(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117396472 A
(43)申请公布日 2024.01.12

(21)申请号 202180094257.6
(22)申请日 2021.12.21
(66)本国优先权数据
PCT/CN2020/138288 2020.12.22 CN
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.08.21
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/064668 2021.12.21
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/140427 EN 2022.06.30
(71)申请人 上海齐鲁锐格医药研发有限公司
地址 中国(上海)自由贸易试验区张江1206号10幢
(72)发明人 王开亮 胡治隆 张飞 黄玮 冯腾 肖斐 钟文革
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 张文辉
(51)Int.Cl.
C07D 471/04(2006.01)
C07D 519/00(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61K 31/553(2006.01)
A61K 31/541(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)

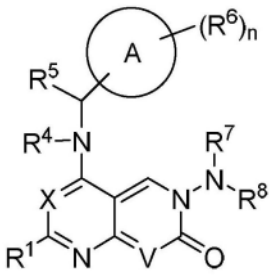
权利要求书7页 说明书98页

(54)发明名称

SOS1抑制剂及其用途

(57)摘要

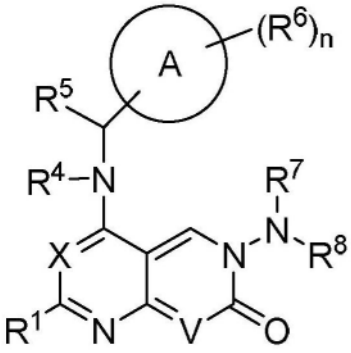
本公开提供一种式(I)化合物,其药学上可接受的盐或立体异构体,及其在例如治疗其中抑制SOS1和RAS家族蛋白或RAC1的相互作用具有治疗益处的病症、疾病或疾患,特别是在治疗肿瘤疾病中的用途。本公开的特征还在于包含该化合物的组合物,以及使用和制备该组合物的方法。



(I)

CN 117396472 A

1.一种式I化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体，



(I)

其中：

环A为3-12元碳环基、3-12元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基；

R^1为氢、卤素、C_{1-6}烷基或C_{3-6}环烷基，其中所述由R^1所示的C_{1-6}烷基或C_{3-6}环烷基任选地经选自卤素和-OH的一个至多个基团取代；

V为N或CR^2；其中

R^2为氢、卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-OR^{2a}$、$-NR^{2a}R^{2b}$、$-C(O)R^{2a}$、$-C(O)OR^{2a}$、$-C(O)NR^{2a}R^{2b}$、$-SO_2R^{2a}$、$-SO_2NR^{2a}R^{2b}$、$-P(O)R^{2a}R^{2b}$、$-NR^{2a}C(O)R^{2b}$、$-NR^{2a}C(O)OR^{2b}$、$-NR^{2a}SO_2R^{2b}$、$-NR^{2a}SO_2NR^{2b}R^{2c}$、3-12元碳环基、3-12元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基；其中所述由R^2所示的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-12元碳环基、3-12元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基任选地经一个或多个R^{2d}取代；其中，

R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}独立地选自由氢、C_{1-6}烷基、3-12元碳环基、3-12元杂环基、6-10元芳基及5-10元杂芳基所组成的组；或R^{2a}和R^{2b}或R^{2b}和R^{2c}与它们所连接的N或P原子一起形成4-12元杂环基或5-10元杂芳基；其中所述由R^{2a}、R^{2b}或R^{2c}所示的或者在由R^{2a}、R^{2b}或R^{2c}所示的基团中的C_{1-6}烷基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地经一个或多个R^{2d}取代；其中，

R^{2d}在每次出现时为氢、卤素、氧代、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、$-OR^{2e}$、$-NR^{2e}R^{2f}$、$-C(O)R^{2e}$、$-C(O)OR^{2e}$、$-C(O)NR^{2e}R^{2f}$、$-SO_2R^{2e}$、$-SO_2NR^{2e}R^{2f}$、$-P(O)R^{2e}R^{2f}$、$-NR^{2e}C(O)R^{2f}$、$-NR^{2e}C(O)OR^{2f}$、$-NR^{2e}SO_2R^{2f}$、$-NR^{2e}SO_2NR^{2f}R^{2g}$、3-12元碳环基、3-12元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基；

R^{2e}、R^{2f}及R^{2g}独立地选自由氢和C_{1-6}烷基所组成的组；

X为N或CR^3；

R^3为氢、卤素或C_{1-3}烷基；

R^4为氢或C_{1-6}烷基；

R^5为氢、C_{1-6}烷基、3-6元单环碳环基或4-6元单环杂环基；其中所述由R^5所示的C_{1-6}烷基、3-5元单环碳环基或4-6元单环杂环基任选地经选自卤素和-OH的一个或多个基团取代；

R^6为氢、-OH、卤素、-CN、氧代、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、$-SO_2R^{6a}$、$-SO_2NR^{6a}R^{6b}$、$-P(O)R^{6a}R^{6b}$、$-C(O)NR^{6a}R^{6b}$、$-NR^{6a}C(O)R^{6a}$、$-NR^{6a}C(O)NR^{6a}R^{6b}$、$-(CH_2)_sNR^{6a}R^{6b}$、$-O(CH_2)_tNR^{6a}R^{6b}$、3-12元碳环基、3-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基；其中所述由R^6所示的C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、3-12元碳环基、3-12元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基任选地经一个至多个R^{6c}取代；其中，

R^{6a}和R^{6b}独立地为氢或C_{1-6}烷基，或者R^{6a}和R^{6b}与它们所连接的N或P原子一起形成4-7元杂环基；

s为0至3的整数；

t为2至4的整数；

R^{6c}在每次出现时为氢、-OH、卤素、-CN、氧代、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}环烷基、$-NR^{6a}R^{6b}$、$-SO_2R^{6a}$、$-SO_2NR^{6a}R^{6b}$、$-C(O)NR^{6a}R^{6b}$、$-P(O)R^{6a}R^{6b}$、$-NR^{6a}C(O)R^{6a}$、$-NR^{6a}C(O)NR^{6a}R^{6b}$、$-(CH_2)_sNR^{6a}R^{6b}$或$-O(CH_2)_tNR^{6a}R^{6b}$；其中所述由$R^{6c}$所示的$C_{1-6}$烷基或$C_{3-6}$环烷基任选地经选自卤素、-OH和$-NR^{6a}R^{6b}$的一个至多个基团取代；

R^7和R^8独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{3-6}烯基、C_{3-6}炔基、C_{2-6}烷氧基、3-12元碳环基、3-12元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基；其中所述由R^7或R^8所示的C_{1-6}烷基、C_{3-6}烯基、C_{3-6}炔基、C_{2-6}烷氧基、3-12元碳环基、3-12元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基任选地经一个或多个R^{7a}取代；或者，

R^7及R^8与它们所连接的N原子一起形成4-12元杂环基或5-10元杂芳基；其中所述4-12元杂环基或5-10元杂芳基任选地经一个或多个R^{7b}取代；

R^{7a}为氢、卤素、-CN、C_{1-6}烷基、$-OR^{7c}$、$-NR^{7c}R^{7d}$、$-C(O)R^{7c}$、$-C(O)OR^{7c}$、$-C(O)NR^{7c}R^{7d}$、$-SO_2R^{7c}$、$-P(O)R^{7c}R^{7d}$、$SO_2NR^{7c}R^{7d}$、$-NR^{7c}C(O)R^{7d}$、$-NR^{7c}C(O)OR^{7d}$、$-NR^{7c}SO_2R^{7d}$、$-NR^{7c}SO_2NR^{7d}R^{7e}$、3-12元碳环基、3-12元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基，其中所述由R^{7a}所示的C_{1-6}烷基、3-12元碳环基、3-12元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基任选地经一个或多个R^{7f}取代；

R^{7b}为氢、卤素、-CN、氧代、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、$-OR^{7c}$、$-NR^{7c}R^{7d}$、$-C(O)R^{7c}$、$-C(O)OR^{7c}$、$-C(O)NR^{7c}R^{7d}$、$-SO_2R^{7c}$、$-P(O)R^{7c}R^{7d}$、$-SO_2NR^{7c}R^{7d}$、$-NR^{7c}C(O)R^{7d}$、$-NR^{7c}C(O)OR^{7d}$、$-NR^{7c}SO_2R^{7d}$、$-NR^{7c}SO_2NR^{7d}R^{7e}$、3-12元碳环基、3-12元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基，其中由R^{7b}所示的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、3-12元碳环基、3-12元杂环基或5-10元杂芳基任选地经一个或多个R^{7f}取代；

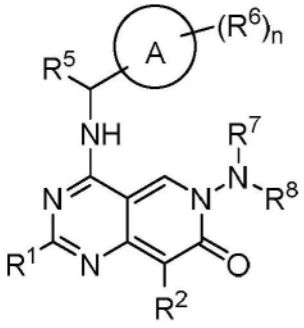
R^{7c}、R^{7d}和R^{7e}独立地选自由氢、C_{1-6}烷基、3-12元碳环基、4-12元杂环基、6-10元芳基及5-10元杂芳基所组成的组；或者R^{7c}和R^{7d}与它们所连接的N或P原子一起形成4-12元杂环基或5-10元杂芳基；其中所述R^{7c}、R^{7d}或R^{7e}所示的或者由R^{7c}、R^{7d}或R^{7e}所示基团中的C_{1-6}烷基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地经一个或多个R^{7f}取代；

R^{7f}在每次出现时为氢、卤素、-CN或-OH；并且

n为0、1、2或3；

其中，所述杂环基包含选自O、N及S的1-4个杂原子；并且所述杂芳基包含选自O、N及S的1-4个杂原子。

2.根据权利要求1所述的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体，其中所述化合物如式II所示。



(II)

3.根据权利要求1或2所述的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体，其中

环A为3-10元碳环基、4-10元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基；

R^1为氢、C_{1-4}烷基或C_{3-6}环烷基；

R^2为氢、卤素、-CN、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、$-OR^{2a}$、$-NR^{2a}R^{2b}$,$-C(O)R^{2a}$、$-C(O)OR^{2a}$、$-C(O)NR^{2a}R^{2b}$、$-NR^{2a}C(O)R^{2b}$、$-NR^{2a}C(O)OR^{2b}$、3-6元单环碳环基、3-6元单环杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基；其中所述由R^2所示的C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、3-6元单环碳环基、3-6元单环杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基任选地经一个至三个R^{2d}取代；其中，

R^{2a}和R^{2b}独立地选自由氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基或C_{1-6}羟基烷基所组成的组；或者R^{2a}和R^{2b}与它们所连接的N原子一起形成4-12元杂环基或5-10元杂芳基；

R^{2d}在每次出现时为氢、卤素、氧代、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{1-6}羟基烷基、$-OR^{2e}$、$-NR^{2e}R^{2f}$、$-SO_2R^{2e}$、$-P(O)R^{2e}R^{2f}$、$COOR^{2e}$、$CONR^{2e}R^{2f}$、3-6元单环碳环基、3-6元单环杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基；

R^{2e}及R^{2f}独立地选自由氢及C_{1-6}烷基所组成的组；

R^5为氢、C_{1-4}烷基、3-5元单环碳环基或4-5元单环杂环基；

R^6为氢、-OH、卤素、-CN、氧代、C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_sNR^{6a}R^{6b}$、3-6元单环碳环基、3-6元单环杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基；其中所述由R^6所示的C_{1-6}烷基、3-6元单环碳环基、3-6元单环杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基任选地经一个至多个R^{6c}取代；其中，

R^{6a}和R^{6b}独立地为氢或C_{1-4}烷基；

s为0至2的整数；

R^{6c}在每次出现时为氢、-OH、卤素、-CN、氧代、C_{1-6}烷基、$-NR^{6a}R^{6b}$或$-(CH_2)_sNR^{6a}R^{6b}$；其中所述由R^{6c}所示的C_{1-6}烷基任选地经选自卤素和-OH的一个至多个基团取代；

R^7和R^8独立地为氢、C_{1-4}烷基、C_{3-4}烯基、C_{3-4}炔基、C_{2-4}烷氧基、3-6元单环碳环基、3-6元单环杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基；其中所述由R^7或R^8所示的C_{1-4}烷基、C_{3-4}烯基、C_{3-4}炔基、C_{2-4}烷氧基、3-6元单环碳环基、3-6元单环杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基任选地经一个或多个R^{7a}取代；或者，

R^7和R^8与它们所连接的N原子一起形成4-12元杂环基或5-10元杂芳基；其中所述4-12元杂环基或5-10元杂芳基任选地经一至三个R^{7b}取代；

R^{7a}为氢、卤素、-CN、C_{1-6}烷基、$-OR^{7c}$或$-NR^{7c}R^{7d}$；

R^{7b}为氢、卤素、-CN、氧代、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、$-OR^{7c}$、$-NR^{7c}R^{7d}$、$-C(O)R^{7c}$、$-C(O)OR^{7c}$、$-SO_2R^{7c}$或5-10元杂芳基,其中由R^{7b}所示的C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或5-10元杂芳基任选地经一个或多个R^{7f}取代；

R^{7c}或R^{7d}独立地选自由氢、C_{1-4}烷基、3-6元单环碳环基、4-8元杂环基、6-10元芳基及5-10元杂芳基所组成的组；或者R^{7c}和R^{7d}与它们所连接的N原子一起形成4-8元杂环基或5-10元杂芳基；其中所述由R^{7c}或R^{7d}所示的C_{1-4}烷基、3-6元单环碳环基、4-8元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基任选地经一个至三个R^{7f}取代；并且

R^{7f}在每次出现时为氢、卤素、-CN或-OH。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体,其中，

R^2为氢、卤素、-CN、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、3-6元单环碳环基、3-6元单环杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基；其中所述由R^2所示的C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、3-6元单环碳环基、3-6元单环杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基任选地经一至三个R^{2d}取代；其中，

R^{2d}在每次出现时为氢、卤素、氧代、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{1-6}羟基烷基、$-OR^{2e}$、$-NR^{2e}R^{2f}$、$-SO_2R^{2e}$、$-P(O)R^{2e}R^{2f}$、$COOR^{2e}$、$CONR^{2e}R^{2f}$、3-6元单环碳环基、3-6元单环杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基;并且

R^{2e}和R^{2f}为独立地选自由氢及C_{1-6}烷基所组成的组。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体,其中,

R^7和R^8独立地为氢、C_{1-4}烷基、C_{3-4}烯基、C_{3-4}炔基;其中所述由R^7或R^8所示的C_{1-4}烷基、C_{3-4}烯基、C_{3-4}炔基任选地经一个或多个R^{7a}取代;或者

R^7和R^8与它们所连接的N原子一起形成4-12元杂环基或5元杂芳基,其各自任选地经一至三个R^{7b}取代;

R^{7a}为氢、卤素、-CN、C_{1-6}烷基、$-OR^{7c}$或$-NR^{7c}R^{7d}$;

R^{7b}为氢、卤素、-CN、氧代、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、$-NR^{7c}R^{7d}$、$-C(O)R^{7c}$、$-C(O)OR^{7c}$、$-SO_2R^{7c}$或5-10元杂芳基,其中由R^{7b}所示的C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或5-10元杂芳基任选地经一个或多个R^{7f}取代;

R^{7c}或R^{7d}独立地选自由氢、C_{1-4}烷基、3-6元单环碳环基、4-8元杂环基、6-10元芳基及5-10元杂芳基所组成的组;或者R^{7c}及R^{7d}与它们所连接的N原子一起形成4-8元杂环基或5-10元杂芳基;其中所述R^{7c}或R^{7d}所示的C_{1-4}烷基、3-6元单环碳环基、4-8元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基任选地经一至三个R^{7f}取代;并且

R^{7f}在每次出现时为氢、卤素、-CN或-OH。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体,其中,

环A为3-6元单环环烷基、4-6元单环杂环基、苯基或5-10元杂芳基;

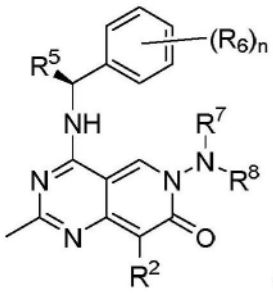
R^6为氢、-OH、卤素、-CN、C_{1-6}烷基或$-(CH_2)_sNR^{6a}R^{6b}$;其中所述由R^6所示的C_{1-6}烷基任选地经一个至多个选自由卤素及-OH的群组取代;

R^{6a}及R^{6b}独立地为氢或C_{1-4}烷基;并且

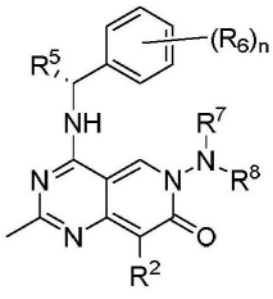
s为0或1。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体,其中环A为环丙基、苯基、噻吩基或吲哚。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体,其中所述化合物如式(III-A)或(III-B)所示,



(III-A) 或



(III-B)。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^6为氢、卤素、C_{1-4}烷基或$-(CH_2)NR^{6a}R^{6b}$;其中所述由R^6所示的C_{1-4}烷基任选地经选自卤素

和-OH的一个至多个基团取代;及R^{6a}及R^{6b}独立地为氢或C_{1-4}烷基。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^5为氢、甲基或乙基,任选地为甲基。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体,其中,

R^2为氢、卤素、-CN、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、3-6元单环环烷基、5-6元单环杂环基、苯基或5-10元杂芳基;其中所述由R^2所示的C_{1-4}烷基、3-6元单环环烷基、5-6元单环杂环基、苯基或5-10元杂芳基任选地经一个至三个R^{2d}取代;

R^{2d}在每次出现时为氢、卤素、氧代、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{1-6}羟基烷基、$-OR^{2e}$、$-NR^{2e}R^{2f}$、$-SO_2R^{2e}$、$-P(O)R^{2e}R^{2f}$、$COOR^{2e}$、$CONR^{2e}R^{2f}$、3-6元单环碳环基、3-6元单环杂环基、苯基或5-10元杂芳基;并且

R^{2e}和R^{2f}独立地选自由氢及C_{1-6}烷基所组成的组。

12.根据权利要求1至11中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体,其中,

R^2为苯基或5-10元杂芳基;其中所述苯基或5-10元杂芳基任选地经一个至三个R^{2d}取代;

R^{2d}在每次出现时为氢、卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{1-6}羟基烷基、$-OR^{2e}$、$-NR^{2e}R^{2f}$、$-SO_2R^{2e}$、$-P(O)R^{2e}R^{2f}$、$COOR^{2e}$、$CONR^{2e}R^{2f}$、3-6元单环碳环基、3-6元单环杂环基、苯基或5-10元杂芳基;并且

R^{2e}和R^{2f}独立地选自由氢及C_{1-6}烷基所组成的组。

13.根据权利要求12所述的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^2为苯基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吡唑基、咪唑并[1,2-a]嘧啶、咪唑并[1,2-a]吡啶或三唑并[4,3-a]吡啶,其各自任选地经一个至三个R^{2d}取代;其中R^{2d}选自由氢、卤素、-CN、$-CH_3$、$-CF_3$、$-NH_2$、$-S(O)_2Me$、$-OCH_3$、COOH、$CONH_2$、COOMe、$-P(O)(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2OH$及$-CH_2CHF_2$所组成的组。

14.根据权利要求13所述的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^2为苯基或吡啶基,其各自任选地经一个至三个R^{2d}取代;其中R^{2d}选自由氢、卤素、-CN、$-CH_3$、$-CF_3$、$-NH_2$、$-S(O)_2Me$、$-OCH_3$、COOH、$CONH_2$、COOMe、$-P(O)(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2OH$及$-CH_2CHF_2$所组成的组。

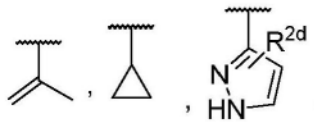
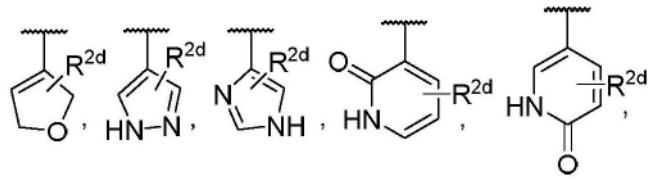
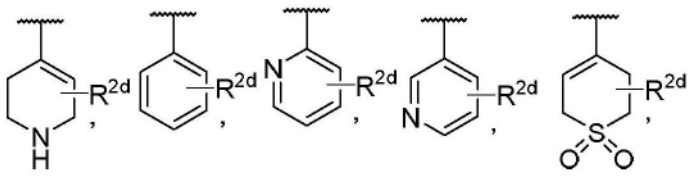
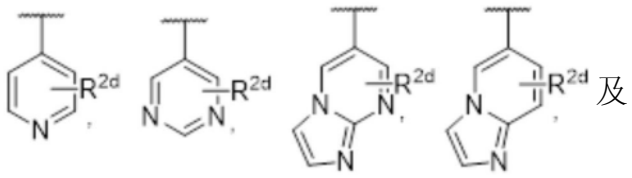
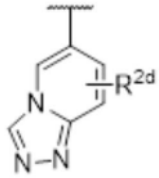
15.根据权利要求1至14中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体,其中,

R^7和R^8与它们所连接的N原子一起形成5-10元杂环基或5元杂芳基,其各自任选地经选自卤素、-CN、氧代、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、$-C(O)R^{7c}$、$-C(O)OR^{7c}$和任选地经CN取代的吡啶基的一个至三个基团取代;

R^{7c}独立地选自由氢、选择性地由-CN或-OH取代的C_{1-4}烷基所组成的组。

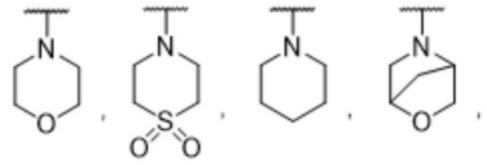
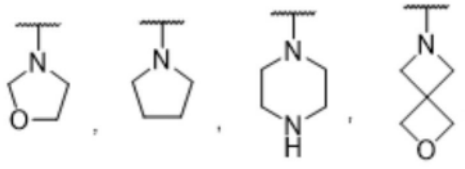
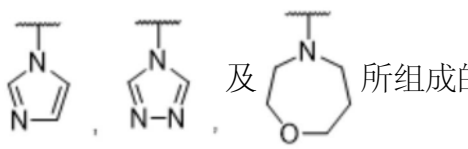
16.根据权利要求1至14中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^7和R^8独立地为氢或C_{1-4}烷基,任选地R^7和R^8为甲基。

17.根据权利要求1至11、15和16中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^2选自由

H,F,Br,CH_3,-CN,,,,及所组成的组，

其中R^{2d}选自由氢、卤素、-CN、-CH_3、-CF_3、-NH_2、-S(O)$_2$Me、-OCH_3、COOH、$CONH_2$、COOMe、-P(O)$(CH_3)_2$、-CH_2CH_2OH及-CH_2CHF_2所组成的组。

18.根据权利要求1至15、17中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体，其中R^7和R^8与它们所连接的原子一起形成选自由

,,及所组成的组的杂环基，

其各自任选地经选自-F、-CN、氧代、-OH、甲基、异丙基、甲氧基、-C(O)R^{7c}、-C(O)OR^{7c}和任选地经CN取代的吡啶基的一个至三个基团取代。

19.一种如表1的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体。

20.一种药物组合物，其包含根据权利要求1至19中任一项所述的化合物、其药学上可

接受的盐或立体异构体,以及药学上可接受的载体或赋形剂。

21.一种治疗患有疾病和/或病症的受试者的方法,其中抑制SOS1和RAS家族蛋白或RAC1的相互作用具有治疗益处,包括向受试者给药治疗有效量的根据权利要求1至19中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体。

22.一种治疗患有癌症的受试者的方法,其包括向受试者给药治疗有效量的根据权利要求1至19中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体。

23.根据权利要求21或22所述的方法,其中所述化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体与治疗有效量的至少一种其它药理活性物质组合给药。

24.根据权利要求23所述的方法,其中所述至少一种其它药理活性物质为MEK和/或其突变体的抑制剂。

25.根据权利要求22所述的方法,其中所述癌症选自胰腺癌、肺癌、结肠直肠癌、胆管癌、多发性骨髓瘤、黑色素瘤、子宫癌、子宫内膜癌、甲状腺癌、急性髓细胞白血病、膀胱癌、尿路上皮癌、胃癌、宫颈癌,头颈部鳞状细胞癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、食道癌、慢性淋巴细胞白血病、肝细胞癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、成胶质细胞瘤、肾癌及肉瘤所组成的组。

SOS1抑制剂及其用途

[0001] 本申请主张2020年12月22日申请的国际专利申请案号PCT/CN2020/138288的优先权。该国际专利申请案以引用方式整体并入本文。

背景技术

[0002] RAS家族蛋白,包括KRAS(V-Ki-ras2 Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物)、NRAS(成神经细胞瘤RAS病毒癌基因同源物)和HRAS(哈维鼠肉瘤病毒癌基因)及其任何突变体,是存在于GTP结合或GDP结合状态的细胞中的小GTP酶(McCormick等人,J.Mol.Med.(Berl),2016,94(3):253-8;Nimnual等人,Sci.STKE.,2002,2002(145):pe36)。RAS家族蛋白的内在GTP酶活性弱且核苷酸交换速率慢(Hunter等人,Mol.Cancer Res.,2015,13(9):1325-35)。GTP酶激活蛋白(GAP)如NF1的结合增加了RAS家族蛋白的GTP酶活性。鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEFs)如SOS1(无七之子1(Son of Sevenless 1))的结合促进了RAS家族蛋白释放GDP,使GTP结合成为可能(Chardin等人,Science,1993,260(51 12):1338-43)。当处于GTP结合状态时,RAS家族蛋白是活跃的,并与包括C-RAF和磷酸肌醇3-激酶(PI3K)的效应子蛋白接合,以促进RAF/促分裂原或细胞外信号调节激酶(MEK/ERK)途径,PI3K/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)途径和RaIGDS(Ral guanine nucleotide dissociation stimulator;Ral鸟嘌呤核苷酸解离刺激剂)途径(McCormick等人,J.Mol.Med.(Berl).,2016,94(3):253-8;Rodriguez-Viciana等人,Cancer Cell.2005,7(3):205-6)。这些途径影响多种细胞过程,例如增殖、存活、新陈代谢、运动、血管生成、免疫和生长(Young等人,Adv.Cancer Res.,2009,102:1-17;Rodriguez-Viciana等人、Cancer Cell.2005,7(3):205-6)。

[0003] RAS家族蛋白的癌症相关突变压制其内在和GAP诱导的GTP酶活性,导致GTP结合/活性RAS家族蛋白的数量增加(McCormick等人,Expert Opin.Ther.Targets.,2015,19(4):451-4;Hunter等人,Mol.Cancer Res.,2015,13(9):1325-35)。这反过来又导致RAS家族蛋白下游的效应子途径的持续激活(例如,MEK/ERK、PI3K/AKT/mTOR、RaIGDS途径)。KRAS突变(例如,氨基酸G12、G13、Q61、A146)存在于多种人类癌症中,包括肺癌、结肠直肠癌和胰腺癌(Cox等人,Nat.Rev.Drug Discov.,2014,13(11):828-51)。HRAS(例如,氨基酸G12、G13、Q61)和NRAS(例如,氨基酸G12、G13、Q61、A146)的突变也存在于多种人类癌症类型中,但是,与KRAS突变相比,其频率通常较低(Cox等人,Nat.Rev.Drug Discov.,2014,13(11):828-51)。变更(例如RAS家族蛋白中的突变、过表达、基因扩增)也被描述为对EGFR抗体西妥昔单抗和帕尼单抗(Leto等人,J.Mol.Med.(Berl)。2014Jul;92(7):709-22),以及EGFR酪氨酸激酶抑制剂奥希替尼/AZD9291等癌症药物的耐药机制(Ortiz-Cuaran等人,Clin.Cancer Res.,2016,22(19):4837-47;Eberlein等人,Cancer Res.,2015,75(12):2489-500)。

[0004] SOS1是最初鉴定的果蝇蛋白无七之子的人类同源物(Pierre等人,Biochem.Pharmacol.,2011,82(9):1049-56;Chardin等人、Cytogenet.Cell.Genet.,1994,66(1):68-9)。SOS1蛋白由1333个氨基酸组成(150kDa)。SOS1是一种多结构域蛋白,具有两个串联的N端组蛋白结构域(HD),其后是Dbl同源结构域(DH)、Pleckstrin同源结构域(PH)、螺旋连接子(HL)、RAS交换基序(REM)、CDC25同源结构域和C端富含脯氨酸结构域(PR)。SOS1

有两个RAS家族蛋白结合位点;结合GDP结合的RAS家族蛋白以促进鸟嘌呤核苷酸交换的催化位点以及结合GTP结合的RAS家族蛋白的变构位点,这导致SOS1的催化GEF功能进一步增加(Freedman等人,Proc.Natl.Acad.Sci.U S A.,2006,103(45):16692-7;Pierre等人,Biochem.Pharmacol.,2011,82(9):1049-56)。已发表的数据表明SOS1在癌症中的突变KRAS激活和致癌信号传导中具有重要作用(Jeng等人,Nat.Commun.,2012,3:1 168)。消耗SOS1水平降低了携带KRAS突变的肿瘤细胞的增殖率和存活,而在KRAS野生型细胞系中没有观察到影响。无法通过引入突变的SOS1催化位点来挽救SOS1缺失的影响,这证明SOS1 GEF活性在KRAS突变癌细胞中的重要作用。

[0005] SOS1经由RAS家族蛋白突变以外的机制在癌症中参与激活RAS家族蛋白信号传导。SOS1与衔接蛋白Grb2相互作用,产生的SOS1/Grb2复合物与激活/磷酸化的受体酪氨酸激酶结合(例如,EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4、PDGFR-A/B、FGFR1/2/3、IGF1 R、INSR、ALK、ROS、TrkA、TrkB、TrkC、RET、c-MET、VEGFR1/2/3、AXL)(Pierre等人,Biochem.Pharmacol.,2011,82(9):1049-56)。SOS1还被募集到其它磷酸化细胞表面受体,如T细胞受体(TCR)、B细胞受体(BCR)和单核细胞集落刺激因子受体(Salojin等人,J.Biol.Chem.2000,275(8):5966-75)。这种SOS1定位到靠近RAS家族蛋白的质膜,使SOS1能够促进RAS家族蛋白的激活。RAS家族蛋白的SOS1-激活也可以通过SOS1/Grb2与慢性粒细胞白血病中常见的BCR-ABL癌蛋白的相互作用来介导(Kardinal等人,2001,Blood,98:1773-81;Sini等人,Nat.Cell Biol.,2004,6(3):268-74)。此外,SOS1的变更与癌症有关。SOS1突变见于胚胎性横纹肌肉瘤、睾丸支持细胞瘤、皮肤颗粒细胞瘤(Denayer等人,Genes Chromosomes Cancer,2010,49(3):242-52)和肺腺癌(Cancer Genome Atlas Research Network.,Nature.2014,511(7511):543-50)。同时也有报导SOS1在膀胱癌(Watanabe等人,IUBMB Life.,2000,49(4):317-20)和前列腺癌中(Timofeeva等人,Int.J.Oncol.,2009,35(4):751-60)的过表达。除了癌症,遗传性SOS1突变与RAS病的发病机制有关,例如,Noonan综合征(NS)、心面皮肤综合征(CFC)和遗传性牙龈纤维瘤病1型(Pierre等人,Biochem.Pharmacol.,2011,82(9):1049-56)。

[0006] SOS1也是激活GTP酶RAC1(Ras相关C3肉毒杆菌毒素底物1;Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1)的GEF(Innocenti等人,J.Cell Biol.,2002,156(1):125-36)。与RAS家族蛋白一样,RAC1与多种人类癌症和其它疾病的发病机制有关(Bid等人,Mol.Cancer Ther.2013,12(10):1925-34)。

[0007] 无七之子2(SOS2)是哺乳动物细胞中SOS1的同源物,也可作为激活RAS家族蛋白的GEF(Pierre等人,Biochem.Pharmacol.,2011,82(9):1049-56;Buday等人,Biochim.Biophys.Acta.,2008,1786(2):178-87)。来自基因敲除模式小鼠的已发表数据表明SOS1和SOS2在成年小鼠体内平衡中具有多余的作用。虽然小鼠中SOS1的生殖系列敲除导致中期胚胎妊娠期间的致死性(Qian等人,EMBO J.,2000,19(4):642-54),但全身条件性SOS1敲除成年小鼠是可存活的(Baltanas等人,Mol.Cell.Biol.,2013,33(22):4562-78)。SOS2基因靶向不会导致小鼠的任何明显的表型(Esteban等人,Mol.Cell.Biol.,2000,20(17):6410-3)。相比之下,双SOS1和SOS2敲除导致成年小鼠快速致死(Baltanas等人,Mol.Cell.Biol.,2013,33(22):4562-78)。这些已发表的数据表明,对单个SOS同种型的选择性靶向(例如,选择性SOS1靶向)可能足以在SOS1/RAS家族蛋白驱动的癌症(或其它SOS1/RAS家族蛋白病理)和正常细胞与组织之间实现治疗指数。

[0008] 选择性药理学抑制SOS1的催化位点与RAS家族蛋白的结合有望阻止SOS1介导的RAS家族蛋白激活为GTP结合形式。此类SOS1抑制剂化合物有望因此抑制RAS家族蛋白下游细胞中的信号传导(例如,ERK磷酸化)。在与依赖RAS家族蛋白相关的癌细胞中(例如,KRAS突变癌细胞系),SOS1抑制剂化合物有望提供抗癌功效(例如,抑制增殖、存活、转移等)。高效抑制SOS1:RAS家族蛋白结合(纳摩尔级IC_{50}值)和细胞内ERK磷酸化(纳摩尔级IC_{50}值)是SOS1抑制剂化合物的理想特性。此外,SOS1抑制剂化合物的理想特性是对SOS1的选择性抑制优于对SOS2的选择性抑制。该结论,如上所述是基于SOS1敲除小鼠的存活表型和SOS1/SOS2双敲除小鼠的致死率。

[0009] 这些特征在先前描述的SOS1抑制剂化合物中尚未完全实现。在过去的几十年中,RAS家族蛋白-SOS1蛋白相互作用得到了越来越多的认可。直到今天,人们一直在努力识别和优化结合物,这些结合物针对RAS的效应子结合位点,或针对SOS1的催化结合位点(部分综述参见:Lu等人,ChemMedChem.2016,11(8):814-21),取得了有限的成功。

[0010] 最近,已经鉴定出小的激活分子,它们与靠近RAS结合位点的SOS1的亲脂袋结合(Bums等人,Proc.Natl.Acad.Sci.2014,111(9):3401-6)。然而,这些分子的结合似乎导致核苷酸交换增加,从而激活RAS而不是令其失活。

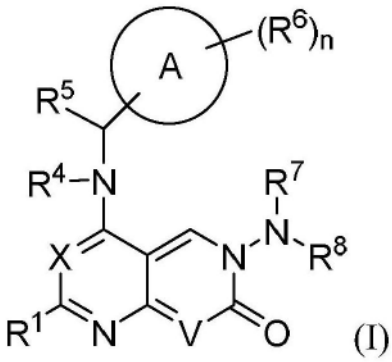
[0011] 为了稳定RAS家族蛋白与SOS1的蛋白质-蛋白质相互作用,并防止RAS家族蛋白与GTP重新加载,后续鉴定了几个不同的片段(Winter等人,J.Med.Chem.2015,58(5):2265-74)。然而,片段与SOS1的可逆结合并没有转化为对核苷酸交换的可测量影响,并且对于与RAS共价结合的片段仅观察到微弱的影响。

[0012] 最近,还进行了研究以结合合理设计和筛选平台来识别SOS1的小分子抑制剂(Evelyn等人、Chem.Biol.2014,21(12):1618-28;Evelyn等人,J.Biol.Chem.2015,290(20):12879-98;Zheng等人、WO 2016/077793),即与SOS1结合并抑制与RAS家族蛋白的蛋白质-蛋白质相互作用的化合物。虽然已鉴定出对SOS1具有轻微抑制作用的化合物,但对鸟嘌呤核苷酸交换和细胞信号转导调节(例如,ERK磷酸化)的作用弱。WO2018/115380和WO2018/172250公开了基于喹唑啉的SOS抑制剂。

[0013] 因此,需要调节SOS1活性的新化合物来治疗疾病和疾患,例如,肿瘤疾病。

发明内容

[0014] 本公开提供SOS1抑制剂,例如结构式(I)、(II)、(III-A)或(III-B)的化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体和药物组合物。出乎意料地发现本文公开的化合物显著改善人肝微粒体稳定性并有效抑制SOS1活性。

[0015] 

(I)

[0016] 本公开进一步提供使用本文公开的化合物(例如,结构式(I)、(II)、(III-A)或(III-B)的化合物)、其药学上可接受的盐、立体异构体和药物组合物的方法来抑制SOS1的活性。

[0017] 本公开进一步提供使用本文公开的化合物(例如,结构式(I)、(II)、(III-A)或(III-B)的化合物)或其药学上可接受的盐、立体异构体和药物组合物来治疗其中抑制SOS1和RAS家族蛋白或RAC1的相互作用具有治疗益处的病症、疾病或疾患,特别是在治疗肿瘤疾病中。

[0018] 一方面,本公开提供本文所述的式(例如,结构式(I)、(II)、(III-A)或(III-B))中任一者的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0019] 一方面,本公开提供一种药物组合物,其包含本文所述的式(例如,结构式(I)、(II)、(III-A)或(III-B))中任一者的化合物、如本文所述的任一实施方案中所定义的药学上可接受的盐或其立体异构体,与至少一种药学上可接受的载体混合。

[0020] 另一方面,本公开提供本文所述的式(例如,结构式(I)、(II)、(III-A)或(III-B))中任一者的化合物、如本文所述的任一实施方案中所定义的药学上可接受的盐或其立体异构体以作为药物。

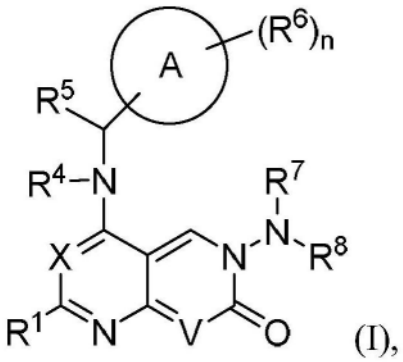
[0021] 另一方面,本公开提供本文所述的式(例如,结构式(I)、(II)、(III-A)或(III-B))中任一者的化合物、如本文所述的任一实施方案中所定义的药学上可接受的盐或其立体异构体在治疗其中抑制SOS1和RAS家族蛋白或RAC1的相互作用具有治疗益处的病症、疾病或疾患,特别是在治疗肿瘤疾病中的用途。

[0022] 另一方面,本公开提供本文所述的式(例如,结构式(I)、(II)、(III-A)或(III-B))中任一者的化合物、如本文所述的任一实施方案中所定义的药学上可接受的盐或其立体异构体用于制备药物的用途,该药物用于治疗其中抑制SOS1和RAS家族蛋白或RAC1的相互作用具有治疗益处的病症、疾病或疾患,特别是治疗肿瘤疾病。

