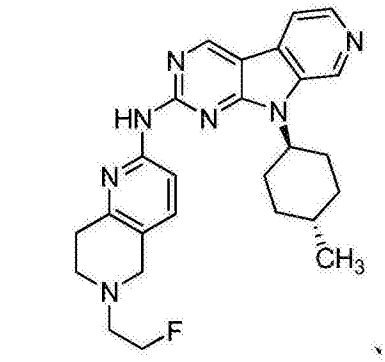
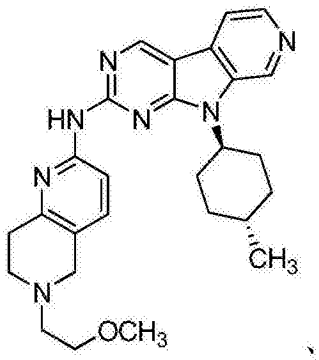
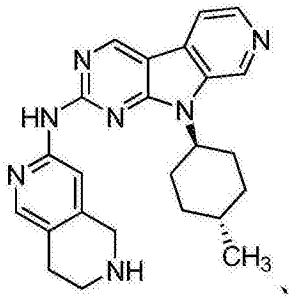
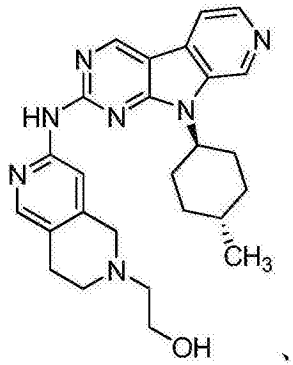
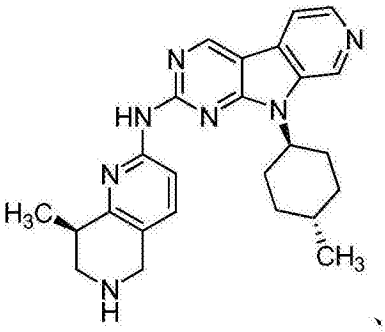
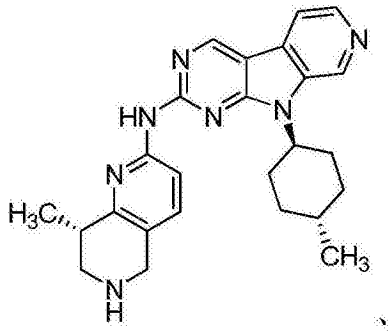
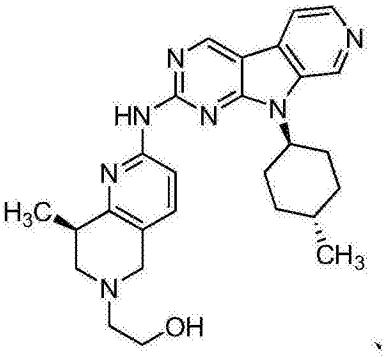
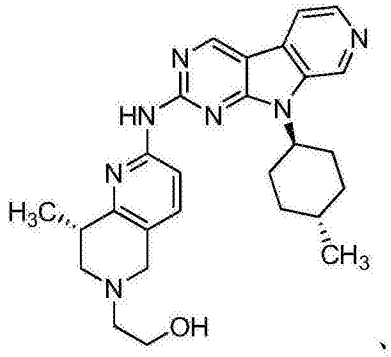
[0459] 36. 实施方案 27-31 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物，其中 R^6选自 $-CH_2CH_2CF_3$、$-CH_2CH_2F$、或 $-CH_2CH_2S(=O)_2-CH_3$。

[0460] 37. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物选自

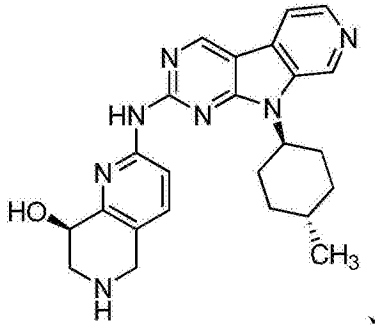
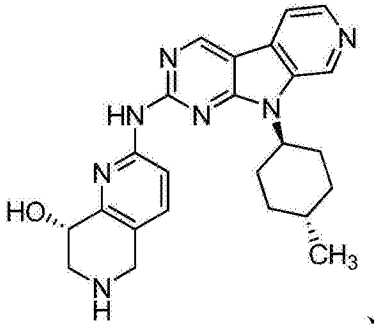
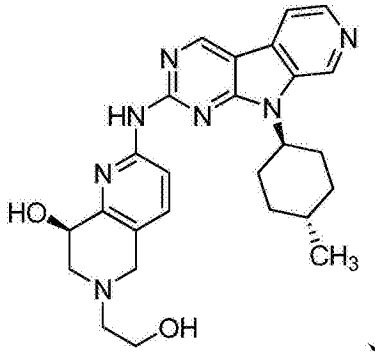
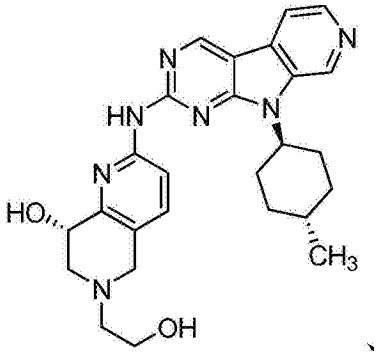
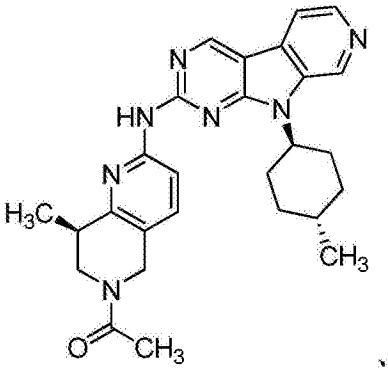
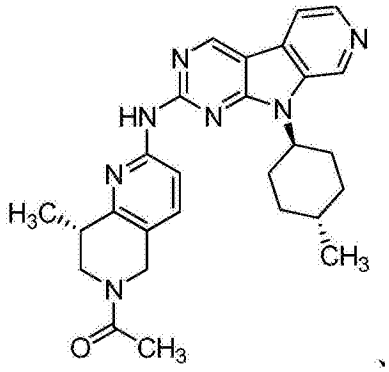
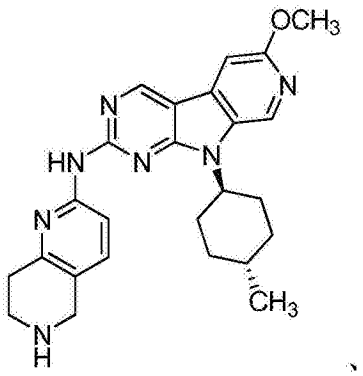
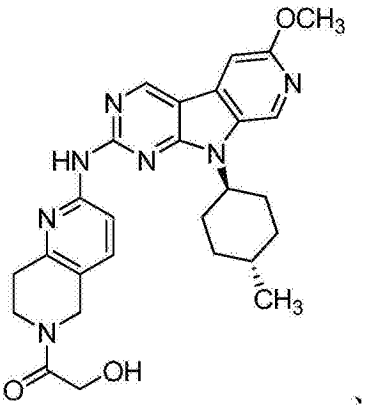
[0461]


、

、

、

、

、

、

、

、

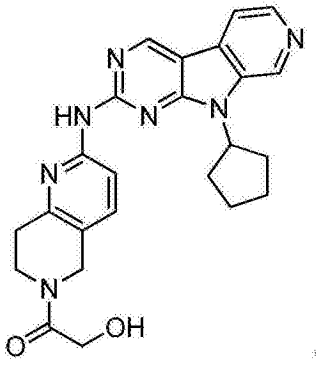
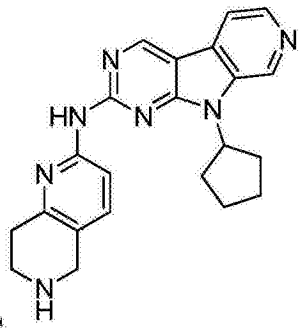
[0462]


、

、

、

、

、

、

、

、

[0463]


、

、

、

、

、

、

、

、

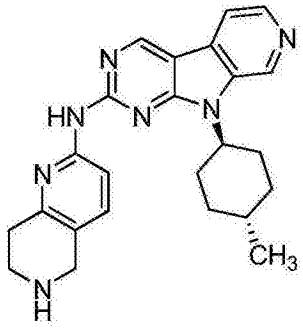
[0464]


、或

，

[0465] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0466] 38. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物是

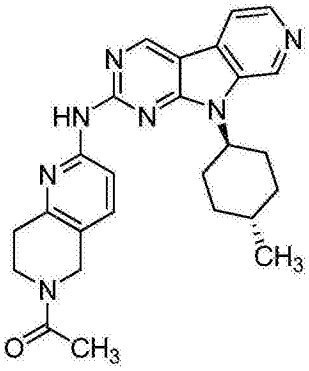
[0467]


，

[0468] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0469] 39. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物是

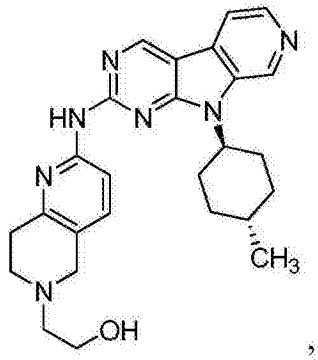
[0470]


，

[0471] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0472] 40. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物是

[0473]

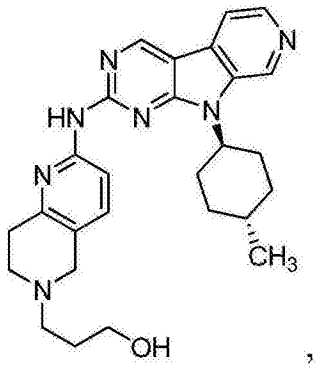


，

[0474] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0475] 41. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物是

[0476]

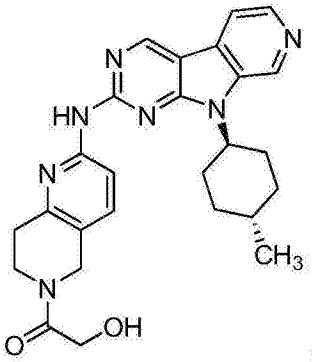


，

[0477] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0478] 42. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物是

[0479]

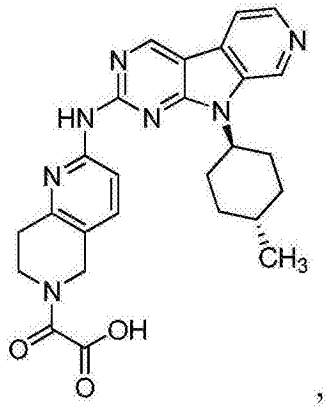


，

[0480] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0481] 43. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物是

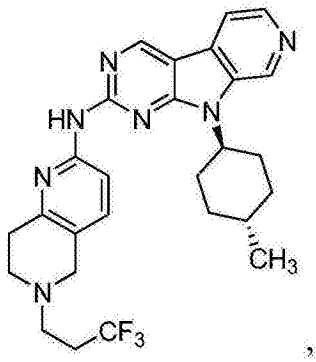
[0482]



[0483] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0484] 44. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物是

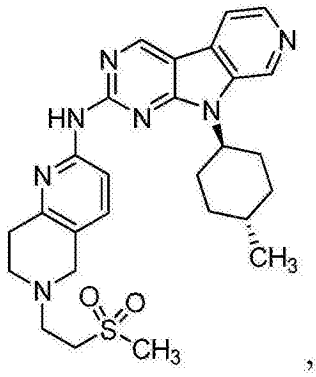
[0485]



[0486] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0487] 45. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物是

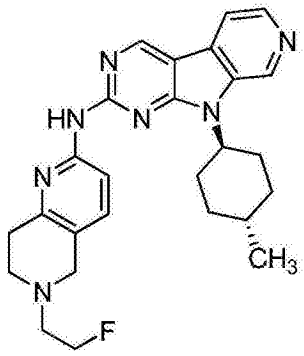
[0488]



[0489] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0490] 46. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物是

[0491]

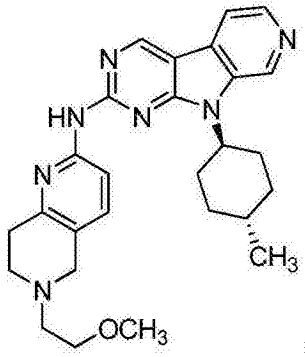


，

[0492] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0493] 47. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物是

[0494]

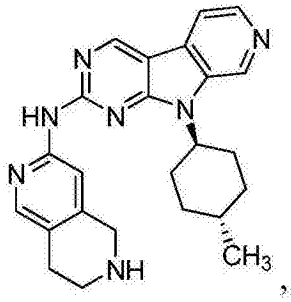


，

[0495] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0496] 48. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物是

[0497]

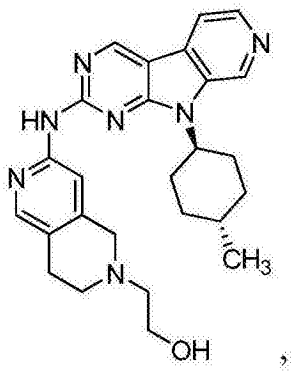


，

[0498] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0499] 49. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物是

[0500]

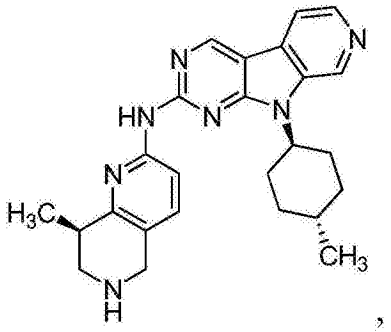


，

[0501] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0502] 50. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物是

[0503]

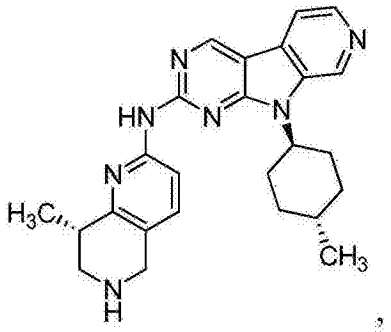


，

[0504] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0505] 51. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物是

[0506]

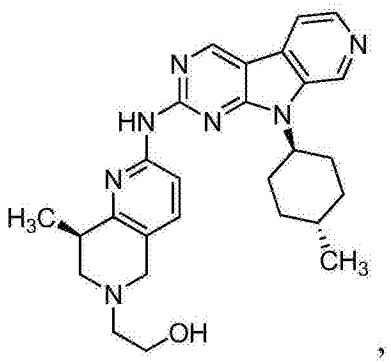


，

[0507] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0508] 52. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物是

[0509]

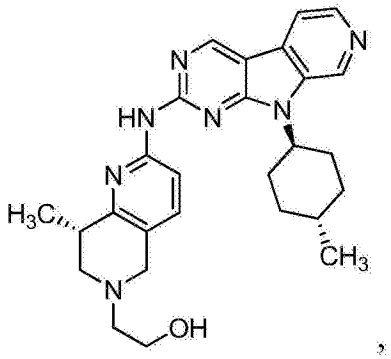


，

[0510] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0511] 53. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物是

[0512]

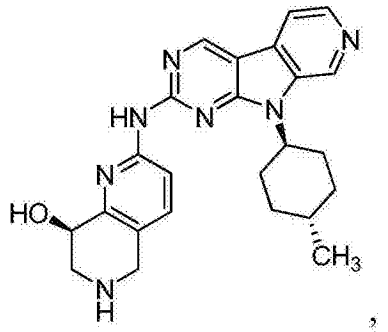


，

[0513] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0514] 54. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物是

[0515]

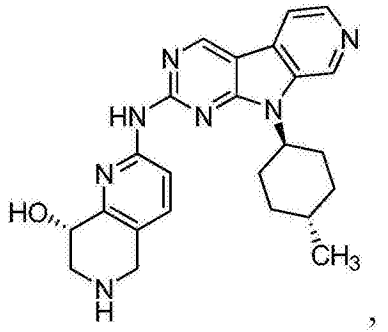


，

[0516] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0517] 55. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物是

[0518]

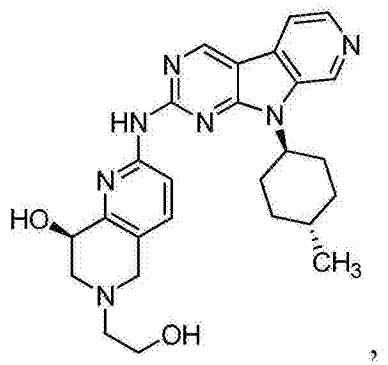


，

[0519] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0520] 56. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物是

[0521]

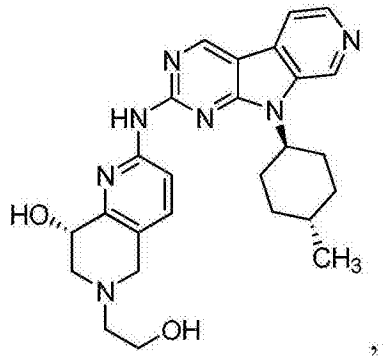


，

[0522] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0523] 57. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物是

[0524]

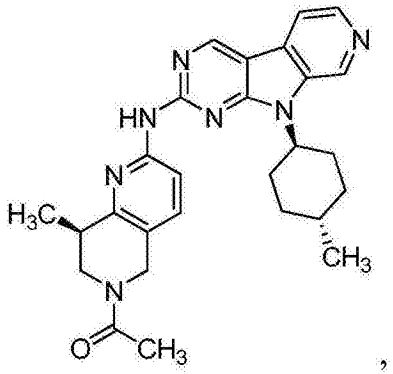


，

[0525] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0526] 58. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物是

[0527]

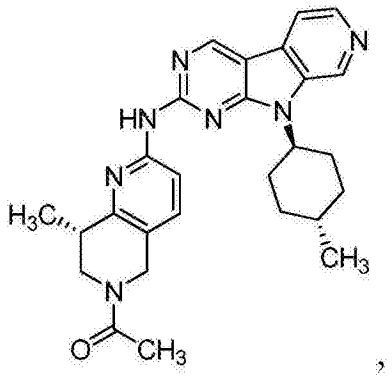


，

[0528] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0529] 59. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物是

[0530]

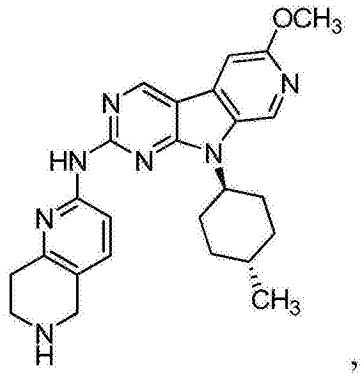


，

[0531] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0532] 60. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物是

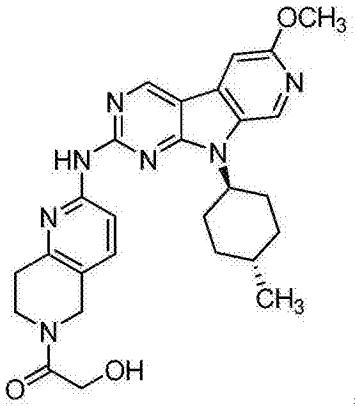
[0533]



[0534] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0535] 61. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物是

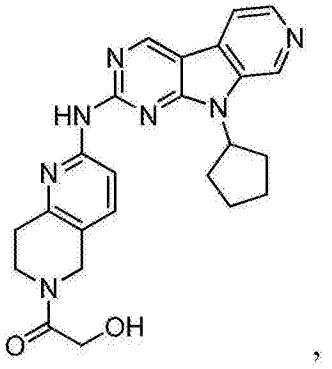
[0536]



[0537] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0538] 62. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物是

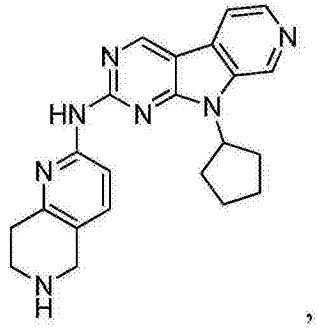
[0539]



[0540] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0541] 63. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物是

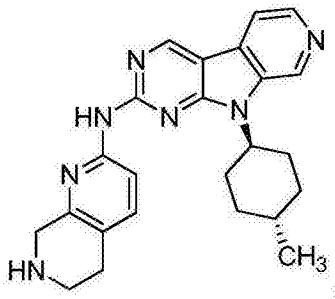
[0542]



[0543] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0544] 64. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物是

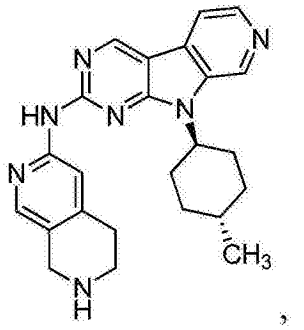
[0545]



[0546] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0547] 65. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物是

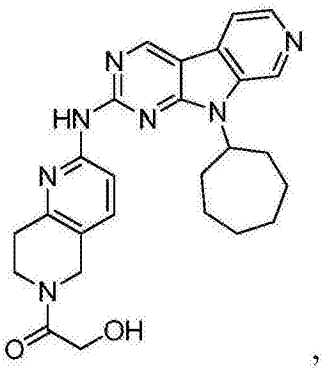
[0548]



[0549] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0550] 66. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物是

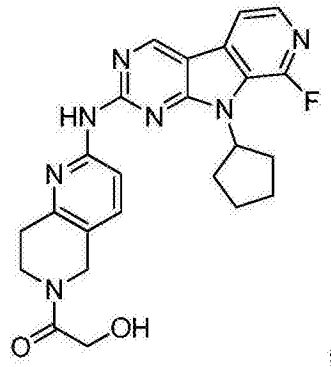
[0551]



[0552] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0553] 67. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物是

[0554]

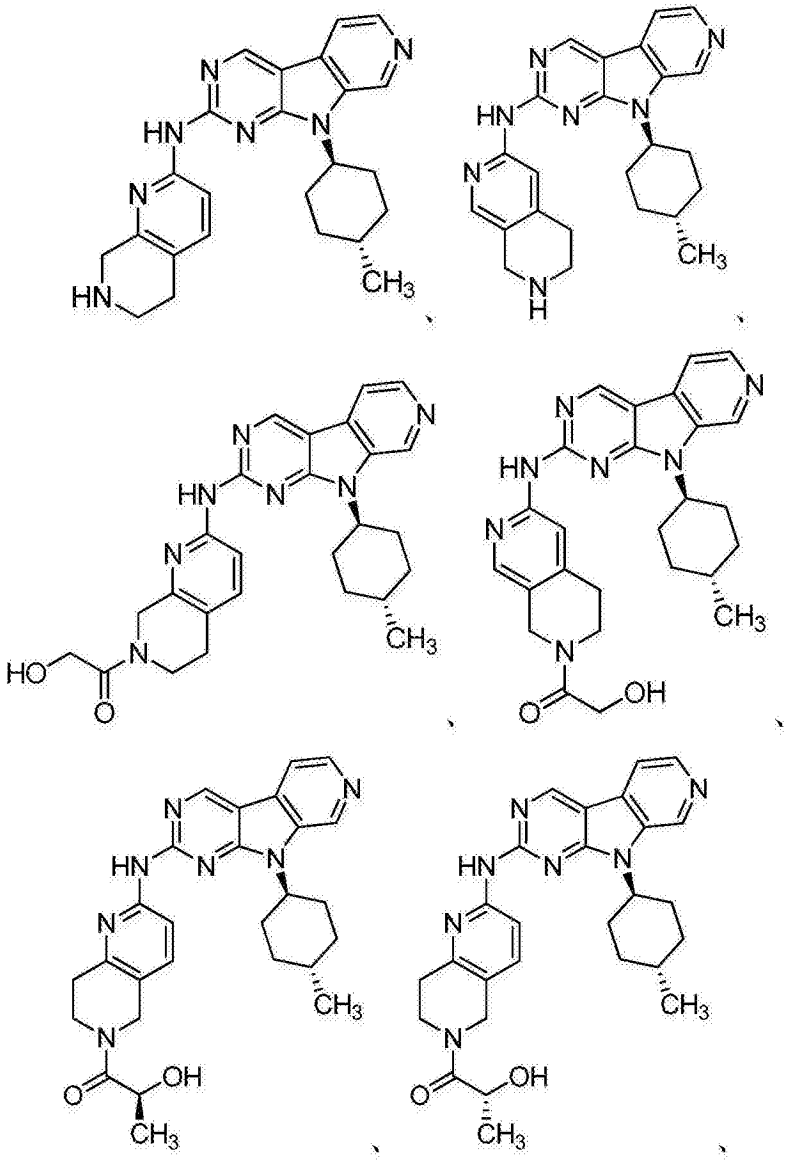


，

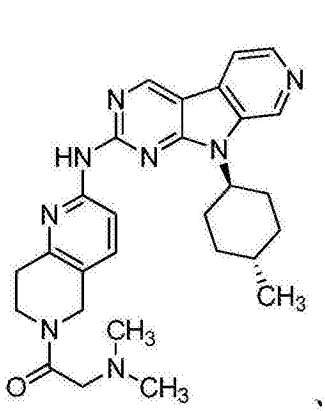
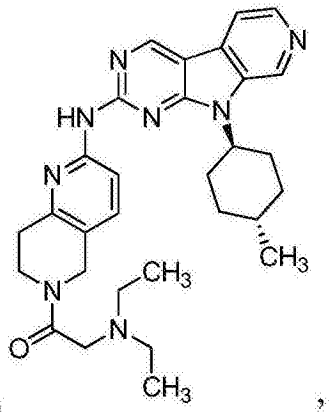
[0555] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0556] 68. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物选自

[0557]



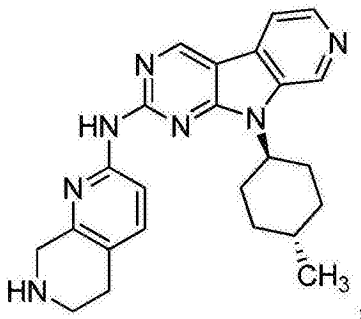
[0558]


、或

，

[0559] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0560] 69. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物是

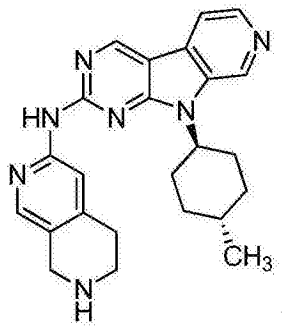
[0561]


，

[0562] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0563] 70. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物是

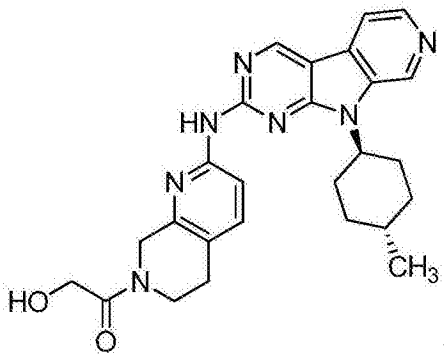
[0564]


，

[0565] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0566] 71. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物是

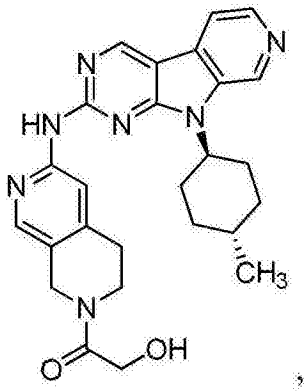
[0567]



[0568] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0569] 72. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物是

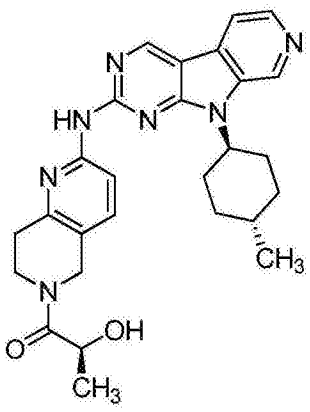
[0570]



[0571] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0572] 73. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物是

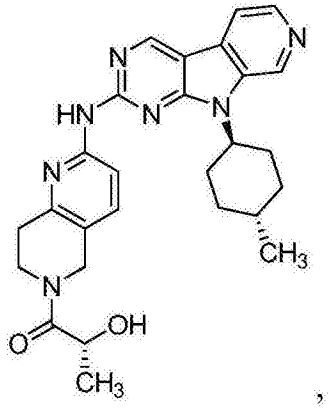
[0573]



[0574] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0575] 74. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物是

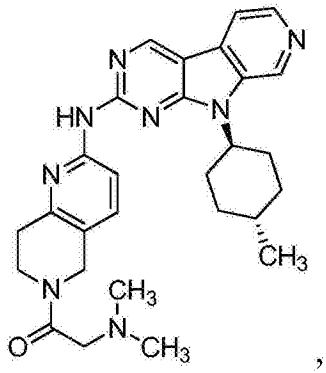
[0576]



[0577] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0578] 75. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物是

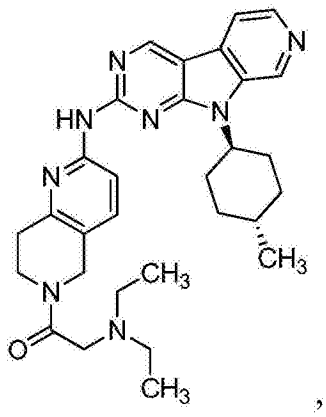
[0579]



[0580] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0581] 76. 实施方案 1 所述的化合物，其中所述化合物是

[0582]



[0583] 或其药学上可接受的盐或水合物。

[0584] 77. 中性形式的实施方案 1-76 中任一项所述的化合物。

[0585] 78. 实施方案 1-76 中任一项所述的药学上可接受的盐。

[0586] 79. 实施方案 78 所述的药学上可接受的盐，其中所述药学上可接受的盐选自氯盐、甲磺酸盐、或苯磺酸盐。

[0587] 80. 实施方案 78 所述的药学上可接受的盐，其中所述药学上可接受的盐是氯盐。

[0588] 81. 实施方案 78 所述的药学上可接受的盐，其中所述药学上可接受的盐是甲磺酸

盐。

[0589] 82. 实施方案 78 所述的药学上可接受的盐，其中所述药学上可接受的盐是苯磺酸盐。

[0590] 83. 药物组合物，所述药物组合物包含治疗有效量的根据实施方案 1-82 中任一项所述的化合物、药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物和至少一种药学上可接受的赋形剂、载体、或稀释剂。

[0591] 84. 一种治疗癌症的方法，所述方法包括：向受试者施用有效量的实施方案 1-82 中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物或实施方案 83 所述的药物组合物。

[0592] 85. 实施方案 84 所述的方法，其中所述癌症选自急性骨髓性白血病、急性淋巴母细胞性白血病、骨髓增生异常综合征、多发性骨髓瘤、慢性骨髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、另一种淋巴瘤、另一种骨髓瘤、或另一种白血病。

[0593] 86. 实施方案 85 所述的方法，其中所述癌症是急性骨髓性白血病。

[0594] 87. 实施方案 84 所述的方法，其中所述癌症选自乳腺癌、结直肠癌、小细胞肺癌、头颈癌、成胶质细胞瘤、胰腺癌、胃肠癌、肝癌、前列腺癌、卵巢癌、睾丸癌、子宫内膜癌、膀胱癌、黑素瘤、骨肉瘤、或另一种肉瘤。

[0595] 88. 实施方案 84-88 中任一项所述的方法，其中所述癌症是 Rb 阳性的。

[0596] 89. 实施方案 84 所述的方法，其中所述受试者是人患者，且所述癌症是血液学癌症。

[0597] 90. 一种治疗癌症的方法，所述方法包括：向受试者施用

[0598] (a) 有效量的实施方案 1-82 中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物或实施方案 83 所述的药物组合物；和

[0599] (b) 至少一种用于治疗癌症的第二治疗剂。

[0600] 91. 实施方案 90 所述的方法，其中第二治疗剂是阿糖胞苷、柔红霉素、依达比星、阿霉素、环磷酰胺、鬼臼亚乙苷、卡铂、氟达拉滨、米托蒽醌、地塞米松、利妥昔单抗、米哚妥林、粒细胞集落形成刺激因子、非格司亭、PEG- 非格司亭、来格司亭、地西他滨、阿扎胞苷、紫杉醇、吉西他滨、二磷酸莫替沙尼、帕尼单抗、针对 CD33 的抗体、或 CD33 双特异性 T 细胞衔接器抗体。

[0601] 92. 实施方案 90 所述的方法，其中第二治疗剂是阿糖胞苷。

[0602] 93. 实施方案 90 所述的方法，其中第二治疗剂是用于治疗急性骨髓性白血病的试剂。

[0603] 94. 实施方案 90-93 中任一项所述的方法，其中在向受试者施用至少一种第二治疗剂之后向所述受试者施用所述有效量的实施方案 1-82 中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物或实施方案 83 所述的药物组合物。

[0604] 95. 实施方案 90-93 中任一项所述的方法，其中在向受试者施用至少一种第二治疗剂之前向所述受试者施用所述有效量的实施方案 1-82 中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物或实施方案 83 所述的药物组合物。

[0605] 96. 实施方案 90-93 中任一项所述的方法，其中在向受试者施用至少一种第二治

疗剂的同时向所述受试者施用所述有效量的实施方案 1-82 中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物或实施方案 83 所述的药物组合物。

[0606] 97. 用于制备药物的实施方案 1-82 中任一项所述的化合物。

[0607] 98. 用于治疗癌症的实施方案 1-82 中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐、或其水合物、或其混合物或实施方案 83 所述的药物组合物。

[0608] 99. 实施方案 98 所述的化合物或药学上可接受的盐、或其水合物、或其混合物，其中所述癌症选自急性骨髓性白血病、急性淋巴母细胞性白血病、骨髓增生异常综合征、多发性骨髓瘤、慢性骨髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、另一种淋巴瘤、另一种骨髓瘤、或另一种白血病。

[0609] 100. 实施方案 98 所述的化合物或药学上可接受的盐、或其水合物、或其混合物，其中所述癌症是急性骨髓性白血病。

[0610] 101. 实施方案 98 所述的化合物或药学上可接受的盐、或其水合物、或其混合物，其中所述癌症选自乳腺癌、结直肠癌、小细胞肺癌、头颈癌、成胶质细胞瘤、胰腺癌、胃肠癌、肝癌、前列腺癌、卵巢癌、睾丸癌、子宫内膜癌、膀胱癌、黑素瘤、骨肉瘤、或另一种肉瘤。

[0611] 102. 实施方案 98 所述的化合物或药学上可接受的盐、或其水合物、或其混合物，其中所述癌症是 Rb 阳性的。

[0612] 103. 实施方案 98 所述的化合物或药学上可接受的盐、或其水合物、或其混合物，其中所述化合物用于治疗人癌症患者，且所述癌症是血液学癌症。

[0613] 104. 用于治疗癌症的实施方案 1-82 中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物或实施方案 83 所述的药物组合物，所述癌症治疗包括 :向受试者施用

