



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109789143 A

(43)申请公布日 2019.05.21

(21)申请号 201780041481.2

(22)申请日 2017.06.29

(30)优先权数据

62/357,630 2016.07.01 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.01.02

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/040093 2017.06.29

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/005860 EN 2018.01.04

(71)申请人 G1治疗公司

地址 美国北卡罗来纳州

(72)发明人 J·C·斯特鲁姆 D·琼格

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 陈文平 侯宝光

(51)Int.Cl.

A61K 31/519(2006.01)

C07D 487/14(2006.01)

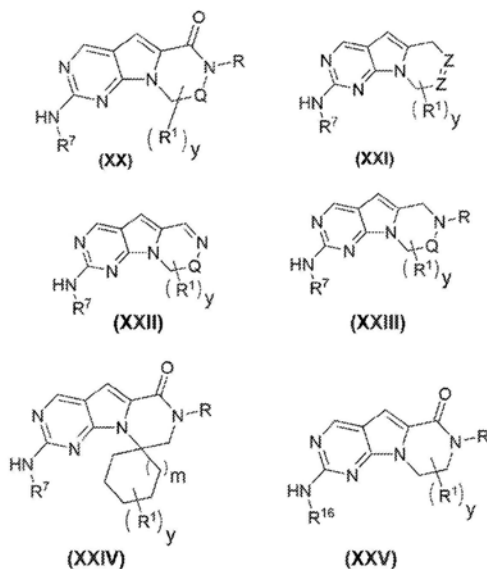
权利要求书11页 说明书187页 附图3页

(54)发明名称

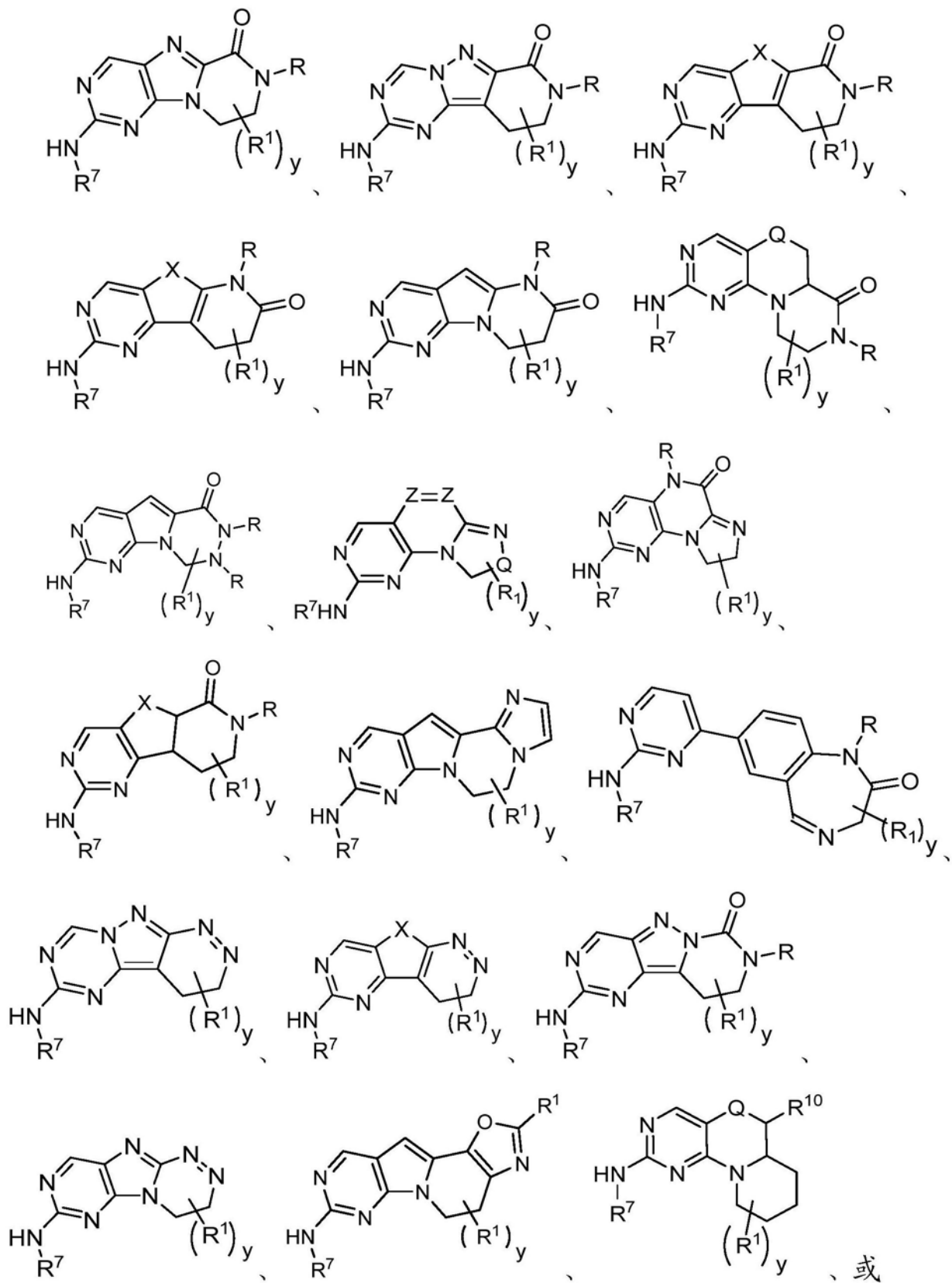
基于嘧啶的抗增殖剂

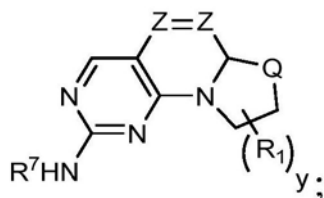
(57)摘要

本发明属于基于嘧啶的化合物的领域,该化合物用于治疗涉及异常细胞增殖的疾病,包括但不限于肿瘤和癌症。



1. 下式的化合物：





或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物、前药和/或药学上可接受的组合物；

其中：

X为NH、NR⁹、S或O；

y为0、1、2、3或4；

Z为CH、CR⁹或N；

Q为CH₂或CO；

R为氢、C₁-C₆烷基、-(C₀-C₂烷基) (C₃-C₈碳环基)、-(C₀-C₂烷基) (C₃-C₈杂环基)、-(C₀-C₂烷基) (芳基)、-(C₀-C₂烷基) (杂芳基)、-COO烷基、-COO芳基烷基或-COOH；

每个R¹独立地为烷基、芳基、环烷基或卤代烷基，其中所述烷基、环烷基和卤代烷基中的每一个任选地包含杂原子O、N或S代替链中的碳，且相邻环原子上或相同环原子上的两个R¹与它们所连接的环原子一起任选地形成3-8元环或在相邻的环原子上的两个R¹与它们所连接的环原子一起任选地形成6元芳基环；

R²为-(亚烷基)_m-杂环基、-(亚烷基)_m-杂芳基、-(亚烷基)_m-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-C(O)-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-C(O)-O-烷基、-(亚烷基)_m-O-R⁵、-(亚烷基)_m-S(O)_n-R⁵或-(亚烷基)_m-S(O)_n-NR³R⁴，其中的任何一个可任选地独立地被一个或多个R^x基团取代，如价所允许的，其中与相同或相邻原子结合的两个R^x基团可任选地结合形成环；

m为0、1或2；

n为0、1或2；

R³和R⁴每次出现时独立地选自：

(i) 氢，或

(ii) 烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基烷基和杂芳基烷基；或R³和R⁴与它们所连接的氮原子一起可以结合形成杂环；

R⁵选自：

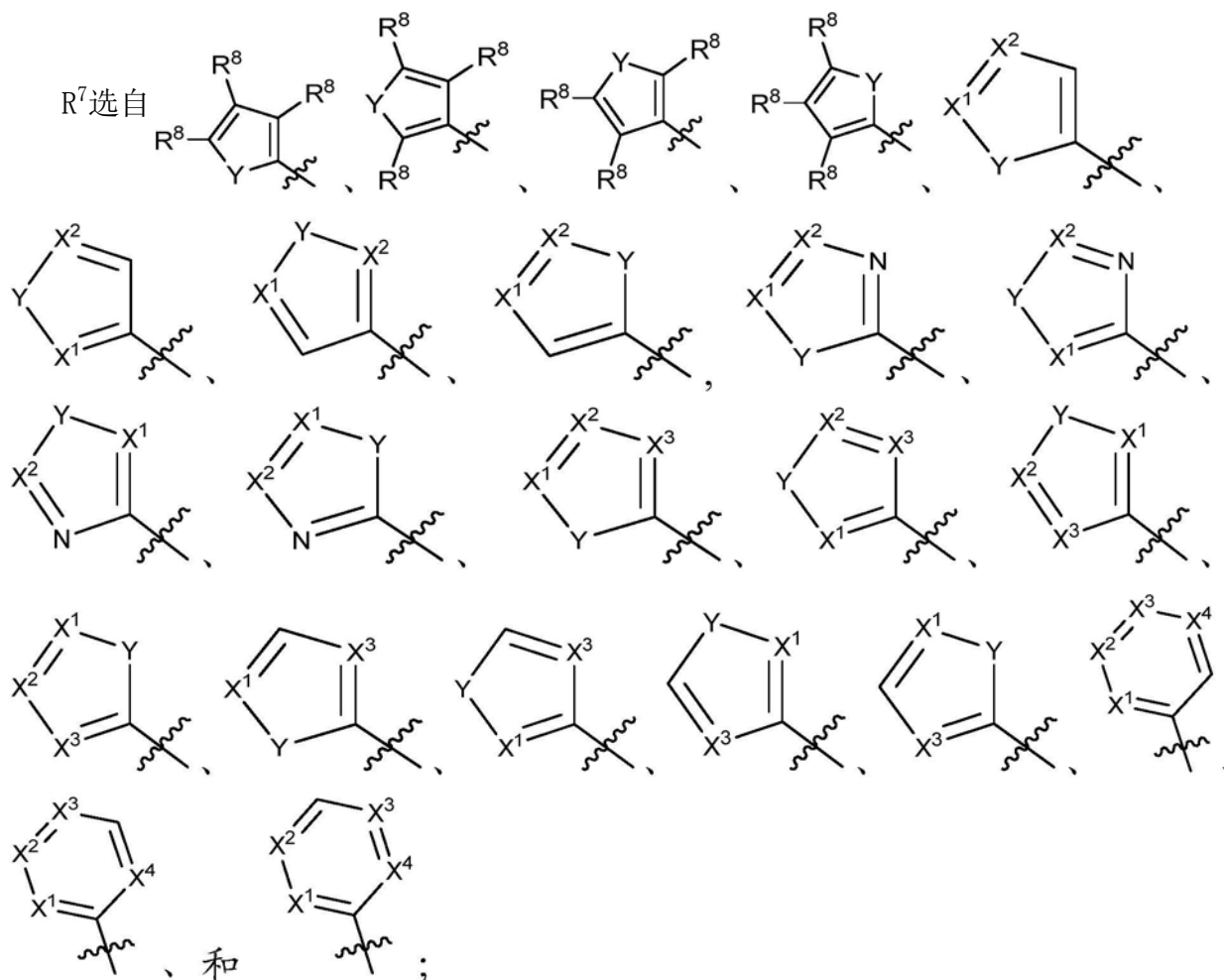
(i) 氢，或

(ii) 烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基烷基和杂芳基烷基；

R^x在每次出现时独立地选自卤素、氰基、硝基、氧代、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基、-(亚烷基)_m-OR⁵、-(亚烷基)_m-O-亚烷基-OR⁵、-(亚烷基)_m-S(O)_n-R⁵、-(亚烷基)_m-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-CN、-(亚烷基)_m-C(O)-R⁵、-(亚烷基)_m-C(S)-R⁵、-(亚烷基)_m-C(O)-OR⁵、-(亚烷基)_m-O-C(O)-R⁵、-(亚烷基)_m-C(S)-OR⁵、-(亚烷基)_m-C(O)-(亚烷基)_m-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-C(S)-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-N(R³)-C(O)-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-N(R³)-C(S)-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-N(R³)-C(O)-R⁵、-(亚烷基)_m-N(R³)-C(S)-R⁵、-(亚烷基)_m-O-C(O)-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-O-C(S)-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-SO₂-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-N(R³)-SO₂-R⁵、-(亚烷基)_m-N(R³)-SO₂-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-N(R³)-C(O)-

OR^5 、-(亚烷基) $_m$ -N(R³)-C(S)-OR⁵或-(亚烷基) $_m$ -N(R³)-SO₂-R⁵;

R⁶在每种情况下独立地选自:氢、卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基烷基或杂芳基烷基;



或R⁷选自环烷基、杂环和烷基,其中环烷基、杂环和烷基中的每一个任选地被选自氨基、-NHR¹⁴、-NR¹⁴R¹⁵、羟基、OR¹⁴、R⁶和R²的一个或多个取代基取代;

R¹⁴和R¹⁵独立地选自:氢、烷基、烯基、炔基、-C(O)H、-C(O)烷基、-C(S)烷基、芳基、-SO₂烷基、杂芳基、芳基烷基和杂芳基烷基;

Y是NH、O、S或NR⁹;

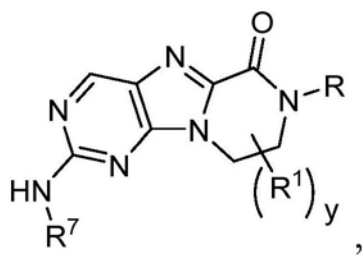
X¹、X²、X³和X⁴独立地为N或CR⁸,其中X¹、X²、X³、X⁴和X⁵中的至少一个是CR⁸;

R⁸在每种情况下独立地选自:R⁶和R²,其中一个R⁸是R²;

R⁹选自:-C(O)H、-C(O)烷基、-C(S)烷基、烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基和杂芳基烷基;

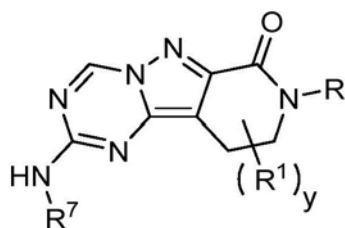
R¹⁰选自:氢、-COO烷基、-COO芳基烷基、-COOH、-OH、-C(O)H、-C(O)烷基、-C(S)烷基、烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基和杂芳基烷基。

2. 根据权利要求1所述的下式化合物:



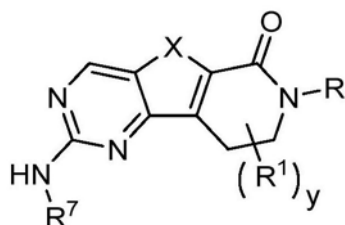
或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物、前药和/或药学上可接受的组合物。

3. 根据权利要求1所述的下式化合物：



或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物、前药和/或药学上可接受的组合物。

4. 根据权利要求1所述的下式化合物：

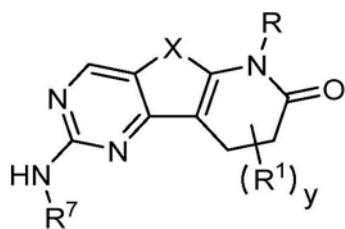


或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物、前药和/或药学上可接受的组合物。

5. 根据权利要求4所述的化合物，其中X为O。

6. 根据权利要求4所述的化合物，其中X为S。

7. 根据权利要求1所述的下式化合物：

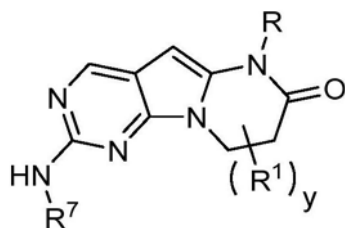


或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物、前药和/或药学上可接受的组合物。

8. 根据权利要求7所述的化合物，其中X为O。

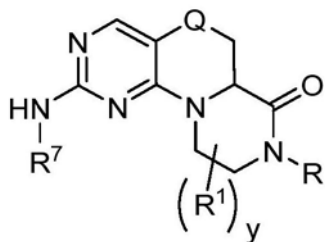
9. 根据权利要求7所述的化合物，其中X为S。

10. 根据权利要求1所述的下式化合物：



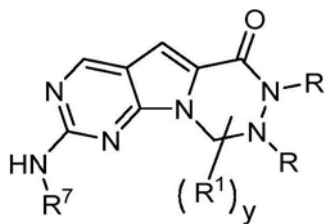
或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物、前药和/或药学上可接受的组合物。

11. 根据权利要求1所述的下式化合物：



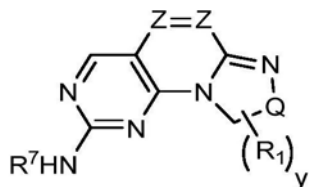
或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物、前药和/或药学上可接受的组合物。

12. 根据权利要求1所述的下式化合物



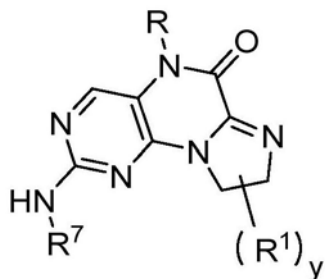
或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物、前药和/或药学上可接受的组合物。

13. 根据权利要求1所述的下式化合物：



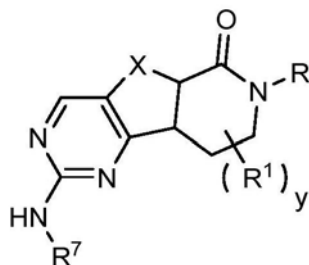
或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物、前药和/或药学上可接受的组合物。

14. 根据权利要求1所述的下式化合物：



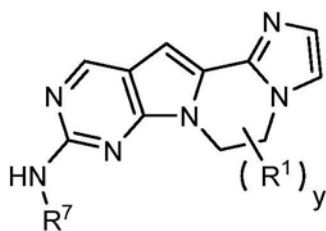
或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物、前药和/或药学上可接受的组合物。

15. 根据权利要求1所述的下式化合物：



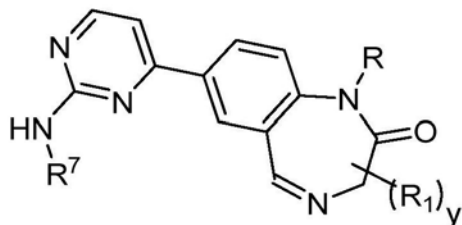
或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物、前药和/或药学上可接受的组合物。

16. 根据权利要求1所述的下式化合物：



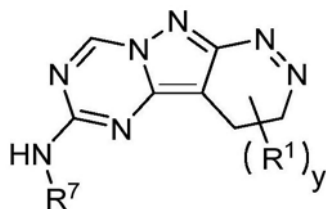
或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物、前药和/或药学上可接受的组合物。

17. 根据权利要求1所述的下式化合物：



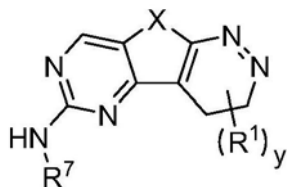
或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物、前药和/或药学上可接受的组合物。

18. 根据权利要求1所述的下式化合物：



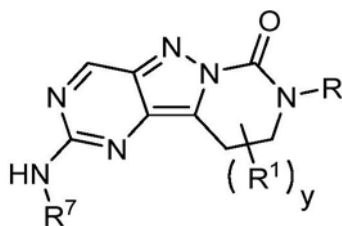
或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物、前药和/或药学上可接受的组合物。

19. 根据权利要求1所述的下式化合物：



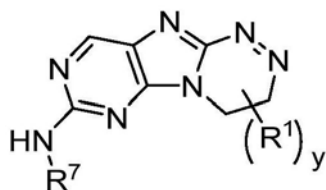
或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物、前药和/或药学上可接受的组合物。

20. 根据权利要求1所述的下式化合物：



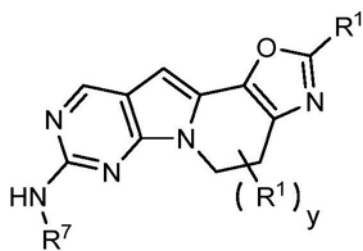
或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物、前药和/或药学上可接受的组合物。

21. 根据权利要求1所述的下式化合物：



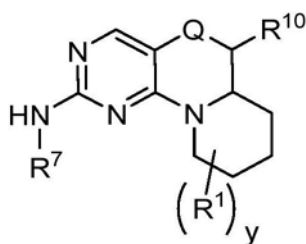
或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物、前药和/或药学上可接受的组合物。

22. 根据权利要求1所述的下式化合物：



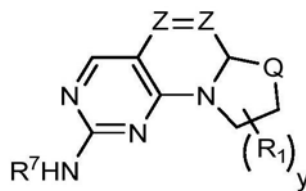
或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物、前药和/或药学上可接受的组合物。

23. 根据权利要求1所述的下式化合物：



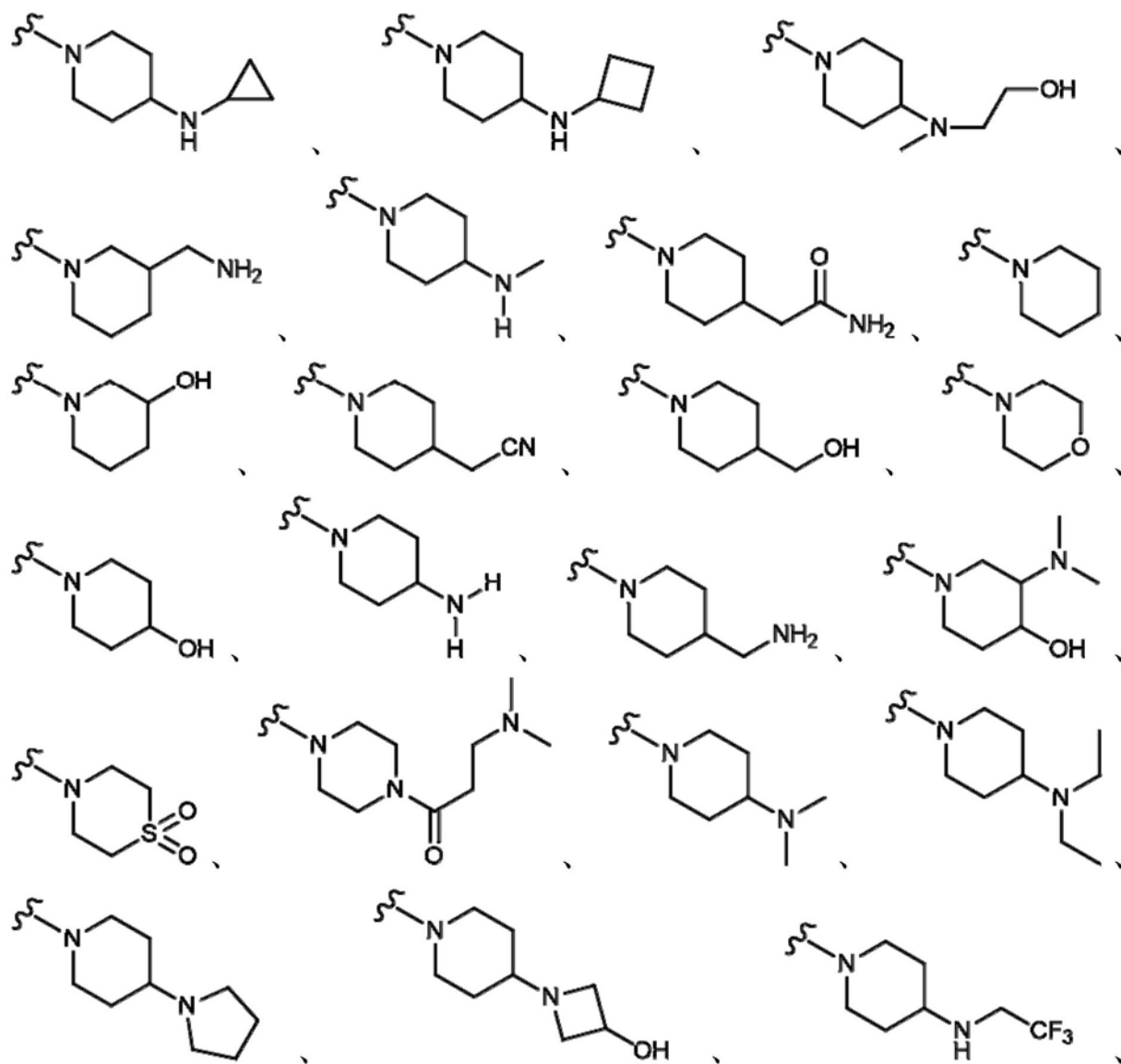
或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物、前药和/或药学上可接受的组合物。

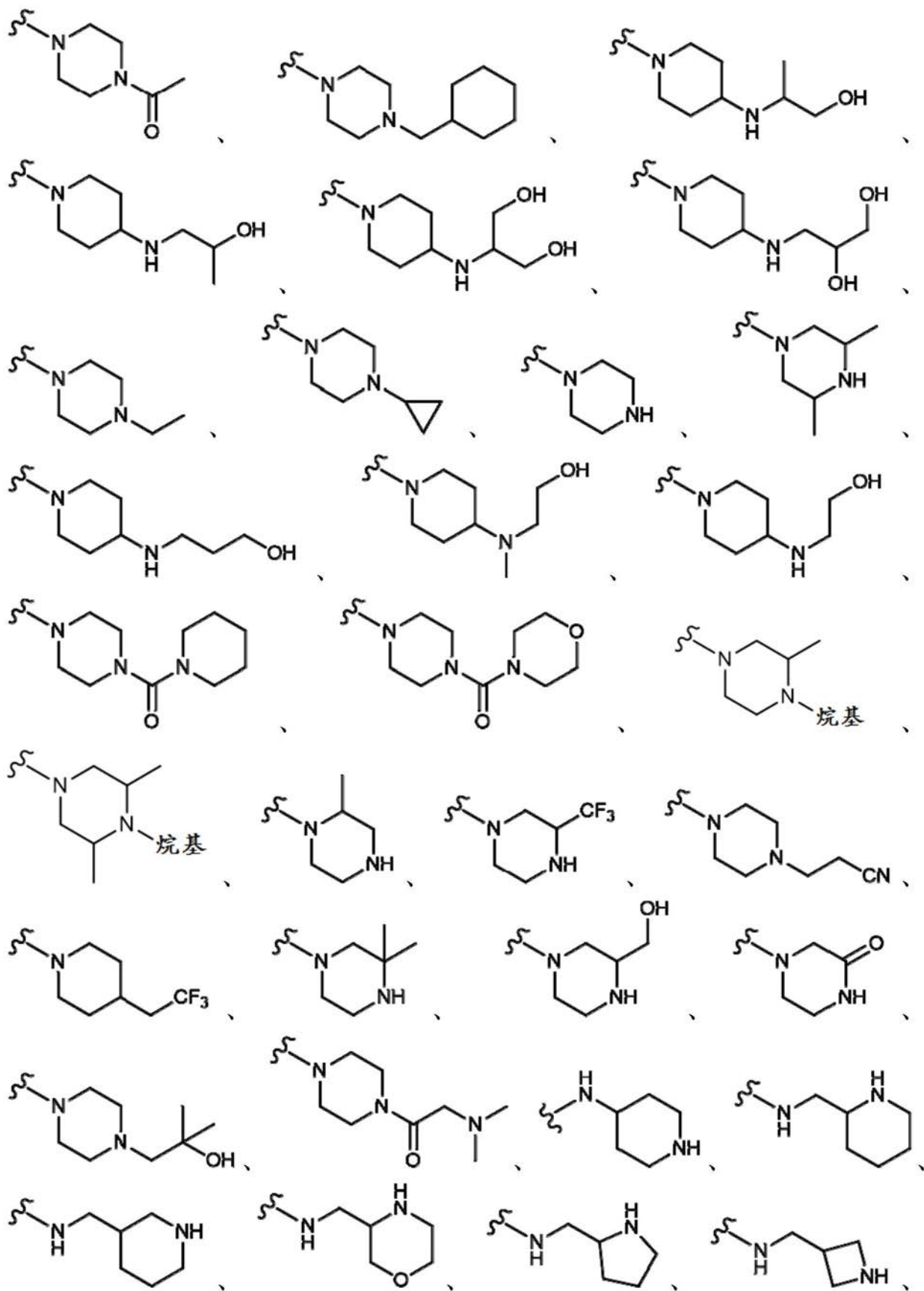
24. 根据权利要求1所述的下式化合物：

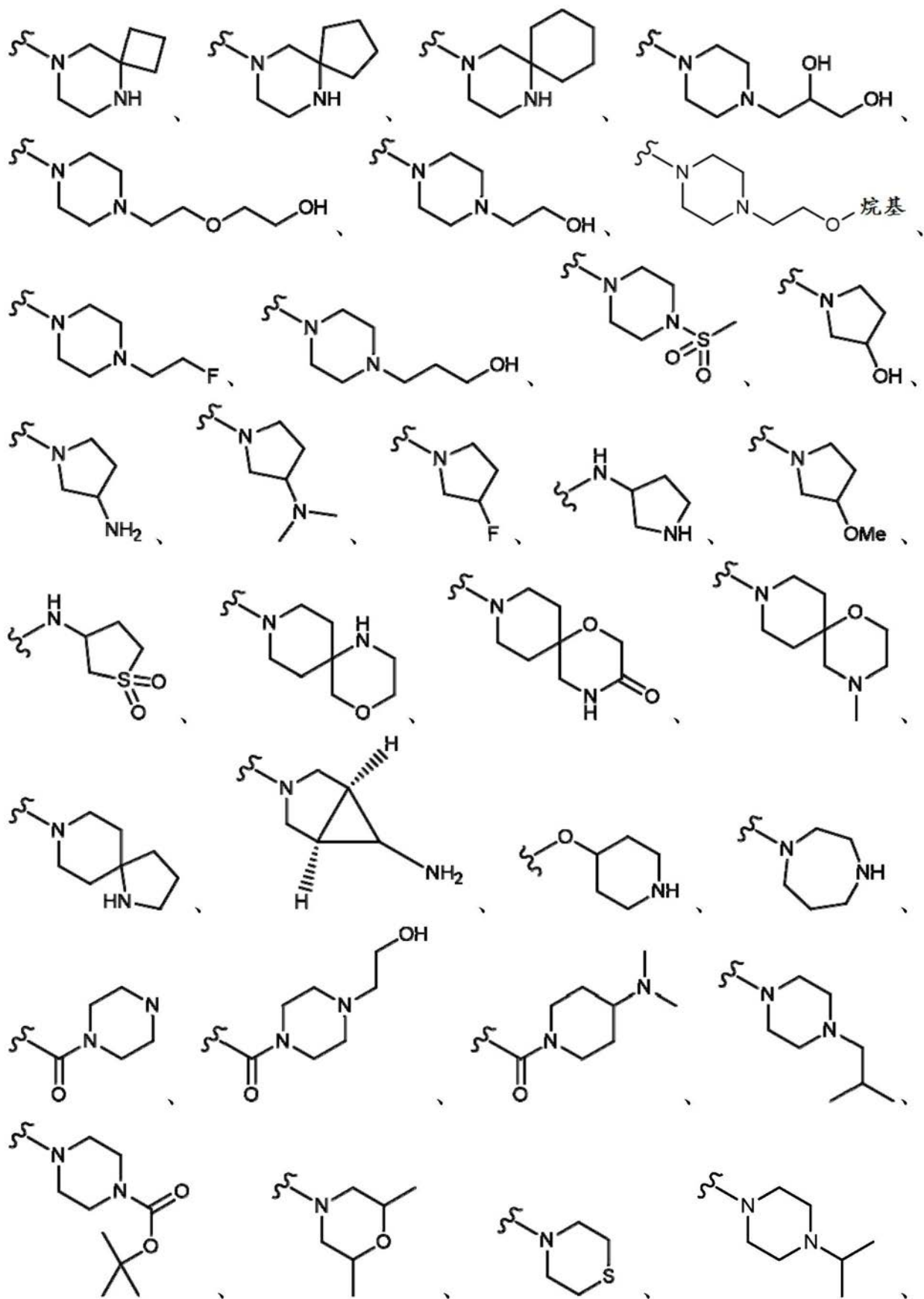


或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物、前药和/或药学上可接受的组合物。

25. 根据权利要求1-24中任一项所述的化合物，其中R²为：

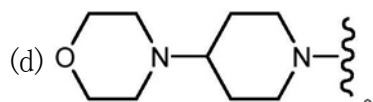
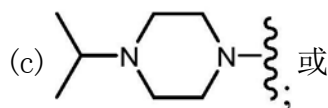
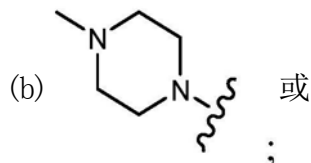
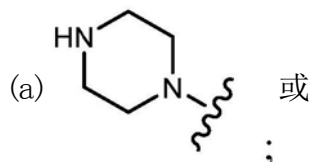








26. 根据权利要求1-24中任一项所述的化合物,其中 R^2 为:



27. 一种治疗与异常细胞增殖相关的疾病的方法,包括向有需要的宿主施用有效量的任选地在药学上可接受的载体中的权利要求1-26中任一项所述的化合物。

28. 根据权利要求27所述的方法,其中所述宿主是人。

29. 根据权利要求27或28所述的方法,其中所述疾病是炎性疾病。

30. 根据权利要求27或28所述的方法,其中所述疾病是纤维变性疾病。

31. 根据权利要求27或28所述的方法,其中所述疾病是自身免疫疾病。

32. 根据权利要求27或28所述的方法,其中所述疾病是肿瘤。

33. 根据权利要求27或28所述的方法,其中所述疾病是癌症。

34. 根据权利要求27或28所述的方法,其中所述疾病是类风湿性关节炎。

35. 一种降低化学疗法对治疗患有癌症或异常细胞增殖的人的健康细胞的影响的方法,其中所述健康细胞是造血干细胞或造血祖细胞,所述方法包括向人施用有效量的任选地在药学上可接受的载体中的权利要求1-26中任一项所述的化合物。

基于嘧啶的抗增殖剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2016年7月1日提交的美国临时申请第62/357,630号的权益。出于所有目的,该申请的全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本发明属于基于嘧啶的化合物的领域,该化合物用于治疗涉及异常细胞增殖的疾病,包括但不限于肿瘤和癌症。

背景技术

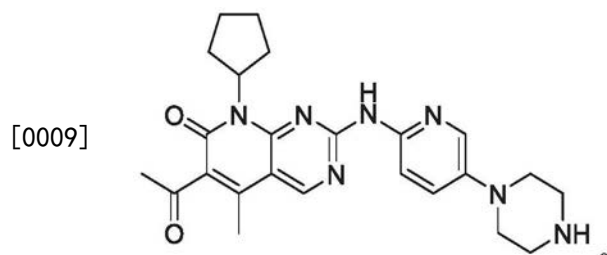
[0004] 在正常组织中,细胞增殖通常受限于补充组织所需的细胞。一旦细胞终末分化,它们就具有特殊的功能而不再分裂。大多数组织由非分裂细胞组成。因此严格控制正常细胞增殖以确保仅必需的细胞分裂。细胞分裂和程序性细胞死亡(细胞凋亡)之间也存在谨慎的平衡。

[0005] 细胞分裂,有时称为细胞周期,有四个阶段:G₁阶段(DNA复制所需的各种酶的合成),S阶段(DNA复制产生两组相同的染色体),G₂(显著的蛋白质合成,包括产生微管)和M阶段(核分裂、细胞质分裂和新细胞膜的形成)。细胞分裂还包括细胞信号网络的复杂系统,其允许细胞解释来自许多细胞外信号的信息,包括通过受体蛋白、炎症因子和促凋亡和抗细胞凋亡信号。功能失调的信号包括来自基因突变、感染、暴露于环境因素(包括毒素)、系统应激、自身免疫性疾病和炎症的信号。

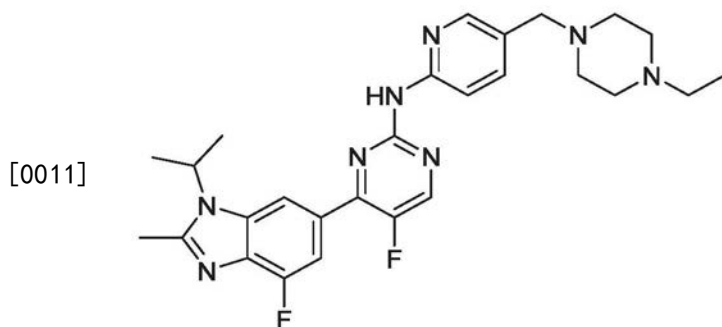
[0006] 当细胞增殖过程变得功能失调时,可能发生一系列疾病,包括良性生长、肿瘤、肿瘤发生、癌发生、自身免疫疾病、炎症疾病移植物抗宿主排斥和纤维化疾病。

[0007] 已经开发了许多广谱抗肿瘤剂。细胞骨架药物如紫杉醇靶向微管蛋白以阻止有丝分裂细胞分裂并用于治疗多种癌症,包括卵巢癌,乳腺癌,肺癌,胰腺癌和睾丸癌(参见例如Jordan,Wilson,Nature Reviews Cancer(2004) 4:253-265)。基于有机金属的药物如顺铂已被用于治疗淋巴瘤、肉瘤、生殖细胞肿瘤和一些癌症,包括膀胱癌、小细胞肺癌和卵巢癌。顺铂具有结合含氮碱基并引起广泛DNA交联的能力,这最终导致细胞凋亡(参见例如Siddick,Oncogene(2003) 22:7265-7279)。嵌入剂和烷化剂也已在临床中广泛用于治疗各种肿瘤,然而,与这些药物相关的全身毒性对于需要长期治疗的患者而言是一个关键问题。

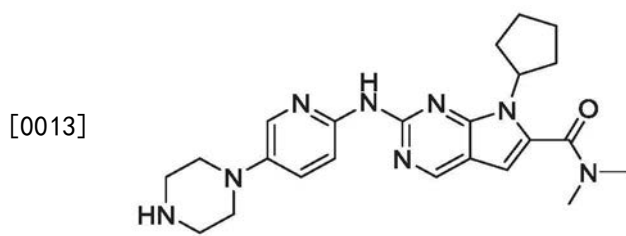
[0008] 帕博西尼(PD-033299;Ibrance)由Pfizer出售,用于与来曲唑组合治疗雌激素阳性、HER2阴性乳腺癌。该化合物抑制CDK4和CDK6。帕博西尼的结构是:



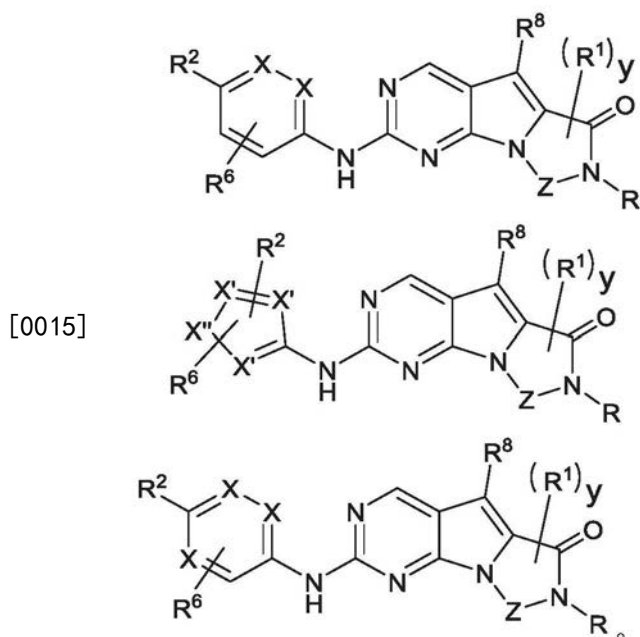
[0010] 阿贝西尼 (LY2835219) 是一种CDK 4/6抑制剂, 目前用于治疗各种类型癌症的人类临床试验。它正处于IV期非小细胞肺癌的III期试验中; 与氟维司群联合用于治疗患有乳腺癌的妇女; 与阿那曲唑或来曲唑用于乳腺癌的一线治疗。阿贝西尼的结构是:



[0012] 瑞博西尼 (Lee011; Kisqali) 是一种CDK 4/6抑制剂, 被批准与芳香酶抑制剂联合用于治疗一些转移性乳腺癌, 并且正处于治疗某些其他肿瘤的临床试验中。瑞博西尼的结构是:



[0014] 已经开发了各种其他基于嘧啶的药剂用于治疗高增殖性疾病。由Tavares和Strum提交并转让给G1 Therapeutics的美国专利号8,822,683、8,598,197、8,598,186、8,691,830、8,829,102、8,822,683、9,102,682、9,499,564、9,481,591、9,260,442描述了一类N-(杂芳基)-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-胺细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂, 包括下式的那些(具有如本文所定义的变量):



[0016] 由Tavares提交并且转让给G1 Therapeutics的标题为“内酰胺激酶抑制剂”的

W02013/148748 (U.S.S.N.61/617,657)、标题为“内酰胺的合成”的W02013/163239 (U.S.S.N.61/638,491)和W02015/061407描述了N-(杂芳基)-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-胺的合成及其作为内酰胺激酶抑制剂的用途。

[0017] 其他出版物包括以下内容。由Strum等人提交并且转让给G1 Therapeutics的W02014/144326描述了使用基于嘧啶的CDK4/6抑制剂在化学疗法期间保护正常细胞的化合物和方法。由Strum等人提交并且转让给G1 Therapeutics的W02014/144596描述了使用基于嘧啶的CDK4/6抑制剂保护造血干细胞和祖细胞免受电离辐射的化合物和方法。由Strum等人提交并转让给G1 Therapeutics的W02014/144847描述了使用基于嘧啶的CDK4/6抑制剂的HSPC保留的异常细胞增殖治疗。由Strum等人提交并转让给G1 Therapeutics的W02014/144740描述了高活性的抗肿瘤和抗增殖的基于嘧啶的CDK 4/6抑制剂。由Strum等人提交并转让给G1 Therapeutics的W02015/161285描述了用于辐射防护的基于三环嘧啶的CDK抑制剂。由Strum等人提交并转让给G1 Therapeutics的W02015/161287描述了用于在化疗期间保护细胞的类似的基于三环嘧啶的CDK抑制剂。由Strum等人提交并转让给G1 Therapeutics的W02015/161283描述了类似的基于三环嘧啶的CDK抑制剂,用于RB阳性异常细胞增殖的HSPC保留治疗。由Strum等人提交并且转让给G1 Therapeutics的W02015/161288描述了类似的基于三环嘧啶的CDK抑制剂,其用作抗肿瘤剂和抗增殖剂。由Strum等人提交并转让给G1 Therapeutics的W02016/040858描述了基于嘧啶的CDK4/6抑制剂与其他抗肿瘤剂的组合的用途。由Strum等人提交并且转让给G1 Therapeutics的W02016/040848描述了用CDK4/6抑制剂和拓扑异构酶抑制剂治疗某些Rb阴性癌症的化合物和方法。

[0018] W003/062236鉴定了一系列用于治疗Rb阳性癌症的2-(吡啶-2-基氨基-吡啶并[2,3]嘧啶-7-酮,其显示对CDK4/6的选择性,包括6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并-[2,3-d]-嘧啶-7-酮(PD0332991),这获得美国食品和药物管理局的快速通道批准,目前由辉瑞公司以Ibrance (Palbociclib) 出售用于治疗转移性乳腺癌。

[0019] VanderWel等人描述了作为有效的和选择性的CDK4抑制剂的含碘的吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(CKIA) (参见VanderWel et al., J. Med. Chem. 48 (2005) 2371-2387)。

[0020] Novartis AG提交的W02010/020675描述了作为CDK抑制剂的吡咯并嘧啶化合物。也是由Novartis提交的W02011/101409描述了具有CDK4/6抑制活性的吡咯并嘧啶。

[0021] Johnson等人报道使用CDK4/6抑制剂6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]-嘧啶-7-酮(PD0332991)和2-溴-12,13-二氢-5H-吡啶并[2,3-a]吡咯并[3,4]吡嗪-5,6-二酮(2BrIC)对CDK4/6进行药理学抑制在CDK4/6依赖性细胞系中表现出IR保护特性。(Johnson等人通过CDK4/6抑制诱导的药理学静止来减轻小鼠的血液辐射毒性(J Clin. Invest. 2010;120 (7):2528-2536)。

[0022] 仍然需要另外的化合物来治疗与异常细胞增殖相关的疾病,包括肿瘤或癌症。

发明内容

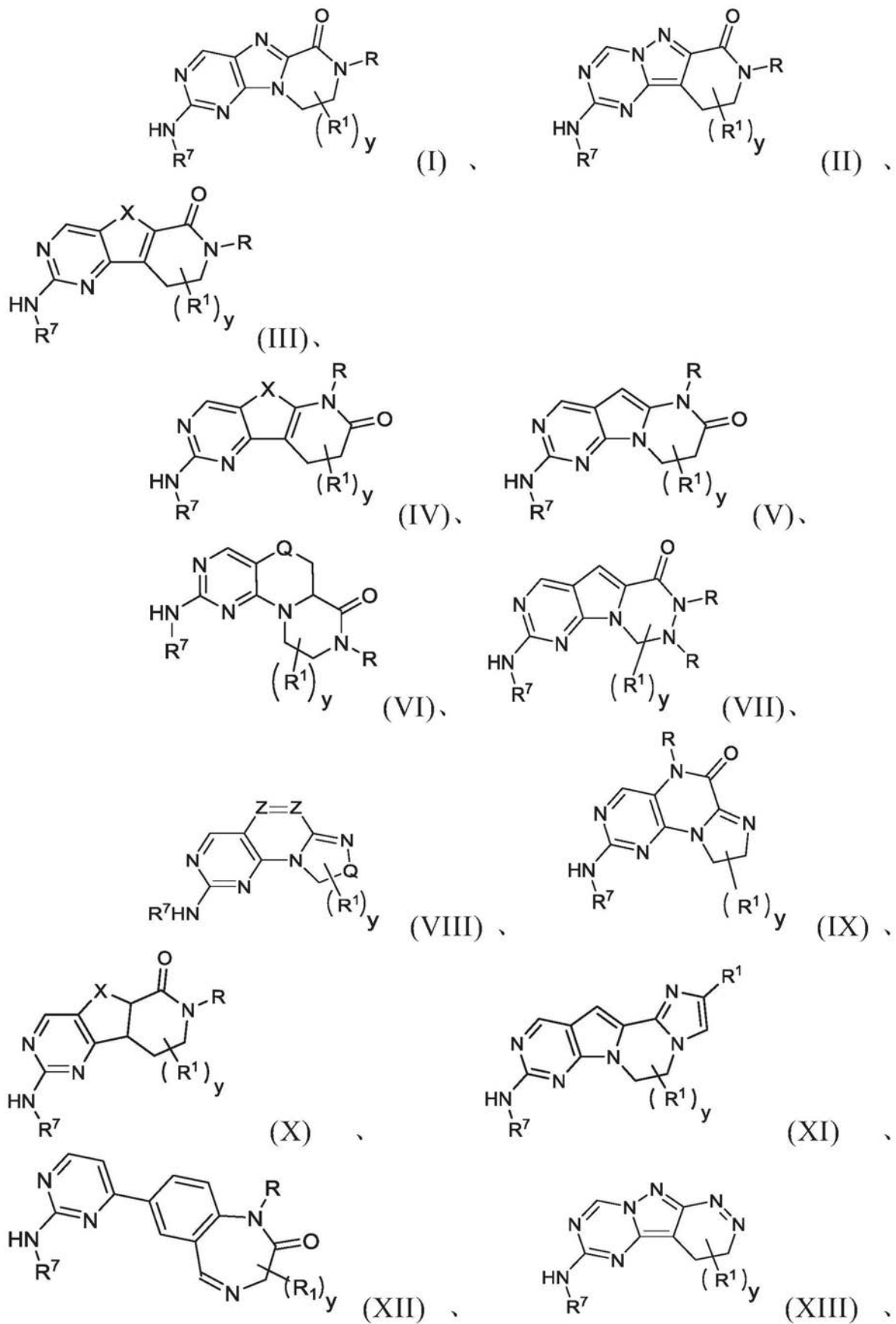
[0023] 提出的化合物具有有利的抗增殖活性,包括抗癌和抗肿瘤活性。基于该发现,提出了用于治疗患有包括肿瘤或癌症的增殖性疾病的患者的化合物和方法,其包括向有此需要的患者施用有效量的任选地在药学上可接受的载体中的本文所述化合物中的一种或组合。

在某些实施方案中,抗增殖性疾病选自良性生长、赘生物、肿瘤、癌症、自身免疫疾病、炎性疾病、移植物抗宿主排斥和纤维变性疾病。在典型的实施方案中,患者是人。

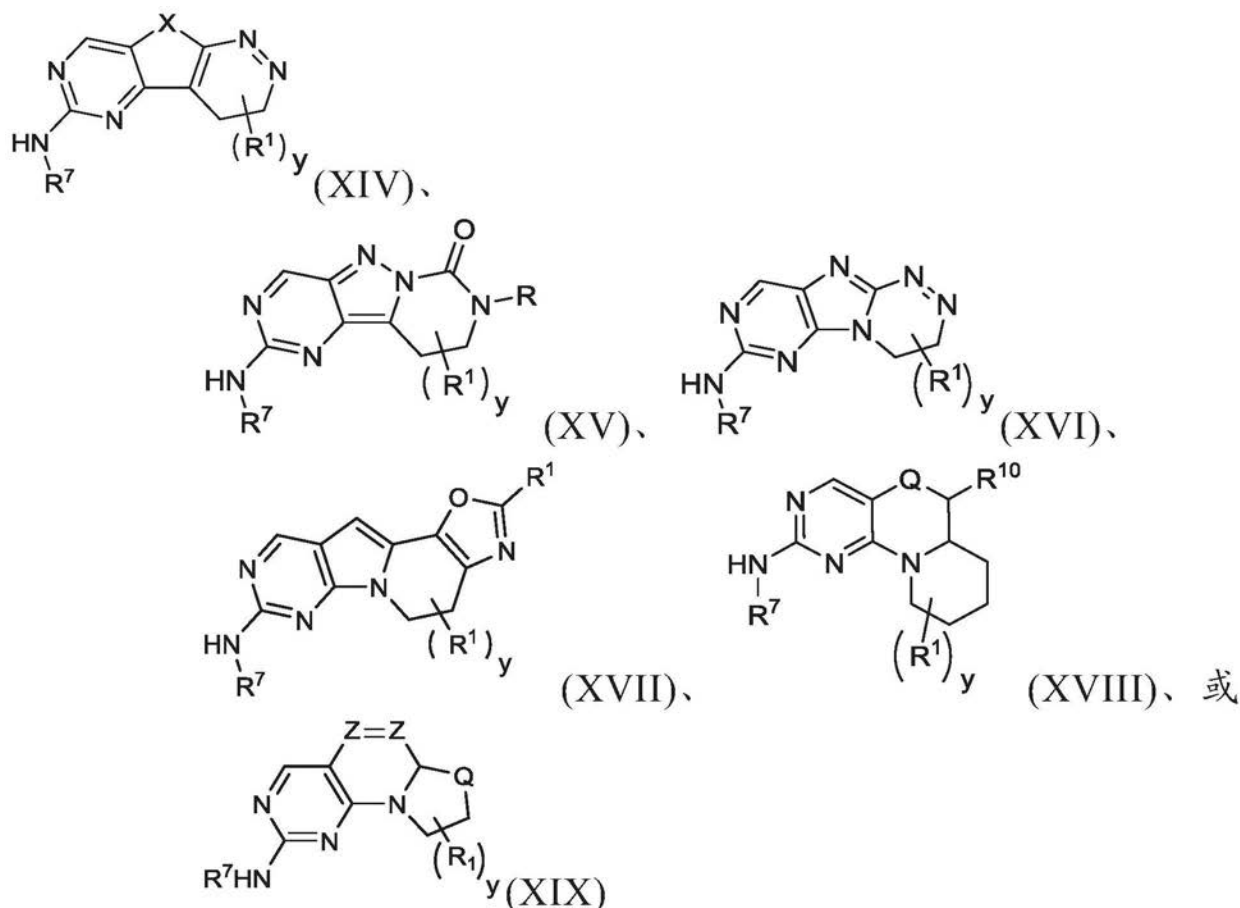
[0024] 本发明包括式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、式XVII、式XVIII、式XIX、式XX、式XXI、式XXII或式XXIII的活性化合物或其药学上可接受的盐或组合物。在一个实施方案中,活性化合物或其盐,组合物或其前药用于治疗涉及异常细胞增殖的医学病症。

[0025] 本发明包括式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、式XVII、式XVIII或式XIX的抗增殖(包括抗肿瘤)化合物:

[0026]



[0027]



[0028] 或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物、前药和/或药学上可接受的组合物；

[0029] 其中：

[0030] X为NH、NR⁹、S或O；

[0031] y为0、1、2、3或4；

[0032] m为0、1或2；

[0033] n为0、1或2；

[0034] Z独立地为CH、CR⁹或N；

[0035] Q为CH₂或CO；

[0036] R为氢、C₁-C₆烷基、-(C₀-C₂烷基) (C₃-C₈碳环基)、-(C₀-C₂烷基) (C₃-C₈杂环基)、-(C₀-C₂烷基) (芳基)、-(C₀-C₂烷基) (杂芳基)、-COO烷基、-COO芳基烷基或-COOH；

[0037] 每个R¹独立地为烷基、芳基、环烷基或卤代烷基，其中所述烷基、环烷基和卤代烷基中的每一个任选地包含杂原子O、N或S代替链中的碳，且相邻环原子上或相同环原子上的两个R¹与它们所连接的环原子一起任选地形成3-8元环或在相邻的环原子上的两个R¹与它们所连接的环原子一起任选地形成6元芳基环；

[0038] 或R¹为氢；

[0039] R²为-(亚烷基)_m-杂环基、-(亚烷基)_m-杂芳基、-(亚烷基)_m-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-C(O)-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-C(O)-O-烷基、-(亚烷基)_m-O-R⁵、-(亚烷基)_m-S(O)_n-R⁵或-(亚烷基)_m-S

(O)_n-NR³R⁴, 其中的任何一个可任选地独立地被一个或多个R^x基团取代, 如价所允许的, 其中与相同或相邻原子结合的两个R^x基团可任选地结合形成环;

[0040] R³和R⁴每次出现时独立地选自:

[0041] (i) 氢, 或

[0042] (ii) 烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基烷基或杂芳基烷基, 其中任何一个可以任选地独立地被一个或多个R^x基团取代, 如价所允许的, 并且其中与相同或相邻原子结合的两个R^x基团可任选地结合形成环; 或R³和R⁴与它们所连接的氮原子一起可以结合形成杂环, 所述杂环任选地独立地被一个或多个R^x基团取代, 如价所允许的, 并且其中与相同或相邻原子结合的两个R^x基团可任选地结合形成环;

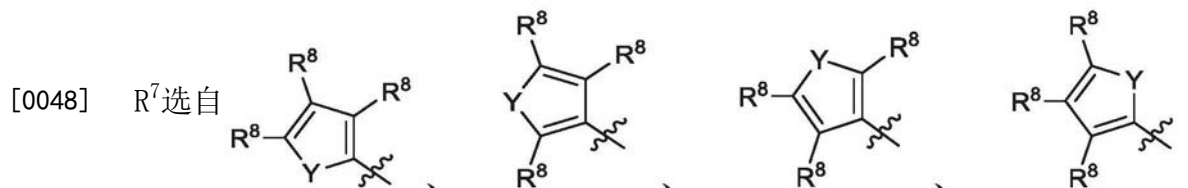
[0043] R⁵在每次出现时独立地选自:

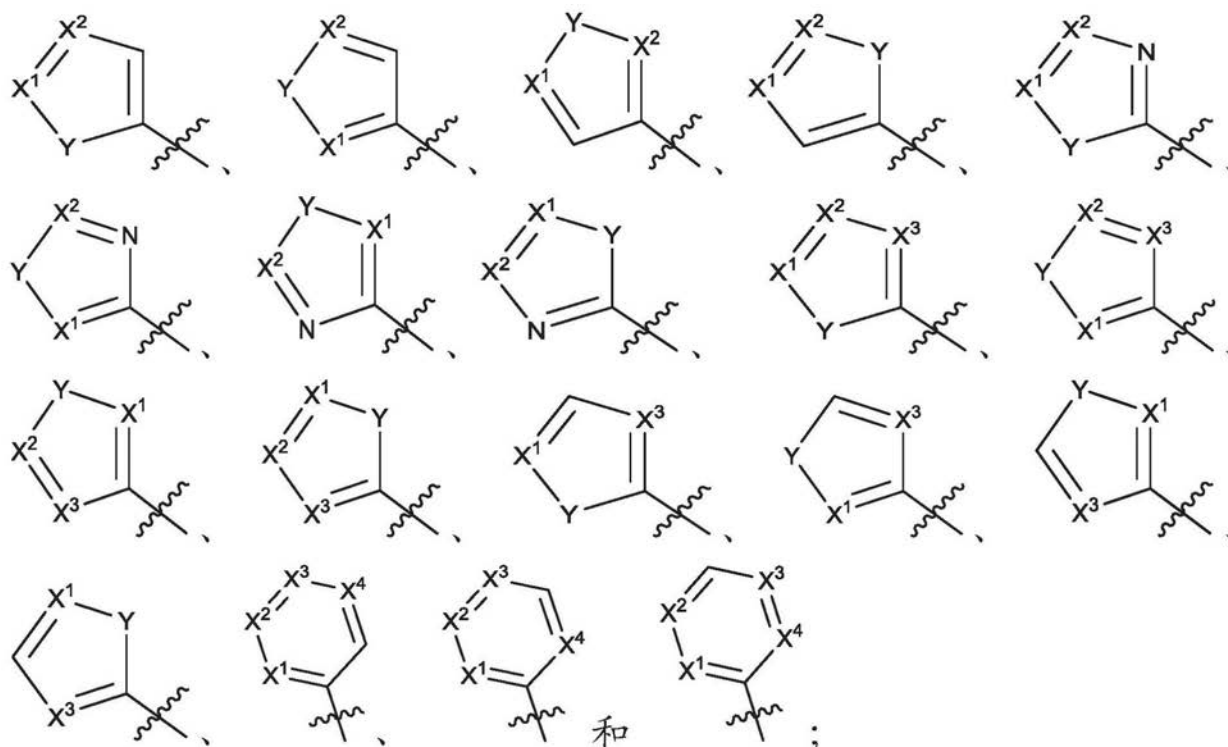
[0044] (i) 氢, 或

[0045] (ii) 烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基烷基或杂芳基烷基, 其中任何一个可任选地独立地被一个或多个R^x基团取代, 如价所允许的;

[0046] R^x在每次出现时独立地选自卤素、氰基、硝基、氧代、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基、-(亚烷基)_m-OR⁵、-(亚烷基)_m-O-亚烷基-OR⁵、-(亚烷基)_m-S(O)_n-R⁵、-(亚烷基)_m-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-CN、-(亚烷基)_m-C(O)-R⁵、-(亚烷基)_m-C(S)-R⁵、-(亚烷基)_m-C(O)-OR⁵、-(亚烷基)_m-O-C(O)-R⁵、-(亚烷基)_m-C(S)-OR⁵、-(亚烷基)_m-C(O)-(亚烷基)_m-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-C(S)-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-N(R³)-C(O)-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-N(R³)-C(S)-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-N(R³)-C(O)-R⁵、-(亚烷基)_m-N(R³)-C(S)-R⁵、-(亚烷基)_m-O-C(O)-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-O-C(S)-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-SO₂-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-N(R³)-SO₂-R⁵、-(亚烷基)_m-N(R³)-SO₂-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-N(R³)-C(O)-OR⁵、-(亚烷基)_m-N(R³)-C(S)-OR⁵或-(亚烷基)_m-N(R³)-SO₂-R⁵, 其中: 所述烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基可以如本文所述进一步独立地被取代;

[0047] R⁶在每种情况下独立地选自: 氢、卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基烷基或杂芳基烷基;





[0049] 或R⁷选自环烷基、杂环和烷基,其中环烷基、杂环和烷基中的每一个任选地被选自氨基、-NHR¹⁴、-NR¹⁴R¹⁵、羟基、OR¹⁴、R⁶和R²的一个或多个取代基取代;

[0050] R¹⁴和R¹⁵独立地选自:氢、烷基、烯基、炔基、-C(O)H、-C(O)烷基、-C(S)烷基、芳基、-SO₂烷基、杂芳基、芳基烷基和杂芳基烷基。

[0051] Y是NH、O、S或NR⁹;

[0052] X¹、X²、X³和X⁴独立地为N或CR⁸,其中X¹、X²、X³和X⁴中的至少一个是CR⁸;

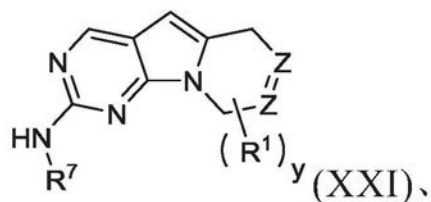
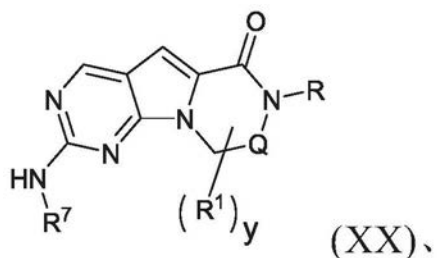
[0053] R⁸在每种情况下独立地选自:R⁶和R²,其中一个R⁸是R²;

[0054] R⁹选自:-C(O)H、-C(O)烷基、-C(S)烷基、烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基和杂芳基烷基;

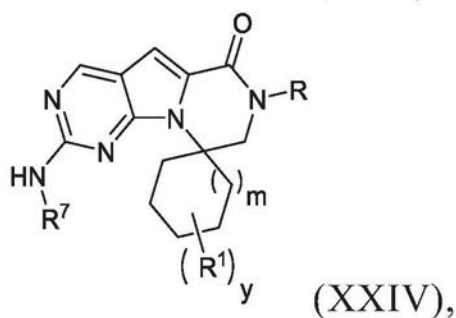
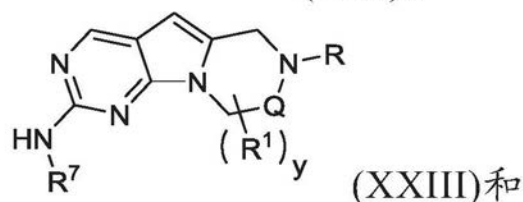
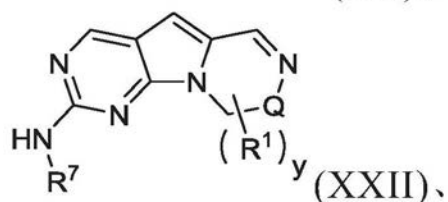
[0055] R¹⁰选自:氢、-COO烷基、-COO芳基烷基、-COOH、-OH、-C(O)H、-C(O)烷基、-C(S)烷基、烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基和杂芳基烷基;和

[0056] 其中对于式VII化合物,y是0、1或2。

[0057] 在另一方面,本发明包括式XX、式XXI、式XXII、式XXIII或式XXIV的活性化合物或其药学上可接受的盐或组合物。式XX、式XXI、式XXII、式XXIII和XXIV的化合物具有以下结构:



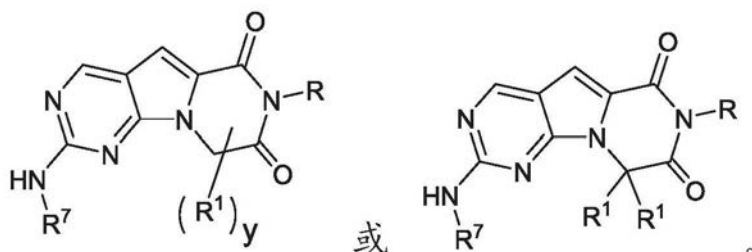
[0058]



[0059] 其中m、R、R¹、R⁷、Q和y如上所定义。

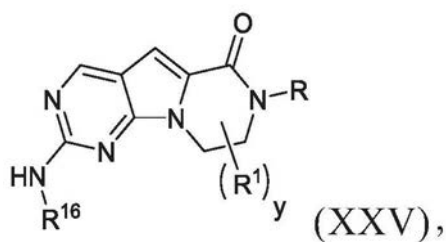
[0060] 在一个实施方案中,式XX的化合物是:

[0061]



[0062] 在另一方面,本发明包括式XXV的活性化合物:

[0063]



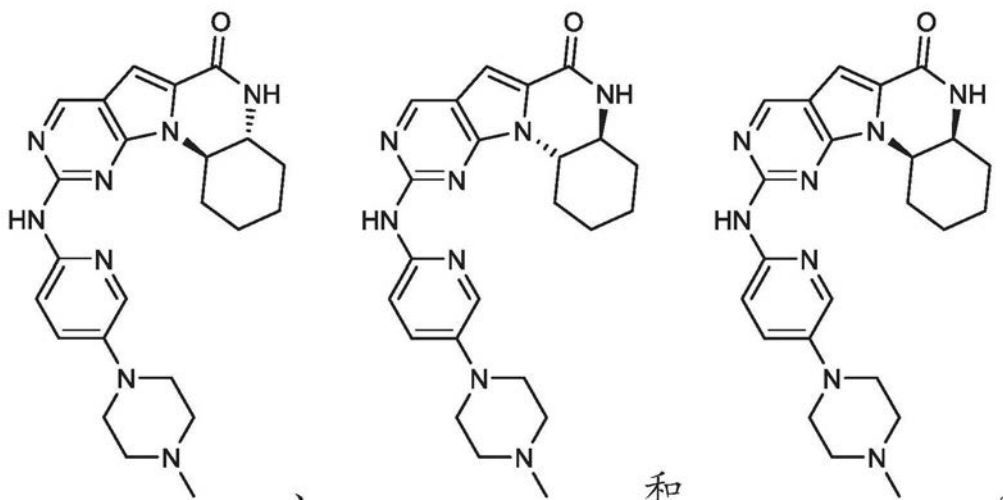
[0064] 其中R、R¹、R²、R⁶和y如上所定义;

[0065] R¹⁶选自环烷基、杂环和烷基,其中环烷基、杂环和烷基的每一个任选地被选自氨基、-NHR¹⁴、-NR¹⁴R¹⁵、羟基、OR¹⁴、R⁶和R²的一个或多个取代基取代;

[0066] R¹⁴和R¹⁵独立地选自:氢、烷基、烯基、炔基、-C(O)H、-C(O)烷基、-C(S)烷基、芳基、-SO₂烷基、杂芳基、芳基烷基和杂芳基烷基。

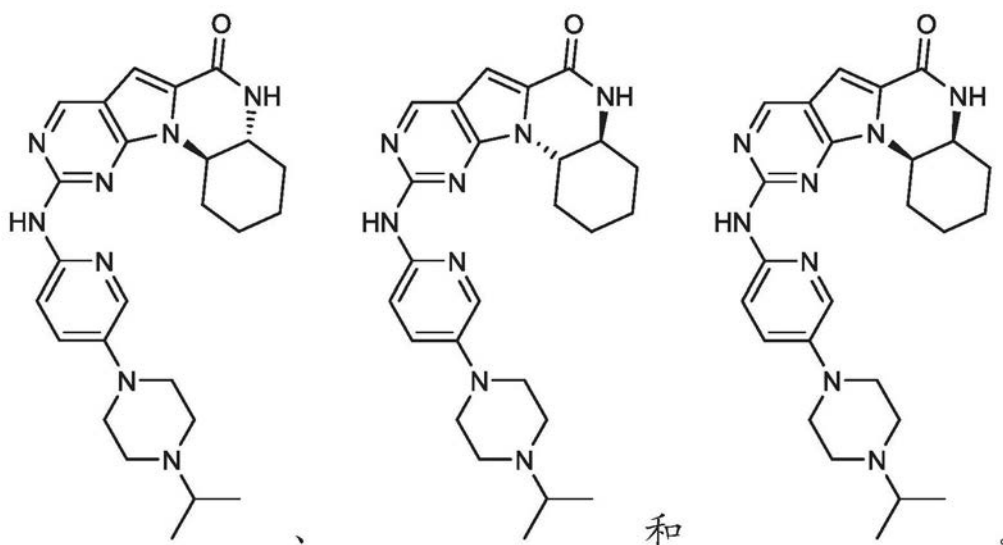
[0067] 在一个替代的实施方案中,本发明的化合物选自

[0068]



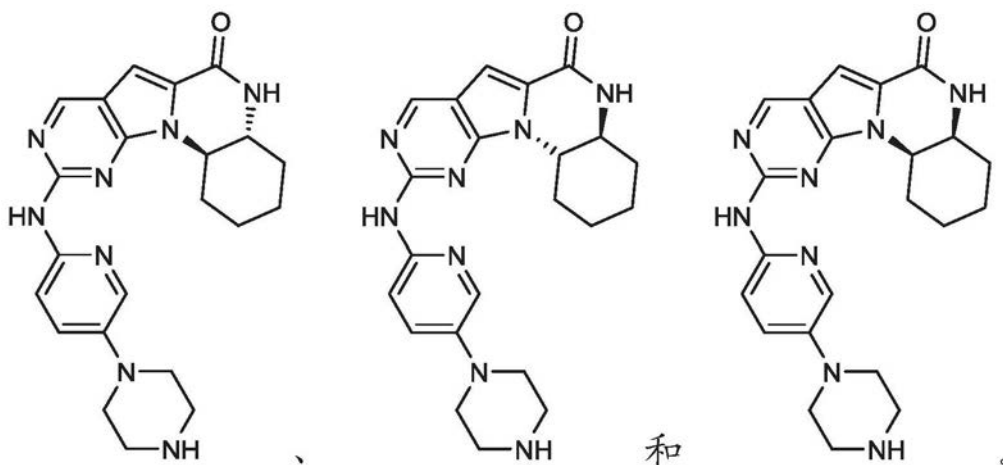
[0069] 在另一个替代的实施方案中,本发明的化合物选自

[0070]

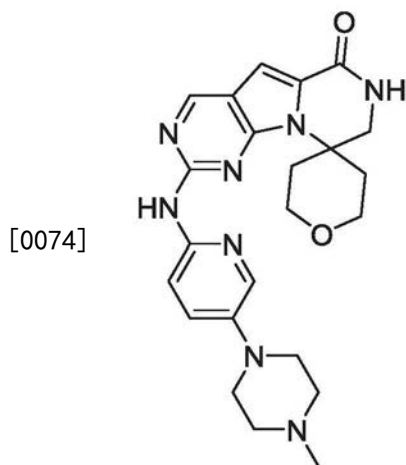


[0071] 在另一个替代的实施方案中,本发明的化合物选自

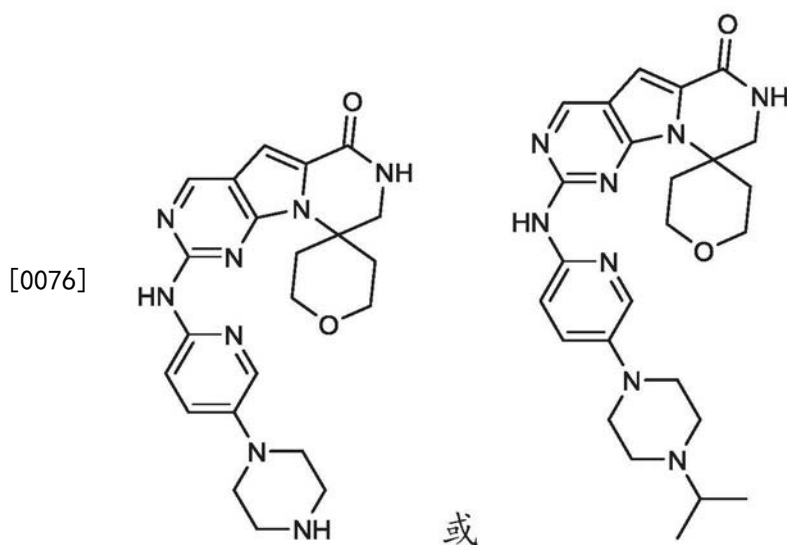
[0072]



[0073] 在一个替代的实施方案中,本发明化合物是



[0075] 在另一个替代的实施方案中,本发明的化合物是:



[0077] 这些化合物可用于治疗有此需要的宿主中的这种病症,宿主通常是人。

[0078] 在一个实施方案中,活性化合物充当细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK),例如CDK4和/或CDK6的抑制剂。一方面,该化合物是CDK4和/或CDK6的选择性抑制剂。在另一个实施方案中,对CDK4和/或CDK6的选择性是相对于CDK2的。基于此,在一个实施方案中,提供了治疗由CDK4和/或CDK6介导的异常细胞增殖疾病的方法,其包括施用有效量的任选地在药学上可接受的载体中的本发明化合物或其药学上可接受的盐,如下文更详细描述。

[0079] 在一个替代的实施方案中,提供了一种治疗不是由CDK4和/或CDK6介导的异常细胞增殖疾病的方法,其包括施用有效量的任选地在药学上可接受的载体中的本发明化合物或其药学上可接受的盐,如下文更详细描述。

[0080] 在另一个实施方案中,提供了治疗宿主中纤维变性疾病的方法,其包括施用有效量的任选地在药学上可接受的载体中的本发明化合物或其药学上可接受的盐。

[0081] 在另一个实施方案中,提供了治疗宿主中类风湿性关节炎或牛皮癣的方法,其包括施用有效量的任选地在药学上可接受的载体中的本发明化合物或其药学上可接受的盐。

[0082] 在另一个实施方案中,提供了治疗宿主中自身免疫疾病的方法,其包括施用有效量的任选地在药学上可接受的载体中的本发明化合物或其药学上可接受的盐,。

[0083] 在一个主要实施方案中,提供了治疗宿主中肿瘤或癌症的方法,其包括施用有效

量的任选地在药学上可接受的载体中的本发明化合物或其药学上可接受的盐。在该实施方案的一个方面,癌症是Rb阳性肿瘤或癌症。在该实施方案的另一个方面,癌症是Rb阴性肿瘤或癌症。在某些方面,癌症选自乳腺癌、前列腺癌(包括雄激素抗性前列腺癌)、生殖系统的另一种癌症、例如子宫内膜癌、卵巢癌或睾丸癌、小细胞肺癌、胶质母细胞瘤和头和/或颈癌。

[0084] 在另一个实施方案中,提供了治疗宿主例如人的异常细胞增殖疾病的方法,其包括与另一种活性化合物联合或交替施用有效量的一种或多种本文所述活性化合物的组合。在本发明的某些方面,第二化合物是化学治疗剂。在该实施方案的另一个方面,第二活性化合物是免疫调节剂,包括但不限于检查点抑制剂,例如抗-PD1、抗-CTLA、抗-LAG-3、抗-Tim等抗体、小分子、肽、核苷酸或其他抑制剂(包括但不限于伊匹单抗(Yervoy)、派姆单抗(Keytruda)和纳武单抗(Opdivo)。

[0085] 在另一个实施方案中,本文所述的活性化合物之一以有效量与有效量的雌激素抑制剂联合或交替施用,用于治疗雌性生殖系统的异常组织,例如乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌或子宫癌,雌激素抑制剂包括但不限于SERM(选择性雌激素受体调节剂)、SERD(选择性雌激素受体降解剂)、完全雌激素受体降解剂或其他形式的部分或完全雌激素拮抗剂。

[0086] 在另一个实施方案中,本文所述的活性化合物之一以有效量与有效量的雄激素(例如睾酮)抑制剂联合或交替使用施用,用于治疗雄性生殖系统的异常组织,例如前列腺癌或睾丸癌,雄激素抑制剂包括但不限于选择性雄激素受体调节剂、选择性雄激素受体降解剂、完全雄激素受体降解剂或其他形式的部分或完全雄激素拮抗剂。在一个实施方案中,前列腺癌或睾丸癌是雄激素抗性的。

[0087] 在一个实施方案中,本文所述的化合物抑制细胞周期蛋白依赖性激酶。例如,本发明中描述的化合物对个体的CDK复制依赖性健康细胞(例如HSPC或肾上皮细胞)提供剂量依赖性G1-阻滞作用。本文提供的方法足以在化学治疗剂暴露期间对靶向CDK复制依赖性健康细胞提供化学保护,例如,在DNA损伤性化学治疗剂能够对个体中CDK复制依赖性健康细胞具有DNA损伤作用的时间段内。

[0088] 在一个实施方案中,本文所述的化合物或方法的使用与造血生长因子的使用相结合,所述造血生长因子包括但不限于粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、血小板生成素、白细胞介素(IL)-12、钢因子和促红细胞生成素(EPO)或其衍生物。在一个实施方案中,在施用造血生长因子之前施用化合物。在一个实施方案中,对造血生长因子施用进行定时,使得化合物对HSPC的作用消失。

[0089] 因此,本发明包括至少以下特征:

[0090] (a) 如本文所述的本发明化合物及其药学上可接受的盐和前药;

[0091] (b) 如本文所述的本发明化合物及其药学上可接受的盐和前药,其可用于治疗异常细胞增殖疾病,包括肿瘤或癌症;

[0092] (c) 本发明化合物或其药学上可接受的盐和前药在制备用于治疗异常细胞增殖疾病如肿瘤或癌症的药物中的用途;

[0093] (d) 制备旨在治疗性用于治疗包括肿瘤或癌症的异常细胞增殖疾病的药物的方法,其特征在于,如本文所述的本发明化合物用于制备;

[0094] (e) 如本文所述的本发明化合物及其药学上可接受的盐和前药,其可用于治疗癌

症,包括本文所述的任何癌症;

[0095] (f) 本发明化合物及其药学上可接受的盐和前药在制备用于治疗癌症(包括本文所述的任何癌症)的药物中的用途;

[0096] (g) 制备旨在治疗性用于治疗癌症(包括本文所述的任何癌症)的药物的方法,其特征在于,如本文所述的本发明化合物用于制备;

[0097] (h) 如本文所述的本发明化合物及其药学上可接受的盐和前药,其可用于治疗肿瘤,包括本文所述的任何肿瘤;

[0098] (i) 本发明化合物及其药学上可接受的盐和前药在制备用于治疗肿瘤(包括本文所述的任何肿瘤)的药物中的用途;

[0099] (j) 制备旨在治疗性用于治疗肿瘤(包括本文所述的任何肿瘤)的药物的方法,其特征在于,如本文所述的本发明化合物用于制备;

[0100] (k) 如本文所述的本发明化合物及其药学上可接受的盐和前药,其可用于治疗纤维变性疾病;

[0101] (l) 本发明化合物及其药学上可接受的盐和前药在制备用于治疗纤维变性疾病的药物中的用途;

[0102] (m) 制备旨在治疗性用于治疗纤维变性疾病的药物的方法,其特征在于,如本文所述的本发明化合物用于制备;

[0103] (n) 如本文所述的本发明化合物及其药学上可接受的盐和前药,其可用于治疗自身免疫性疾病或炎性疾病;

[0104] (o) 本发明化合物及其药学上可接受的盐和前药在制备用于治疗自身免疫性疾病或炎性疾病的药物中的用途;

[0105] (p) 制备旨在治疗性用于治疗自身免疫或炎性疾病的治疗用药物的方法,其特征在于,如本文所述的本发明化合物用于制备;

[0106] (q) 药物制剂,其包含有效的治疗宿主的量的本发明化合物或其药学上可接受的盐或前药以及药学上可接受的载体或稀释剂;

[0107] (r) 如本文所述的本发明化合物,其作为对映异构体或非对映异构体的混合物(如相关的),包括作为外消旋物;

[0108] (s) 如本文所述的本发明化合物,其为对映体或非对映体(如相关的)富集形式,包括作为分离的对映体或非对映体(即,纯度大于85、90、95、97或99%);和

[0109] (t) 制备含有有效量的本发明化合物的治疗产品的方法,如本文所述;

[0110] (u) 如本文所述的本发明化合物及其药学上可接受的盐和前药,其可用于化学保护;

[0111] (v) 本发明化合物及其药学上可接受的盐和前药在制备用于化学保护的药物中的用途;和

[0112] (w) 制备旨在治疗性用于化学保护的药物的方法,其特征在于,如本文所述的本发明化合物用于制备。

附图说明

[0113] 图1是条形图,显示DNA含量小于2N的细胞群,G0-G1期细胞、S期细胞和G2-M期细

胞,作为测量施用对照、化合物30、化合物36、化合物37、化合物38、化合物39、化合物40和化合物41后的凋亡细胞的相对量的方法。化合物编号和以 μM 和 nM 测量的剂量显示在x轴上,并且以百分比测量的细胞群显示在y轴上。

[0114] 图2是条形图,显示DNA含量小于 $2N$ 的细胞群, G_0 - G_1 期细胞、S期细胞和 G_2 -M期细胞,作为测量施用对照、化合物31、化合物33和化合物34后的凋亡细胞的相对量的方法。化合物编号和以 μM 和 nM 测量的剂量显示在x轴上,并且以百分比测量的细胞群显示在y轴上。

[0115] 图3是式XX、式XXI、式XXII、式XXIII、式XXIV和式XXV。

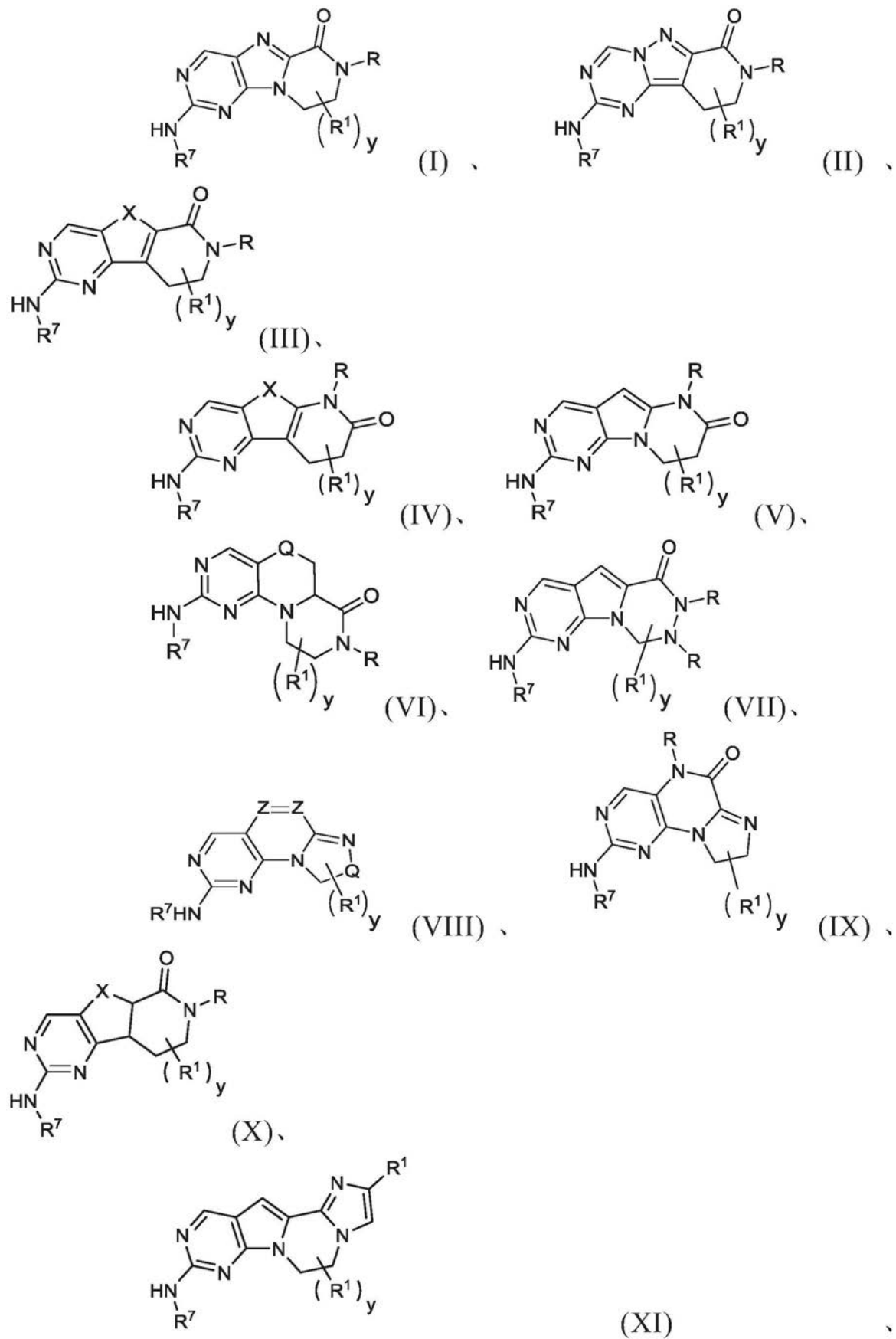
[0116] 图4是条形图,显示DNA含量小于 $2N$ 的细胞群, G_0 - G_1 期细胞、S期细胞和 G_2 -M期细胞,作为测量施用对照和化合物28后的凋亡细胞的相对量的方法。在施用的每个剂量下,暴露于化合物28后的凋亡细胞群大于70%。该测定在Hs68细胞群中进行。*是 <2000 个事件。化合物编号和以 μM 和 nM 测量的剂量显示在x轴上,并且以百分比测量的细胞群显示在y轴上。

具体实施方式

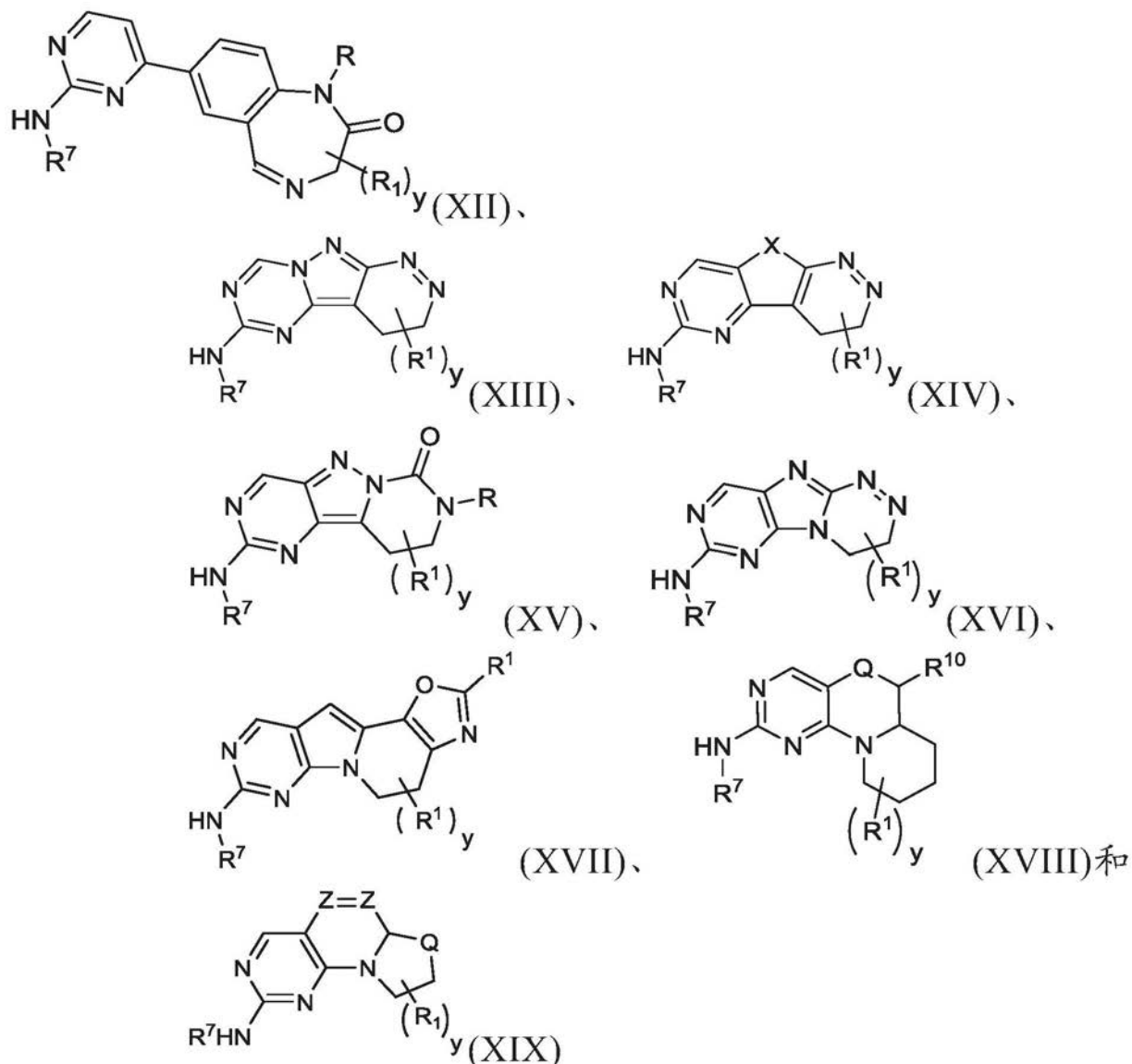
[0117] I. 化合物

[0118] 在一个实施方案中,提供了式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、式XVII、式XVIII或式XIX的化合物:

[0119]

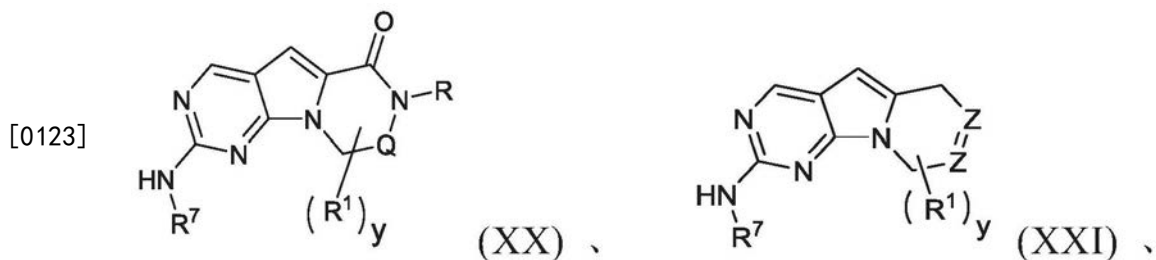


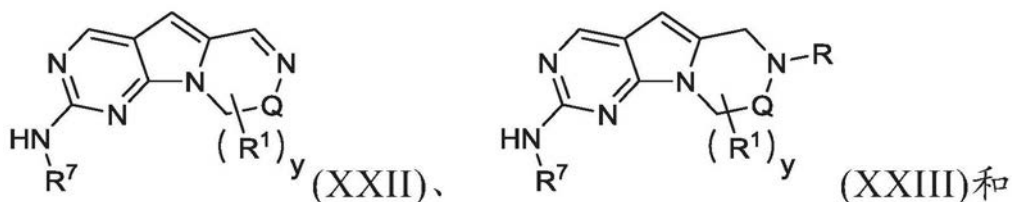
[0120]



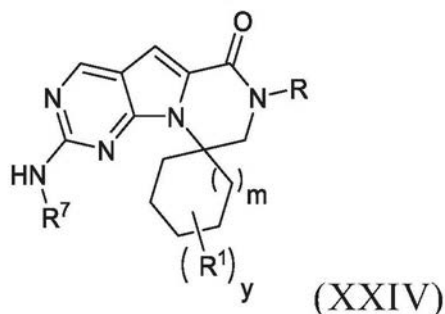
[0121] 或药学上可接受的盐, N-氧化物, 同位素衍生物或前药, 任选地在药学上可接受的载体中以形成其药学上可接受的组合物; 其中变量如上文发明内容部分中所定义。

[0122] 在一个替代的实施方案中, 提供了式XX、式XXI、式XXII、式XXIII或式XXIV的化合物:





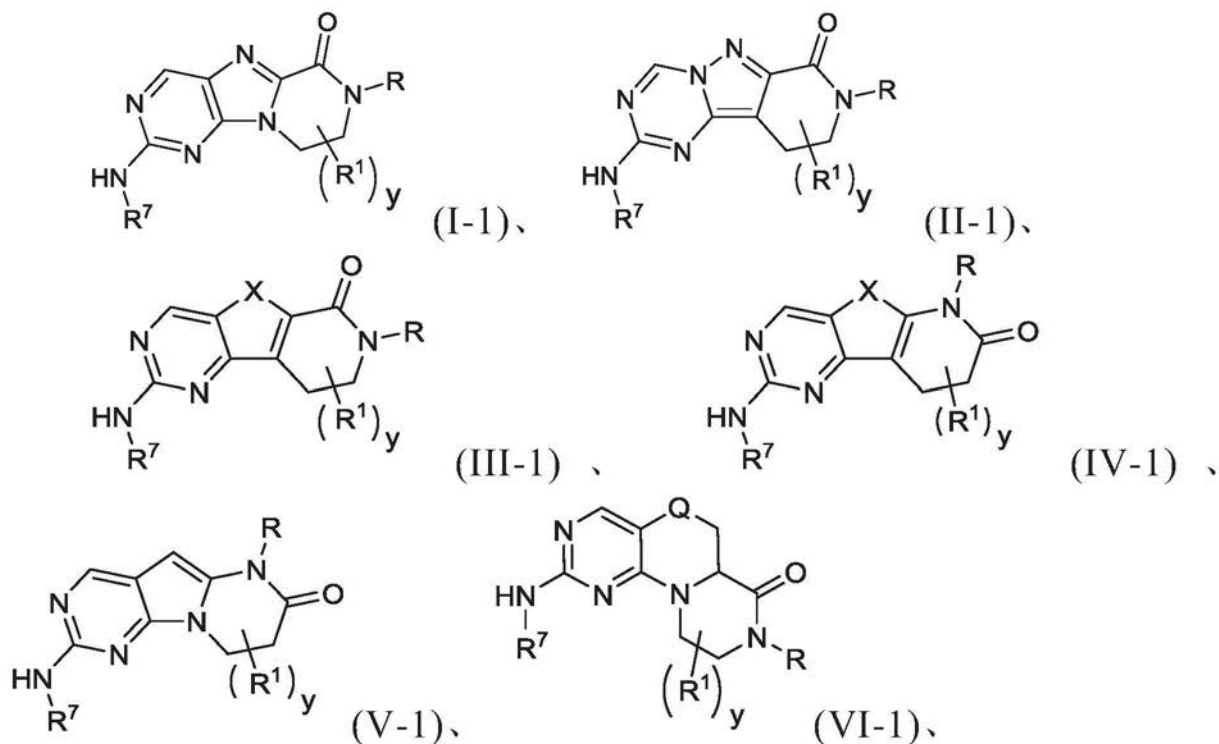
[0124]

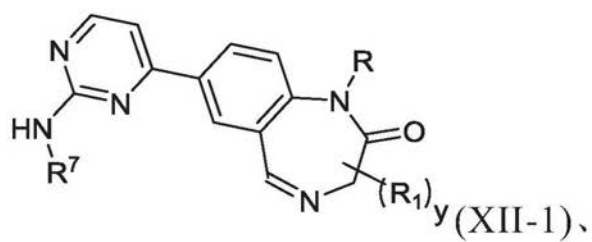
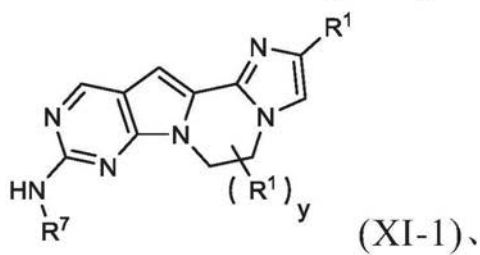
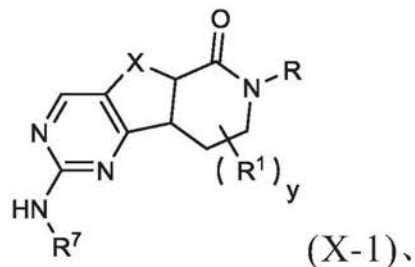
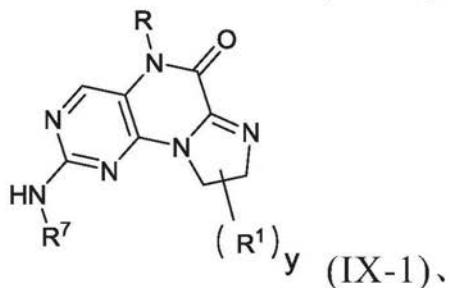
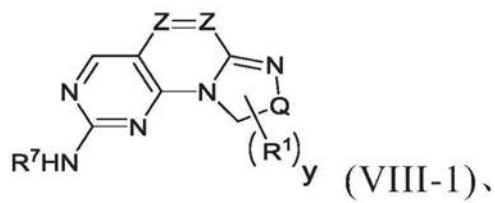
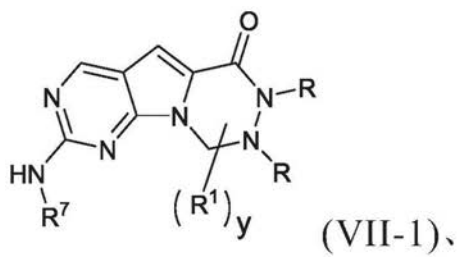


[0125] 或药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成其药学上可接受的组合物;其中变量如上文发明内容部分中所定义。

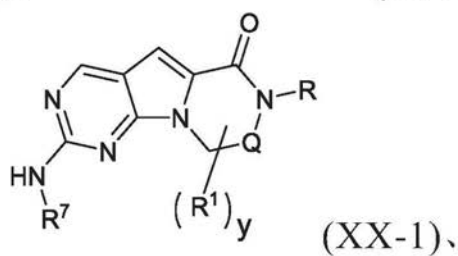
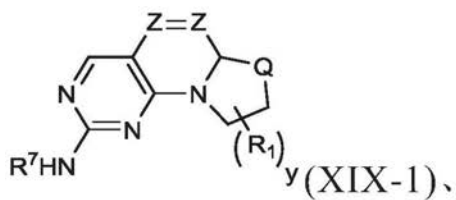
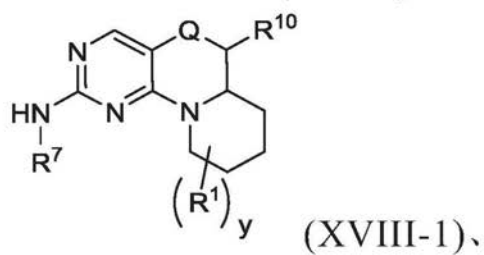
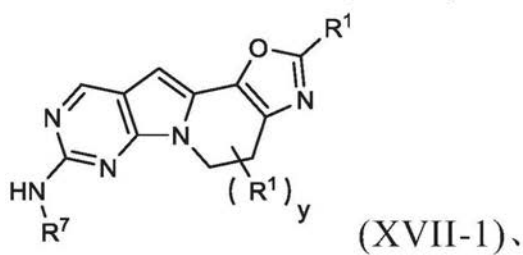
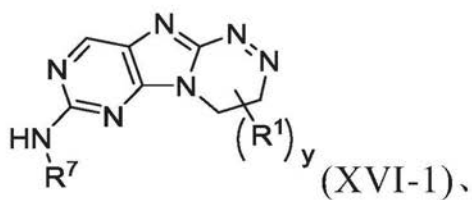
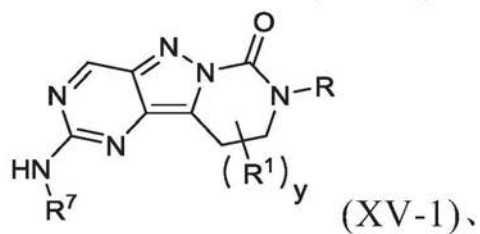
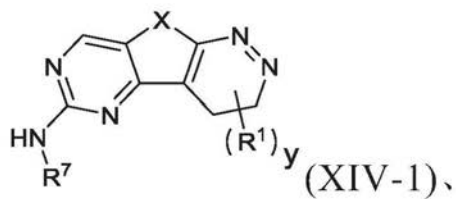
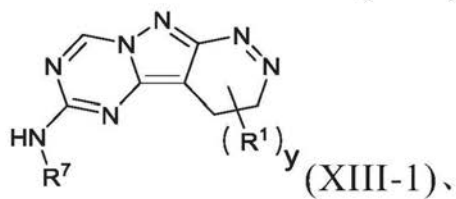
[0126] 在另一个实施方案中,提供了式I-1、式II-1、式III-1、式IV-1、式V-1、式VI-1、式VII-1、式VIII-1、式IX-1、式X-1、式XI-1、式XII-1、式XIII-1、式XIV-1、式XV-1、式XVI-1、式XVII-1、式XVIII-1、式XIX-1、式XX-1、式XXI-1、式XXII-1、式XXIII-1、式XXIV-1或式XXV-1的化合物:

[0127]

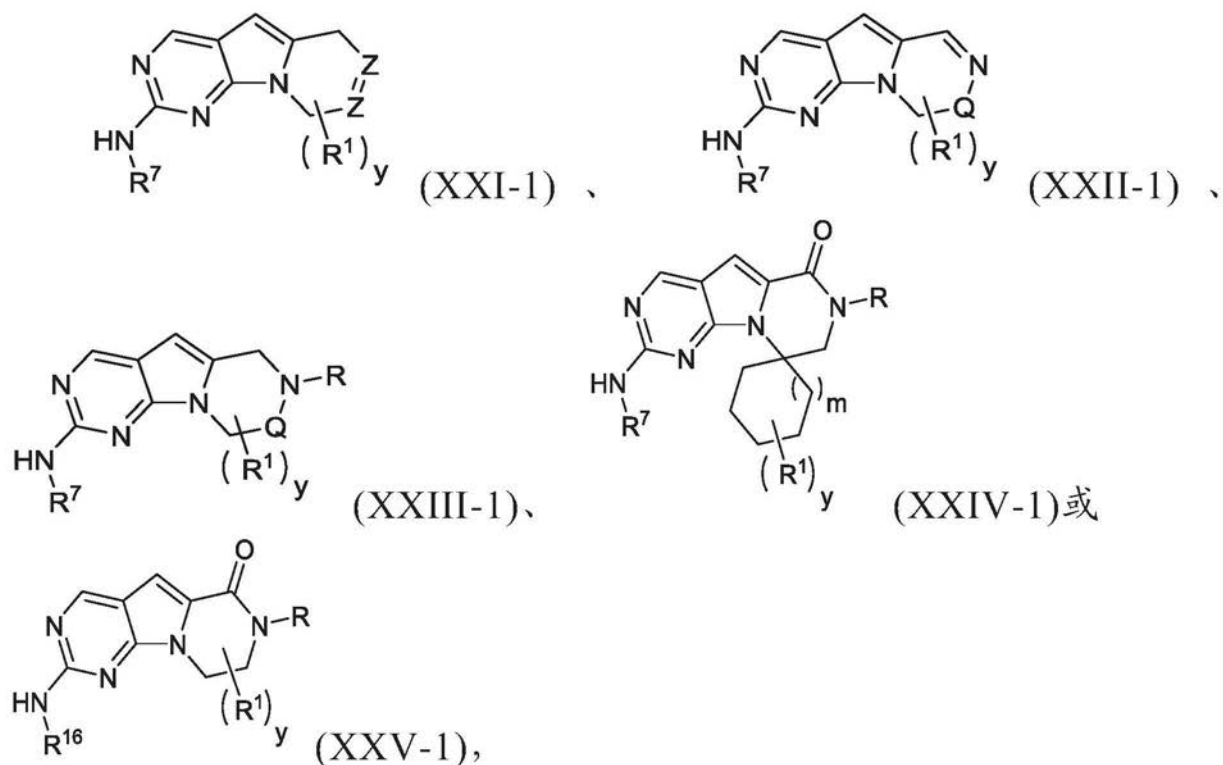




[0128]



[0129]



[0130] 或药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成其药学上可接受的组合物;

[0131] 其中:

[0132] X为NH、NR⁹、S或O;

[0133] y为0、1、2、3或4;

[0134] m为0、1或2;

[0135] n为0、1或2;

[0136] Z独立地为CH、CR⁹或N;

[0137] Q为CH₂或CO;

[0138] R为氢、C₁-C₆烷基、-(C₀-C₂烷基)(C₃-C₈碳环基)、-(C₀-C₂烷基)(C₃-C₈杂环基)、-(C₀-C₂烷基)(芳基)、-(C₀-C₂烷基)(杂芳基)、-COO烷基、-COO芳基烷基或-COOH;

[0139] 每个R¹独立地为烷基、芳基、环烷基或卤代烷基,其中所述烷基、环烷基和卤代烷基中的每一个任选地包含杂原子O、N或S代替链中的碳,且相邻环原子上或相同环原子上的两个R¹与它们所连接的环原子一起任选地形成3-8元环或在相邻的环原子上的两个R¹与它们所连接的环原子一起任选地形成6元芳基环;

[0140] 或R¹为氢;

[0141] R²为-(亚烷基)_m-杂环基、-(亚烷基)_m-杂芳基、-(亚烷基)_m-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-C(O)-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-C(O)-O-烷基、-(亚烷基)_m-O-R⁵、-(亚烷基)_m-S(O)_n-R⁵或-(亚烷基)_m-S(O)_n-NR³R⁴,其中的任何一个可任选地被一个或多个R^x基团取代,如价所允许的,其中与相同或相邻原子结合的两个R^x基团可任选地结合形成环;

[0142] R³和R⁴每次出现时独立地选自:

[0143] (i) 氢,或

[0144] (ii) 烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基烷基或杂芳基烷基;或 R^3 和 R^4 与它们所连接的氮原子一起可以结合形成杂环;

[0145] R^5 独立地为:

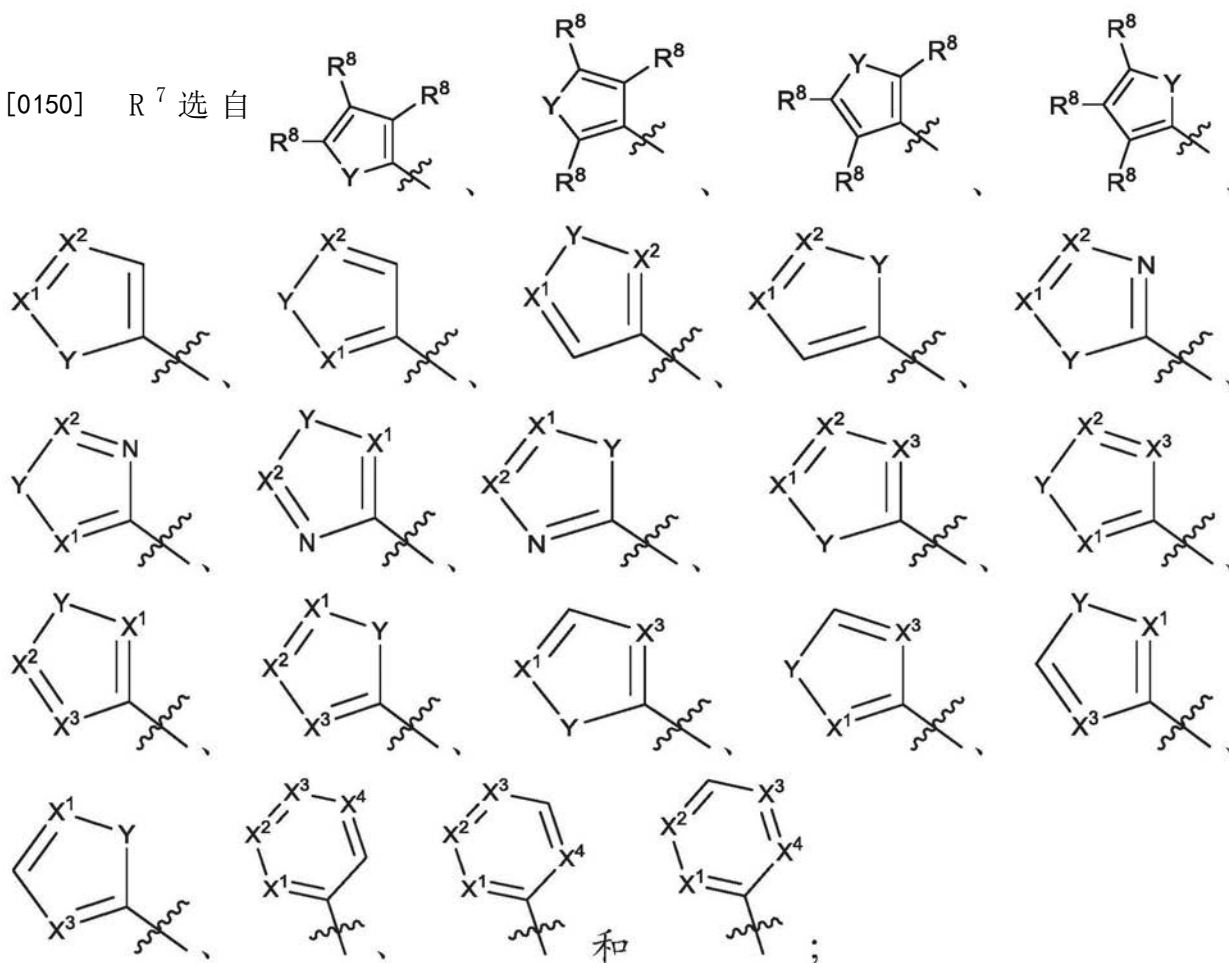
[0146] (i) 氢,或

[0147] (ii) 烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基烷基或杂芳基烷基;

[0148] R^x 在每次出现时独立地选自卤素、氰基、硝基、氧代、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基、-(亚烷基) $_m$ -OR ^{5} 、-(亚烷基) $_m$ -O-亚烷基-OR ^{5} 、-(亚烷基) $_m$ -S(O) $_n$ -R ^{5} 、-(亚烷基) $_m$ -NR ^{3} R ^{4} 、-(亚烷基) $_m$ -CN、-(亚烷基) $_m$ -C(O)-R ^{5} 、-(亚烷基) $_m$ -C(S)-R ^{5} 、-(亚烷基) $_m$ -C(O)-OR ^{5} 、-(亚烷基) $_m$ -O-C(O)-R ^{5} 、-(亚烷基) $_m$ -C(S)-OR ^{5} 、-(亚烷基) $_m$ -C(O)-(亚烷基) $_m$ -NR ^{3} R ^{4} 、-(亚烷基) $_m$ -C(S)-NR ^{3} R ^{4} 、-(亚烷基) $_m$ -N(R ^{3})-C(O)-NR ^{3} R ^{4} 、-(亚烷基) $_m$ -N(R ^{3})-C(S)-NR ^{3} R ^{4} 、-(亚烷基) $_m$ -N(R ^{3})-C(O)-R ^{5} 、-(亚烷基) $_m$ -N(R ^{3})-C(S)-R ^{5} 、-(亚烷基) $_m$ -O-C(O)-NR ^{3} R ^{4} 、-(亚烷基) $_m$ -O-C(S)-NR ^{3} R ^{4} 、-(亚烷基) $_m$ -SO $_2$ -NR ^{3} R ^{4} 、-(亚烷基) $_m$ -N(R ^{3})-SO $_2$ -R ^{5} 、-(亚烷基) $_m$ -N(R ^{3})-SO $_2$ -NR ^{3} R ^{4} 、-(亚烷基) $_m$ -N(R ^{3})-C(O)-OR ^{5} 、-(亚烷基) $_m$ -N(R ^{3})-C(S)-OR ^{5} 或-(亚烷基) $_m$ -N(R ^{3})-SO $_2$ -R ^{5} ;

[0149] R^6 在每种情况下独立地选自:氢、卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基烷基或杂芳基烷基;

[0150] R^7 选自



[0151] 或 R^7 选自环烷基、杂环和烷基,其中环烷基、杂环和烷基中的每一个任选地被选自氨基、 $-NHR^{14}$ 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、羟基、 OR^{14} 、 R^6 和 R^2 的一个或多个取代基取代;

[0152] R^{14} 和 R^{15} 独立地选自:氢、烷基、烯基、炔基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)$ 烷基、 $-C(S)$ 烷基、芳基、 $-SO_2$ 烷基、杂芳基、芳基烷基和杂芳基烷基;

[0153] R^{16} 选自环烷基、杂环和烷基,其中环烷基、杂环和烷基中的每一个任选地被选自氨基、 $-NHR^{14}$ 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、羟基、 OR^{14} 、 R^6 和 R^2 的一个或多个取代基取代;

[0154] Y是NH、O、S或 NR^9 ;

[0155] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 独立地为N或 CR^8 ,其中 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的至少一个是 CR^8 ;

[0156] R^8 在每种情况下独立地选自: R^6 和 R^2 ,其中一个 R^8 是 R^2 ;

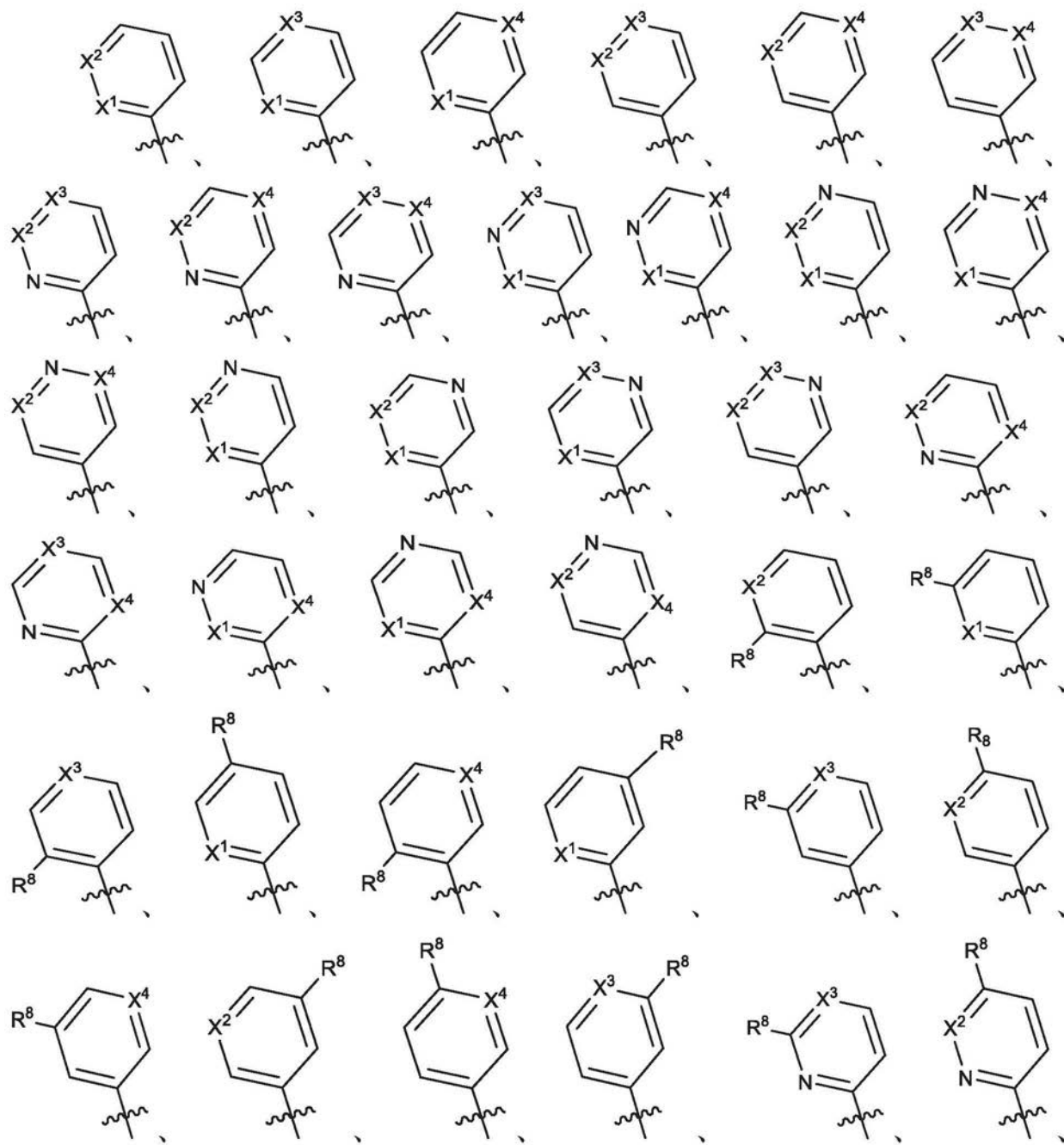
[0157] R^9 选自: $-C(O)H$ 、 $-C(O)$ 烷基、 $-C(S)$ 烷基、烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基和杂芳基烷基;

[0158] R^{10} 选自:氢、 $-COO$ 烷基、 $-COO$ 芳基烷基、 $-COOH$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)$ 烷基、 $-C(S)$ 烷基、烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基和杂芳基烷基;和

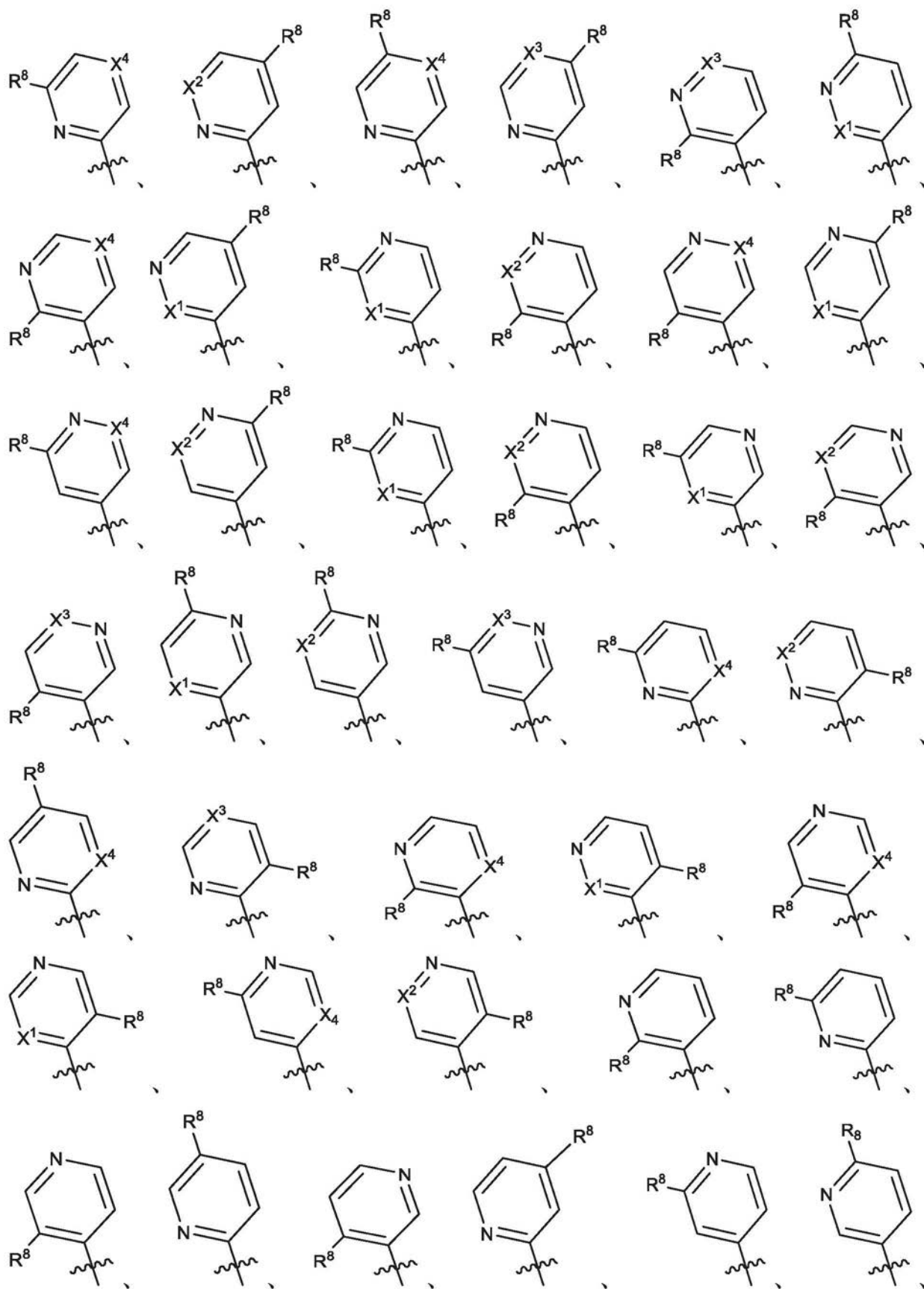
[0159] 其中对于式VII化合物,y是0、1或2。

[0160] 在另外的实施方案中, R^7 选自:

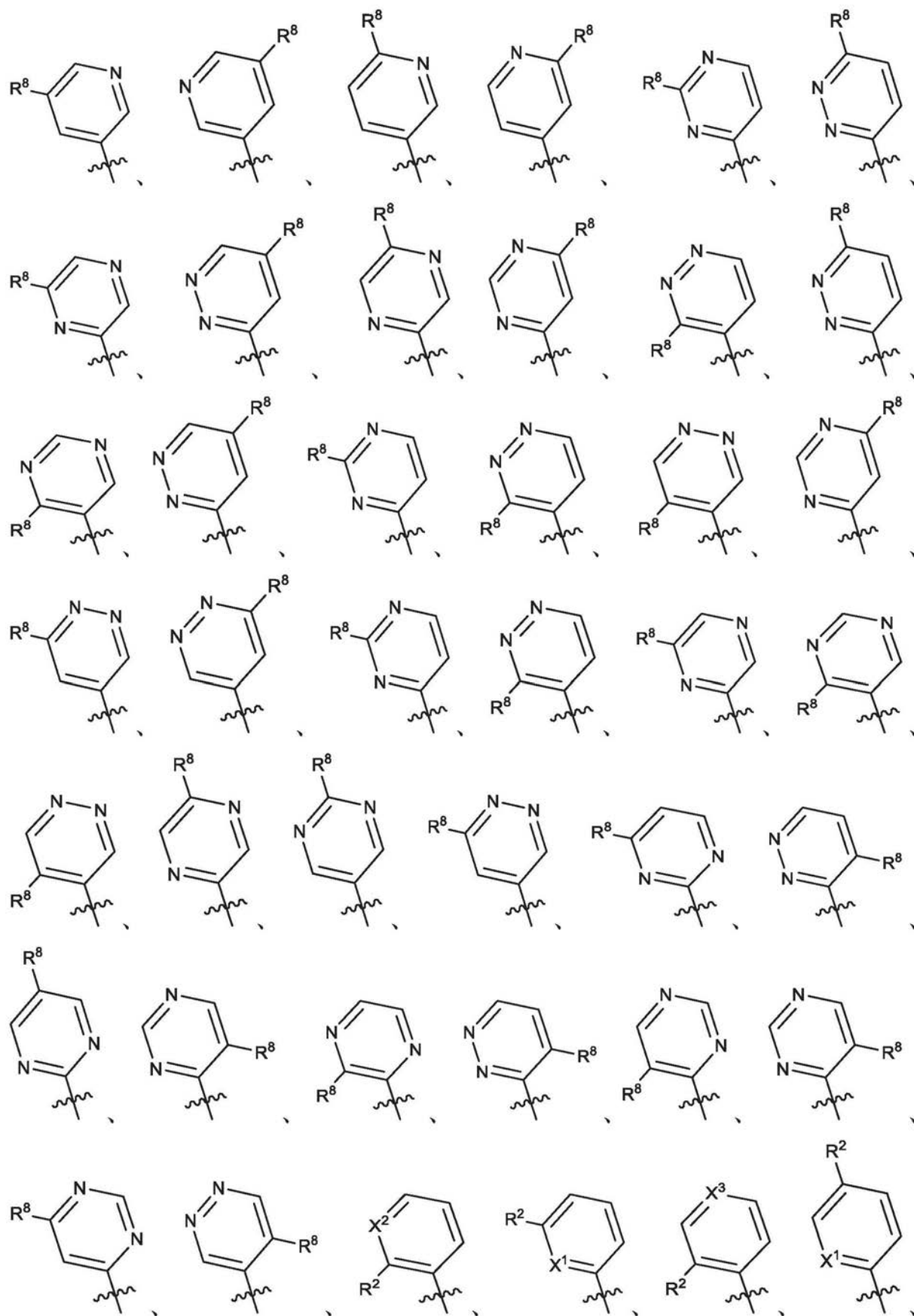
[0161]



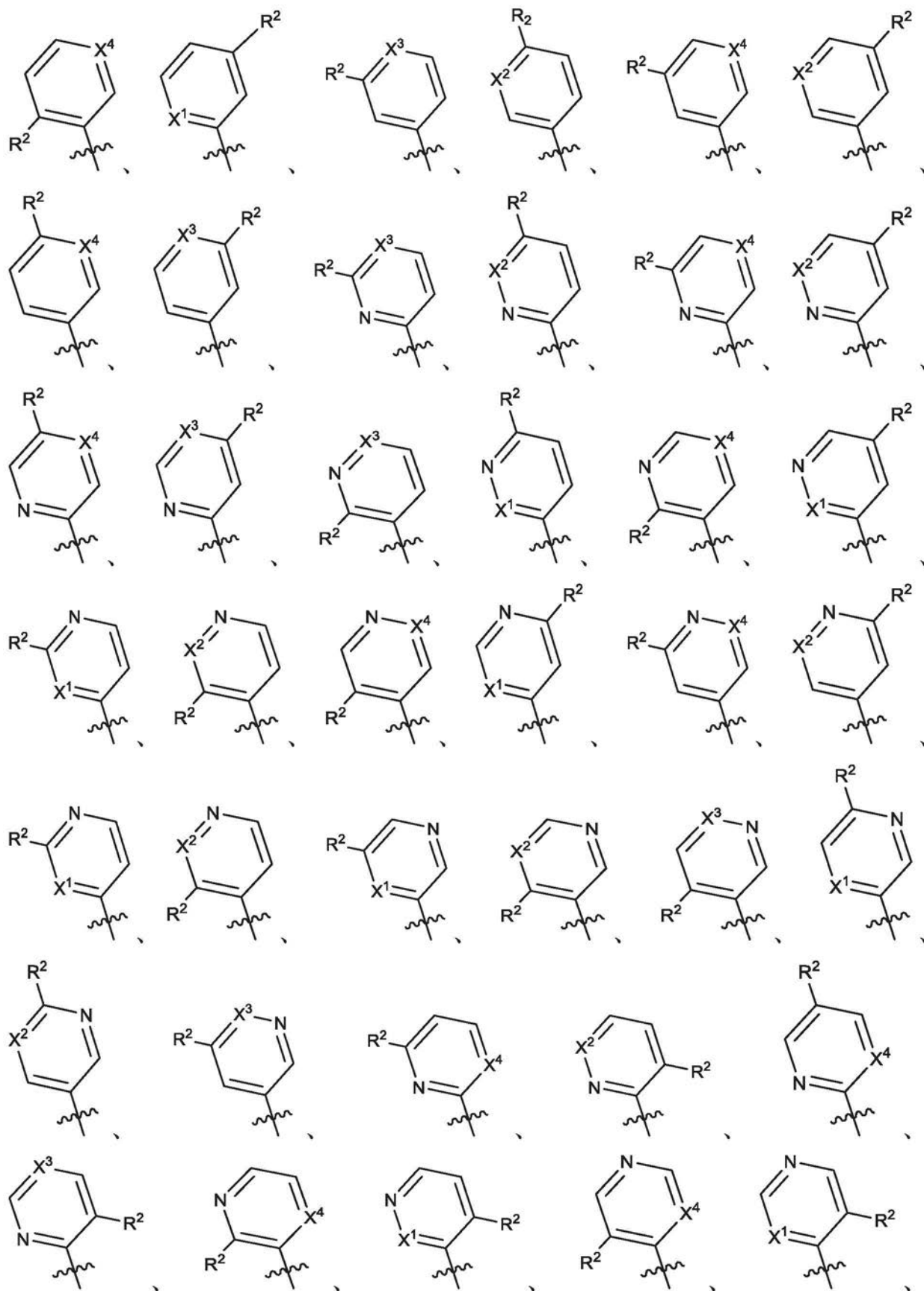
[0162]



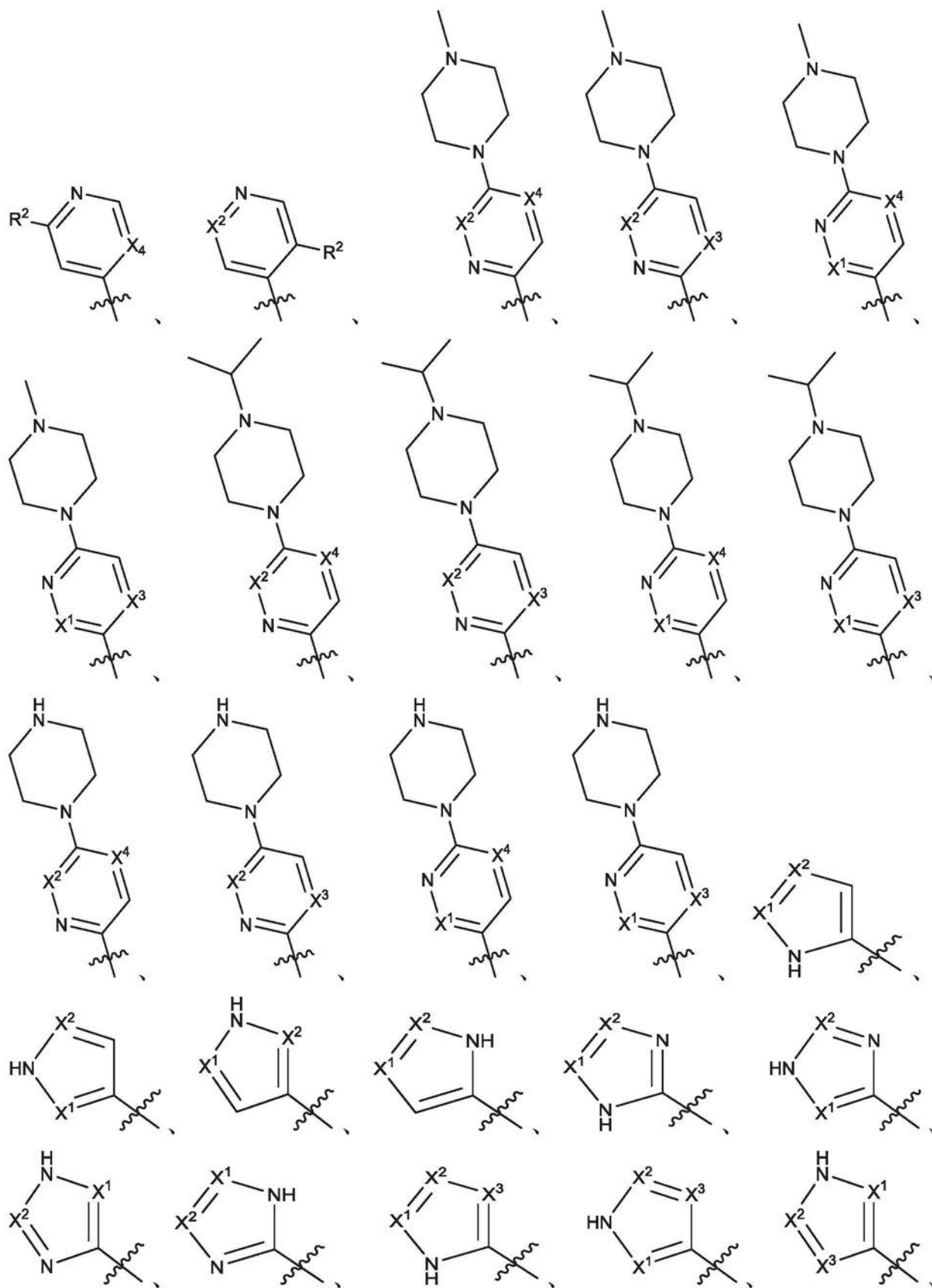
[0163]



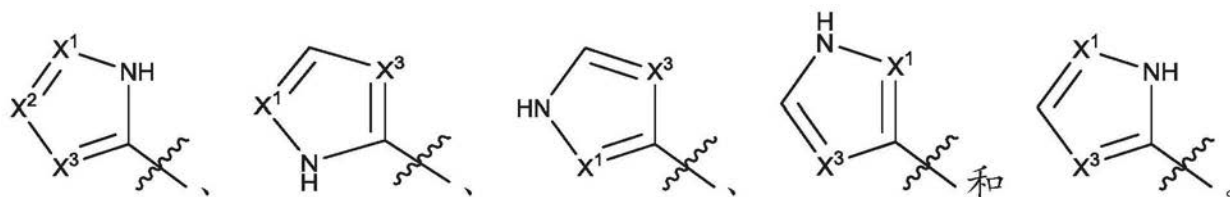
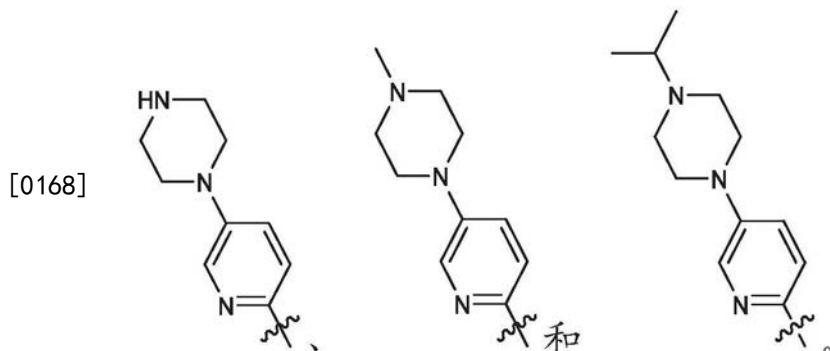
[0164]



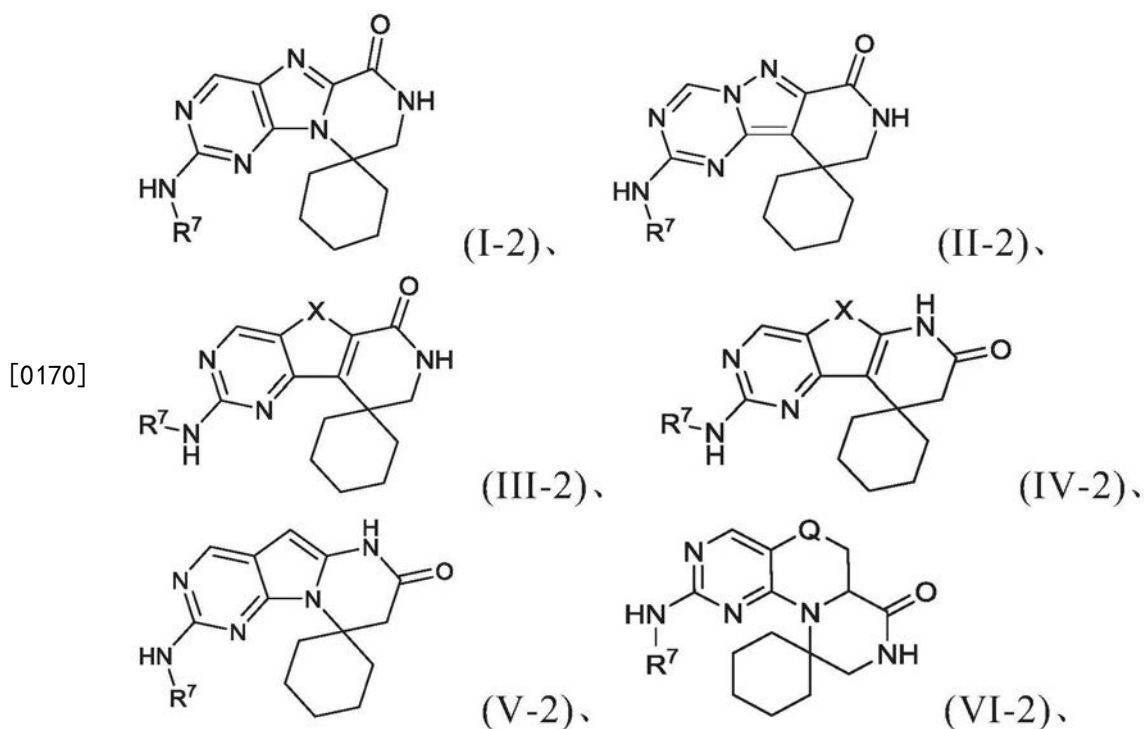
[0165]

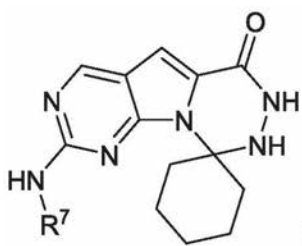


[0166]

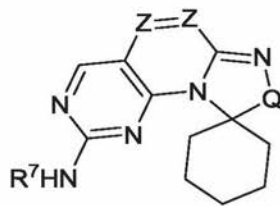
[0167] 在一个另外的实施方案中, R^7 选自:

[0169] 在另一个实施方案中, 提供了式I-2、式II-2、式III-2、式IV-2、式V-2、式VI-2、式VII-2、式VIII-2、式IX-2、式X-2、式XI-2、式XII-2、式XIII-2、式XIV-2、式XV-2、式XVI-2、式XVII-2、式XVIII-2、式XIX-2、式XX-2、式XXI-2、式XXII-2、式XXIII-2或式XXIV-2的化合物:

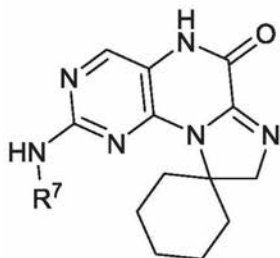




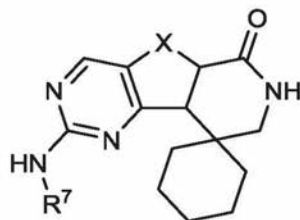
(VII-2)、



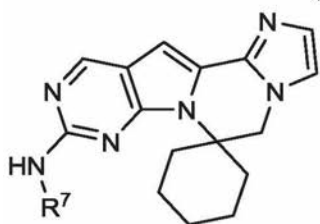
(VIII-2)、



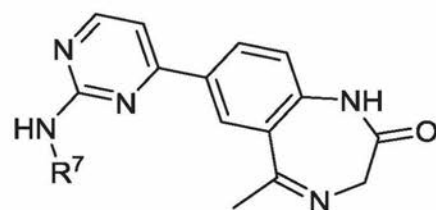
(IX-2)、



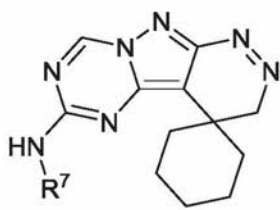
(X-2)、



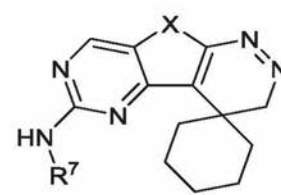
(XI-2)、



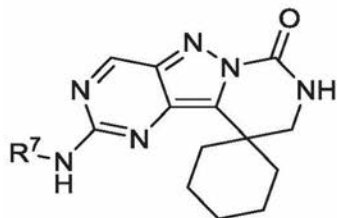
(XII-2)、



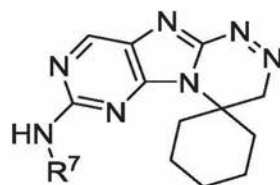
(XIII-2)、



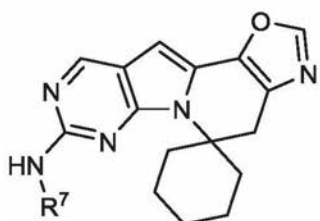
(XIV-2)、



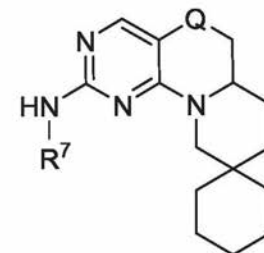
(XV-2)、



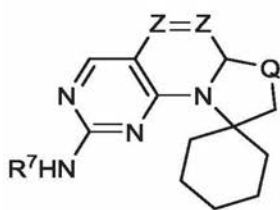
(XVI-2)、



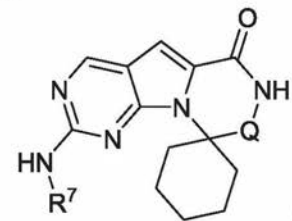
(XVII-2)、



(XVIII-2)、

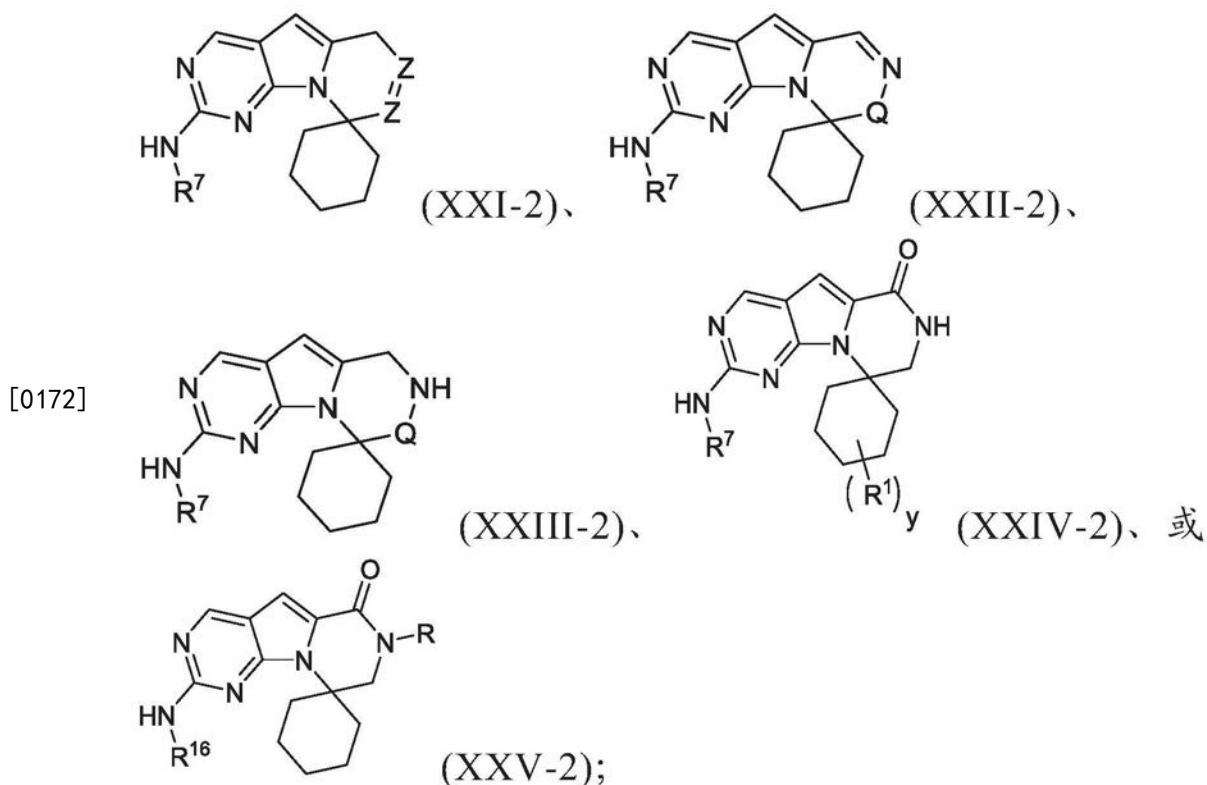


(XIX-2)、



(XX-2)、

[0171]



[0173] 或药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成其药学上可接受的组合物;其中 R^{16} 、 R^7 、Q、Z、 R^1 、y和X如上述式X-1和式XIX-1中所定义。

[0174] 在一些方面, R^6 是氢。

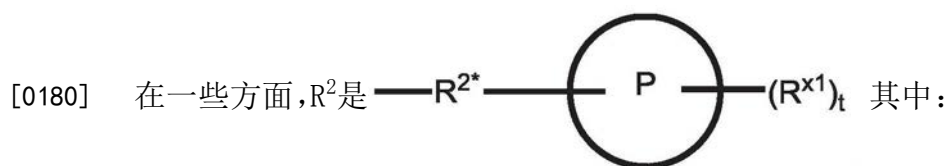
[0175] 在一些方面, R^x 不被进一步取代。

[0176] 在一些方面, R^2 为-(亚烷基) $_m$ -杂环、-(亚烷基) $_m$ -杂芳基、-(亚烷基) $_m$ - NR^3R^4 、-(亚烷基) $_m$ -C(O)- NR^3R^4 、-(亚烷基) $_m$ -O- R^5 、-(亚烷基) $_m$ -S(O) $_n$ - R^5 或-(亚烷基) $_m$ -S(O) $_n$ - NR^3R^4 ,其中的任何一个可任选独立地被一个或多个 R^x 基团取代,如价所允许的,并且其中与相同或相邻原子结合的两个 R^x 基团可任选地结合形成环,并且其中m为0或1且n为0、1或2。

[0177] 在一些方面, R^2 为-(亚烷基) $_m$ -杂环、-(亚烷基) $_m$ - NR^3R^4 、-(亚烷基) $_m$ -C(O)- NR^3R^4 、-(亚烷基) $_m$ -C(O)-O-烷基或-(亚烷基) $_m$ -OR ^{5} ,其中任何一个可任选独立地被一个或多个 R^x 基团取代,如价所允许的,并且其中与相同或相邻的原子结合的两个 R^x 基团可任选地结合形成环。

[0178] 在一些方面, R^2 为-(亚烷基) $_m$ -杂环、-(亚烷基) $_m$ - NR^3R^4 、-(亚烷基) $_m$ -C(O)- NR^3R^4 、-(亚烷基) $_m$ -C(O)-O-烷基或-(亚烷基) $_m$ -OR ^{5} ,没有进一步取代。

[0179] 在一些方面, R^2 中的m是1。在另一方面, R^2 中的亚烷基是亚甲基。



[0181] R^{2*} 是键、亚烷基、-(亚烷基) $_m$ -O-(亚烷基) $_m$ -、-(亚烷基) $_m$ -C(O)-(亚烷基) $_m$ -、-(亚烷基) $_m$ -S(O) $_2$ -(亚烷基) $_m$ -和-(亚烷基) $_m$ -NH-(亚烷基) $_m$ - ,其中每个m独立地为0或1;

[0182] P是4-至8-元单-或双环饱和杂环基；

[0183] 每个 R^{x1} 独立地为-(亚烷基) $_m$ -(C(O)) $_m$ -(亚烷基) $_m$ -(N(R^N)) $_m$ -(烷基) $_m$ (其中每个m独立地为0或1条件是至少一个m为1)、-(C(O))-O-烷基、-(亚烷基) $_m$ -环烷基(其中m为0或1)、-N(R^N)-环烷基、-C(O)-环烷基、-(亚烷基) $_m$ -杂环基(其中m为0或1)或-N(R^N)-杂环基、-C(O)-杂环基、-S(O) $_2$ -(亚烷基) $_m$ (其中m为0或1),其中:

[0184] R^N 是H、C₁-C₄烷基或C₁-C₆杂烷基,和

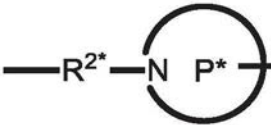
[0185] 其中两个 R^{x1} 可以与它们在P上连接的原子(可以是相同的原子)一起形成环;和

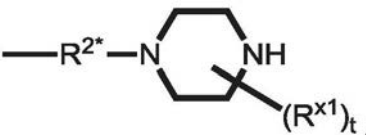
[0186] t为0、1或2。

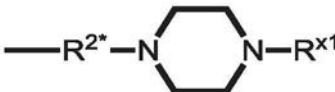
[0187] 在一些方面,每个 R^{x1} 仅任选地被未取代的烷基、卤素或羟基取代。

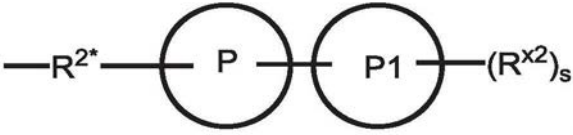
[0188] 在一些方面, R^{x1} 为氢或未取代的C₁-C₄烷基。

[0189] 在一些方面,至少一个 R^{x1} 为-(亚烷基) $_m$ -杂环基,其中m为0或1。

[0190] 在一些方面, R^2 为 , 和杂环基。

[0191] 在一些方面, R^2 为 .

[0192] 在一些方面, R^2 为 .

[0193] 在一些方面, R^2 为 , 其中:

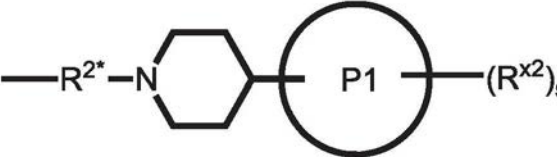
[0194] R^{2*} 是键、亚烷基、-(亚烷基) $_m$ -O-(亚烷基) $_m$ 、-(亚烷基) $_m$ -C(O)-(亚烷基) $_m$ 、-(亚烷基) $_m$ -S(O) $_2$ -(亚烷基) $_m$ -和-(亚烷基) $_m$ -NH-(亚烷基) $_m$ -,其中每个m独立地为0或1;

[0195] P是4-至8-元单-或双环饱和杂环基;

[0196] P1是4-至6-元单环饱和杂环基;

[0197] 每个 R^{x2} 独立地为氢或烷基;和

[0198] s是0、1或2。

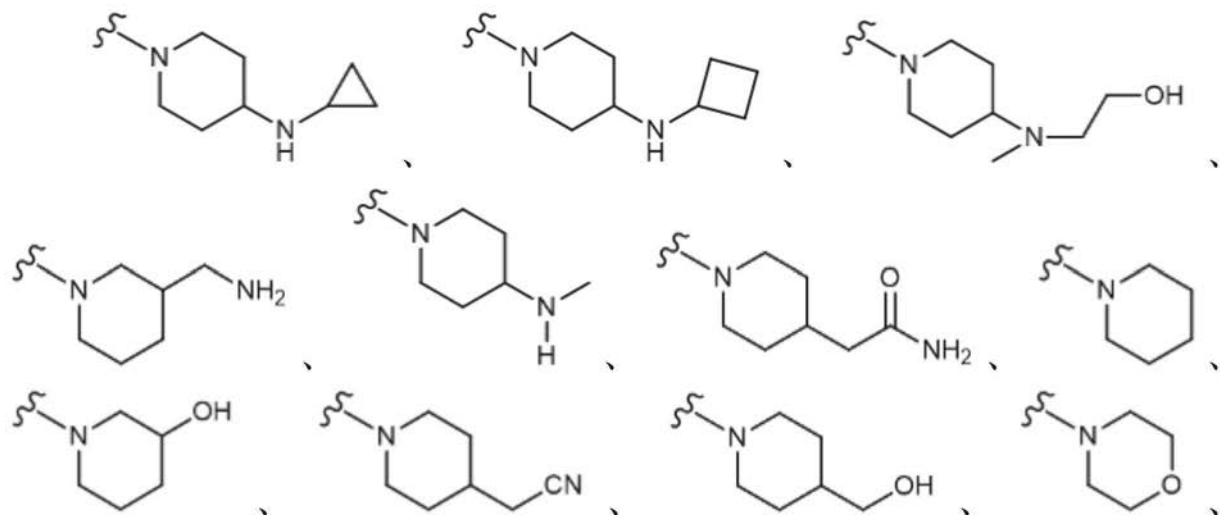
[0199] 在一些方面, R^2 为 .

[0200] 在一些方面,P1包括至少一个氮。

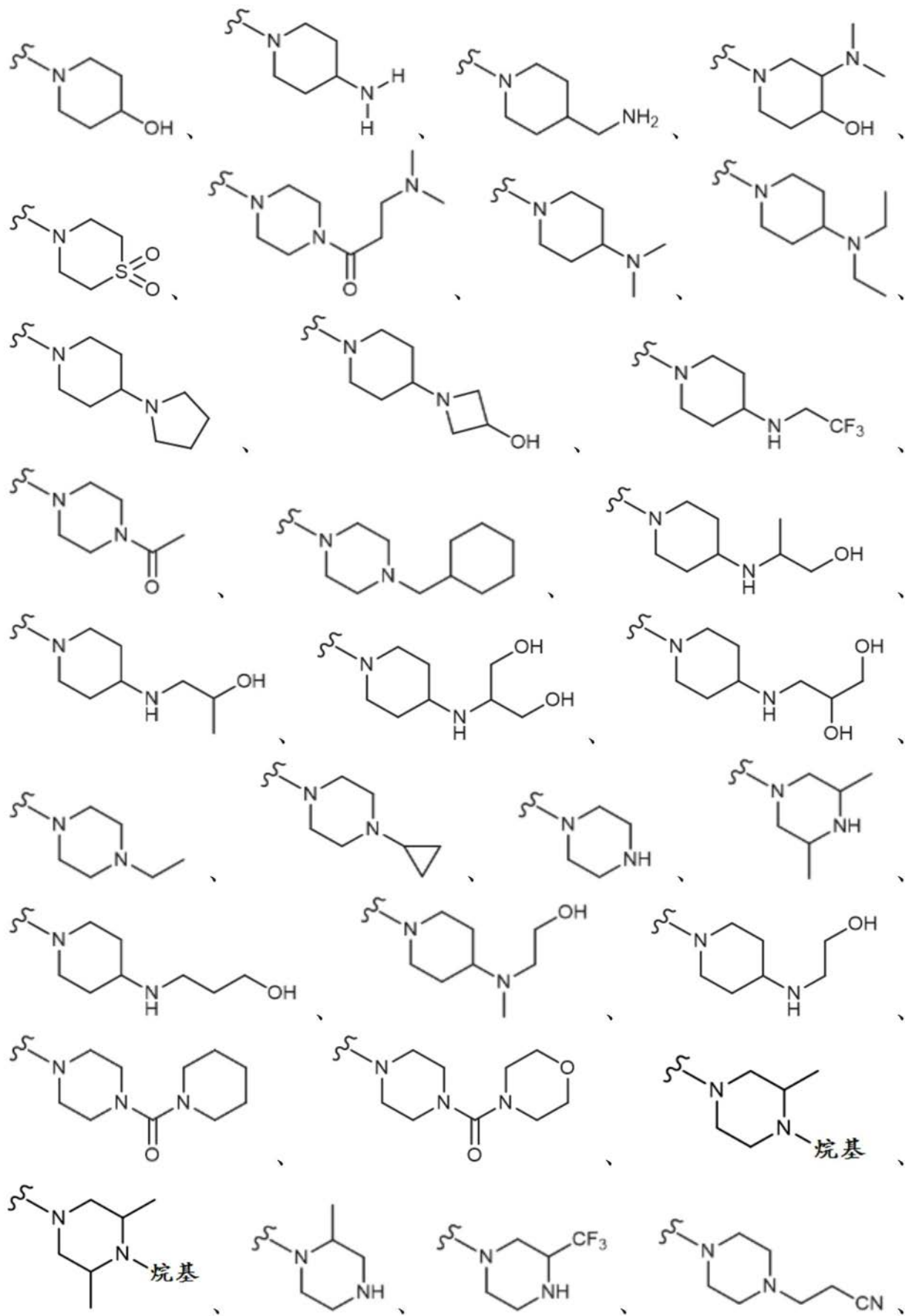
[0201] 在一些方面,任何前述方面中的 R^{2*} 中的任何亚烷基不被进一步取代。

[0202] 在一些方面, R^2 为

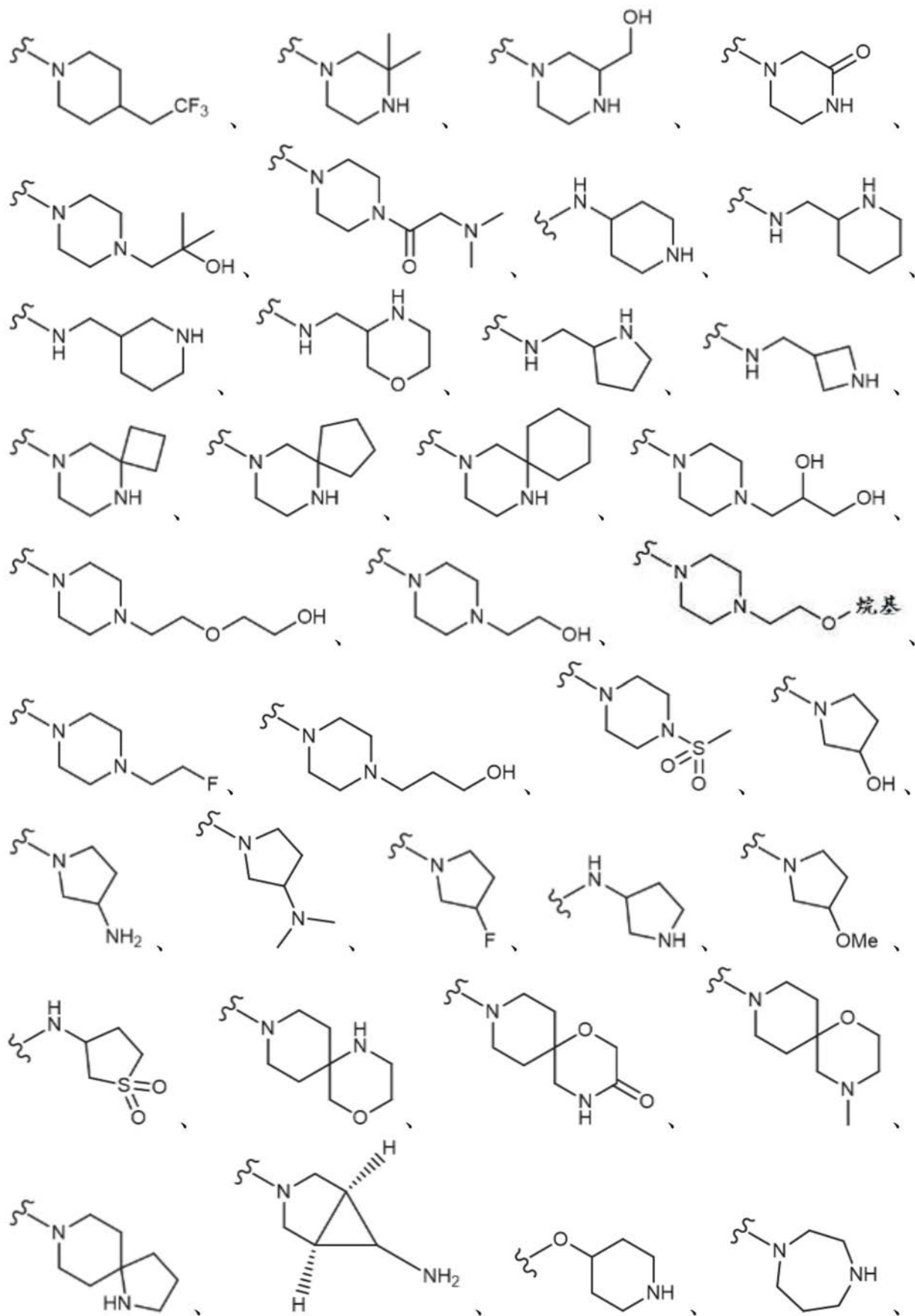
[0203]



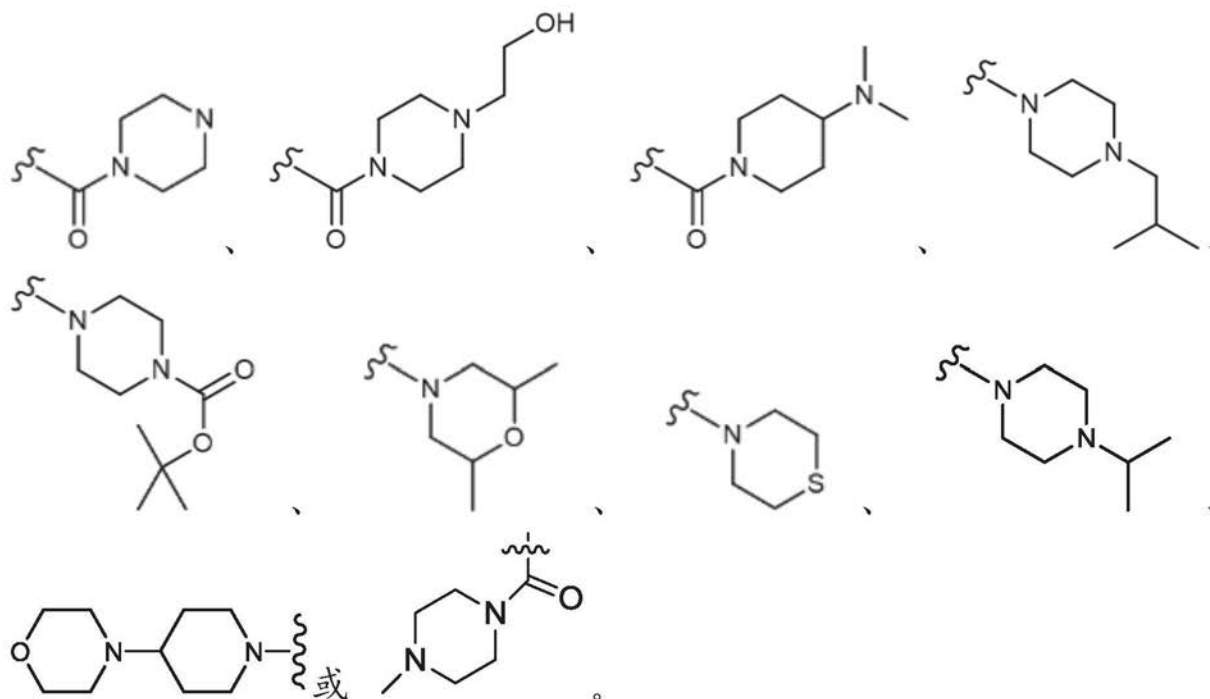
[0204]



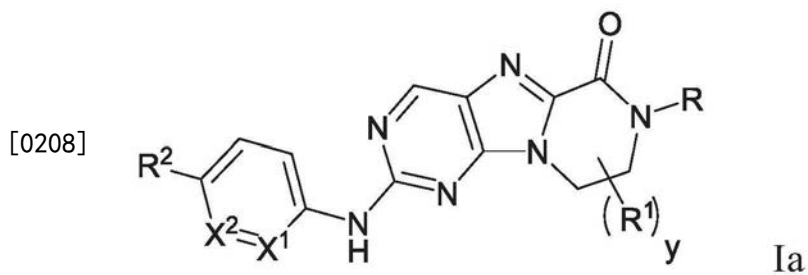
[0205]



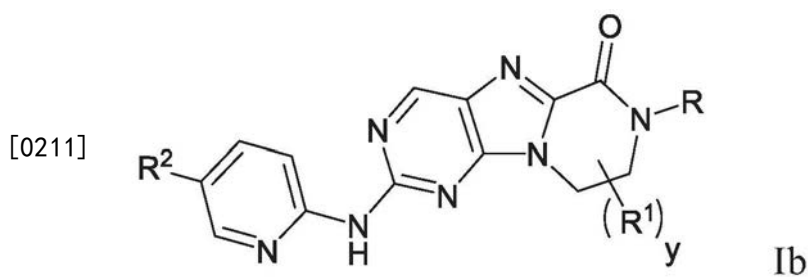
[0206]



[0207] 在一些方面,该化合物具有通式Ia:

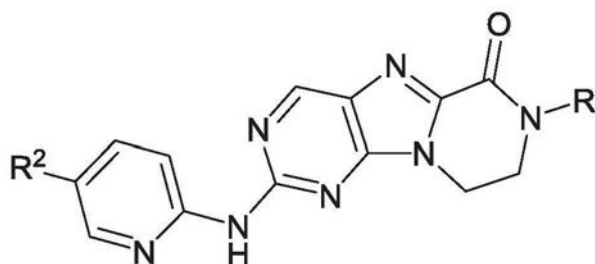
[0209] 其中R、R¹、R²、X¹、X²和y如前所定义。

[0210] 在一些方面,该化合物具有通式Ib:

[0212] 其中R、R¹、R²和y如前所定义。

[0213] 在一些方面,该化合物具有通式Ic:

[0214]

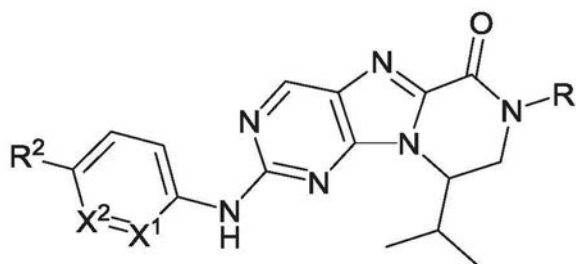


Ic

[0215] 其中R和R²如前所定义。

[0216] 在一些方面,该化合物具有通式Id:

[0217]

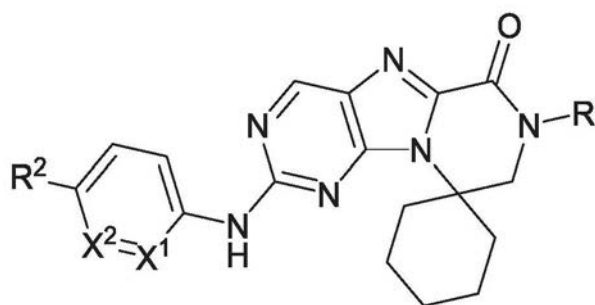


Id

[0218] 其中R、R²、X¹和X²如前所定义。

[0219] 在一些方面,该化合物具有通式Ie:

[0220]

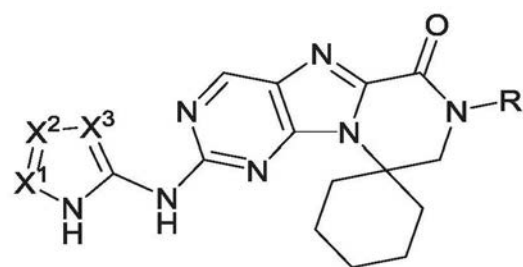


Ie

[0221] 其中R、R²、X¹和X²如前所定义。

[0222] 在一些方面,该化合物具有通式If:

[0223]

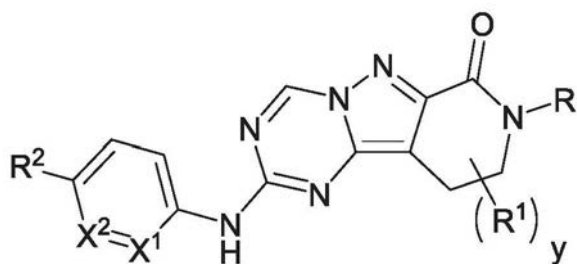


If

[0224] 其中R、R²、X¹、X²和X³如前所定义。

[0225] 在一些方面,该化合物具有通式IIa:

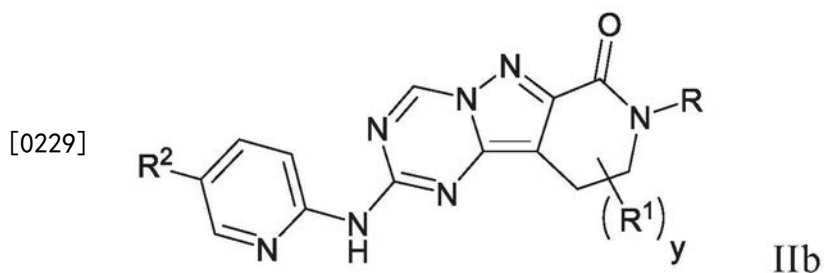
[0226]



IIa

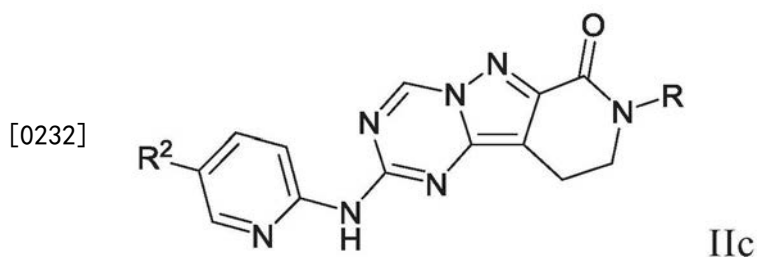
[0227] 其中R、R¹、R²、X¹、X²和y如前所定义。

[0228] 在一些方面,该化合物具有通式IIb:



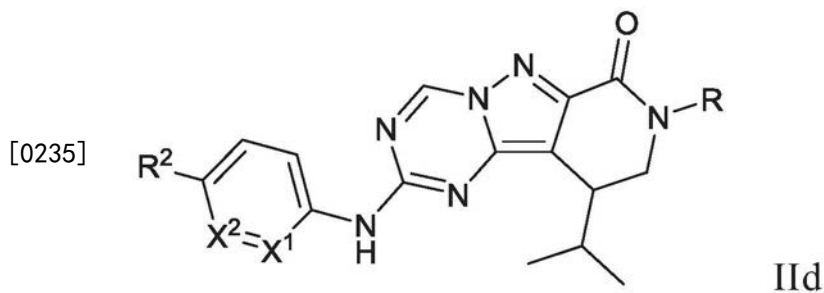
[0230] 其中R、R¹、R²和y如前所定义。

[0231] 在一些方面,该化合物具有通式IIc:



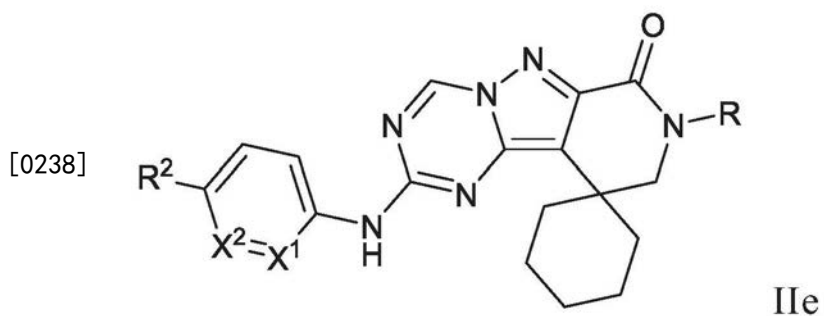
[0233] 其中R和R²如前所定义。

[0234] 在一些方面,该化合物具有通式IIId:



[0236] 其中R、R²、X¹和X²如前所定义。

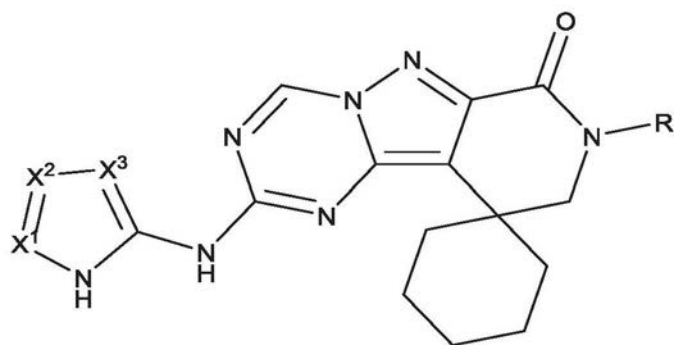
[0237] 在一些方面,该化合物具有通式IIe:



[0239] 其中R、R²、X¹和X²如前所定义。

[0240] 在一些方面,该化合物具有通式IIIf:

[0241]

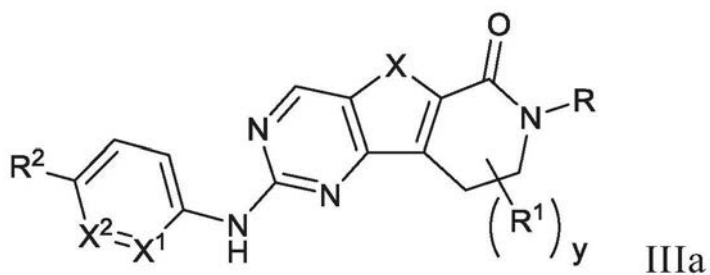


II f

[0242] 其中R、R²、X¹、X²和X³如前所定义。

[0243] 在一些方面,该化合物具有通式IIIa:

[0244]

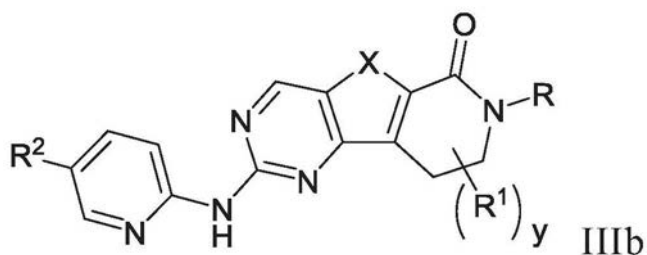


IIIa

[0245] 其中R、R¹、R²、X¹、X²和y如前所定义。

[0246] 在一些方面,该化合物具有通式IIIb:

[0247]

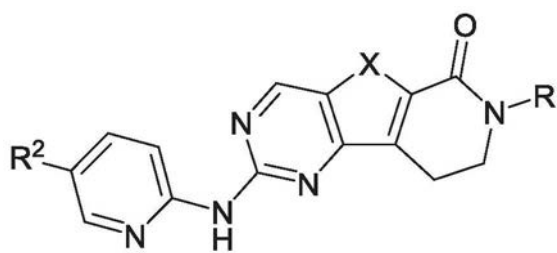


IIIb

[0248] 其中R、R²、X和y如前所定义。

[0249] 在一些方面,该化合物具有通式IIIc:

[0250]

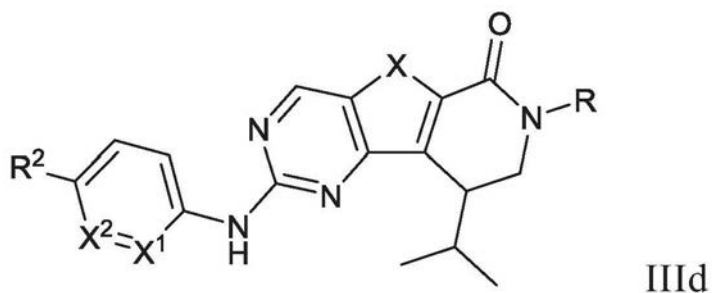


IIIc

[0251] 其中R、X和R²如前所定义。

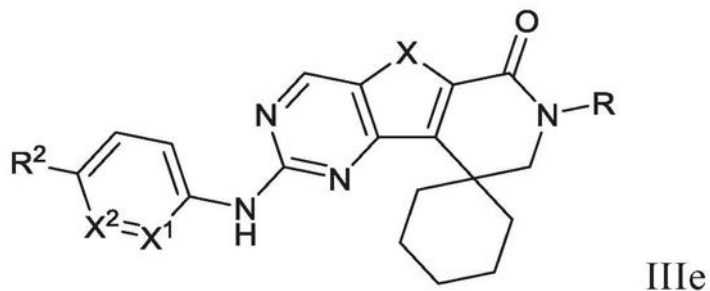
[0252] 在一些方面,该化合物具有通式IIId:

[0253]

[0254] 其中R、R²、X¹和X²如前所定义。

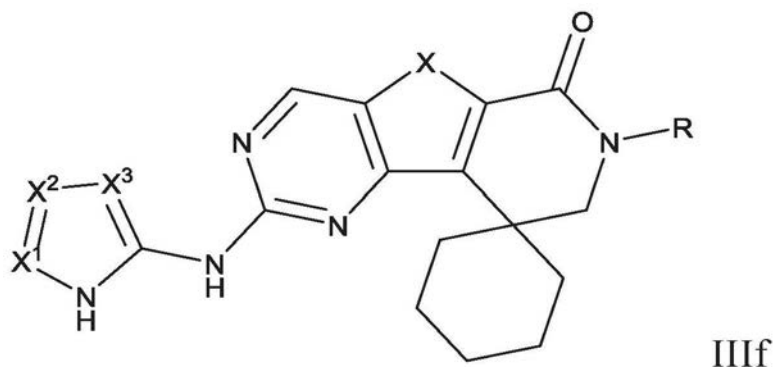
[0255] 在一些方面,该化合物具有通式IIIe:

[0256]

[0257] 其中R、R²、X¹和X²如前所定义。

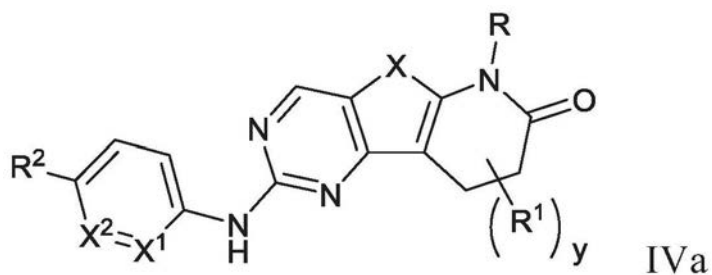
[0258] 在一些方面,该化合物具有通式IIIIf:

[0259]

[0260] 其中R、R²、X¹、X²和X³如前所定义。

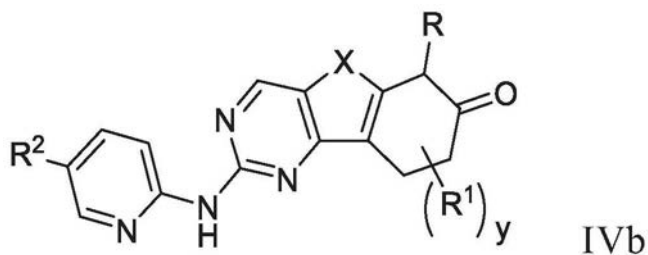
[0261] 在一些方面,该化合物具有通式IVa:

[0262]

[0263] 其中R、R¹、R²、X¹、X²和y如前所定义。

[0264] 在一些方面,该化合物具有通式IVb:

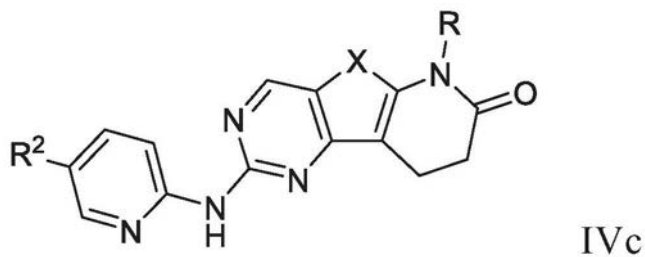
[0265]



[0266] 其中R、R¹、R²、X和y如前所定义。

[0267] 在一些方面,该化合物具有通式IVc:

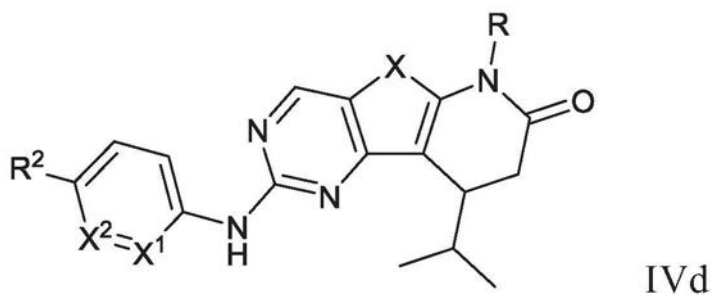
[0268]



[0269] 其中R、X和R²如前所定义。

[0270] 在一些方面,该化合物具有通式IVd:

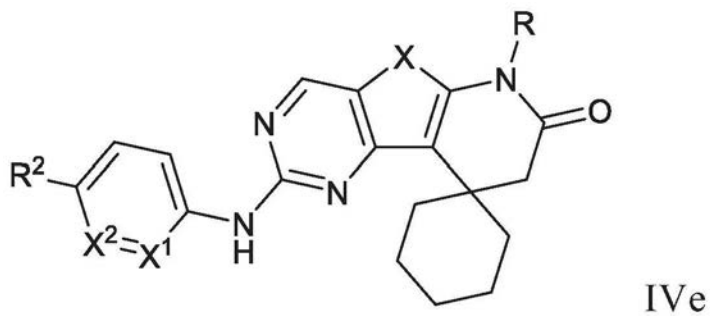
[0271]



[0272] 其中R、R²、X¹和X²如前所定义。

[0273] 在一些方面,该化合物具有通式IVe:

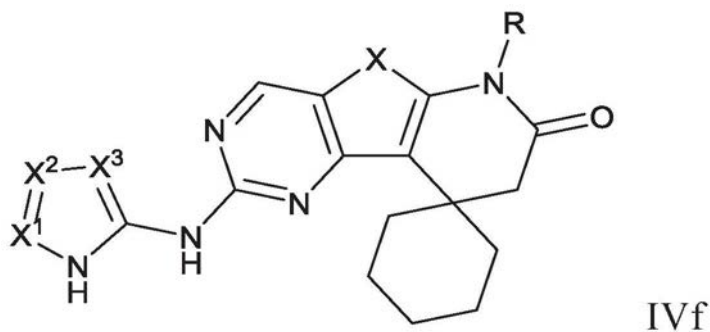
[0274]



[0275] 其中R、R²、X¹和X²如前所定义。

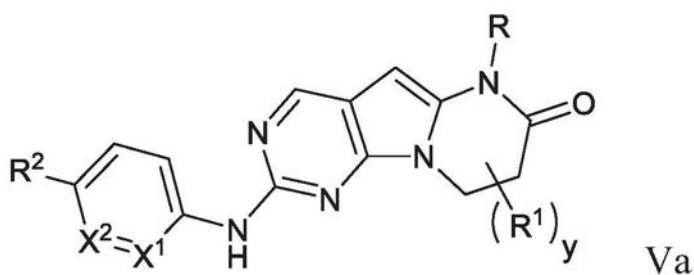
[0276] 在一些方面,该化合物具有通式IVf:

[0277]

[0278] 其中R、R²、X¹、X²、X³如先前所定义。

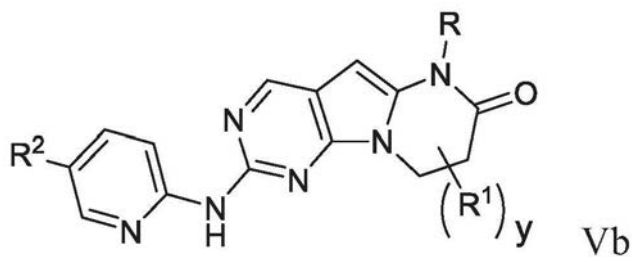
[0279] 在一些方面,该化合物具有通式Va:

[0280]

[0281] 其中R、R¹、R²、X¹、X²和y如前所定义。

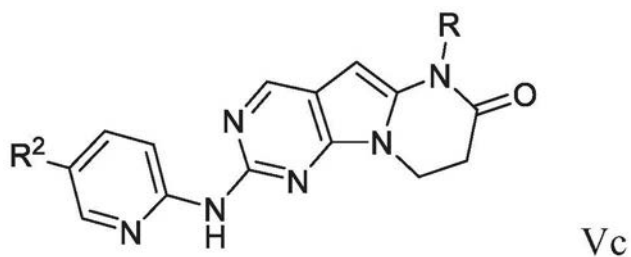
[0282] 在一些方面,该化合物具有通式Vb:

[0283]

[0284] 其中R、R¹、R²和y如前所定义。

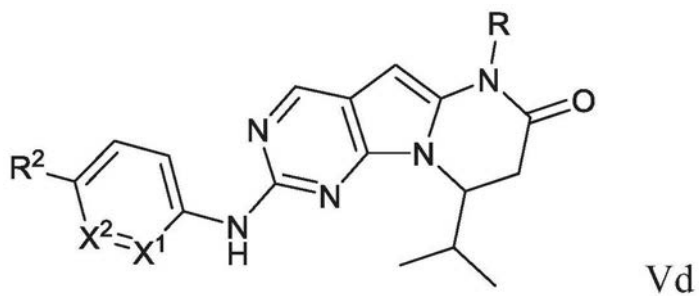
[0285] 在一些方面,该化合物具有通式Vc:

[0286]

[0287] 其中R和R²如前所定义。

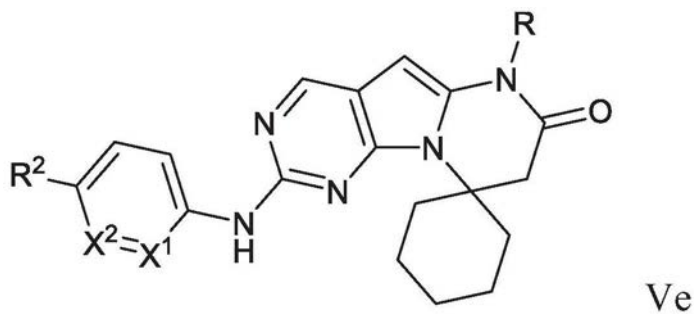
[0288] 在一些方面,该化合物具有通式Vd:

[0289]

[0290] 其中R、R²、X¹和X²如前所定义。

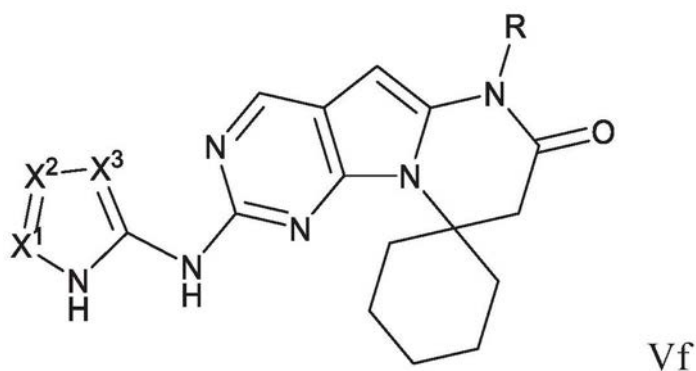
[0291] 在一些方面,该化合物具有通式Ve:

[0292]