具体实施方式

[0023] 1.化合物

[0024] 在第一实施方案中,本公开提供一种由式(I)表示的化合物:

[0025] 

(I),

[0026] 其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

[0027] 环A为3-12元碳环基、3-12元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基;

[0028] R^1为氢、卤素、C_{1-6}烷基或C_{3-6}环烷基,其中该由R^1所示的C_{1-6}烷基或C_{3-6}环烷基任选地经选自卤素和-OH的一个至多个基团取代;

[0029] V为N或CR^2;其中,

[0030] R^2为氢、卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-OR^{2a}$、$-NR^{2a}R^{2b}$、$-C(O)R^{2a}$、$-C(O)OR^{2a}$、$-C(O)NR^{2a}R^{2b}$、$-SO_2R^{2a}$、$-SO_2NR^{2a}R^{2b}$、$-P(O)R^{2a}R^{2b}$、$-NR^{2a}C(O)R^{2b}$、$-NR^{2a}C(O)OR^{2b}$、$-NR^{2a}SO_2R^{2b}$、$-NR^{2a}SO_2NR^{2b}R^{2c}$、3-12元碳环基、3-12元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基;其中该由R^2所示的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-12元碳环基、3-12元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基任选地经一个或多个R^{2d}取代;其中,

[0031] R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}独立地选自由氢、C_{1-6}烷基、3-12元碳环基、3-12元杂环基、6-10元芳基及5-10元杂芳基所组成的组;或者R^{2a}和R^{2b}或者R^{2b}和R^{2c}与它们所连接的N或P原子一起形成4-12元杂环基或5-10元杂芳基;其中该由R^{2a}、R^{2b}或R^{2c}所示的或者在由R^{2a}、R^{2b}或R^{2c}所示基团中的C_{1-6}烷基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基任选地经一个或多个R^{2d}取代;其中,

[0032] R^{2d}在每次出现时为氢、卤素、氧代、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、$-OR^{2e}$、$-NR^{2e}R^{2f}$、$-C(O)R^{2e}$、$-C(O)OR^{2e}$、$-C(O)NR^{2e}R^{2f}$、$-SO_2R^{2e}$、$-SO_2NR^{2e}R^{2f}$、$-P(O)R^{2e}R^{2f}$、$-NR^{2e}C(O)R^{2f}$、$-NR^{2e}C(O)OR^{2f}$、$-NR^{2e}SO_2R^{2f}$、$-NR^{2e}SO_2NR^{2f}R^{2g}$、3-12元碳环基、3-12元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基;

[0033] R^{2e}、R^{2f}和R^{2g}独立地选自由氢和C_{1-6}烷基所组成的组;

[0034] X为N或CR^3;

[0035] R^3为氢、卤素或C_{1-3}烷基;

[0036] R^4为氢或C_{1-6}烷基;

[0037] R^5为氢、C_{1-6}烷基、3-6元单环碳环基或4-6元单环杂环基;其中该由R^5所示的C_{1-6}烷基、3-6元单环碳环基或4-6元单环杂环基任选地经选自卤素和-OH的一个或多个基团取代;

[0038] R^6为氢、-OH、卤素、-CN、氧代、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、$-SO_2R^{6a}$、$-SO_2NR^{6a}R^{6b}$、$-P(O)R^{6a}R^{6b}$、$-C(O)NR^{6a}R^{6b}$、$-NR^{6a}C(O)R^{6a}$、$-NR^{6a}C(O)NR^{6a}R^{6b}$、$-(CH_2)_sNR^{6a}R^{6b}$、$-O(CH_2)_tNR^{6a}R^{6b}$、3-12元碳环基、3-12元杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基;其中该由R^6所示的C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、3-12元碳环基、3-12元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基任选地经一个至多个R^{6c}取代;其中,

[0039] R^{6a}和R^{6b}独立地为氢或C_{1-6}烷基,或者R^{6a}和R^{6b}与它们所连接的N或P原子一起形成4-7元杂环基;

[0040] s为0至3的整数;

[0041] t为2至4的整数;

[0042] R^{6c}在每次出现时为氢、-OH、卤素、-CN、氧代、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}环烷基、$-NR^{6a}R^{6b}$、$-SO_2R^{6a}$、$-SO_2NR^{6a}R^{6b}$、$-C(O)NR^{6a}R^{6b}$、$-P(O)R^{6a}R^{6b}$、$-NR^{6a}C(O)R^{6a}$、$-NR^{6a}C(O)NR^{6a}R^{6b}$、$-(CH_2)_sNR^{6a}R^{6b}$或$-O(CH_2)_tNR^{6a}R^{6b}$;其中该由$R^{6c}$所示的$C_{1-6}$烷基或$C_{3-6}$环烷基任选地经选自卤素、-OH和$-NR^{6a}R^{6b}$的一个至多个基团取代;

[0043] R^7和R^8独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{3-6}烯基、C_{3-6}炔基、C_{2-6}烷氧基、3-12元碳环基、3-12元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基;其中该由R^7或R^8所示的C_{1-6}烷基、C_{3-6}烯基、C_{3-6}炔基、C_{2-6}烷氧基、3-12元碳环基、3-12元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基任选地经一个或多个R^{7a}取代;或者,

[0044] R^7和R^8与它们所连接的N原子一起形成4-12元杂环基或5-10元杂芳基;其中该4-12元杂环基或5-10元杂芳基任选地经一个或多个R^{7b}取代;

[0045] R^{7a}为氢、卤素、-CN、C_{1-6}烷基、$-OR^{7c}$、$-NR^{7c}R^{7d}$、$-C(O)R^{7c}$、$-C(O)OR^{7c}$、$-C(O)NR^{7c}R^{7d}$、$-SO_2R^{7c}$、$-P(O)R^{7c}R^{7d}$、$-SO_2NR^{7c}R^{7d}$、$-NR^{7c}C(O)R^{7d}$、$-NR^{7c}C(O)OR^{7d}$、$-NR^{7c}SO_2R^{7d}$、$-NR^{7c}SO_2NR^{7d}R^{7e}$、3-12元碳环基、3-12元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基,其中该由R^{7a}所示的C_{1-6}烷基、3-12元碳环基、3-12元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基任选地经一个或多个R^{7f}取代;

[0046] R^{7b}为氢、卤素、-CN、氧代、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、$-OR^{7c}$、$-NR^{7c}R^{7d}$、$-C(O)R^{7c}$、$-C(O)OR^{7c}$、$-C(O)NR^{7c}R^{7d}$、$-SO_2R^{7c}$、$-P(O)R^{7c}R^{7d}$、$-SO_2NR^{7c}R^{7d}$、$-NR^{7c}C(O)R^{7d}$、$-NR^{7c}C(O)OR^{7d}$、$-NR^{7c}SO_2R^{7d}$、$-NR^{7c}SO_2NR^{7d}R^{7e}$、3-12元碳环基、3-12元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基,其中由R^{7b}所示的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、3-12元碳环基、3-12元杂环基或5-10元杂芳基任选地经一个或多个R^{7f}取代;

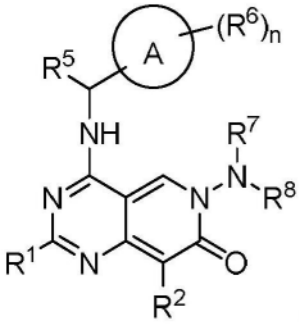
[0047] R^{7c}、R^{7d}及R^{7e}独立地选自由氢、C_{1-6}烷基、3-12元碳环基、4-12元杂环基、6-10元芳基及5-10元杂芳基所组成的组;或者R^{7c}和R^{7d}与它们所连接的N或P原子一起形成4-12元杂环基或5-10元杂芳基;其中该由R^{7c}、R^{7d}或R^{7e}所示的C_{1-6}烷基、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基,或者由R^{7c}、R^{7d}或R^{7e}所示的基团任选地经一个或多个R^{7f}取代;

[0048] R^{7f}在每次出现时为氢、卤素、-CN或OH;并且

[0049] n为0、1、2或3;

[0050] 其中,该杂环基包含选自由O、N及S的1至4个杂原子;并且该杂芳基包含选自由O、N及S的1至4个杂原子。

[0051] 在第二实施方案中,本公开提供依据第一实施方案的化合物,其中该化合物由式II表示:

[0052] 

(II),

[0053] 其药学上可接受的盐或立体异构体,并且变量的定义在第一实施方案中提供。

[0054] 在第三实施方案中,本公开提供依据第一或第二实施方案的化合物,其药学上可接受的盐或立体异构体,其中

[0055] 环A为3-10元碳环基、4-10元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基;

[0056] R^1为氢、C_{1-4}烷基或C_{3-6}环烷基;

[0057] R^2为氢、卤素、-CN、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、$-OR^{2a}$、$-NR^{2a}R^{2b}$、$-C(O)R^{2a}$、$-C(O)OR^{2a}$、$-C(O)NR^{2a}R^{2b}$、$-NR^{2a}C(O)R^{2b}$、$-NR^{2a}C(O)OR^{2b}$、3-6元单环碳环基、3-6元单环杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基;其中该由R^2所示的C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、3-6元单环碳环基、3-6元单环杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基任选地经一个至三个R^{2d}取代;其中,

[0058] R^{2a}和R^{2b}独立地选自由氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基或C_{1-6}羟基烷基所组成的组;或者R^{2a}和R^{2b}与它们所连接的N原子一起形成4-12元杂环基或5-10元杂芳基;

[0059] R^{2d}在每次出现时为氢、卤素、氧代、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{1-6}羟基烷基、$-OR^{2e}$、$-NR^{2e}R^{2f}$、$-SO_2R^{2e}$、$-P(O)R^{2e}R^{2f}$、$COOR^{2e}$、$CONR^{2e}R^{2f}$、3-6元单环碳环基、3-6元单环杂环基、

6-10元芳基或5-10元杂芳基;

[0060] R^{2e}和R^{2f}独立地选自由氢及C_{1-6}烷基所组成的组;

[0061] R^5为氢、C_{1-4}烷基、3-5元单环碳环基或4-5元单环杂环基;

[0062] R^6为氢、-OH、卤素、-CN、氧代、C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_sNR^{6a}R^{6b}$、3-6元单环碳环基、3-6元单环杂环基、6-10元芳基、5-10元杂芳基;其中该由R^6所示的C_{1-6}烷基、3-6元单环碳环基、3-6元单环杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基任选地经一个至多个R^{6c}取代;其中,

[0063] R^{6a}和R^{6b}独立地为氢或C_{1-4}烷基;

[0064] s为0至2的整数;

[0065] R^{6c}在每次出现时为氢、-OH、卤素、-CN、氧代、C_{1-6}烷基、$-NR^{6a}R^{6b}$或$-(CH_2)_sNR^{6a}R^{6b}$;其中该由R^{6c}所示的C_{1-6}烷基任选地经选自卤素和-OH的一个至多个基团取代;

[0066] R^7和R^8独立地为氢、C_{1-4}烷基、C_{3-4}烯基、C_{3-4}炔基、C_{2-4}烷氧基、3-6元单环碳环基、3-6元单环杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基;其中该由R^7或R^8所示的C_{1-4}烷基、C_{3-4}烯基、C_{3-4}炔基、C_{2-4}烷氧基、3-6元单环碳环基、3-6元单环杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基任选地经一个或多个R^{7a}取代;或者,

[0067] R^7和R^8与它们所连接的N原子一起形成4-12元杂环基或5-10元杂芳基;其中该4-12元杂环基或5-10元杂芳基任选地经一个至三个R^{7b}取代;

[0068] R^{7a}为氢、卤素、-CN、C_{1-6}烷基、$-OR^{7c}$或$-NR^{7c}R^{7d}$;

[0069] R^{7b}为氢、卤素、-CN、氧代、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、$-OR^{7c}$、$-NR^{7c}R^{7d}$、$-C(O)R^{7c}$、$-C(O)OR^{7c}$、$-SO_2R^{7c}$或5-10元杂芳基,其中由R^{7b}所示的C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或5-10元杂芳基任选地经一个或多个R^{7f}取代;

[0070] R^{7c}或R^{7d}独立地选自由氢、C_{1-4}烷基、3-6元单环碳环基、4-8元杂环基、6-10元芳基及5-10元杂芳基所组成的组;或者R^{7c}和R^{7d}与它们所连接的N原子一起形成4-8元杂环基或5-10元杂芳基;其中该由R^{7c}或R^{7d}所示的C_{1-4}烷基、3-6元单环碳环基、4-8元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基任选地经一至三个R^{7f}取代;并且

[0071] R^{7f}在每次出现时为氢、卤素、-CN或-OH。

[0072] 在第四实施方案中,本公开提供依据第一至第三实施方案中任一项的化合物,其药学上可接受的盐或立体异构体,其中

[0073] R^2为氢、卤素、-CN、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、3-6元单环碳环基、3-6元单环杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基;其中该由R^2所示的C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、3-6元单环碳环基、3-6元单环杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基任选地由一个至三个R^{2d}取代;其中,

[0074] R^{2d}在每次出现时为氢、卤素、氧代、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{1-6}羟基烷基、$-OR^{2e}$、$-NR^{2e}R^{2f}$、$-SO_2R^{2e}$、$-P(O)R^{2e}R^{2f}$、$COOR^{2e}$、$CONR^{2e}R^{2f}$、3-6元单环碳环基、3-6元单环杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基;并且

[0075] R^{2e}和R^{2f}独立地选自由氢及C_{1-6}烷基所组成的组。

[0076] 在第五实施方案中,本公开提供依据第一至第四实施方案中任一项的化合物,其药学上可接受的盐或立体异构体,其中

[0077] R^7和R^8独立地为氢、C_{1-4}烷基、C_{3-4}烯基、C_{3-4}炔基;其中该由R^7或R^8所示的C_{1-4}烷基、C_{3-4}烯基、C_{3-4}炔基任选地经一个或多个R^{7a}取代;或者,

[0078] R^7和R^8与它们所连接的N原子一起形成4-12元杂环基或5元杂芳基,其各自任选地

经一至三个R^{7b}取代;

[0079] R^{7a}为氢、卤素、-CN、C_{1-6}烷基、-OR^{7c}或-$NR^{7c}R^{7d}$;

[0080] R^{7b}为氢、卤素、-CN、氧代、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、-$NR^{7c}R^{7d}$、-C(O)R^{7c}、-C(O)OR^{7c}、-SO_2R^{7c}或5-10元杂芳基,其中该由R^{7b}所示的C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或5-10元杂芳基任选地经一个或多个R^{7f}取代;

[0081] R^{7c}或R^{7d}独立地选自由氢、C_{1-4}烷基、3-6元单环碳环基、4-8元杂环基、6-10元芳基和5-10元杂芳基所组成的组;或者R^{7c}和R^{7d}与它们所连接的N原子一起形成4-8元杂环基或5-10元杂芳基;其中该由R^{7c}或R^{7d}所示的C_{1-4}烷基、3-6元碳环基、4-8元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基任选地经一至三个R^{7f}取代;并且

[0082] R^{7f}在每次出现时为氢、卤素、-CN或-OH。

[0083] 在第六实施方案中,本公开提供依据第一、第二、第三、第四或第五实施方案的化合物,其药学上可接受的盐或立体异构体,其中

[0084] 环A为3-6元单环环烷基、4-6元单环杂环基、苯基或5-10元杂芳基;

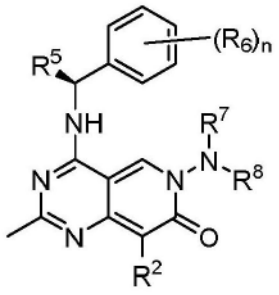
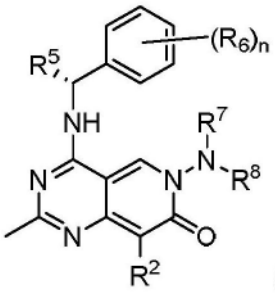
[0085] R^6为氢、-OH、卤素、-CN、C_{1-6}烷基或-$(CH_2)_sNR^{6a}R^{6b}$;其中该由R^6所示的C_{1-6}烷基任选地经选自卤素和-OH的一个至多个基团取代;

[0086] R^{6a}和R^{6b}独立地为氢或C_{1-4}烷基;并且

[0087] s为0或1。

[0088] 在第七实施方案中,本公开提供依据第一、第二、第三、第四、第五或第六实施方案的化合物,其药学上可接受的盐或立体异构体,其中环A为环丙基、苯基、噻吩基或吲哚。

[0089] 在第八实施方案中,本公开提供依据第一、第二、第三、第四、第五、第六或第七实施方案的化合物,其药学上可接受的盐或立体异构体,其中该化合物由式(III-A)(III-B)表示:

[0090] 
(III-A)或

(III-B)。

[0091] 变量的定义在第一至第七实施方案中任一项中提供。

[0092] 在第九实施方案中,本公开提供依据第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七或第八实施方案的化合物,其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^6为氢、卤素、C_{1-4}烷基或-$(CH_2)NR^{6a}R^{6b}$;其中该R^6所示的C_{1-4}烷基任选地经选自卤素和-OH的一个至多个基团取代;并且R^{6a}和R^{6b}独立地为氢或C_{1-4}烷基。

[0093] 在第十实施方案中,本公开提供依据第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八或第九实施方案的化合物,其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^5为氢、甲基或乙基,任选地为甲基。

[0094] 在第十一实施方案中,本公开提供依据第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九或第十实施方案的化合物,其药学上可接受的盐或立体异构体,其中

[0095] R^2为氢、卤素、-CN、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、3-6元单环环烷基、5-6元单环杂环基、苯基或5-10元杂芳基;其中该由R^2所示的C_{1-4}烷基、3-6元单环环烷基、5-6元单环杂环基、苯基或5-10元杂芳基任选地经一个至三个R^{2d}取代;

[0096] R^{2d}在每次出现时为氢、卤素、氧代、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{1-6}羟基烷基、$-OR^{2e}$、$-NR^{2e}R^{2f}$、$-SO_2R^{2e}$、$-P(O)R^{2e}R^{2f}$、$COOR^{2e}$、$CONR^{2e}R^{2f}$、3-6元单环碳环基、3-6元单环杂环基、苯基或5-10元杂芳基;并且

[0097] R^{2e}和R^{2f}独立地选自由氢及C_{1-6}烷基所组成的组。

[0098] 在十二实施方案中,本公开提供依据第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十或第十一实施方案的化合物,其药学上可接受的盐或立体异构体,其中

[0099] R^2为苯基或5-10元杂芳基;其中该苯基或5-10元杂芳基任选地经一个至三个R^{2d}取代;

[0100] R^{2d}在每次出现时为氢、卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{1-6}羟基烷基、$-OR^{2e}$、$-NR^{2e}R^{2f}$、$-SO_2R^{2e}$、$-P(O)R^{2e}R^{2f}$、$COOR^{2e}$、$CONR^{2e}R^{2f}$、3-6元单环碳环基、3-6元单环杂环基、苯基或5-10元杂芳基;并且

[0101] R^{2e}和R^{2f}独立地选自由氢及C_{1-6}烷基所组成的组。

[0102] 在第十三实施方案中,本公开提供依据第十二实施方案的化合物,其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^2为苯基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吡唑基、咪唑并[1,2-a]嘧啶、咪唑并[1,2-a]吡啶或三唑并[4,3-a]吡啶,其各自任选地经一个至三个R^{2d}取代;其中R^{2d}选自由氢、卤素、-CN、$-CH_3$、$-CF_3$、$-NH_2$、$-S(O)_2Me$、$-OCH_3$、COOH、$CONH_2$、COOMe、$-P(O)(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2OH$及$-CH_2CHF_2$所组成的组。

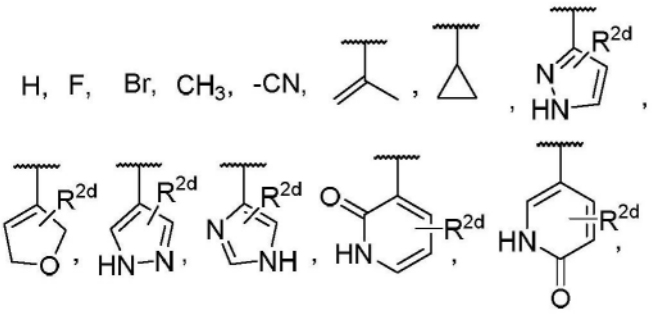
[0103] 在第十四实施方案中,本公开提供依据第十三实施方案的化合物,其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^2为苯基或吡啶基,其各自任选地经一个至三个R^{2d}取代;其中R^{2d}选自由氢、卤素、-CN、$-CH_3$、$-CF_3$、$-NH_2$、$-S(O)_2Me$、$-OCH_3$、COOH、$CONH_2$、COOMe、$-P(O)(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2OH$及$-CH_2CHF_2$所组成的组。

[0104] 在第十五实施方案中,本公开提供依据第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三或第十四实施方案的化合物,其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^7和R^8与它们所连接的N原子一起形成5-10元杂环基或5元杂芳基,其各自任选地经选自卤素、-CN、氧代、-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、$-C(O)R^{7c}$、$-C(O)OR^{7c}$和任选地经CN取代的吡啶基的一个至三个基团取代;

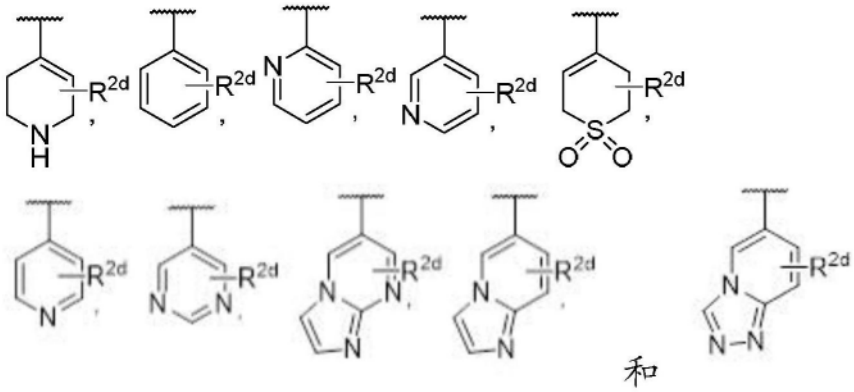
[0105] R^{7c}独立地选自由氢、选择性地由-CN或-OH取代的C_{1-4}烷基所组成的组。

[0106] 在第十六实施方案中,本公开提供依据第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三或第十四实施方案的化合物,其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^7和R^8独立地为氢或C_{1-4}烷基,任选地R^7和R^8为甲基。

[0107] 在第十七实施方案中,本公开提供依据第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十五或第十六实施方案的化合物,其药学上可接受的盐或立体异构体,其中R^2选自由



[0108]

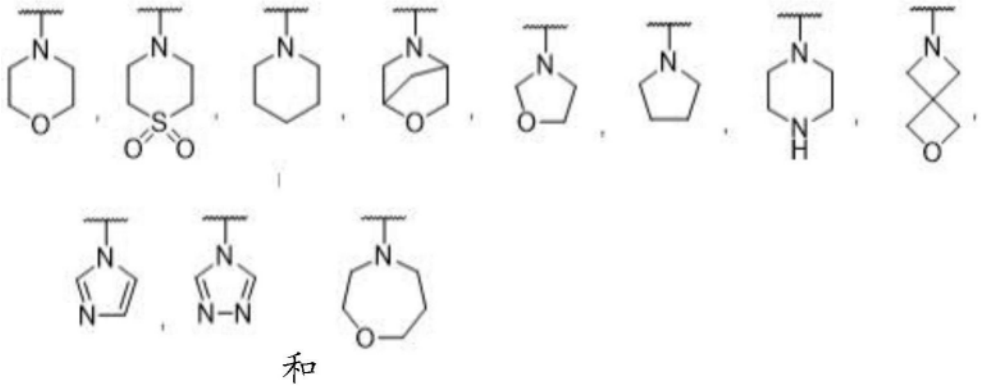


[0109] 所组成的组，

[0110] 其中R^{2d}选自由氢、卤素、-CN、$-CH_3$、$-CF_3$、$-NH_2$、$-S(O)_2Me$、$-OCH_3$、COOH、$CONH_2$、COOMe、$-P(O)(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2OH$和$-CH_2CHF_2$所组成的组。

[0111] 在第十八实施方案中，本公开提供依据第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五或第十七实施方案的化合物，其药学上可接受的盐或立体异构体，其中R^7和R^8与它们所连接的原子一起形成选自由

[0112]



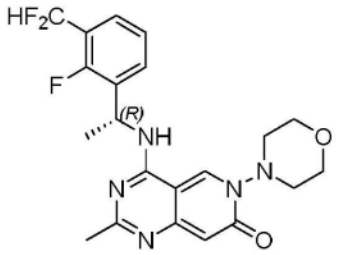
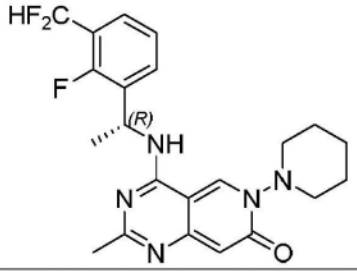
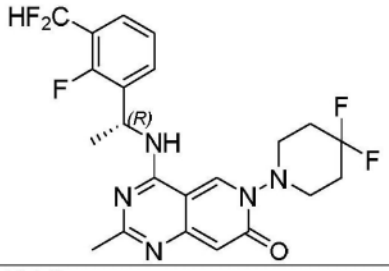
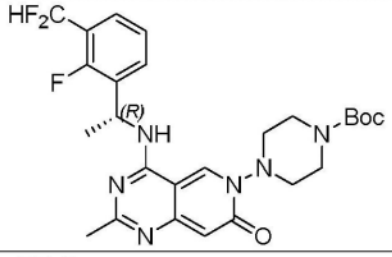
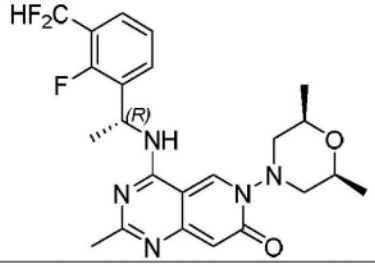
[0113] 所组成的组的杂环基，

[0114] 其各自任选地经选自-F、-CN、氧代、-OH、甲基、异丙基、甲氧基、$-C(O)R^{7c}$、$-C(O)OR^{7c}$和任选地经CN取代的吡啶基的一个至三个基团取代。

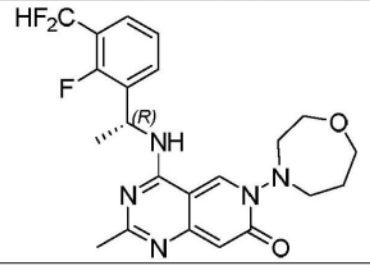
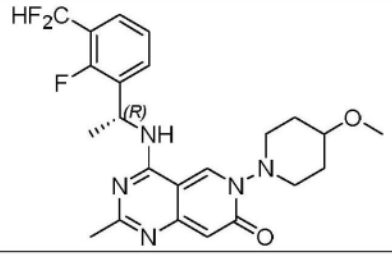
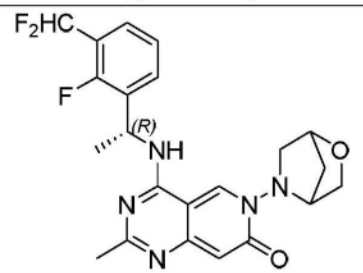
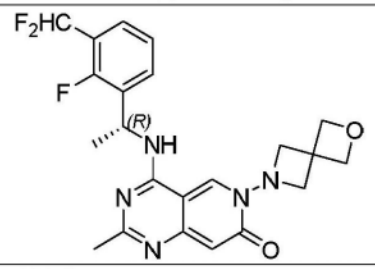
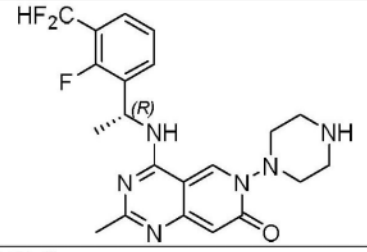
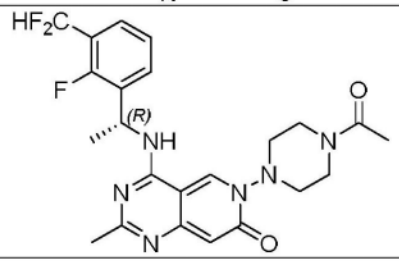
[0115] 在一实施方案中，本公开提供选自由实施例和表1所公开的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0116] 表1

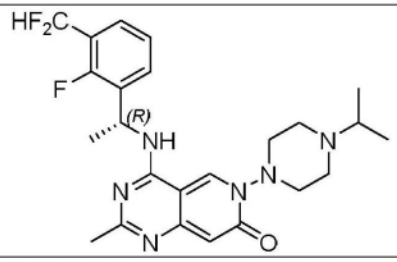
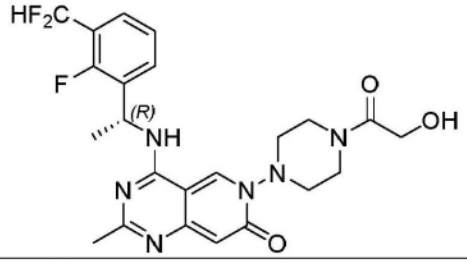
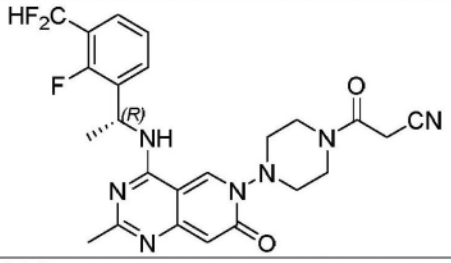
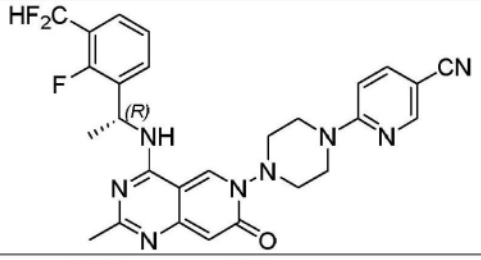
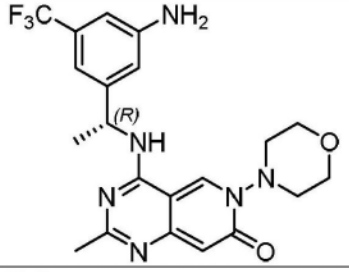
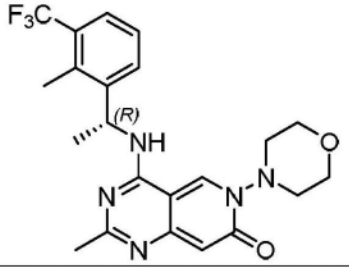
[0117]

ID	结构
实施例 1	
实施例 2	
实施例 3	
实施例 4	
实施例 5	

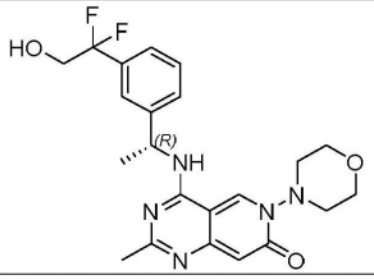
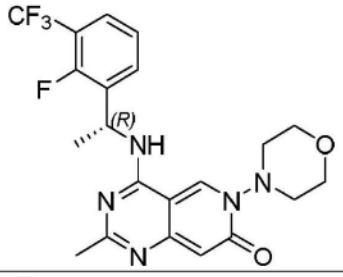
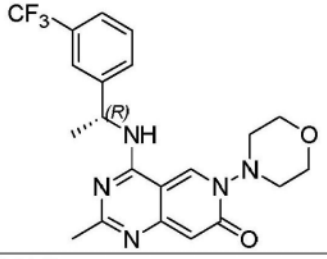
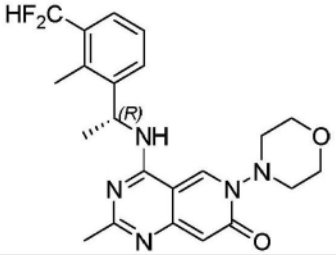
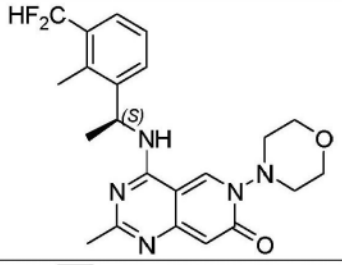
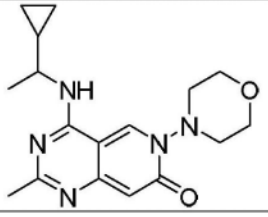
[0118]

实施例 6	
实施例 7	
实施例 8	
实施例 9	
实施例 10	
实施例 11	

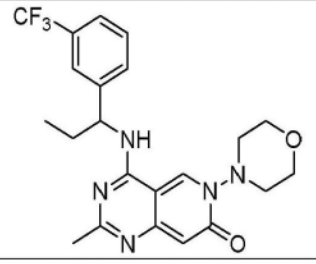
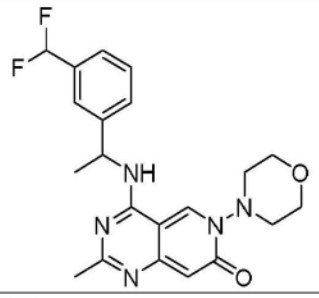
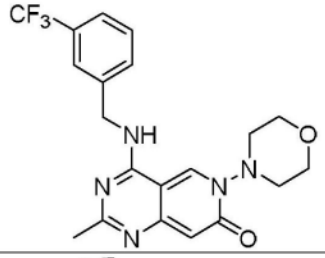
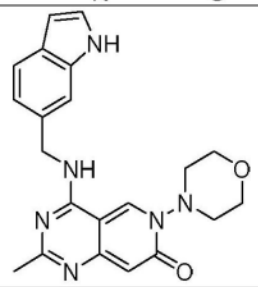
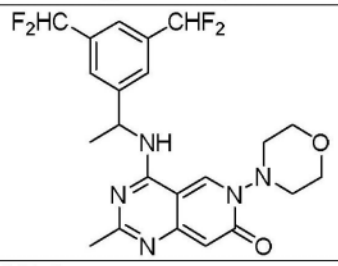
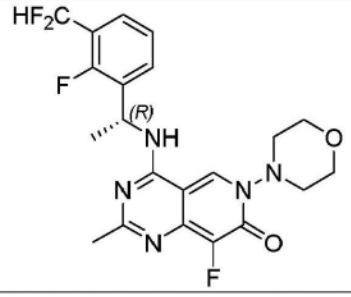
[0119]

实施例 12	
实施例 13	
实施例 14	
实施例 15	
实施例 16	
实施例 17	

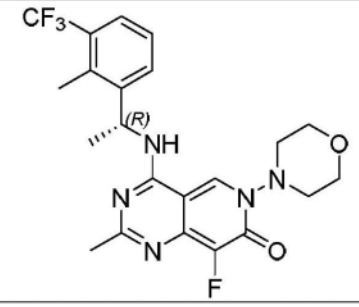
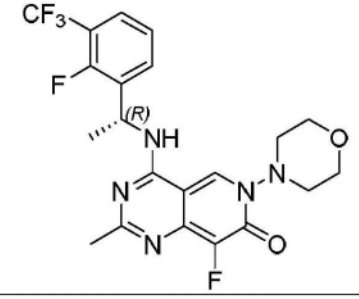
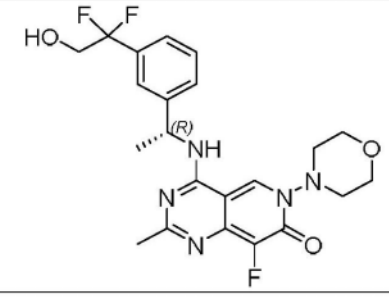
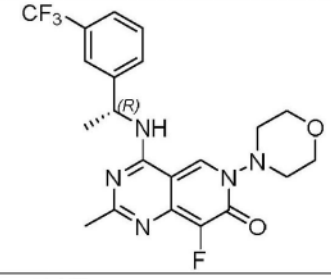
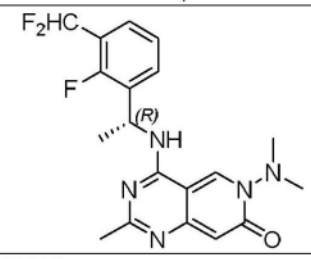
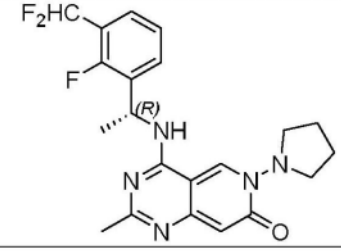
[0120]

实施例 18	
实施例 19	
实施例 20	
实施例 21	
实施例 22	
实施例 23	

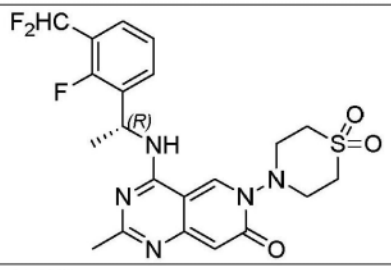
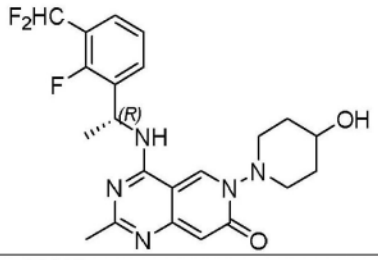
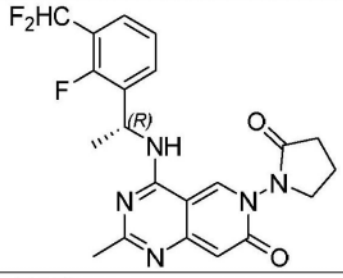
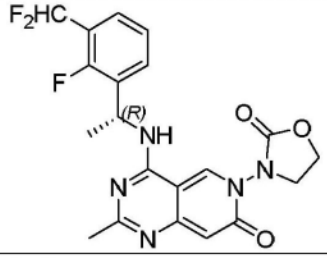
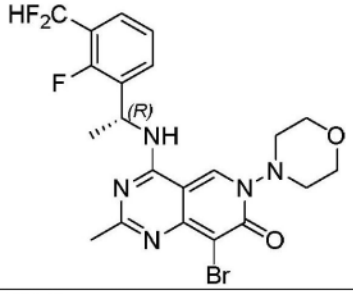
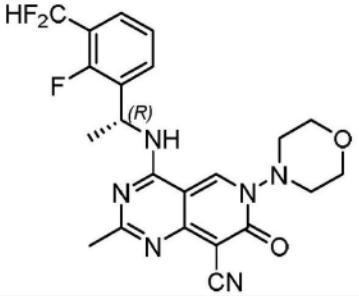
[0121]