[0614] (a) 有效量的实施方案 1-82 中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其水合物、或其混合物或实施方案 83 的药物组合物 ;和

[0615] (b) 至少一种用于治疗癌症的第二治疗剂。

[0616] 105. 实施方案 104 所述的化合物或药学上可接受的盐、或其水合物、或其混合物，其中第二治疗剂是阿糖胞苷、柔红霉素、依达比星、阿霉素、环磷酰胺、鬼臼亚乙苷、卡铂、氟达拉滨、米托蒽醌、地塞米松、利妥昔单抗、米哚妥林、粒细胞集落形成刺激因子、非格司亭、PEG- 非格司亭、来格司亭、地西他滨、阿扎胞苷、紫杉醇、吉西他滨、二磷酸莫替沙尼、帕尼单抗、针对 CD33 的抗体、或 CD33 双特异性 T 细胞衔接器抗体。

[0617] 106. 实施方案 104 所述的化合物或药学上可接受的盐、或其水合物、或其混合物，其中第二治疗剂是阿糖胞苷。

[0618] 107. 实施方案 104 所述的化合物或药学上可接受的盐、或其水合物、或其混合物，其中第二治疗剂是用于治疗急性骨髓性白血病的试剂。

[0619] 108. 实施方案 104-107 中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐、或其水合物、或其混合物，其中在向受试者施用至少一种第二治疗剂之后向所述受试者施用所述有效量的实施方案 1-82 中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、或其混合物或实施方案 83 所述的药物组合物。

[0620] 109. 实施方案 104-107 中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐、或其水合物、或其混合物，其中在向受试者施用至少一种第二治疗剂之前向所述受试者施用所述有

效量的实施方案 1-82 中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、或其混合物或实施方案 83 所述的药物组合物。

[0621] 110. 实施方案 104-107 中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐、或其水合物、或其混合物，其中在向受试者施用至少一种第二治疗剂的同时向所述受试者施用所述有效量的实施方案 1-74 中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、或其混合物或实施方案 75 所述的药物组合物。

[0622] 用于施用本发明化合物的药物组合物或组合物可以方便地以单位剂型的形式呈现，并且可以通过本领域熟知的任何方法来制备。所有方法都包括使活性成分与组成一种或多种辅助成分的载体相结合的步骤。通常，通过使活性成分与液体载体或细分散的固体载体或两者均匀并密切地相结合，然后，如果必要，使产物成型为所期望的制剂来制备药物组合物。在该药物组合物中，包括的该活性目标化合物为足以产生预期效果的量，该量这取决于疾病的过程或病状。

[0623] 包含活性成分的药物组合物可以呈适合口服使用的形式，例如，作为片剂、含片、锭剂、水性或油状混悬剂、可分散的粉剂或颗粒剂、乳剂、硬或软胶囊剂、或糖浆剂或酏剂。预期用于口服使用的组合物可以根据本领域已知的用于制备药物组合物的任何方法来制备。此类组合物可以包含选自以下的一种或多种试剂 :甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂，以提供药学上可接受的完美的并且可口的制剂。片剂包含与其它无毒性药学上可接受的赋形剂相混合的活性成分，此类药学上可接受的赋形剂适合用于制备片剂。例如，这些赋形剂可以是惰性稀释剂，如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠 ;粒化剂和崩解剂，例如，玉米淀粉、或海藻酸 ;粘合剂，例如淀粉、明胶或阿拉伯胶，以及润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸、或滑石。这些片剂可以是未包衣的，或者它们可以是通过已知技术包衣的，以延迟在胃肠道中的崩解和吸收，从而在较长的时间内提供持续作用。例如，可以利用时间延迟物质，如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。它们还可以通过在美国专利美国专利第 4,256,108 号、第 4,160,452 号和第 4,265,874 号中所描述的技术来包衣，以形成渗透性的治疗片剂以用于控制释放。

[0624] 用于口服使用的制剂还可以是以硬胶囊剂的形式存在，其中，该活性成分与惰性固体稀释剂，例如碳酸钙、磷酸钙、或高岭土混合，或以软胶囊剂形式存在，其中，该活性成分与水或油介质例如花生油、液体石蜡、或橄榄油混合。

[0625] 水性混悬剂包含活性物质与适合用于制备含水混悬液的赋形剂的混合物。此类赋形剂是助悬剂，例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟基丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍树胶和阿拉伯树胶 ;分散剂或润湿剂可以是天然存在的磷脂，例如卵磷脂、或烯烃氧化物与脂肪酸的缩合产物，例如聚氧乙烯硬脂酸盐、或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物，例如十七亚乙氧基鲸蜡醇 (heptadecaethyleneoxycetanol)、或环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇衍生的偏酯的缩合产物，如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯、或环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇酐产生的偏酯的缩合产物，例如聚乙烯山梨糖醇单油酸酯。此类含水混悬液还可以包含一种或多种防腐剂，例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙基，一种或多种着色剂，一种或多种调味剂，以及一种或多种甜味剂，如蔗糖或糖精。

[0626] 油状混悬液可以通过将活性成分混悬在植物油（例如花生油、橄榄油、芝麻油、或椰子油）、或在矿物油（如液体石蜡）中来配制。该油状混悬液可以包含增稠剂，例如蜂蜡、

硬石蜡、或鲸蜡醇。可以加入甜味剂（如上文给出的那些），和调味剂，以提供可口的口服制剂。这些组合物可以通过加入抗氧化剂（如抗坏血酸）来保存。

[0627] 适用于制备水性混悬剂的可分散的粉剂和颗粒剂通过加入水而提供活性成分与分散剂或润湿剂、助悬剂以及一种或多种防腐剂的混合物。合适的分散剂或润湿剂和助悬剂通过上文已经提到的那些进行举例说明。还可以存在另外的赋形剂，例如甜味剂、调味剂和着色剂。

[0628] 本发明的药物组合物还可以为水包油乳剂的形式。油相可以是植物油，例如橄榄油或花生油，或矿物油，例如液体石蜡，或这些的混合物。合适的乳化剂可以是天然存在的胶质，例如阿拉伯树胶或黄蓍树胶，天然存在的磷脂，例如大豆、卵磷脂、以及由脂肪酸和己糖醇酐产生的酯或偏酯，例如山梨糖醇单油酸酯、和所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物，例如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯。乳剂还可以包含甜味剂和调味剂。

[0629] 可以用多种甜味剂来配制糖浆剂和酏剂，例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖。此类制剂还可以包含缓和剂、防腐剂、调味剂和着色剂。

[0630] 药物组合物可以是无菌的注射用水性或油性混悬剂的形式。可以根据已知技术使用上面已经提及的合适的分散剂或润湿剂和混悬剂来配制这种混悬液。这种无菌的注射剂还可以是无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌的注射用的溶液或混悬液，例如以1,3-丁二醇中溶液的形式。可以使用的这些可接受的载体和溶剂为水、林格氏溶液、和等渗氯化钠溶液。可以使用的这些可接受的载体和溶剂为水、林格氏溶液、和等渗氯化钠溶液。此外，通常使用无菌的、非挥发性油类作为溶剂或助悬介质。为了该目的，可以使用任何的温和的非挥发性油，包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外，脂肪酸（如油酸）可应用于制备注射用剂。

[0631] 药物组合物还可以以用于直肠施用药物的栓剂的形式施用。可以通过将该药物与合适的无刺激性的赋形剂混合来制备这些组合物，该赋形剂在常温下是固体，但是在直肠温度下是液体，因此将在直肠中熔化以释放药物。此类物质包括，例如可可脂和聚乙二醇。

[0632] 对于局部使用而言，使用包含本发明化合物的乳膏剂、软膏剂、凝胶剂、溶液剂、或混悬剂等。如本文所用，局部应用还意味着包括漱口水和含嗽剂的应用。

[0633] 本发明化合物可以用于治疗或预防各种激酶相关的病症。从而，本发明提供用于治疗或预防此类病症的方法。在一些实施方案中，本发明提供用于治疗受试者中激酶介导的病症的方法，所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本发明的任何实施方案的化合物或药物组合物。在一些实施方案中，所述受试者是哺乳动物，且在一些此类实施方案中，是人。在一些实施方案中所述病症是由CDK4、CDK6、和/或FLT3复合物介导。在一些此类实施方案中，所述病症由CDK4和/或CDK6介导。在其它实施方案中，所述疾病由FLT3介导。在一些实施方案中，所述化合物、盐、或药物组合物的施用产生对CDK4和FLT3的抑制。在一些实施方案中，所述病症是癌症。本发明因此提供用于治疗或预防CDK4和FLT3-介导的疾病状态诸如癌症的方法。在一些实施方案中，所述癌症是肿瘤诸如实体肿瘤。但是，在其它实施方案中，所述癌症是血液学癌症。在一些实施方案中，所述癌症是急性骨髓性白血病。在一些实施方案中，所述病症由p16和p15表达介导且在一些此类实施方案中，与$p15^{INK4B}$和/或$p16^{INK4A}$的低表达水平有关。

[0634] 如上文所述，本发明化合物也可用于治疗增殖相关的病症。因此，本发明还提供用

于治疗患者的此类增殖相关的病症的方法。此类方法包括向有相应需要的受试者施用治疗有效量的任何实施方案的化合物或药物组合物。在一些实施方案中，所述受试者是哺乳动物。在一些此类实施方案中，所述哺乳动物是人。在一些实施方案中，所述增殖相关的病症是异常细胞生长。在其它实施方案中，所述病症是炎症或炎症相关的病症。在另外其它实施方案中，所述病症是代谢疾病诸如糖尿病。在另外其它实施方案中，所述病症是癌症。在一些此类实施方案中，所述癌症是实体肿瘤。在其它此类实施方案中，所述癌症是血液学癌症，且在一些此类实施方案中，是急性骨髓性白血病。

[0635] 在癌症或其它疾病或病状的急性或慢性的治疗或预防中，任何实施方案的化合物或药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、或其立体异构体的预防性或治疗性剂量的大小将随着病状的性质和进攻性，以及活性成分的施用途径而改变。该剂量，在一些情况下，剂量频率也将根据个体患者的待治疗的病状、年龄、体重、以及反应而改变。本领域技术人员可以通过适当考虑此类因素容易地选择合适的剂量方案。在一个实施方案中，所施用剂量取决于待使用的具体化合物，以及患者的体重和病状。通常，每日剂量在约 0.001mg/kg 至 100mg/kg 的范围内，优选约 1mg/kg 至 25mg/kg，更优选约 1mg/kg 至约 5mg/kg。对于治疗患有癌症的人类，以一天分为约一至四份地施用约 0.1mg/ 天至约 15g/ 天，优选 10mg/ 天至约 12g/ 天，更优选从 40mg/ 天至约 500mg/ 天。在一个实施方案中，以一天分为约一至四份地施用本发明化合物 40mg/ 天至 500mg/ 天。另外，可以循环地以单药剂或与其它治疗剂联合施用推荐的每日剂量。在一个实施方案中，以单次剂量或以等分剂量施用每日剂量。在相关的实施方案中，可以以每周一次、每周两次、每周三次、每周四次或每周五次地施用推荐的每日剂量。在一些实施方案中，以 QD 给予本发明的化合物或药物组合物而在其它实施方案中，其以 BID 给予。

[0636] 可以施用本发明化合物，以提供该化合物全身性地分布在患者体内。因此，在一些实施方案中，施用本发明化合物以在体内产生全身性作用。

[0637] 还可以将本发明化合物直接施用受病状影响的部位，例如在皮肤的可接触区或食道癌的治疗中。

[0638] 如上所述，可以通过以下途径施用本发明化合物：口服、粘膜（包括舌下、颊、直肠、鼻、或阴道）、肠胃外（包括皮下、肌内、弹丸注射、动脉内、或静脉内）、经皮、或局部施用。在一些实施方案中，通过以下途径施用本发明化合物：粘膜（包括舌下、颊、直肠、鼻、或阴道）、肠胃外（包括皮下、肌内、弹丸注射、动脉内、或静脉内）、经皮、或局部施用。在其它实施方案中，通过口服施用来施用本发明化合物。在另外其它实施方案中，本发明化合物不通过口服施用来施用。

[0639] 如本领域普通技术人员可以容易理解的，可以将不同治疗有效量应用到不同病状。类似地，足以治疗或预防但不足以引起此类病状或足以减少与常规治疗相关的不良影响的量也被上述剂量的量和剂量频率方案所涵盖。

[0640] 一些本发明方法包括施用本发明化合物和另外的治疗剂（即，与本发明化合物不同的治疗剂）。从而，本发明化合物可以与至少一种其它治疗剂例如与第二治疗剂联合使用。另外的治疗剂的实例包括但不限于，抗生素、止吐剂、抗抑郁剂、抗真菌剂、抗炎剂、抗肿瘤剂、抗病毒剂、细胞毒素剂类、以及其它抗癌剂、免疫调节剂、α－干扰素、β－干扰素、烷化剂、激素、和细胞因子。在一个实施方案中，本发明涵盖施用表现出抗癌活性的另外的

治疗剂。在另一个实施方案中，向受试者诸如癌症患者施用证明有细胞毒性活性的另外的治疗剂。在一些实施方案中，第二治疗剂选自阿糖胞苷、柔红霉素、依达比星、阿霉素、环磷酰胺、鬼臼亚乙苷、卡铂、氟达拉滨、米托蒽醌、地塞米松、利妥昔单抗、米哚妥林、粒细胞集落形成刺激因子、非格司亭、PEG- 非格司亭、来格司亭、地西他滨、阿扎胞苷、紫杉醇、吉西他滨、二磷酸莫替沙尼、帕尼单抗、针对 CD33 的抗体、或 CD33 双特异性 T 细胞衔接器抗体。在其它实施方案中，第二治疗剂选自阿糖胞苷、柔红霉素、依达比星、阿霉素、环磷酰胺、鬼臼亚乙苷、卡铂、氟达拉滨、米托蒽醌、地塞米松、利妥昔单抗、米哚妥林、粒细胞集落形成刺激因子、非格司亭、PEG- 非格司亭、来格司亭、地西他滨、阿扎胞苷、紫杉醇、吉西他滨、二磷酸莫替沙尼、帕尼单抗。在另外其它此类实施方案中，第二治疗剂选自阿糖胞苷、柔红霉素、依达比星、阿霉素、环磷酰胺、鬼臼亚乙苷、卡铂、氟达拉滨、米托蒽醌、地塞米松、利妥昔单抗、米哚妥林、地西他滨、阿扎胞苷、紫杉醇、吉西他滨、或二磷酸莫替沙尼。在一些此类实施方案中，第二治疗剂是阿糖胞苷。在其它实施方案中，第二治疗剂是柔红霉素、依达比星、或阿霉素。在另外其它实施方案中，第二治疗剂是阿扎胞苷或地西他滨 .

[0641] 本发明化合物和其它治疗剂可以相加地，优选协同地，起作用。在一些实施方案中包括本发明化合物的组合物的施用与另一种治疗剂的施用同时进行，该另一种治疗剂可以是同一组合物的部分，或者可以在与由包括本发明化合物的组合物不同的组合物中。在其它实施方案中，在施用另一种治疗剂之前，或之后施用本发明化合物。在另外其它实施方案中，向之前经受或目前没有经受另一种治疗剂的治疗的患者施用本发明化合物。可以向已经接受，目前正在经受，或计划接受放射治疗的受试者施用本发明化合物。在一些此类实施方案中，所述受试者是癌症患者。

[0642] 当以组合的形式施用时，可以将治疗剂配制成单独的组合物，同时或在不同时间依次施用，或者治疗剂可以以单独的组合物的形式给出。短语“共治疗”（或“联合治疗”），在定义本发明化合物和另一种药物试剂的应用方面，旨在包括在将提供该药物组合的有益效果的方案中，以顺序方式施用每种试剂，并且还旨在包括以基本上同时的方式共施用这些试剂，诸如在具有固定比率的这些活性试剂的单独的胶囊中，或在对于每种试剂的多个单独的胶囊中。特别地，在预防或治疗瘤形成中，本发明化合物的施用可以与本领域技术人员已知的另外的疗法相结合，如与放射疗法或与细胞生长抑制剂或细胞毒素剂相结合。

[0643] 如果以固定剂量配制，此类组合产物在接受的剂量范围内使用本发明化合物。当组合制剂不适当时，本文中所描述的任何实施方案的化合物还可以依次地与已知的抗癌症剂或细胞毒素剂一起施用。本发明在施用顺序上没有限制，因为本发明化合物可以在施用已知的抗癌剂或细胞毒素剂之前、同时或者之后施用。

[0644] 在商业用途中、在临床评价中和在临床前开发中存在大量的可用的抗肿瘤剂，可以选择这些抗肿瘤剂，通过组合药物化学疗法治疗瘤形成。此类抗肿瘤剂分成几个主要类别，即，抗生素型试剂、烷化剂、抗代谢剂、激素剂、免疫剂、干扰素型试剂和一系列混杂试剂。

[0645] 可以与本发明化合物结合使用的抗肿瘤剂的第一类由抗代谢物型 / 胸苷酸合酶抑制剂抗肿瘤剂构成。合适的抗代谢药抗肿瘤剂可以选自由以下组成的组，但不限于此 :5-FU- 纤维蛋白原、棘叶酸 (acanthifolic acid)、氨基噻二唑、布喹那钠、卡莫氟 (carmofur)、洛丁新片 (Ciba-Geigy)CGP-30694、环戊基胞嘧啶、磷酸阿糖胞苷硬脂酸酯、

阿糖胞苷结合物、礼来(Lilly)DATHF、梅里尔·道(Merrel Dow)DDFC、地扎胍宁、双脱氧胞苷、双脱氧鸟苷、didox、吉富(Yoshitomi)DMDC、去氧氟尿苷、威康(Wellcome)EHNA、默克集团(Merck&Co.)EX-015、法扎拉滨、氟尿苷、磷酸氟达拉滨、5-氟尿嘧啶、N-(2'-呋喃基)-5-氟尿嘧啶、第一制药(Daiichi Seiyaku)FO-152、异丙基吡咯里嗪(pyrrolizine)、礼来LY-188011、礼来LY-264618、methobenzaprim、氨甲喋呤、威康(Wellcome)MZPES、去甲精胺(norspermidine)、NCINSC-127716、NCINSC-264880、NCI NSC-39661、NCINSC-612567,瓦纳-罗伯特(Warner-Lambert)PALA、喷司他丁、吡曲克辛、普利霉素、旭化成(Asahi Chemical)PL-AC、武田(Takeda)TAC-788、硫鸟嘌呤、噻唑羧胺核苷、蒙特(Erbamont)TIF、三甲曲沙、酪氨酸激酶抑制剂、大鹏(Taiho)UFT以及优塞汀(uricytin)。

[0646] 可以与本发明化合物结合使用的抗肿瘤剂的第二类由烷化型抗肿瘤剂组成。合适的烷化型抗肿瘤剂可以选自由以下组成的组,但不限于此:盐野义(Shionogi)254-S、醛磷酰胺类似物、六甲蜜胺、阿那昔酮、宝灵曼(Boehringer Mannheim)BBR-2207、bestrabucil、布度钛、湧永(Wakunaga)CA-102、卡铂、卡莫司汀、Chinoin-139、Chinoin-153、苯丁酸氮芥、顺铂、环磷酰胺、美国氰胺(American Cyanamid)CL-286558、赛诺菲(Sanofi)CY-233、cyplatate、德固赛(Degussa)D-19-384、住友(Sumimoto)DACHP(Myr)2、联苯螺莫司汀、双铂细胞生长抑制剂(diplatinum cytostatic)、Erba偏端霉素衍生物、中外制药DWA-2114R、ITI E09、依莫司汀、蒙特FCE-24517、磷雌氮芥、福莫司汀、尤迈(Unimed)G-6-M、Chinoin GYKI-17230、hepsul-fam、异环磷酰胺、异丙铂、洛莫司汀、马磷酰胺、二溴卫矛醇、日本化药(Nippon Kayaku)NK-121、NCI NSC-264395、NCI NSC-342215、奥沙利铂、普强(Upjohn)PCNU、泼尼莫司汀、Proter PTT-119、雷莫司汀、司莫司汀、史克(SmithKline)SK&F-101772、养乐多本社SN-22、螺莫司汀、田边制药(Tanabe Seiyaku)TA-077、牛磺莫司汀、替莫唑胺、替罗昔隆、四铂、和三甲密醇(trimelamol)。

[0647] 可以与本发明化合物结合使用的抗肿瘤剂的第三家族由抗生素型抗肿瘤剂构成。合适的抗生素型抗肿瘤剂可以选自由以下组成的组,但不限于此:大鹏4181-A、阿柔比星、放线菌素D、游放线酮(actinoplanone)、蒙特ADR-456、aeroplysinin衍生物、味之素AN-201-II、味之素AN-3、日本曹达Nippon Soda茴香霉素、蒽环类抗生素、连氮基-霉菌素-A、重溶癌症菌素(bisucaberin)、百时美(Bristol-Myers)BL-6859、百时美BMY-25067、百时美BMY-25551、百时美BMY-26605、百时美BMY-27557、百时美BMY-28438、硫酸博来霉素、苔藓抑素-1、大鹏C-1027、卡里奇霉素(calichemycin)、色霉素(chromoximycin)、放线菌素、柔红霉素、协和发酵(Kyowa Hakko)DC-102、协和发酵DC-79、协和发酵DC-88A、协和发酵DC89-A1、协和发酵DC92-B、二丙八叠红菌素B(ditrisarubicinB)、盐野义DOB-41、阿霉素、阿霉素-纤维蛋白原、阿萨霉素-A、表柔比星(epirubicin)、癌症基因抑活药(erbstatin)、依索比星、埃斯波霉素-A1(esperamicin-A1)、埃斯波霉素-A1b、蒙特FCE-21954、藤泽制药(Fujisawa)FK-973、福司曲星、藤泽制药FR-900482、滑杆菌素、聚头孢素-A(gregatin-A)、浅内红霉素(grincamycin)、除莠霉素、依达比星、隐杯伞霉素、贝壳松(春雷霉素,kazusamycin)、kesarirhodins、协和发酵KM-5539、麒麟啤酒(Kirin Brewery)KRN-8602、协和发酵KT-5432、协和发酵KT-5594、协和发酵KT-6149、美国氰胺LL-D49194、明治制药(Meiji Seika)ME2303、美诺立尔、丝裂霉素、米托蒽醌、史克M-TAG、新拟定菌素(neoenactin)、日本化药NK-313、日本化药NKT-01、SRI国际NSC-357704、

恶溶菌素、奥沙霉素 (oxaunomycin)、培洛霉素、必杯菌素 (pilatin)、吡柔比星、泊曲霉素 (porothramycin)、比单霉素 A(pyrindanycinA)、东菱(Tobishi)RA-I、纳巴霉素、根霉素、罗多比星、西班米星、思文霉素 (siwenmycin)、住友商事(Sumitomo)SM-5887、雪印(SnowBrand)SN-706、雪印 SN-07、堆囊菌素 -A、司帕霉素、SS 制药 SS-21020、SS 制药 SS-7313B、SS 制药 SS-9816B、司替霉素 B、大鹏 4181-2、他利霉素、武田 TAN-868A、类萜菌素 (terpentecin)、特拉嗪 (thrazine)、tricrozarinA、普强(Upjohn)U-73975、协和发酵 UCN-10028A、藤泽制药 WF-3405、吉富 Y-25024 以及佐柔比星。

[0648] 可以与本发明化合物结合使用的抗肿瘤剂的第四家族由抗肿瘤剂的混杂家族构成,包括:微管蛋白相互作用试剂、拓扑异构酶 II 抑制剂、拓扑异构酶 I 抑制剂和激素剂,选自由以下组成的组,但不限于此:α-胡萝卜素、α-二氟甲基-精氨酸、阿维 A(acitretin)、生物技术(Biotec)AD-5、杏林(Kyorin)AHC-52、鸡骨常山碱、氨萘非特、氨苯辛尼 (amphethinile)、安吖啶、Angiostat、安金霉素 (ankinomycin)、抗瘤酮 A10、抗瘤酮 A2、抗瘤酮 A3、抗瘤酮 A5、抗瘤酮 AS2-1、汉高(Henkel)APD、阿非科林甘氨酸盐、天冬酰胺酶、阿瓦醇 (Avarol)、燕茜素、batracylin、苯氟伦 (benfluron)、氯苯酰色氨酸 (benzotript)、博福-益普生 (Ipsen-Beaufour)BIM-23015、比生群、百时美 MY-40481、Vestar 硼 -10、bromofosfamide、惠康 BW-502、惠康 BW-773、卡醋胺、卡美二唑盐酸盐 (carmethizole hydrochloride)、味之素(Ajinomoto)CDAF、氯代磺胺喹喔啉 (chlorsulfaquinoxalone)、Chemex CHX-2053、Chemex CHX-100、瓦纳-罗伯特 CI-921、瓦纳-罗伯特 CI-937、瓦纳-罗伯特 CI-941、瓦纳-罗伯特 CI-958、克兰氟脲、卡夫地酮 (claviridenone)、ICN 化合物 1259、ICN 化合物 4711、Contracan、养乐多本社(Yakult Honsha)CPT-11、克立那托、curaderm、细胞松弛素 B、阿糖胞苷、cytocytin、梅尔兹(Merz)D-609、DABIS 马来酸盐、达卡巴嗪、达替铵 (datelliptinium)、代代宁 -B、二血卟啉醚、二氢仑哌隆 (dihydrolenperone)、地那林、偏端霉素、东洋制药(Toyo Pharmar)DM-341、东洋制药 DM-75、第一制药 DN-9693、多西他赛 elliprabin、依利醋胺、蚩姆拉 (Tsumura)EPMTC、埃博霉素类 (epothilones)、麦角胺、鬼臼亚乙苷、阿维 A 酯、芬维 A 胺 (fenretinide)、藤泽制药 FR-57704、硝酸镓、芫花烯、中外制药(Chugai)GLA-43、葛兰素(Glaxo)GR-63178、灰树花多糖(grifolan)NMF-5N、十六烷胆碱磷酸、绿十字(Green Cross)HO-221、高三尖杉酯碱、羟基脲、BTG ICRF-187、伊莫福新、异谷氨酰胺、异维 A 酸、大冢(Otsuka)JI-36、拉莫特(Ramot)K-477、OtsuakK-76COONa、吴羽化学(Kureha Chemical)K-AM、MECT Corp KI-8110、美国氰胺 L-623、白细胞调节素、氯尼达明、灵北(Lundbeck)LU-23-112、礼来 LY-186641、NCI(US)MAP、marycin、梅里尔•道 MDL-27048、美可(Medco)MEDR-340、美巴龙 (merbarone)、部花青衍生物 (merocyanlne derivative)、甲基苯胺吖啶 (methylanilinoacridine)、分子遗传学(Molecular Genetics)MGI-136、茗萘酊 (minactivin)、米托萘胺、米托喹酮莫哌达醇、莫维 A 胺、全药工业(Zenyaku Kogyo)MST-16,N-(视黄醇基)氨基酸、日清制粉(Nisshin Flour Milling)N-021、N-酰化-脱氢丙氨酸、那法扎琼、大正(Taisho)NCU-190、诺考达唑衍生物、精氨酸血红素 (Normosang)、NCI NSC-145813、NCI NSC-361456、NCI NSC-604782、NCI NSC-95580、奥曲肽、小野(Ono)ONO-112、喹扎诺辛 (oquizanocine)、阿克苏(Akzo)Org-10172、紫杉醇、泮克司他丁 (pancratistatin)、帕折普汀、瓦纳-罗伯特 PD-111707、瓦纳-罗伯特 PD-115934、瓦纳-罗伯特 PD-131141、皮尔法伯(Pierre

Fabre）PE-1001、ICRT 肽 D、吡罗蒽醌、聚血卟啉、聚哌瑞克酸 (polypreic acid)、月见草油卟啉 (Efamol porphyrin)、丙双吗啉（吗丙嗪，probimane)、丙卡巴肼、丙谷胺、Invitron 蛋白酶连结素 I、东菱 RA-700、丙亚胺、扎幌啤酒（Sapporo Breweries）RBS、限制蛋白 -P、瑞替普汀、视黄酸、罗纳普朗克（Rhone-Poulenc）RP-49532、罗纳普朗克 RP-56976、史克 SK&F-104864、住友商事 SM-108、可乐丽（Kuraray）SMANCS、海洋制药（SeaPharm）SP-10094、spatol、螺环丙烷衍生物、锗螺胺、Unimed,SS 制药 SS-554、司泊地酮 (strypoldinone)、棕叶藻酮 (Stypoldione)、三得利（Suntory）SUN0237、三得利 SUN2071、超氧化物歧化酶、富山（Toyama）T-506、富山 T-680、泰素（紫杉醇，taxol)、帝人（Teijin）TEI-0303、替尼泊苷、沙拉斯汀 (thaliblastine)、伊士曼柯达（Eastman Kodak）TJB-29、生育三烯酚 (tocotrienol)、托泊替坎、拓扑酶抑素（Topostin)、帝人 TT-82、协和发酵 UCN-01、协和发酵 UCN-1028,ukrain, 伊士曼柯达 USB-006、硫酸长春碱、长春新碱、长春地辛、长春曲胺 (vinestramide)、长春瑞滨、长春曲醇、长春利定、睡茄交酯、以及山之内（Yamanouchi）YM-534。

[0649] 可选地，本发明化合物也可用于与其它抗肿瘤剂的共治疗，诸如乙酰吗喃、阿柔比星、阿地白介素、阿伦单抗、阿里维 A 酸、六甲蜜胺、氨磷汀、氨基乙酰丙酸、氨柔比星、安吖啶、阿那格雷、阿那曲唑、ANCER、安西司亭、ARGLABIN、三氧化二砷、BAM002(Novelos)、贝沙罗汀、比卡鲁胺、溴苷、卡培他滨、西莫白介素、西曲瑞克、克拉屈滨、克霉唑、阿糖胞苷十八烷磷酸盐 (cytarabine ocfosfate)、DA3030(Dong-A)、达珠单抗、地尼白介素 (denileukin diftitox)、地洛瑞林、右雷佐生、地拉齐普、多西他赛、二十二烷醇、度骨化醇、去氧氟尿苷、阿霉素、溴隐亭、卡莫司汀、阿糖胞苷、氟尿嘧啶、HIT 双氯芬酸、干扰素 α、柔红霉素、阿霉素、维 A 酸、依地福新、依决洛单抗、依氟鸟氨酸、乙嘧替氟、表柔比星、倍他依泊汀、磷酸鬼臼亚乙苷、依西美坦、依昔舒林、法倔唑、非格司亭、非那雄胺、磷酸氟达拉滨、福美坦、福莫司汀、硝酸镓、吉西他滨、吉妥珠单抗奥佐米星 (gemtuzumab zogamicin)、吉美嘧啶 / 奥替拉西 / 替加氟组合、戈舍瑞林、庚铂 (heptaplatin)、人绒毛膜促性腺激素、人胎儿甲胎蛋白、伊班膦酸、依达比星、（咪喹莫特、干扰素 α、天然的干扰素 α、干扰素 α-2、干扰素 α-2a、干扰素 α-2b、干扰素 α-N1、干扰素 α-N3、干扰素复合 α-1(interferon alfacon-1)、干扰素 α、天然的干扰素 β、干扰素 β-1a、干扰素 β-1b、干扰素 γ、天然的干扰素 γ-1a、干扰素 γ-1b、白细胞介素 -1β、碘苯甲胍、伊立替康、伊索拉定、兰瑞肽、LC9018(Yakult)、来氟米特、来格司亭、硫酸香菇多糖 (lentinan sulfate)、来曲唑、白细胞 α 干扰素、亮丙瑞林、左旋咪唑 + 氟尿嘧啶、利阿唑、洛铂、氯尼达明、洛伐他汀、马索罗酚、美拉胂醇、甲氧氯普胺、米非司酮、米替福新、米立司亭、错配的双链 RNA、米托胍腙、二溴卫矛醇、米托蒽醌、莫拉司亭、那法瑞林、纳洛酮 + 喷他佐辛、那托司亭、奈达铂、尼鲁米特、那可汀、新红细胞生成刺激蛋白、NSC631570 奥曲肽、奥普瑞白介素、奥沙特隆、奥沙利铂、紫杉醇、帕米磷酸、培门冬酶、培干扰素 α-2b、木聚硫钠、喷司他丁、沙培林 (picibanil)、吡柔比星、兔抗胸腺细胞多克隆抗体、聚乙二醇干扰素 α-2a、卟吩姆钠、雷洛昔芬、雷替曲塞、拉布立酶、铼 Re186 依替膦酸、RII 维胺 (RII retinamide)、利妥昔单抗、罗莫肽、来昔决南钐 (153Sm)、沙格司亭、西佐喃、索布佐生、索纳明、锶 -89 氯化物、舒拉明、他索那敏、他扎罗汀、替加氟、替莫泊芬、替莫唑胺、替尼泊苷、四氯癸烷氧化物、沙利度胺、胸腺法新、促甲状腺素 α、托泊替坎、托瑞米芬、托西莫单抗 - 碘 131、曲妥珠单抗、曲奥舒凡、

维 A 酸、曲洛司坦、三甲曲沙、曲普瑞林、天然的肿瘤坏死因子 α、乌苯美司、膀胱癌疫苗、丸山(Maruyama)疫苗、黑素瘤溶解产物疫苗、戊柔比星、维替泊芬、长春瑞滨、维鲁利秦(VIRULIZIN)、净司他丁斯酯、或唑来膦酸;阿巴瑞克;AE941(Aeterna)、氨莫司汀、反义寡核苷酸、bcl-2(Genta)、APC8015(Dendreon)、西妥昔单抗、地西他滨、右旋氨基格鲁米特、地吖醌、EL532(Elan)、EM800(Endorecherche)、恩尿嘧啶、依他硝唑、芬维 A 胺、非格司亭 SD01(Amgen)、氟维司群、加洛他滨、胃泌素 17 免疫原、HLA-B7 基因治疗剂 (Vical)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、二盐酸组胺、替伊莫单抗、伊洛马司他、IM862(Cytran)、白细胞介素 -2、iproxifene、LDI200(Milkhaus)、来立司亭、林妥珠单抗、CA125 单抗 (Biomira)、癌症单抗 (Japan Pharmaceutical Development),HER-2 和 Fc 单抗 (Medarex)、个体基因型的 105AD7 单抗 (CRC Technology)、个体基因型的 CEA 单抗 (Trilex)、LYM-1- 碘 131 单抗 (Techniclone)、多态性上皮粘液素 - 钇 90 单抗 (Antisoma)、、马立马司他、美诺立尔、米妥莫单抗、莫特沙芬钆、MX6(Galderma)、奈拉滨、诺拉曲塞、P30 蛋白、培维索孟、培美曲塞、泊非霉素、普啉司他、RL0903(Shire)、卢比替康、沙铂、苯乙酸钠、磷乙天冬氨酸、SRL172(SR Pharma)、SU5416(SUGEN)、TA077(Tanabe)、四硫钼酸盐、沙拉斯汀 (thaliblastine)、血小板生成素、乙基锡初紫红素 (tin ethyl etiopurpurin)、替拉扎明、癌症疫苗 (Biomira)、黑色素瘤疫苗 (New York University)、黑色素瘤疫苗 (Sloan Kettering Institute)、黑色素瘤肿瘤溶解产物疫苗 (New York Medical College)、病毒性黑色素瘤细胞溶解产物疫苗 (Royal Newcastle Hospital)、或伐司朴达。