[0293] 其中R、R²、X¹和X²如前所定义。

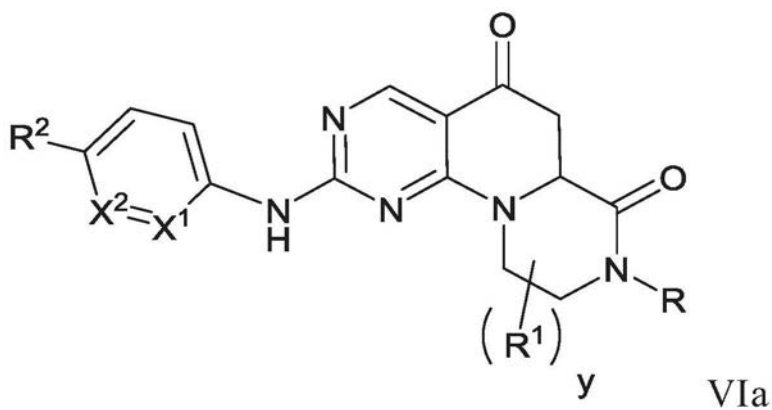
[0294] 在一些方面,该化合物具有通式Vf:

[0295]

[0296] 其中R、R²、X¹、X²和X³如前所定义。

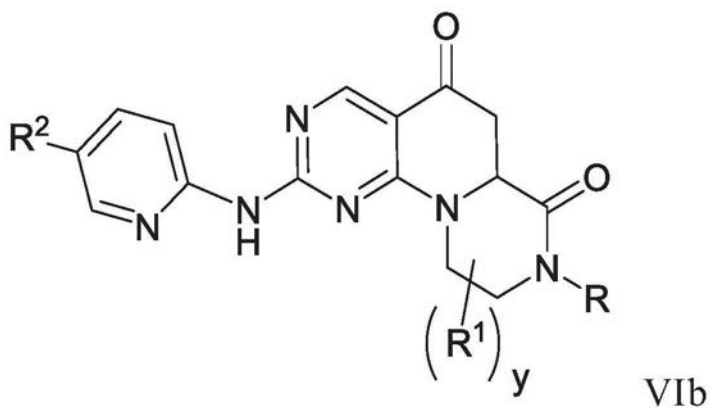
[0297] 在一些方面,该化合物具有通式VIa:

[0298]

[0299] 通过其中R、R¹、R²、X¹和X²如前所定义。

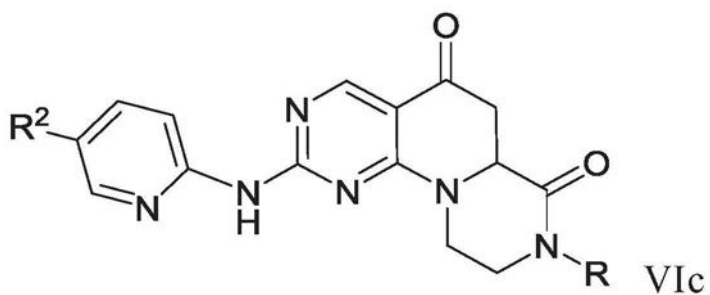
[0300] 在某些情况下,该化合物具有通式VIb:

[0301]

[0302] 其中R、R¹、R²和y如前所定义。

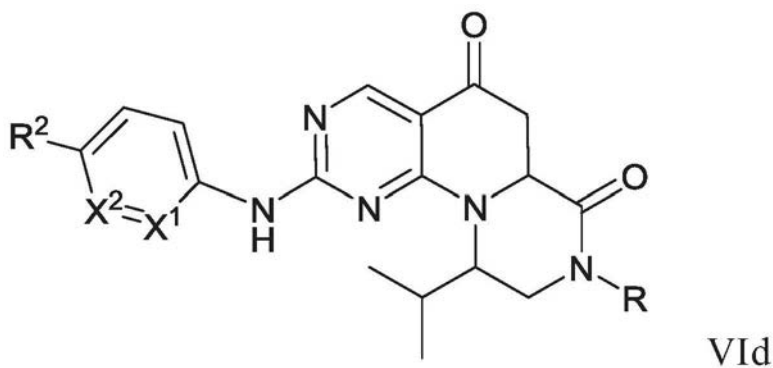
[0303] 在一些方面,该化合物具有通式VIc:

[0304]

[0305] 其中R和R²如前所定义。

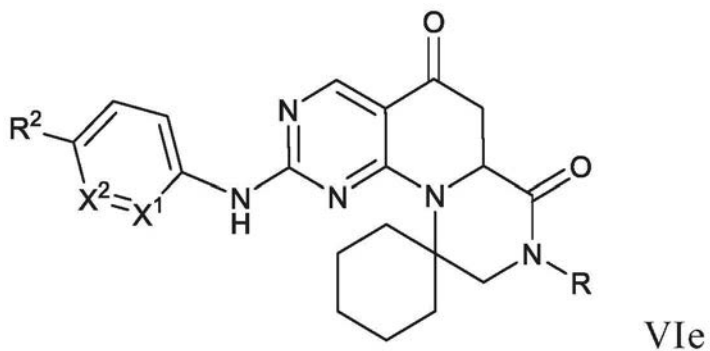
[0306] 在一些方面,该化合物具有通式VIId:

[0307]

[0308] 其中R、R²、X¹和X²如前所定义。

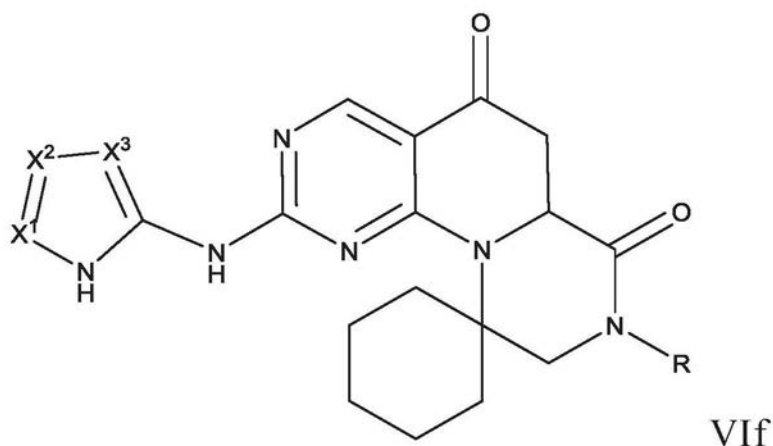
[0309] 在一些方面,该化合物具有通式VIe:

[0310]

[0311] 其中R、R²、X¹、和X²如前所定义。

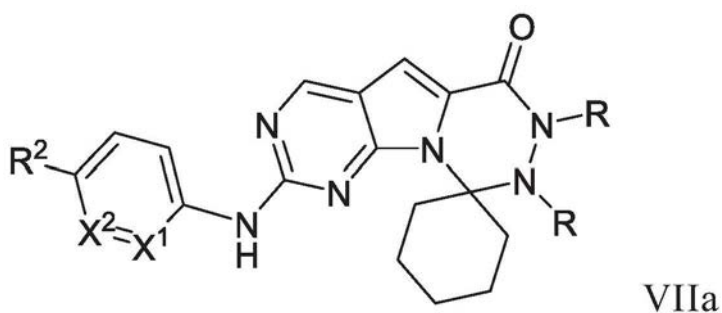
[0312] 在一些方面,该化合物具有通式VIIf:

[0313]

[0314] 其中R、R²、X¹、X²和X³如前所定义。

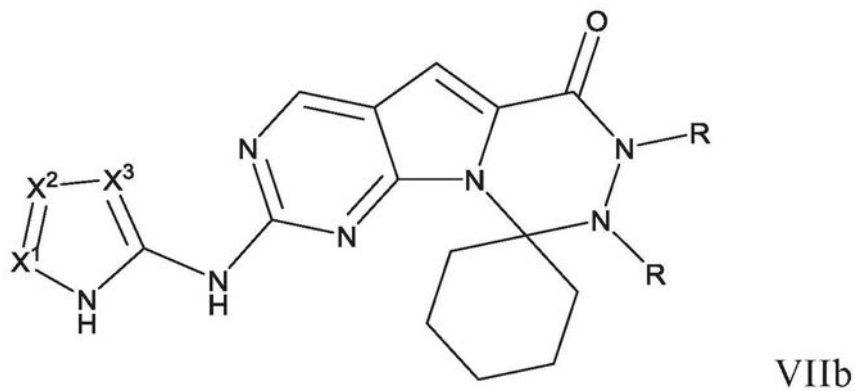
[0315] 在一些方面,该化合物具有通式VIIa:

[0316]

[0317] 其中R、R²、X¹和X²如前所定义。

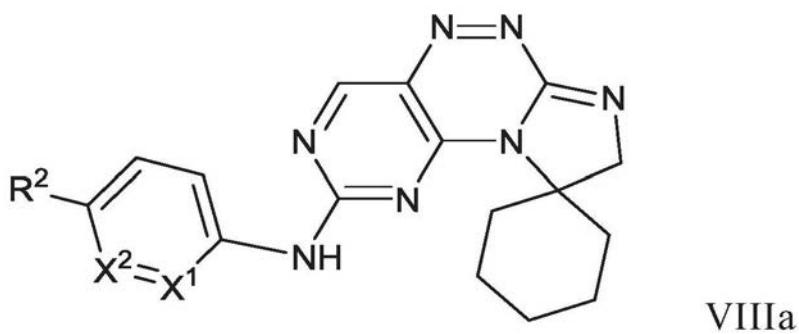
[0318] 在一些方面,该化合物具有通式VIIb:

[0319]

[0320] 其中R、R²、X¹、X²和X³如前所定义。

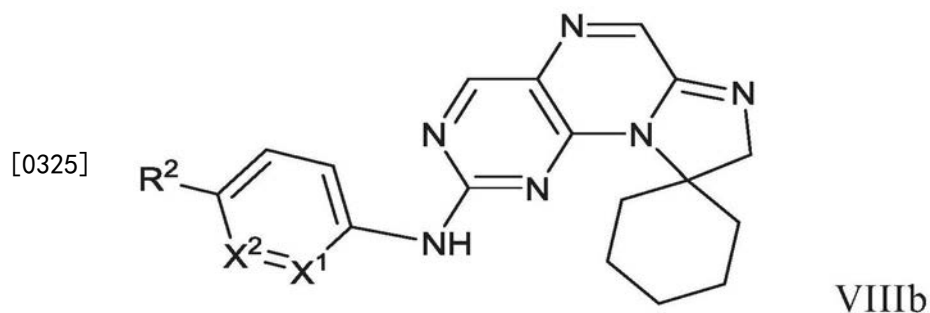
[0321] 在一些方面,该化合物具有通式VIIIa:

[0322]



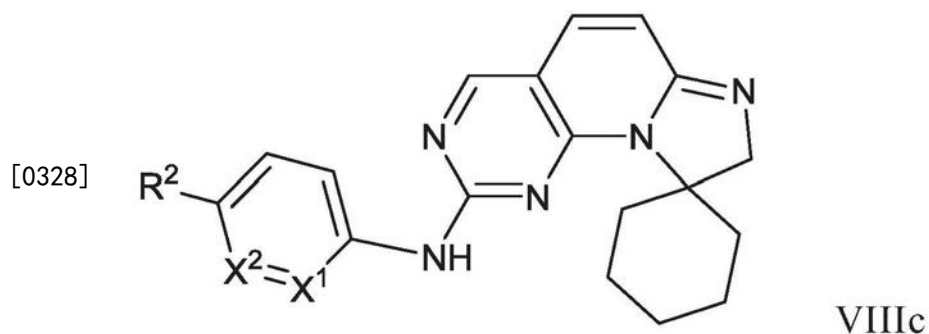
[0323] 其中 R^2 、 X^1 和 X^2 如前所定义。

[0324] 在一些方面,该化合物具有通式VIIIb:



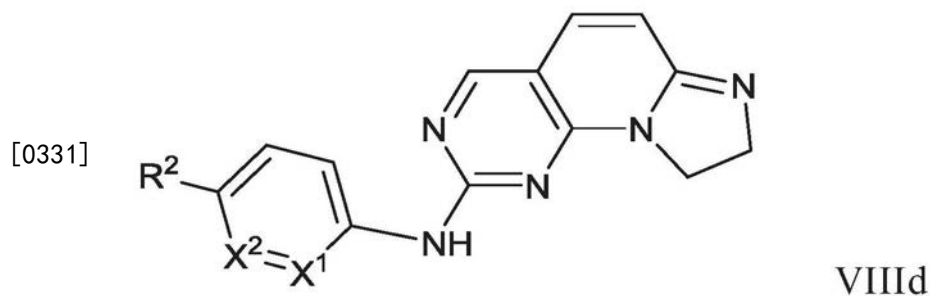
[0326] 其中 R^2 、 X^1 和 X^2 如前所定义。

[0327] 在一些方面,该化合物具有通式VIIIc:



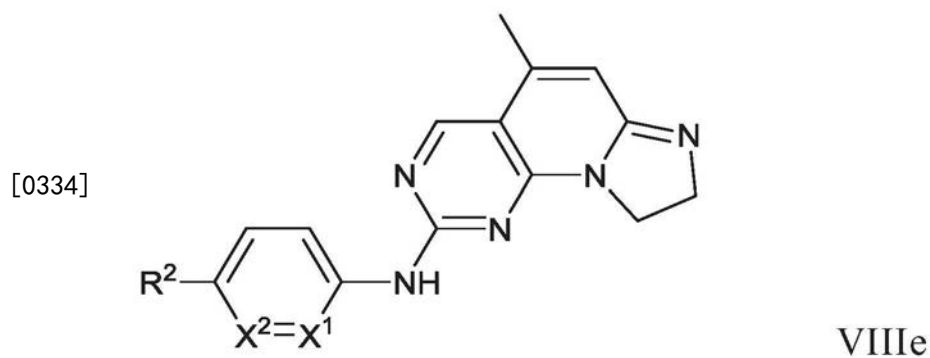
[0329] 其中 R^2 、 X^1 和 X^2 如前所定义。

[0330] 在一些方面,该化合物具有通式VIId:



[0332] 其中 R^2 、 X^1 和 X^2 如前所定义。

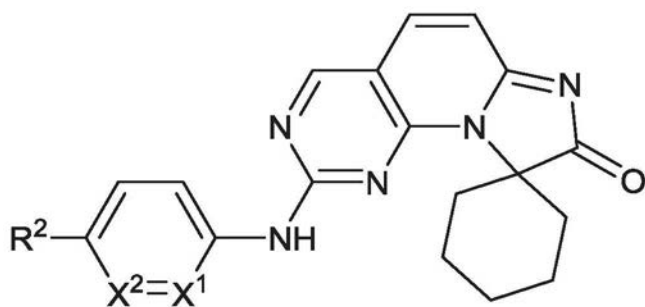
[0333] 在一些方面,该化合物具有通式VIIIe:



[0335] 其中 R^2 、 X^1 和 X^2 如前所定义。

[0336] 在一些方面,该化合物具有通式VIIIf:

[0337]

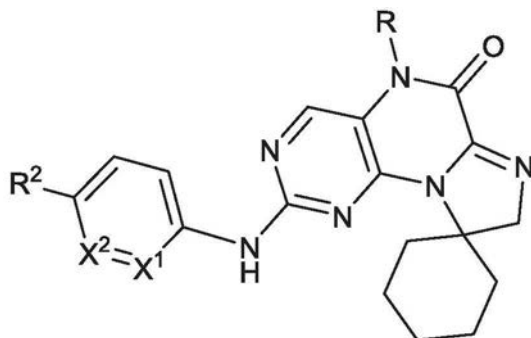


VIII f

[0338] 其中R²、X¹和X²如前所定义。

[0339] 在一些方面,该化合物具有通式IXa:

[0340]

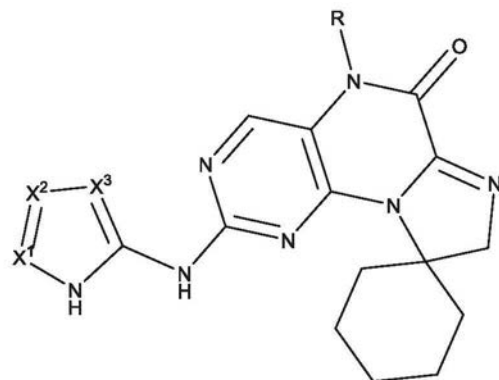


IX a

[0341] 其中R、R²、X¹和X²如前所定义。

[0342] 在一些方面,该化合物具有通式IXb:

[0343]

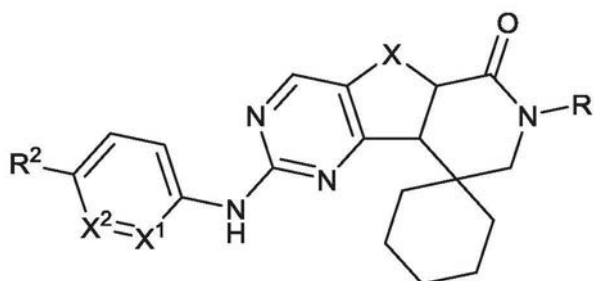


IX b

[0344] 其中R、R²、X¹、X²和X³如前所定义。

[0345] 在一些方面,该化合物具有通式Xa:

[0346]

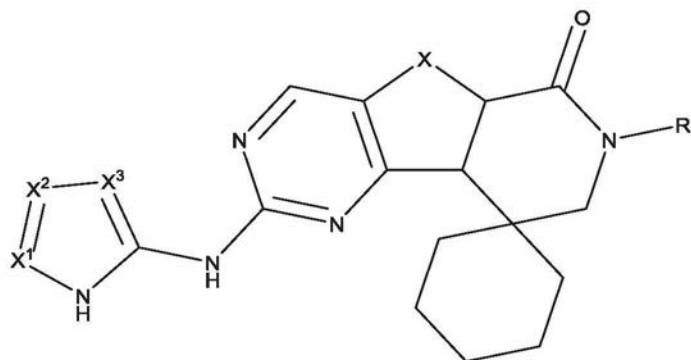


X a

[0347] 其中R、R²、X¹和X²如前所定义。

[0348] 在一些方面,该化合物具有通式Xb:

[0349]

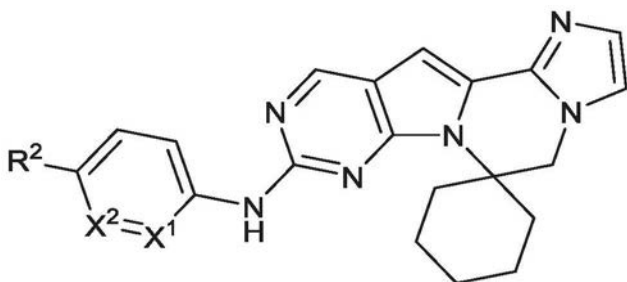


Xb

[0350] 其中R、R²、X¹、X²和X³如前所定义。

[0351] 在一些方面,该化合物具有通式XIa:

[0352]

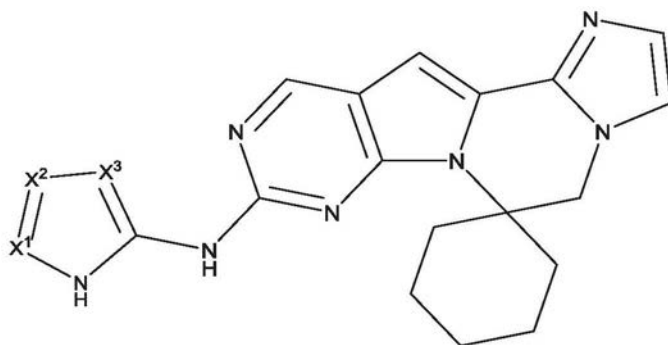


XIa

[0353] 其中R、R²、X¹和X²如前所定义。

[0354] 在一些方面,该化合物具有通式XIb:

[0355]

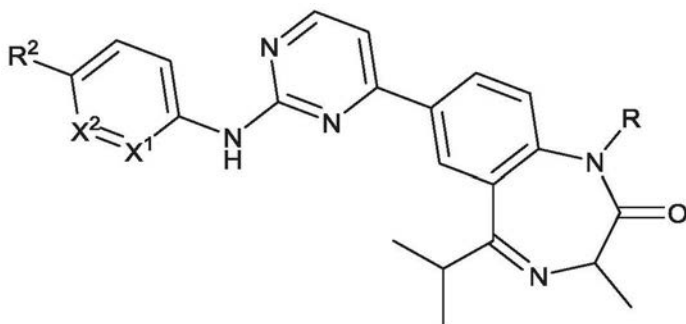


XIb

[0356] 其中R、R²、X¹、X²和X³如前所定义。

[0357] 在一些方面,该化合物具有通式XIIa:

[0358]

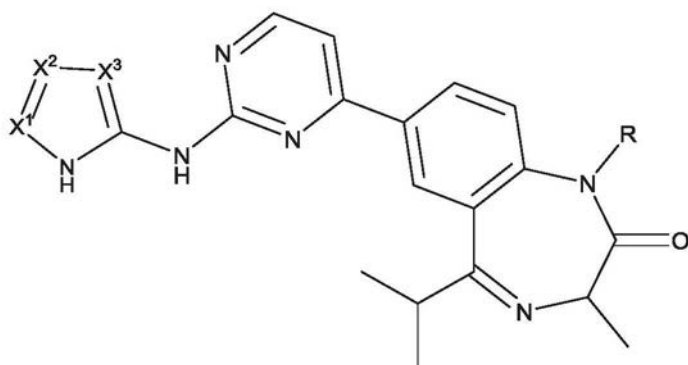


XIIa

[0359] 其中R、R²、X¹和X²如前所定义。

[0360] 在一些方面,该化合物具有通式XIIb:

[0361]

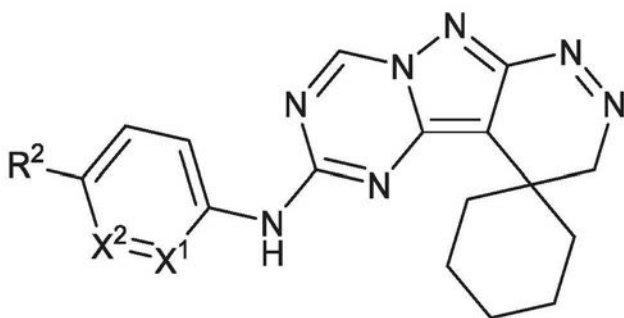


XIIb

[0362] 其中R、R²、X¹、X²和X³如前所定义。

[0363] 在某些情况下,该化合物具有通式XIIIa:

[0364]

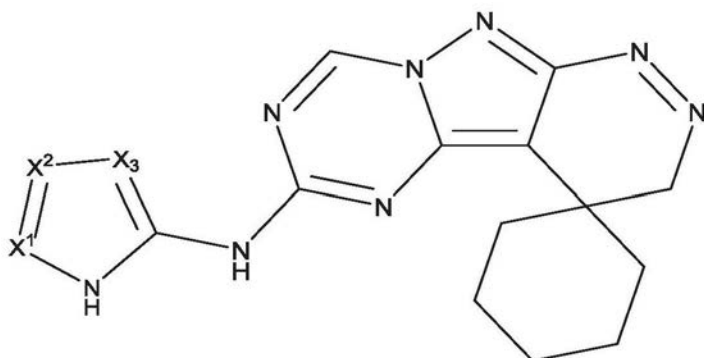


XIIIa

[0365] 其中R²、X¹和X²如前所定义。

[0366] 在一些方面,该化合物具有通式XIIIb:

[0367]

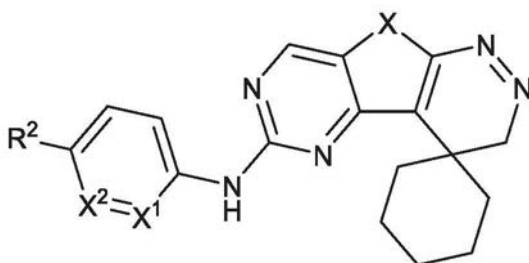


XIIIb

[0368] 其中R²、X¹、X²和X³如前所定义。

[0369] 在一些方面,该化合物具有通式XIVa:

[0370]

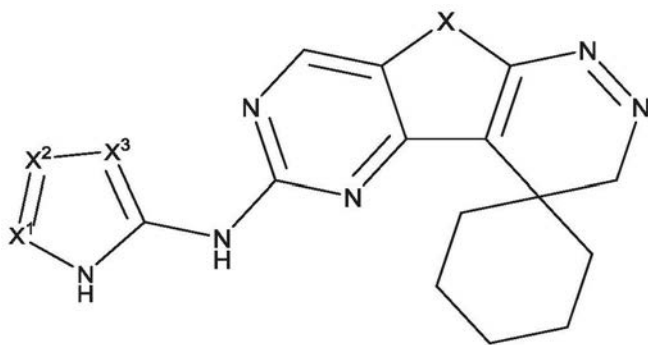


XIVa

[0371] 其中X、R²、X¹和X²如前所定义。

[0372] 在一些方面,该化合物具有通式XIVb:

[0373]

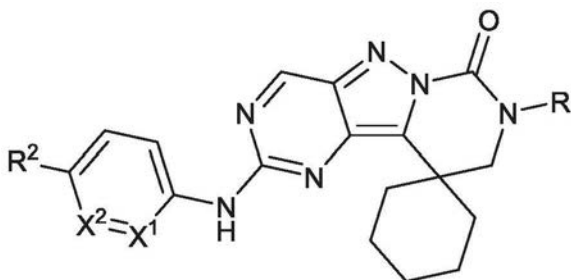


XIVb

[0374] 其中X、R²、X¹、X²和X³如前所定义。

[0375] 在一些方面,该化合物具有通式XVa:

[0376]

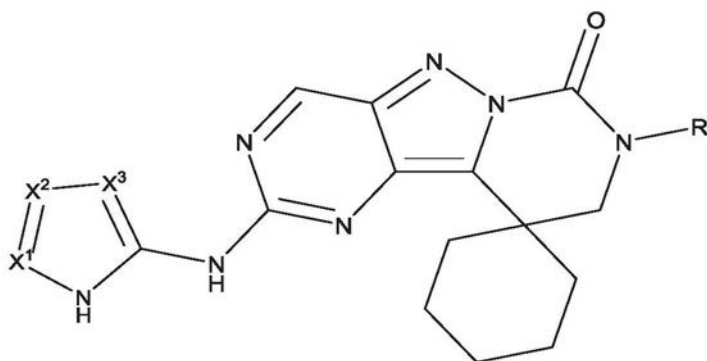


XVa

[0377] 其中R、R²、X¹和X²如前所定义。

[0378] 在一些方面,该化合物具有通式XVb:

[0379]

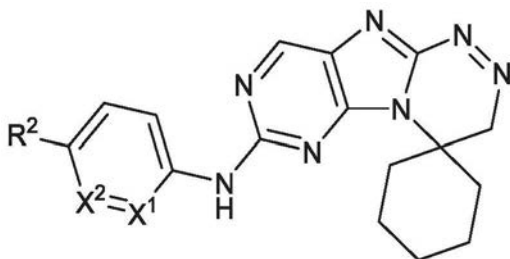


XVb

[0380] 其中R、R²、X¹、X²和X³如前所定义。

[0381] 在一些方面,该化合物具有通式XVIa:

[0382]

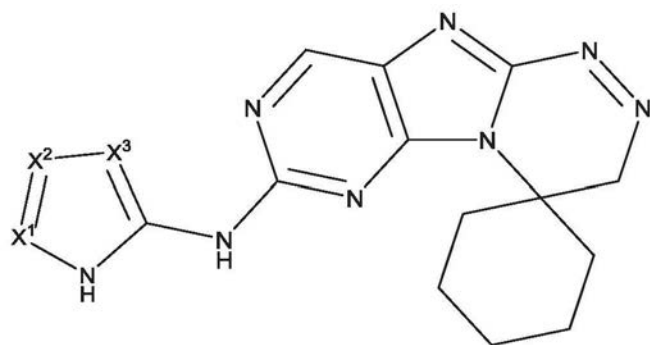


XVIa

[0383] 其中R²、X¹和X²如前所定义。

[0384] 在一些方面,该化合物具有通式XVIb:

[0385]

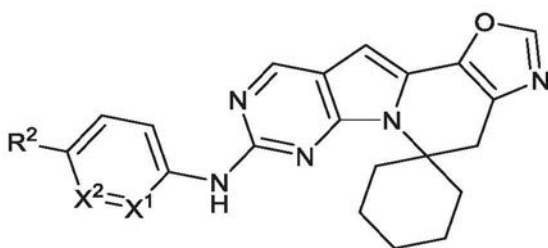


XVIb

[0386] 其中R²、X¹、X²和X³如前所定义。

[0387] 在一些方面,该化合物具有通式XVIIa:

[0388]

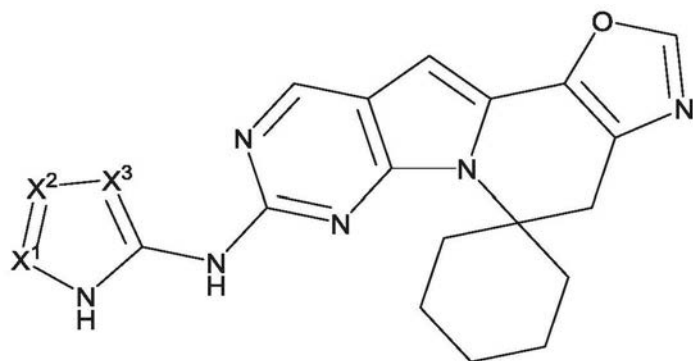


XVIIa

[0389] 其中R、R²、X¹和X²如前所定义。

[0390] 在一些方面,该化合物具有通式XVIIb:

[0391]

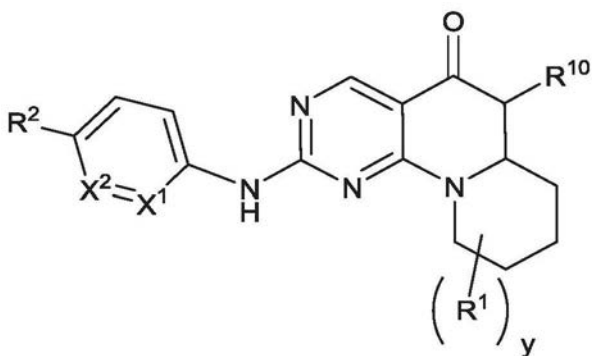


XVIIb

[0392] 其中R、R²、X¹、X²和X³如前所定义。

[0393] 在一些方面,该化合物具有通式XVIIIa:

[0394]

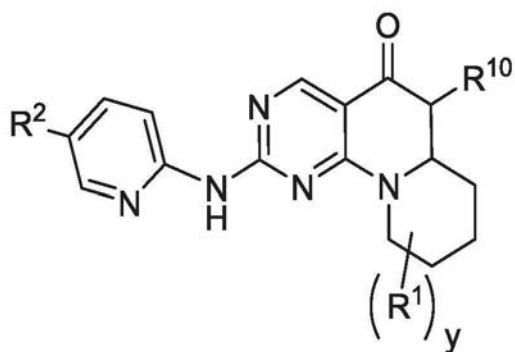


XVIIIa

[0395] 其中R¹、R²、R¹⁰、X¹、X²、X³和y如先前所定义。

[0396] 在一些方面,该化合物具有通式XVIIIb:

[0397]

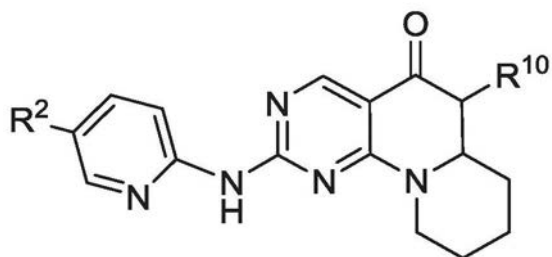


XVIIIb

[0398] 其中R、R¹、R²、R¹⁰和y如前所定义。

[0399] 在一些方面,该化合物具有通式XVIIIc:

[0400]

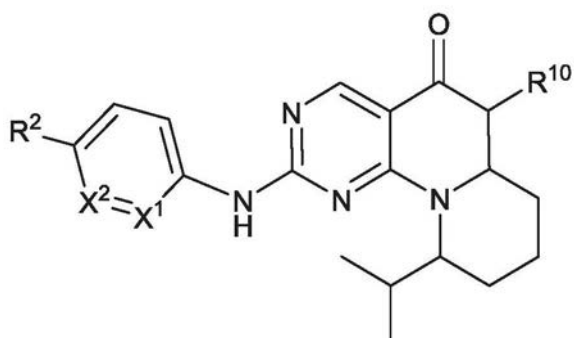


XVIIIc

[0401] 其中R、R²和R¹⁰如前所定义。

[0402] 在一些方面,该化合物具有通式XVIIIId:

[0403]

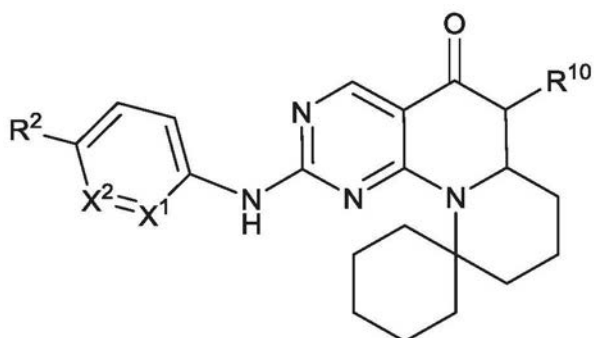


XVIIIId

[0404] 其中R、R²、R¹⁰、X¹和X²如前所定义。

[0405] 在一些方面,该化合物具有通式XVIIIe:

[0406]

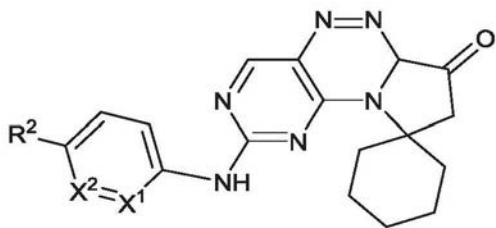


XVIIIe

[0407] 其中R、R²、R¹⁰、X¹和X²如前所定义。

[0408] 在一些方面,该化合物具有通式XIXa:

[0409]

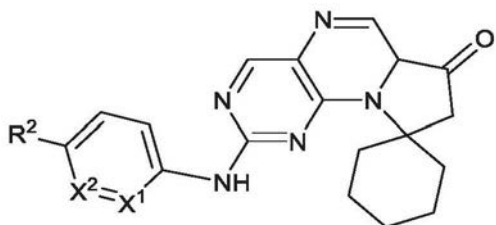


XIXa

[0410] 其中R²、X¹和X²如前所定义。

[0411] 在一些方面,该化合物具有通式XIXb:

[0412]

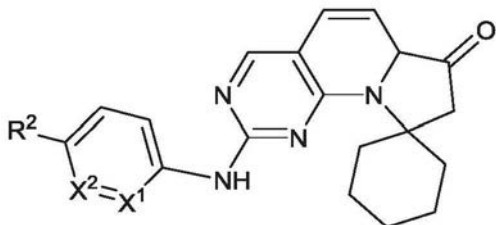


XIXb

[0413] 其中R²、X¹和X²如前所定义。

[0414] 在一些方面,该化合物具有通式XIXc:

[0415]

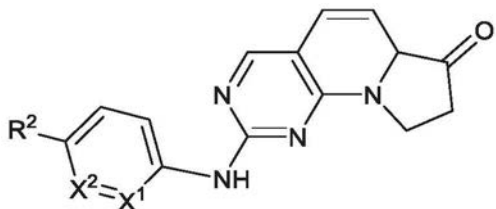


XIXc

[0416] 其中R²、X¹和X²如前所定义。

[0417] 在一些方面,该化合物具有通式XIXd:

[0418]

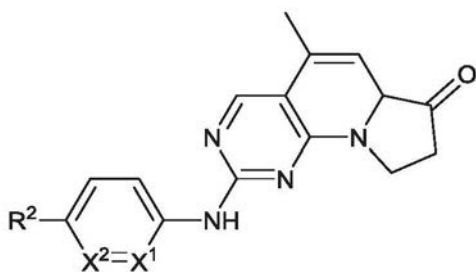


XIXd

[0419] 其中R²、X¹和X²如前所定义。

[0420] 在一些方面,该化合物具有通式XIXe:

[0421]

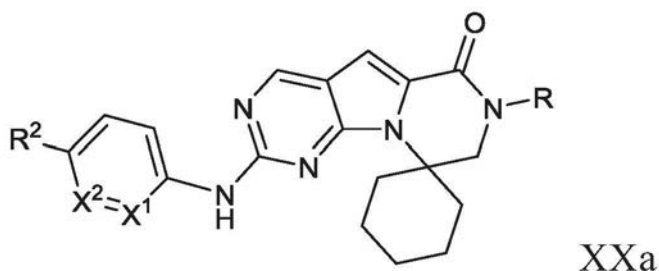


XIXe

[0422] 其中R²、X¹和X²如前所定义。

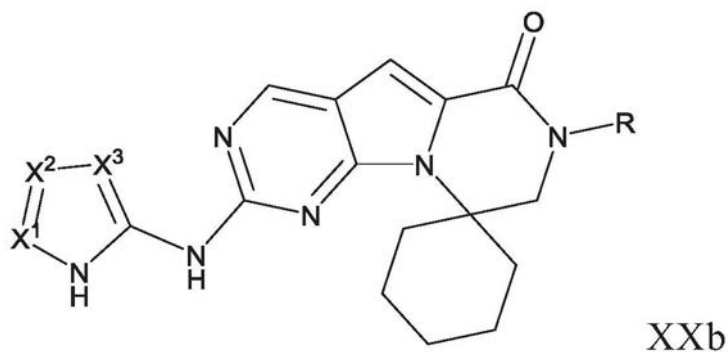
[0423] 在一些方面,该化合物具有通式XXa:

[0424]

[0425] 其中R、R²、X¹和X²如前所定义。

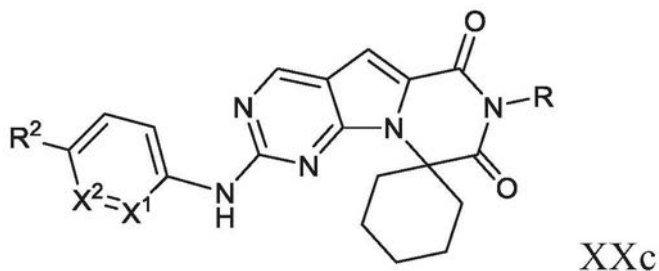
[0426] 在一些方面,该化合物具有通式XXb:

[0427]

[0428] 其中R、X¹、X²和X³如前所定义。

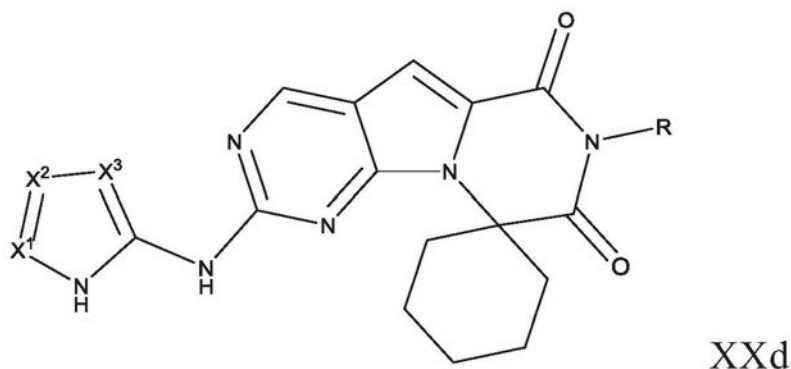
[0429] 在一些方面,该化合物具有通式XXc:

[0430]

[0431] 其中R、R²、X¹和X²如前所定义。

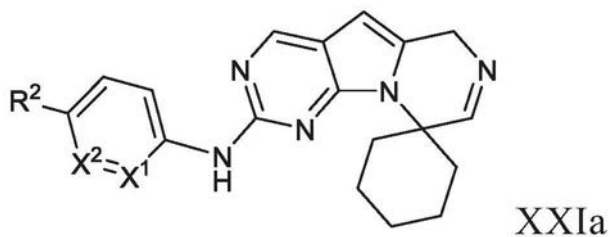
[0432] 在一些方面,该化合物具有通式XXd:

[0433]

[0434] 其中R、X¹、X²和X³如前所定义。

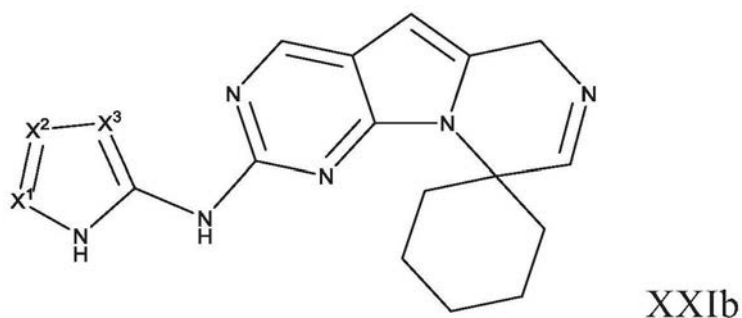
[0435] 在一些方面,该化合物具有通式XXIa:

[0436]

[0437] 其中R²、X¹和X²如前所定义。

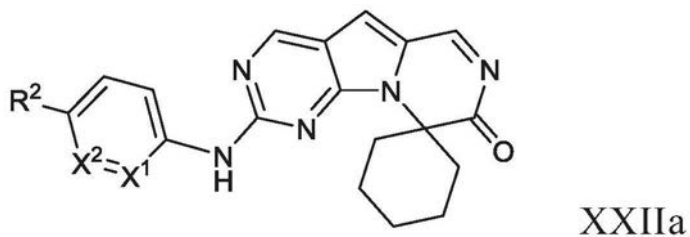
[0438] 在一些方面,该化合物具有通式XXIb:

[0439]

[0440] 其中X¹、X²和X³如前所定义。

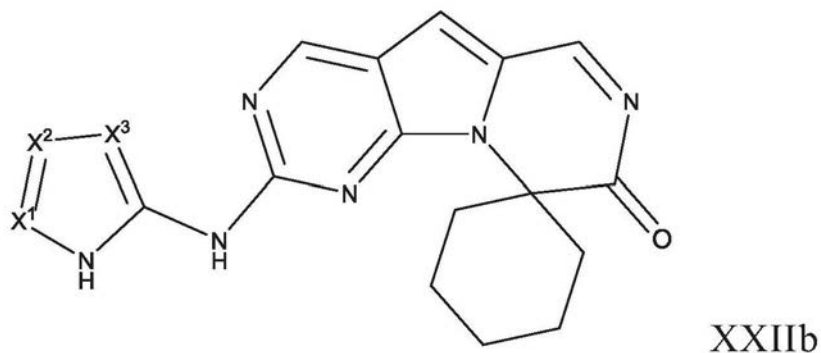
[0441] 在一些方面,该化合物具有通式XXIIa:

[0442]

[0443] 其中R²、X¹和X²如前所定义。

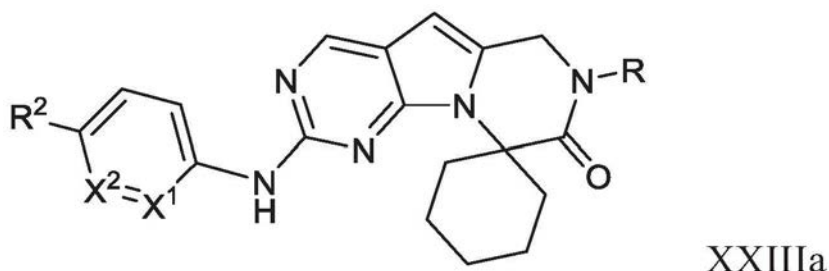
[0444] 在一些方面,该化合物具有通式XXIIb:

[0445]

[0446] 其中X¹、X²和X³如前所定义。

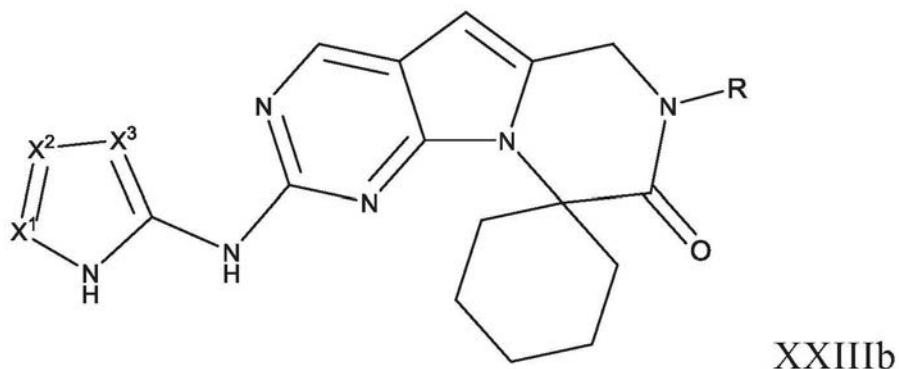
[0447] 在一些方面,该化合物具有通式XXIIIa:

[0448]

[0449] 其中R、R²、X¹和X²如前所定义。

[0450] 在一些方面,该化合物具有通式XXIIIb:

[0451]

[0452] 其中R、X¹、X²和X³如前所定义。

[0453] 在一些实施方案中,化合物选自上文所示的式并且X¹为N且X²为CH。在其他实施方案中,化合物选自上文所示的式并且X¹是N且X²是N。在其他实施方案中,化合物选自上文所示的式并且X¹是CH且X²是CH。在其他实施方案中,化合物选自上文所示的式,X¹为CH且X²为N。

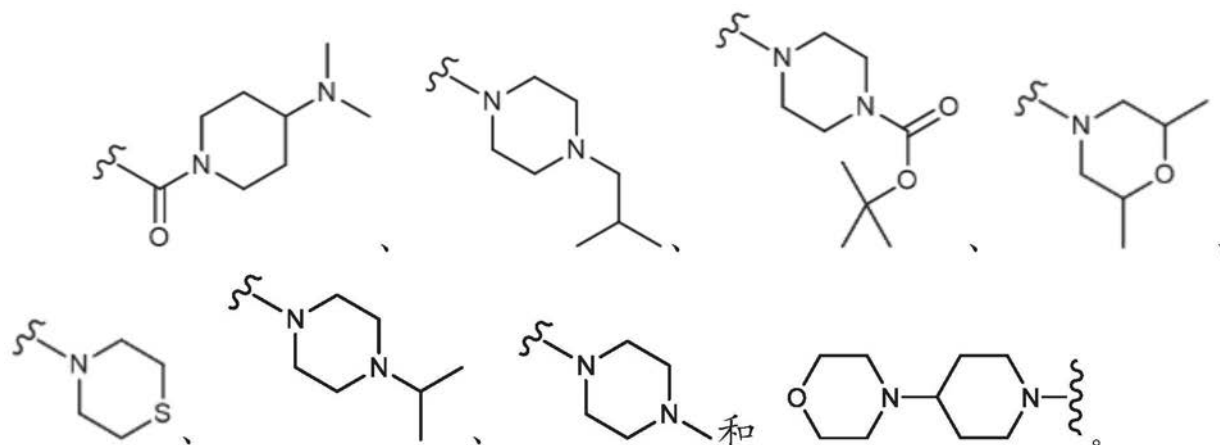
[0454] 在一些实施方案中,化合物选自上文所示的式,X¹为N,X²为CH,X³为CH,且X⁴为CH。在其他实施方案中,化合物选自上文所示的式,X¹为CH,X²为N,X³为CH,且X⁴为CH。在其他实施方案中,化合物选自上文所示的式,X¹为CH,X²为N,X³为N,且X⁴为CH。在其他实施方案中,化合物选自上文所示的式,X¹为CH,X²为N,X³为CH,且X⁴为N。在其他实施方案中,化合物选自上文所示的式,X¹为N,X²为CH,X³为N,X⁴为CH。在其他实施方案中,化合物选自上文所示的式,X¹为N,X²为CH,X³为CH,且X⁴为N。

[0455] 在一些实施方案中,该化合物选自上文所示的式,R²是 $\text{---R}^{2*}\text{---N} \begin{array}{c} \bigcirc \\ \text{P}^* \end{array} \text{---}(\text{R}^{x1})_t$,
其中P*是4-至8-元单-或双环饱和杂环基,并且R^{2*}、R^{x1}和t如前所定义。

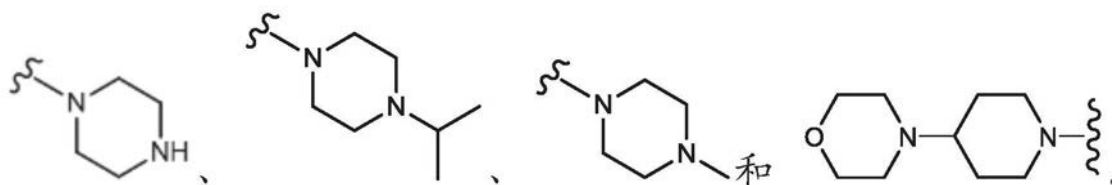
[0456] 在一些实施方案中,该化合物选自上文所示的式,R²是 $\text{---R}^{2*}\text{---N} \begin{array}{c} \bigcirc \\ \text{P}^* \end{array} \text{---}(\text{R}^{x1})_t$,
其中P*是4-至8-元单-或双环饱和杂环基,并且R^{x1}为氢或未取代的C₁-C₄烷基,R^{2*}如前所定义。

[0457] 在一些实施方案中,化合物选自上文所示的式,R²选自

[0458]

[0459] 在一些实施方案中,化合物选自上文所示的式, R^2 选自

[0460]



[0461] 在一些实施方案中,化合物选自上文所示的式并且R为烷基。

[0462] 在一些实施方案中,化合物选自上文所示的式并且R为氢。

[0463] 在一些实施方案中, R^x 进一步被选自以下的取代基取代:

[0464] $-(\text{亚烷基})_m-\text{CN}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{OR}^{5*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^{5*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{NR}^3*\text{R}^{4*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{5*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{C}(=\text{S})\text{R}^{5*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{5*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{5*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{C}(\text{S})-\text{OR}^{5*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^3*\text{R}^{4*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{C}(\text{S})-\text{NR}^3*\text{R}^{4*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{N}(\text{R}^3*)-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^3*\text{R}^{4*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{N}(\text{R}^3*)-\text{C}(\text{S})-\text{NR}^3*\text{R}^{4*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{N}(\text{R}^3*)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{5*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{N}(\text{R}^3*)-\text{C}(\text{S})-\text{R}^{5*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^3*\text{R}^{4*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{O}-\text{C}(\text{S})-\text{NR}^3*\text{R}^{4*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{SO}_2-\text{NR}^3*\text{R}^{4*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{N}(\text{R}^3*)-\text{SO}_2-\text{R}^{5*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{N}(\text{R}^3*)-\text{SO}_2-\text{NR}^3*\text{R}^{4*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{N}(\text{R}^3*)-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{5*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{N}(\text{R}^3*)-\text{C}(\text{S})-\text{OR}^{5*}$ 和 $-(\text{亚烷基})_m-\text{N}(\text{R}^3*)-\text{SO}_2-\text{R}^{5*}$ 。

[0465] R^{3*} 和 R^{4*} 每次出现时独立地选自:

[0466] (i) 氢,或

[0467] (ii) 烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基烷基或杂芳基烷基,其中任何一个可任选地独立地被一个或多个 R^x 基团取代,如价所允许的;或 R^{3*} 和 R^{4*} 与它们所连接的氮原子一起可以结合形成任选地独立地被一个或多个 R^x 基团取代的杂环,如价所允许的。

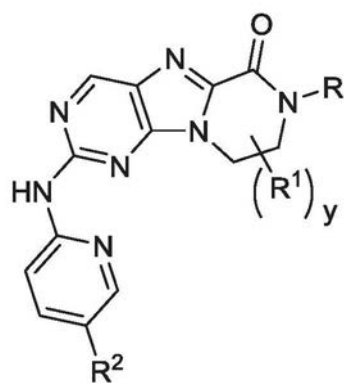
[0468] R^{5*} 在每次出现时独立地选自:

[0469] (i) 氢,或

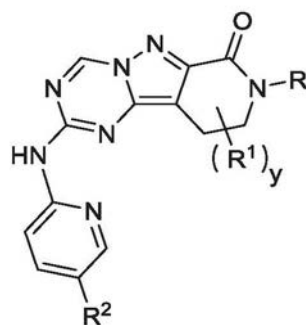
[0470] (ii) 烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基烷基或杂芳基烷基,其中任何一个可任选地独立地被一个或多个 R^x 基团取代,如价所允许的;

[0471] 在一些实施方案中,本发明的化合物选自:

[0472]

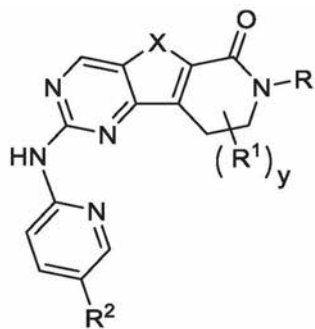


(Iz) 、

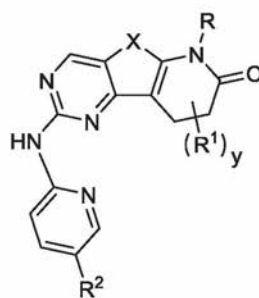


(IIz) 、

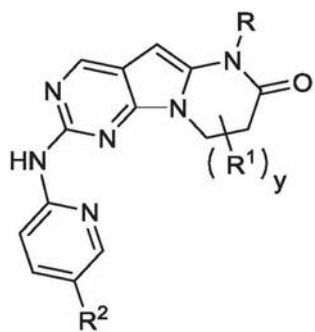
[0473]



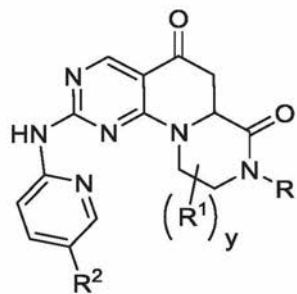
(IIIz) 、



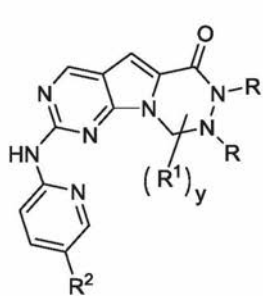
(IVz) 、



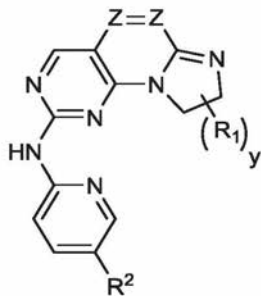
(Vz) 、



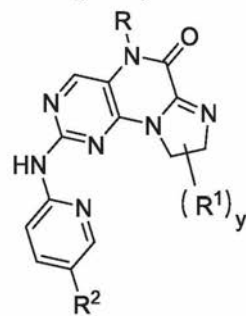
(VIz) 、



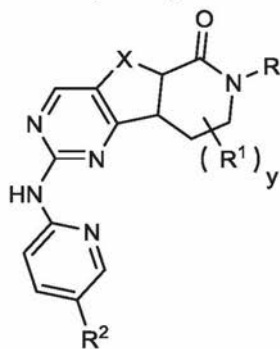
(VIIz) 、



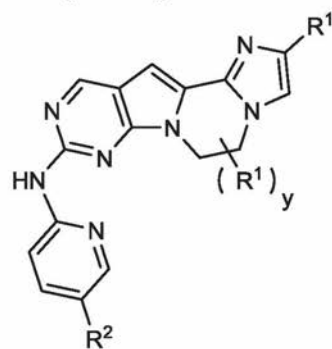
(VIIIz) 、



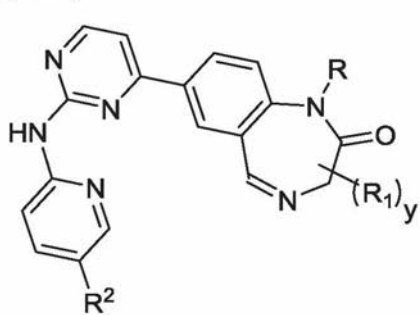
(IXz) 、



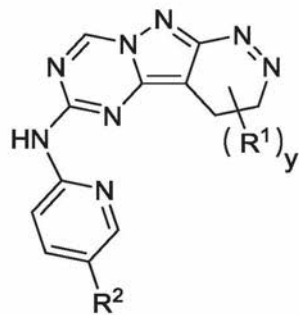
(Xz) 、



(XIz) 、

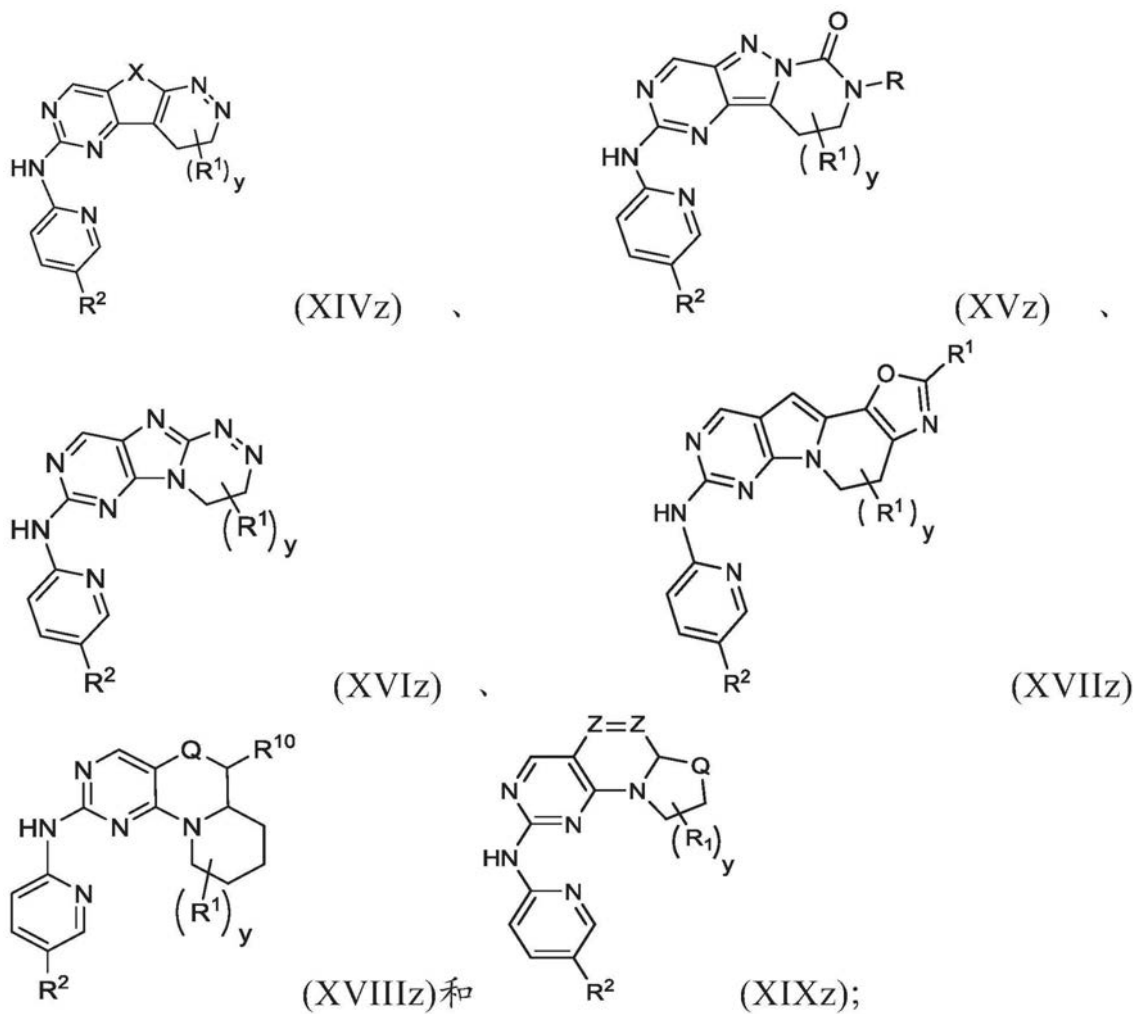


(XIIz) 、

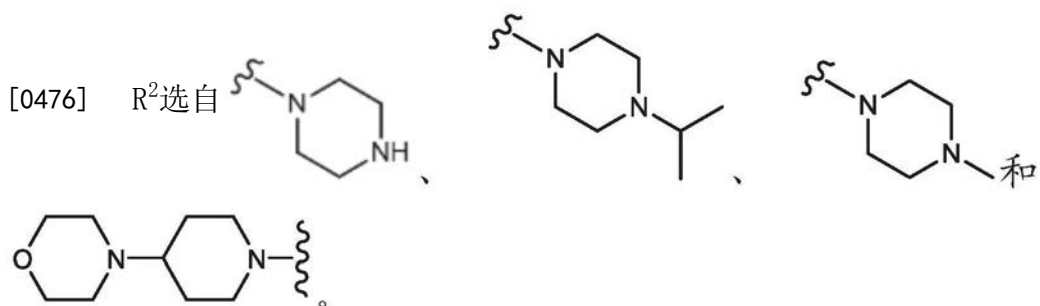


(XIIIz) 、

[0474]

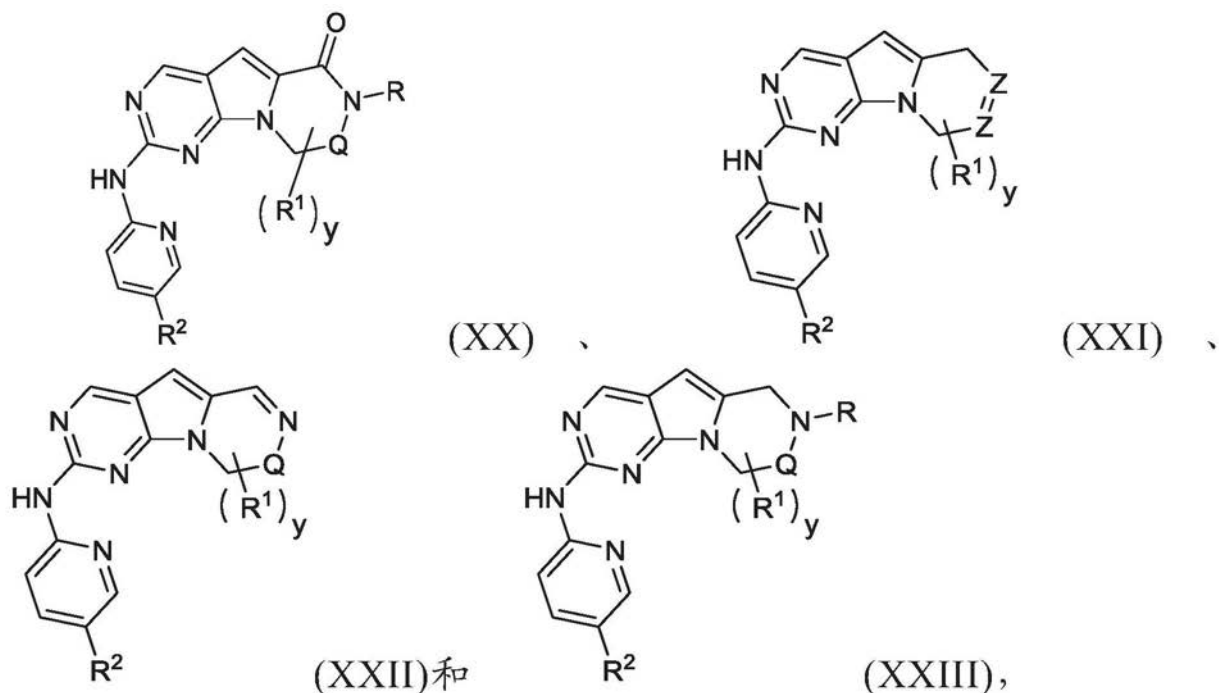


[0475] 其中:

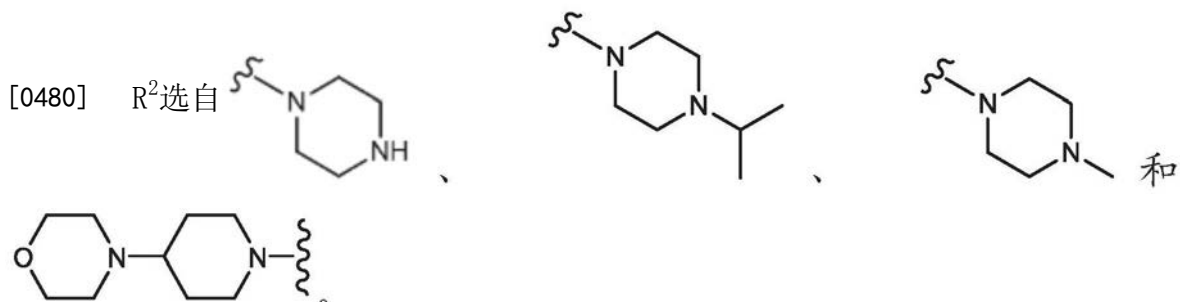


[0477] 在一个替代的实施方案中,本发明的化合物选自:

[0478]



[0479] 其中:



[0481] II. 术语

[0482] 使用标准命名法描述化合物。除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的技术人员通常理解的含义相同的含义。

[0483] 本文所述的任何式中的化合物包括外消旋体、对映体、对映体的混合物、非对映体、非对映体的混合物、互变异构体、N-氧化物、异构体;例如旋转异构体,就像每个都被具体描述一样。

[0484] 术语“一”和“一个”不表示数量的限制,而是表示存在至少一个所引用的项目。术语“或”表示“和/或”。除非本文另有说明,否则对数值范围的描述仅旨在用作单独提及落入该范围内的每个单独值的简写方法,并且每个单独的值并入本说明书中,如同其在本文中单独描述一样。所有范围的端点都包括在该范围内并且可独立组合。除非本文另有说明或上下文明显矛盾,否则本文所述的所有方法均可以合适的顺序进行。除非另外声明,否则示例或示例性语言(例如,“诸如”)的使用仅旨在更好地说明本发明,而不是对本发明的范围进行限制。除非另外定义,否则本文使用的技术和科学术语具有与本发明所属领域的技术人员通常理解的含义相同的含义。

[0485] 本发明包括式I,式II,式III,式IV,式V,式VI,式VII,式VIII,式IX,式X,式XI,式

XII, 式XIII, 式XIV, 式XV, 式XVI, 式XVII, 式XVIII和式XIX的化合物, 其具有至少一个原子的所需同位素取代, 其量高于同位素的天然丰度, 即富集的。同位素是具有相同原子序数但质量数不同的原子, 即相同数量的质子但具有不同数量的中子。

[0486] 可掺入本发明化合物中的同位素的实例包括氢, 碳, 氮, 氧, 磷, 氟, 氯和碘的同位素, 例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 和 ^{125}I 。在一个非限制性实施方案中, 同位素标记的化合物可用于代谢研究(用 ^{14}C)、反应动力学研究(用例如 ^2H 或 ^3H)、检测或成像技术例如正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机断层扫描(SPECT), 包括药物或基底组织分布测定或用于患者的放射性治疗。特别地, 对于PET或SPECT研究, ^{18}F 标记的化合物可能是特别理想的。同位素标记的本发明化合物及其前药通常可以通过用容易获得的同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂, 通过实施下述的方案或实施例和制备中公开的方法制备。

[0487] 作为一般实例而非限制, 氢的同位素例如氘(^2H)和氚(^3H)可以在所描述的结构中的任何地方使用, 以实现期望的结果。或者或另外, 可以使用碳的同位素, 例如 ^{13}C 和 ^{14}C 。

[0488] 同位素取代, 例如氘取代, 可以是部分或完全的。部分氘取代意指至少一个氢被氘取代。在某些实施方案中, 同位素在任何感兴趣的位置富集90%、95%或99%或更多的同位素。在一个非限制性实施方案中, 氘在所需位置富集90%、95%或99%。

[0489] 在一个非限制性实施方案中, 可以在式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、式XVII、式XVIII、式XIX、式XX、式XXI、式XXII或式XXIII中的任一个中提供氘原子取代氢原子。在一个非限制性实施方案中, 氘原子取代氢原子发生在选自 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^x 中的任何一个的基团内。例如, 当任何基团是或含有例如通过取代甲基、乙基或甲氧基时, 烷基残基可以是氘代的(在非限制性实施方案中, CDH_2 、 CD_2H 、 CD_3 、 CH_2CD_3 、 CD_2CD_3 、 CHDCH_2D 、 CH_2CD_3 、 CHDCHD_2 、 OCDH_2 、 OCD_2H 或 OCD_3 等)。在某些其他实施方案中, 当两个取代基组合形成环时, 未取代的碳可以是氘代的。

[0490] 本发明化合物可与溶剂(包括水)形成溶剂化物。因此, 在一个非限制性实施方案中, 本发明包括化合物的溶剂化形式。术语“溶剂化物”是指本发明化合物(包括其盐)与一种或多种溶剂分子的分子复合物。溶剂的非限制性实例是水、乙醇、二甲基亚砜、丙酮和其他常见的有机溶剂。术语“水合物”是指包含本发明化合物和水的分子复合物。根据本发明的药学上可接受的溶剂化物包括其中溶剂可以被同位素取代的那些, 例如 D_2O 、 d_6 -丙酮、 d_6 -DMSO。溶剂化物可以是液体或固体形式。

[0491] 不在两个字母或符号之间的破折号(“-”)用于表示取代基的连接点。例如, $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 是通过酮($\text{C}=\text{O}$)基团的碳连接的。

[0492] “烷基”是支链或直链饱和脂族烃基。在一个非限制性实施方案中, 烷基含有1至约12个碳原子, 更通常1至约6个碳原子或1至约4个碳原子。在一个非限制性实施方案中, 烷基含有1至约8个碳原子。在某些实施方案中, 烷基是 C_1 - C_2 、 C_1 - C_3 、 C_1 - C_4 、 C_1 - C_5 或 C_1 - C_6 。本文所用的特定范围表示具有所述范围的每个成员作为独立种类的烷基。例如, 本文所用的术语 C_1 - C_6 烷基表示具有1、2、3、4、5或6个碳原子的直链或支链烷基, 并且意指这些中的每一个被描述为独立的种类。例如, 本文所用的术语 C_1 - C_4 烷基表示具有1、2、3或4个碳原子的直链或支链烷基, 并且意指这些中的每一个被描述为独立的种类。烷基的实例包括但不限于甲基、

乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、叔戊基、新戊基、正己基、2-甲基戊烷、3-甲基戊烷、2,2-二甲基丁烷和2,3-二甲基丁烷。在一个替代的实施方案中,烷基任选地被取代。术语“烷基”还包括环烷基或碳环基团。例如,当使用包括“烷”的术语时,“环烷基”或“碳环”可以被认为是定义的一部分,除非明确地被上下文排除。例如但不限于,术语烷基、烷氧基、卤代烷基等均可认为包括烷基的环状形式,除非明确地排除在上下文之外。

[0493] “烯基”是具有一个或多个碳-碳双键的直链或支链脂族烃基,碳-碳双键可以沿着链的稳定点出现。本文所用的特定范围表示具有所述范围的每个成员的烯基作为独立的种类,如上文对烷基部分所述。烯基的实例包括但不限于乙烯基、丙烯基、烯丙基、丙烯基、丁烯基和4-甲基丁烯基。术语“烯基”还包括“顺式”和“反式”烯基几何形状,或者“E”和“Z”烯基几何形状。在一个替代的实施方案中,烯基被任选地取代。术语“烯基”还包括具有至少一个不饱和点的环烷基或碳环基团。

[0494] “炔基”是具有一个或多个碳-碳三键的支链或直链脂族烃基,碳-碳三键可以沿着链的任何稳定点出现。本文所用的特定范围表示具有所述范围的每个成员的炔基作为独立的种类,如上文对烷基部分所述。炔基的实例包括但不限于乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基和5-己炔基。在一个替代的实施方案中,炔基是任选取代的。术语“炔基”还包括具有至少一个不饱和点的环烷基或碳环基团。

[0495] “卤代”和“卤素”是氟、氯、溴或碘。

[0496] “卤代烷基”是被上述1个或多个卤原子直至最大可允许的卤素原子数取代的支链或直链烷基。卤代烷基的实例包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基和二氯丙基。“全卤代烷基”是指所有氢原子被卤素原子取代的烷基。实例包括但不限于三氟甲基和五氟乙基。

[0497] “卤代烷氧基”表示通过氧桥(醇基的氧)连接的如本文所定义的卤代烷基。

[0498] 如本文所用,“芳基”是指芳环系统中提供的具有6-14个环碳原子和0个杂原子的单环或多环(例如,双环或三环) $4n+2$ 芳环系统(例如,具有在环阵列中共享的6、10或14 π 电子)的基团(“ C_{6-14} 芳基”)。在一些实施方案中,芳基具有6个环碳原子(“ C_6 芳基”;例如苯基)。在一些实施方案中,芳基具有10个环碳原子(“ C_{10} 芳基”;例如萘基,如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方案中,芳基具有14个环碳原子(“ C_{14} 芳基”;例如蒽基)。“芳基”还包括环系统,其中如上定义的芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合,其中基或连接点在芳基环上,并且在这种情况下,碳原子数继续表示芳环系统中的碳原子数。一个或多个稠合的碳环基或杂环基可以是4至7或5至7元饱和或部分不饱和的碳环基或杂环基,其任选地含有1、2或3个独立地选自氮、氧、磷、硫、硅和硼的杂原子,以形成例如3,4-亚甲二氧基苯基。在一个非限制性实施方案中,芳基是带侧基的。带侧基环的实例是被苯基取代的苯基。在一个替代实施方案中,芳基如上所述任选被取代。在某些实施方案中,芳基是未取代的 C_{6-14} 芳基。在某些实施方案中,芳基是取代的 C_{6-14} 芳基。芳基可任选地被一个或多个官能团取代,所述官能团包括但不限于卤素、羟基、硝基、氨基、氰基、卤代烷基、芳基、杂芳基和杂环基。

[0499] 术语“杂环基”(或“杂环”)包括饱和的和部分饱和的含杂原子的环基,其中杂原子

可选自氮、硫和氧。杂环包括单环6-8元环,以及5-16元双环环系(其可包括桥连稠合和螺环稠合双环系统)。它不包括含有-O-O-、-O-S-或-S-S-部分的环。所述“杂环基”可任选地被1-3个取代基取代,所述取代基包括但不限于羟基、Boc、卤素、卤代烷基、氰基、烷基、芳烷基、氧代、烷氧基和氨基。饱和杂环基的实例包括含有1-4个氮原子的饱和3-至6-元杂单环基团[例如吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、吡咯啉基、哌嗪基];含有1至2个氧原子和1至3个氮原子的饱和3至6元杂单环基团[例如吗啉基];含有1至2个硫原子和1至3个氮原子的饱和的3至6元杂单环基团[例如噻唑烷基]。部分饱和的杂环基的实例包括但不限于二氢噻吩基,二氢吡喃基,二氢呋喃基和二氢噻唑基。部分饱和和饱和的杂环基的实例包括但不限于吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、吡咯啉基、吡唑烷基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、噻唑烷基、二氢噻吩基、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烷基、二氢吡啶基、异吡啶基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、苯并二氢吡喃基、1,2-二氢喹啉基、1,2,3,4-四氢-异喹啉基、1,2,3,4-四氢-喹啉基、2,3,4,4a,9,9a-六氢-1H-3-氮杂茛基、5,6,7-三氢-1,2,4-三唑并[3,4-a]异喹啉基、3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪基、苯并[1,4]二噁烷基、2,3-二氢-1H-1 λ' -苯并[d]异噻唑-6-基、二氢吡喃基、二氢呋喃基和二氢噻唑基。

[0500] 杂环基还包括其中杂环基与芳基稠合/缩合的基团:例如含有1至5个氮原子的不饱和缩合杂环基,例如二氢吡啶、异二氢吡啶、含有1至2个氧原子和1至3个氮原子的不饱和缩合杂环基、含有1至2个硫原子和1至3个氮原子的不饱和缩合杂环基和含有1至2个氧或硫原子的饱和、部分不饱和和不饱和的缩合杂环基。

[0501] 术语“杂芳基”表示含有一个或多个选自O、N和S的杂原子的芳环系统,其中环氮和硫原子任选被氧化,并且氮原子任选被季铵化。实例包括但不限于含有1至4个氮原子的不饱和5至6元杂单环基、例如吡咯基、咪唑基、吡唑基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、噻吩基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基[例如4H-1,2,4-三唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基]、含有氧原子的不饱和5-至6-元杂单环基团、例如吡喃基、2-呋喃基、3-呋喃基等;含有硫原子的不饱和5至6元杂单环基团、例如2-噻吩基、3-噻吩基等;含有1至2个氧原子和1至3个氮原子的不饱和5-至6-元杂单环基团、例如噁唑基、异噁唑基、噁二唑基[例如1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基];含有1至2个硫原子和1至3个氮原子的不饱和5至6元杂单环基团、例如噻唑基、噻二唑基[例如1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基]。

[0502] 术语“磺酰基”,无论是单独使用还是与其他术语连接如烷基磺酰基,分别表示二价基团-SO₂-。

[0503] 术语“羧”或“羧基”,无论是单独使用还是与其他术语一起使用,例如“羧基烷基”,表示-C(=O)-OH。

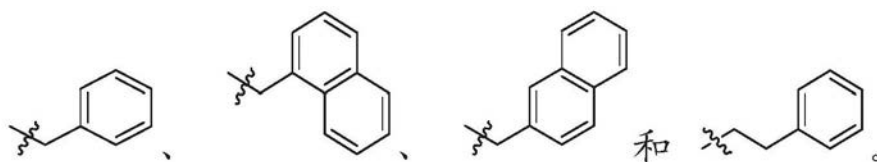
[0504] 术语“羰基”,无论是单独使用还是与其他术语一起使用,例如“氨基羰基”,表示-C(=O)-。

[0505] 术语“氨基羰基”表示式-C(=O)-NH₂的酰胺基。

[0506] 术语“杂环烷基”表示杂环取代的烷基。实例包括但不限于哌啶基甲基和吗啉基乙基。

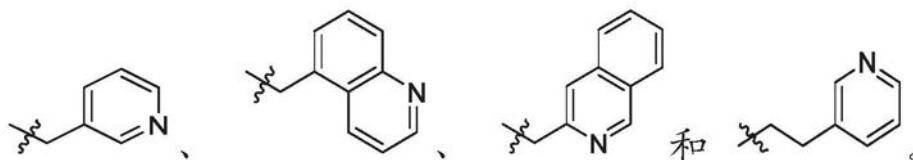
[0507] “芳基烷基”是通过烷基连接的如本文所定义的芳基。芳基烷基的非限制性实例包括:

[0508]



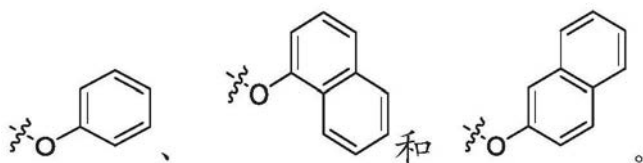
[0509] “杂芳基烷基”是通过烷基连接的如本文所定义的杂芳基基团。杂芳基烷基的非限制性实例包括：

[0510]



[0511] “芳氧基”是通过-O-接头连接的如本文所定义的芳基。芳氧基的非限制性实例包括：

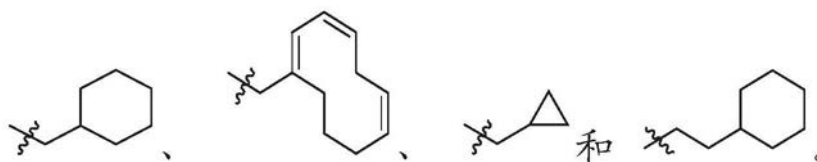
[0512]



[0513] 如本文所用，“碳环基”、“碳环的”、“碳环”或“环烷基”是非芳族环系统中含有所有碳环原子和3至14个环碳原子和零个杂原子的饱和或部分不饱和(即非芳族)基团(“C₃₋₁₄”碳环基)。在一些实施方案中，碳环基基团具有3至10个环碳原子(“C₃₋₁₀碳环基”)。在一些实施方案中，碳环基基团具有3至9个环碳原子(“C₃₋₉碳环基”)。在一些实施方案中，碳环基基团具有3至8个环碳原子(“C₃₋₈碳环基”)。在一些实施方案中，碳环基基团具有3至7个环碳原子(“C₃₋₇碳环基”)。在一些实施方案中，碳环基基团具有3至6个环碳原子(“C₃₋₆碳环基”)。在一些实施方案中，碳环基基团具有4至6个环碳原子(“C₄₋₆碳环基”)。在一些实施方案中，碳环基基团具有5至6个环碳原子(“C₅₋₆碳环基”)。在一些实施方案中，碳环基基团具有5至10个环碳原子(“C₅₋₁₀碳环基”)。示例性的C₃₋₆碳环基包括但不限于环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)等。示例性的C₃₋₈碳环基包括但不限于上述C₃₋₆碳环基以及环庚基(C₇)、环庚烯基(C₇)、环庚二烯基(C₇)、环庚三烯基(C₇)、环辛基(C₈)、环辛烯基(C₈)等。示例性的C₃₋₁₀碳环基包括但不限于上述C₃₋₈碳环基以及环壬基(C₉)、环壬烯基(C₉)、环癸基(C₁₀)、环癸烯基(C₁₀)等。如前述实施例所示，在某些实施方案中，碳环基可以是饱和的或可以含有一个或多个碳-碳双键或三键。在一个替代实施方案中，“碳环基”还包括环系统，其中如上定义的碳环基环与一个或多个杂环基、芳基或杂芳基稠合，其中连接点在碳环基环上，并且在这种情况下，碳的数量继续表示碳环系统中的碳数。在一个替代实施方案中，碳环的每个实例任选地被一个或多个取代基取代。在某些实施方案中，碳环基基团是未取代的C₃₋₁₄碳环基。在某些实施方案中，碳环基基团是取代的C₃₋₁₄碳环基。

[0514] “环烷基烷基”是通过烷基连接的如本文所定义的环境基基团。环烷基烷基的非限制性实例包括：

[0515]



[0516] 本文所用的术语“氧代”包括通过双键连接的氧原子。

[0517] III. 治疗方法

[0518] 在一个方面,提供了治疗宿主(包括人)的增殖性疾病的方法,其包括施用有效量的任选地在药学上可接受的载体中的如本文所述的式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、式XVII、式XVIII、式XIX、式XX、式XXI、式XXII、式XXIII、式XXIV或式XXV的化合物或其药学上可接受的盐、N-氧化物、氕代衍生物、前药和/或其药学上可接受的组合物。疾病的非限制性实例包括肿瘤、癌症、与异常细胞增殖有关的疾病、炎性疾病、免疫疾病和自身免疫疾病。

[0519] 式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、式XVII、式XVIII、式XIX、式XX、式XXI、式XXII、式XXIII、式XXIV或式XXV的化合物当以有效量施用于宿主(包括人)治疗肿瘤、癌症(固体、非固体、弥漫性、血液等)、异常细胞增殖、免疫疾病、炎性疾病、血液疾病、骨髓增生或淋巴组织增生性疾病、如B细胞或T细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、乳腺癌、前列腺癌、AML、ALL、ACL、肺癌、胰腺癌、结肠癌、皮肤癌、黑色素瘤、巨球蛋白血症、Wiskott-Aldrich综合征或移植后淋巴组织增生性疾病;自身免疫疾病、例如狼疮、克罗恩病、艾迪生病、腹腔疾病、皮炎、格雷夫斯病、甲状腺炎、多发性硬化症、恶性贫血、反应性关节炎或I型糖尿病;心脏疾病、包括高胆固醇血症;传染病、包括病毒和/或细菌感染;炎症、包括哮喘、慢性消化性溃疡、肺结核、类风湿性关节炎、牙周炎、溃疡性结肠炎或肝炎时可用作治疗剂。

[0520] 示例性增殖性疾病包括但不限于良性生长、赘生物、肿瘤、癌症(Rb阳性或Rb阴性)、自身免疫疾病、炎性疾病移植物抗宿主排斥和纤维化病症。

[0521] 可根据本发明治疗的癌症的非限制性实例包括但不限于听神经瘤、腺癌、肾上腺癌、肛门癌、血管肉瘤(例如淋巴管肉瘤、淋巴管内皮细胞瘤、血管肉瘤)、阑尾癌、良性单克隆丙种球蛋白病、胆道癌(如胆管癌)、膀胱癌、乳腺癌(如乳腺腺癌、乳腺乳头状癌、乳腺癌、乳腺髓样癌)、脑癌(如脑膜瘤;胶质瘤如星形细胞瘤、少突神经胶质瘤;成神经管细胞瘤)、支气管癌、类癌、宫颈癌(如宫颈腺癌)、绒毛膜癌、脊索瘤、颅咽管瘤、结肠直肠癌(如结肠癌、直肠癌、结直肠腺癌)、上皮癌、室管膜瘤、内皮细胞瘤(例如卡波西氏肉瘤、多发性特发性出血性肉瘤)、子宫内膜癌(如子宫癌、子宫肌瘤)、食道癌(例如、食道腺癌、巴雷特腺癌)、尤文氏肉瘤、眼癌(例如眼内黑色素瘤、视网膜母细胞瘤)、熟悉的嗜酸性粒细胞增多症、胆囊癌、胃癌(例如胃腺癌)、胃肠道间质瘤(GIST)、头颈癌(例如头颈部鳞状细胞癌、口腔癌(例如口腔鳞状细胞癌(OSCC)、咽喉癌(例如喉癌、咽癌、鼻咽癌、口咽癌))、造血系统癌症(例如急性淋巴细胞白血病(ALL)等白血病-也称为急性淋巴细胞白血病或急性淋巴白血病(例如B细胞ALL、T细胞ALL)、急性髓细胞白血病(AML)(例如B-细胞AML、T细胞AML)、慢性粒细胞白血病(CML)(例如B细胞CML、T细胞CML)和慢性淋巴细胞白血病(CLL)(例如B细胞CLL、T细胞CLL);淋巴瘤如霍奇金淋巴瘤(HL)(如B细胞HL、T细胞HL)和非霍奇金淋巴瘤(NHL)(如B细胞NHL、如弥漫性大细胞淋巴瘤(DLCL))(如弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL))、滤泡性淋巴瘤、慢

性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (CLL/SLL)、套细胞淋巴瘤 (MCL)、边缘区B细胞淋巴瘤 (如粘膜相关淋巴组织 (MALT) 淋巴瘤、淋巴结边缘区B细胞淋巴瘤、脾边缘区B细胞淋巴瘤、原发性纵隔B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤 (即“瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症”)、毛细胞白血病 (HCL)、免疫母细胞性大细胞淋巴瘤、前体B淋巴母细胞淋巴瘤和原发性中枢神经系统 (CNS) 淋巴瘤; T细胞NHL如前体T淋巴母细胞淋巴瘤/白血病、外周T细胞淋巴瘤 (PTCL) (如皮肤T细胞淋巴瘤 (CTCL) (例如、霉菌病真菌、Sezary综合征)、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、结外天然杀伤性T细胞淋巴瘤、肠病型T细胞淋巴瘤、皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤); 如上所述的一种或多种白血病的混合; 和多发性骨髓瘤 (MM)、重链疾病 (例如 α 链疾病、 γ 链疾病、 μ 链疾病)、血管母细胞瘤、炎性肌纤维母细胞瘤、免疫细胞淀粉样变性、肾癌 (例如肾胚胎细胞瘤、又名肾母细胞瘤、肾细胞癌)、肝癌 (如肝细胞癌 (HCC)、恶性肝癌)、肺癌 (如支气管肺癌、小细胞肺癌 (SCLC)、非小细胞肺癌 (NSCLC)、肺腺癌)、平滑肌肉瘤 (LMS)、肥大细胞增多症 (如系统性肥大细胞增多症)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、间皮瘤、骨髓增生性疾病 (MPD) (如真性红细胞增多症 (PV)、原发性血小板增多症 (ET)、腺源性骨髓增生异常) (AMM) 又名骨髓纤维化 (MF)、慢性特发性骨髓纤维化、慢性粒细胞白血病 (CML)、慢性中性粒细胞白血病 (CNL)、嗜酸性粒细胞增多症 (HES)、神经母细胞瘤、神经纤维瘤 (例如神经纤维瘤病 (NF) 1型或2型, 神经鞘瘤病)、神经内分泌癌 (例如胃肠胰神经内分泌肿瘤 (GEP-NET)、类癌)、骨肉瘤、卵巢癌 (例如囊腺癌、卵巢胚胎癌、卵巢腺癌)、乳头状腺癌、胰腺癌 (例如胰腺腺癌、导管内乳头状粘液性肿瘤 (IPMN)、胰岛细胞瘤)、阴茎癌 (例如阴茎和阴囊的佩吉特 (Paget) 病)、松果体瘤、原发性神经外胚层肿瘤 (PNT)、前列腺癌 (例如前列腺腺癌)、直肠癌、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、皮肤癌 (如鳞状细胞癌 (SCC)、角化棘皮瘤 (KA)、黑色素瘤、基底细胞癌 (BCC))、小肠癌 (如阑尾癌)、软组织肉瘤 (如恶性纤维组织细胞瘤 (MFH)、脂肪肉瘤、恶性外周神经鞘瘤 (MPNST)、软骨肉瘤、纤维肉瘤、粘液肉瘤)、皮脂腺癌、汗腺癌、滑膜瘤、睾丸癌 (如精原细胞瘤、睾丸胚胎癌)、甲状腺癌 (例如甲状腺乳头状癌、乳头状甲状腺癌 (PTC)、甲状腺髓样癌)、尿道癌、阴道癌和外阴癌 (例如外阴佩吉特病)。

[0522] 在另一个实施方案中, 该疾病是骨髓增生异常综合征 (MDS)。

[0523] 在某些实施方案中, 癌症是造血系统癌症。在某些实施方案中, 造血系统癌症是淋巴瘤。在某些实施方案中, 造血系统癌症是白血病。在某些实施方案中, 白血病是急性髓细胞白血病 (AML)。

[0524] 在某些实施方案中, 增殖性疾病是骨髓增生性肿瘤。在某些实施方案中, 骨髓增生性肿瘤 (MPN) 是原发性骨髓纤维化 (PMF)。

[0525] 在某些实施方案中, 癌症是实体瘤。如本文所用, 实体瘤是指通常不包含囊肿或液体区域的异常组织块。不同类型的实体瘤以形成它们的细胞类型命名。实体瘤类的实例包括但不限于肉瘤、癌和淋巴瘤, 如本文上文所述。实体瘤的其他实例包括但不限于鳞状细胞癌、结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、肝癌、胰腺癌和黑素瘤。

[0526] 在某些实施方案中, 用式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、式XVII、式XVIII、式XIX、式XX、式XXI、式XXII、式XXIII、式XXIV或式XXV的化合物治疗的疾病是与异常细胞增殖有关的疾病。

[0527] 异常细胞增殖, 特别是过度增殖, 可以由多种因素引起, 包括基因突变、感染、暴露

于毒素、自身免疫疾病和良性或恶性肿瘤诱导。

[0528] 有许多与细胞过度增殖有关的皮肤病。例如牛皮癣是人类皮肤的良性疾病,通常以增厚鳞片覆盖的斑块为特征。该疾病是由未知原因的表皮细胞增殖增加引起的。慢性湿疹还与表皮的显著过度增殖有关。由皮肤细胞过度增殖引起的其他疾病包括特应性皮炎、扁平苔藓、疣、寻常型天疱疮、光化性角化病、基底细胞癌和鳞状细胞癌。

[0529] 其他过度增殖性细胞疾病包括血管增殖性疾病、纤维化疾病、自身免疫疾病、移植抗宿主排斥、肿瘤和癌症。

[0530] 血管增殖性疾病包括血管生成和血管发生性疾病。血管组织中斑块发展过程中平滑肌细胞的增殖导致例如再狭窄、视网膜病和动脉粥样硬化。细胞迁移和细胞增殖都在动脉粥样硬化病变的形成中起作用。

[0531] 纤维化疾病通常是由于细胞外基质的异常形成导致。纤维化病症的实例包括肝硬化和系膜增生细胞疾病。肝硬化的特征在于细胞外基质成分的增加,导致肝瘢痕的形成。肝硬化可引起肝的硬化等疾病。导致肝瘢痕的细胞外基质增加也可由病毒感染如肝炎引起。脂肪细胞似乎在肝硬化中起主要作用。

[0532] 系膜疾病是由系膜细胞的异常增殖引起的。系膜过度增生细胞疾病包括各种人肾病,例如肾小球肾炎、糖尿病肾病、恶性肾硬化、血栓性微血管病综合征、移植排斥和肾小球病。

[0533] 另一种具有增殖成分的疾病是类风湿性关节炎。类风湿性关节炎通常被认为是一种自身免疫性疾病,被认为与自身反应性T细胞的活性有关,并且由针对胶原蛋白和IgE产生的自身抗体引起。