实施例 24	
实施例 25	
实施例 26	
实施例 27	
实施例 28	
实施例 29	

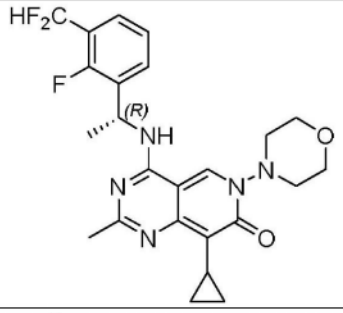
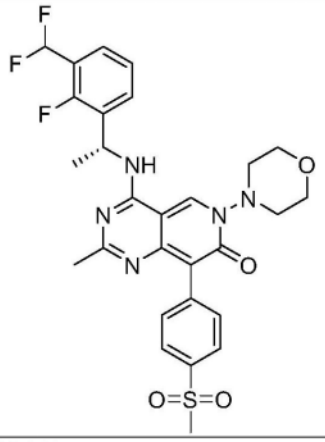
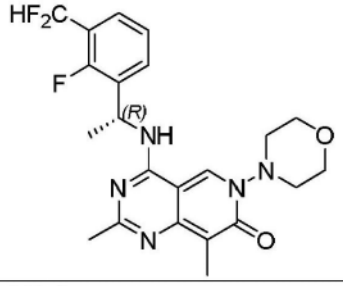
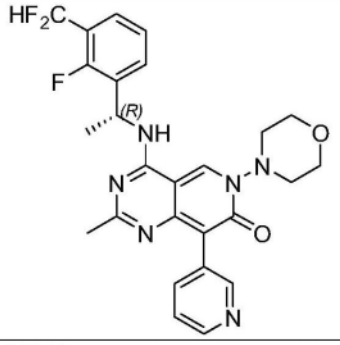
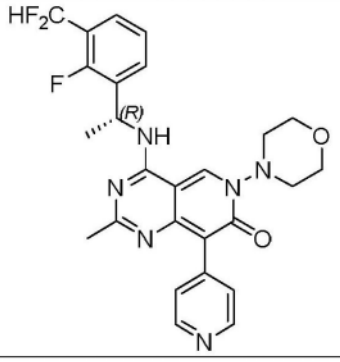
[0122]

实施例 30	
实施例 31	
实施例 32	
实施例 33	
实施例 34	
实施例 35	

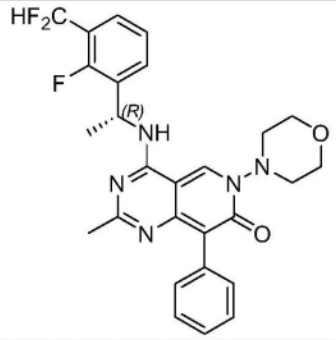
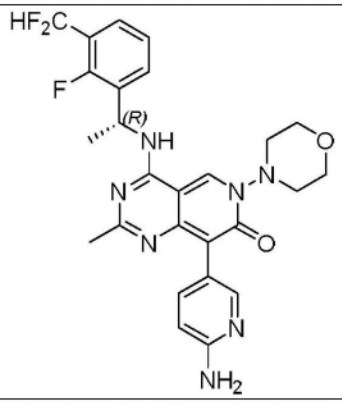
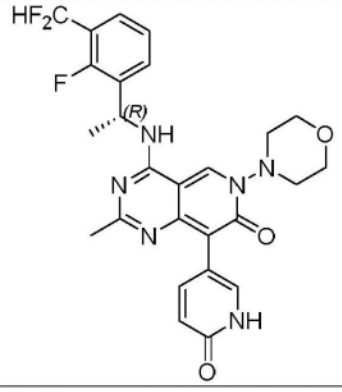
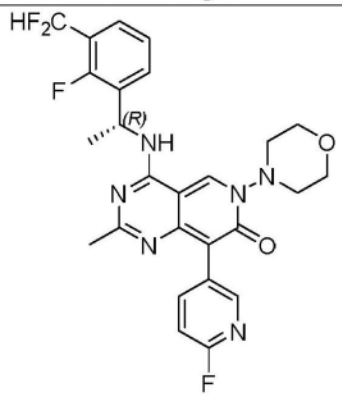
[0123]

实施例 36	
实施例 37	
实施例 38	
实施例 39	
实施例 40	
实施例 41	

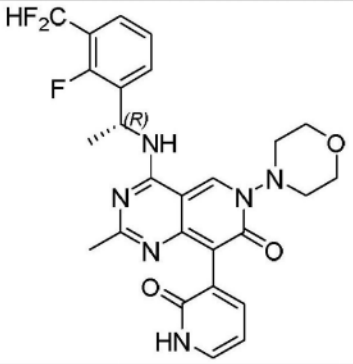
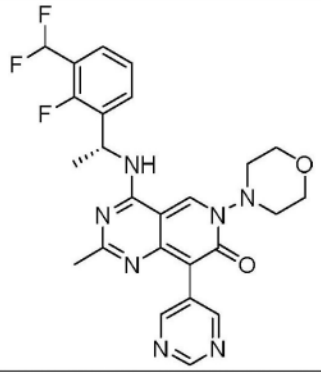
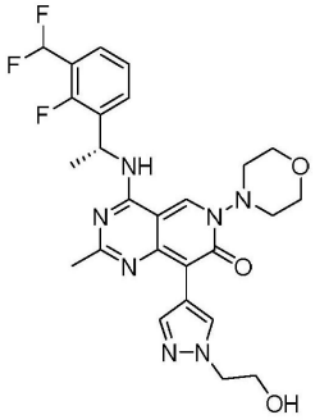
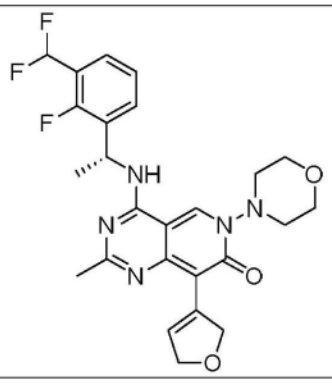
[0124]

实施例 42	
实施例 43	
实施例 44	
实施例 45	
实施例 46	

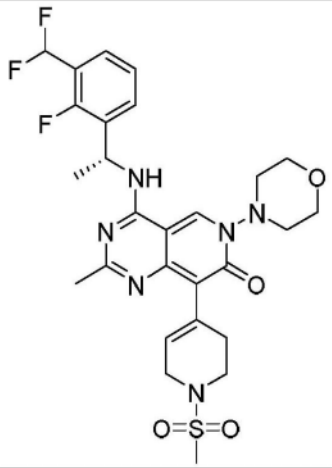
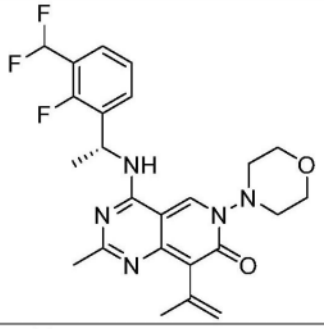
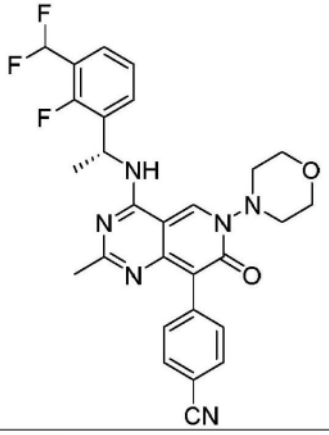
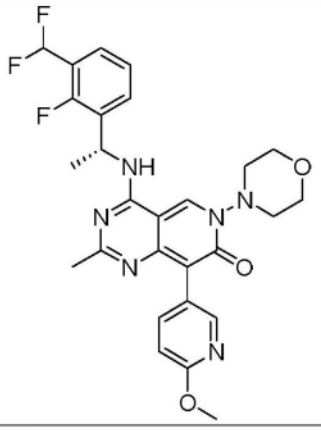
[0125]

实施例 47	
实施例 48	
实施例 49	
实施例 50	

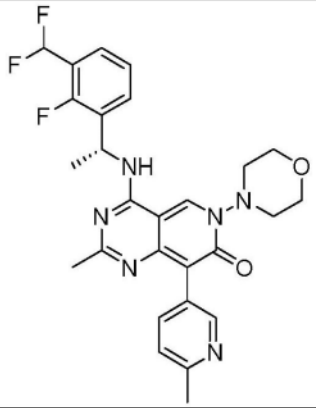
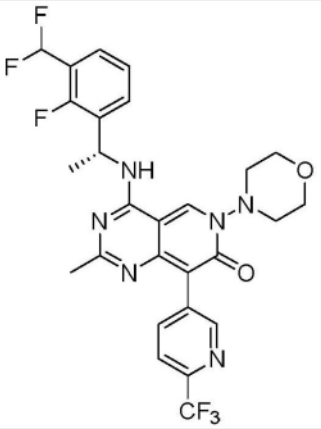
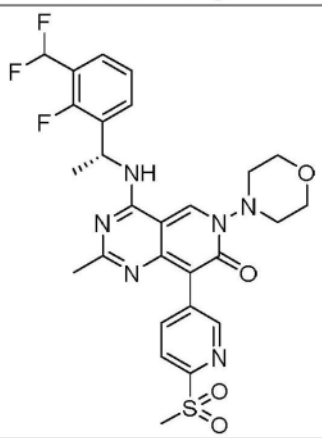
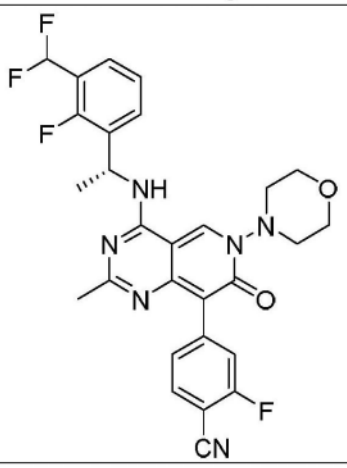
[0126]

实施例 51	
实施例 52	
实施例 53	
实施例 54	

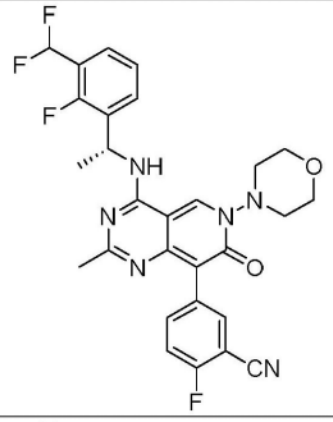
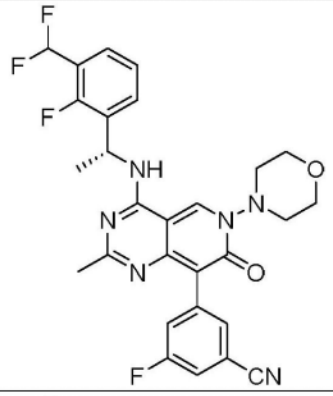
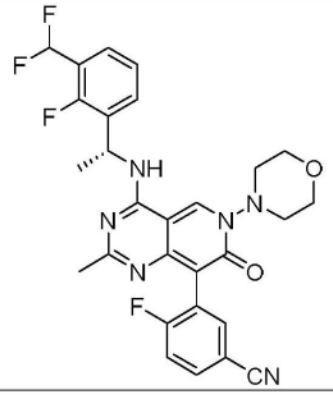
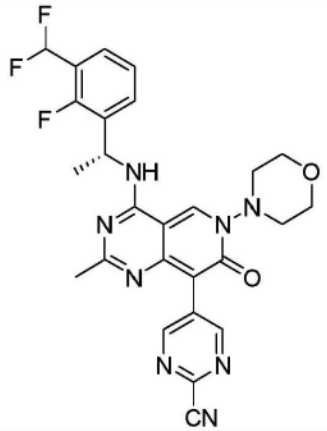
[0127]

实施例 55	
实施例 56	
实施例 57	
实施例 58	

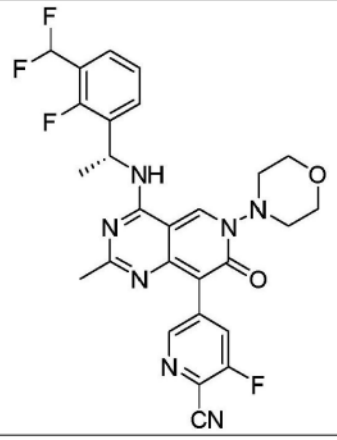
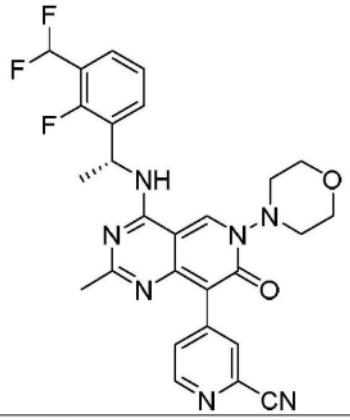
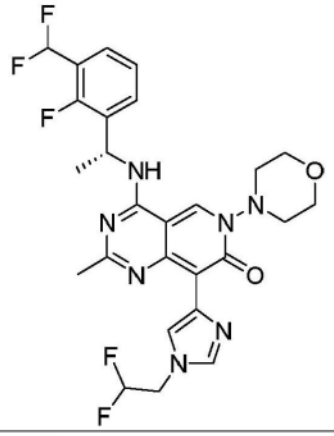
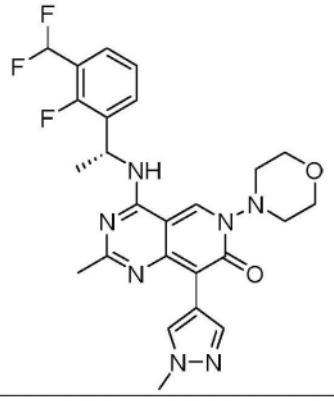
[0128]

实施例 59	
实施例 60	
实施例 61	
实施例 62	

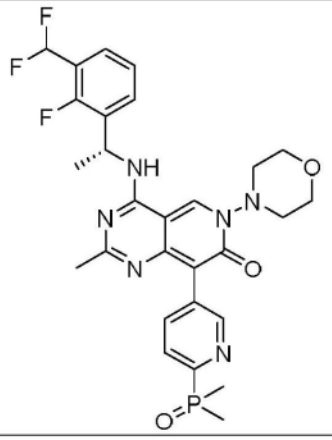
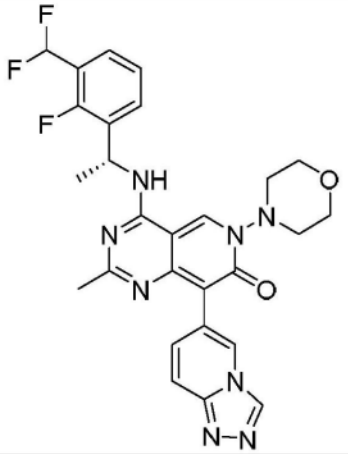
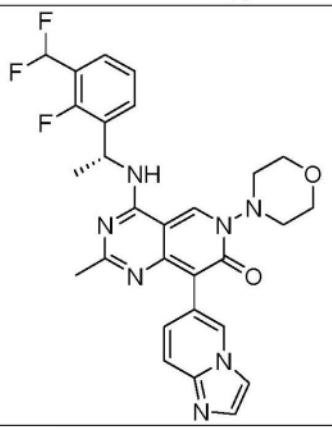
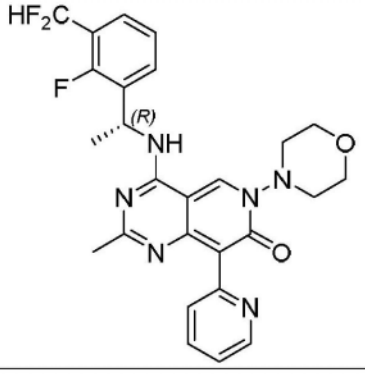
[0129]

实施例 63	
实施例 64	
实施例 65	
实施例 66	

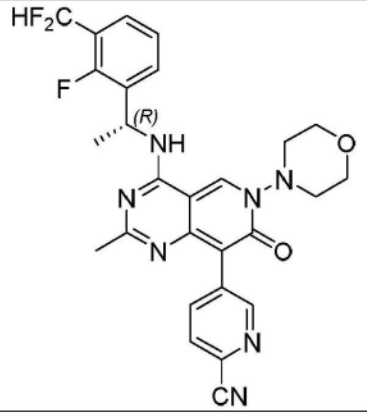
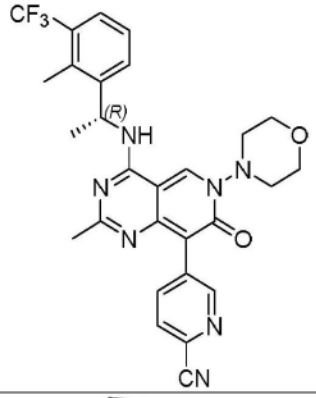
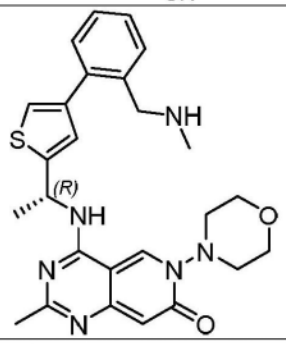
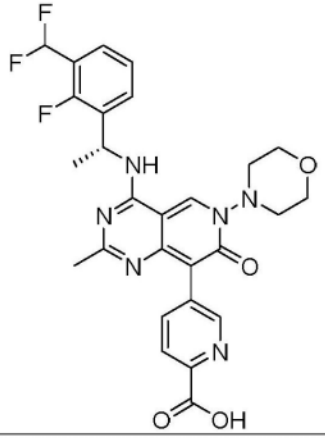
[0130]

实施例 67	
实施例 68	
实施例 69	
实施例 70	

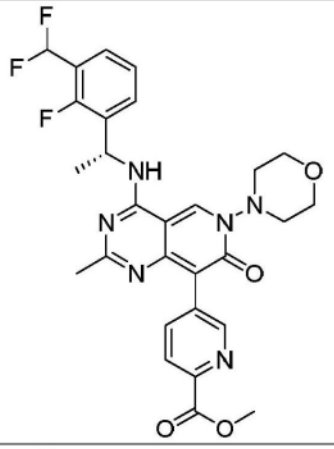
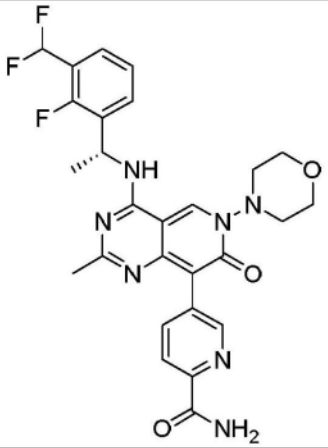
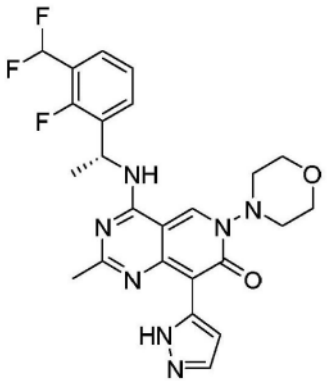
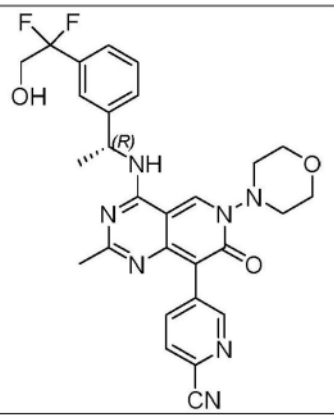
[0131]

实施例 71	
实施例 72	
实施例 73	
实施例 74	

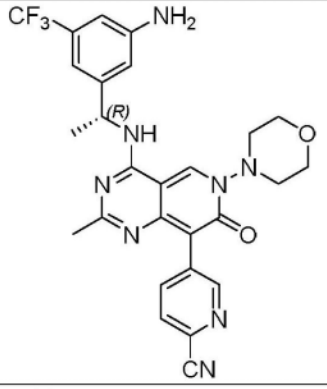
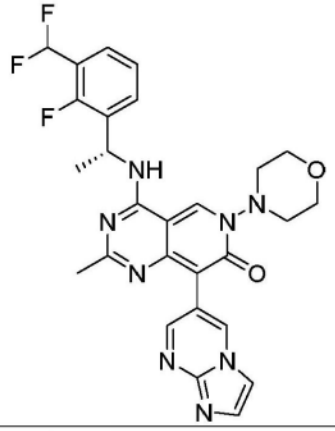
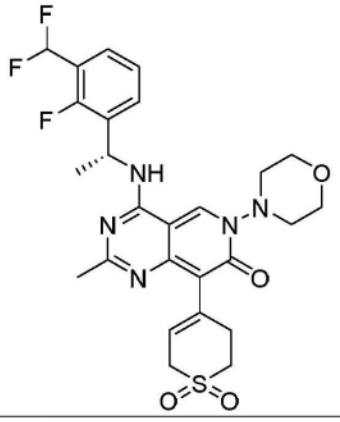
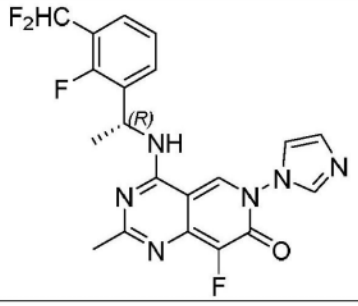
[0132]

实施例 75	
实施例 76	
实施例 77	
实施例 78	

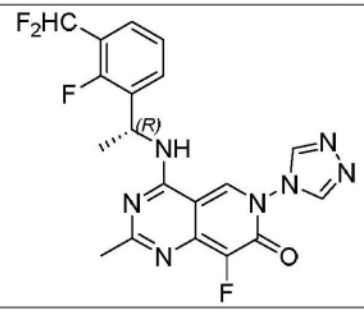
[0133]

实施例 79	
实施例 80	
实施例 81	
实施例 82	

[0134]

实施例 83	
实施例 84	
实施例 85	
实施例 86	

[0135]

实施例 87	

[0136] 2.定义

[0137] 本文所述的术语“卤素”意指氟化物、氯化物、溴化物或碘化物。

[0138] 单独使用或作为较大部分的一部分使用的术语“烷基”,例如“烷氧基”或“卤烷基”等,意指式-$C_nH_{(2n+1)}$的饱和脂肪族直链或支链一价烃基。除非另有说明,烷基通常具有1至6个碳原子,即C_{1-6}烷基。如本文所用,“C_{1-6}烷基”意指具有1至6个碳原子的直链或支链排列的自由基。例如包括:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、己基等。

[0139] 本文所述的术语术语“亚烷基”意指式-C_nH_{2n}-的直链或支链二价烃基。非限制性实例包括乙烯和丙烯。

[0140] 术语“烯基”意指其中一个或多个碳/碳单键被双键替代的烷基。

[0141] 术语“炔基”意指其中一个或多个碳/碳单键被三键替代的烷基。

[0142] 术语“烷氧基”意指经由氧连接原子连接的烷基自由基,由-O烷基表示。例如,“(C_1-C_4)烷氧基”包括甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基。

[0143] 术语“卤烷基”意指烷基,任选地可经一个或多个卤素原子取代。

[0144] 术语“羟基烷基”意指烷基,任选地可经一个或多个羟基取代。

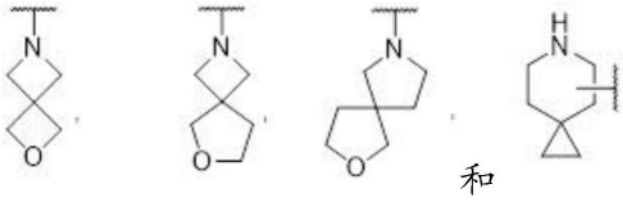
[0145] 术语“碳环基”意指具有3-12元碳环基的任何稳定的非芳香烃环。在一实施方案中,碳环基为3-、4-、5-、6-、7-或8-元单环或双环或7-、8-、9-、10-、11-或12-元双环或三环烃环,其中任何一个可以是饱和的、部分不饱和的或不饱和的。任何可取代的环原子都可以经取代(例如,经一个或多个取代基取代)。这种碳环的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环庚烯基、环庚基、环庚烯基、金刚烷基、环辛基、环辛烯基和环辛二烯基。在一实施方案中,碳环基旨在包括桥接、稠环和螺环。在螺环碳环基中,一个原子由两个不同的环共有。螺环碳环基的一个实例为螺戊烷基。在桥接碳环基中,环共享至少两个共同的非相邻原子。桥接碳环基的实例包括双环[2.2.1]庚基、双环[2.2.1]庚-2-烯基和金刚烷基。在稠环碳环基系统中,两个或更多个环可以稠环在一起,使得两个环共享一个公共键。二或三稠环碳环基的实例包括萘基、四氢萘基(tetralinyl)、茚基、茚满基(二氢茚基)、蒽基、菲基和十氢萘基。

[0146] 术语“环烷基”意指具有3至12个环碳的环状、双环、三环或多环饱和烃基。在一实施方案中,环烷基可具有3至7个环碳。任何可取代的环原子都可以经取代(例如,经一个或多个取代基取代)。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。环烷基可包括多个稠环和/或桥接环。稠环/桥接环烷基的非限制性实例包括:双环[1.1.0]丁烷、双环[2.1.0]戊烷、双环[1.1.0]戊烷、双环[3.1.0]己烷、双环[2.1.1]己烷、双环[3.2.0]庚烷、双环[4.1.0]庚烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[3.1.1]庚烷、双环[4.2.0]辛

烷、双环[3.2.1]辛烷、双环[2.2.2]辛烷等。环烷基还包括螺环(例如,螺环双环,其中两个环仅经由一个原子连接)。螺环环烷基的非限制性实例包括螺[2.2]戊烷、螺[2.5]辛烷、螺[3.5]壬烷、螺[3.5]壬烷、螺[3.5]壬烷、螺[4.4]壬烷、螺[2.6]壬烷、螺[4.5]癸烷、螺[3.6]癸烷、螺[5.5]十一烷等。

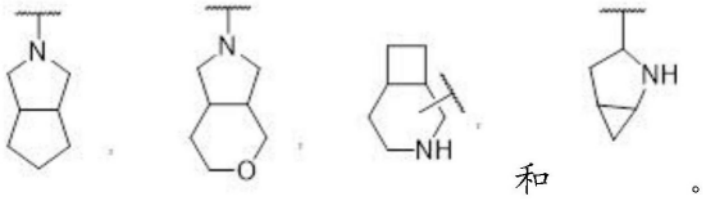
[0147] 术语“杂环基”或“杂环”意指具有环碳原子和1至4个环杂原子的3至12元非芳环系统的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、四级氮、氧化氮(例如,NO)、氧和硫,包括亚砜和砜(“3-12元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基为具有环碳原子及1-4个环杂原子的3-7元非芳环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“3-7元杂环基”)。在含有一个或多个氮原子的杂环基中,如果化合价允许,连接点可以是碳原子或氮原子。杂环基可以是单环(“单环杂环基”)或多环(例如,双环系统(“双环杂环基”)或三环系统(“三环杂环基”);多环系统包括稠环、桥接环或螺环系统)。示例性的单环杂环基包括氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、四氢吡喃基、哌嗪基、吗啉基、氮杂环庚基、氧杂环庚基、硫杂环庚基、四氢吡啶基等。杂环基多环系统可在多环系统的一个或多个环中包括杂原子。取代基可存在于多环系统中的一个或多个环。

[0148] 螺杂环基意指5-12元多环杂环基,其环经由一个共同的碳原子(称为螺原子)连接,其中该环具有选自氮、四级氮、氧化氮(例如,NO)、氧和硫(包括亚砜和砜)的一个或多个杂原子,其余环原子为C,其中一个或多个环可包含一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的π电子体系。螺杂环基的代表性实例包括但不限于以下基团:

[0149] 

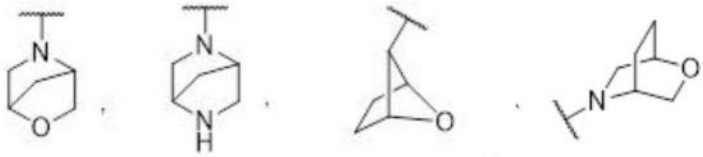
。

[0150] 稠环杂环基意指5至12元多环杂环基,其中该基团中的每个环与该基团中的另一个环共享相邻的一对碳原子,其中一个或多个环可包含一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的π电子体系,并且其中该环具有选自氮、四级氮、氧化氮(例如,NO)、氧和硫(包括亚砜和砜)的一个或多个杂原子,其余环原子为C。稠环杂环基的代表性实例包括但不限于以下基团:

[0151] 

。

[0152] 桥接杂环基意指5至12元多环杂环基,其中任意两个环共享两个断开的原子,环可以有一个或多个双键,但不具有完全共轭的π电子体系,并且环具有选自氮、四级氮、氧化氮(例如,NO)、氧和硫(包括亚砜和砜)的一个或多个杂原子,其余环原子为C。桥接杂环基的代表性实例包括但不限于以下基团:

[0153] 

和 。

[0154] 通常,碳环基、环烷基或杂环基可以是未取代的,或者在化合价允许的情况下经一个或多个取代基取代,其中取代基可独立地选自多个基团,例如氧代、-CN、卤素、烷基和烷氧基,任选地该烷基取代基可进一步经取代。

[0155] 术语“芳基”意指6至10元全碳单环或多环稠环(“稠环”环系统是指系统中的每个环与系统中的其它环共享一对相邻的碳原子)基团,并且具有完全共轭的π电子系统。芳基的代表性实例为苯基和萘基。

[0156] 本文所述的术语“杂芳基”意指其中至少一个环碳原子已被独立地选自氧、氮和硫的杂原子取代的单环或多环芳烃。优选地,杂芳基为基于其一个或多个环碳原子经杂原子取代的C_{5-10}芳基。杂芳基可经由环碳原子连接,或在化合价允许的情况下经由环氮原子连接。通常,杂芳基可以是未取代的,或在化合价允许的情况下经一个或多个取代基取代,其中取代基独立地选自卤素、OH、烷基、烷氧基和氨基(例如,NH_2、NH烷基、N(烷基)$_2$),任选地烷基可进一步经取代。

[0157] 如本文所用,术语“治疗”包括导致状况、疾病、病症等的改善或改善其症状的任何效果,例如,减轻、减少、调节、改善或消除。

[0158] 术语“治疗有效量”意指有效治疗患者或受试者的疾病或病症的至少一种症状的试剂(例如,本文所述的化合物)的量。用于给药的药剂的“治疗有效量”可根据所需活性、被治疗的患者或受试者的疾病状态、剂型、给药方法、患者因素(例如,患者的性别、基因型、体重和年龄)、要治疗的病症或疾病的根本原因、给药途径和生物利用度、所给药的药物在体内的持久性、利尿钠和/或利尿作用的证据、制剂的类型和药物的效力。

[0159] 药学上可接受的盐

[0160] 术语“药学上可接受的盐”意指在合理的医学判断范围内,适用于与人类和低等动物的组织接触而没有过度毒性、刺激性和过敏反应,并且相称的药用盐,且具有合理的收益/风险比。药学上可接受的盐为本领域中众所周知的。例如,S.M.Berge等人在J.Pharm.Sci.,1977,66,1-19中描述了药理学上可接受的盐。

[0161] 上述任一式的化合物的药学上可接受的盐包括酸加成盐和碱盐。

[0162] 本公开中包括本文公开的化合物的药学上可接受的盐。具有碱性基的化合物可与药学上可接受的酸形成药学上可接受的盐。本文所述化合物的合适的药学上可接受的酸加成盐包括无机酸(例如,盐酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸及硫酸)和有机酸(例如,乙酸、苯磺酸、苯甲酸、乙磺酸、甲磺酸及琥珀酸)。本公开的具有酸性基(例如羧酸)的化合物可与药学上可接受的碱形成药学上可接受的盐。合适的药学上可接受的碱盐包括铵盐、碱金属盐(例如,钠盐和钾盐)和碱土金属盐(例如,镁盐和钙盐)。

[0163] 可通过以下三种方法中的一种或多种来制备上述任何一式的化合物的药学上可接受的盐:

[0164] (i)通过使上述任一式的化合物与所需的酸或碱反应;

[0165] (ii)通过从上述任一式的化合物的合适前体中去除酸不稳定或碱不稳定的保护基或通过使用所需的使合适的环状前体,例如,内酯或内酰胺开环的酸或碱;或者,

[0166] (iii)通过与合适的酸或碱反应或通过合适的离子交换柱将上述任一式的化合物的一种盐转化为另一种。

[0167] 所有三个反应通常在溶液中进行。生成的盐可沉淀出来并通过过滤收集或可通过蒸发溶剂来回收。所得盐的电离程度可从完全电离到几乎非电离变化。

[0168] 上述任一式的化合物及其药学上可接受的盐可以非溶剂化及溶剂化形式存在。

[0169] 立体异构体与其它变体

[0170] 上述任一式的化合物可表现出一种或多种异构体(例如,光学异构体、几何异构体或互变异构体)。这种变化隐含于上述任何一式的化合物,因为它们通过参考它们的结构特征而定义,因此处于本公开的范围内。

[0171] 具有一个或多个手性中心的化合物可以各种立体异构形式存在,即每个手性中心可具有R或S构型,或者可以是两者的混合物。立体异构体是仅在空间排列上不同的化合物。立体异构体包括化合物的所有非对映体和对映体形式。对映异构体是互为镜像的立体异构体。非对映异构体是具有两个或更多个手性中心的立体异构体,这些手性中心不相同且彼此不是镜像。

[0172] 当化合物由其化学名称(例如,化学名称中的构型由“R”或“S”表示)或其结构(例如,构型由“楔形”键表示)指定时,表示单个对映异构体,除非另有说明,否则化合物的光学纯度至少为60%、70%、80%、90%、99%或99.9%(也称为“对映异构体纯”)。光学纯度为指定或描述的对映体混合物中的重量除以两种对映体混合物中的总重量。

[0173] 当所公开化合物的立体化学由结构命名或描绘,并且所命名或描绘的结构涵盖多于一种立体异构体(例如,如非对映异构体对)时,应理解所涵盖的立体异构体的一种或以下的任何混合物包括所涵盖的立体异构体。应进一步理解,命名或描绘的立体异构体的立体异构纯度至少为60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、99重量%或99.9重量%。在这种情况下,立体异构体纯度为通过将名称或结构所涵盖的立体异构体混合物中的总重量除以所有立体异构体的混合物中的总重量来确定。

[0174] 当两种立体异构体由它们的化学名称或结构表示,并且化学名称或结构由“和”连接时,意指两种立体异构体的混合物。

[0175] 当两种立体异构体通过它们的化学名称或结构来描述,并且名称或结构由“或”连接时,意指两种立体异构体中的一种或另一种,而不是两者。

[0176] 当所公开的具有手性中心的化合物由结构描绘但未显示在该手性中心的构型时,该结构意在包括在该手性中心具有S构型的化合物、在该手性中心具有R构型的化合物或在该手性中心具有R和S构型混合物的化合物。当公开的具有手性中心的化合物通过其化学名称来描述而没有用“S”或“R”指示在该手性中心的构型时,该名称旨在涵盖在该手性中心具有S构型的化合物,该化合物在该手性中心具有R构型或在该手性中心具有R和S构型混合物的化合物。

[0177] 外消旋混合物为意指50%的一种对映异构体和50%的相应对映异构体。当命名或描述具有一个手性中心的化合物而不指示手性中心的立体化学时,应理解该名称或结构包括该化合物的两种可能的对映体形式(例如,对映体纯的、对映体富集的或外消旋的)。当命

名或描述具有两个或多个手性中心的化合物时,未指明手性中心的立体化学,应理解该名称或结构包括所有可能的非对映体形式(例如,一种或多种非对映体纯的、非对映体富集的和等摩尔的混合物)化合物的非对映异构体(例如,外消旋混合物)。

[0178] 术语“几何异构体”意指具有至少一个双键的化合物,其中双键可以顺式(也称为顺式或反(E))或反式(也称为反式或顺(Z))形式及其混合物。

[0179] 在结构异构体经由低能垒可相互转化的情况下,可能会发生互变异构体(“互变异构体”)。这可采取含有例如亚氨基、酮基或肟基团的上述任一式的化合物中的质子互变异构形式,或在含有芳族部分的化合物中采用所谓的价互变异构形式。因此,单一化合物可能表现出不止一种类型的异构现象。

[0180] 当通过名称或架构几何异构体时,应理解命名或描述的异构体比另一种异构体存在更大的程度,即命名或描述的几何异构体的几何异构体纯度大于50%,例如,按重量计至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%的纯度。几何异构体纯度为通过混合物中命名或描绘的几何异构体的重量除以混合物中所有几何异构体的总重量来确定。

[0181] 顺式/反式异构体可以通过本发明所述技术领域一般技术人员熟知的常规技术分离,例如,色谱法和分段结晶。

[0182] 用于制备/分离单个对映异构体/非对映异构体的常规技术包括由合适的光学纯前体手性合成或使用例如手性高压液相色谱法(HPLC)拆分外消旋体(或盐或衍生物之外消旋体)。或者,外消旋物(或外消旋前体)可与合适的光学活性化合物例如醇反应,或者,在上述任一式的化合物含有酸性或碱性部分的情况下,碱或酸,例如,1-苯乙胺或酒石酸。所得非对映异构体混合物可通过色谱法和/或分段结晶进行分离,并且通过本发明所属技术领域一般技术人员熟知的方法将一种或两种非对映异构体转化为相应的纯对映异构体。可使用色谱法,通常是HPLC,在不对称树脂上使用由烃组成的流动相,通常是庚烷或己烷,以富含对映体的形式获得上述任何一种式的手性化合物(及其手性前体),其中含有0至50体积%的异丙醇,通常为2%至20%,和0至5体积%的烷基胺,通常为0.1%二乙胺。浓缩洗出液以提供富集的混合物。可使用使用亚临界和超临界流体的手性色谱法。在本公开的一些实施方案中有用的手性色谱法为本领域中已知者(参见例如,Smith、Roger M.,Loughborough University,Loughborough,UK;Chromatographic Science Series(1998),75(Supercritical Fluid Chromatography with Packed Columns),pp.223-249及其引用的参考文献)。色谱柱可从美国宾夕法尼亚州西切斯特的Chiral Technologies,Inc获得,该公司是日本东京Daicel®Chemical Industries,Ltd.的子公司。

[0183] 必须强调的是,上述任一式的化合物已在本文中以单一互变异构形式绘制,所有可能的互变异构形式均包括在本公开的范围内。

[0184] 3.给药与投药

[0185] 通常,本公开的化合物以有效治疗本文所述病症的量给药。本公开的化合物可作为化合物本身给药,或者作为可药用盐给药。出于给药和投药目的,化合物本身或其药学上可接受的盐将简称为本公开的化合物。

[0186] 本公开的化合物通过任何合适的途径以适合这种途径的药物组合物的形式给药,并且以对预期治疗有效的剂量给药。本公开的化合物可以口服、直肠、阴道、肠胃外或局部给药。