[0650] 本发明化合物可以进一步与 VEGFR 抑制剂一起使用。可以将在下列专利和专利申请中所描述的其他化合物用于联合治疗:US6,258,812、US2003/0105091、WO01/37820、US6,235,764、WO01/32651、US6,630,500、US6,515,004、US6,713,485、US5,521,184、US5,770,599、US5,747,498、WO02/68406、WO02/66470、WO02/55501、WO04/05279、WO04/07481、WO04/07458、WO04/09784、WO02/59110、WO99/45009、WO00/59509、WO99/61422、US5,990,141、WO00/12089 和 WO00/02871。

[0651] 在一些实施方案中,所述组合包括本发明的组合物与至少一种抗血管生成剂的联用。此类试剂包括,但不限于,体外合成制备的化学成分、抗体、抗原结合区、放射性核素、以及它们的组合和结合物。试剂可以是激动剂、拮抗剂、别构调变剂、毒素、或更一般地,可以起作用以抑制或刺激它的靶标(例如,受体或酶激活或抑制),并且由此促进细胞死亡或阻止细胞生长。

[0652] 示例性的抗肿瘤剂包括 HERCEPTIN™(曲妥珠单抗)(其可以用于治疗乳癌症和其他形式的癌症)、和 RITUXAN™(利妥昔单抗)、ZEVALIN™(替伊莫单抗)以及 LYMPHOCIDE™(依帕珠单抗)(其可以用于治疗非霍奇金淋巴瘤和其他形式的癌症)、GLEEVAC™(其可以用于治疗慢性髓细胞样白血病和胃肠道间质瘤)、以及 BEXXAR™(碘 131 托西莫单抗)(其可以用于治疗非霍奇金淋巴瘤)。

[0653] 示例性的抗血管生成剂包括 ERBITUX™(IMC-C225)、KDR(激酶结构域受体)抑制剂(例如,特异性地结合到激酶结构域受体上的抗体和抗原结合区)、抗 VEGF 剂(例如,特异性地结合 VEGF、或可溶性 VEGF 受体或其配体结合区的抗体或抗原结合区)(诸如 AVASTIN™ 或 VEGF-TRAP™)、抗 VEGF 受体试剂(例如,特异性地结合到其上的抗体或抗原结合区)、EGFR 抑制剂(例如,特异性地结合到其上的抗体或抗原结合区)(诸如 ABX-EGF(帕尼单

抗）、IRESSA™（吉非替尼）、TARCEVA™（埃罗替尼））、抗 Ang1 和抗 Ang2 试剂（例如，特异性地结合到其上或它们的受体上的抗体或抗原结合区，例如 Tie2/Tek）、以及抗 Tie2 激酶抑制剂（例如，特异性地结合到其上的抗体或抗原结合区）。本发明的药物组合物还可以包括一种或多种试剂（例如，抗体、抗原结合区、或可溶性受体），所述试剂特异性地结合并且抑制生长因子的活性，如肝细胞生长因子的拮抗剂（HGF，也被称为散射因子（Scatter Factor）），以及特异性地结合至其受体“c-met”的抗体或抗原结合区。

[0654] 其他抗血管生成剂包括坎帕斯（Campath）、IL-8、B-FGF、Tek 拮抗剂（Ceretti 等人，美国公布第 2003/0162712 号；美国专利第 6,413,932 号）、抗 -TWEAK 剂（例如，特异性地结合抗体或抗原结合区，或可溶性的 TWEAK 受体拮抗剂；参见，Wiley，美国专利第 6,727,225）、用于对抗整联蛋白结合至它的配体上的 ADAM 解整合素结构域（Fanslow 等人，美国公布第 2002/0042368 号）、特异性地结合抗 eph 受体和 / 或抗 ephrin 抗体或抗原结合区（美国专利第 5,981,245 号；第 5,728,813 号；第 5,969,110 号；第 6,596,852 号；第 6,232,447 号；第 6,057,124 号以及它们的专利族成员）、以及抗 -PDGF-BB 拮抗剂（例如，特异性地结合抗体或抗原结合区）以及特异性地结合至 PDGF-BB 配体的抗体或抗原结合区，以及 PDGFR 激酶抑制剂（例如，特异性地结合至其上的抗体或抗原结合区）。

[0655] 另外的抗血管生成剂 / 抗肿瘤剂包括：SD-7784(Pfizer,USA)；西仑吉肽(Merck KGaA,Germany,EP0770622)；培加尼布八钠(pegaptaniboctasodium)，(Gilead Sciences,USA)；Alphastatin，(BioActa,UK)；M-PGA，(Celgene,USA、US5712291)；伊洛司马他，(Arriva,USA、US5892112)；emaxanib，(Pfizer,USA、US5792783)；瓦他拉尼(vatalanib)，(Novartis,Switzerland)；2- 甲氧基雌二醇，(EntreMed,USA)；TLCELL-12,(Elan,Ireland)；阿奈可他乙酸盐，(Alcon,USA)；α-D148 单抗，(Amgen,USA)；CEP-7055，(Cephalon,USA)；抗 -Vn 单抗，(Crucell,Netherlands)DAC：抗血管生成剂，(ConjuChem,Canada)；Angiocidin，(InKine Pharmaceutical,USA)；KM-2550，(Kyowa Hakko,Japan)；SU-0879，(Pfizer,USA)；CGP-79787，(Novartis,Switzerland,EP970070)；ARGENT 技术，(Ariad,USA)；YIGSR-Stealth，(Johnson&Johnson,USA)；纤维蛋白原 E 片段，(BioActa,UK)；血管生成抑制剂，(Trigen,UK)；TBC-1635，(Encysive Pharmaceuticals,USA)；SC-236，(Pfizer,USA)；ABT-567，(Abbott,USA)；转移抑制素(Metastatin)，(EntreMed,USA)；血管生成抑制剂，(Tripep,Sweden)；乳腺丝抑蛋白(maspin)，(Sosei,Japan)；2- 甲氧基雌二醇，(Oncology Sciences Corporation,USA)；ER-68203-00，(IVAX,USA)；氟草胺(Benefin)，(Lane Labs,USA)；Tz-93，(Tsumura,Japan)；TAN-1120，(Takeda,Japan)；FR-111142，(Fujisawa,Japan,JP02233610)；血小板因子 4，(RepliGen,USA,EP407122)；血管内皮细胞生长因子拮抗剂，(Borean,Denmark)；癌症疗法，(University of South Carolina,USA)；贝伐单抗(bevacizumab)(pINN)，(Genentech,USA)；血管生成抑制剂，(SUGEN,USA)；XL784，(Exelixis,USA)；XL647，(Exelixis,USA)；α5β3 正整联蛋白，第二代单抗，(Applied Molecular Evolution,USA 和 MedImmune,USA)；视网膜病基因治疗，(Oxford BioMedica,UK)；盐酸恩扎滔林(USAN)，(Lilly,USA)；CEP7055，(Cephalon,USA 和 Sanofi-Synthelabo,France)；BC1，(Genoa Institute of Cancer Research,Italy)；血管生成抑制剂，(Alchemia,Australia)；VEGF 拮抗剂，(Regeneron,USA)；源于 rBPI21 和

BPI 的抗血管生成剂，(XOMA,USA) ;PI88,(Progen,Australia) ;西仑吉肽 (pINN)，(Merck KGaA,German ;Munich Technical University,Germany,Scripps Clinic 和 Research Foundation,USA) ;西妥昔单抗 (INN)，(Aventis,France) ;AVE8062，(Ajinomoto,Japan) ; AS1404，(Cancer Research Laboratory,New Zealand) ;SG292，(Telios,USA) ; 内皮他丁，(Boston Childrens Hospital,USA) ;ATN161，(Attenuon,USA) ; 血管他丁，(Boston Childrens Hospital,USA) ;2- 甲氧基雌二醇，(Boston Childrens Hospital,USA) ; ZD6474，(AstraZeneca,UK) ;ZD6126，(Angiogene Pharmaceuticals,UK) ;PPI2458，(Praecis,USA) ;AZD9935，(AstraZeneca,UK) ;AZD2171，(AstraZeneca,UK) ; 瓦他拉尼 (pINN)，(Novartis,Switzerland 和 ScheringAG,Germany) ; 组织因子通道抑制剂，(EntreMed,USA) ; 培加尼布 (pegaptanib)(Pinn)，(Gilead Sciences,USA) ; 束骨姜黄醇 (xanthorrhizol),(Yonsei University,South Korea) ; 基于基因 VEGF-2 的疫苗，(Scripps Clinic 和 Research Foundation,USA) ;SPV5.2,(Supratek,Canada) ;SDX103,(University of California at San Diego,USA) ;PX478，(ProlX,USA) ;METASTATIN，(EntreMed,USA) ; 肌钙蛋白 I,(Harvard University,USA) ;SU6668，(SUGEN,USA) ;OXI4503，(OXiGENE,USA) ; o- 胍，(Dimensional Pharmaceuticals,USA) ;motuporamine C，(British Columbia University,Canada) ;CDP791，(Celltech Group,UK) ; 阿替莫德 (atiprimod)(pINN)，(GlaxoSmithKline,UK) ;E7820，(Eisai,Japan) ;CYC381，(Harvard University,USA) ; AE941，(Aeterna,Canada) ; 血管发生疫苗，(EntreMed,USA) ; 尿激酶纤维蛋白溶酶原激活剂抑制剂，(Dendreon,USA) ;oglufanide(pINN)，(Melmotte,USA) ;HIF-1α 抑制剂，(Xenova,UK) ;CEP5214，(Cephalon,USA) ;BAY RES2622，(Bayer,Germany) ;Angiocidin，(InKine,USA) ;A6，(Angstrom,USA) ;KR31372，(Korea Research Institute of Chemical Technology,South Korea) ;GW2286,(GlaxoSmithKline,UK) ;EHT0101,(ExonHit,France) ; CP868596，(Pfizer,USA) ;CP564959，(OSI,USA) ;CP547632，(Pfizer,USA) ;786034，(GlaxoSmithKline,UK) ;KRN633，(Kirin Brewery,Japan) ; 眼内药物递送系统，2- 甲氧基雌二醇，(EntreMed,USA) ;anginex，(Maastricht University,Netherlands, 和 Minnesota University,USA) ;ABT510，(Abbott,USA) ;AAL993，(Novartis,Switzerland) ; VEGI，(ProteomTech,USA) ; 肿瘤坏死因子 -α 抑制剂，(National Institute on Aging,USA) ;SU11248，(Pfizer,USA 和 SUGEN USA) ;ABT518，(Abbott,USA) ;YH16，(Yantai Rongchang,China) ;S-3APG，(Boston Childrens Hospital,USA 和 EntreMed,USA) ; 单抗，KDR，(ImClone Systems,USA) ; 单抗，α5β1，(Protein Design,USA) ;KDR 激酶抑制剂，(Celltech Group,UK， 和 Johnson&Johnson,USA) ;GFB116，(South Florida University,USA 和 Yale University,USA) ;CS706，(Sankyo,Japan) ; 考布他汀 A4 前药，(Arizona State University,USA) ; 软骨素酶 AC，(IBEX,Canada) ;BAY RES2690，(Bayer,Germany) ;AGM1470，(Harvard University,USA,Takeda,Japan 和 TAP,USA) ; AG13925，(Agouron,USA) ; 四硫钼酸盐，(University of Michigan,USA) ;GCS100，(Wayne State University,USA)CV247,(Ivy Medical,UK) ;CKD732，(Chong Kun Dang,South Korea) ; 单抗，血管内皮生长因子，(Xenova,UK) ; 伊索拉定 (INN)，(Nippon Shinyaku,Japan) ;RG13577，(Aventis,France) ;WX360，(Wilex,Germany) ; 角鲨胺 (pINN)，(Genaera,USA) ;RPI4610，(Sirna,USA) ; 癌症疗法，(Marinova,Australia) ; 类

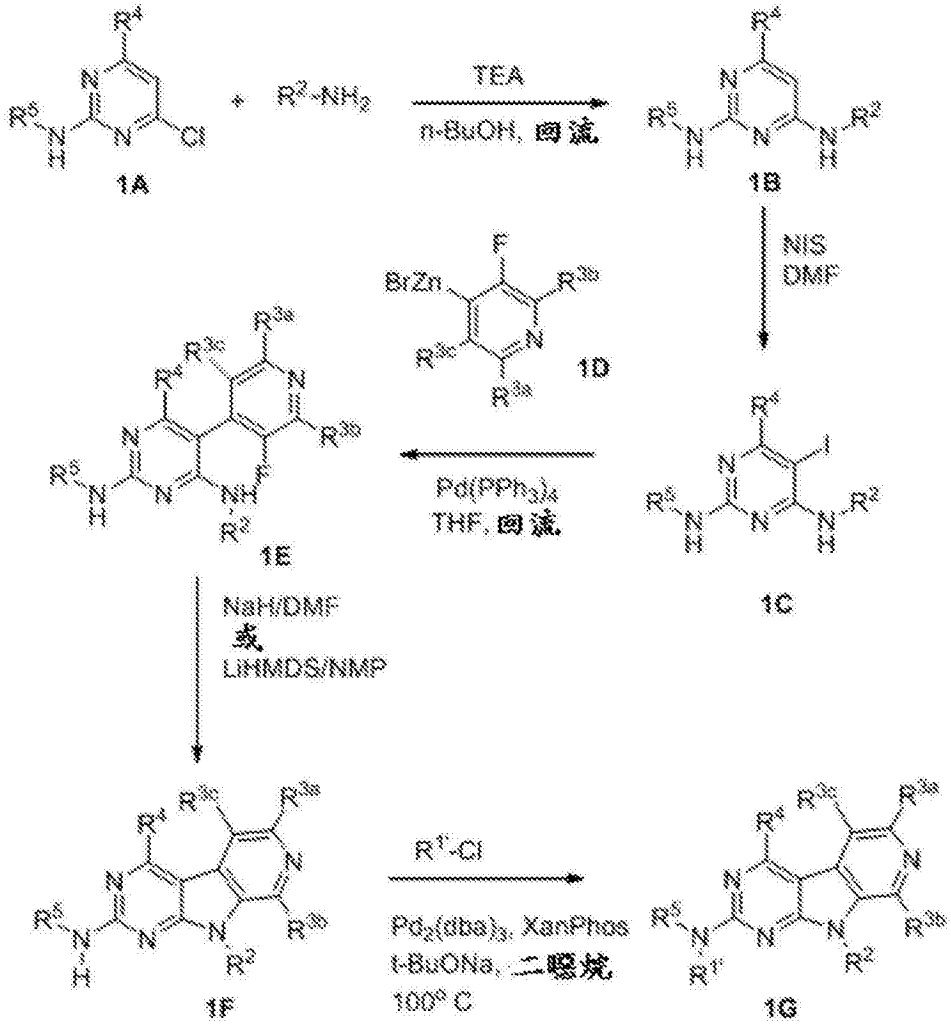
肝素酶抑制剂，(InSight,Israel)；KL3106，(Kolon,South Korea)；和厚朴酚，(Emory University,USA)；ZKCDK，(Schering AG,Germany)；ZK Angio，(Schering AG,Germany)；ZK229561，(Novartis,Switzerland 和 Schering AG,Germany)；XMP300，(XOMA,USA)；VGA1102，(Taisho,Japan)；VEGF 受体调节剂，(Pharmacopeia,USA)；VE-钙粘素-2 拮抗剂，(ImClone Systems,USA)；血管形成抑制素(Vasostatin)，(National Institutes of Health,USA)；疫苗，Flk-1，(ImClone Systems,USA)；TZ93，(Tsumura,Japan)；肿瘤抑素(TumStatin)，(Beth Israel Hospital,USA)；截短的可溶性 FLT1(血管内皮生长因子受体 1)，(Merck&Co,USA)；Tie-2 配体，(Regeneron,USA)；以及，凝血酶敏感蛋白 1 抑制剂(Allegheny Health,Education 和 Research Foundation,USA)。

[0656] 可选地，本发明化合物还可以与其他抗肿瘤剂一起用于共治疗，如 VEGF 拮抗剂、其他激酶抑制剂，包括 p38 抑制剂、c-met 抑制剂、KDR 抑制剂、EGF 抑制剂和 CDK 抑制剂、TNF 抑制剂、基质金属蛋白酶 (MMP) 抑制剂、COX-2 抑制剂（包括赛来考昔）、非甾体抗炎药(NSAID's)、或 αvβ3 抑制剂。

[0657] 可以使用下列流程中所显示的一般合成途径来制备本发明化合物，并且在实施例中进行更全面的描述。

[0658] 流程 1

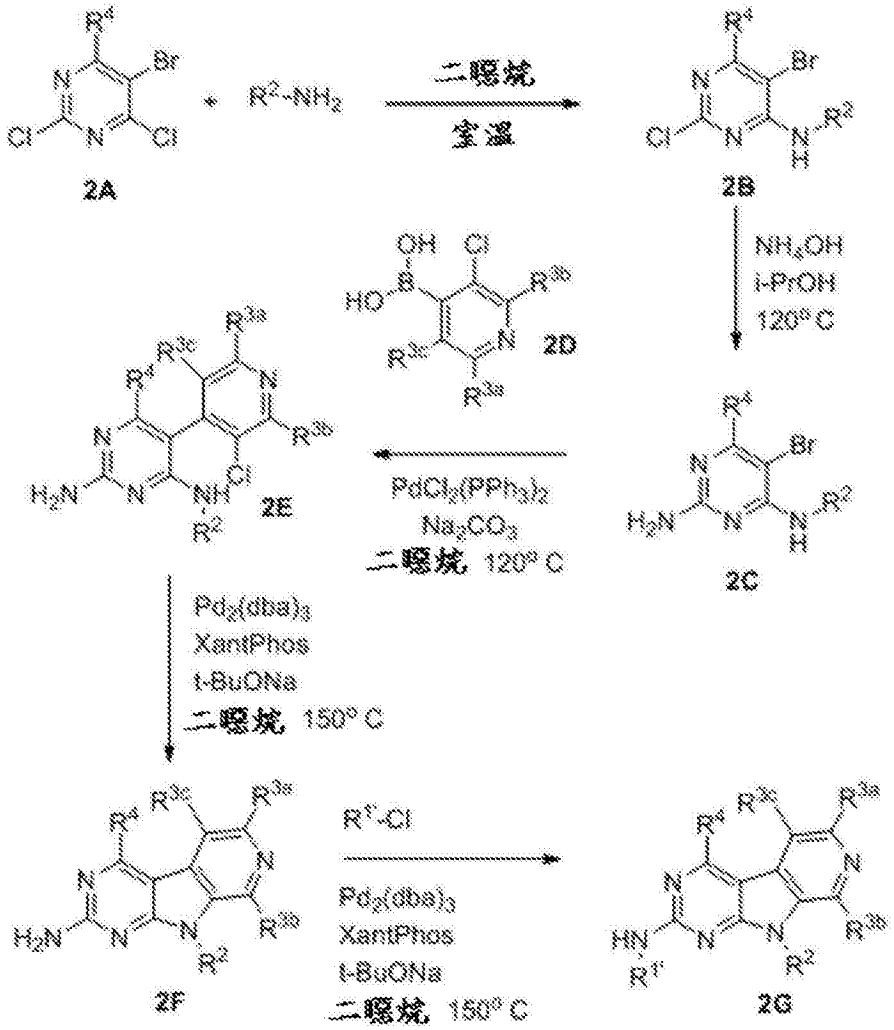
[0659]



[0660] 流程 1 阐述如何可从氯嘧啶 1A 开始制备本发明化合物。氯嘧啶 1A 与适合胺的反应提供二氨基嘧啶 1B，1B 可用 N- 碘代琥珀酰亚胺进行碘化以形成 1C。碘嘧啶 1C 可与适合锌试剂 1D 反应以形成未稠合的二环中间体 1E，1E 然后可被环化以形成有用的试剂 1F。可利用 1F 与适合的氯取代的和受保护的 R^1 基团或前体的反应（参见流程 3）将 1F 转化为 1G，1G 然后可被转化成各种本发明化合物，如流程 4 中所示。

[0661] 流程 2

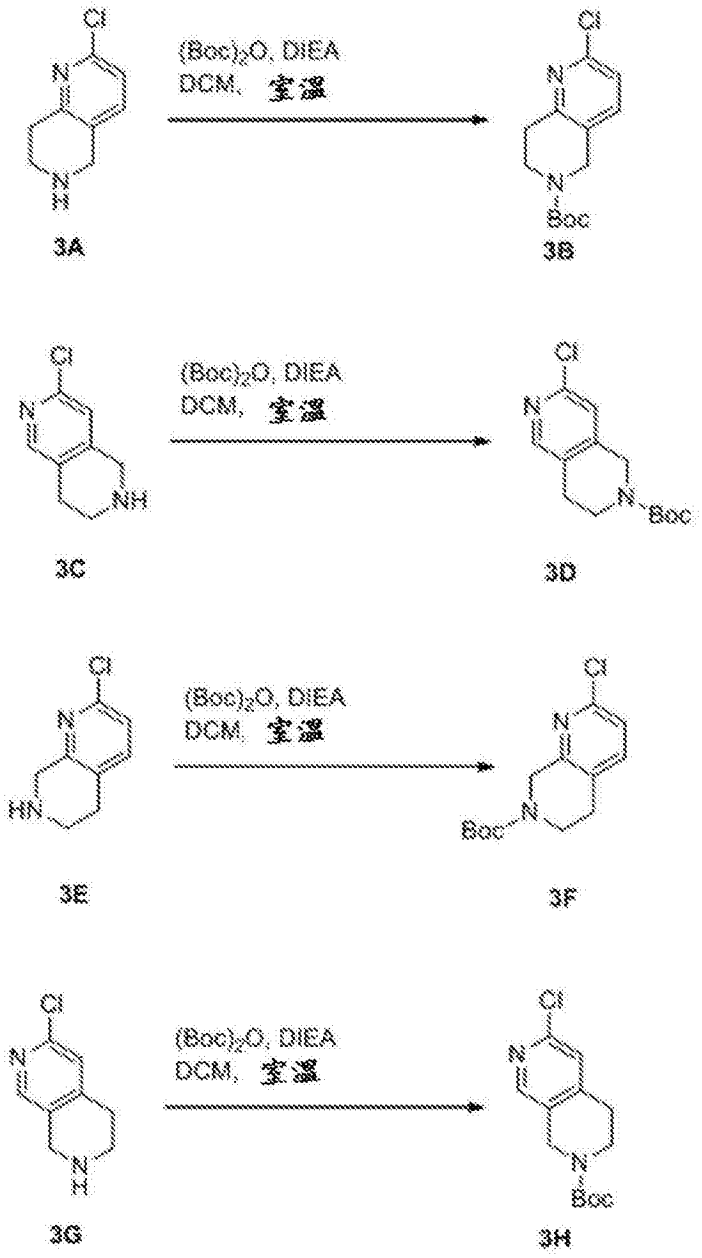
[0662]



[0663] 流程 2 提供了显示如何可从溴二氯嘧啶 2A 开始制备本发明化合物的备选途径。溴二氯嘧啶 2A 与适合胺的反应提供氨基溴氯嘧啶 2B，2B 可通过与氢氧化铵在异丙醇中反应被转化为二氨基溴嘧啶 2C。二氨基溴嘧啶 2C 可与硼酸试剂 2D 反应以形成未稠合的二环中间体 2E，2E 然后可被环化以形成有用的试剂 2F。可利用 2F 与适合的氯取代的和受保护的 R^1 基团或前体的反应（参见流程 3）将 2F 转化为 2G，2G 然后可被转化成各种本发明化合物，如流程 4 中所示。

[0664] 流程 3

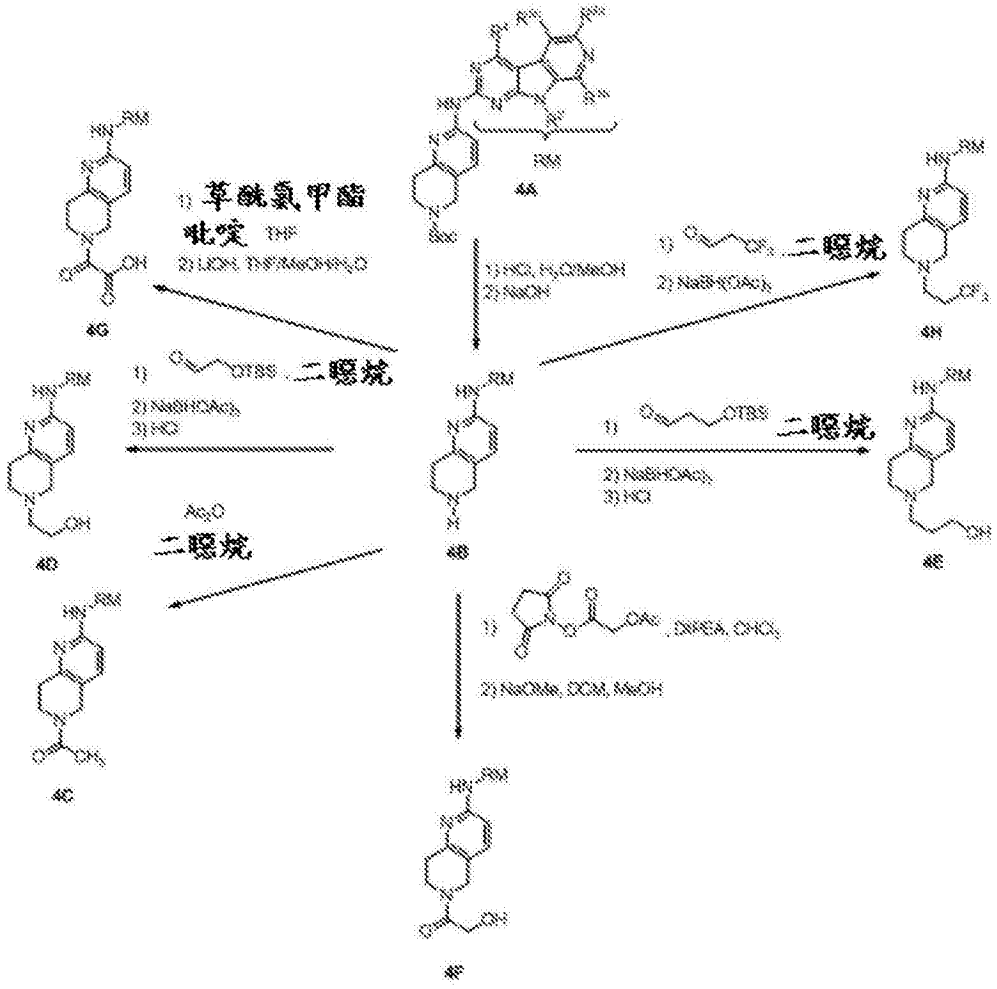
[0665]



[0666] 流程 3 显示如何可由起始胺制备各种 $R^{1'}$-ClBoc 保护的化合物。Boc 保护的氯取代的化合物 3B、3D、3F 和 3H 是用于制备本发明化合物的有用试剂，如流程 1 和 2 中所示。

[0667] 流程 4

[0668]



[0669] 流程 4 显示由 Boc 保护的氯化合物 3B 和 1F 制备的 Boc 保护的化合物 4A(参见流程 1)如何可被脱保护以形成 4B。可利用脱保护的 4B 制备范围广泛的衍生物,如流程 4 中所示。例如,可利用 4B 与乙酸酐的反应制备 4C。类似地,4B 可与市售可得的(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙醛和(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)丙醛反应并且然后被分别还原以形成 4D 和 4E。如实施例 5 中所述,化合物诸如 4B 可与 2- 乙酰氧基乙酸 2,5- 二氧代吡咯烷 -1- 基酯反应,在用甲醇钠处理后形成 4F。4B 也可通过用草酰氯甲酯处理,然后与 LiOH 在四氢呋喃、甲醇和水的混合物中反应,用于形成化合物诸如 4G。作为最后一步,但非详尽性实例,化合物诸如 4B 可用试剂诸如市售可得的 3,3,3- 三氟丙醛处理,然后被还原以形成三氟甲基化合物诸如 4H。可由化合物 4B 制备各种其它化合物。例如,试剂诸如氯甲酸烷基酯(例如氯甲酸乙酯)可与受保护的化合物 4B 反应以生成其中 R^6是 -C(=O)-O-(C_1-C_6烷基)的化合物。

[0670] 通过参考以下实施例进一步地描述本发明,这些实施例旨在举例说明所请求保护的本发明而不以任何方式限制它。

实施例

[0671] 除非另有说明,所有起始材料获自商业来源诸如 Sigma-Aldrich,St.Louis,MO,或使用文献的操作而获得。

[0672] ^{1}H-NMR 光谱通常在以 500.13MHz 的 ^{1}H 频率操作的配备有具有 z- 轴梯度的

Bruker5mm PABBI 探针的 Bruker Avance III500 光谱仪系统 (Bruker, Bilerica, MA) 上获得；或在以 400.23MHz 的 ^1H 频率操作的配备有具有 z- 轴梯度的 Bruker5mm PABBO 探针的 Bruker Avance II400 光谱仪上获得。样品通常溶解于 500 μL DMSO-d_6、CD_3OD、$CDCl_3$或另一种氘化 NMR 试剂以用于 NMR 分析。^1H 化学位移由 δ 2.50 的 DMSO-d_6、δ 3.30 的 CD_3OD、或其它参考溶剂引用于残留溶剂信号，或可引用于四甲基甲硅烷。显著峰被制成表并且通常包括：质子数目、多重性 (s，单峰；d，二重峰；dd，双重峰；t，三重峰；q，四重峰；m，多重峰；brs，宽单峰）和以赫兹计的耦合常数 (s)。

[0673] 电子电离 (EI) 质谱通常记录在 Agilent Technologies6140Quadrupole LC/MS 质谱仪上。质谱法结果被报道为荷质比，有时跟随着每种离子的相对丰度（在括号中）。

[0674] 以下缩写用于代指不同的试剂和溶剂：

[0675] Ac_2O 乙酸酐

[0676] AcOH 乙酸

[0677] ATP 三磷酸腺苷

[0678] BSA 牛血清白蛋白

[0679] n-BuLi 正丁基锂

[0680] DCM 二氯甲烷

[0681] DMEM 杜尔贝科氏改良伊格尔培养基

[0682] DMF N,N- 二甲基甲酰胺

[0683] DMSO 二甲基亚砜

[0684] DTT 二硫苏糖醇

[0685] EDC N-(3- 二甲基氨基丙基)-N'- 乙基碳二亚胺盐酸盐

[0686] EDTA 二乙胺四乙酸

[0687] EGTA 乙二醇双 (2- 氨基乙基醚)-N,N,N',N'- 四乙酸

[0688] EtOAc 乙酸乙酯

[0689] EtOH 乙醇

[0690] HPLC-MS 高效液相色谱法质谱法

[0691] HTS 高通量筛选

[0692] HTRF 均相时间分辨荧光

[0693] LCMS 液相色谱法质谱法

[0694] LiHMDS 双（三甲基甲硅烷基）酰胺锂

[0695] MeOH 甲醇

[0696] NIS N- 碘琥珀酰亚胺

[0697] RPMI-1640 洛斯维．帕克纪念研究所开发的细胞生长培养基

[0698] TBS 叔丁基二甲基甲硅烷基

[0699] TEA 三乙胺

[0700] TFA 三氟乙酸

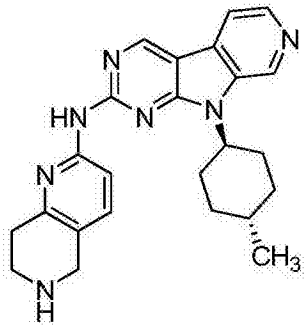
[0701] THF 四氢呋喃

[0702] 实施例的制备

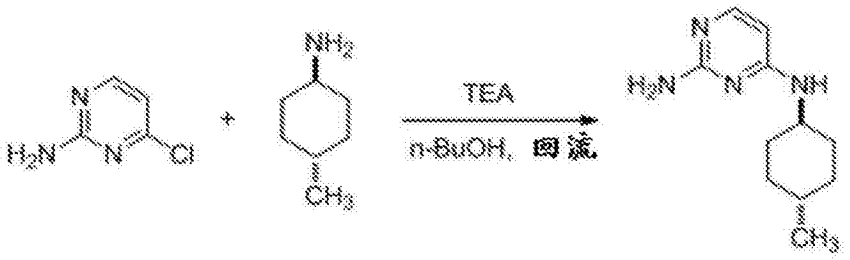
[0703] 实施例 1.9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-N-(5,6,7,8- 四氢 -1,6- 萘

啶 -2- 基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 胺

[0704]

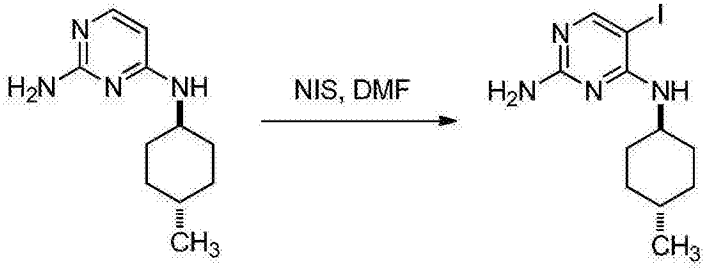


1



[0705] N^4-((1r,4r)-4- 甲基环己基) 吡啶 -2,4- 二胺的合成。将 4- 氯嘧啶 -2- 胺 (从 Sigma-Aldrich,St.Louis,MO 市售可得)(1000g,7.72mol,1.0 当量)、反式 -4- 甲基环己胺盐酸盐 (从 TCI America,M1780 市售可得)(1500g,10.03mol,1.3 当量) 和 TEA(3.23L,23.2mol,3.0 当量) 在正丁醇 (8L) 中混合在一起。将反应混合物在回流下加热 36 小时且使用 LCMS 监控。完成后,将反应混合物冷却至室温,用水 (8L) 稀释且用 EtOAc(2×10L) 萃取。将有机层合并,经 Na2SO4 干燥,且在减压下浓缩以得到标题化合物 (1770g),其无需进一步纯化即可用于下一步骤。

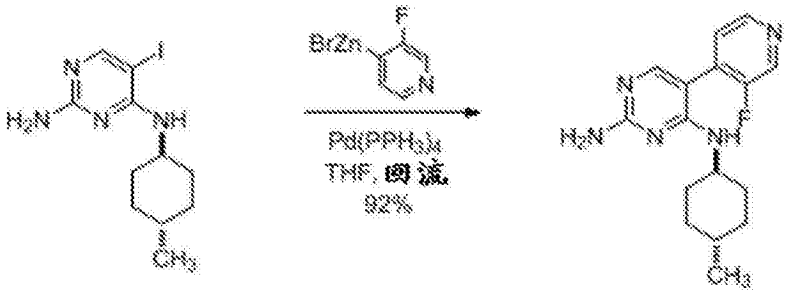
[0706]



[0707] 5- 碘代 -N^4-((1r,4r)-4- 甲基环己基) 吡啶 -2,4- 二胺的合成。将 N^4-((1r,4r)-4- 甲基环己基) 吡啶 -2,4- 二胺 (1770g,8.58mol,1.0 当量) 溶解于无水 DMF(8L) 中。在氮气气氛下于 10℃、经 10 分钟向该溶液分批加入 NIS(1.93kg,8.58mol,1.0 当量)。添加完成后,将反应混合物在室温搅拌 2 小时。使用 LCMS 监控反应。完成后,使用冰浴冷却反应混合物,用饱和碳酸钠水溶液 (5L) 淬灭且用 EtOAc(2×15L) 萃取。将合并的有机萃取液用饱和碳酸钠水溶液 (2×5L)、水 (3×2L) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,且在减压下

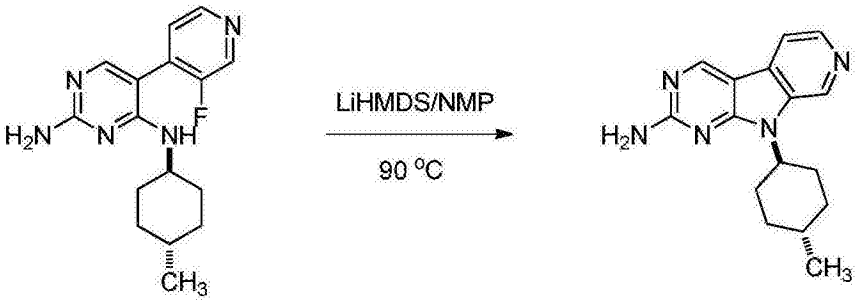
浓缩。使用用含 25% 至 40%EtOAc 的己烷洗脱的柱色谱法纯化残余物，以提供标题化合物 (1.47kg, 两步收率 57%)。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6) δ ppm0.85(3H,d,J=7.2Hz),0.98(1H,dd,J=12.9,2.7Hz),1.41 - 1.27(3H,m),1.66(2H,d,J=12.3Hz),1.78(2H,d,J=12.3Hz),3.85(1H,m),5.48(1H,d,J=8.1Hz),6.16(2H,brs),7.86(1H,s)ppm ;MSm/z :333(M+1).