[0534] 其他可能包括异常细胞增殖成分的疾病包括Bechet综合征、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、缺血性心脏病、透析后综合征、白血病、获得性免疫缺陷综合征、血管炎、脂质组织细胞增多症、脓毒性休克和一般炎症。

[0535] 在某些实施方案中,本发明化合物及其药学上可接受的衍生物或含有这些化合物的药学上可接受的制剂也可用于预防和治疗HBV感染和其他相关病症,例如抗HBV抗体阳性和HBV阳性病症、HBV引起的慢性肝炎、肝硬化、急性肝炎、暴发性肝炎、慢性持续性肝炎和疲劳。这些化合物或制剂也可以预防性地用于预防或延缓抗HBV抗体或HBV抗原阳性或已暴露于HBV的个体的临床疾病的进展。

[0536] 在某些实施方案中,所述病症与免疫反应相关。

[0537] 皮肤接触性超敏反应和哮喘只是免疫反应的两个例子,可能与显著的发病率有关。其他包括特应性皮炎、湿疹、干燥综合征、包括继发于干燥综合征的干燥性角膜结膜炎、斑秃、由于节肢动物咬伤反应引起的过敏反应、克罗恩病、口腔溃疡、虹膜炎、结膜炎、角膜结膜炎、溃疡性结肠炎、皮肤红斑狼疮、硬皮病、阴道炎、直肠炎和药疹。这些病症可能导致以下任何一种或多种症状或迹象:瘙痒、肿胀、发红、水疱、结痂、溃疡、疼痛、脱屑、龟裂、脱发、疤痕或涉及皮肤、眼睛或粘膜的渗出。

[0538] 在特应性皮炎和一般的湿疹中,免疫介导的白细胞浸润(特别是单核细胞、淋巴细胞、嗜中性粒细胞和嗜酸性粒细胞的浸润)进入皮肤,对这些疾病的发病机制有重要作用。慢性湿疹还与表皮的显著过度增殖有关。免疫介导的白细胞浸润也发生在皮肤以外的部位,例如哮喘的气道和干燥性角膜结膜炎中产生泪液的腺体。

[0539] 在一个非限制性实施方案中,本发明化合物用作局部药剂,用于治疗接触性皮炎、特应性皮炎、湿疹性皮炎、牛皮癣、干燥综合征(包括继发于干燥综合征的干燥性角膜结膜炎)、斑秃、由于节肢动物咬伤反应引起的过敏反应、克罗恩病、口疮性溃疡、虹膜炎、结膜炎、角膜结膜炎、溃疡性结肠炎、哮喘、过敏性哮喘、皮肤红斑狼疮、硬皮病、阴道炎、直肠炎和药疹。该新方法还可用于减少恶性白细胞在诸如蕈样真菌病等疾病中对皮肤的浸润。通过将化合物局部施用于眼睛,这些化合物还可用于治疗患有其的水性缺陷性干眼状态(例如免疫介导的角膜结膜炎)。

[0540] 在整个说明书中使用术语“瘤形成”或“癌症”来指导致癌症或恶性肿瘤的形成和生长的病理过程,即通过细胞增殖生长异常组织(固体)或细胞(非固体),通常比正常更快,并且在引发新生长的刺激停止后继续生长。恶性肿瘤显示部分或完全缺乏结构组织和与正常组织的功能协调,并且大多数侵入周围组织,可转移至若干部位,可能在尝试移除后复发并且可能导致患者死亡,除非充分治疗。如本文所用,术语瘤形成用于描述所有癌症疾病状态,并且包括或包含与恶性血源性、腹水和实体瘤相关的病理过程。可以通过本公开的化合物单独或与至少一种另外的抗癌剂组合治疗的示例性癌症包括鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、肝细胞癌和肾细胞癌、膀胱癌、肠癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、食道癌、头癌、肾癌、肝癌、肺癌、颈癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌和胃癌;白血病;良性和恶性淋巴瘤、特别是伯基特淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤;良性和恶性黑色素瘤;骨髓增生性疾病;肉瘤,包括尤因氏肉瘤、血管肉瘤、卡波西肉瘤、脂肪肉瘤、肌肉瘤、外周神经上皮瘤、滑膜肉瘤、胶质瘤、星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、室管膜瘤、胶质瘤、神经母细胞瘤、神经节细胞瘤、神经胶质瘤、成神经管细胞瘤、松果体细胞瘤、脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经纤维瘤、和神经鞘瘤;肠癌、乳腺癌、前列腺癌、宫颈癌、子宫癌、肺癌、卵巢癌、睾丸癌、甲状腺癌、星形细胞瘤、食道癌、胰腺癌、胃癌、肝癌、结肠癌、黑色素瘤;癌肉瘤、霍奇金病、威尔姆斯肿瘤和畸胎瘤。可以使用根据本发明公开的化合物治疗的其他癌症包括,例如急性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、腺癌、腺肉瘤、肾上腺癌、肾上腺皮质癌、肛门癌、间变性星形细胞瘤、血管肉瘤、阑尾癌、星形细胞瘤、基底细胞癌、B细胞淋巴瘤、胆管癌、膀胱癌、骨癌、骨髓癌、肠癌、脑癌、脑干胶质瘤、乳腺癌、三联体(雌激素、黄体酮和HER-2)阴性乳腺癌、双阴性乳腺癌(雌激素、黄体酮和HER-2中的两种均为阴性)、单阴性(雌激素、黄体酮和HER-2之一为阴性)、雌激素受体阳性、HER2阴性乳腺癌、雌激素受体阴性乳腺癌、雌激素受体阳性乳腺癌、转移性乳腺癌、管腔A乳腺癌、管腔B乳腺癌、Her2阴性乳腺癌、HER2阳性或阴性乳腺癌、黄体酮受体阴性乳腺癌、黄体酮受体阳性乳腺癌、复发性乳腺癌、类癌、宫颈癌、胆管癌、软骨肉瘤、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性粒细胞白血病(CML)、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、皮肤淋巴瘤、皮肤黑色素瘤、弥漫性星形细胞瘤、原位导管癌(DCIS)、子宫内膜癌、室管膜瘤、上皮样肉瘤、食道癌、尤文肉瘤、肝外胆管癌、眼癌、输卵管癌、纤维肉瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠癌、胃肠道类癌、胃肠道间质瘤(GIST)、生殖细胞肿瘤多形性胶质母细胞瘤(GBM)、胶质瘤、毛细胞白血病、头颈癌、血管内皮瘤、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、浸润性导管癌(IDC)、浸润性小叶癌(ILC))、炎性乳腺癌(IBC)、肠癌、肝内胆管癌、侵入性/浸润性乳腺癌、胰岛细胞癌、颌骨癌、卡波西肉瘤、肾癌、喉癌、平滑肌肉瘤、软脑膜转移瘤、白血病、唇癌、脂肪肉瘤、肝癌、原位小叶癌、低级星形细胞瘤、肺癌、淋巴结癌、淋巴瘤、雄性乳腺癌、髓样癌、成神经管细胞瘤、黑色素瘤、脑膜瘤、Merkel细胞癌、间充质软骨肉瘤、间充质间皮瘤转移性乳腺

癌、转移性黑色素瘤、转移性鳞状颈癌、混合性胶质瘤、单发性畸胎瘤、口腔癌粘液癌、粘膜黑色素瘤、多发性骨髓瘤、真菌性真菌病、骨髓增生异常综合征、鼻腔癌、鼻咽癌、颈癌、神经母细胞瘤、神经内分泌肿瘤 (NET)、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌 (NSCLC)、燕麦细胞癌、眼癌、眼黑色素瘤、少突胶质细胞瘤、口癌、口腔癌、口咽癌、成骨肉瘤、骨肉瘤、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢生殖细胞瘤、卵巢原发性腹膜癌、卵巢性索间质瘤、佩吉特病、胰腺癌、乳头状癌、鼻窦癌、甲状旁腺癌、盆腔癌、阴茎癌、周围神经癌、腹膜癌、咽癌、嗜铬细胞瘤、毛细细胞星形细胞瘤、松果体区肿瘤、松质母细胞瘤、垂体腺癌、原发性中枢神经系统 (CNS) 淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、肾细胞癌、肾盂癌、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、软组织肉瘤、骨肉瘤、肉瘤、鼻窦癌、皮肤癌、小细胞肺癌 (SCLC)、小肠癌、脊髓癌、脊柱癌、鳞状细胞癌、胃癌、滑膜肉瘤、T细胞淋巴瘤、睾丸癌、咽喉癌、胸腺瘤/胸腺癌、甲状腺癌、舌癌、扁桃体癌、移行细胞癌、输卵管癌、肾小管癌、未确诊癌、输尿管癌、尿道癌、子宫腺癌、子宫癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌、T细胞谱系急性淋巴母细胞白血病 (T-ALL)、T细胞谱系淋巴母细胞淋巴瘤 (T-LL)、外周T细胞淋巴瘤、成人T细胞白血病、前-B ALL、前B淋巴瘤、大B细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、B细胞ALL、费城染色体阳性ALL、费城染色体阳性CML、幼年型单核细胞白血病 (JMML)、急性早幼粒细胞白血病 (AML亚型)、大颗粒淋巴细胞白血病、成人T细胞慢性白血病、弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤；粘膜相关淋巴组织淋巴瘤 (MALT)、小细胞淋巴细胞淋巴瘤、纵隔大B细胞淋巴瘤、淋巴结边缘区B细胞淋巴瘤 (NMZL)；脾边缘区淋巴瘤 (SMZL)；血管内大B细胞淋巴瘤；原发性积液淋巴瘤；或淋巴瘤样肉芽肿；B细胞幼淋巴细胞白血病；脾淋巴瘤/白血病，未分类的；脾弥漫性红髓小B细胞淋巴瘤；淋巴浆细胞性淋巴瘤；重链疾病，例如 α 重链疾病、 γ 重链疾病、 μ 重链疾病；浆细胞骨髓瘤、骨的孤立性浆细胞瘤；骨外浆细胞瘤；原发性皮肤滤泡中心淋巴瘤；T细胞/组织细胞丰富的大B细胞淋巴瘤；与慢性炎症有关的DLBCL；老年人爱泼斯坦-巴尔病毒 (EBV)+DLBCL；原发性纵隔 (胸腺) 大B细胞淋巴瘤；原发性皮肤DLBCL，腿型；ALK+大B细胞淋巴瘤；浆细胞性淋巴瘤；HHV8相关多中心引起的大B细胞淋巴瘤；Castleman病；B细胞淋巴瘤，未分类的，具有介于弥漫性大B细胞淋巴瘤之间的特征；或B细胞淋巴瘤，无法分类的，具有介于弥漫性大B细胞淋巴瘤之间的特征；和经典霍奇金淋巴瘤。

[0541] 在另一方面，提供了增加BIM表达 (例如BCL2L11表达) 的方法以诱导细胞中的细胞凋亡，包括使本发明化合物或其药学上可接受的组合物、盐、同位素类似物或前药与细胞接触。在某些实施方案中，该方法是体外方法。在某些实施方案中，该方法是体内方法。BCL2L11表达在细胞中受到严格调节。BCL2L11编码一种促凋亡蛋白BIM。BCL2L11在许多癌症中被下调，并且BIM在许多癌症包括慢性粒细胞白血病 (CML) 和非小细胞肺癌 (NSCLC) 中被抑制，并且抑制BCL2L11表达可赋予对酪氨酸激酶抑制剂的抗性。参见例如NG et al., Nat.Med. (2012) 18:521-528。

[0542] 在另一方面，提供了治疗与血管发生相关的病症的方法，例如糖尿病病症 (例如糖尿病性视网膜病)、炎性疾病 (例如类风湿性关节炎)、黄斑变性、肥胖症、动脉粥样硬化或增殖性疾病，其包括向有需要的个体施用本发明化合物或其药学上可接受的组合物、盐、同位素类似物或前药。

[0543] 在某些实施方案中，与血管发生相关的病症是黄斑变性。在某些实施方案中，提供了治疗黄斑变性的方法，其包括向有需要的个体施用本发明的化合物或其药学上可接受的

组合物、盐、同位素类似物或前药。

[0544] 在某些实施方案中,与血管发生相关的病症是肥胖症。如本文所用,本文所用的“肥胖症”和“肥胖”是指世界卫生组织定义的I类肥胖、II类肥胖、III类肥胖和肥胖前(例如“超重”)。在某些实施方案中,提供了治疗肥胖症的方法,其包括向有需要的个体施用本发明的化合物或其药学上可接受的组合物、盐、同位素类似物或前药。

[0545] 在某些实施方案中,与血管发生相关的病症是动脉粥样硬化。在某些实施方案中,提供了治疗动脉粥样硬化的方法,其包括向有需要的个体施用本发明的化合物或其药学上可接受的组合物、盐、同位素类似物或前药。

[0546] 在某些实施方案中,与血管发生相关的病症是增殖性疾病。在某些实施方案中,提供了治疗增殖性疾病的方法,其包括向有需要的个体施用本发明的化合物或其药学上可接受的组合物、盐、同位素类似物或前药。

[0547] IV. 减少与化疗相关的副作用的方法

[0548] 在某些实施方案中,本发明化合物降低个体中化学治疗剂毒性对CDK4/6复制依赖性健康细胞的影响,所述健康细胞例如造血干细胞和造血祖细胞(一起称为HSPC)和/或肾上皮细胞,所述个体通常是人,其将要、正在或已经暴露于化学治疗剂(通常是DNA损伤剂)。

[0549] 在一个实施方案中,个体已暴露于化学治疗剂,并且使用本文所述的化合物,个体的CDK4/6-复制依赖性健康细胞在暴露后置于G1停滞中以减轻例如DNA损伤。在一个实施方案中,化学治疗剂暴露后至少1/2小时、至少1小时、至少2小时、至少3小时、至少4小时、至少5小时、至少6小时、至少7小时、至少8小时、至少10小时、至少12小时、至少14小时、至少16小时、至少18小时、至少20小时或更长时间施用化合物。

[0550] 在一个实施方案中,该化合物可以允许在医学相关的化学疗法中进行剂量强化(例如可以在固定的时间段内施用更多的治疗),这将转化为更好的功效。因此,目前公开的方法可以产生毒性较小且更有效的化疗方案。

[0551] 在一些实施方案中,使用本文描述的化合物可以导致减少的或基本上没有脱靶效应,例如与CDK4和/或CDK6之外的激酶如CDK2的抑制有关。此外,在某些实施方案中,本文所述化合物的使用不应诱导CDK4/6复制非依赖性细胞中的细胞周期停滞。

[0552] 在一些实施方案中,本文所述化合物的使用降低了不期望的脱靶效应的风险,包括但不限于长期毒性、抗氧化作用和雌激素作用。抗氧化作用可通过本领域已知的标准测定来确定。例如没有显著抗氧化作用的化合物是不显著清除自由基如氧自由基的化合物。可以将化合物的抗氧化作用与具有已知抗氧化活性的化合物(例如染料木黄酮)进行比较。因此,没有显著抗氧化活性的化合物可以是相对于染料木黄酮具有小于约2、3、5、10、30或100倍抗氧化活性的化合物。雌激素活性也可以通过已知的测定来确定。例如非雌激素化合物是不显著结合并激活雌激素受体的化合物。基本上没有雌激素作用的化合物可以是相对于具有雌激素活性的化合物例如染料木黄酮具有小于约2、3、5、10、20或100倍的雌激素活性的化合物。

[0553] V. 治疗T细胞、B细胞和/或NK细胞异常增殖的方法

[0554] 在一些方面,本发明包括使用有效量的任选地在药物组合物中的本文所述化合物或其药学上可接受的盐、前药或同位素变体治疗具有选定癌症、肿瘤、过度增生病症、或炎症或免疫疾病的宿主,通常是人。一些公开的化合物对T细胞增殖具有高活性。鉴于T细胞癌

症和异常增殖的药物的缺乏,这些用途的鉴定代表了对这些疾病的药物治疗的实质性改进。

[0555] T细胞、B细胞和/或NK细胞的异常增殖可导致多种疾病,例如癌症、增殖性疾病和炎症/免疫疾病。患有任何这些病症的宿主,例如人,可以用有效量的如本文所述的化合物治疗,以实现症状减轻(姑息剂)或潜在疾病减少(疾病调节剂)。

[0556] 实例包括T细胞或NK细胞淋巴瘤,例如但不限于:外周T细胞淋巴瘤;间变性大细胞淋巴瘤,例如间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性、ALK阴性间变性大细胞淋巴瘤或原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤;血管免疫母细胞淋巴瘤;皮肤T细胞淋巴瘤,例如蕈样真菌病、Sezary综合征、原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤、原发性皮肤CD30+T细胞淋巴增殖性疾病;原发性皮肤侵袭性表皮性CD8+细胞毒性T细胞淋巴瘤;原发性皮肤 γ - δ T细胞淋巴瘤;原发性皮肤小/中CD4+T细胞淋巴瘤和淋巴瘤样丘疹病;成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATLL);母细胞性NK细胞淋巴瘤;肠病型T细胞淋巴瘤;肝脾 γ - δ T细胞淋巴瘤;淋巴母细胞淋巴瘤;鼻NK/T细胞淋巴瘤;治疗相关的T细胞淋巴瘤;例如在实体器官或骨髓移植后出现的淋巴瘤;T细胞幼淋巴细胞白血病;T细胞大颗粒淋巴细胞白血病;NK细胞的慢性淋巴组织增生性疾病;侵袭性NK细胞白血病;儿童全身性EBV+T细胞淋巴增生性疾病(与慢性活动性EBV感染有关);水疱病样淋巴瘤;成人T细胞白血病/淋巴瘤;肠病相关T细胞淋巴瘤;肝脾T细胞淋巴瘤;或皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤。

[0557] 在一个实施方案中,本文公开的化合物或其盐、前药或同位素变体可以有效量用于治疗患有淋巴瘤或淋巴细胞或髓细胞增殖病症或异常的宿主,例如人。例如可将本文所述的化合物施用于患有霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤的宿主。例如宿主可患有非霍奇金淋巴瘤,例如但不限于:AIDS相关淋巴瘤;间变性大细胞淋巴瘤;血管免疫母细胞性淋巴瘤;母细胞性NK细胞淋巴瘤;伯基特氏淋巴瘤;伯基特样淋巴瘤(小型非裂开细胞淋巴瘤);慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤;皮肤T细胞淋巴瘤;弥漫性大B细胞淋巴瘤;肠病型T细胞淋巴瘤;滤泡性淋巴瘤;肝脾 γ - δ T细胞淋巴瘤;淋巴母细胞淋巴瘤;套细胞淋巴瘤;边缘区淋巴瘤;鼻T细胞淋巴瘤;小儿淋巴瘤;外周T细胞淋巴瘤;原发性中枢神经系统淋巴瘤;T细胞白血病;转化的淋巴瘤;治疗相关的T细胞淋巴瘤;或沃登斯通巨球蛋白血症。

[0558] 或者,本文公开的化合物或其盐、前药或同位素变体可以有效量用于治疗患有霍奇金淋巴瘤的宿主,例如人,霍奇金淋巴瘤例如但不限于:结节性硬化症经典霍奇金氏病淋巴瘤(CHL);混合细胞CHL;淋巴细胞耗竭CHL;富含淋巴细胞的CHL;淋巴细胞支配型霍奇金淋巴瘤;或结节性淋巴细胞支配型HL。

[0559] 或者,本文公开的化合物或其盐、前药或同位素变体可以有效量用于治疗患有特定B细胞淋巴瘤或增殖性疾病的宿主,例如人,例如但不限于:多发性骨髓瘤;弥漫性大B细胞淋巴瘤;滤泡性淋巴瘤;粘膜相关淋巴组织淋巴瘤(MALT);小细胞淋巴细胞淋巴瘤;纵隔大B细胞淋巴瘤;淋巴结边缘区B细胞淋巴瘤(NMZL);脾边缘区淋巴瘤(SMZL);血管内大B细胞淋巴瘤;原发性积液淋巴瘤;或淋巴瘤样肉芽肿;B细胞幼淋巴细胞白血病;毛细胞白血病;脾淋巴瘤/白血病,无法分类的;脾弥漫性红髓小B细胞淋巴瘤;毛细胞白血病变种;淋巴浆细胞淋巴瘤;重链疾病,例如 α 重链疾病、 γ 重链疾病、 μ 重链疾病;浆细胞骨髓瘤;骨的孤立性浆细胞瘤;骨外浆细胞瘤;原发性皮肤滤泡中心淋巴瘤;T细胞/组织细胞丰富的大B细胞淋巴瘤;与慢性炎症有关的DLBCL;老年人爱泼斯坦-巴尔病毒(EBV)+DLBCL;原发性纵隔

(胸腺)大B细胞淋巴瘤;原发性皮肤DLBCL,腿型;ALK+大B细胞淋巴瘤;浆母细胞性淋巴瘤;HHV8相关多中心引起的大B细胞淋巴瘤;Castleman病;B细胞淋巴瘤,无法分类的,具有介于弥漫性大B细胞淋巴瘤之间的特征;或B细胞淋巴瘤,无法分类的,具有介于弥漫性大B细胞淋巴瘤和经典霍奇金淋巴瘤之间的特征。

[0560] 在一个实施方案中,本文公开的化合物或其盐、前药或同位素变体可以有效量用于治疗患有白血病的宿主,例如人。例如宿主可能患有淋巴细胞或骨髓来源的急性或慢性白血病,例如但不限于:急性淋巴细胞白血病(ALL);急性髓性白血病(AML);慢性淋巴细胞白血病(CLL);慢性髓性白血病(CML);幼年髓单核细胞白血病(JMML);毛细胞白血病(HCL);急性早幼粒细胞白血病(AML亚型);大颗粒淋巴细胞白血病;或成人T细胞慢性白血病。在一个实施方案中,患者患有急性髓性白血病,例如未分化的AML(M0);成髓细胞白血病(M1;有/无最小细胞成熟);成髓细胞白血病(M2;细胞成熟);早幼粒细胞白血病(M3或M3变体[M3V]);髓单核细胞白血病(具有嗜酸性粒细胞增多的M4或M4变体[M4E]);单核细胞白血病(M5);红白血病(M6);或成巨核细胞白血病(M7)。

[0561] VI. 药物组合物和剂型

[0562] 本文所述的活性化合物或其盐、同位素类似物或前药可以有效量施用于宿主,以使用实现所需治疗结果的任何合适方法治疗本文所述的任何病症。当然,施用的活性化合物的量和时间取决于所治疗的宿主、监督医学专家的指示、暴露的时间过程、施用方式、特定活性化合物的药代动力学特性以及根据处方医师的判断。因此,由于宿主与宿主的可变性,下面给出的剂量是指导,医生可以滴定化合物的剂量以实现医生认为适合宿主的治疗。在考虑所需的治疗程度时,医生可以平衡多种因素,例如宿主的年龄和体重、先前存在的疾病的存在以及其他疾病的存在。

[0563] 药物组合物可以配制成任何药学上有用的形式,例如气溶胶、乳膏、凝胶、丸剂、注射或输注溶液、胶囊、片剂、糖浆、透皮贴剂、皮下贴剂、干粉、吸入制剂、医疗器械、栓剂、口腔或舌下制剂、肠胃外制剂或眼用溶液。一些剂型例如片剂和胶囊,被细分为适当大小的单位剂量,其含有适当量的活性成分,例如达到所需目的的有效量。

[0564] 本文所述的任何活性化合物的治疗有效剂量将由保健医生根据患者的病症、大小和年龄以及递送途径来确定。在一个非限制性实施方案中,约0.1mg/kg至约200mg/kg的剂量具有治疗功效,所有重量均基于活性化合物的重量计算,包括使用盐的情况。在一个实施方案中,剂量为约或大于0.1mg/kg、0.5mg/kg、1mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、25mg/kg、50mg/kg、75mg/kg、100mg/kg、125mg/kg、150mg/kg、175或200mg/kg。在一些实施方案中,剂量可以是提供高达约10nM、50nM、100nM、200nM、300nM、400nM、500nM、600nM、700nM、800nM、900nM、1 μ M、5 μ M、10 μ M、20 μ M、30 μ M或40 μ M的活性化合物的血清浓度所需的化合物的量。

[0565] 在某些实施方案中,药物组合物的剂型为含有约0.1mg至约2000mg,约10mg至约1000mg,约100mg至约800mg,或约200mg至约600mg活性化合物和任选约0.1mg至约2000mg,约10mg至约1000mg,约100mg至约800mg或约200mg至约600mg另外的活性剂的单位剂型。剂型的实例具有至少5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、50mg、100mg、200mg、250mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700或750mg活性化合物或其盐。药物组合物还可以包括活性化合物和另外的活性剂的摩尔比,其比例达到所需的结果。

[0566] 本文公开的或如本文所述使用的化合物可以口服、局部、肠胃外、通过吸入或喷

雾、舌下、通过植入、包括眼部植入、经皮、通过口腔施用、直肠施用、作为眼用溶液、注射、包括眼部注射、静脉内、肌肉内、吸入、主动脉内、颅内、皮下、腹膜内、皮下、经鼻、舌下或直肠或通过其他方式施用,在含有常规药学上可接受的载体的剂量单位制剂中。对于眼部递送,可以根据需要施用化合物,例如通过玻璃体内、基质内、前房内、腱下、视网膜下、眼球后、球周、上背部、结膜、结膜下、巩膜外、眼周、经巩膜、球后、后眼部、角膜周或泪管注射、或通过粘液、粘蛋白或粘膜屏障、以立即或控制释放的方式或通过眼部装置施用。

[0567] 根据目前公开的方法,口服施用可以是任何所需的形式,例如固体、凝胶或液体,包括溶液、悬浮液或乳液。在一些实施方案中,化合物或盐作为脂质体混悬液通过吸入、静脉内或肌肉内施用。当通过吸入施用时,活性化合物或盐可以是具有任何所需粒径的多个固体颗粒或液滴的形式,例如约0.01、0.1或0.5至约5、10、20或更多微米,任选约1至约2微米。本发明公开的化合物已证明具有良好的药代动力学和药效学特性,例如当通过口服或静脉途径施用时。

[0568] 药物制剂可以在任何药学上可接受的载体中包含本文所述的活性化合物或其药学上可接受的盐。如果需要溶液,水有时可能是水溶性化合物或盐的选择载体。关于水溶性化合物或盐,有机载体如甘油、丙二醇、聚乙二醇或其混合物可能是合适的。在后一种情况下,有机载体可含有大量的水。然后可以以本领域技术人员已知的合适方式对溶液进行灭菌,并例如通过0.22微米过滤器过滤。灭菌后,可将溶液分配到合适的容器中,例如去热原的玻璃小瓶。分配任选地通过无菌方法完成。然后可以将灭菌的封闭物放置在小瓶上,并且如果需要,可以将小瓶内容物冻干。

[0569] 载体包括赋形剂和稀释剂,并且必须具有足够高的纯度和足够低的毒性,以使它们适合于对待治疗的患者施用。载体可以是惰性的,或者它可以具有其自身的药物益处。与化合物一起使用的载体的量足以提供每单位剂量化合物施用的实际量的材料。

[0570] 载体的类别包括但不限于粘合剂、缓冲剂、着色剂、稀释剂、崩解剂、乳化剂、调味剂、助溶剂、润滑剂、防腐剂、稳定剂、表面活性剂、压片剂和润湿剂。一些载体可以列在多于一类中,例如植物油可以在一些制剂中用作润滑剂而在其它制剂中可以用作稀释剂。示例性的药学上可接受的载体包括糖、淀粉、纤维素、粉末黄蓍胶、麦芽、明胶、滑石粉和植物油。任选的活性剂可以包括在药物组合物中,其基本上不会干扰本发明化合物的活性。

[0571] 另外,在这种载体中可以存在辅助物质,例如润湿剂或乳化剂、生物缓冲物质、表面活性剂等。生物缓冲液可以是药理学上可接受的任何溶液,并且其为制剂提供所需的pH,即生理学上可接受的pH范围。缓冲溶液的实例包括盐水、磷酸盐缓冲盐水、Tris缓冲盐水、Hank's缓冲盐水等。

[0572] 取决于预期的施用方式,药物组合物可以是固体、半固体或液体剂型的形式,例如片剂、栓剂、丸剂、胶囊、粉末、液体、悬浮液、乳膏、软膏、洗剂等,优选适合单次施用精确剂量的单位剂型。该组合物包括有效量的所选药物与药学上可接受的载体的组合,此外,还可包括其他药剂、佐剂、稀释剂、缓冲剂等。

[0573] 因此,本公开的组合物可以作为药物制剂施用,包括适合口服(包括口腔和舌下)、直肠、鼻、局部、肺、阴道或肠胃外(包括肌肉内、动脉内、鞘内、皮下和静脉内)施用或以适于通过吸入或吹入施用的形式施用。优选的施用方式是静脉内或口服,使用方便的日剂量方案,可根据痛苦程度进行调整。

[0574] 对于固体组合物,常规的无毒固体载体包括例如药物级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁等。液体药学上可施用的组合物可以例如通过将如本文所述的活性化合物和任选的药物佐剂溶解、分散在赋形剂中等来制备,所述赋形剂例如水、盐水、葡萄糖水溶液、甘油、乙醇等,由此形成溶液或悬浮液。如果需要,待施用的药物组合物还可含有少量无毒辅助物质,例如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂等,例如乙酸钠、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺乙酸钠、三乙醇胺油酸酯等。制备这种剂型的实际方法对于本领域技术人员来说是已知的,或者是显而易见的。例如参见上面引用的 Remington's Pharmaceutical Sciences。

[0575] 在另一个实施方案中,使用渗透增强剂赋形剂,包括聚合物,例如:聚阳离子(壳聚糖及其季铵衍生物、聚-L-精氨酸、胺化明胶);聚阴离子(N-羧甲基壳聚糖、聚丙烯酸);硫酸化聚合物(羧甲基纤维素-半胱氨酸、聚卡波非-半胱氨酸、壳聚糖-硫代丁基脒、壳聚糖-硫代乙醇酸、壳聚糖-谷胱甘肽结合物)。

[0576] 对于口服施用,组合物通常采取片剂、胶囊、软胶囊的形式,或者可以是水性或非水性溶液、悬浮液或糖浆。片剂和胶囊是优选的口服施用形式。用于口服使用的片剂和胶囊可包括一种或多种常用的载体,例如乳糖和玉米淀粉。通常还添加润滑剂,例如硬脂酸镁。通常,本发明的组合物可与口服无毒、药学上可接受的惰性载体组合,例如乳糖、淀粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、磷酸二钙、硫酸钙、甘露醇、山梨糖醇等。此外,当需要或必要时,也可将合适的粘合剂,润滑剂,崩解剂和着色剂掺入混合物中。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成树胶如阿拉伯树胶、黄蓍胶或海藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。这些剂型中使用的润滑剂包括油酸钠,硬脂酸钠,硬脂酸镁,苯甲酸钠,乙酸钠,氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

[0577] 当使用液体悬浮液时,活性剂可以与任何口服无毒、药学上可接受的惰性载体如乙醇、甘油、水等以及乳化剂和悬浮剂组合。如果需要,也可加入调味剂、着色剂和/或甜味剂。用于掺入本文口服制剂中的其他任选组分包括但不限于防腐剂、悬浮剂、增稠剂等。

[0578] 肠胃外制剂可以常规形式制备,可以是液体溶液或悬浮液,适于在注射前溶解或悬浮在液体中的固体形式,或者是乳液。优选地,使用合适的载体、分散剂或湿润剂和悬浮剂,根据本领域已知的技术配制无菌可注射悬浮液。无菌可注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液。可以使用的可接受的载体和溶剂包括水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外,无菌的固定油、脂肪酯或多元醇通常用作溶剂或悬浮介质。此外,肠胃外施用可以包括使用缓释或持续释放系统,以保持恒定的剂量水平。

[0579] 肠胃外施用包括关节内、静脉内、肌肉内、皮内、腹膜内和皮下途径,并包括水性和非水性等渗无菌注射液,其可含有使制剂与预期接受者的血液等渗的抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和溶质,以及水性和非水性无菌悬浮液,其可包括悬浮剂、增溶剂、增稠剂、稳定剂和防腐剂。通过某些肠胃外途径施用可以包括通过针或导管将本公开的制剂引入患者体内,通过无菌注射器或一些其他机械装置例如连续输注系统推进。本公开提供的制剂可以使用注射器、输注器、泵或本领域公认的用于肠胃外施用的任何其他装置来施用。

[0580] 除活性化合物或其盐外,药物制剂还可含有其他添加剂,例如pH调节添加剂。特别

地,有用的pH调节剂包括酸例如盐酸、碱或缓冲剂例如乳酸钠、乙酸钠、磷酸钠、柠檬酸钠、硼酸钠或葡萄糖酸钠。此外,制剂可含有抗微生物防腐剂。有用的抗微生物防腐剂包括对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯和苯甲醇。当将制剂置于设计用于多剂量使用的小瓶中时,通常使用抗微生物防腐剂。可以使用本领域熟知的技术冻干本文所述的药物制剂。

[0581] 对于口服施用,药物组合物可以采用溶液悬浮液、片剂、丸剂、胶囊、粉末等形式。含有各种赋形剂如柠檬酸钠、碳酸钙和磷酸钙的片剂可以与各种崩解剂一起使用,例如淀粉(例如马铃薯或木薯淀粉)和某些复合硅酸盐,以及粘合剂如聚乙烯吡咯烷酮,蔗糖,明胶和阿拉伯胶。另外,润滑剂如硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠和滑石通常非常适用于压片目的。类似类型的固体组合物可用作软和硬填充明胶胶囊中的填充剂。在这方面,材料还包括乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇。当需要含水悬浮液和/或酞剂用于口服施用时,本发明公开的主体物质的化合物可与各种甜味剂、调味剂、着色剂、乳化剂和/或悬浮剂以及诸如水、乙醇、丙二醇、甘油及其各种类似的组合的稀释剂组合。

[0582] 在本文所述的主体物质的另一个实施方案中,提供了可注射的、稳定的、无菌的制剂,其包含在密封容器中的单位剂型的如本文所述的活性化合物或其盐。该化合物或盐以冻干物的形式提供,其能够用合适的药学上可接受的载体重构,以形成适于将其注射到宿主中的液体制剂。当化合物或盐基本上不溶于水时,可以使用足量的生理学上可接受的乳化剂,以使化合物或盐在含水载体中乳化。特别有用的乳化剂包括磷脂酰胆碱和卵磷脂。

[0583] 本文提供的另外的实施方案包括本文公开的活性化合物的脂质体制剂。用于形成脂质体混悬液的技术在本领域中是公知的。当化合物是水溶性盐时,使用常规脂质体技术,可以将其掺入脂质囊泡中。在这种情况下,由于活性化合物的水溶性,活性化合物可基本上夹带在脂质体的亲水中心或核心内。所用的脂质层可以是任何常规组合物,并且可以含有胆固醇或可以不含胆固醇。当目标活性化合物是水不溶性时,再次采用常规脂质体形成技术,盐可以基本上夹带在形成脂质体结构的疏水脂质双层内。在任一种情况下,通过使用标准超声处理和均质化技术,可以减小产生的脂质体的大小。可以将包含本文公开的活性化合物的脂质体制剂冻干以产生冻干物,其可以用药学上可接受的载体(例如水)重构,以再生脂质体混悬液。

[0584] 还提供了药物制剂,其适于通过吸入作为气雾剂施用。这些制剂包含本文所述的所需化合物或其盐的溶液或悬浮液,或该化合物或盐的多个固体颗粒。可以将所需的制剂置于小室中并雾化。雾化可以通过压缩空气或超声能量来完成,以形成包含化合物或盐的多个液滴或固体颗粒。液滴或固体颗粒可以例如具有约0.5微米至约10微米和任选约0.5微米至约5微米的粒度。在一个实施方案中,固体颗粒通过使用可降解聚合物提供控制释放。固体颗粒可以通过以本领域已知的任何适当方式处理固体化合物或其盐,例如通过微粉化来获得。任选地,固体颗粒或液滴的尺寸可为约1微米至约2微米。在这方面,商业喷雾器可用于实现该目的。该化合物可以通过可吸入颗粒的气溶胶悬浮液以美国专利号5,628,98中所述的方式施用,其公开内容通过引用整体并入本文。

[0585] 还提供了药物制剂,其提供本文所述化合物的控制释放,包括通过使用本领域已知的可降解聚合物。

[0586] 当适合作为气雾剂施用的药物制剂是液体形式时,制剂可以在含水载体中包含水溶性活性化合物。可以存在表面活性剂,其充分降低制剂的表面张力,从而当进行雾化时导

致在所需尺寸范围内形成液滴。

[0587] 如本文所用的术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内适合用于与宿主(例如人宿主)接触而没有过度毒性、刺激、过敏反应等且与合理的益处/风险比相称的那些盐,并且对于它们的预期用途有效,以及在可能的情况下,本发明公开的主体物质的化合物的两性离子形式。

[0588] 因此,术语“盐”是指本发明公开的化合物的相对无毒的无机酸加成盐和有机酸加成盐。这些盐可以在化合物的最终分离和纯化过程中制备,或者通过使纯化的游离碱形式的化合物与合适的有机酸或无机酸分别反应并分离由此形成的盐来制备。碱性化合物能够与各种无机酸和有机酸形成各种不同的盐。通过使游离碱形式与足量的所需酸接触以常规方式制备盐来制备碱性化合物的酸加成盐。通过使盐形式与碱接触并以常规方式分离游离碱,可以再生游离碱形式。游离碱形式可以在某些物理性质(例如在极性溶剂中的溶解度)方面与它们各自的盐形式不同。药学上可接受的碱加成盐可以与金属或胺形成,例如碱金属和碱土金属氢氧化物或有机胺。用作阳离子的金属的实例包括但不限于钠、钾、镁、钙等。合适的胺的实例包括但不限于N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡萄糖胺和普鲁卡因。通过使游离酸形式与足量的所需碱接触以常规方式制备盐来制备酸性化合物的碱加成盐。通过使盐形式与酸接触并以常规方式分离游离酸,可以再生游离酸形式。游离酸形式可以在某些物理性质(例如在极性溶剂中的溶解度)方面与它们各自的盐形式不同。

[0589] 盐可由无机酸硫酸、焦硫酸、硫酸氢、亚硫酸、亚硫酸氢、硝酸、磷酸、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸、焦磷酸、氯化物、溴化物、碘化物如盐酸、硝酸、磷酸、硫酸、氢溴酸、氢碘酸、磷等制备。代表性的盐包括氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、硝酸盐、乙酸盐、草酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、硼酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、萘酸盐甲磺酸盐、葡庚糖酸盐、乳糖酸盐、十二烷基磺酸盐和羟乙基磺酸盐等。盐也可以由有机酸制备,例如脂族单-和二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、链烷二酸、芳族酸、脂族和芳族磺酸等。代表性的盐包括乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐等。药学上可接受的盐可包括基于碱金属和碱土金属的阳离子,例如钠、锂、钾、钙、镁等,以及无毒的铵、季铵和胺阳离子,包括但不限于铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺等。还考虑了氨基酸的盐、例如精氨酸盐、葡萄糖酸盐、半乳糖醛酸盐等。参见例如Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, 其通过引用并入本文。

[0590] 优选地,根据本领域已知的技术使用合适的载体、分散剂或润湿剂和悬浮剂配制无菌可注射的悬浮液。无菌可注射制剂还可以是无菌可注射溶液或在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的悬浮液。可以使用的可接受的载体和溶剂包括水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外,无菌的固定油、脂肪酯或多元醇通常用作溶剂或悬浮介质。此外,肠胃外施用可以包括使用缓释或持续释放系统,以保持恒定的剂量水平。

[0591] 根据本公开的用于肠胃外施用的制剂包括无菌水性或非水性溶液、悬浮液或乳液。非水溶剂或载体的实例是丙二醇、聚乙二醇、植物油如橄榄油和玉米油、明胶、和可注射

的有机酯如油酸乙酯。这些剂型还可含有佐剂,如防腐剂,润湿剂,乳化剂和分散剂。它们可以通过例如通过细菌截留过滤器过滤,通过将灭菌剂掺入组合物中、通过照射组合物或通过加热组合物来灭菌。它们也可以在使用前立即使用无菌水或一些其他无菌注射介质制造。

[0592] 通过将所需量的一种或多种本发明化合物在适当的溶剂中与上面列举的各种其它成分(如果需要)混合,然后过滤灭菌,来制备无菌可注射溶液。通常,通过将各种灭菌的活性成分掺入无菌载体中来制备分散体,所述无菌载体含有碱性分散介质和来自上面列举的那些的所需其他成分。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术,其产生活性成分的粉末加上来自其先前无菌过滤的溶液的任何其他所需成分。因此,例如通过在10体积%丙二醇和水中搅拌1.5重量%的活性成分来制备适于通过注射施用的肠胃外组合物。将溶液用氯化钠等渗并灭菌。

[0593] 适合于直肠施用的制剂通常以单位剂量栓剂的形式提供。这些可以通过将活性的公开化合物与一种或多种常规固体载体(例如可可脂)混合,然后将所得混合物成型来制备。

[0594] 适于局部施用于皮肤的制剂优选采用软膏、霜剂、洗剂、糊剂、凝胶、喷雾剂、气雾剂或油的形式。可以使用的载体包括凡士林油、羊毛脂、聚乙二醇、醇、透皮增强剂以及它们中两种或更多种的组合。

[0595] 适合于透皮施用的制剂可以作为离散的贴剂存在,其适于与受体的表皮保持长时间的紧密接触。适合于透皮施用的制剂也可以通过离子电渗疗法递送(参见例如 *Pharmaceutical Research* 3(6):318(1986)),并且通常采取任选缓冲的活性化合物水溶液的形式。在一个实施方案中,提供微针贴片或装置用于将药物递送穿过或进入生物组织,特别是皮肤。微针贴片或装置允许药物以临床相关的速率递送穿过或进入皮肤或其他组织屏障,对组织的损伤、疼痛或刺激最小或没有。

[0596] 适于施用于肺部的制剂可以通过各种被动呼吸驱动和主动动力驱动的单/多剂量干粉吸入器(DPI)来递送。最常用于呼吸输送的装置包括雾化器、计量吸入器和干粉吸入器。有几种类型的雾化器可供选择,包括喷射雾化器、超声雾化器和振动筛网雾化器。合适的肺部递送装置的选择取决于参数,例如药物及其制剂的性质、作用部位和肺的病理生理学。

[0597] 药物递送装置和方法的其他非限制性实例包括,例如标题为“用于口服施用酪氨酸激酶抑制剂的药物剂型”(Abbott Laboratories)的US20090203709;标题为“通过结膜下或眼周递送前药将活性药物递送至眼后部”的US20050009910;标题为“用于降低眼内压的生物可降解聚合物”的US 20130071349;标题为“酪氨酸激酶微球”的US 8,481,069;标题为“制备酪氨酸激酶微球的方法”的US 8,465,778;标题为“持续释放含有酪氨酸激酶抑制剂的眼内植入物和相关方法”的US 8,409,607;标题为“生物可降解玻璃体内酪氨酸激酶植入物”的US 8,512,738和US 2014/0031408;标题为“用于持续眼内释放的微球药物递送系统”的US 2014/0294986;标题为“具有扩展治疗效果的视网膜病变的治疗方法”(Allergan, Inc.)的US 8,911,768;标题为“制备具有改善注射性的可注射悬浮液”(Alkermes Controlled Therapeutics, Inc.)的US 6,495,164;标题为“含有填充材料的可生物降解的微胶囊”(Akina, Inc.)的WO2014/047439;标题为“用于药物递送的组合物和方法”(Baxter

International Inc. Baxter Healthcare SA)的W02010/132664;标题为“具有增强的药物负载的聚合物纳米颗粒及其使用方法(The Brigham and Women's Hospital, Inc.)的US20120052041;标题为“包含治疗剂的治疗性纳米颗粒及其制备和使用方法”(BIND Therapeutics, Inc.)的US20140178475、US20140248358和US20140249158;标题为“用于药物递送的聚合物微粒”(Danbiosyst UK Ltd.)的US 5,869,103;标题为“聚乙二醇化纳米微粒”(Universidad de Navarra)的US 8628801;标题为“眼部药物递送系统”(Jade Therapeutics, LLC)的US2014/0107025;标题为“由微粒和可生物降解的凝胶组成的具有改进的释放曲线的药剂递送系统及其使用方法的US 6,287,588;标题为“由生物可降解的微粒组成的以改善释放曲线的生物活性剂递送系统”(Macromed, Inc.)的US 6,589,549;标题为“非线性亲水疏水性多嵌段共聚物的纳米颗粒和微粒”(麻省理工学院)的US 6,007,845和US 5,578,325;标题为“用于眼周或结膜下施用的眼科储库制剂(Novartis Ag)的US20040234611、US20080305172、US20120269894和US20130122064;标题为“嵌段聚合物”(Poly-Med, Inc.)的US 6,413,539;标题为“递送药剂以改善炎症”(Peyman)的US20070071756;标题为“用于提供包含纳米颗粒的难溶性药物的持续释放的可注射的储库制剂和方法”(辉瑞公司)的US 20080166411;标题为“用于增强生物活性分子递送的方法和组合物”(PR Pharmaceuticals, Inc.)的美国专利US6,706,289;和标题为“用于药物递送的含有基质的微粒”(Surmodics)的US8,663,674。

[0598] VII. 联合疗法

[0599] 式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、式XVII、式XVIII、式XIX、式XX、式XXI、式XXII、式XXIII、式XXIV或式XXV的化合物可以有效量单独使用,也可以与其他本发明化合物或其他生物活性剂组合使用,以治疗诸如患有如本文所述的病症的人的宿主。

[0600] 本文所述的公开化合物可以有效量单独使用或与本发明的另一种化合物或另一种生物活性剂组合使用,以治疗例如患有本文所述病症的人的宿主。

[0601] 术语“生物活性剂”用于描述除了根据本发明的所选化合物之外的药剂,其可以与本发明化合物组合或交替使用以实现期望的治疗结果。在一个实施方案中,本发明化合物和生物活性剂以它们在重叠时间段内在体内具有活性的方式施用,例如具有时间段重叠的C_{max}、T_{max}、AUC或其他药代动力学参数。在另一个实施方案中,将本发明化合物和生物活性剂施用于有需要的宿主,其不具有重叠药代动力学参数,然而,其对另一种药物的治疗功效具有治疗效果。

[0602] 在该实施方案的一个方面,生物活性剂是免疫调节剂,包括但不限于检查点抑制剂,包括作为非限制性实例的PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、CTLA-4抑制剂、LAG-3抑制剂、TIM-3抑制剂、T细胞活化(VISTA)抑制剂的V结构域Ig抑制剂、小分子、肽、核苷酸或其他抑制剂。在一些方面,免疫调节剂是抗体,例如单克隆抗体。

[0603] PD-1抑制剂通过与PD-1受体结合阻断PD-1和PD-L1的相互作用,进而抑制免疫抑制,包括例如纳武单抗(Opdivo)、派姆单抗(Keytruda)、pidilizumab、AMP-224(AstraZeneca和MedImmune)、PF-06801591(Pfizer)、MEDI0680(AstraZeneca)、PDR001(Novartis)、REGN2810(Regeneron)、SHR-12-1(江苏恒瑞医药公司和Incyte公司)、TSR-042(Tesaro)和PD-L1/VISTA抑制剂CA-170(Curis Inc.)。PD-L1抑制剂通过与PD-L1受体结合

而阻断PD-1和PD-L1的相互作用,并进而抑制免疫抑制,包括例如阿特朱单抗(Tecentriq)、度伐单抗(AstraZeneca和MedImmune)、KN035(Alphamab)和BMS-936559(Bristol-Myers Squibb)。结合CTLA-4并抑制免疫抑制的CTLA-4检查点抑制剂包括但不限于伊匹单抗、tremelimumab(AstraZeneca和MedImmune)、AGEN1884和AGEN2041(Agenus)。LAG-3检查点抑制剂包括但不限于BMS-986016(Bristol-Myers Squibb)、GSK2831781(GlaxoSmithKline)、IMP321(Prima BioMed)、LAG525(Novartis)和双PD-1和LAG-3抑制剂MGD013(MacroGenics)。TIM-3抑制剂的实例是TSR-022(Tesaro)。

[0604] 在另一个实施方案中,本文所述的活性化合物之一可以以有效量与有效量雌激素抑制剂组合或交替施用,用于治疗雌性生殖系统的异常组织,例如乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌或子宫癌。雌激素抑制剂包括但不限于SERM(选择性雌激素受体调节剂)、SERD(选择性雌激素受体降解剂)、完全雌激素受体降解剂、或其他形式的部分或完全雌激素拮抗剂或激动剂。雷洛昔芬和他莫昔芬等部分抗雌激素保留了一些雌激素样作用,包括雌激素样刺激子宫生长以及在某些情况下实际上刺激肿瘤生长的乳腺癌进展过程中的雌激素样作用。相反,氟维司群是一种完全抗雌激素,对子宫没有雌激素样作用,对他莫昔芬耐药肿瘤有效。抗雌激素化合物的非限制性实例在转让给Astra Zeneca的W02014/19176、W02013/090921、W02014/203129、W02014/313232和转让给Olema Pharmaceuticals的US2013/0178445以及美国专利号9,078,871、8,853,423和8,703,810、以及US 2015/0005286、W02014/205136和W02014/205138中提供。抗雌激素化合物的其他非限制性实例包括:SERS,如双炔失碳酯、巴多昔芬、溴代三醇(broparestriol)、氯烯雌酚、克罗米芬柠檬酸盐、环芬尼、拉索昔芬、奥美昔芬、雷洛昔芬、他莫昔芬、托瑞米芬和氟维司群;芳香酶抑制剂,如氨鲁米特、睾丸酮、阿那曲唑、依西美坦、法屈唑、福美坦和来曲唑;和抗促性腺激素,如亮丙瑞林、西曲瑞克、烯丙雌醇、醋酸氯地孕酮、醋酸环丙氯地孕酮、醋酸地马孕酮、地屈孕酮、醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、醋酸诺美孕酮、醋酸炔诺酮、黄体酮和螺内酯。可以根据本发明使用的其他雌激素配体描述于美国专利号4,418,068;5,478,847;5,393,763;和5,457,117、W02011/156518、US专利号8,455,534和8,299,112、U.S.专利号9,078,871;8,853,423;8,703,810;US 2015/0005286;和W02014/205138、US2016/0175289、US2015/0258080、W02014/191726、W02012/084711、W02002/013802、W02002/004418、W02002/003992、W02002/003991、W02002/003990、W02002/003989、W02002/003988、W02002/003986、W02002/003977、W02002/003976、W02002/003975、W02006/078834、US 6821989、US 2002/0128276、US 6777424、US 2002/0016340、US 6326392、US 6756401、US 2002/0013327、US 6512002、US 6632834、US 2001/0056099、US 6583170、US 6479535、W01999/024027、US 6005102、EP 0802184、US 5998402、US 5780497、US 5880137、W02012/048058和W02007/087684。

[0605] 在另一个实施方案中,本文所述的活性化合物可以以有效量与有效量的雄激素(例如睾丸酮)抑制剂组合或交替使用施用,用于治疗雄性生殖系统的异常组织例如前列腺癌或睾丸癌,该抑制剂包括但不限于选择性雄激素受体调节剂、选择性雄激素受体降解剂、完全雄激素受体降解剂、或其他形式的部分或完全雄激素拮抗剂。在一个实施方案中,前列腺癌或睾丸癌是雄激素抗性的。抗雄激素化合物的非限制性实例提供于W02011/156518和美国专利号8,455,534和8,299,112中。抗雄激素化合物的其他非限制性实例包括:恩杂鲁胺、阿帕鲁胺、醋酸环丙孕酮、醋酸氯地孕酮、螺内酯、坎利酮、屈螺酮、酮康唑、托瑞米胺、醋酸阿

比特龙和西咪替丁。

[0606] 在一个实施方案中,生物活性剂是ALK抑制剂。ALK抑制剂的实例包括但不限于克唑替尼、艾乐替尼、色瑞替尼、TAE684 (NVP-TAE684)、GSK1838705A、AZD3463、ASP3026、PF-06463922、恩曲替尼(RXDX-101)和AP26113。

[0607] 在一个实施方案中,生物活性剂是EGFR抑制剂。EGFR抑制剂的实例包括厄洛替尼(Tarceva)、吉非替尼(Iressa)、阿法替尼(Gilotrif)、罗西替尼(CO-1686)、奥西替尼(Tagrisso)、奥莫替尼(Olita)、纳曲替尼(ASP8273)、纳扎替尼(EGF816)、PF-06747775 (Pfizer)、埃克替尼(BPI-2009)、来那替尼(HKI-272;PB272);阿替替尼(AC0010)、EAI045、tarloxotinib (TH-4000;PR-610)、PF-06459988 (Pfizer)、替沙替尼(XL647;EXEL-7647;KD-019)、transtinib、WZ-3146、WZ8040、CNX-2006、和达克替尼(PF-00299804;Pfizer)。

[0608] 在一个实施方案中,生物活性剂是HER-2抑制剂。HER-2抑制剂的实例包括曲妥珠单抗、拉帕替尼、ado-trastuzumab emtansine和帕妥珠单抗。

[0609] 在一个实施方案中,生物活性剂是CD20抑制剂。CD20抑制剂的实例包括奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、奥法单抗、替伊莫单抗、托西莫单抗和ocrelizumab。

[0610] 在一个实施方案中,生物活性剂是JAK3抑制剂。JAK3抑制剂的实例包括他托法替尼。

[0611] 在一个实施方案中,生物活性剂是BCL-2抑制剂。BCL-2抑制剂的实例包括维奈托克、ABT-199 (4-[4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[[3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]氨基]苯基]磺酰基)-2-[(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5)-氧基]苯甲酰胺)、ABT-737 (4-[4-[[2-(4-氯苯基)苯基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[4-[[2-(2R)-4-(二甲基氨基)-1-苯基硫烷基丁-2-基]氨基]-3-硝基苯基]磺酰基苯甲酰胺)(navitoclax)、ABT-263 ((R)-4-(4-((4'-氯-4,4-二甲基)-3,4,5,6-四氢-[1,1'-联苯]-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-吗啉代-1-(苯硫基)丁-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺)、GX 15-070 (甲磺酸obatoclax、(2Z)-2-[(5Z)-5-[(3,5-二甲基)-1H-吡咯-2-基]亚甲基]-4-甲氧基吡咯-2-亚基]吡啶;甲磺酸)))、2-甲氧基-抗霉素A3、YC137 (4-(4,9-二氧化-4,9-二氢萘并[2,3-d]噻唑-2-基氨基)-苯基酯)、pogodin、2-氨基-6-溴-4-(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代乙基)-4H-色烯-3-羧酸乙酯、尼洛替尼-d3、TW-37 (N-[4-[[2-(1,1-二甲基乙基)苯基]磺酰基]苯基]-2,3,4-三羟基-5-[[2-(1-甲基乙基)苯基]甲基]苯甲酰胺)、Apogossypolone (ApoG2)、HA14-1、AT101、sabutoclax、藤黄酸或G3139 (Oblimersen)。

[0612] 在一个方面,提供了治疗方案,其包括施用式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、式XVII、式XVIII、式XIX、式XX、式XXI、式XXII、式XXIII、式XXIV或式XXV的化合物与至少一种另外的化学治疗剂的组合。可以施用本文公开的组合以在治疗异常细胞增殖性疾病中获得有益的、累加的或协同的效果。

[0613] 在具体的实施方案中,治疗方案包括施用式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、式XVII、式XVIII、式XIX、式XX、式XXI、式XXII、式XXIII、式XXIV或式XXV的化合物与至少一种激酶抑制剂的组合。在一个实施方案中,所述至少一种激酶抑制剂选自磷酸肌醇3-激酶 (PI3K) 抑制剂、布鲁顿酪

氨酸激酶 (BTK) 抑制剂或脾酪氨酸激酶 (Syk) 抑制剂或其组合。

[0614] 可用于本发明的PI3k抑制剂是众所周知的。PI3激酶抑制剂的实例包括但不限于渥曼青霉素、去甲氧绿胶霉素、哌立福新、idelalisib、Pictilisib、Palomid 529、ZSTK474、PWT33597、CUDC-907和AEZS-136、duvelisib、GS-9820、BKM120、GDC-0032 (Taselisib)、(2-[4-[2-(2-异丙基-5-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-5,6-二氢咪唑并[1,2-d][1,4]苯并氧氮杂草-9-基]吡唑-1-基]-2-甲基丙酰胺)、MLN-1117 ((2R)-1-苯氧基-2-丁基氢(S)-甲基膦酸酯;或甲基(氧代){[(2R)-1-苯氧基-2-丁基]氧基}磷)、BYL-719 ((2S)-N1-[4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1,-二甲基乙基)-4-吡啶]-2-噻唑基]-1,2-吡咯烷二甲酰胺)、GSK2126458 (2,4-二氟-N-{2-(甲氧基)-5-[4-(4-吡嗪基)-6-喹啉基]-3-吡啶基}苯磺酰胺)(omipalisib)、TGX-221 ((±)-7-甲基-2-(吗啉-4-基)-9-(1-苯基氨基乙基)-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮)、GSK2636771 (2-甲基-1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苄基)-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸二盐酸盐)、KIN-193 ((R)-2-((1-(7-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-9-基)乙基)氨基)苯甲酸)、TGR-1202/RP5264、GS-9820 ((S)-1-(4-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-羟基丙-1-酮)、GS-1101 (5-氟-3-苯基-2)-([S])-1-[9H-嘌呤-6-基氨基]-丙基)-3H-喹唑啉-4-酮)、AMG-319、GSK-2269557、SAR245409 (N-(4-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基)氨基)喹啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-3-甲氧基-4-甲基苯甲酰胺)、BAY80-6946 (2-氨基-N-(7-甲氧基-8-(3-吗啉代丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]奎宁)、AS 252424 (5-[1-[5-(4-氟-2-羟基-苯基)-呋喃-2-基]-甲-(Z)-亚基]-噻唑烷-2,4-二酮)、CZ 24832 (5-(2-氨基-8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-叔丁基吡啶-3-磺酰胺)、Buparlisib (5-[2,6-二(4-吗啉基)-4-嘧啶基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶胺)、GDC-0941 (2-(1H-吡唑-4-基)-6-[[4-(甲基磺酰基)-1-哌嗪基]甲基]-4-(4-吗啉基)噻吩并[3,2-d]嘧啶)、GDC-0980 ((S)-1-(4-((2-(2-氨基嘧啶)-5-基)-7-甲基-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪基-1-基)-2-羟基丙-1-酮(也称为RG7422))、SF1126 ((8S,14S,17S)-14-(羧甲基)-8-(3-胍基丙基)-17-(羟基甲基)-3,6,9,12,15-五氧代-1-(4-(4-氧代-8-苯基-4H-色烯-2-基)吗啉代-4-鎓)-2-氧杂-7,10,13,16-四氮杂十八烷-18-酸酯)、PF-05212384 (N-[4-[[4-(二甲基氨基)-1-哌啶基]羰基]苯基]-N'-[4-(4,6-二-4-吗啉基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲)(gedatolisib)、LY3023414、BEZ235 (2-甲基-2-{4-[3-甲基-2-氧代-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基}丙腈)(dactolisib)、XL-765 (N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-3-甲氧基-4-甲基苯甲酰胺)和GSK1059615 (5-[[4-(4-吡啶基)-6-喹啉基]亚甲基]-2,4-噻唑烷二酮)、PX886 ([(3aR,6E,9S,9aR,10R,11aS))-6-[[双(丙-2-烯基)氨基]亚甲基]-5-羟基-9-(甲氧基甲基)-9a,11a-二甲基-1,4,7-三氧代-2,3,3a,9,10,11-六氢茚并[4,5h]异苯并吡喃-10-基]乙酸酯(也称为sonolisib))LY294002、AZD8186、PF-4989216、pilaralisib、GNE-317、PI-3065、PI-103、NU7441 (KU-57788)、HS173、VS-5584 (SB2343)、CZC24832、TG100-115、A66、YM201636、CAY 10505、PIK-75、PIK-93、AS-605240、BGT226 (NVP-BGT226)、AZD6482、voxtalisib、alpelisib、IC-87114、TGI100713、CH5132799、PKI-402、copanlisib (BAY 80-6946)、XL 147、PIK-90、PIK-293、PIK-294、3-MA (3-甲基腺嘌呤)、AS-252424、AS-604850、apitolisib (GDC-0980;RG7422) 和W02014/071109中描述的结构。

[0615] 在一个实施方案中,式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、

式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、式XVII、式XVIII、式XIX、式XX、式XXI、式XXII、式XXIII、式XXIV或式XXV的化合物以单一剂型与PI3k抑制剂组合。

[0616] 用于本发明的BTK抑制剂是众所周知的。BTK抑制剂的实例包括依鲁替尼(也称为PCI-32765)(ImbruvicaTM)(1-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮),基于二苯胺基嘧啶的抑制剂如AVL-101和AVL-291/292(N-(3-((5-氟-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺)(Avila Therapeutics)(参见美国专利公开号2011/0117073,其全部内容并入本文),达沙替尼([N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(6-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基氨基)噻唑-5-甲酰胺],LFM-A13(α -氰基- β -羟基- β -甲基-N-(2,5-溴代苯基)丙烯酰胺),GDC-0834([R-N-(3-(6-(4-(1,4-二甲基-3-氧代哌嗪-2-基)苯基氨基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-甲酰胺],CGI-5604-(叔丁基)-N-(3-(8-(苯基氨基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)苯甲酰胺,CGI-1746(4-(叔丁基)-N-(2-甲基-3-(4-甲基-6-((4-(吗啉-4-羰基)苯基)氨基)-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)苯基)苯甲酰胺),CNX-774(4-(4-((4-((3-丙烯酰胺基苯基)氨基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)苯氧基)-N-甲基吡啶酰胺),CTA056(7-苄基-1-(3-(哌啶-1-基)丙基)-2-(4-(吡啶-4-基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-g]喹喔啉-6(5H)-酮),GDC-0834((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-二甲基-3-氧代哌嗪-2-基)苯基)氨基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-甲酰胺),GDC-0837((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-二甲基-3-氧代哌嗪-2-基)苯基)氨基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-甲酰胺),HM-71224,ACP-196,ONO-4059(OnoPharmaceuticals),PRT062607(4-((3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)氨基)-2-(((1R,2S)-2-氨基环己基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺盐酸盐),QL-47(1-(1-丙烯酰基二氢吡啶-6-基)-9-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯并[h][1,6]萘啶-2(1H)-酮)和RN486(6-环丙基-8-氟-2-(2-羟甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基}-苯基)-2H-异喹啉-1-酮)和其它能够抑制BTK活性的分子,例如Akinleye et al,Journal of Hematology&Oncology,2013,6:59中公开的那些BTK抑制剂,其全部内容通过引用并入本文。在一个实施方案中,式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、式XVII、式XVIII、式XIX、式XX、式XXI、式XXII、式XXIII、式XXIV或式XXV的化合物以单一剂型与BTK抑制剂组合。

[0617] 用于本发明的Syk抑制剂是众所周知的,包括例如Cerdulatinib(4-(环丙基氨基)-2-((4-(4-(乙基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺、entospletinib(6-(1H-吡唑-6-基)-N-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺)、fostamatinib([6-((5-氟-2-[(3,4,5-三甲氧基苯基)氨基]-4-嘧啶基)氨基)-2,2-二甲基-3-氧代-2,3-二氢-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-基]甲基二氢磷酸酯)、fostamatinib二钠盐((6-((5-氟-2-((3,4,5-二甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2,2-二甲基-3-氧代-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲基磷酸钠)、BAY61-3606(2-(7-(3,4-二甲氧基苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基氨基)-烟酰胺HCl)、R09021(6-[(1R,2S)-2-氨基-环己基氨基]-4-(5,6-二甲基-吡啶-2-基氨基)-哒嗪-3-羧酸酰胺)、伊马替尼(格列卫;4-[4-甲基哌嗪-1-基]甲基)-N-(4-甲基-3-[[4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基]苯基)苯甲酰胺)、十字孢碱、GSK143(2-

(((3R,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-(对甲苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺)、PP2 (1-(叔丁基)-3-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺)、PRT-060318 (2-(((1R,2S)-2-氨基环己基)氨基)-4-(间甲苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺)、PRT-062607 (4-((3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)氨基)-2-(((1R,2S)-2-氨基环己基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺盐酸盐)、R112 (3,3'-(5-氟嘧啶-2,4-二基)双(氮烷二基))二酚)、R348 (3-乙基-4-甲基吡啶)、R406 (6-(5-氟-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2,2-二甲基-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮)、白皮杉醇(3-羟基白藜芦醇)、YM193306 (参见Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643)、7-氮杂吡啶、白皮杉醇、ER-27319 (参见Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, 其全部内容并入本文)、化合物D (参见Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, 其全部内容并入本文)、PRT060318 (参见Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, 其全部内容并入本文)、木犀草素 (参见Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, 其全部内容并入本文)、芹菜素 (参见Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, 其全部内容并入本文)、槲皮素 (参见Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, 其全部内容并入本文)、非瑟酮 (参见Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, 其全部内容并入本文)、杨梅素 (参见Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, 其全部内容并入本文)、桑色素 (参见Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, 其全部内容并入本文)。在一个实施方案中,式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、式XVII、式XVIII、式XIX、式XX、式XXI、式XXII、式XXIII、式XXIV或式XXV的化合物以单一剂型与Syk抑制剂组合。

[0618] 在一个实施方案中,至少一种另外的化学治疗剂是蛋白质细胞死亡-1 (PD-1) 抑制剂。PD-1抑制剂是本领域已知的,包括例如纳武单抗 (BMS)、派姆单抗 (Merck)、pidilizumab (CureTech/Teva)、AMP-244 (Amplimmune/GSK)、BMS-936559 (BMS) 和MEDI736 (Roche/Genentech)。在一个实施方案中,式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、式XVII、式XVIII、式XIX、式XX、式XXI、式XXII、式XXIII、式XXIV或式XXV的化合物以单一剂型与PD-1抑制剂组合。

[0619] 在一个实施方案中,至少一种另外的化学治疗剂是B细胞淋巴瘤2 (Bcl-2) 蛋白抑制剂。BCL-2抑制剂是本领域已知的,包括例如ABT-199 (4-[4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[[3-硝基-4-[[(四氢-2H-吡喃-4-基) 甲基]氨基]苯基]磺酰基]-2-[(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基]苯甲酰胺)、ABT-737 (4-[4-[[2-(4-

氯苯基) 苯基] 甲基] 哌嗪-1-基]-N-[4-[[(2R)-4-(二甲基氨基)-1-苯基磺酰基丁-2-基] 氨基]-3-硝基苯基] 磺酰基苯甲酰胺)、ABT-263 ((R)-4-(4-((4'-氯-4,4-二甲基-3,4,5,6-四氢-[1,1'-联苯]-2-基) 甲基) 哌嗪-1-基)-N-((4-((4-吗啉代-1-(苯基硫代) 丁-2-基) 氨基)-3-((三氟甲基) 磺酰基) 苯基) 磺酰基) 苯甲酰胺)、GX15-070 (obatoclax 甲磺酸盐、(2Z)-2-[(5Z)-5-[(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基) 亚甲基]-4-甲氧基吡咯-2-亚基] 吡啶; 甲磺酸))、2-甲氧基-抗霉素A3、YC137 (4-(4,9-二氧代-4,9-二氢萘并[2,3-d] 噻唑-2-基氨基)-苯基酯)、pogodin、2-氨基-6-溴-4-(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代乙基)-4H-色烯-3-羧酸乙酯、尼罗替尼-d3、TW-37 (N-[4-[[2-(1,1-二甲基乙基) 苯基] 磺酰基] 苯基]-2,3,4-三羟基-5-[[2-(1-甲基乙基) 苯基] 甲基] 苯甲酰胺)、阿朴棉子酮 (ApoG2) 或 G3139 (Oblimersen)。在一个实施方案中, 式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、式XVII、式XVIII、式XIX、式XX、式XXI、式XXII、式XXIII、式XXIV或式XXV的化合物以单一剂型与至少一种BCL-2抑制剂组合。

[0620] 在一个实施方案中, 本文所述的组合可进一步与另外的治疗剂组合以治疗癌症。第二疗法可以是免疫疗法。如下面更详细讨论的, 式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、式XVII、式XVIII、式XIX、式XX、式XXI、式XXII、式XXIII、式XXIV或式XXV的化合物可以与抗体、放射性试剂或靶向化合物到患病或异常增殖的细胞的其他靶向剂缀合。在另一个实施方案中, 所述组合与另一种药物或生物制剂 (例如抗体) 组合使用, 以通过组合或协同方法提高治疗功效。在一个实施方案中, 组合可以与T细胞疫苗接种一起使用, 其通常涉及用灭活的自身反应性T细胞免疫以消除如本文所述的癌细胞群。在另一个实施方案中, 组合与双特异性T细胞接头 (BiTE) 组合使用, 所述双特异性T细胞接头是设计用于同时结合如本文所述的内源性T细胞和癌细胞上的特异性抗原的抗体, 其连接两种类型的细胞。

[0621] 在一个实施方案中, 生物活性剂是MEK抑制剂。MEK抑制剂是众所周知的, 包括例如曲美替尼/GSK1120212 (N-(3-{3-环丙基-5-[(2-氟-4-碘苯基) 氨基]-6,8-二甲基-2,4,7-三氧代-3,4,6,7-四氢吡啶并[4,3-d] 嘧啶-1(2H-基) 苯基} 乙酰胺)、司美替尼 (6-(4-溴-2-氯苯胺基)-7-氟-N-(2-羟基乙氧基)-3-甲基苯并咪唑-5-甲酰胺)、pimasertib/AS703026/MSK1935369 ((S)-N-(2,3-二羟基丙基)-3-((2-氟-4-碘苯基)) 氨基) 异烟酰胺)、XL-518/GDC-0973 (1-((3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基) 氨基] 苯基) 羧基)-3-[(2S)-哌啶-2-基] 氮杂环丁烷-3-醇)、refametinib/BAY869766/RDEA1 19 (N-(3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯基氨基)-6-甲氧基苯基)-1-(2,3-二羟基丙基) 环丙烷-1-磺酰胺)、PD-0325901 (N-[(2R)-2,3-二羟基丙氧基]-3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基) 氨基]-苯甲酰胺)、TAK733 ((R)-3-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-d] 嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮)、MEK162/ARRY438162 (5-[(4-溴-2-氟苯基) 氨基]-4-氟-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-6-甲酰胺)、R05126766 (3-[[3-氟-2-(甲基磺酰氨基)-4-吡啶基] 甲基]-4-甲基-7-嘧啶-2-基氧基色烯-2-酮)、WX-554、R04987655/CH4987655 (3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基) 氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-5-((3-氧代-1,2-噁嗪烷-2-基) 甲基) 苯甲酰胺)、或AZD8330 (2-((2-氟-4-碘苯基) 氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺)、U0126-EtOH、PD184352 (CI-1040)、GDC-0623、BI-847325、cobimetinib、PD98059、BIX02189、BIX02188、binimetinib、SL-327、TAK-733、PD318088。

[0622] 在一个实施方案中,生物活性剂是Raf抑制剂。Raf抑制剂是已知的,包括例如Vemurafinib(N-[3-[[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]羰基]-2,4-二氟苯基]-1-丙磺酰胺)、索拉非尼甲苯磺酸盐(4-[4-[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基氨基]苯氧基]-N-甲基吡啶-2-甲酰胺;4-甲基苯磺酸盐)、AZ628(3-(2-氰基丙-2-基)-N-(4-甲基-3-(3-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)苯基)苯甲酰胺)、NVP-BHG712(4-甲基-3-(1-甲基-6-(吡啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺)、RAF-265(1-甲基-5-[2-[5-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基]吡啶-4-基]氧基-N-[4-(三氟甲基)苯基]苯并咪唑-2-胺)、2-溴代二胺(2-溴-6,7-二氢-1H,5H-吡咯并[2,3-c]氮杂环庚三烯-4,8-二酮)、Raf激酶抑制剂IV(2-氯-5)-(2-苯基-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)苯酚)、索拉非尼N氧化物(4-[4-[[[4-氯-3(三氟甲基)苯基]氨基]羰基]氨基]苯氧基]-N-甲基-2-吡啶甲酰胺1-氧化物)、PLX-4720、达拉非尼(GSK2118436)、GDC-0879、RAF265、AZ628、SB590885、ZM336372、GW5074、TAK-632、CEP-32496、LY3009120和GX818(Encorafenib)。

[0623] 在一个实施方案中,另外的疗法是单克隆抗体(MAb)。一些单克隆抗体刺激免疫反应,破坏癌细胞。与B细胞天然产生的抗体相似,这些MAb“覆盖”癌细胞表面,引发免疫系统的破坏。例如,贝伐单抗靶向血管内皮生长因子(VEGF),一种由肿瘤细胞和肿瘤微环境中促进肿瘤血管发育的其他细胞分泌的蛋白质。当与贝伐单抗结合时,VEGF不能与其细胞受体相互作用,从而阻止导致新血管生长的信号传导。类似地,西妥昔单抗和帕尼单抗靶向表皮生长因子受体(EGFR),曲妥珠单抗靶向人表皮生长因子受体2(HER-2)。与细胞表面生长因子受体结合的MAb阻止被靶向受体发送其正常的生长促进信号。它们还可能引发细胞凋亡并激活免疫系统以破坏肿瘤细胞。

[0624] 另一组癌症治疗性MAb是免疫缀合物。这些MAb,有时称为免疫毒素或抗体-药物偶联物,由附着于细胞杀伤性物质的抗体组成,例如植物或细菌毒素、化疗药物或放射性分子。抗体锁定在癌细胞表面上的特异性抗原上,细胞杀伤性物质被细胞摄取。FDA批准的以这种方式起作用的缀合MAb包括ado-trastuzumab emtansine,其靶向HER-2分子以向表达HER-2的转移性乳腺癌细胞递送抑制细胞增殖的药物DM1。

[0625] 经过工程改造以通过双特异性抗体(bsAb)或嵌合抗原受体(CAR)识别癌细胞的T细胞免疫疗法是有可能消除癌细胞的分裂和非/慢分裂亚群的方法。

[0626] 双特异性抗体通过同时识别免疫效应细胞表面上的靶抗原和活化受体,提供了重定向免疫效应细胞以杀死癌细胞的机会。另一种方法是通过将细胞外抗体与细胞内信号传导结构域融合来产生嵌合抗原受体。嵌合抗原受体工程化T细胞能够以MHC非依赖性方式特异性杀死肿瘤细胞。

[0627] 在一些实施方案中,所述组合可以与其他化学治疗剂进一步组合施用于个体。如果方便的话,本文所述的组合可以与另一种化学治疗剂同时施用,以简化治疗方案。在一些实施方案中,组合和其他化学治疗剂可以以单一制剂提供。在一个实施方案中,本文所述化合物在治疗方案中与其他药剂组合使用。此类药剂可包括但不限于他莫昔芬、咪达唑仑、来曲唑、硼替佐米、阿那曲唑、戈舍瑞林、mTOR抑制剂、PI3激酶抑制剂、双重mTOR-PI3K抑制剂、MEK抑制剂、RAS抑制剂、ALK抑制剂、HSP抑制剂(例如HSP70和HSP90抑制剂或它们的组合)、BCL-2抑制剂、细胞凋亡诱导化合物、AKT抑制剂、包括但不限于MK-2206、GSK690693、哌立福

新、(KRX-0401)、GDC-0068、曲西瑞滨、AZD5363、和厚朴酚、PF-04691502和米替福新；PD-1抑制剂，包括但不限于纳武单抗、CT-011、MK-3475、BMS936558和AMP-514；或FLT-3抑制剂，包括但不限于P406、多韦替尼、Quizartinib (AC220)、Amuvatinib (MP-470)、坦度替尼 (MLN518)、ENMD-2076和KW-2449；或它们的组合。

[0628] 在一个实施方案中，生物活性剂是mTOR抑制剂。mTOR抑制剂的实例包括但不限于雷帕霉素及其类似物、依维莫司 (Afinitor)、替西罗莫司、地磷莫司、西罗莫司和息斯敏。MEK抑制剂的实例包括但不限于tametinib/GSK1120212 (N-(3-{3-环丙基-5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-6,8-二甲基-2,4,7-三氧代-3,4,6,7-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H-基)苯基}乙酰胺)、selumetinob (6-(4-溴-2-氯苯胺基)-7-氟-N-(2-羟基乙氧基)-3-甲基苯并咪唑-5-甲酰胺)、pimasertib/AS703026/MSK1935369 ((S)-N-(2,3-二羟基丙基)-3-((2-氟-4-碘苯基)氨基)异烟酰胺)、XL-518/GDC-0973 (1-((3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基)羰基)-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁-3-醇)、refametinib/BAY869766/RDEA119 (N-(3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯基氨基)-6-甲氧基苯基)-1-(2,3-二羟基丙基)环丙烷-1-磺酰胺)、PD-0325901 (N-[(2R)-2,3-二羟基丙氧基]-3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-苯甲酰胺)、TAK733 ((R)-3-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-8-甲基吡啶并[2,3d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮)、MEK162/ARRY438162 (5-[(4-溴-2-氟苯基)氨基]-4-氟-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-6-甲酰胺)、R05126766 (3-[[3-氟-2-(甲基氨磺酰基氨基)-4-吡啶基]甲基]-4-甲基-7-嘧啶-2-基氧基色烯-2-酮)、WX-554、R04987655/CH4987655 (3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-5-((3-氧代-1,2-噁嗪烷-2-基)甲基)苯甲酰胺)或AZD8330 (2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺)。

[0629] 在一个实施方案中，生物活性剂是RAS抑制剂。RAS抑制剂的实例包括但不限于Reolysin和siG12D LODER。

[0630] 在一个实施方案中，生物活性剂是ALK抑制剂。ALK抑制剂的实例包括但不限于克唑替尼、AP26113和LDK378。

[0631] 在一个实施方案中，生物活性剂是HSP抑制剂。HSP抑制剂包括但不限于格尔德霉素或17-N-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素 (17AAG) 和根赤壳菌素。在一个具体实施方案中，本文所述的化合物与来曲唑和/或其他莫昔芬组合施用。可与本文所述化合物组合使用的其他化学治疗剂包括但不限于化学治疗剂，其不需要抗肿瘤作用的细胞周期活性。

[0632] 另外的生物活性化合物包括例如依维莫司、曲贝替定、白蛋白结合型紫杉醇、TLK 286、AV-299、DN-101、帕唑帕尼、GSK690693、RTA 744、ON0910.Na、AZD 6244 (ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、enzastaurin、凡德他尼、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、FLT-3抑制剂、VEGFR抑制剂、极光激酶抑制剂、PIK-1调节剂、HDAC抑制剂、c-MET抑制剂、PARP抑制剂、Cdk抑制剂、IGFR-TK抑制剂、抗HGF抗体、粘着斑激酶抑制剂、Map激酶 (mek) 抑制剂、VEGF捕获抗体、培美曲塞、帕尼单抗、氨柔比星、奥戈伏单抗、Lep-etu、洛拉曲塞、azd2171、batabulin、奥法木单抗、zanolimumab、edotecarin、粉防己碱、鲁比替康、替米利芬、oblimersen、ticilimumab、伊匹单抗、棉酚、Bio111、131-I-TM-601、ALT-110、BI0140、CC8490、西仑吉肽、吉马替康、IL13-PE38QQR、IN01001、IPdR₁KRX-0402、甲硫蒽酮、LY317615、neuradiab、vitespan、Rta 744、Sdx102、他

仑帕奈、阿曲生坦、XR311、罗米地辛、ADS-100380、舒尼替尼、5-氟尿嘧啶、伏立诺他、依托泊苷、吉西他滨、多柔比星、脂质体多柔比星、5'-脱氧-5-氟尿嘧啶、长春新碱、替莫唑胺、ZK-304709、seliciclib、PD0325901、AZD-6244、卡培他滨、L-谷氨酸、N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲酰基]-、二钠盐、七水合物、喜树碱、PEG标记的伊立替康、他莫昔芬、柠檬酸托瑞米芬、阿那曲唑、依西美坦、来曲唑、DES(己烯雌酚)、雌二醇、雌激素、缀合雌激素、贝伐单抗、IMC-1C11、CHIR-258) ; 3-[5-(甲基磺酰基哌啶甲基)-吡啶基-喹诺酮、瓦塔拉尼碱、AG-013736、AVE-0005、醋酸戈舍瑞林、醋酸亮丙瑞林、双羟萘酸曲普瑞林、醋酸甲羟孕酮、己酸羟孕酮、醋酸甲地孕酮、雷洛昔芬、比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特、乙酸甲地孕酮、CP-724714、TAK-165、HKI-272、厄洛替尼、拉帕尼尼、卡奈替尼、ABX-EGF抗体、爱必妥、EKB-569、PKI-166、GW-572016、lonafamib、BMS-214662、tipifamib、氨磷汀、NVP-LAQ824、山莨菪碱异羟肟酸、丙戊酸、曲古抑菌素A、FK-228、SU11248、索拉非尼、KRN951、氨基乙酰亚胺、arnsacrine、阿那格雷、L-天冬酰胺酶、卡介苗(BCG)疫苗、阿霉素、博来霉素、布舍瑞林、白消安、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸盐、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素、柔红霉素、己烯雌酚、表阿霉素、氟达拉滨、氟氢可的松、氟甲睾酮、氟他胺、格列卫、吉西他滨、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、氮芥、美法仑、6-巯基嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、尼鲁米特、奥曲肽、奥沙利铂、帕米膦酸盐、喷司他丁、普力霉素、吡吩、丙卡巴肼、雷替曲塞、利妥昔单抗、链脲佐菌素、替尼泊苷、睾酮、沙利度胺、硫鸟嘌呤、噻替哌、维甲酸、长春地辛、13-顺式维甲酸、苯丙氨酸芥末、尿嘧啶、雌莫司汀、六甲蜜胺、氟脲苷、5-脱氧尿苷、胞嘧啶阿拉伯糖苷、6-巯基嘌呤、脱氧同型霉素、骨化三醇、戊柔比星、光神霉素、长春碱、长春瑞滨、拓扑替康、razoxin、马马司他、COL-3、癌立消、BMS-275291、角鲨胺、内皮抑素、SU5416、SU6668、EMD121974、白细胞介素-12、IM862、血管抑制素、维生素、屈洛昔芬、异丙氧嘧啶、螺内酯、非那雄胺、西咪替丁、曲妥珠单抗、丹尼多霉素二甲氧嘧啶、吉非替尼、硼替佐米、紫杉醇、无克烈莫佛的紫杉醇、多西紫杉醇、epithilone B、BMS-247550、BMS-310705、屈洛昔芬、4-羟基三苯氧胺、pipendoxifene、ERA-923、阿佐昔芬、氟维司群、阿考比芬、拉索昔芬、艾多昔芬、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、拓扑替康、PTK787/ZK 222584、VX-745、PD 184352、雷帕霉素、40-0-(2-羟乙基)-雷帕霉素、替西罗莫司、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、渥曼青霉素、ZM336372、L-779,450、PEG-非格司亭、darb依泊亭、促红细胞生成素、粒细胞集落刺激因子、zolendronate、泼尼松、西妥昔单抗、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、组氨瑞林、聚乙二醇化干扰素 α -2a、干扰素 α -2a、聚乙二醇化干扰素 α -2b、干扰素 α -2b、阿扎胞苷、PEG-L-天冬酰胺酶、来那度胺、吉妥珠单抗、氢化可的松、白细胞介素-11、右雷佐生、阿仑单抗、全反式维甲酸、酮康唑、白细胞介素-2、甲地孕酮、免疫球蛋白、氮芥、甲基强的松龙、替伊莫单抗、雄激素、地西他滨、六甲基三聚氰胺、贝沙罗汀、托西莫单抗、三氧化二砷、可的松、editronate、米托坦、环孢菌素、脂质体道诺霉素、Edwina-天冬酰胺酶、锶89、卡索匹坦、奈妥吡坦、NK-1受体拮抗剂、帕洛诺司琼、阿瑞匹坦、苯海拉明、羟嗪、甲氧氯普胺、劳拉西泮、阿普唑仑、氟哌啶醇、氟哌利多、屈大麻酚、地塞米松、甲基强的松龙、丙氯拉嗪、格拉司琼、恩丹西酮、多拉司琼、托烷司琼、乙二醇化非格司亭、促红细胞生成素、阿法依泊亭、阿法达贝亭和它们的混合物。

[0633] 在一个实施方案中,本文所述的式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、式XVII、式XVIII、式XIX、式XX、式XXI、式XXII、式XXIII、式XXIV或式XXV的化合物可与选自但不限于以下的化学治疗剂组合:甲磺酸伊马替尼(Gleevec®)、达沙替尼(Sprycel®)、尼罗替尼(Tasigna®)、博舒替尼(Bosulif®)、曲妥珠单抗(Herceptin®)、帕托珠单抗(Perjeta™)、拉帕替尼(Tykerb®)、吉非替尼(Iressa®)、厄洛替尼(Tarceva®)、西妥昔单抗(爱必妥®)、帕尼单抗(Vectibix®)、凡德他尼(Caprelsa®)、维莫非尼(Zelboraf®)、伏立诺他(Zolinza®)、罗米地辛(Istodax®)、替萨罗丁(Tagretin®)、阿利维A酸(Panretin®)、维甲酸(Vesanoid®)、Carfilizomib (Kyprolis™)、普拉曲沙(Folotyn®)、贝伐单抗(Avastin®)、阿柏西普(Zaltrap®)、索拉非尼(Nexavar®)、舒尼替尼(Sutent®)、帕唑帕尼(Votrient®)、瑞戈非尼(Stivarga®)和卡博替尼(Cometriq™)。

[0634] 在一些方面,另外的治疗剂是抗炎剂、化学治疗剂、放射治疗剂、其他治疗剂或免疫抑制剂。

[0635] 合适的化学治疗剂包括但不限于放射性分子、毒素(也称为细胞毒素或细胞毒性剂),其包括对细胞、药剂和脂质体或含有化学治疗化合物的其他囊泡的生存力有害的任何药剂。一般抗癌药物包括:长春新碱(Oncovin®)或脂质体长春新碱(Marqibo®)、柔红霉素(道诺霉素或Cerubidine®)或多柔比星(阿霉素)、阿糖胞苷(胞嘧啶阿拉伯糖苷、ara-C或Cytosar®)、L-天冬酰胺酶(Elspar®)或PEG-L-天冬酰胺酶(培门冬酶或培加帕梅®)、依托泊苷(VP-16)、替尼泊苷(Vumon®)、6-巯基嘌呤(6-MP或Purinethol®)、甲氨蝶呤、环磷酰胺(Cytosan®)、泼尼松、地塞米松(Decadron)、伊马替尼(Gleevec®)、达沙替尼(Sprycel®)、尼罗替尼(Tasigna®)、博舒替尼(Bosulif®)和普纳替尼(Iclusig™)。其他合适的化学治疗剂的实例包括但不限于:1-脱氢睾酮、5-氟尿嘧啶脱巴嗪、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、放线菌素D、阿霉素、阿地白介素、烷化剂、别嘌呤醇钠、六甲蜜胺、氮磷汀、阿那曲唑、安定霉素(AMC)、抗有丝分裂剂、顺式-二氯二胺铂(II) (DDP) 顺铂)、二氨基二氯铂、蒽环霉素、抗生素、抗代谢物、天冬酰胺酶、BCG活(膀胱内)、倍他米松磷酸钠和醋酸倍他米松、比卡鲁胺、硫酸博来霉素、白消安、钙绿霉素、卡里奇霉素、卡培他滨、卡铂、洛莫司汀(CCNU)、卡莫司汀(BSNU)、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、秋水仙素、缀合雌激素、环磷酰胺、Cyclophosphamide、阿糖胞苷、阿糖胞苷、细胞松弛素B、癌得星、达卡巴嗪、更生霉素、更生霉素(原放线菌素)、柔红霉素HCL、柠檬酸道诺霉素、denileukin diftitox、右雷佐生、dibromomannitol、二羟基炭疽菌素二酮、多西他赛、甲磺酸多拉司琼、阿霉素HCL、屈大麻酚、大肠杆菌-天冬酰胺酶、依米丁、重组人肾红细

胞生成素- α 、欧文氏菌L-天冬酰胺酶、酯化雌激素、雌二醇、雌莫司汀磷酸钠、溴化乙锭、乙炔雌二醇、依替膦酸钠、依泊托昔citrororum因子、磷酸依泊托昔、非格司亭、氟脲苷、氟康唑、磷酸氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟他胺、亚叶酸、盐酸吉西他滨、糖皮质激素、醋酸戈舍瑞林、短杆菌素D、盐酸格拉司琼、羟基脲、盐酸伊达比星、异环磷酰胺、干扰素 α -2b、伊立替康HCL、来曲唑、甲酰四氢叶酸钙、醋酸亮丙瑞林、左旋咪唑HCL、利多卡因、洛莫司汀、美登素、盐酸甲氨蝶呤、醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、美法仑HCL、硫醇嘌呤、美司那、甲氨蝶呤、甲基睾酮、光霉素、丝裂霉素C、米托坦、米托蒽醌、尼鲁米特、醋酸奥曲肽、恩丹西酮HCL、紫杉醇、帕米膦酸二钠、喷司他丁、毛果芸香碱HCL、plimycin、具有卡莫司汀植入物的聚苯丙生20、吡吩姆钠、普鲁卡因、甲基苄肼HCL、普萘洛尔、利妥昔单抗、沙格司亭、链脲霉素、他莫昔芬、紫杉酚、替尼泊苷、tenoposide、睾内酯、丁卡因、苯丁酸氮芥、硫鸟嘌呤、噻替哌、拓扑替康HCL、柠檬酸托瑞米芬、曲妥单抗、维生素A酸、戊柔比星、硫酸长春碱、硫酸长春新碱和酒石酸长春瑞滨。

[0636] 可与本文公开的化合物组合施用的其他治疗剂可包括贝伐单抗、sunitinib、索拉非尼、2-甲氧基雌二醇或2ME2、finasunate、瓦塔拉尼、凡德他尼、阿柏西普、volociximab、伊瑞西珠单抗 (MEdi-522)、西仑吉肽、厄洛替尼、西妥昔单抗、帕尼单抗、吉非替尼、曲妥珠单抗、多韦替尼、figitumumab、阿塞西普、利妥昔单抗、阿仑单抗、阿地白松、阿利珠单抗、托珠单抗、替西罗莫司、依维莫司、卢卡珠单抗、dacetuzumab、HLL1、huN901-DM1、阿替莫德、那他珠单抗、硼替佐米、卡非佐米、marizomib、tanespimycin、甲磺酸沙奎那韦、利托那韦、甲磺酸奈非那韦、硫酸茚地那韦、贝利司他、帕比司他、mapatumumab、来沙木单抗、杜拉乐明、ABT-737、oblimersen、plitidepsin、他匹莫德、P276-00、enzastaurin、替吡法尼、哌立福新、伊马替尼、达沙替尼、来那度胺、沙利度胺、辛伐他汀、塞来昔布、巴多昔芬、AZD4547、利妥木单抗、奥沙利铂 (Eloxatin)、PD0332991、瑞博西尼 (LEE011)、阿米巴克 (LY2835219)、HDM201、氟维司群 (Faslodex)、依西美坦 (Aromasin)、PIM447、鲁索替尼 (INC424)、BGJ398、necitumumab、培美曲塞 (Alimta) 和雷莫芦单抗 (IMC-1121B)。

[0637] 在本发明的一个方面，本文描述的化合物可以与至少一种免疫抑制剂组合。免疫抑制剂优选选自下组：钙调神经磷酸酶抑制剂、例如环孢菌素或子囊霉素、例如环孢菌素A (NEORAL®)、FK506 (他克莫司)、吡美莫司；mTOR抑制剂、例如雷帕霉素或其衍生物、例如西罗莫司 (RAPAMUNE®)、依维莫司 (Certican®)、替西罗莫司、佐他莫司、biolimus-7、biolimus-9；rapalog、例如地磷莫司、硫唑嘌呤、阿仑单抗1H；S1P受体调节剂、例如芬戈莫德或其类似物、抗IL-8抗体；霉酚酸或其盐、例如钠盐或其前药、例如麦考酚酸酯 (CELLCEPT®)、OKT3 (ORTHOCLONEOKT3®)、泼尼松、ATGAM®、THYMOGLOBULIN®、布嗉那钠、OKT4、T10B9.A-3A、33B3.1、15-脱氧精脒菌素、曲培莫司、来氟米特 ARAVA®、CTLA4-Ig、抗CD25、抗IL2R、巴利昔单抗 (SIMULECT®)、达利珠单抗 (ZENAPAX®)、咪唑立宾、甲氨蝶呤、地塞米松、ISAtx-247、SDZ ASM981 (吡美莫司、Elidel®)、CTLA41g (阿巴西普)、贝拉西普、LFA31g、依那西普 (由 Immunex 以 Enbrel® 销售)、阿达木单抗 (Humira®)、英夫利昔

