



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114206869 A

(43) 申请公布日 2022.03.18

(21) 申请号 202080056822.5

(22) 申请日 2020.06.26

(30) 优先权数据

62/867,003 2019.06.26 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.02.10

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/039816 2020.06.26

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/264292 EN 2020.12.30

(71) 申请人 X4 制药有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 E·M·J·布尔克 R·斯克爾利

(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司 11287

代理人 赵超

(51) Int.Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

权利要求书7页 说明书82页

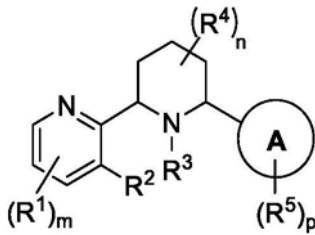
(54) 发明名称

CXCR4抑制剂和其用途

(57) 摘要

本发明涉及抑制4型C-X-C受体 (CXCR4) 的化合物和方法。本发明还提供包含本发明化合物的药学上可接受的组合物和使用所述组合物治疗各种疾病的方法。

1. 一种式I化合物,



I

或其药学上可接受的盐,其中:

环A为3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳香族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳香环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳香环;

每个 R^1 独立地为-R、卤素、-CN、-OR、-N(R)₂、-NO₂、-N₃、-SR或-L¹-R⁶;

R^2 为-CN、-OR、-N(R)₂、-SR、-L²-R⁶或任选地被取代的C₁₋₈脂肪族基;

R^3 为氢、任选地被取代的C₁₋₆脂肪族基或-L³-R⁶;

每个R独立地为氢或选自C₁₋₆脂肪族基、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳香族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳香环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳香环的任选地被取代的基团;

每个L¹和L²独立地为共价键或C₁₋₈二价直链或支链的任选地被取代的烃链,其中所述链的1、2或3个亚甲基单元独立地并且任选地被-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R)-、-C(O)N(R)-、-(R)NC(O)-、-OC(O)N(R)-、-(R)NC(O)O-、-N(R)C(O)N(R)-、-S-、-SO-、-SO₂-、-SO₂N(R)-、-(R)NSO₂-、-C(S)-、-C(S)O-、-OC(S)-、-C(S)N(R)-、-(R)NC(S)-、-(R)NC(S)N(R)-或-Cy-替换;

每个-Cy-独立地为二价的任选地被取代的3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、任选地被取代的亚苯基、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的3-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的5-6元单环杂芳香环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的8-10元双环或桥连双环饱和或部分不饱和杂环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的8-10元双环或桥连双环杂芳香环;

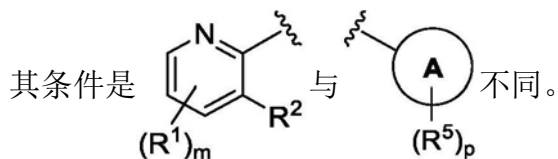
L³为C₁₋₆二价直链或支链的烃链,其中所述链的1、2或3个亚甲基单元独立地并且任选地被-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R)-、-C(O)N(R)-、-(R)NC(O)-、-S-、-SO-、-SO₂-、-C(S)-或-Cy-替换;

每个 R^4 独立地为氢、氘、卤素、-CN、-OR⁶或C₁₋₄烷基,或同一碳上的两个 R^4 基团任选地一起形成=NR⁶、=NOR⁶、=O或=S;

每个 R^5 独立地为-R、卤素、-CN、-OR、-N(R)₂、-NO₂、-N₃、-SR或-L¹-R⁶,或同一饱和碳原子上的两个 R^5 基团任选地一起形成=NR、=NOR、=O、=S或螺环3-6元碳环;

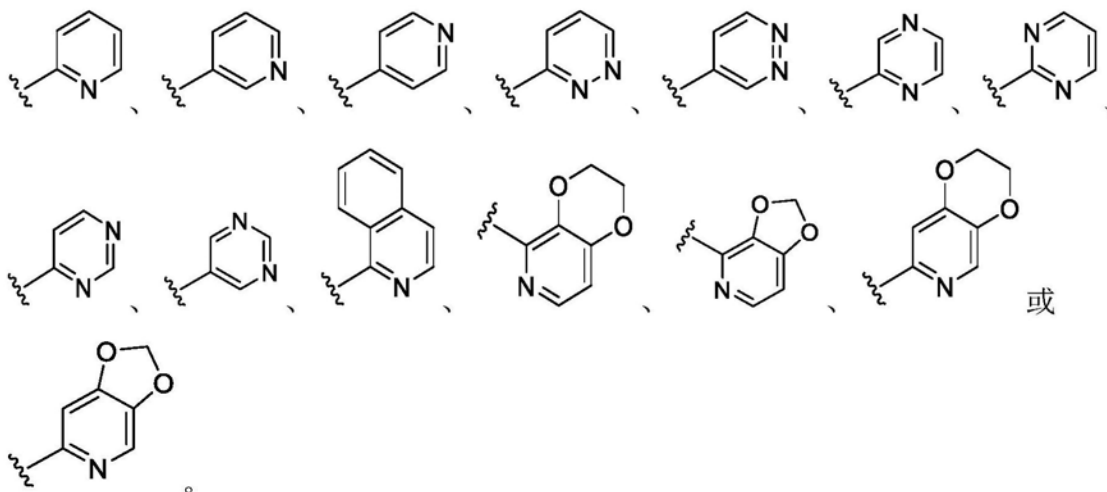
每个 R^6 独立地为氢或任选地被1、2、3、4、5或6个氘或卤素原子取代的C₁₋₆烷基;

m为0、1、2或3；
n为0、1、2、3或4；并且
p为0、1、2、3或4；

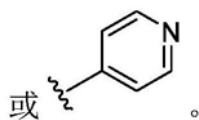
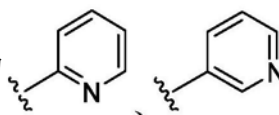


2. 根据权利要求1所述的化合物，其中环A为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳香环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳香环。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物，其中环A为



4. 根据权利要求1至3中任一权利要求所述的化合物，其中环A为



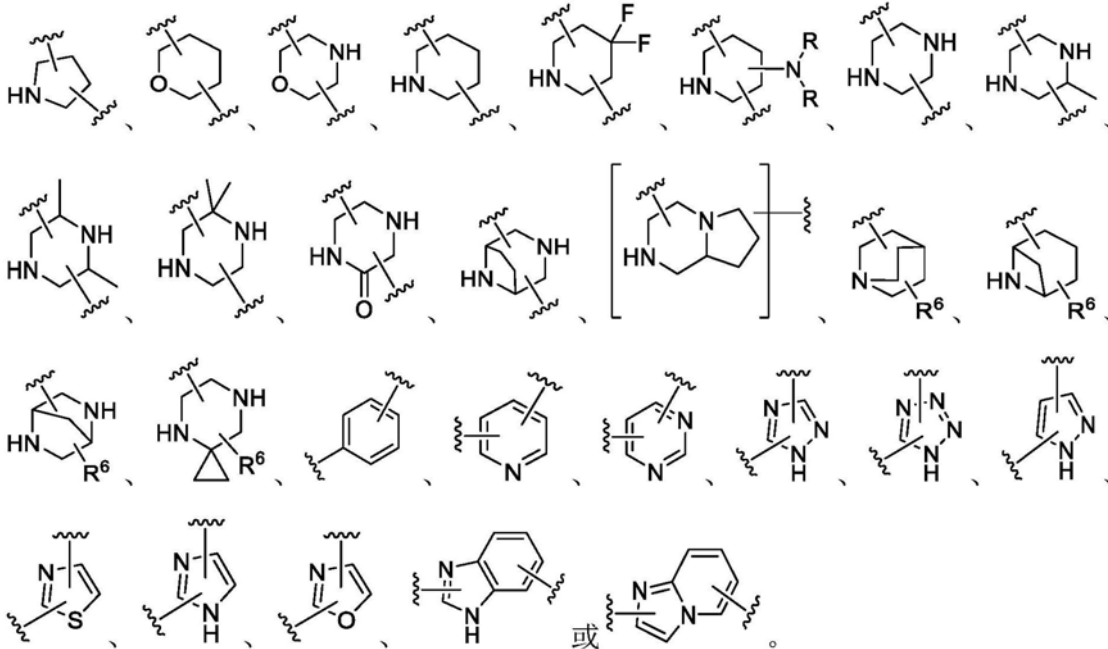
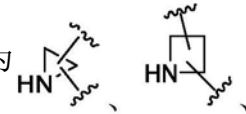
5. 根据权利要求1至4中任一权利要求所述的化合物，其中R¹选自-R、卤素、-CN、-OR、-N(R)₂、-SR、C₁₋₆脂肪族基或-L¹-R⁶，其中-L¹-为C₁₋₆二价直链或支链烃链，其中所述链的1、2或3个亚甲基单元独立地并且任选地被-O-、-C(O)-、-N(R)-、-S-、-SO-、-SO₂-、-C(S)-或-Cy-替换；其中所述C₁₋₆烃链任选地被1、2或3个独立地选自卤素、-CN、-N(R)₂、-NO₂、-N₃、=NR、=NOR、=O、=S、-OR、-SR、-SO₂R、-S(O)R、-R、-Cy-R、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-C(O)N(R)₂、-(R)NC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-(R)NC(O)OR、-N(R)C(O)N(R)₂、-SO₂N(R)₂、-(R)NSO₂R、-C(S)R或-C(S)OR的基团取代；并且每个-R独立地为氢、-CH₂-苯基、苯基、C₁₋₆烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CHF₂或-CH₂CF₃。

6. 根据权利要求1至5中任一权利要求所述的化合物，其中L¹为C₁₋₅二价直链或支链的任选地被取代的烃链，其中所述链的1、2或3个亚甲基单元独立地并且任选地被-O-、-C(O)-、-N(R)-、-S-、-SO-、-SO₂-、-SO₂N(R)-、-(R)NSO₂-、-C(S)-或-Cy-替换。

7. 根据权利要求1至6中任一权利要求所述的化合物，其中L²为二价直链C₁₋₆烃链，其任

选地被1、2或3个独立地选自氘、卤素、-CN、-N(R)₂、-NO₂、-N₃、=NR、=NOR、=O、=S、-OR、-SR、-SO₂R、-S(O)R、-R、-Cy-R、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-C(O)N(R)₂、-(R)NC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-(R)NC(O)OR、-N(R)C(O)N(R)₂、-SO₂N(R)₂、-(R)NSO₂R、-C(S)R或-C(S)OR的基团取代。

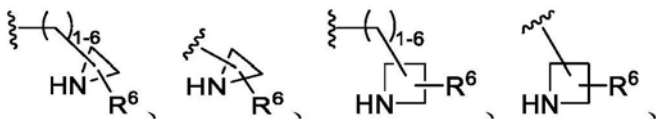
8. 根据权利要求1至7中任一权利要求所述的化合物,其中-Cy-为

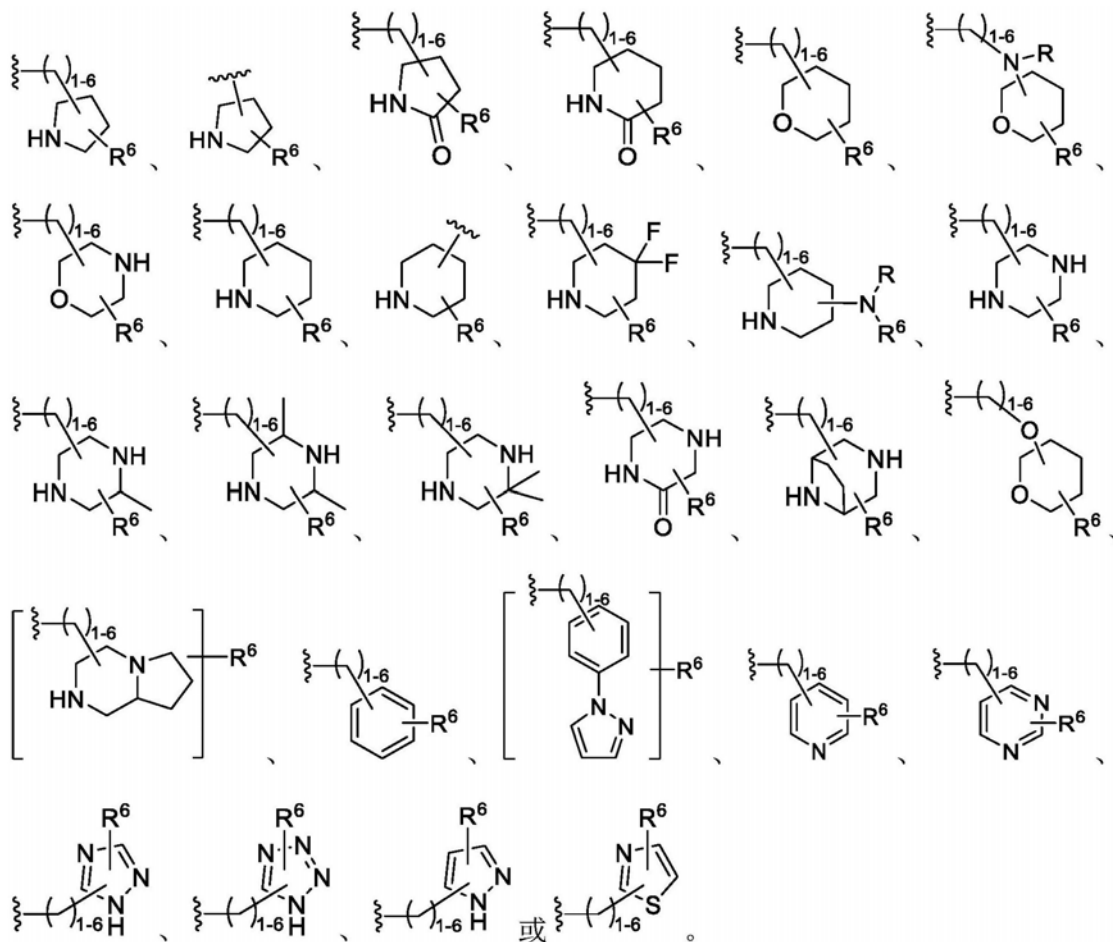


9. 根据权利要求1至8中任一权利要求所述的化合物,其中R²为C₁₋₅直链或支链脂肪族基,其被-CN、-N(R)₂、-NO₂、-N₃、=NR、=NOR、-C(O)N(R)₂、-(R)NC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-(R)NC(O)OR、-N(R)C(O)N(R)₂、-SO₂N(R)₂、-(R)NSO₂R、-C(S)R、-C(S)OR或含有1、2或3个氮原子的4-6元饱和、部分不饱和或杂芳香族杂环的一个实例取代并且进一步任选地被1、2或3个独立地选自氘、卤素、-CN、-N(R)₂、-NO₂、-N₃、=NR、=NOR、=O、=S、-OR、-SR、-SO₂R、-S(O)R、-R、-Cy-R、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-C(O)N(R)₂、-(R)NC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-(R)NC(O)OR、-N(R)C(O)N(R)₂、-SO₂N(R)₂、-(R)NSO₂R、-C(S)R或-C(S)OR的基团取代。

10. 根据权利要求1至8中任一权利要求所述的化合物,其中R²为被-CN、-N(R)₂或-Cy-R⁶的一个实例取代的C₁₋₆直链或支链脂肪族基,其中所述脂肪族基的1、2或3个亚甲基单元独立地并且任选地被-O-、-C(O)-、-N(R)-、-S-、-SO-、-SO₂-、-SO₂N(R)-、-(R)NSO₂-、-C(S)-或-Cy-替换。

11. 根据权利要求1至8中任一权利要求所述的化合物,其中R²为-(CH₂)₁₋₆-CN、-(CH₂)₀₋₃-N(R)-(CH₂)₁₋₃-R⁶、-O-(CH₂)₁₋₃-N(R)(R⁶)、-O-(CH₂)₀₋₃-(CMe₂)-(CH₂)₀₋₃-N(R)(R⁶)、-CMe₂-CH₂-N(R)(R⁶)、-(CH₂)₁₋₆-N(R)(R⁶)、-(CH₂)₁₋₆-C(O)N(R)₂、-(CH₂)₁₋₆-OR⁶、



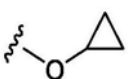


12. 根据权利要求1至8中任一权利要求所述的化合物,其中R²为-CH₂-NH₂、-(CH₂)₂-NH₂、-(CH₂)₃-NH₂、-(CH₂)₄-NH₂、-(CH₂)₅-NH₂、-(CH₂)₆-NH₂、-(CH₂)₃-NHMe、-(CH₂)₃-NMe₂、-(CH₂)₃-NHEt、-(CH₂)₃-NEt₂、-(CH₂)₃-N(Me)Et、-(CH₂)₃-NH(i-Pr)、-(CH₂)₃-NMe(i-Pr)、-(CH₂)₃-NEt(i-Pr)、-(CH₂)₃-N(i-Pr)₂、-(CH₂)₃-C(O)NH₂、-(CH₂)₃-C(O)NHMe或-(CH₂)₃-C(O)NMe₂。

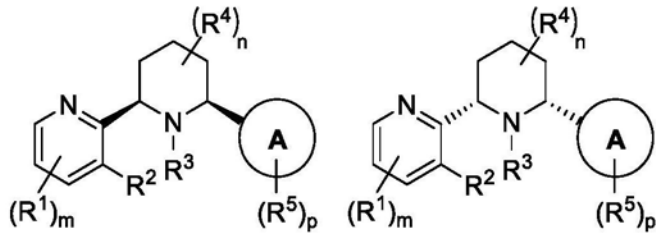
13. 根据权利要求1至12中任一权利要求所述的化合物,其中R³为氢。

14. 根据权利要求1至12中任一权利要求所述的化合物,其中R³为甲基。

15. 根据权利要求1至14中任一权利要求所述的化合物,其中R⁴为氢、氘、卤素、-CN或C₁₋₂烷基、=O或=S。

16. 根据权利要求1至15中任一权利要求所述的化合物,其中R⁵为氢、C₁₋₆烷基、卤素、-CN、-OCF₃、环丙基、乙炔基、-OCH₃、-CF₃、-CD₃或 。

17. 根据权利要求1至16中任一权利要求所述的化合物,其中所述化合物具有式II-a或II-b:

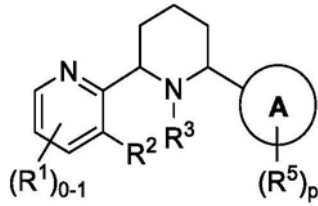


II-a

II-b

或其药学上可接受的盐。

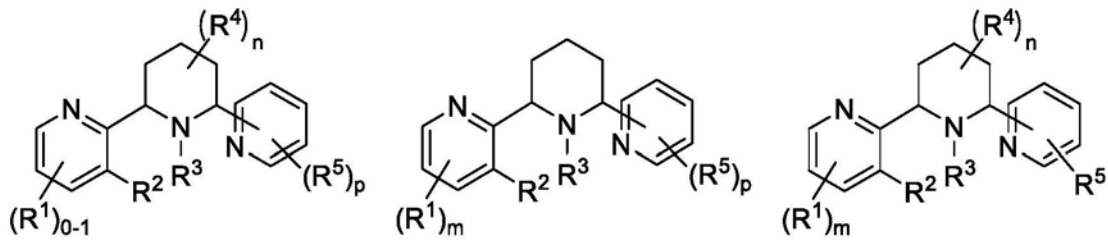
18. 根据权利要求1至16中任一权利要求所述的化合物,其中所述化合物具有式III:



III

或其药学上可接受的盐。

19. 根据权利要求1至16中任一权利要求所述的化合物,其中所述化合物具有式V-a、V-b或V-c:



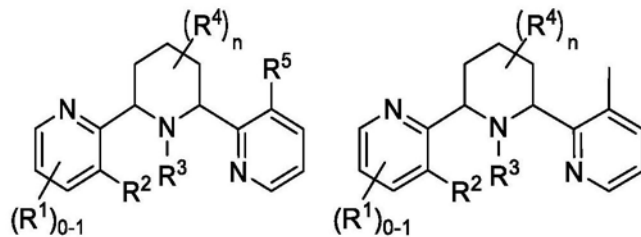
V-a

V-b

V-c

或其药学上可接受的盐。

20. 根据权利要求1至16中任一权利要求所述的化合物,其中所述化合物具有式VI-a或VI-b:

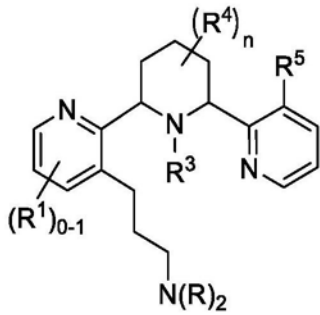


VI-a

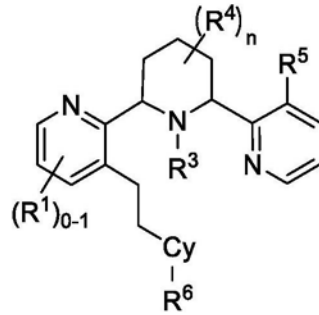
VI-b

或其药学上可接受的盐。

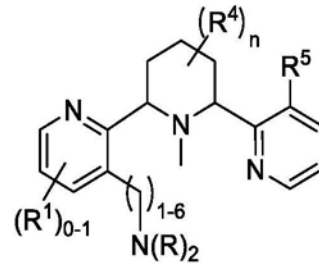
21. 根据权利要求1至16中任一权利要求所述的化合物,其中所述化合物具有式VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、VIII-e或VIII-f:



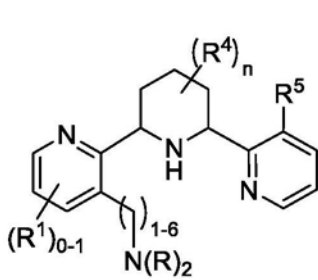
VIII-a



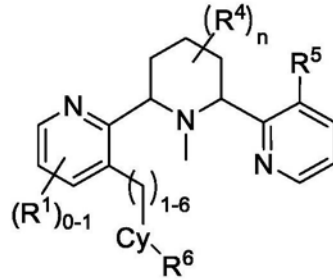
VIII-b



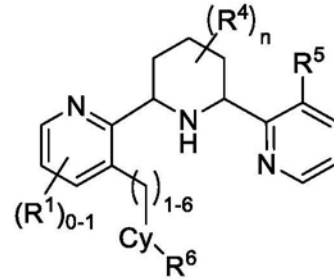
VIII-c



VIII-d



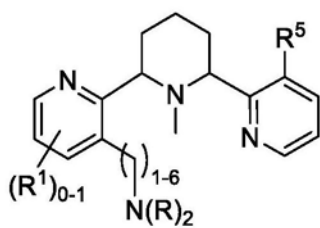
VIII-e



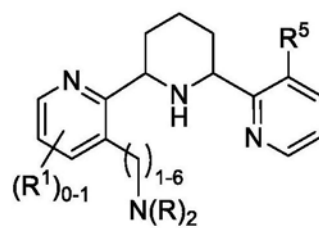
VIII-f

或其药学上可接受的盐。

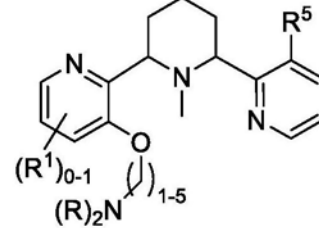
22. 根据权利要求1至16中任一权利要求所述的化合物,其中所述化合物具有式IX-a、IX-b、IX-c、IX-d、IX-e或IX-f:



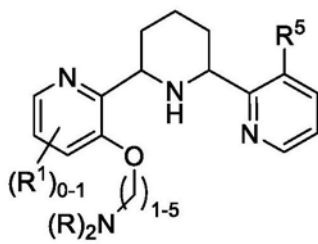
IX-a



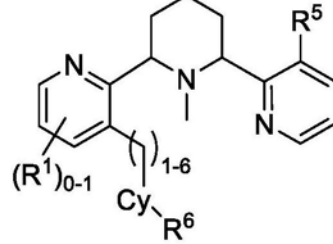
IX-b



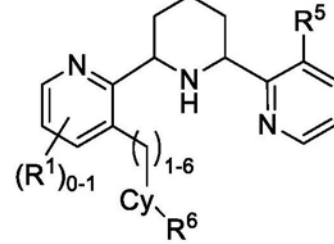
IX-c



IX-d



IX-e



IX-f

或其药学上可接受的盐。

23. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自表1中的化合物或其药学上可接受的盐。

24. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至23中任一权利要求所述的化合物和药学上可接受的赋形剂。

25. 一种治疗癌症的方法,所述癌症选自由以下组成的群组:白血病;瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症;多发性骨髓瘤;重链疾病;和实体肿瘤,其中所述实体肿瘤选自由以下组成

的群组:纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、骨源性肉瘤、骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤文氏瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、肾细胞癌、结肠癌、结肠直肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌(ovarian cancer)、卵巢上皮癌、卵巢癌(ovarian carcinoma)、输卵管癌、乳头状浆液性囊腺癌、子宫乳头状浆液性癌UPSC、肝胆管癌、软组织和骨滑膜肉瘤、黑色素瘤、前列腺癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肝细胞癌(HCC)、肝母细胞瘤、肝细胞瘤、胆管癌、绒膜癌、精原细胞瘤、胚胎癌、韦母氏瘤、宫颈癌、子宫癌、睾丸癌、肺癌、小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤(GBM,也称为胶质母细胞瘤)、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、成血管细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、神经纤维肉瘤、脑膜瘤、成神经细胞瘤和视网膜母细胞瘤,所述方法包含向有需要的患者施用有效量的根据权利要求1至23中任一权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐。

26. 一种治疗原发性免疫缺陷疾病或病症的方法,其包含向有需要的患者施用有效量的根据权利要求1至23中任一权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐。

27. 根据权利要求26所述的方法,其中所述原发性免疫缺陷疾病或病症为疣、低丙种球蛋白血症、感染、骨髓粒细胞缺乏症WHIM综合征;或严重先天性中性粒细胞减少症SCN。

28. 根据权利要求27所述的方法,其中所述SCN起因于G6PC3缺陷、GATA2缺陷(Mono MAC综合征)、特发性CD4+T淋巴细胞减少症(ICL);和维-奥综合征(WAS)。

CXCR4抑制剂和其用途

[0001] 相关申请案的交叉参考

[0002] 本申请案主张2019年6月26日提交的第62/867,003号美国临时专利申请案的权益;所述申请案的全部内容特此通过引用并入。

技术领域

[0003] 本发明提供适用作4型C-X-C受体(CXCR4)抑制剂的化合物。本发明还提供包含本发明化合物的药物组合物和使用所述化合物治疗各种疾病的方法。

背景技术

[0004] 4型C-X-C趋化因子受体(CXCR4)也称为融合素或分化簇184(CD184),为一种七跨膜G蛋白偶联受体(GPCR),属于I类GPCR或视紫质样GPCR家族。在正常生理学条件下,CXCR4行使多个角色并且主要表达于造血和免疫系统中。最初发现CXCR4为参与人类免疫缺陷病毒(HIV)细胞进入的辅助受体之一。后续研究表明,其表达于许多组织包括脑、胸腺、淋巴组织、脾脏、胃和小肠以及特定细胞类型例如造血干细胞(HSC)、成熟淋巴细胞和成纤维细胞中。CXCL12先前命名为SDF-1 α ,为唯一已知的CXCR4配体。在胚胎发育期间以及作为对损伤和炎症的反应,CXCR4介导干细胞迁移。已经证明CXCR4在人类疾病例如细胞增殖性病征、阿兹海默氏病(Alzheimer's disease)、HIV、类风湿性关节炎、肺纤维化等中有多个角色。举例来说,已经注意到CXCR4和CXCL12在若干肿瘤类型中的表达。CXCL12由癌症相关成纤维细胞(CAF)表达并且常常以高含量存在于肿瘤微环境(TME)中。在广泛范围的肿瘤类型,包括乳腺、卵巢、肾、肺和黑色素瘤的临床研究中,CXCR4/CXCL12的表达已经与不良预后有关并且与转移到作为CXCL12表达部位的淋巴结、肺、肝脏和脑的风险增加有关。CXCR4通常表达于黑色素瘤细胞上,特别是表达于被视为代表黑色素瘤干细胞的CD133+群体上;体外实验和鼠类模型已证明CXCL12对所述细胞呈趋化性。

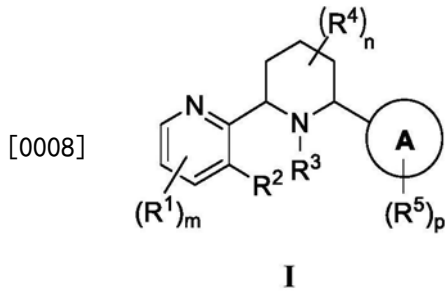
[0005] 另外,现有证据表明CXCL12/CXCR4轴引起肿瘤对血管生成抑制剂的反应损失或缺失(也称为“血管生成逃避”)。在动物癌症模型中,干扰CXCR4功能已证明通过多种机制例如肿瘤血管再形成的消除以及CD8+T细胞:Treg细胞比增加来改变TME并且使肿瘤对免疫攻击敏感。这些效应使得肿瘤负荷显著降低并且使得异种移植、同基因和转基因癌症模型中的总存活期延长。参见万哈兰塔(Vanharanta)等人(2013年)自然·医学(Nat Med)19:50-56;盖尔(Gale)和麦科尔(McColl) (1999年)生物分析(BioEssays)21:17-28;海菲尔(Highfill)等人(2014年)科学·转化医学(Sci Transl Med)6:ra67;法夏贝内(Facciabene)等人(2011年)自然(Nature)475:226-230。

[0006] 这些数据着重说明了在治疗由异常或非期望的受体表达所介导的多种疾病和病况例如细胞增殖性病征方面对CXCR4抑制剂存在大量未满足的需求。

发明内容

[0007] 现在已发现本发明化合物和其药学上可接受的盐有效作为CXCR4抑制剂。在一个

方面中,本发明提供式I化合物:



[0009] 或其药学上可接受的盐,其中每个变量都如本文中所定义和描述。

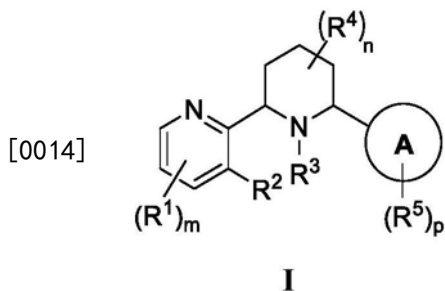
[0010] 本发明化合物、其药学上可接受的盐和其药物组合物适用于治疗多种与4型CXC受体(CXCR4)相关的疾病、病症和病况。所述疾病、病症和病况包括细胞增殖性病症(例如癌症),例如本文所描述的细胞增殖性病症。

具体实施方式

[0011] 1. 本发明的某些实施例的一般描述:

[0012] 本发明化合物和其药学上可接受的盐适用作CXCR4抑制剂。在不希望受任何特定理论束缚的情况下,相信本发明化合物、其药学上可接受的盐和其药物组合物抑制CXCR4活性并且因此治疗某些疾病例如癌症。

[0013] 在一个方面中,本发明提供式I化合物:



[0015] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0016] 环A为3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳香族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳香环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳香环;

[0017] 每个R¹独立地为R、卤素、-CN、-OR、-N(R)₂、-NO₂、-N₃、-SR或-L¹-R⁶;

[0018] R²为-CN、-OR、-N(R)₂、-SR、-L²-R⁶或任选地被取代的C₁₋₈脂肪族基;

[0019] R³为氢、任选地被取代的C₁₋₆脂肪族基或-L³-R⁶;

[0020] 每个-R独立地为氢或选自C₁₋₆脂肪族基、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳香族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳香环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳香环的任选地被取代的基团;

[0021] 每个L¹和L²独立地为共价键或C₁₋₈二价直链或支链的任选地被取代的烃链,其中所述链的1、2或3个亚甲基单元独立地并且任选地被-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R)-、-

C(O)N(R)-、-(R)NC(O)-、-OC(O)N(R)-、-(R)NC(O)O-、-N(R)C(O)N(R)-、-S-、-SO-、-SO₂-、-SO₂N(R)-、-(R)NSO₂-、-C(S)-、-C(S)O-、-OC(S)-、-C(S)N(R)-、-(R)NC(S)-、-(R)NC(S)N(R)-或-Cy-替换；

[0022] 每个-Cy-独立地为二价的任选地被取代的3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、任选地被取代的亚苯基、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的3-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的5-6元单环杂芳香环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的8-10元双环或桥连双环饱和或部分不饱和杂环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的8-10元双环或桥连双环杂芳香环；

[0023] L³为C₁₋₆二价直链或支链的烃链，其中所述链的1、2或3个亚甲基单元独立地并且任选地被-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R)-、-C(O)N(R)-、-(R)NC(O)-、-S-、-SO-、-SO₂-、-C(S)-或-Cy-替换；

[0024] 每个R⁴独立地为氢、氘、卤素、-CN-、-OR⁶或C₁₋₄烷基，或同一碳上的两个R⁴基团任选地一起形成=NR⁶、=NOR⁶、=O或=S；

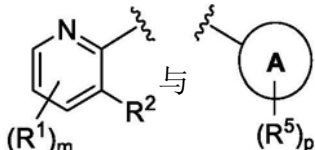
[0025] 每个R⁵独立地为R、卤素、-CN-、-OR-、-N(R)₂-、-NO₂-、-N₃-、-SR或-L¹-R⁶，或同一饱和碳原子上的两个R⁵基团任选地一起形成=NR、=NOR、=O、=S或螺环3-6元碳环；

[0026] 每个R⁶独立地为氢或任选地被1、2、3、4、5或6个氘或卤素原子取代的C₁₋₆烷基；

[0027] m为0、1、2或3；

[0028] n为0、1、2、3或4；并且

[0029] p为0、1、2、3或4；

[0030] 其条件是  不同。

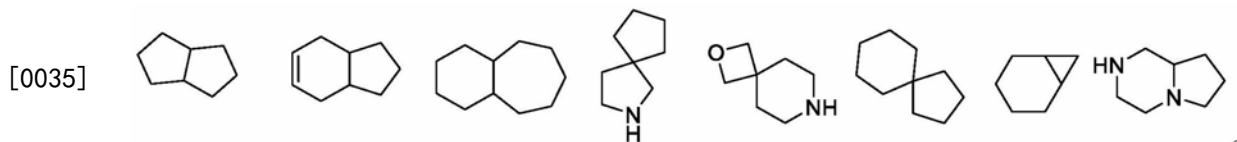
[0031] 2. 化合物和定义：

[0032] 本发明化合物包括本文中一般描述的化合物，并且通过本文中所公开的类别、子类和种类进一步说明。除非另外指示，否则如本文中所用的以下定义应适用。出于本发明的目的，化学元素是根据元素周期表，CAS版本，化学与物理手册 (Handbook of Chemistry and Physics)，第75版来鉴别。另外，有机化学的一般原理描述于有机化学 (Organic Chemistry)，托马斯索雷尔 (Thomas Sorrell)，大学科学书籍 (University Science Books)，索萨利托 (Sausalito)：1999年；和马奇氏高等有机化学：反应、机制和结构 (March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure)，M.B. 史密斯 (M.B. Smith) 和 J. 马奇 (J. March)，第7版，约翰·威利父子公司 (John Wiley & Sons)，2013年中，所述文献的全部内容特此通过引用并入。

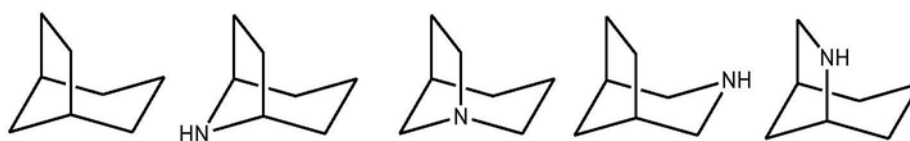
[0033] 如本文中所用，术语“脂肪族基 (aliphatic/aliphatic group)”意谓完全饱和或含有一或多个不饱和单元的直链 (即，非支链) 或支链的被取代或未被取代的烃链；或完全饱和或含有一或多个不饱和单元、但非芳香族的单环烃或双环烃 (在本文中也称为“碳环”、“环脂肪族基”或“环烷基”)，其与分子剩余部分具有单一连接点。除非另外规定，否则脂肪族基含有1-6个脂肪族碳原子。在一些实施例中，脂肪族基含有1-5个脂肪族碳原子。在其它

实施例中,脂肪族基含有1-4个脂肪族碳原子。在再其它实施例中,脂肪族基含有1-3个脂肪族碳原子,并且在又其它实施例中,脂肪族基含有1-2个脂肪族碳原子。在一些实施例中,“环脂肪族基”(或“碳环”或“环烷基”)是指完全饱和或含有一或多个不饱和单元、但非芳香族的单环 C_3-C_6 烃,其与分子剩余部分具有单一连接点。合适的脂肪族基包括但不限于直链或支链、被取代或未被取代的烷基、烯基、炔基和其混合基团例如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。

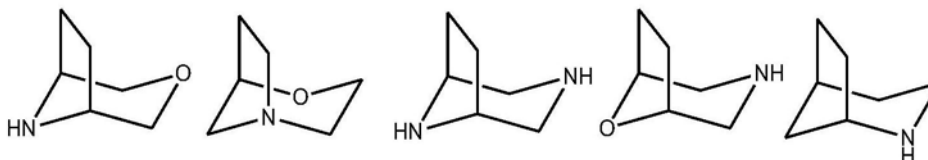
[0034] 如本文中所用,术语“双环”或“双环系统”是指饱和或具有一或多个不饱和单元、在所述环系统的两个环之间共有一或多个原子的任何双环系统,即碳环或杂环系统。因此,所述术语包括任何可容许的环稠合,例如邻稠合或螺环的。如本文中所用,术语“杂双环”为要求一或多个杂原子存在于双环的一个环或两个环中的“双环”的亚组。所述杂原子可以存在于环接合点处并且任选地被取代,并且可以选自氮(包括N-氧化物)、氧、硫(包括氧化形式,例如砒和磺酸酯)、磷(包括氧化形式,例如磷酸酯)、硼等。在一些实施例中,双环基团具有7-12个环成员和0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子。如本文中所用,术语“桥连双环”是指饱和或部分不饱和、具有至少一个桥的任何双环系统,即碳环或杂环系统。如IUPAC所定义,“桥”为具有多个原子的非支化链或连接两个桥头的原子或价键,其中“桥头”为键结到三个或三个以上骨架原子(除氢以外)的环系统的任何骨架原子。在一些实施例中,桥连双环基团具有7-12个环成员和0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子。所述桥连双环基团为所属领域中熟知的并且包括在下文中阐述的那些基团,其中每个基团在任何可取代的碳或氮原子处连接到分子其余部分。除非另外规定,否则桥连双环基团任选地被一或多个关于脂肪族基阐述的取代基取代。或者或另外,桥连双环基团的任何可取代的氮任选地被取代。示范性双环包括:



[0036] 示范性桥连双环包括:



[0037]



萘啶基和蝶啶基。如本文中所示，术语“杂芳基”和“杂芳-”还包括其中杂芳香环与一或多个芳基、环脂肪族基或杂环基环稠合的基团，其中自由基或连接点处于杂芳香环上。非限制性实例包括吡啶基、异吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、喹喔啉基、4H-喹啉基、咪唑基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、啡恶嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基和吡啶并[2,3-b]-1,4-恶嗪-3(4H)-酮。杂芳基可以为单环或双环的。术语“杂芳基(heteroaryl)”可以与术语“杂芳基环(heteroaryl ring)”、“杂芳基(heteroaryl group)”或“杂芳香族基(heteroaromatic)”互换使用，所述术语中的任一个包括任选地被取代的环。术语“杂芳烷基”是指被杂芳基取代的烷基，其中烷基和杂芳基部分独立地任选地被取代。

[0049] 如本文中所示，术语“杂环(heterocycle)”、“杂环基(heterocyclyl)”、“杂环自由基(heterocyclic radical)”和“杂环(heterocyclic ring)”可以互换地使用并且是指饱和或部分不饱和并且除碳原子以外还具有一或多个，例如一到四个如上文所定义的杂原子的稳定的5到7元单环或7-10元双环杂环部分。当关于杂环的环原子使用时，术语“氮”包括被取代的氮。作为一个实例，在具有0-3个选自氧、硫或氮的杂原子的饱和或部分不饱和环中，氮可以为N(如3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如吡咯烷基中)或⁺NR(如N取代的吡咯烷基中)。

[0050] 杂环可以在任何杂原子或碳原子处连接到其侧基，从而产生稳定结构，并且任何环原子可以任选地被取代。所述饱和或部分不饱和杂环自由基的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、哌啶基、吡咯啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、恶唑烷基、哌嗪基、二恶烷基、二氧杂环戊烷基、二氮呋基、恶氮呋基、噻氮呋基、吗啉基和奎宁环基。术语“杂环(heterocycle)”、“杂环基(heterocyclyl)”、“杂环基环(heterocyclyl ring)”、“杂环基(heterocyclic group)”、“杂环部分(heterocyclic moiety)”和“杂环自由基(heterocyclic radical)”在本文中互换使用，并且还包含其中杂环基环与一或多个芳基环、杂芳基环或环脂肪族环稠合的基团，例如吡啶基、3H-吡啶基、苯并二氢吡喃基、菲啶基或四氢喹啉基。杂环基可以为单环或双环的。术语“杂环基烷基”是指被杂环基取代的烷基，其中烷基和杂环基部分独立地任选地被取代。

[0051] 如本文中所示，术语“部分不饱和”是指包括至少一个双键或三键的环部分。如本文中定义，术语“部分不饱和”意图涵盖具有多个不饱和位点的环，但并不意图包括芳基或杂芳基部分。

[0052] 如本文中所述，本发明化合物可以含有“任选地被取代的”部分。一般来说，术语“被取代的”无论前面有还是没有术语“任选地”都意味着指定部分的一或多个氢被合适的取代基替换。除非另外指示，否则“任选地被取代的”基团可以在基团的每个可取代位置处具有合适的取代基，并且当任何既定结构中的一个以上位置可以被一个以上选自规定基团的取代基取代时，在每一位置处取代基可以相同或不同。本发明所设想的取代基组合优选地为引起稳定或化学上可行的化合物形成的取代基组合。如本文中所示，术语“稳定”是指化合物在经历允许其生产、检测和在某些实施例中其回收、纯化和出于本文中所公开的一或多个目的使用的条件时大体上不发生改变。

[0053] 可取代碳上的每个任选的取代基为独立地选自以下的单价取代基：卤素； $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ ； $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ； $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}$

$_4\text{SR}^\circ$; 可以被 R° 取代的 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$; 可以被 R° 取代的 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$; 可以被 R° 取代的 $-\text{CH}=\text{CHPh}$; 可以被 R° 取代的 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -吡啶基; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{H})_2\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}=\text{C}(\text{NR}^\circ_2)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})\text{OR}^\circ_2$; SiR°_3 ; $-(\text{C}_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $-\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; 或 $-(\text{C}_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 。

[0054] 每个 R° 独立地为氢、 C_{1-6} 脂肪族基、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2-$ (5-6元杂芳基环)或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环,或尽管上文有定义,但两个独立存在的 R° 连同其一或多个介入原子一起形成可以被 R° 的饱和碳原子上选自 $=\text{O}$ 和 $=\text{S}$ 的二价取代基取代的具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环;或每个 R° 任选地被独立地选自以下的单价取代基取代: 卤素、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{卤基R}^\bullet)$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH}(\text{OR}^\bullet)_2$; $-\text{O}(\text{卤基R}^\bullet)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^\bullet_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SiR}^\bullet_3$ 、 $-\text{OSiR}^\bullet_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\bullet$ 、 $-(\text{C}_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 或 $-\text{SSR}^\bullet$ 。

[0055] 每个 R^\bullet 独立地选自 C_{1-4} 脂肪族基、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环,并且其中每个 R^\bullet 未被取代或其中卤基前存在仅被一或多种卤素取代;或其中饱和碳上的任选的取代基为独立地选自 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NNR}^*_2$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^*$ 、 $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^*$ 、 $=\text{NR}^*$ 、 $=\text{NOR}^*$ 、 $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{O}-$ 或 $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{S}-$ 的二价取代基,或与“任选地被取代的”基团的邻接可取代碳结合的二价取代基为 $-\text{O}(\text{CR}^*_2)_{2-3}\text{O}-$,其中每个独立存在的 R^* 选自氢、 C_{1-6} 脂肪族基或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未被取代的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0056] 当 R^* 为 C_{1-6} 脂肪族基时, R^* 任选地被卤素、 R^\bullet 、 $-(\text{卤基R}^\bullet)$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{O}(\text{卤基R}^\bullet)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^\bullet$ 、 $-\text{NR}^\bullet_2$ 或 $-\text{NO}_2$ 取代,其中每个 R^\bullet 独立地选自 C_{1-4} 脂肪族基、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环,并且其中每个 R^\bullet 未被取代或其中卤基前存在仅被一或多种卤素取代。

[0057] 可取代氮上的任选的取代基独立地为 $-\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{NR}^\dagger_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\dagger_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\dagger_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\dagger_2$ 或 $-\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$;其中每个 R^\dagger 独立地为氢、 C_{1-6} 脂肪族基、未被取代的 $-\text{OPh}$ 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未被取代的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环,或两个独立存在的 R^\dagger 连同其一或多个介入原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未被取代的3-12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环;其中当 R^\dagger 为 C_{1-6} 脂肪族基时, R^\dagger 任选地被卤素、 R^\bullet 、 $-(\text{卤基R}^\bullet)$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{O}(\text{卤基R}^\bullet)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^\bullet$ 、 $-\text{NR}^\bullet_2$ 或 $-\text{NO}_2$ 取代,其中每个 R^\bullet

独立地选自 C_{1-4} 脂肪族基、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环,并且其中每个 R^{\bullet} 未被取代或其中卤基前存在仅被一或多种卤素取代。

[0058] 如本文中所示,术语“药学上可接受的盐”是指在合理医学判断范围内适用于与人类和低等动物的组织接触而无不当毒性、刺激、过敏反应等并且与合理利益/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐为此项技术中熟知的。举例来说,S.M. 贝尔奇(S.M. Berge)等人通过在引用并入本文中的药物科学杂志(J. Pharmaceutical Sciences),1977年,66,1-19中详细描述了药学上可接受的盐。本发明化合物的药学上可接受的盐包括衍生自合适的无机酸和碱以及有机酸和碱的盐。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例为用无机酸例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸或有机酸例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸或通过使用所属领域中使用的其它方法例如离子交换形成的氨基盐。其它药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐(benzenesulfonate)、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、硫酸月桂盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、磷酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。