[0708]



[0709] 5-(3-氟吡啶-4-基)-N^4-((1r,4r)-4-甲基环己基)嘧啶-2,4-二胺的合成。在氮气气氛下于 0℃、经由加料漏斗经 30 分钟向 2,2,6,6-四甲基哌啶（从 Sigma-Aldrich,St.Louis,MO 市售可得）(997mL,5.87mol,3 当量）在无水 THF(6L) 中的溶液加入 n-BuLi(2.5M 于己烷中,2.35L,5.87mol,3 当量）。添加完成后，将反应混合物在 0℃搅拌 1 小时。将反应混合物冷却至 -74℃（丙酮/干冰浴）且经 15 分钟加入 3-氟吡啶（从 Sigma-Aldrich,St.Louis,MO 市售可得）(561g,5.773mol,2.95 当量）在无水 THF(500mL) 中的溶液同时将温度保持在 -63℃以下。添加完成后，将反应混合物在 -74℃搅拌另外的 2 小时。然后经 35 分钟滴加 $ZnBr_2$(1422g,6.32mol,3.22 当量）在无水 THF(3L) 中的溶液同时将温度保持在 -60℃以下。添加完成后，移除冷浴且将反应混合物升温至室温。然后一次性加入 5-碘代-N^4-((1r,4r)-4-甲基环己基）吡啶-2,4-二胺 (650g,1.95mol,1.0 当量），然后加入 $Pd(PPh_3)_4$(113g,97.8mmol,0.05 当量）。将反应混合物在回流下加热过夜且使用 LCMS 监控。完成后，将反应混合物冷却至室温，用饱和 $NaHCO_3$水溶液 (6L) 淬灭且用 EtOAc(10Lx2) 萃取。将有机萃取液用饱和 $NaHCO_3$(2.5Lx2) 和盐水 (2.5L) 洗涤，然后在真空下浓缩。将残余物溶解于 2NHCl(2.5L) 中且用 DCM(1.25Lx3) 洗涤。通过添加 4NNaOH 水溶液将水相调节至 pH10-12 且用 DCM(1.5Lx3) 萃取。将有机萃取液用水洗涤 (1.25Lx2)，干燥且浓缩以得到标题化合物 (540g,92%)。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6) δ ppm0.85(3H,d,J=7.2Hz),0.98(1H,dd,J=12.9,2.7Hz),1.30 - 1.18(3H,m),1.64(2H,d,J=12.3Hz),1.74(2H,d,J=11.7Hz),3.96(1H,m),5.00(1H,d,J=8.4Hz),6.24(2H,brs),7.35(1H,dd,J=6.6,4.4Hz),7.58(1H,s),8.37(1H,d,J=4.8Hz),8.50(1H,d,J=6.6Hz)ppm。

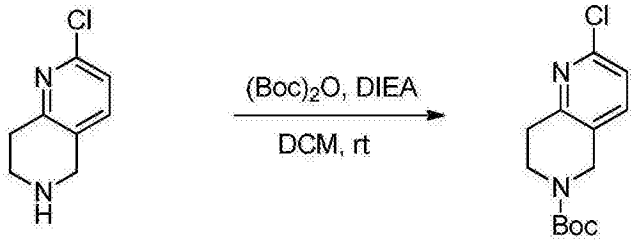
[0710]



[0711] 9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺

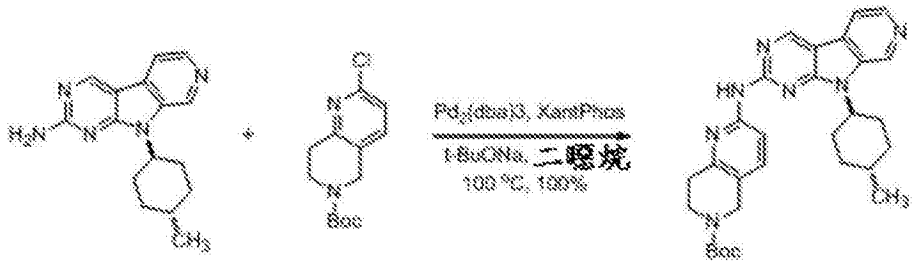
的合成。在氮气气氛下于室温经 30 分钟向 5-(3- 氟吡啶 -4- 基)-N^4-((1r,4r)-4- 甲基环己基) 嘧啶 -2,4- 二胺 (854g,2.84mol,1.0 当量) 在无水 1- 甲基 -2- 吡咯烷酮 (8L) 中的溶液加入 LiHMDS(1.0M 于甲苯中,8.5L,8.5mol,3.0 当量)。添加完成后,将反应混合物在 90℃加热过夜且使用 LCMS 监控。完成后,将反应混合物冷却至室温,用冰冷水 (10L) 淬灭且用 EtOAc(12L) 萃取。将有机相用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (4Lx2) 和水 (2Lx3) 洗涤。将水层合并且用 EtOAc(15Lx2) 回萃取。将有机层合并,经 Na_2SO_4 干燥,且在减压下浓缩。由此获得的固体混悬于 DCM(2.5L) 且使用旋转蒸发仪摇动 30 分钟。通过过滤收集固体,用 DCM 洗涤且干燥,以提供标题化合物 (400g)。将母液通过柱色谱法 (用 DCM/MeOH=50:1 洗脱) 纯化,用 DCM(750mL) 研磨后提供另外的标题化合物 (277g,总重 :677g,收率 :84%)。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD) δ ppm1.02(d,J=6.3Hz,3H),1.33-1.20(m,2H),1.67-1.60(m,2H),1.95-1.84(m,4H),1.58-1.45(m,2H),4.87-4.77(m,1H),7.94(d,J=5.1Hz,1H),8.31(d,J=5.1Hz,1H),8.87(s,1H),8.96(s,1H)ppm ;MSm/z :282.0(M+1)。

[0712]



[0713] 2- 氯代 -7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 羧酸叔丁酯的合成。经由加料漏斗在 1 小时内向 2- 氯代 -5,6,7,8- 四氢 -1,6- 萘啶盐酸盐 (106.1g,517mmol,从 D-LChiral Chemicals,ST-0143 市售可得) 和 N,N- 二异丙基乙胺 (80g,108mL,621mmol,1.2 当量) 在 DCM(1L) 中的浆液加入二碳酸二叔丁酯 (119g,543mmol,1.05 当量) 在 DCM(100mL) 中的溶液。反应混合物变为澄清溶液且将由此获得的溶液在室温搅拌另外 1 小时且使用 LCMS 监控。完成后,浓缩反应混合物。将残余物溶解于 EtOAc(1L) 中且用水洗涤 (3x300mL),用盐水 (300mL) 洗涤经 $MgSO_4$ 干燥。在真空下蒸发溶剂以得到标题化合物,为灰白色固体 (139g,收率 :100%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ ppm1.49(9H,s),2.97(2H,t,J=5.9Hz),3.73(2H,t,J=6.0Hz),4.57(2H,s),7.17(1H,d,J=8.0Hz),7.38(1H,d,J=8.0Hz)ppm ;LCMSm/z :269(M+1).

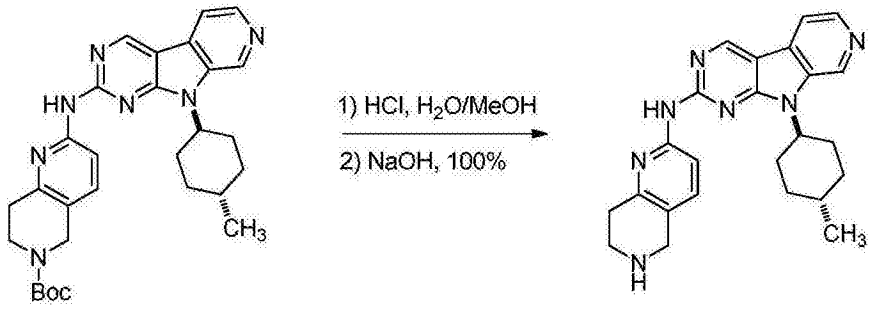
[0714]



[0715] 2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 羧酸叔丁酯的合成。向 9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 胺 (2.81g,10mmol) 在 1,4- 二噁烷 (45mL) 中的溶液加入 2- 氯代 -7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 羧酸叔丁酯 (2.57g,9.55mmol)、4,5- 双 (二苯基膦基)-9,9- 二甲基氧杂蒽 (231mg,0.40mmol) 和叔

丁醇钠 (1.44g,15mmol)。将氩气鼓泡通过混合物 10 分钟。加入三 (二亚苄基丙酮) 二钯 (0)(183mg,0.20mmol),且将氩气再次鼓泡通过混合物 5 分钟。将由此获得的反应混合物在 100℃搅拌 3 小时,之后 HPLC-MS 分析指示反应完全。将反应混合物冷却至 40℃且用 DCM(90mL) 稀释,在室温用 Si- 三胺 (官能化硅胶,来自 Silicycle,FR31017TR130B)(2.8g) 处理过夜。加入 Celite® 品牌助滤剂 545(6g),且用烧结玻璃漏斗过滤混合物,将固相用 DCM(100mL) 漂洗。在旋转蒸发仪上将滤液浓缩至 25mL 且用 EtOAc 和己烷的混合物 (20mL,4:1) 稀释。将所得的浆液在室温搅拌 5 小时。通过过滤收集固体,用 EtOAc 和己烷的混合物 (20mL,1:1) 洗涤且空气干燥数小时以提供标题化合物,为灰白色固体 (4.90g,100% 收率)。^{1}H NMR(500MHz,CD_2Cl_2) δ ppm1.06(3H,d,J=6.4Hz),1.34-1.22(2H,m),1.48(9H,s),1.67(1H,br.s),2.02-1.93(4H,m),2.63(2H,dq,J=3.1,12.8Hz),2.88(2H,t,J=5.7Hz),3.74(2H,t,J=6.0Hz),4.57(2H,s),7.51(1H,d,J=8.6Hz),7.85(1H,d,J=5.1Hz),8.10(1H,br.s),8.42(1H,d,J=8.3Hz),8.46(1H,d,J=4.9Hz),8.97(1H,s),9.10(1H,s)ppm ;LCMSm/z :514(M+1).

[0716]

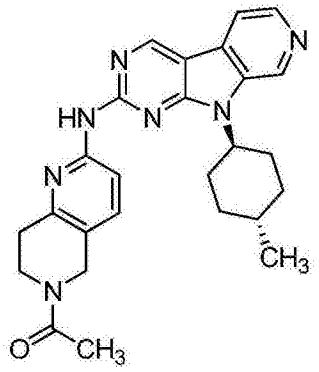


1

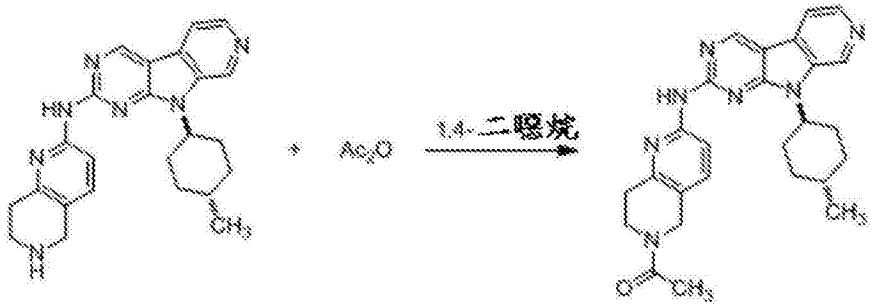
[0717] 9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-N-(5,6,7,8- 四氢 -1,6- 萘啶 -2- 基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 胺 (1) 的合成。向 2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 羧酸叔丁酯 :9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 胺 (4.65g,9.05mmol) 在 MeOH(30mL) 中的混悬液加入浓 HCl(6.74mL) 和水 (14mL)。将由此获得的混合物在室温搅拌过夜。在 0℃将在水中的 50%NaOH(4.8mL) 加至反应混合物以使 pH 值调至 9。沉淀的黄色固体通过过滤收集,用水 (25mL) 漂洗且空气干燥 3 天以得到标题化合物 (3.75g,100%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ ppm1.07(3H,d,J=6.5Hz),1.29-1.25(3H,m),2.00-1.95(3H,m),2.02(2H,s),2.69-2.53(2H,m),2.89(2H,t,J=6.0Hz),3.26(2H,t,J=6.0Hz),4.04(2H,s),4.71(1H,m,J=12.8,12.8Hz),7.41(1H,d,J=8.4Hz),7.84(1H,d,J=6.1Hz),7.84(1H,d,J=6.1Hz),8.03(1H,s),8.34(1H,d,J=8.4Hz),8.50(1H,d,J=5.3Hz),8.96(1H,s),9.08(1H,s)ppm ;LCMSm/z :414(M+1)。

[0718] 实施例 2.1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮

[0719]



2

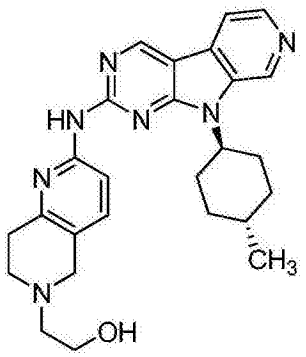


1 **2**

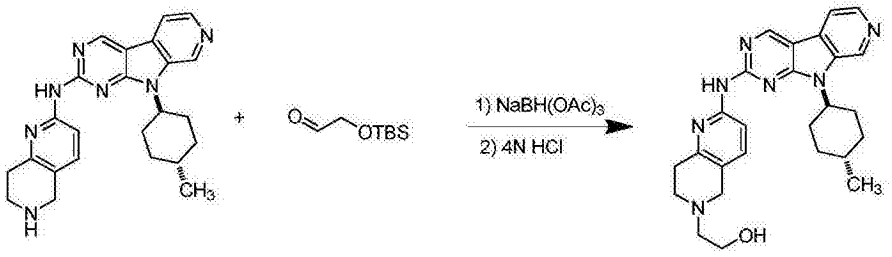
[0720] 1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮(2)的合成。向搅拌的冰冷的9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-N-(5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(1)(90mg,0.22mmol)在3mL1,4-二噁烷中的溶液加入乙酸酐(33.3mg,0.33mmol)。搅拌10分钟后,加入20mLDCM和10mL水。将所得溶液相继用饱和$NaHCO_3$水溶液、水和盐水洗涤,经无水$MgSO_4$干燥,且在真空下蒸发。残余物通过制备型LC纯化以得到标题化合物(50mg,50%)。^1H NMR(400MHz,CD3OD)δppm1.10(3H,d,J=6.46Hz)1.31-1.43(2H,m)1.70-1.80(1H,br.s.)2.00-2.09(4H,m)2.27(3H,d,J=7.24Hz)2.67-2.79(2H,m)3.10(1H,t,J=6.16Hz)3.15-3.22(1H,m)3.98(2H,dt,J=13.16,6.04Hz)4.79-4.84(2H,m)4.91-5.00(1H,m)7.90-7.98(2H,m)8.61-8.65(2H,m)9.40-9.41(1H,m)9.62(1H,d,J=2.74Hz)ppm;LCMSm/z:456(M+1)。

[0721] 实施例3.2-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙醇

[0722]



3

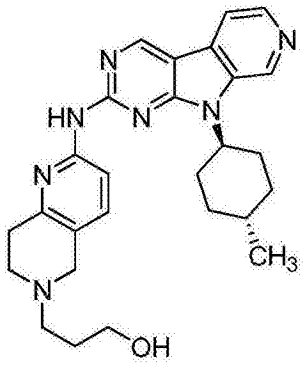


1 3

[0723] 2-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基环已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙醇(3)的合成。将9-((1r,4r)-4-甲基环已基)-N-(5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(1)(50mg,0.12mmol)和(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙醛(从Sigma-Aldrich,St.Louis,MO市售可得)(31.6mg,0.18mmol)在3mL1,4-二噁烷中的浆液搅拌5分钟,然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(从Sigma-Aldrich,St.Louis,MO市售可得)(77mg,0.363mmol)。搅拌10分钟后,将DCM(30mL)加至反应混合物。将所得溶液相继用饱和$NaHCO_3$水溶液、水和盐水洗涤,经无水$MgSO^4$干燥,且在真空下蒸发以得到中间体TBS保护的醇(LCMS m/z:572(M+1))。将TBS保护的醇用3mL4NHCl/二噁烷处理以除去TBS基团。30分钟后,浓缩反应且通过用在DCM中的0至20%2N NH_3MeOH溶液洗脱的快速硅胶色谱法纯化以得到标题化合物(38mg,68%收率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ ppm1.09(3H,d,J=6.65Hz)1.24-1.36(2H,m)1.56-1.73(3H,m)1.96-2.06(4H,m)2.63(2H,qd,J=12.88,3.81Hz)2.81(2H,t,J=5.38Hz)2.94-3.04(4H,m)3.73-3.80(4H,m)4.70-4.79(1H,m)7.44(1H,m,J=8.61Hz)7.86(1H,dd,J=5.18,1.08Hz)8.08(1H,s)8.37(1H,m,J=8.41Hz)8.53(1H,d,J=5.28Hz)8.97-9.00(1H,m)9.10-9.12(1H,m)ppm;LC/MSm/z:458(M+1)。

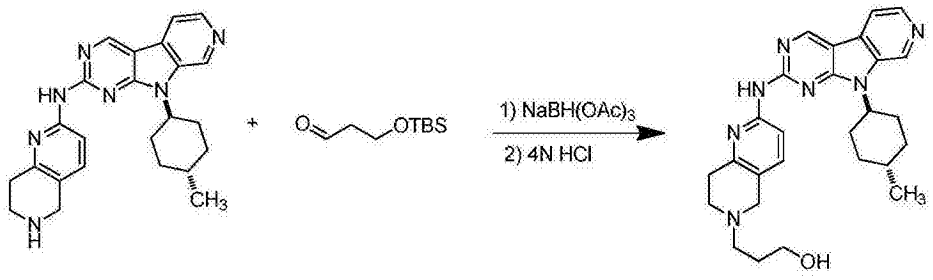
[0724] 实施例4.3-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基环已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)丙-1-醇

[0725]



4

[0726]

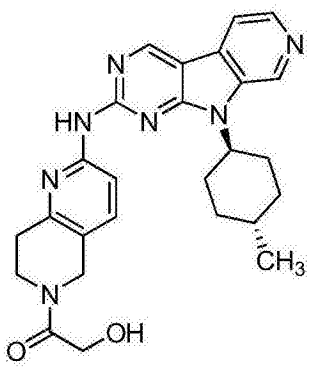


4

[0727] 3-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)丙-1-醇(4)的合成。使用与实施例3中所述的化学类似的化学,使用(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)丙醛(从ChemPacific,Baltimore,MD市售可得)代替(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙醛由9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-N-(5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(1)制备标题化合物(4)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD) δ ppm1.10(3H,d,J=6.65Hz),1.32-1.44(2H,m),1.75(1H,m),1.98-2.16(6H,m),2.37-2.45(2H,m),2.67-2.80(2H,m),3.30-3.40(2H,m),3.46-3.57(2H,m),3.66-3.90(2H,m-),4.55-4.64(2H,m),4.95(1H,m),7.81(1H,dd,J=8.51,1.27Hz),8.36(1H,d,J=8.80Hz),8.62(2H,q,J=6.26Hz),9.42(1H,s),9.59(1H,m)ppm;LC/MSm/z:472(M+1)。

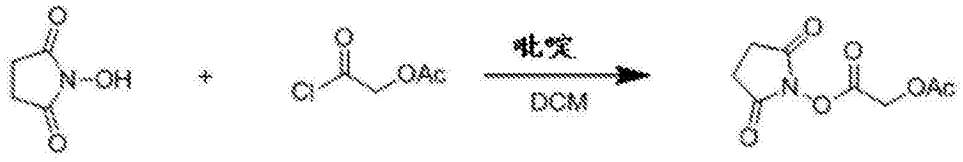
[0728] 实施例5.2-羟基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮

[0729]



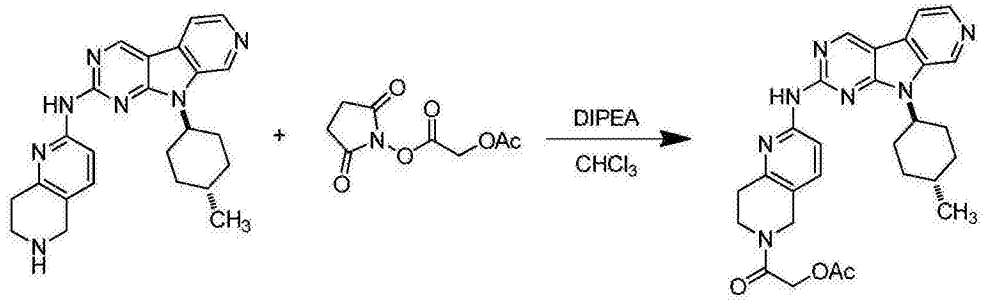
[0730]

5



[0731] 2- 乙酰氧基乙酸 2,5- 二氧代吡咯烷 -1- 基酯的合成。在室温、具有氮气入口的配备有机械搅拌器、热电偶和加料漏斗的 3 颈圆底烧瓶装有 N- 羟基琥珀酰亚胺（从 Sigma-Aldrich,St.Louis,MO 市售可得）(211g,1.83mol) 和 DCM(2.25L)，形成混悬液。一次性加入吡啶 (178mL,2.2mol) 无需改变内部温度。经 60 分钟滴加乙酰氧基乙酰氯（从 Sigma-Aldrich,St.Louis,MO 市售可得）(197mL,1.83mol) 在 DCM(225mL) 中的溶液加入且将温度升至 35℃。在室温持续搅拌 2.5 小时。将反应混合物用水 (1x1L)、1NHCl(2x1L) 和盐水 (1x1L) 洗涤。将有机层在真空下浓缩且与甲苯 (1x1L) 共沸以获得产物，为白色固体 (367g,93%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 4.96(2H,s),2.86(4H,s),2.19(3H,s)ppm ;LCMSm/z ：238(M+Na)。

[0732]

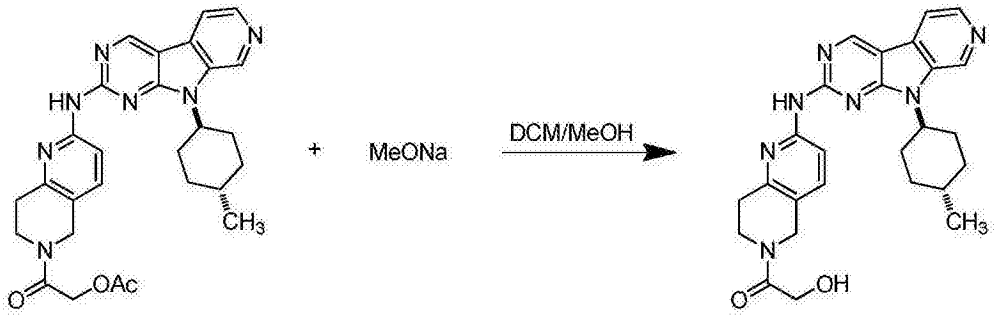


1

[0733] 乙酸 2-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基）-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基）氨基）-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基）-2- 氧代乙酯的合成。向 9-((1r,4r)-4- 甲基环己基）-N-(5,6,7,8- 四氢 -1,6- 萘啶 -2- 基）-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 胺 (1)(827mg,2.0mmol) 在氯仿 (10mL) 中的混悬液加入二异丙基乙胺 (258mg,348uL,2.0mmol) 和 2- 乙酰氧基乙酸 2,5- 二氧代吡咯烷 -1- 基酯

(560mg, 2.6mmol)。将由此获得的反应混合物在室温搅拌 30 分钟，之后混合物变为黄色溶液。HPLC-MS 分析指示反应完全。浓缩反应混合物。加入 MeOH(5mL) 和水 (6mL) 以形成浆液，将其在室温搅拌 1 小时。通过过滤收集固体以得到标题化合物，为浅黄色固体 (1.04g, 98% 收率)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$, 旋转异构体) δ ppm1.08(3H, d, J=6.5Hz), 1.37-1.20(2H, m), 2.03-1.97(4H, m), 2.22(3H, s), 2.69-2.52(2H, m, J=2.9, 12.8, 12.8, 12.8Hz), 3.08-2.93(2H, m), 3.75(1H, t, J=5.9Hz), 3.97(1H, t, J=5.6Hz), 4.59(1H, s),), 4.80-4.65(2H, m),), 4.90-4.82(2H, m), 7.57-7.45(1H, m), 7.86(1H, d, J=5.7Hz), 8.21-8.10(1H, m), 8.49-8.40(1H, m), 8.52(1H, d, J=5.3Hz), 8.98(1H, s), 9.11(1H, s) ppm ;LCMSm/z :514(M+1).

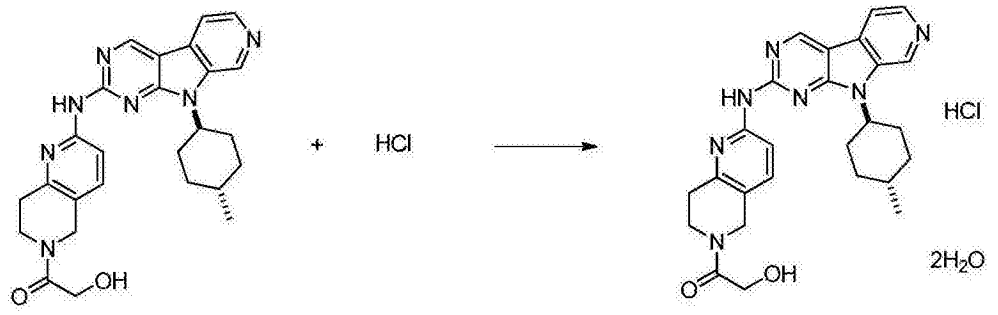
[0734]



5

[0735] 2- 羟基 -1-(2-((9-((1r, 4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4', 3':4, 5] 吡咯并 [2, 3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7, 8- 二氢 -1, 6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮 (5) 的合成。向乙酸 2-(2-((9-((1r, 4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4', 3':4, 5] 吡咯并 [2, 3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7, 8- 二氢 -1, 6- 萘啶 -6(5H)- 基)-2- 氧代乙酯 (514mg, 1.0mmol) 在 DCM(7.5mL) 和 MeOH(2.5mL) 中的溶液加入 0.5M 甲醇钠在 MeOH(0.30mL, 0.15mmol) 中的溶液，且将反应混合物在室温搅拌 1 小时且使用 LCMS 监控。完成后，浓缩反应混合物。将残余物用 EtOH(5mL) 和水 (10mL) 处理以提供固体，将其通过过滤收集，用水洗涤，且在 55℃的真空烘箱中干燥过夜以得到标题化合物 (5)，为白色固体 (468mg, 99% 收率)。^{1}H NMR(500MHz, 乙 酸 -d_4, 373K) δ ppm1.09(3H, d, J=6.5Hz), 1.31-1.43(2H, m), 1.70-1.80(1H, m), 1.99-2.03(2H, m), 2.06-2.13(2H, m), 2.68(2H, dq, J=3.3, 12.7Hz), 3.10(2H, t, J=5.4Hz), 3.88(2H, br. s.), 4.46(2H, br. s.), 4.77(2H, br. s), 4.90(1H, tt, J=3.9, 12.4Hz), 7.76(1H, d, J=8.5Hz), 8.33(1H, d, J=8.5Hz), 8.40(1H, d, J=6.0Hz), 8.63(1H, d, J=6.0Hz), 9.35(1H, s), 9.43(1H, s) ppm ;LCMSm/z :472(M+1)。

[0736]



[0737] 5HCl 二水合物

[0738] 2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮单盐酸盐二水合物的合成。向 2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮 (472mg,1.0mmol) 在水 (2mL) 中的混悬液加入 2NHCl(2mL)。混合物变为澄清溶液。在 0℃通过添加 2N NaOH 将溶液的 pH 值调至 4 且将沉淀的浅黄色固体通过过滤收集。将所收集的固体用冷水洗涤三次。在真空下干燥固体以得到标题化合物,为浅黄色固体 (469mg,92% 收率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6) δ 1.02(3H,d,J=5.0Hz),1.20-1.30(2H,m),1.64(1H,m),1.88-1.90(4H,m),2.59-2.66(2H,m),2.85-2.95(2H,m),3.71(1H,m),3.83(1H,m),4.19-4.22(2H,m),4.60-4.67(2H,m),4.85(1H,m),7.75(1H,d,J=8.5Hz),8.19(1H,d,J=8.5Hz),8.55(1H,d,J=5.0Hz),8.63(1H,d,J=5.0Hz),9.47(1H,s),9.58(1H,s),10.59(1H,br.s)ppm ;LCMSm/z :472(M+1)。分析 ($C_{26}H_{29}N_7O_2$ • HCl • $2H_2O$) 计算值 :C=57.40,H=6.30,N=18.02 ;实测值 :C=57.06,H=6.31,N=17.92。

[0739] 2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮的盐酸盐的备选合成。在 20℃向 2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮 (2.385g,5.0mmol) 在水 (10mL) 中的混悬液加入 2N HCl(10mL)。混合物变为澄清的浅黄色溶液。在 0℃通过经由加料漏斗添加 2NNaOH 将溶液的 pH 值调至 4 且将沉淀的浅黄色固体通过过滤收集。将所得固体用冷水洗涤三次。在真空下于 50℃干燥固体两天以提供 2.49g2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮的盐酸盐,为固体。该盐也以水合物形式获得。

[0740] 实施例 5 的其它盐的制备

[0741] 如下所述制备下列盐。这些盐是否以水合物形式或无水形式获得仍未确定。

[0742] 2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮的磷酸盐的合成。将 2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮 (100mg) 加至 20mL 小瓶。将约 15mL70%DCM 和 30%EtOH(v/v) 的混合物加至小瓶,且将混合物涡旋约 30 秒以溶解大部分中性化合物。将 0.1M 磷酸水溶液 (1 当量) 加至小瓶,且将混合物超声处理约 30 秒。然后使溶剂缓慢蒸发以提供 2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮的磷酸盐。该盐使用 XRPD 和差示扫描量热法热谱图来表征。

[0743] 2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮的柠檬酸盐的合成。将 2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮 (100mg) 加至 20mL 小瓶。将

约 15mL 的 70%DCM 和 30%EtOH(v/v) 的混合物加至小瓶，且将混合物涡旋约 30 秒以溶解大部分中性化合物。将 0.1M 柠檬酸水溶液（1 当量）加至小瓶，且将混合物超声处理约 30 秒。然后使溶剂缓慢蒸发以提供 2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮的柠檬酸盐。该盐使用 XRPD 和差示扫描量热法热谱图来表征。

[0744] 2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮的酒石酸盐的合成。将 2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮 (100mg) 加至 20mL 小瓶。将约 15mL 的 70%DCM 和 30%EtOH(v/v) 的混合物加至小瓶，且将混合物涡旋约 30 秒以溶解大部分中性化合物。将 0.1M 酒石酸水溶液（1 当量）加至小瓶，且将混合物超声处理约 30 秒。然后使溶剂缓慢蒸发以提供 2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮的酒石酸盐。该盐使用 XRPD 和差示扫描量热法热谱图来表征。

[0745] 2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮的水杨酸盐的合成。将 2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮 (100mg) 加至 20mL 小瓶。将约 15mL 的 70%DCM 和 30%EtOH(v/v) 的混合物加至小瓶，且将混合物涡旋约 30 秒以溶解大部分中性化合物。将 0.1M 水杨酸水溶液（1 当量）加至小瓶，且将混合物超声处理约 30 秒。然后使溶剂缓慢蒸发以提供 2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮的水杨酸盐。该盐使用 XRPD 和差示扫描量热法热谱图来表征。

[0746] 2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮的苯磺酸盐（苯磺酸盐）的合成。将 2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮 (100mg) 加至 20mL 小瓶。将约 15mL 的 70%DCM 和 30%EtOH(v/v) 的混合物加至小瓶，且将混合物涡旋约 30 秒以溶解大部分中性化合物。将 0.1M 苯磺酸水溶液（1 当量）加至小瓶，且将混合物超声处理约 30 秒。然后使溶剂缓慢蒸发以提供 2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮的苯磺酸盐。该盐使用 XRPD 和差示扫描量热法热谱图来表征。