[0187] 本公开的化合物可以口服给药。口服给药可涉及吞咽,从而化合物进入胃肠道,或者可采用口腔或舌下给药,化合物直接从口腔进入血流。

[0188] 在另一实施方案中,本公开的化合物也可直接给药到血流中、肌肉中或内部器官中。用于肠胃外给药的合适方式包括静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌肉内和皮下。用于肠胃外给药的合适装置包括针头(包括微针)注射器、无针注射器和输注技术。

[0189] 在另一实施方案中,本公开的化合物还可局部给药至皮肤或黏膜,即,经皮(dermally)或透皮(transdermally)。在另一实施方案中,本公开的化合物也可鼻内或通过吸入给药。在另一实施方案中,本公开的化合物可以直肠或阴道给药。在另一实施方案中,本公开的化合物也可直接给药于眼睛或耳朵。

[0190] 本公开的化合物和/或含有该化合物的组合物的给药方案基于多种因素,包括患者的类型、年龄、体重、性别和医疗状况;病情的严重程度;给药途径;和所用特定化合物的活性。因此,剂量方案可能变化很大。在一实施方案中,本公开化合物的总日剂量通常为约0.001至约100mg/kg(即,本公开的化合物mg/kg体重),用于治疗本文讨论的适应病症。

[0191] 对于口服给药,组合物可以含有0.1至500mg活性成分的片剂形式提供,用于对患者的症状调整剂量。药物通常含有约0.01mg至约500mg的活性成分。静脉内,在恒定速率输注期间,剂量可以在约0.01至约10mg/kg/min的范围内。

[0192] 根据本公开的合适对象包括哺乳动物对象,包括非人类哺乳动物,例如灵长类动物、啮齿动物(小鼠、大鼠、仓鼠、兔等)。在一实施例中,人是合适的受试者。人类受试者可以是任何性别并处于任何发育阶段。

[0193] 4.药物组合物

[0194] 在另一实施方案中,本公开内容包括药物组合物。此类药物组合物包含与药学上可接受的载体或赋形剂一起存在的本公开的化合物。也可存在其它药理活性物质。

[0195] 如本文所用,“药学上可接受的载体或赋形剂”包括生理兼容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。药学上可接受的载体的实例包括水、盐水、磷酸盐缓冲盐水、葡萄糖、甘油、乙醇等中的一种或多种,以及它们的组合,并且可包括等渗剂,例如糖、氯化钠或多元醇,例如作为组合物中的甘露糖醇或山梨糖醇。药学上可接受的物质,例如润湿剂或少量辅助物质,例如润湿剂或乳化剂、防腐剂或缓冲剂,它们可提高抗体或抗体部分的保质期或有效性。

[0196] 本公开的组合物可以是多种形式。这些包括,例如,液体、半固体及固体剂型,例如液体溶液(例如,可注射和可注射溶液)、分散体或悬浮液、片剂、丸剂、粉末、脂质体和栓剂。形式取决于预期的给药方式和治疗应用。

[0197] 典型的组合物为可注射或可输注溶液的形式,例如与通常用于用抗体对人进行被动免疫的那些组合物相似者。一种给药方式为肠胃外给药(例如,静脉内、皮下、腹膜内、肌肉内)。在另一实施方案中,抗体通过静脉输注或注射给药。在另一实施方案中,抗体通过肌内或皮下注射给药。

[0198] 固体剂型的口服给药可例如以各自的单位呈现,例如,硬胶囊或软胶囊、丸剂、扁囊剂、锭剂或片剂,每一种都含有预定量的至少一种本公开的化合物。在另一实施方案中,口服给药可以是粉末或颗粒形式。在另一实施方案中,口服剂型是舌下的,例如锭剂。在此

类固体剂型中,上述任一式的化合物通常与一种或多种佐剂组合。这种胶囊或片剂可含有控释制剂。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可包含缓冲剂或可制备有肠溶衣。

[0199] 在另一实施方案中,口服给药可以是液体剂型。用于口服给药的液体剂型包括例如药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆和含有本领域常用的惰性稀释剂(例如,水)的酏剂。此类组合物还可包含佐剂,例如,润湿剂、乳化剂、悬浮剂、调味剂(例如,甜味剂)和/或芳香剂。

[0200] 在另一实施方案中,本公开包括肠胃外剂型。

[0201] "肠胃外给药"包括例如皮下注射、静脉内注射、腹膜内、肌肉内注射、胸骨内注射和输注。可根据已知技术使用合适的分散剂、润湿剂和/或悬浮剂配制可注射制剂(即,无菌可注射水性或油质悬浮液)。

[0202] 在另一实施方案中,本公开包括局部剂型。

[0203] "局部给药"包括例如经皮给药,例如经由经皮贴剂或离子电渗疗法装置、眼内给药或鼻内或吸入给药。用于局部给药的组合物还包括例如,局部凝胶、喷雾剂、软膏和乳膏。局部制剂可包括增强活性成分经过皮肤或其它受影响区域的吸收或渗透的化合物。当本公开的化合物通过透皮装置给药时,给药将使用储库和多孔膜类型的贴片或固体基质种类的贴片来完成。用于此目的的典型制剂包括凝胶、水凝胶、洗剂、溶液、乳膏、软膏、散粉、敷料、泡沫、薄膜、皮肤贴片、薄片、植入物、海绵、纤维、绷带和微乳液。也可使用脂质体。典型的载体包括酒精、水、矿物油、液体凡士林、白凡士林、甘油、聚乙二醇和丙二醇。可掺入渗透增强剂,参见,例如,Finnin及Morgan,J.Pharm.Sci.,88:955-958,1999。

[0204] 适用于眼部局部给药的制剂包括例如滴眼剂,其中本公开的化合物溶解或悬浮于合适的载体中。适用于眼部或耳部给药的典型制剂可以是微粉化悬浮液或等渗、pH调节的无菌盐水中的溶液的滴剂形式。适用于眼部和耳部给药的其它制剂包括软膏、可生物降解的(即,可吸收的凝胶海绵、胶原蛋白)和不可生物降解的(即,硅树脂)植入物、芯片、镜片和微粒或囊泡系统,例如,脂质体或脂质体。聚合物例如交联聚丙烯酸、聚乙烯醇、透明质酸、纤维素聚合物例如羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素或甲基纤维素,或杂多糖聚合物例如吉兰胶,可与防腐剂一起掺入,例如杀藻胺。此类制剂也可通过离子电渗法递送。

[0205] 对于鼻内给药或通过吸入给药,本公开的化合物方便地以以下形式递送:由患者挤压或泵送的泵喷雾容器中的溶液或悬浮液或从加压容器或喷雾器中使用合适的推进剂进行气溶胶喷雾。适用于鼻内给药的制剂通常以干粉形式给药(单独给药,作为混合物,例如,与乳糖的干混物,或作为混合组分颗粒,例如,与磷脂如磷脂酰胆碱混合)来自干粉吸入器或来自加压容器、泵、喷雾器、雾化器(最好是使用电流体动力学产生细雾的雾化器)或喷雾器的气溶胶喷雾,使用或不使用合适的推进剂,例如,1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷。对于鼻内使用,粉末可包含生物黏附剂,例如,壳聚糖或环糊精。

[0206] 在另一实施方案中,本公开包括直肠剂型。这种直肠剂型可以是例如栓剂的形式。可可脂为一种传统的栓剂基质,但可酌情使用各种替代品。

[0207] 也可使用制药领域已知的其它载体材料和给药方式。本公开的药物组合物可通过任何众所周知的药学技术制备,例如有效的配制和给药程序。

[0208] 上述关于有效制剂和给药程序的考虑为本领域熟知的者,并且在标准教科书中有所描述,例如,Hoover,John E.、Remington'sPharmaceutical Sciences,Mack Publishing

Co.,Easton,Pa.,1975;Liberman等人,Eds.,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker,New York,N.Y.,1980;及Kibbe等人,Eds.,Handbook of Pharmaceutical Excipients(3rdEd.),American Pharmaceutical Association,Washington,1999。

[0209] 5.治疗方法

[0210] 本公开涉及SOS1抑制剂化合物,特别是式(I)、(II)、(III-A)或(III-B)的化合物(包括其所有实施方案),其可用于治疗和/或预防与SOS1相关或受SOS1调节的疾病和/或病症,尤其是其中抑制SOS1和RAS家族蛋白和/或RAC1的相互作用具有治疗益处,包括但不限于癌症的治疗和/或预防。

[0211] 在一实施方案中,本公开涉及用作药物的式(I)、(II)、(III-A)或(III-B)的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0212] 在一实施方案中,本公开涉及用于治疗人或动物的方法的式(I)、(II)、(III-A)或(III-B)的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0213] 在一实施方案中,本公开涉及SOS1抑制剂化合物,特别是式(I)、(II)、(III-A)或(III-B)的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体,其用于治疗和/或预防其中抑制SOS1和RAS家族蛋白和/或RAC1的相互作用具有治疗益处的疾病和/或病症,包括但不限于治疗和/或预防癌症。

[0214] 在一实施方案中,本公开涉及SOS1抑制剂化合物,特别是式(I)、(II)、(III-A)或(III-B)的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体,其用于治疗和/或预防癌症。

[0215] 在一实施方案中,本公开涉及SOS1抑制剂化合物,特别是式(I)、(II)、(III-A)或(III-B)的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体,其用于治疗和/或预防人或动物的癌症的方法。

[0216] 在一实施方案中,本公开涉及SOS1抑制剂化合物,特别是式(I)、(II)、(III-A)或(III-B)的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体,其用于如上文所定义的用途,其中该SOS1抑制剂化合物在至少一种其它药理活性物质之前、之后或一起给药。

[0217] 在一实施方案中,本公开涉及如上文所定义使用的SOS1抑制剂化合物或其药学上可接受的盐,其中该SOS1抑制剂化合物与至少一种其它药理活性物质组合给药。

[0218] 在一实施方案中,本公开涉及如上文定义的用途的式(I)、(II)、(III-A)或(III-B)的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体,其中该化合物与至少一种其它药理活性物质联合给药。

[0219] 在一实施方案中,本公开涉及一种药理学活性物质,其制备用于在SOS1抑制剂化合物或其药学上可接受的盐之前、之后或一起给药,用于如上文所定义的用于式(I)、(II)、(III-A)或(III-B)的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0220] 在一实施方案中,本公开涉及一种药理学活性物质,其制备用于在式(I)、(II)、(III-A)或(III-B)的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体之前、之后或一起给药,用于如上文所定义的用于式(I)、(II)、(III-A)或(III-B)的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0221] 在一实施方案中,本公开涉及SOS1抑制剂化合物,特别是式(I)、(II)、(III-A)或(III-B)的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体,用于如上文所定义的治疗或治疗方法中。

[0222] 在一实施方案中,本公开涉及SOS1抑制剂化合物,特别是式(I)、(II)、(III-A)或(III-B)的化合物、药学上可接受的盐或立体异构体,用于制备用于治疗和/或预防癌症的药物组合物。

[0223] 在一实施方案中,本公开涉及如上文所定义的SOS1抑制剂化合物或其药学上可接受的盐的用途,其中该SOS1抑制剂化合物在至少一种其它药理活性物质之前、之后或一起给药。

[0224] 在一实施方案中,本公开涉及如上文所定义的式(I)、(II)、(III-A)或(III-B)的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体的用途,其中该化合物在至少一种其它药理活性物质之前、之后或一起给药。

[0225] 在一实施方案中,本公开涉及SOS1抑制剂化合物的用途,特别是如上文定义的用于治疗的式(I)、(II)、(III-A)或(III-B)的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0226] 在一实施方案中,本公开涉及一种用于治疗和/或预防疾病和/或病症的方法,其中抑制SOS1和RAS家族蛋白或RAC1的相互作用具有治疗益处,包括对人给药治疗有效量的SOS1抑制剂化合物,特别是式(I)、(II)、(III-A)或(III-B)的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0227] 在一实施方案中,本公开涉及一种用于治疗和/或预防癌症的方法,包括对人给药治疗有效量的SOS1抑制剂化合物,特别是式(I)、(II)、(III-A)或(III-B)的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0228] 在一实施方案中,本公开涉及如上文所定义的方法,其中SOS1抑制剂化合物或其药学上可接受的盐在至少一种其它药理活性物质之前、之后或一起给药。

[0229] 在一实施方案中,本公开涉及如上文所定义的方法,其中式(I)、(II)、(III-A)或(III-B)的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体在至少一种其它药理活性物质之前、之后或一起给药。

[0230] 在一实施方案中,本公开涉及如上文定义的方法,其中SOS1抑制剂化合物或其药学上可接受的盐与治疗有效量的至少一种其它药理活性物质组合给药。

[0231] 在一实施方案中,本公开涉及如上文所定义的方法,其中式(I)、(II)、(III-A)或(III-B)的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体系与治疗有效量的至少一种其它药理活性物质联合给药。

[0232] 在一个实施方案中,本公开涉及一种如上文所定义的治疗方法。

[0233] 在一实施方案中,待用SOS1抑制剂化合物、使用的SOS1抑制剂化合物、式(I)化合物、使用的式(I)化合物、用于制备的用途和如本文(上文和下文)定义的治疗和/或预防方法进行治疗/预防的疾病/病症/癌症选自由胰腺癌、肺癌、结肠直肠癌、胆管癌、多发性骨髓瘤、黑色素瘤、子宫癌、子宫内膜癌、甲状腺癌、急性髓性白血病、膀胱癌癌症、尿路上皮癌、胃癌、宫颈癌、头颈部鳞状细胞癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、食道癌、慢性淋巴细胞性白血病、肝细胞癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、成胶质细胞瘤、肾癌和肉瘤所组成的组。

[0234] 在一实施方案中,待用SOS1抑制剂化合物、使用的SOS1抑制剂化合物、式(I)的化合物、使用的式(I)的化合物、用于制备的用途和如本文(上文和下文)定义的治疗和/或预防方法进行治疗/预防的疾病/病症/癌症选自由胰腺癌、肺癌(优选非小细胞肺癌(NSCLC))、胆管癌和结肠直肠癌所组成的组。

[0235] 在一实施方案中,待用SOS1抑制剂化合物、使用的SOS1抑制剂化合物、式(I)的化合物、使用的式(I)的化合物、用于制备的用途和如本文(上文和下文)定义的治疗和/或预防的方法进行治疗/预防的疾病/病症为RAS蛋白家族病变(Rasopathy)。在一实施方案中,其选自由1型神经纤维瘤病(NF1)、努南综合征(NS)、多发性痣样努南综合征(NSML)(也称为LEOPARD综合征)、毛细血管畸形-动静脉畸形综合征(CM-AVM)、Costello综合征(CS)、心面皮肤综合征(CFC)、Legius综合征(也称为NF1样综合征)和遗传性牙龈纤维瘤病所组成的组。

[0236] 在一实施方案中,药理活性物质与SOS1抑制剂化合物一起/联合使用,特别是式(I)、(II)、(III-A)或(III-B)的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体,或者在如本文(上文和下文)定义的医疗用途、用途、治疗和/或预防方法中,可选自以下任何一项或多项:

[0237] 1.EGFR和/或其突变体的抑制剂

[0238] a.例如,阿法替尼(afatinib)、厄洛替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、拉帕替尼(lapatinib)、西妥昔单抗(Cetuximab)、帕尼单抗(panitumumab)、奥希替尼(osimertinib)、奥穆替尼(olmutinib)、EGF-816;

[0239] b.阿法替尼、奥希替尼和西妥昔单抗;或者,

[0240] c.阿法替尼;

[0241] 2.ErbB2(Her2)和/或其突变体的抑制剂

[0242] a.例如,阿法替尼、拉帕替尼、曲妥珠单抗(trastuzumab)、帕妥珠单抗(pertuzumab);

[0243] b.阿法替尼及曲妥珠单抗;

[0244] c.曲妥珠单抗;

[0245] 3.ALK和/或其突变体的抑制剂

[0246] a.例如,克唑替尼(crizotinib)、艾乐替尼(alectinib)、恩曲替尼(entrectinib)、布加替尼(brigatinib);

[0247] b.克唑替尼及艾乐替尼;

[0248] c.克唑替尼;

[0249] 4.MEK和/或其突变体的抑制剂

[0250] a.例如,曲美替尼(trametinib)、考比替尼(Cobimetinib)、比尼美替尼(binimetinib)、司美替尼(selumetinib)、瑞福替尼(Refametinib);

[0251] b.曲美替尼及考比替尼;

[0252] c.曲美替尼;

[0253] 5.GDP结合的KRAS和/或其突变体的抑制剂

[0254] a.KRAS G12C的不可逆抑制剂

[0255] i.例如,ARS-853(在WO 2014/152588的化合物V-64),在WO 2016/044772的实施例I-272;

[0256] b.GDP结合的KRAS和/或其突变体的可逆抑制剂;

[0257] 6.BCR-ABL和/或其突变体的抑制剂

[0258] a.例如,伊马替尼(imatinib)、达沙替尼(dasatinib)、尼罗替尼(nilotinib);

[0259] b.伊马替尼及尼罗替尼;

[0260] c.伊马替尼;

[0261] 7.FGFR1和/或FGFR2和/或FGFR3和/或其突变体的可逆抑制剂

[0262] a.例如,尼达尼布(nintedanib);

[0263] 8.ROS1和/或其突变体的抑制剂

[0264] a.例如,克唑替尼、恩曲替尼、劳拉替尼(lorlatinib)、色瑞替尼(Ceritinib)、美瑞替尼(merestinib);

[0265] b.克唑替尼及恩曲替尼;

[0266] c.克唑替尼;

[0267] 9.c-MET和/或其突变体的抑制剂

[0268] 10.AXL和/或其突变体的抑制剂

[0269] 11.NTRK1和/或其突变体的抑制剂

[0270] 12.RET和/或其突变体的抑制剂

[0271] 13.紫杉烷

[0272] a.例如,紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇(nab-paclitaxel)、多西紫杉醇;

[0273] b.紫杉醇;

[0274] 14.含铂化合物

[0275] a.例如,顺铂、卡铂、奥沙利铂;

[0276] 15.抗代谢物

[0277] a.例如,5-氟尿嘧啶、卡培他滨(Capecitabine)、氟尿苷、阿糖胞苷(Cytarabine)、吉西他滨(gemcitabine)、曲氟尿苷和替吡嘧啶的组合(=TAS102);

[0278] b.吉西他滨;

[0279] 16.有丝分裂激酶抑制剂

[0280] a.例如,CDK4/6抑制剂

[0281] i.例如,帕博西利(palbociclib)、瑞博西利(Ribociclib)、阿贝西利(abemaciclib);

[0282] ii.帕博西利及阿贝西利;

[0283] iii.阿贝西利;

[0284] 17.免疫治疗剂

[0285] a.例如,免疫检查点抑制剂

[0286] i.例如,抗-CTLA4 mAb、抗-PD1 mAb、抗-PD-L1 mAb、抗-PD-L2 mAb、抗-LAG3 mAb、抗/-TIM3 mAb;

[0287] ii.抗-PD1 mAb;

[0288] iii.例如,易普利姆单抗(ipilimumab)、纳武利尤单抗(nivolumab)、派姆单抗、阿特珠单抗(atezolizumab)、阿维鲁单抗(avelumab)、杜瓦鲁单抗(durvalumab)、匹地利珠单抗(pidilizumab)、PDR-001(=斯巴达珠单抗spartalizumab);

[0289] iv.纳武利尤单抗、派姆单抗及PDR-001(=斯巴达珠单抗);

[0290] v.派姆单抗;

[0291] 18.抗血管生成药物

[0292] a.例如,贝伐单抗(bevacizumab)、尼达尼布;

[0293] b.贝伐单抗;

[0294] 19.拓扑异构酶抑制剂

[0295] a.例如,伊立替康(irinotecan)、脂质体伊立替康、拓扑替康;

[0296] b.伊立替康;

[0297] 20.A-Raf和/或B-Raf和/或C-Raf和/或其突变体的抑制剂

[0298] a.例如,RAF-709(=在WO 2014/151616的实施例131)、LY-3009120(=在WO 2013/134243的实施例1);

[0299] 21.ERK和/或其突变体的抑制剂

[0300] a.例如,优利替尼;

[0301] 22.凋亡调节剂

[0302] a.例如,p53(功能性p53,wt p53)与MDM2("MDM2抑制剂")相互作用的抑制剂;

[0303] i.例如,HDM-201,NVP-CGM097、RG-7112,MK-8242、RG-7388、SAR405838、AMG-232、DS-3032、RG-7775、APG-1 15;

[0304] ii.HDM-201、RG-7388及AMG-232

[0305] b.例如,PARP抑制剂;

[0306] c.例如,MCL-1抑制剂;

[0307] 23.mTOR抑制剂

[0308] a.例如,雷帕霉素(rapamycin)、替西罗莫司(temsirolimus)、依维莫司(everolimus)、利达福莫司(Ridaforolimus);

[0309] 24.表观遗传调节剂

[0310] a.例如,BET抑制剂

[0311] i.例如,JQ-1、GSK 525762、OTX 015(=MK8628)、CPI 0610、TEN-010(=RO6870810);

[0312] b.例如,CDK9抑制剂;

[0313] 25.IGF1/2和/或IGF1-R的抑制剂

[0314] a.例如,仙妥珠单抗(xentuzumab)(在WO 2010/066868的抗体60833)、MEDI-573(=度西吉单抗dusigitumab);

[0315] 26.RAS GEF和/或其突变体的抑制剂

[0316] a.例如,SOS2和/或其突变体的抑制剂

[0317] 27.PI3K和/或其突变体的抑制剂

[0318] 28.SHP2和/或其突变体的抑制剂

[0319] 在一实施方案中,非药物疗法可与SOS1抑制剂化合物一起/联合使用,特别是式(I)、(II)、(III-A)或(III-B)的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体,或者用于如本文(上文和下文)的医疗用途、用途、治疗和/或预防方法中。非药物治疗的实例包括但不限于放射疗法、冷冻疗法、热疗、手术(例如,手术切除肿瘤组织)和T细胞过继转移(ACT)疗法。

[0320] 在一实施方案中,本公开的化合物可用作手术后的辅助疗法。在一些实施方案中,本公开的化合物可用作手术前的新辅助疗法。

[0321] 放射疗法可用于抑制受试者(例如,哺乳动物(例如,人类))中的异常细胞生长或治疗过度增殖性疾病,例如癌症。用于实施放射治疗的技术是本领域已知者。放射治疗可经

由几种方法中的一种或方法组合进行,包括但不限于外束疗法、内部放射疗法、植入放射、立体定向放射外科、全身放射疗法、放射疗法和永久或临时间质近距离放射疗法。如本文所用,术语“近距离放射治疗”意指通过在肿瘤或其它增殖性组织疾病部位处或附近插入体内的空间受限的放射性物质进行的放射治疗。该术语旨在但不限于包括暴露于放射性同位素(例如,At-211、I-131、I-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32及Lu的放射性同位素)。用作本公开的细胞调节剂的合适的辐射源包括固体和液体。作为非限制性实例,辐射源可以是放射性核素,例如,作为固体源的I-125、I-131、Yb-169、Ir-192,作为固体源的I-125,或其它放射性核素、发射光子、β粒子、伽马辐射或其它治疗射线。放射性物质也可以是由任何一种或多种放射性核素溶液制成的流体,例如I-125或I-131的溶液,或者可使用含有小固体颗粒的合适流体的浆液来生产放射性流体放射性核素,例如,Au-198或Y-90。此外,放射性核素可包含在凝胶或放射性微球中。

[0322] 在一实施方案中,本公开的化合物可使异常细胞对用放射治疗更敏感,以杀死或抑制这种细胞的生长。因此,本公开进一步涉及使哺乳动物中的异常细胞对放射治疗敏感的方法,该方法包括向哺乳动物给药一定量的本公开化合物,该量有效使异常细胞对放射治疗敏感。该方法中化合物的量可根据用于确定本文所述的此类化合物的有效量的方法来确定。在一些实施方案中,本公开的化合物可用作放射疗法之后的辅助疗法或用作放射疗法之前的新辅助疗法。

[0323] 在一实施方案中,非药物治疗是T细胞过继转移(ACT)治疗。在一些实施方案中,T细胞是激活的T细胞。可修饰T细胞以表达嵌合抗原受体(CAR)。CAR修饰的T(CAR-T)细胞可通过本领域已知的任何方法产生。例如,CAR-T细胞可通过将编码CAR的合适表达载体引入T细胞来产生。在T细胞的扩增和遗传修饰之前,从受试者获得T细胞来源。T细胞可从多种来源获得,包括外周血单核细胞、骨髓、淋巴结组织、脐带血、胸腺组织、感染部位的组织、腹水、胸腔积液、脾组织和肿瘤。在本公开的某些实施方案中,可使用本领域可用的任何数量的T细胞系。在一些实施方案中,T细胞为自体T细胞。无论是在对T细胞进行基因修饰以表达所需蛋白质(例如,CAR)之前或之后,通常可使用例如美国专利6,352,694;6,534,055;6,905,680;6,692,964;5,858,358;6,887,466;6,905,681;7,144,575;7,067,318;7,172,869;7,232,566;7,175,843;7,572,631;5,883,223;6,905,874;6,797,514和6,867,041中描述的方法来激活和扩增T细胞。

[0324] 在一实施方案中,额外的治疗剂可与SOS1抑制剂化合物一起/组合使用,特别是式(I)、(II)、(III-A)或(III-B)的化合物、其药学上可接受的盐或立体异构体,或者用于如本文(上文和下文)的医疗用途、用途、治疗和/或预防方法中。

[0325] 在一实施方案中,另外的治疗剂可以是类固醇。因此,在一些实施方案中,一种或多种附加疗法包括类固醇。合适的类固醇可包括但不限于:21-乙酰氧基孕烯醇酮、阿氯米松、阿尔吉斯通、安西奈德、倍氯米松、倍他米松、布地奈德、氯泼尼松、氯倍他索、氯可龙、氯泼诺、皮质酮、可的松、皮质醇、地夫可特(deflazacort)、地奈德(desonide)、去羟米松(desoximetasone)、地塞米松、二氟松(diflorasone)、二氟特隆(diflucortolone)、双氟泼特钠(difuprednate)、甘草次酸(enoxolone)、氟唑草酮(fluazacort)、氟氯奈德(flucloronide)、氟米松(flumethasone)、氟尼缩松(flunisolide)、丙酮氟洛皮质酮(fluocinolone acetonide)、氟欣诺能(fluocinonide)、氟可汀丁基、氟可龙

(fluocortolone)、氟米龙(fluorometholone)、醋酸氟哌隆(fluperolone acetate)、醋酸氟泼尼松(fluprednidene acetate)、氟泼尼松龙(fluprednisolone)、氟甲瑞诺内酯(flurandrenolide)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、福莫可(formocortal)、哈西奈德(halcinonide)、丙酸卤倍他索(halobetasol propionate)、卤米松(halometasone)、氢化可的松(hydrocortisone)、依碳酸氯替泼诺(loteprednol etabonate)、马齐泼酮(mazipredone)、甲羟松(medrysone)、甲泼尼松(meprednisone)、甲泼尼龙(methylprednisolone)、糠酸莫米松(mometasone furoate)、帕拉米松(paramethasone)、泼尼卡特(prednicarbate)、泼尼松龙(prednisolone)、泼尼松龙25-二乙氨基乙酸酯(prednisolone 25-diethylaminoacetate)、泼尼松龙磷酸钠(prednisolone sodium phosphate)、泼尼松(prednisone)、泼尼替尼(prednival)、泼尼烯(prednylidene)、利美松龙(Rimexolone)、皮质醇(tixocortol)、曲安西龙(triamcinolone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、苯曲安奈德(triamcinolone benetonide)、已曲安奈德(triamcinolone hexacetonide)及其盐或衍生物。

[0326] 可用于与本公开的化合物联合治疗的治疗剂的其它实例包括在以下专利中描述的化合物:美国专利号6,258,812、6,630,500、6,515,004、6,713,485、5,521,184、5,770,599、5,747,498、5,990,141、6,235,764及8,623,885,以及国际专利WO01/37820、WO01/32651、WO02/68406、WO02/66470、WO02/55501、WO04/05279、WO04/07481、WO04/07458、WO04/09784、WO02/59110、WO99/45009、WO00/59509、WO99/61422、WO00/12089和WO00/02871。

[0327] 治疗剂可以是用于治疗癌症或与的相关的症状的生物制剂(例如,细胞因子(例如,干扰素或白细胞介素如IL-2))。在一些实施方案中,该生物制品为基于免疫球蛋白的生物制品,例如,激动靶标以刺激抗-癌症反应或拮抗对癌症很重要的抗原。还包括抗体-药物偶联物。

[0328] 治疗剂可以是检查点抑制剂。在一实施方案中,检查点抑制剂为抑制性抗体(例如,单特异性抗体,例如单克隆抗体)。抗体可以是例如人源化抗体或完全人抗体。在一实施方案中,检查点抑制剂为融合蛋白,例如,Fc-受体融合蛋白。在一些实施方案中,检查点抑制剂为与检查点蛋白相互作用的试剂,例如抗体。在一些实施方案中,检查点抑制剂为与检查点蛋白的配体相互作用的试剂,例如抗体。在一些实施方案中,检查点抑制剂为CTLA-4(例如,抗-CTLA-4抗体或融合蛋白)的抑制剂(例如,抑制性抗体或小分子抑制剂)。在一些实施方案中,检查点抑制剂为PD-1的抑制剂或拮抗剂(例如,抑制性抗体或小分子抑制剂)。在一些实施方案中,检查点抑制剂为PDL-1的抑制剂或拮抗剂(例如,抑制性抗体或小分子抑制剂)。在一些实施方案中,检查点抑制剂为PDL-2(例如,PDL-2/Ig融合蛋白)的抑制剂或拮抗剂(例如,抑制性抗体或Fc融合或小分子抑制剂)。在一些实施方案中,检查点抑制剂为B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK1、CHK2、A2aR、B-7家族配体或其组合。在一些实施方案中,该检查点抑制剂为派姆单抗、纳武利尤单抗、PDR001(NVS)、REGN2810(Sanofi/Regeneron)、PD-L1抗体例如,阿维鲁单抗、杜瓦鲁单抗、阿特珠单抗、匹地利珠单抗、JNJ-63723283(JNJ)、BGB-A317(BeiGene&Celgene)或公开于Preusser,M.等人(2015)Nat.Rev.Neurol.的检查点抑制剂,包括但不限于易普利姆单抗、曲美木单抗(tremelimumab)、纳武利尤单抗、派姆单抗、AMP224、AMP514/MEDI0680、BMS936559、MED14736、MPDL3280A、MSB0010718C、BMS986016、IMP321、利鲁单抗

(lirilumab)、IPH2101、1-7F9及KW-6002。

[0329] 治疗剂可以是治疗癌症或与的相关的症状的试剂(例如,细胞毒性剂、非肽小分子或可用于治疗癌症或与其相关的症状的其它化合物,统称为“抗癌剂”)。抗癌剂可以是例如,化疗剂或靶向治疗剂。

[0330] 抗癌剂包括有丝分裂抑制剂、嵌入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂、烷化剂、抗代谢物、叶酸类似物、嘧啶类似物、嘌呤类似物和相关抑制剂、长春花生物碱、表鬼臼毒素、抗生素、L-天冬酰胺酶、拓扑异构酶抑制剂、干扰素、铂配位络合物、蒽二酮取代的尿素、甲基肼衍生物、肾上腺皮质抑制剂、肾上腺皮质类固醇、孕激素、雌激素、抗雌激素、雄激素、抗雄激素和促性腺激素释放激素类似物。其它抗癌剂包括亚叶酸(LV)、伊瑞替康、奥沙利铂、卡培他滨、紫杉醇和多西他赛。在一些实施方案中,一种或多种另外的疗法包括两种或更多种抗癌剂。两种或更多种抗癌剂可以鸡尾酒形式使用,以组合给药或单独给药。组合抗癌剂的合适给药方案为本领域已知的并且描述于例如Saltz等人,Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.18:233a(1999)和Douillard等人,Lancet 355(9209):1041-1047(2000)。

[0331] 抗癌剂的其它非限制性实例包括:Gleevec®(甲磺酸伊马替尼);Kyprolis®(卡非佐米);Velcade®(硼替佐米);Casodex(比卡鲁胺);Iressa®(吉非替尼);烷化剂,例如,噻替哌及环磷酰胺;烷基磺酸盐,例如,白消安、异丙硫丹和哌泊硫丹;氮丙啶类药物,例如,苯多巴、卡波醌、美妥多巴及乌多巴;亚乙基亚胺和甲基三聚氰胺,包括:阿曲他胺、三亚乙基三聚氰胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三羟甲基三聚氰胺;番荔枝内酯(尤其是布拉他辛(bullatacin)和布拉他辛酮(bullatacinone));喜树碱(包括合成类似物拓扑替康);苔藓抑素;卡利他汀;CC-1065(包括其阿多来新、卡折来新和比折来新合成类似物);隐藻素(特别是隐藻素1和隐藻素8);多拉司他丁;多卡霉素(包括合成类似物,KW-2189和CB1-TM1);刺五加素;潘拉司他汀;肉碱A;海绵抑素;氮芥,例如,苯丁酸氮芥、氯萘氮芥、氯磷酰胺、雌莫司汀、异环磷酰胺、甲氯乙胺、盐酸甲氯乙胺、美法仑、诺维贝辛、芬乃斯特、泼尼莫司汀、曲磷酰胺、尿嘧啶芥;亚硝基脲类,例如,卡莫司汀、氯脲佐菌素、氟莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀和雷莫司汀;抗生素,例如,烯二炔抗生素(例如,加利车霉素,例如加利车霉素γII和加利车霉素ωII(参见例如,Agnew、Chem.Intl.Ed Engl.33:183-186(1994)));达内霉素,例如达内霉素A;双膦酸盐如氯膦酸盐;埃斯帕霉素;新制癌菌素发色团和相关的色素蛋白烯二炔抗生素发色团、阿克拉霉素、放线菌素、红霉素、重氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素、加利车霉素、卡比星、卡米霉素、胭脂红霉素、嗜癌素、色霉素、放线菌素、柔红霉素、去托比星、6-重氮-5-氧代-L-正亮红霉素、阿霉素(多柔比星)、N-吗啉阿霉素、氰基N-吗啉阿霉素、2-N-吡咯啉阿霉素、脱氧阿霉素、表柔比星、依索比星、伊达比星、马赛霉素、丝裂霉素如丝裂霉素C、霉酚酸、诺加霉素、橄榄霉素、培洛霉素、腐霉素、嘌呤霉素、奎拉霉素、罗多比星、链黑菌素、链脲佐菌素、块菌素、乌苯美司、叠氮胸腺、佐柔比星;抗代谢物,例如,甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物,例如,地蝶呤、蝶蝶呤、三甲氨蝶呤;嘌呤类似物,例如,氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫胺嘌呤、硫鸟嘌呤;嘧啶类似物,例如,安西他滨、阿扎胞苷、6-氮杂尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、双脱氧尿苷、多西氟尿苷、依西他滨、氟尿苷;雄激素,例如,月见草酮、丙酸屈莫司他酮、表硫醇、美皮硫烷、睾内酯;抗肾上腺素,例如,氨基谷氨酰胺、米托坦、曲洛司坦;叶酸补充剂,例如叶酸;乙酰丙酮;醛磷酰胺糖苷;氨基乙酰丙酸;恩尿嘧

啶;阿萨克林;苯丁酸;比生群;依达曲沙;脱氧麻黄碱;去甲高辛;二嗪酮;依氟鸟氨酸;醋酸艾立替铵;埃坡霉素如埃坡霉素B;胃泌素;硝酸镓;羟基脲;香菇多糖;氯尼达胺;美登素,例如美登素和安丝霉素;米托胍;米托蒽醌;莫匹达莫;硝化钠;喷司他丁;蛋氨氮芥;吡柔比星;洛索蒽醌;鬼臼酸;2-乙基酰肼;丙卡巴肼;PSK®多糖复合物(JHS Natural Products,Eugene,OR);雷佐生;根瘤菌素;西佐非兰;螺锗;肌松酸;三嗪酮;2,2',2"-三氯三乙胺;单端孢霉烯类,例如,T-2毒素、黏液霉素A、杆孢菌素A和胺癸叮;聚胺酯;长春地辛;达卡巴嗪;甘露莫司汀;米托溴醇;米托内酯;双溴丙基哌嗪;胞嘧啶;阿糖苷("Ara-C");环磷酰胺;噻替哌;紫杉醇,例如,Taxol®(紫杉醇)、Abraxane®(nab-紫杉醇、白蛋白工程化的紫杉醇纳米颗粒制剂)和Taxotere®(多西紫杉醇);苯丁酸氮芥;他莫昔芬(Nolvadex™);雷洛昔芬;芳香酶抑制4(5)-咪唑;4-羟基三苯氧胺;曲昔芬;考昔芬;LY 117018;奥纳普利司通;托瑞米芬(Fareston®);氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林、戈舍瑞林;苯丁酸氮芥;Gemzar®吉西他滨;6-硫鸟嘌呤;巯基嘌呤;铂配位络合物,例如,顺铂、奥沙利铂和卡铂;长春碱;铂;依托泊苷(VP-16);异环磷酰胺;米托蒽醌;长春新碱:Navelbine®(长春瑞滨);诺万龙;替尼泊苷;依达曲沙;道诺霉素;氨基蝶呤;伊班膦酸盐;伊立替康(例如,CPT-11);拓扑异构酶抑制剂RFS2000;二氟甲基鸟氨酸(DMFO);维甲酸,例如,维甲酸;埃斯派拉霉素;卡培他滨(例如,Xeloda ®);和上述任一种的药学上可接受的盐。

[0332] 抗癌剂的其它非限制性实例包括:曲妥珠单抗(Herceptin®)、贝伐单抗(Avastin®)、西妥昔单抗(Erbitux®)、利妥昔单抗(Rituxan®)、Taxol®、Arimidex®、ABVD、勒橼碱、阿巴伏单抗、吖啶甲酰胺、阿德卡木单抗、17-N-烯丙氨基-17-脱甲氧基格尔德霉素、阿尔法拉丁、阿沃西地、3-氨基吡啶-2-甲醛缩氨基硫脲、阿莫那芬、蒽二酮、抗CD22免疫毒素、抗肿瘤药(例如,细胞周期非特异性抗肿瘤药和本文所述的其它抗肿瘤药)、抗肿瘤药草、阿帕齐醌、阿替普莫德、硫唑嘌呤、贝洛替康、苯达莫司汀、BIBW 2992、比立考达、伯斯塔利辛(brostallicin)、苔藓菌素、丁硫氨酸亚砜亚胺、CBV(化疗)、花萼球菌素、二氯乙酸、圆皮海绵内酯、依沙芦星、依西他滨、艾日布尔、依喜替康、舒林、铁黄醇、福地辛、磷雌醇、ICE化疗方案、IT-101、伊美克、咪喹莫特、吲哚咔唑、伊罗夫文、兰尼喹达(laniquidar)、拉罗他赛、来那度胺、硫蒽酮、鲁托替康、马磷酰胺、米托唑胺、萘福昔定、奈达铂、奥拉帕尼、奥他赛、PAC-1、番木瓜、匹克蒽醌、蛋白酶体抑制剂、瑞贝卡霉素、瑞喹莫特、鲁比替康、SN-38、盐孢菌胺A、沙帕他滨、Stanford V、苦参碱、他拉泊芬、他利喹达(tariquidar)、替加氟-尿嘧啶、替莫达、泰西他赛、三铂四硝酸酯、叁(2-氯乙基)胺、曲沙他滨、乌拉莫司汀、瓦迪梅赞、长春氟宁、ZD6126和佐苏基达。