[0059] 衍生自适当的碱的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和 $N^+(C_{1-4}烷基)_4$ 盐。代表性碱金属盐或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。其它药学上可接受的盐适当时包括使用平衡离子例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳烷基磺酸根和芳基磺酸根形成的无毒铵、季铵和胺阳离子。

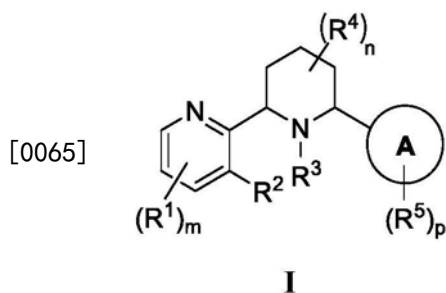
[0060] 除非另外说明,否则本文中所描绘的结构还意味着包括所述结构的所有异构(例如,对映异构、非对映异构和几何(或构象))形式;举例来说,每个不对称中心的R和S配置、Z和E双键异构体以及Z和E构象异构体。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构、非对映异构和几何(或构象)混合物都在本发明的范围内。除非另外说明,否则本发明化合物的所有互变异构形式都在本发明的范围内。另外,除非另外说明,否则本文中所描绘的结构还意味着包括不同之处仅在于存在一或多个同位素增浓原子的化合物。举例来说,具有包括由氘或氚替换氢或由增浓 ^{13}C 或 ^{14}C 的碳替换碳的本发明结构的化合物在本发明的范围内。所述化合物适用作例如分析工具,用作生物分析中的探针,或用作本发明的治疗剂。在某些实施例中,所提供的化合物的弹头部分 R^1 包含一或多个氘原子。

[0061] 如本文中所示,术语“抑制剂”定义为以可测量亲和力结合到和/或抑制CXCR4的化合物。在某些实施例中,抑制剂的 IC_{50} 和/或结合常数小于约 $100\mu M$ 、小于约 $50\mu M$ 、小于约 $1\mu M$ 、小于约 $500nM$ 、小于约 $100nM$ 、小于约 $10nM$ 或小于约 $1nM$ 。

[0062] 如本文中所示,术语“可测量亲和力”和“可测量地抑制”意谓包含本发明化合物或其组合物和CXCR4的样品与在不存在所述化合物或其组合物的情况下包含CXCR4的同等样品之间的CXCR4活性的可测量变化。

[0063] 3. 示范性实施例的描述:

[0064] 在一个方面中,本发明提供式I化合物:



[0066] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0067] 环A为3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳香族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳香环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳香环;

[0068] 每个 R^1 独立地为R、卤素、-CN、-OR、-N(R)₂、-NO₂、-N₃、-SR或-L¹-R⁶;

[0069] R^2 为-CN、-OR、-N(R)₂、-SR、-L²-R⁶或任选地被取代的C₁₋₈脂肪族基;

[0070] R^3 为氢、任选地被取代的C₁₋₆脂肪族基或-L³-R⁶;

[0071] 每个-R独立地为氢或选自C₁₋₆脂肪族基、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳香族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳香环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳香环的任选地被取代的基团;

[0072] 每个L¹和L²独立地为共价键或C₁₋₈二价直链或支链的任选地被取代的烃链,其中所述链的1、2或3个亚甲基单元独立地并且任选地被-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R)-、-C(O)N(R)-、-(R)NC(O)-、-OC(O)N(R)-、-(R)NC(O)O-、-N(R)C(O)N(R)-、-S-、-SO-、-SO₂-、-SO₂N(R)-、-(R)NSO₂-、-C(S)-、-C(S)O-、-OC(S)-、-C(S)N(R)-、-(R)NC(S)-、-(R)NC(S)N(R)-或-Cy-替换;

[0073] 每个-Cy-独立地为二价的任选地被取代的3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、任选地被取代的亚苯基、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的3-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的5-6元单环杂芳香环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的8-10元双环或桥连双环饱和或部分不饱和杂环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的8-10元双环或桥连双环杂芳香环;

[0074] L³为C₁₋₆二价直链或支链的烃链,其中所述链的1、2或3个亚甲基单元独立地并且任选地被-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R)-、-C(O)N(R)-、-(R)NC(O)-、-S-、-SO-、-SO₂-、-C(S)-或-Cy-替换;

[0075] 每个 R^4 独立地为氢、氘、卤素、-CN、-OR⁶或C₁₋₄烷基,或同一碳上的两个 R^4 基团任选地一起形成=NR⁶、=NOR⁶、=O或=S;

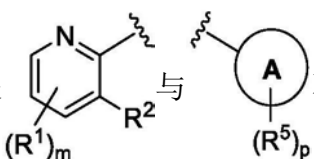
[0076] 每个 R^5 独立地为R、卤素、-CN、-OR、-N(R)₂、-NO₂、-N₃、-SR或-L¹-R⁶,或同一饱和碳原子上的两个 R^5 基团任选地一起形成=NR、=NOR、=O、=S或螺环3-6元碳环;

[0077] 每个 R^6 独立地为氢或任选地被1、2、3、4、5或6个氘或卤素原子取代的C₁₋₆烷基;

[0078] m为0、1、2或3;

[0079] n为0、1、2、3或4；并且

[0080] p为0、1、2、3或4；

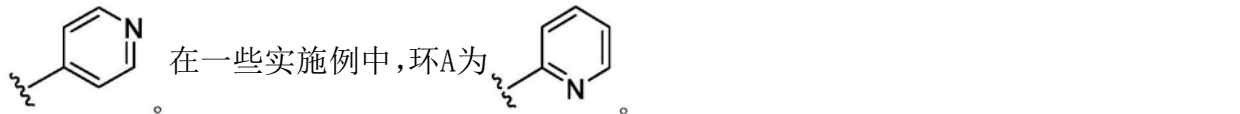
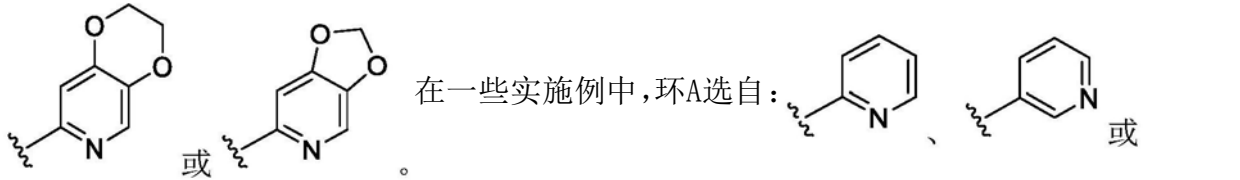
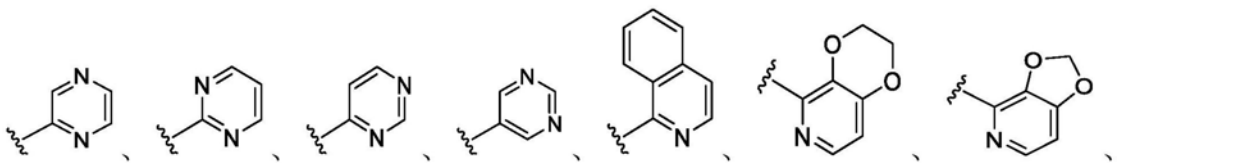
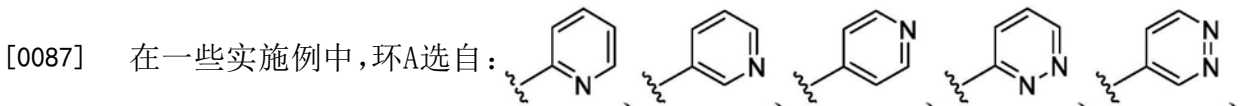
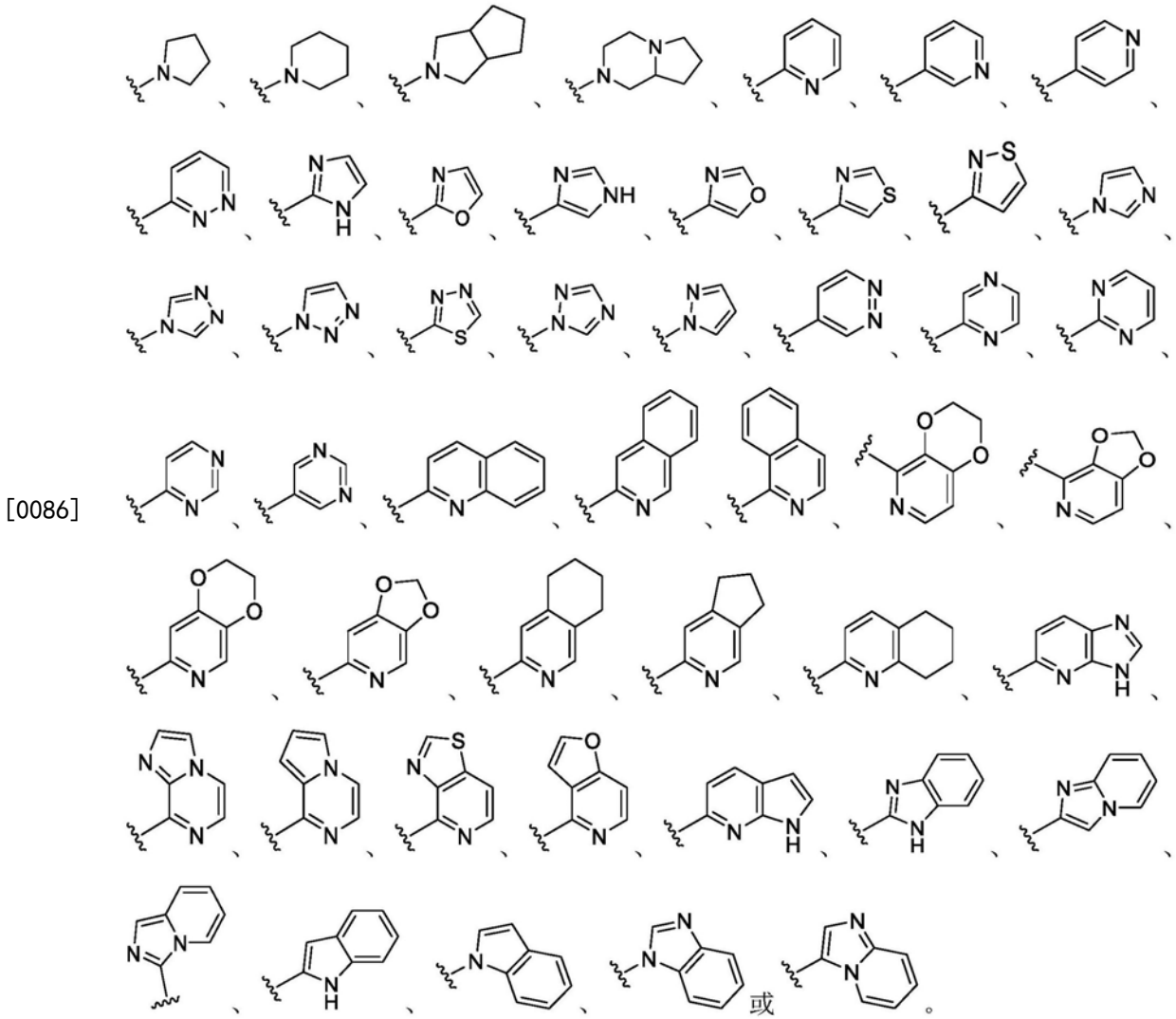
[0081] 其条件是  不同。

[0082] 如在上文中一般定义，环A为3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳香族碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳香环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳香环。

[0083] 在一些实施例中，环A为3-8元饱和或部分不饱和单环碳环。在一些实施例中，环A为苯基。在一些实施例中，环A为8-10元双环芳香族碳环。在一些实施例中，环A为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中，环A为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳香环。在一些实施例中，环A为具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳香环。

[0084] 在一些实施例中，环A为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳香环。

[0085] 在一些实施例中，环A选自：



[0088] 在一些实施例中,环A选自下表1中所描绘的化合物。

[0089] 如在上文中一般定义,每个R¹独立地为R、卤素、-CN、-OR、-N(R)₂、-NO₂、-N₃、-SR或-

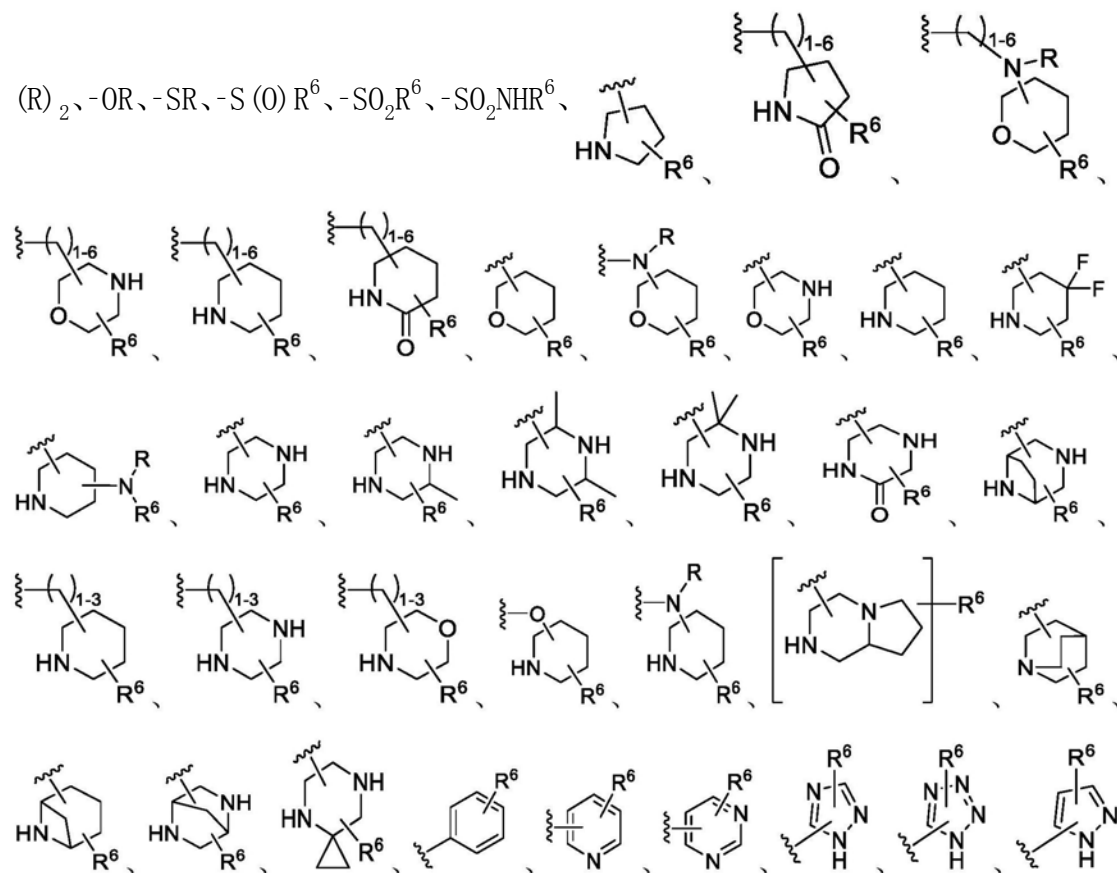
L^1-R^6 。

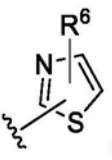
[0090] 在一些实施例中, R^1 为R。在一些实施例中, R^1 为卤素。在一些实施例中, R^1 为-CN。在一些实施例中, R^1 为-OR。在一些实施例中, R^1 为-N(R)₂。在一些实施例中, R^1 为-NO₂。在一些实施例中, R^1 为-N₃。在一些实施例中, R^1 为-SR。在一些实施例中, R^1 为-L¹-R⁶。

[0091] 在一些实施例中, R^1 为氢。在一些实施例中, R^1 为任选地被取代的C₁₋₆脂肪族基。在一些实施例中, R^1 为任选地被取代的3-8元饱和或部分不饱和单环碳环。在一些实施例中, R^1 为任选地被取代的苯基。在一些实施例中, R^1 为任选地被取代的8-10元双环芳香族碳环。在一些实施例中, R^1 为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中, R^1 为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的5-6元单环杂芳香环。在一些实施例中, R^1 为具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的8-10元双环杂芳香环。

[0092] 在一些实施例中, R^1 选自R、卤素、-CN、-OR、-N(R)₂、-SR、C₁₋₆脂肪族基或-L¹-R⁶, 其中-L¹-为C₁₋₆二价直链或支链烃链, 其中所述链的1、2或3个亚甲基单元独立地并且任选地被-O-、-C(O)-、-N(R)-、-S-、-SO-、-SO₂-、-C(S)-或-Cy-替换; 其中C₁₋₆烃链任选地被1、2或3个独立地选自卤素、-CN、-N(R)₂、-NO₂、-N₃、=NR、=NOR、=O、=S、-OR、-SR、-SO₂R、-S(O)R、-R、-Cy-R、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-C(O)N(R)₂、-(R)NC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-(R)NC(O)OR、-N(R)C(O)N(R)₂、-SO₂N(R)₂、-(R)NSO₂R、-C(S)R或-C(S)OR的基团取代; 并且每个-R独立地为氢、-CH₂-苯基、苯基、C₁₋₆烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CHF₂或-CH₂CF₃; 或每个-R独立地为氢或甲基; 或-R为氢。

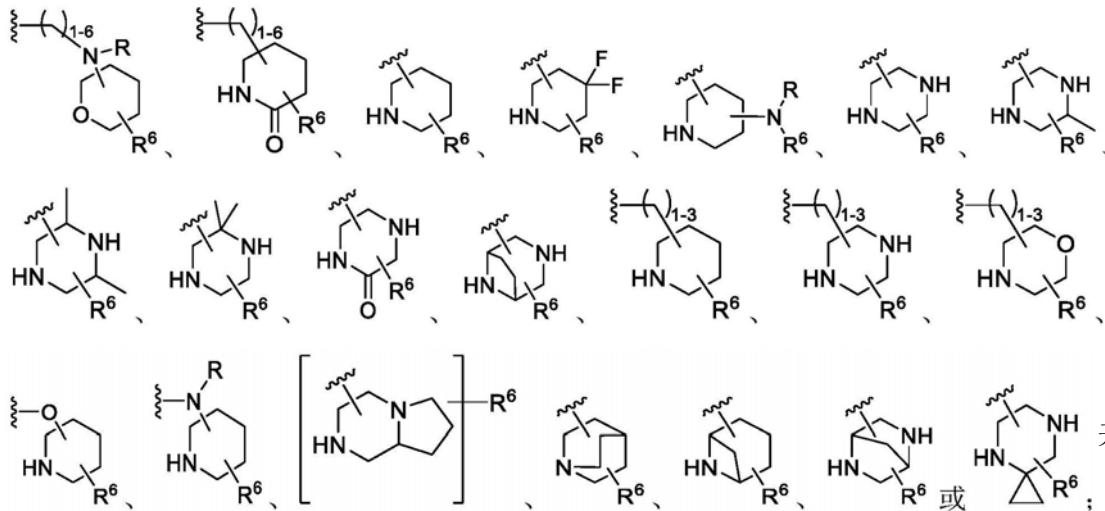
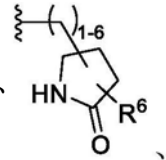
[0093] 在一些实施例中, R^1 选自氢、卤素、C₁₋₆烷基(任选地被1、2或3种卤素取代)、-CN、-N




 并且每个-R独立地为氢、-CH₂-苯基、苯基、C₁₋₆烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环

己基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CHF₂或-CH₂CF₃;或每个-R独立地为氢或甲基;或-R为氢。

[0094] 在一些实施例中, R¹选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、-CN、-N(R)₂、-OR、-SR、



R独立地为氢、-CH₂-苯基、苯基、C₁₋₆烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CHF₂或-CH₂CF₃;或每个-R独立地为氢或甲基;或-R为氢。

[0095] 在一些实施例中, R¹选自下表1中所描绘的化合物。

[0096] 如在上文中一般定义, R²为-CN、-OR、-N(R)₂、-SR、-L²-R⁶或任选地被取代的C₁₋₈脂肪族基。

[0097] 在一些实施例中, R²为-CN。在一些实施例中, R²为-OR。在一些实施例中, R²为-N(R)₂。在一些实施例中, R²为-SR。在一些实施例中, R²为-L²-R⁶。在一些实施例中, R²为任选地被取代的C₁₋₈脂肪族基。

[0098] 在一些实施例中, R²为被-CN、-N(R)₂、-NO₂、-N₃、=NR、=NOR、-C(O)N(R)₂、-(R)NC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-(R)NC(O)OR、-N(R)C(O)N(R)₂、-SO₂N(R)₂、-(R)NSO₂R、-C(S)R、-C(S)OR或含有1、2或3个氮原子的4-6元饱和、部分不饱和或杂芳香族杂环的一个实例取代并且进一步任选地被1、2或3个独立地选自氘、卤素、-CN、-N(R)₂、-NO₂、-N₃、=NR、=NOR、=O、=S、-OR、-SR、-SO₂R、-S(O)R、-R、-Cy-R、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-C(O)N(R)₂、-(R)NC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-(R)NC(O)OR、-N(R)C(O)N(R)₂、-SO₂N(R)₂、-(R)NSO₂R、-C(S)R或-C(S)OR的基团取代的C₁₋₈、C₂₋₈、C₃₋₈、C₄₋₈、C₅₋₈、C₆₋₈、C₂₋₇、C₃₋₇、C₄₋₇、C₅₋₇、C₁₋₆、C₂₋₆、C₃₋₆、C₄₋₆、C₁₋₅、C₂₋₅、C₃₋₅、C₁₋₄、C₂₋₄或C₁₋₃直链或支链脂肪族基。

[0099] 在一些实施例中, R²为被-CN、-N(R)₂或-Cy-R⁶的一个实例取代的C₁₋₈、C₂₋₈、C₃₋₈、C₄₋₈、C₅₋₈、C₆₋₈、C₂₋₇、C₃₋₇、C₄₋₇、C₅₋₇、C₁₋₆、C₂₋₆、C₃₋₆、C₄₋₆、C₁₋₅、C₂₋₅、C₃₋₅、C₁₋₄、C₂₋₄或C₁₋₃直链或支链脂肪族基, 其中脂肪族基的1、2或3个亚甲基单元独立地并且任选地被-O-、-C(O)-、-N

(R)-、-S-、-SO-、-SO₂-、-SO₂N(R)-、-(R)NSO₂-、-C(S)-或-Cy-替换。在一些实施例中,每个-R独立地为氢、-CH₂-苯基、苯基、C₁₋₆烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CHF₂或-CH₂CF₃;或每个-R独立地为氢或甲基;或-R为氢。

[0100] 在一些实施例中,R²为被-CN、-N(R)₂或-Cy-R⁶的一个实例取代的C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇或C₈直链或支链脂肪族基,其中脂肪族基的1、2或3个亚甲基单元独立地并且任选地被-O-、-C(O)-、-N(R)-、-S-、-SO-、-SO₂-、-SO₂N(R)-、-(R)NSO₂-、-C(S)-或-Cy-替换。在一些实施例中,每个-R独立地为氢、-CH₂-苯基、苯基、C₁₋₆烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CHF₂或-CH₂CF₃;或每个-R独立地为氢或甲基;或-R为氢。