[0747] 2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮的对甲苯磺酸盐（对甲苯磺酸盐）的合成。将 2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮 (100mg) 加至 20mL 小瓶。将约 15mL 的 70%DCM 和 30%EtOH(v/v) 的混合物加至小瓶，且将混合物涡旋约 30 秒以溶解大部分中性化合物。将 0.1M 对甲苯磺酸水溶液（1 当量）加至小瓶，且将混合物超声处理约 30 秒。然后使溶剂缓慢蒸发以提供 2- 羟

基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮的对甲苯磺酸盐。该盐使用 XRPD 和差示扫描量热法热谱图来表征。

[0748] 2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮的乙磺酸盐的合成。将 2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮 (100mg) 加至 20mL 小瓶。将约 15mL 的 70%DCM 和 30%EtOH(v/v) 的混合物加至小瓶,且将混合物涡旋约 30 秒以溶解大部分中性化合物。将 0.1M 乙磺酸水溶液 (1 当量) 加至小瓶,且将混合物超声处理约 30 秒。然后使溶剂缓慢蒸发以提供 2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮的乙磺酸盐。该盐使用 XRPD 和差示扫描量热法热谱图来表征。

[0749] 2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮的硫酸盐 (1 当量) 的合成。将 2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮 (100mg) 加至 20mL 小瓶。将约 15mL 的 70%DCM 和 30%EtOH(v/v) 的混合物加至小瓶,且将混合物涡旋约 30 秒以溶解大部分中性化合物。将 0.1M 硫酸水溶液 (1 当量) 加至小瓶,且将混合物超声处理约 30 秒。然后使溶剂缓慢蒸发以提供 2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮的硫酸盐 (1 当量)。该盐使用 XRPD 和差示扫描量热法热谱图来表征。

[0750] 2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮的硫酸盐 (1/2 当量) 的合成。将 2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮 (100mg) 加至 20mL 小瓶。将约 15mL 的 70%DCM 和 30%EtOH(v/v) 的混合物加至小瓶,且将混合物涡旋约 30 秒以溶解大部分中性化合物。将 0.1M 硫酸水溶液 (1/2 当量) 加至小瓶,且将混合物超声处理约 30 秒。然后使溶剂缓慢蒸发以提供 2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮的硫酸盐 (1/2 当量)。该盐使用 XRPD 和差示扫描量热法热谱图来表征。

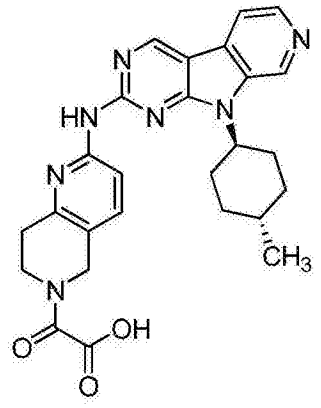
[0751] 2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮的乙二磺酸盐 (1 当量) 的合成。将 2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮 (100mg) 加至 20mL 小瓶。将约 15mL 的 70%DCM 和 30%EtOH(v/v) 的混合物加至小瓶,且将混合物涡旋约 30 秒以溶解大部分中性化合物。将 0.1M 乙二磺酸水溶液 (1 当量) 加至小瓶,且将混合物超声处理约 30 秒。然后使溶剂缓慢蒸发以提供 2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮的乙二磺酸盐 (1 当量)。该盐使用 XRPD 和差示扫描量热法热谱图来

表征。

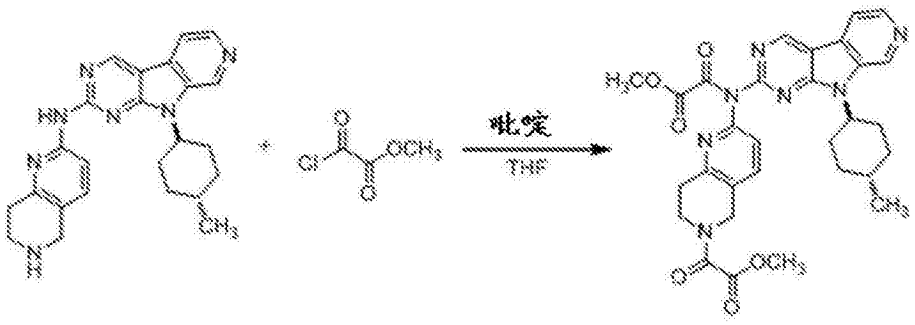
[0752] 2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮的乙二磺酸盐 (1/2 当量) 的合成。将 2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮 (100mg) 加至 20mL 小瓶。将约 15mL 的 70%DCM 和 30%EtOH(v/v) 的混合物加至小瓶,且将混合物涡旋约 30 秒以溶解大部分中性化合物。将 0.1M 乙二磺酸水溶液 (1/2 当量) 加至小瓶,且将混合物超声处理约 30 秒。然后使溶剂缓慢蒸发以提供 2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮的乙二磺酸盐 (1/2 当量)。该盐使用 XRPD 和差示扫描量热法热谱图来表征。

[0753] 实施例 6.2-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基)-2- 氧代乙酸

[0754]



6

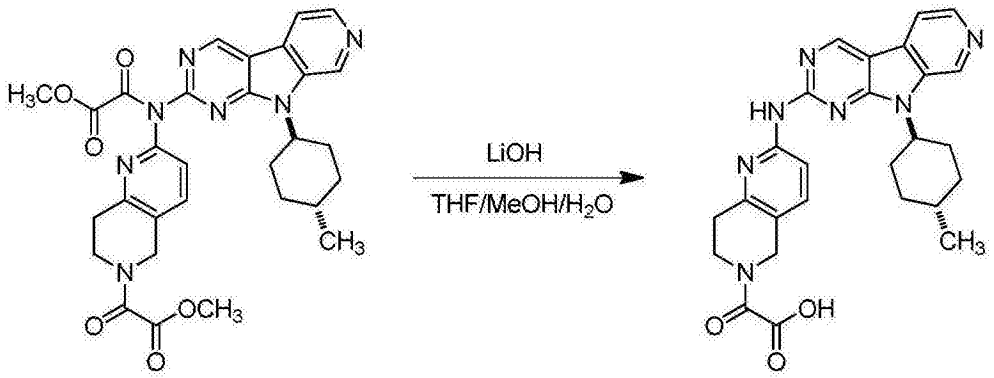


1

[0755] 2-((6-(2- 甲氧基 -2- 氧代乙酰基)-5,6,7,8- 四氢 -1,6- 萘啶 -2- 基)(9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-2- 氧代乙酸甲酯。在室温向 9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-N-(5,6,7,8- 四氢 -1,6- 萘啶 -2- 基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 胺 (1)(83mg,0.2mmol) 在

THF(10mL)中的溶液加入吡啶(129uL,1.6mmol)和草酰氯甲酯(从Sigma-Aldrich,St.Louis,MO市售可得)(74uL,0.8mmol)。将由此获得的混合物在室温搅拌过夜。浓缩反应混合物以得到标题化合物,其无需纯化即可用于下一步骤。LCMS m/z:586(M+1)。

[0756]

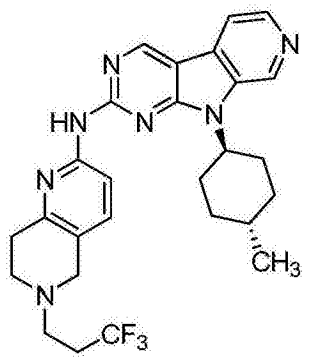


6

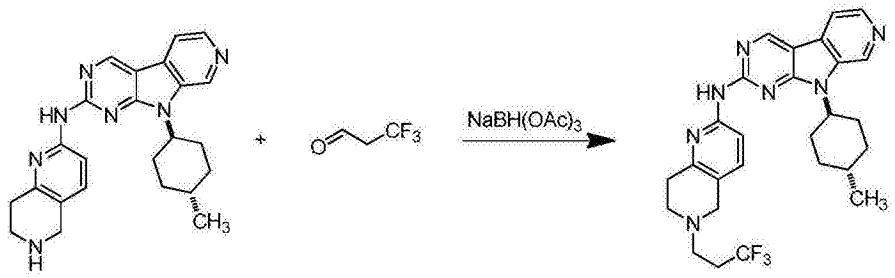
[0757] 2-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)-2-氧代乙酸(6)的合成。向未纯化的2-((6-(2-甲氧基-2-氧代乙酰基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)(9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-2-氧代乙酸甲酯在THF/MeOH/H_2O(3/1/1,5mL)中的溶液加入氢氧化锂(19mg,0.80mmol)。将由此获得的混合物在室温搅拌2小时。浓缩反应混合物,且将残余物溶解于酸性水中并通过反相预备型HPLC纯化。将含有所需产物的级分收集并冻干以得到标题化合物(6),为浅黄色固体(32mg,两步收率33%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ ppm1.02(3H,d,J=5.0Hz),1.28(2H,m),1.65(1H,m),1.85-1.95(4H,m),2.60-2.70(2H,m),2.91(1H,m),2.95(2H,m),3.77(2H,m),4.70(1H,s),4.84(1H,m),7.79(1H,d,J=10Hz),8.21(1H,dd,J_1=10Hz,J_2=5.0Hz),8.59(1H,m),8.66(1H,d,J=5.0Hz),9.47(1H,br.s),9.59(1H,s),10.65(1H,br.s)ppm;LCMSm/z:486(M+1)。

[0758] 实施例7.9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-N-(6-(3,3,3-三氟丙基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺

[0759]



7

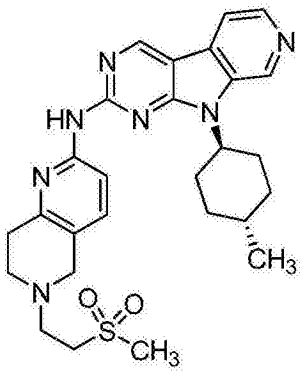


1 7

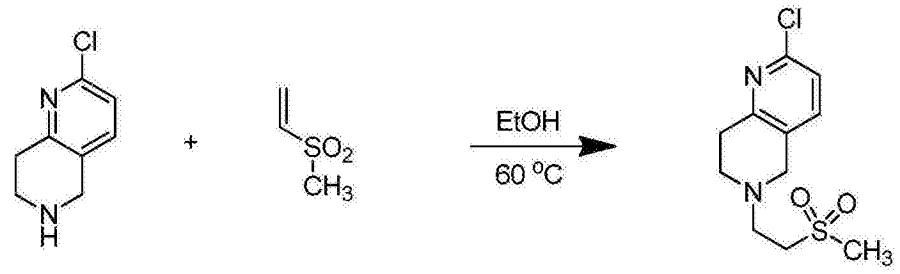
[0760] 9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-N-(6-(3,3,3-三氟丙基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(7)的合成。将9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-N-(5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(1)(40mg,0.10mmol)和3,3,3-三氟丙醛(从ChemPacific,Baltimore,MD市售可得)(10.8mg,0.10mmol)在1,4-二噁烷(2mL)中的浆液搅拌5分钟,然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(61.5mg,0.29mmol)。10分钟后,将反应混合物用DCM(30mL)稀释。将所得溶液相继用饱和$NaHCO_3$水溶液、水和盐水洗涤,经无水$MgSO_4$干燥,且在真空下浓缩。残余物通过制备型LC纯化以得到标题化合物(7)(32mg,65%)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD) δ ppm1.10(3H,d,J=6.46Hz),1.31-1.45(2H,m),1.69-1.81(1H,m),1.98-2.09(4H,m),2.67-2.79(2H,m),2.90-3.03(2H,m),3.62-3.70(2H,m),3.80(2H,t,J=6.36Hz),4.58(2H,s),4.92-5.00(3H,m),7.80(1H,d,J=8.61Hz),8.36(1H,d,J=8.80Hz),8.62(2H,q,J=6.13Hz),9.41(1H,s),9.58(1H,s)ppm;LC/MSm/z:510(M+1)。

[0761] 实施例8.9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-N-(6-(2-(甲基磺酰基)乙基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺

[0762]

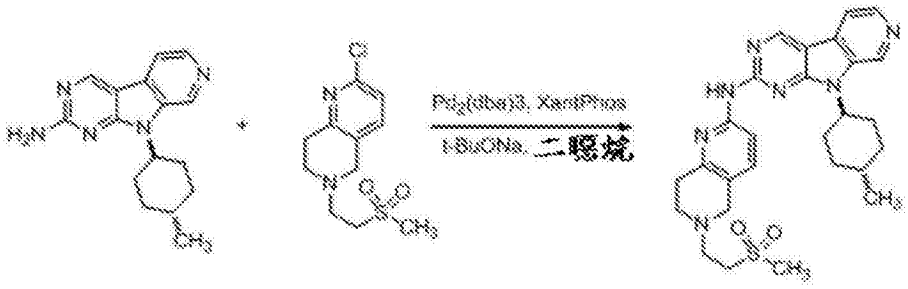


8



[0763] 2- 氯代 -6-(2-(甲基磺酰基) 乙基)-5,6,7,8- 四氢 -1,6- 萘啶的合成。将甲基磺酰基乙烯 (从 Sigma-Aldrich,St.Louis,MO 市售可得)(142mg,1.33mmol) 滴加至 2- 氯代 -5,6,7,8- 四氢 -1,6- 萘啶 (150mg,0.89mmol, 从 D-LChiral Chemicals 市售可得, ST-0143) 于 EtOH(10mL) 中的溶液。将反应混合物在 60℃搅拌 2 小时,然后浓缩且通过用在 DCM 中的 0% 至 5%MeOH 洗脱的快速硅胶色谱法纯化以得到 2- 氯代 -6-(2-(甲基磺酰基) 乙基)-5,6,7,8- 四氢 -1,6- 萘啶 (220mg,90% 收率)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD) δ ppm2.91-3.11(9H,m)3.43(2H,t,J=6.65Hz)3.73-3.77(2H,m)7.26(1H,d,J=8.22Hz)7.56(1H,d,J=8.02Hz)ppm ;LC/MSm/z :275(M+1)。

[0764]



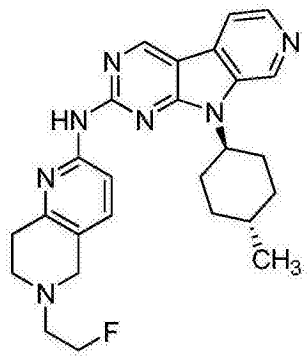
8

[0765] 9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-N-(6-(2-(甲基磺酰基) 乙基)-5,6,7,8- 四氢 -1,6- 萘啶 -2- 基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 胺 (8) 的合成。使用与实施例 1 中所述的化学类似的化学,使用 2- 氯代 -6-(2-(甲基磺酰基) 乙

基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶代替2-氯代-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-羧酸叔丁酯来制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm1.09(3H,d,J=6.60Hz),1.34(1H,br.s.),1.26-1.40(2H,m),1.68-1.72(1H,br.s.),1.98-2.04(4H,m),2.66-2.72(2H,m),2.98-3.06(4H,m),3.09(3H,s),3.13(2H,t,J=6.60Hz),3.43-3.48(2H,m),3.80(2H,s),4.89(1H,br.s.),7.62(1H,d,J=8.31Hz),8.14-8.15(1H,m),8.25(1H,d,J=8.22Hz),8.45(1H,d,J=5.38Hz),9.05(1H,s),9.28-9.29(1H,m)ppm ;LC/MSm/z :520(M+1)。

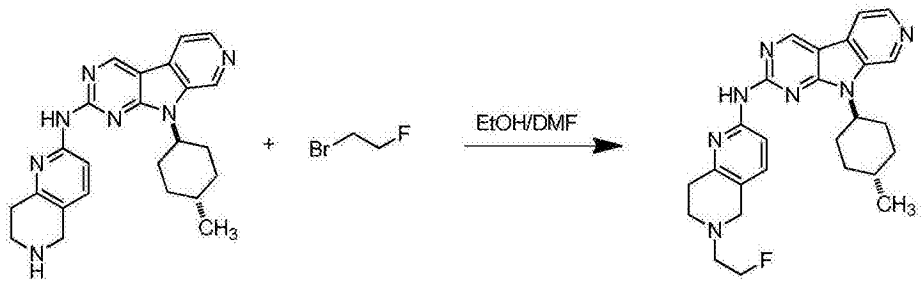
[0766] 实施例9.N-(6-(2-氟乙基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)-9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺

[0767]



[0768]

9



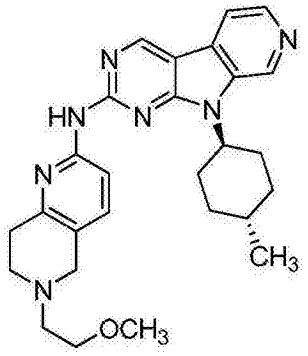
1 9

[0769] N-(6-(2-氟乙基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)-9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(9)的合成。向9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-N-(5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(1)(149mg,0.36mmol)在无水EtOH(4mL)和DMF(2mL)中的溶液加入1-溴代-2-氟乙烷(从AK Scientific,Mountain View,CA市售可得)(50μL,0.67mmol)。将所得反应混合物搅拌同时于90℃在预加热油浴中中加热。加热70分钟后,加入第二等份的1-溴代-2-氟乙烷(50μL,0.67mmol)。加热7.5小时后,当LCMS分析指示大多数起始材料已耗尽时,将混合物冷却且在真空除去挥发物。将所得溶液在DCM溶液稀释并相继用饱和Na_2CO_3水溶液、水和盐水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤,且浓缩至残余物,其通过用在DCM中的10%至45%梯度溶剂A(DCM:MeOH:NH_4OH、90:9:1)洗脱的快速硅胶色谱法纯化。将含有所需产物的色谱法级分合并且脱去溶剂以提供残余物,其通过从DCM/己烷中沉

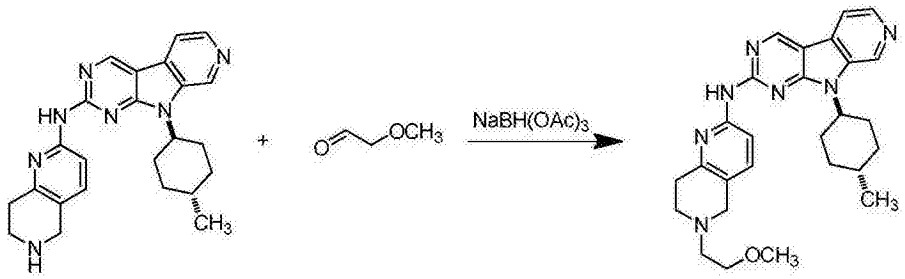
淀被进一步纯化。将如此获得的混悬液进行超声处理且过滤。在高真空下干燥滤饼过夜以得到标题化合物 (9)，为灰白色固体 (35mg, 21% 收率)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) : δ ppm1.07(3H, d, J=6.5Hz), 1.33-1.22(2H, m), 1.85-1.69(3H, br.m), 2.00-1.96(4H, m), 2.66-2.56(2H, m), 3.02-2.90(6H, m), 3.78(2H, s), 4.71(2H, dt, $J_{F,H}$=47.6Hz, $J_{H,H}$=4.8Hz), 4.72(1H, m), 7.42(1H, d, J=8.4Hz), 7.84(1H, dd, J_1=5.1Hz, J_2=0.98Hz), 8.12(1H, br.s), 8.35(1H, d, J=8.4Hz), 8.50(1H, d, J=5.3Hz), 8.96(1H, s), 9.10(1H, s)ppm ;MSm/z :460.4(M+1), 482.2(M+Na)。

[0770] 实施例 10.N-(6-(2- 甲氧基乙基)-5,6,7,8- 四氢 -1,6- 萘啶 -2- 基)-9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 胺

[0771]



10



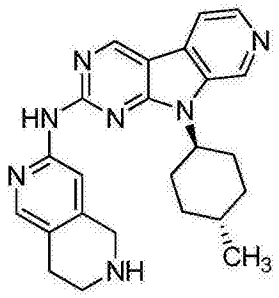
1 **10**

[0772] N-(6-(2- 甲氧基乙基)-5,6,7,8- 四氢 -1,6- 萘啶 -2- 基)-9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 胺 (10) 的合成。通过在 50℃ 将 1,1,2- 三甲氧基乙烷 (从 Sigma-Aldrich, St.Louis, MO 市售可得)(10g, 83mmol) 在 0.5MHCl(150mL) 中的溶液加热 30 分钟、然后在大气压下分馏，获得不定浓度的甲氧基乙醛水溶液。将三乙酰氧基硼氢化钠 (331mg, 1.56mmol) 加至含有冰 AcOH(100μL, 1.7mmol) 和 400μL 上文获得的甲氧基乙醛溶液的 9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-N-(5,6,7,8- 四氢 -1,6- 萘啶 -2- 基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 胺 (1)(101mg, 0.24mmol) 在 DCM(15mL) 中的溶液。将反应混合物在环境温度下搅拌，加入另外的三乙酰氧基硼氢化钠 (474mg, 2.24mmol，以两部分相继) 和甲氧基乙醛 (100μL 水溶液) 直至 LCMS 分析指示起始材料已完全耗尽。然后通过添加 MeOH(6mL) 淬灭反应，且在旋转蒸

发仪上脱去溶剂。所得残余物通过用在 DCM 中的 10% 至 60% 梯度溶剂 A(DCM:MeOH:NH_4OH ; 90:9:1) 洗脱的快速硅胶色谱法纯化。将含有所需产物的色谱法级分合并且真空浓缩以得到残余物,其通过从 DCM/ 己烷中沉淀被进一步纯化。将如此获得的混悬液进行超声处理且过滤。在高真空下干燥滤饼过夜以提供标题化合物 (10)(32.6mg,28% 收率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$) : δ ppm1.07(3H,d,J=6.5Hz),1.33-1.23(2H,m),1.65(3H,br.s),2.01-1.96(4H,m),2.66-2.56(2H,m),2.86-2.83(2H,m),3.02-2.97(4H,m),3.42(3H,s),3.67(2H,t,J=5.3Hz),3.76(2H,br.s),4.76-4.68(1H,m),7.41(1H,d,J=8.6Hz),7.83(1H,dd,J_1=5.3Hz,J_2=0.98Hz),8.08(1H,br.s),8.34(1H,d,J=8.4Hz),8.50(1H,d,J=5.3Hz),8.96(1H,s),9.09(1H,s)ppm ;MSm/z :472.3(M+1),494.2(M+Na)。

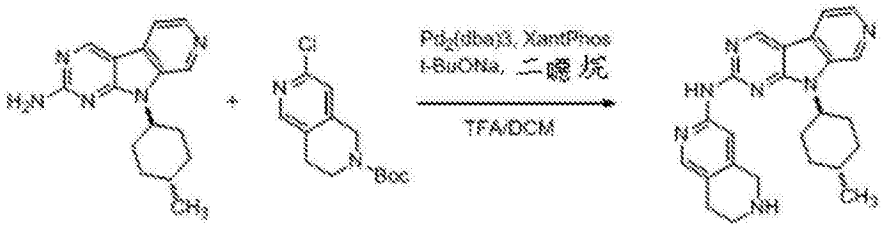
[0773] 实施例 11.9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-N-(5,6,7,8- 四氢 -2,6- 萘啶 -3- 基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 胺

[0774]



11

[0775]



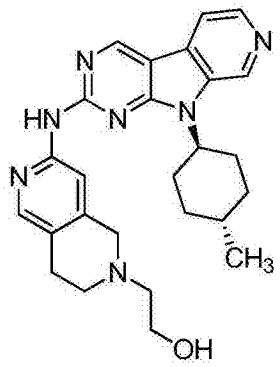
11

[0776] 9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-N-(5,6,7,8- 四氢 -2,6- 萘啶 -3- 基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 胺 (11) 的合成 :使用与实施例 1 中所述的化学类似的化学,使用 7- 氯代 -1,2,3,4- 四氢 -2,6- 萘啶盐酸盐 (从 Anichem,North Brunswick,NJ 市售可得) 代替 2- 氯代 -5,6,7,8- 四氢 -1,6- 萘啶盐酸盐来制备标题化合物。^1H NMR(400MHz,CD_3OD) δ ppm1.10(3H,d,J=6.46Hz),1.33-1.45(2H,m),1.80-1.70(1H,m),2.01-2.10(4H,m),2.68-2.77(2H,m),3.22(2H,t,J=6.36Hz),3.64(2H,t,J=6.36Hz),4.93-5.02(1H,m),8.04(1H,s),8.39(1H,s),8.63-8.70(2H,m),9.45(1H,s),9.63(1H,s)ppm ; LC/MSm/z :414(M+1)。

[0777] 实施例 12.2-(7-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并

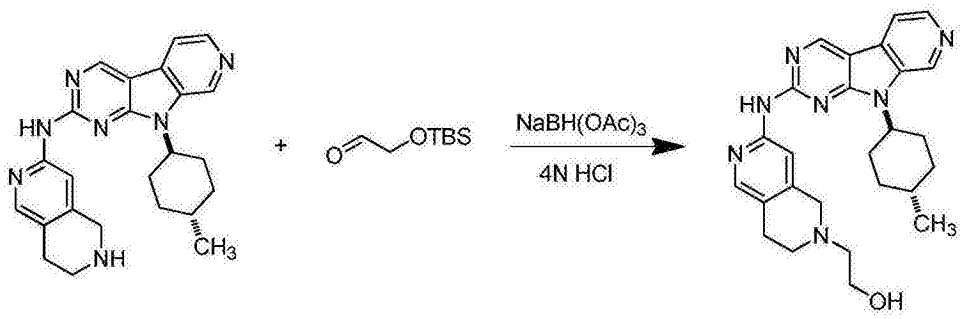
[2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-3,4- 二氢 -2,6- 萘啶 -2(1H)- 基) 乙醇

[0778]



12

[0779]

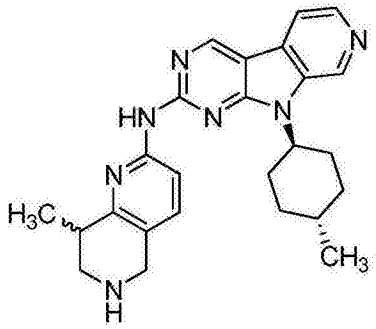


11 **12**

[0780] 2-(7-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-3,4- 二氢 -2,6- 萘啶 -2(1H)- 基) 乙醇 (12) 的合成。使用与实施例 3 中所述的化学类似的化学,使用 9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-N-(5,6,7,8- 四氢 -2,6- 萘啶 -3- 基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 胺 (11) 代替 9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-N-(5,6,7,8- 四氢 -1,6- 萘啶 -2- 基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 胺 (1) 来制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD) δ ppm1.11(3H,d,J=6.60Hz),1.28-1.46(2H,m),1.7-1.8(1H,m)1.86-2.09(4H,m),2.61-2.76(2H,m),2.79(2H,t,J=5.99Hz),2.86-3.01(4H,m),3.8-3.9(4H,m),4.98(1H,m)-,8.05-8.09(1H,m),8.11(1H,s),8.26-8.30(1H,m),8.39-8.44(1H,m),8.98-9.03(1H,m),9.21-9.25(1H,m)ppm ;LC/MSm/z :458(M+1)。

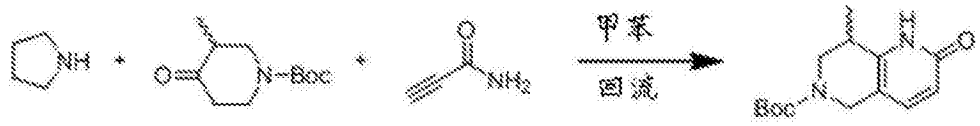
[0781] 实施例 13.N-(8- 甲基 -5,6,7,8- 四氢 -1,6- 萘啶 -2- 基)-9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 胺

[0782]



13

[0783]



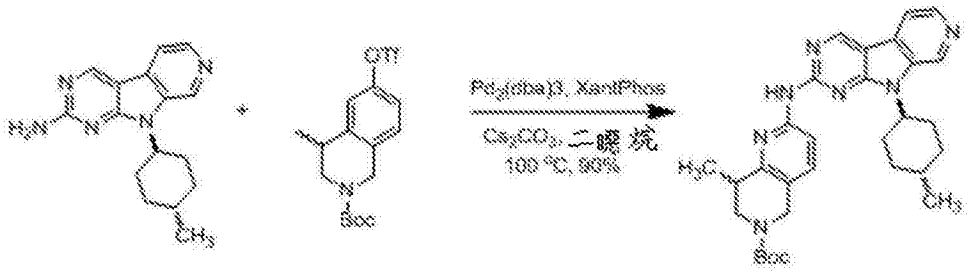
[0784] 8- 甲基 -2- 氧代 -1,2,7,8- 四氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 羧酸叔丁酯的合成。将 3- 甲基 -4- 氧代哌啶 -1- 羧酸叔丁酯（从 Ryan Scientific,Mt.Pleasant,SC 市售可得）(1.7g,7.97mmol) 和吡咯烷 (1.3mL,15.94mmol) 溶解于甲苯 (9mL) 中，且将溶液在回流下加热 5 小时，同时在 Dean-Stark 条件下除去水。然后将溶液冷却至室温且加入丙炔酰胺（如在 EP1813606 中所述地制备）(1.1g,15.94mmol)。将由此获得的反应混合物在回流下加热过夜。浓缩反应混合物，且残余物通过用在 DCM 中的 0% 至 10%MeOH 洗脱的快速硅胶色谱法纯化以得到标题化合物 (2.1g,55% 收率）。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ ppm1.36(3H,d,J=7.04Hz),1.52(9H,s),3.37-3.44(1H,m),3.77-3.84(1H,m),4.12-4.17(1H,m),6.48(1H,d,J=9.39Hz),7.21(1H,d,J=9.39Hz)ppm ;LC/MSm/z :265(M+1)。

[0785]



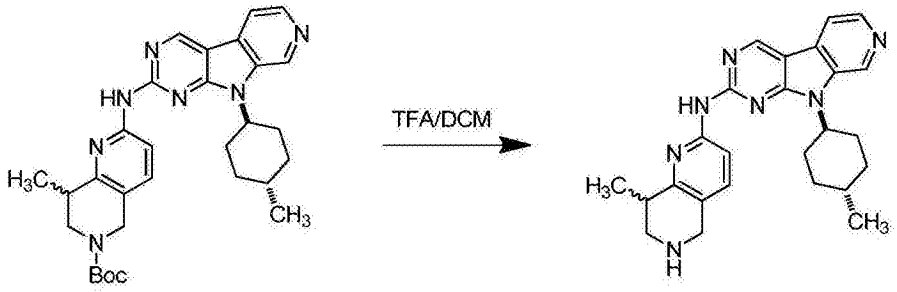
[0786] 8- 甲基 -2-(((三氟甲基）磺酰基）氧基）-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 羧酸叔丁酯的合成。在 0℃向 8- 甲基 -2- 氧代 -1,2,7,8- 四氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 羧酸叔丁酯 (129mg,0.49mmol) 和吡啶 (120μL,1.47mmol) 在 DCM(10mL) 中的溶液滴加三氟甲磺酸酐（从 Sigma-Aldrich,St.Louis,MO 市售可得）(99μL,0.59mmol)。将反应混合物搅拌 30 分钟，然后在减压下浓缩。残余物通过用在己烷中的 0% 至 40%EtOAc 洗脱的快速硅胶色谱法纯化以得到标题化合物 (161mg,83% 收率）.LC/MS m/z :397(M+1)。

[0787]



[0788] 8- 甲基 -2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 羧酸叔丁酯的合成。玻璃微波反应容器装有 9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 胺 (110mg,0.39mmol) 和 (9,9- 二甲基 -9H- 氧杂蒽 -4,5- 二基) 双 (二苯基膦) (45.2mg,0.078mmol)、Pd2(dba)3(35.8mg,0.039mmol)、8- 甲基 -2-(三氟甲基磺酰基氧基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 羧酸叔丁酯和 2mL1,4- 二噁烷。在微波辐射下将反应混合物在 100℃加热 90 分钟。浓缩反应混合物,且残余物通过用在 DCM 中的 0% 至 70% 溶剂 A(DCM:MeOH:NH_4OH、90:9:1) 洗脱的快速硅胶色谱法纯化以得到标题化合物。LCMS m/z :528(M+1)。

[0789]

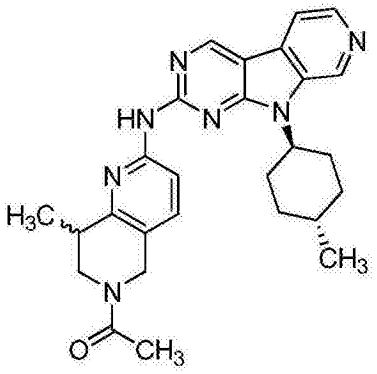


13

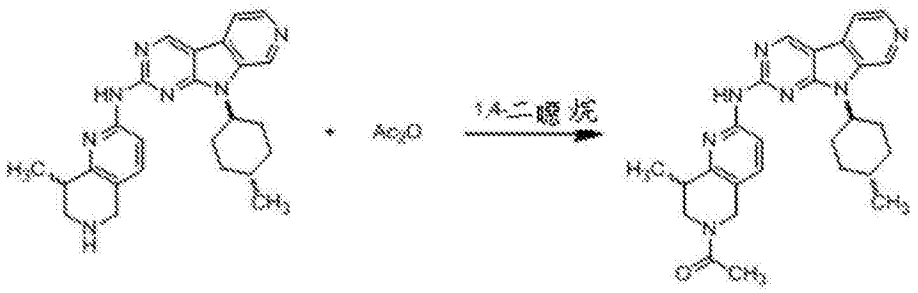
[0790] N-(8- 甲基 -5,6,7,8- 四氢 -1,6- 萘啶 -2- 基)-9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 胺 (13) 的合成。将 8- 甲基 -2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 羧酸叔丁酯在于 DCM 中的 50%TFA(10mL) 中的溶液在室温搅拌 30 分钟,然后浓缩且通过制备型 LC 纯化以得到标题化合物 (13)(135mg,81%)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD) δ ppm1.10(3H,d,J=6.46Hz),1.36-1.41(2H,m),1.56(3H,d,J=6.65Hz),1.70-1.80(1H,br.s),2.00-2.08(4H,m),2.65-2.71(2H,m),2.73(2H,s),3.76-3.81(1H,m),4.46(2H,d,J=4.50Hz),4.91-4.94(1H,m),7.76(1H,d,J=8.61Hz),8.47(1H,d,J=8.41Hz)8.56-8.61(2H,m)9.37(1H,s)9.54(1H,s)ppm ;LC/MSm/z :428(M+1)。

[0791] 实施例 14.1-(8- 甲基 -2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮

[0792]