[0333] 抗癌剂的其它非限制性实例包括天然产物,例如长春花生物碱(例如,长春碱、长春新碱和长春瑞滨)、附鬼臼毒素(例如,依托泊苷和替尼泊苷)、抗生素(例如,放线菌素(放线菌素D)、柔红霉素和伊达比星)、蒽环类、米托蒽醌、博来霉素、普卡霉素(光神霉素)、丝裂霉素、酶(例如,L-天冬酰胺酶,它系统地代谢L-天冬酰胺并剥夺没有能力合成其自身天冬酰胺的细胞)、抗血小板剂、抗增殖剂/抗有丝分裂烷化剂,例如氮芥(例如,甲氯乙胺、环磷酰胺和类似物、美法仑和苯丁酸氮芥)、乙烯亚胺和甲基三聚氰胺(例如,六甲基三聚氰胺和噻替哌)、CDK抑制剂(例如,CDK 4/6抑制剂,例如瑞博西利、阿贝西利或帕博西利)、罗斯科维汀、UCN-01、P1446A-05、PD-0332991、迪那西利(dinaciclib)、P27-00、AT-7519、

RGB286638及SCH727965)、烷基磺酸盐(例如,白消安)、亚硝基脲类(例如,卡莫司汀(BCNU)和类似物,以及链脲佐菌素)、曲氮苯-达卡巴嗪(DTIC)、抗增殖/抗有丝分裂抗代谢物,例如叶酸类似物、嘧啶类似物(例如,氟尿嘧啶、氟尿嘧啶和阿糖胞苷)、嘌呤类似物和相关抑制剂(例如,巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁和2-氯脱氧腺苷)、芳香酶抑制剂(例如,阿那曲唑、依西美坦和来曲唑)和铂配位络合物(例如,顺铂和卡铂)、丙卡巴嗪、羟基脲、米托坦、氨基谷氨酰胺、组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂(例如,曲古抑菌素、丁酸钠、阿匹西坦、辛二酰苯胺氢酰氨酸、伏立诺他、LBH 589、罗米地辛、ACY-1215和帕比司他)、mTOR抑制剂(例如,威塞替布(vistusertib)、西罗莫司、依维莫司、利达福莫司和西罗莫司),KSP(Eg5)抑制剂(例如,Array 520)、DNA结合剂(例如Zalypsis®)、PI3K抑制剂,例如,PI3K delta抑制剂(例如GS-1101和TGR-1202)、PI3K delta和γ抑制剂(例如CAL-130)、库潘莉西、阿培利西和艾代拉利西;多激酶抑制剂(如TG02和索拉非尼)、激素(例如,雌激素)和激素激动剂如促黄体生成素释放激素(LHRH)激动剂(例如,戈舍瑞林、亮丙瑞林和曲普瑞林)、中和BAFF抗体(例如,LY2127399)、IKK抑制剂、p38MAPK抑制剂、抗IL-6(例如,CNTO328)、端粒酶抑制剂(例如,GRN163L)、极光激酶抑制剂(例如,MLN8237)、细胞表面单克隆抗体(例如,抗CD38(HUMAX-CD38))、抗-CS1(例如,埃罗珠单抗(elotuzumab))、HSP90抑制剂(例如,17AAG和KOS 953)、P13K/Akt抑制剂(例如,哌立福辛)、Akt抑制剂(例如,GSK-2141795)、PKC抑制剂(例如,思札妥林)、FTI(例如,Zarnestra™)、抗CD138(例如,BT062)、Torcl/2特异性激酶抑制剂(例如,INK128)、ER/UPR靶向剂(例如,MKC-3946)、cFMS抑制剂(例如,ARRY-382)、JAK1/2抑制剂(例如,CYT387)、PARP抑制剂(例如,奥拉帕尼和维利帕尼(ABT-888))和BCL-2拮抗剂。

[0334] 在一些实施方案中,抗癌剂选自甲氯乙胺、喜树碱、异环磷酰胺、他莫昔芬、吉西他滨、Navelbine®、索拉非尼或前述的任何类似物或衍生变体。

[0335] 在一些实施方案中,抗癌剂为ALK抑制剂。ALK抑制剂的非限制性实例包括色瑞替尼、TAE-684(NVP-TAE694)、PF02341066(克唑替尼或1066)、艾乐替尼;布加替尼;恩曲替尼;恩沙替尼(X-396);劳拉替尼;ASP3026;CEP-37440;4SC-203;TL-398;PLB1003;TSR-011;CT-707;TPX-0005和AP26113。ALK激酶抑制剂的其它实例描述于WO05016894的实施例3至39中。

[0336] 在一些实施方案中,抗癌剂为受体酪氨酸激酶(RTK)/生长因子受体下游成员的抑制剂,例如,SHP2抑制剂(例如,SHP099、TNO155、RMC-4550、RMC-4630、JAB-3068)、另一种SOS1抑制剂(例如,BI-1701963)、Raf抑制剂、MEK抑制剂、ERK抑制剂、PI3K抑制剂、PTEN抑制剂、AKT抑制剂或mTOR抑制剂(例如,mTORC1抑制剂或mTORC2抑制剂)。在一些实施方案中,抗癌剂为JAB-3312。在一些实施方案中,抗癌剂为Ras抑制剂(例如,AMG 510、MRTX1257、LY349946、MRTX849、ARS-3248(JNJ-74699157)或ARS-1620)或者Ras疫苗或其它旨在直接或间接降低Ras致癌活性的治疗方式。

[0337] 在一些实施方案中,Ras蛋白是野生型的。在一些实施方案中,癌症包含Ras突变。在一些实施方案中,突变选自:

[0338] (a)下述K-Ras突变体:G12D、G12V、G12C、G13D、G12R、G12A、Q61H、G12S、A146T、G13C、Q61L、Q61R、K117N、A146V、G12F、Q61K、L19F、Q22K、V14I、A59T、A146P、G13R、G12L或G13V及其组合;

[0339] (b)下述H-Ras突变体:Q61R、G13R、Q61K、G12S、Q61L、G12D、G13V、G13D、G12C、K117N、A59T、G12V、G13C、Q61H、G13S、A18V、D119N、G13N、A146T、A66T、G12A、A146V、G12N或

G12R及其组合;以及,

[0340] (c)下述N-Ras突变体:Q61R、Q61K、G12D、Q61L、Q61H、G13R、G13D、G12S、G12C、G12V、G12A、G13V、G12R、P185S、G13C、A146T、G60E、Q61P、A59D、E132K、E49K、T50I、A146V或A59T及其组合;

[0341] 或者以上任何一种的组合(例如,K-Ras G12C与K-Ras G13C二者)。在一些实施方案中,该癌症包含选自由G12C、G13C、G12A、G12D、G13D、G12S、G13S、G12V及G13V所组成的组的Ras突变。

[0342] 在一些实施方案中,可与本公开的化合物组合的治疗剂为MAP激酶(MAPK)途径的抑制剂(或"MAPK抑制剂")。MAPK抑制剂包括但不限于Cancers(Basel)2015Sep;7(3):1758-1784中描述的一种或多种MAPK抑制剂。例如,MAPK抑制剂可以选自曲美替尼、比尼美替尼、司美替尼、考比替尼、LErafAON(NeoPharm)、ISIS 5132中的一种或多种;威罗非尼、匹马西替尼、TAK733、RO4987655(CH4987655);CI-1040;PD-0325901;CH5126766;MAP855;AZD6244;瑞福替尼(RDEA 119/BAY 86-9766);GDC-0973/XL581;AZD8330(ARRY-424704/ARRY-704);RO5126766(描述于PLoS One.2014Nov 25;9(11));和GSK1120212(或JTP-74057,描述于Clin Cancer Res.2011Mar 1;17(5):989-1000)。

[0343] 在一些实施方案中,抗癌剂为RAS-RAF-ERK或PI3K-AKT-TOR或PI3K-AKT信号途径的破坏剂或抑制剂。PI3K/AKT抑制剂可包括但不限于Cancers(Basel)2015Sep;7(3):1758-1784中描述的一种或多种PI3K/AKT抑制剂。例如,PI3K/AKT抑制剂可选自NVP-BEZ235中的一种或多种;BGT226;XL765/SAR245409;SF1126;GDC-0980;PI-103;PF-04691502;PKI-587;GSK2126458。

[0344] 在一些实施方案中,抗癌剂为PD-1或PD-L1拮抗剂。

[0345] 在一些实施方案中,另外的治疗剂包括EGFR抑制剂、IGF-1R抑制剂、MEK抑制剂、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、TOR抑制剂、MCL-1抑制剂、BCL-2抑制剂、SHP2抑制剂、蛋白酶体抑制剂和免疫疗法。

[0346] IGF-1R抑制剂包括林西替尼或其药学上可接受的盐。

[0347] EGFR抑制剂包括但不限于小分子拮抗剂、抗体抑制剂或特异性反义核苷酸或siRNA。有用的EGFR抗体抑制剂包括西妥昔单抗(Erbitux®)、帕尼单抗(Vectibix®)、扎鲁木单抗、尼妥珠单抗和马珠单抗。其它基于抗体的EGFR抑制剂包括任何抗EGFR抗体或抗体片段,其可以部分或完全阻断EGFR通过其天然配体的激活。基于抗体的EGFR抑制剂的非限制性实例包括在Modjtahedi等人,Br.J.Cancer1993,67:247-253;Teramoto等人,Cancer 1996,77:639-645;Goldstein等人,Clin.Cancer Res.1995,1:1311-1318;Huang等人,1999,Cancer Res.15:59(8):1935-40;和Yang等人,Cancer Res.1999,59:1236-1243中描述的。EGFR抑制剂可以是单克隆抗体Mab E7.6.3(Yang,1999同上)或Mab C225(ATCC登录号HB-8508),或具有其结合特异性的抗体或抗体片段。

[0348] EGFR的小分子拮抗剂包括吉非替尼(Iressa®)、厄洛替尼(Tarceva®)和拉帕替尼(TykerB®)。参见,例如,Yan等人,Pharmacogenetics and Pharmacogenomics In Oncology Therapeutic Antibody Development,BioTechniques 2005,39(4):565-8;和Paez等人,EGFR Mutations In Lung Cancer Correlation With Clinical Response To

Gefitinib Therapy,Science2004,304(5676):1497-500。小分子EGFR抑制剂的其它非限制性实例包括以下专利出版物中描述的任何EGFR抑制剂,以及此类EGFR抑制剂的所有药学上可接受的盐:EP 0520722;EP 0566226;WO96/33980;美国专利号5,747,498;WO96/30347;EP 0787772;WO97/30034;WO97/30044;WO97/38994;WO97/49688;EP 837063;WO98/02434;WO97/38983;WO95/19774;WO95/19970;WO97/13771;WO98/02437;WO98/02438;WO97/32881;DE 19629652;WO98/33798;WO97/32880;WO97/32880;EP 682027;WO97/02266;WO97/27199;WO98/07726;WO97/34895;WO96/31510;WO98/14449;WO98/14450;WO98/14451;WO95/09847;WO97/19065;WO98/17662;美国专利号5,789,427;美国专利号5,650,415;美国专利号5,656,643;WO99/35146;WO99/35132;WO99/07701;和WO92/20642。小分子EGFR抑制剂的其它非限制性实例包括Traxler等人,Exp.Opin.Ther.Patents 1998,8(12):1599-1625中描述的任何EGFR抑制剂。在一些实施方案中,EGFR抑制剂为奥希替尼。

[0349] MEK抑制剂包括但不限于匹马西替尼、司美替尼、考比替尼(Cotellic®)、曲美替尼(Mekinist®)和比尼美替尼(Mektovi®)。在一些实施方案中,MEK突变是选自DE51-Q58的II类MEK1突变;DF53-Q58;E203K;L177M;C121S;F53L;K57E;Q56P;和K57N。

[0350] PI3K抑制剂包括但不限于,渥曼青霉素;描述于WO06/044453的17-羟基渥曼青霉素类似物;4-[2-(1H-吲唑-4-基)-6-[[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]甲基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]吗啉(也称为匹替西布或GDC-0941,且描述于WO09/036082及WO09/055730);2-甲基-2-[4-[3-甲基-2-氧代-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基]丙腈(也称为BEZ 235或NVP-BEZ 235,且描述于WO06/122806);(S)-1-(4-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-N-吗啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羟基丙-1-酮(描述于WO08/070740);LY294002(2-(4-吗啉基)-8-苯基-4H-1-苯并吡喃-4-酮,可从Axon Medchem获得);PI 103盐酸盐(3-[4-(4-吗啉基吡啶并-[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]酚盐酸盐,可从Axon Medchem获得);PIK 75(2-甲基-5-硝基-2-[(6-溴基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)亚甲基]-1-甲基酰肼-苯磺酸单盐酸盐,可从Axon Medchem获得);PIK 90((N-(7,8-二甲氧基-2,3-二氢基-咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-烟碱酰胺,可从Axon Medchem获得);AS-252424(5-[1-[5-(4-氟-2-羟基-苯基)-呋喃-2-基]-亚甲-(Z)-基]-噻唑烷-2,4-二酮,可从Axon Medchem获得);TGX-221(7-甲基-2-(4-吗啉基)-9-[1-(苯基氨基)乙基]-4H-吡啶并-[1,2-a]嘧啶-4-酮,可从Axon Medchem获得);XL-765;和XL-147。其它PI3K抑制剂包括去甲氧绿胶霉素、哌立福新、CAL101、PX-866、BEZ235、SF1126、INK1117、IPI-145、BKM120、XL147、XL765、Palomid 529、GSK1059615、ZSTK474、PWT33597、IC87114、TGI 00-115、CAL263、PI-103、GNE-477、CUDC-907和AEZS-136。

[0351] AKT抑制剂包括但不限于,Akt-1-1(抑制Akt1)(Barnett等人,Biochem.J.2005,385(Pt.2):399-408);Akt-1-1,2(抑制Ak1和Ak2)(Barnett等人,Biochem.J.2005,385(Pt.2):399-408);API-59CJ-Ome(例如,Jin等人,Br.J.Cancer 2004,91:1808-12);1-H-咪唑[4,5-c]吡啶基化合物(例如,WO 05/011700);吲哚-3-甲醇及其衍生物(例如,美国专利6,656,963;Sarkar与Li J Nutr.2004,134(12Suppl):3493S-3498S);哌立福新(例如,干扰Akt膜定位;Dasmahapatra等人Clin.Cancer Res.2004,10(15):5242-52);磷脂酰肌醇醚脂质类似物(例如,Gills与Dennis Expert.Opin.Investig.Drugs 2004,13:787-97);以及曲西利滨(TCN或API-2或NCI标识符:NSC 154020;Yang等人,Cancer Res.2004,64:4394-9)。

[0352] mTOR抑制剂包括但不限于,ATP-竞争性mTORC1/mTORC2抑制剂,例如,PI-103、PP242、PP30;Torin 1;FKBP12增强剂;4H-1-苯并吡喃-4-酮衍生物;及雷帕霉素(也称为西罗莫司)及其衍生物,包括:西罗莫司(Torisel®);依维莫司(Afinitor®;WO94/09010);利达福莫司(也称为德福莫司或AP23573);雷帕霉素类似物(rapalogs),例如,公开于WO98/02441和WO01/14387,例如,AP23464和AP23841;40-(2-羟基乙基)雷帕霉素;40-[3-羟基(羟基甲基)甲基丙酸酯]-雷帕霉素(也称为CC1779);40-表-(四唑)-雷帕霉素(也称为ABT578);32-脱氧雷帕霉素;16-戊炔氧基-32(S)-二氢雷霉素;公开于WO05/005434的衍生物;公开于美国专利号5,258,389、5,118,677、5,118,678、5,100,883、5,151,413、5,120,842和5,256,790,以及WO94/090101、WO92/05179、WO93/111130、WO94/02136、WO94/02485、WO95/14023、WO94/02136、WO95/16691、WO96/41807、WO96/41807和WO2018204416的衍生物;和含磷雷帕霉素衍生物(例如,WO05/016252)。在一些实施方案中,该mTOR抑制剂为一种双甾体抑制剂(参见例如,WO2018204416、WO2019212990和WO2019212991),例如RMC-5552。

[0353] 可与本公开的化合物组合使用的BRAF抑制剂包括例如威罗非尼、达拉非尼和恩科拉非尼。BRAF可包含第3类BRAF突变。在一些实施方案中,第3类BRAF突变选自人BRAF中的以下氨基酸取代中的一个或多个:D287H;P367R;V459L;G466V;G466E;G466A;S467L;G469E;N581S;N581I;D594N;D594G;D594A;D594H;F595L;G596D;G596R及A762E。

[0354] MCL-1抑制剂包括但不限于,AMG-176、MIK665及S63845。髓细胞白血病-1(MCL-1)蛋白为B细胞淋巴瘤-2(BCL-2)蛋白家族的关键抗凋亡成员之一。MCL-1的过度表达与肿瘤进展和耐药密切相关,不仅与传统化学疗法有关,而且与包括BCL-2抑制剂(例如ABT-263)在内的靶向疗法有关。

[0355] 在一些实施方案中,另外的治疗剂为SHP2抑制剂。SHP2为一种由PTPN11基因编码的非受体蛋白酪氨酸磷酸酶,其有助于多种细胞功能,包括增殖、分化、细胞周期维持和迁移。SHP2具有两个N端Src同源2结构域(N-SH2和C-SH2)、一个催化结构域(PTP)和一个C端尾。两个SH2结构域控制SHP2的亚细胞定位和功能调节。该分子以一种无活性的自我抑制构象存在,该构象由一个结合网络稳定,该网络涉及来自N-SH2和PTP结构域的残基。例如,通过受体酪氨酸激酶(RTK)起作用的细胞因子或生长因子的刺激导致催化位点的暴露,从而导致SHP2的酶促激活。

[0356] SHP2参与经由RAS-促分裂原激活蛋白激酶(MAPK)、JAK-STAT或磷酸肌醇3-激酶-AKT途径的信号传导。PTPN11基因和随后在SHP2中的突变已在几种人类发育疾病中发现,例如Noonan综合征和Leopard综合征,以及人类癌症,例如幼年型粒单核细胞白血病、神经母细胞瘤、黑色素瘤、急性髓细胞白血病和乳腺癌、肺和结肠。其中一些突变破坏了SHP2的自抑制构象并促进自激活或增强的生长因子驱动的SHP2激活。因此,SHP2代表了开发用于治疗包括癌症在内的各种疾病的新疗法的极具吸引力的目标。已显示SHP2抑制剂(例如RMC-4550或SHP099)与RAS途径抑制剂(例如MEK抑制剂)组合可抑制体外多种癌细胞系(例如胰腺、肺、卵巢和乳腺)的增殖癌症。因此,涉及SHP2抑制剂和RAS途径抑制剂的联合治疗可能是预防多种恶性肿瘤中肿瘤耐药性的一般策略,并且可能构成三重联合抑制剂与SOS1抑制剂的基础。

[0357] 本领域已知的此类SHP2抑制剂的非限制性实例包括:Chen等人Mol Pharmacol.2006,70,562;Sarver等人,J.Med.Chem.2017,62,1793;Xie等人,

J.Med.Chem.2017,60,113734;和Igbe等人,Oncotarget,2017,8,113734;以及PCT申请案:WO2015107493;WO2015107494;WO201507495;WO2016203404;WO2016203405;WO2016203406;WO2011022440;WO2017156397;WO2017079723;WO2017211303;WO2012041524;WO2017211303;WO2019051084;WO2017211303;US20160030594;US20110281942;WO2010011666;WO2014113584;WO2014176488;WO2017100279;WO2019051469;US8637684;WO2007117699;WO2015003094;WO2005094314;WO2008124815;WO2009049098;WO2009135000;WO2016191328;WO2016196591;WO2017078499;WO2017210134;WO2018013597;WO2018129402;WO2018130928;WO20181309928;WO2018136264;WO2018136265;WO2018160731;WO2018172984;及WO2010121212,并且其各自通过引用并入本文。

[0358] 在一些实施方案中,SHP2抑制剂结合在活性位点中。在一些实施方案中,SHP2抑制剂为混合型不可逆抑制剂。在一些实施方案中,SHP2抑制剂结合变构位点,例如非共价变构抑制剂。在一些实施方案中,SHP2抑制剂为共价SHP2抑制剂,例如靶向位于磷酸酶活性位点之外的半胱氨酸残基(C333)的抑制剂。在一些实施方案中,SHP2抑制剂为可逆抑制剂。在一些实施方案中,SHP2抑制剂为不可逆抑制剂。在一些实施方案中,SHP2抑制剂为SHP099。在一些实施方案中,SHP2抑制剂为TNO155。在一些实施方案中,SHP2抑制剂为RMC-4550。在一些实施方案中,SHP2抑制剂为RCM-4630。在一些实施方案中,SHP2抑制剂为JAB-3068。

[0359] 蛋白酶体抑制剂包括但不限于卡非佐米(Kyprolis®)、硼替佐米(Velcade®)及奥普佐米。

[0360] 免疫疗法包括但不限于单克隆抗体、免疫调节酰亚胺(IMiD)、GITR激动剂、基因工程T细胞(例如,CAR-T细胞)、双特异性抗体(例如,BiTE)以及抗PD-1、抗-PDL-1、抗-CTLA4、抗-LAG1和抗-OX40剂。

[0361] 免疫调节剂(IMiD)为一类含有酰亚胺基团的免疫调节药物(调节免疫反应的药物)。IMiD类包括沙利度胺及其类似物(来那度胺、泊马度胺和阿普斯特)。

[0362] Goldberg等人,Blood 2007,110(1):186-192;Thompson等人、Clin.Cancer Res.2007,13(6):1757-1761;和WO06/121168A1描述了示例性抗PD-1抗体及其使用方法,并且也于本文别处描述。

[0363] GITR激动剂包括但不限于GITR融合蛋白和抗GITR抗体(例如,二价抗GITR抗体),例如,描述于美国专利号6,111,090、美国专利号8,586,023、WO2010/003118和WO2011/090754的GITR融合蛋白;或例如,描述于美国专利号7,025,962、EP 1947183、美国专利号7,812,135、美国专利号8,388,967、美国专利号8,591,886、美国专利号7,618,632、EP 1866339以及WO2011/028683、WO2013/039954、WO05/007190、WO07/133822、WO05/055808、WO99/40196、WO01/03720、WO99/20758、WO06/083289、WO05/115451和WO2011/051726的抗GITR抗体。

[0364] 可与本公开的化合物组合使用的治疗剂的另一实例为抗血管生成剂。抗血管生成剂包括但不限于体外合成制备的化学组合物、抗体、抗原结合区、放射性同位素及其组合和缀合物。抗血管生成剂可以是激动剂、拮抗剂、变构调节剂、毒素,或更一般地,可起到抑制或刺激其靶标的作用(例如,受体或酶激活或抑制),从而促进细胞死亡或阻止细胞生长。在一些实施方案中,一种或多种另外的疗法包括抗血管生成剂。

[0365] 抗血管生成剂可以是MMP-2(基质金属蛋白酶2)抑制剂、MMP-9(基质金属蛋白酶9)抑制剂和COX-II(环加氧酶11)抑制剂。抗血管生成剂的非限制性实例包括雷帕霉素、西罗莫司(CCI-779)、依维莫司(RAD001)、索拉非尼、舒尼替尼和贝伐单抗。有用的COX-II抑制剂的实例包括阿来考昔、伐地考昔和罗非考昔。有用的基质金属蛋白酶抑制剂的实例为描述于WO96/33172、WO96/27583、WO98/07697、WO98/03516、WO98/34918、WO98/34915、WO98/33768、WO98/30566、WO90/05719、WO99/52910、WO99/52889、WO99/29667、WO99007675、EP0606046、EP0780386、EP1786785、EP1181017、EP0818442、EP1004578和US20090012085以及美国专利号5,863,949和5,861,510。在一些实施方案中,MMP-2和MMP-9抑制剂具有很少或没有抑制MMP-1活性。在一些实施方案中,MMP-2和MMP-9抑制剂针对其它基质金属蛋白酶(即MAP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12和MMP-13)。MMP抑制剂的一些具体实例为AG-3340、RO32-3555和RS13-0830。

[0366] 其它示例性抗血管生成剂包括KDR(激酶结构域受体)抑制剂(例如,特异性结合激酶结构域受体的抗体和抗原结合区)、抗VEGF剂(例如,特异性结合VEGF的抗体或抗原结合区,或可溶性VEGF受体或其配体结合区),例如VEGF-TRAP^{TM},以及抗VEGF受体剂(例如,特异性结合其的抗体或抗原结合区)、EGFR抑制剂(例如,与其特异性结合),例如Vectibix®(帕尼单抗)、厄洛替尼(Tarceva®)、抗Ang1和抗Ang2剂(例如,特异性结合其或其受体的抗体或抗原结合区,例如Tie2/Tek),和抗Tie2激酶抑制剂(例如特异性结合的抗体或抗原结合区)。其它抗血管生成剂包括Campath、IL-8、B-FGF、Tek拮抗剂(US2003/0162712;US6,413,932)、抗TWEAK剂(例如,特异性结合抗体或抗原结合区,或可溶性TWEAK受体拮抗剂;参见US6,727,225)、ADAM去结合素结构域拮抗整联蛋白与其配体的结合(US 2002/0042368)、特异性结合抗-eph受体或抗-ephrin抗体或抗原结合区(美国专利号5,981,245;5,728,813;5,969,110;6,596,852;6,232,447;6,057,124及其专利家族成员)和抗PDGF-BB拮抗剂(例如,特异性结合抗体或抗原结合区)以及特异性结合PDGF-BB配体的抗体或抗原结合区,以及PDGFR激酶抑制剂(例如,特异性结合的抗体或抗原结合区)。其它抗血管生成剂包括:SD-7784(Pfizer,USA);西仑吉肽(Merck KGaA,Germany,EPO 0770622);培加他尼八钠(Gilead Sciences,USA);α他汀(BioActa,UK);M-PGA(Celgene,USA,US 5712291);伊洛马司他(Arriva,USA,US5892112);依马沙尼(Pfizer,USA,US 5792783);伐他拉尼(Novartis,Switzerland);2-甲氧基雌二醇(EntreMed,USA);TLC ELL-12(Elan,Ireland);醋酸阿奈可他(Alcon,USA);α-D148 Mab(Amgen,USA);CEP-7055(Cephalon,USA);抗-Vn Mab(Crucell,Netherlands)、DACantiangiogenic(ConjuChem,Canada);Angiocidin(InKine Pharmaceutical,USA);KM-2550(Kyowa Hakko,Japan);SU-0879(Pfizer,USA);CGP-79787(Novartis,Switzerland,EP 0970070);ARGENT技术(Ariad,USA);YIGSR-Stealth(Johnson&Johnson,USA);纤维蛋白原-E片段(BioActa,UK);血管生成抑制剂(Trigen,UK);TBC-1635(Encysive Pharmaceuticals,USA);SC-236(Pfizer,USA);ABT-567(Abbott,USA);转移抑制素(EntreMed,USA);乳腺丝氨酸蛋白酶抑制物(Sosei,Japan);2-甲氧基雌二醇(Oncology Sciences Corporation,USA);ER-68203-00(IV AX,USA);BeneFin(Lane Labs,USA);Tz-93(Tsumura,Japan);TAN-1120(Takeda,Japan);FR-111142(Fujisawa,Japan,JP 02233610);血小板因子4(RepliGen,USA,EP 407122);血管内皮生长因子拮抗剂(Borean,Denmark);贝伐单抗(pINN)(Genentech,USA);血管生成抑制剂(SUGEN,USA);XL

784(Exelixis,USA);XL 647(Exelixis,USA);MAb,α5β3整合素,第二代(Applied Molecular Evolution,USA和Medlmmune,USA);思札妥林盐酸盐(Lilly,USA);CEP 7055(Cephalon,USA及Sanofi-Synthelabo,France);BC1(Genoa Institute of Cancer Research,Italy);rBPI 21和BPI衍生的抗血管生成(XOMA,USA);PI 88(Progen,Australia);西仑吉肽(Merck KGaA,German;Munich Technical University,Germany,Scripps Clinic和Research Foundation,USA);AVE 8062(Ajinomoto,Japan);AS1404(Cancer Research Laboratory,New Zealand);SG 292(Telios,USA);内皮抑素(Boston Childrens Hospital,USA);ATN 161(Attenuon,USA);2-甲氧基雌二醇(Boston Childrens Hospital,USA);ZD 6474(AstraZeneca,UK);ZD 6126(Angiogene Pharmaceuticals,UK);PPI 2458(Praecis,USA);AZD 9935(AstraZeneca,UK);AZD 2171(AstraZeneca,UK);伐他拉尼(pINN)(Novartis,Switzerland和ScheringAG,Germany);组织因子途径抑制剂(EntreMed,USA);培加他尼(Pinn)(Gilead Sciences,USA);黄根醇(Yonsei University,South Korea);基于基因的疫苗,VEGF-2(Scripps Clinic和Research Foundation,USA);SPV5.2(Supratek,Canada);SDX 103(University of California at San Diego,USA);PX 478(ProlX,USA);METASTATIN(EntreMed,USA);肌钙蛋白I(Harvard University,USA);SU 6668(SUGEN,USA);OXI 4503(OXiGENE,USA);邻胍(Dimensional Pharmaceuticals,USA);莫托普胺C(British Columbia University,Canada);CDP 791(Celltech Group,UK);阿替莫德(pINN)(GlaxoSmithKline,UK);E 7820(Eisai,Japan);CYC 381(Harvard University,USA);AE 941(Aeterna、Canada);血管生成疫苗(EntreMed,USA);尿激酶纤溶酶原激活物抑制剂(Dendreon,USA);奥谷法奈(pINN)(Melmotte,USA);HIF-1α抑制剂(Xenova,UK);CEP 5214(Cephalon,USA);BAY RES2622(Bayer,Germany);血管抑制素(InKine,USA);A6(Angstrom,USA);KR 31372(Korea Research Institute of Chemical Technology,South Korea);GW 2286(GlaxoSmithKline,UK);EHT 0101(ExonHit,France);CP 868596(Pfizer,USA);CP 564959(OSI,USA);CP 547632(Pfizer,USA);786034(GlaxoSmithKline,UK);KRN 633(Kirin Brewery,Japan);药物输送系统、眼内、2-甲氧基雌二醇;吡卡酯(anginex)(Maastricht University,Netherlands和Minnesota University,USA);ABT 510(Abbott,USA);AAL 993(Novartis,Switzerland);VEGI(ProteomTech,USA);肿瘤坏死因子-α抑制剂;SU 11248(Pfizer,USA和SUGEN USA);ABT 518(Abbott,USA);YH16(烟台荣昌生物,中国);S-3APG(Boston Childrens Hospital,USA和EntreMed,USA);MAb,KDR(ImClone Systems,USA);MAb,α5β(Protein Design,USA);KDR激酶抑制剂(Celltech Group,UK和Johnson&Johnson,USA);GFB 116(South Florida University,USA和Yale University,USA);CS 706(Sankyo,Japan);考布他汀A4前药(Arizona State University,USA);软骨素酶AC(IBEX、Canada);BAY RES2690(Bayer,Germany);AGM 1470(Harvard University,USA、Takeda,Japan和TAP,USA);AG 13925(Agouron,USA);四硫代钼酸盐(University of Michigan,USA);GCS100(Wayne State University,USA)、CV 247(Ivy Medical,UK);CKD 732(Chong Kun Dang,South Korea);伊索拉定(Nippon Shinyaku,Japan);RG 13577(Aventis,France);WX 360(Wilex,Germany);角鲨胺(Genaera,USA);RPI 4610(Sirna,USA);乙酰肝素酶抑制剂(InSight,Israel);KL 3106(Kolon,South Korea);和厚朴酚(Honokiol)(Emory University,USA);ZK CDK

(ScheringAG,Germany);ZK Angio(ScheringAG,Germany);ZK 229561(Novartis,Switzerland和ScheringAG,Germany);XMP 300(XOMA,USA);VGA1102(Taisho,Japan);VE-cadherin-2拮抗剂(ImClone Systems,USA);血管抑制素(National Institutes of Health,USA);Flk-1(ImClone Systems,USA);TZ 93(Tsumura,Japan);TumStatin(Beth Israel Hospital,USA);截短的可溶性FLT 1(血管内皮生长因子或受体1)(Merck&Co,USA);Tie-2配体(Regeneron,USA);以及血小板反应蛋白1抑制剂(Allegheny Health,Education和Research Foundation,USA)。

[0367] 可与本公开的化合物组合使用的治疗剂的其它实例包括特异性结合和抑制生长因子(例如,肝细胞生长的拮抗剂)的活性的试剂(例如,抗体、抗原结合区或可溶性受体)因子(HGF,亦称为分散因子),以及特异性结合其受体c-Met的抗体或抗原结合区域。

[0368] 可与本公开的化合物组合使用的治疗剂的另一个实例为自噬抑制剂。自噬抑制剂包括但不限于氯喹、3-甲基腺嘌呤、羟氯喹(Plaquenil™)、巴弗洛霉素A1、5-氨基-4-咪唑甲酰胺核苷(AICAR)、冈田酸、抑制蛋白质磷酸酶的自噬抑制藻毒素2A型或1型、cAMP的类似物,以及提高cAMP水平的药物,例如腺苷、LY204002、N6-巯基嘌呤核苷和长春碱。此外,还可使用抑制蛋白质表达的反义或siRNA,包括但不限于ATG5(其与自噬有关)。在一些实施方案中,一种或多种另外的疗法包括自噬抑制剂。

[0369] 可与本公开的化合物组合使用的治疗剂的另一实例为抗肿瘤剂。在一些实施方案中,一种或多种另外的疗法包括抗肿瘤剂。抗肿瘤剂的非限制性实例包括乙酰甘露聚糖、阿克拉比星、阿地白介素、阿仑单抗、阿利维A酸、阿曲他明、氨磷汀、氨基乙酰丙酸、氨柔比星、安吖啶、阿那格雷、阿那曲唑、安塞尔、安塞司亭(ancestim)、阿拉宾、三氧化二砷、BAM-002(Novelos)、贝沙罗汀、比卡鲁胺、溴尿苷、卡培他滨、西莫白介素、西曲瑞克、克拉屈滨、克霉唑、阿糖胞苷酸盐、DA 3030(Dong-A)、达利珠单抗、登尼白介素、地洛瑞林、右雷佐生、地拉西、多西他赛、多二十烷醇、多柔钙化醇、多西氟啶、多柔比星、溴隐亭、卡莫司汀、阿糖胞苷、氟尿嘧啶、HIT双氯芬酸、干扰素α、柔红霉素、多柔比星、维甲酸、依地福辛、依瑞可洛单抗、依氟鸟氨酸、埃替福尔、表柔比星、促红细胞生成素、磷酸依托泊苷、依西美坦、舒林、法屈唑、非格司亭、非那雄胺、磷酸氟达拉滨、福美坦、氟替莫司汀、硝酸镓、吉西他滨、吉妥珠单抗佐加霉素、吉美拉西/替加氟组合、甘平、戈舍瑞林、七铂、人绒毛膜促性腺激素、人胎儿甲胎蛋白、伊班膦酸、伊达比星、咪喹莫特、干扰素α、干扰素α、天然、干扰素α-2、干扰素α-2a、干扰素α-2b、干扰素α-N1、干扰素α-n3、干扰素alfacon-1、干扰素α、天然的、干扰素β、干扰素β-1a、干扰素β-1b、干扰素γ、天然干扰素γ-1a、干扰素γ-1b、白细胞介素-1β、碘苯胍、伊立替康、伊索拉定、兰瑞肽、LC 9018(Yakult)、来氟米特、来格司亭、硫酸香菇多糖、来曲唑、白细胞α干扰素、亮丙瑞林、左旋咪唑+氟尿嘧啶、利阿唑、洛铂、洛尼达明、洛伐他汀、马索普罗、美拉索普罗、甲氧氯普胺、米非司酮、米替福新、米莫司亭、错配双链RNA、米托胍、米托拉克、米托蒽醌、莫格莫司亭、那法林、纳洛酮+喷他佐辛、那托司亭、奈达铂、尼鲁米特、诺斯卡平、新型刺激性红霉素蛋白质,NSC 631570奥曲肽、奥普乐维金、奥沙泰龙、奥沙利铂、紫杉醇、帕米膦酸、培门冬酶、聚乙二醇干扰素α-2b、戊聚糖多硫酸钠、喷司他丁、匹巴尼、吡柔比星、兔抗胸腺细胞多克隆抗体、聚乙二醇干扰素α-2a、聚合物钠、雷洛昔芬、雷替曲塞、拉斯布瑞实施例、铼Re 186依替膦酸盐、RII视黄酰胺、利妥昔单抗、罗莫肽、钐(153Sm)来西多南、沙格莫司汀、西佐非兰、索布唑烷、索那敏、氯化锶89、苏拉明、他索那明、他扎罗汀、替加

氟、替莫泊芬、替莫唑胺、替尼泊苷、四氯癸二烯、促甲状腺素α、拓扑替康、托瑞米芬、托西莫单抗-碘131、曲妥珠单抗、曲硫丹、维甲酸、曲洛司坦、曲甲氨蝶呤、曲普瑞林、肿瘤坏死因子α、天然、乌苯美司、膀胱癌疫苗、丸山疫苗、黑色素瘤裂解疫苗、伐柔比星、维替泊芬、长春瑞滨、病毒素、抑菌素刺激素或唑来膦酸;阿巴瑞克;AE 941(Aeterna)、安莫司汀、反义寡核苷酸、bcl-2(Genta)、APC 8015(Dendreon)、地西他滨、右氨基谷胱甘肽、地阿齐醌、EL 532(Elan)、EM 800(Endorecherche)、恩尿嘧啶、依他硝唑、芬维A胺、非格司亭、SD01(Amgen)、氟维司群、加洛他滨、胃泌素17免疫原、HLA-B7基因治疗(Vical)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、二盐酸组胺、伊布利妥单抗、伊洛马他、IM 86 2(Cytran)、白细胞介素-2、磷酸米泼昔芬、LDI 200(Milkhaus)、来瑞地汀、林妥珠单抗、CA 125MAb(Biomira)、癌症MAb(Japan Pharmaceutical Development)、HER-2和Fc MAb(Medarex)、独特型105AD7 MAb(CRC Technology)、独特型CEA MAb(Trilex)、LYM-1-碘131MAb(Techni clone)、多态性上皮黏蛋白-钇90MAb(Antisoma)、马立马司他、美诺立尔、米妥单抗、莫特沙芬钆、MX 6(Galderma)、奈拉滨、诺拉曲塞、P 30蛋白、培维索孟、培美曲塞、卟啉霉素、普列司他、RL 0903(Shire)、鲁比替康、沙铂、苯乙酸钠、斯巴膦酸、SRL 172(SR Pharma)、SU 5416(SUGEN)、TA 077(Tanabe)、四硫代钼酸盐、沙利布汀、血小板生成素、锡乙基硫紫啉、替拉扎明、癌症疫苗(Biomira)、黑色素瘤疫苗(New York University)、黑色素瘤疫苗(Sloan Kettering Institute)、黑色素瘤溶瘤疫苗(New York Medical College)、病毒性黑色素瘤细胞裂解疫苗(Royal Newcastle Hospital)或瓦斯波达(valspodar)。