[0101] 在一些实施例中,R²为被-CN、-N(R)₂、=NR、=NOR、-C(O)N(R)₂或-Cy-R⁶的一个实例取代的C₁₋₈、C₂₋₈、C₃₋₈、C₄₋₈、C₅₋₈、C₆₋₈、C₂₋₇、C₃₋₇、C₄₋₇、C₅₋₇、C₁₋₆、C₂₋₆、C₃₋₆、C₄₋₆、C₁₋₅、C₂₋₅、C₃₋₅、C₁₋₄、C₂₋₄或C₁₋₃直链烷基,其中烷基的1或2或3个亚甲基单元独立地并且任选地被-O-、-N(R)-或-Cy-替换。

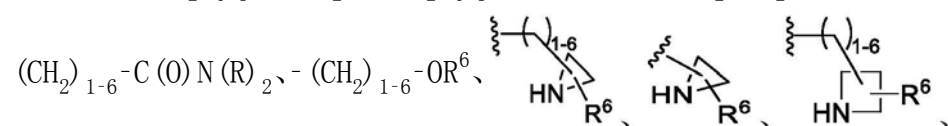
[0102] 在一些实施例中,R²为被-CN、-N(R)₂或-C(O)N(R)₂的一个实例取代的C₁₋₈、C₂₋₈、C₃₋₈、C₄₋₈、C₅₋₈、C₆₋₈、C₂₋₇、C₃₋₇、C₄₋₇、C₅₋₇、C₁₋₆、C₂₋₆、C₃₋₆、C₄₋₆、C₁₋₅、C₂₋₅、C₃₋₅、C₁₋₄、C₂₋₄或C₁₋₃直链或支链烷基,或其中烷基的1或2个亚甲基单元独立地被-N(R)-替换;并且-R选自任选地被1、2或3个选自氘、卤素、-CN、-OH、OMe、-SH或-SMe的基团取代的C₁₋₆烷基。

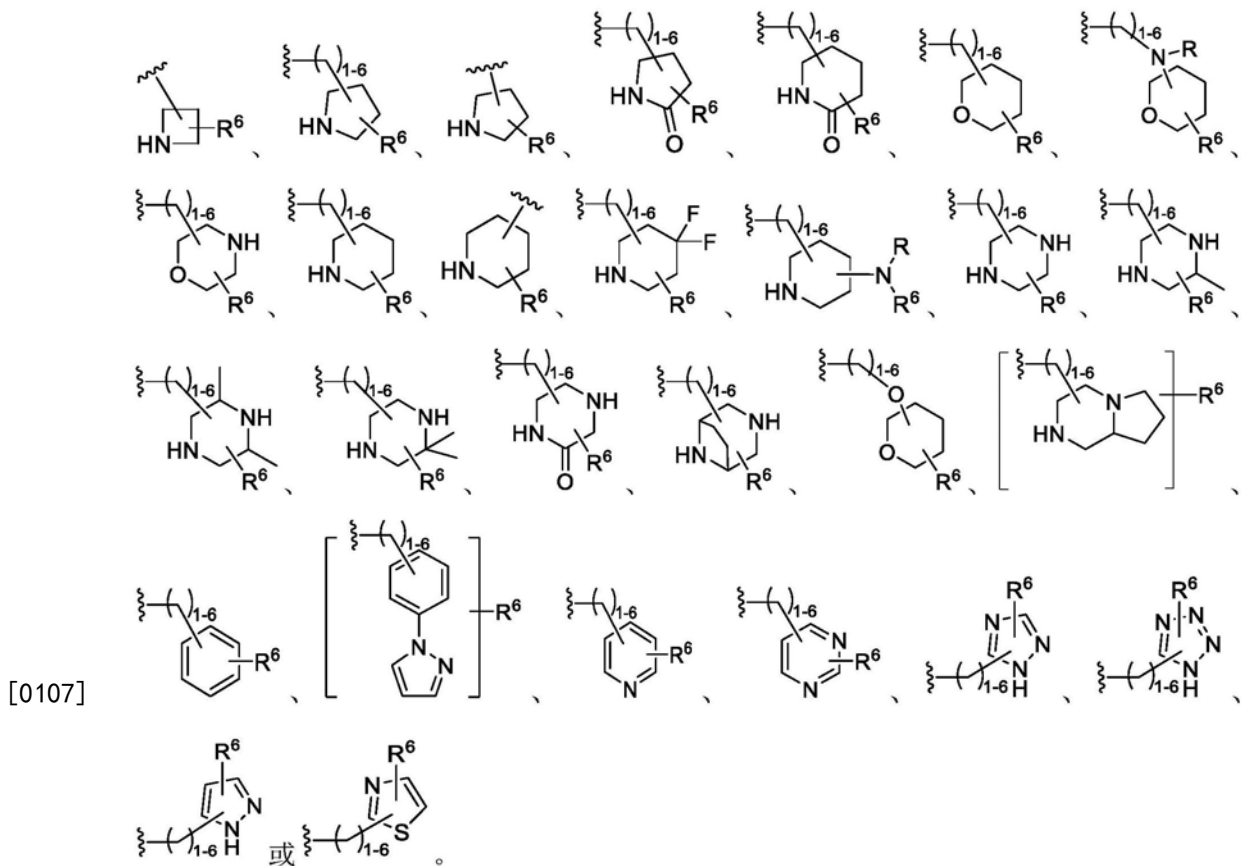
[0103] 在一些实施例中,R²为被-N(R)₂或-C(O)N(R)₂的一个实例取代的C₂₋₈、C₂₋₆或C₃₋₆直链或支链烷基,或其中烷基的1个亚甲基单元被-N(R)-替换;并且-R选自任选地被1、2或3个选自氘、卤素、-CN、-OH、OMe、-SH或-SMe的基团取代的C₁₋₆烷基。

[0104] 在一些实施例中,R²为二价直链C₁₋₈、C₂₋₈、C₃₋₈、C₄₋₈、C₅₋₈、C₆₋₈、C₂₋₇、C₃₋₇、C₄₋₇、C₅₋₇、C₁₋₆、C₂₋₆、C₃₋₆、C₄₋₆、C₁₋₅、C₂₋₅、C₃₋₅、C₁₋₄、C₂₋₄或C₁₋₃亚烷基,其中亚烷基的1个亚甲基单元任选地被-O-、-S-或-N(R)-替换;并且其中亚烷基被-Cy-R取代。

[0105] 在一些实施例中,R²为-(CH₂)₁₋₆-CN、-(CH₂)₁₋₆-N(R)(R⁶)、-(CH₂)₁₋₆-C(O)N(R)₂、-(CH₂)₁₋₆-OR⁶或-(CH₂)₀₋₆-Cy-R⁶。

[0106] 在一些实施例中,R²为-(CH₂)₁₋₆-CN、-(CH₂)₀₋₃-N(R)-(CH₂)₁₋₃-R⁶、-O-(CH₂)₁₋₃-N(R)(R⁶)、-O-(CH₂)₀₋₃-(CMe₂)-(CH₂)₀₋₃-N(R)(R⁶)、-CMe₂-CH₂-N(R)(R⁶)、-(CH₂)₁₋₆-N(R)(R⁶)、-





[0108] 在一些实施例中，R²为-CH₂-N(R)₂、-(CH₂)₂-N(R)₂、-(CH₂)₃-N(R)₂、-(CH₂)₄-N(R)₂、-(CH₂)₅-N(R)₂或-(CH₂)₆-N(R)₂。在一些实施例中，R²为-CH₂-NH₂、-(CH₂)₂-NH₂、-(CH₂)₃-NH₂、-(CH₂)₄-NH₂、-(CH₂)₅-NH₂、-(CH₂)₆-NH₂、-(CH₂)₃-NHMe、-(CH₂)₃-NMe₂、-(CH₂)₃-NHEt、-(CH₂)₃-NEt₂、-(CH₂)₃-N(Me)Et、-(CH₂)₃-NH(i-Pr)、-(CH₂)₃-NMe(i-Pr)、-(CH₂)₃-NEt(i-Pr)、-(CH₂)₃-N(i-Pr)₂、-(CH₂)₃-C(O)NH₂、-(CH₂)₃-C(O)NHMe或-(CH₂)₃-C(O)NMe₂。

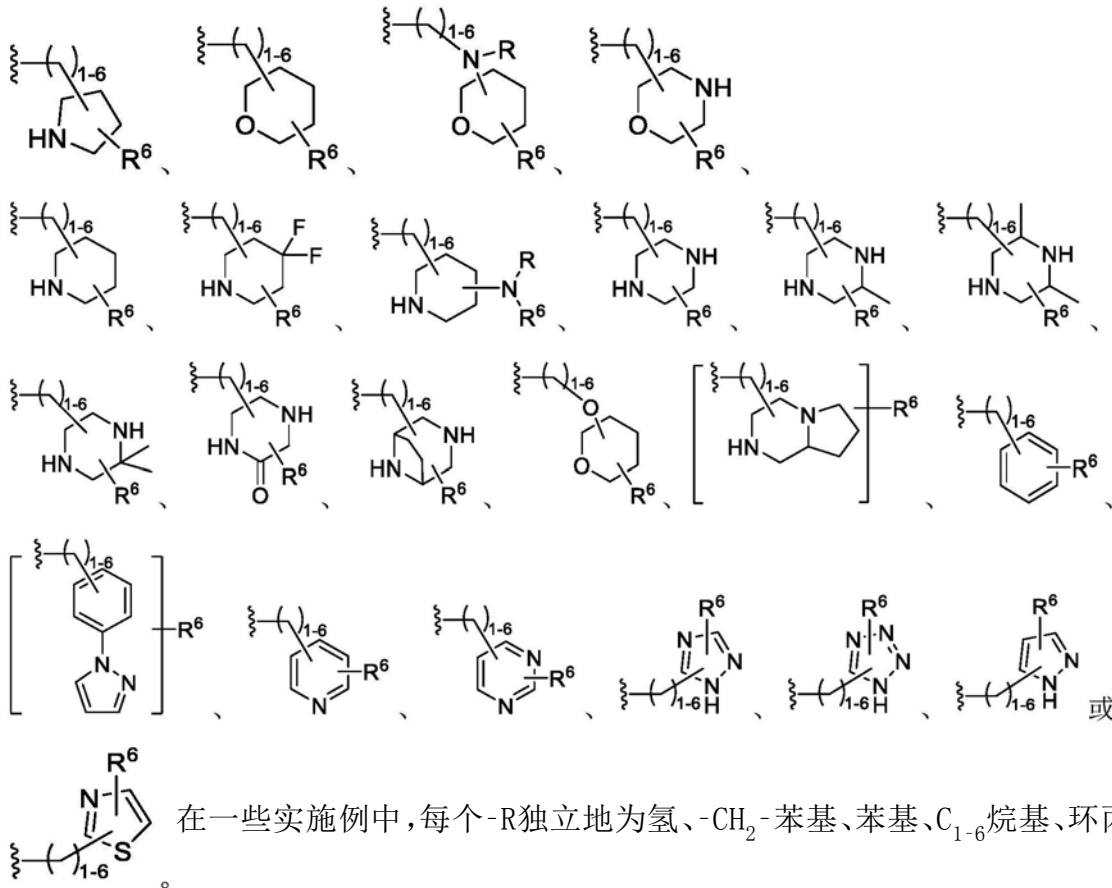
[0109] 在R²的一些实施例中，每个-R独立地为氢、-CH₂-苯基、苯基、C₁₋₆烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CHF₂或-CH₂CF₃；或每个-R独立地为氢或甲基；或-R为氢。

[0110] 在一些实施例中，R²选自下表1中所描绘的化合物。

[0111] 如在上文中一般定义，R³为氢、任选地被取代的C₁₋₆脂肪族基或-L³-R⁶。

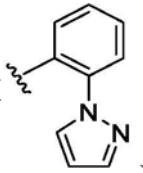
[0112] 在一些实施例中，R³为氢。在一些实施例中，R³为任选地被取代的C₁₋₆脂肪族基。在一些实施例中，R³为-L³-R⁶。

[0113] 在一些实施例中，R³选自氢或任选地被1、2或3个独立地选自氘、卤素、-CN、-N(R)₂、-NO₂、-N₃、=NR、=NOR、=O、=S、-OR、-SR、-SO₂R、-S(O)R、-R、-Cy-R、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-C(O)N(R)₂、-(R)NC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-(R)NC(O)OR、-N(R)C(O)N(R)₂、-SO₂N(R)₂、-(R)NSO₂R、-C(S)R或-C(S)OR的基团取代的C₁₋₆烷基。在一些实施例中，R³选自氢或C₁₋₆烷基(任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代)、-(CH₂)₁₋₆-CN、-(CH₂)₁₋₆-N(R)(R⁶)、-(CH₂)₁₋₆-OR⁶或-(CH₂)₀₋₆-Cy-R⁶。在一些实施例中，R³选自氢、C₁₋₆烷基(任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代)、-(CH₂)₁₋₆-CN、-(CH₂)₁₋₆-N(R)(R⁶)、-(CH₂)₁₋₆-OR⁶、



在一些实施例中，每个-R独立地为氢、-CH₂-苯基、苯基、C₁₋₆烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CHF₂或-CH₂CF₃；或每个-R独立地为氢或甲基；或-R为氢。

[0114] 在一些实施例中，R³为氢或任选地被1、2或3个氘或卤素原子、苯基、吡啶基、-CN、-N(R)₂或-OR取代的C₁₋₆烷基，其中每个-R独立地为氢、-CH₂-苯基、苯基、C₁₋₆烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CHF₂或-CH₂CF₃；或每个-R独立地为氢或甲基；

或-R为氢。在一些实施例中，R³为任选地被  吡啶基、-N(R)₂、-CN或1、2或3个氘或

卤素原子取代的C₁₋₄烷基，其中-R为氢或C₁₋₃烷基。在一些实施例中，R³为甲基、乙基、-CD₃或-CH₂CF₃。在一些实施例中，R³为甲基。

[0115] 在一些实施例中，R³选自下表1中所描绘的化合物。

[0116] 如在上文中一般定义，每个L¹和L²为共价键或C₁₋₈二价直链或支链的任选地被取代的烃链，其中所述链的1、2或3个亚甲基单元独立地并且任选地被-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R)-、-C(O)N(R)-、-(R)NC(O)-、-OC(O)N(R)-、-(R)NC(O)O-、-N(R)C(O)N(R)-、-S-、-SO-、-SO₂-、-SO₂N(R)-、-(R)NSO₂-、-C(S)-、-C(S)O-、-OC(S)-、-C(S)N(R)-、-(R)NC(S)-、-(R)NC(S)N(R)-或-Cy-替换。

[0117] 在一些实施例中，L¹为共价键。在一些实施例中，L¹为C₁₋₈、C₂₋₈、C₃₋₈、C₄₋₈、C₅₋₈、C₆₋₈、C₂₋₇、C₃₋₇、C₄₋₇、C₅₋₇、C₁₋₆、C₂₋₆、C₃₋₆、C₄₋₆、C₁₋₅、C₂₋₅、C₃₋₅、C₁₋₄或C₂₋₄二价直链或支链的任选地被取代的烃链。在一些实施例中，L¹为C₁₋₈、C₂₋₈、C₃₋₈、C₄₋₈、C₅₋₈、C₆₋₈、C₂₋₇、C₃₋₇、C₄₋₇、C₅₋₇、C₁₋₆、

C_{2-6} 、 C_{3-6} 、 C_{4-6} 、 C_{1-5} 、 C_{2-5} 、 C_{3-5} 、 C_{1-4} 或 C_{2-4} 二价直链或支链的任选地被取代的烃链,其中所述链的1、2或3个亚甲基单元独立地并且任选地被 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-(R)NC(O)-$ 、 $-OC(O)N(R)-$ 、 $-(R)NC(O)O-$ 、 $-N(R)C(O)N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-(R)NSO_2-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)O-$ 、 $-OC(S)-$ 、 $-C(S)N(R)-$ 、 $-(R)NC(S)-$ 、 $-(R)NC(S)N(R)-$ 或 $-Cy-$ 替换。

[0118] 在一些实施例中, L^1 为 C_{1-8} 、 C_{2-8} 、 C_{3-8} 、 C_{4-8} 、 C_{5-8} 、 C_{6-8} 、 C_{2-7} 、 C_{3-7} 、 C_{4-7} 、 C_{5-7} 、 C_{1-6} 、 C_{2-6} 、 C_{3-6} 、 C_{4-6} 、 C_{1-5} 、 C_{2-5} 、 C_{3-5} 、 C_{1-4} 或 C_{2-4} 二价直链或支链的任选地被取代的烃链。在一些实施例中, L^1 为 C_{1-8} 、 C_{2-8} 、 C_{3-8} 、 C_{4-8} 、 C_{5-8} 、 C_{6-8} 、 C_{2-7} 、 C_{3-7} 、 C_{4-7} 、 C_{5-7} 、 C_{1-6} 、 C_{2-6} 、 C_{3-6} 、 C_{4-6} 、 C_{1-5} 、 C_{2-5} 、 C_{3-5} 、 C_{1-4} 或 C_{2-4} 二价直链或支链的任选地被取代的烃链,其中所述链的1、2或3个亚甲基单元独立地并且任选地被 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-(R)NSO_2-$ 、 $-C(S)-$ 或 $-Cy-$ 替换,并且每个 $-R$ 独立地为氢、 $-CH_2-$ 苯基、苯基、 C_{1-6} 烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 或 $-CH_2CF_3$;或每个 $-R$ 独立地为氢或甲基;或 $-R$ 为氢。

[0119] 在一些实施例中, L^1 选自下表1中所描绘的化合物。

[0120] 在一些实施例中, L^2 为共价键。在一些实施例中, L^2 为 C_{1-8} 二价直链或支链的任选地被取代的烃链。在一些实施例中, L^2 为 C_{1-8} 二价直链或支链的任选地被取代的烃链,其中所述链的1、2或3个亚甲基单元独立地并且任选地被 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-(R)NC(O)-$ 、 $-OC(O)N(R)-$ 、 $-(R)NC(O)O-$ 、 $-N(R)C(O)N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-(R)NSO_2-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)O-$ 、 $-OC(S)-$ 、 $-C(S)N(R)-$ 、 $-(R)NC(S)-$ 、 $-(R)NC(S)N(R)-$ 或 $-Cy-$ 替换。

[0121] 在一些实施例中, L^2 为 C_{1-8} 、 C_{2-8} 、 C_{3-8} 、 C_{4-8} 、 C_{5-8} 、 C_{6-8} 、 C_{2-7} 、 C_{3-7} 、 C_{4-7} 、 C_{5-7} 、 C_{1-6} 、 C_{2-6} 、 C_{3-6} 、 C_{4-6} 、 C_{1-5} 、 C_{2-5} 、 C_{3-5} 、 C_{1-4} 或 C_{2-4} 二价直链或支链的任选地被取代的烃链,其中所述链的1、2或3个亚甲基单元独立地并且任选地被 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-(R)NSO_2-$ 、 $-C(S)-$ 或 $-Cy-$ 替换,并且每个 $-R$ 独立地为氢、 $-CH_2-$ 苯基、苯基、 C_{1-6} 烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 或 $-CH_2CF_3$;或每个 $-R$ 独立地为氢或甲基;或 $-R$ 为氢。

[0122] 在一些实施例中, L^2 为 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 或 C_8 二价直链或支链的任选地被取代的烃链,其中所述链的1、2或3个亚甲基单元独立地并且任选地被 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-(R)NSO_2-$ 、 $-C(S)-$ 或 $-Cy-$ 替换,并且每个 $-R$ 独立地为氢、 $-CH_2-$ 苯基、苯基、 C_{1-6} 烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 或 $-CH_2CF_3$;或每个 $-R$ 独立地为氢或甲基;或 $-R$ 为氢。

[0123] 在一些实施例中, L^2 为任选地被1、2或3个独立地选自氬、卤素、 $-CN$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $=NR$ 、 $=NOR$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-SO_2R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-R$ 、 $-Cy-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-(R)NC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-(R)NC(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-(R)NSO_2R$ 、 $-C(S)R$ 或 $-C(S)OR$ 的基团取代的二价、直链 C_{1-8} 、 C_{2-8} 、 C_{3-8} 、 C_{4-8} 、 C_{5-8} 、 C_{6-8} 、 C_{2-7} 、 C_{3-7} 、 C_{4-7} 、 C_{5-7} 、 C_{1-6} 、 C_{2-6} 、 C_{3-6} 、 C_{4-6} 、 C_{1-5} 、 C_{2-5} 、 C_{3-5} 、 C_{1-4} 或 C_{2-4} 烃链。

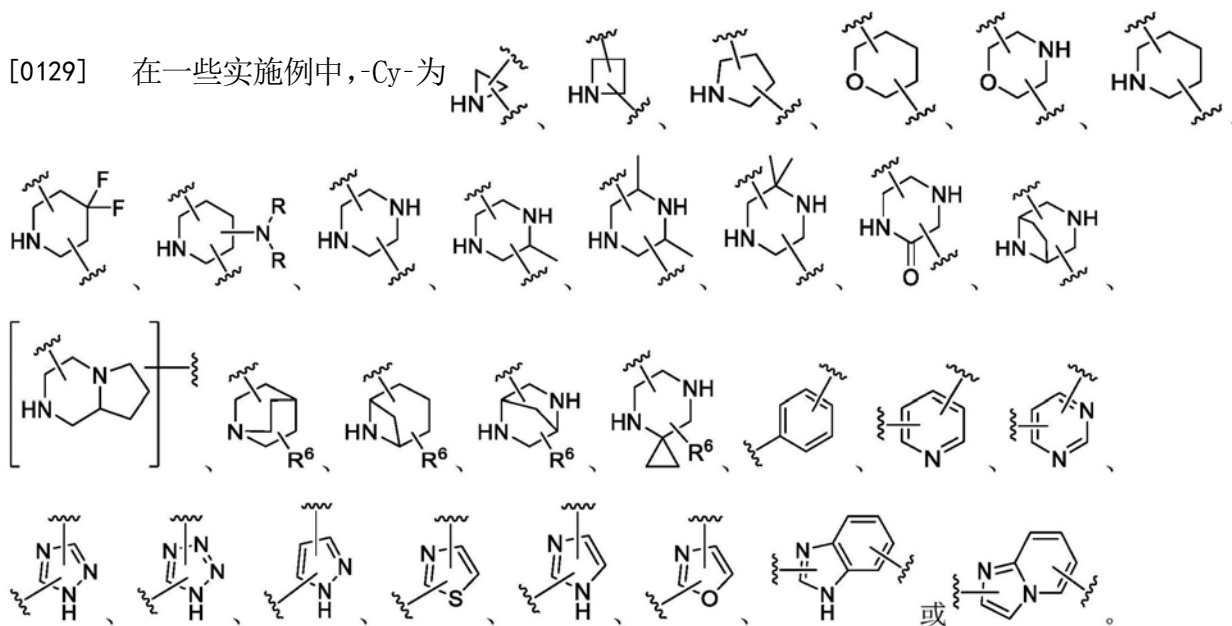
[0124] 在一些实施例中, L^2 为任选地被1、2或3个独立地选自 $-CN$ 、 $-N(R)_2$ 、 $=NR$ 、 $=NOR$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-SO_2R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-(R)NC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-(R)NC(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 或 $-(R)NSO_2R$ 的基团取代的二价、直链 C_{1-8} 、 C_{2-8} 、 C_{3-8} 、 C_{4-8} 、 C_{5-8} 、 C_{6-8} 、 C_{2-7} 、 C_{3-7} 、 C_{4-7} 、 C_{5-7} 、 C_{1-6} 、 C_{2-6} 、 C_{3-6} 、 C_{4-6} 、 C_{1-5} 、 C_{2-5} 、 C_{3-5} 、 C_{1-4} 或 C_{2-4} 烃链。