(Remicade®)、抗LFA-1抗体、那他珠单抗(Antegren®)、恩莫单抗、gavilimomab、抗胸腺细胞免疫球蛋白、siplizumab、阿法赛特依法利珠单抗、颇得斯安、美沙拉嗪、亚沙可、磷酸可待因、苯乐来、芬布芬、萘普生、双氯芬酸、依托度酸和吡哆美辛、阿司匹林和布洛芬。

[0638] 在某些实施方案中,在用另一种化学治疗剂治疗之前、治疗期间、在施用另一种化学治疗剂之后或其组合,将本文所述的化合物施用于个体。

[0639] 在一些实施方案中,式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、式XVII、式XVIII、式XIX、式XX、式XXI、式XXII、式XXIII、式XXIV或式XXV的化合物可以施用于个体,使得其他化学治疗剂可以以更高剂量(化疗剂量强度增加)或更频繁地(化疗剂量密度增加)施用。剂量密集化疗是一种化疗治疗方案,其中施用药物的治疗间隔时间比标准化疗治疗方案少。化学疗法剂量强度表示每单位时间施用的化学疗法的单位剂量。通过改变施用剂量、施用时间间隔或两者,可以增加或减少剂量强度。

[0640] 在本发明的一个实施方案中,本文所述的化合物可以与另一种药剂如非破坏DNA的靶向抗肿瘤剂或造血生长因子剂以一致的方案施用。最近有报道称,造血生长因子的不及时施用会产生严重的副作用。例如EPO家族生长因子的使用与动脉高血压、脑痉挛、高血压脑病、血栓栓塞、缺铁、流感样综合征和静脉血栓形成有关。G-CSF家族生长因子与脾脏肿大和破裂、呼吸窘迫综合征、过敏反应和镰状细胞并发症有关。因此,在一个实施方案中,本文所述的化合物或方法的使用与造血生长因子的使用相结合,所述造血生长因子包括但不限于粒细胞集落刺激因子(G-CSF,例如作为Neupogen(filgrastin)、非格司亭(peg-filgrastin)或来格司亭出售)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF,例如以莫拉司亭和沙格司亭(Leukine)出售)、M-CSF(巨噬细胞集落刺激因子)、血小板生成素(巨核细胞生长发育因子(MGDF),例如以罗米司亭和艾曲波帕出售)白细胞介素(IL)-12、白细胞介素-3、白细胞介素-11(脂肪形成抑制因子或奥普瑞白介素)、SCF(干细胞因子、钢因子、试剂盒-配体或KL)和促红细胞生成素(EPO)及其衍生物(以例如依泊亭- α 出售,如Darbopoetin、Epocept、Nanokine、Epofit、Epogin、埃普莱克斯和普罗克瑞;依泊亭- β (例如以倍他依泊丁、罗可曼和Micera出售);依泊亭- δ (例如以Dynepo出售);依泊亭- Ω (以例如Epomax出售);依泊亭- ζ (以例如Silapo和Reacrit出售)以及例如Epocept、EPOTrust、EryproSafe、Repoeitin、Vintor、Epofit、Erykine、Wepox、Espogen、Relipoeitin、Shanpoietin、Zyrop和EPIA0)。在一个实施方案中,在施用造血生长因子之前,施用式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、式XVII、式XVIII、式XIX、式XX、式XXI、式XXII、式XXIII、式XXIV或式XXV的化合物。在一个实施方案中,对造血生长因子施用进行定时,使得化合物对HSPC的作用消失。在一个实施方案中,在施用本文所述化合物后至少20小时施用生长因子。

[0641] 如果需要,可以向个体施用多剂量的本文所述化合物。或者,可以给予个体单剂量的本文所述化合物。

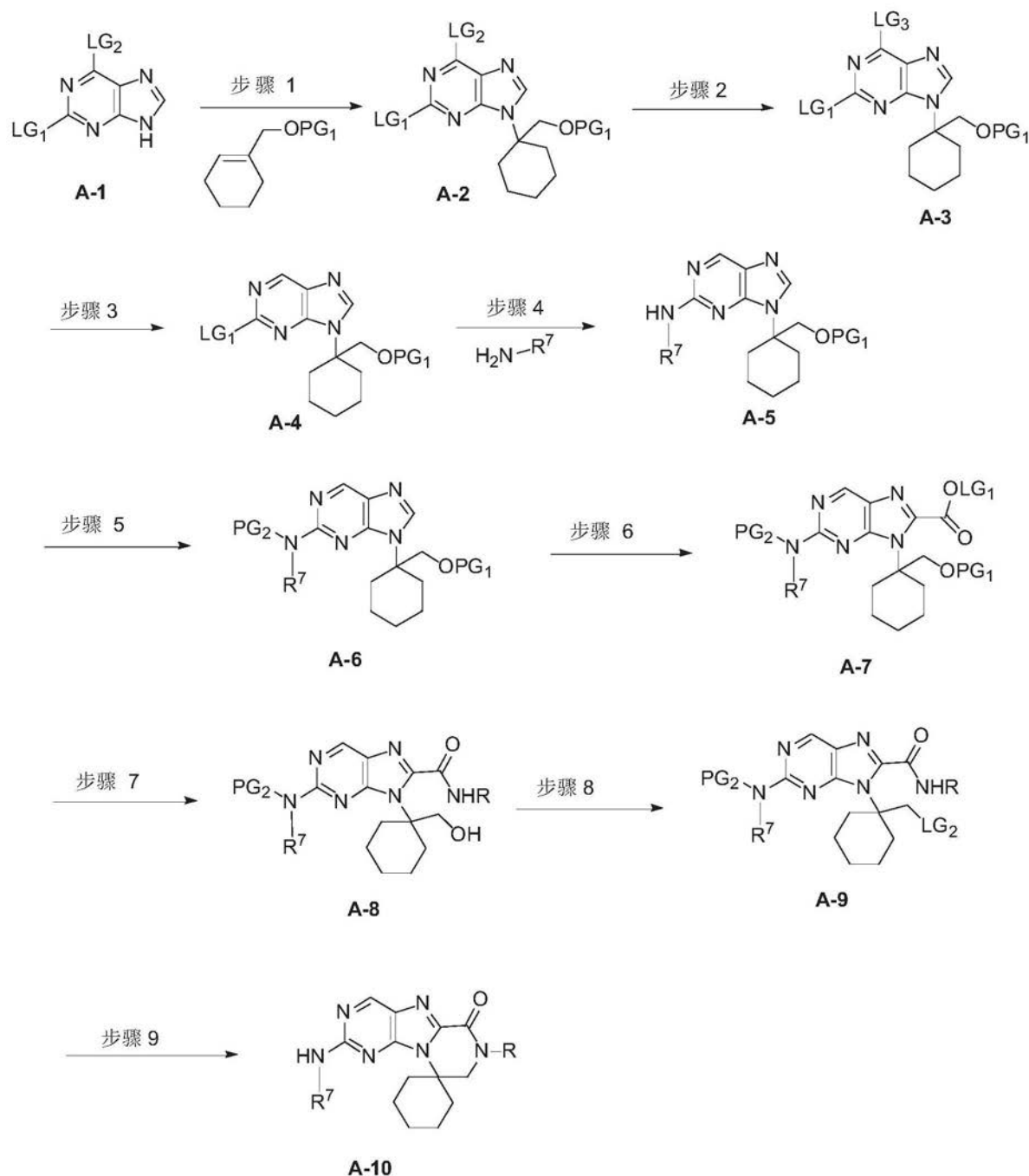
[0642] 在本发明的一个方面,本文公开的化合物可以有益地与任何需要放射疗法、化学疗法或其他治疗剂的治疗方案联合施用。在另外的实施方案中,本文公开的化合物可以有益地与靶向自身免疫疾病的治疗剂组合施用。

[0643] VIII. 合成

[0644] 本文所述的化合物可通过本领域技术人员已知的方法制备。在一个非限制性实例中,所公开的化合物可通过以下方案制备。

[0645] 所公开的化合物可通过以下一般方案制备:

[0646]

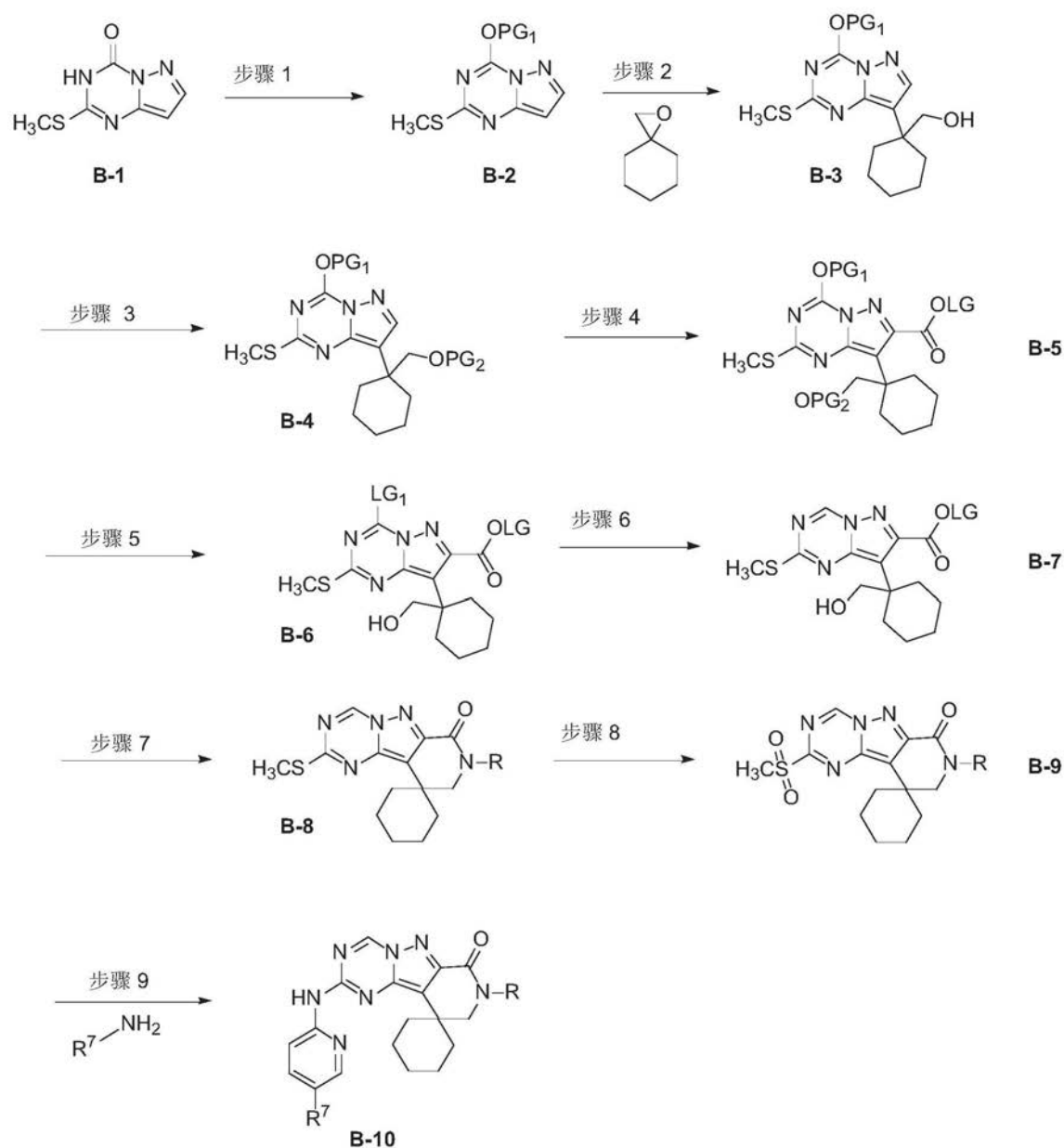


[0647] 方案1A

[0648] 如方案1A中所证明的,可以由容易获得的嘌呤制备属于式1的化合物。在步骤1中,适当取代的嘌呤A-1可以在有机金属催化剂存在下,在高温下与适当取代的烯烃在有机溶剂中反应,得到A-2。LG₁和LG₂是本领域技术人员已知的离去基团。在一个实施方案中,LG₁和LG₂是氯。PG₁是本领域技术人员已知的保护基团。在一个实施方案中,PG₁是TBDMS。在一个实施方案中,溶剂是甲苯。在一个实施方案中,催化剂是与适当配体结合的Au(I)盐。在一个实

施方案中,温度高于80℃。方案1中所示的烯烃是非限制性实例,本领域技术人员可以使用其他烯烃来产生结构A-2的衍生物。在步骤2中,LG₂被另一个离去基团LG₃替换以产生A-3。在一个实施方案中,LG₃是氨基-NH₂。在步骤3中,通过本领域技术人员已知的方法除去LG₃以产生结构A-4。在一个限制性实例中,LG₃被氢替代。在步骤4中,在碱和有机金属催化剂存在下,在有机溶剂中结构A-4与适当取代的胺在升高的温度下偶联。在一个实施方案中,胺是吡啶-2-胺。在一个实施方案中,碱是叔丁醇钾。在一个实施方案中,催化剂是与[1,1'-联苯基]-2-基二-叔丁基膦配体连接的Pd(OAc)₂。在一个实施方案中,温度高于60℃。在一个实施方案中,溶剂是甲苯。然后用本领域技术人员已知的保护基团保护结构A-5。在一个实施方案中,PG₂是三苯甲基。然后在步骤6中根据本领域已知的方法将结构A-6转化为结构A-7。在一个实施方案中,LG₁是苯基。在步骤7中,通过本领域已知的方法除去PG₁,得到A-8。然后在步骤8中将醇A-8转化为离去基团LG₂,得到化合物A-9。在一个实施方案中,LG₂是溴。在步骤9中,LG₂被置换形成A-10,其为式I的化合物。

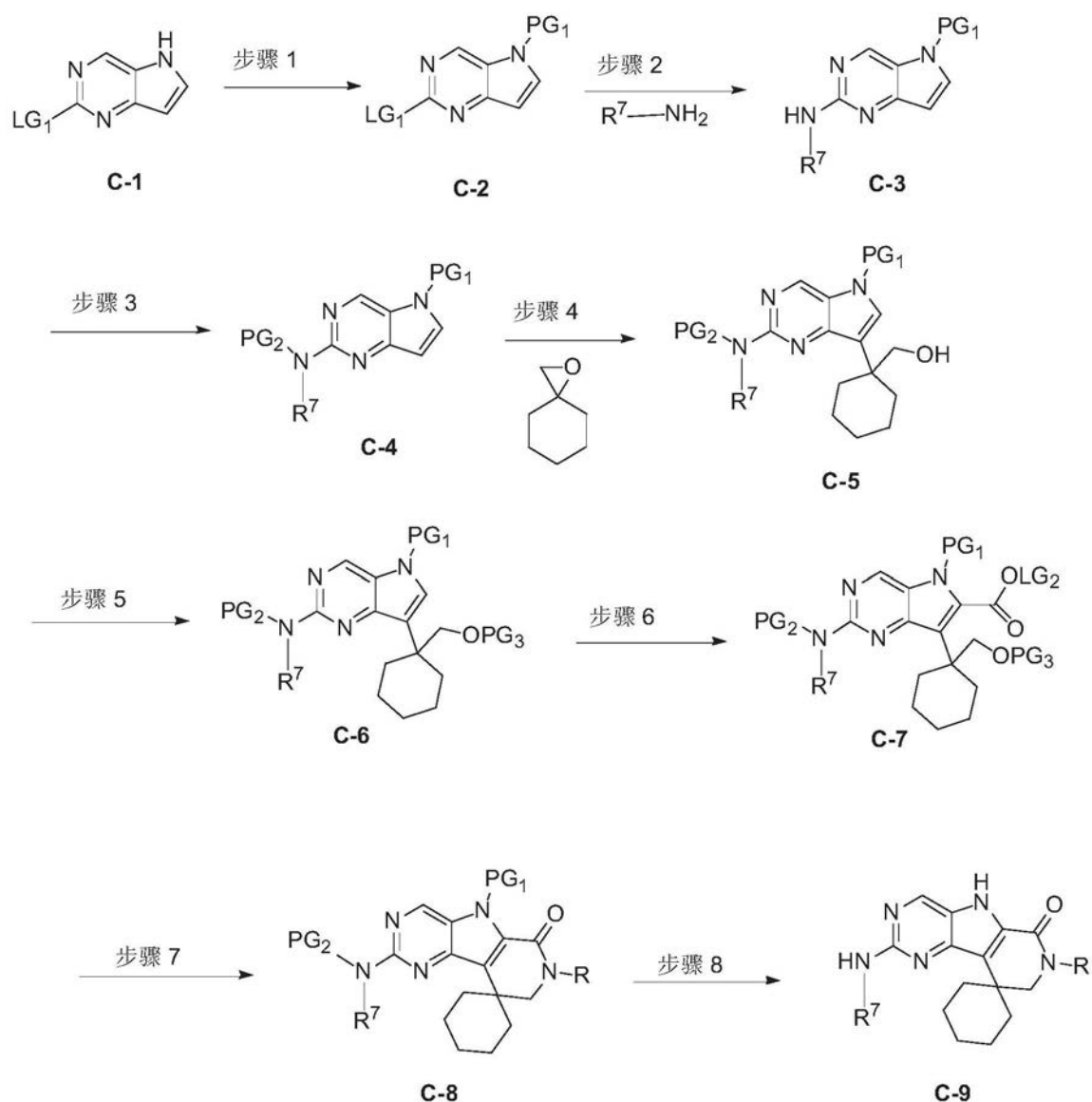
[0649]



[0650] 方案1B

[0651] 如方案1B中所证明的,可以由容易获得的起始材料如B-1制备属于式II的化合物。在步骤1中,用本领域技术人员已知的保护基团PG₁保护B-1,得到B-2。在一个实施方案中,PG₁是TBDMS。在步骤2中,B-2在路易斯酸存在下与适当取代的环氧化物反应生成B-3。在一个实施方案中,路易斯酸是三氟化硼醚合物。方案2中所示的环氧化物是非限制性实例,本领域技术人员可以使用其他环氧化物来获得B-3的衍生物。在步骤3中,用保护基团PG₂保护醇B-3,得到B-4。在一个实施方案中,PG₂是TBDMS。然后通过本领域已知的方法将B-4转化为结构B-5。LG是本领域技术人员已知的离去基团。在一个实施方案中,LG是苯基。在步骤6中,根据本领域已知的方法除去PG₂,得到B-7。在步骤7中,通过本领域已知的方法使B-7环化以产生内酰胺B-8。在步骤8中,硫化物B-8被氧化,得到B-9。然后用适当取代的胺置换磺B-9,得到化合物B-10,其是式II化合物。

[0652]

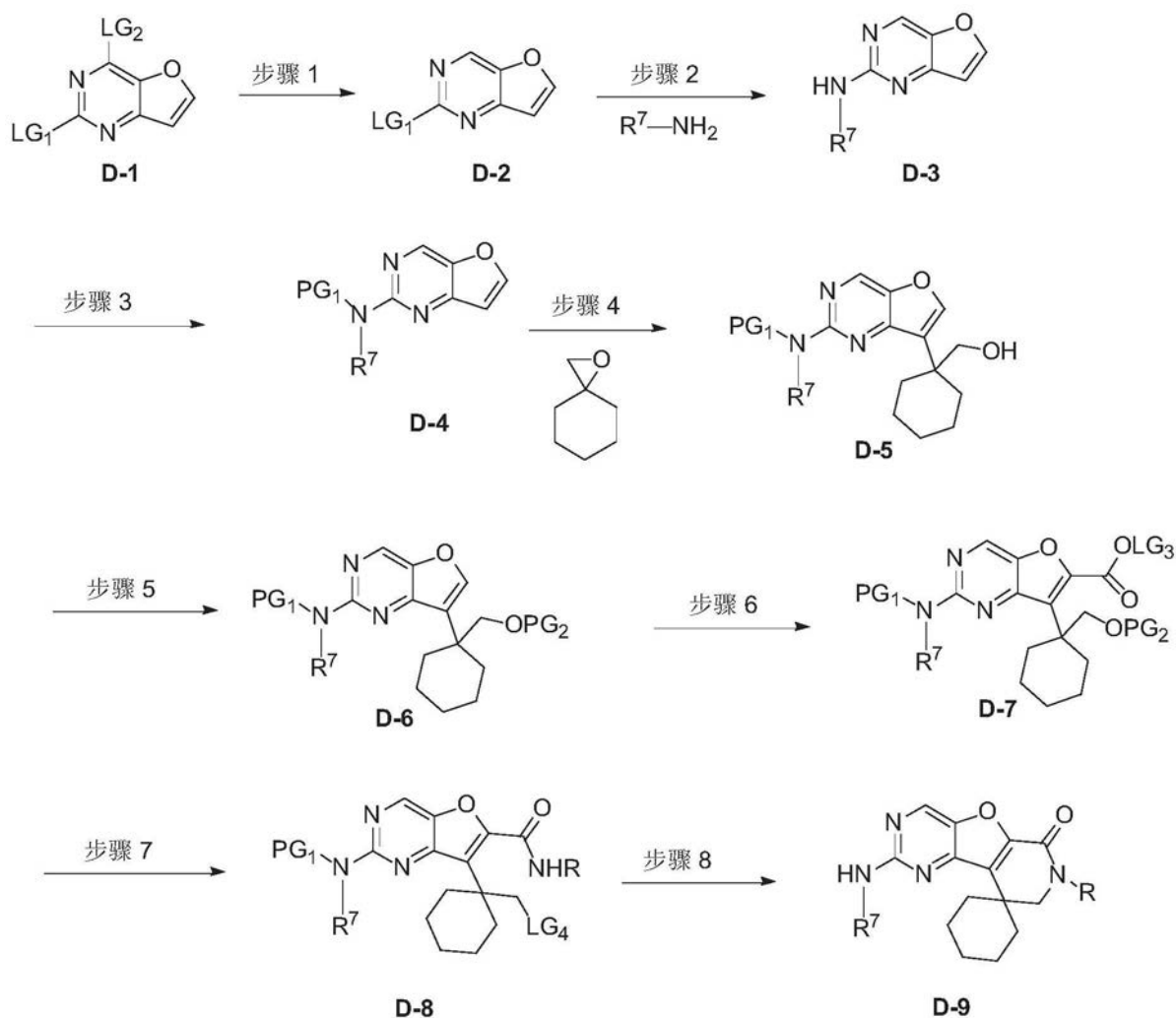


[0653] 方案1C

[0654] 如方案1C中所证明的,可以由容易获得的嘧啶制备属于式III的化合物。在步骤1

中,用本领域技术人员已知的保护基团PG₁保护适当取代的嘧啶C-1以得到C-2。在一个实施方案中,PG₁是三苯甲基。LG₁是本领域技术人员已知的离去基团。在一个实施方案中,LG₁是氯。在步骤2中,在碱和有机金属催化剂存在下,在高温下将C-2与适当取代的胺在有机溶剂中偶联,得到结构C-3。在一个实施方案中,胺是吡啶-2-胺。在一个实施方案中,碱是叔丁醇钾。在一个实施方案中,催化剂是与[1,1'-联苯基]-2-基二-叔丁基膦配体连接的Pd(OAc)₂。在一个实施方案中,温度高于60℃。在一个实施方案中,溶剂是甲苯。在步骤3中,用本领域技术人员已知的保护基团PG₂保护结构C-3,以产生结构C-4。在一个实施方案中,PG₂是三苯甲基。在步骤4中,C-4可以在路易斯酸存在下与适当取代的环氧化物反应,产生结构C-5。在一个实施方案中,路易斯酸是三氟化硼醚合物。方案3中所示的环氧化物是非限制性实例,本领域技术人员可以使用其他环氧化物来产生结构C-5的衍生物。在步骤6中,用本领域技术人员已知的保护基团PG₃保护醇C-5以产生C-6。在一个实施方案中,PG₃是TBDMS。在步骤6中,根据本领域已知的方法将C-6转化为结构C-7,其中LG₂是离去基团。在一个实施方案中,LG₂是苯基。在步骤7中,根据本领域已知的方法将C-7环化,得到内酰胺C-8。在步骤8中,除去PG₁和PG₂,得到化合物C-9,其为式III的化合物。

[0655]

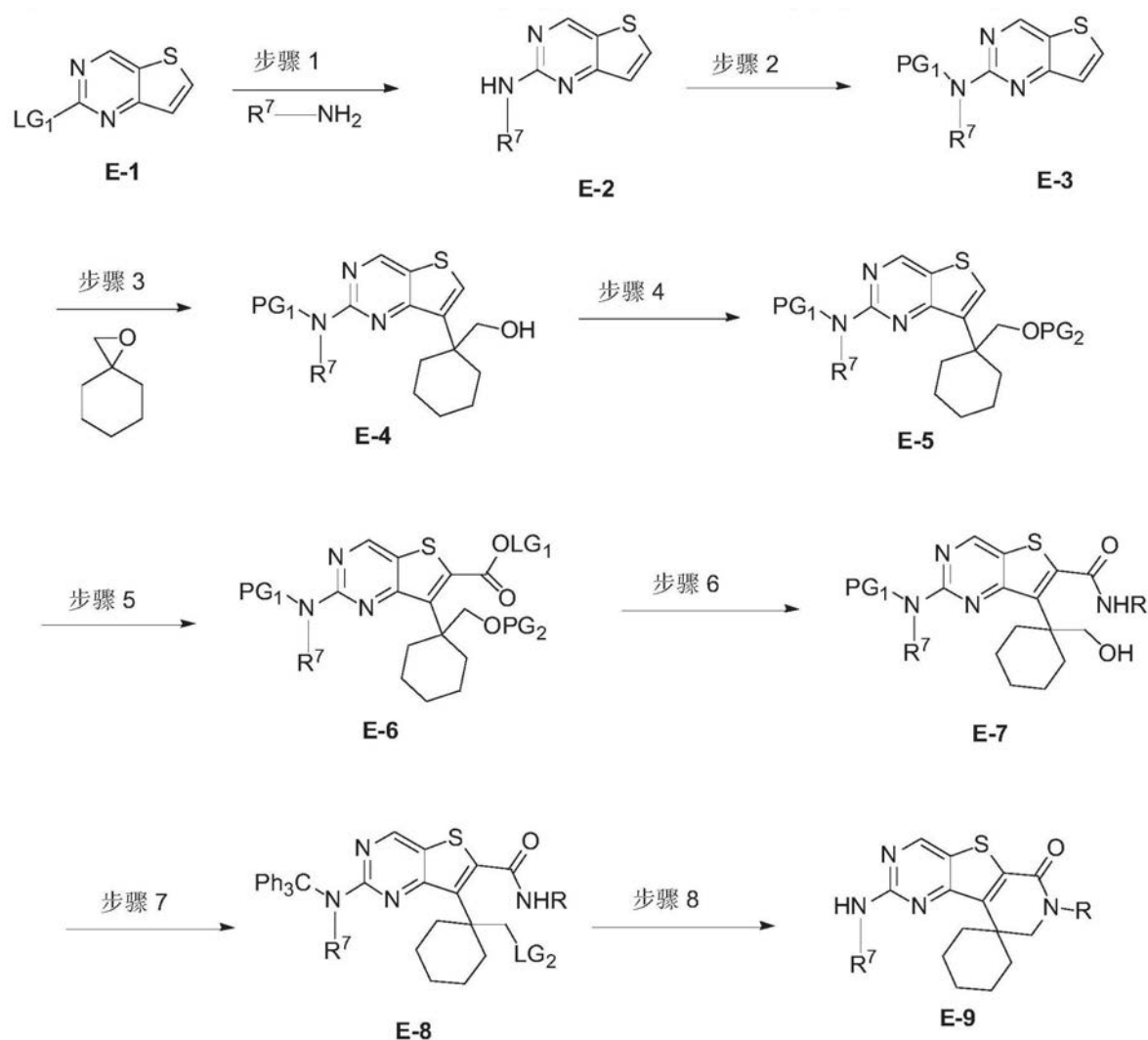


[0656] 方案1D

[0657] 如方案1D所示,可以由容易获得的嘧啶制备属于式III的化合物。LG₁和LG₂是本领

域技术人员已知的离去基团。在一个实施方案中, LG_1 和 LG_2 是氯。在步骤1中, 根据本领域已知的方法除去 LG_2 以提供结构D-2。在步骤2中, 在碱和有机金属催化剂存在下, 在高温下将D-2与适当取代的胺在有机溶剂中偶联, 得到结构D-3。在一个实施方案中, 胺是吡啶-2-胺。在一个实施方案中, 碱是叔丁醇钾。在一个实施方案中, 催化剂是与[1,1'-联苯基]-2-基二-叔-丁基膦配体连接的 $Pd(OAc)_2$ 。在一个实施方案中, 温度高于 $60^\circ C$ 。在一个实施方案中, 溶剂是甲苯。在步骤3中, 用本领域技术人员已知的保护基团 PG_1 保护结构D-3。在一个实施方案中, PG_1 是三苯甲基。在步骤4中, 在路易斯酸存在下使噻啉D-4与适当取代的环氧化物反应, 得到结构D-5。在一个实施方案中, 路易斯酸是三氟化硼醚合物。方案3中所示的环氧化物是非限制性实例, 本领域技术人员可以使用其他环氧化物来产生结构D-5的衍生物。在步骤5中, 用本领域技术人员已知的保护基团 PG_2 保护醇D-5以产生D-6。在一个实施方案中, PG_2 是TBDMS。在步骤6中, 根据本领域已知的方法将D-6转化为结构D-7, 其中 LG_3 是离去基团。在一个实施方案中, LG_3 是苯基。在步骤7中, 将酯D-7转化为酰胺物质, 随后除去 PG_2 , 得到游离醇, 然后通过本领域已知的方法将其转化为离去基团 LG_4 , 得到结构D-8。在一个实施方案中, LG_4 是溴。在步骤9中, 通过本领域已知的方法使D-8环化, 得到内酰胺D-9, 其为式III的化合物。

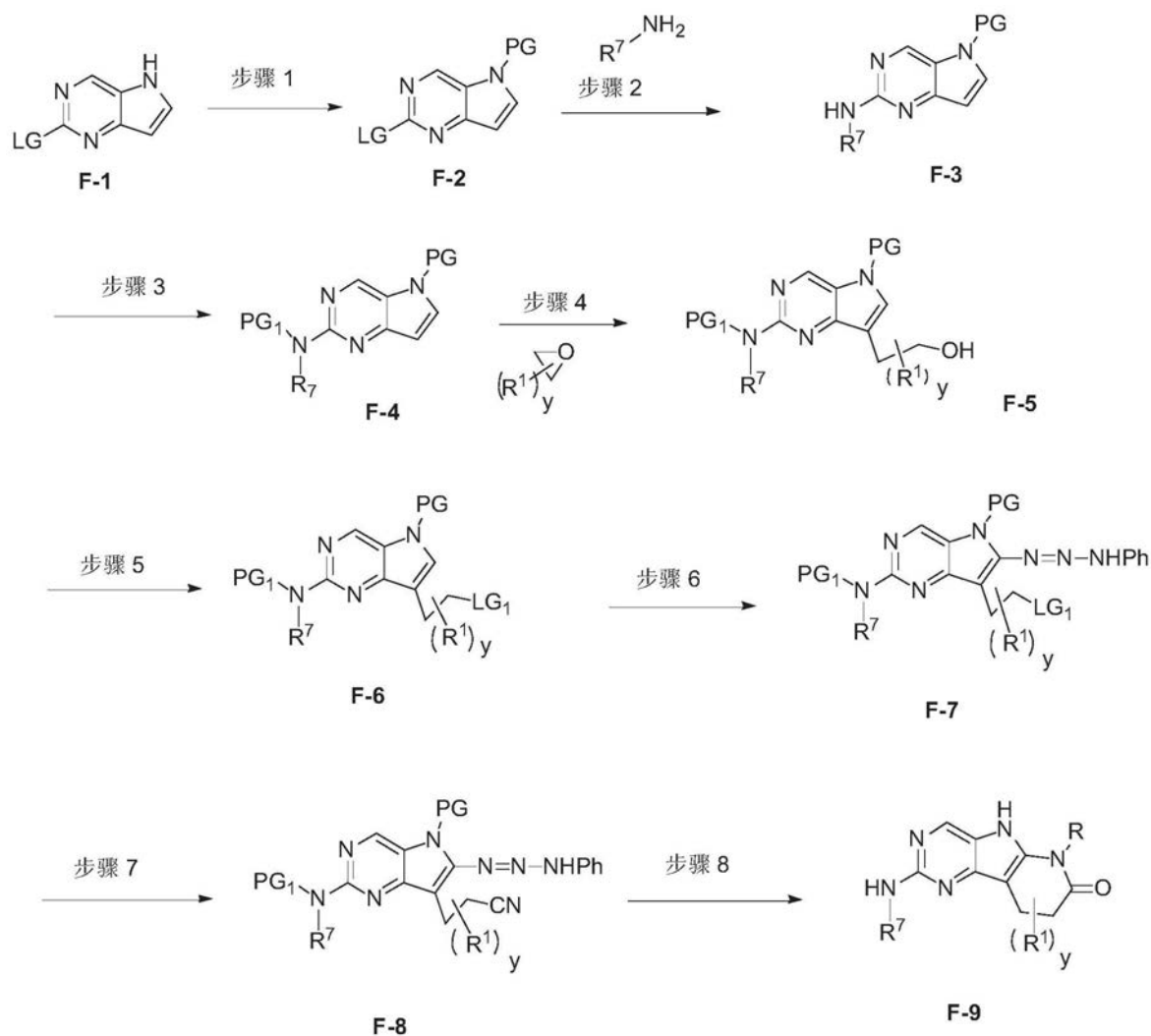
[0658]



[0659] 方案1E

[0660] 如方案1E所示,可以由容易获得的嘧啶制备属于式III的化合物。在结构E-1中, LG_1 是本领域技术人员已知的离去基团。在一个实施方案中, LG_1 是氯。在步骤1中,在碱和有机金属催化剂存在下,在高温下将E-1与适当取代的胺在有机溶剂中偶联,得到结构E-2。在一个实施方案中,胺是吡啶-2-胺。在一个实施方案中,碱是叔丁醇钾。在一个实施方案中,催化剂是与[1,1'-联苯基]-2-基二-叔-丁基膦配体连接的 $Pd(OAc)_2$ 。在一个实施方案中,温度高于 $60^\circ C$ 。在一个实施方案中,溶剂是甲苯。在步骤2中,用本领域技术人员已知的保护基团PG1保护E-2以提供E-3。在一个实施方案中,PG1是三苯甲基。在步骤3中,E-3可以在路易斯酸存在下与适当取代的环氧化物反应,产生结构E-4。在一个实施方案中,路易斯酸是三氟化硼醚合物。方案5中所示的环氧化物是非限制性实例,本领域技术人员可以使用其他环氧化物来产生结构E-4的衍生物。在步骤4中,用本领域技术人员已知的保护基团PG2保护醇E-4以产生E-5。在一个实施方案中,PG2是TBDMS。在步骤5中,根据本领域已知的方法将E-5转化为结构E-6,其中 LG_1 是离去基团。在一个实施方案中, LG_1 是苯基。在步骤6中,将酯E-6转化为酰胺物质,除去PG2,得到E-7。在步骤7中,将醇转化为本领域技术人员已知的离去基团 LG_2 。在一个实施方案中, LG_2 是溴。在步骤8中,使E-8环化,得到内酰胺E-9,其为式III的化合物。

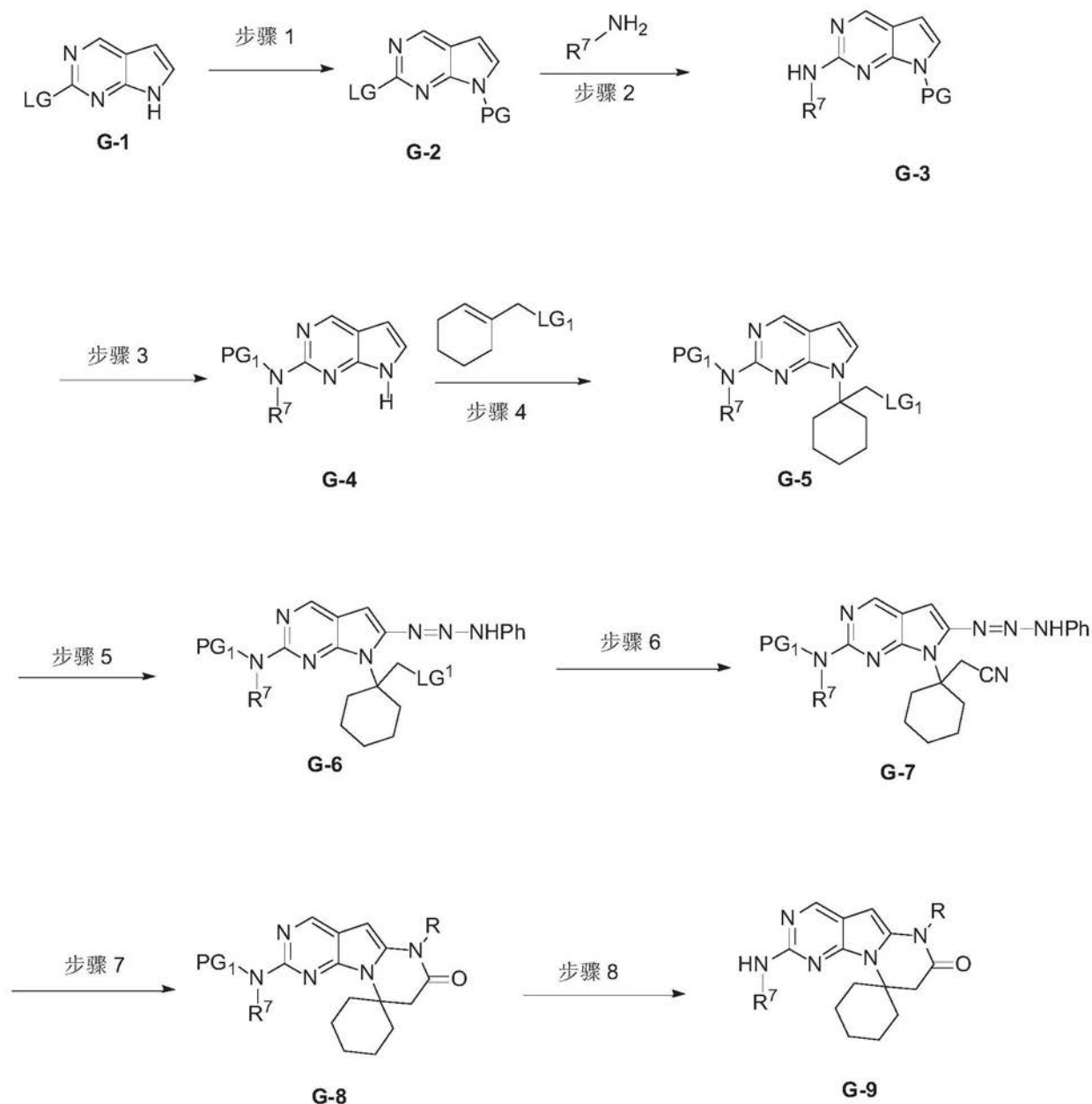
[0661]



[0662] 方案1F

[0663] 如方案1F中所证明的,可由容易获得的起始原料如F-1制备式IV化合物。在步骤1中,通过本领域技术人员已知的方法保护F-1以提供F-2。在一个实施方案中,LG是氯。在一个实施方案中,PG是三苯甲基。在步骤2中,F-2经历S_NAr亲核加成,产生F-3。在步骤3中,保护F-3以提供F-4。在步骤4中,可以使适当取代的F-4与适当取代的环氧化物反应,得到F-5。在步骤5中,将F-5的羟基转化为合适的离去基团,得到F-6。在步骤6中,将F-6转化为叠氮化物F-7。在步骤7中,F-7经历亲核进攻以安装氰基并产生F-8。在步骤8中,通过本领域技术人员已知的方法使F-8环化,得到F-9,其为式IV的化合物。

[0664]

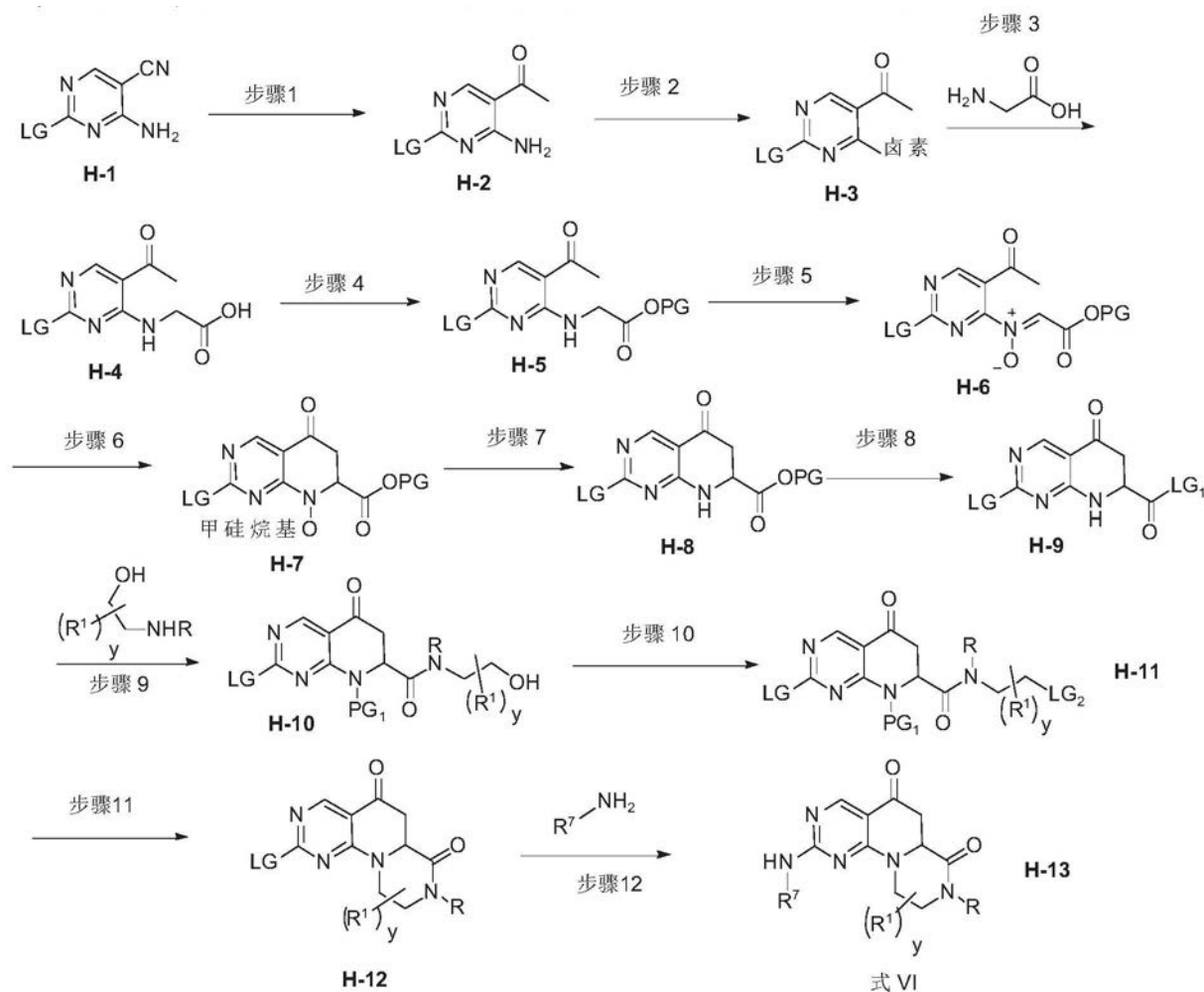


[0665] 方案1G

[0666] 如方案1G所示,可由容易获得的原料如G-1制备式V化合物。在步骤1中,通过本领域技术人员已知的方法保护G-1以提供G-2。在一个实施方案中,LG是氯。在一个实施方案

中,PG是三苯甲基。在步骤2中,G-2经历 S_NAr 亲核加成,产生G-3。在步骤3中,保护G-3以提供G-4。在步骤4中,适当取代的G-4可以在有机金属催化剂存在下,在高温下与适当取代的烯烃在有机溶剂中反应,得到G-5。在一个实施方案中,溶剂是甲苯。在一个实施方案中,催化剂是与适当配体结合的Au(I)盐。在一个实施方案中,温度高于80℃。方案1G中所示的烯烃是非限制性实例,本领域技术人员可以使用其他烯烃来产生结构G-5的衍生物。在步骤5中,G-5转化为叠氮化物G-6。在步骤6中,G-6经历亲核进攻以安装氰基并产生G-7。在步骤7中,通过本领域技术人员已知的方法使G-7环化,得到G-8。在步骤8中,将G-8脱保护得到G-9,其为式V的化合物。

[0667]

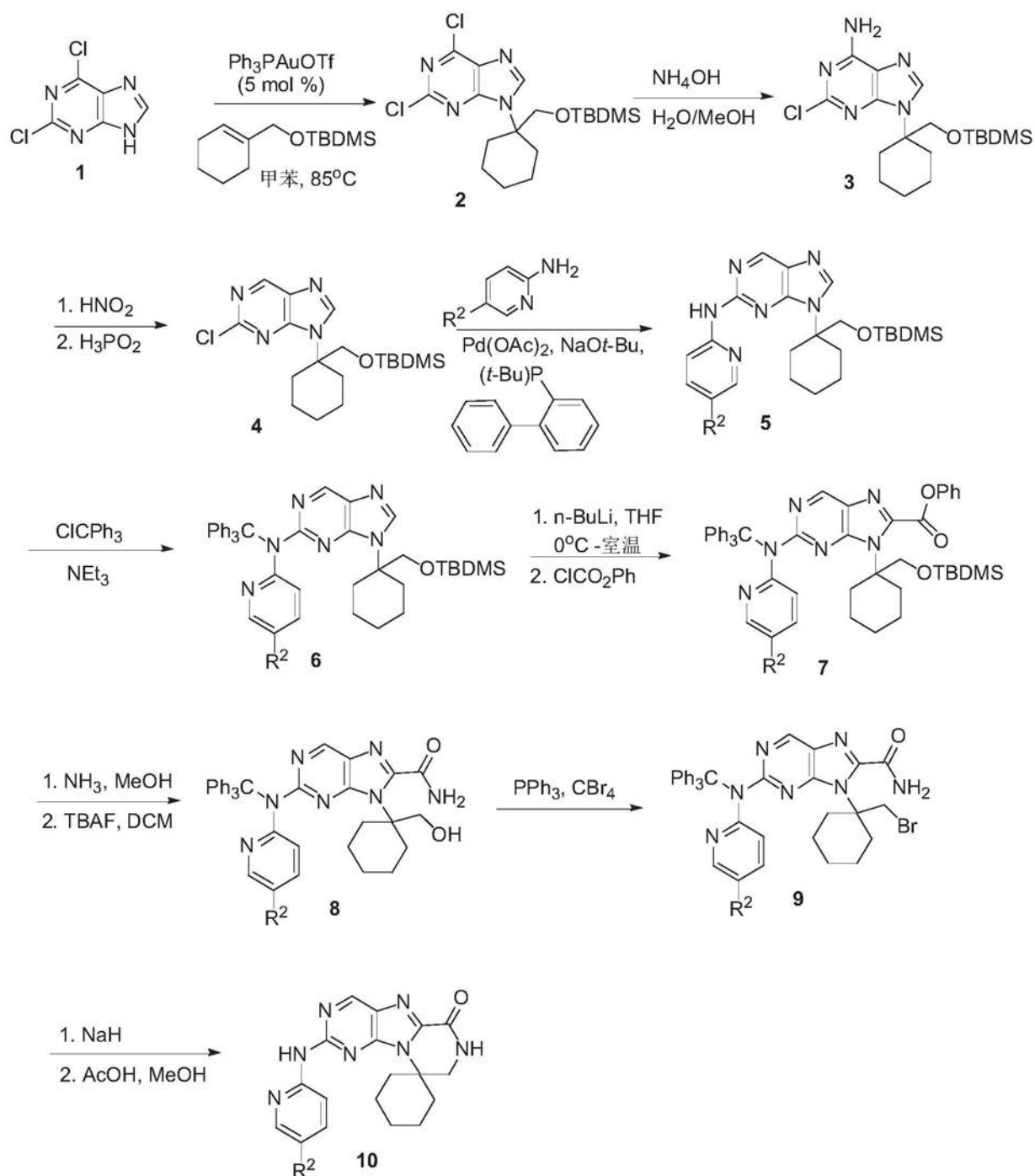


[0668] 方案1H

[0669] 如方案1H中所证明的,可由容易获得的起始原料如H-1制备式VI化合物。在步骤1中,通过本领域技术人员已知的方法将H-1转化为酮,以提供H-2。在一个实施方案中,LG是氯。在步骤2中,将H-2转化为适当的卤化物用于随后的置换,得到H-3。在步骤3中,卤化物H-3被甘氨酸置换,得到H-4。然后通过本领域已知的方法保护H-4以提供结构H-5。在一个实施方案中,PG是乙基。在步骤5中,将H-5转化为两性离子H-6。在步骤6中,通过本领域已知的方法使H-6环化,得到H-7。在一个实施方案中,甲硅烷基是TMS。在步骤7中,将H-7脱水得到H-8。在步骤8中,将H-8转化为含有合适的离去基团的化合物H-9。在一个实施方案中,LG1是羟基。在步骤9中,保护仲胺,然后通过适当取代的胺置换H-9的LG1以产生式H010的化合物。在

一个实施方案中,PG1是氨基甲酸酯。在步骤10中,将H-10的羟基转化为合适的离去基团,得到H-11。在步骤11中,使H-11环化,得到H-12。在步骤12中,胺的S_NAr亲核加成置换H-12的离去基团,得到式VI化合物。

[0670]

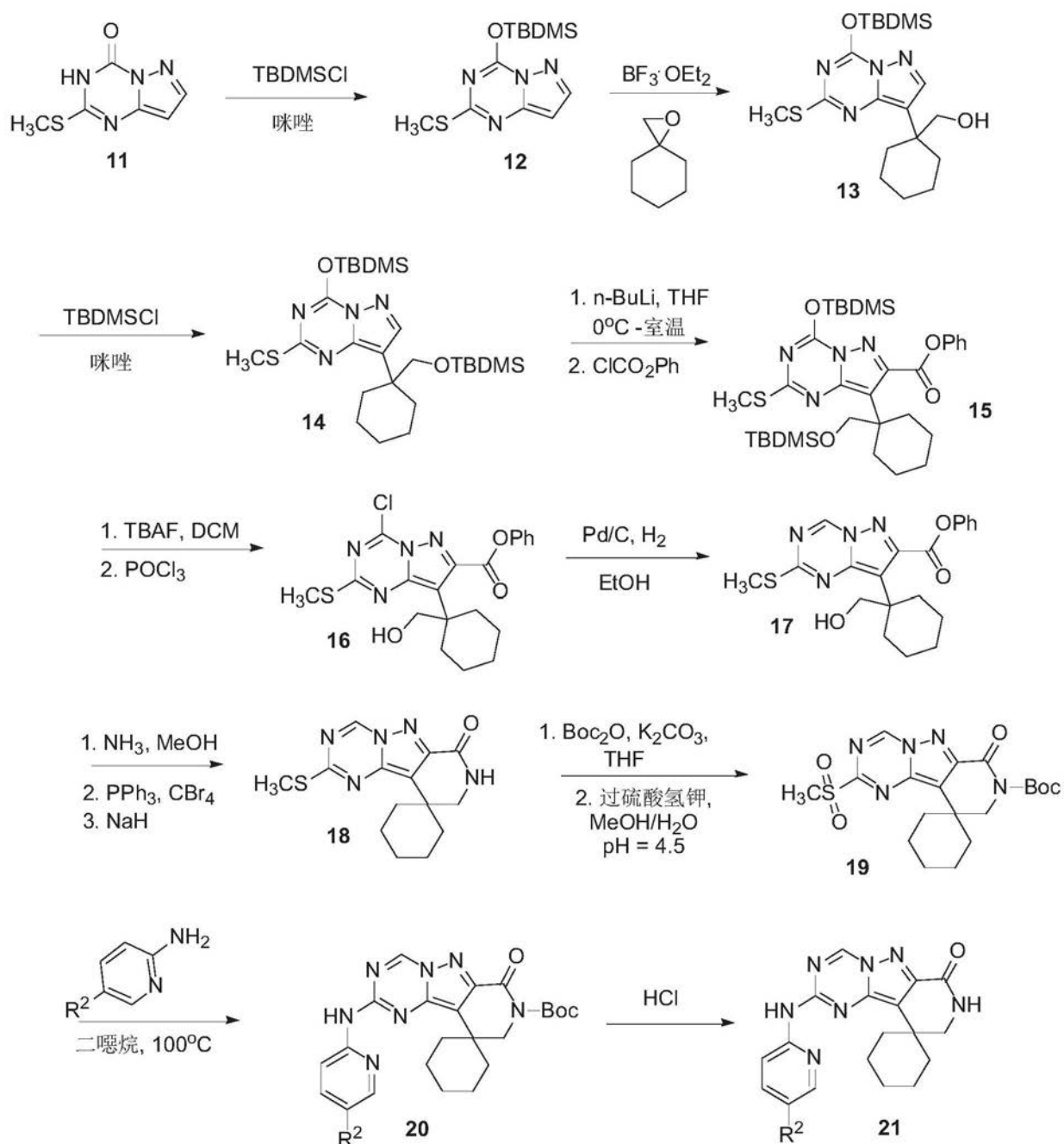


[0671] 方案2

[0672] 如方案2中所示,将适当取代的嘌呤(1)溶解在甲苯中,并在催化 Ph_3PAuOTf 存在下在升高的温度下用叔丁基(环己-1-烯-1-基甲氧基)二甲基硅烷处理,得到2。随后用氢氧化铵将化合物2胺化以提供胺3。然后通过用亚硝酸转化成相应的重氮盐,随后用氢膦酸还原来除去氨基部分得到4。然后将适当取代的胺在高温下在碱(NaOt-Bu)和钯源如具有适当的

配体的Pd(OAc)₂存在下与4偶联以产生5。然后用三苯甲基氯保护该物质以产生化合物6。然后用有机锂试剂锂化三苯甲基保护的物质,并用适当取代的亲电试剂淬灭,得到化合物7。用氨酰胺化7,然后用TBAF将甲硅烷基醚脱保护,得到酰胺醇8,用三苯基膦和四溴化碳将其转化为溴物质9。最后,将烷基溴化物与酰胺部分环化,然后酸性脱保护三苯甲基,得到标题化合物10,其是式I的代表性化合物。

[0673]

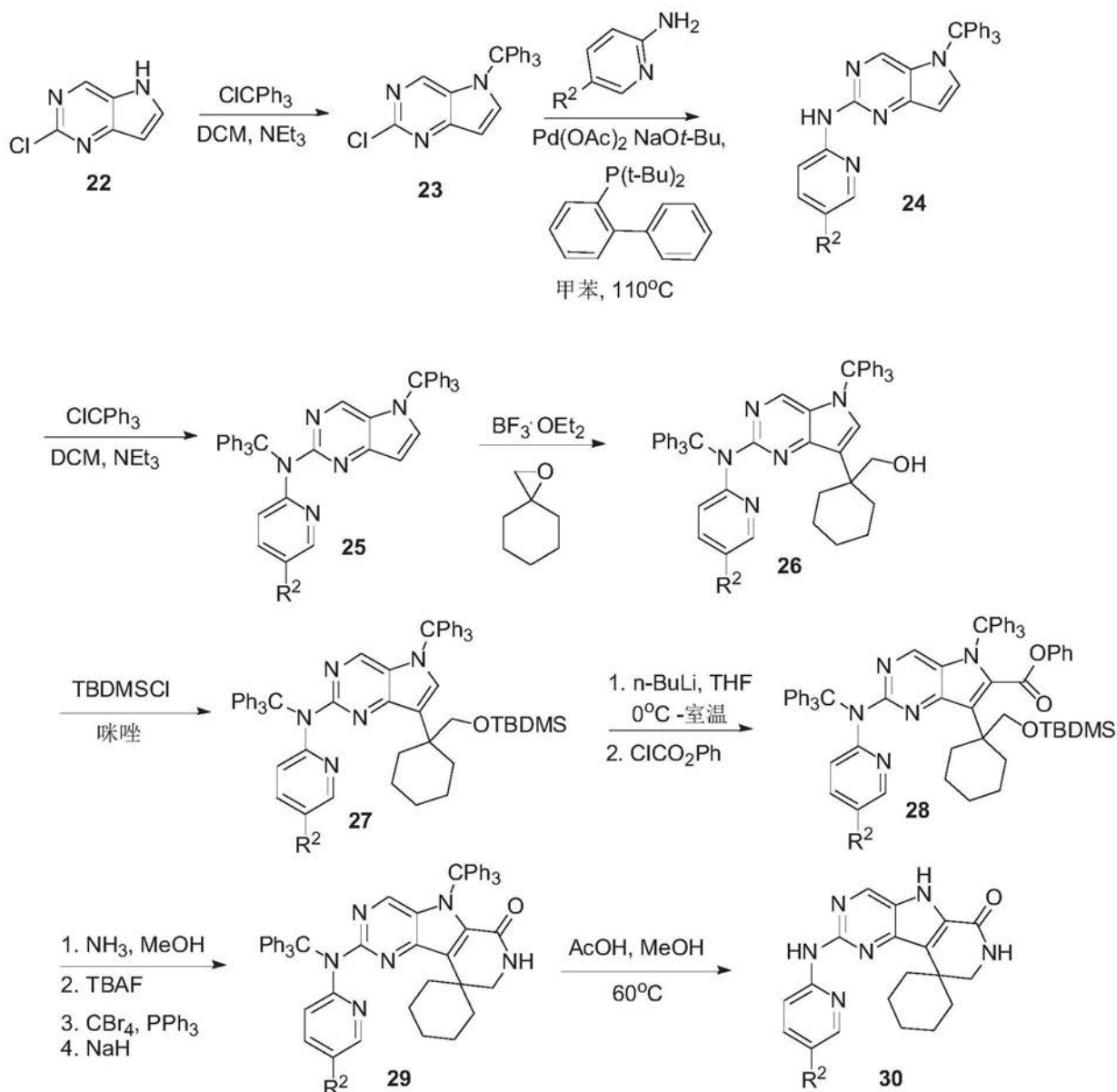


[0674] 方案3

[0675] 如方案3中所示,首先用TBDMSCl保护化合物11,得到甲硅烷基醚12,其在合适的路易斯酸存在下与适当取代的环氧化物反应生成醇13。13的甲硅烷基化得到14并随后用正丁基锂锂化芳环,然后用适当取代的亲电试剂处理产生15。用过量TBAF处理15除去甲硅烷基醚,然后用POCl₃将游离酰胺转化为氯化物16。在细分散的钯碳和作为还原剂的分子氢存在

下将氯化物16还原成化合物17。在甲醇中用氨处理17,随后与 PPh_3CBr_4 反应,得到中间体溴化物,其在碱如 NaH 存在下在升高的温度下进行环化,得到内酰胺18。酰胺用具有 Boc_2O 保护为氨基甲酸酯,随后硫化物通过硫酸氢钾在缓冲至约pH4.5的水性介质中的作用氧化成砷。该方法得到化合物19,其在高温下容易用适当取代的胺进行芳族取代,产生20。然后在酸性条件下除去Boc保护基团,得到标题化合物21,其为式II的代表性化合物。

[0676]

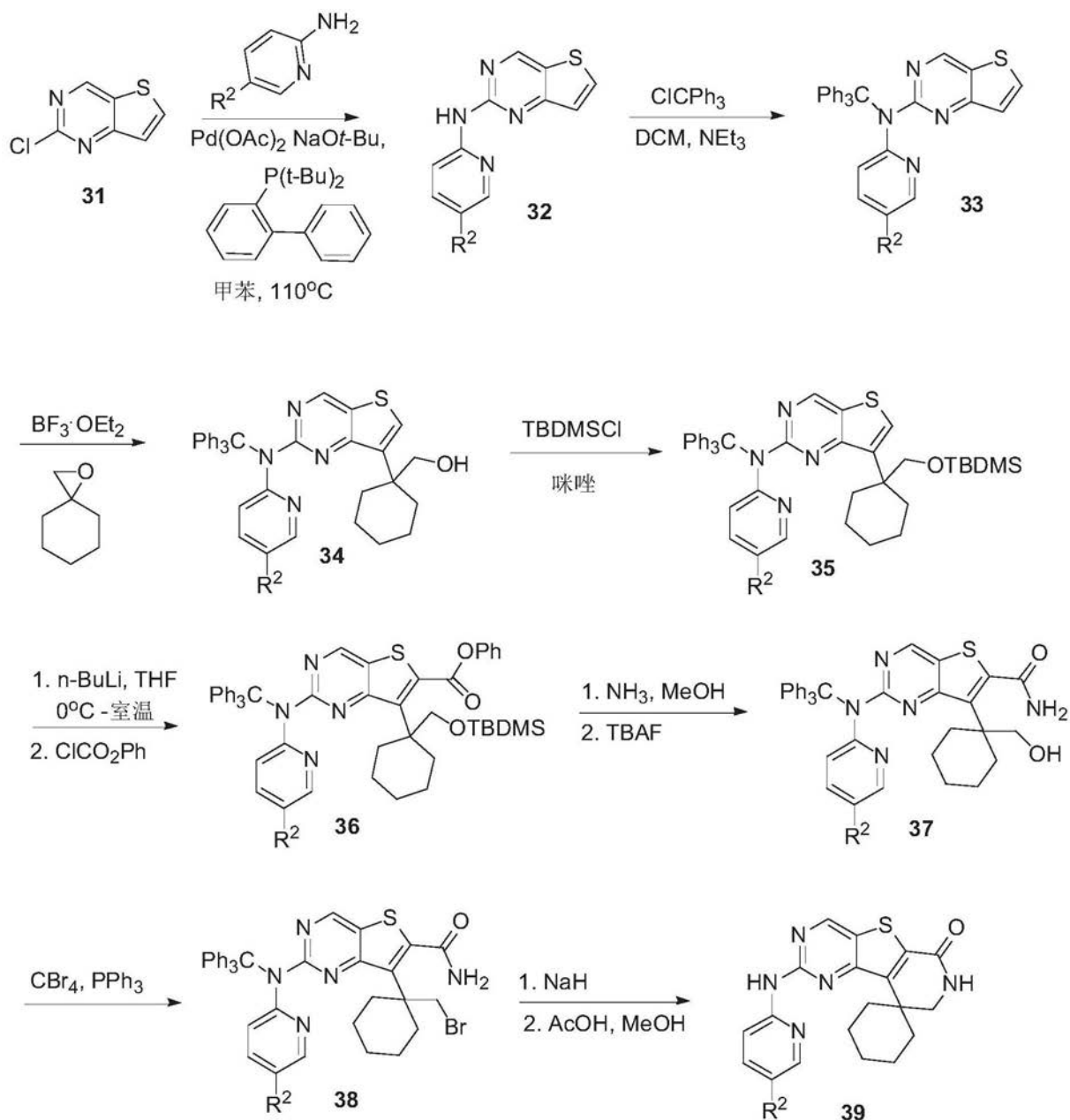


[0677] 方案4

[0678] 如方案4中举例说明的,在碱存在下用三苯甲基氯保护化合物22,得到23。然后将适当取代的胺在高温下在碱(NaOt-Bu)和钯源如具有适当的配体的 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 存在下与23偶联,得到24。随后用三苯甲基氯保护24,得到25,然后在合适的路易斯酸存在下与适当取代的环氧化物反应,生成醇26。26的甲硅烷基化容易得到27,由正丁基锂和适当取代的亲电试剂将其转化成化合物28。通过甲醇氨进行28的酰胺化,并在 TBAF 存在下将甲硅烷基醚脱保护。该方法得到中间体醇,其通过 CBr_4 和 PPh_3 转化成相应的溴化物,其在碱如 NaH 存在下进行

环化,得到化合物29。然后在升高的温度下用酸将三苯甲基基团脱保护,得到30,其是式III的代表性化合物。

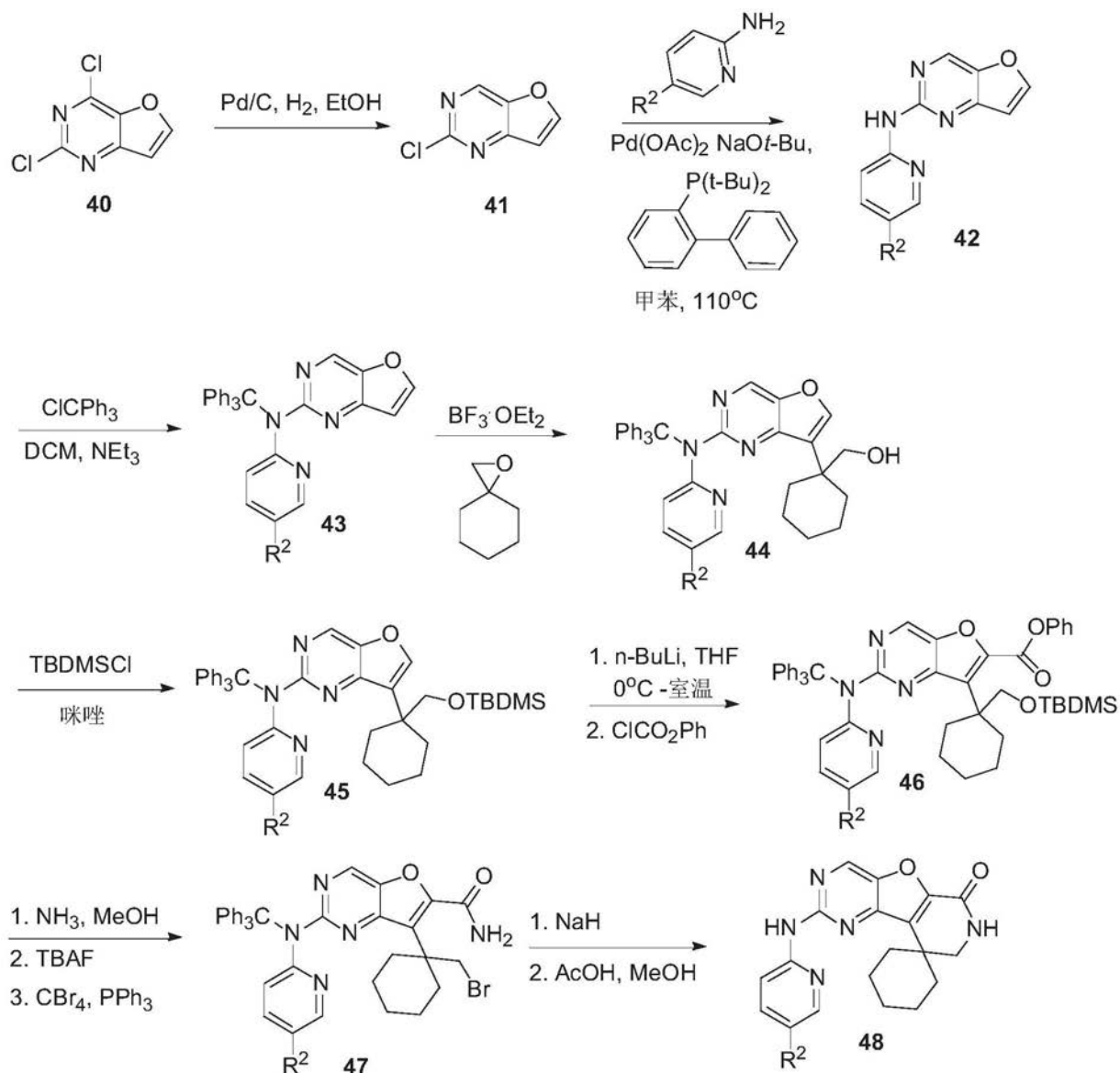
[0679]



[0680] 方案5

[0681] 如方案5中举例说明的,化合物31在高温下在碱(NaOt-Bu)和钯源如具有适当的配体的Pd(OAc)₂存在下容易地与适当取代的胺偶联以产生32。然后用三苯甲基氯保护氨基部分,得到33,其在合适的路易斯酸存在下与适当取代的环氧化物反应生成醇34。醇34的甲硅烷基化产生35,其被正丁基锂和适当取代的亲电试剂转化为化合物36。然后通过甲醇氨将酯36转化为酰胺,并在TBAF存在下裂解甲硅烷基醚得到37。用CBr₄和PPh₃溴化醇37得到溴化物38,其在碱存在下容易进行环化以产生环状内酰胺。在升高的温度下用酸处理该中间体内酰胺以除去三苯甲基保护基团,提供化合物39,其是式III的代表性化合物。

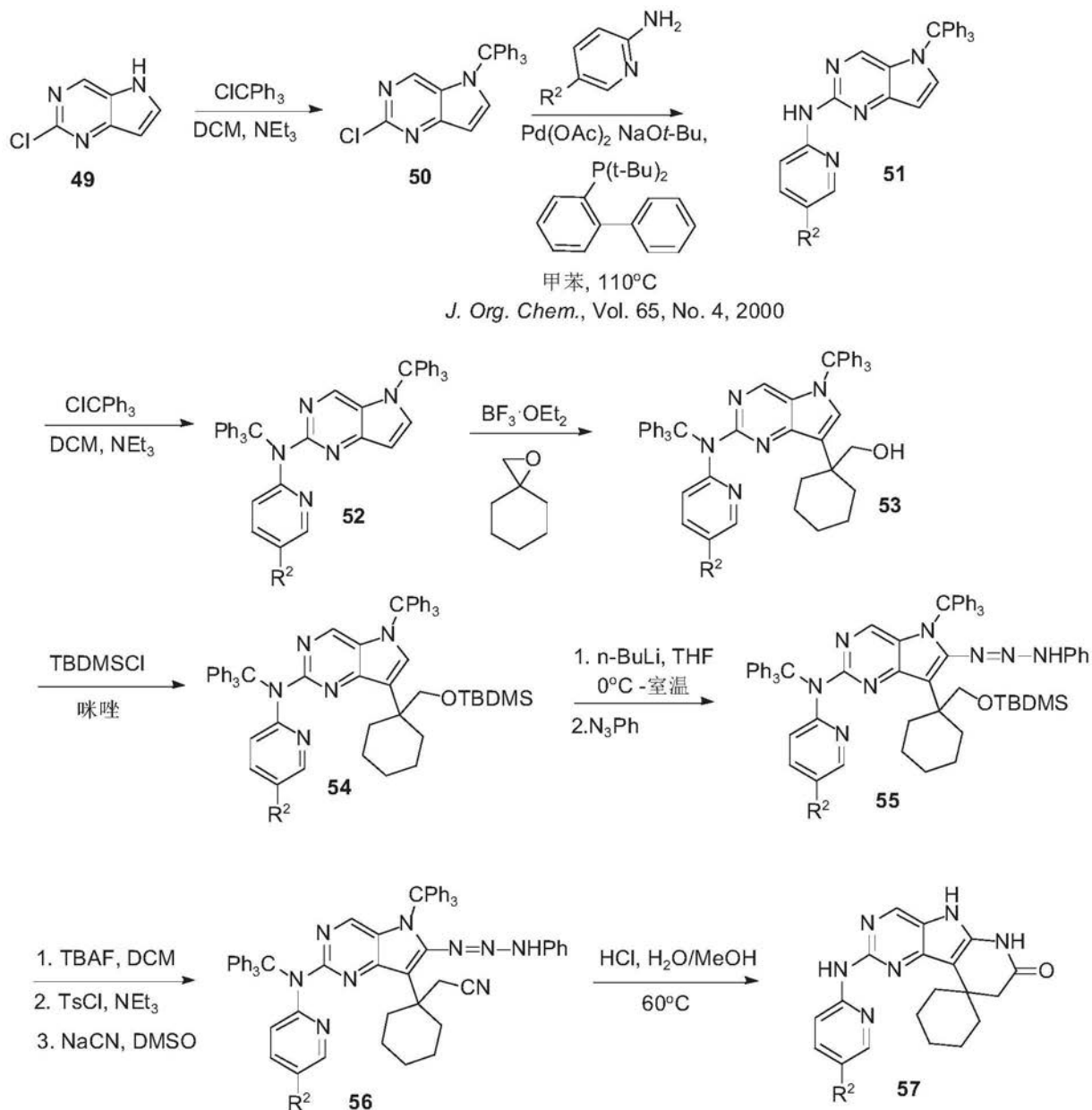
[0682]



[0683] 方案6

[0684] 如方案6中举例说明的,在分子氢存在下,用细分散的钯碳还原化合物40,得到一氯代物41。然后将适当取代的胺在升高的温度下在碱(NaOt-Bu)和钯源如具有适当的配体的 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 存在下与41偶联,得到42。然后用三苯甲基氯保护化合物42,得到43,然后在合适的路易斯酸存在下将其与适当取代的环氧化物反应,生成醇44。醇44的甲硅烷基化产生45,其被正丁基锂和适当取代的亲电试剂转化为化合物46。然后通过甲醇氨将酯46转化为酰胺,并在 TBAF 存在下裂解甲硅烷基醚。随后用 CBr_4 和 PPh_3 溴化中间体醇,得到溴化物47,其在碱存在下容易进行环化,产生环状内酰胺。在升高的温度下用酸处理该中间体内酰胺以除去三苯甲基保护基团,提供化合物48,其是式III的代表性化合物。

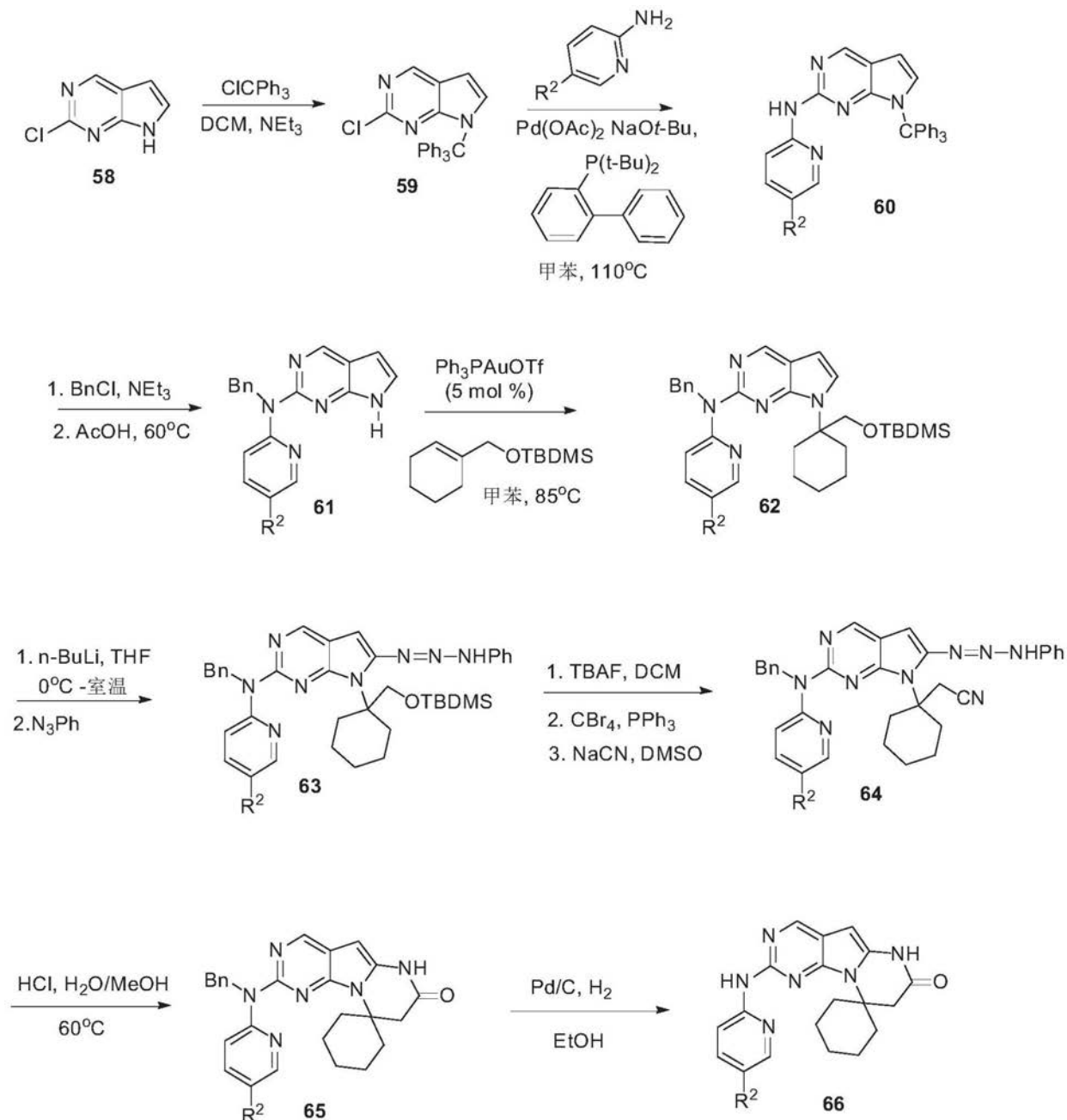
[0685]



[0686] 方案7

[0687] 如方案7中举例说明的,在碱存在下用三苯甲基氯保护化合物49,得到50。然后将适当取代的胺在高温下在碱(NaOt-Bu)和钯源如具有适当的配体的 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 存在下与50偶联以产生51。随后对51进行三苯甲基保护,提供52,其在合适的路易斯酸存在下与适当取代的环氧化物反应生成醇53。53的甲硅烷基化容易得到54,由正丁基锂和苯基叠氮化物将其转化成化合物55。然后用TBAF裂解甲硅烷基醚,将得到的醇甲苯磺酰化并用 NaCN 置换,得到腈56。在酸存在下在升高的温度下加热化合物8裂解三苯甲基保护基团并促进腈和偶氮部分的水解以产生内酰胺57,其是式IV的代表性化合物。

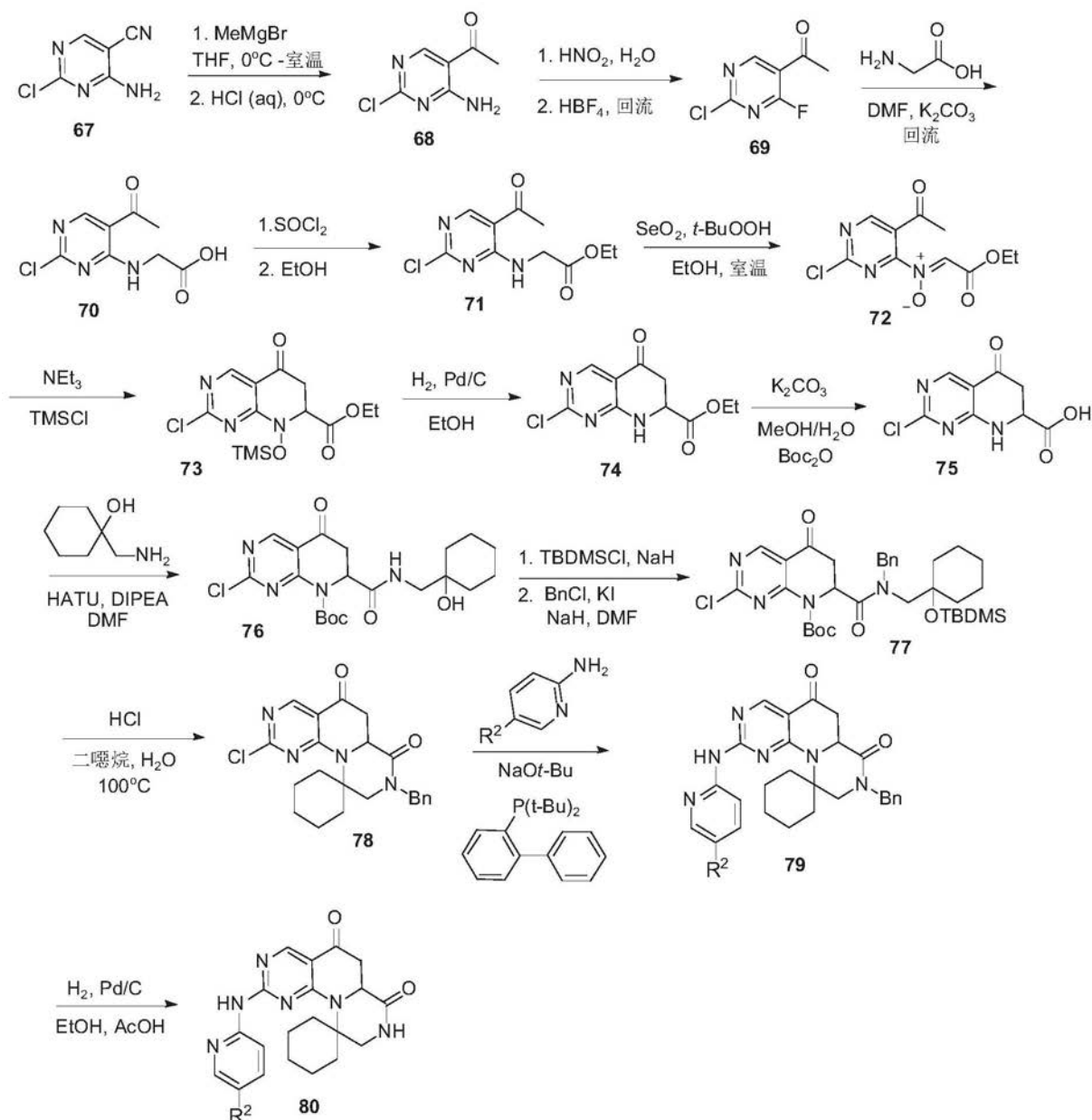
[0688]



[0689] 方案8

[0690] 如方案8中举例说明的,在碱存在下用三苯甲基氯保护化合物58,得到59。然后将适当取代的胺在高温下在碱(NaOt-Bu)和钯源如具有适当的配体的 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 存在下与59偶联,得到60。随后用苄基氯保护3并且预先存在的三苯甲基保护基团的酸介导的水解产生61。然后化合物61在催化 Ph_3PAuOTf 存在下在升高的温度下与叔丁基(环己-1-烯-1-基甲氧基)二甲基硅烷反应,产生62。用正丁基锂处理62,然后用苯基叠氮化物处理,得到63。用TBAF将甲硅烷基醚脱保护,用 PPh_3 和 CBr_4 将所得的醇转化为烷基卤化物,并用 NaCN 置换,得到腈64。在高温下在酸存在下腈和偶氮部分的水解促进环化成内酰胺65。通过细分散的钯与分子氢还原裂解苄基保护基团,得到化合物66,其为式V的代表性化合物。

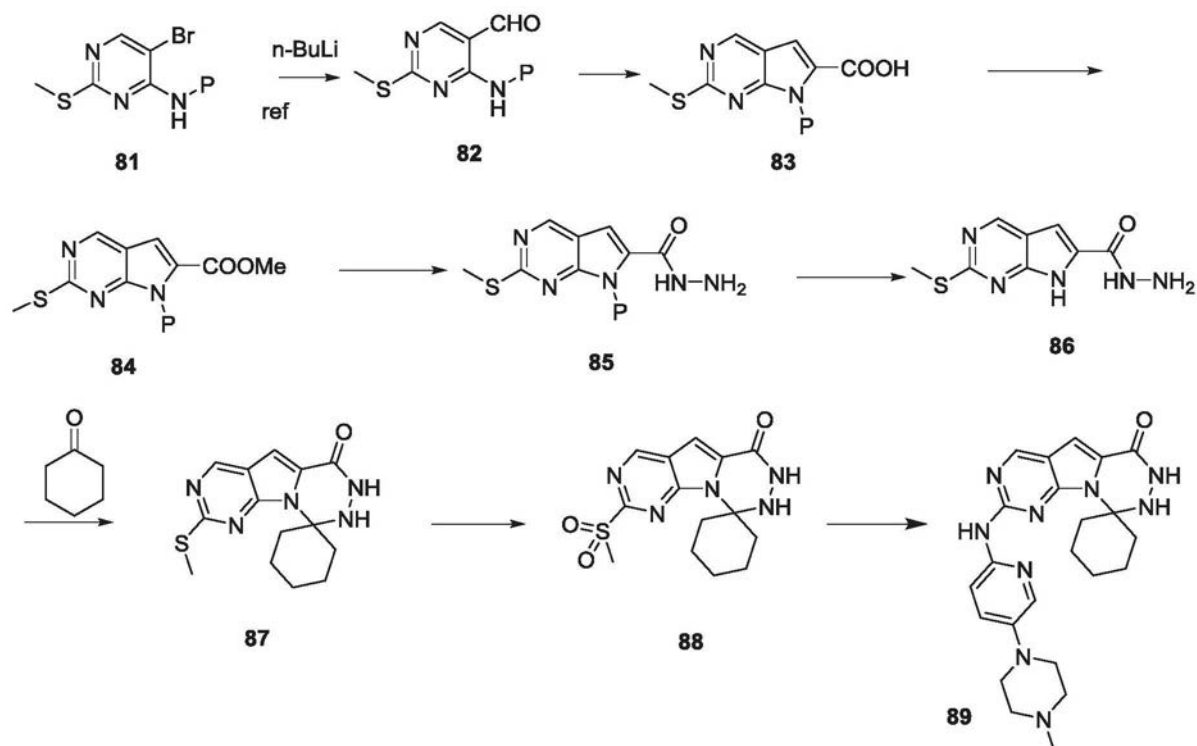
[0691]



[0692] 方案9

[0693] 如方案9中举例说明的,将化合物67冷却至降低的温度并用甲基溴化镁处理。反应混合物的酸性后处理产生68。用亚硝酸重氮化68,然后在高温下用HBF₄处理,产生氟化物69。该中间体在碱存在下与甘氨酸加热得到70。将羧酸70转化为酰氯并用EtOH酯化,得到乙酯71。用SeO₂和*t*-BuOOH完成仲氮到硝酮72的氧化。在碱存在下用TMSCl环化72得到73,其在分子氢存在下用Pd/C还原以产生胺74。然后用碱水溶液水解乙酯74,同时用Boc保护,得到羧酸75。然后将酸75与适当取代的胺偶联,得到酰胺76。用TBDMSCl将叔醇甲硅烷基化,并用氢化钠和苄基溴将酰胺苄基化,得到77。在酸水溶液中水解Boc和硅烷保护基团产生叔碳阳离子,其在升高的温度下经历环化以产生78。然后将氯化物78与适当取代的胺偶联以产生79,其经历Pd催化还原以裂解苄基保护基团,得到化合物80,其为式VI的代表性化合物。

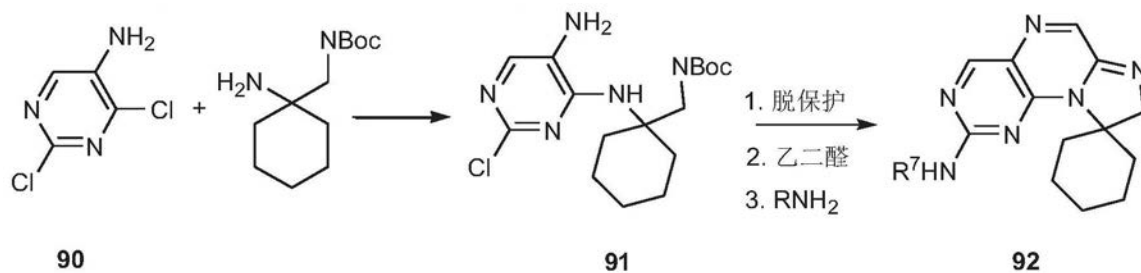
[0694]



[0695] 方案10

[0696] 如方案10中所示,将溴化物81转化为醛82,然后进行环化和氧化,得到羧酸83。然后将酸83转化为烷基酯84并转酰胺化,得到酰胺85。保护基团P的脱保护产生86,其在酮的存在下经历缩醛胺形成以产生缩醛胺87。87的磺化得到88,随后进行亲核芳族取代,得到所需的化合物89,其是式VII的代表性化合物。

[0697]



Tetrahedron, 62(29), 6855-6861; 2006

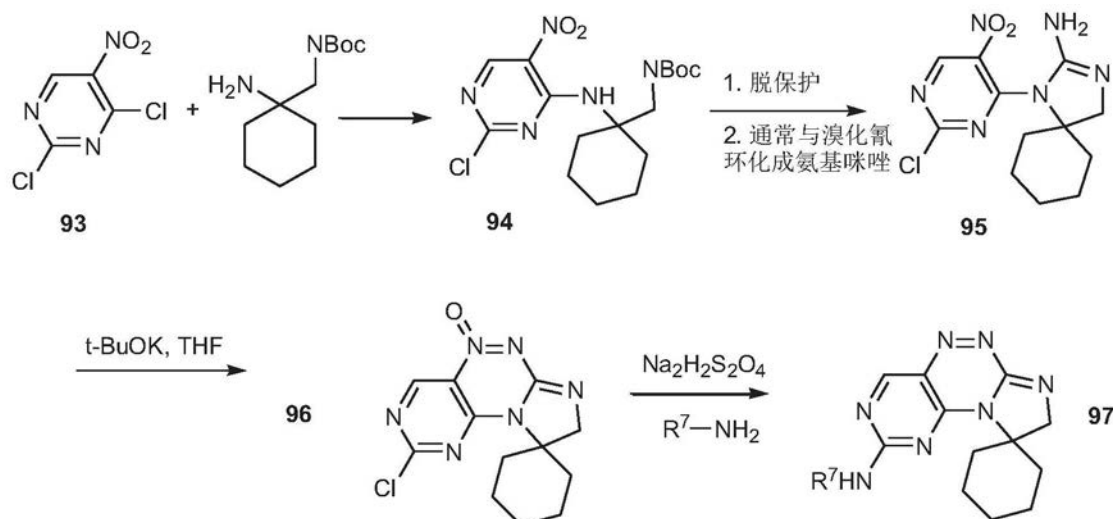
1. Anti-Cancer Drug Design (1993), 8(6), 439-61.

2. Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry (1983), 22B(12), 1233-5.