[0370] 可与本公开的化合物组合使用的治疗剂的其它实例包括:易普利姆玛(Yervoy®);曲美木单抗;加利昔单抗;纳武利尤单抗,亦称为BMS-936558(Opdivo®);派姆单抗(Keytruda®);阿维鲁单抗(Bavencio®);AMP224;BMS-936559;MPDL3280A,亦称为RG7446;MEDI-570;AMG557;MGA271;IMP321;BMS-663513;PF-05082566;CDX-1127;抗-OX40(Providence Health Services);huMAbOX40L;阿他西普;CP-870893;卢卡妥尤单抗;达西珠单抗;室单胞菌-CD3;易普利姆玛;MEDI4736(Imfinzi®);MSB0010718C;AMP 224;阿达木单抗(Humira®);ado-曲妥珠单抗恩坦辛(Kadcyla®);阿柏西普(Eylea®);阿仑单抗(Campath®);巴西利昔单抗(Simulect®);贝利木单抗(Benlysta®);巴西利昔单抗(Simulect®);贝利木单抗(Benlysta®);布伦妥昔单抗维多丁(Adcetris®);卡那单抗(Ilaris®);赛妥珠单抗聚乙二醇(Cimzia®);达珠单抗(Zenapax®);达雷妥尤单抗(Darzalex®);地舒单抗(Prolia®);依库珠单抗(Soliris®);依法珠单抗(Raptiva®);吉妥珠单抗奥佐霉素(Mylotarg®);戈利木单抗(Simponi®);伊布单抗硫西坦(Zevalin®);英夫利昔单抗(Remicade®);莫他珠单抗(Numax®);那他珠单抗(Tysabri®);奥比妥珠单抗(Gazyva®);奥法木单抗(Arzerra®);奥马珠单抗(Xolair®);帕利珠单抗(Synagis®);帕妥珠单抗(Perjeta®);帕妥珠单抗(Perjeta®);雷珠单抗(Lucentis®);雷昔单抗(Abthrax®);托珠单抗(Actemra®);托西莫单抗;托西莫单抗-i-131;托西莫单抗及托西莫单抗-i-131(Bexxar®);优特克单抗(Stelara®);AMG 102;AMG 386;AMG 479;AMG 655;

AMG 706;AMG 745;及AMG 951。

[0371] 在一些实施方案中,用于与本公开的化合物联合治疗的另外的化合物选自CDK4/6抑制剂(例如,阿贝利西、帕博西利或瑞博西利)、KRAS:GDP G12C抑制剂(例如,AMG 510、MRTX 1257)或其它突变Ras:GDP抑制剂、KRAS:GTP G12C抑制剂或其它突变Ras:GTP抑制剂、MEK抑制剂(例如,瑞福替尼、司美替尼、曲美替尼或考比替尼)、SHP2抑制剂(例如,TNO155、RMC-4630)、ERK抑制剂和RTK抑制剂(例如,EGFR抑制剂)。

[0372] 在一些实施方案中,在与本公开的化合物的联合治疗中使用的另外的化合物选自ABT-737、AT-7519、卡非佐米、考比替尼、达鲁舍替、达沙替尼、多柔比星、GSK-343、JQ1、MLN-7243、NVP-ADW742、紫杉醇、帕博西利和伏拉赛替(volasertib)。在一些实施方案中,在与本公开的化合物的联合治疗中使用的另外的化合物选自由来那替尼、埃塞替尼和逆转素组成的组。

[0373] 根据所治疗的病症,本文所述的化合物可与本文公开的药剂或其它合适的药剂组合使用。因此,在一些实施方案中,本公开的一种或多种化合物将与本文所述的其它疗法共同给药。当用于联合治疗时,本文所述的化合物可与第二药剂同时或分开给药。这种联合给药可包括两种药剂在同一剂型中的同时给药、在不同剂型中的同时给药和分别给药。换言之,本文所述的化合物和本文所述的任何药剂可一起配制在相同的剂型中并同时给药。或者,可同时给药本公开的化合物和本文所述的任何疗法,其中两种药剂都存在于单独的制剂中。在另一个备选方案中,可给药本公开的化合物并随后进行本文所述的任何疗法,或反之亦然。在分开给药方案的一些实施方案中,本公开的化合物和本文所述的任何疗法间隔几分钟或几小时或几天给药。

[0374] 在一些实施方案中,联合治疗方案采用两种治疗剂,一种为本公开的化合物,另一种选自本文所述的治疗剂。在一些实施方案中,联合治疗方案采用三种治疗剂,一种本公开的化合物和两种选自本文所述的治疗剂。在一些实施方案中,组合治疗方案采用四种或更多种治疗剂,一种本公开的化合物和三种选自本文所述的治疗剂。

[0375] 在本文所述的任何方法的一些实施方案中,第一疗法(例如,本公开的化合物)和一种或多种另外的疗法以任一顺序同时或依次给药。可立即给药第一治疗剂,最长1小时、最长2小时、最长3小时、最长4小时、最长5小时、最长6小时、最长7小时、最长8小时、最长9小时、最长10小时、最长11小时、最长12小时、最长13小时、最长14小时、最长16小时、最长17小时、最长18小时、最长19小时、最长20小时、最长21小时、最长22小时、最长23小时、最长24小时,或最长1至7、1至14、1至21或1至30天之前或之后的一种或多种附加疗法。

[0376] 在本节中,所有参考文献均以引用方式并入所描述的试剂,无论是否明确说明。

[0377] 6.试剂盒

[0378] 本公开的另一个方面提供包含本公开的上述任一式的化合物的试剂盒或包含本公开的上述任一式的化合物的药物组合物。除了上述任一式的化合物之外,试剂盒可包括本公开的化合物或其药物组合物、诊断剂或治疗剂。试剂盒还可包括用于诊断或治疗方法的说明。在一些实施方案中,试剂盒包括上述任一式的化合物或其药物组合物和诊断剂。在其它实施方案中,试剂盒包括上述任一式的化合物或其药物组合物。

[0379] 在又一实施方案中,本公开包括适用于进行本文所述的治疗方法的试剂盒。在一个实施方案中,试剂盒包含第一剂型,其包含足以实施本公开方法的量的一种或多种本公

开化合物。在另一实施方案中,试剂盒包含足以实施本公开方法的量的一种或多种本公开化合物以及用于剂量的容器和用于剂量的容器。

[0380] 7.制备

[0381] 使用合成有机化学领域一般技术人员的公知常识,可通过下文描述的一般和特定方法制备上述任一通式的化合物。这些常见的常识可在下述标准参考书中找到,例如,Comprehensive Organic Chemistry,Barton与Ollis编,Elsevier;Comprehensive Organic Transformations:AGuide to Functional Group Preparations,Larock,John Wiley and Sons;和Compendium of Organic Synthetic Methods,Vol.I-XII(由Wiley-Interscience出版)。本文使用的起始材料为可商购或可通过本领域已知的常规方法制备。

[0382] 在上述任一式的化合物的制备中,应注意本文所述的一些制备方法可能需要保护远程官能度(例如,上述任一式中的伯胺、仲胺、羧基的前体)。对这种保护的需求将根据远程功能的性质和制备方法的条件而有所不同。对这种保护的需要很容易由本发明所属技术领域中具有通常知识者确定。这种保护/去保护方法的使用也在本领域的技术范围内。有关保护基团及其用途的一般描述,请参见Greene,Protective Groups in Organic Synthesis,John Wiley&Sons,New York,1991。

[0383] 例如,某些化合物含有伯胺或羧酸官能团,如果不加以保护,它们可能会干扰分子其它位点的反应。因此,这样的官能团可被适当的保护基团保护,该保护基团可在随后的步骤中去除。用于胺和羧酸保护的合适保护基团包括肽合成中常用的那些保护基团(例如,用于胺的N-叔丁氧羰基(Boc)、苄氧羰基(Cbz)和9-芴基亚甲基氧羰基(Fmoc),以及用于羧酸的低级烷基酯或苄酯),其在所述反应条件下通常不具有化学反应性,并且通常可在不化学改变上述任何一种式化合物中的其它官能度的情况下去除。

[0384] 下文描述的方案旨在提供在制备本公开的化合物中使用的方法的一般描述。本公开的一些化合物可包含具有立体化学名称(R)或(S)的单个或多个手性中心。对本发明所属技术领域一般技术人员而言显而易见的是,无论材料是对映体富集的还是外消旋的,所有合成转化都可以类似的方式进行。此外,所需光学活性材料的拆分可使用如本文和化学文献中所述的众所周知的方法在序列中的任何所需点发生。

[0385] [实施例]

[0386] 缩写

[0387]	Ar	氩
[0388]	DAST	二乙氨基三氟化硫
[0389]	DCM	二氯甲烷
[0390]	DIEA	N,N-二异丙基乙基胺
[0391]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0392]	DMF-DMA	N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛
[0393]	DMSO	二甲基亚砜
[0394]	Dppf	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
[0395]	EA	乙酸乙酯
[0396]	EtOH	乙醇
[0397]	EtOAc	乙酸乙酯

[0398] HATU N-[(二甲基氨基)-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-1-基亚甲基]-N甲基甲胺六氟磷酸盐N-氧化物

[0399] HPLC 高效液相色谱术

[0400] i-PrOH 异丙醇

[0401] LC-MS 液相色谱-质谱法

[0402] MeOH 甲醇

[0403] $Pd(dppf)Cl_2$ 二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯

[0404] $Pd(PPh3)_4$ 肆(三苯基磷化氢)钯

[0405] PE 石油醚

[0406] TEA 三乙胺

[0407] THF 四氢呋喃

[0408] Tf 三氟甲磺酸盐

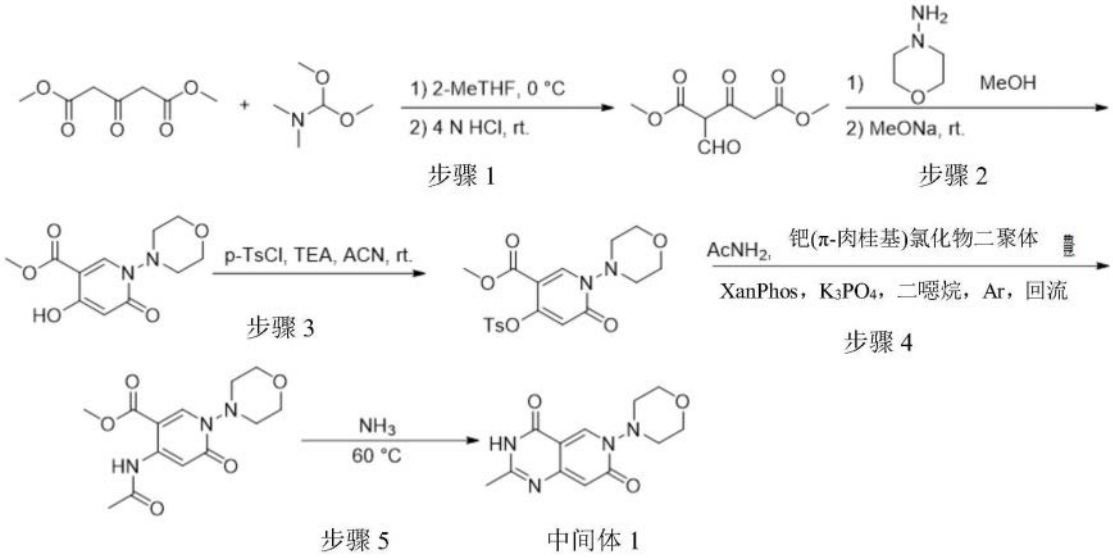
[0409] Ts 甲苯磺酰基

[0410] Xantphos 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃

[0411] 合成例1.制备中间体的合成方法

[0412] 中间体1

[0413]



[0414] 步骤1:

[0415] 在4℃向搅拌的2-MeTHF(75mL)溶液中加入3-氧代戊二酸二甲酯(10g,57.4mmol)和DMF-DMA(6.8g,57.4mmol)。将该混合物搅拌3小时。将反应混合物加热至室温,并缓慢地加入盐酸水溶液(4N,26mL)。在室温搅拌3小时后,析出有机层,使用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤及真空浓缩以获得2-甲酰基-3-氧代-戊二酸二甲酯(11g,95%产率),为淡黄色液体,其不经进一步纯化而直接使用。LC-MS:m/z 202.9$[M+H]^+$。

[0416] 步骤2:

[0417] 将2-甲酰基-3-氧代-戊二酸二甲酯(2.3g,11.5mmol)与吗啉-4-胺(1.1g,10.4mmol)在MeOH(15mL)中的混合物在室温搅拌12小时。在该混合物中加入MeONa(647.9mg,12.0mmol)并搅拌6小时。将混合物以H_2O(15mL)骤冷,以HCl(1N)水溶液酸化至pH 1至2。过滤所获得的固体,以MeOH和H_2O(1:1,V:V)洗涤,干燥真空以获得4-羟基-1-N-吗啉

基-6-氧代-吡啶-3-甲酸甲酯(2g,75%产率),为白色固体。LC-MS:m/z 254.9[M+H]$^+$。

[0418] 步骤3:

[0419] 向4-羟基-1-N-吗啉基-6-氧代-吡啶-3-甲酸甲酯(2.0g,7.9mmol)和TEA(1.2g,11.8mmol)在CH_3CN(50mL)的搅拌溶液中加入4-甲基苯磺酰氯(1.5g,7.9mmol)。将该混合物在室温搅拌1小时。过滤所获得的固体,并以CH_3CN洗涤以获得1-N-吗啉基-6-氧代-4-(对甲苯基磺酰氧基)吡啶-3-甲酸甲酯(2.6g,81%产率)。LC-MS:m/z 408.8[M+H]$^+$。

[0420] 步骤4:

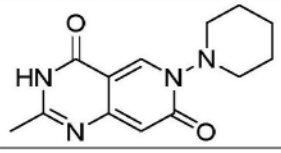
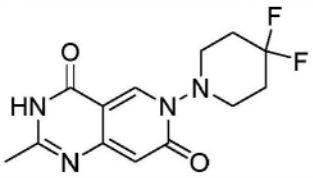
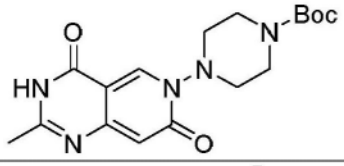
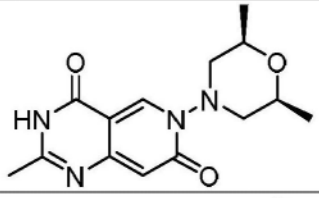
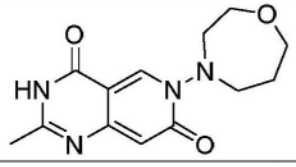
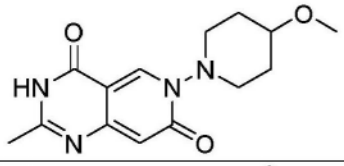
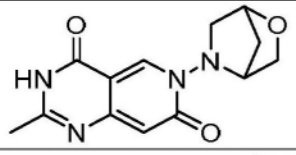
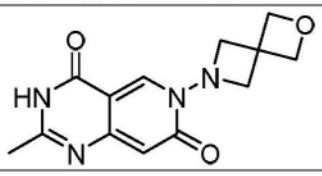
[0421] 将1-N-吗啉基-6-氧代-4-(对甲苯基磺酰氧基)吡啶-3-甲酸甲酯(2.0g,5.0mmol)、乙酰胺(590.1mg,10mmol)、钯(π-肉桂基)氯化物二聚体(129.4mg,249.7μmol)、XantPhos(289.2mg,499.5μmol)和K_3PO_4(2.7g,12.5mmol)在二噁烷(50mL)的混合物在100℃搅拌12小时。使用快速柱色谱纯化该混合物以获得4-乙酰胺基-1-N-吗啉基-6-氧代-吡啶-3-甲酸甲酯(1.0g,68%产率)。LC-MS:m/z 295.9[M+H]$^+$。

[0422] 步骤5:

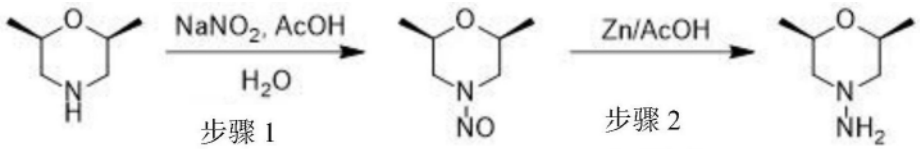
[0423] 将甲基4-乙酰胺基-1-N-吗啉基-6-氧代-吡啶-3-甲酸酯(295mg,1.0mmol)和在MeOH中的NH_3溶液(7M,5mL)的混合物加热至60℃,保持16小时。浓缩该混合物并过滤以获得2-甲基-6-N-吗啉基-3H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4,7-二酮(200mg,76%产率),其不经进一步纯化而直接使用。LC-MS:m/z 262.9[M+H]$^+$。

[0424] 本公开的另外的中间体通过使用与对中间体1描述的代表性程序类似的相应衍生物来制备。选择的化合物及其相应的表征数据呈现在下表中。

[0425]

ID	结构	LC-MS: m/z $[M+H]^+$
中间体 2		260.9
中间体 3		296.9
中间体 4		361.9
中间体 5		290.8
中间体 6		276.9
中间体 7		290.8
中间体 8		274.9
中间体 9		274.8

[0426] 中间体10

[0427] 

[0428] 步骤1:

[0429] 在0℃向(2S,6R)-2,6-二甲基吗啉(2.0g,17.4mmol)在水(25mL)的溶液中加入亚硝酸钠(1.8g,26.1mmol)和醋酸(1.4g,22.5mmol)。在20℃搅拌该混合物2小时。以CH_2Cl_2(80mL)稀释该混合物,并以$NaHCO_3$水溶液(30mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤及浓缩,以

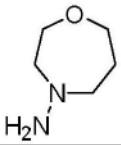
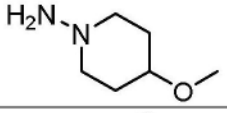
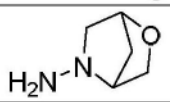
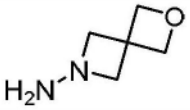
获得(2S,6R)-2,6-二甲基-4-亚硝基-吗啉(2.5g,99%产率),为黄色油状物。

[0430] 步骤2:

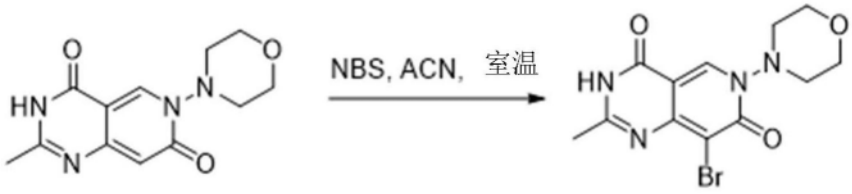
[0431] 在0℃向(2S,6R)-2,6-二甲基-4-亚硝基-吗啉(2.5g,17.4mmol)在CH_3OH(25mL)中的溶液加入醋酸(3.1g,52.1mmol)和锌(3.4g,52.1mmol)。在20℃搅拌该混合物4小时。过滤该混合物,并浓缩该滤液,以获得(2S,6R)-2,6-二甲基吗啉-4-胺(7g),为白色固体。

[0432] 类似于中间体10所述的代表性程序制备以下化合物。

[0433]

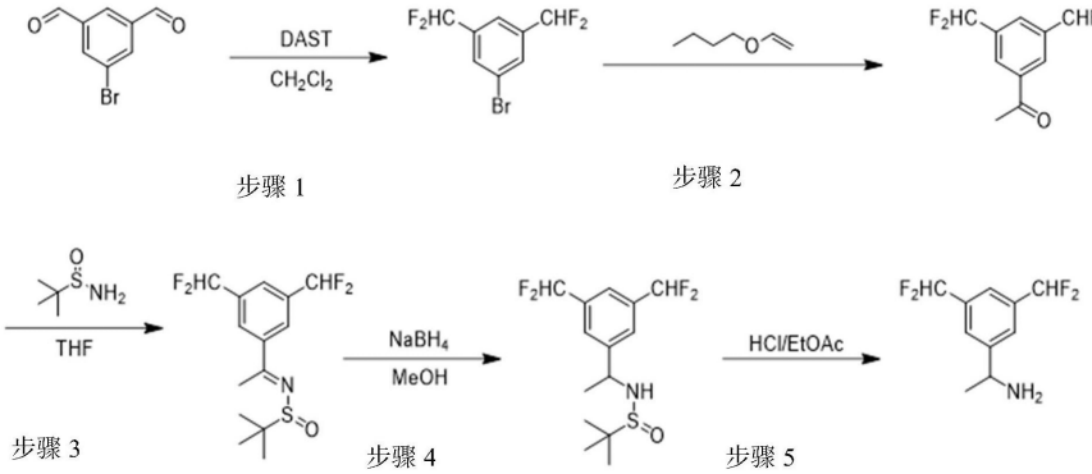
ID	结构	LC-MS: m/z $[M+H]^+$
中间体 11		116.8
中间体 12		130.9
中间体 13		114.8
中间体 14		114.7

[0434] 中间体15

[0435] 

[0436] 将2-甲基-6-N-吗啉基-3H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4,7-二酮(26.2mg,99.9μmol)和1-溴基吡咯烷-2,5-二酮(17.8mg,99.9μmol)在CH_3CN(2mL)中的混合物在室温搅拌3小时。浓缩反应混合物及以MeOH(5mL)洗涤以获得8-溴-2-甲基-6-N-吗啉基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4,7(3H,6H)-二酮(25mg)。LC-MS:m/z 341.7$[M+H]^+$。

[0437] 中间体16

[0438] 

[0439] 步骤1：

[0440] 在0℃向5-溴基苯-1,3-二甲醛(5g,23.5mmol)在CH_2Cl_2(70mL)中的溶液中缓慢加入DAST(22.7g,140.8mmol)。在20℃搅拌该混合物8小时。将该溶液倒入冰(120mL)并加入饱和碳酸氢钠(100mL)。以CH_2Cl_2(3×200mL)萃取该混合物。合并有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并通过硅胶柱色谱纯化,以获得1-溴-3,5-双(二氟甲基)苯(3.8g,63％产率),为无色油状物。

[0441] 步骤2：

[0442] 向1-乙烯基氧丁烷(779.3mg,7.7mmol)、1-溴-3,5-双(二氟甲基)苯(1g,3.9mmol)、$Pd(OAc)_2$(87.3mg,389.1μmol)、磷酸钾(1.6g,7.7mmol)和dppf(431.4mg,778.1μmol)在n-BuOH(15mL)的溶液中加入LiOTf(606.9mg,3.9mmol)。用N_2气流对该混合物脱气3次。在110℃搅拌该混合物16小时。通过硅胶柱色谱纯化该混合物以获得无色油状物。然后,将该油状物溶解于EtOAc(5mL)中,并加入HCl/EtOAc(5mL)。在20℃搅拌该混合物1小时。浓缩该混合物,并通过硅胶柱色谱纯化,以获得1-[3,5-双(二氟甲基)苯基]乙酮(260mg,30％产率),为白色固体。

[0443] 步骤3：

[0444] 向1-[3,5-双(二氟甲基)苯基]乙酮(260mg,1.2mmol)和2-甲基丙烷-2-胺苯磺酰胺(286.2mg,2.4mmol)在THF(8mL)中的溶液中加入$Ti(OEt)_4$(538.7mg,2.4mmol)。在80℃搅拌该混合物16小时。以THF(50mL)稀释该反应混合物,并以水骤冷。过滤该混合物,并且滤液经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以获得N-[1-[3,5-双(二氟甲基)苯基]亚乙基]-2-甲基-丙烷-2-胺苯磺酰胺(400mg),为黄色固体,且不经进一步纯化直接用于下一步。

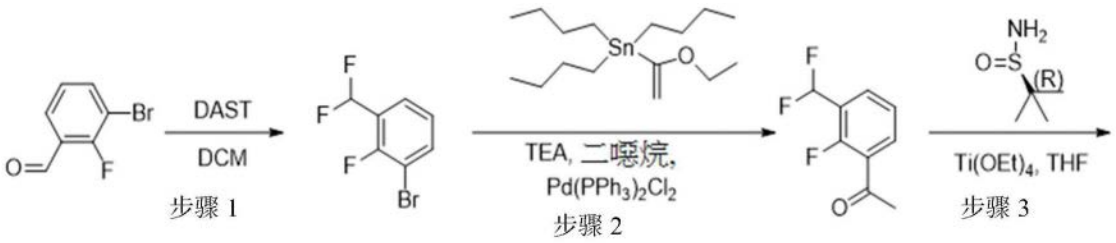
[0445] 步骤4：

[0446] 向N-[1-[3,5-双(二氟甲基)苯基]亚乙基]-2-甲基-丙烷-2-胺苯磺酰胺(400mg,1.2mmol)在THF(8mL)中的溶液汇总加入$NaBH_4$(140.4mg,3.7mmol)。在0℃搅拌该混合物2小时。将该反应混合物以水骤冷。以EtOAc(2×50mL)萃取该混合物。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以获得N-[1-[3,5-双(二氟甲基)苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-胺苯磺酰胺(400mg,99％产率),为黄色固体。

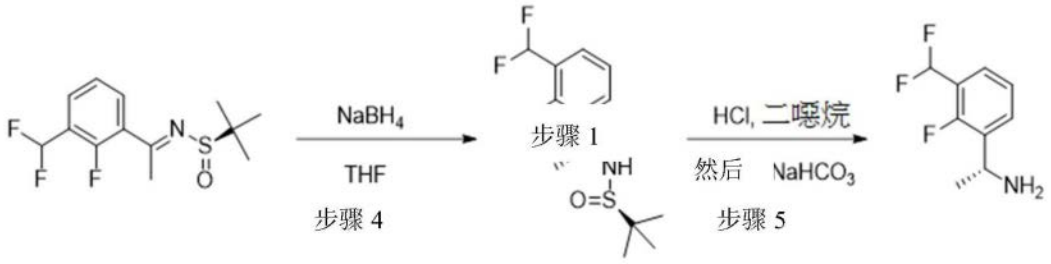
[0447] 步骤5：

[0448] 将N-[1-[3,5-双(二氟甲基)苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-胺苯磺酰胺(400mg,1.2mmol)在HCl/EtOAc(8mL,4N)中的溶液在20℃搅拌16小时。浓缩该反应混合物。将残余物悬浮于EtOAc(50mL)中,并以$NaHCO_3$(25mL)水溶液洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以获得1-[3,5-双(二氟甲基)苯基]乙胺(150mg,55％产率),为油状物。

[0449] 中间体17



[0450]



[0451] 步骤1:

[0452] 在0℃在N_2下向3-溴-2-氟苯甲醛(200g,956mmol)在二氯甲烷(3000mL)的溶液加入DAST(308g,1912mmol),并在0℃搅拌该混合物1小时。将该混合物加温至室温,并搅拌1小时。小心地以饱和碳酸氢钠溶液将反应骤冷。然后,以乙酸乙酯稀释反应混合物,以饱和碳酸氢钠溶液及盐水洗涤有机层,然后浓缩至干燥,并通过色谱纯化(0-50%乙酸乙酯在PE中,历时20分钟),以提供1-溴-3-(二氟甲基)-2-氟苯(135g,61%产率),为油状物。

[0453] 步骤2:

[0454] 将1-溴-3-(二氟甲基)-2-氟苯(125g,556mmol)溶解于无水1,4-二噁烷(1.2L)中。加入三乙胺(140mL,1389mmol)和三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡(241g,667mmol),并以氩气吹扫所得溶液15分钟。加入双(三苯基膦)氯化钯(II)(3.9g,5.6mmol)。将反应混合物在高压釜中加热至100℃,保持16小时。在原料完全转化后,将反应混合物冷却至室温并用1N HCl处理,再搅拌16小时。水层用EtOAc萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并减压去除溶剂。通过快速色谱(SiO_2,己烷/乙酸乙酯10:1)纯化粗制品,以获得1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙酮(78g,76%产率)。LC-MS:m/z 189.0$[M+H]^+$。

[0455] 步骤3:

[0456] 将1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙酮(70g,372mmol)溶解于THF(1.0L)中。在室温加入(R)-(+)-2-甲基-2-丙烷胺苯磺酰胺(68.3g,564mmol)和四乙醇钛(257.5g,1129mmol)。将所得的反应混合物加热至80℃,保持16小时。原料完全转化后,加入冰水和EtOAc,并以EtOAc萃取水层。合并有机层,经Na_2SO_4干燥并减压浓缩,以获得(R,E)-N-(1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-胺苯磺酰胺,其不经进一步纯化即用于下一步。LC-MS:m/z 292.0$[M+H]^+$。

[0457] 步骤4:

[0458] 将(R,E)-N-(1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-胺苯磺酰胺(100g,343.6mmol)溶解于THF(1.2L)中并冷却至0℃。加入硼氢化钠(12.7g,343.2mmol),并将所得反应混合物在室温搅拌6小时。原料完全转化后,加入冰水和EtOAc。以EtOAc萃取水层。合并,经Na_2SO_4干燥并减压浓缩。粗制品通过色谱纯化(梯度洗脱:33%乙酸乙酯在石油醚中),获得异构体1:(R)-N-((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-胺苯

磺酰胺(65g,64%产率),为黄色油状物。LC-MS:m/z 294.0[M+H]$^+$;异构体2:(R)-N-((S)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-胺苯磺酰胺,为黄色油状物。LC-MS:m/z 294.0[M+H]$^+$。

[0459] 步骤5:

[0460] 向(R)-N-((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-胺苯磺酰胺(65g,221.8mmol)在EA(600mL)中的溶液中加入在二噁烷中的4N HCl(300mL),并在室温在N_2下搅拌1.5小时。反应完成后,真空去除溶液,收集固体并以水稀释。以$NaHCO_3$水溶液调整混合物至pH=8,并以EA(3×300mL)萃取。将合并的有机层浓缩,以获得(R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙-1-胺(31g,73%产率),为黄色油状物。LC-MS:m/z 191.1[M+H]$^+$.ee值=99%、RT=0.88min(柱:Cellulose-SC,4.6*100mm,5μm)。

[0461] 通过相同的程序,使用(S)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙-1-胺作为起始材料来制备(R)-N-((S)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-胺苯磺酰胺。LC-MS:m/z 191.1[M+H]$^+$.RT=1.12min(柱:Cellulose-SC,4.6*100mm,5μm)。

[0462] 合成例2.制备示例性化合物的合成方法

[0463] 合成例

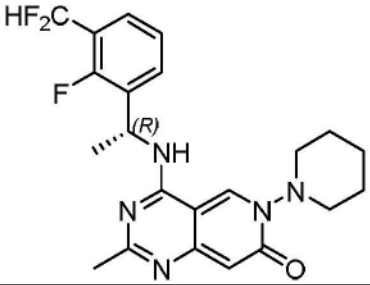
[0464] 实施例1

[0465] 

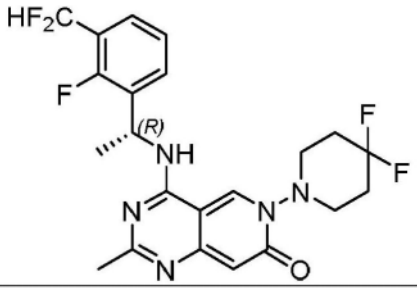
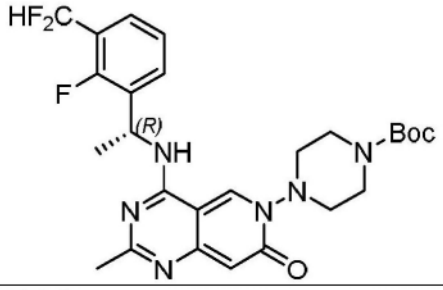
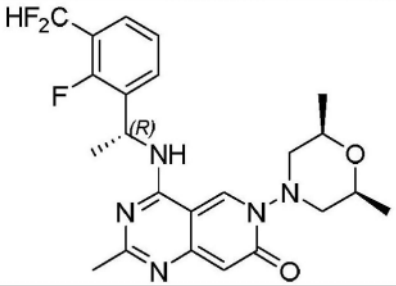
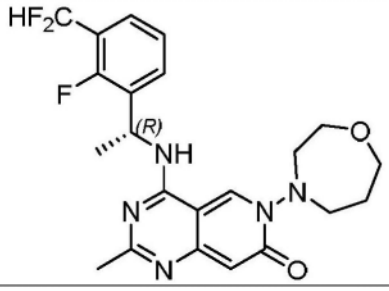
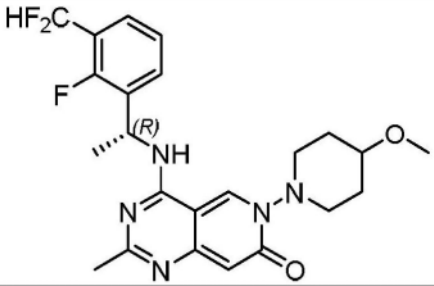
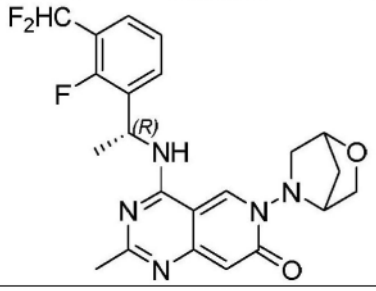
[0466] 向2-甲基-6-N-吗啉基-3H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4,7-二酮(52.4mg,199.8μmol)在CH_3CN(10mL)中的搅拌溶液中加入K_3PO_4(105.9mg,499.5μmol)和2,2,4,4,6,6-六氯-1,3,5-三氮杂-2,4,6-三磷酰基环己-1,3,5-三烯(69.5mg,199.8μmol)。在室温搅拌该混合物2小时。加入(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙胺(37.8mg,199.8μmol),并搅拌该混合物2小时。浓缩反应混合物,通过制备型HPLC纯化,以获得4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-2-甲基-6-N-吗啉基-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮(20mg,24%产率)。LC-MS:m/z 433.8[M+H]$^+$。

[0467] 类似于实施例1所述的代表性程序制备以下化合物。

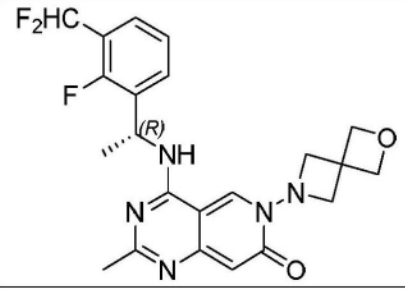
[0468]

ID	结构	LC-MS: m/z [M+H]$^+$
实施例 2		431.9

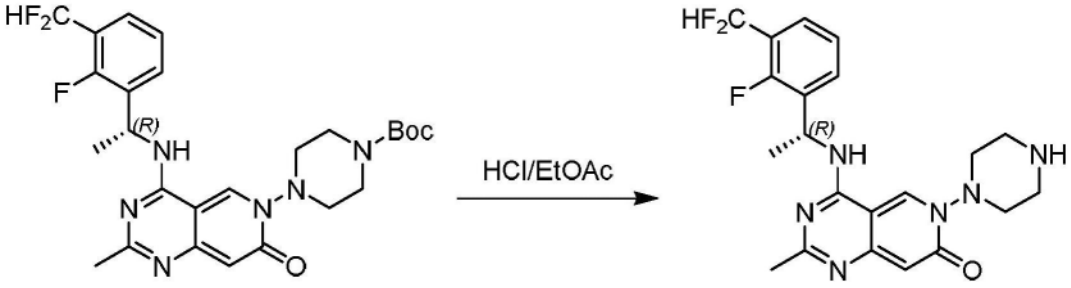
[0469]

实施例 3		467.8
实施例 4		532.8
实施例 5		461.9
实施例 6		447.8
实施例 7		461.8
实施例 8		445.8

[0470]

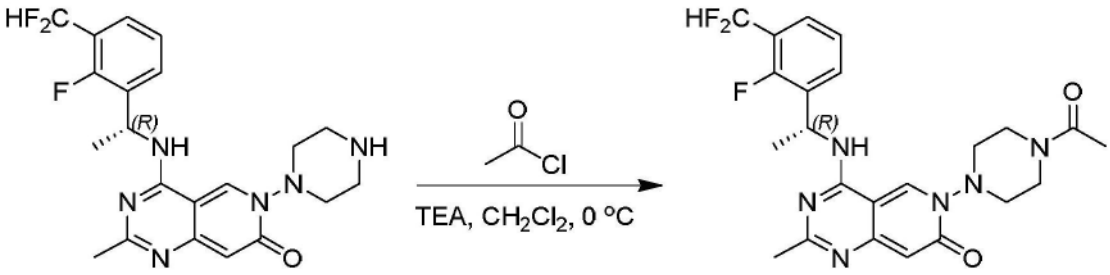
实施例 9		445.7

[0471] 实施例10

[0472] 

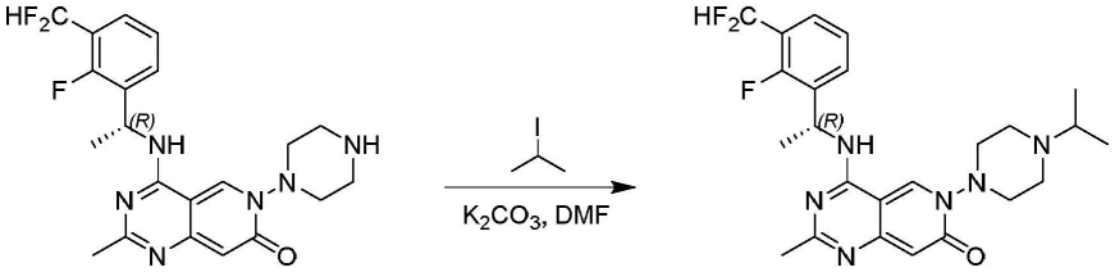
[0473] 将4-[4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-2-甲基-7-氧代-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(500mg,938.8μmol)在HCl/EtOAc(10mL)中的溶液(4N)在20℃搅拌1.5小时。浓缩混合物,并通过制备型HPLC纯化,以获得4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-2-甲基-6-哌嗪-1-基-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮(110mg,27%产率),为淡黄色固体。LC-MS:m/z 432.8[M+H]$^+$。