[0125] 在一些实施例中, L^2 为任选地被1、2或3个独立地选自 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $=\text{NR}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-(\text{R})\text{NC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-(\text{R})\text{NC}(\text{O})\text{R}$ 或 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 的基团取代的二价、直链 C_{1-8} 、 C_{2-8} 、 C_{3-8} 、 C_{4-8} 、 C_{5-8} 、 C_{6-8} 、 C_{2-7} 、 C_{3-7} 、 C_{4-7} 、 C_{5-7} 、 C_{1-6} 、 C_{2-6} 、 C_{3-6} 、 C_{4-6} 、 C_{1-5} 、 C_{2-5} 、 C_{3-5} 、 C_{1-4} 或 C_{2-4} 烃链。

[0126] 在一些实施例中, L^2 选自下表1中所描绘的化合物。

[0127] 如在上文中一般定义, 每个 $-\text{Cy}-$ 独立地为二价的任选地被取代的3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、任选地被取代的亚苯基、具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的3-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的5-6元单环杂芳香环、具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的8-10元双环或桥连双环饱和或部分不饱和杂环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的8-10元双环或桥连双环杂芳香环。

[0128] 在一些实施例中, $-\text{Cy}-$ 为二价的任选地被取代的3-8元饱和或部分不饱和单环碳环。在一些实施例中, $-\text{Cy}-$ 为任选地被取代的亚苯基。在一些实施例中, $-\text{Cy}-$ 为具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的3-8元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中, $-\text{Cy}-$ 为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的5-6元单环杂芳香环。在一些实施例中, $-\text{Cy}-$ 为具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的8-10元双环或桥连双环饱和或部分不饱和杂环。在一些实施例中, $-\text{Cy}-$ 为具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的8-10元双环或桥连双环杂芳香环。



[0130] 在一些实施例中, $-\text{Cy}-$ 选自下表1中所描绘的化合物。

[0131] 如在上文中一般定义, L^3 为 C_{1-6} 二价直链或支链烃链, 其中所述链的1、2或3个亚甲基单元独立地并且任选地被 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})-$ 、 $-(\text{R})\text{NC}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 或 $-\text{Cy}-$ 替换。

[0132] 在一些实施例中, L^3 为 C_{1-6} 二价直链或支链烃链。在一些实施例中, L^3 为 C_{1-6} 二价直链或支链烃链, 其中所述链的1、2或3个亚甲基单元独立地并且任选地被 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})-$ 、 $-(\text{R})\text{NC}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 或 $-\text{Cy}-$ 替换。

[0133] 在一些实施例中, L^3 选自下表1中所描绘的化合物。

[0134] 如在上文中一般定义,每个 R^4 独立地为氢、氘、卤素、-CN、-OR⁶或C₁₋₄烷基,或同一碳上的两个 R^4 基团任选地一起形成=NR⁶、=NOR⁶、=O或=S。

[0135] 在一些实施例中, R^4 为氢。在一些实施例中, R^4 为氘。在一些实施例中, R^4 为卤素。在一些实施例中, R^4 为-CN。在一些实施例中, R^4 为-OR⁶。在一些实施例中, R^4 为C₁₋₄烷基。在一些实施例中,同一碳上的两个 R^4 基团一起形成=NR⁶、=NOR⁶、=O或=S。

[0136] 在一些实施例中, R^4 为氢、氘、卤素、-CN、C₁₋₂烷基,或同一碳上的两个 R^4 基团一起形成=O或=S。

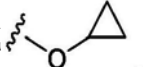
[0137] 在一些实施例中, R^4 选自下表1中所描绘的化合物。

[0138] 如在上文中一般定义,每个 R^5 独立地为-R、卤素、-CN、-OR、-N(R)₂、-NO₂、-N₃、-SR或-L¹-R⁶,或同一饱和碳原子上的两个 R^5 基团任选地一起形成=NR、=NOR、=O、=S或螺环3-6元碳环。

[0139] 在一些实施例中, R^5 为-R。在一些实施例中, R^5 为卤素。在一些实施例中, R^5 为-CN。在一些实施例中, R^5 为-OR。在一些实施例中, R^5 为-N(R)₂。在一些实施例中, R^5 为-NO₂。在一些实施例中, R^5 为-N₃。在一些实施例中, R^5 为-SR。在一些实施例中, R^5 为-L¹-R⁶。在一些实施例中,同一饱和碳原子上的两个 R^5 基团一起形成=NR、=NOR、=O、=S或螺环3-6元碳环。

[0140] 在一些实施例中, R^5 为氢。在一些实施例中, R^5 为任选地被取代的C₁₋₆脂肪族基。在一些实施例中, R^5 为任选地被1、2、3或4个氘或卤素原子取代的C₁₋₆烷基。在一些实施例中, R^5 为任选地被取代的3-8元饱和或部分不饱和单环碳环。在一些实施例中, R^5 为任选地被取代的苯基。在一些实施例中, R^5 为任选地被取代的8-10元双环芳香族碳环。在一些实施例中, R^5 为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中, R^5 为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的5-6元单环杂芳香环。在一些实施例中, R^5 为具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的8-10元双环杂芳香环。

[0141] 在一些实施例中, R^5 为氢、C₁₋₆烷基、卤素、-CN、-CF₃、-CD₃、环丙基、乙炔基、-OCH₃、-

OCF₃或 在一些实施例中, R^5 为甲基。

[0142] 在一些实施例中, R^5 选自下表1中所描绘的化合物。

[0143] 如在上文中一般定义,每个 R^6 独立地为氢或任选地被1、2、3、4、5或6个氘或卤素原子取代的C₁₋₆烷基。

[0144] 在一些实施例中, R^6 为氢。在一些实施例中, R^6 为任选地被1、2、3、4、5或6个氘或卤素原子取代的C₁₋₆烷基。

[0145] 在一些实施例中, R^6 为任选地被1、2或3个氘或卤素原子取代的C₁₋₃烷基。在一些实施例中, R^6 为甲基、乙基或异丙基。

[0146] 在一些实施例中, R^6 选自下表1中所描绘的化合物。

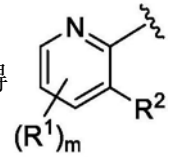
[0147] 如在上文中一般定义,m为0、1、2或3。在一些实施例中,m为0。在一些实施例中,m为1。在一些实施例中,m为2。在一些实施例中,m为3。在一些实施例中,m为0、1或2。在一些实施例中,m为1、2或3。

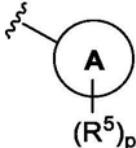
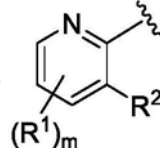
[0148] 如在上文中一般定义,n为0、1、2、3或4。在一些实施例中,n为0。在一些实施例中,n为1。在一些实施例中,n为2。在一些实施例中,n为3。在一些实施例中,n为4。在一些实施例中

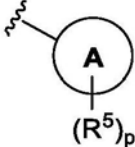
中, n 为 0、1、2 或 3。在一些实施例中, n 为 0、1 或 2。在一些实施例中, n 为 1、2 或 3。

[0149] 如在上文中一般定义, p 为 0、1、2、3 或 4。在一些实施例中, p 为 0。在一些实施例中, p 为 1。在一些实施例中, p 为 2。在一些实施例中, p 为 3。在一些实施例中, p 为 4。在一些实施例中, p 为 0、1、2 或 3。在一些实施例中, p 为 0、1 或 2。在一些实施例中, p 为 1、2 或 3。

[0150] 如在上文中一般定义, 提供式 I 化合物或其药学上可接受的盐以使得

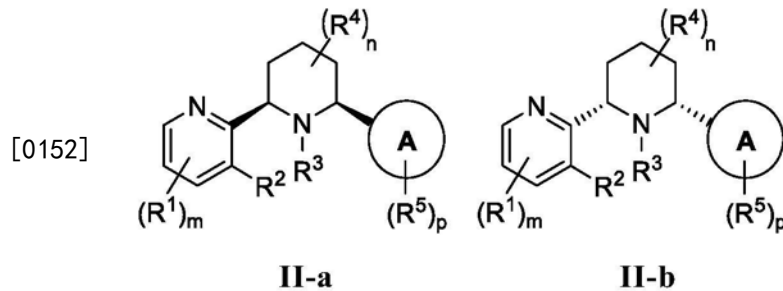


与  不同。借助于解释并且为了清楚起见, 应理解,  不将相同化学部分

定义为 。在一些实施例中, 式 I 化合物不为对称化合物。在一些实施例中, 环 A 为 2-

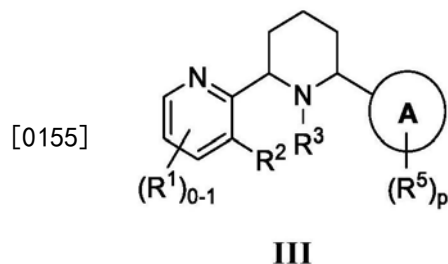
吡啶基并且 R^5 与 R^2 不同。在一些实施例中, 环 A 为 2-吡啶基并且 R^5 在 3 位 (即, 吡啶基环上与 R^2 相同的位置) 处不连接。在一些实施例中, 环 A 不为 2-吡啶基。在一些实施例中, R^5 为甲基。

[0151] 在一些实施例中, 本发明提供式 II-a 或 II-b 化合物:



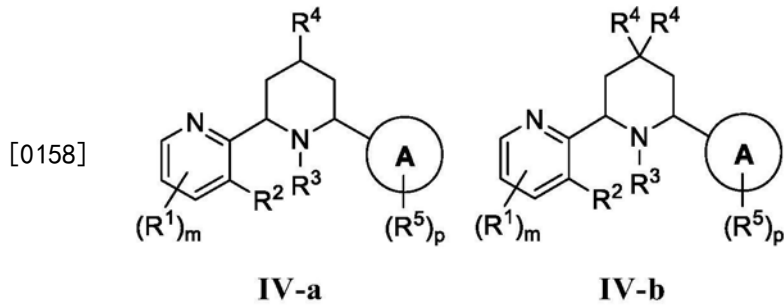
[0153] 或其药学上可接受的盐, 其中环 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 m 、 n 和 p 中的每一个单独地和组合地如上文所定义并且如本文实施例中所述。

[0154] 在一些实施例中, 本发明提供式 III 化合物:



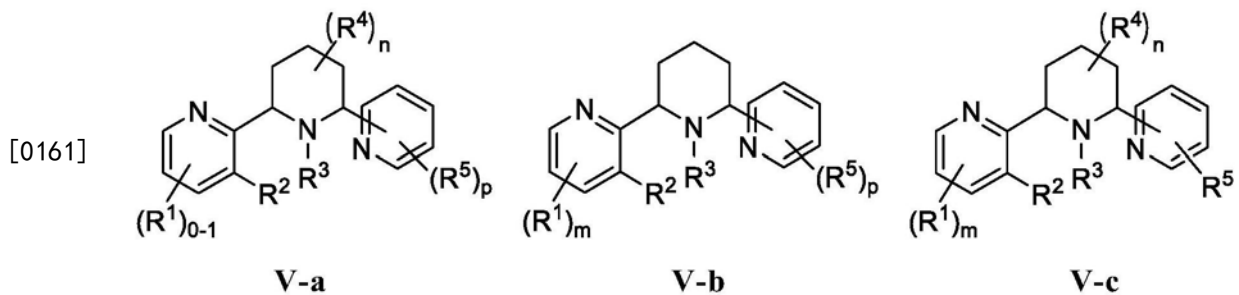
[0156] 或其药学上可接受的盐, 其中环 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 和 p 中的每一个单独地和组合地如上文所定义并且如本文实施例中所述。

[0157] 在一些实施例中, 本发明提供式 IV-a 或 IV-b 化合物:



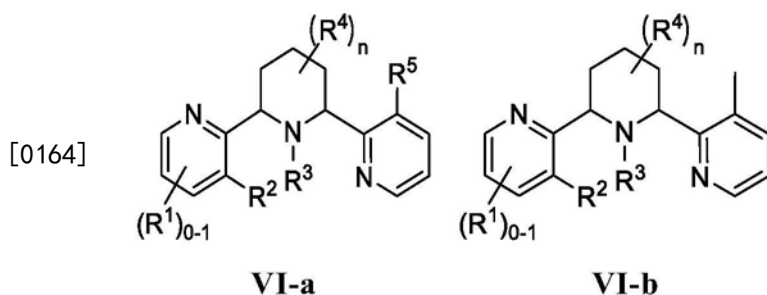
[0159] 或其药学上可接受的盐,其中环A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 m 和 p 中的每一个单独地和组合地如上文所定义并且如本文实施例中所描述。

[0160] 在一些实施例中,本发明提供式V-a、V-b或V-c化合物:



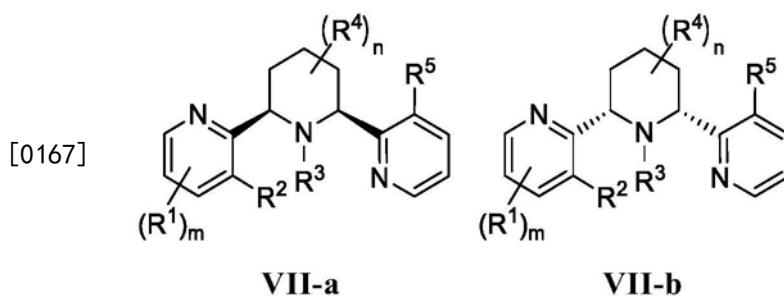
[0162] 或其药学上可接受的盐,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 m 和 p 中的每一个单独地和组合地如上文所定义并且如本文实施例中所描述。

[0163] 在一些实施例中,本发明提供式VI-a或VI-b化合物:



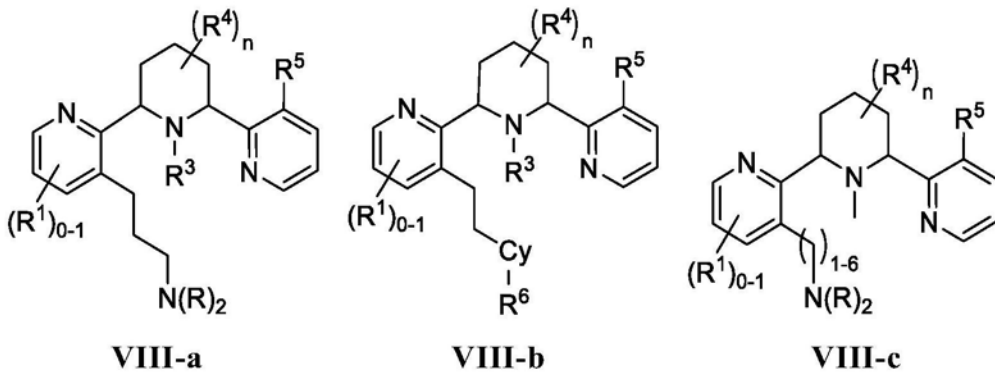
[0165] 或其药学上可接受的盐,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 m 和 n 中的每一个单独地和组合地如上文所定义并且如本文实施例中所描述。在一些实施例中, R^2 和 R^5 不同。在一些实施例中, R^1 不存在($m=0$)并且 R^2 和 R^5 不同。在一些实施例中, R^5 为甲基、异丙基、卤素、-OMe或- CF_3 。

[0166] 在一些实施例中,本发明提供式VII-a或VII-b化合物:

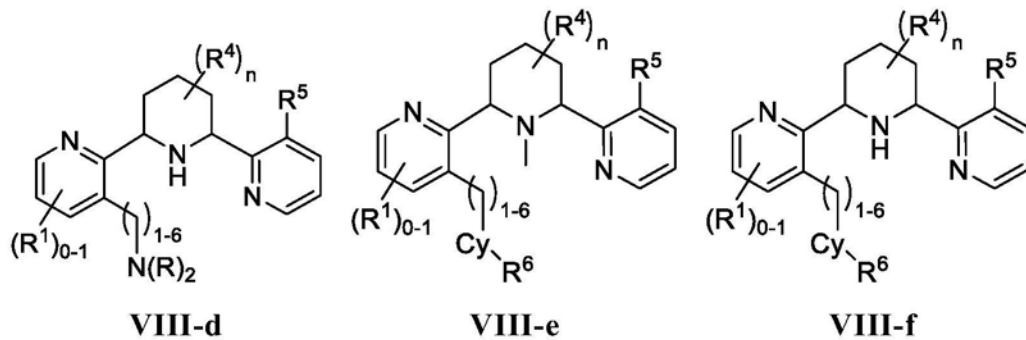


[0168] 或其药学上可接受的盐,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 m 和 n 中的每一个单独地和组合地如上文所定义并且如本文实施例中所描述。在一些实施例中, R^2 和 R^5 不同。在一些实施例中, R^1 不存在并且 R^2 和 R^5 不同。在一些实施例中, R^5 为甲基、异丙基、卤素、-OMe或- CF_3 。

[0169] 在一些实施例中,本发明提供式VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、VIII-e或VIII-f化合物:

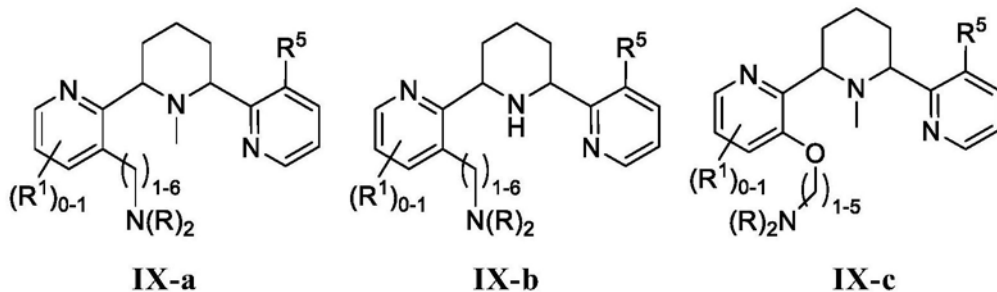


[0170]

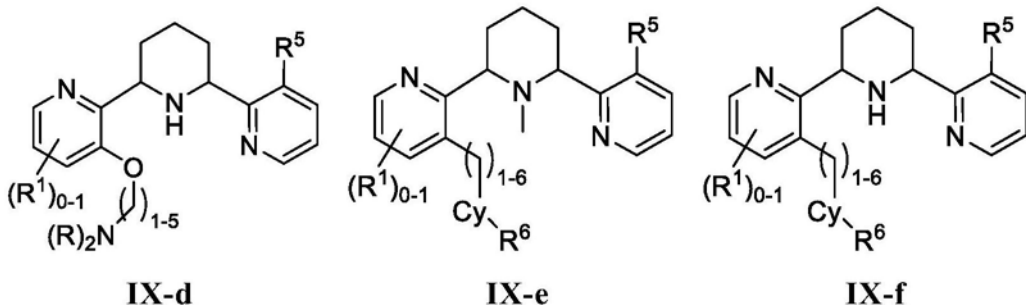


[0171] 或其药学上可接受的盐,其中R、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、-Cy-和n中的每一个单独地和组合地如上文所定义并且如本文实施例中所述。在一些实施例中,R⁵为甲基、异丙基、卤素、-OMe或-CF₃。

[0172] 在一些实施例中,本发明提供式IX-a、IX-b、IX-c、IX-d、IX-e或IX-f化合物:



[0173]

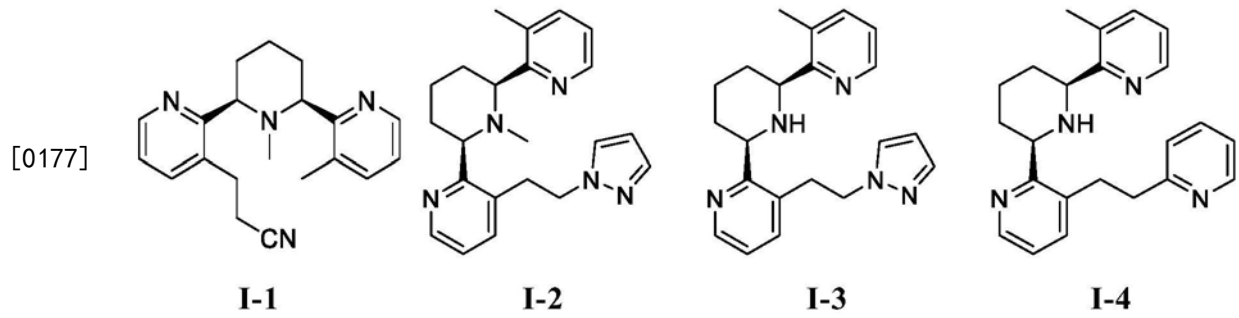


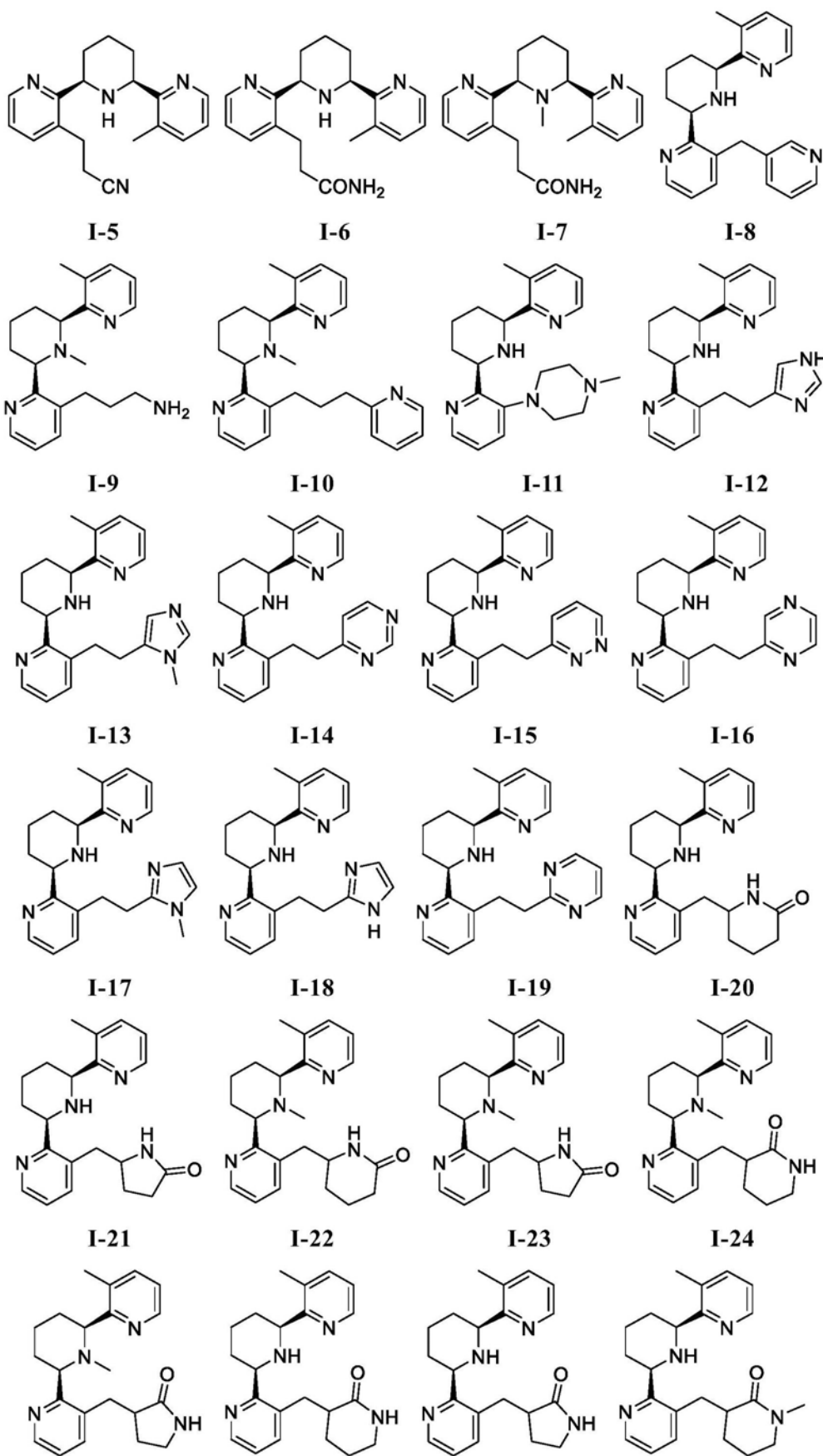
[0174] 或其药学上可接受的盐,其中R、R¹、R²、R³、R⁶和-Cy-中的每一个单独地和组合地如上文所定义并且如本文实施例中所述。在以上式的一些实施例中,-Cy-为具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的3-8元饱和或部分不饱和单环杂环;或-Cy-具有1或2个氮原子。在一些实施例中,-Cy-为具有1或2个氮原子的5或6元饱和或部分不饱和