[0698] 方案11

[0699] 如方案11中所示,通过亲核芳族取代将市售氯化物90与合适的胺偶联,得到中间体91。然后将胺91脱保护,在乙二醛存在下进行环化,并与所需的胺偶联,得到化合物92,其是式VIII的代表性化合物。

[0700]



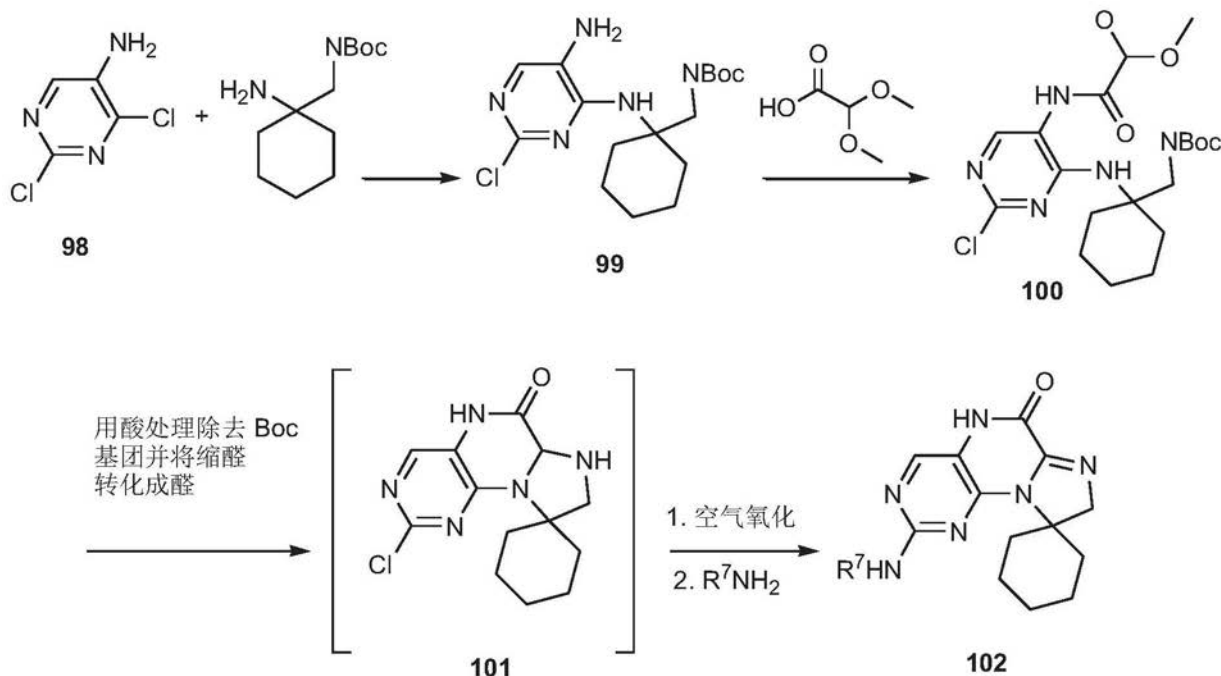
Journal of Medicinal Chemistry, 46(1), 169-182; 2003
 Journal of Organic Chemistry, 79(16), 7520-7531; 2014
 Synthesis, (8), 855-857; 1997
 Science of Synthesis, 17, 357-447; 2004

美国专利申请公开号 20040192686

[0701] 方案12

[0702] 或者,可以如方案12中所示形成式VIII的化合物。通过亲核芳族取代将市售氯化物93与合适的胺偶联,得到中间体94。然后将胺94脱保护并在溴化氰或类似试剂存在下进行环化,得到化合物95。将化合物95在碱存在下进一步环化,得到化合物96,将其还原并经受适当取代的胺,得到化合物97,其为式VIII的化合物。

[0703]

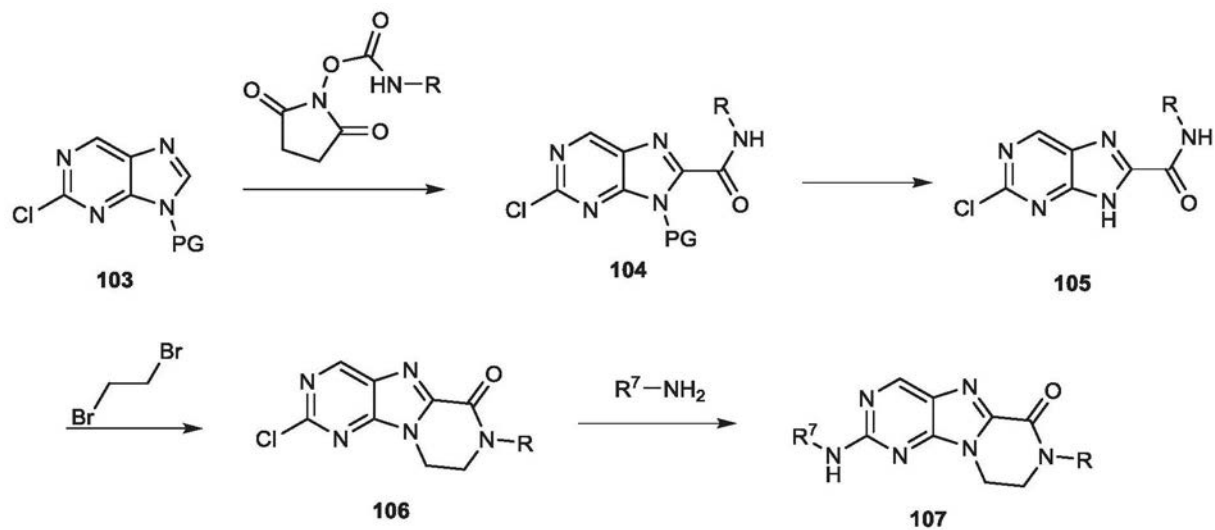


[0704] 方案13

[0705] 如方案13中所示,通过亲核芳族取代将二氯化物98与胺偶联以提供中间体99,然后在羧酸存在下进行酰胺化以产生酰胺100。除去Boc引发分子内环化以产生中间体101,然

后在暴露于空气或其他氧化剂时将其氧化并与所需的胺偶联,得到目标102,其为式IX的化合物。

[0706]

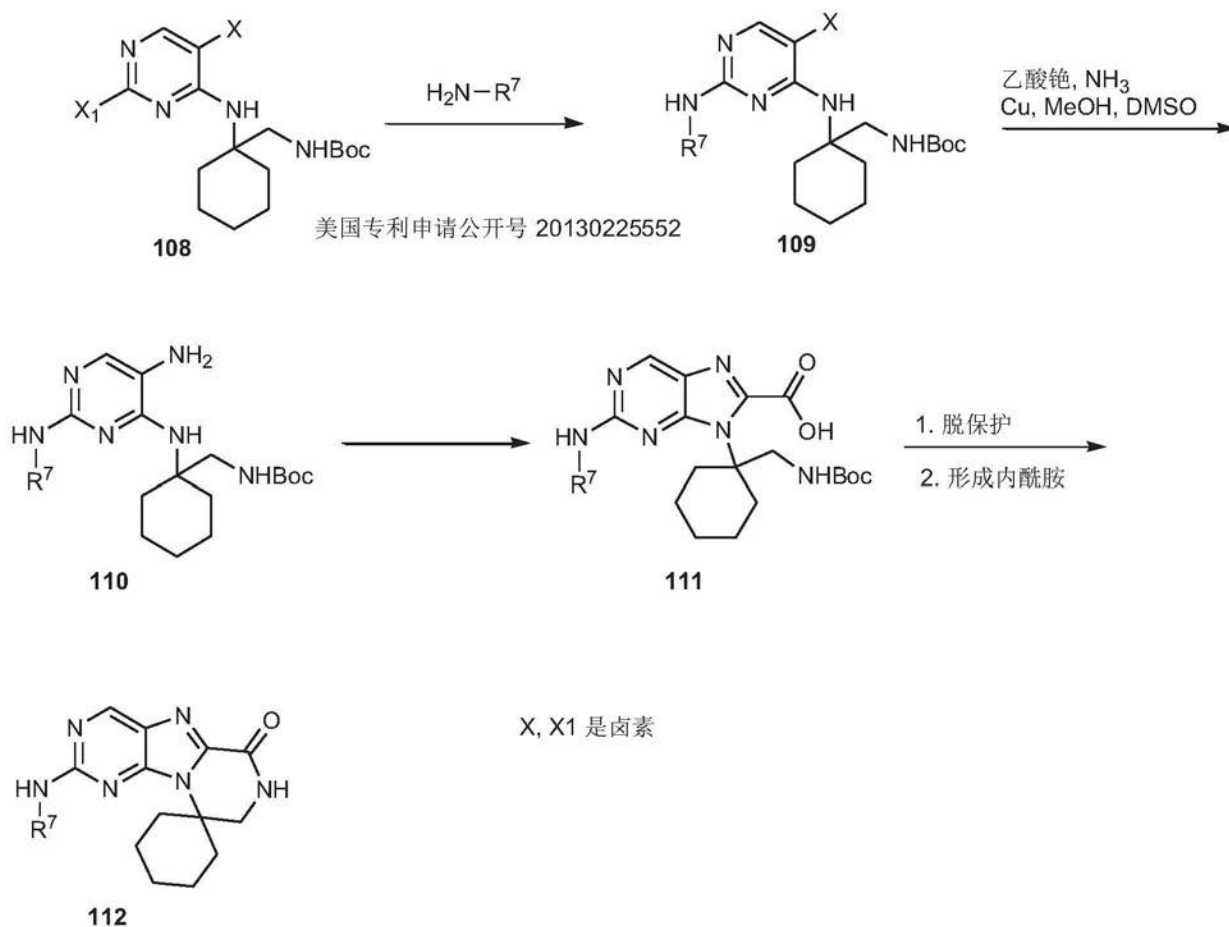


WO2012 082997

[0707] 方案14

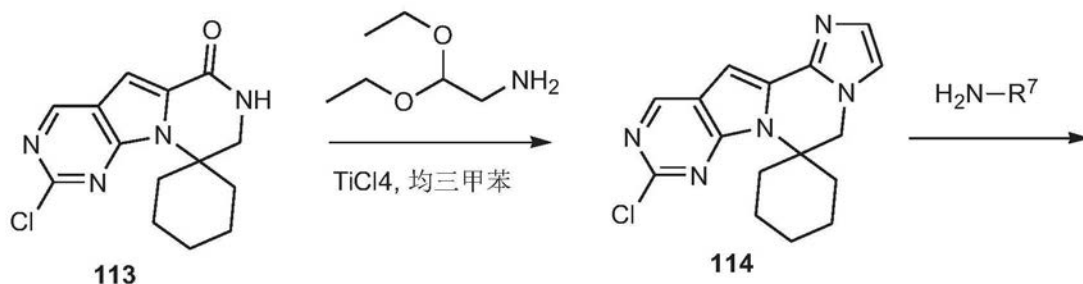
[0708] 如方案14所示,受保护的杂环103与本领域已知的亲电试剂反应,得到中间体104,然后进行脱保护,得到酰胺105。通过105对二溴乙烷进行亲核进攻随后进行分子内环化,得到106,其与所需的胺偶联,得到化合物107,其为式I的化合物。

[0709]



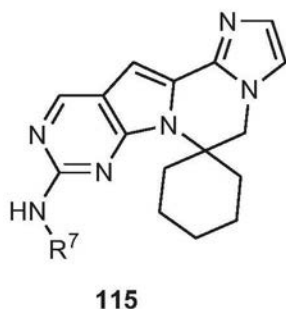
[0710] 方案15

[0711] 如方案15中所示,将受保护的杂环108与所需的胺偶联以提供中间体109。然后将中间体109转化为本领域已知的苯胺基化合物110。将苯胺基化合物110缩合成草酸盐衍生物111,随后将其脱保护并环化形成化合物112,其为式I的化合物。



JOC 59, 17, 1994, 第 5084-7页

[0712]



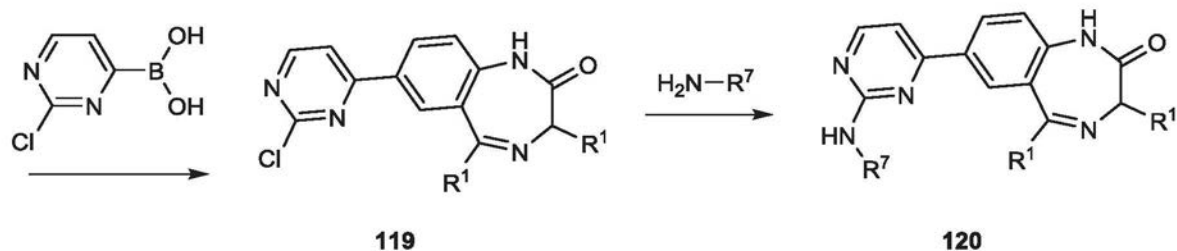
[0713] 方案16

[0714] 如方案16中所示, 已知化合物113可与氨基缩酮反应以形成化合物114。随后使化合物114与所需的胺反应, 形成化合物115, 其为式XI的代表性化合物。

[0715]



Bioorg. Med. Chem. Lett.
18, 2008, pp 5015-17



[0716] 方案17

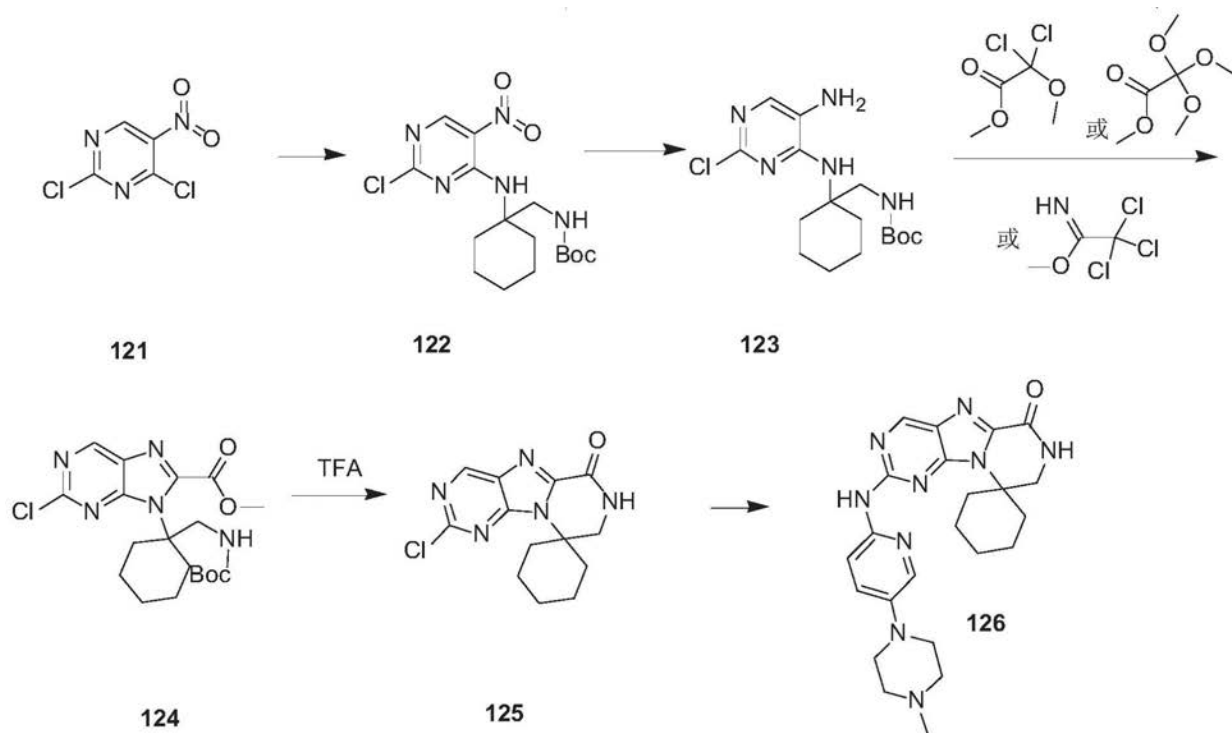
[0717] 合成二氮杂酮(diazepinones) 118的一般流程。将合适的2-氨基二苯甲酮衍生物 116 (6.0mmol) 在含有9.0mmol丙氨酸衍生物117的吡啶 (40mL) 中的混合物在氮气下回流20小时。将反应混合物减压浓缩, 倒入冰水中并用 CH_2Cl_2 萃取。用0.1N HCl 洗涤有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 并真空蒸发。通过快速色谱法纯化残余物, 用合适的溶剂洗脱, 得到预期的化合物, 其在从适当的溶剂中重结晶后得到118。

[0718] 然后将二氮杂酮118与嘧啶偶联, 得到119, 其经受适当的胺的亲核进攻, 得到120,

其为式XII的化合物

[0719] 在以下方案中,合成了甲基哌嗪产物和中间体。本领域技术人员将理解,通过在以下方案中通过选择杂芳基胺反应物,可以使用各种不同的杂环代替甲基哌嗪(例如哌嗪、异丙基哌嗪、吗啉等)。

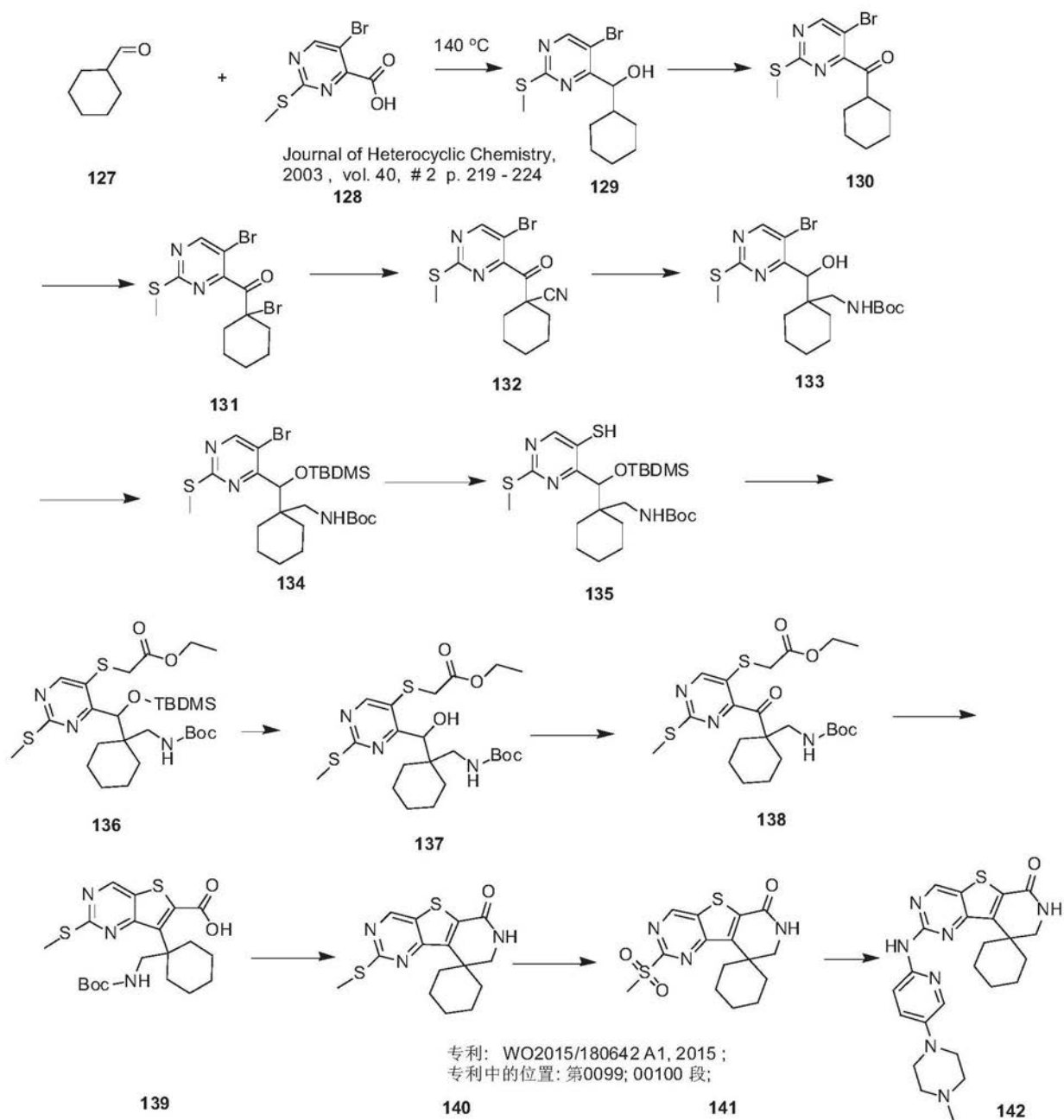
[0720]



[0721] 方案18

[0722] 方案18提供式I的化合物126的合成制备。首先市售二氯化物121进行亲核加成以安装二胺部分并得到122。然后将中间体122还原成苯胺基化合物,随后与2,2-二氯-2-甲氧基乙酸甲酯、2,2,2-三甲氧基乙酸甲酯、2,2,2-三氯乙酰亚胺甲酯或类似试剂反应得到环化前体124。然后将124脱保护,随后进行分子内环化,得到125,然后进行亲核进攻,得到最终化合物126。

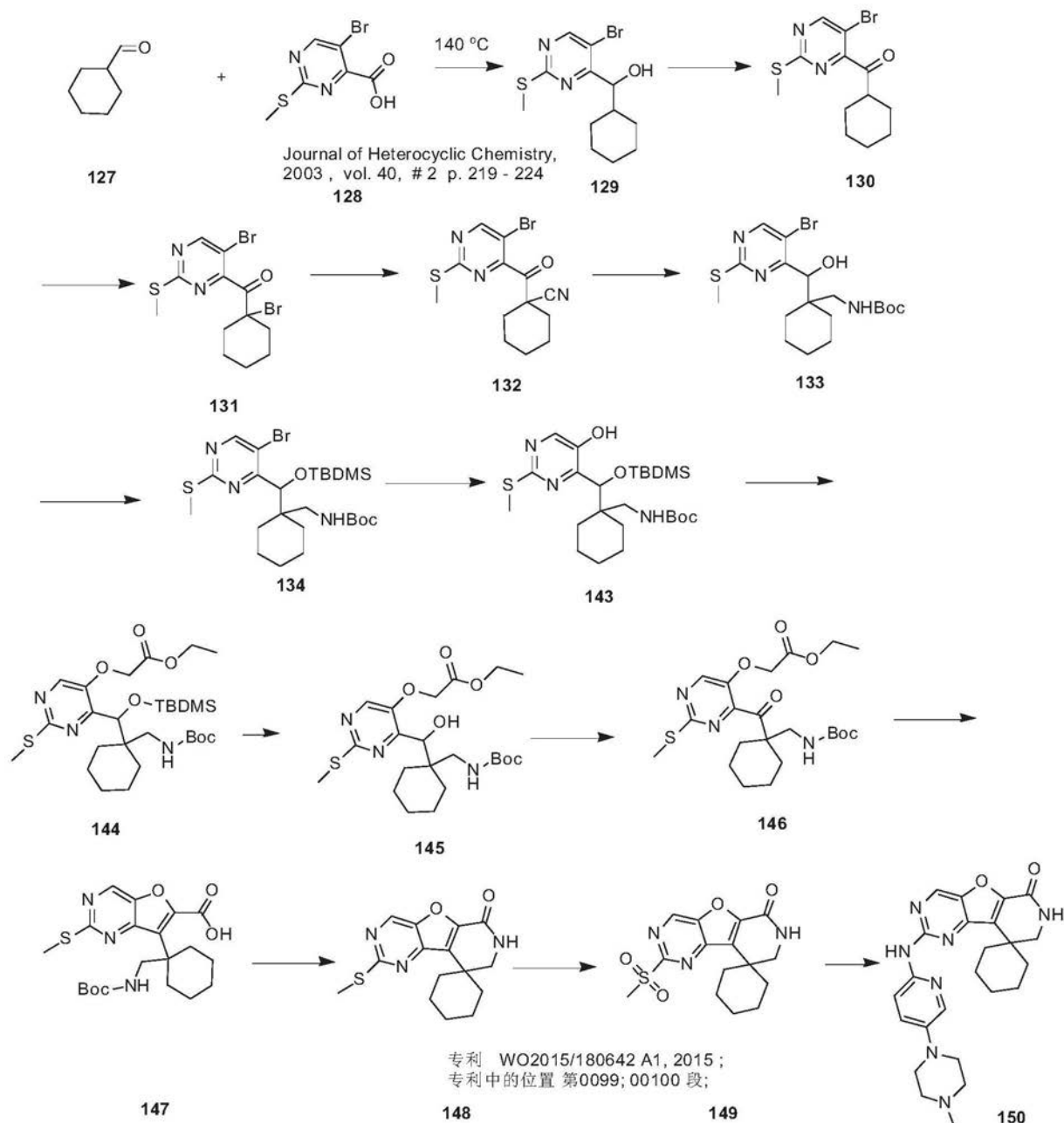
[0723]



[0724] 方案19

[0725] 方案19提供了式III的化合物142的合成制备。如Journal of Heterocyclic Chemistry中所述,首先使醛127和羧酸128反应,得到化合物129。将化合物129氧化成130,然后将其 α 溴化成溴化物131。溴化物131经历亲核进攻以提供氰基物质132,随后还原和保护以提供氨基甲酸酯保护的化合物133。将化合物133甲硅烷基保护为134,然后脱卤得到硫醇135。通过 α 溴化酯的反应将硫醇135转化为酯136,然后脱保护(137)并氧化成酮中间体138。酮138进行分子内环化,得到140,然后如本领域已知的那样氧化成砷141。砷141经历亲核进攻以提供化合物142。

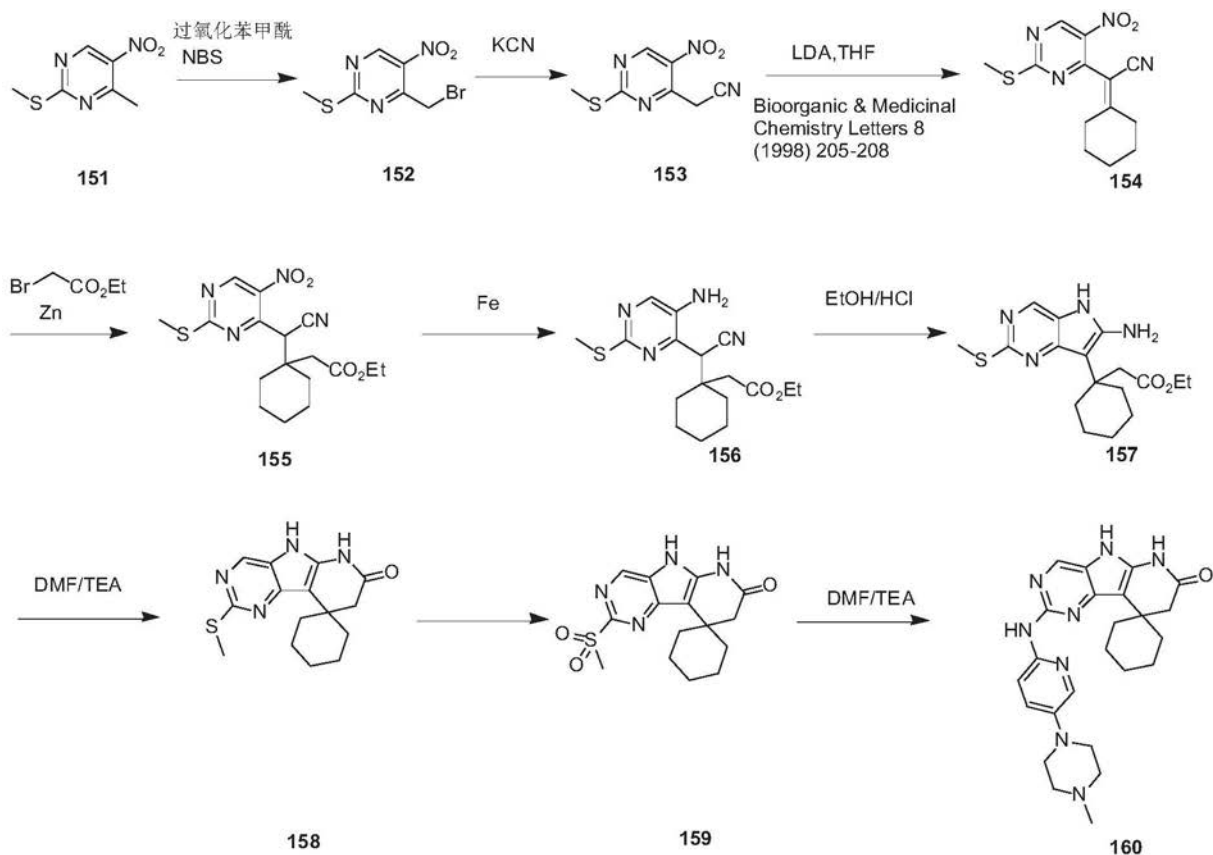
[0726]



[0727] 方案20

[0728] 方案20提供了式III的化合物150的合成制备。如Journal of Heterocyclic Chemistry中所述,首先使醛127和羧酸128反应,得到化合物129。将化合物129氧化成130,然后将其 α 溴化成溴化物131。溴化物131经历亲核进攻以提供氰基物质132,随后还原和保护以提供氨基甲酸酯保护的化合物133。将化合物133甲硅烷基保护为134,然后脱卤得到羟基143。通过 α 溴化酯的反应将羟基144转化为酯145,然后脱保护(146)并氧化成酮中间体147。酮147经历分子内环化得到148,然后如本领域已知的那样被氧化成砜149。砜149经历亲核进攻以提供化合物150。

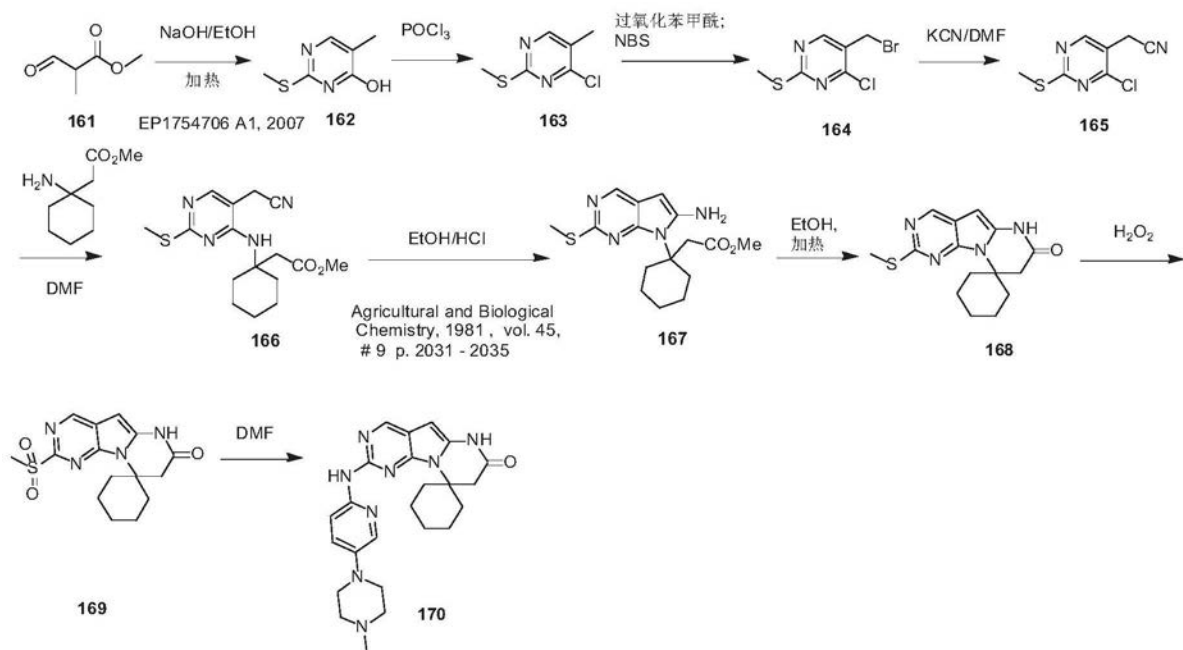
[0729]



[0730] 方案21

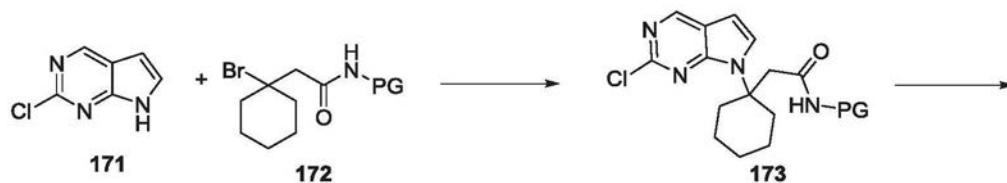
[0731] 方案21提供了式IV的化合物160的合成制备。市售的化合物151在自由基反应中溴化,得到152,然后可以通过氰基(例如氰化钾)的亲核源置换,得到氰基化物153。然后如BMCL中所述使氰基化物153去质子化,得到烯烃154。烯烃154与诸如锌的金属偶联以提供酯155。然后用另一种金属(例如铁)还原酯155,得到苯胺156。然后苯胺156进行分子内环化,得到吡唑并嘧啶157,然后进行碱催化的分子内环化,得到三稠环158。然后将化合物158氧化成砷159,随后在适当的碱存在下用适当的胺置换,得到最终化合物160。

[0732]

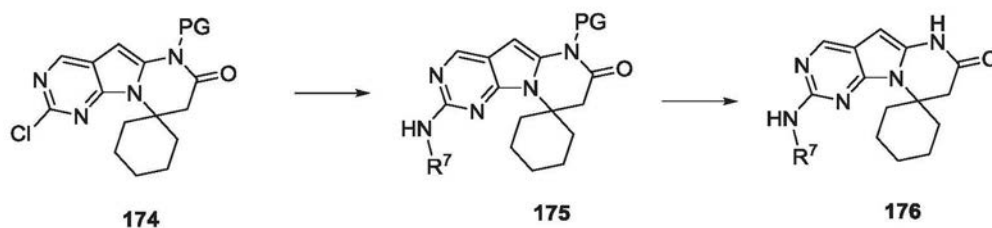


[0733] 方案22

[0734] 方案22提供式V的化合物170的合成制备。如EP1754706中所述,将市售试剂161置于碱中加热,得到162。然后如本领域已知的那样氯化化合物162,得到163。化合物163在自由基反应中进行溴化,得到溴化物164。溴化物164用氰基源(例如氰化钾)进行亲核进攻,得到氰基化物165。将氰基化物165置于胺中,得到166,然后如本领域所知进行分子内环化得到167。化合物167再次进行分子内环化,得到168,然后进行氧化得到169。可以通过选择试剂来控制氧化的选择性。然后在亲核S_NAr型反应中置换砜169,得到170。



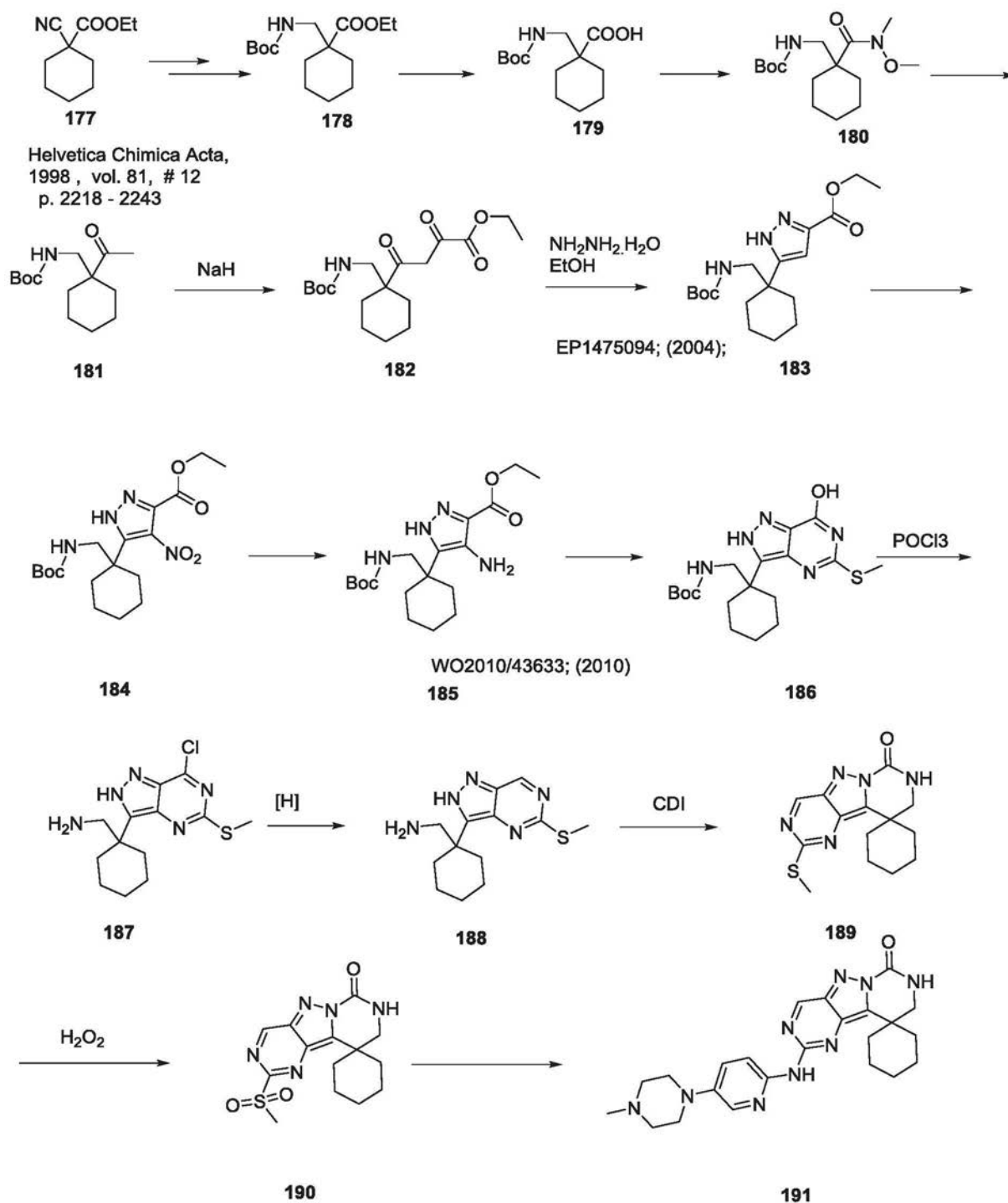
[0735]



[0736] 方案23

[0737] 方案23提供了式V化合物的替代合成制备。

[0738]

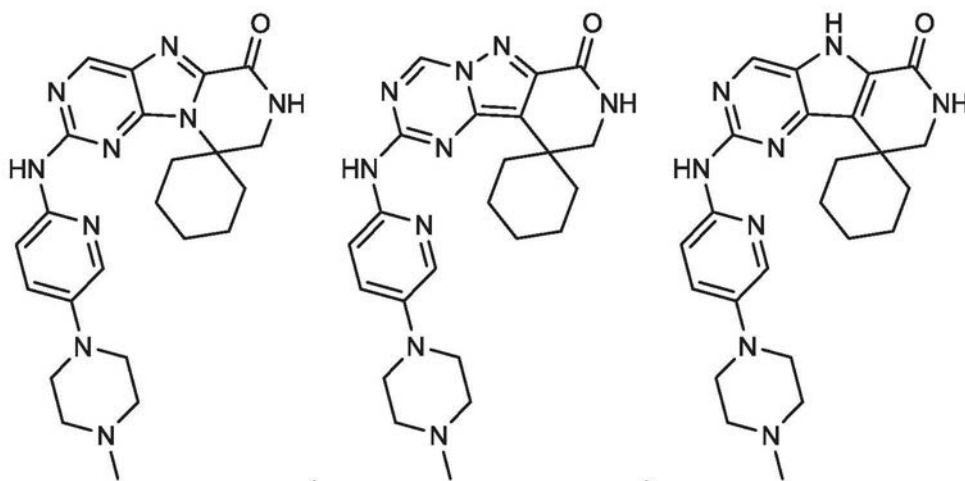


[0739] 方案24

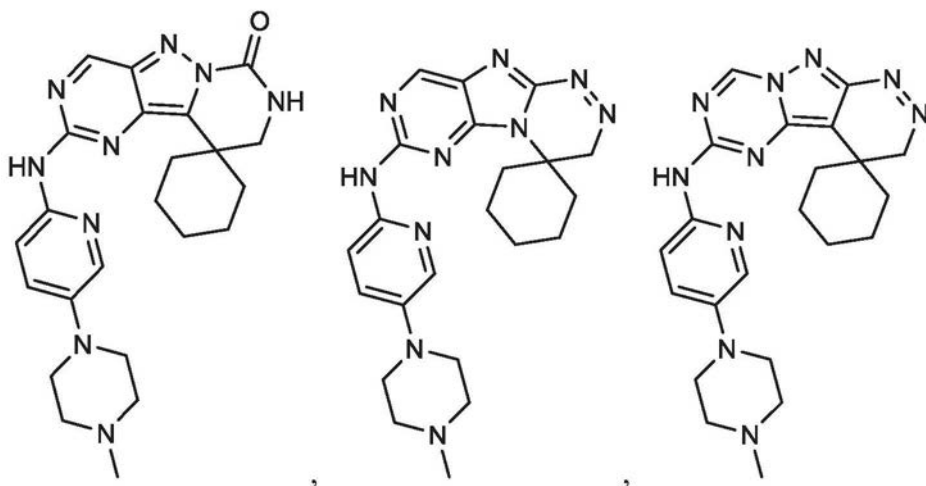
[0740] 方案24提供了式XV的化合物191的合成制备。化合物177经历氰基的还原,然后保护所得的胺,得到被保护的化合物178。将化合物178皂化(通常通过氢氧化钠),得到化合物179。通过Weinreb盐与过量碱的反应或者通过在HATU或类似试剂的存在下偶联Weinreb盐,将化合物179转化为Weinreb酰胺180。然后使Weinreb酰胺与亲核甲基源如甲基锂或甲基溴化镁反应,得到酮181。将酮181去质子化并缩合,得到化合物182,随后用胍环化形成吡唑183,随后安装硝基得到化合物184。如W02010/43633中所述,将化合物184还原成胺185,然

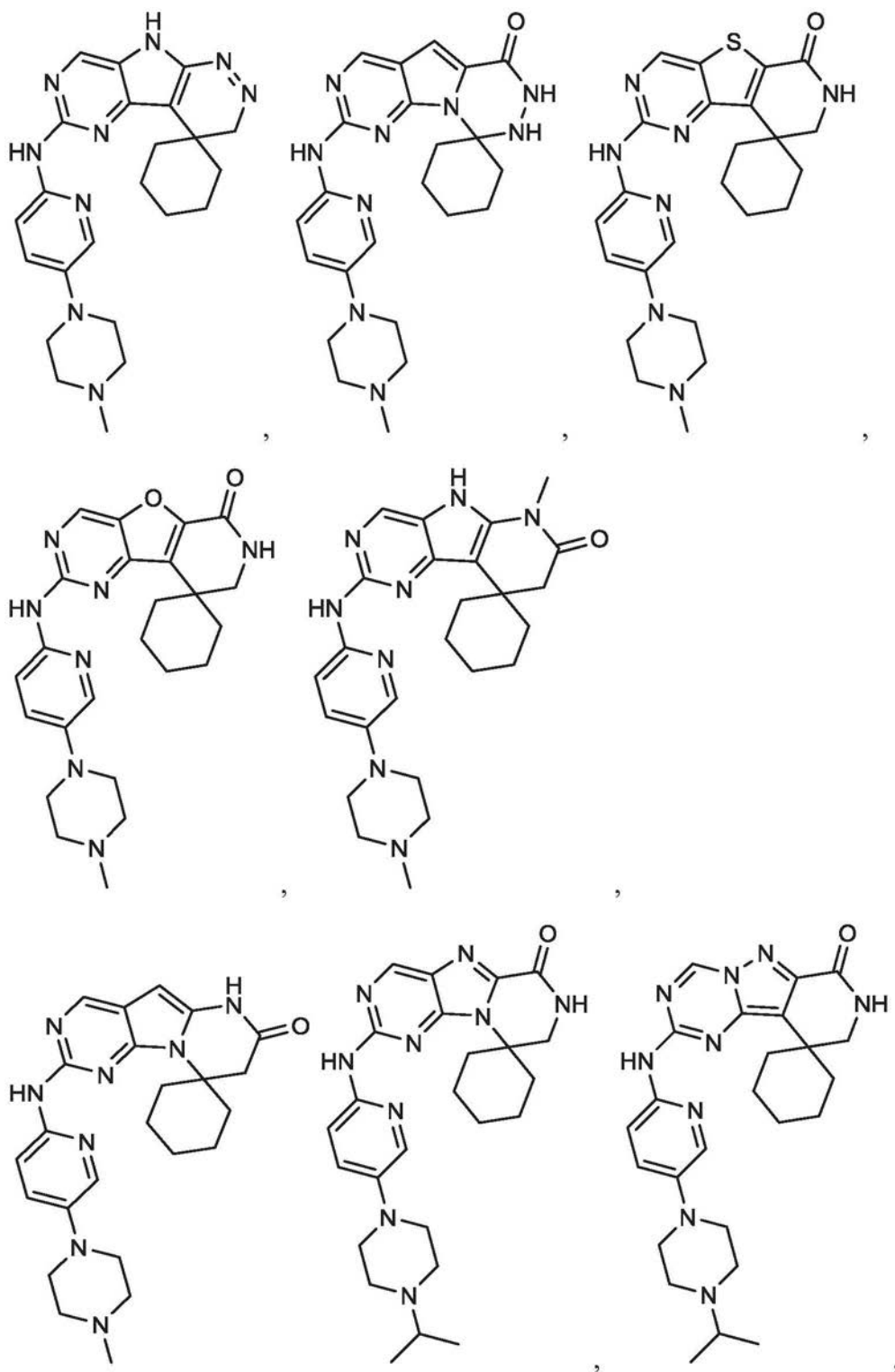
后将其环化得到186。用任何合适的试剂(例如POCl₃)氯化化合物186,得到氯化物187。氯化物187然后用质子源脱卤,得到188。将化合物188与合适的酸偶联,然后进行分子内环化得到化合物189。将化合物189氧化成化合物190并进行随后的亲核进攻,得到化合物191。

[0741] IX. 示例性化合物

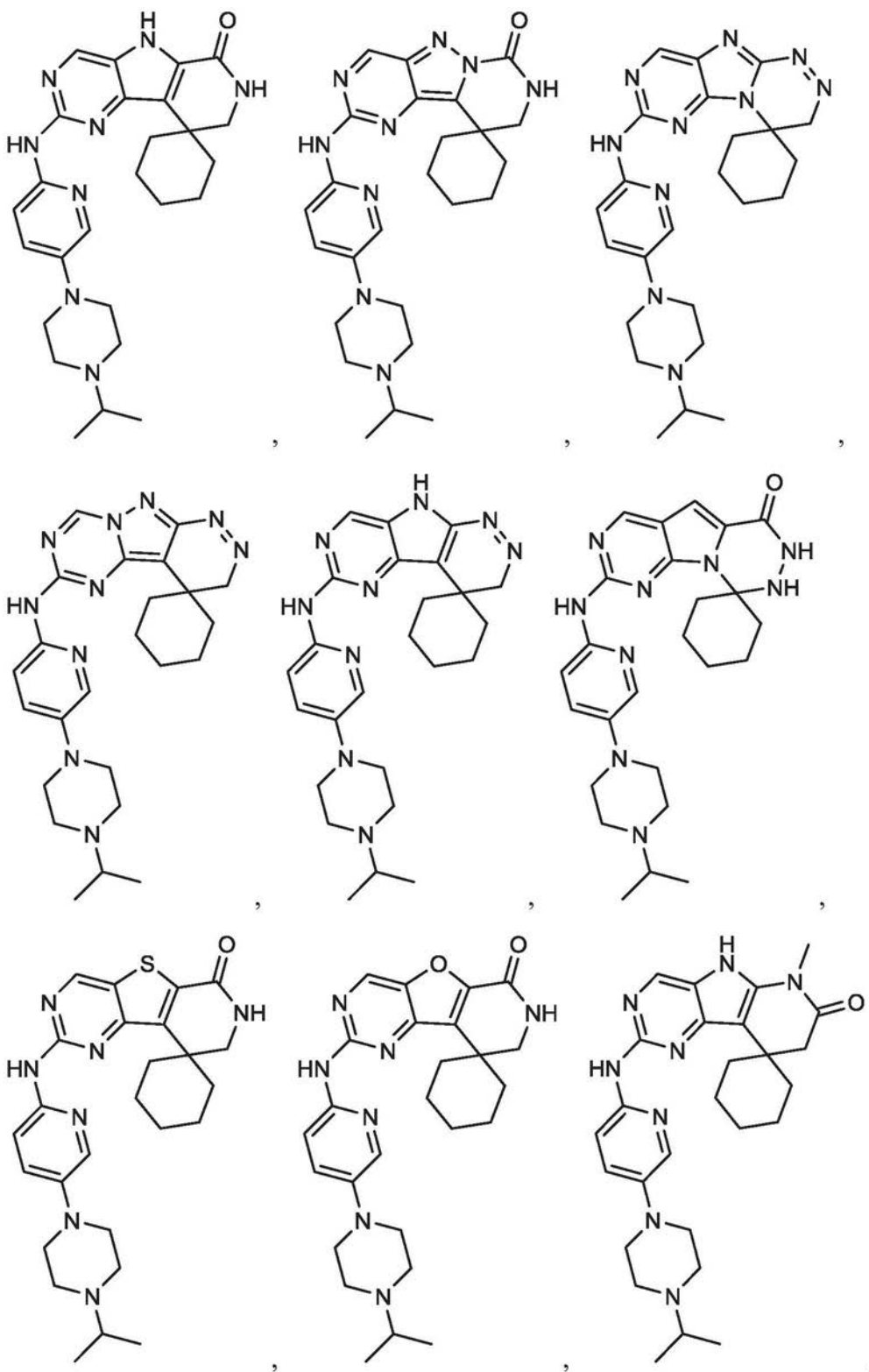


[0742]

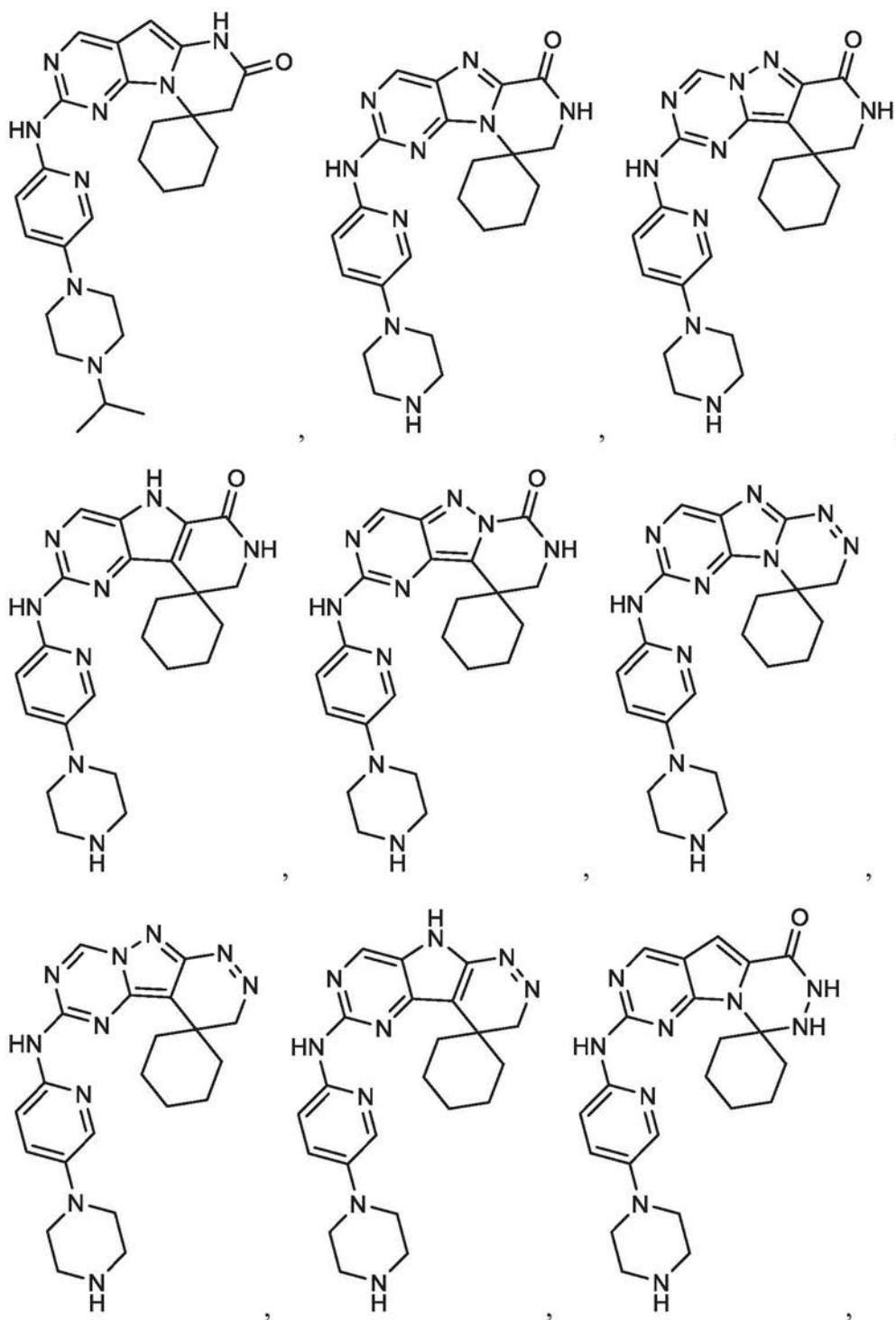


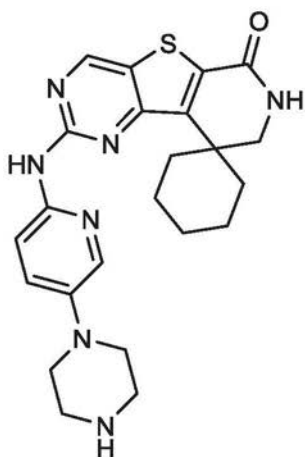


[0744]

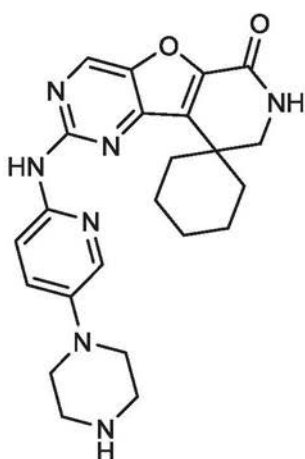


[0745]

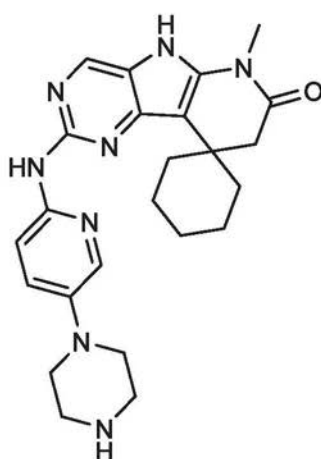




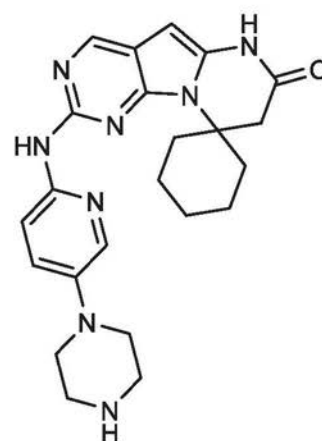
,



,

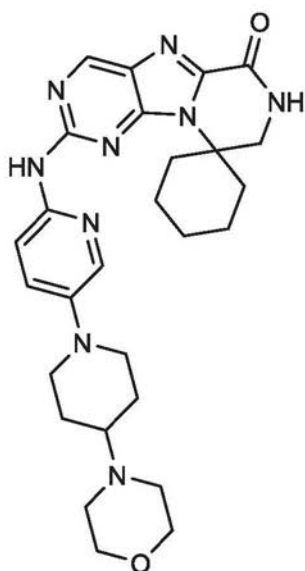


,

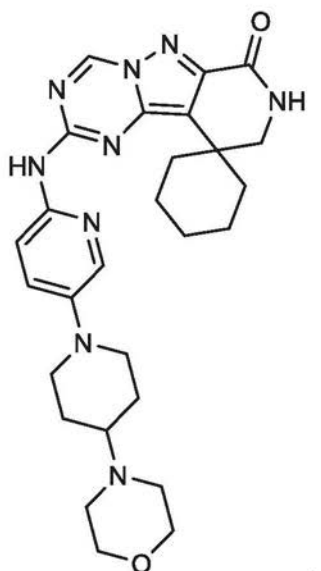


,

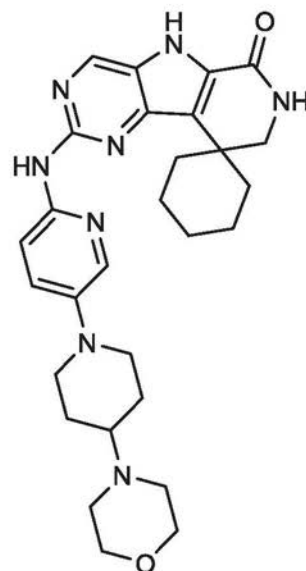
[0746]



,

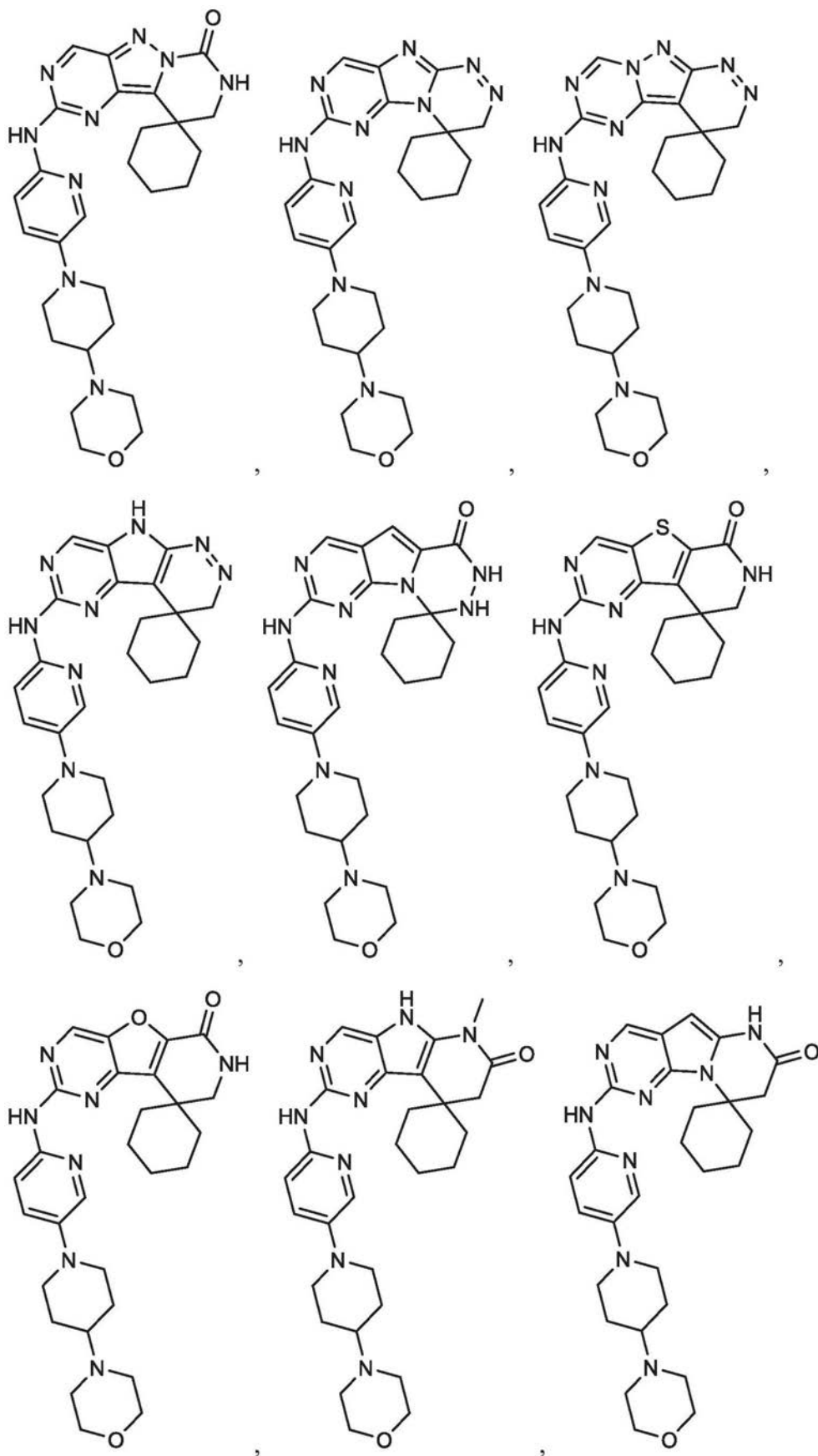


,

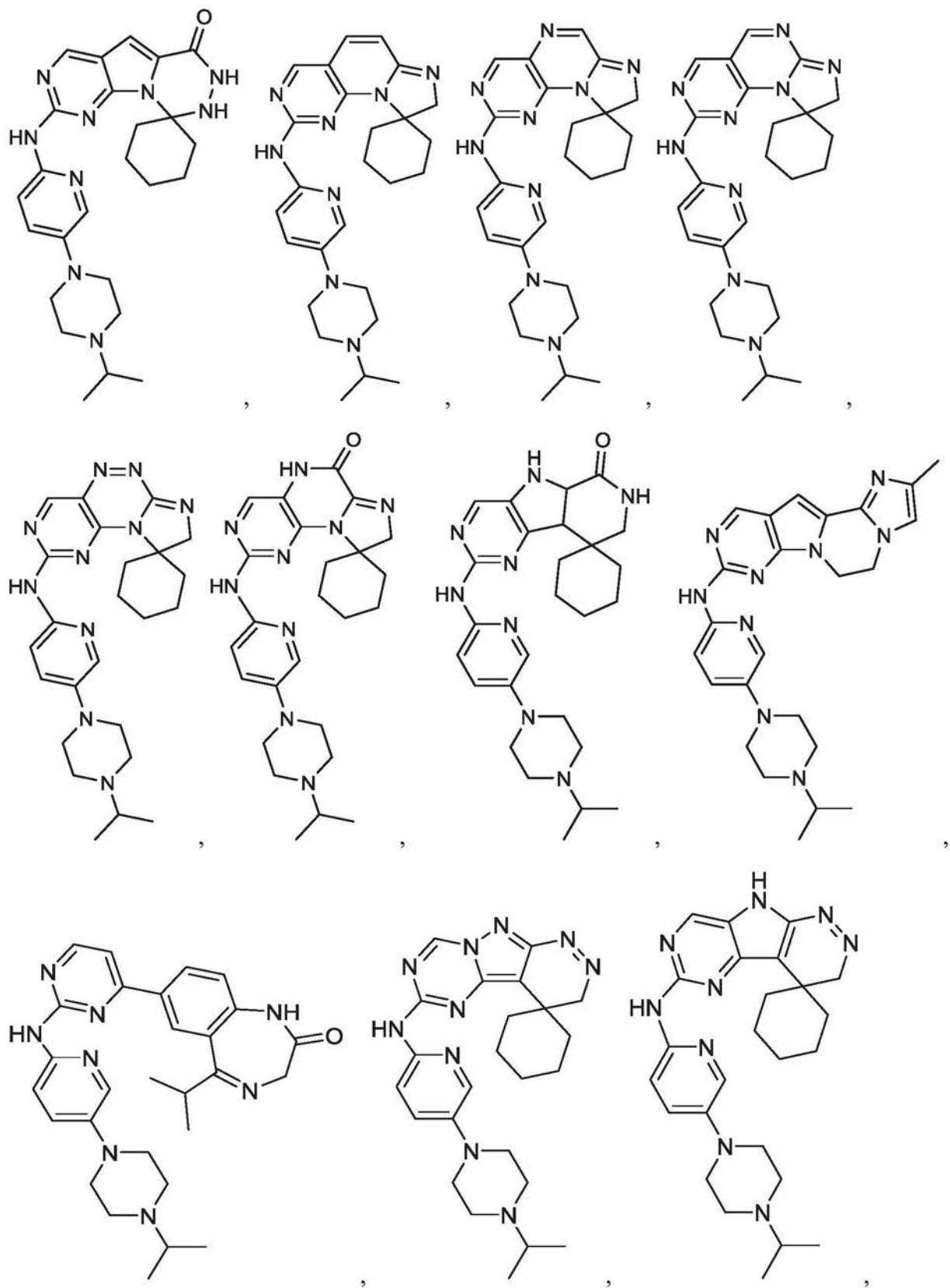


,

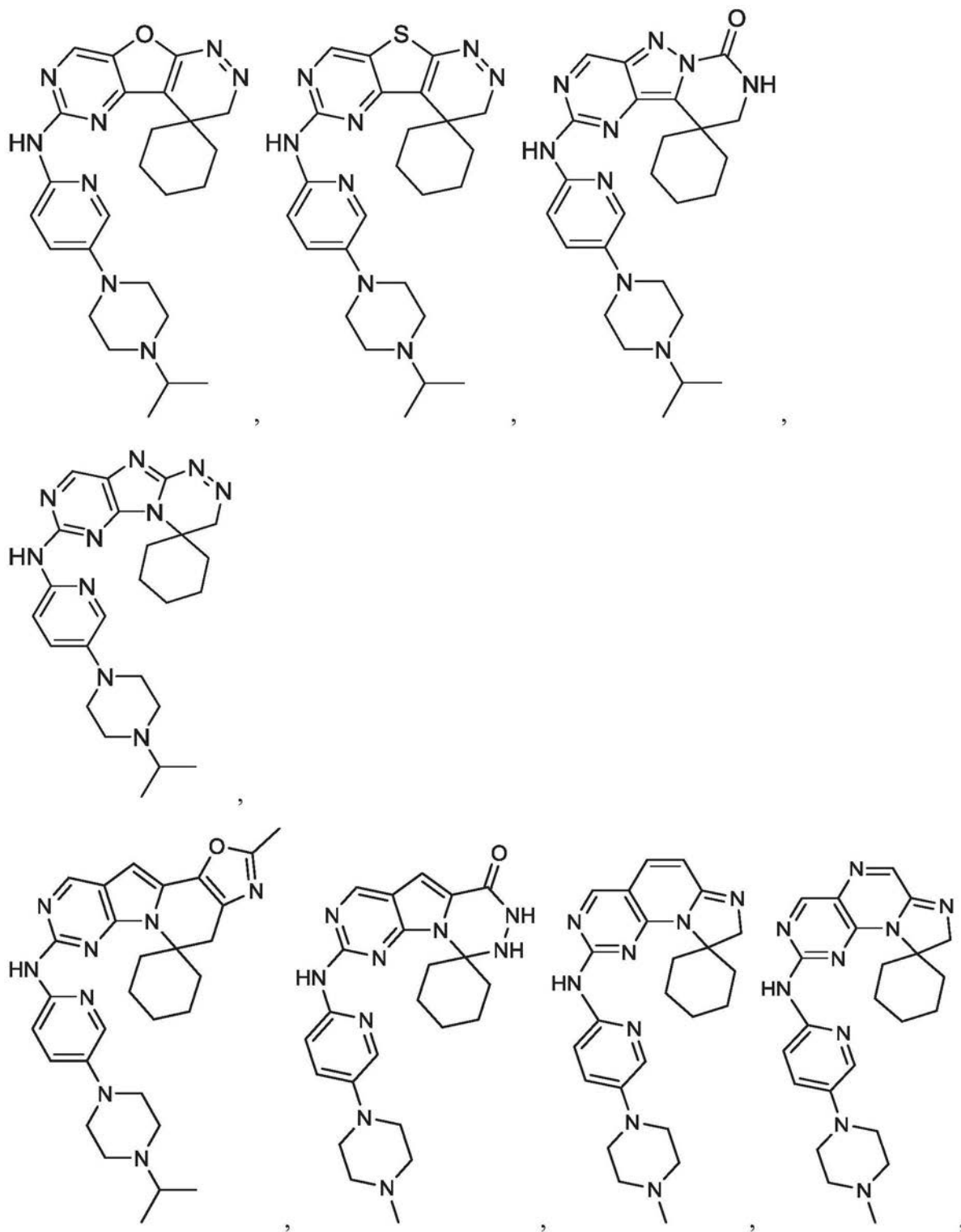
[0747]



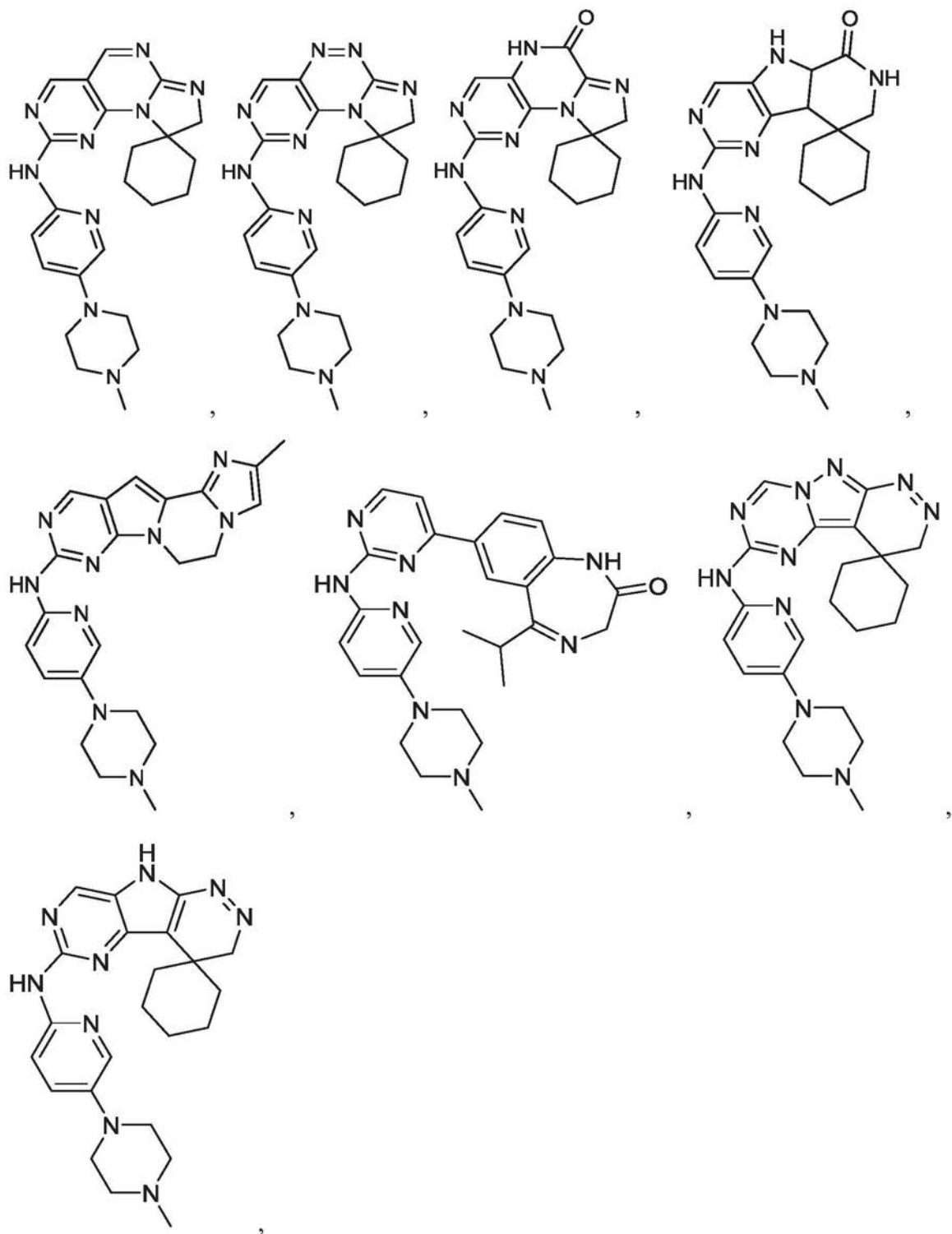
[0748]

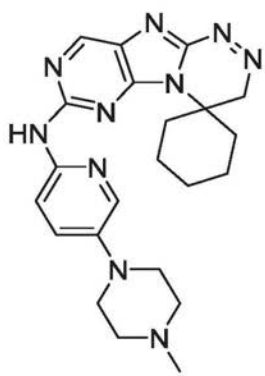
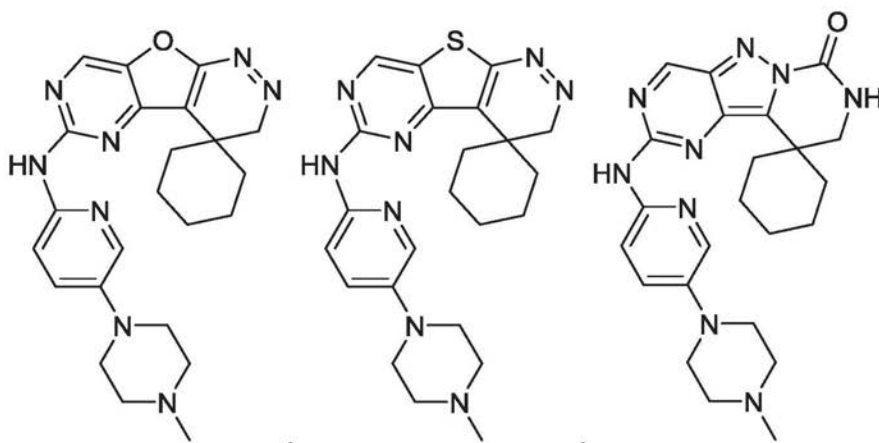


[0749]

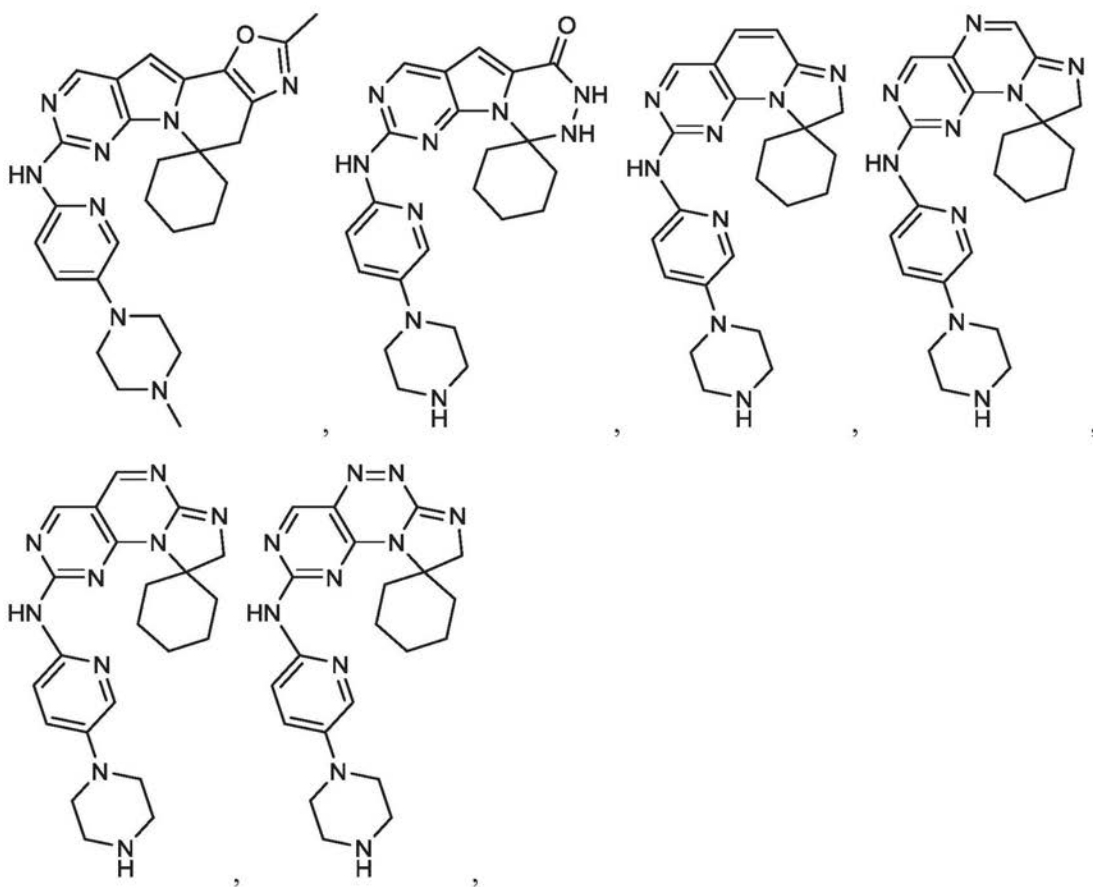


[0750]

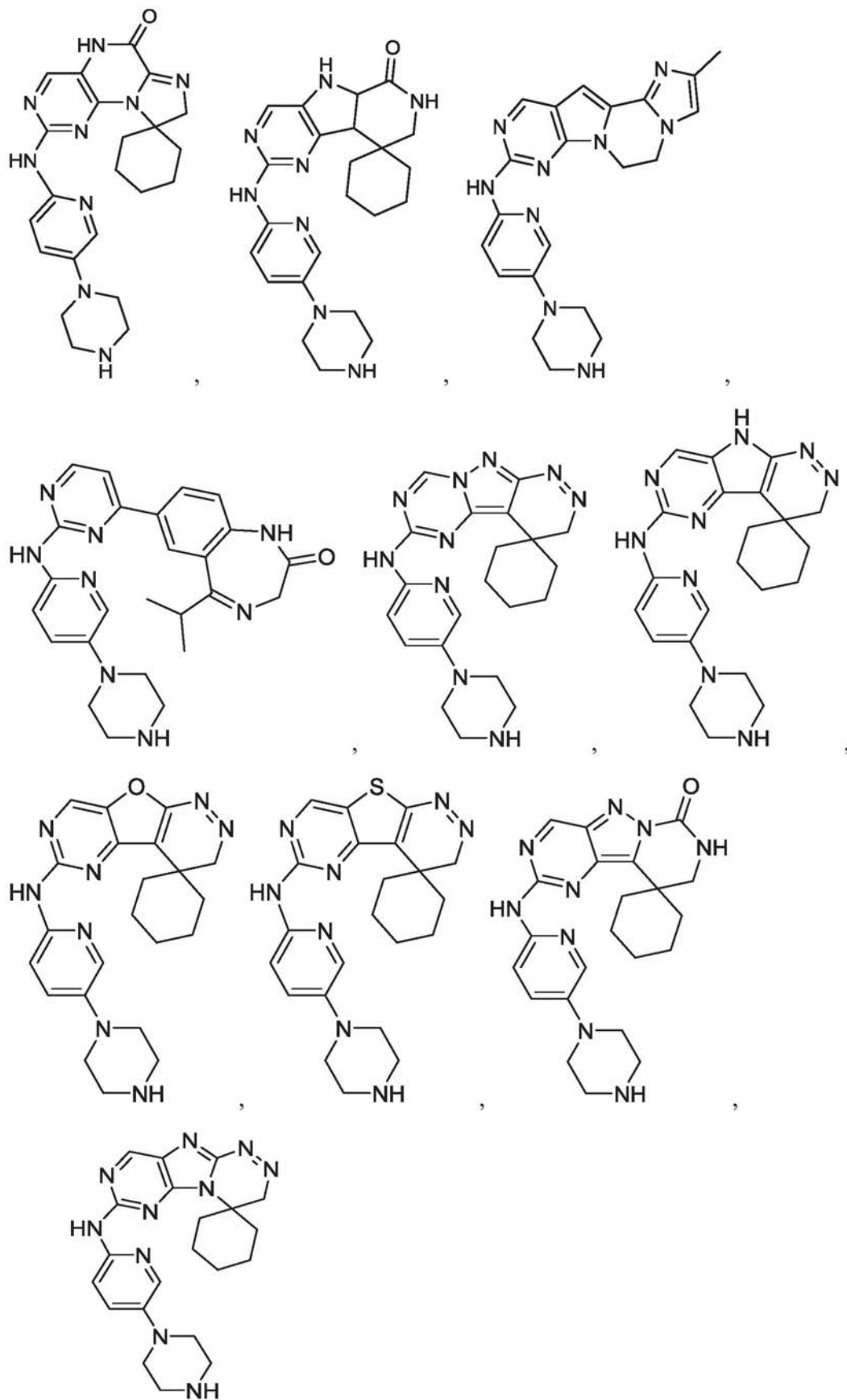




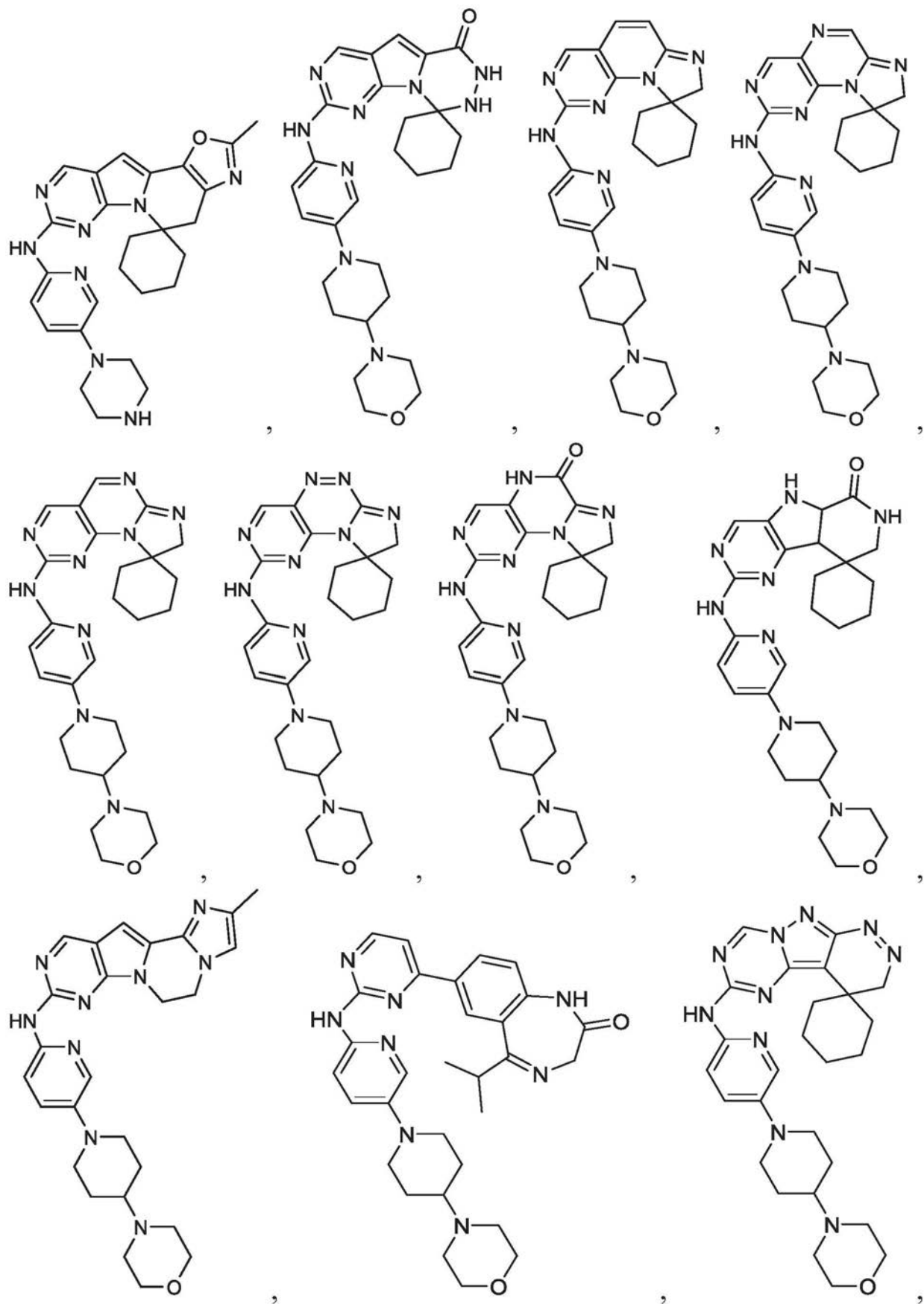
[0751]



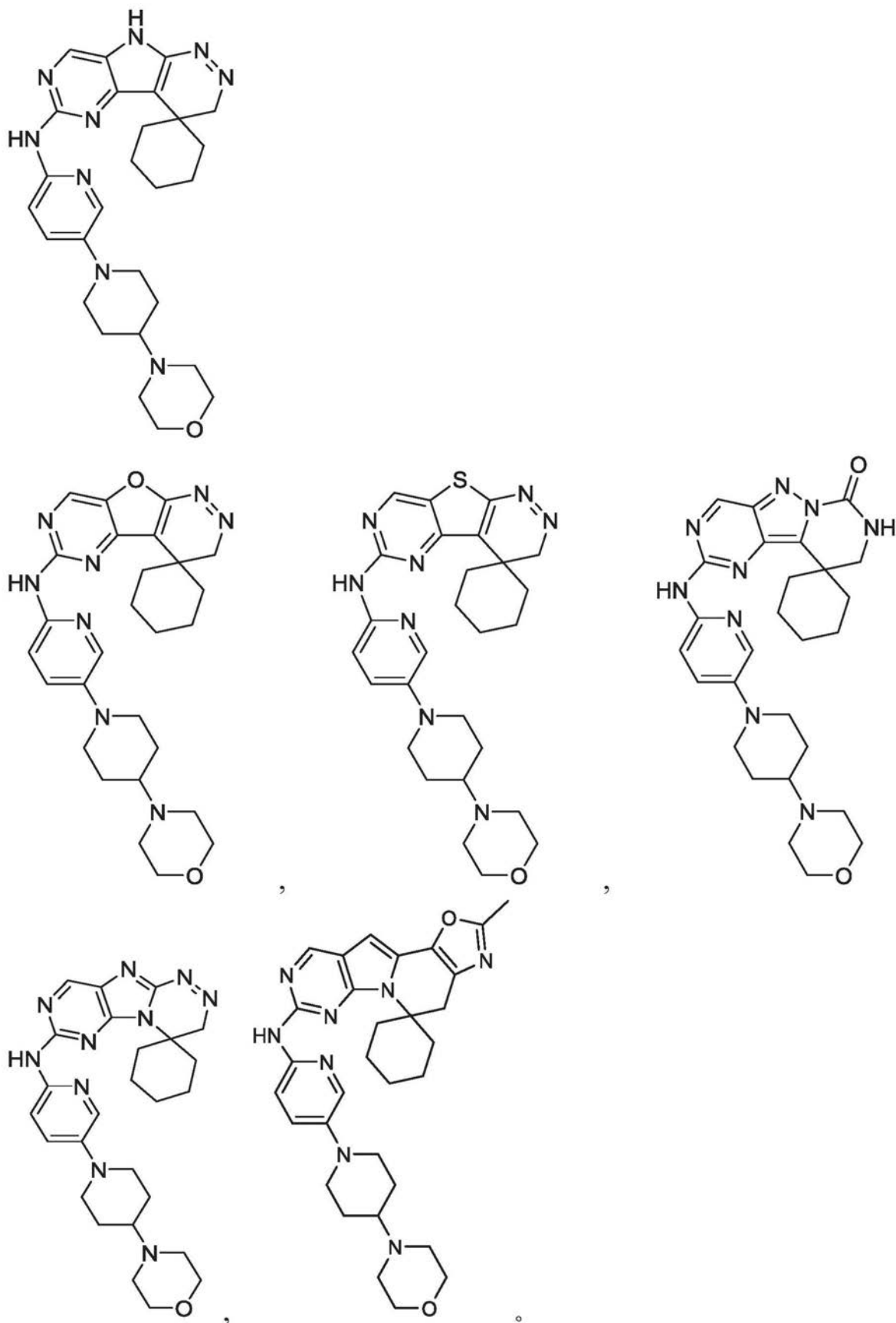
[0752]



[0753]



[0754]



[0755] X. 实施例

[0756] 一般方法:

[0757] 在300MHz傅立叶变换Brücker光谱仪上记录¹H NMR光谱。从在5mm直径管中的CDCl₃、CD₃OD或DMSO-d₆中制备的样品获得光谱。自旋多重性由符号s(单重态)、d(双重态)、t(三重态)、m(多重态)和br(宽)表示。耦合常数(J)以Hz表示。在Agilent Technologies 6120四极杆MS装置上使用电喷雾电离(ESI)获得MS谱。反应通常在干燥的氮气氛下使用Sigma-Aldrich无水溶剂进行。所有常见化学品均购自商业来源。

[0758] 为方便起见,本发明的具有立体中心的化合物被绘制为外消旋的。本领域技术人员将认识到纯对映体可通过本领域已知的方法制备。获得光学活性材料的方法的实例包括至少以下。

[0759] i) 晶体的物理分离-手动分离各个对映体的宏观晶体的技术。如果存在单独的对映体的晶体,即该材料是聚集物,并且晶体在视觉上不同,则可以使用该技术;

[0760] ii) 同时结晶-一种其中各个对映体分别从外消旋体溶液中结晶的技术,只有当后者是固态的聚集集体时才可能;

[0761] iii) 酶促拆分-一种通过对映体与酶的不同反应速率部分或完全分离外消旋物的技术;

[0762] iv) 酶促不对称合成-一种合成技术,其中至少一个合成步骤使用酶促反应以获得所需对映体的对映体纯的或富集的合成前体;

[0763] v) 化学不对称合成-一种合成技术,其中所需的对映体由非手性前体在产物中产生不对称性(即手性)的条件下合成,这可以使用手性催化剂或手性助剂实现;

[0764] vi) 非对映异构体分离-一种外消旋化合物与对映体纯的试剂(手性助剂)反应的技术,该试剂将各个对映异构体转化为非对映异构体。然后通过色谱法或结晶分离所得的非对映异构体,因为它们现在具有更明显的结构差异,随后除去手性助剂以得到所需的对映异构体;

[0765] vii) 一级和二级不对称转化-来自外消旋物的非对映异构体平衡的技术,使非对映异构体从所需对映体溶液中产生支配型,或者非对映异构体从所需对映体中优先结晶扰乱平衡,从而最终形成平衡。原则上,所有材料都从所需的对映体转化为结晶非对映异构体。然后从非对映异构体中释放出所需的对映异构体;

[0766] viii) 动力学拆分-该技术是指在动力学条件下通过对映体与手性、非外消旋试剂或催化剂的不等反应速率,实现部分或完全拆分外消旋物(或进一步拆分部分拆分的化合物);

[0767] ix) 来自非外消旋前体的对映特异性合成-一种合成技术,其中所需的对映体是从非手性原料获得的,并且其中立体化学完整性在合成过程中没有或仅受到最小程度的损害;

[0768] x) 手性液相色谱-通过它们与固定相的不同相互作用(包括通过手性HPLC),外消旋物的对映体在液体流动相中分离的技术。固定相可以由手性材料制成,或者流动相可以包含另外的手性材料以引起不同的相互作用;

[0769] xi) 手性气相色谱-一种技术,其中外消旋物被挥发,并且通过它们在气态流动相中与含有固定的非外消旋手性吸附相的柱的不同相互作用而分离对映体;

[0770] xii) 用手性溶剂萃取-通过优先将一种对映异构体溶解到特定的手性溶剂中来分

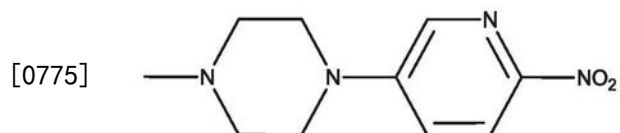
离对映异构体的技术；

[0771] xiii) 跨手性膜的转运-外消旋体与薄膜屏障接触的技术。屏障通常分离两种可混溶的流体，一种含有外消旋物，并且驱动力如浓度或压差导致优先通过膜屏障传输。由于膜的非外消旋手性性质允许仅外消旋体的一种对映体通过而发生分离。

[0772] 在一个实施方案中使用手性色谱，包括模拟移动床色谱。各种手性固定相可商购获得。

[0773] 实施例1. 取代的2-氨基吡啶的制备

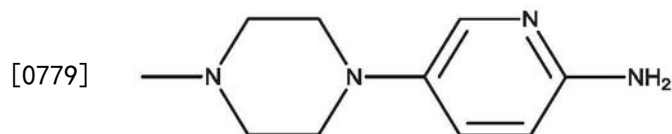
[0774] 1-甲基-4-(6-硝基-3-吡啶基)哌嗪



[0776] 向DMF (20mL) 中的5-溴-2-硝基吡啶 (4.93g, 24.3mmol) 中加入N-甲基哌嗪 (2.96g, 1.1当量)，然后加入DIPEA (4.65mL, 26.7mmol)。将内容物在90℃下加热24小时。加入乙酸乙酯 (200mL) 后，加入水 (100mL)，分离各层。干燥，然后浓缩，得到粗产物，将其用 (0-10%) DCM/甲醇在硅胶柱上纯化。

[0777] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.26 (s, 1H), 8.15 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 3.50 (m, 4H), 2.49 (m, 4H), 2.22 (s, 3H) .

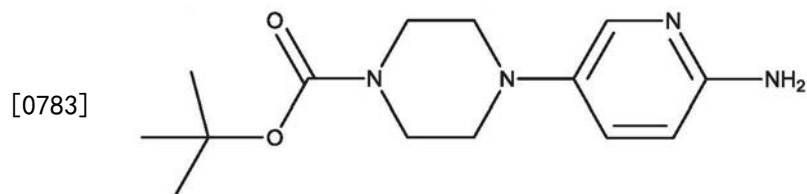
[0778] 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺



[0780] 向乙酸乙酯 (100mL) 和乙醇 (100mL) 中的3.4g 1-甲基-4-(6-硝基-3-吡啶基)哌嗪中加入10%Pd/c (400mg)，然后在氢气 (10psi) 下搅拌内容物过夜。通过硅藻土 (Celite®) 过滤后，蒸发溶剂，粗产物在硅胶上使用DCM/7N氨的MeOH溶液 (0-5%) 纯化，得到5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 (2.2g)。

[0781] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.56 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.13 (1H, m), 6.36 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 5.33 (brs, 2H), 2.88 (m, 4H), 2.47 (m, 4H), 2.16 (s, 3H) .