[0474] 实施例11

[0475] 

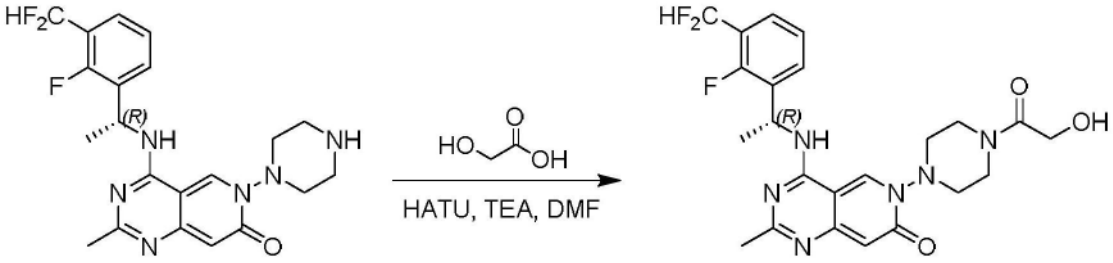
[0476] 在0℃向4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-2-甲基-6-哌嗪-1-基-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮(60mg,127.9μmol)在CH_2Cl_2(4mL)中的溶液中加入TEA(38.8mg,383.8μmol)和乙酰氯(10.0mg,127.9μmol)。在0℃搅拌该混合物2小时。以CH_2Cl_2(50mL)稀释该混合物,然后以盐水(20mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并通过制备型HPLC纯化,以获得6-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-2-甲基-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮(14.1mg,23%产率)。LC-MS:m/z 474.8[M+H]$^+$。

[0477] 实施例12

[0478] 

[0479] 将2-碘丙烷(39.9mg,234.8μmol)、碳酸钾(40.6mg,293.5μmol)和4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-2-甲基-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮(60mg,117.4μmol)在DMF(3mL)中的溶液在40℃搅拌16小时。以EtOAc(100mL)稀释该混合物,然后以盐水(3×320mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并通过硅胶柱色谱纯化,以获得4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-2-甲基-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮(1.9mg,3%产率),为淡黄色固体。LC-MS:m/z 474.9 $[M+H]^+$。

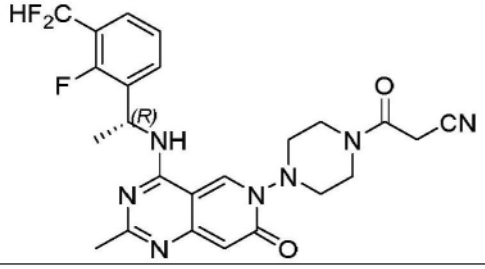
[0480] 实施例13

[0481] 

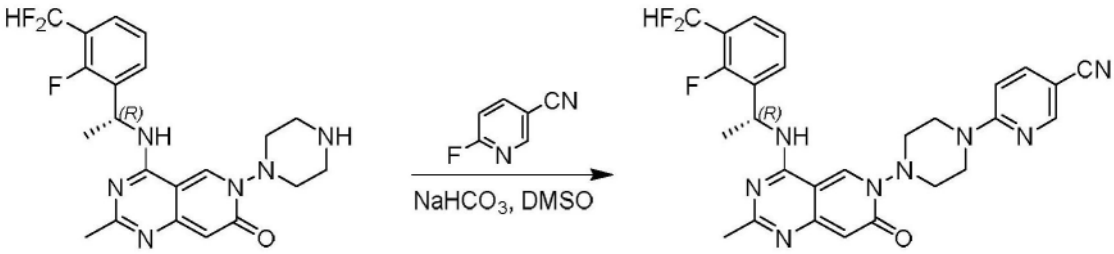
[0482] 向4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-2-甲基-6-哌嗪-1-基-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮(60mg,127.9μmol)、TEA(38.8mg,383.9μmol)和2-羟基醋酸(9.7mg,127.9μmol)在DMF(3mL)中的溶液中加入HATU(73.4mg,191.9μmol)。在20℃搅拌该混合物2小时。以EtOAc(100mL)稀释该混合物,然后以盐水(3×20mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并通过硅胶柱色谱纯化,以获得4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-6-[4-(2-羟基乙酰基)哌嗪-1-基]-2-甲基-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮(2.1mg,3%产率),为淡黄色固体。LC-MS:m/z490.8$[M+H]^+$。

[0483] 类似于实施例13所述的代表性程序制备以下化合物。

[0484]

ID	结构	LC-MS: m/z $[M+H]^+$
实施例 14		499.8

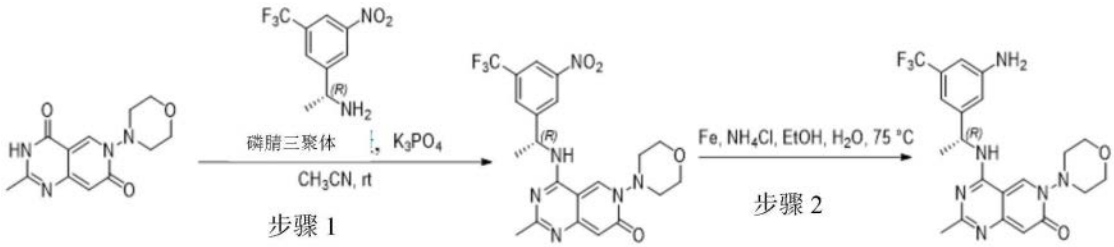
[0485] 实施例15

[0486] 

[0487] 将6-氟吡啶-3-甲腈(28.6mg,234.8μmol)、$NaHCO_3$(16.7mg,199.6μmol)和4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-2-甲基-6-哌嗪-1-基-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮(50.7mg,117.4μmol)在DMSO(3mL)中的溶液在100℃搅拌6小时。以EtOAc(100mL)

稀释该混合物,然后以盐水(3×20mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并通过硅胶柱色谱纯化,以获得6-[4-[4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-2-甲基-7-氧代-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基]哌嗪-1-基]吡啶-3-甲腈(2mg,3%产率),为淡黄色固体。LC-MS:m/z 534.8$[M+H]^+$。

[0488] 实施例16

[0489] 

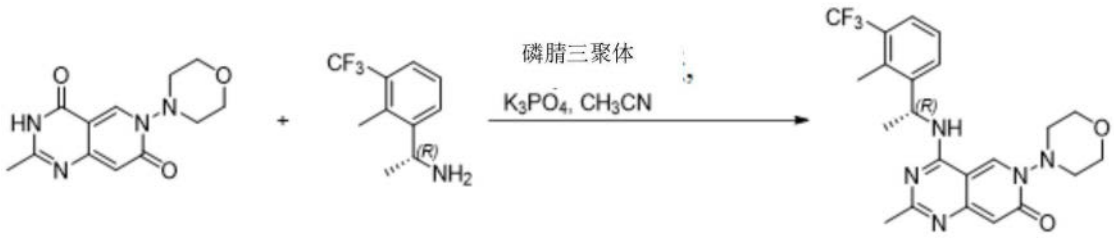
[0490] 步骤1:

[0491] 向2-甲基-6-N-吗啉基-3H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4,7-二酮(100mg,381.3μmol)和K_3PO_4(202.1mg,953.2μmol)在CH_3CN(15mL)中的搅拌溶液加入磷腈三聚体(132.7mg,381.3μmol)。在室温搅拌该混合物2小时。加入(1R)-1-[3-硝基-5-(三氟甲基)苯基]乙胺(89.3mg,381.3μmol)。搅拌该混合物2小时。浓缩该反应混合物,并通过快速柱色谱纯化,以获得2-甲基-6-N-吗啉基-4-[[(1R)-1-[3-硝基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]氨基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮(50mg,27%产率)。LC-MS:m/z 478.8$[M+H]^+$。

[0492] 步骤2:

[0493] 将2-甲基-6-N-吗啉基-4-[[(1R)-1-[3-硝基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]氨基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮(10mg,20.9μmol)、铁(5.8mg,104.5μmol)和NH_4Cl(11.2mg,209.0μmol)在EtOH(2mL)和H_2O(2mL)中的混合物在75℃搅拌3小时。浓缩该反应混合物,并通过制备型HPLC纯化,以获得4-[[(1R)-1-[3-氨基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]氨基]-2-甲基-6-N-吗啉基-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮(2mg,21%产率)。LC-MS:m/z 448.8$[M+H]^+$。

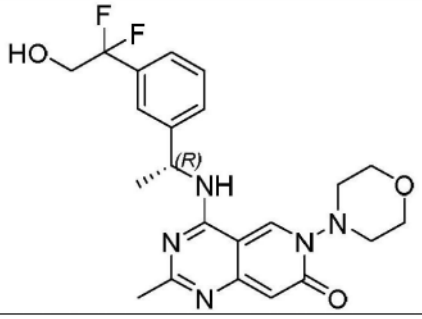
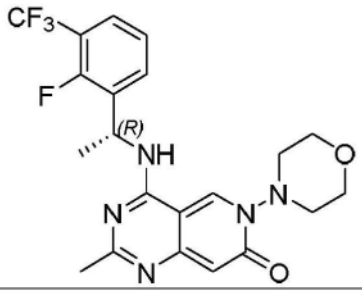
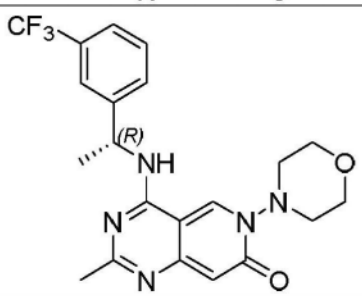
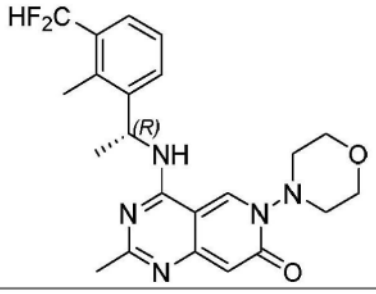
[0494] 实施例17

[0495] 

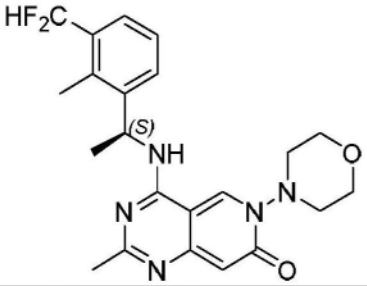
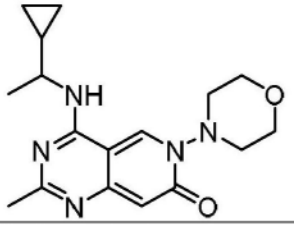
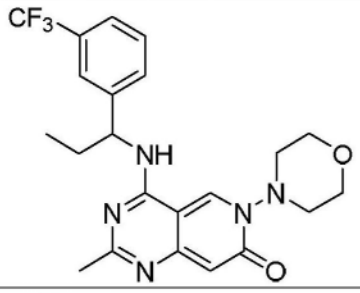
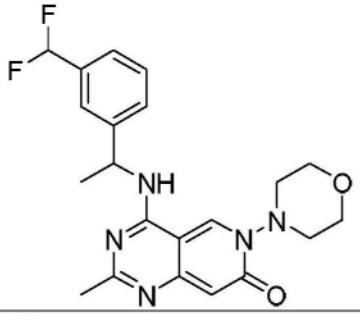
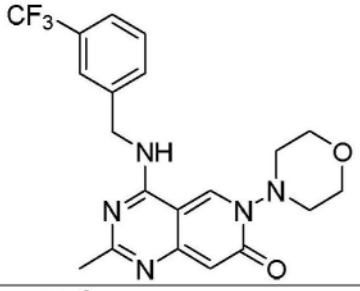
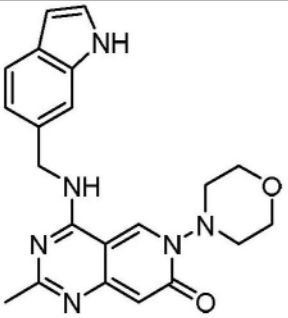
[0496] 将2-甲基-6-N-吗啉基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4,7(3H,6H)-二酮(52.4mg,0.2mmol)、K_3PO_4(106mg,0.5mmol)和磷腈三聚体(70mg,0.2mmol)在CH_3CN(10mL)中的混合物在室温搅拌3小时。加入(R)-1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙-1-胺(45mg,0.22mmol)。在80℃搅拌该混合物2小时。除去溶剂。加入DCM(100mL)和水(20mL)。搅拌该混合物20分钟。有机相经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并通过制备型HPLC纯化,以获得(R)-2-甲基-4-((1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基)氨基)-6-N-吗啉基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7(6H)-酮(15mg)。LC-MS:m/z 447.8$[M+H]^+$。

[0497] 类似于实施例17所述的代表性程序制备以下化合物。

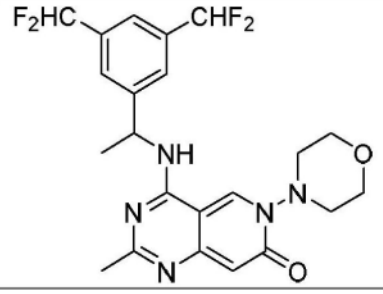
[0498]

ID	结构	LC-MS: m/z $[M+H]^+$
实施例 18		445.8
实施例 19		451.8
实施例 20		433.8
实施例 21		429.8

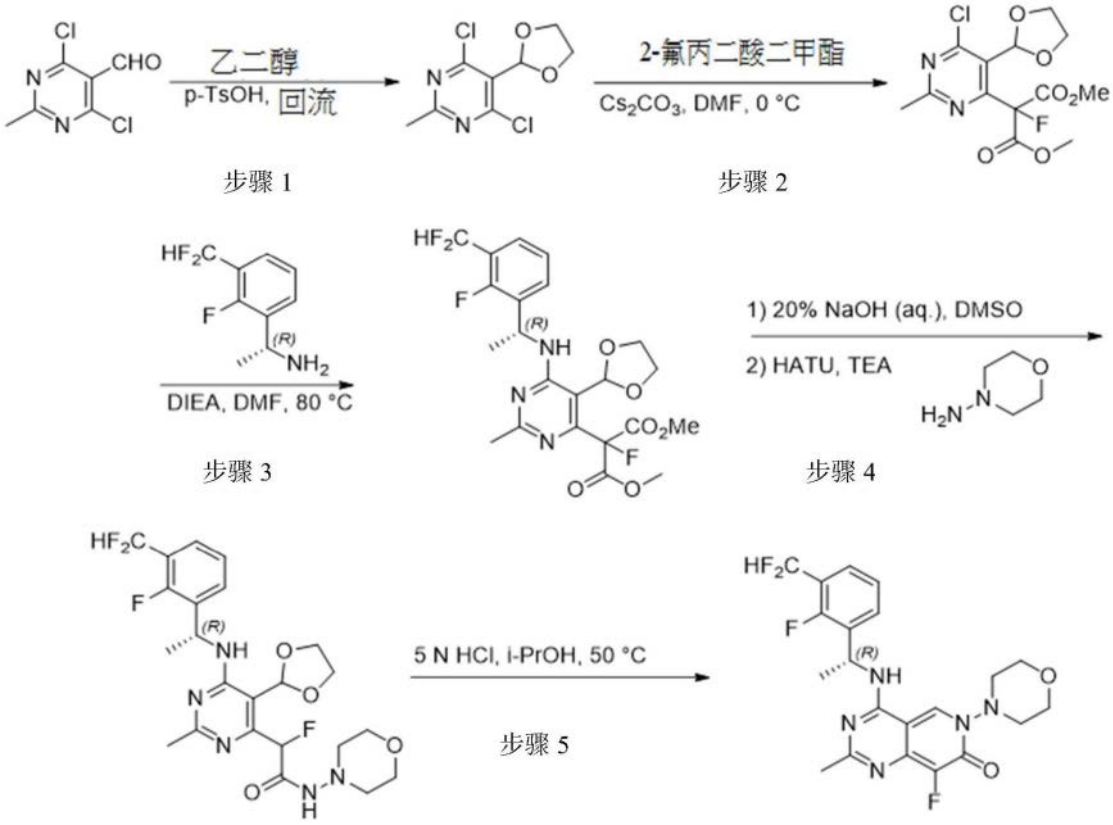
[0499]

实施例 22		429.8
实施例 23		329.9
实施例 24		447.8
实施例 25		415.8
实施例 26		419.8
实施例 27		390.8

[0500]

实施例 28		465.8

[0501] 实施例29

[0502] 

[0503] 步骤1：

[0504] 向4,6-二氯-2-甲基嘧啶-5-甲醛(5.0g,26mmol)在甲苯(150mL)的搅拌溶液加入乙二醇(8.0g,131.0mmol)和TsOH(0.5g,2.5mmol)。将该反应混合物在水分离器中回流,直到观察到起始材料完全转化。减压蒸发溶剂。以DCM(150mL)稀释该残余物,并以碳酸氢钠水溶液洗涤。合并有机层,经Na_2SO_4干燥,减压浓缩,并通过快速柱色谱纯化,以获得4,6-二氯-5-(1,3-二氧杂环戊-2-基)-2-甲基嘧啶(4.0g)。LC-MS:m/z457.2$[M+H]^+$。

[0505] 步骤2：

[0506] 将4,6-二氯-5-(1,3-二氧杂环戊-2-基)-2-甲基嘧啶(1.5g,6.4mmol)、2-氟丙二酸二甲酯(960mg,6.4mmol)及Cs_2CO_3(2.1g,6.4mmol)在DMF中的混合物在0℃搅拌1小时。以EtOAc(200mL)和H_2O(30mL)稀释该混合物。在室温搅拌该混合物10分钟。有机相用水(3×200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩以获得粗制品,其通过柱色谱纯化,以获得2-(6-氯-5-(1,3-二氧杂环戊-2-基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2-氟丙二酸二甲酯(1.2g)。LC-MS:m/z348.8$[M+H]^+$。

[0507] 步骤3：

[0508] 将2-(6-氯-5-(1,3-二氧杂环戊-2-基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2-氟丙二酸二甲酯(370mg,1.1mmol)、(R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙-1-胺(200mg,1.1mmol)和DIEA(410mg,3.2mmol)在DMF中的混合物在80℃搅拌5小时。以EtOAc(100mL)和H_2O(20mL)稀释混合物。在室温搅拌该混合物10分钟。有机相用水(3×200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩以获得粗制品,其通过柱色谱纯化,以获得(R)-2-(6-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-5-(1,3-二氧杂环戊-2-基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2-氟丙二酸二甲酯(400mg)。LC-MS:m/z 501.8$[M+H]^+$。

[0509] 步骤4:

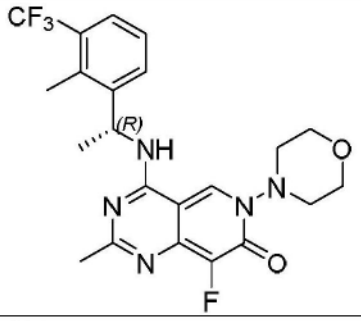
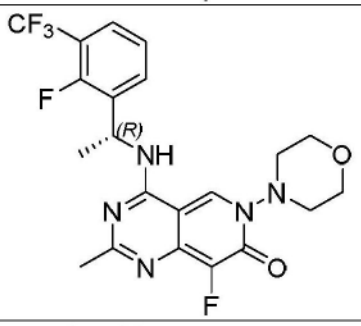
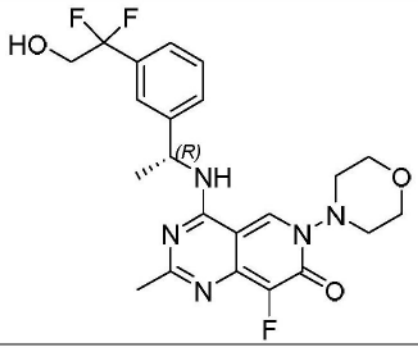
[0510] 将(R)-2-(6-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-5-(1,3-二氧杂环戊-2-基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2-氟丙二酸二甲酯(320mg,0.6mmol)溶解于DMSO(5mL)中。加入氢氧化钠水溶液溶液(20%,384mg),并将所得的混合物搅拌1小时直到观察到起始材料完全转化。加入三乙胺(130mg,1.3mmol)、吗啉-4-胺(85mg,0.8mmol)和HATU(360mg,1.5mmol),并将所得的混合物搅拌1小时。加入水,并以DCM稀释该混合物。以DCM萃取水层。合并有机层,并以硫酸镁干燥,过滤并浓缩,以获得粗制品,其通过柱色谱纯化,以获得2-(6-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-5-(1,3-二氧杂环戊-2-基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2-氟-N-(N-吗啉基)乙酰胺(260mg)。LC-MS:m/z 513.8$[M+H]^+$。

[0511] 步骤5:

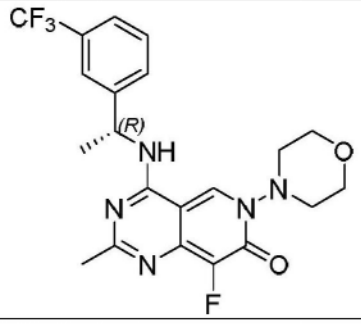
[0512] 将2-(6-(((R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-5-(1,3-二氧杂环戊-2-基)-2-甲基嘧啶-4-基)-2-氟-N-(N-吗啉基)乙酰胺(50mg,0.1mmol)溶解于2-丙醇(2mL)中。加入5N HCl水溶液(100μL,0.5mmol),并将所得的混合物在50℃搅拌1小时直到观察到起始材料完全转化。去除溶剂,以获得粗制品,其通过制备型HPLC纯化,以获得(R)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-8-氟-2-甲基-6-N-吗啉基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7(6H)-酮(20mg)。LC-MS:m/z 451.8[M+H]+。

[0513] 类似于实施例29所述的代表性程序制备以下化合物。

[0514]

ID	结构	LC-MS: m/z $[M+H]^+$
实施例 30		465.8
实施例 31		469.7
实施例 32		463.8

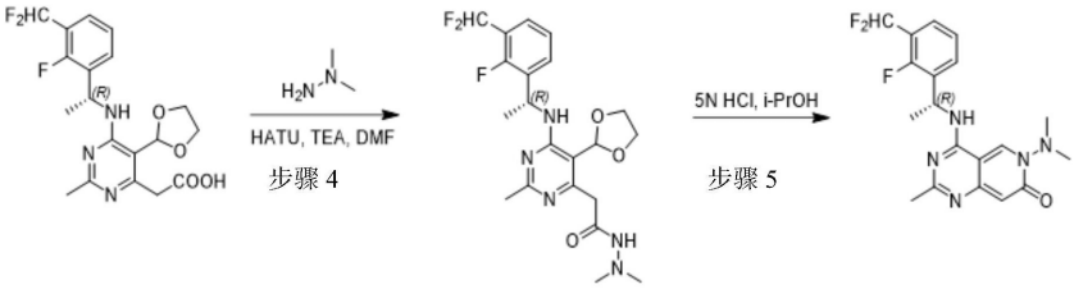
[0515]

实施例 33		451.8

[0516] 实施例34



[0517]



[0518] 步骤1：

[0519] 在0℃向丙二酸二乙酯(613.2mg,3.8mmol)在THF(15mL)中的溶液中加入NaH(122.2mg,2.5mmol,48%)。在0℃搅拌该混合物0.5小时。然后,加入4,6-二氯-5-(1,3-二氧戊环-2-基)-2-甲基-嘧啶(600mg,2.5mmol)。在20℃搅拌该混合物10小时。将该反应混合物以NH_4Cl(20mL)水溶液骤冷。以EtOAc(3×35mL)萃取混合物。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并通过硅胶柱色谱纯化,以获得2-[6-氯-5-(1,3-二氧杂环戊-2-基)-2-甲基-嘧啶-4-基]丙二酸二乙酯(220mg,24%产率),为淡黄色固体。

[0520] 步骤2：

[0521] 向2-[6-氯-5-(1,3-二氧杂环戊-2-基)-2-甲基-嘧啶-4-基]丙二酸二乙酯(220mg,613.2μmol)和CsF(186.3mg,1.23mmol)在DMSO(6mL)中的溶液中加入(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙胺(116mg,613.2μmol)。在120℃搅拌该混合物5小时。以EtOAc(60mL)稀释该混合物,然后以盐水(4×20mL)洗涤。有机层将Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并通过硅胶柱色谱纯化,以获得2-[6-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-5-(1,3-二氧杂环戊-2-基)-2-甲基-嘧啶-4-基]丙二酸二乙酯(110mg,35%产率),为淡黄色固体。

[0522] 步骤3：

[0523] 向2-[6-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-5-(1,3-二氧杂环戊-2-基)-2-甲基-嘧啶-4-基]丙二酸二乙酯(70mg,136.8μmol)在水(0.5mL)和乙醇(2mL)的溶液加入氢氧化钠(82.1mg,410.5μmol,20%)。在100℃搅拌该混合物2小时。浓缩该混合物。加入CH_3OH(4mL),并过滤该混合物。浓缩该滤液以获得(R)-2-(6-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-5-(1,3-二氧杂环戊-2-基)-2-甲基嘧啶-4-基)醋酸(100mg),为黄色固体,其不经进一步纯化直接用于下一步。

[0524] 步骤4：

[0525] 向(R)-2-(6-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-5-(1,3-二氧杂环戊-2-基)-2-甲基嘧啶-4-基)醋酸(30mg,69μmol)、TEA(17.8mg,138.1μmol)和HATU(52.8mg,138.1μmol)在DMF(1.5mL)中的溶液加入异丙胂(15.3mg,138.1μmol)。在20℃搅拌该混合物0.5小时。以EtOAc(60mL)稀释该混合物,然后以盐水(20mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并通过硅胶柱色谱纯化,以获得2-[6-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]

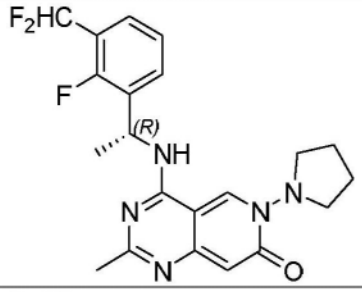
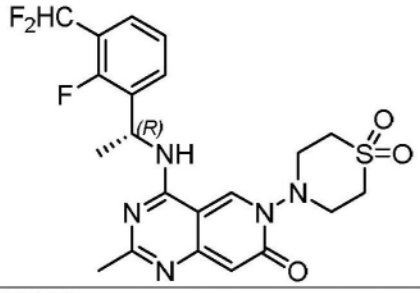
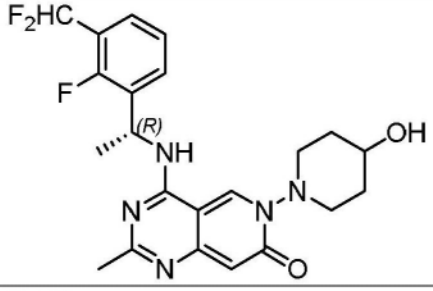
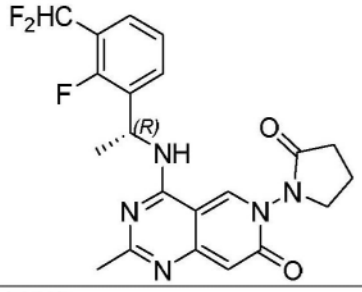
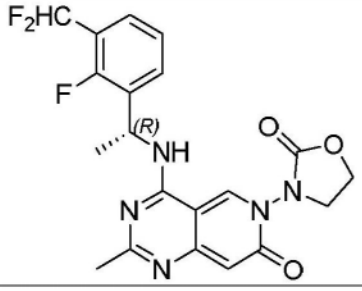
氨基]-5-(1,3-二氧杂环戊-2-基)-2-甲基-嘧啶-4-基]-N',N'-二甲基-乙酰肼(10mg),作为黄色固体。

[0526] 步骤5:

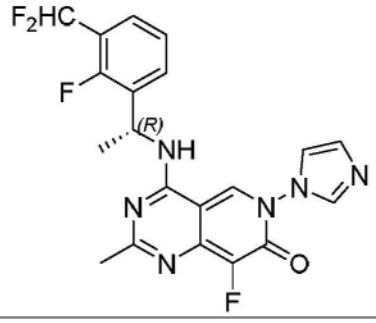
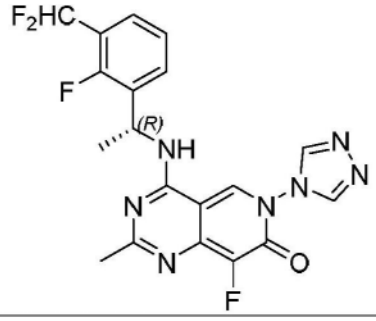
[0527] 向2-[6-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-5-(1,3-二氧杂环戊-2-基)-2-甲基-嘧啶-4-基]-N',N'-二甲基-乙酰肼(10mg,22μmol)在i-PrOH(2mL)中的溶液中加入HCl(5N,10μL)。在50℃搅拌该混合物1小时。浓缩该混合物,并通过制备型HPLC纯化,以获得4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-6-(二甲基氨基)-2-甲基-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮(1.2mg,14%产率),为淡黄色固体。LC-MS:m/z 391.8[M+H]$^+$。

[0528] 类似于实施例34所述的代表性程序制备以下化合物。

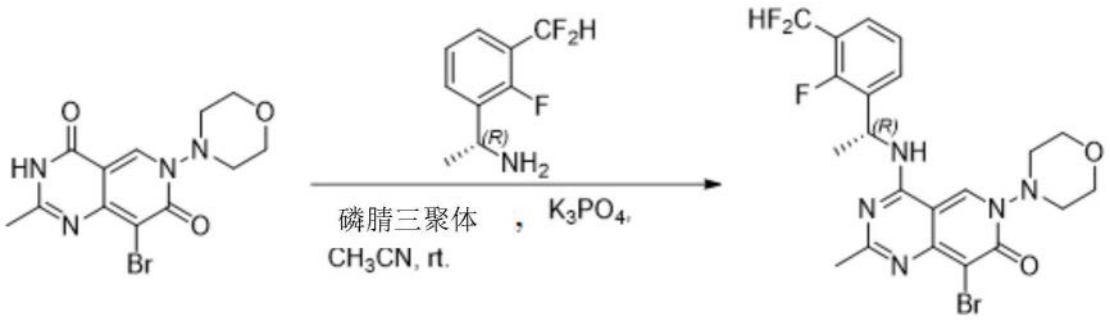
[0529]

ID	结构	LC-MS: m/z $[M+H]^+$
实施例 35		417.8
实施例 36		481.7
实施例 37		447.8
实施例 38		431.8
实施例 39		433.7

[0530]

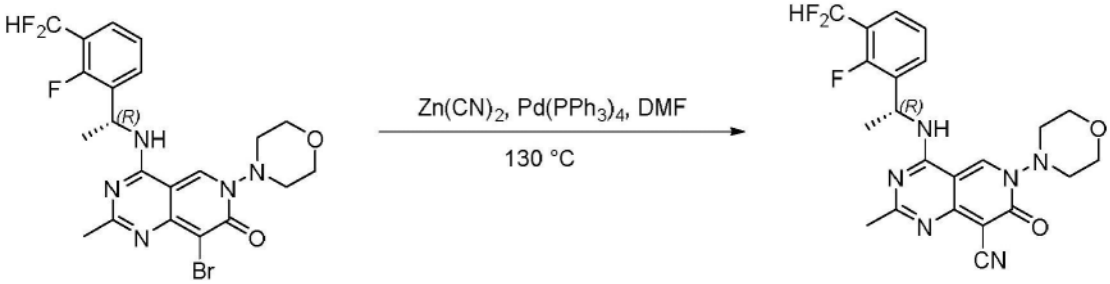
实施例 86		432.8
实施例 87		433.8

[0531] 实施例40

[0532] 

[0533] 将8-溴-2-甲基-6-N-吗啉基-3H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4,7-二酮(25mg,73.3μmol)、2,2,4,4,6,6-六氯-1,3,5-三氮杂-2,4,6三磷酰基环已-1,3,5-三烯(25.5mg,73.3μmol)和磷酸钾(38.9mg,183.2μmol)在CH_3CN(8mL)中的混合物在室温搅拌3小时。加入(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙胺(13.9mg,73.3μmol)。搅拌该混合物3小时。浓缩反应混合物,并通过快速柱色谱纯化,以获得8-溴-4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-2-甲基-6-N-吗啉基-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮(25mg,67%产率)。LC-MS:m/z 511.7 $[M+H]^+$。

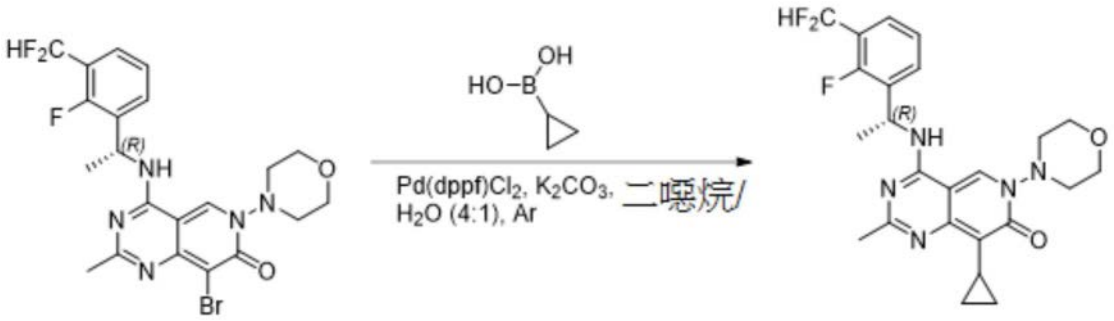
[0534] 实施例41

[0535] 

[0536] 将二氰化锌(23.5mg,200μmol)和8-溴-4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-2-甲基-6-N-吗啉基-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮(25.6mg,50μmol)在DMF(3mL)中的混合物在130℃微波反应器中搅拌2小时。以EA (100mL)和水(15mL)稀释该混合物。有

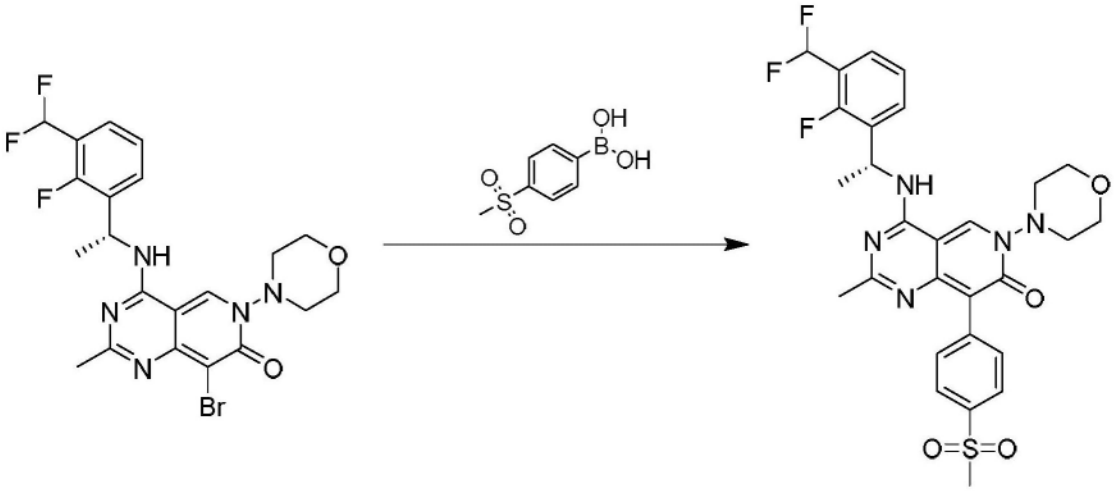
机相以盐水(3×20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并通过制备型HPLC纯化,以获得4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-2-甲基-6-N-吗啉基-7-氧代-吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈(2mg,9%产率)。LC-MS:m/z 458.8[M+H]$^+$。

[0537] 实施例42

[0538] 

[0539] 将8-溴-4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-2-甲基-6-N-吗啉基-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮(51.2mg,99.9μmol)、环丙基硼酸(12.9mg,149.9μmol)、Pd(dppf)Cl_2(8.2mg,10μmol)和K_2CO_3(27.6mg,199.9μmol)在二噁烷(8mL)中的混合物在100℃在氩气下搅拌6小时。以DCM(150mL)和H_2O(20mL)稀释该混合物。有机相经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并通过制备型HPLC纯化,以获得8-环丙基-4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-2-甲基-6-N-吗啉基-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮(7mg,15%产率)。LC-MS:m/z 473.8[M+H]$^+$。

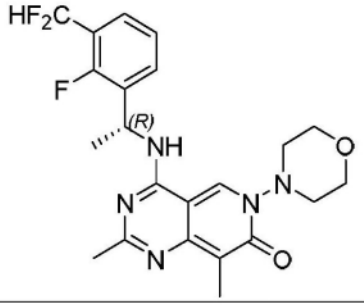
[0540] 实施例43

[0541] 

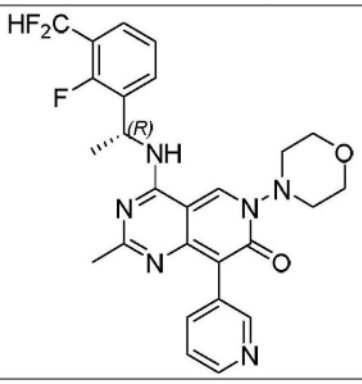
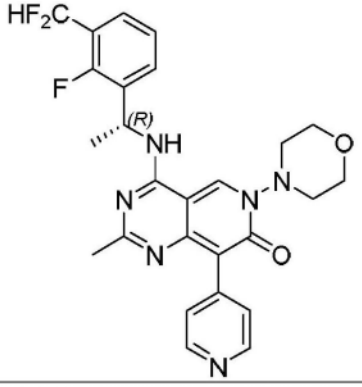
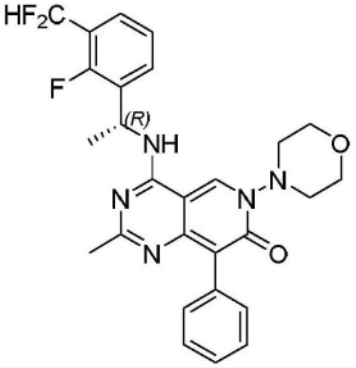
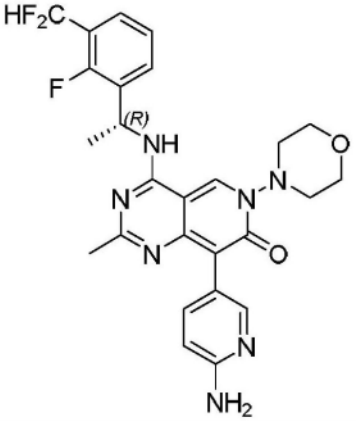
[0542] 在氮气下向8-溴-4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-2-甲基-6-N-吗啉基-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮(30mg,58μmol)、(4-甲基磺酰基苯基)硼酸(15mg,75μmol)和碳酸铯(60mg,184μmol)在二噁烷(2mL)和水(0.5mL)中的混合物中加入Pd(dppf)Cl_2-DCM(5mg,6μmol)。在100℃搅拌该反应1小时。以水(50mL)稀释该混合物,并以EtOAc(3×30mL)萃取。合并的有机层以盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(以在DCM中的0-8% MeOH洗脱)纯化,以获得4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-2-甲基-8-(4-甲基磺酰基苯基)-6-N-吗啉基-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮(2.1mg,6%产率),为淡黄色固体。LC-MS:m/z 587.6[M+H]$^+$。