单环杂环。在一些实施例中，-Cy- 为具有1或2个氮原子的5或6元任选地被取代的杂芳基环。在一些实施例中，每个-R独立地为H、C₁₋₄脂肪族基或具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地被取代的3-8元饱和或部分不饱和单环杂环；或所述环具有1或2个氮原子。在一些实施例中，-R为具有1或2个氮原子的5或6元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中，-R为具有1或2个氮原子的5或6元任选地被取代的杂芳基环。在一些实施例中，任选的取代为羰基。

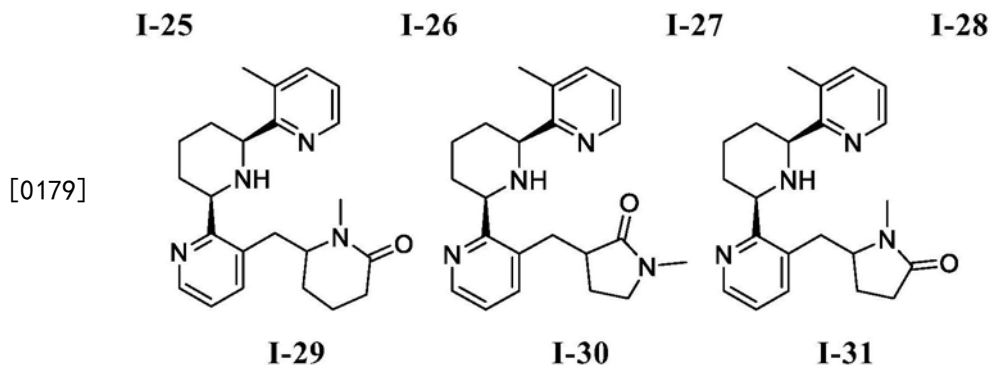
[0175] 本发明的示范性化合物阐述于下表1中。

[0176] 表1. 示范性化合物





[0178]



[0180] 在一些实施例中,本发明提供阐述于上表1中的化合物或其药学上可接受的盐。

[0181] 4. 得到本发明化合物的一般方法:

[0182] 本发明化合物一般可以通过所属领域的技术人员已知的用于类似化合物的合成和/或半合成方法和通过本文实例中详细描述的方法来制备或分离。

[0183] 在以下方案中,在描绘特定保护基(“PG”)、离去基(“LG”)或转化条件时,所属领域的普通技术人员应了解,其它保护基、离去基和转化条件也是合适的并且涵盖在内。所述基团和转化详细描述于马奇氏高等有机化学:反应、机制和结构,M.B.史密斯和J.马奇,第7版,约翰·威利父子公司,2013年;综合有机转化(Comprehensive Organic Transformations),R.C.拉罗克(R.C.Larock),第3版,约翰·威利父子公司,2018年;以及有机合成中的保护基(Protecting Groups in Organic Synthesis),P.G.M.伍兹(P.G.M.Wuts),第5版,约翰·威利父子公司,2014年中,所述文献中的每一者的全部内容特此通过引用并入本文中。

[0184] 如本文中所用,短语“离去基”(LG)包括但不限于卤素(例如氟离子、氯离子、溴离子、碘离子)、磺酸根(例如甲磺酸根、甲苯磺酸根、苯磺酸根、溴苯磺酸根、硝基苯磺酸根、三氟甲磺酸根)、重氮鎓等。

[0185] 如本文中所用,短语“氧保护基”包括例如羰基保护基、羟基保护基等。羟基保护基为所属领域中熟知的并且包括有机合成中的保护基,P.G.M.伍兹,第5版,约翰·威利父子公司,2014年以及菲利普科钦斯基(Philip Kocienski),保护基(Protecting Groups),Georg Thieme Verlag Stuttgart,纽约,1994年中详细描述的羟基保护基,所述文献的全部内容通过引用并入本文中。合适的羟基保护基的实例包括但不限于酯、烯丙基醚、醚、硅烷基醚、烷基醚、芳烷基醚和烷氧基烷基醚。所述酯的实例包括甲酸酯、乙酸酯、碳酸酯和磺酸酯。特定实例包括甲酸酯、甲酸苯甲酰酯、氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、对氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代戊酸酯、4,4-(亚乙基二硫基)戊酸酯、新戊酸(三甲基乙酰基)酯、巴豆酸酯、4-甲氧基-巴豆酸酯、苯甲酸酯、对苯甲基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯、碳酸酯例如碳酸甲酯、碳酸9-苄基甲酯、碳酸乙酯、碳酸2,2,2-三氯乙酯、碳酸2-(三甲基硅烷基)乙酯、碳酸2-(苯磺酰基)乙酯、碳酸乙烯酯、碳酸烯丙酯和碳酸对硝基苯甲酯。所述硅烷基醚的实例包括三甲基硅烷基醚、三乙基硅烷基醚、叔丁基二甲基硅烷基醚、叔丁基二苯基硅烷基醚、三异丙基硅烷基醚和其它三烷基硅烷基醚。烷基醚包括甲基醚、苯甲基醚、对甲氧基苯甲基醚、3,4-二甲氧基苯甲基醚、三苯甲基醚、叔丁基醚、烯丙基醚和烯丙氧基羰基醚或衍生物。烷氧基烷基醚包括缩醛,例如甲氧基甲基醚、甲硫基甲基醚、(2-甲氧基乙氧基)甲基醚、苯甲氧基甲基醚、 β -(三甲基硅烷基)乙氧基甲基

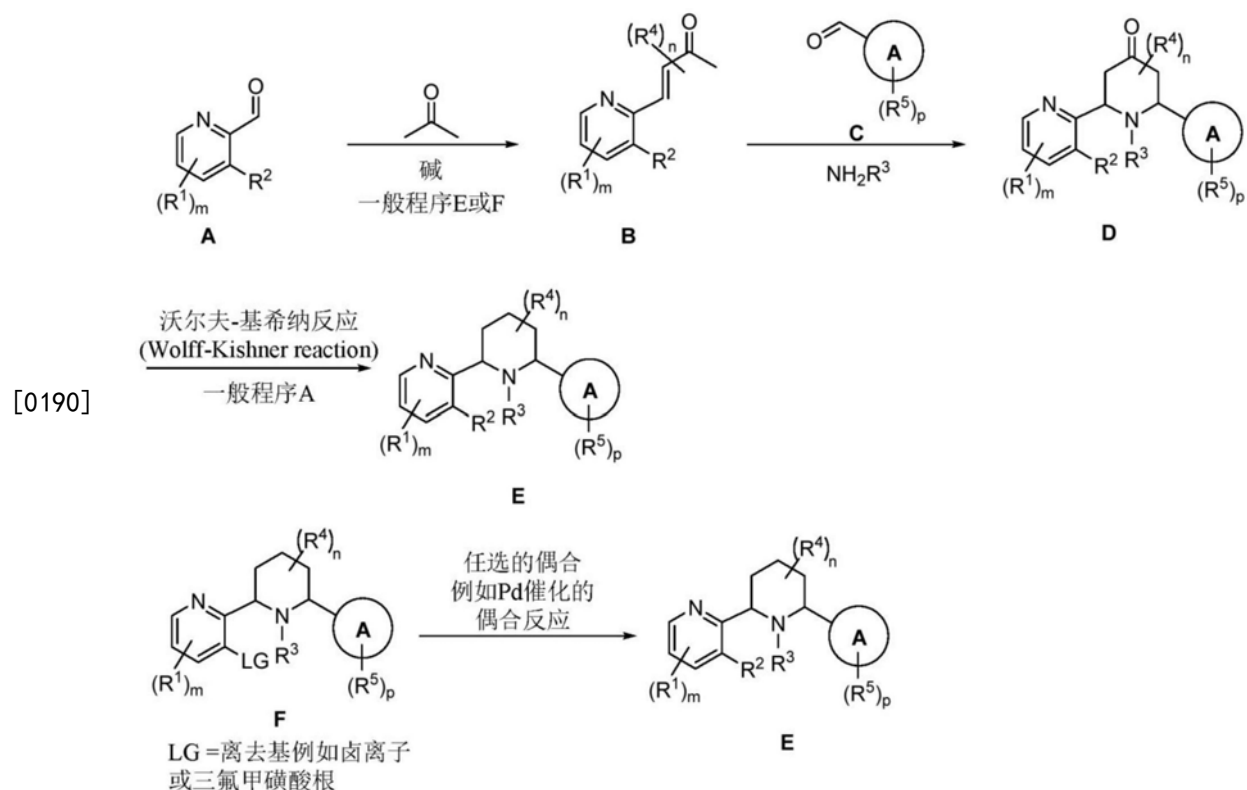
醚和四氢吡喃基醚。芳烷基醚的实例包括苯甲基醚、对甲氧基苯甲基 (MPM) 醚、3,4-二甲氧基苯甲基醚、0-硝基苯甲基醚、对硝基苯甲基醚、对卤基苯甲基醚、2,6-二氯苯甲基醚、对氰基苯甲基醚以及2-吡啶甲基醚和4-吡啶甲基醚。

[0186] 氨基保护基为所属领域中熟知的并且包括有机合成中的保护基, P.G.M. 伍兹, 第5版, 约翰·威利父子公司, 2014年和菲利普科钦斯基, 保护基, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 纽约, 1994年中详细描述氨基保护基, 所述文献的全部内容通过引用并入本文中。合适的氨基保护基包括但不限于芳烷基胺、氨基甲酸酯、环状酰亚胺、烯丙基胺、酰胺等。所述基团的实例包括叔丁氧基羰基 (BOC)、乙氧基羰基、甲氧基羰基、三氯乙氧基羰基、烯丙氧基羰基 (Alloc)、苯甲氧基羰基 (CBZ)、烯丙基、邻苯二甲酰亚胺、苯甲基 (Bn)、芴基甲基羰基 (Fmoc)、甲酰基、乙酰基、氯乙酰基、二氯乙酰基、三氯乙酰基、苯乙酰基、三氟乙酰基、苯甲酰基等。

[0187] 所属领域的技术人员应了解, 存在于本发明化合物中的各种官能团例如脂肪族基、醇、羧酸、酯、酰胺、醛、卤素和腈可以通过包括但不限于还原、氧化、酯化、水解、部分氧化、部分还原、卤化、脱水、部分水合和水合的所属领域中熟知的技术互相转化。参见例如马奇氏高等有机化学: 反应、机制和结构, M.B. 史密斯和J. 马奇, 第7版, 约翰·威利父子公司, 2013年, 所述文献的全部内容通过引用并入本文中。所述互相转化可能需要一或多种前述技术, 并且某些用于合成本发明化合物的方法描述于下文中。

[0188] 在一个方面中, 本发明的某些式I或其子式化合物一般根据下文阐述的方案1制备:

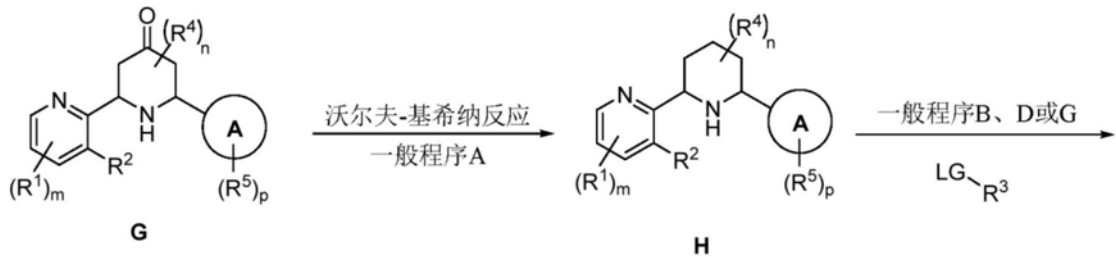
[0189] 方案1



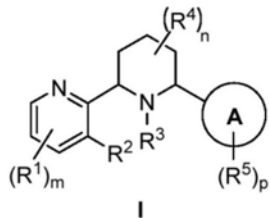
[0191] 在以上方案1中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、环A、m、n和p中的每一个单独地和组合地如上文所定义并且如本文实施例中所描述。

[0192] 如在方案1中一般显示,可以例如通过以下一般程序E或F,在存在碱的情况下用酮例如丙酮缩合根据结构A的醛,产生中间物B。下文例证说明中更详细地描述一般程序。与胺例如 NH_2R^3 ,例如甲胺和具有结构C的醛进行缩合,得到具有结构D的化合物。在一些实施例中,所述化合物为本发明的CXCR4抑制剂。在其它实施例中,根据一般程序A还原具有结构D的化合物,得到具有结构E的化合物。在具有其中 R^2 为适当的离去基(LG)的结构F的化合物中,可以执行交叉偶合(例如Pd催化的偶合),得到具有结构E的化合物。在结构F中,如果需要将 R^2 转化成LG,那么可以先于偶合反应卤化或形成离去基例如三氟甲磺酸根。

[0193] 方案2



[0194]



[0195] 或者,如方案2中所示,可以根据一般程序A还原具有结构G的哌啶酮化合物,获得具有结构H的化合物,随后使其与适当的式 LG-R^3 亲电子试剂反应,其中LG是指适当的离去基例如卤离子或甲磺酸根,获得具有结构I的化合物。

[0196] 5. 使用、调配和施用以及共同施用的额外治疗剂

[0197] 药学上可接受的组合物

[0198] 根据另一实施例,本发明提供包含本发明化合物或其药学上可接受的衍生物和药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂的组合物。本发明组合物中的化合物的量有效地对生物样品或患者中的CXCR4或其突变体产生可测量的抑制。在某些实施例中,本发明组合物中的化合物的量有效地对生物样品或患者中的CXCR4或其突变体产生可测量的抑制。在某些实施例中,本发明组合物被调配用于向需要所述组合物的患者施用。在一些实施例中,本发明组合物被调配用于向患者经口施用。

[0199] 术语“药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂”是指不会破坏与其一起调配的化合物的药理学活性的无毒载剂、佐剂或媒剂。可以用于本发明组合物中的药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂;血清蛋白,例如人类血清白蛋白;缓冲物质,例如磷酸盐;甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质,例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐;胶态二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0200] “药学上可接受的衍生物”意谓在向接受者施用后能够直接或间接提供本发明化合物或其具有抑制活性的代谢物或残留物的本发明化合物的任何无毒盐、酯、酯的盐或其

它衍生物。

[0201] 如本文中所示,术语“其具有抑制活性的代谢物或残留物”意味着其代谢物或残留物也为CXCR4或其突变体的抑制剂。

[0202] 本发明组合物可以经口、肠胃外、通过吸入喷雾、局部、经直肠、经鼻、经颊、经阴道或通过植入式贮存器施用。如本文中所示,术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌肉内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内和颅内注射或输注技术。在一些实施例中,经口、腹膜内或静脉内施用所述组合物。本发明组合物的无菌可注射形式可以为水性或油性悬浮液。这些悬浮液可以根据所属领域中已知的技术使用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂来调配。无菌可注射制剂还可以为于无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如呈于1,3-丁二醇中的溶液形式。可以采用的可接受的媒剂和溶剂为水、林格氏溶液(Ringer's solution)和等渗氯化钠溶液。另外,无菌不挥发性油常规地用作溶剂或悬浮介质。

[0203] 出于这个目的,可以采用任何温和的不挥发性油,包括合成单甘油酯或二甘油酯。脂肪酸例如油酸和其甘油酯衍生物如尤其呈聚氧乙基化型式的天然的药学上可接受的油例如橄榄油或蓖麻油般适用于制备可注射剂。这些油溶液或悬浮液还可以含有长链醇稀释剂或分散剂,例如羧甲基纤维素或常用于调配药学上可接受的剂型(包括乳液和悬浮液)的类似分散剂。出于调配目的,还可以使用其它常用的表面活性剂例如Tweens、Spans和其它常用于制造药学上可接受的固体、液体或其它剂型的乳化剂或生物可用性增强剂。

[0204] 本发明的药学上可接受的组合物可以按任何经口可接受的剂型(包括但不限于胶囊、片剂、水性悬浮液或溶液)经口施用。在用于经口使用的片剂的情况下,常用载剂包括乳糖和玉米淀粉。通常还添加润滑剂例如硬脂酸镁。对于以胶囊形式经口施用,适用的稀释剂包括乳糖和干燥玉米淀粉。当为了经口使用而需要水性悬浮液时,将活性成分与乳化剂和悬浮剂组合。如果期望的话,也可以添加某些甜味剂、调味剂或着色剂。

[0205] 或者,本发明的药学上可接受的组合物可以按用于经直肠施用的栓剂形式施用。这些栓剂可以通过将药剂与合适的非刺激性赋形剂混合来制备,所述赋形剂在室温下为固体但在直肠温度下为液体并且因此将在直肠中融合以释放药物。所述物质包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0206] 本发明的药学上可接受的组合物还可以局部施用,尤其在治疗目标包括容易通过局部施用达到的区域或器官(包括眼睛、皮肤或下肠道的疾病)时。容易制备适合于这些区域或器官中的每一个的局部调配物。

[0207] 对下肠道的局部施用可以按直肠栓剂调配物(参见上文)或以合适灌肠剂调配物实现。也可以使用局部经皮贴片。

[0208] 对于局部施用,所提供的药学上可接受的组合物可以按含有悬浮或溶解于一或多种载剂中的活性组分的合适软膏形式调配。用于本发明化合物的局部施用的载剂包括但不限于矿物油、液体矿脂、白矿脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。或者,所提供的药学上可接受的组合物可以按含有悬浮或溶解于一或多种药学上可接受的载剂中的活性组分的合适洗剂或乳膏形式调配。合适的载剂包括但不限于矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、鲸蜡酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇和水。

[0209] 对于眼睛使用,所提供的药学上可接受的组合物可以在有或无防腐剂例如苯扎氯

铵的情况下被调配为于等渗的pH调整的无菌盐水中的微粉化悬浮液或于等渗的pH调整的无菌盐水中的溶液。或者,对于眼睛使用,药学上可接受的组合物可以在软膏例如矿脂中被调配。

[0210] 本发明的药学上可接受的组合物还可以通过经鼻气雾剂或吸入施用。所述组合物是根据药物调配领域中熟知的技术制备,并且可以采用苯甲醇或其它合适的防腐剂、增强生物可用性的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其它常规的增溶剂或分散剂被制备为于盐水中的溶液。

[0211] 在一些实施例中,本发明的药学上可接受的组合物被调配用于经口施用。所述调配物可以在有或无食物的情况下施用。在一些实施例中,本发明的药学上可接受的组合物是在无食物的情况下施用。在其它实施例中,本发明的药学上可接受的组合物是在有食物的情况下施用。

[0212] 可以与载剂物质组合以产生呈单一剂型的组合物的本发明化合物的量将取决于所治疗的宿主、特定施用模式而变化。在一些实施例中,应调配所提供的组合物以使得可以向接受这些组合物的患者施用在0.01-100mg/kg体重/天之间的剂量的抑制剂。

[0213] 还应理解,用于任何特定患者的特定剂量和治疗方案将取决于多种因素,包括所用特定化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、膳食、施用时间、排泄率、药物组合和治疗医师的判断以及所治疗的特定疾病的严重强度。组合物中的本发明化合物的量也将取决于组合物中的特定化合物。

[0214] 化合物和药学上可接受的组合物的使用

[0215] 本文所描述的化合物和组合物一般适用于抑制CXCR4或其突变体。

[0216] 可以体外、体内或在细胞系中分析在本发明中用作CXCR4或其突变体的抑制剂的化合物的活性。体外分析包括测定对CXCR4或其突变体的抑制的分析。替代的体外分析定量抑制剂与CXCR4结合的能力。用于分析在本发明中用作CXCR4或其突变体的抑制剂的化合物的详细条件阐述于以下实例中。

[0217] 如本文中所示,术语“治疗(treatment/treat/treating)”是指逆转、缓解如本文所描述的疾病或病症或其一或多种症状、延迟其发作或抑制其恶化。在一些实施例中,可以在已出现一或多种症状之后施用治疗。在其它实施例中,可以在不存在症状的情况下施用治疗。举例来说,可以在症状发作之前(例如,根据症状历史和/或根据遗传或其它易感因素)向易感个体施用治疗。还可以在症状消退后继续治疗,例如以预防或延迟其复发。

[0218] 所提供的化合物为CXCR4抑制剂并且因此适用于治疗一或多种与CXCR4活性相关的病症。因此,在某些实施例中,本发明提供治疗CXCR4介导的病症的方法,其包含向有需要的患者施用本发明化合物或其药学上可接受的组合物的步骤。

[0219] 如本文中所示,如本文中所示的术语“CXCR4介导的”病症、疾病和/或病况意谓其中已知CXCR4或其突变体起作用的任何疾病或其它有害病况。因此,本发明的另一实施例涉及治疗其中已知CXCR4或其突变体起作用的一或多种疾病或减轻其严重程度。

[0220] 在一些实施例中,本发明提供用于治疗一或多种病症、疾病和/或病况的方法,其中所述病症、疾病或病况包括但不限于细胞增殖性病症。

[0221] 细胞增殖性病症

[0222] 本发明的特点在于用于诊断和预后细胞增殖性病症(例如癌症)和通过靶向CXCR4

来治疗这些病症的方法和组合物。本文所描述的细胞增殖性病症包括例如癌症、肥胖症和增殖依赖性疾病。所述病症可以使用所属领域中已知的方法来诊断。

[0223] 癌症

[0224] 在一个实施例中,癌症包括但不限于白血病(例如急性白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病、急性骨髓母细胞性白血病、急性早幼粒细胞白血病、急性骨髓单核细胞性白血病、急性单核细胞性白血病、急性红白血病、慢性白血病、慢性粒细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病)、真性红细胞增多症、淋巴瘤(例如霍奇金氏病(Hodgkin's disease)或非霍奇金氏病)、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、多发性骨髓瘤、重链疾病以及实体肿瘤例如肉瘤和癌瘤(例如纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、骨源性肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤文氏瘤(Ewing's tumor)、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝细胞癌、胆管癌、绒膜癌、精原细胞瘤、胚胎癌、韦母氏瘤(Wilm's tumor)、宫颈癌、子宫癌、睾丸癌、肺癌、小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤(GBM,也称为胶质母细胞瘤)、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、成血管细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、神经纤维肉瘤、脑膜瘤、黑色素瘤、成神经细胞瘤和视网膜母细胞瘤)。