14

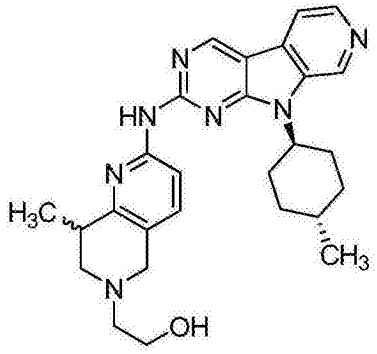


13 **14**

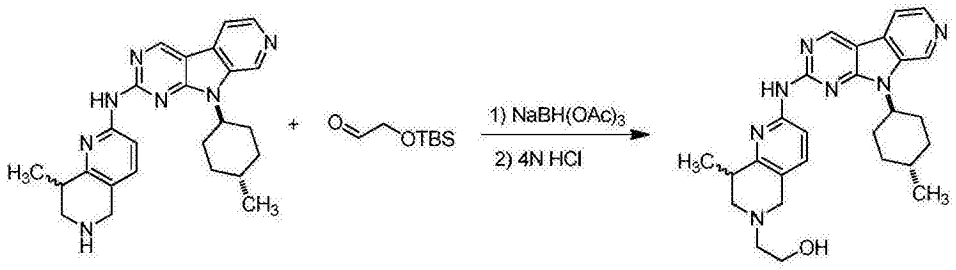
[0793] 1-(8-甲基-2-((9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮(14)的合成。使用与实施例2中所述的化学类似的化学,使用N-(8-甲基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)-9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(13)代替9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-N-(5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(1)来制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD) δ ppm1.10(3H,d,J=6.46Hz),1.31-1.43(2H,m),1.48-1.57(3H,m),2.00-2.09(4H,m),2.28(3H,s),2.68-2.80(2H,m),3.70-3.89(1H,m),3.99(1H,td,J=13.35,4.79Hz),4.91-5.01(1H,m),7.92(1H,br.s),7.96-8.01(1H,m),8.64-8.69(2H,m),9.46(1H,d,J=2.93Hz),9.70(1H,d,J=3.52Hz)ppm;LC/MSm/z:470(M+1)。

[0794] 实施例15.2-(8-甲基-2-((9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙醇

[0795]



15

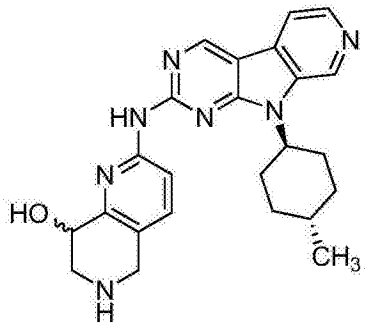


13 15

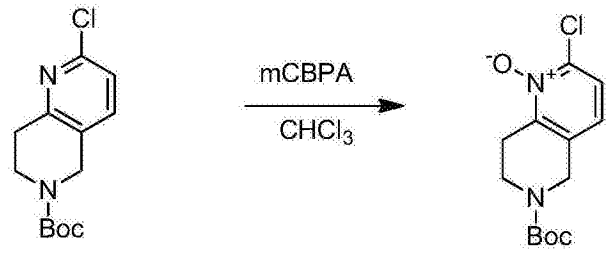
[0796] 2-(8-甲基-2-((9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙醇(15)的合成。使用与实施例3中所述的化学类似的化学,使用N-(8-甲基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)-9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(13)代替9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-N-(5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(1)来制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD) δ ppm1.10(3H,d,J=6.65Hz),1.30-1.47(2H,m),1.59(3H,d,J=6.85Hz),1.69-1.83(1H,m),1.94-2.11(4H,m),2.67-2.81(2H,m),3.39-3.58(4H,m),3.92-4.10(3H,m),4.54-4.71(2H,m),4.94-5.05(1H,m),7.80(1H,d,J=8.80Hz),8.38(1H,d,J=8.61Hz),8.59-8.67(2H,m),9.42(1H,s),9.60(1H,s)ppm;LC/MSm/z:472(M+1)。

[0797] 实施例16.2-((9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-8-醇

[0798]

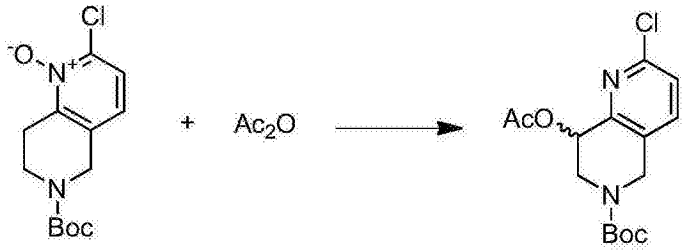


16



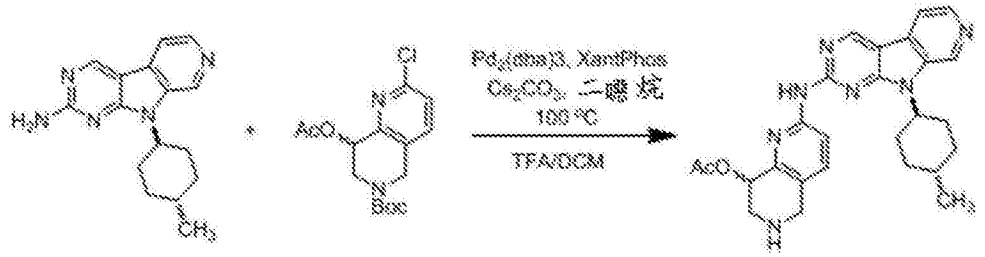
[0799] 6-(叔丁氧基羰基)-2-氯代-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶1-氧化物的合成。在0℃将3-氯苯并过氧酸(241mg,1.4mmol)加至2-氯代-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-羧酸叔丁酯(250mg,0.93mmol,参见实施例1操作)在$CHCl_3$(3mL)中的溶液。将由此获得的反应混合物升温至室温且搅拌过夜。浓缩后,残余物通过用在己烷中的0%至80%EtOAc洗脱的快速硅胶色谱法纯化以得到标题化合物(150mg,56.6%收率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ ppm1.51(9H,s),3.11(2H,m),3.77(2H,t,J=6.16Hz),4.60(2H,s),6.99(1H,d,J=8.41Hz),7.40(1H,d,J=8.41Hz)ppm;LC/MSm/z:285(M+1)。

[0800]



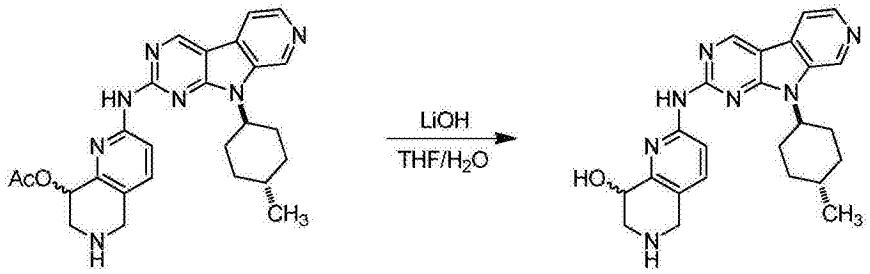
[0801] 8-乙酰氧基-2-氯代-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-羧酸叔丁酯的合成。将6-(叔丁氧基羰基)-2-氯代-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶1-氧化物(150mg,0.53mmol)在乙酸酐(2.5mL,26.3mmol)中的溶液搅拌且在氮气氛下于70℃加热过夜。将DCM(20mL)加至反应混合物,且将所得溶液相继用水、饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤,经无水$MgSO_4$干燥,且在真空下浓缩。残余物通过用在己烷中的0%至30%EtOAc快速硅胶色谱法纯化以得到标题化合物(115mg,66.8%收率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ ppm1.51(9H,s),2.13(3H,s),3.30-3.49(1H,d,J=12.0Hz),4.25-4.40(1H,m),4.45-4.55(1H,d,J=12.0Hz),5.20-5.00(1H,m),5.73(1H,br.s),7.34(1H,d,J=8.22Hz),7.51(1H,d,J=8.41Hz)ppm;LC/MSm/z:327(M+1)。

[0802]



[0803] 乙酸 2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-5,6,7,8- 四氢 -1,6- 萘啶 -8- 基酯的合成。使用与实施例 13 中所述的化学类似的化学,使用 8- 乙酰氧基 -2- 氯代 -7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 羧酸叔丁酯代替 8- 甲基 -2-(三氟甲基磺酰基氧基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 羧酸叔丁酯来制备标题化合物。LC/MS m/z :472(M+1)。

[0804]

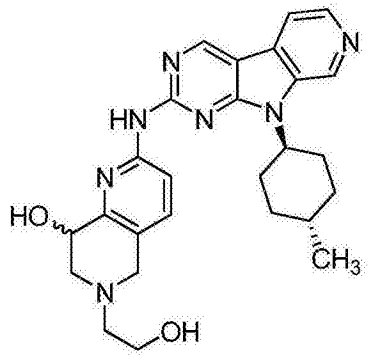


16

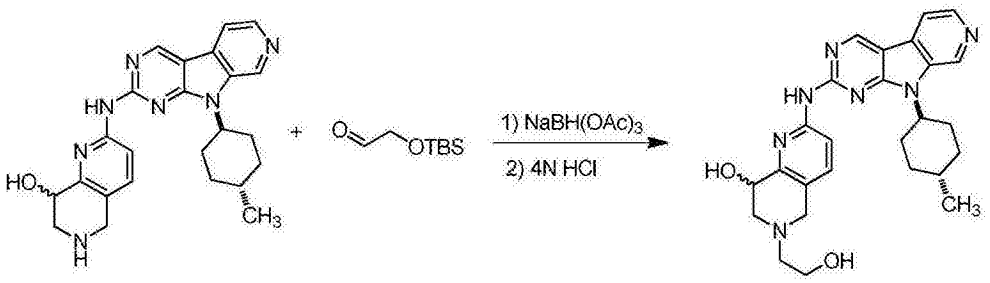
[0805] (2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-5,6,7,8- 四氢 -1,6- 萘啶 -8- 醇 (16) 的合成。将氢氧化锂 (47.6mg,2.0mmol) 加至乙酸 2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-5,6,7,8- 四氢 -1,6- 萘啶 -8- 基酯 (106mg,0.226mmol) 在 10mL MeOH、10mL THF 和 5mL 水中的溶液。将反应混合物在 50℃加热 1 小时。将反应混合物用 DCM 萃取,且浓缩有机层。残余物通过制备型 LC 纯化以得到标题化合物 (16) (87mg,90%)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD) δ ppm1.10(3H,d,J=6.46Hz),1.32-1.47(2H,m),1.70-1.82(1H,m),1.99-2.11(4H,m),2.73(2H,qd,J=12.91,4.30Hz),3.69(2H,d,J=3.52Hz),4.42-4.54(2H,m),4.97-5.02(2H,m),7.89(1H,d,J=8.61Hz),8.42(1H,d,J=8.80Hz),8.59-8.67(2H,m),9.43(1H,s),9.63(1H,s)ppm ;LC/MSm/z :430(M+1)。

[0806] 实施例 17.6-(2- 羟基乙基)-2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-5,6,7,8- 四氢 -1,6- 萘啶 -8- 醇

[0807]



17

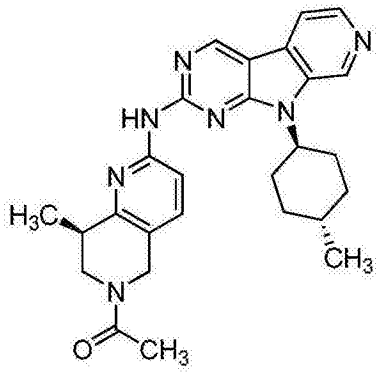


16 17

[0808] 6-(2-羟基乙基)-2-((9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-8-醇(17)的合成。使用与实施例3中所述的化学类似的化学,使用(2-((9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-8-醇(16)代替9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-N-(5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(1)来制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD) δ ppm1.10(3H,d,J=6.46Hz),1.32-1.46(2H,m),1.76(1H,dd,J=6.75,3.81Hz),1.98-2.11(4H,m),2.67-2.80(2H,m),3.49-3.62(2H,m),3.75-3.98(2H,m),3.98-4.10(2H,m),4.55-4.70(2H,m),4.92-5.06(2H,m),7.86(1H,d,J=8.80Hz),8.50(1H,d,J=8.61Hz),8.59-8.68(2H,m),9.42(1H,s),9.59-9.64(1H,m)ppm;LC/MSm/z:472(M+1)。

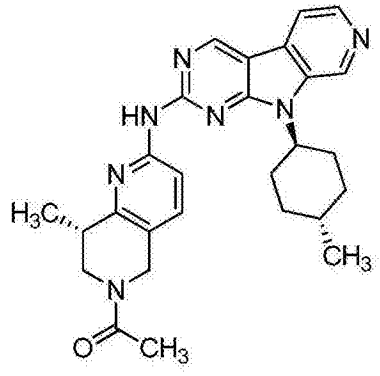
[0809] 实施例18a.1-((R)-8-甲基-2-((9-((1r,4R)-4-甲基环己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮或1-((S)-8-甲基-2-((9-((1r,4S)-4-甲基环己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮

[0810]



[0811] 或

[0812]



18a

[0813] 1-(8-甲基-2-((9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮的分离。将实施例14中获得的外消旋混合物在具有250X30mmIA柱的Thar350SFC系统上和在45mL/min IPA+(20mM NH_3)和55g/min CO_2下通过连续进样(1.2mL;8.0mg/mL于MeOH中;总计10mL)进行分离。将所得级分在旋转蒸发仪上浓缩且分析。各自获得>99%ee的对映异构体。

[0814] 洗脱的第一对映异构体被指定为18a(16mg,为灰白色固体)。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD:DCM-$d_2$1:1,旋转异构体)δ ppm0.92-0.79(1H,m),1.06(3H,d,J=6.6Hz),1.28-1.25(1H,m),1.34-1.31(2H,m),1.41-1.36(2H,m),1.75-1.62(1H,m),1.98(4H,d,J=10.0Hz),2.22(3H,d,J=4.2Hz),2.71-2.55(2H,m),3.12-2.97(1H,m),3.77-3.63(1H,m),3.92-3.78(1H,m),4.85-4.71(1H,m),4.91(1H,d,J=17.1Hz),7.62-7.54(1H,m),7.98(1H,d,J=5.4Hz),8.46-8.37(2H,m),8.92(1H,s),9.17-9.13(1H,m)ppm;LCMSm/z:470.2(M+1);HPLC纯度:99.3%(254nm)。

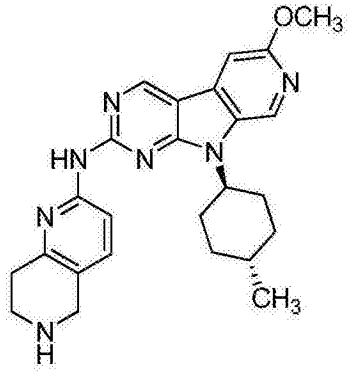
[0815] 实施例18b.实施例18a的立体异构体。1-((R)-8-甲基-2-((9-((1r,4R)-4-甲基环己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮或1-((S)-8-甲基-2-((9-((1r,4S)-4-甲基环己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮

[0816] 实施例18a中所述的分离中洗脱的第二对映异构体被指定为18b(20mg,为浅棕褐色固体)。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD:DCM-$d_2$1:1,旋转异构体)δ ppm0.89-0.80(m,1H),1.06(

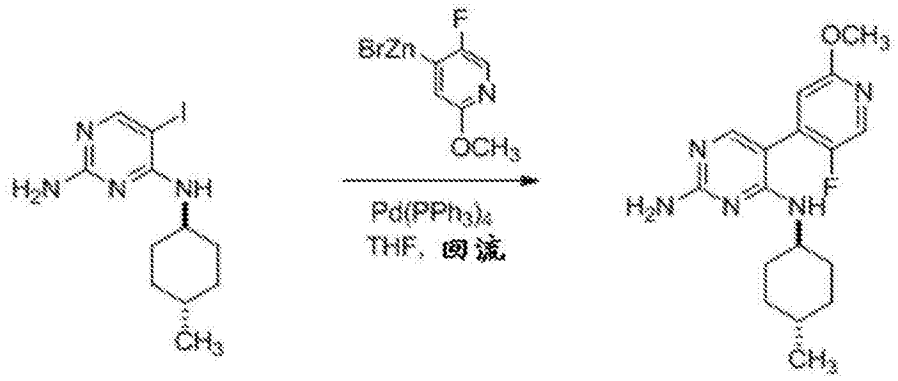
3H, d, J=6.6Hz), 1.31-1.25(2H, m), 1.43-1.35(3H, m), 1.74-1.62(1H, m), 2.00(4H, d, J=10.0Hz), 2.22(3H, d, J=2.2Hz), 2.71-2.58(2H, m), 3.17-3.12(1H, m), 3.67(1H, dd, J=5.7, 13.6Hz), 3.88-3.76(1H, m), 4.92-4.80(2H, m), 7.67(1H, d, J=8.3Hz), 8.33-8.18(2H, m), 8.47(1H, d, J=5.6Hz), 9.10(1H, s), 9.35(1H, d, J=1.7Hz)ppm ;LCMSm/z :470.2(M+1) ;HPLC 纯 度 : 98.6%(254nm)。

[0817] 实施例 19.6- 甲氧基 -9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-N-(5,6,7,8- 四氢 -1,6- 萘啶 -2- 基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 胺

[0818]



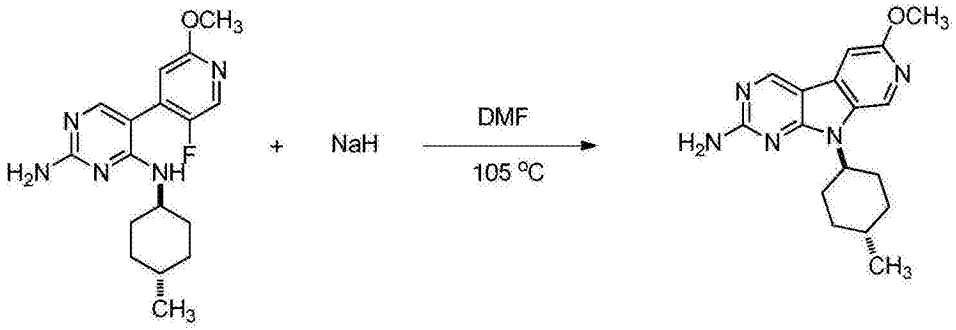
19



[0819] 5-(5- 氟代 -2- 甲氧基吡啶 -4- 基)-N4-((1r,4r)-4- 甲基环己基) 嘧啶 -2,4- 二胺的合成。在 -78℃经 20 分钟将预冷却 (-20℃) 的 5- 氟代 -2- 甲氧基吡啶 (从 Waterstone Technology, Carmel, IN 市售可得)(3.56g, 28.0mmol) 在 THF(25mL) 中的溶液加至 2M 二异丙基酰胺锂在 THF(14.45mL, 28.9mmol) 中的溶液。将由此获得的黄褐色溶液在 -78℃搅拌 1.5 小时,然后加入氯化锌 (II)(58.7mL, 29.4mmol)。移除冷却浴,且将混合物升温至室温。向反应混合物加入 5- 碘代 -N^4-((1r,4r)-4- 甲基环己基) 嘧啶 -2,4- 二胺 (3g, 9.03mmol, 参见实施例 1 操作) 和 $Pd[(PPh_3)]_4$(1.044g, 0.903mmol) 在 THF(20mL) 中的溶液。将所得混合物回流过夜。将反应物冷却至室温,用饱和 $NaHCO_3$(50mL) 淬灭且用 DCM 萃取。浓缩有机层,且残余物通过用在己烷中的 0% 至 100%EtOAc 洗脱的快速硅胶色谱法纯化以得到标题化合物,为黄色固体 (1.5g, 50% 收率)。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm0.86(3H, d, J=8.0Hz

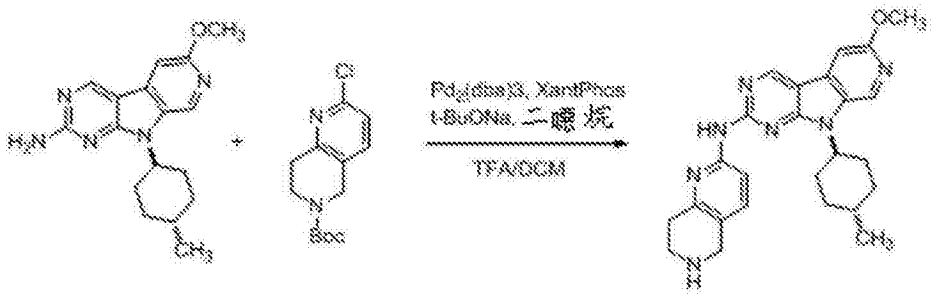
),0.89-1.00(2H,m),1.16-1.32(3H,m),1.65(2H,d,J=12.0Hz),1.76(2H,d,J=12.0Hz),3.84(3H,s),3.92-4.02(1H,m),5.96(1H,d,J=12.0Hz),6.20(2H,s),6.74(1H,d,J=8.0Hz),7.57(1H,s),8.10(1H,s)ppm;LCMSm/z:332.2(M+1)。

[0820]



[0821] 6-甲氧基-9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺的合成。在0℃将氢化钠(60%于矿物油中的分散体)(1.09g,27.2mmol)缓慢加至5-(5-氟代-2-甲氧基吡啶-4-基)-N^4-((1r,4r)-4-甲基环己基)嘧啶-2,4-二胺(3.0g,9.05mmol)在DMF(60mL)中的溶液。添加后,将混合物在氮气气氛下于室温搅拌20分钟,然后在105℃搅拌过夜。将反应物冷却至室温且在搅拌的同时于0℃用饱和NH_4Cl淬灭。将混合物用EtOAc萃取且用水洗涤,然后用盐水洗涤,且经Na_2SO_4干燥。除去溶剂,且粗产物通过用在己烷中的0%至50%EtOAc洗脱的快速硅胶色谱法纯化以得到标题化合物,为灰白色固体(1.5g,50%收率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm0.96(3H,d,J=8.0Hz),1.05-1.24(2H,m),1.55-1.65(1H,m),1.74(2H,d,J=8.0Hz),1.85(2H,d,J=8.0Hz),2.30-2.45(2H,m),3.87(3H,s),4.64-4.74(1H,m),6.93(2H,s),7.31(1H,s),8.52(1H,s),8.94(1H,s)ppm;LCMSm/z:312.3(M+1)。

[0822]



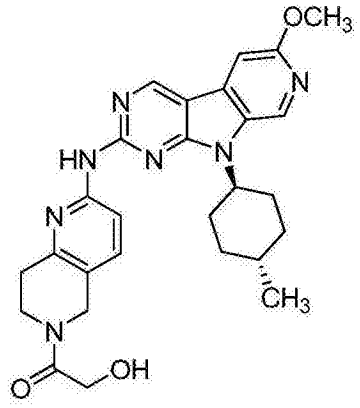
19

[0823] 6-甲氧基-9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-N-(5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(19)的合成。使用与实施例1中所述的化学类似的化学,使用6-甲氧基-9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺代替9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺来制备标题化合物。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δppm1.05(3H,d,J=6.6Hz),1.25-1.48(2H,m),1.65-1.75(1H,m),1.95-2.05(4H,m),2.51-2.74(2H,m),3.42(2H,d,J=10.0Hz),3.70(2H,d,J=10.0Hz),4.03(3H,s),4.45(2H,s),4.82

-4.90(1H,m),7.30-7.45(1H,m),7.62(1H,s),7.84(1H,d,J=10.0Hz),8.73(1H,s),9.35(1H,s)ppm;LCMSm/z:444.3(M+1)。

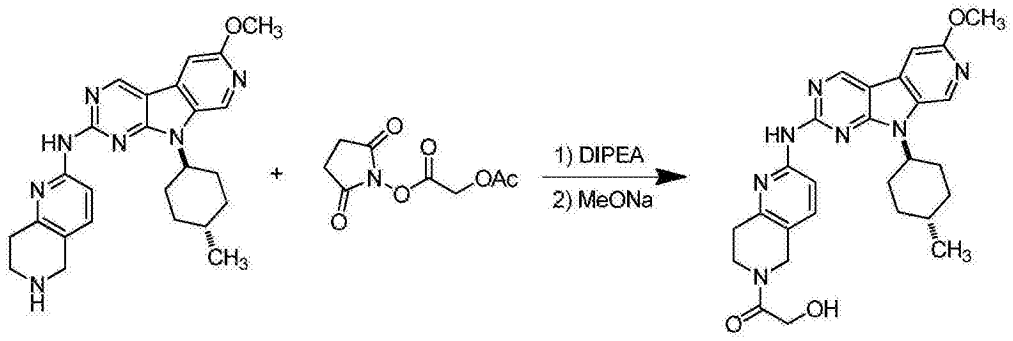
[0824] 实施例20.2-羟基-1-(2-((6-甲氧基-9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮

[0825]



[0826]

20

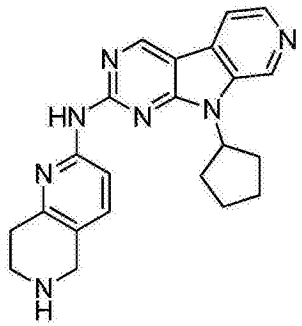


19 **20**

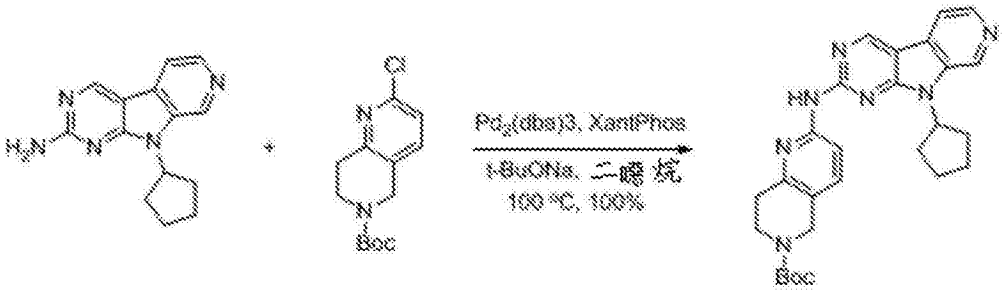
[0827] 2-羟基-1-(2-((6-甲氧基-9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮(20)的合成。使用与实施例5中所述的化学类似的化学,使用6-甲氧基-9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-N-(5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(19)代替9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-N-(5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(1)来制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ ppm1.04(3H,d,J=6.6Hz),1.25-1.33(2H,m),1.65-1.75(1H,m),1.95-2.05(4H,m),2.51-2.62(2H,m),3.14-3.26(2H,m),3.84-3.99(2H,m),4.02(3H,s),4.37(2H,br.s.),4.74(2H,br.s.),4.82-4.91(1H,m),7.28(1H,d,J=10.0Hz),7.59(1H,s),7.89-7.94(1H,m),8.70(1H,s),9.34(1H,s)ppm;LCMSm/z:502.2(M+1)。

[0828] 实施例21.9-环戊基-N-(5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺

[0829]

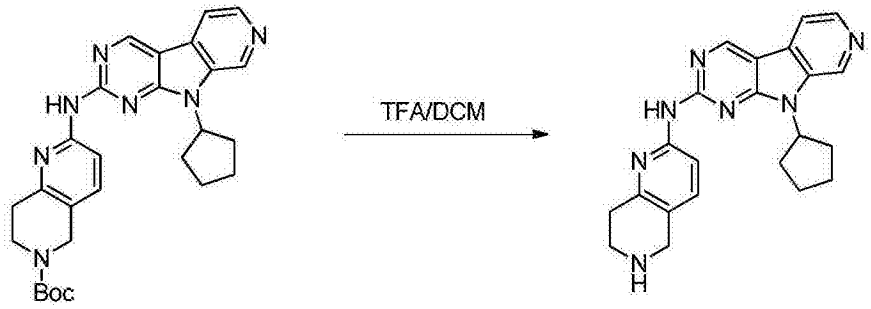


21



[0830] 2-((9-环戊基-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-羧酸叔丁酯的合成。向9-环戊基-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(如在WO2009/085185中所述地制备)(152mg,0.6mmol)在二噁烷(6mL)中的溶液加入2-氯代-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-羧酸叔丁酯(177mg,0.66mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(28mg,0.030mmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽(52mg,0.090mmol)和叔丁醇钠(86mg,0.9mmol)。将由此获得的反应混合物在微波辐射下于150℃加热1小时。将反应混合物用DCM稀释,用盐水洗涤,然后干燥。蒸发溶剂且残余物通过用在DCM中的10%至50%溶剂A(DCM/MeOH/NH_4OH,100:10:1)洗脱的快速硅胶色谱法纯化以得到标题化合物,为浅黄色固体(211mg,72%收率)。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ1.52(9H,s),1.88-1.90(2H,m),2.14-2.21(4H,m),2.45-2.47(2H,m),2.92-2.94(2H,m),3.76-3.79(2H,m),4.59(2H,m),5.37(1H,m),7.49(1H,d,J=10.0Hz),7.85(1H,d,J=5.0Hz),8.14(1H,br.s),8.37(1H,d,J=10.0Hz),8.52(1H,d,J=5.0Hz),8.92(1H,s),9.11(1H,s)ppm;LCMSm/z:486(M+1)。

[0831]

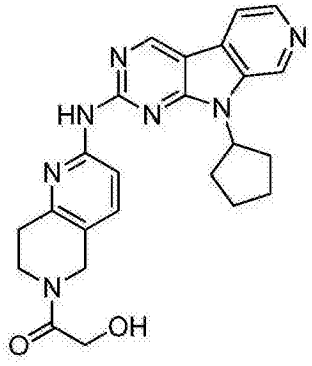


21

[0832] 9- 环戊基 -N-(5,6,7,8- 四氢 -1,6- 萘啶 -2- 基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 胺 (21) 的合成。将 2-((9- 环戊基 -9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 羧酸叔丁酯 (217mg,0.477mmol) 在 TFA/DCM(1:1,2mL) 中的溶液在室温搅拌 30 分钟,然后浓缩。残余物通过用在 DCM 中的 25% 至 75% 溶剂 A(DCM:MeOH:NH_4OH,100:10:1) 洗脱的快速硅胶色谱法纯化以得到标题化合物,为黄色固体 (148mg,86% 收率)。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ 1.87-1.90(2H,m),2.14-2.21(4H,m),2.43-2.47(2H,m),2.89(2H,t,J=5.0Hz),3.26(2H,t,J=5.0Hz),4.02(2H,s),5.36(1H,m),7.41(1H,d,J=10.0Hz),7.85(1H,d,J=5.0Hz),8.19(1H,br.s),8.31(1H,d,J=10.0Hz),8.52(1H,d,J=5.0Hz),8.91(1H,s),9.11(1H,s)ppm ;LCMSm/z :386(M+1)。

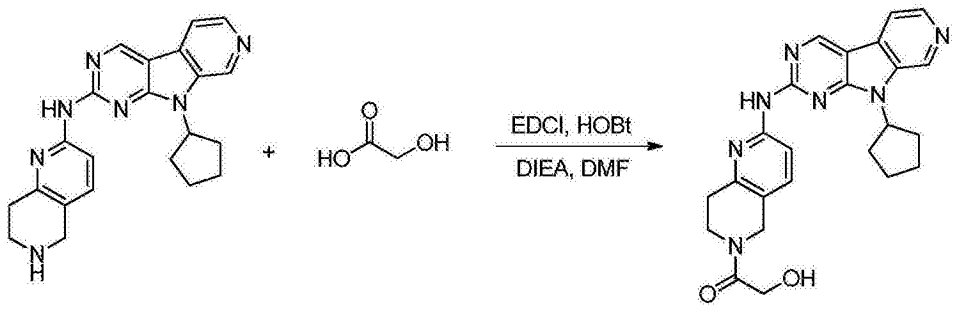
[0833] 实施例 22.1-(2-((9- 环戊基 -9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基)-2- 羟基乙酮

[0834]



[0835]

22

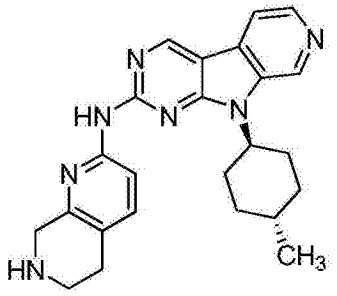


21 **22**

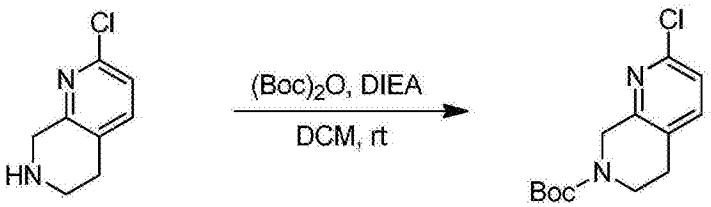
[0836] 1-(2-((9-环戊基-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)-2-羟基乙酮(22)的合成。向9-环戊基-N-(5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(21)(145mg,0.367mmol)在DMF(10mL)中的溶液加入2-羟基乙酸(34.3mg,0.451mmol)、EDC(191.7mg,0.451mmol)、N-羟基苯并三唑(61mg,0.451mmol)和N,N-二异丙基乙胺(157uL,0.903mmol)。将由此获得的混合物在室温搅拌2小时。浓缩反应混合物,且残余物通过用20%至75%溶剂A(DCM:MeOH:NH_4OH,100:10:1)的快速硅胶色谱法纯化以得到标题化合物,为灰白色固体(117mg,70%收率)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6) δ 1.77-1.80(2H,m),2.07-2.10(4H,m),2.42-2.44(2H,m),2.82-2.91(2H,m),3.66-3.82(2H,m),4.18-4.20(2H,m),4.57-4.66(2H,m),5.36(1H,m),7.68(1H,d,J=10.0Hz),8.06(1H,d,J=5.0Hz),8.19(1H,d,J=10.0Hz),8.48(1H,d,J=5.0Hz),9.03(1H,s),9.31(1H,s)9.98(1H,br.s)ppm;LCMSm/z:444(M+1)。

[0837] 实施例23.9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-N-(5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺

[0838]

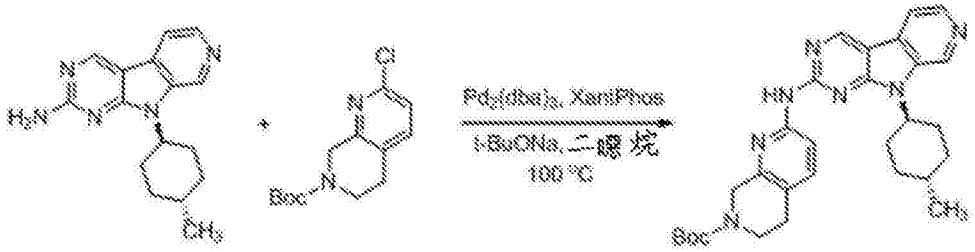


23



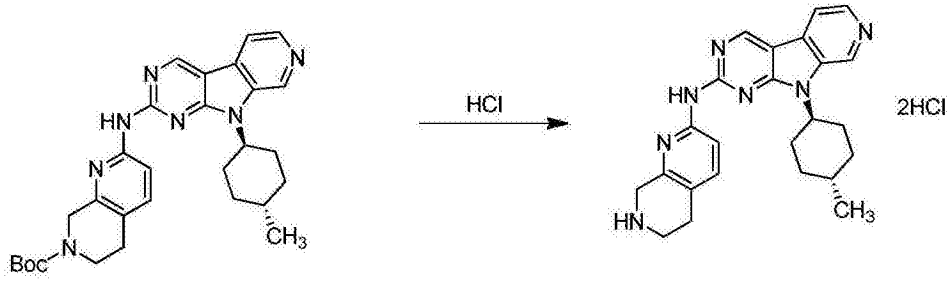
[0839] 2-氯代-5,6-二氢-1,7-萘啶-7(8H)-羧酸叔丁酯的合成。使用与实施例1中所述的化学类似的化学,使用2-氯代-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶盐酸盐(从Anichem,North Brunswick,NJ商业获得)代替2-氯代-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶盐酸盐来制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,CD_2Cl_2)δ1.47(9H,s),2.79(2H,t,J=5.6Hz),3.64(2H,t,J=5.6Hz),4.58(2H,s),7.13(1H,d,J=8.0Hz),7.42(1H,d,J=8.0Hz)ppm;LCMSm/z:269(M+1)。