[0543] 类似于42及实施例43所述的代表性程序制备以下化合物。

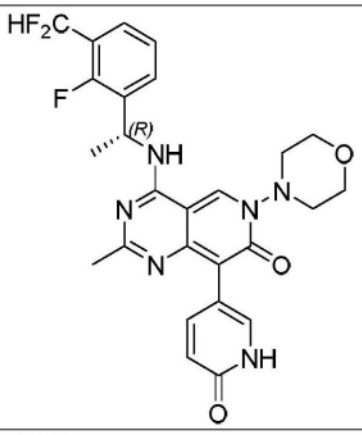
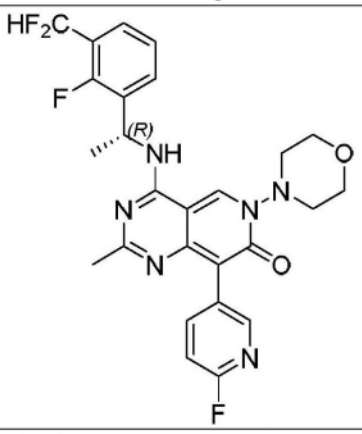
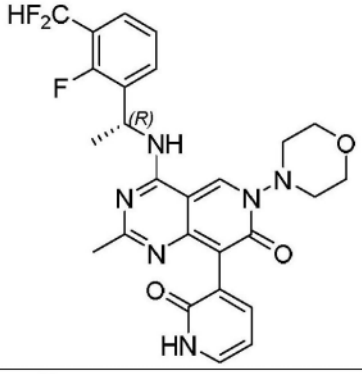
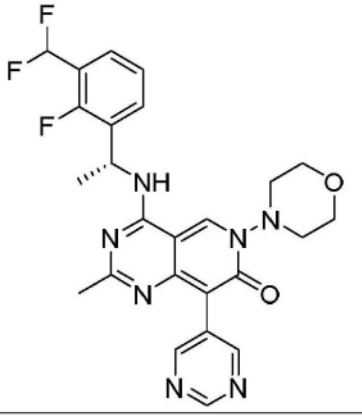
[0544]

ID	结构	LC-MS: m/z $[M+H]^+$
实施例 44		447.8

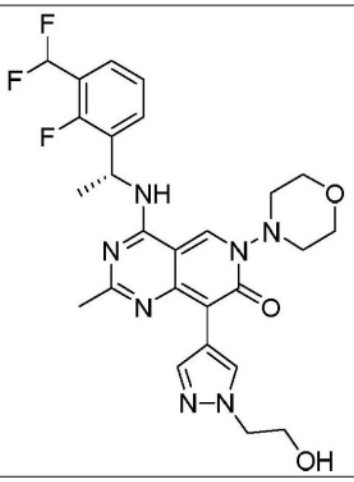
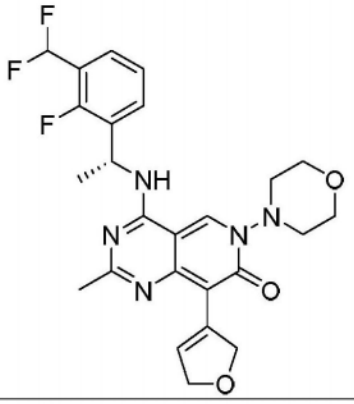
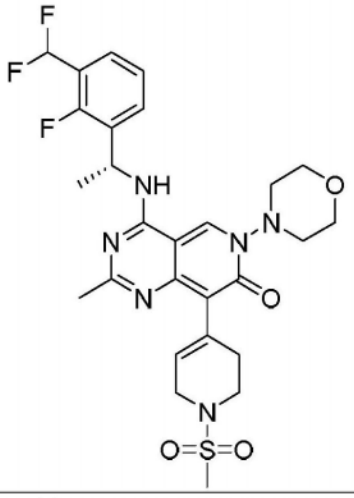
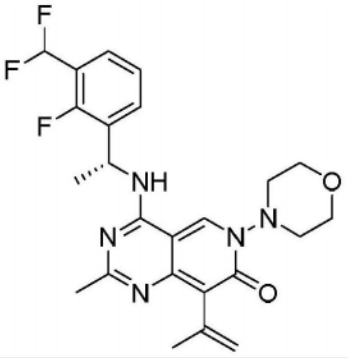
[0545]

实施例 45		510.7
实施例 46		510.8
实施例 47		509.7
实施例 48		525.7

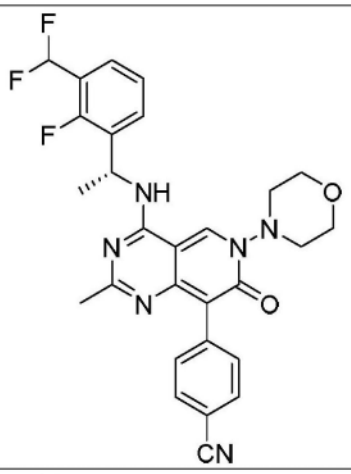
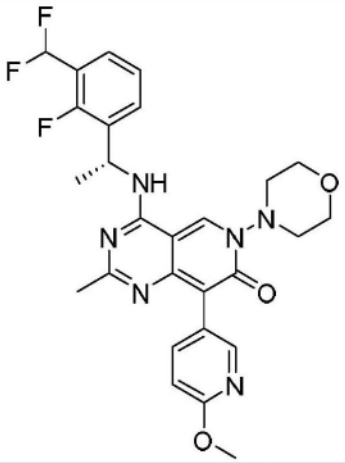
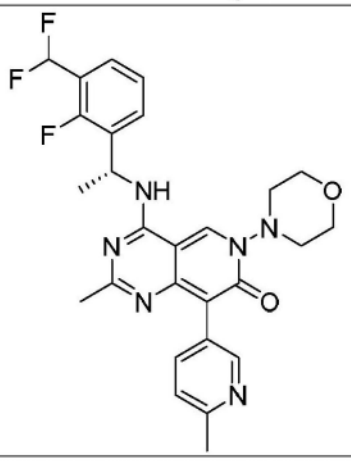
[0546]

实施例 49		526.7
实施例 50		528.7
实施例 51		526.7
实施例 52		511.7

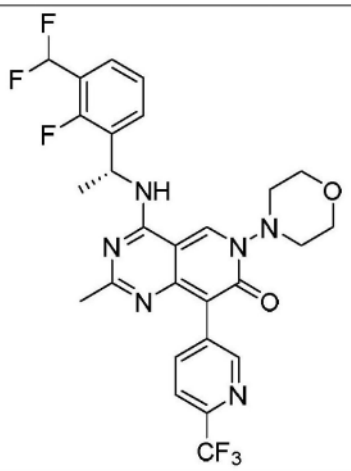
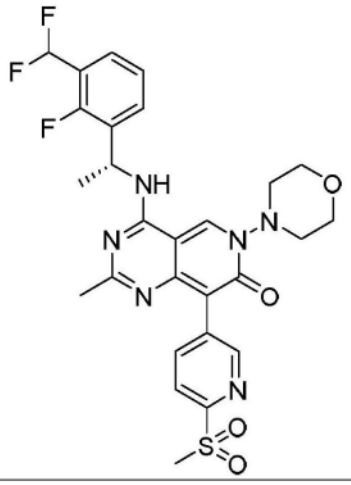
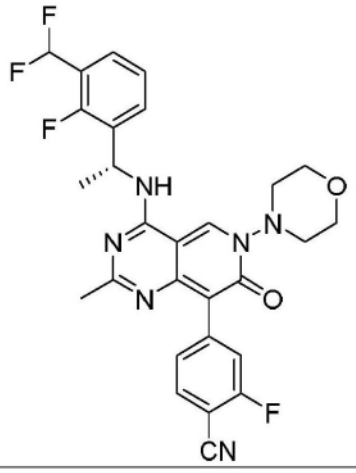
[0547]

实施例 53		543.7
实施例 54		501.7
实施例 55		592.7
实施例 56		473.8

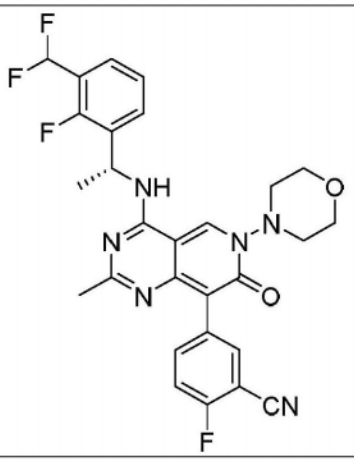
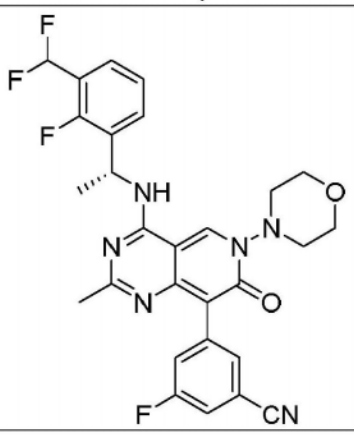
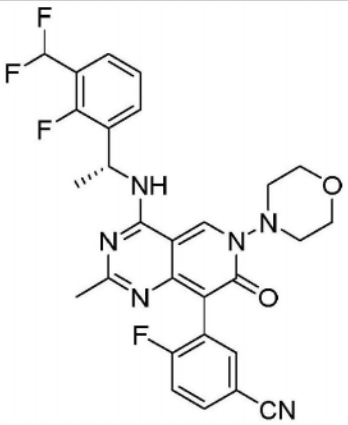
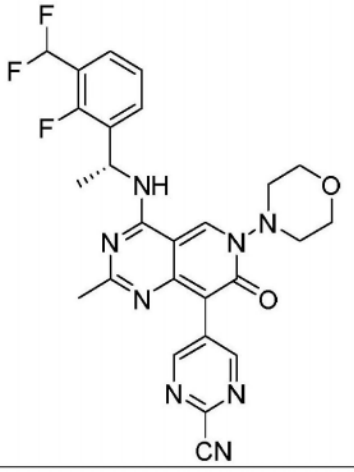
[0548]

实施例 57		534.9
实施例 58		540.8
实施例 59		524.8

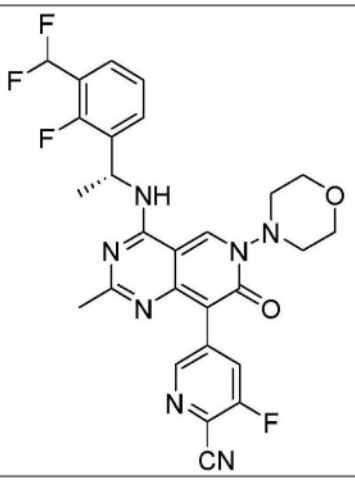
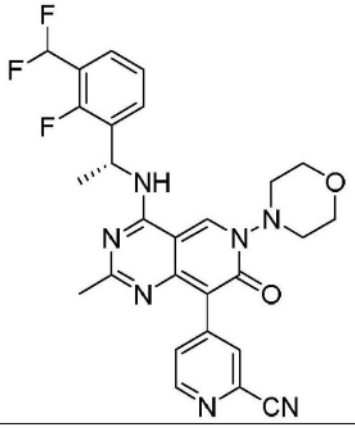
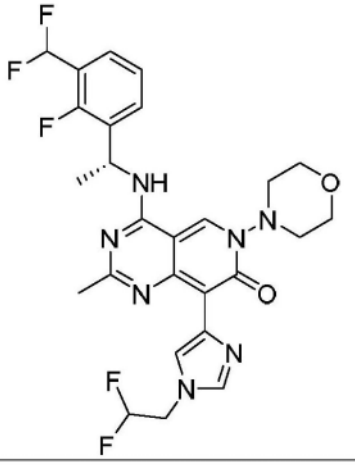
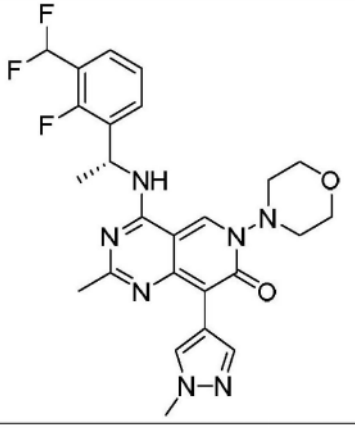
[0549]

实施例 60		578.9
实施例 61		588.9
实施例 62		552.8

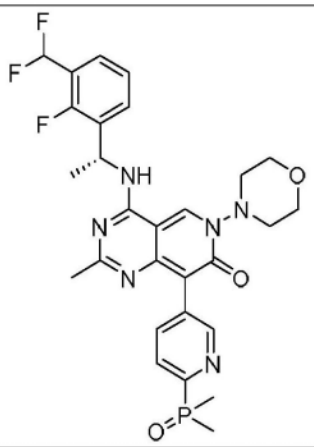
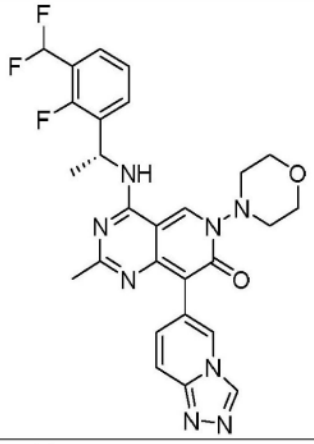
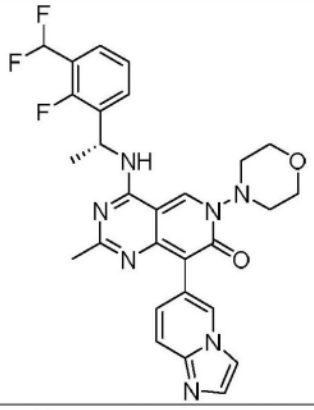
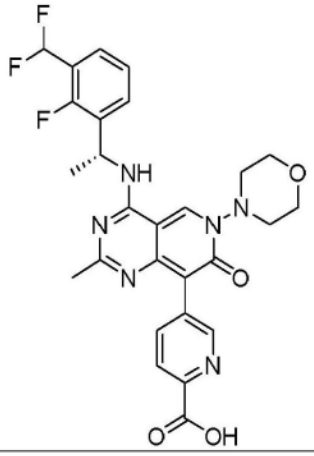
[0550]

实施例 63		552.8
实施例 64		552.8
实施例 65		552.8
实施例 66		536.9

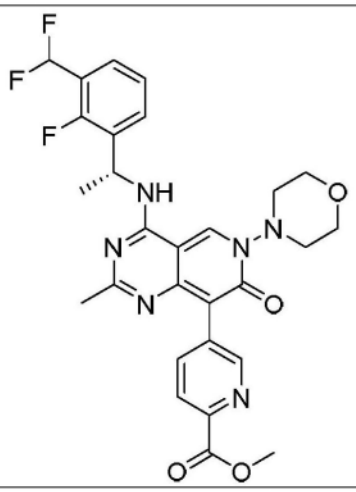
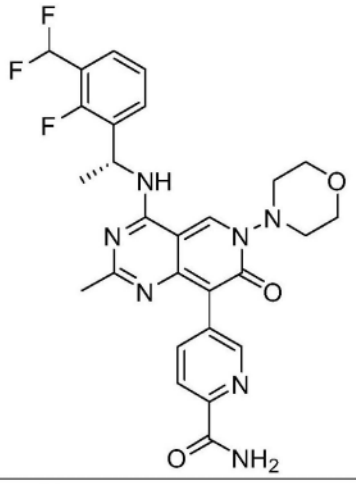
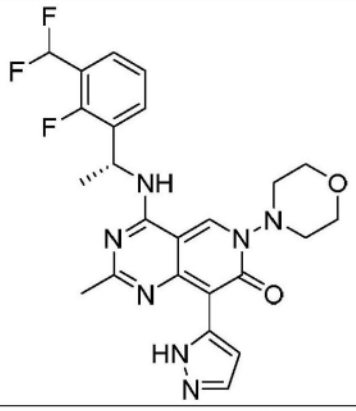
[0551]

实施例 67		553.8
实施例 68		535.9
实施例 69		563.9
实施例 70		513.9

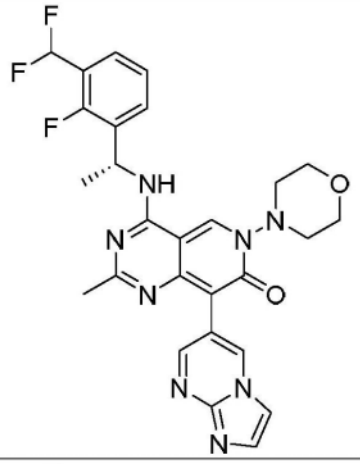
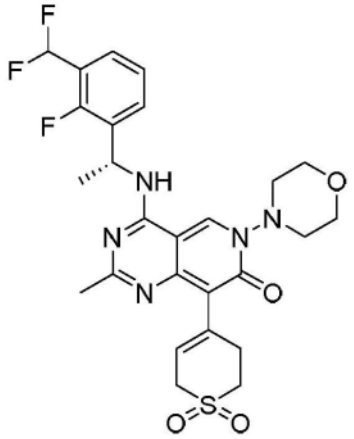
[0552]

实施例 71		586.9
实施例 72		550.8
实施例 73		549.9
实施例 78		554.8

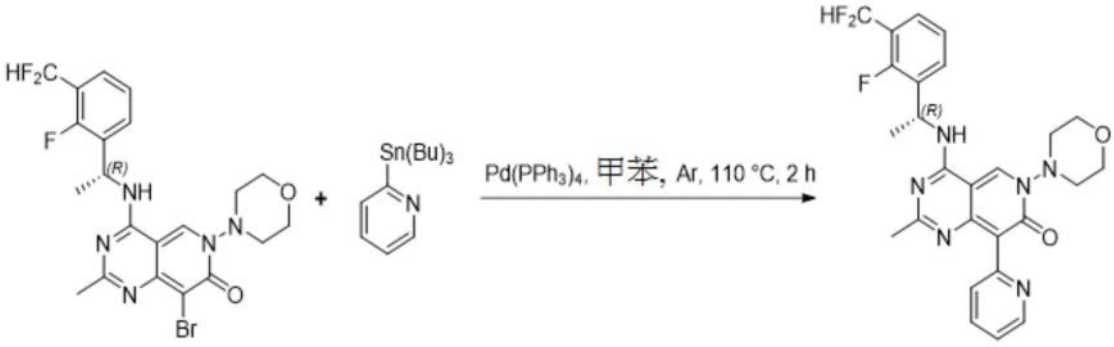
[0553]

实施例 79		568.9
实施例 80		553.9
实施例 81		499.9

[0554]

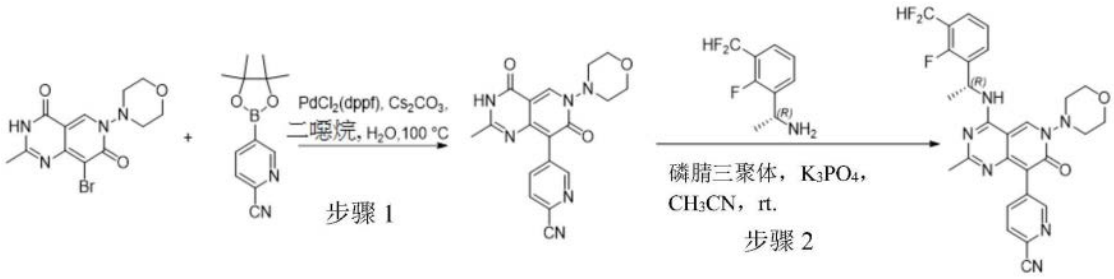
实施例 84		550.9
实施例 85		563.9

[0555] 实施例74

[0556] 

[0557] 将8-溴-4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]氨基]-2-甲基-6-N-吗啉基-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮(30mg,59μmol)、2-(三丁基甲锡烷基)吡啶(32mg,88μmol)和Pd(PPh$_3$)$_4$(14mg,12μmol)在甲苯(6mL)中的混合物在110℃在氩气下搅拌2小时。以EA(150mL)和H$_2$O(20mL)稀释该混合物。有机相经Na$_2$SO$_4$干燥,过滤,浓缩并通过制备型HPLC纯化,以获得(R)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-甲基-6-N-吗啉基-8-(吡啶-2-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7(6H)-酮(2.5mg,8%产率),为黄色固体。LC-MS:m/z 510.7 [M+H]$^+$。

[0558] 实施例75

[0559] 

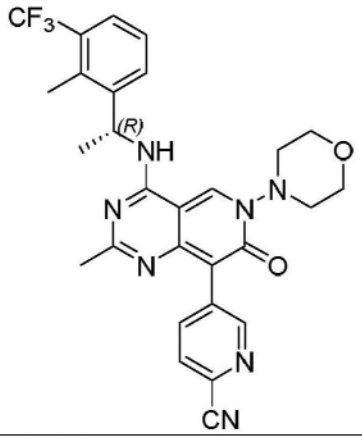
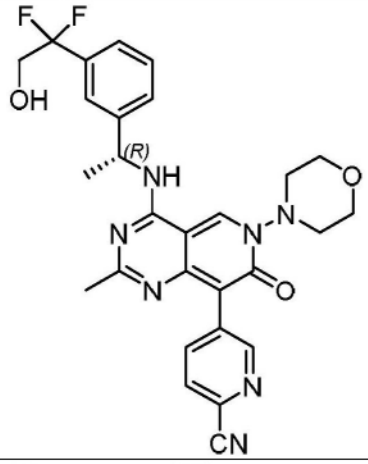
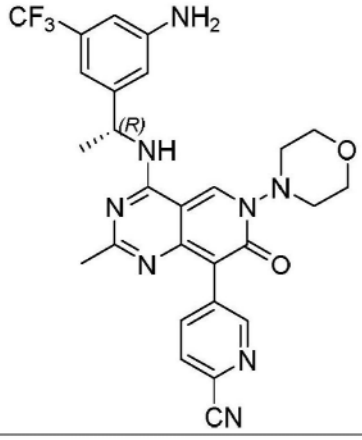
[0560] 步骤1：

[0561] 将8-溴-2-甲基-6-吗啉基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4,7(3H,6H)-二酮(136.4mg,0.4mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶甲腈(138.0mg,0.6mmol)、Pd(dppf)Cl_2(74mg,0.1mmol)和Cs_2CO_3(260.0mg,0.8mmol)在二噁烷(10mL)和水(2mL)中的混合物在100℃在氩气下搅拌5小时。以DCM(150mL)及水(10mL)稀释该混合物。有机相经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并通过快速柱色谱纯化,以获得5-(2-甲基-6-N-吗啉基-4,7-二氧代-3,4,6,7-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)吡啶甲腈(110mg,75％产率)。LC-MS:m/z 364.8$[M+H]^+$。

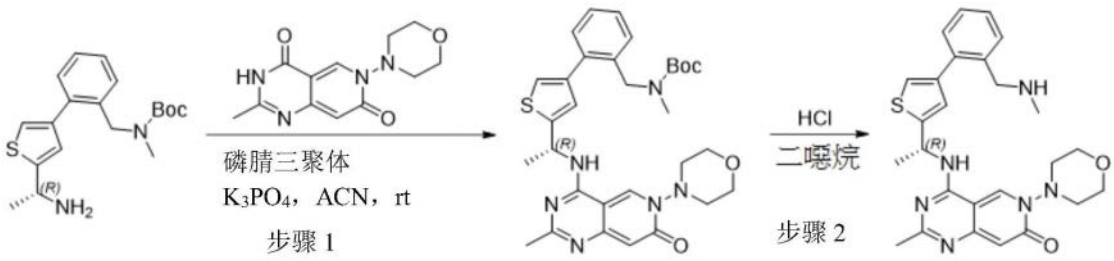
[0562] 步骤2：

[0563] 将5-(2-甲基-6-N-吗啉基-4,7-二氧代-3,4,6,7-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)吡啶甲腈(36.4mg,0.1mmol)、K_3PO_4(63.6mg,0.3mmol)和磷腈三聚体(34.8mg,0.1mmol)在CH_3CN(10mL)中的混合物在室温搅拌3小时。加入(R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙-1-胺(18.9mg,0.1mmol),并在80℃搅拌该混合物2小时。去除溶剂。加入DCM(150mL)和水(20mL)。搅拌该混合物10分钟。有机相经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并通过制备型HPLC纯化,以获得(R)-5-(4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)氨基)-2-甲基-6-N-吗啉基-7-氧代-6,7-二氢基吡啶并[4,3-]嘧啶-8-基)吡啶甲腈(15mg,28％产率)。LC-MS:m/z 535.7$[M+H]^+$。类似于实施例75所述的代表性程序制备以下化合物。

[0564]

ID	结构	LC-MS: m/z [M+H]+
实施例 76		549.7
实施例 82		547.9
实施例 83		550.9

[0565] 实施例77

[0566] 

[0567] 步骤1：

[0568] 将2-甲基-6-N-吗啉基-3H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4,7-二酮(16mg,61μmol)、磷腈三

聚体(21.2mg,61μmol)和K_3PO_4(32.3mg,152.5μmol)在CH_3CN(3mL)中的混合物在室温搅拌3小时。加入N-[[2-[5-[(1R)-1-氨基乙基]-3-噻吩基]苯基]甲基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(23.3mg,67.1μmol)。搅拌该混合物3小时。浓缩该反应混合物,并通过制备型HPLC纯化,以获得N-甲基-N-[[2-[5-[(1R)-1-[(2-甲基-6-N-吗啉基-7-氧代-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基]乙基]-3-噻吩基]苯基]甲基]氨基甲酸四级丁酯(5mg,14%产率)。LC-MS:m/z 590.8$[M+H]^+$。

[0569] 步骤2:

[0570] 向N-甲基-N-[[2-[5-[(1R)-1-[(2-甲基-6-N-吗啉基-7-氧代-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基]乙基]-3-噻吩基]苯基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(5mg,8.5μmol)在二噁烷(1mL)中的搅拌溶液中加入在二噁烷的4N HCl(3mL)。在室温搅拌该混合物1小时。浓缩该反应混合物,以1N $NaHCO_3$(水溶液)碱化,以DCM(30mL)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并通过制备型HPLC纯化,以获得2-甲基-4-[[(1R)-1-[4-[2-(甲基氨基甲基)苯基]-2-噻吩基]乙基]氨基]-6-N-吗啉基-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮(1.5mg,36%产率)。LC-MS:m/z 490.8$[M+H]^+$。

[0571] 实施例3.生物测定

[0572] a.KRAS::SOS1 AlphaScreen结合测定

[0573] 该测定用于检查化合物在确定的生化环境中抑制SOS1和KRAS G12D之间间的蛋白质相互作用的效力。给定化合物的低IC_{50}值表明SOS1抑制剂化合物在该测定环境中的高效力。

[0574] 试剂:

[0575] ➢由Viva Biotech(Shanghai)Ltd.购得GST-TEV-SOS1(564-1049)及His-TEV-Avi-KRAS G12D(1-169)。

[0576] ➢GDP(Sigma、Cat.G7127)

[0577] ➢AlphaLISA谷胱甘肽受体珠(PerkinElmer、Cat.AL109C)

[0578] ➢AlphaScreen链霉亲和素供体珠(PerkinElmer、Cat.6760002S)

[0579] ➢测定板:ProxiPlate-384Plus,白色384浅孔微孔板(PerkinElmer、Cat.6008280)

[0580] 测定缓冲剂:

[0581] ➢PBS,pH 7.4(Gibco、Cat.10010023)

[0582] ➢0.05%Tween 20(Sigma、Cat.P7949-100ML)

[0583] ➢0.1%牛血清白蛋白(BSA)(Sigma、Cat.A1933-5G)

[0584] 测定程序:

[0585] SOS1抑制剂化合物被稀释至1μM的最终起始浓度。使用Tecan D300e数字分配器以9种浓度和1:3连续稀释对化合物进行系列稀释。每孔将100nL的化合物溶液转移到384孔测定板中,覆盖范围在1μM和0.15nM之间,一式两份。将10nM(最终测定浓度)KRAS G12D、5nM(最终测定浓度)SOS1和10μM(最终测定浓度)GDP在测定缓冲液中混合,并将5μL KRAS::SOS1 GDP混合物添加到测定板中的100nL化合物溶液(测定中的最终稀释度为1:100,最终DMSO浓度为1%)。培育30分钟后,将αLISA谷胱甘肽受体珠和αScreen链霉亲和素供体珠以5

μg/mL(最终测定浓度)的浓度在测定缓冲液中混合,并将5μL微珠混合物添加到测定板中。将板在黑暗的培养箱中在室温下保持3小时。培育3小时后,使用Envision(PerkinElmer)确定信号。激发波长为680nm,发射波长为615nm。使用GraphPad Prism计算和分析IC_{50}值。

[0586] 化合物IC_{50}值在KRAS::SOS1 AlphaScreen结合测定

实施例#	KRAS:: SOS1 IC_{50} A: ≤0.015μM B: ≤0.15μM	实施例#	KRAS::SOS1 IC_{50} A: ≤0.015μM B: ≤0.15μM

[0587]

	C: ≤1μM D: >1μM		C: ≤1μM D: >1μM
实施例 1	A	实施例 40	A
实施例 2	A	实施例 41	B
实施例 3	A	实施例 42	A
实施例 4	B	实施例 43	A
实施例 5	A	实施例 44	A
实施例 6	A	实施例 45	A
实施例 7	A	实施例 46	A
实施例 8	A	实施例 47	A
实施例 9	A	实施例 48	A
实施例 10	A	实施例 49	A
实施例 11	A	实施例 50	A
实施例 12	A	实施例 51	A
实施例 13	A	实施例 52	A
实施例 14	A	实施例 53	A
实施例 15	B	实施例 54	A
实施例 16	B	实施例 55	A
实施例 17	A	实施例 56	A
实施例 18	A	实施例 57	A
实施例 19	A	实施例 58	A
实施例 20	A	实施例 59	A
实施例 21	A	实施例 60	B
实施例 22	C	实施例 61	A
实施例 23	D	实施例 62	B
实施例 24	B	实施例 63	B
实施例 25	B	实施例 64	B
实施例 26	B	实施例 65	B
实施例 27	D	实施例 66	A
实施例 28	C	实施例 67	B

[0588]

实施例 29	A	实施例 68	A
实施例 30	A	实施例 69	A
实施例 31	A	实施例 70	A
实施例 32	A	实施例 71	A
实施例 33	A	实施例 72	A
实施例 34	A	实施例 73	A
实施例 35	A	实施例 74	A
实施例 36	A	实施例 75	A
实施例 37	A	实施例 76	B
实施例 38	A	实施例 77	A
实施例 39	A	实施例 78	A
实施例 79	A	实施例 80	A
实施例 81	A	实施例 82	A
实施例 83	A	实施例 84	A
实施例 85	A	实施例 86	B
实施例 87	C		

[0589] b.细胞生存力测定

[0590] 细胞生存力测定的目的为检查化合物在确定的细胞环境中体外抑制SOS1介导的癌细胞系增殖的效力。低IC_{50}值表明化合物在该测定环境中的高效力。观察到SOS1抑制剂化合物对KRAS突变人类癌细胞系的增殖具有有效的抑制作用。

[0591] 细胞生存力测定为在三维(3D)超低条件下使用人类细胞系NCI-H358进行,NCI-H358为一种具有KRAS G12C突变的人类非小细胞肺癌(NSCLC)细胞系。

[0592] 所使用的材料:

[0593] ➢96孔透明圆底超低附着微孔板(Corning、Cat.7007)

[0594] ➢96孔平底透明聚苯乙烯TC处理微孔板(Corning、Cat.3610)

[0595] ➢RPMI-1640培养基(Gibco、Cat.22400105)

[0596] ➢胎牛血清(FBS)(Gibco、Cat.10099141C)

[0597] ➢0.25%胰蛋白酶-EDTA(Gibco、Cat.25200056)

[0598] ➢青霉素-链霉素(Gibco、Cat.15140122)

[0599] ➢CellTiter-Glo 3D细胞生存力测定(Promega、Cat.G9683)

[0600] 测定程序:

[0601] NCI-H358细胞(ATCC,目录号CRL-5807)使用补充有10%FBS的RPMI培养基在细胞培养瓶中生长。细胞在37℃和5% CO_2的潮湿环境中孵化,每周进行两次继代培养。细胞经胰蛋白酶处理、计数并铺板在96孔超低粘附板中,用于3D细胞生存力测定。铺板后的第二

天,使用Tecan D300e数字分配器对SOS1抑制剂化合物进行连续稀释,以评估浓度依赖性对细胞生存力的影响。测试化合物的浓度范围在5μM和0.76nM之间,按1:3连续稀释成9个浓度。重复添加0.5μL化合物的系列稀释液。3天后,使用CellTiter-Glo 3D细胞生存力测定以3D格式测量SOS1抑制剂化合物的细胞生存力效应。使用Envision(PerkinElmer)确定发光强度。分析数据并使用GraphPad Prism计算IC_{50}值。

[0602] 化合物IC_{50}值在H358细胞生存力测定

[0603]

实施例#	细胞生存力 H358 IC_{50} A: ≤0.1μM B: ≤0.5μM C: ≤1μM D: >1μM	实施例#	细胞生存力 H358 IC_{50} A: ≤0.1μM B: ≤0.5μM C: ≤1μM D: >1μM
实施例 1	A	实施例 40	A
实施例 2	A	实施例 41	B
实施例 3	B	实施例 42	B
实施例 4	B	实施例 43	A
实施例 5	B	实施例 44	A

[0604]

实施例 6	A	实施例 45	A
实施例 7	B	实施例 46	A
实施例 8	B	实施例 47	B
实施例 9	B	实施例 48	B
实施例 10	D	实施例 49	C
实施例 11	C	实施例 50	B
实施例 12	B	实施例 51	D
实施例 13	C	实施例 52	A
实施例 14	C	实施例 53	A
实施例 15	A	实施例 54	B
实施例 16	B	实施例 55	B
实施例 17	A	实施例 56	B
实施例 18	C	实施例 57	A
实施例 19	B	实施例 58	A
实施例 20	A	实施例 59	A
实施例 21	A	实施例 60	A
实施例 22	D	实施例 61	A
实施例 23	-	实施例 62	B
实施例 24	B	实施例 63	C
实施例 25	B	实施例 64	C
实施例 26	-	实施例 65	B
实施例 27	-	实施例 66	A
实施例 28	-	实施例 67	A
实施例 29	A	实施例 68	B
实施例 30	A	实施例 69	A
实施例 31	A	实施例 70	B
实施例 32	A	实施例 71	B
实施例 33	B	实施例 72	B
实施例 34	B	实施例 73	A
实施例 35	B	实施例 74	B

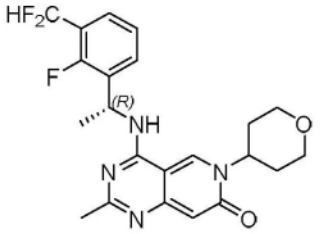
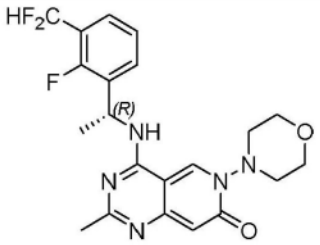
[0605]

实施例 36	B	实施例 75	A
实施例 37	B	实施例 76	B
实施例 38	C	实施例 77	B
实施例 39	B	实施例 78	
实施例 79	-	实施例 80	-
实施例 81	-	实施例 82	-
实施例 83	-	实施例 84	-
实施例 85	-	实施例 86	C
实施例 87	-		

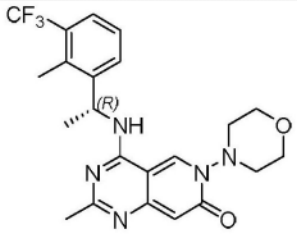
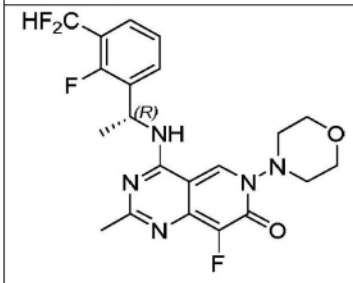
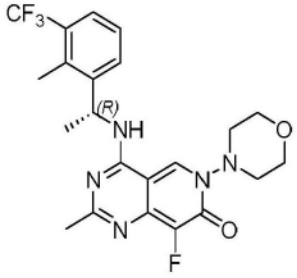
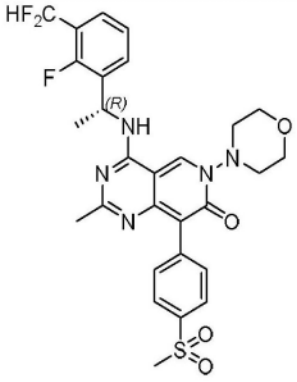
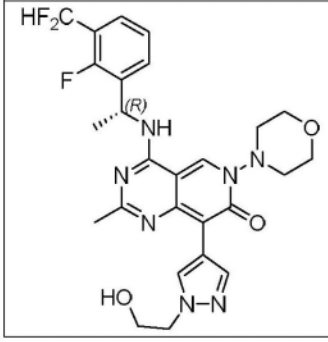
[0606] 实施例4.生物活性和肝微粒体稳定性比较

[0607] 制备WO2019/122129A1中公开的化合物I-18。如下表所示,该化合物在人肝微粒体试验中稳定性极差,在H358细胞试验中活性较弱。令人惊讶的是,当化合物I-18中四氢吡喃环和双环核之间的C-N键被本发明化合物中的N-N键取代时(化合物I-18对比实施例1、17、29、30、43、53和61),本发明化合物的人肝微粒体稳定性显著提高。此外,本发明化合物的H358细胞活性也显著提高。

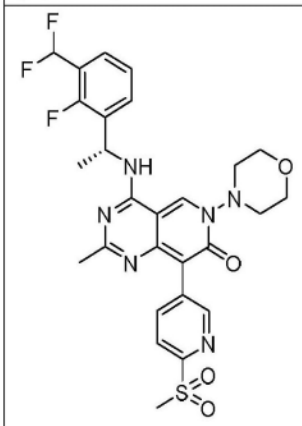
[0608]

实施例#	人肝微粒体稳定性, $T_{1/2}$(min)[a]	细胞生存力 H358 IC_{50}(nM)
 比较化合物 I-18	3	164
 实施例 1	84	40

[0609]

 实施例 17	110	23
 实施例 29	140	49
 实施例 30	190	28
 实施例 43	>1000	53
	44	60

[0610]

实施例 53		
 实施例 61	>1000	31