[0225] 在一些实施例中,癌症为神经胶质瘤、星形细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤(GBM,也称为胶质母细胞瘤)、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、成血管细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、神经纤维肉瘤、脑膜瘤、黑色素瘤、成神经细胞瘤或视网膜母细胞瘤。

[0226] 在一些实施例中,癌症为听神经瘤、星形细胞瘤(例如I级-毛细胞型星形细胞瘤、II级-低级星形细胞瘤、III级-间变性星形细胞瘤或IV级-胶质母细胞瘤(GBM))、脊索瘤、CNS淋巴瘤、颅咽管瘤、脑干神经胶质瘤、室管膜瘤、混合型神经胶质瘤、视神经胶质瘤、室管膜下瘤、髓母细胞瘤、脑膜瘤、转移性脑瘤、少突神经胶质瘤、垂体肿瘤、原始神经外胚层(PNET)肿瘤或神经鞘瘤。在一些实施例中,癌症为在儿童中比成人中更常发现的类型,例如脑干神经胶质瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、幼年毛细胞型星形细胞瘤(JPA)、髓母细胞瘤、视神经胶质瘤、松果体肿瘤、原始神经外胚层(PNET)肿瘤或横纹肌样肿瘤。

[0227] 在一些实施例中,患者为成人。在一些实施例中,患者为儿童或儿科患者。

[0228] 在另一实施例中,癌症包括但不限于间皮瘤、肝胆(肝和胆管)癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头或颈癌、皮肤或眼内黑色素瘤、卵巢癌、结肠癌、直肠癌、肛区癌、胃癌、胃肠(胃、结肠直肠和十二指肠)癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金氏病、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、睾丸癌、慢性或急性白血病、慢性骨髓白血病、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、非霍奇金氏淋巴瘤、脊轴瘤、脑干神经胶质瘤、垂体腺瘤、肾上腺皮质癌、胆囊癌、多发性骨髓瘤、胆管癌、纤维肉瘤、成神经细胞瘤、视网膜母细胞瘤或一或多种前述癌症的组合。

[0229] 在一些实施例中,癌症选自肝细胞癌、卵巢癌、卵巢上皮癌或输卵管癌;乳头状浆液性囊腺癌或子宫乳头状浆液性癌(UPSC);前列腺癌;睾丸癌;胆囊癌;肝胆管癌;软组织和

骨滑膜肉瘤；横纹肌肉瘤；骨肉瘤；软骨肉瘤；尤文氏肉瘤；未分化甲状腺癌；肾上腺皮质腺癌；胰腺癌；胰腺导管癌或胰腺癌；胃肠/胃 (GIST) 癌；淋巴瘤；头颈鳞状细胞癌 (SCCHN)；唾液腺癌；神经胶质瘤或脑癌；神经纤维瘤-1相关的恶性周边神经鞘肿瘤 (MPNST)；瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症；或髓母细胞瘤。

[0230] 在一些实施例中，癌症选自肝细胞癌 (HCC)、肝母细胞瘤、结肠癌、直肠癌、卵巢癌、卵巢上皮癌、输卵管癌、乳头状浆液性囊腺癌、子宫乳头状浆液性癌 (UPSC)、肝胆管癌、软组织和骨滑膜肉瘤、横纹肌肉瘤、骨肉瘤、未分化甲状腺癌、肾上腺皮质腺癌、胰腺癌、胰腺导管癌、胰腺癌、神经胶质瘤、神经纤维瘤-1相关的恶性周边神经鞘肿瘤 (MPNST)、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症或髓母细胞瘤。

[0231] 在一些实施例中，本发明提供用于治疗呈现为实体肿瘤例如肉瘤、癌瘤或淋巴瘤的癌症的方法，其包含向有需要的患者施用所公开的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。实体肿瘤一般包含异常组织块，所述异常组织块通常不包括囊肿或液体区域。在一些实施例中，癌症选自肾细胞癌或肾癌；肝细胞癌 (HCC) 或肝母细胞瘤，或肝癌；黑色素瘤；乳腺癌；结肠直肠癌 (colorectal carcinoma/colorectal cancer)；结肠癌；直肠癌；肛门癌；肺癌，例如非小细胞肺癌 (NSCLC) 或小细胞肺癌 (SCLC)；卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢癌或输卵管癌；乳头状浆液性囊腺癌或子宫乳头状浆液性癌 (UPSC)；前列腺癌；睾丸癌；胆囊癌；肝胆管癌；软组织和骨滑膜肉瘤；横纹肌肉瘤；骨肉瘤；软骨肉瘤；尤文氏肉瘤；未分化甲状腺癌；肾上腺皮质癌；胰腺癌；胰腺导管癌或胰腺癌；胃肠/胃 (GIST) 癌；淋巴瘤；头颈鳞状细胞癌 (SCCHN)；唾液腺癌；神经胶质瘤或脑癌；神经纤维瘤-1相关的恶性周边神经鞘肿瘤 (MPNST)；瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症；或髓母细胞瘤。

[0232] 在一些实施例中，癌症选自肾细胞癌、肝细胞癌 (HCC)、肝母细胞瘤、结肠直肠癌 (colorectal carcinoma/colorectal cancer)、结肠癌、直肠癌、肛门癌、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢癌、输卵管癌、乳头状浆液性囊腺癌、子宫乳头状浆液性癌 (UPSC)、肝胆管癌、软组织和骨滑膜肉瘤、横纹肌肉瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、未分化甲状腺癌、肾上腺皮质癌、胰腺癌、胰腺导管癌、胰腺腺癌、神经胶质瘤、脑癌、神经纤维瘤-1相关的恶性周边神经鞘肿瘤 (MPNST)、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症或髓母细胞瘤。

[0233] 在一些实施例中，癌症选自肝细胞癌 (HCC)、肝母细胞瘤、结肠癌、直肠癌、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢癌、输卵管癌、乳头状浆液性囊腺癌、子宫乳头状浆液性癌 (UPSC)、肝胆管癌、软组织和骨滑膜肉瘤、横纹肌肉瘤、骨肉瘤、未分化甲状腺癌、肾上腺皮质癌、胰腺癌、胰腺导管癌、胰腺腺癌、神经胶质瘤、神经纤维瘤-1相关的恶性周边神经鞘肿瘤 (MPNST)、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症或髓母细胞瘤。

[0234] 在一些实施例中，癌症为肝细胞癌 (HCC)。在一些实施例中，癌症为肝母细胞瘤。

[0235] 在一些实施例中，癌症为结肠癌。在一些实施例中，癌症为直肠癌。在一些实施例中，癌症为卵巢癌 (ovarian cancer/ovarian carcinoma)。在一些实施例中，癌症为卵巢上皮癌。在一些实施例中，癌症为输卵管癌。在一些实施例中，癌症为乳头状浆液性囊腺癌。在一些实施例中，癌症为子宫乳头状浆液性癌 (UPSC)。在一些实施例中，癌症为肝胆管癌。在一些实施例中，癌症为软组织和骨滑膜肉瘤。在一些实施例中，癌症为横纹肌肉瘤。

[0236] 在一些实施例中，癌症为骨肉瘤。在一些实施例中，癌症为未分化甲状腺癌。在一些实施例中，癌症为肾上腺皮质癌。在一些实施例中，癌症为胰腺癌或胰腺导管癌。在一些

实施例中,癌症为胰腺腺癌。在一些实施例中,癌症为神经胶质瘤。在一些实施例中,癌症为恶性周边神经鞘肿瘤(MPNST)。在一些实施例中,癌症为神经纤维瘤-1相关的MPNST。在一些实施例中,癌症为瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症。在一些实施例中,癌症为髓母细胞瘤。

[0237] 在一些实施例中,本发明提供治疗癌症的方法,所述癌症选自白血病;瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症;多发性骨髓瘤;重链疾病;和实体肿瘤,包括肉瘤和癌瘤,包括纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、骨原性肉瘤、骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤文氏瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、肾细胞癌、结肠癌、结肠直肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌(ovarian cancer)、卵巢上皮癌、卵巢癌(ovarian carcinoma)、输卵管癌、乳头状浆液性囊腺癌、子宫乳头状浆液性癌(UPSC)、肝胆管癌、软组织和骨滑膜肉瘤、前列腺癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肝细胞癌(HCC)、肝母细胞瘤、肝细胞瘤、胆管癌、绒膜癌、精原细胞瘤、胚胎癌、韦母氏瘤、宫颈癌、子宫癌、睾丸癌、肺癌、小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤(GBM,也称为胶质母细胞瘤)、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、成血管细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、神经纤维肉瘤、脑膜瘤、成神经细胞瘤和视网膜母细胞瘤,所述方法包含向有需要的患者施用有效量的所公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[0238] 本发明的其它特点在于用于诊断、预后和治疗病毒相关癌症的方法和组合物,所述癌症包括人类免疫缺陷病毒(HIV)相关实体肿瘤、人类乳头瘤病毒(HPV)-16阳性不可治愈实体肿瘤和由I型人类T细胞白血病病毒(HTLV-I)造成并且作为通过HTLV-I克隆整合于白血病细胞中表征的高度侵袭性形式的CD4+T细胞白血病的成人T细胞白血病(参见<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02631746>);以及胃癌、鼻咽癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、头颈鳞状细胞癌和梅克尔细胞癌(Merkel cell carcinoma)中的病毒相关肿瘤。(参见<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02488759>;还参见<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0240886>; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02426892>)。

[0239] 在一些实施例中,本发明提供用于治疗有需要的患者的肿瘤的方法,其包含向患者施用本文所描述的化合物、盐或药物组合物中的任一种。在一些实施例中,肿瘤包含本文所描述的癌症中的任一种。在一些实施例中,肿瘤包含黑色素瘤。在一些实施例中,肿瘤包含乳腺癌。在一些实施例中,肿瘤包含肺癌。在一些实施例中,肿瘤包含小细胞肺癌(SCLC)。在一些实施例中,肿瘤包含非小细胞肺癌(NSCLC)。

[0240] 在一些实施例中,患者为成人。在一些实施例中,患者为儿童或儿科患者。

[0241] 在一些实施例中,通过遏制肿瘤的进一步生长来治疗肿瘤。在一些实施例中,通过将肿瘤大小(例如,体积或质量)相对于治疗前的肿瘤大小减少至少5%、10%、25%、50%、75%、90%或99%来治疗肿瘤。在一些实施例中,通过将患者的肿瘤的量相对于治疗前的肿瘤的量减少至少5%、10%、25%、50%、75%、90%或99%来治疗肿瘤。

[0242] 原发性免疫缺陷

[0243] 在一些实施例中,本发明提供用于治疗一或多种病症、疾病和/或病况的方法,其中所述病症、疾病或病况包括但不限于原发性免疫缺陷疾病或病症,所述方法包含向有需要的患者施用有效量的所公开的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,所述方

法治疗,例如改善原发性免疫缺陷例如中性粒细胞减少症的症状。通过本发明方法可治疗的原发性免疫缺陷可能会在出生时存在(即,先天性)、在出生之后获得、个体基因型和/或周期性的,并且包括:疣、低丙种球蛋白血症、感染、骨髓粒细胞缺乏症(WHIM)综合征;严重先天性中性粒细胞减少症(SCN),例如起因于以下的SCN:G6PC3缺陷(麦克德莫特(McDermott)等人(2010年)血液(Blood)116:2793-2802);GATA2缺陷(Mono MAC综合征)(马切韦斯基-杜瓦尔(Maciejwieski-Duval)等人(2015年)白细胞生物学杂志(J.Leukoc.Biol.)5MA0815-288R(印刷前的电子版);特发性CD4+T淋巴细胞减少症(ICL);和维-奥综合征(Wiskott-Aldrich Syndrome,WAS)。在一些实施例中,本发明提供用于治疗原发性免疫缺陷例如中性粒细胞减少症、慢性特发性中性粒细胞减少症(CIN)、严重CIN、周期性中性粒细胞减少症、G6PC3缺陷或糖原贮积病Ib的方法,其包含向有需要的患者施用有效量的所公开的化合物。

[0244] 在一些实施例中,共同施用所公开的化合物或其药学上可接受的盐与非格司亭(G-CSF)以治疗原发性免疫缺陷。在一些实施例中,共同施用所公开的化合物或其药学上可接受的盐与G-CSF以治疗CIN。在一些实施例中,向先前已施用G-CSF的患者施用所公开的化合物或其药学上可接受的盐以治疗原发性免疫缺陷例如CIN。在一些实施例中,所公开的化合物代替G-CSF疗法。

[0245] 根据本发明方法的化合物和组合物可以使用有效治疗癌症、自身免疫病症、原发性免疫缺陷、增生性病症、发炎病症、神经退化性或神经病症、精神分裂症、骨相关病症、肝病或心脏病或减轻其严重程度的任何量和任何施用途径来施用。所需的精确量将随各受试者而变化,这取决于受试者的物种、年龄和一般条件、疾病或病症的严重程度、特定药剂、其施用模式等。在一些实施例中,本发明化合物被配制成容易施用并且剂量均一的单位剂型。如本文中所述的表述“单位剂型”是指适合于要被治疗的患者的药剂的物理离散单元。然而,应理解,本发明化合物和组合物的总日用量将由主治医师在合理医学判断范围内决定。任何特定患者或生物体的特定有效剂量水平将取决于多种因素,包括所治疗的病症和病症严重程度;所用的特定化合物的活性;所用的特定组合物;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和膳食;所用的特定化合物的施用时间、施用途径和排泄率;治疗的持续时间;药物与所用的特定化合物组合或同时使用以及医学领域中熟知的类似因素。如本文中所述的术语“受试者”或“患者”意谓动物。在一些实施例中,受试者或患者为哺乳动物,或在一些实施例中为人类。

[0246] 本发明的药学上可接受的组合物可以取决于所治疗的疾病或病症的严重程度而经口、经直肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹腔内、局部(如通过散剂、软膏或滴剂)、经颊、作为经口或经鼻喷雾等向人类和其它动物施用。在某些实施例中,本发明化合物可以按约0.01mg/kg到约50mg/kg和例如约1mg/kg到约25mg/kg受试者体重/天的剂量水平、每天一或多次经口或肠胃外施用,以获得期望治疗效果。

[0247] 用于经口施用的液体剂型包括但不限于药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酞剂。除了活性化合物外,液体剂型还可以含有所属领域中常用的惰性稀释剂例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(尤其是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇脂肪酸酯及其混合

物。除了惰性稀释剂之外,口服组合物还可以包括佐剂,例如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂以及芳香剂。

[0248] 可以根据已知技术使用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂来调配可注射制剂,例如无菌可注射水性或油性悬浮液。无菌可注射制剂还可以为于无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液,例如呈于1,3-丁二醇中的溶液形式。可以采用的可接受的媒剂和溶剂为水、林格氏溶液、U.S.P.和等渗氯化钠溶液。另外,无菌不挥发性油常规地用作溶剂或悬浮介质。出于这个目的,可以采用任何温和的不挥发性油,包括合成的单甘油酯或二甘油酯。另外,在制备可注射剂时使用脂肪酸例如油酸。

[0249] 可注射调配物可以例如通过过滤通过细菌截留过滤器或通过并入灭菌剂来进行灭菌,所述灭菌剂呈可以在使用前溶解或分散于无菌水或其它无菌可注射介质中的无菌固体组合物形式。

[0250] 为了延长本发明化合物的效果,通常期望从皮下或肌肉内注射减缓化合物吸收。这可以通过使用具有不良水溶性的结晶或非晶形物质的液体悬浮液来实现。化合物的吸收速率则取决于其溶解速率,溶解速率又可以取决于晶体大小和结晶形式。或者,通过将化合物溶解或悬浮于油媒剂中来实现肠胃外施用的化合物形式的延迟吸收。通过形成化合物于生物可降解聚合物例如聚丙交酯-聚乙交酯中的微胶囊基质来制造可注射贮存形式。取决于化合物与聚合物的比率和所用特定聚合物的性质,可以控制化合物的释放速率。其它生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。也通过将化合物截留在与身体组织相容的脂质体或微乳液中来制备贮存可注射调配物。

[0251] 在一些实施例中,用于经直肠或经阴道施用的组合物为栓剂,所述栓剂可以通过将本发明化合物与合适的非刺激性赋形剂或载剂例如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡混合来制备,所述赋形剂或载剂在环境温度下为固体但在体温下为液体并因此在直肠或阴道腔中融化并释放活性化合物。

[0252] 用于经口施用的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在所述固体剂型中,活性化合物与以下混合:至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载剂,例如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或a) 填充剂或增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸;b) 粘合剂,例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;c) 保湿剂,例如甘油;d) 崩解剂,例如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;e) 溶解阻滞剂,例如石蜡;f) 吸收加速剂,例如季铵化合物;g) 润湿剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;h) 吸收剂,例如高岭土和膨润土;和i) 润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠以及其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可以包含缓冲剂。

[0253] 还可以采用类似类型的固体组合物作为使用赋形剂例如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等的软和硬填充明胶胶囊中的填充剂。片剂、糖衣药丸、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以用包衣和外壳例如肠溶包衣和药学调配领域中熟知的其它包衣来制备。其可以任选地含有乳浊剂,并且还可以具有使其任选地在肠道的某一部分中以延迟方式仅或优先释放一或多种活性成分的组成。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。还可以采用类似类型的固体组合物作为使用赋形剂例如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等的软和硬填充明胶胶囊中的填充剂。

[0254] 活性化合物还可以呈具有一或多种如上文所示的赋形剂的微囊封形式。片剂、糖衣药丸、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以用包衣和外壳例如肠溶包衣、控释包衣和药学调配领域中熟知的其它包衣来制备。在所述固体剂型中,活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂例如蔗糖、乳糖或淀粉混合。正常实践时,所述剂型还可以包含除惰性稀释剂以外的额外物质,例如制锭润滑剂和其它制锭助剂例如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可以包含缓冲剂。其可以任选地含有乳浊剂,并且还可以具有使其任选地在肠道的某一部分中以延迟方式仅或优先释放一或多种活性成分的组成。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。

[0255] 用于局部或经皮施用本发明化合物的剂型包括软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、散剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴片。在无菌条件下将活性组分与药学上可接受的载剂和可能需要的任何所需防腐剂或缓冲剂混合。眼用调配物、滴耳剂和滴眼剂也涵盖在本发明范围内。另外,本发明涵盖使用经皮贴片,所述经皮贴片具有向身体提供化合物的控制递送的附加优点。所述剂型可以通过将化合物溶解或分配于适当介质中来制造。还可以使用吸收增强剂来增加化合物通过皮肤的通量。可以通过提供速率控制膜或将化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[0256] 根据一个实施例,本发明涉及抑制生物样品中的CXCR4活性的方法,其包含使所述生物样品与本发明化合物或包含所述化合物的组合物接触的步骤。

[0257] 根据另一实施例,本发明涉及抑制生物样品中的CXCR4或其突变体的活性的方法,其包含使所述生物样品与本发明化合物或包含所述化合物的组合物接触的步骤。在某些实施例中,本发明涉及不可逆地抑制生物样品中的CXCR4或其突变体的活性的方法,其包含使所述生物样品与本发明化合物或包含所述化合物的组合物接触的步骤。

[0258] 如本文中所示,术语“生物样品”包括但不限于细胞培养物或其提取物;从哺乳动物获得的活检物质或其提取物;和血液、唾液、尿液、粪便、精液、眼泪或其它体液或其提取物。

[0259] 本发明的另一实施例涉及抑制患者中的CXCR4的方法,其包含向所述患者施用本发明化合物或包含所述化合物的组合物的步骤。

[0260] 根据另一实施例,本发明涉及抑制患者中的CXCR4或其突变体的活性的方法,其包含向所述患者施用本发明化合物或包含所述化合物的组合物的步骤。根据某些实施例,本发明涉及不可逆地抑制患者中的CXCR4或其突变体的活性的方法,其包含向所述患者施用本发明化合物或包含所述化合物的组合物的步骤。在其它实施例中,本发明提供治疗有需要的患者的由CXCR4或其突变体介导的病症的方法,其包含向所述患者施用本发明化合物或其药学上可接受的组合物的步骤。所述病症详细描述于本文中。

[0261] 额外治疗剂的共同施用

[0262] 取决于要被治疗的特定病况或疾病,通常施用以治疗所述病况的额外治疗剂也可以存在于本发明组合物中。如本文中所示,通常施用以治疗特定疾病或病况的额外治疗剂称为“适合于所治疗的疾病或病况”。

[0263] 在一些实施例中,本发明提供治疗所公开的疾病或病况的方法,其包含向有需要的患者施用有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐,并且同时或依序共同施用有效量的一或多种额外治疗剂,例如本文所描述的治疗剂。在一些实施例中,所述方法包

括共同施用一种额外治疗剂。在一些实施例中,所述方法包括共同施用两种额外治疗剂。在一些实施例中,所公开的化合物与一或多种额外治疗剂的组合协同地起作用。

[0264] 在一些实施例中,额外治疗剂选自免疫刺激性治疗化合物。在一些实施例中,免疫刺激性治疗化合物选自埃罗妥珠单抗 (elotuzumab)、米伐木肽 (mifamurtide)、铎样 (toll-like) 受体的激动剂或活化剂或ROR γ t活化剂。

[0265] 在一些实施例中,所述方法进一步包含向所述患者施用第三治疗剂,例如免疫检查点抑制剂。在一些实施例中,所述方法包含向有需要的患者施用三种选自本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、免疫刺激性治疗化合物和免疫检查点抑制剂的治疗剂。

[0266] 可以用于本发明中的其它检查点抑制剂包括OX40激动剂。正在临床试验中研究的OX40激动剂包括PF-04518600/PF-8600 (辉瑞 (Pfizer)), 一种激动性抗OX40抗体,针对转移性肾癌 (NCT03092856) 和晚期癌症和赘瘤 (NCT02554812;NCT05082566); GSK3174998 (默克 (Merck)), 一种激动性抗OX40抗体,处于1期癌症试验中 (NCT02528357); MEDI0562 (医学免疫公司 (Medimmune)/阿斯利康公司 (AstraZeneca)), 一种激动性抗OX40抗体,针对晚期实体肿瘤 (NCT02318394和NCT02705482); MEDI6469, 一种激动性抗OX40抗体 (医学免疫公司/阿斯利康公司), 针对患有结肠直肠癌 (NCT02559024)、乳腺癌 (NCT01862900)、头颈癌 (NCT02274155) 和转移性前列腺癌 (NCT01303705) 的患者; 和BMS-986178 (百时美施贵宝公司 (Bristol-Myers Squibb)), 一种激动性抗OX40抗体,针对晚期癌症 (NCT02737475)。

[0267] 可以用于本发明中的其它检查点抑制剂包括CD137 (也称为4-1BB) 激动剂。正在临床试验中研究的CD137激动剂包括乌托米单抗 (utomilumab) (PF-05082566, 辉瑞), 一种激动性抗CD137抗体, 针对弥漫性大B细胞淋巴瘤 (NCT02951156) 以及晚期癌症和赘瘤 (NCT02554812和NCT05082566); 乌瑞鲁单抗 (BMS-663513, 百时美施贵宝公司), 一种激动性抗CD137抗体, 针对黑色素瘤和皮肤癌 (NCT02652455) 以及胶质母细胞瘤和神经胶质肉瘤 (NCT02658981)。