[0840]



[0841] 2-((9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-5,6-二氢-1,7-萘啶-7(8H)-羧酸叔丁酯的合成。使用与实施例1中所述的化学类似的化学,使用2-氯代-5,6-二氢-1,7-萘啶-7(8H)-羧酸叔丁酯代替2-氯代-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-羧酸叔丁酯来制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ1.07(3H,d,J=6.4Hz),1.23-1.33(2H,m),1.52(9H,s),1.64-1.68(1H,m),1.99(4H,t,J=11.0Hz),2.60(2H,dq,J=3.3,12.3Hz),2.85(2H,br.s),3.72(2H,br.s),4.60(2H,s),4.73(1H,t,J=12.3Hz),7.53(1H,d,J=8.3Hz),7.87(1H,d,J=5.4Hz),8.10(1H,br.s),8.37(1H,d,J=8.3Hz),8.51(1H,d,J=5.4Hz),8.97(1H,s),9.12(1H,s)ppm;LCMSm/z:514(M+1)。

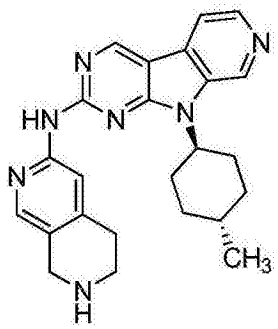
[0842]



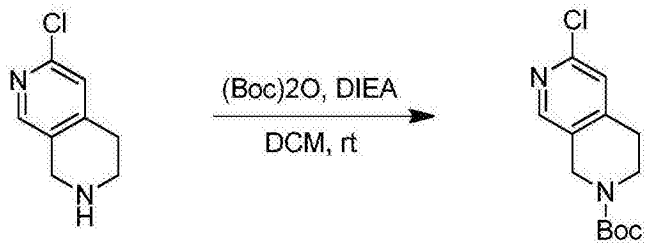
[0843] 9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-N-(5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺二盐酸盐的合成。向2-((9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-5,6-二氢-1,7-萘啶-7(8H)-羧酸叔丁酯(320mg,0.623mmol)在DCM(5mL)和MeOH(5mL)中的溶液加入在二噁烷中的4.0M HCl(10mL)且浆液在数分钟内形成。将混合物在室温搅拌过夜,浓缩,然后用乙醚再浆液化。将浆液用布氏漏斗过滤,提供9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-N-(5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺二盐酸盐(176mg),为棕褐色固体。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD) δ 1.09(3H,d,J=6.4Hz),1.32-1.45(2H,m),1.77(1H,br.s),2.06(4H,t,J=15.5Hz),2.64-2.79(2H,m),3.21(2H,t,J=6.2Hz),3.63(2H,t,J=6.2Hz),4.61(2H,s),4.93-5.03(1H,m),7.88(1H,br.s),7.91-7.96(1H,m),8.74(1H,d,J=6.1Hz),8.81(1H,d,J=6.1Hz),9.55(1H,s),9.80(1H,s)ppm;LCMSm/z:414(M+1)。

[0844] 实施例24.9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-N-(5,6,7,8-四氢-2,7-萘啶-3-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺

[0845]



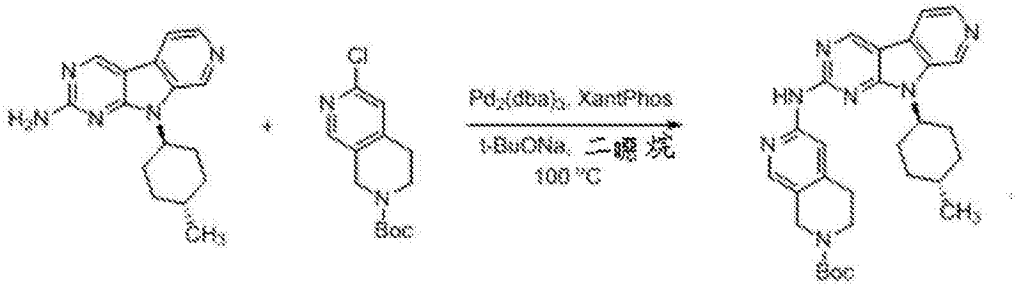
24



[0846] 6-氯代-3,4-二氢-2,7-萘啶-2(1H)-羧酸叔丁酯的合成。将6-氯代-1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶盐酸盐(从Anichem,North Brunswick,NJ商业获得)(2.0g,9.75mmol)和TEA(2.72mL,19.50mmol)在DCM(19.50mL)中混合。加入

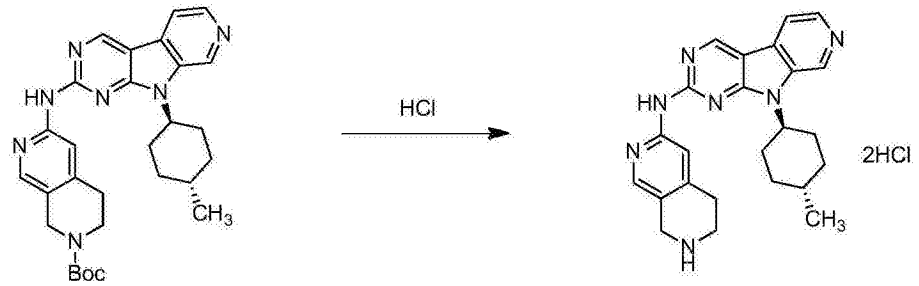
Boc_2O(2.34g,10.7mmol)。然后将混合物在室温搅拌 2 小时。TLC 指示起始材料良好的耗尽以及一种主要的点形成。还存在更微弱的极性较小的点。将反应混合物用 DCM 和水分配。将有机层用硫酸钠干燥,过滤,且浓缩。残余物通过用在己烷中的 0% 至 40%EtOAc 洗脱的急骤硅胶柱色谱法纯化以提供 6- 氯代 -3,4- 二氢 -2,7- 萘啶 -2(1H)- 羧酸叔丁酯,为澄清的无色油 (1.53g)。^1H NMR(500MHz,CD_2CCl_2) δ 1.46(9H,s),2.80(2H,t,J=6.0Hz),3.62(2H,t,J=6.0Hz),4.55(2H,s),7.12(1H,s),8.13(1H,s)ppm ;LCMSm/z :269(M+1)。

[0847]



[0848] 6-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-3,4- 二氢 -2,7- 萘啶 -2(1H)- 羧酸叔丁酯的合成。使用与实施例 1 中所述的化学类似的化学,使用 6- 氯代 -3,4- 二氢 -2,7- 萘啶 -2(1H)- 羧酸叔丁酯代替 2- 氯代 -7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 羧酸叔丁酯来制备标题化合物。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ 1.07(3H,d,J=6.4Hz),1.23-1.35(2H,m),1.53(9H,s),1.62-1.73(1H,m),2.00(2H,br.s),2.48-2.67(2H,m),2.81-3.01(2H,m),3.72(2H,br.s),4.61(2H,s),4.78(1H,t,J=12.5Hz),7.89(1H,d,J=5.4Hz),8.10(1H,br.s),8.12(1H,br.s),8.36(1H,br.s),8.52(1H,d,J=5.4Hz),8.98(1H,s),9.12(1H,s)ppm ;LCMSm/z :514(M+1)。

[0849]

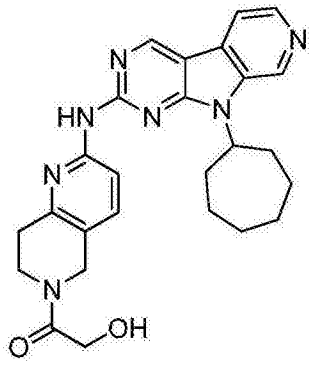


[0850] 9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-N-(5,6,7,8- 四氢 -2,7- 萘啶 -3- 基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 胺二盐酸盐的合成。向 6-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-3,4- 二氢 -2,7- 萘啶 -2(1H)- 羧酸叔丁酯 (446mg,0.868mmol) 在 MeOH(4.3mL) 和 DCM(4.3mL) 中的浆液加入 10mL 在二噁烷中的 4.0MHCl。然后将所得澄清溶液在室温搅拌过夜。在反应期间固体从反应混合物中沉淀。浓缩混合物,用乙醚漂洗且过滤,以得到 9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-N-(5,6,7,8- 四氢 -2,7- 萘啶 -3- 基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 胺二盐酸盐 (461mg,0.948mmol)。^1H NMR(500MHz,CD_3OD) δ 1.07(3H,d,J=6.6Hz),1.29-1.42(2H,m),1.69-1.81(1H,m),1.98-2.09(4H,m),2.64-2.76(2H,m),3.39(2H,t,J=6.4Hz),3.64(2H,t,J=6.4Hz),4.54(2H,s),4.95-5.07(1H,m),7.68(1H,br.s),8.48(1H,s),8.71(1H,d,J=6.1Hz),8.83(1H,d,J=6.1Hz),9.55(1H,s),9.78(1H,s)ppm ;LCMSm/z :

414(M+1)。

[0851] 实施例 25.1-(2-((9- 环庚基 -9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基)-2- 羟基乙酮

[0852]

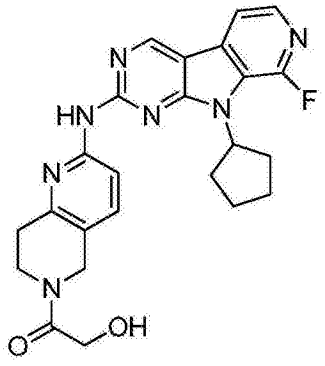


25

[0853] 1-(2-((9- 环庚基 -9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基)-2- 羟基乙酮 (25) 的合成。可使用与实施例 1 和 5 中所述的化学类似的化学,使用环庚胺 (从 Sigma-Aldrich,St.Louis,MO 市售可得) 代替反式 -4- 甲基环己胺盐酸盐来制备标题化合物。

[0854] 实施例 26.1-(2-((9- 环戊基 -8- 氟代 -9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基)-2- 羟基乙酮

[0855]

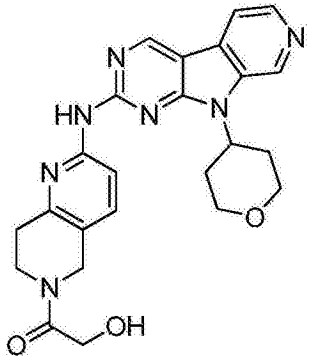


26

[0856] 1-(2-((9- 环戊基 -8- 氟代 -9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基)-2- 羟基乙酮 (26) 的合成。可使用与实施例 21 和 22 中所述的化学类似的化学,使用 9- 环戊基 -8- 氟代 -9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 胺 (如在 WO2009/085185 中所述地制备) 代替 9- 环戊基 -9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 胺来制备标题化合物。

[0857] 实施例 27.2- 羟基 -1-(2-((9-(四氢 -2H- 吡喃 -4- 基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮

[0858]

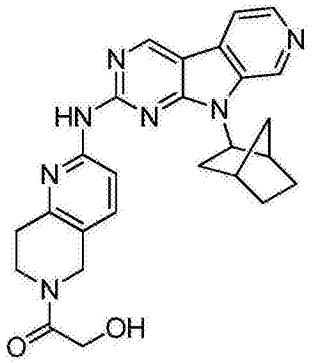


27

[0859] 2- 羟基 -1-(2-((9-(四氢 -2H- 吡喃 -4- 基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮 (27) 的合成。可使用与实施例 1 和 5 中所述的化学类似的化学,使用 9-(四氢 -2H- 吡喃 -4- 基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 胺 (如在 WO2009/085185 中所述地制备) 代替 9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 胺来制备标题化合物。

[0860] 实施例 28.1-(2-((9-((1R,2R,4S)- 二环 [2.2.1] 庚 -2- 基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基)-2- 羟基乙酮

[0861]

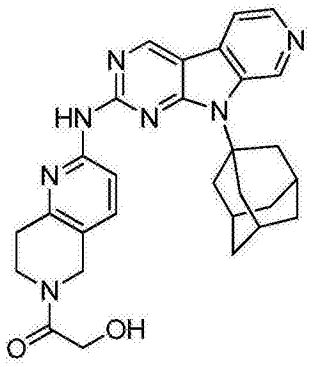


28

[0862] 1-(2-((9-((1R,2R,4S)- 二环 [2.2.1] 庚 -2- 基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基)-2- 羟基乙酮 (28) 的合成。可使用与实施例 1 和 5 中所述的化学类似的化学,使用 9-((1R,2R,4S)- 二环 [2.2.1] 庚 -2- 基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 胺 (如在 WO2009/085185 中所述地制备) 代替 9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 胺来制备标题化合物。

[0863] 实施例 29.1-(2-((9-((1s,3s)- 金刚烷 -1- 基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基)-2- 羟基乙酮

[0864]

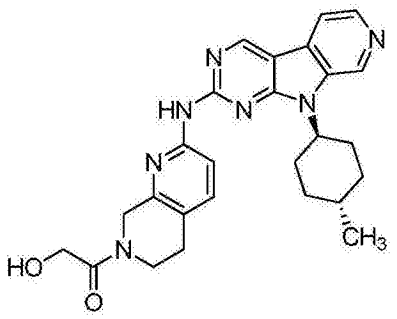


29

[0865] 1-(2-((9-((1s,3s)-金刚烷-1-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)-2-羟基乙酮(29)的合成。可使用与实施例1和5中所述的化学类似的化学,使用9-((1s,3s)-金刚烷-1-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(如在WO2009/085185中所述地制备)代替9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺制备标题化合物。

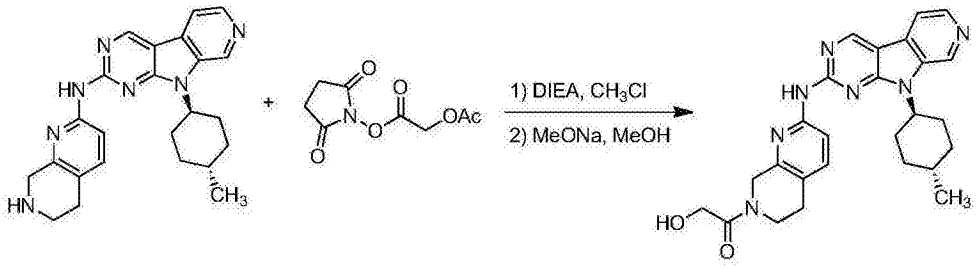
[0866] 实施例30.2-羟基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-5,6-二氢-1,7-萘啶-7(8H)-基)乙酮

[0867]



30

[0868]

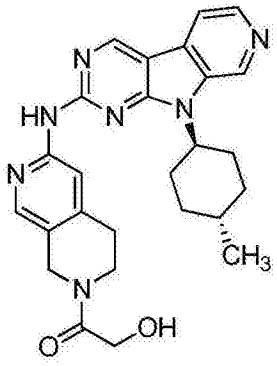


[0869] 2-羟基-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-5,6-二氢-1,7-萘啶-7(8H)-基)乙酮的合成。使用与实施例5中所述的化学类似的化学,使用9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-N-(5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-2-基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺二盐酸盐(实施

例 23) 代替 9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-N-(5,6,7,8- 四氢 -1,6- 萘啶 -2- 基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 胺来制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ 1.08(3H,d,J=6.4Hz),1.21-1.35(2H,m),1.99(4H,t,J=10.5Hz),2.60(2H,dq,J=3.5,12.8Hz),2.91(2H,q,J=5.9Hz),3.58(1H,t,J=5.9Hz),3.68(1H,t,J=4.3Hz),3.97(1H,t,J=5.9Hz),4.10(2H,m),4.44(1H,s),4.75(1H,m),4.82(1H,s),7.55(1H,d,J=8.6Hz),7.88(1H,d,J=5.4Hz),8.07(1H,s),8.43(1H,d,J=8.6Hz),8.53(1H,d,J=5.4Hz),8.99(1H,s),9.11(1H,s)ppm ;LCMSm/z :472(M+1)。

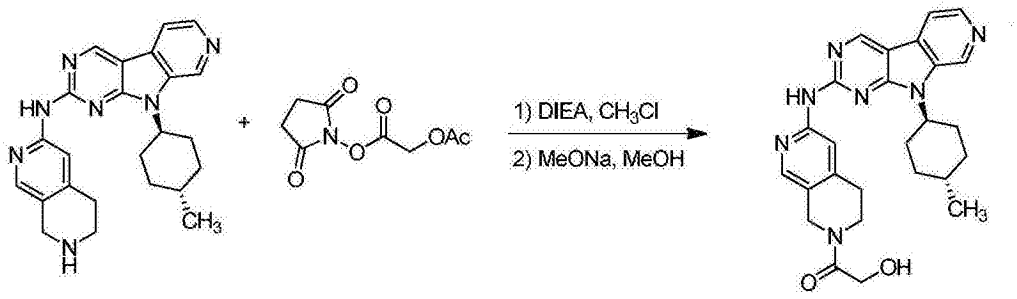
[0870] 实施例 31.2- 羟基 -1-(6-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-3,4- 二氢 -2,7- 萘啶 -2(1H)- 基) 乙酮

[0871]



31

[0872]

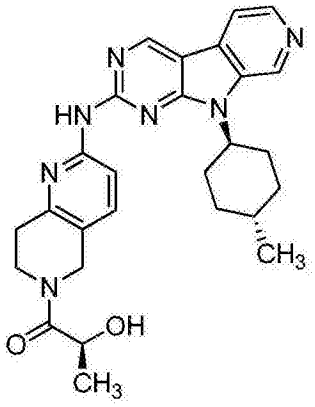


[0873] 2- 羟基 -1-(6-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-3,4- 二氢 -2,7- 萘啶 -2(1H)- 基) 乙酮的合成。使用与实施例 5 中所述的化学类似的化学,使用 9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-N-(5,6,7,8- 四氢 -2,7- 萘啶 -3- 基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 胺二盐酸盐 (实施例 24) 代替 9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-N-(5,6,7,8- 四氢 -1,6- 萘啶 -2- 基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 胺来制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ 1.07(3H,d,J=6.4Hz),1.25-1.36(3H,m),2.01(4H,d,J=10.5Hz),2.51-2.64(2H,m),3.00(2H,q,J=5.7Hz),3.59(1H,t,J=6.0Hz),3.61-3.67(1H,m),3.97(1H,t,J=6.0Hz),4.31(2H,t,J=3.4Hz),4.49(1H,s),4.71-4.85(2H,m),7.09(1H,d,J=5.1Hz),8.14(1H,s),8.16(1H,s),8.42(1H,s),8.52(1H,d,J=5.1Hz),9.00(1H,s),9.13(1H,s)ppm ;LCMSm/z :472(M+1)。

[0874] 实施例 32.(S)-2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基)

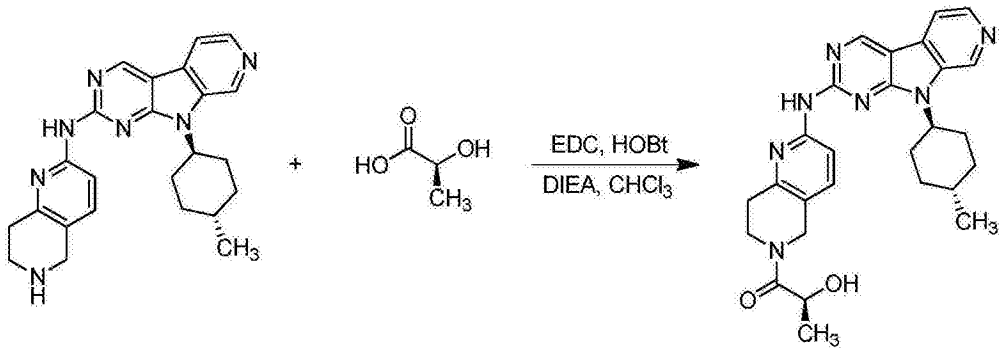
丙 -1- 酮

[0875]



[0876]

32

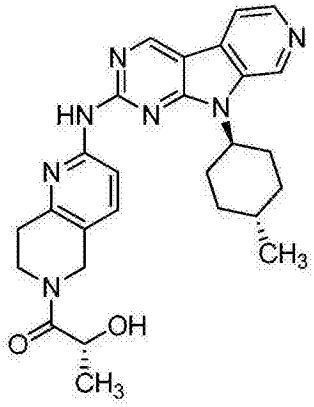


[0877] (S)-2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 丙 -1- 酮的合成。向 9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-N-(5,6,7,8- 四氢 -1,6- 萘啶 -2- 基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 胺 (实施例 1)(83mg,0.20mmol) 在氯仿 (10mL) 中的溶液加入 L- 乳酸 (从 Sigma-Aldrich,St.Louis,MO 商业获得)(15uL,0.20mmol)、EDC(46mg,0.24mmol)、N- 羟基苯并三唑 (32mg,0.24mmol) 和 N,N- 二异丙基乙胺 (84uL,0.48mmol)。将由此获得的混合物在室温搅拌且 HPLC-MS 分析指示反应在 4 小时后完成。将反应混合物用氯仿稀释且用水和盐水洗涤,然后将有机层经 $MgSO_4$ 干燥且在减压下浓缩。残余物通过用在 DCM 中的 10% 至 30% 溶剂 A(DCM:MeOH:NH_4OH、90:9:1) 洗脱的急骤硅胶柱色谱法纯化以提供标题化合物,为浅黄色固体 (67mg,69% 收率)。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ 1.06(3H,d,J=5.0Hz),1.24-1.33(2H,m),1.38-1.44(3H,m),1.63-1.68(1H,m),1.96-2.02(4H,m),2.56-2.64(2H,m),2.98-3.03(2H,m),3.78(1H,t,J=5.0Hz),3.90-3.94(1H,m),4.12-4.15(1H,m),4.56-4.63(2H,m),4.73-4.77(1H,m),4.81(1H,br.s),7.50(1H,d,J=10Hz),7.54(1H,d,J=10Hz),8.30(1H,s),8.43(1H,d,J=10Hz),8.47(1H,d,J=10Hz),9.14(1H,s),9.16(1H,s)ppm ;LCMSm/z :486(M+1)。

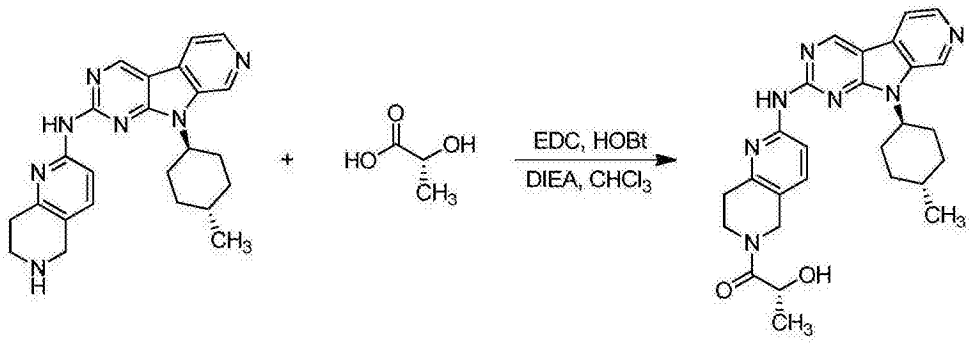
[0878] 实施例 33.(R)-2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基)

丙 -1- 酮

[0879]



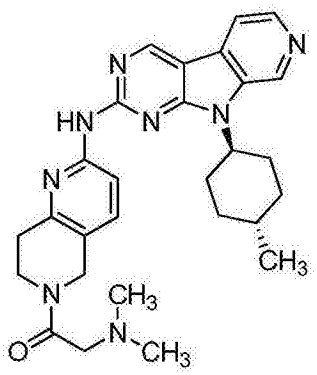
33



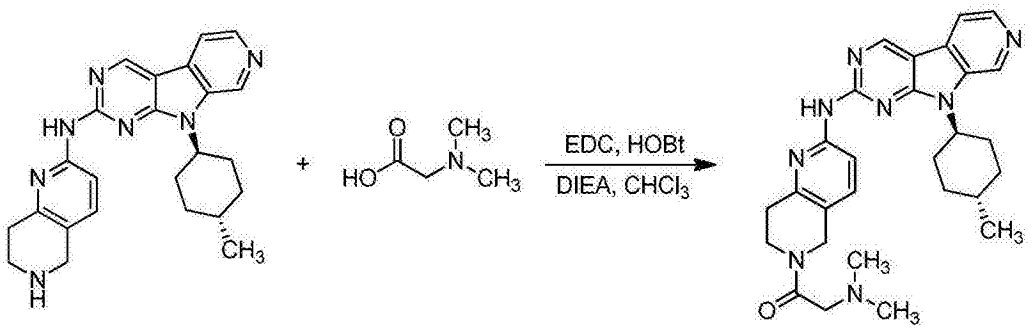
[0880] (R)-2- 羟基 -1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 丙 -1- 酮的合成。使用与实施例 32 中所述的化学类似的化学,使用 D- 乳酸 (从 Sigma-Aldrich,St.Louis,MO 商业获得) 代替 L- 乳酸来制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ 1.06(3H,d,J=5.0Hz),1.23-1.31(2H,m),1.38-1.44(3H,m),1.63-1.67(1H,m),1.96-2.02(4H,m),2.56-2.64(2H,m),2.99-3.05(2H,m),3.78(1H,t,J=5.0Hz),3.90-3.93(1H,m),4.12-4.15(1H,m),4.58-4.63(2H,m),4.72-4.77(1H,m),4.81(1H,d,J=5.0Hz),7.50(1H,d,J=10Hz),7.54(1H,d,J=10Hz),7.84(1H,s),8.44(1H,d,J=10Hz),8.47(1H,d,J=10Hz),9.19(1H,s),9.23(1H,s)ppm ;LCMSm/z :486(M+1)。

[0881] 实施例 34.2-(二甲基氨基)-1-(2-((9-((1r,4r)-4- 甲基环己基)-9H- 吡啶并 [4',3':4,5] 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基) 氨基)-7,8- 二氢 -1,6- 萘啶 -6(5H)- 基) 乙酮

[0882]



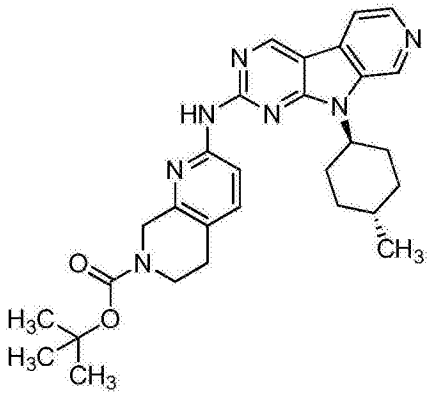
34



[0883] 2-(二甲基氨基)-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮的合成。使用与实施例32中所述的化学类似的化学,使用2-(二甲基氨基)乙酸(从Sigma-Aldrich,St.Louis,MO商业获得)代替L-乳酸来制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ 1.07(3H,d,J=5.0Hz),1.24-1.32(2H,m),1.64-1.67(1H,m),1.96-2.02(4H,m),2.32(6H,s),2.57-2.64(2H,m),2.97(1H,t,J=5.0Hz),3.02(1H,t,J=5.0Hz),3.25(2H,br.s),3.93-3.98(2H,m),4.70-4.76(3H,m),7.50(1H,d,J=10Hz),7.84(1H,d,J=5.0Hz),8.44(1H,d,J=10Hz),8.51(1H,d,J=5.0Hz),8.97(1H,s),9.18(1H,s)ppm;LCMSm/z:499(M+1)。

[0884] 实施例35.2-((9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-5,6-二氢-1,7-萘啶-7(8H)-羧酸叔丁酯

[0885]

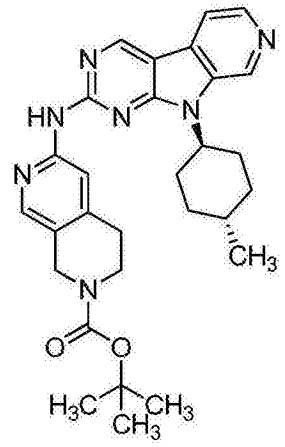


35

[0886] 2-((9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-5,6-二氢-1,7-萘啶-7(8H)-羧酸叔丁酯的合成。如实施例23中所述地制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ1.07(3H,d,J=6.4Hz),1.23-1.33(2H,m),1.52(9H,s),1.64-1.68(1H,m),1.99(4H,t,J=11.0Hz),2.60(2H,dq,J=3.3,12.3Hz),2.85(2H,br.s),3.72(2H,br.s),4.60(2H,s),4.73(1H,t,J=12.3Hz),7.53(1H,d,J=8.3Hz),7.87(1H,d,J=5.4Hz),8.10(1H,br.s),8.37(1H,d,J=8.3Hz),8.51(1H,d,J=5.4Hz),8.97(1H,s),9.12(1H,s)ppm;LCMSm/z:514(M+1)。

[0887] 实施例36.6-((9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-3,4-二氢-2,7-萘啶-2(1H)-羧酸叔丁酯

[0888]



[0889]

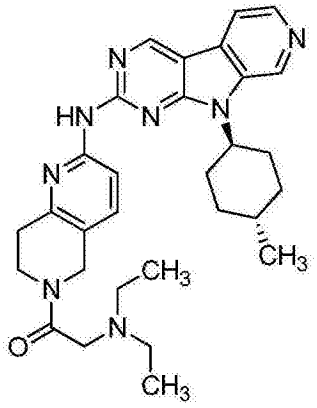
36

[0890] 6-((9-((1r,4r)-4-甲基环己基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-3,4-二氢-2,7-萘啶-2(1H)-羧酸叔丁酯的合成。如在实施例24中所述地制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ1.07(3H,d,J=6.4Hz),1.23-1.35(2H,m),1.53(9H,s),1.62-1.73(1H,m),2.00(2H,br.s),2.48-2.67(2H,m),2.81-3.01(2H,m),3.72(2H,br.s),4.61(2H,s),4.78(1H,t,J=12.5Hz),7.89(1H,d,J=5.4Hz),8.10(1H,br.s),8.12(1H,br.s),8.36(1H,br.s),8.52(1H,d,J=5.4Hz),8.98(1H,s),9.12(1H,s)ppm;

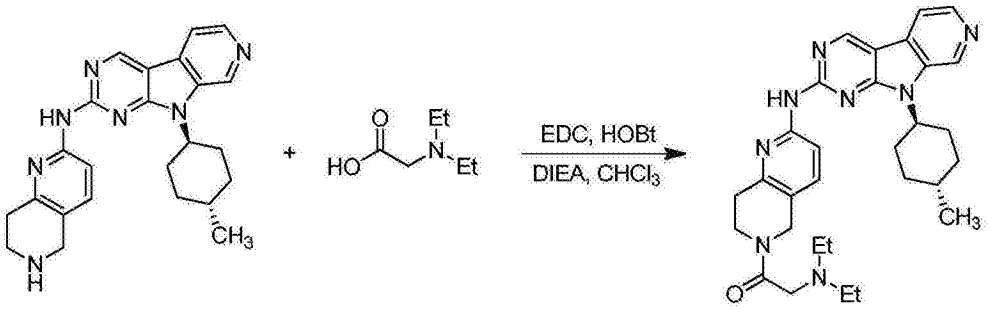
LCMSm/z :514(M+1)。

[0891] 实施例 37.2-(二乙基氨基)-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基环已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮

[0892]



37



[0893] 2-(二乙基氨基)-1-(2-((9-((1r,4r)-4-甲基环已基)-9H-吡啶并[4',3':4,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酮的合成。使用与实施例 32 中所述的化学类似的化学,使用 2-(二乙基氨基)乙酸(从 Matrix Scientific,Columbia,SC 商业获得)代替 L-乳酸来制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm1.02-1.09(9H,m),1.24-1.33(2H,m),1.63-1.69(1H,m),1.96-2.02(4H,m),2.57-2.65(6H,m),2.98(2H,t,J=5.0Hz),3.39(2H,br.s),3.97(2H,t,J=5.0Hz),4.71-4.77(3H,m),7.49(1H,d,J=10Hz),7.84(1H,d,J=5.0Hz),8.24(1H,s),8.42(1H,d,J=10Hz),8.51(1H,d,J=5.0Hz),8.97(1H,s),9.13(1H,s) ;LCMSm/z :527(M+1)。

[0894] CDK4、FLT3 和 MOLM13 测定

[0895] 用过滤激酶测定确定 CDK4/6-FLT3 抑制剂的 CDK4 和 CDK1 抑制活性。将稀释于激酶缓冲液(20mM Tris,pH7.4、50mM NaCl、1mM DTT、0.1%BSA)中的化合物、激酶和底物连续加至 96 孔 Multiscreen HTS 滤板(Millipore)中。每个孔中的最终 100 μL 反应混合物含有 0.3 μg CDK4/细胞周期蛋白 D1 或 CDK1/细胞周期蛋白 B(Cell Signaling Technology)、1 μg Rb 片段(aa773-928,Millipore)(对于 CDK4 测定)或 5 μg 组蛋白 H1(对于 CDK1 测定)和 1 μCi[^{33}P]-ATP。将混合物在室温孵育 1 小时。然后将反应中的蛋白质沉淀且使用吸入/过滤真空系统用冷 TCA 溶液洗涤。将平板在室温干燥,且通过闪烁计数测量留存的

放射性。

[0896] 用 HTRF 激酶测定确定 CDK4/6-FLT3 抑制剂的 FLT3 抑制活性。FLT3 酶 (GST-FLT3 融合) 购自 Carna Biosciences。ULight- 标记的源自人类 Janus 激酶 1 的合成肽 (aa1015-1027, ULight-JAK1, PerkinElmer) 用作磷酸受体 (phosphoacceptor) 底物。测定在 384 孔白色 OptiPlate(PerkinElmer) 中进行。20 μL 反应混合物含有 50nM ULight-JAK1、116 μM ATP、0.0385ng/μL FLT3 和测试化合物在激酶缓冲液 (50mM Hepes, pH7.6、1mM EGTA、10mM $MgCl_2$、2mM DTT 和 0.005%Tween20) 中的稀释液。允许反应在室温继续进行 1 小时且通过加入 20 μL 含 10mM EDTA、2 nM LANCE® Eu-W1024 抗 - 磷酸 - 酪氨酸抗体的 LANCE® 检测缓冲液 (PerkinElmer) 来终止。将平板在添加检测试剂之后于室温孵育 2 小时, 然后在 Envision 多功能酶标仪 (PerkinElmer) 上读数。