[0782] 4-(6-氨基-3-吡啶基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯



[0784] 如W02010/020675A1中所述制备化合物。

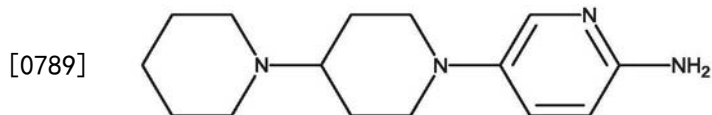


[0786] 向5-溴-2-硝基吡啶 (1.2g, 5.9mmol) 的DMSO (4mL) 溶液中加入1-(4-哌啶基)哌啶 (1.0g, 5.9mmol) 和三乙胺 (0.99mL, 7.1mmol)。将内容物在CEM discovery微波系统中加热

至120℃达3小时。然后将粗反应物加载到硅胶柱上,用DCM/甲醇(0-20%)洗脱,得到2-硝基-5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶,为油状物(457mg)。

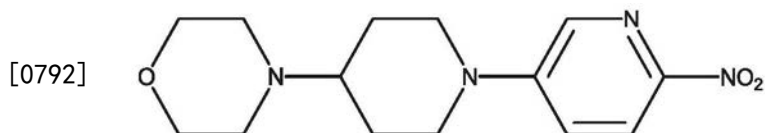
[0787] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.26-1.36 (m, 2H) 1.43 (m, 6H) 1.76 (m, 2H) 2.37 (m, 5H) 2.94 (t, $J=12.74\text{Hz}$, 2H) 4.06 (d, $J=13.47\text{Hz}$, 2H) 7.41 (dd, $J=9.37, 2.64\text{Hz}$, 1H) 8.08 (d, $J=9.37\text{Hz}$, 1H) 8.20 (d, $J=2.64\text{Hz}$, 1H) .

[0788] 5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶-2-胺



[0790] 以与5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺的合成中使用的方式类似的方式制备5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶-2-胺。 ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.13-1.37 (m, 6H) 1.40-1.63 (m, 6H) 1.71 (m, 2H) , 2.24 (m, 1H) 2.43 (m, 2H) 3.33 (d, $J=12.30\text{Hz}$, 2H) 5.31 (s, 2H) 6.33 (d, $J=8.78\text{Hz}$, 1H) 7.10 (dd, $J=8.78, 2.93\text{Hz}$, 1H) 7.55 (d, $J=2.64\text{Hz}$, 1H) .LCMS (ESI) 261 (M+H) .

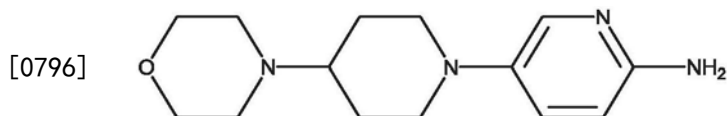
[0791] 4-[1-(6-硝基-3-吡啶基)-4-哌啶基]吗啉



[0793] 以类似于合成2-硝基-5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶的方式合成4-[1-(6-硝基-3-吡啶基)-4-哌啶基]吗啉。

[0794] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.41 (m, 2H) 1.82 (m, 2H) 2.42 (m, 5H) 2.98 (t, $J=12.44\text{Hz}$, 2H) 3.52 (s, 4H) 4.04 (d, $J=12.88\text{Hz}$, 2H) 7.42 (d, $J=9.37\text{Hz}$, 1H) 8.08 (d, $J=9.08\text{Hz}$, 1H) 8.21 (s, 1H) .

[0795] 5-(4-吗啉代-1-哌啶基)吡啶-2-胺



[0797] 以类似于合成5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺的方式制备5-(4-吗啉代-1-哌啶基)吡啶-2-胺。

[0798] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.34-1.52 (m, 2H) 1.78 (m, 2H) 2.14 (m, 1H) 2.43 (m, 4H) 3.32 (d, $J=12.30\text{Hz}$, 4H) 3.47-3.59 (m, 4H) 5.32 (s, 2H) 6.34 (d, $J=8.78\text{Hz}$, 1H) 7.11 (dd, $J=8.93, 2.78\text{Hz}$, 1H) 7.47-7.62 (m, 1H) .LCMS (ESI) 263 (M+H) .

[0799] 4-[1-(6-硝基-3-吡啶基)-4-哌啶基]硫代吗啉

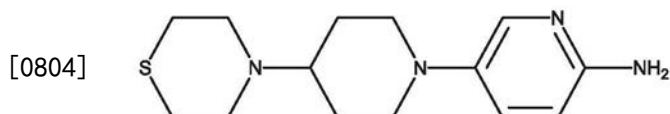


[0801] 以类似于合成2-硝基-5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶所用的方式合成4-[1-(6-硝基-3-吡啶基)-4-哌啶基]硫代吗啉。

[0802] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.40-1.52 (m, 2H) 1.71 (m, 2H) 2.49-2.55 (m, 4H)

2.56-2.63 (m, 1H) 2.68-2.75 (m, 4H) 2.88-2.98 (m, 2H) 4.09 (d, $J=13.18\text{Hz}$, 2H) 7.42 (dd, $J=9.22, 3.07\text{Hz}$, 1H) 8.08 (d, $J=9.37\text{Hz}$, 1H) 8.20 (d, $J=3.22\text{Hz}$, 1H) .

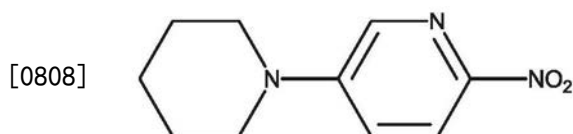
[0803] 5-(4-硫代吗啉代-1-哌啶基)吡啶-2-胺



[0805] 以类似于合成5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺所用的方式制备5-(4-硫代吗啉代-1-哌啶基)吡啶-2-胺。

[0806] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.47-1.59 (m, 2H) 1.65 (m, 2H) 2.22-2.38 (m, 1H) 2.50-2.59 (m, 6H) 2.68-2.82 (m, 4H) 3.33 (d, $J=12.00\text{ Hz}$, 2H) 5.31 (s, 2H) 6.33 (d, $J=9.08\text{Hz}$, 1H) 7.10 (dd, $J=8.78, 2.93\text{Hz}$, 1H) 7.55 (d, $J=2.64\text{Hz}$, 1H) . LCMS (ESI) 279 (M+H) .

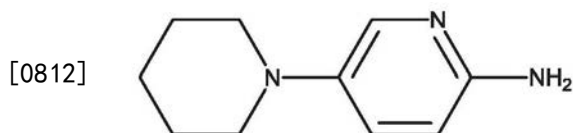
[0807] 2-硝基-5-(1-哌啶基)吡啶



[0809] 以类似于合成2-硝基-5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶所用的方式合成2-硝基-5-(1-哌啶基)吡啶。

[0810] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.56 (m, 6H) 3.49 (d, $J=4.39\text{Hz}$, 4H) 7.30-7.47 (m, 1H) 8.02-8.12 (m, 1H) 8.15-8.26 (m, 1H) .

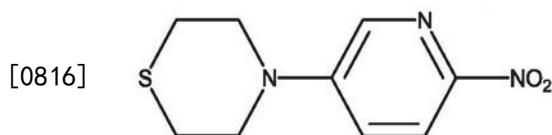
[0811] 5-(1-哌啶基)吡啶-2-胺



[0813] 以类似于合成5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺所用的方式制备5-(5-哌啶基)吡啶-2-胺。

[0814] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.39-1.46 (m, 2H) 1.51-1.62 (m, 4H) 2.75-2.92 (m, 4H) 5.30 (s, 2H) 6.34 (d, $J=8.78\text{Hz}$, 1H) 7.09 (dd, $J=8.78, 2.93\text{Hz}$, 1H) 7.54 (d, $J=2.93\text{Hz}$, 1H) . LCMS (ESI) 178 (M+H) .

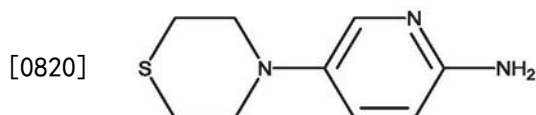
[0815] 4-(6-硝基-3-吡啶基)硫代吗啉



[0817] 以类似于合成2-硝基-5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶所用的方式合成4-(6-硝基-3-吡啶基)硫代吗啉。

[0818] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 2.56-2.69 (m, 4H) 3.79-3.92 (m, 4H) 7.43 (dd, $J=9.22, 3.07\text{Hz}$, 1H) 8.10 (d, $J=9.37\text{Hz}$, 1H) 8.20 (d, $J=2.93\text{Hz}$, 1H) .

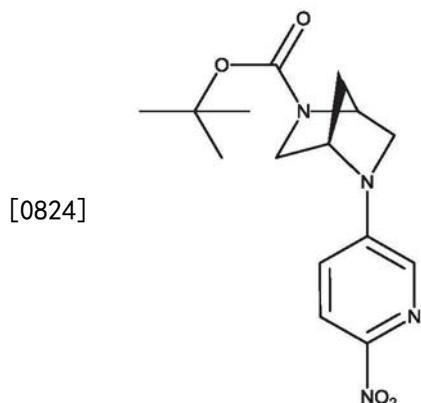
[0819] 5-硫代吗啉吡啶-2-胺



[0821] 以类似于合成5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺所用的方式制备5-硫代吗啉吡啶-2-胺。

[0822] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 2.59-2.73 (m, 4H) 3.04-3.20 (m, 4H) 5.41 (s, 2H) 6.35 (d, $J=8.78\text{Hz}$, 1H) 7.10 (dd, $J=8.78, 2.93\text{Hz}$, 1H) 7.57 (d, $J=2.64\text{Hz}$, 1H) . LCMS (ESI) 196 (M+H) .

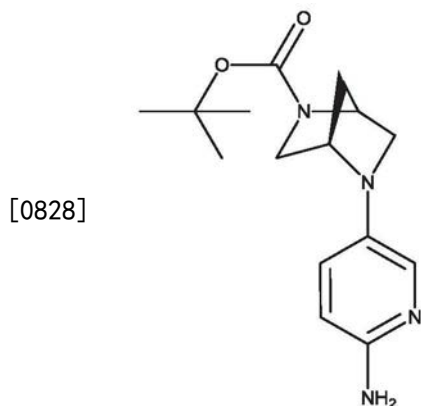
[0823] (4R)-5-(6-硝基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯



[0825] 以类似于合成2-硝基-5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶所用的方式合成(4R)-5-(6-硝基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯。

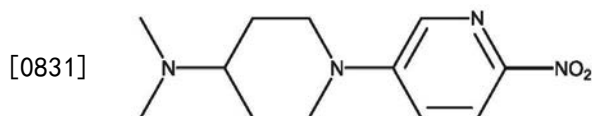
[0826] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.33 (d, $J=32.21\text{Hz}$, 11H) 1.91 (m, 2H) 3.15 (d, $J=10.25\text{Hz}$, 1H) 3.58 (m, 1H) 4.46 (m, 1H) 4.83 (s, 1H) 7.16 (s, 1H) 7.94 (s, 1H) 8.05-8.16 (m, 1H) .

[0827] (4R)-5-(6-氨基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯



[0829] 以类似于合成5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺所用的方式制备(4R)-5-(6-氨基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯。 ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.31 (d, $J=31.91\text{Hz}$, 11H) 1.83 (m, 2H) 2.71-2.82 (m, 1H) 3.44 (m, 1H) 4.30 (d, 2H) 5.08 (s, 2H) 6.35 (d, $J=8.78\text{Hz}$, 1H) 6.77-6.91 (m, 1H) 7.33 (s, 1H) . LCMS (ESI) 291 (M+H) .

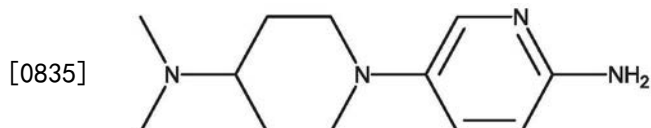
[0830] N,N-二甲基-1-(6-硝基-3-吡啶基)哌啶-4-胺



[0832] 以类似于合成2-硝基-5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶所用的方式合成N,N-二甲基-1-(6-硝基-3-吡啶基)哌啶-4-胺。

[0833] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.30-1.45 (m, 2H) 1.79 (m, 2H) 2.14 (s, 6H) 2.33 (m, 1H) 2.92-3.04 (m, 2H) 4.03 (d, $J=13.76\text{Hz}$, 2H) 7.42 (dd, $J=9.22, 3.07\text{Hz}$, 1H) 8.04-8.11 (m, 1H) 8.21 (d, $J=2.93\text{Hz}$, 1H) .

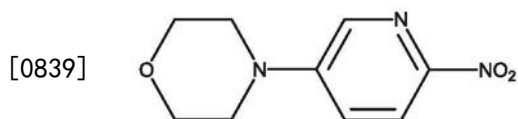
[0834] 5-[4-(二甲基氨基)-1-哌啶基]吡啶-2-胺



[0836] 以类似于合成5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺所用的方式制备5-[4-(二甲基氨基)-1-哌啶基]吡啶-2-胺。

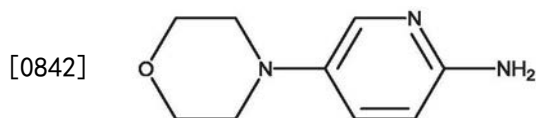
[0837] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.35-1.50 (m, 2H) 1.69-1.81 (m, 2H) 2.00-2.10 (m, 1H) 2.11-2.22 (s, 6H) 3.17-3.36 (m, 4H) 5.19-5.38 (s, 2H) 6.34 (d, $J=8.78\text{Hz}$, 1H) 7.10 (dd, $J=8.78, 2.93\text{Hz}$, 1H) 7.55 (d, $J=2.63\text{Hz}$, 1H) .LCMS (ESI) 221 (M+H) .

[0838] 4-(6-硝基-3-吡啶基)吗啉



[0840] 以类似于合成2-硝基-5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶所用的方式合成4-(6-硝基-3-吡啶基)吗啉。

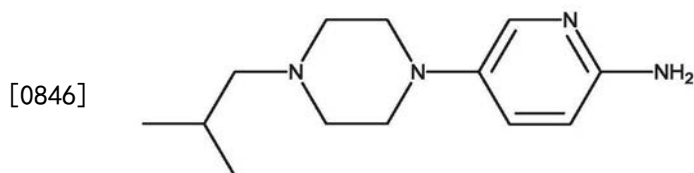
[0841] 5-吗啉吡啶-2-胺



[0843] 以类似于合成5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺所用的方式制备5-吗啉吡啶-2-胺。

[0844] ^1H NMR (600MHz, CHCl_3 -d) δ ppm 2.91-3.00 (m, 4H) 3.76-3.84 (m, 4H) 4.19 (br. s., 2H) 6.45 (d, $J=8.78\text{Hz}$, 1H) 7.12 (dd, $J=8.78, 2.93\text{Hz}$, 1H) 7.72 (d, $J=2.93\text{Hz}$, 1H) .

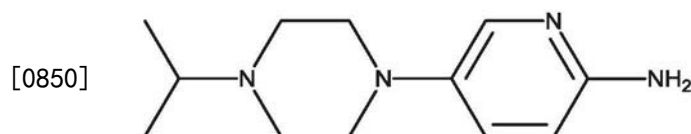
[0845] 5-(4-异丁基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺



[0847] 以类似于合成2-硝基-5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶所用的方式合成1-异丁基-4-(6-硝基-3-吡啶基)哌嗪,然后以类似于合成5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺所用的方式转化为5-(4-异丁基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺。

[0848] ^1H NMR (600MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ_{ppm} 0.88 (d, $J=6.73\text{Hz}$, 6H) 1.71-1.84 (m, 1H) 2.10 (d, $J=7.32\text{Hz}$, 2H) 2.46-2.58 (m, 4H) 2.97-3.07 (m, 4H) 4.12 (s, 2H) 6.45 (d, $J=8.78\text{Hz}$, 1H) 7.14 (dd, $J=8.78, 2.93\text{Hz}$, 1H) 7.75 (d, $J=2.93\text{Hz}$, 1H). LCMS (ESI) 235 (M+H).

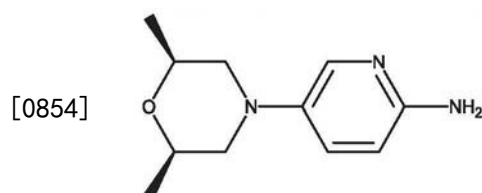
[0849] 5-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺



[0851] 以类似于合成2-硝基-5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶所用的方式合成1-异丙基-4-(6-硝基-3-吡啶基)哌嗪,然后以类似于合成5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺所用的方式将其转化为5-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺。

[0852] ^1H NMR (600MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ_{ppm} 1.06 (d, $J=6.44\text{Hz}$, 6H) 2.59-2.75 (m, 5H) 2.97-3.10 (m, 4H) 4.13 (s, 2H) 6.45 (d, $J=8.78\text{Hz}$, 1H) 7.15 (dd, $J=9.08, 2.93\text{Hz}$, 1H) 7.76 (d, $J=2.93\text{Hz}$, 1H). LCMS (ESI) 221 (M+H).

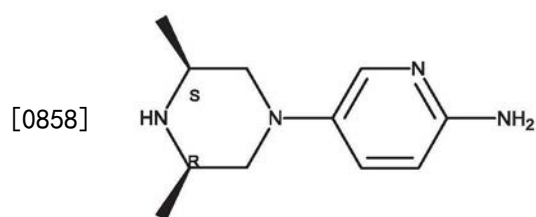
[0853] 5-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-2-胺



[0855] 以类似于合成2-硝基-5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶所用的方式合成(2S,6R)-2,6-二甲基-4-(6-硝基-3-吡啶基)吗啉,然后以类似于合成5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺所用的方式将其转化为5-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-2-胺。

[0856] ^1H NMR (600MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ_{ppm} 1.20 (d, $J=6.44\text{Hz}$, 6H) 2.27-2.39 (m, 2H) 3.11-3.21 (m, 2H) 3.70-3.84 (m, 2H) 4.15 (s, 2H) 6.45 (d, $J=8.78\text{Hz}$, 1H) 7.12 (dd, $J=8.78, 2.93\text{Hz}$, 1H) 7.72 (d, $J=2.63\text{Hz}$, 1H). LCMS (ESI) 208 (M+H).

[0857] 5-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]吡啶-2-胺

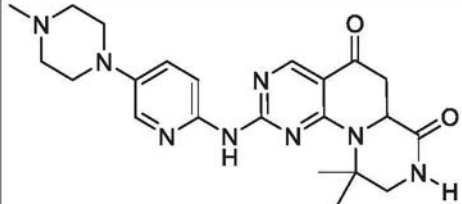
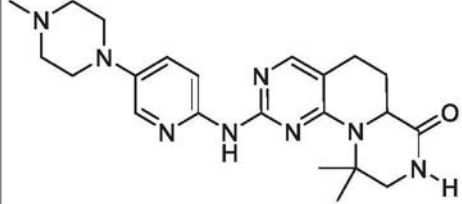


[0859] 以类似于合成2-硝基-5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶所用的方式合成(3S,5R)-3,5-二甲基-1-(6-硝基-3-吡啶基)哌嗪,然后以类似于合成5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺所用的方式将其转化为5-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]吡啶-2-胺。

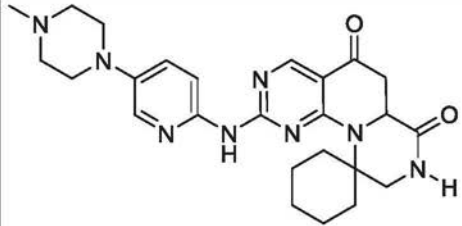
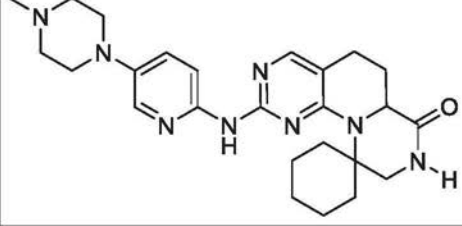
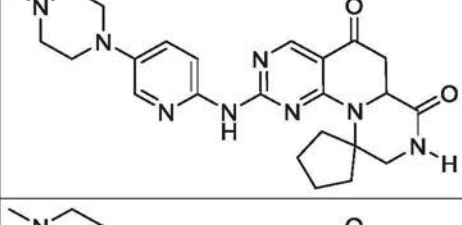
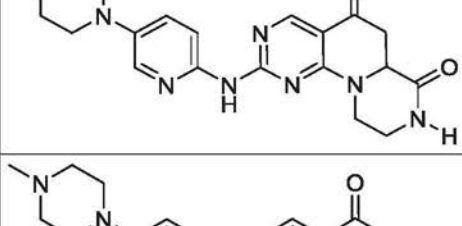
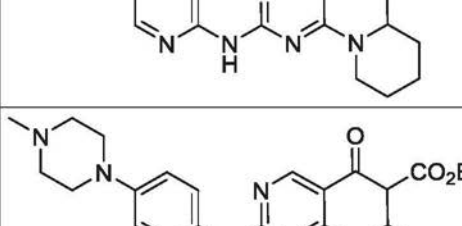
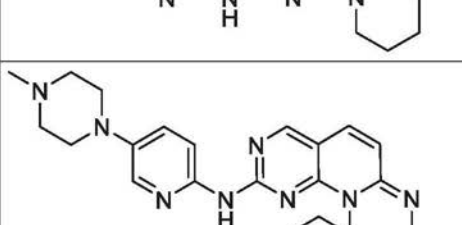
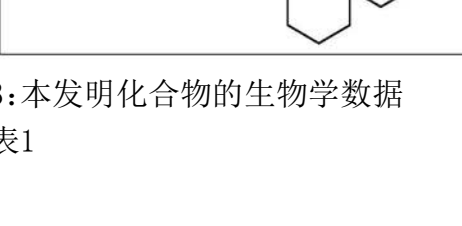
[0860] ^1H NMR (600MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ_{ppm} 1.09 (d, $J=6.44\text{Hz}$, 6H) 2.20 (t, $J=10.83\text{Hz}$, 2H) 2.95-3.08 (m, 2H) 3.23 (dd, $J=11.71, 2.05\text{Hz}$, 2H) 4.13 (s, 2H) 6.45 (d, $J=8.78\text{Hz}$, 1H) 7.14 (dd, $J=8.78, 2.93\text{Hz}$, 1H) 7.73 (d, $J=2.63\text{Hz}$, 1H). LCMS (ESI) 207 (M+H).

[0861] 实施例2:本发明化合物

[0862]

最终化合物编号	结构	名称
1		10,10-二甲基-2-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,9,10-四氢-5H-吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-5,7(8H)-二酮
2		10,10-二甲基-2-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,9,10-四氢-5H-吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮

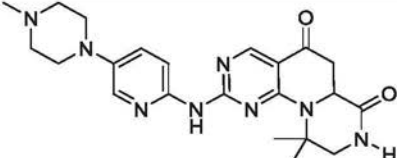
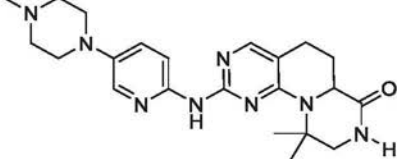
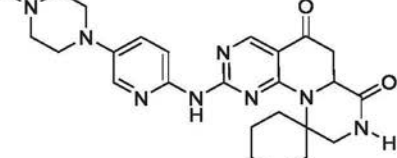
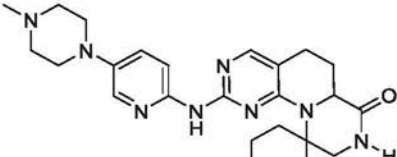
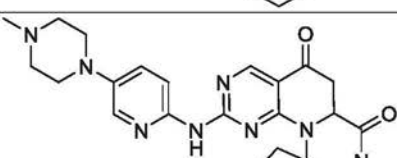
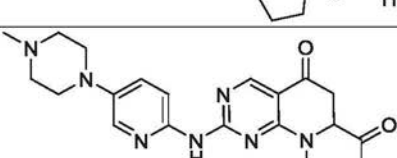
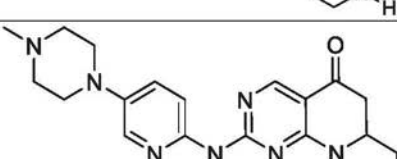
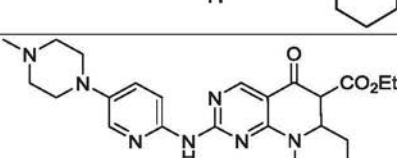
[0863]

最终化合物编号	结构	名称
3		2'-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-6',6a',8',9'-四氢螺[环己烷-1,10'-吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶]-5',7'-二酮
4		2'-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-6',6a',8',9'-四氢螺[环己烷-1,10'-吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶]-7'(5'H)-酮
5		2'-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-6',6a',8',9'-四氢螺[环戊烷-1,10'-吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶]-5',7'-二酮
6		2-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,9,10-四氢-5H-吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-5,7(8H)-二酮
7		2-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-嘧啶并[5,4-c]喹啉-5-酮
8		2-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-5-氧代-6,6a,7,8,9,10-六氢-5H-嘧啶并[5,4-c]喹啉-6-羧酸乙酯
9		N-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-8',9'-二氢螺[环己烷-1,10'-吡啶并[1,6-a:2,3-d']二嘧啶]-2'-胺

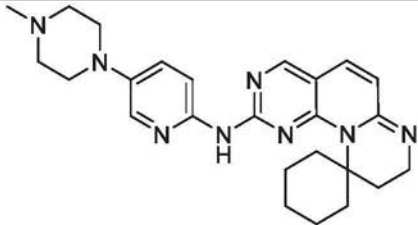
[0864] 实施例3:本发明化合物的生物学数据

[0865] 生物学表1

[0866]

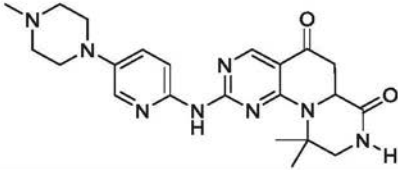
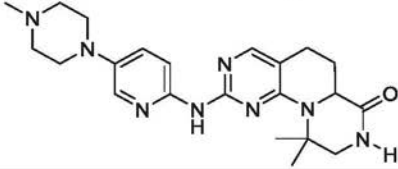
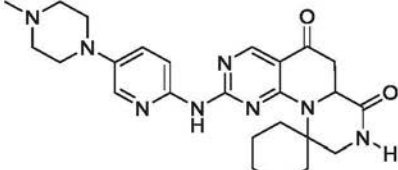
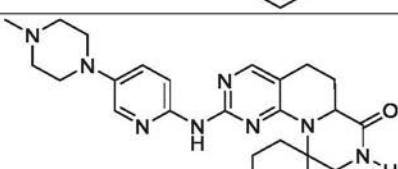
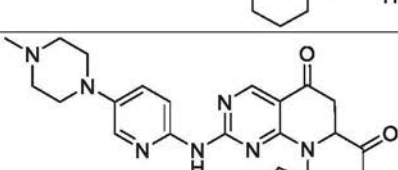
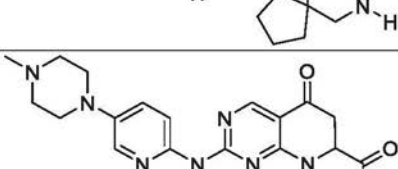
最终 化合 物编 号	化合物	CDK4/ CycD IC ₅₀ (μM)	CDK6/ CycD3 IC ₅₀ (μM)	CDK2/ CycE IC ₅₀ (μM)	CDK2/ CycA IC ₅₀ (μM)	CDK5/ p35 IC ₅₀ (μM)
1		8.06	30.6	>100	>100	>100
2		>100	>100	>100	>100	>100
3		>100	>100	>100	>100	>100
4		47.7	75.9	>100	86.4	>100
5		>100	>100	>100	>100	>100
6		14.4	50.4	>100	>100	>100
7		4.7	1.8	>100	>100	>100
8		4.1	3.5	>100	>100	>100

[0867]

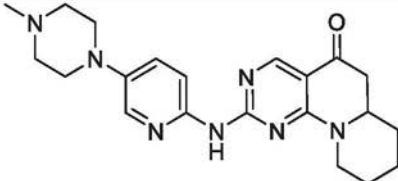
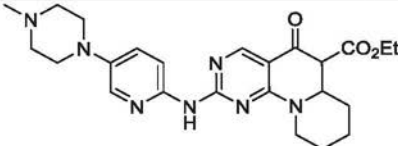
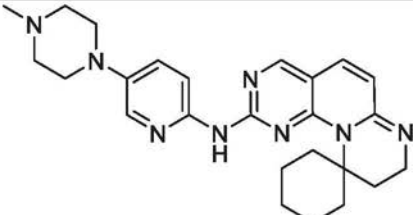
最终 化合 物编 号	化合物	CDK4/ CycD IC ₅₀ (μ M)	CDK6/ CycD3 IC ₅₀ (μ M)	CDK2/ CycE IC ₅₀ (μ M)	CDK2/ CycA IC ₅₀ (μ M)	CDK5/ p35 IC ₅₀ (μ M)
9		2.6	1.8	>100	>100	>100

[0868] 生物学表2

[0869]

最终化合物编号	化合物	CDK5/p25 IC ₅₀ (μM)	CDK7/CyH/MAT1 IC ₅₀ (μM)	CDK9/CycT IC ₅₀ (μM)
1		>100	>100	>100
2		>100		>100
3		>100	>100	>100
4		>100	>100	>100
5		>100	>100	>100
6		>100	>100	>100

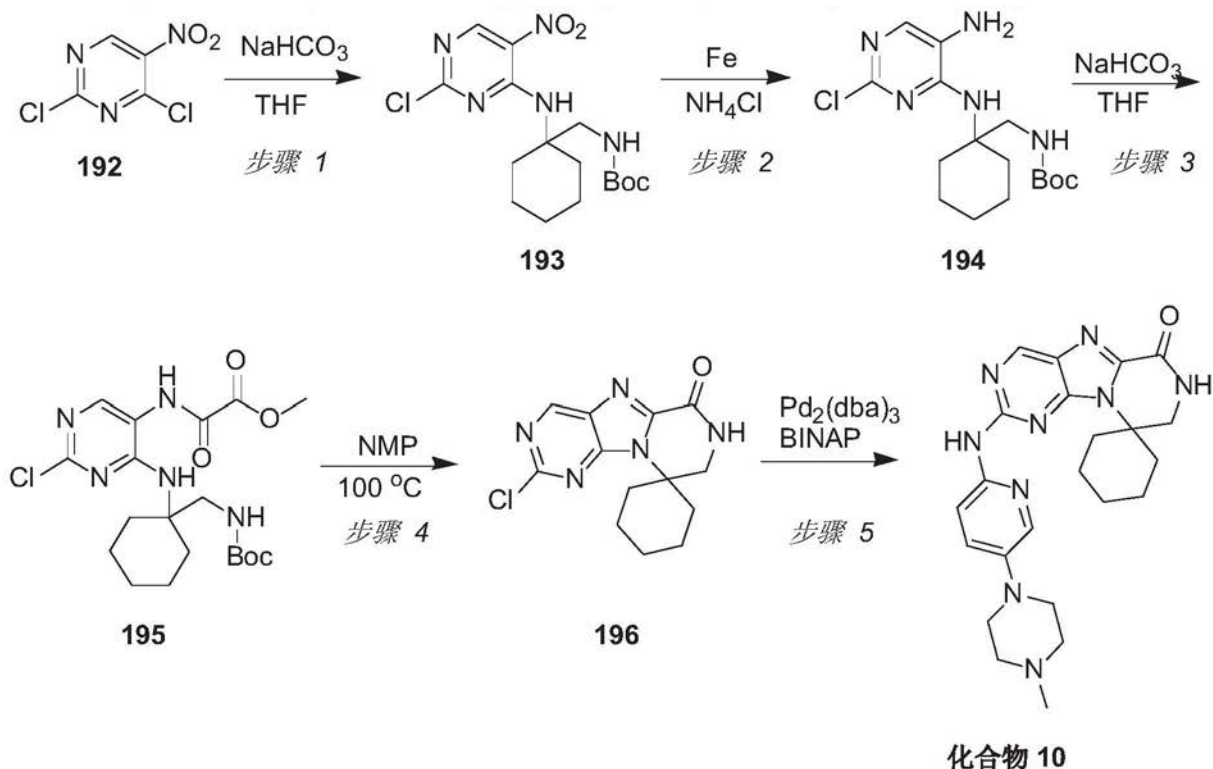
[0870]

最终化合物编号	化合物	CDK5/p2 5 IC ₅₀ (μM)	CDK7/Cy H/MAT1 IC ₅₀ (μM)	CDK9/Cy cT IC ₅₀ (μM)
7		>100	>100	>100
8		>100	>100	>100
9		>100	>100	>100

[0871] 实施例4.最终化合物的制备

[0872] 方案25: 2'-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1,2-e]噻吩]-6'-酮(化合物10)的合成

[0873]



[0874] 步骤1: ((1-((2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(193)的合成

[0875] 向2,4-二氯-5-硝基嘧啶(192,3g,15.5mmol)的溶液中加入((1-氨基环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(3.5g,15.5mmol)的THF(20mL)溶液,然后加入NaHCO₃(4.0g,47.6mmol)。在室温下搅拌3小时后,将反应混合物用水(20mL)淬灭并用EtOAc(20mL)萃取。分离有机层并用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化得到的残余物,得到((1-((2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(193,3.5g,9.1mmol)。MS (ESI⁺):m/z 386[M+H]⁺。

[0876] 步骤2:((1-((5-氨基-2-氯嘧啶-4-基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(194)的合成

[0877] 向((1-((2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(193,3g,7.8mmol)的EtOH(30mL)溶液中加入Fe粉末(6g,107mmol)和饱和NH₄Cl水溶液(1mL)。将反应混合物回流过夜。冷却至室温后,过滤反应混合物,浓缩滤液,得到粗产物,将其通过柱色谱纯化,得到(1-((5-氨基-2-氯嘧啶-4-基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(194,2.2g,6.2mmol)。MS (ESI⁺):m/z 356[M+H]⁺。

[0878] 步骤3:2-((4-((1-((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)环己基)氨基)-2-氯嘧啶-5-基)氨基)-2-氧代乙酸甲酯(195)的合成

[0879] 向((1-((5-氨基-2-氯嘧啶-4-基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(194,2g,5.6mmol)的THF(10mL)溶液中加入2-氯-2-氧代乙酸甲酯(0.7g,5.7mmol)和NaHCO₃(3g,35.7mmol)。在室温下搅拌4小时后,将反应混合物用H₂O(20mL)淬灭并用EtOAc(20mL)萃取。分离有机层并用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化所得残余物,得到2-((4-((1-((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)环己基)氨基)-2-氯嘧啶-5-基)氨基)-2-氧代乙酸甲酯(195,2.5g,5.6mmol)。MS (ESI):m/z 442[M+H]⁺。

[0880] 步骤4:2'-氯-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1,2-e]噻吩]-6'-酮(196)的合成

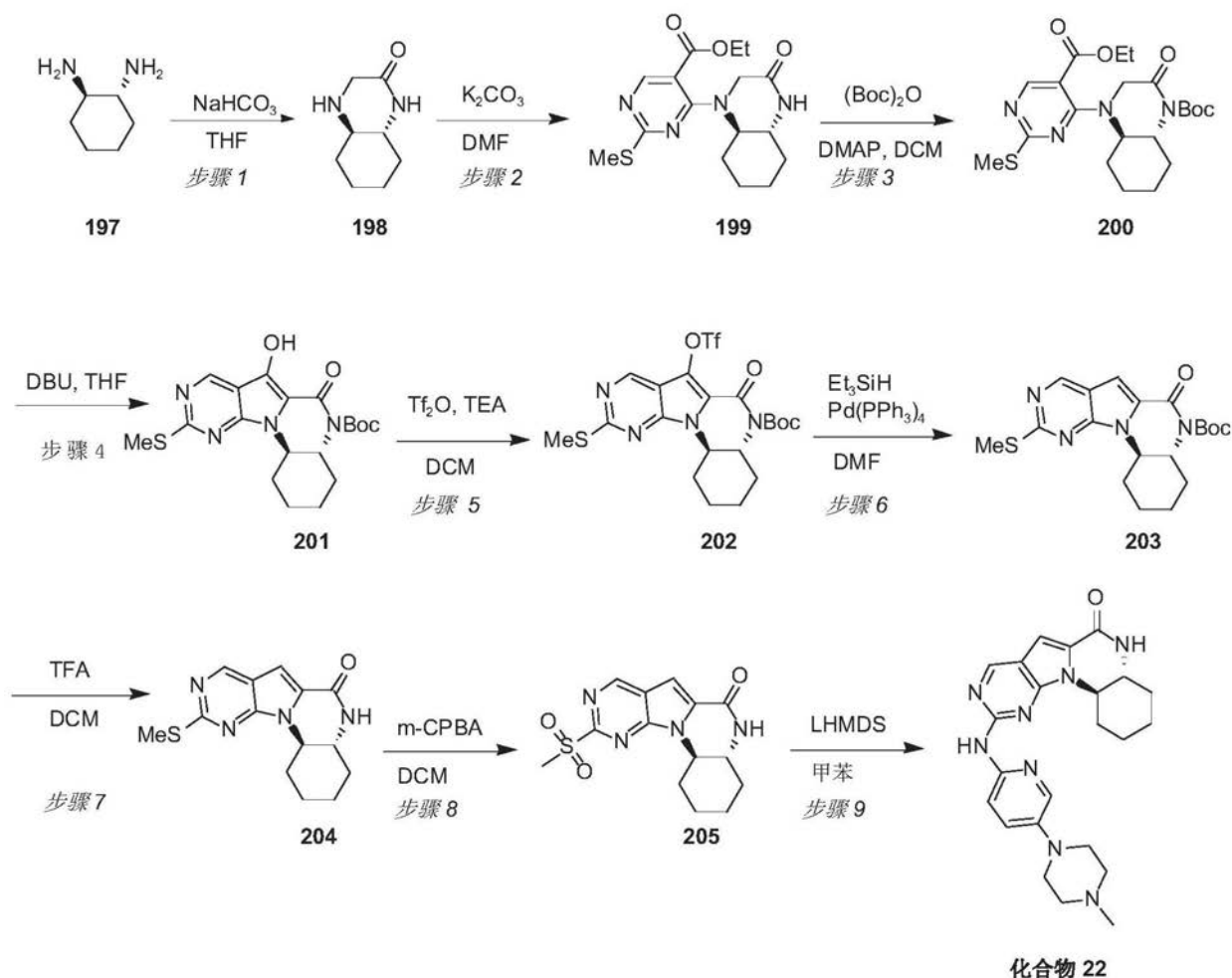
[0881] 将2-((4-((1-((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)环己基)氨基)-2-氯嘧啶-5-基)氨基)-2-氧代乙酸甲酯(195,1.5克,3.4mmol)的NMP(50mL)溶液在100℃下搅拌5小时。将反应混合物冷却至室温并通过柱色谱法纯化,得到2'-氯-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1,2-e]噻吩]-6'-酮(196,300mg,1.0mmol)。MS (ESI⁺):m/z 292[M+H]⁺。

[0882] 步骤5:2'-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1,2-e]噻吩]-6'-酮(化合物10)的合成

[0883] 在N₂气氛下,向2'-氯-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1,2-e]噻吩]-6'-酮(196,300mg,1.0mmol)、5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺(193mg,1.0mmol)、Pd₂(dba)₃(92.23mg,0.1mmol)和BINAP(125.4mg,0.2mmol)在甲苯(25mL)中的溶液加入LHMDS(1.5mL,1M的THF溶液)。将反应混合物在100℃下保持过夜。冷却至室温后,将反应混合物用水(25mL)淬灭并用EtOAc(25mL)萃取。分离有机层并真空浓缩。通过制备TLC纯化得到的残余物,得到2'-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1,2-e]噻吩]-6'-酮(化合物10,1.1mg,0.0025mmol)。MS (ESI⁺):m/z 448[M+H]⁺; ¹H NMR(300MHz,MeOD):δ8.05-7.95(m,2H),7.86(d,J=9.0Hz,1H),7.49(d,J=8.4Hz,1H),4.03(s,2H),3.28-3.22(m,4H),3.08-2.91(m,2H),2.78-2.70(m,4H),2.42(s,3H),1.82-1.70(m,5H),1.47-1.39(m,3H)。

[0884] 方案26: (4aR,12aR)-10-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-1,3,4,4a,5,12a-六氢嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[1,2-a]喹喔啉-6(2H)-酮(化合物22)的合成

[0885]



[0886] 步骤1: (4aR,8aR)-八氢喹喔啉-2(1H)-酮(198)的合成

[0887] 在0℃下向(1R,2R)-环己烷-1,2-二胺(197,1g,8.75mmol)和NaHCO₃(2.2g,26.2mmol)在THF(40mL)中的混合物中逐滴加入2-溴乙酸甲酯(1.34g,8.75mmol)的THF(20mL)溶液。在0℃下搅拌2小时后,将反应混合物温热至室温并再搅拌1小时。然后将反应混合物用水(40mL)淬灭并用EtOAc(50mL×2)萃取。将合并的有机相用MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化得到的残余物,得到(4aR,8aR)-八氢喹喔啉-2(1H)-酮(198,700mg,4.54mmol)。

[0888] 步骤2: 2-(甲硫基)-4-((4aR,8aR)-3-氧代八氢喹喔啉-1(2H)-基)嘧啶-5-羧酸乙酯(199)的合成

[0889] 向(4aR,8aR)-八氢喹喔啉-2(1H)-酮(198,4.7g,30.5mmol)的DMF(140mL)溶液中加入氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯(7g,30.1mmol)和K₂CO₃(12.6g,91.2mmol)。在80℃下搅拌2小时后,将反应混合物冷却至室温,用水(250mL)淬灭并用EtOAc(150mL×2)萃取。将合并的有机相用水(100mL×2)和盐水(100mL)洗涤。真空浓缩后,所得残余物通过柱色谱纯化,得到2-(甲硫基)-4-((4aR,8aR)-3-氧代八氢喹喔啉-1(2H)-基)嘧啶-5-羧酸乙酯(199,7.6g,21.6mmol),为白色固体。MS(ESI⁺):m/z 351[M+H]⁺。

[0890] 步骤3: (4aR,8aR)-4-(5-(乙氧基羰基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-2-氧代八氢喹啉-1(2H)-羧酸叔丁酯(200)的合成

[0891] 向2-(甲硫基)-4-((4aR,8aR)-3-氧代八氢喹啉-1(2H)-基)嘧啶-5-羧酸乙酯(199,7.6g,21.6mmol)的DCM(200mL)溶液中加入Boc₂O(7.1g,32.5mmol)和DMAP(7.9g,64.7mmol)。在室温下搅拌12小时后,将反应混合物用水(250mL)淬灭并用DCM(100mL×2)萃取。将合并的有机相用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经MgSO₄干燥,并真空浓缩。通过柱色谱法纯化所得残余物,得到(4aR,8aR)-4-(5-(乙氧基羰基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-2-氧代八氢喹啉-1(2H)-羧酸叔丁酯(200,8.0g,17.7mmol),为无色油状物。MS(ESI⁺):m/z 451[M+H]⁺。

[0892] 步骤4: (4aR,12aR)-7-羟基-10-(甲硫基)-6-氧代-1,2,3,4,4a,12a-六氢嘧啶[5',4':4,5]吡咯并[1,2-a]喹啉-5(6H)-羧酸叔丁酯(201)的合成

[0893] 在0℃下向(4aR,8aR)-4-(5-(乙氧基羰基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-2-氧代八氢喹啉-1(2H)-羧酸叔丁酯(200,7.0g,15.5mmol)在THF(100mL)的溶液中加入DBU(3.5g,23.0mmol)。将反应逐渐温热至室温。搅拌2小时后,将反应混合物真空浓缩。所得残余物通过柱色谱纯化,得到(4aR,12aR)-7-羟基-10-(甲硫基)-6-氧代-1,2,3,4,4a,12a-六氢嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[1,2-a]喹啉-5(6H)-羧酸叔丁酯(201,4.8g,11.8mmol),为绿色固体。MS(ESI⁺):m/z 405[M+H]⁺。

[0894] 步骤5: (4aR,12aR)-10-(甲硫基)-6-氧代-7-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-1,2,3,4,4a,12a-六氢嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[1,2-a]喹啉-5(6H)-羧酸叔丁酯(202)的合成

[0895] 在0℃下向(4aR,12aR)-7-羟基-10-(甲硫基)-6-氧代-1,2,3,4,4a,12a-六氢嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[1,2-a]喹啉-5(6H)-羧酸叔丁酯(201,200mg,0.49mmol)和Et₃N(0.3mL,2.16mmol)的DCM(5mL)溶液中加入Tf₂O(209mg,0.74mmol)。将反应逐渐温热至室温。搅拌2小时后,将反应混合物真空浓缩。通过柱色谱法纯化所得残余物,得到(4aR,12aR)-10-(甲硫基)-6-氧代-7-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-1,2,3,4,4a,12a-六氢嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[1,2-a]喹啉-5(6H)-羧酸叔丁酯(202,180mg,0.34mmol)。MS(ESI⁺):m/z 536[M+H]⁺。

[0896] 步骤6: (4aR,12aR)-10-(甲硫基)-6-氧代-1,2,3,4,4a,12a-六氢嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[1,2-a]喹啉-5(6H)-羧酸叔丁酯(203)的合成

[0897] 在N₂气氛下,向(4aR,12aR)-10-(甲硫基)-6-氧代-7-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-1,2,3,4,4a,12a-六氢嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[1,2-a]喹啉-5(6H)-羧酸叔丁酯(202,250mg,0.47mmol)和Pd(PPh₃)₄(54mg,0.47mmol)在DMF(5mL)的溶液中加入Et₃SiH(81.4mg,0.70mmol)。在50℃下搅拌12小时后,将反应混合物用水(20mL)淬灭并用EtOAc(10mL×3)萃取。将合并的有机层用水(5mL×2)和盐水(5mL)洗涤,经MgSO₄干燥,并真空浓缩。所得残余物通过柱色谱纯化,得到(4aR,12aR)-10-(甲硫基)-6-氧代-1,2,3,4,4a,12a-六氢嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[1,2-a]喹啉-5(6H)-羧酸叔丁酯(203,70mg,0.18mmol)。

[0898] 步骤7: (4aR,12aR)-10-(甲硫基)-1,3,4,4a,5,12a-六氢嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[1,2-a]喹啉-6(2H)-酮(204)的合成

[0899] 向(4aR,12aR)-10-(甲硫基)-6-氧代-1,2,3,4,4a,12a-六氢嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[1,2-a]喹啉-5(6H)-羧酸叔丁酯(203,70mg,0.18mmol)的DCM(1.5mL)溶液中加入

TFA (0.5mL)。在室温下搅拌2小时后,将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液(20mL)中和,并用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机相用MgSO₄干燥并真空浓缩。所得残余物通过柱色谱纯化,得到(4aR,12aR)-10-(甲硫基)-1,3,4,4a,5,12a-六氢嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[1,2-a]喹喔啉-6(2H)-酮(204,70mg,0.24mmol)。

[0900] 步骤8: (4aR,12aR)-10-(甲基磺酰基)-1,3,4,4a,5,12a-六氢嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[1,2-a]喹喔啉-6(2H)-酮(205)的合成

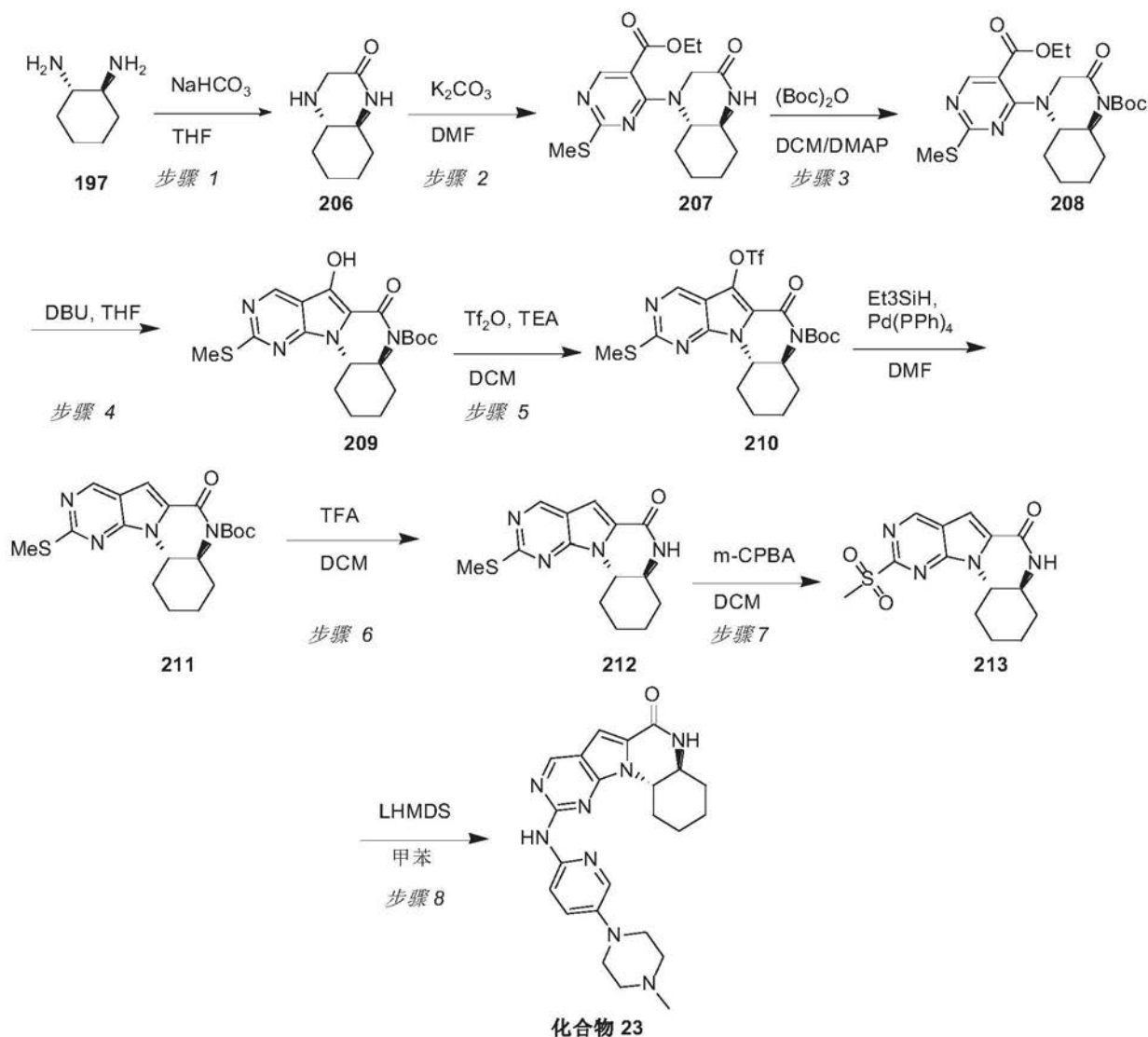
[0901] 向(4aR,12aR)-10-(甲硫基)-1,3,4,4a,5,12a-六氢嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[1,2-a]喹喔啉-6(2H)-酮(204,70mg,0.24mmol)的DCM(5mL)溶液中加入m-CPBA(126mg,0.73mmol)。在室温下搅拌12小时后,将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液(5mL)中和,并用DCM(10mL×2)萃取。将合并的有机相用MgSO₄干燥,并真空浓缩。通过柱色谱法纯化得到的残余物,得到(4aR,12aR)-10-(甲基磺酰基)-1,3,4,4a,5,12a-六氢嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[1,2-a]喹喔啉-6(2H)-酮(205,30mg,0.09mmol)。MS:m/z 321 (MH⁺)。

[0902] 步骤9: (4aR,12aR)-10-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-1,3,4,4a,5,12a-六氢嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[1,2-a]喹喔啉-6(2H)-酮(化合物22)的合成

[0903] 在0℃下,向5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺(180mg,0.94mmol)的甲苯(10mL)溶液中加入LHMDS(1.1mL,1.1mmol,1M在THF中)。在0℃下搅拌1小时后,加入(4aR,12aR)-10-(甲基磺酰基)-1,3,4,4a,5,12a-六氢嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[1,2-a]喹喔啉-6(2H)-酮(205,300mg,0.94mmol)的甲苯(5mL)溶液。将反应在80℃下保持12小时。冷却至室温后,将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液(5mL)淬灭并用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机相用MgSO₄干燥,并真空浓缩。通过柱色谱法纯化得到的残余物,得到((4aR,12aR)-10-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-1,3,4,4a,5,12a-六氢嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[1,2-a]喹喔啉-6(2H)-酮(化合物22,3.0mg,0.007mmol)。MS (ESI⁺):m/z 433 [M+H]⁺; ¹H NMR (300MHz, MeOD+CDCl₃): δ9.35 (s, 1H), 8.69 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.52 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.95 (dd, J=9.0, 3.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.62-4.44 (m, 2H), 4.23-4.13 (m, 1H), 3.78 (t, J=4.8Hz, 4H), 3.25 (t, J=4.8Hz, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.75-2.60 (m, 1H), 2.52-2.40 (m, 2H), 2.26-2.04 (m, 4H)。

[0904] 方案27: (4aS,12aS)-10-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-1,3,4,4a,5,12a-六氢嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[1,2-a]喹喔啉-6(2H)-酮(化合物23)的合成

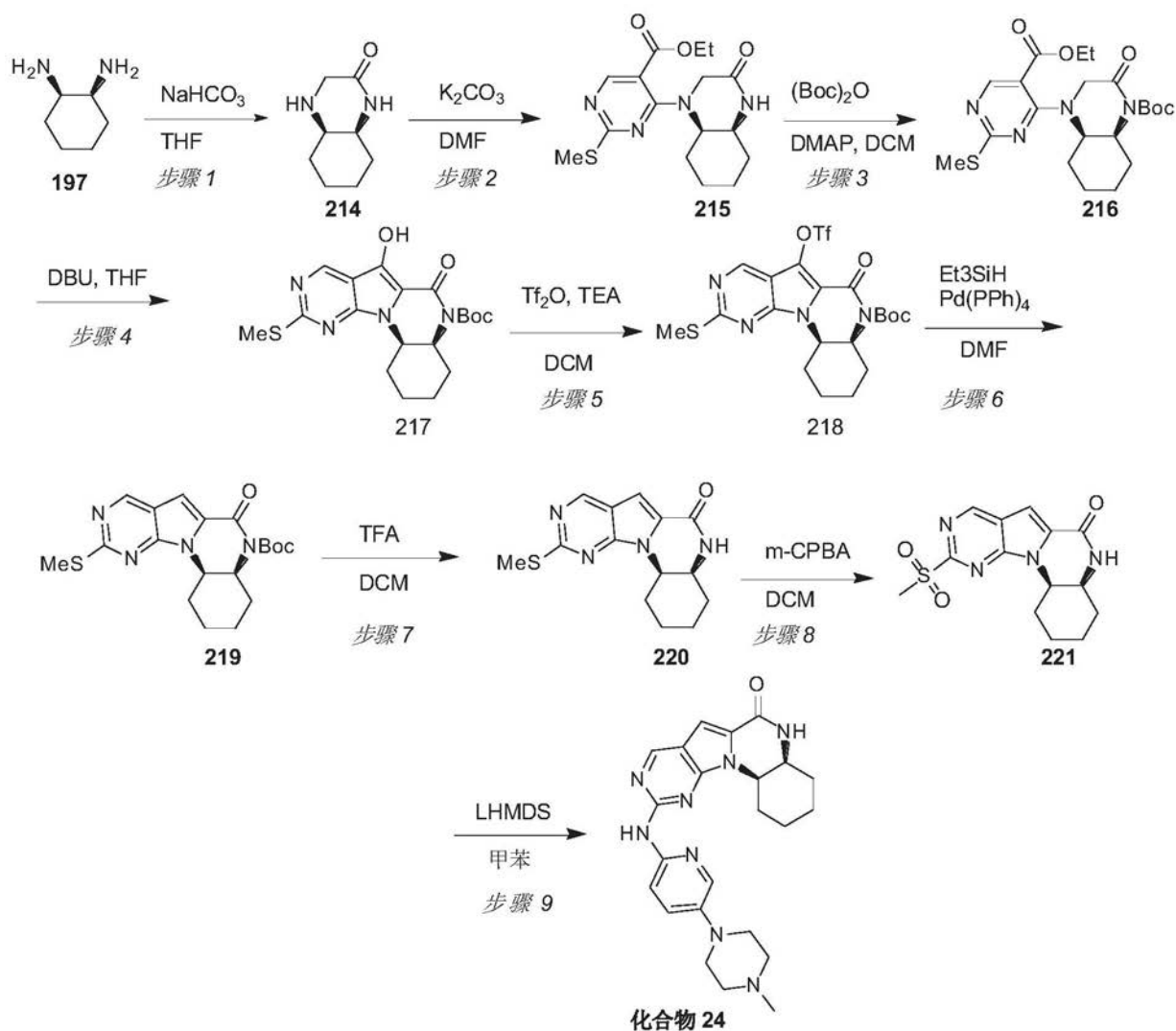
[0905]



[0906] 根据方案26中描述的用于合成化合物22的实验方法制备化合物23。MS (ESI⁺): m/z 433 [M+H]⁺; ¹H NMR (300MHz, MeOD+CDCl₃): δ 8.81 (s, 1H), 8.13–8.10 (m, 1H), 7.96 (d, J = 2.7Hz, 1H), 7.48–7.44 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.01–3.94 (m, 2H), 3.66–3.63 (m, 1H), 3.29–3.25 (m, 4H), 2.81–2.78 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.19–2.08 (m, 2H), 1.99–1.86 (m, 2H), 1.71–1.46 (m, 3H)。

[0907] 方案28: (4aS,12aR)-10-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-1,3,4,4a,5,12a-六氢嘧啶并[5',4':4,5]吡咯并[1,2-a]喹啉-6(2H)-酮(化合物24)的合成

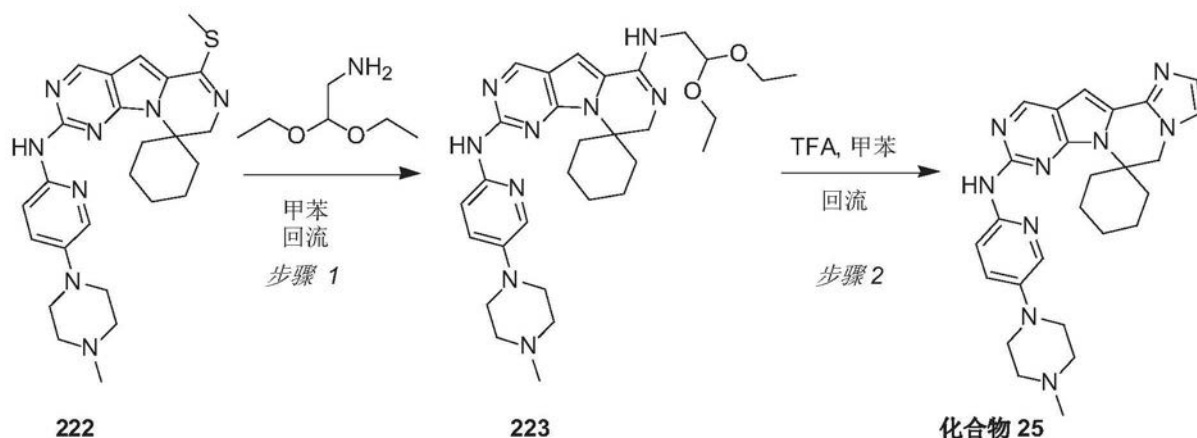
[0908]



[0909] 根据方案26中描述的用于合成化合物22的实验制备化合物24。MS (ESI⁺): m/z 433 [M+H]⁺; ¹H NMR (300MHz, MeOH+CDCl₃): δ 8.83 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.19-4.13 (m, 2H), 3.64 (s, 1H), 3.29-3.26 (m, 4H), 2.80-2.78 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.15-1.99 (m, 4H), 1.95-1.83 (m, 3H)。

[0910] 方案29: N-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-5'-H-螺[环己烷-1,6'-咪唑并[2'', 1'':3', 4']吡嗪并[1', 2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-9'-胺(化合物25)的合成

[0911]



[0912] 步骤1: N^6 -(2,2-二乙氧基乙基)- N^2 -(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-8'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-2',6'-二胺 (223) 的合成

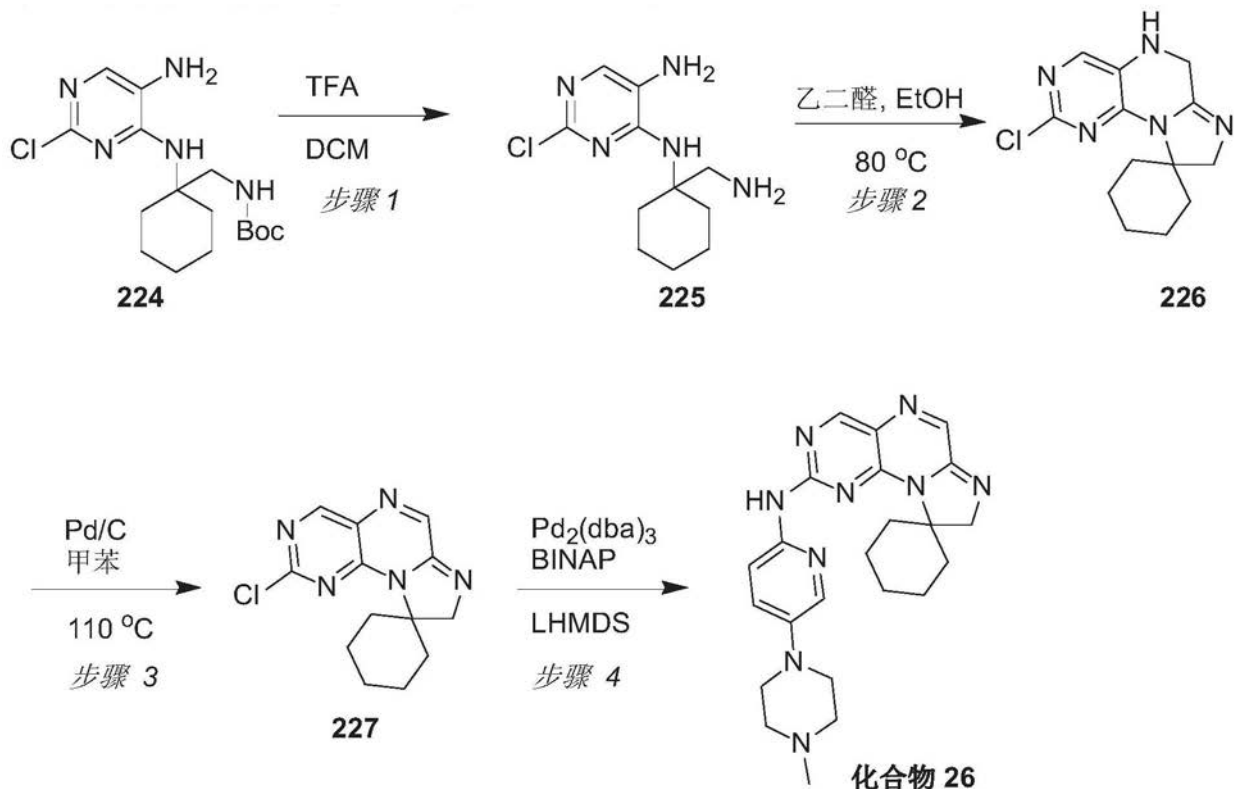
[0913] 向N-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-6'-(甲硫基)-8'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-2'-胺 (222, 100mg, 0.20mmol) 的甲苯 (5mL) 溶液中加入2,2-二乙氧基乙-1-胺 (100mg, 0.37mmol)。在回流下搅拌48小时后, 将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。通过制备型TLC纯化得到的残余物, 得到 N^6 -(2,2-二乙氧基乙基)- N^2 -(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-8'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-2',6'-二胺 (223, 70mg, 0.12mmol)。MS (ESI⁺): m/z 562[M+H]⁺。

[0914] 步骤2: N-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-5'H-螺[环己烷-1,6'-咪唑并[2'',1'':3',4']吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-9'-胺 (化合物25) 的合成

[0915] 向 N^6 -(2,2-二乙氧基乙基)- N^2 -(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-8'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]吡啶]-2',6'-二胺 (223, 65mg, 0.11mmol) 的甲苯 (3mL) 溶液中加入TFA (3滴)。在回流下搅拌1小时后, 将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。通过制备型TLC纯化得到的残余物, 得到N-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-5'H-螺[环己烷-1,6'-咪唑并[2'',1'':3',4']吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-9'-胺 (化合物25, 6.9mg, 0.015mmol)。MS (ESI⁺): m/z 470[M+H]⁺; ¹H NMR (300MHz, MeOD): δ 8.74 (s, 1H), 8.06 (d, J=12.0Hz, 1H), 7.98 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.58 (dd, J=9.9, 4.2Hz, 1H), 7.24 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.18 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.41-3.37 (m, 4H), 3.16-3.12 (m, 6H), 2.73 (s, 3H), 1.95-1.86 (m, 5H), 1.75-1.44 (m, 3H)。

[0916] 方案30: N-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-8'H-螺[环己烷-1,9'-咪唑并[2,1-h]嘧啶]-2'-胺 (化合物26) 的合成

[0917]



[0918] 步骤1: N^4 -(1-(氨基甲基)环己基)-2-氯嘧啶-4,5-二胺(225)的合成

[0919] 向((1-((5-氨基-2-氯嘧啶-4-基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(224, 300mg, 0.84mmol)的DCM(10mL)溶液中加入TFA(3mL)。在室温下搅拌2小时后,将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液中和,并用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机相用MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到 N^4 -(1-(氨基甲基)环己基)-2-氯嘧啶-4,5-二胺(225, 200mg, 0.78mmol),其无需进一步纯化即可用于下一步。

[0920] 步骤2:2'-氯-6',8'-二氢-5'-H-螺[环己烷-1,9'-咪唑并[2,1-h]喹啉](226)的合成

[0921] 向 N^4 -(1-(氨基甲基)环己基)-2-氯嘧啶-4,5-二胺(225, 200mg, 0.78mmol)的EtOH(10mL)溶液中加入乙二醛(113mg, 0.78mmol)。在80℃下搅拌2小时后,将反应混合物真空浓缩。所得残余物通过柱色谱纯化,得到2'-氯-6',8'-二氢-5'-H-螺[环己烷-1,9'-咪唑并[2,1-h]喹啉](226, 80mg, 0.29mmol)。MS(ESI⁺):m/z 278[M+H]⁺。

[0922] 步骤3:2'-氯-8'-H-螺[环己烷-1,9'-咪唑并[2,1-h]喹啉](227)的合成

[0923] 向2'-氯-6',8'-二氢-5'-H-螺[环己烷-1,9'-咪唑并[2,1-h]喹啉](226, 60mg, 0.22mmol)的甲苯(5mL)溶液中加入Pd/C(10mg)。在110℃下搅拌12小时后,过滤反应混合物。将滤液真空浓缩。通过柱色谱法纯化所得残余物,得到2'-氯-8'-H-螺[环己烷-1,9'-咪唑并[2,1-h]喹啉](227, 20mg, 0.07mmol)。MS(ESI⁺):m/z 276[M+H]⁺。

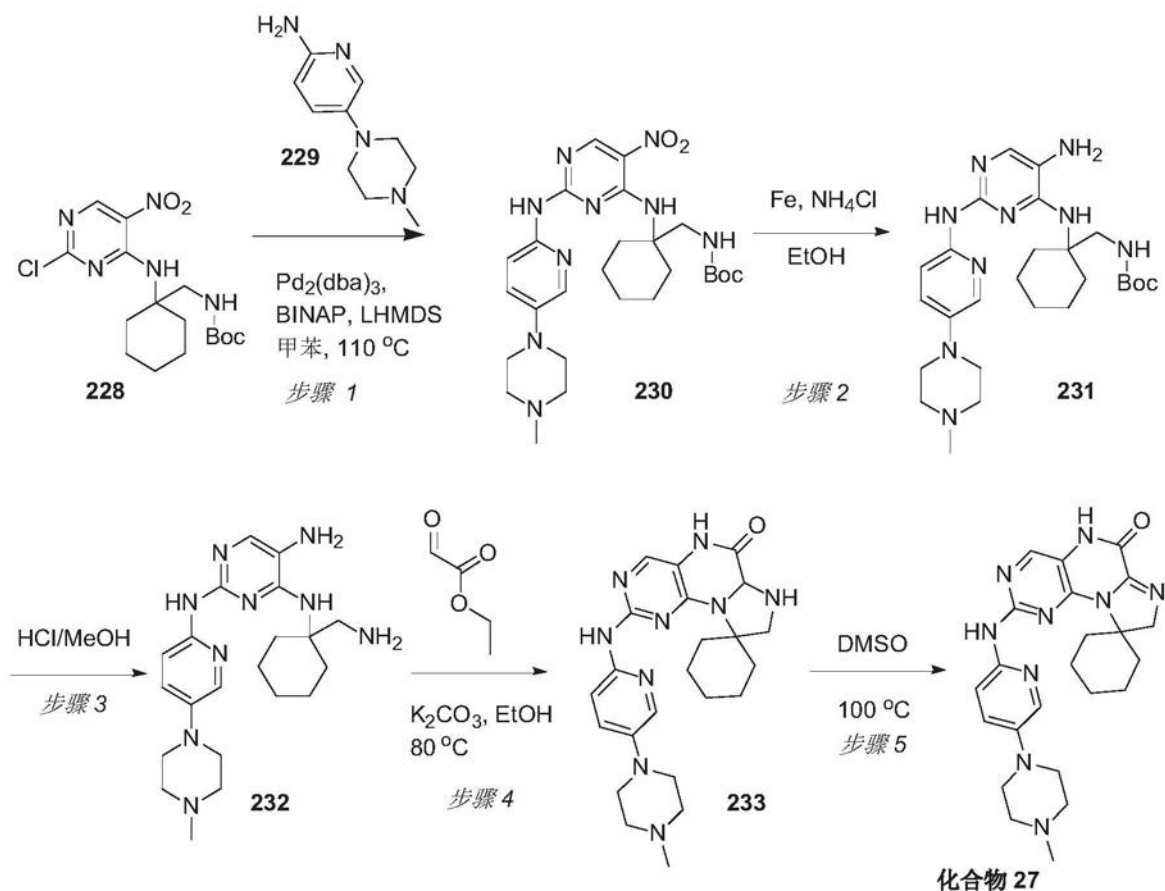
[0924] 步骤4:N-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-8'-H-螺[环己烷-1,9'-咪唑并[2,1-h]喹啉]-2'-胺(化合物26)的合成

[0925] 在N₂气氛下,向2'-氯-8'-H-螺[环己烷-1,9'-咪唑并[2,1-h]喹啉](227, 80mg, 0.29mmol)、5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺(55mg, 0.29mmol)、Pd₂(dba)₃(26.4mg,

0.03mmol) 和BINAP (35.2mg, 0.06mmol) 的甲苯溶液 (20mL) 中加入LHMDS (0.4mL, 0.4mmol)。在100℃下搅拌12小时后, 将反应混合物冷却至室温, 用水 (10mL) 淬灭并用EtOAc (10mL) 萃取。分离有机相并真空浓缩。通过柱色谱法纯化得到的残余物, 得到N-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-8'-H-螺[环己烷-1,9'-咪唑并[2,1-h]喹啉]-2'-胺 (化合物26, 11.1mg, 0.02mmol)。MS (ESI⁺): m/z 432 [M+H]⁺; ¹H NMR (300MHz, MeOD): δ 8.47 (s, 1H), 8.03-8.09 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.39-7.43 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.28-3.36 (m, 4H), 2.88 (d, J=12.6Hz, 2H), 2.76-2.82 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 1.68-1.89 (m, 5H), 1.28-1.47 (m, 3H)。

[0926] 方案31: 2'-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-5'-H-螺[环己烷-1,9'-咪唑并[2,1-h]喹啉]-6' (8'-H)-酮 (化合物27) 的合成

[0927]



[0928] 步骤1: ((1-((2-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (230) 的合成

[0929] 在N₂气氛下, 向((1-((2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (228, 1.0g, 2.6mmol)、5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 (229, 0.6g, 3.1mmol)、Pd₂(dba)₃ (120mg, 0.13mmol) 和BINAP (160mg, 0.25mmol) 在甲苯 (30mL) 中的混合物中加入LHMDS (0.52mL, 1M的THF溶液)。将反应保持在100℃过夜, 然后用水 (50mL) 淬灭并用EtOAc (50mL) 萃取。分离有机层并真空浓缩。通过柱色谱法纯化得到的残余物, 得到((1-((2-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (230, 400mg, 0.74mmol)。MS (ESI⁺): m/z 542 [M+H]⁺。

[0930] 步骤2: ((1-((5-氨基-2-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基

基) 环己基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (231) 的合成

[0931] 向((1-((2-((5-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-2-基) 氨基)-5-硝基嘧啶-4-基) 氨基) 环己基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (230, 180mg, 0.33mmol) 的EtOH (10mL) 溶液中加入Fe粉末 (200mg, 3.57mmol) 和NH₄Cl水溶液 (1mL)。在回流下搅拌过夜后, 将反应混合物冷却至室温, 过滤并真空浓缩, 得到粗产物, 将其通过柱色谱纯化, 得到((1-((5-氨基-2-((5-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-2-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 环己基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (231, 40mg, 0.08mmol)。MS (ESI⁺): m/z 512 [M+H]⁺。

[0932] 步骤3: N⁴-(1-(氨基甲基) 环己基)-N²-(5-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-2-基) 嘧啶-2, 4, 5-三胺 (232) 的合成

[0933] 将((1-((5-氨基-2-((5-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-2-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 环己基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (231, 270mg, 0.53mmol) 的饱和HCl/MeOH溶液 (5mL) 在室温下搅拌3小时。然后将混合物真空浓缩。向得到的残余物中加入MeOH (5mL) 和K₂CO₃ (300mg)。将混合物加热至回流1小时。冷却至室温后, 过滤混合物, 浓缩滤液, 得到N⁴-(1-(氨基甲基) 环己基)-N²-(5-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-2-基) 嘧啶-2, 4, 5-三胺 (232, 180mg, 0.44mmol), 其不经进一步纯化即用于下一步骤。MS (ESI⁺): m/z 412 [M+H]⁺。

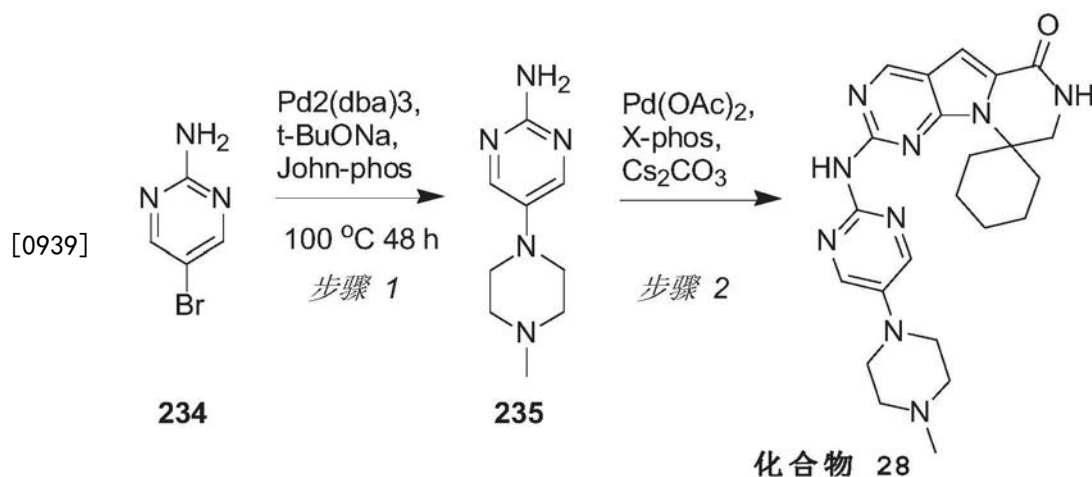
[0934] 步骤4: 2'-((5-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-2-基) 氨基)-7', 8'-二氢-5'H-螺[环己烷-1, 9'-咪唑并[2, 1-h]喹啉]-6' (6a'H)-酮 (233) 的合成

[0935] 向N⁴-(1-(氨基甲基) 环己基)-N²-(5-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-2-基) 嘧啶-2, 4, 5-三胺 (232, 170mg, 0.41mmol)、K₂CO₃ (300mg, 2.17mmol) 的EtOH (3mL) 的混合物中加入2-氧代乙酸乙酯 (85mg, 0.83mmol) 的甲苯 (0.1mL) 溶液。在80℃下搅拌2小时后, 过滤反应混合物, 浓缩滤液, 得到残余物, 通过制备TLC纯化, 得到2'-((5-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-2-基) 氨基)-7', 8'-二氢-5'H-螺[环己烷-1, 9'-咪唑并[2, 1-h]喹啉]-6' (6a'H)-酮 (233, 80mg, 0.18mmol)。MS (ESI⁺): m/z 450 [M+H]⁺。

[0936] 步骤5: 2'-((5-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-2-基) 氨基)-5'H-螺[环己烷-1, 9'-咪唑并[2, 1-h]喹啉]-6' (8'H)-酮 (化合物27) 的合成

[0937] 将2'-((5-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-2-基) 氨基)-7', 8'-二氢-5'H-螺[环己烷-1, 9'-咪唑并[2, 1-h]喹啉]-6' (6a'H)-酮 (233, 65mg, 0.14mmol) 的DMSO (2mL) 溶液在100℃下保持6小时。冷却至室温后, 通过制备TLC纯化反应混合物, 得到2'-((5-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-2-基) 氨基)-5'H-螺[环己烷-1, 9'-咪唑并[2, 1-h]喹啉]-6' (8'H)-酮 (化合物27, 6.1mg, 0.014mmol)。MS (ESI⁺): m/z 448 [M+H]⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆+D₂O): δ 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.7Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.10-3.05 (m, 2H), 3.05-3.03 (m, 2H), 3.00-2.96 (m, 2H), 2.84-2.76 (m, 5H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.72-1.61 (m, 5H), 1.40-1.30 (m, 3H)。

[0938] 方案32: 2'-((5-(4-甲基哌嗪-1-基) 嘧啶-2-基) 氨基)-7', 8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1, 9'-吡嗪并[1', 2':1, 5]吡咯并[2, 3-d]嘧啶]-6'-酮 (化合物28) 的合成



[0940] 步骤1: 5-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-2-胺 (235) 的合成

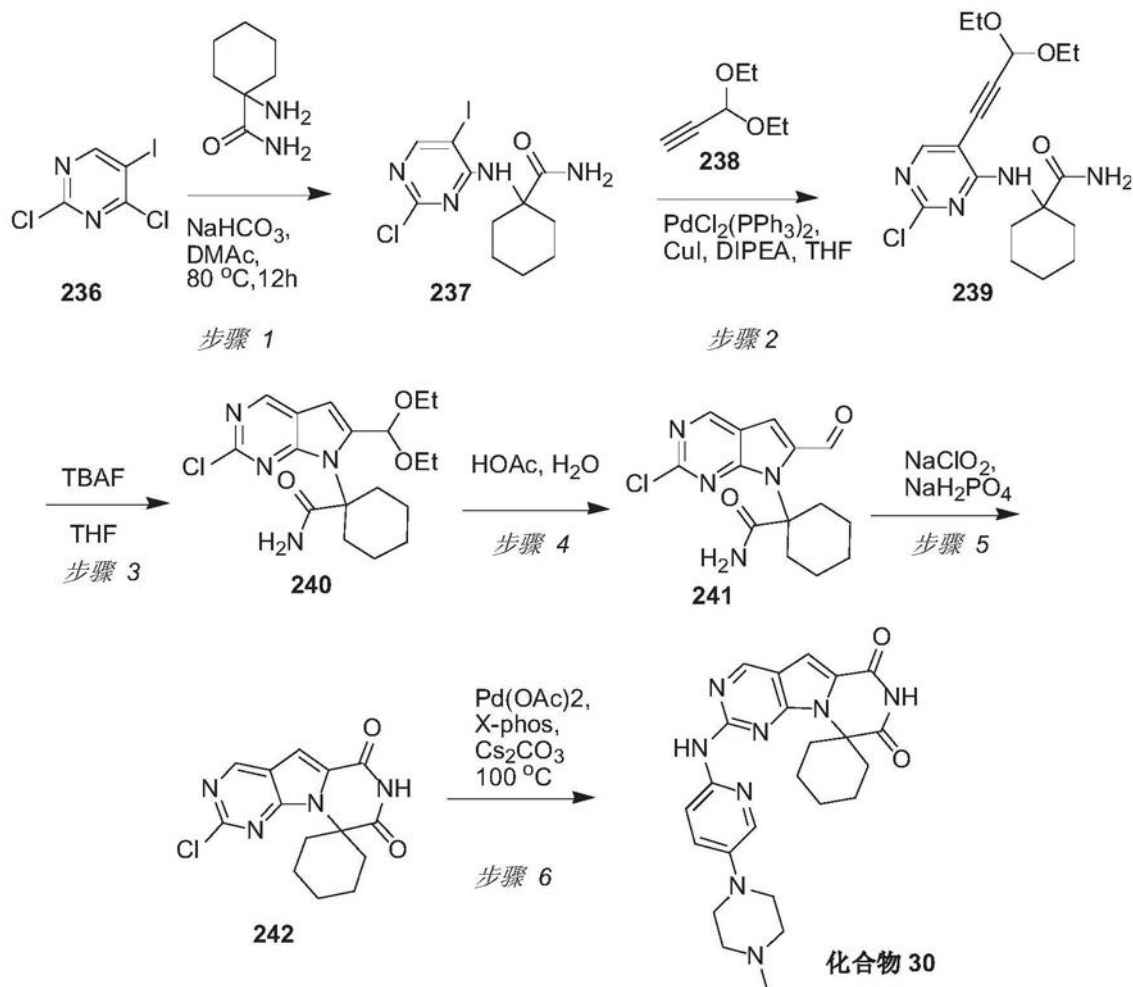
[0941] 在N₂气氛下,向5-溴嘧啶-2-胺 (234, 2g, 11.5mmol) 的甲苯 (200mL) 溶液中加入1-甲基哌嗪 (32g, 319.5mmol)、t-BuONa (1.8g, 18.7mmol)、Pd₂(dba)₃ (520mg, 0.57mmol) 和 John-phos (680mg, 2.28mmol)。在100℃下搅拌48小时后,将反应混合物真空浓缩。通过柱色谱法纯化得到的残余物,得到5-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-2-胺 (235, 200mg, 1.0mmol)。MS (ESI⁺): m/z 194 [M+H]⁺。

[0942] 步骤2: 2'-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'-酮 (化合物28) 的合成

[0943] 在N₂气氛下,向5-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-2-胺 (235, 13mg, 0.07mmol)、2'-氯-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'-酮 (20mg, 0.07mmol) 的二噁烷 (40mL) 溶液中加入Pd(OAc)₂ (3mg, 0.01mmol)、X-Phos (6mg, 0.01mmol) 和Cs₂CO₃ (45mg, 0.14mmol)。在100℃下搅拌4小时后,将反应混合物冷却至室温,用水 (20mL) 淬灭并用EtOAc (10mL × 3) 萃取。将合并的有机相用Na₂SO₄干燥,真空浓缩。通过制备TLC纯化得到的残余物,得到2'-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'-酮 (化合物28, 2.8mg, 0.0063mmol)。MS (ESI⁺): m/z 448 [M+H]⁺; ¹H NMR (300MHz, MeOD): δ 8.89 (s, 1H), 8.40 (br s, 2H), 7.26 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.29-3.20 (m, 4H), 3.07 (t, J = 11.4Hz, 2H), 2.80-2.72 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 3H), 1.60-1.47 (m, 3H)。

[0944] 方案33: 2'-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6',8' (7'H)-二酮 (化合物30) 的合成

[0945]



[0946] 步骤1:1-((2-氯-5-碘嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺 (237) 的合成

[0947] 向2,4-二氯-5-碘嘧啶 (236, 26g, 94.6mmol) 和1-氨基环己烷-1-甲酰胺 (15g, 105.4mmol) 的DMAc (260mL) 溶液中加入NaHCO₃ (33g, 392.8mmol)。在80℃下搅拌12小时后, 将反应混合物冷却至室温, 用水 (700mL) 淬灭并用EtOAc (300mL×3) 萃取。将合并的有机相用水 (200mL×2)、盐水 (100mL) 洗涤, 并经无水Na₂SO₄干燥。浓缩后, 通过柱色谱法纯化所得残余物, 得到1-((2-氯-5-碘嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺 (237, 12g, 31.5mmol)。MS (ESI⁺): m/z 381 [M+H]⁺。

[0948] 步骤2:1-((2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔-1-基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺 (239) 的合成

[0949] 在N₂气氛下, 向1-((2-氯-5-碘嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺 (237, 4g, 10.5mmol) 和DIPEA (2.7g, 20.9mmol) 的THF溶液 (170mL) 中加入CuI (200mg, 1.05mmol) 和Pd(PPh₃)₂Cl₂ (294mg, 0.42mmol)。在室温下搅拌10分钟后, 逐滴加入3,3-二乙氧基丙-1-炔 (238, 1.6g, 12.5mmol) 的THF (5mL) 溶液, 并将反应物在室温下搅拌12小时。在真空浓缩混合物后, 通过柱色谱法纯化得到的残余物, 得到1-((2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔-1-基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺 (239, 2.4g, 6.3mmol)。MS (ESI⁺): m/z 381 [M+H]⁺。

[0950] 步骤3:1-(2-氯-6-(二乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己烷-1-甲酰胺 (240) 的合成

[0951] 向1-((2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔-1-基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲酰胺(239,2g,5.25mmol)的溶液中加入TBAF(20mL,20mmol,1M的THF溶液)。在60℃下搅拌2小时后,将反应混合物冷却至室温,用水(70mL)淬灭并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机相用Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化所得残余物,得到1-(2-氯-6-(二乙氧基甲基)-7H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己烷-1-甲酰胺(240,400mg,1.05mmol)。MS(ESI⁺): m/z 381[M+H]⁺。

[0952] 步骤4:1-(2-氯-6-甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己烷-1-甲酰胺(241)的合成

[0953] 向1-(2-氯-6-(二乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己烷-1-甲酰胺(240,800mg,2.1mmol)的THF(4mL)溶液中加入水(4mL)和HOAc(4mL)。在60℃下搅拌2小时后,将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液淬灭并用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机相用Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化得到的残余物,得到1-(2-氯-6-甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己烷-1-甲酰胺(241,527mg,1.72mmol)。

[0954] 步骤5:2'-氯-6'-H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6',8'(7'H)-二酮(242)的合成

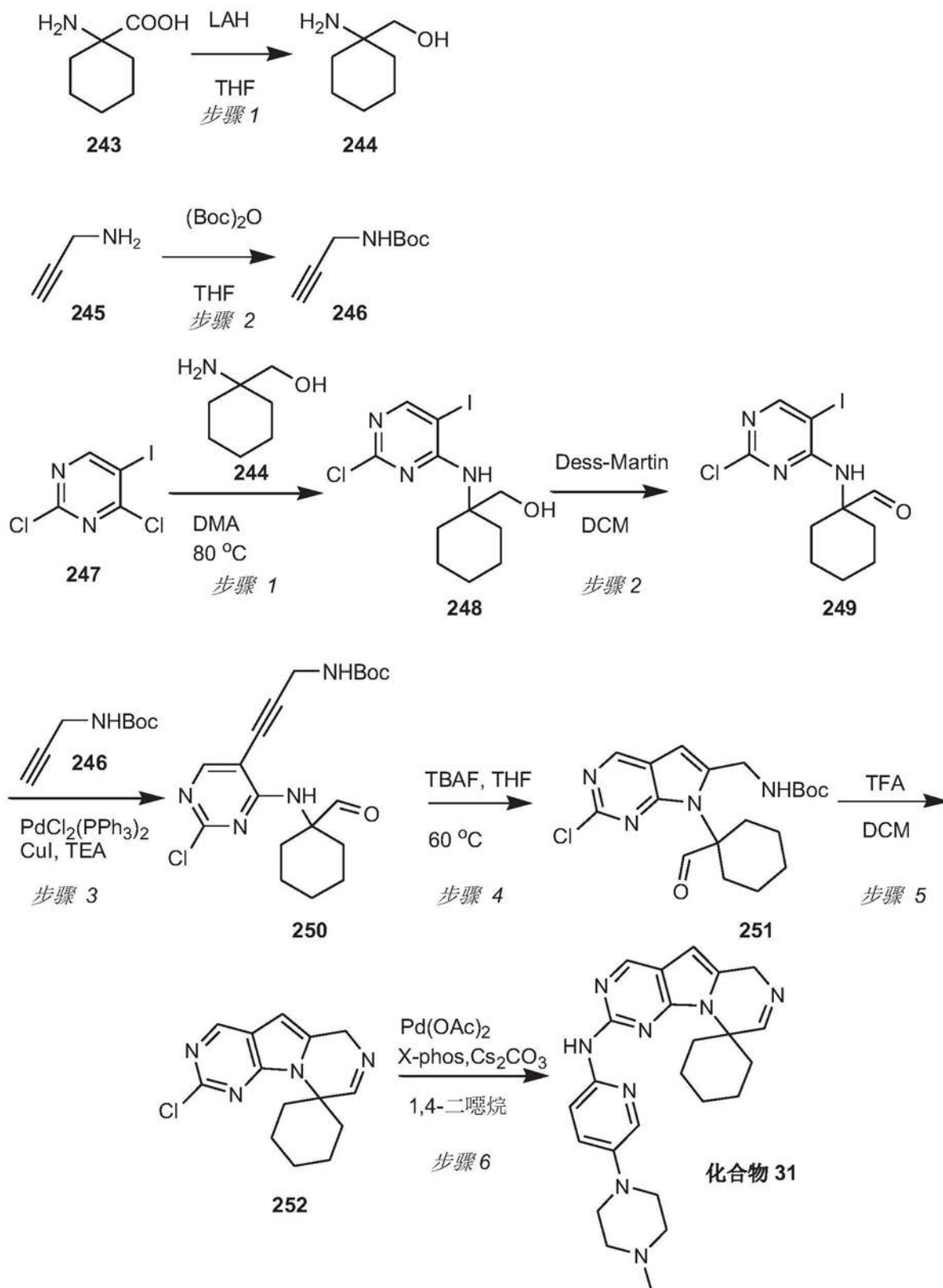
[0955] 向1-(2-氯-6-甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己烷-1-甲酰胺(241,100mg,0.33mmol)在叔丁醇(5mL)和乙腈(1mL)中的溶液加入NaH₂PO₄(405mg,3.38mmol)和2-甲基-2-丁烯(183mg,2.6mmol)。将反应混合物升至0℃,滴加NaClO₂(405mg,4.48mmol)的水(10mL)溶液。在室温下搅拌12小时后,将反应混合物用EtOAc(10mL×2)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。所得残余物通过柱色谱纯化,得到2'-氯-6'-H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6',8'(7'H)-二酮(242,95mg,0.31mmol)。

[0956] 步骤6:2'-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-6'-H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6',8'(7'H)-二酮(化合物30)的合成

[0957] 在N₂气氛下,向2'-氯-6'-H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6',8'(7'H)-二酮(242,100mg,0.33mmol)、5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺(76mg,0.4mmol)的二噁烷(5mL)溶液中加入Pd(OAc)₂(7.4mg,0.03mmol)、Cs₂CO₃(320mg,0.98mmol)和X-Phos(62mg,0.13mmol)。将反应在100℃下搅拌12小时。冷却至室温后,将反应混合物用水(10mL)淬灭并用EtOAc(10mL×2)萃取。将合并的有机相真空浓缩。通过制备TLC将所得残余物纯化得到2'-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-6'-H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6',8'(7'H)-二酮(化合物30,2.9mg,0.0063mmol)。MS(ESI⁺): m/z 461[M+H]⁺; ¹HNMR(300MHz, MeOD+CDCl₃): δ8.93(s,1H), 8.34(s,1H), 8.02(s,1H), 7.48-7.42(m,2H), 3.32-3.21(m,6H), 2.93-2.84(m,4H), 2.55(s,3H), 2.30-2.15(m,2H), 2.13-2.02(m,2H), 2.00-1.91(m,1H), 1.91-1.78(m,2H), 1.70-1.59(m,1H)。

[0958] 方案34:N-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-6'-H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-2'-胺(化合物31)的合成

[0959]



[0960] 步骤1: (1-氨基环己基) 甲醇中间体 (244) 的合成

[0961] 在5℃, 在30分钟内, 向1-氨基环己烷-1-羧酸 (243, 10g, 69.9mmol) 的无水THF (300mL) 溶液中, 分批加入LiAlH₄ (8g, 210.5mmol)。然后将反应回流12小时。用冰浴冷却至5℃后, 向反应混合物中加入8mL H₂O、8mL 15%NaOH水溶液, 然后加入16mL H₂O。添加完成后,

将混合物搅拌30分钟。加入无水硫酸镁(20g)。搅拌1小时后,过滤混合物,滤饼用EtOAc(50mL)洗涤。浓缩滤液,得到(1-氨基环己基)甲醇(244,5.2g,40mmol),为黄色油状物,其不经进一步纯化用于下一步骤。MS (ESI⁺):m/z 130[M+H]⁺。