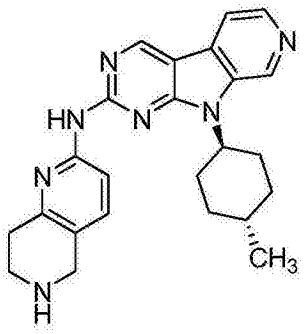
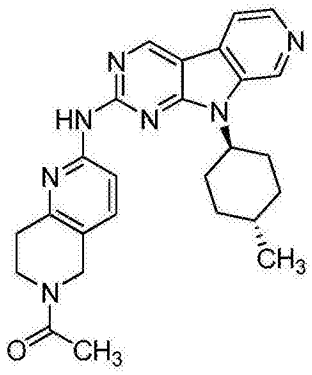
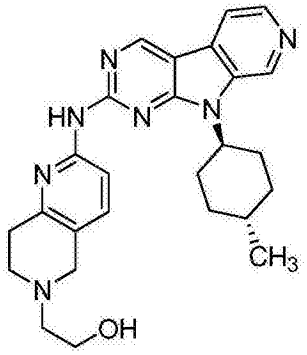
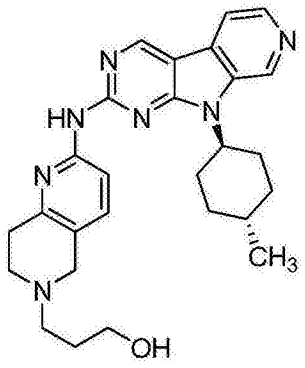
[0897] CDK4/6-FLT3 抑制剂的细胞增殖抑制功效通过使用 [^{14}C]- 胸腺嘧啶核苷掺入测定来确定。将呈指数生长的细胞 (MOLM-13, Colo-205 等) 以 5×10^3 个细胞 / 孔的密度接种于 96 孔 CytostarT 平板 (GE Healthcare Biosciences) 中且孵育过夜。次日将系列稀释的化合物和 0.1 μCi [^{14}C]- 胸腺嘧啶核苷 (GE Healthcare Biosciences) 加至每个孔。孵育 72 小时后, 用 β 板计数器 (Wallac) 确定同位素掺入。MOLM13 是表达 FLT3、$FLT3^{ITD}$ 和野生型 Rb 的人类 AML 肿瘤细胞系。

[0898] 上述测定中化合物的 IC_{50} 值利用 Prism(GraphPad Software) 通过非线性回归分析来确定。

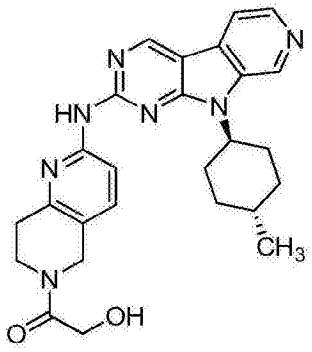
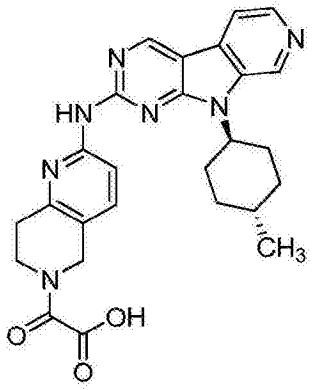
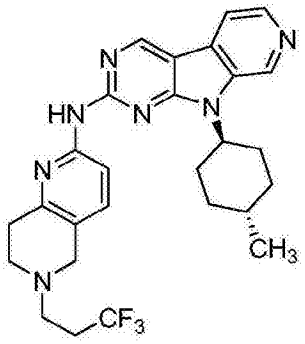
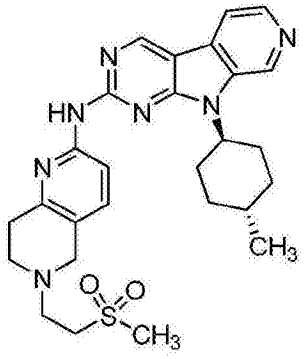
[0899] 下列表格包括使用上文列出的操作获得的本文所述的实施例化合物的 IC_{50} 值。

[0900] 实施例化合物的 FLT3、CDK4 和 MOLM13 数据的表

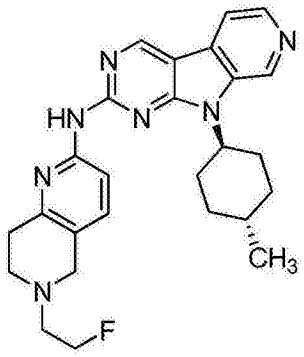
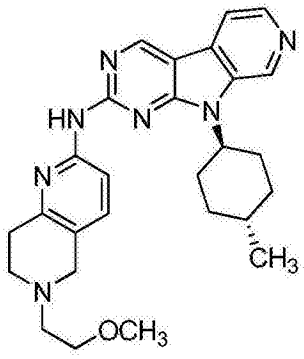
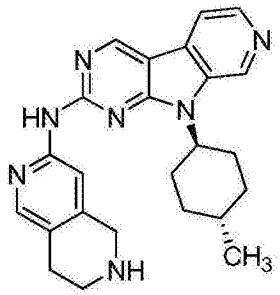
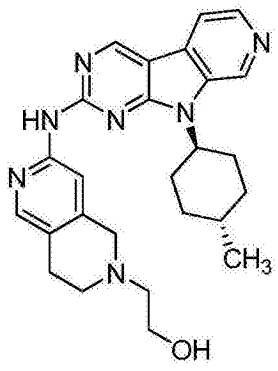
[0901]

实施例	结构 [a]	FLT3 IC_{50} (μM)[b]	CDK4 IC_{50} (μM)[b]	MOLM13 IC_{50} (μM)[b]
1		0.0013	0.0021	0.0152
2		0.0032	0.0045	0.0225
3		0.0018	0.0026	0.0148
4		0.002	0.0046	0.0211

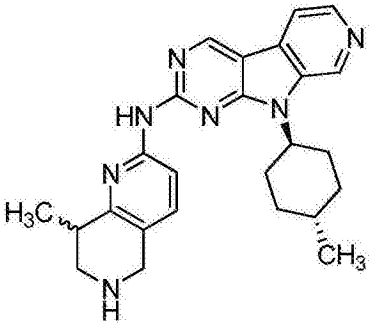
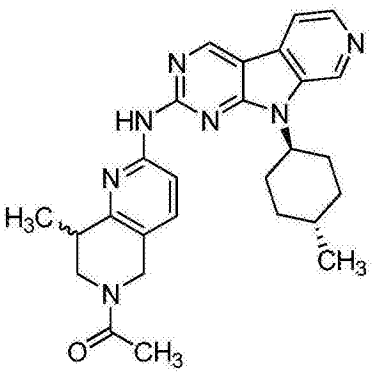
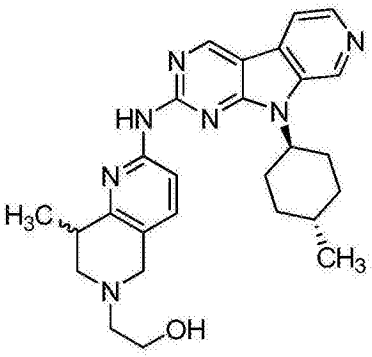
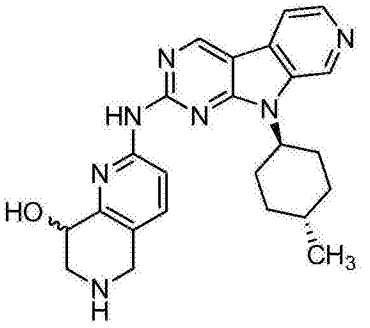
[0902]

实施例	结构[a]	FLT3 IC_{50} (μM)[b]	CDK4 IC_{50} (μM)[b]	MOLM13 IC_{50} (μM)[b]
5		0.0015	0.0024	0.019
6		0.0033	0.12	0.046
7		0.0214	0.0524	0.206
8		0.0361	0.0024	0.0091

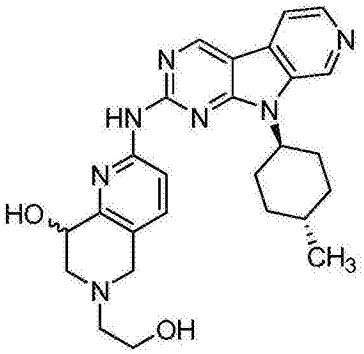
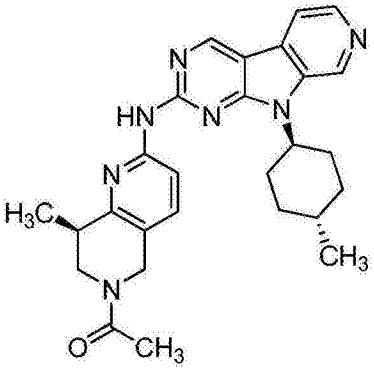
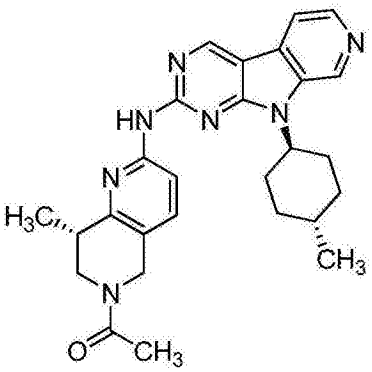
[0903]

实施例	结构 [a]	FLT3 IC_{50} (μM)[b]	CDK4 IC_{50} (μM)[b]	MOLM13 IC_{50} (μM)[b]
9		0.0034	0.0728	0.0649
10		0.0017	0.0105	0.0332
11		0.0737	0.257	>3
12		0.0027	0.0184	0.0108

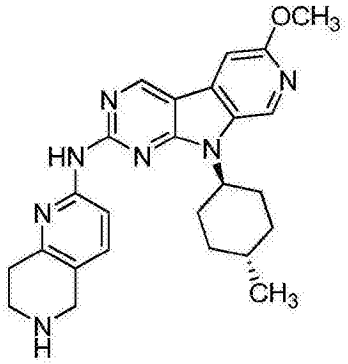
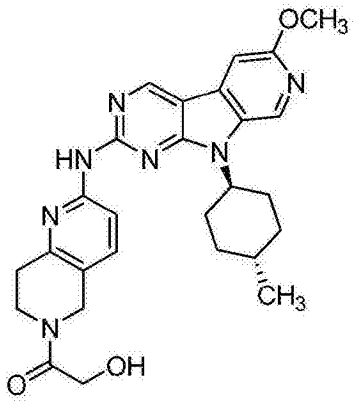
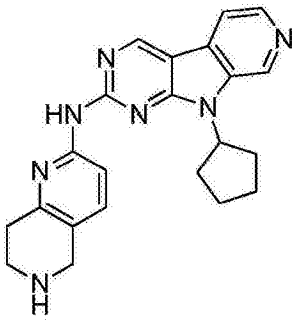
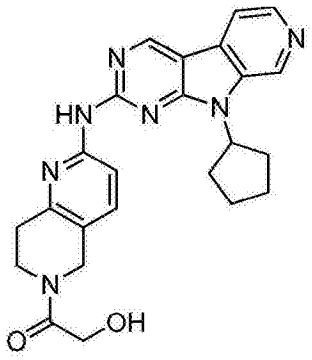
[0904]

实施例	结构 [a]	FLT3 IC_{50} (μM)[b]	CDK4 IC_{50} (μM)[b]	MOLM13 IC_{50} (μM)[b]
13		0.0018	0.0313	0.0545
14		0.0032	0.0044	0.0106
15		0.0031	0.0203	0.0295
16		0.0014	0.0165	0.0239

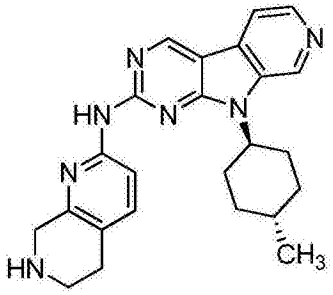
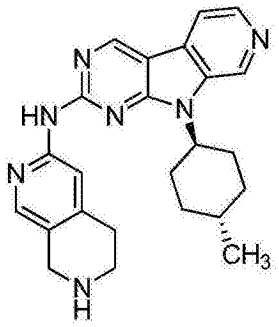
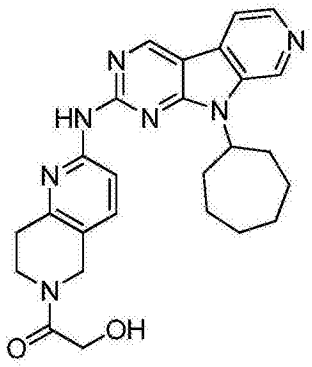
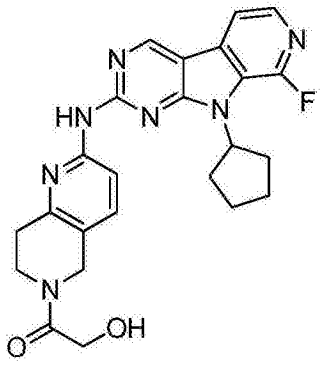
[0905]

实施例	结构 [a]	FLT3 IC_{50} (μM)[b]	CDK4 IC_{50} (μM)[b]	MOLM13 IC_{50} (μM)[b]
17		0.0029	0.0192	0.0219
18a 或	 	0.0016	0.0188	0.0242
18b	18a 的对映异构体	0.0023	0.463	0.02

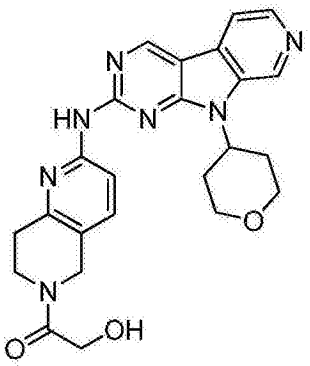
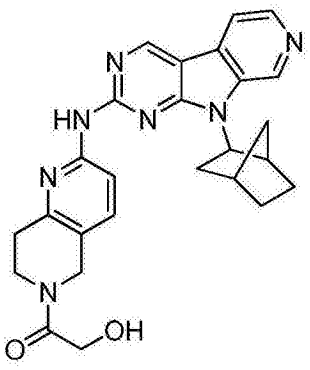
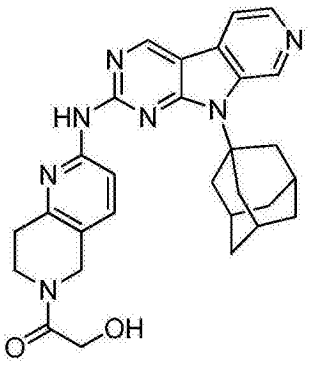
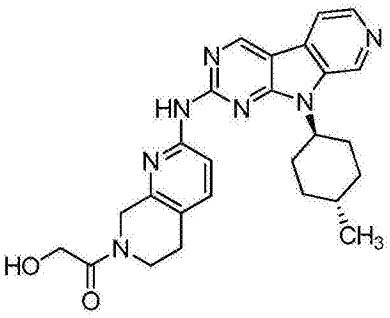
[0906]

实施例	结构 [a]	FLT3 IC_{50} (μM)[b]	CDK4 IC_{50} (μM)[b]	MOLM13 IC_{50} (μM)[b]
19		0.033	1.79	0.204
20		0.144	0.847	0.208
21		ND	ND	ND
22		0.00065	0.036	0.0052

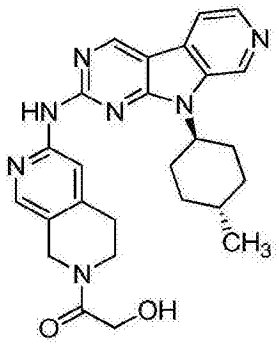
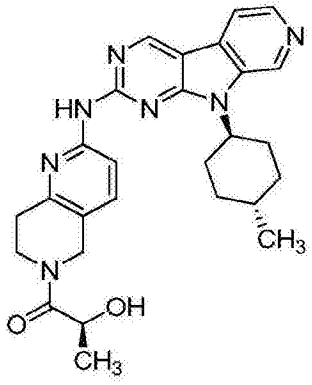
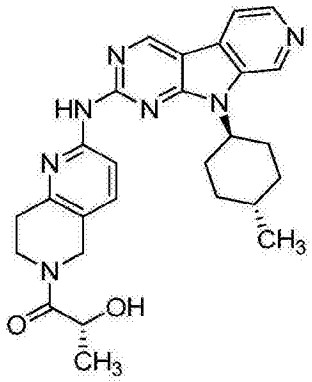
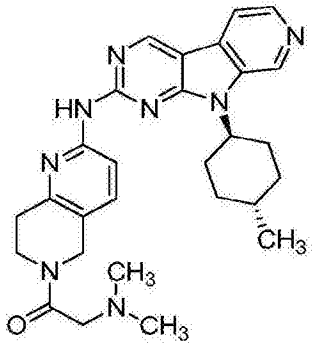
[0907]

实施例	结构 [a]	FLT3 IC_{50} (μM)[b]	CDK4 IC_{50} (μM)[b]	MOLM13 IC_{50} (μM)[b]
23		ND	0.0086	0.0015
24		ND	0.0047	0.0035
25		ND	ND	ND
26		ND	ND	ND

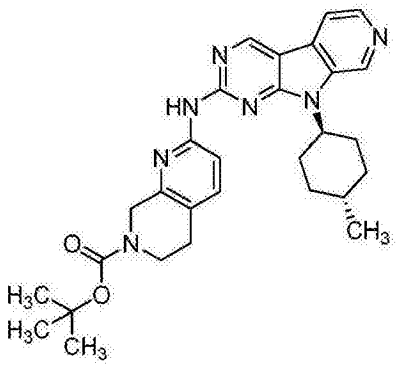
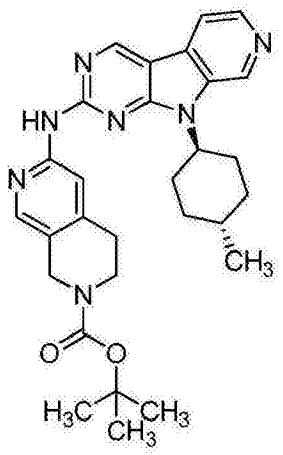
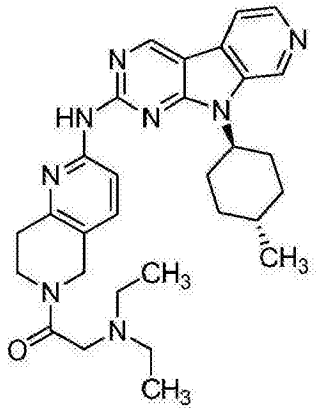
[0908]

实施例	结构 [a]	FLT3 IC_{50} (μM)[b]	CDK4 IC_{50} (μM)[b]	MOLM13 IC_{50} (μM)[b]
27		ND	ND	ND
28		ND	ND	ND
29		ND	ND	ND
30		ND	0.0063	0.003

[0909]

实施例	结构 [a]	FLT3 IC_{50} (μM)[b]	CDK4 IC_{50} (μM)[b]	MOLM13 IC_{50} (μM)[b]
31		ND	0.035	0.0067
32		ND	0.012	0.0018
33		ND	0.041	0.0031
34		ND	0.003	0.0003

[0910]

实施例	结构[a]	FLT3 IC_{50} (μM)[b]	CDK4 IC_{50} (μM)[b]	MOLM13 IC_{50} (μM)[b]
35		ND	0.026	0.48
36		ND	0.35	----
37		ND	0.003	0.0014

[a] 符号指示关于所示的立体中心的 R 和 S 异构体的混合物存在。

[b] ND 意指未确定

[0911] 异种移植研究

[0912] AML MOLM13 异种移植肿瘤中的肿瘤生长抑制

[0913] 在用递增的实施例 5 的剂量治疗后证实实施例 5 针对皮下 MOLM13 异种移植肿瘤的抗-肿瘤活性。将 AML 细胞系 MOLM13(获自 American Type Culture

Collection,Manassas,VA,USA) 在含有 10% 胎牛血清（从 Invitrogen,Carlsbad,CA USA 商业获得）的 RPMI-1640 细胞生长培养基中培养。该细胞系表达 CDK4/6，野生型 FLT3 激酶的一个拷贝和 FLT3-ITD 的一个拷贝，其导致 FLT3 活性的组成性激活。因此，可在该肿瘤细胞中测试实施例 5 针对 FLT3 和 CDK4/6 两者的活性。将肿瘤细胞 (750 万个）皮下注射到 CrTac:NCR-Foxn1^{nu}裸露小鼠（从 Taconic Farms,Inc,Hudson,NY USA 市售可得）的右肋。允许肿瘤生长 6 天。然后将小鼠分配至各组（每组 10 只小鼠），基于初始肿瘤体积排序以获得其中平均肿瘤大小为 250mm^{3}的各组。实施例 5 在 2%HPMC(Hypermellose ;HY122-13 ;从 Spectrum Chemical Manufacturing Gardena,CA USA 市售可得)/1%Tween-80(Crillet4HP ;从 Croda,Inc Edison,NJ USA 市售可得）中配制且每天给药或以 6 小时间隔每天给药两次，持续 10 天，剂量为 6.25mg/kg、12.5mg/kg、25mg/kg、37.5mg/kg、50mg/kg、75mg/kg 或 150mg/kg。肿瘤每隔一天使用二维卡尺测量且使用方程式宽度^{2}x 长度 x0.5 来估算。图 1 显示用实施例 5 每天给药两次后作为时间函数的所计算的肿瘤体积。观察到肿瘤生长的剂量依赖性抑制。所有剂量与媒介物治疗组有统计学差异。使用 RMANOVA 对对数转化的肿瘤体积（基线作为协变量）评价统计学显著性。P 值示于图 1 中。

[0914] Colo205 异种移植肿瘤中的肿瘤生长抑制

[0915] 在人类结肠癌 Colo205 异种移植肿瘤模型中评价实施例 5 的活性。该细胞系表达 CDK4/6 而不是 FLT3。因此，该系统将测量实施例 5 针对 CDK4/6 的活性。将 Colo205 细胞（获自 American Type Culture Collection,Manassas,VA,USA) 在含有 10% 胎牛血清（从 Invitrogen,Carlsbad,CA USA 商业获得）的 DMEM 细胞生长培养基培养。将两百万个细胞接种于 CrTac:NCR-Foxn1^{nu}裸露小鼠（从 Taconic Farms,Inc,Hudson,NY USA 市售可得）的右肋且允许生长 13 天。然后将小鼠分配至各组（每组 10 只小鼠），基于初始肿瘤体积排序以获得其中平均肿瘤大小为 170mm^{3}的各组。实施例 5 在 2%HPMC(Hypermellose ;HY122-13 ;从 Spectrum Chemical Manufacturing Gardena,CA USA 市售可得)/1%Tween-80(Crillet4HP ;从 Croda,Inc Edison,NJ USA 市售可得）中配制且每天给药或以 6 小时间隔每天给药两次，持续 10 天，剂量为 12.5mg/kg、25mg/kg、37.5mg/kg 或 50mg/kg。肿瘤每隔一天使用二维卡尺测量且使用方程式宽度^{2}x 长度 x0.5 来估算。图 2 显示用实施例 5 每天给药两次后作为时间函数的所计算的肿瘤体积。观察到肿瘤生长的剂量依赖性抑制。所有剂量与媒介物治疗组有统计学差异。使用 RMANOVA 对对数转化的肿瘤体积（基线作为协变量）评价统计学显著性。P 值示于图 2 中。

[0916] 本说明书中引用的公布及专利申请均据此通过引用整体并入本文且为了所有目的，如同每个单独的公布或专利申请被明确地且单独地指出通过引用并入一样，并且如同完全地整体列出每个引用。尽管出于清楚理解的目的，通过说明和举例在一定的详细程度上已经描述了前述发明，但是容易理解的是本领域普通技术人员在本发明的教义的启发下可以对其进行某些改变和变更而不背离所附权利要求书的精神和范围。

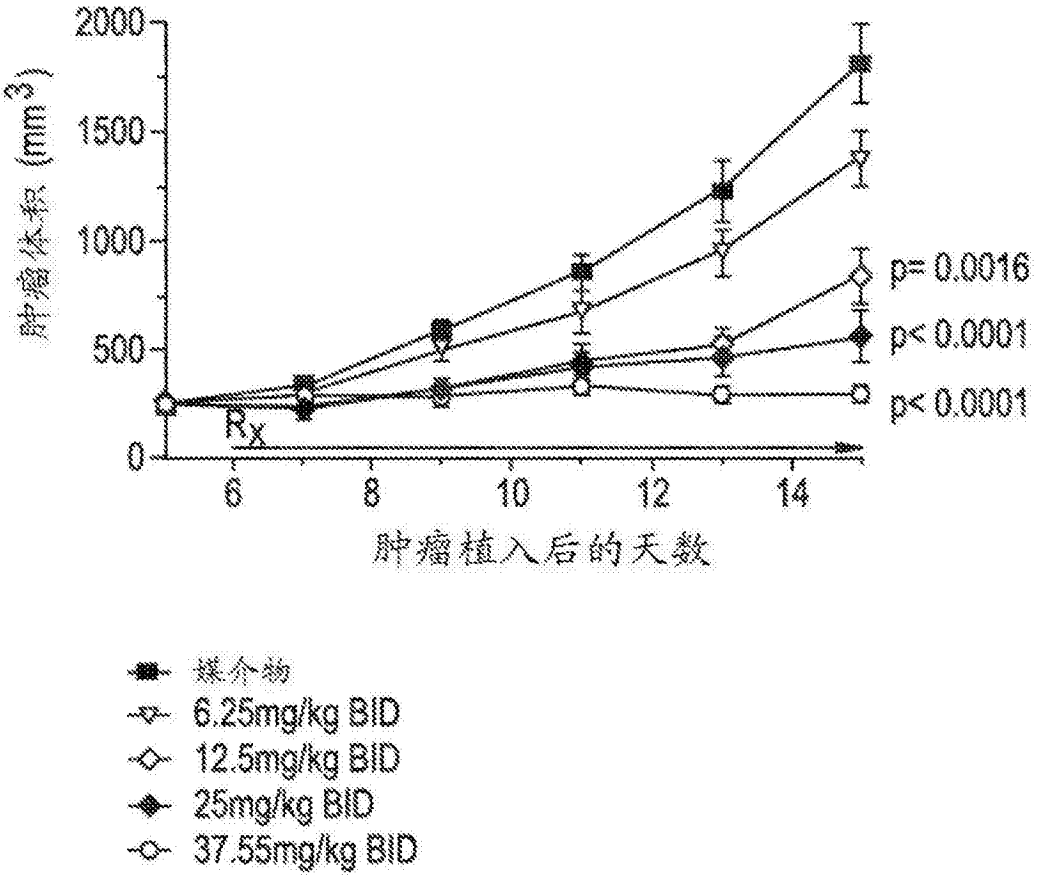

2000
1500
1000
500
0
肿瘤体积 (mm^3)
Rx
6
8
10
12
14
肿瘤植入后的天数
p= 0.0016
p< 0.0001
p< 0.0001
媒介物
6.25mg/kg BID
12.5mg/kg BID
25mg/kg BID
37.55mg/kg BID

图 1

替换页（细则 26 条）

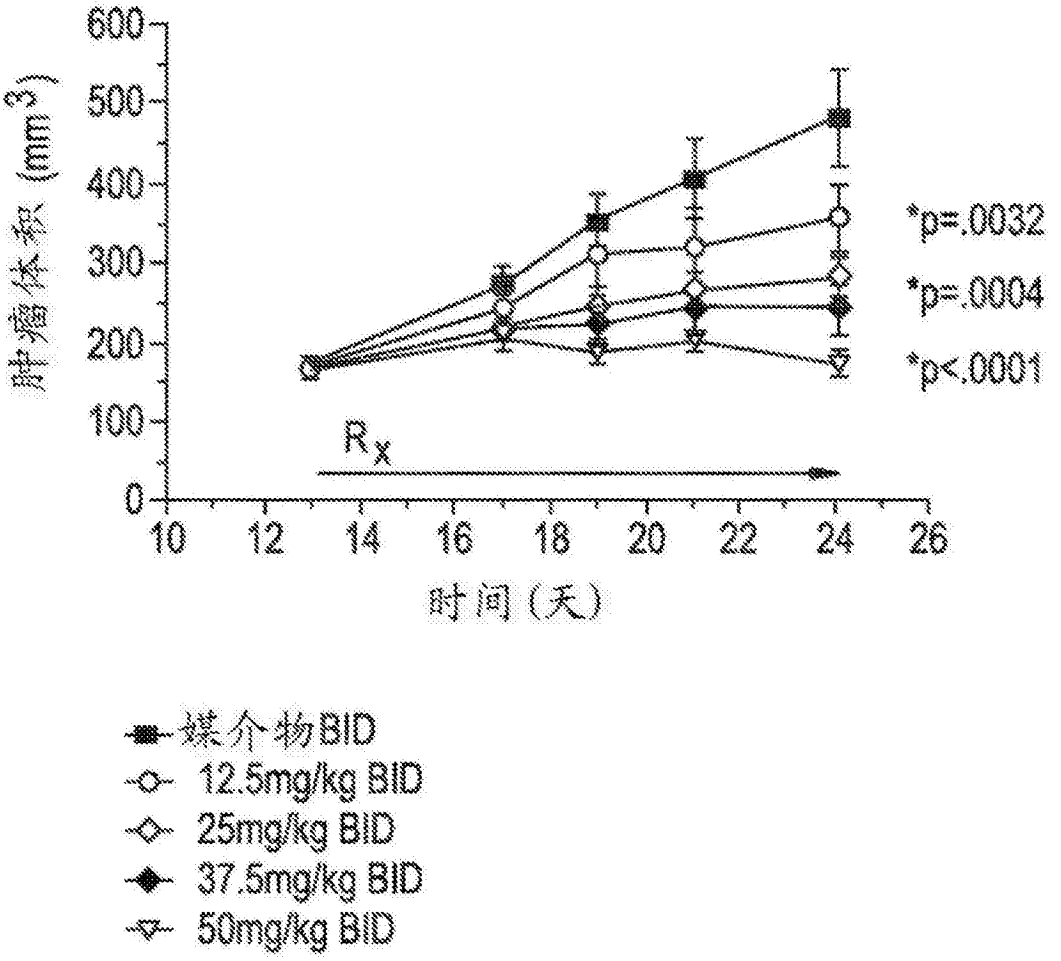

600
500
400
300
200
100
0
肿瘤体积 (mm^3)
10
12
14
16
18
20
22
24
26
时间（天）
*p=.0032
*p=.0004
*p<.0001
Rx
媒介物BID
12.5mg/kg BID
25mg/kg BID
37.5mg/kg BID
50mg/kg BID

图 2

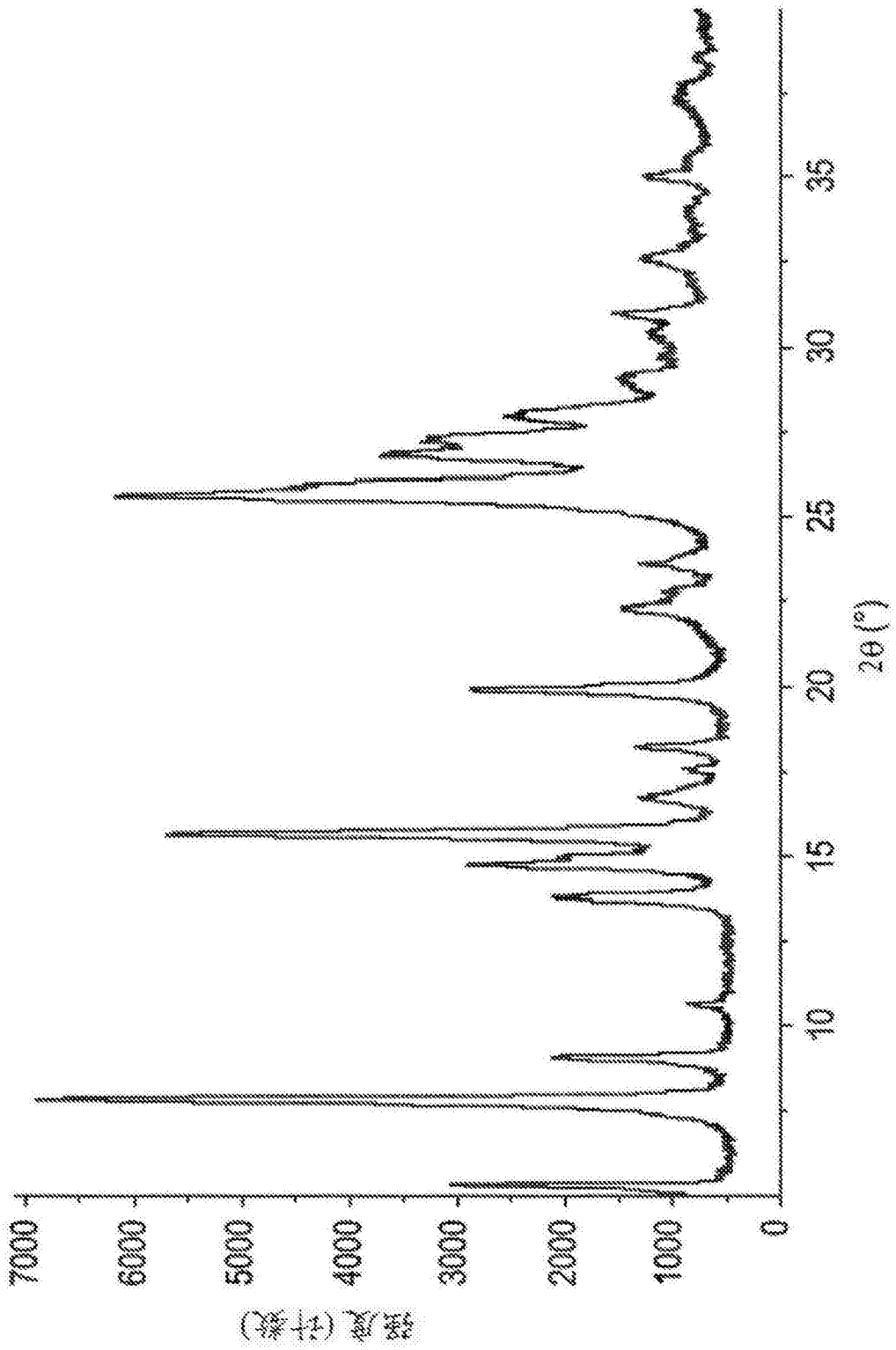


图 3

替换页（细则 26 条）