[0962] 步骤1:丙-2-炔-1-基氨基甲酸叔丁酯中间体(246)的合成

[0963] 向丙-2-炔-1-胺(245,2.1g,38.2mmol)的THF(30mL)溶液中加入(Boc)₂O(15g,68.8mmol)。在室温下搅拌1小时后,将反应混合物真空浓缩,得到残余物,将其通过柱色谱纯化,用己烷(100%)至己烷(80%)和EtOAc(20%)的梯度洗脱,提供丙-2-炔-1-基氨基甲酸叔丁酯(246,4.1g,26.4mmol)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃): δ 4.70(s,1H),3.85(d,J=3.0Hz,2H),2.15(t,J=2.7Hz,1H),1.38(s,9H)。

[0964] 步骤1:(1-((2-氯-5-碘嘧啶-4-基)氨基)环己基)甲醇(248)的合成

[0965] 向2,4-二氯-5-碘嘧啶(247,2.7g,9.8mmol)的DMA(20mL)溶液中加入(1-氨基环己基)甲醇(244,1.4g,10.8mmol)和NaHCO₃(5g,59.5mmol)。将反应在80℃下搅拌4小时。冷却至室温后,将反应混合物用水(40mL)淬灭并用EtOAc(50mL×2)萃取。将合并的有机相真空浓缩得到残余物,通过柱色谱法纯化,得到(1-((2-氯-5-碘嘧啶-4-基)氨基)环己基)甲醇(248,1.5g,4.1mmol)。MS (ESI⁺):m/z 368[M+H]⁺。

[0966] 步骤2:1-((2-氯-5-碘嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲醛(249)的合成

[0967] 在室温下向(1-((2-氯-5-碘嘧啶-4-基)氨基)环己基)甲醇(248,1g,2.7mmol)的DCM(50mL)溶液中加入PCC(1.1g,5.1mmol)。在室温下搅拌过夜后,除去固体。将滤饼用DCM(100mL)洗涤,并将滤液用饱和碳酸氢钠溶液(50mL)洗涤。分离有机层并真空浓缩,得到残余物,将其通过柱色谱法纯化,用己烷(95%)和EtOAc(5%)至己烷(80%)和EtOAc(20%)梯度洗脱,得到1-((2-氯-5-碘嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲醛(249,0.3g,0.8mmol)。MS (ESI⁺):m/z 366[M+H]⁺。

[0968] 步骤3:(3-(2-氯-4-((1-甲酰基环己基)氨基)嘧啶-5-基)丙-2-炔-1-基)氨基甲酸叔丁酯(250)的合成

[0969] 在N₂气氛下,在室温下向1-((2-氯-5-碘嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-甲醛(249,300mg,0.8mmol)和TEA(165mg,1.6mmol)的无水THF溶液(15mL)中加入CuI(15.5mg,0.1mmol)和PdCl₂(PPh₃)₂(28.7mg,0.04mmol),然后滴加丙-2-炔-1-基氨基甲酸叔丁酯(246,165mg,1.1mmol)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物用水(20mL)淬灭并用EtOAc(20mL)萃取。分离有机层并用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱纯化,得到(3-(2-氯-4-((1-甲酰基环己基)氨基)嘧啶-5-基)丙-2-炔-1-基)氨基甲酸叔丁酯(250,165mg,0.4mmol)。MS (ESI)m/z 393[M+H]⁺。

[0970] 步骤4:((2-氯-7-(1-甲酰基环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(251)的合成

[0971] 向(3-(2-氯-4-((1-甲酰基环己基)氨基)嘧啶-5-基)丙-2-炔-1-基)氨基甲酸叔丁酯(250,800mg,2.0mmol)的无水THF溶液(5mL)中加入TBAF(12mL,12mmol,1M的THF溶液)。将反应在60℃下搅拌1小时。冷却至室温后,将反应混合物用H₂O(10mL)淬灭并用EtOAc(10mL)萃取。分离有机层并用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱纯化,得到((2-氯-7-(1-甲酰基环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(251,370mg,0.94mmol)。MS (ESI⁺):m/z 393[M+H]⁺。

[0972] 步骤5:2'-氯-6'-H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶](252)的合成

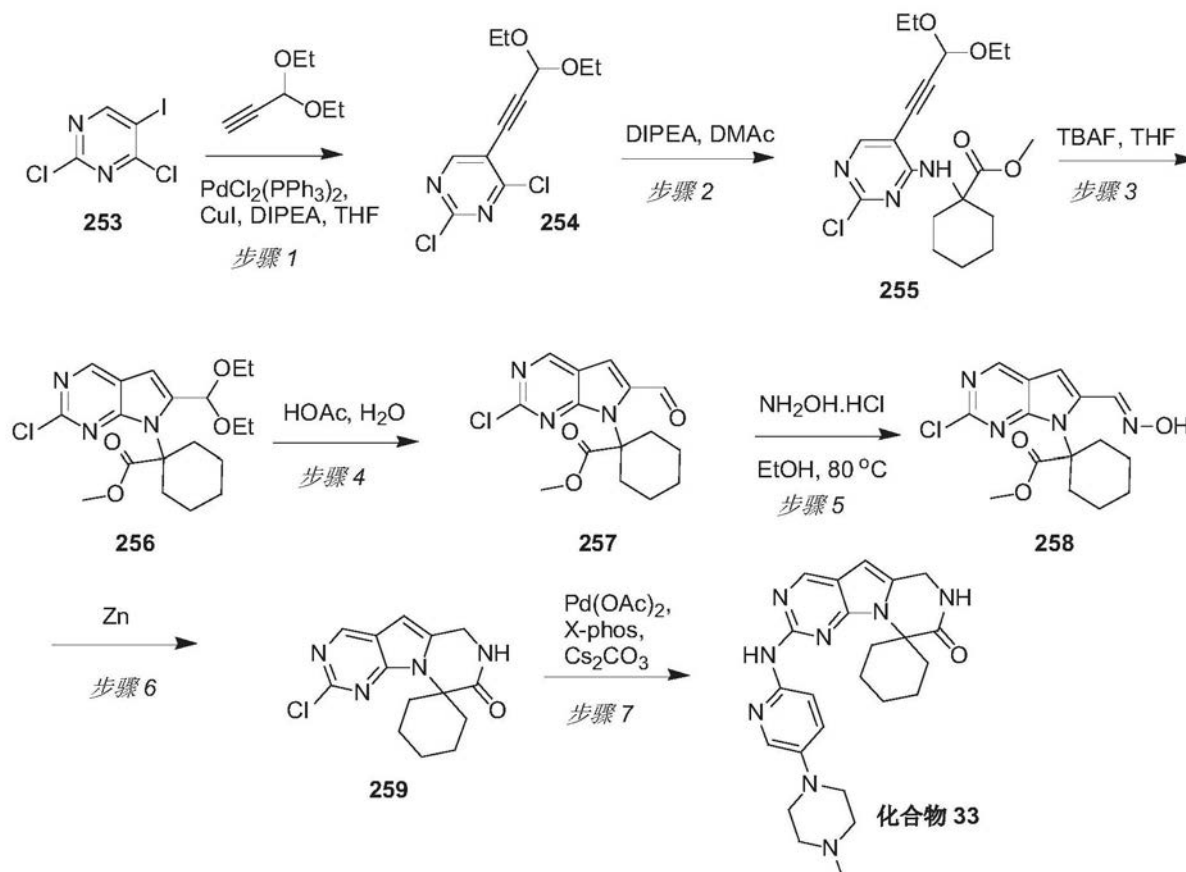
[0973] 向((2-氯-7-(1-甲酰基环己基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(251,100mg,0.25mmol)的DCM溶液(1mL)中加入TFA(3mL)。在室温下搅拌2小时后,将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液(5mL)中和,并用EtOAc(5mL×2)萃取。将合并的有机相真空浓缩,并通过制备TLC纯化,得到2'-氯-6'-H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶](252,55mg,0.20mmol),为白色固体。MS (ESI⁺):m/z 275[M+H]⁺。

[0974] 步骤6:N-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-6'-H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-2'-胺(化合物31)的合成

[0975] 在N₂气氛下,向2'-氯-6'-H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶(252,100mg,0.36mmol)和5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺(80mg,0.41mmol)的无水1,4-二噁烷(5mL)溶液中加入Pd(OAc)₂(40mg,0.18mmol)、X-phos(100mg,0.21mmol)和Cs₂CO₃(520mg,1.60mmol)。将反应混合物在110℃下搅拌过夜。冷却至室温后,将反应混合物用水(10mL)淬灭并用EtOAc(20mL)萃取。分离有机相并真空浓缩,得到残余物,将其通过制备型HPLC纯化,得到N-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-6'-H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-2'-胺(化合物31,15.2mg,0.03mmol)。MS (ESI⁺):m/z 431[M+H]⁺; ¹H NMR(300MHz,CDCl₃):δ8.68(s,1H),8.30(s,1H),8.22(d,J=9.3Hz,1H),7.96(d,J=2.7Hz,1H),7.93(s,1H),7.25(dd,J=9.0,3.0 Hz,1H),6.55(s,1H),4.00(s,2H),3.17-3.14(m,4H),2.83(td,J=13.5,4.2Hz,2H),2.62-2.59(m,4H),2.34(s,3H),1.82-1.72(m,6H),1.59-1.46(m,2H)。

[0976] 方案35:2'-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-6',7'-二氢-8'-H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-8'-酮(化合物33)的合成

[0977]



[0978] 步骤1: 2,4-二氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔-1-基)嘧啶 (254) 的合成

[0979] 在N₂气氛下,向2,4-二氯-5-碘嘧啶 (253, 1g, 3.65mmol) 和DIEA (1.42g, 10.99mmol) 的THF (20mL) 溶液中加入CuI (70mg, 0.37mmol) 和Pd(PPh₃)₂Cl₂ (100mg, 0.14mmol)。在室温下搅拌10分钟后,加入3,3-二乙氧基丙-1-炔 (470mg, 3.67mmol) 的THF (5mL) 溶液。在室温下搅拌12小时后,将反应混合物用水 (20mL) 淬灭并用EtOAc (20mL×2) 萃取。将合并的有机相真空浓缩。通过柱色谱法纯化所得残余物,得到2,4-二氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔-1-基)嘧啶 (254, 1.1g, 4.0mmol)。

[0980] 步骤2: 1-((2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔-1-基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-羧酸甲酯 (255) 的合成

[0981] 将2,4-二氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔-1-基)嘧啶 (254, 600mg, 2.18mmol) 和1-氨基环己烷-1-羧酸甲酯 (336mg, 2.14mmol) 和DIEA (619mg, 4.8mmol) 在DMAc (20mL) 中的溶液在60℃下搅拌12小时。冷却至室温后,将反应混合物用水 (50mL) 淬灭并用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机相用盐水 (30mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过柱色谱法纯化所得残余物,得到1-((2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔-1-基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-羧酸甲酯 (255, 200mg, 0.50mmol)。

[0982] 步骤3: 1-(2-氯-6-(二乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己烷-1-羧酸甲酯 (256) 的合成

[0983] 向1-((2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔-1-基)嘧啶-4-基)氨基)环己烷-1-羧酸甲酯 (255, 50mg, 0.13mmol) 的THF (1mL) 溶液中加入TBAF (0.4mL, 0.4mmol, 1M的THF溶液)。在60

℃下搅拌2小时后,将反应混合物用水(15mL)淬灭并用EtOAc(10mL×3)萃取。将合并的有机相用Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化所得残余物,得到1-(2-氯-6-(二乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己烷-1-羧酸甲酯(256,20mg,0.05mmol)。MS (ESI⁺):m/z 396[M+H]⁺。

[0984] 步骤4:1-(2-氯-6-甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己烷-1-羧酸甲酯(257)的合成

[0985] 向1-(2-氯-6-(二乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己烷-1-羧酸甲酯(256,300mg,0.75mmol)的THF(4mL)溶液中加入水(4mL)和HOAc(4mL)。在60℃下搅拌2小时后,将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液淬灭并用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机相用Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过柱色谱法纯化所得残余物,得到1-(2-氯-6-甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己烷-1-羧酸甲酯(257,250mg,0.78mmol)。

[0986] 步骤5:(E)-1-(2-氯-6-((羟基亚氨基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己烷-1-羧酸甲酯(258)的合成

[0987] 在室温下向1-(2-氯-6-甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己烷-1-羧酸甲酯(257,250mg,0.78mmol)在EtOH(2mL)中的溶液加入盐酸羟胺(107mg,1.54mmol)。在80℃下搅拌30分钟后,将反应混合物用水(15mL)淬灭并用EtOAc(10mL×3)萃取。将合并的有机相用Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化所得残余物,得到(E)-1-(2-氯-6-((羟基亚氨基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己烷-1-羧酸甲酯(258,220mg,0.65mmol)。MS (ESI⁺):m/z 337[M+H]⁺。

[0988] 步骤6:2'-氯-6',7'-二氢-8'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-8'-酮(259)的合成

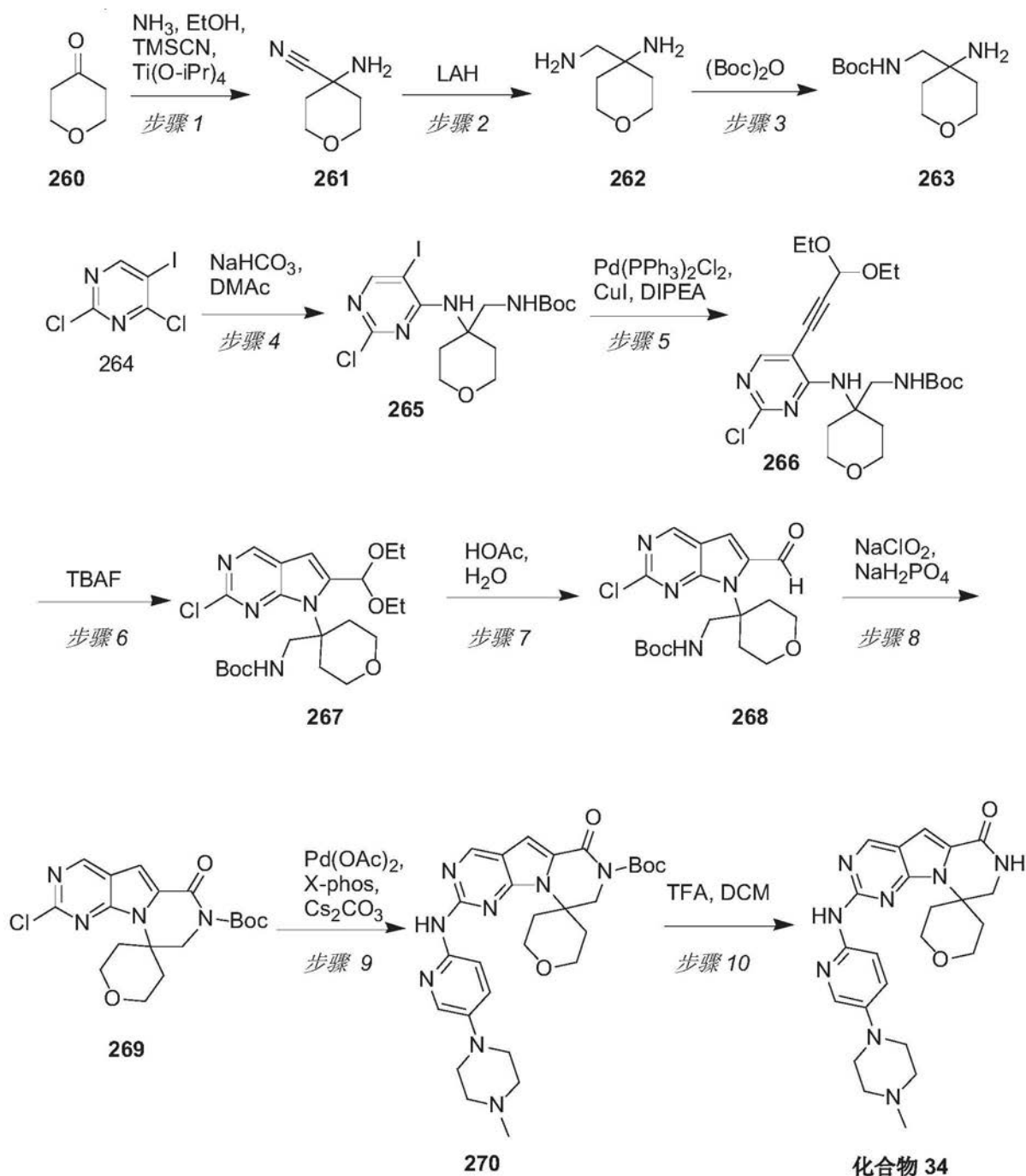
[0989] 在N₂气氛下,向(E)-1-(2-氯-6-((羟基亚氨基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)环己烷-1-羧酸甲酯(258,200mg,0.59mmol)的EtOH(4mL)溶液中加入饱和NH₄Cl水溶液(8滴)和Zn粉(193mg,2.95mmol)。在80℃下搅拌2小时后,将反应混合物冷却至室温并过滤。将滤液真空浓缩。所得残余物通过柱色谱纯化,得到2'-氯-6',7'-二氢-8'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-8'-酮(259,150mg,0.52mmol)。MS (ESI⁻):m/z 289[M-H]⁻。

[0990] 步骤7:2'-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-6',7'-二氢-8'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-8'-酮(化合物33)的合成

[0991] 在N₂气氛下,在室温下向5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺(40mg,0.21mmol)、2'-氯-6',7'-二氢-8'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-8'-酮(259,50mg,0.17mmol)的二噁烷(4mL)溶液中加入Cs₂CO₃(160mg,0.49mmol)、Pd(OAc)₂(4mg,0.02mmol)和X-Phos(16mg,0.03mmol)。在100℃下搅拌12小时后,将反应混合物冷却至室温并用水(10mL)淬灭并用EtOAc(10mL×2)萃取。将合并的有机相真空浓缩。通过制备TLC纯化得到的残余物,得到2'-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-6',7'-二氢-8'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-8'-酮(化合物33,4.6mg,0.01mmol)。MS (ESI⁺):m/z 447[M+H]⁺; ¹H NMR(300MHz,MeOD):δ8.64(s,1H),8.12(d,J=9.4Hz,1H),7.99(s,1H),7.59(d,J=9.6Hz,1H),6.38(s,1H),4.64(s,2H),3.42-3.33(m,4H),3.23-3.13(m,6H),2.75(s,3H),2.25-2.02(m,4H),1.91-1.72(m,3H),1.67-1.45(m,1H)。

[0992] 方案36: 2' - ((5 - (4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基) 吡啶 - 2 - 基) 氨基) - 2, 3, 5, 6, 7', 8' - 六氢 - 6' H - 螺 [吡喃 - 4, 9' - 吡嗪并 [1', 2' : 1, 5] 吡咯并 [2, 3 - d] 嘧啶] - 6' - 酮 (化合物 34) 的合成

[0993]



[0994] 步骤1: 4-氨基四氢-2H-吡喃-4-甲腈 (261) 的合成

[0995] 在N₂气氛下, 在室温下向Ti (O-iPr)₄ (68g, 239mmol) 的NH₃/EtOH (300mL) 溶液中加入四氢-4H-吡喃-4-酮 (260, 20g, 200mmol)。在20℃下搅拌2小时后, 将反应冷却至-5℃。逐滴加入TMSCN (20.6g, 208mmol) 并将反应在-5℃下继续搅拌3小时。然后将反应温热至室温并搅拌12小时。将反应混合物用水 (20mL) 淬灭, 过滤, 并将滤饼用EtOH (20mL × 2) 洗涤。将滤液真空浓缩。通过柱色谱法纯化所得残余物, 得到4-氨基四氢-2H-吡喃-4-甲腈 (261, 20.8g, 165mmol), 为黄色油状物。

[0996] 步骤2: 4-(氨基甲基)四氢-2H-吡喃-4-胺(262)的合成

[0997] 在室温下,向LiAlH₄(9.1g,240mmol)的MTBE(120mL)悬浮液中加入4-氨基四氢-2H-吡喃-4-甲腈(261,10g,80mmol)。在40℃下搅拌2小时后,将反应混合物用水(9.1mL)和15%NaOH水溶液(9.1mL)淬灭,然后加入水(27.3mL)。搅拌1小时后,过滤混合物,滤饼用MTBE(20mL×2)洗涤。将滤液真空浓缩,得到4-(氨基甲基)四氢-2H-吡喃-4-胺(262,6g,46.1mmol),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0998] 步骤3: ((4-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(263)的合成

[0999] 在N₂气氛下,在-78℃下向4-(氨基甲基)四氢-2H-吡喃-4-胺(262,6g,46.1mmol)的DCM(230mL)溶液中滴加Boc₂O(8.5g,39mmol)1小时。在-78℃下再搅拌2小时后,将反应逐渐升温至室温。加入1M HCl以调节pH=5。用EtOAc(200mL)萃取水相。收集水相并用15%NaOH水溶液调节至pH=10并用DCM(200mL×3)萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到((4-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(263,6.05g,26.3mmol)。

[1000] 步骤4: ((4-((2-氯-5-碘嘧啶-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(265)的合成

[1001] 向2,4-二氯-5-碘嘧啶(264,8.7g,31.6mmol)和((4-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(263,5g,21.7mmol)的DMAc(200mL)溶液中加入NaHCO₃(11.1g,132mmol)。在80℃下搅拌12小时后,将反应混合物用水(50mL)淬灭并用EtOAc(300mL×3)萃取。将合并的有机相用水(200mL×2)和盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化所得残余物,得到((4-((2-氯-5-碘嘧啶-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(265,5.02g,10.7mmol)。

[1002] 步骤5: (4-((2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔-1-基)嘧啶-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(266)的合成

[1003] 在N₂气氛下,向((4-((2-氯-5-碘嘧啶-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(265,5.70g,12.2mmol)和DIEA(3.11g,24.1mmol)的THF(170mL)溶液中加入CuI(228mg,1.2mmol)和Pd(PPh₃)₂Cl₂(342mg,0.49mmol)。在室温下搅拌10分钟后,滴加3,3-二乙氧基丙-1-炔(1.9g,14.8mmol)的THF(5mL)溶液,将反应在室温下搅拌12小时。将反应用水(20mL)淬灭并用EtOAc(20mL×2)萃取。将合并的有机相真空浓缩。通过柱色谱法纯化所得残余物,得到((4-((2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔-1-基)嘧啶-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(266,5.03g,10.7mmol)。MS(ESI⁺):m/z 469[M+H]⁺。

[1004] 步骤6: ((4-(2-氯-6-(二乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(267)的合成

[1005] 向((4-((2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔-1-基)嘧啶-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(266,4.90g,10.4mmol)的THF(50mL)溶液中加入TBAF(50mL,50mmol,1M的THF溶液)。在65℃下搅拌2小时后,将反应冷却至室温并用水(150mL)淬灭。用EtOAc(100mL×3)萃取水溶液。将合并的有机相用Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化所得残余物,得到((4-(2-氯-6-(二乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(267,1.8g,3.84mmol)。MS(ESI⁺):m/z 491[M+Na]⁺。

[1006] 步骤7: ((4-(2-氯-6-甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(268)的合成

[1007] 向((4-(2-氯-6-(二乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(267,800mg,1.71mmol)的THF(4mL)溶液中加入水(4mL)和AcOH(4mL)。在60℃下搅拌2小时后,将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液中和,并用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机相用Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过柱色谱法纯化所得残余物,得到((4-(2-氯-6-甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(268,527mg,1.33mmol)。

[1008] 步骤8:2'-氯-6'-氧代-2,3,5,6-四氢-6'-H-螺[吡喃-4,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-7'(8'H)-羧酸叔丁酯(269)的合成

[1009] 在0℃下向((4-(2-氯-6-甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(268,200mg,0.51mmol)在t-BuOH(5mL)和乙腈(1mL)的溶液中加入NaH₂PO₄(610mg,5.08mmol)和2-甲基-2-丁烯(280mg,3.99mmol)。然后在0℃下逐滴加入NaClO₂(360mg,3.98mmol)在H₂O(3mL)中的溶液。添加完成后,将反应温热至室温并搅拌2小时。将反应混合物用水(10mL)淬灭并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机相用Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。所得残余物通过柱色谱纯化,得到2'-氯-6'-氧代-2,3,5,6-四氢-6'-H-螺[吡喃-4,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-7'(8'H)-羧酸叔丁酯(269,130mg,0.33mmol)。

[1010] 步骤9:2'-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-6'-氧代-2,3,5,6-四氢-6'-H-螺[吡喃-4,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-7'(8'H)-羧酸叔丁酯(270)的合成

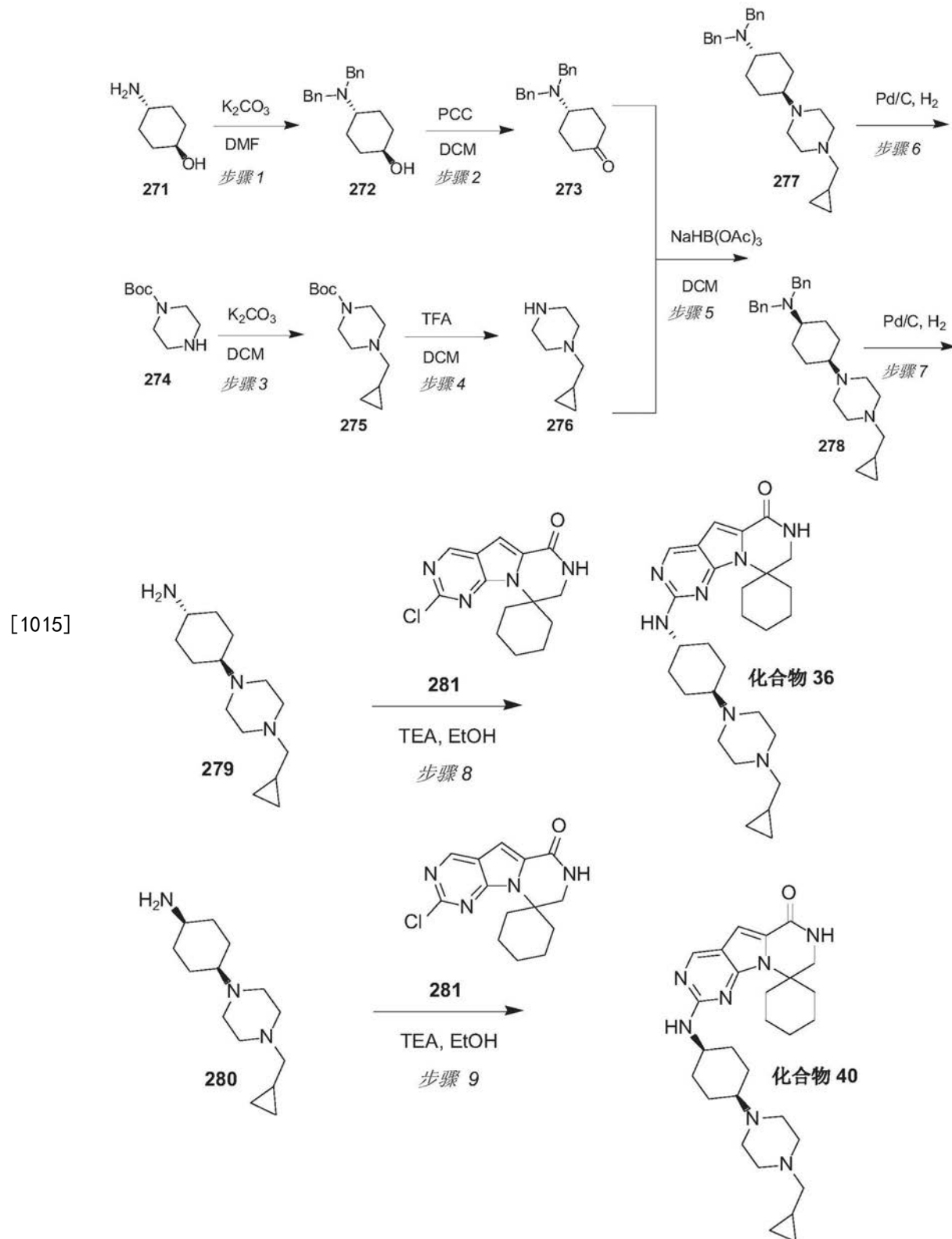
[1011] 在N₂气氛下,向2'-氯-6'-氧代-2,3,5,6-四氢-6'-H-螺[吡喃-4,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-7'(8'H)-羧酸叔丁酯(269,20mg,0.05mmol)、5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺(11mg,0.06mmol)和Cs₂CO₃(33mg,0.10mmol)的二噁烷(2mL)混合物中加入Pd(OAc)₂(1.1mg,0.005mmol)和X-Phos(9.6mg,0.02mmol)。将反应在100℃下搅拌12小时。冷却至室温后,将反应物真空浓缩。通过制备TLC纯化得到的残余物,得到2'-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-6'-氧代-2,3,5,6-四氢-6'-H-螺[吡喃-4,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-7'(8'H)-羧酸叔丁酯(270,10mg,0.02mmol)。MS(ESI⁺):m/z 549[M+H]⁺。

[1012] 步骤10:2'-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-2,3,5,6,7',8'-六氢-6'-H-螺[吡喃-4,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'-酮(化合物34)的合成

[1013] 在0℃下在5分钟内向2'-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-6'-氧代-2,3,5,6-四氢-6'-H-螺[吡喃-4,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-7'(8'H)-羧酸叔丁酯(270,10mg,0.02mmol)的DCM(3mL)溶液中滴加TFA(1mL)。搅拌2小时后,将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液中和,并用i-PrOH/DCM=1/3(20mL×2)萃取。将合并的有机相用Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过制备TLC纯化得到的残余物,得到2'-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-2,3,5,6,7',8'-六氢-6'-H-螺[吡喃-4,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'-酮(化合物34,5.9mg,0.01mmol)。MS(ESI⁺):m/z 449[M+H]⁺; ¹H NMR(300MHz,MeOD+CDCl₃):δ8.83(s,1H),8.26(d,J=9.1Hz,1H),7.99(d,J=2.8Hz,1H),7.63(s,1H),7.53(dd,J=9.2,2.8Hz,1H),4.09(dd,J=12.0,4.8Hz,2H),3.90(s,2H),3.70(t,J=12.0Hz,2H),3.47(td,J=13.4,5.1Hz,2H),3.33-3.29(m,4H),2.92-2.82(m,4H),2.54

(s, 3H), 1.94 (d, J=13.2Hz, 2H) .

[1014] 方案37: 2'-(((1R,4R)-4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)环己基)氨基)-7',8'-二氢-6'-H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'-酮(化合物36)和 2'-(((1S,4S)-4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)环己基)氨基)-7',8'-二氢-6'-H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'-酮(化合物40)的合成



[1016] 步骤1: (1R,4R)-4-(二苄基氨基)环己-1-醇(272)的合成

[1017] 在30分钟内向(1R,4R)-4-氨基环己-1-醇(270, 30g, 261mmol)和 K_2CO_3 (80g, 575mmol)的DMF(250mL)溶液中滴加入苄基溴(44g, 257mmol)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物倒入2L冰水中。收集沉淀的固体,用水(2×100 mL)洗涤并干燥,得到(1R,4R)-4-(二苄基氨基)环己-1-醇(272, 69.3g, 234mmol)。MS (ESI⁺): m/z 296 [M+H]⁺。

[1018] 步骤2: 4-(二苄基氨基)环己-1-酮(273)的合成

[1019] 向(1R,4R)-4-(二苄基氨基)环己-1-醇(272, 40g, 136mmol)的DCM(250mL)溶液中加入PCC(75g, 348mmol)和硅胶(75g)。在室温下搅拌过夜后,过滤反应混合物。将滤饼用DCM(50mL $\times$ 2)洗涤,并将滤液用100mL饱和碳酸氢钠溶液洗涤。分离有机层并真空浓缩。通过柱色谱法纯化得到的残余物,用己烷(90%)和EtOAc(10%)至己烷(75%)和EtOAc(25%)梯度洗脱,得到4-(二苄基氨基)环己-1-酮(273, 25g, 85mmol)。MS (ESI⁺): m/z 294 [M+H]⁺。

[1020] 步骤3: 4-(环丙基甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成

[1021] 在室温下向哌嗪-1-羧酸叔丁酯(274, 32g, 172mmol)和(溴甲基)环丙烷(25g, 185mmol)的DCM(100mL)溶液中加入TEA(20mL, 144mmol)。在室温下搅拌48小时后,过滤反应混合物并将滤液真空浓缩。通过柱色谱法纯化得到的残余物,得到4-(环丙基甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(275, 30g, 124mmol)。MS (ESI): m/z 241 [M+H]⁺。

[1022] 步骤4: 1-(环丙基甲基)哌嗪(276)的合成

[1023] 向4-(环丙基甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯溶液(275, 30g, 124mmol)的DCM(100mL)溶液中加入TFA(50mL)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液(500mL)中和,并用DCM(200mL $\times$ 2)萃取。将合并的有机相经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并真空浓缩,得到1-(环丙基甲基)哌嗪(276, 13g, 92mmol),其不经进一步纯化即用于下一步骤。MS (ESI⁺): m/z 141 [M+H]⁺。

[1024] 步骤5: (1R,4R)-N,N-二苄基-4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)环己烷-1-胺(277)和(1S,4S)-N,N-二苄基-4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)环己烷-1-胺(278)的合成

[1025] 向4-(二苄基氨基)环己烷-1-酮(273, 5g, 17.0mmol)和1-(环丙基甲基)哌嗪(276, 2.4g, 17.1mmol)的DCM(30mL)溶液中加入HOAc(1mL)。然后分批加入 $NaHB(OAc)_3$ (20g, 94.4mmol)。在室温下搅拌48小时后,将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液中和,并用DCM(50mL $\times$ 3)萃取。将合并的有机相用 $MgSO_4$ 干燥并真空浓缩。通过柱色谱法纯化得到的残余物,得到(1R,4R)-N,N-二苄基-4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)环己-1-胺(277, 670mg, 1.6mmol)和(1S,4S)-N,N-二苄基-4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)环己烷-1-胺(278, 1.2g, 2.9mmol)。

[1026] (1R,4R)-N,N-二苄基-4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)环己烷-1-胺(277): ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.29-7.26 (m, 4H), 7.24-7.18 (m, 4H), 7.15-7.10 (m, 2H), 3.53 (s, 4H), 2.81-2.60 (m, 6H), 2.44-2.36 (m, 2H), 2.29 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.96-1.88 (m, 4H), 1.58-1.29 (m, 4H), 1.21-1.10 (m, 2H), 0.88-0.77 (m, 1H), 0.50-0.42 (m, 2H), 0.10-0.02 (m, 2H)。

[1027] (1S,4S)-N,N-二苄基-4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)环己烷-1-胺(278): ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.29-7.27 (m, 4H), 7.23-7.18 (m, 4H), 7.14-7.09 (m, 2H), 3.57 (s, 4H), 2.96-2.49 (m, 8H), 2.40 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.20 (s, 1H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 2H), 1.48-1.44 (m, 2H), 1.26-1.17 (m, 3H), 1.00-0.82 (m, 1H), 0.55-0.49 (m, 2H), 0.16-0.11

(m, 2H) .

[1028] 步骤6: (1R, 4R) -4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)环己烷-1-胺 (279) 的合成

[1029] 向 (1R, 4R) -N,N-二苄基-4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)环己烷-1-胺 (277, 500mg, 1.2mmol) 的 IPA (30mL) 溶液中加入 Pd/C (10%, 200mg) 。将反应混合物在 40℃、1.8MPa 氢气压力下搅拌 24 小时。反应完成后, 过滤混合物, 浓缩滤液, 得到 (1R, 4R) -4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)环己烷-1-胺 (279, 160mg, 0.67mmol) 。MS (ESI+) : m/z 238 [M+H]⁺ .

[1030] 步骤7: (1S, 4S) -4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)环己烷-1-胺 (280) 的合成

[1031] (1S, 4S) -4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)环己烷-1-胺 (280) 由 (1S, 4S) -N,N-二苄基-4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)环己烷-1-胺 (278) 按步骤6所述合成 (1R, 4R) -4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)环己烷-1-胺 (279) 的实验步骤制备。MS (ESI+) : m/z 238 [M+H]⁺ .

[1032] 步骤8: 2' - (((1R, 4R) -4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)环己基)氨基) -7', 8' -二氢-6' H-螺[环己烷-1, 9' -吡嗪并[1', 2' : 1, 5]吡咯并[2, 3-d]嘧啶] -6' -酮 (化合物36) 的合成

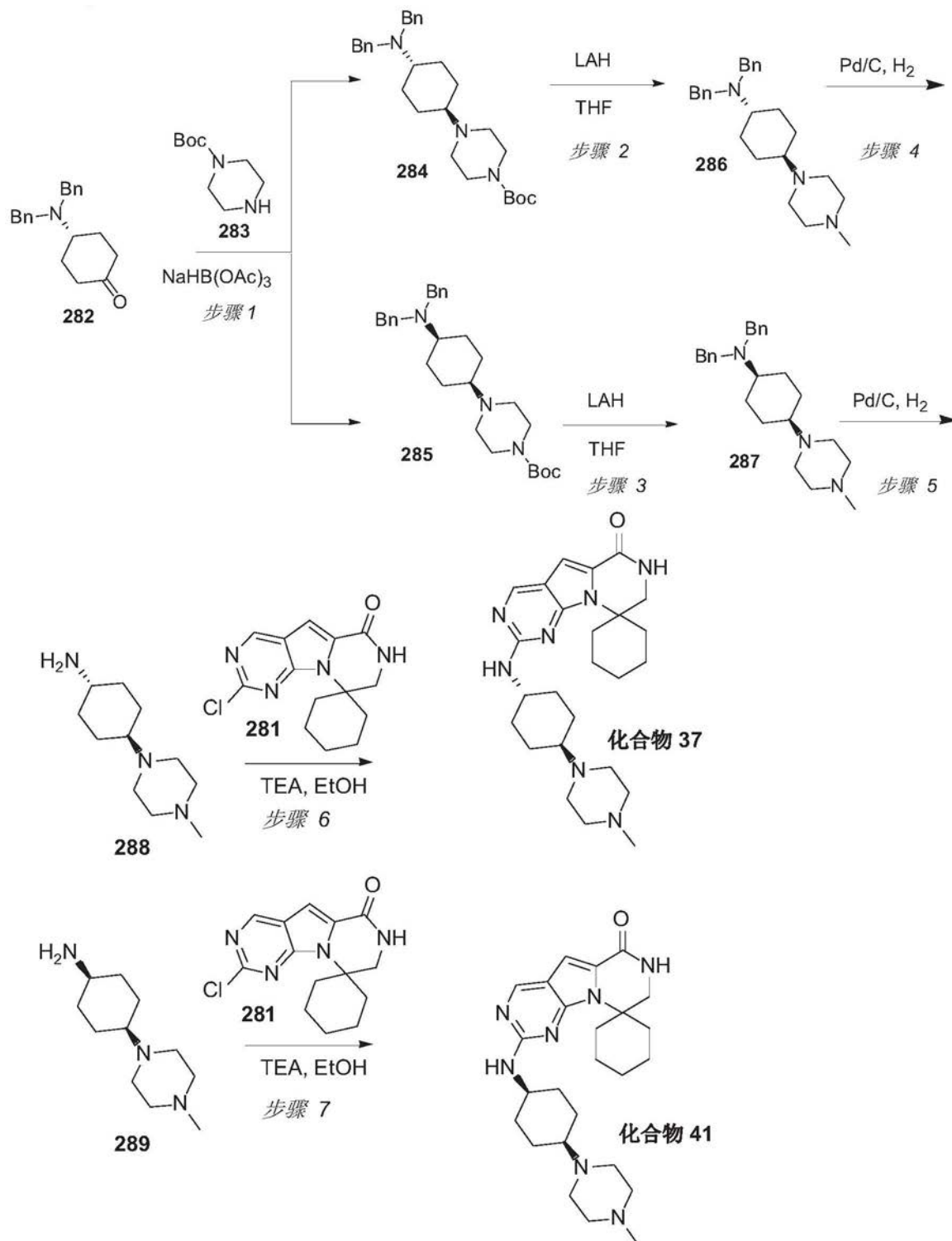
[1033] 向 (1R, 4R) -4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)环己烷-1-胺 (279, 40mg, 0.17mmol) 和 2' -氯-7', 8' -二氢-6' H-螺[环己烷-1, 9' -吡嗪并[1', 2' : 1, 5]吡咯并[2, 3-d]嘧啶] -6' -酮 (280, 40mg, 0.14mmol) 在 95% EtOH (5mL) 的溶液中加入 TEA (0.3mL) 。将反应在密封管中于 140℃ 搅拌过夜。冷却至室温后, 将反应混合物浓缩至残余物, 通过制备 TLC 纯化, 得到 2' - (((1R, 4R) -4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)环己基)氨基) -7', 8' -二氢-6' H-螺[环己烷-1, 9' -吡嗪并[1', 2' : 1, 5]吡咯并[2, 3-d]嘧啶] -6' -酮 (化合物36, 4.3mg, 0.008mmol) 。MS (ESI+) : m/z 492 [M+H]⁺; ¹H NMR (300MHz, MeOD) : δ 8.60 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.73-3.72 (m, 1H), 3.04 (td, J = 13.5, 3.9Hz, 4H), 2.89-2.75 (m, 4H), 2.33-1.79 (m, 10H), 1.56-1.28 (m, 11H), 1.09-1.00 (m, 1H), 0.71-0.68 (m, 2H), 0.36 (s, 2H) .

[1034] 步骤9: 2' - (((1S, 4S) -4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)环己基)氨基) -7', 8' -二氢-6' H-螺[环己烷-1, 9' -吡嗪并[1', 2' : 1, 5]吡咯并[2, 3-d]嘧啶] -6' -酮 (化合物40) 的合成

[1035] 根据步骤8中用于合成化合物36的方法制备 2' - (((1S, 4S) -4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)环己基)氨基) -7', 8' -二氢-6' H-螺[环己烷-1, 9' -吡嗪并[1', 2' : 1, 5]吡咯并[2, 3-d]嘧啶] -6' -酮 (化合物40) 。MS (ESI+) : m/z 492 [M+H]⁺; ¹H NMR (300MHz, MeOD) : δ 8.62 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.04 (td, J = 13.5, 3.6Hz, 4H), 2.86-2.80 (m, 4H), 2.18-2.10 (m, 3H), 1.95-1.78 (m, 10H), 1.60-1.46 (m, 3H), 1.39-1.29 (m, 5H), 1.13-1.02 (m, 1H), 0.71-0.68 (m, 2H), 0.36 (s, 2H) .

[1036] 方案38: 2' - (((1R, 4R) -4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)氨基) -7', 8' -二氢-6' H-螺[环己烷-1, 9' -吡嗪并[1', 2' : 1, 5]吡咯并[2, 3-d]嘧啶] -6' -酮 (化合物37) 和 2' - (((1S, 4S) -4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)氨基) -7', 8' -二氢-6' H-螺[环己烷-1, 9' -吡嗪并[1', 2' : 1, 5]吡咯并[2, 3-d]嘧啶] -6' -酮 (化合物41) 的合成

[1037]



[1038] 步骤1: 4-((1R,4R)-4-(二苄基氨基)环己基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (284) 和 4-((1S,4S)-4-(二苄基氨基)环己基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (285) 的合成

[1039] 向 4-(二苄基氨基)环己烷-1-酮 (282, 5g, 17.0mmol) 和 哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (283, 3.17g, 22.6mmol) 的 DCM (30mL) 溶液中加入 HOAc (1mL)。然后分批加入 NaHB(OAc)₃ (20g, 94.4mmol)。在室温下搅拌 48 小时后, 将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液中中和, 并用 DCM (50mL × 5) 萃取。将合并的有机相用无水 MgSO₄ 干燥并真空浓缩。通过柱色谱法纯化所得残

余物,得到4-((1R,4R)-4-(二苄基氨基)环己基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(284,400mg,0.86mmol)和4-((1S,4S)-4-(二苄基氨基)环己基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(285,1.4g,3.02mmol)。

[1040] 4-((1R,4R)-4-(二苄基氨基)环己基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯:¹H NMR(300MHz, CDCl₃):δ7.29-7.20(m,8H),7.15-7.10(m,2H),3.54(s,4H),3.41-3.29(m,4H),2.47-2.33(m,4H),1.95-1.81(m,4H),1.38(s,9H),1.31-1.06(m,6H)。

[1041] 4-((1S,4S)-4-(二苄基氨基)环己基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯:¹H NMR(300MHz, CDCl₃):δ7.31-7.21(m,8H),7.15-7.10(m,2H),3.54(s,4H),3.38-3.32(m,3H),2.60-2.46(m,1H),2.36-2.26(m,4H),2.20-1.99(m,2H),1.92-1.87(m,2H),1.78-1.66(m,2H),1.38(s,9H),1.28-1.14(m,4H)。

[1042] 步骤2:(1R,4R)-N,N-二苄基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己-1-胺(286)的合成

[1043] 在冰水浴下,向4-((1R,4R)-4-(二苄基氨基)环己基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(284,900mg,1.94mmol)的无水THF(20mL)溶液中分批加入LiAlH₄(300mg,7.90mmol)。加完后,将反应混合物回流3小时。冷却至室温后,将混合物用0.3mL水、0.3mL 15%氢氧化钠水溶液淬灭,然后加入0.6mL水。将混合物搅拌30分钟。加入1克无水硫酸镁,搅拌反应1小时。过滤后,滤饼用EtOAc(30mL×2)洗涤。浓缩滤液,得到残余物,将其通过柱色谱法纯化,用EtOAc(100%)至EtOAc(83%)和MeOH(16%)和NH₃H₂O(1%)梯度洗脱,得到(1R,4R)-N,N-二苄基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己-1-胺(286,500mg,1.32mmol)。MS(ESI⁺):m/z 378[M+H]⁺。

[1044] 步骤3:(1S,4S)-N,N-二苄基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己-1-胺(287)的合成

[1045] 由4-((1S,4S)-4-(二苄基氨基)环己基)哌嗪-1-羧酸酯(285)根据步骤2中合成(1R,4R)-N,N-二苄基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己-1-胺(286)的实验方法制备(1S,4S)-N,N-二苄基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己-1-胺(287)。MS(ESI⁺):m/z 378[M+H]⁺。

[1046] 步骤4:(1R,4R)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己-1-胺(288)的合成

[1047] 由(1R,4R)-N,N-二苄基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己-1-胺(286)根据合成(1R,4R)-4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)环己-1-胺(279,方案37,步骤6)的实验方法制备(1R,4R)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己-1-胺(288)。MS(ESI⁺):m/z 198[M+H]⁺。

[1048] 步骤5:(1S,4S)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己-1-胺(289)的合成

[1049] 由(1S,4S)-N,N-二苄基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己-1-胺(287)根据合成(1R,4R)-4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)环己-1-胺(279,方案37,步骤6)的实验方法制备(1S,4S)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己-1-胺(289)。MS(ESI⁺):m/z 198[M+H]⁺。

[1050] 步骤6:2'-(((1R,4R)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)氨基)-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'-酮(化合物37)的合成

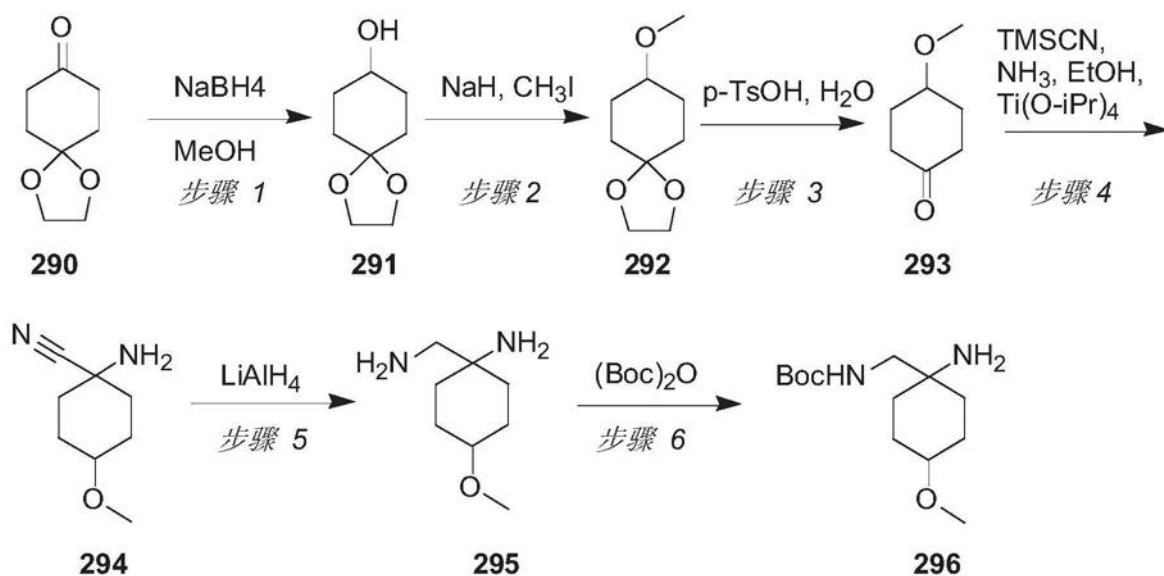
[1051] 由(1R,4R)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己-1-胺(288)根据合成化合物36的实验方法制备2'-(((1R,4R)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)氨基)-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'-酮(化合物37),如方案37的步骤8所示。MS(ESI⁺):m/z 452[M+H]⁺; ¹H NMR(300MHz, MeOD):δ8.60(s,1H),7.11(s,1H),3.73(s,2H),3.73-3.68(m,1H),3.03(td, J=13.2,3.3Hz,4H),2.67(br s,3H),2.33-2.28(m,2H),2.19-2.13(m,2H),1.96-1.92(m,2H),1.83-1.79(m,3H),1.57-1.36(m,9H),1.31-1.25(m,5H)。

[1052] 步骤7:2'-(((1S,4S)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)氨基)-7',8'-二氢-6'H-螺

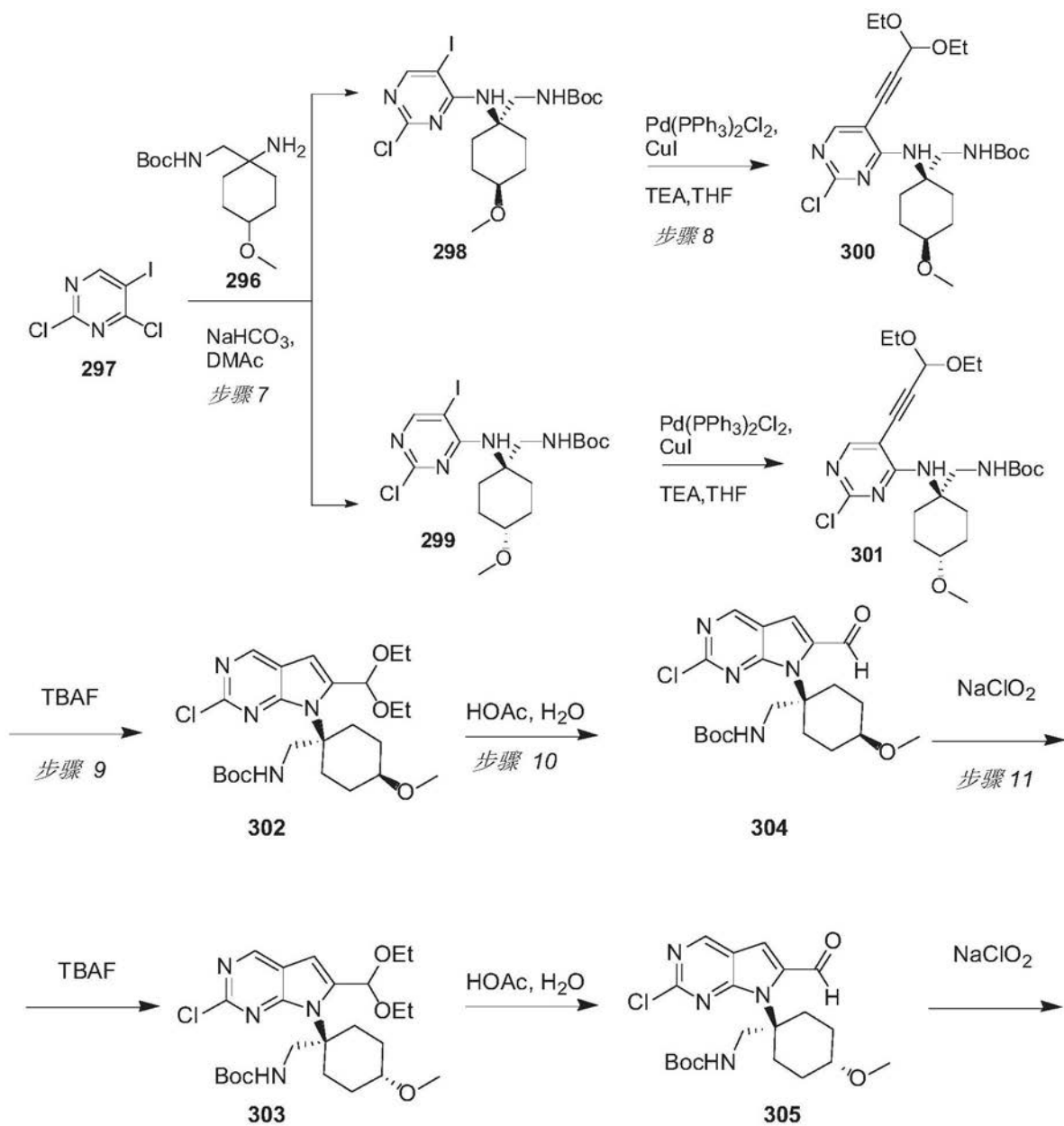
[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'-酮(化合物41)的合成

[1053] 由(1S,4S)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己烷-1-胺(289)根据合成化合物36的实验方法制备2'-(((1S,4S)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基)氨基)-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'-酮(化合物41),如方案37的步骤8所示。
MS (ESI⁺): m/z 452 [M+H]⁺; ¹H NMR (300MHz, MeOD): δ 8.64 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.00 (td, J=13.2, 3.9Hz, 4H), 2.69 (br s, 3H), 2.21-2.11 (m, 3H), 1.96-1.74 (m, 12H), 1.60-1.47 (m, 3H), 1.33-1.29 (m, 5H)。

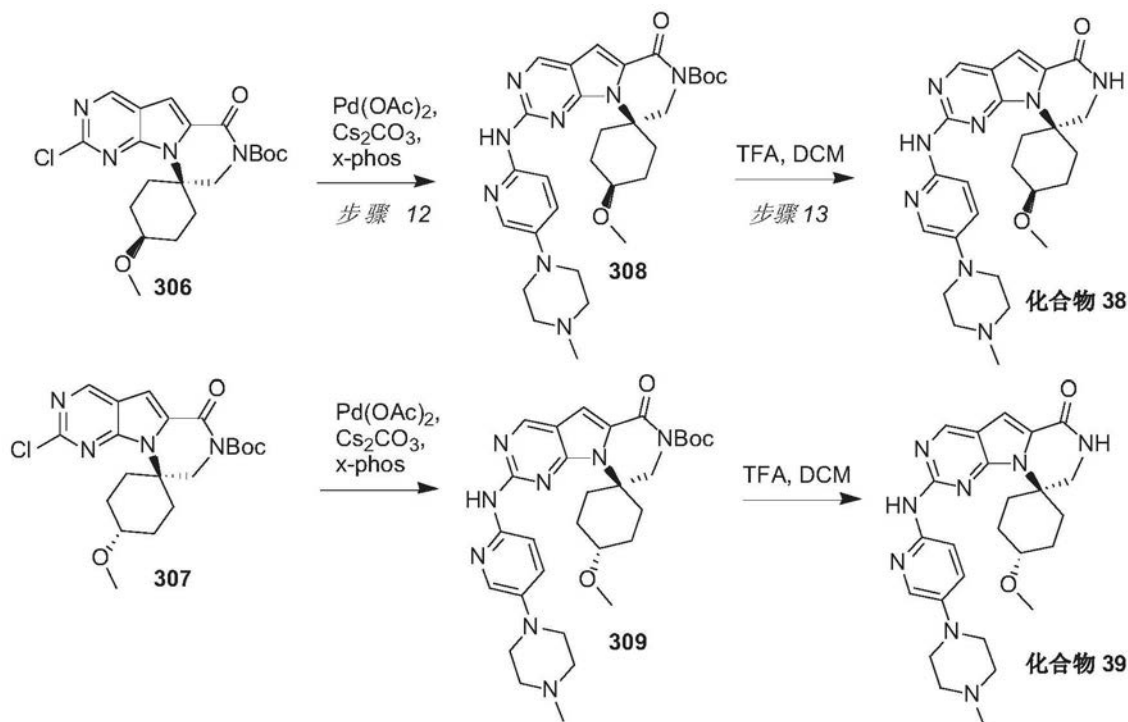
[1054] 方案39: (1S,4S)-4-甲氧基-2'-((5-(4-甲基哌嗪-1-基))吡啶-2-基)氨基)-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'-酮(化合物38)和(1R,4R)-4-甲氧基-2'-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'-酮(化合物39)的合成
[1055]



[1056]



[1057]



[1058] 步骤1:1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-醇(291)的合成

[1059] 在0℃下,向1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-酮(290,10g,64mmol)的MeOH(100mL)溶液中分批加入 NaBH_4 (4.8g,128mmol)。将反应逐渐温热至室温。搅拌12小时后,加入NaOH水溶液(26mL,2N)。过滤混合物,滤液真空浓缩。通过柱色谱法纯化所得残余物,得到1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-醇(291,9.7g,61.3mmol)。

[1060] 步骤2:8-甲氧基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷(292)的合成

[1061] 在0℃下,在1小时内向1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-醇(291,9.7g,61.3mmol)的THF(150mL)溶液中分批加入NaH(4.3g,184.0mmol)。加入 CH_3I (43g,306.5mmol)。加完后,将反应混合物回流12小时。然后将反应混合物冷却至室温,用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭,用EtOAc(200mL×2)萃取,将合并的有机相用水(50mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩,得到8-甲氧基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷(292,12g,69.7mmol),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1062] 步骤3:4-甲氧基环己-1-酮(293)的合成

[1063] 将8-甲氧基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷(292,12.0g,69.7mmol)和p-TsOH(1g,5.26mmol)在 H_2O (300mL)中的混合物在100℃下搅拌1小时。冷却至室温后,将反应混合物用EtOAc(100mL×2)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩,得到4-甲氧基环己-1-酮(293,7.01g,54.7mmol),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1064] 步骤4:1-氨基-4-甲氧基环己烷甲腈(294)的合成

[1065] 根据方案36的步骤1中描述的4-甲氧基环己烷-1-酮(261)的合成制备1-氨基-4-甲氧基环己烷甲腈(294)。

[1066] 步骤5:1-(氨基甲基)-4-甲氧基环己胺(295)的合成

[1067] 由1-氨基-4-甲氧基环己烷甲腈(294)根据在方案36的步骤2中描述的合成4-(氨

基甲基) 四氢-2H-吡喃-4-胺 (262) 的实验方法制备1-(氨基甲基)-4-甲氧基环己胺 (295)。

[1068] 步骤6: ((1-氨基-4-甲氧基环己基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (296) 的合成

[1069] 由1-(氨基甲基)-4-甲氧基环己胺 (295) 根据方案36的步骤3中所示的合成((4-氨基四氢-2H-吡喃-4-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (263) 的实验方法制备((1-氨基-4-甲氧基环己基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (296)。

[1070] 步骤7: ((1S,4S)-1-((2-氯-5-碘嘧啶-4-基) 氨基)-4-甲氧基环己基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (298) 和(((1R,4R)-1-((2-氯-5-碘嘧啶-4-基) 氨基)-4-甲氧基环己基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (299) 的合成

[1071] 向2,4-二氯-5-碘嘧啶 (297, 10.3g, 37.5mmol) 和((1-氨基-4-甲氧基环己基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (296, 9g, 34.8mmol) 的DMAc (180mL) 溶液中加入NaHCO₃ (10.8g, 128mmol)。在80℃下搅拌12小时后, 将反应用水 (500mL) 淬灭并用EtOAc (300mL×3) 萃取。将合并的有机层用水 (200mL×2) 和盐水 (100mL) 洗涤。将有机层用Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化所得残余物, 得到((1S,4S)-1-((2-氯-5-碘嘧啶-4-基) 氨基)-4-甲氧基环己基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (298, 3.2g, 6.44mmol) 和((1R,4R)-1-((2-氯-5-碘嘧啶-4-基) 氨基)-4-甲氧基环己基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (299, 5.1g, 10.3mmol)。MS (ESI⁺): m/z 497 [M+H]⁺。

[1072] (((1S,4S)-1-((2-氯-5-碘嘧啶-4-基) 氨基)-4-甲氧基环己基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (298): ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.21 (s, 1H), 3.53 (d, J=6.6Hz, 2H), 3.49 (d, J=6.3Hz, 1H), 3.37-3.32 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.23-3.22 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.79-1.64 (m, 5H), 1.52-1.47 (m, 1H), 1.36 (s, 9H)。

[1073] (((1R,4R)-1-((2-氯-5-碘嘧啶-4-基) 氨基)-4-甲氧基环己基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (299): ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.22 (s, 1H), 3.56 (d, J=6.6Hz, 2H), 3.52 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.27-3.25 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.30-2.17 (m, 2H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.79-1.65 (m, 2H), 1.45-1.39 (m, 2H), 1.36 (s, 9H)。

[1074] 步骤8: ((1S,4S)-1-(((2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔-1-基) 嘧啶-4-基) 氨基)-4-甲氧基环己基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (300) 的合成

[1075] 在N₂气氛下, 向(((1S,4S)-1-((2-氯-5-碘嘧啶-4-基) 氨基)-4-甲氧基环己基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (298, 3.2g, 6.45mmol) 和Et₃N (1.4g, 13.8mmol) 的THF (70mL) 溶液中加入CuI (122mg, 0.64mmol) 和Pd(PPh₃)₂Cl₂ (181mg, 0.26mmol)。在20℃下搅拌反应10分钟后, 逐滴加入3,3-二乙氧基丙-1-炔 (990mg, 7.72mmol) 并将反应在20℃下搅拌12小时。然后将反应混合物用水 (100mL) 淬灭并用EtOAc (100mL×3) 萃取。将合并的有机相用盐水 (100mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化所得残余物, 得到((1S,4S)-1-((2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔-1-基) 嘧啶-4-基) 氨基)-4-甲氧基环己基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (300, 2.60g, 5.23mmol)。

[1076] 步骤9: ((1S,4S)-1-(2-氯-6-(二乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-甲氧基环己基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (302) 的合成

[1077] 向(((1S,4S)-1-((2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔-1-基) 嘧啶-4-基) 氨基)-4-甲氧基环己基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (300, 2.60g, 5.23mmol) 的THF (50mL) 溶液中加入TBAF (25mL, 25mmol, 1M的THF溶液) 中。在65℃下搅拌2小时后, 将反应混合物冷却至室温, 用水

(150mL) 淬灭并用EtOAc (100mL×3) 萃取。将合并的有机相用Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化所得残余物, 得到(((1S,4S)-1-(2-氯-6-(二乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-甲氧基环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(302, 1.2g, 2.41mmol)。

[1078] 步骤10: ((1S,4S)-1-(2-氯-6-甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-甲氧基环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(304)的合成

[1079] 向(((1S,4S)-1-(2-氯-6-(二乙氧基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-甲氧基环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(302, 1.2g, 2.41mmol)的THF (4mL)溶液中加入H₂O (4mL)和HOAc (4mL)。在60℃下搅拌2小时后, 将反应用饱和NaHCO₃水溶液淬灭并用EtOAc (100mL×3) 萃取。将合并的有机相用Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化所得残余物, 得到(((1S,4S)-1-(2-氯-6-甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-甲氧基环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(304, 700mg, 1.66mmol)。

[1080] 步骤11: (1S,4S)-2'-氯-4-甲氧基-6'-氧代-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-7' (8'H)-羧酸叔丁酯(306)的合成

[1081] 向((1S,4S)-1-(2-氯-6-甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-甲氧基环己基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(304, 240mg, 0.57mmol)在t-BuOH (15mL)和乙腈(3mL)的溶液中加入NaH₂PO₄ (709mg, 4.55mmol)和2-甲基-2-丁烯(318mg, 4.53mmol)。在0℃下搅拌5分钟后, 在1小时内滴加NaClO₂ (318mg, 3.52mmol)的H₂O (3mL)溶液。升温至室温并再搅拌2小时后, 将反应混合物用水(50mL)淬灭并用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机相用Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。所得残余物通过柱色谱纯化, 得到(1S,4S)-2'-氯-4-甲氧基-6'-氧代-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-7' (8'H)-羧酸叔丁酯(306, 200mg, 0.47mmol)。

[1082] 步骤12: (1S,4S)-4-甲氧基-2'-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-6'-氧代-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-7' (8'H)-羧酸叔丁酯(308)的合成

[1083] 在N₂气氛下, 向(1S,4S)-2'-氯-4-甲氧基-6'-氧代-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-7' (8'H)-羧酸叔丁酯(306, 100mg, 0.24mmol)、5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺(55.4mg, 0.28mmol)的二噁烷(5mL)溶液中加入Cs₂CO₃ (232mg, 0.71mmol)、Pd(OAc)₂ (5.3mg, 0.02mmol)和X-Phos (59mg, 0.12mmol)。在100℃下搅拌12小时后, 将反应用水(10mL)淬灭并用EtOAc (10mL×2) 萃取。将有机相真空浓缩, 并将得到的残余物通过柱色谱纯化, 得到(1S,4S)-4-甲氧基-2'-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-6'-氧代-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-7' (8'H)-羧酸叔丁酯(308, 50mg, 0.09mmol)。MS (ESI⁺): m/z 577 [M+H]⁺。

[1084] 步骤13: (1S,4S)-4-甲氧基-2'-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'-酮(化合物38)的合成

[1085] 在0℃下向(1S,4S)-4-甲氧基-2'-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-6'-氧代-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-7' (8'H)-羧酸叔丁酯(308, 50mg, 0.09mmol)在DCM (3mL)中的溶液中逐滴加入TFA (1mL)。搅拌2小时后, 将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液中和, 并用i-PrOH/DCM=1/3 (20mL×2) 萃取。将合并的有机相

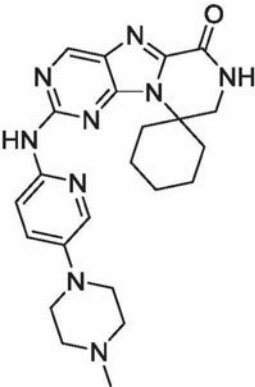
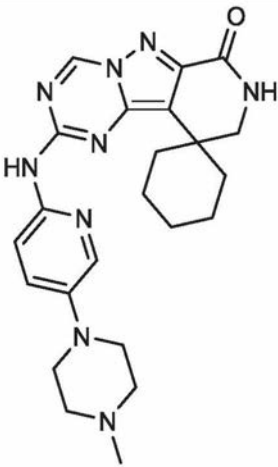
用Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过制备TLC纯化得到的残余物,得到(1S,4S)-4-甲氧基-2'-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7',8'-二氢-6'-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'-酮(化合物38,6.7mg,0.01mmol)。MS (ESI⁺):m/z 477 [M+H]⁺; ¹H NMR (300MHz, MeOD+CDCl₃): δ8.84 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.51-7.41 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.45-3.36 (m, 6H), 3.23-3.06 (m, 5H), 2.73 (s, 3H), 2.27-2.17 (m, 2H), 2.15-2.04 (m, 2H), 1.54-1.40 (m, 2H)。

[1086] (1R,4R)-4-甲氧基-2'-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7',8'-二氢-6'-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'-酮(化合物39)的合成

[1087] 根据化合物38的合成中的实验方法制备化合物39。MS (ESI⁺):m/z 477 [M+H]⁺; ¹H NMR (300MHz, MeOD+CDCl₃): δ8.82 (s, 1H), 8.39 (br s, 1H), 7.98 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.55 (d, J=9.7Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.63 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.40-3.34 (m, 6H), 3.16-2.94 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.19-2.09 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 2H), 1.72-1.59 (m, 2H)。

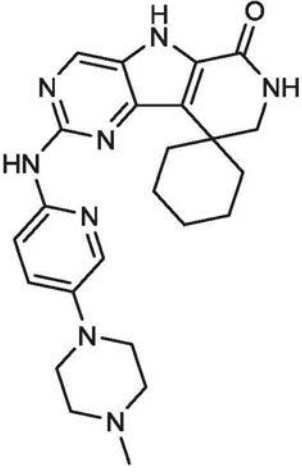
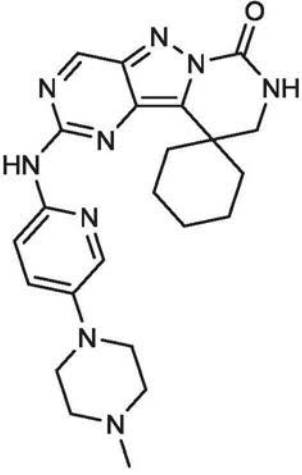
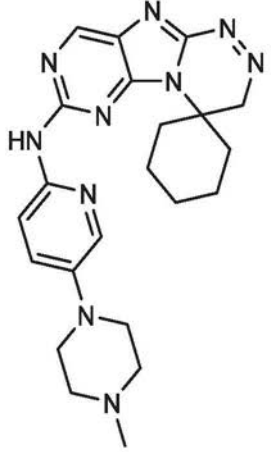
[1088] 实施例5.化合物的非限制性实例

[1089] 表3.最终化合物的非限制性实例

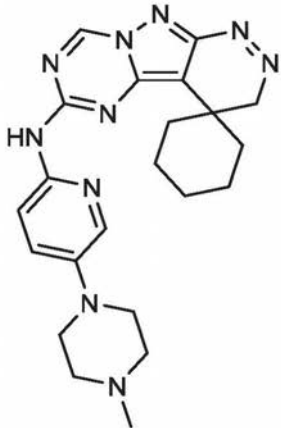
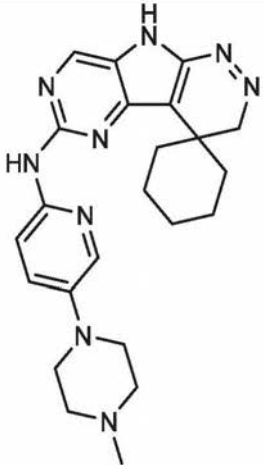
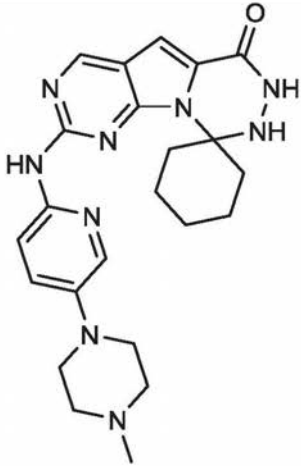
化合物 编号	化合物结构
10	
11	

[1090]

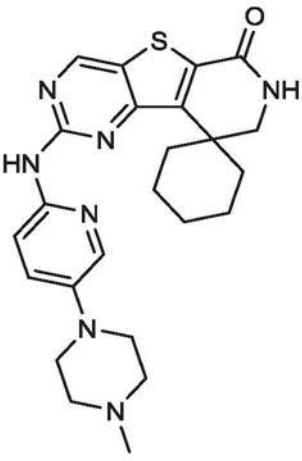
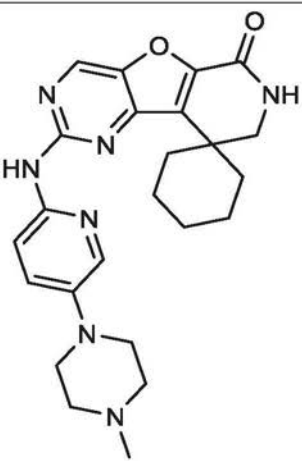
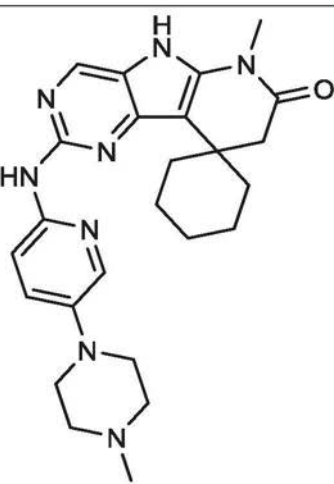
[1091]

12	
13	
14	

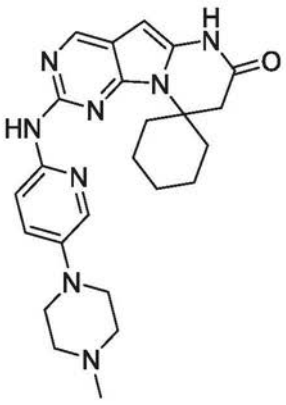
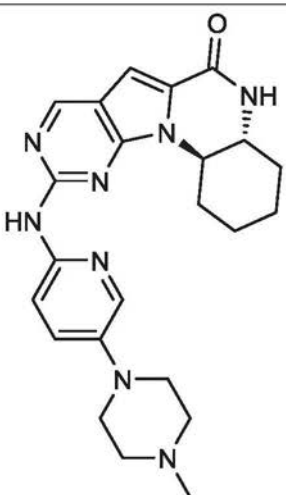
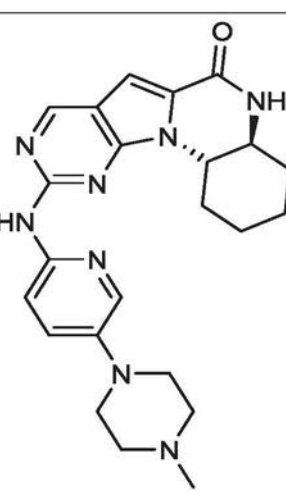
[1092]

15	
16	
17	

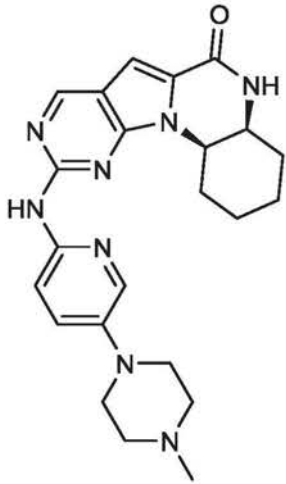
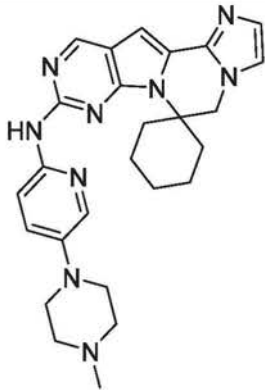
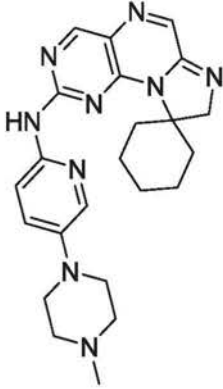
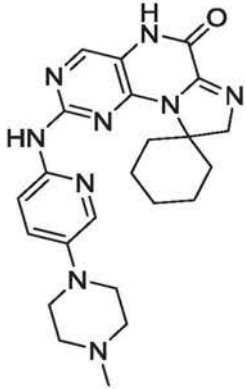
[1093]

18	
19	
20	

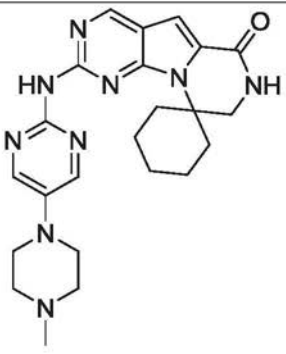
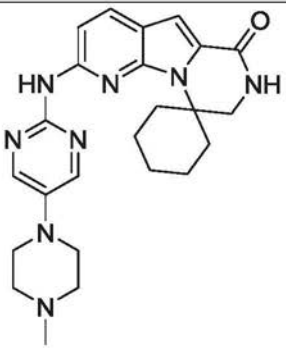
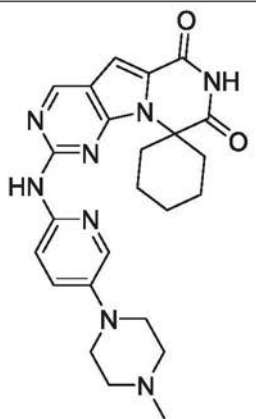
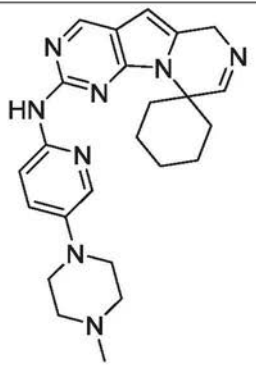
[1094]

21	
22	
23	

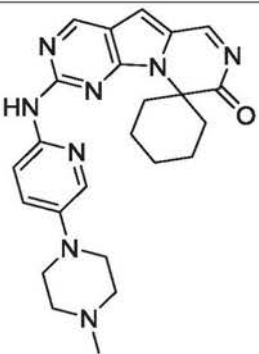
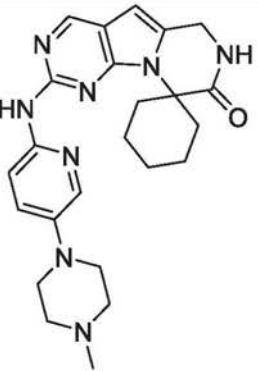
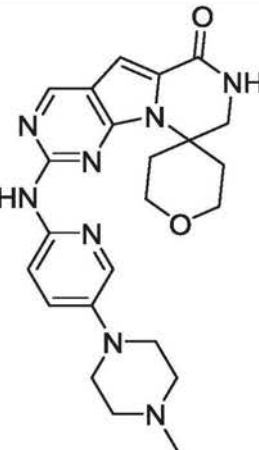
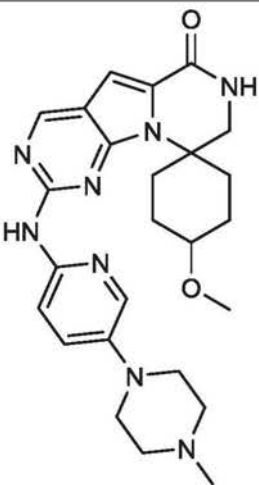
[1095]

24	
25	
26	
27	

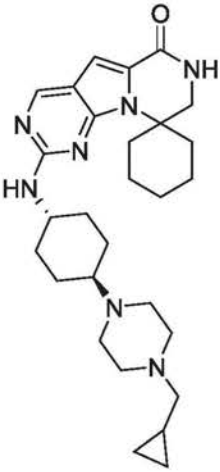
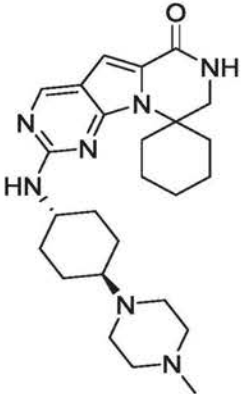
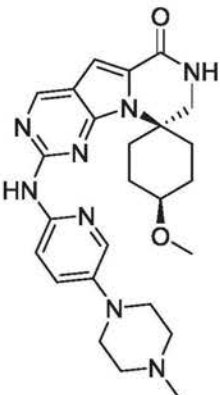
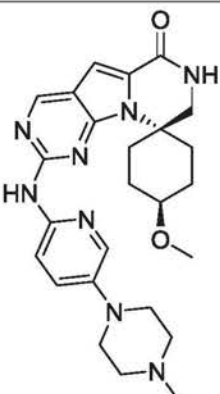
[1096]

28	
29	
30	
31	

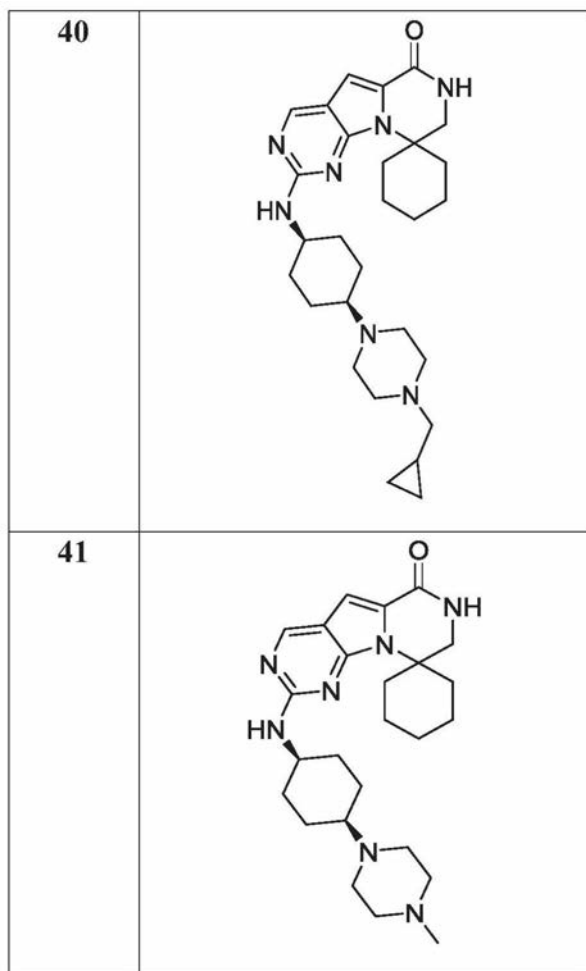
[1097]

32	
33	
34	
35	

[1098]

36	
37	
38	
39	

[1099]



[1100] 实施例6:CDK4/6抑制体外试验

[1101] 通过Nanosyn (Santa Clara, CA) 在CDK4/细胞周期蛋白D1、CDK2/CycA和CDK2/细胞周期蛋白E激酶测定中测试本文公开的选定化合物,以确定它们对这些CDK的抑制作用。使用微流体激酶检测技术 (Caliper Assay Platform) 进行测定。以12点剂量反应形式一式一份在 K_m 下测试化合物的ATP。对于所有测定,使用的磷酸受体底物肽浓度为 $1\mu M$,并且星形孢菌素用作所有测定的参照化合物。每种测定的具体情况如下所述:

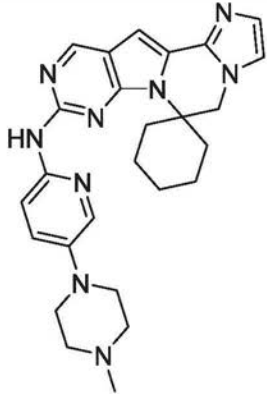
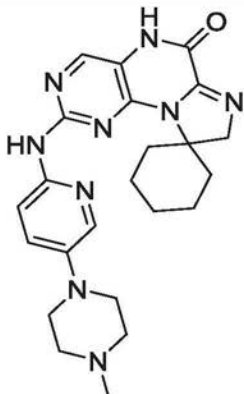
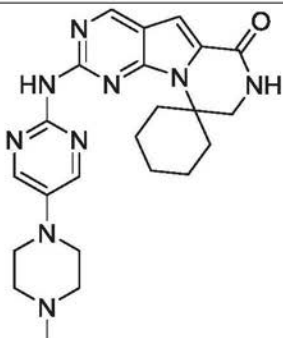
[1102] CDK2/细胞周期蛋白A:酶浓度: $0.2nM$;ATP浓度: $50\mu M$;温育时间:3小时。

[1103] CDK2/细胞周期蛋白E:酶浓度: $0.28nM$;ATP浓度: $100\mu M$;温育时间:1小时。

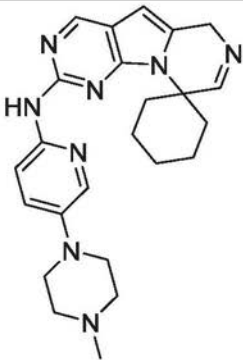
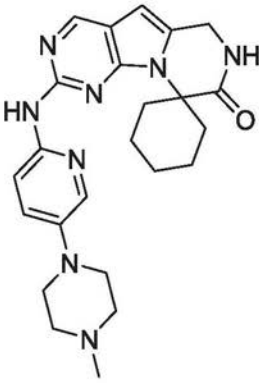
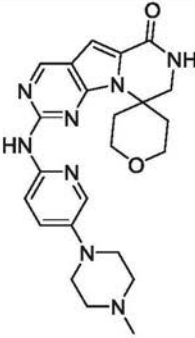
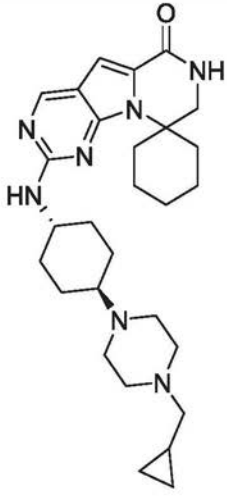
[1104] CDK4/细胞周期蛋白D1:酶浓度: $1nM$;ATP浓度: $200\mu M$;温育时间:10小时。

[1105] 生物学表3

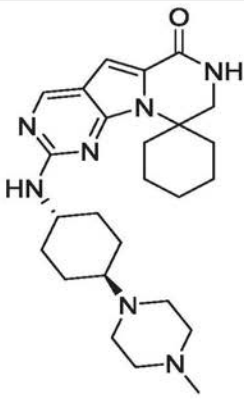
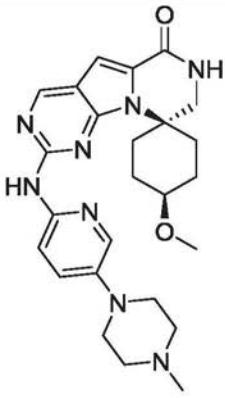
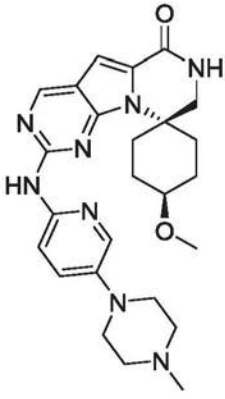
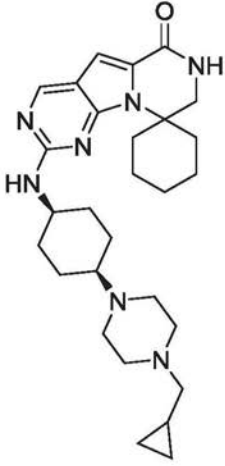
[1106]

化合物 编号	化合物 结构	CDK4/ 细胞周 期蛋白 D1 (μM)	CDK6/ 细胞周 期蛋白 D3 (μM)	CDK2/ 细胞周 期蛋白 E (μM)	CDK2/ 细胞周 期蛋白 A (μM)	CDK9/ 细胞周 期蛋白 T (μM)
25		0.03	0.1	99	59	6.3
27		9.4	21	>100	>100	>100
28		0.02	0.06	>100	13.5	1

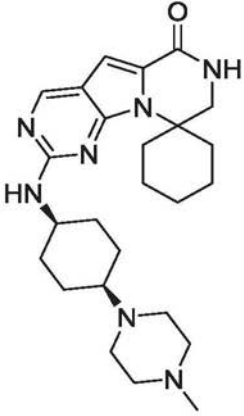
[1107]

31		0.0006	0.001	0.04	0.1	0.04
33		0.006	0.02	4	2	3
34		0.02	0.02	23	14	0.4
36		0.004	0.03	0.3	0.1	0.002

[1108]

37		0.006	0.04	0.4	0.02	0.003
38		0.007	0.01	14	5	0.2
39		0.06	0.09	33	19	0.2
40		0.09	0.5	5	2	0.05

[1109]

41		0.14	0.8	6	2	0.07
----	---	------	-----	---	---	------

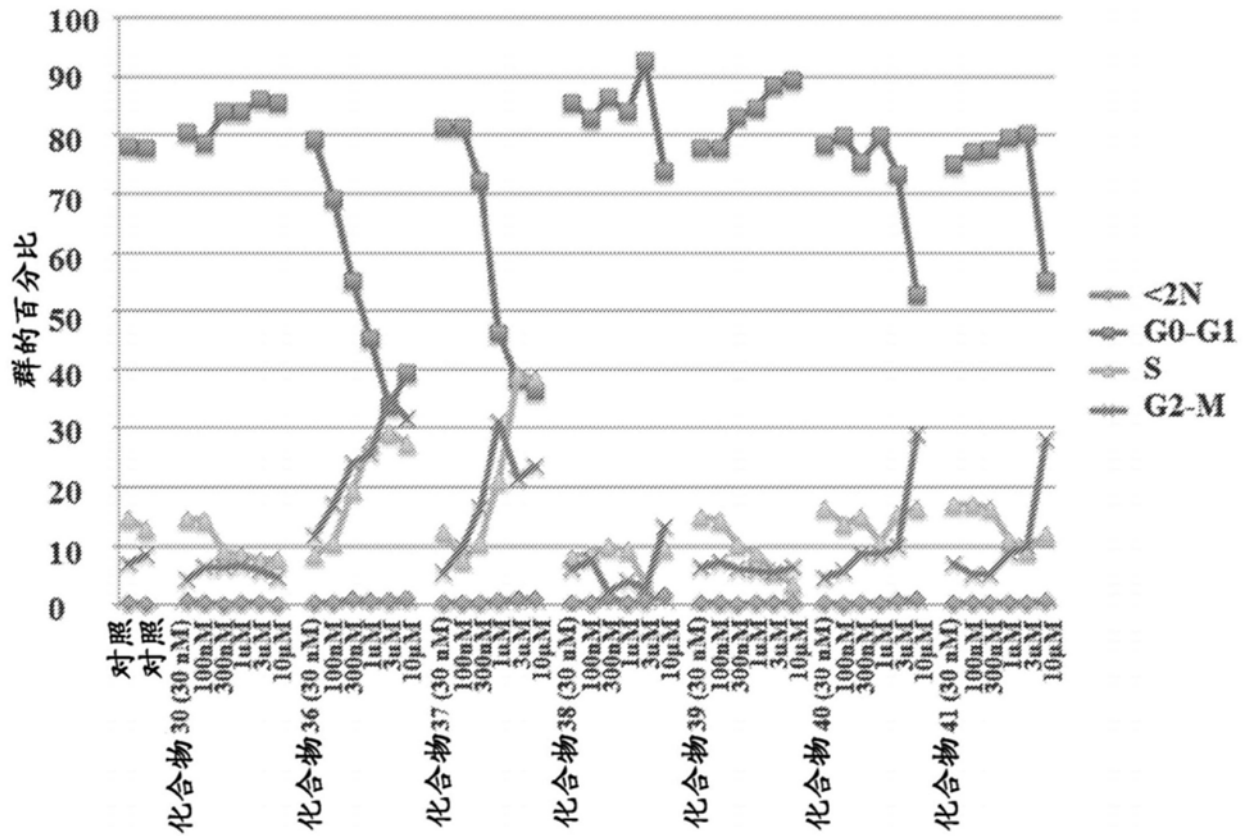


图1

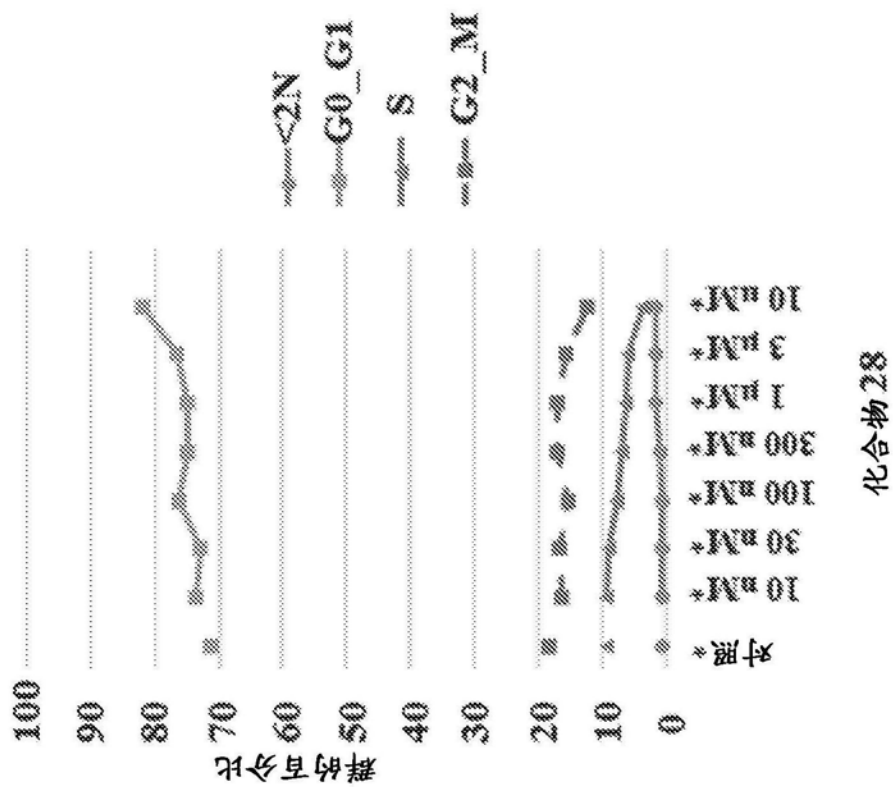


图4