[0268] 可以用于本发明中的其它检查点抑制剂包括CD27激动剂。正在临床试验中研究的CD27激动剂包括瓦力单抗 (varlilumab) (CDX-1127, 塞德斯制药 (Celldex Therapeutics)), 一种激动性抗CD27抗体, 针对鳞状细胞头颈癌、卵巢癌、结肠直肠癌、肾细胞癌和胶质母细胞瘤 (NCT02335918); 淋巴瘤 (NCT01460134); 以及神经胶质瘤和星形细胞瘤 (NCT02924038)。

[0269] 可以用于本发明中的其它检查点抑制剂包括糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体 (GITR) 激动剂。正在临床试验中研究的GITR激动剂包括TRX518 (立普制药 (Leap Therapeutics)), 一种激动性抗GITR抗体, 针对恶性黑色素瘤和其它恶性实体肿瘤 (NCT01239134和NCT02628574); GWN323 (诺华 (Novartis)), 一种激动性抗GITR抗体, 针对实体肿瘤和淋巴瘤 (NCT 02740270); INCAGN01876 (因塞特 (Incyte)/安格纳斯 (Agenus)), 一种激动性抗GITR抗体, 针对晚期癌症 (NCT02697591和NCT03126110); MK-4166 (默克 (Merck)), 一种激动性抗GITR抗体, 针对实体肿瘤 (NCT02132754) 和MEDI1873 (医学免疫公司/阿斯利康公司), 一种具有人类IgG1 Fc结构域的激动性六聚GITR配体分子, 针对晚期实体肿瘤 (NCT02583165)。

[0270] 可以用于本发明中的其它检查点抑制剂包括诱导性T细胞协同刺激分子 (ICOS, 也称为CD278) 激动剂。正在临床试验中研究的ICOS激动剂包括MEDI-570 (医学免疫公司), 一

种激动性抗ICOS抗体,针对淋巴瘤(NCT02520791);GSK3359609(默克),一种激动性抗ICOS抗体,处于1期中(NCT02723955);JTX-2011(琼斯制药(Jounce Therapeutics)),一种激动性抗ICOS抗体,处于1期中(NCT02904226)。

[0271] 可以用于本发明中的其它检查点抑制剂包括杀手IgG样受体(KIR)抑制剂。正在临床试验中研究的KIR抑制剂包括利瑞鲁单抗(lirilumab)(IPH2102/BMS-986015,因内制药(Innate Pharma)/百时美施贵宝公司),一种抗KIR抗体,针对白血病(NCT01687387、NCT02399917、NCT02481297、NCT02599649)、多发性骨髓瘤(NCT02252263)和淋巴瘤(NCT01592370);IPH2101(1-7F9,因内制药),针对骨髓瘤(NCT01222286和NCT01217203);和IPH4102(因内制药),一种结合到长细胞质尾区的三个结构域的抗KIR抗体(KIR3DL2),针对淋巴瘤(NCT02593045)。

[0272] 可以用于本发明中的其它检查点抑制剂包括对CD47与信号调节蛋白 α (SIRPa)之间的相互作用的CD47抑制剂。正在临床试验中研究的CD47/SIRPa抑制剂包括ALX-148(阿雷克所制药(Alexo Therapeutics)),一种结合到CD47并阻止CD47/SIRPa介导的信号传导的(SIRPa)拮抗性变体,处于1期中(NCT03013218);TTI-621(SIRPa-Fc,延龄草制药(Trillium Therapeutics)),一种通过使SIRPa的N端CD47结合结构域与人类IgG1的Fc结构域连接而产生的可溶性重组融合蛋白,其通过结合人类CD47而起作用,并且阻止其将其“不要吃”信号递送到巨噬细胞,处于1期临床试验中(NCT02890368和NCT02663518);CC-90002(塞尔基因(Celgene)),一种抗CD47抗体,针对白血病(NCT02641002);和Hu5F9-G4(四十七公司(Forty Seven, Inc.)),针对结肠直肠癌和实体肿瘤(NCT02953782)、急性骨髓白血病(NCT02678338)和淋巴瘤(NCT02953509)。

[0273] 可以用于本发明中的其它检查点抑制剂包括CD73抑制剂。正在临床试验中研究的CD73抑制剂包括MEDI9447(医学免疫公司),一种抗CD73抗体,针对实体肿瘤(NCT02503774);和BMS-986179(百时美施贵宝公司),一种抗CD73抗体,针对实体肿瘤(NCT02754141)。

[0274] 可以用于本发明中的其它检查点抑制剂包括干扰素基因蛋白的刺激因子(STING,也称为跨膜蛋白173或TMEM173)的激动剂。正在临床试验中研究的STING激动剂包括MK-1454(默克),一种激动性合成环状二核苷酸,针对淋巴瘤(NCT03010176);和ADU-S100(MIW815,阿杜罗生物技术(Aduro Biotech)/诺华),一种激动性合成环状二核苷酸,处于1期中(NCT02675439和NCT03172936)。

[0275] 可以用于本发明中的其它检查点抑制剂包括CSF1R抑制剂。正在临床试验中研究的CSF1R抑制剂包括培西达替尼(pexidartinib)(PLX3397,普莱克西康公司(Plexxikon)),一种CSF1R小分子抑制剂,针对结肠直肠癌、胰腺癌、转移性和晚期癌症(NCT02777710)和黑色素瘤、非小细胞肺癌、鳞状细胞头颈癌、胃肠道基质瘤(GIST)和卵巢癌(NCT02452424);和IMC-CS4(LY3022855,礼来公司(Lilly)),一种抗CSF-1R抗体,针对胰腺癌(NCT03153410)、黑色素瘤(NCT03101254)和实体肿瘤(NCT02718911);和BLZ945(4-[2((1R,2R)-2-羟环己基氨基)-苯并噻唑-6-基氧基]-吡啶-2-甲酸甲基酰胺,诺华),一种经口可用的CSF1R抑制剂,针对晚期实体肿瘤(NCT02829723)。

[0276] 可以用于本发明中的其它检查点抑制剂包括NKG2A受体抑制剂。正在临床试验中研究的NKG2A受体抑制剂包括莫那力单抗(monalizumab)(IPH2201,因内制药),一种抗

NKG2A抗体,针对头颈赘瘤(NCT02643550)和慢性淋巴细胞性白血病(NCT02557516)。

[0277] 在一些实施例中,免疫检查点抑制剂选自纳武单抗(nivolumab)、派立珠单抗(pembrolizumab)、伊匹单抗(ipilimumab)、阿维鲁单抗(avelumab)、度伐单抗(durvalumab)、阿特珠单抗(atezolizumab)或匹立珠单抗(pidilizumab)。

[0278] 在另一方面中,本发明提供治疗有需要的患者的癌症的方法,其中所述方法包含向所述患者施用本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐以及一或多种额外治疗剂,所述额外治疗剂选自吡啶胺(2,3)-双加氧酶(IDO)抑制剂、聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂、组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂、CDK4/CDK6抑制剂或磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)抑制剂。

[0279] 在一些实施例中,IDO抑制剂选自艾帕斯塔(epacadostat)、吡啶莫德(indoximod)、卡帕替尼(capmanitib)、GDC-0919、PF-06840003、BMS:F001287、Phy906/KD108或分解犬尿氨酸的酶。

[0280] 在一些实施例中,PARP抑制剂选自奥拉帕尼(olaparib)、如卡帕瑞(rucaparib)或尼拉帕尼(niraparib)。

[0281] 在一些实施例中,HDAC抑制剂选自伏立诺他(vorinostat)、罗米地辛(romidepsin)、帕比司他(panobinostat)、贝林诺他(belinostat)、恩替诺特(entinostat)或西达本胺(chidamide)。

[0282] 在一些实施例中,CDK 4/6抑制剂选自帕博西里(palbociclib)、瑞博西林(ribociclib)、阿贝力布(abemaciclib)或曲拉西利(trilaciclib)。

[0283] 在一些实施例中,所述方法进一步包含向所述患者施用第三治疗剂,例如免疫检查点抑制剂。在一些实施例中,所述方法包含向有需要的患者施用三种选自本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐的治疗剂、选自吡啶胺(2,3)-双加氧酶(IDO)抑制剂、聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂、组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂、CDK4/CDK6抑制剂或磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)抑制剂的第二治疗剂和选自免疫检查点抑制剂的第三治疗剂。在一些实施例中,免疫检查点抑制剂选自纳武单抗、派立珠单抗、伊匹单抗、阿维鲁单抗、度伐单抗、阿特珠单抗或匹立珠单抗。

[0284] 可以用于本发明中的另一种免疫刺激性治疗剂为重组人类白细胞介素15(rhIL-15)。rhIL-15已经在临床中作为针对黑色素瘤和肾细胞癌的疗法(NCT01021059和NCT01369888)和针对白血病的疗法(NCT02689453)进行了测试。可以用于本发明中的另一种免疫刺激性治疗剂为重组人类白细胞介素12(rhIL-12)。另一种合适的基于IL-15的免疫治疗剂为异二聚体IL-15(hetIL-15,诺华/阿德木(Admune)),一种由与可溶性IL-15结合蛋白IL-15受体 α 链复合的内源性IL-15的合成形式(IL15:sIL-15RA)构成的融合复合物,其已经在1期临床试验中针对黑色素瘤、肾细胞癌、非小细胞肺癌和头颈鳞状细胞癌进行了测试(NCT02452268)。重组人类白细胞介素12(rhIL-12)已经在临床中针对多种肿瘤适应症,例如作为针对淋巴瘤的疗法(NM-IL-12,诺伊医学公司(Neumedicines, Inc.)) (NCT02544724和NCT02542124)进行了测试。

[0285] 在一些实施例中,PI3K抑制剂选自艾德昔布(idelalisib)、艾培昔布(alpelisib)、塔瑟昔布(taselisib)、皮克昔布(pictilisib)、考班昔布(copanlisib)、杜维昔布(duvelisib)、PQR309或TGR1202。

[0286] 在另一方面中,本发明提供治疗有需要的患者的癌症的方法,其中所述方法包含

向所述患者施用本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐以及一或多种额外治疗剂,所述额外治疗剂选自基于铂的治疗剂、紫杉烷、核苷抑制剂或干扰正常DNA合成、蛋白质合成、细胞复制或将另外抑制快速增殖性细胞的治疗剂。

[0287] 在一些实施例中,基于铂的治疗剂选自顺铂(cisplatin)、卡铂(carboplatin)、奥沙利铂(oxaliplatin)、奈达铂(nedaplatin)、吡铂(picoplatin)或沙铂(satraplatin)。

[0288] 在一些实施例中,紫杉烷选自紫杉醇(paclitaxel)、多烯紫杉醇(docetaxel)、白蛋白结合型紫杉醇、卡巴他赛(cabazitaxel)或SID530。

[0289] 在一些实施例中,干扰正常DNA合成、蛋白质合成、细胞复制或将另外干扰快速增殖性细胞复制的治疗剂选自曲贝替定(trabectedin)、氮芥(mechlorethamine)、长春新碱(vincristine)、替莫唑胺(temozolomide)、阿糖胞苷(cytarabine)、洛莫司汀(lomustine)、阿扎胞苷(azacitidine)、高三尖杉酯碱(omacetaxine mepesuccinate)、菊欧文氏菌(*Erwinia chrysanthemi*)天冬酰胺酶、甲磺酸艾瑞布林(eribulin mesylate)、卡培曲林(capacetrine)、苯达莫司汀(bendamustine)、伊沙匹隆(ixabepilone)、奈拉滨(nelarabine)、克罗法滨(clorafabine)、曲氟尿苷(trifluridine)或替普拉斯(tipiracil)。

[0290] 在一些实施例中,所述方法进一步包含向所述患者施用第三治疗剂,例如免疫检查点抑制剂。在一些实施例中,所述方法包含向有需要的患者施用三种选自本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐的治疗剂、选自基于铂的治疗剂、紫杉烷、核苷抑制剂或干扰正常DNA合成、蛋白质合成、细胞复制或将另外抑制快速增殖性细胞的治疗剂的第二治疗剂和选自免疫检查点抑制剂的第三治疗剂。

[0291] 在一些实施例中,免疫检查点抑制剂选自纳武单抗、派立珠单抗、伊匹单抗、阿维鲁单抗、度伐单抗、阿特珠单抗或匹立珠单抗。

[0292] 在一些实施例中,任一种上述方法进一步包含从患者获得生物样品并测量疾病相关生物标记物的量的步骤。

[0293] 在一些实施例中,生物样品为血液样品。

[0294] 在一些实施例中,疾病相关生物标记物选自循环CD8+T细胞或一定比率的CD8+T细胞:Treg细胞。

[0295] 在一个方面中,本发明提供治疗晚期癌症的方法,其包含施用本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物作为单一药剂(单一疗法)或以及化学治疗剂、靶向治疗剂例如激酶抑制剂和/或免疫调节疗法例如免疫检查点抑制剂。在一些实施例中,免疫检查点抑制剂为PD-1抗体。PD-1结合到程序性细胞死亡1受体(PD-1)以阻止受体结合到抑制性配体PDL-1,因此覆盖肿瘤抑制宿主抗肿瘤免疫反应的能力。

[0296] 在一些实施例中,额外治疗剂为激酶抑制剂或VEGF-R拮抗剂。适用于本发明的经过批准的VEGF抑制剂和激酶抑制剂包括:贝伐单抗(bevacizumab)(Avastin®,基因泰克(Genentech)/罗氏(Roche)),一种抗VEGF单克隆抗体;雷莫芦单抗(ramucirumab)(Cyramza®,礼来公司(Eli Lilly)),一种抗VEGFR-2抗体;和兹弗-阿柏西普(ziv-aflibercept),也称为VEGF Trap(Zaltrap®;再生元(Regeneron)/赛诺菲(Sanofi))。VEGFR抑制剂,例如瑞格非尼(regorafenib)(Stivarga®,拜耳(Bayer));凡德他尼(vandetanib)(

Caprelsa®，阿斯利康公司)；阿西替尼(axitinib) (Inlyta®，辉瑞)；和乐伐替尼(lenvatinib) (Lenvima®，卫材(Eisai))；Raf抑制剂，例如索拉非尼(sorafenib) (Nexavar®，拜耳AG和奥尼克斯(Onyx))；达拉非尼(dabrafenib) (Tafinlar®，诺华)；和维罗非尼(vemurafenib) (Zelboraf®，基因泰克/罗氏)；MEK抑制剂，例如科比塔尼(cobimetanib) (Cotellic®，艾乐西斯(Exelixis)/基因泰克/罗氏)；曲美替尼(trametinib) (Mekinist®，诺华)；Bcr-Abl酪氨酸激酶抑制剂，例如伊马替尼(imatinib) (Gleevec®，诺华)；尼罗替尼(nilotinib) (Tasigna®，诺华)；达沙替尼(dasatinib) (Sprycel®，百时美施贵宝公司)；伯舒替尼(bosutinib) (Bosulif®，辉瑞)；和普纳替尼(ponatinib) (Inclusig®，阿瑞雅德制药(Ariad Pharmaceuticals))；Her2和EGFR抑制剂，例如吉非替尼(gefitinib) (Iressa®，阿斯利康公司)；埃罗替尼(erlotinib) (Tarceeva®，基因泰克/罗氏/阿斯泰来(Astellas))；拉帕替尼(lapatinib) (Tykerb®，诺华)；阿法替尼(afatinib) (Gilotrif®，勃林格殷格翰(Boehringer Ingelheim))；奥希替尼(osimertinib) (靶向活化的EGFR, Tagrisso®，阿斯利康公司)；和布加替尼(brigatinib) (Alunbrig®，阿瑞雅德制药)；c-Met和VEGFR2抑制剂，例如卡博替尼(cabozanitinib) (Cometriq®，艾乐西斯)；和多激酶抑制剂，例如舒尼替尼(sunitinib) (Sutent®，辉瑞)；帕唑帕尼(pazopanib) (Votrient®，诺华)；ALK抑制剂，例如克唑替尼(crizotinib) (Xalkori®，辉瑞)；色瑞替尼(ceritinib) (Zykadia®，诺华)；和阿莱替尼(alectinib) (Alecenza®，基因泰克/罗氏)；布鲁顿氏酪氨酸激酶抑制剂(Bruton's tyrosine kinase inhibitor)，例如依鲁替尼(ibrutinib) (Imbruvica®，法莫斯利(Pharmacyclics)/杨森(Janssen))；和Flt3受体抑制剂，例如米哚妥林(midostaurin) (Rydapt®，诺华)。

[0297] 在研发中并且可以用于本发明中的其它激酶抑制剂和VEGF-R拮抗剂包括替沃扎尼(tivozanib) (爱唯欧制药(Aveo Pharmaceuticals))；凡塔蓝尼(vatalanib) (拜耳/诺华)；德立替尼(lucitanib) (克洛维斯肿瘤公司)；多韦替尼(dovitinib) (TKI258, 诺华)；恰瓦尼布(Chiauani) (奇普生物科技(Chipscreen Biosciences))；CEP-11981(赛法隆(Cephalon))；立尼法尼(linifanib) (阿博特实验室)；来那替尼(neratinib) (HKI-272, 布玛生物技术(Puma Biotechnology))；拉多替尼(radotinib) (Supect®，IY5511, 韩国I1-阳制药(I1-Yang Pharmaceuticals, S.Korea))；鲁索替尼(ruxolitinib) (Jakafi®，因塞特公司(Incyte Corporation))；PTC299(PTC制药(PTC Therapeutics))；CP-547,632(辉瑞)；弗雷替尼(foretinib) (艾乐西斯, 葛兰素史克(GlaxoSmithKline))；奎扎替尼(quizartinib) (第一三共株式会社(Daiichi Sankyo)) 和莫替沙尼(motesanib) (安进(Amgen)/武田(Takeda))。

[0298] 在一些实施例中，额外治疗剂为抑制细胞增殖、血管生成和葡萄糖吸收的mTOR抑制剂。适用于本发明的经过批准的mTOR抑制剂包括依维莫司(everolimus) (Afinitor®，诺华)；坦罗莫司(temsirolimus) (Torisel®，辉瑞)；和西罗莫司(sirolimus) (Rapamune®，辉瑞)。

[0299] 在一些实施例中,额外治疗剂为聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂。适用于本发明的经过批准的PARP抑制剂包括奥拉帕尼(olaparib) (Lynparza[®],阿斯利康公司);卢卡帕尼(rucaparib) (Rubraca[®],克洛维斯肿瘤公司);和尼拉帕尼(niraparib) (Zejula[®],泰沙诺(Tesaro))。可以用于本发明中的正在研究的其它PARP抑制剂包括塔拉瑞布(talazoparib) (MDV3800/BMN 673/LT00673,麦迪维申(Medivation)/辉瑞/拜玛林(Biomarin);维利帕瑞(veliparib) (ABT-888,艾伯维(AbbVie));和BGB-290(百济神州公司(BeiGene, Inc.))。

[0300] 在一些实施例中,额外治疗剂为磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)抑制剂。适用于本发明的经过批准的PI3K抑制剂包括艾德昔布(Zydelig[®],吉利德(Gilead))。可以用于本发明中的正在研究的其它PI3K抑制剂包括艾培昔布(BYL719,诺华);塔瑟昔布(GDC-0032,基因泰克/罗氏);皮克昔布(GDC-0941,基因泰克/罗氏);考班昔布(BAY806946,拜耳);杜维昔布(先前为IPI-145,无限制药(Infinity Pharmaceuticals));PQR309(瑞士的皮邱尔制药(Piquar Therapeutics, Switzerland));和TGR1202(先前为RP5230, TG制药(TG Therapeutics))。

[0301] 在一些实施例中,额外治疗剂为蛋白酶体抑制剂。适用于本发明的经过批准的蛋白酶体抑制剂包括硼替佐米(bortezomib) (Velcade[®],武田公司(Takeda));卡非佐米(carfilzomib) (Kyprolis[®],安进);和埃沙佐米(Ninlaro[®],武田公司)。

[0302] 在一些实施例中,额外治疗剂为组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂。适用于本发明的经过批准的HDAC抑制剂包括伏立诺他(Zolinza[®],默克);罗米地辛(Istodax[®],赛尔基因(Celgene));帕比司他(Farydak[®],诺华);和贝林诺他(Beleodaq[®],光谱制药(Spectrum Pharmaceuticals))。可以用于本发明中的正在研究的其它HDAC抑制剂包括恩替诺特(entinostat) (SNDX-275,辛达制药(Syndax Pharmaceuticals) (NCT00866333));和西达本胺(chidamide) (Epidaza[®], HBI-8000,中国奇普生物科技(Chipscreen Biosciences, China))。

[0303] 在一些实施例中,额外治疗剂为CDK抑制剂,例如CDK 4/6抑制剂。适用于本发明的经过批准的CDK 4/6抑制剂包括帕博西尼(palbociclib) (Ibrance[®],辉瑞);和瑞博西尼(ribociclib) (Kisqali[®],诺华)。可以用于本发明中的正在研究的其它CDK 4/6抑制剂包括阿贝力布(abemaciclib) (Ly2835219,礼来公司);和曲拉西利(trilaciclib) (G1T28, G1制药(G1 Therapeutics))。

[0304] 在一些实施例中,额外治疗剂为吡啶胺(2,3)-双加氧酶(IDO)抑制剂。可以用于本发明中的正在研究的IDO抑制剂包括艾帕斯塔(epacadostat) (INCB024360,因塞特(Incyte));吡啶莫德(indoximod) (NLG-8189,纽琳基因公司(NewLink Genetics Corporation));卡帕替尼(capmanitib) (INC280,诺华);GDC-0919(基因泰克/罗氏);PF-06840003(辉瑞);BMS:F001287(百时美施贵宝公司);Phy906/KD108(惠德制药(Phytoceutica));和分解犬尿氨酸的酶(犬尿氨酸酶,凯恩制药(Kyn Therapeutics))。

[0305] 在一些实施例中,额外治疗剂为生长因子拮抗剂,例如血小板源生长因子(PDGF)或表皮生长因子(EGF)或其受体(EGFR)的拮抗剂。可以用于本发明中的经过批准的PDGF拮抗剂包括奥拉单抗(olaratumab) (Lartruvo[®];礼来公司)。可以用于本发明中的经过批准的EGFR拮抗剂包括西妥昔单抗(cetuximab) (Erbix[®],礼来公司);耐昔妥珠单抗

(necitumumab) (**Portrazza®**, 礼来公司); 帕尼单抗 (panitumumab) (**Vectibix®**, 安进); 和奥希替尼 (osimertinib) (靶向活化的EGFR, **Tagrisso®**, 阿斯利康公司)。

[0306] 在一些实施例中, 额外治疗剂为芳香酶抑制剂。可以用于本发明中的经过批准的芳香酶抑制剂包括依西美坦 (exemestane) (**Aromasin®**, 辉瑞); 阿那塔唑 (anastazole) (**Arimidex®**, 阿斯利康公司) 和来曲唑 (letrozole) (**Femara®**, 诺华)。

[0307] 在一些实施例中, 额外治疗剂为刺猬路径拮抗剂。可以用于本发明中的经过批准的刺猬路径抑制剂包括索尼得吉 (sonidegib) (**Odomzo®**, 太阳制药 (Sun Pharmaceuticals)); 和维莫德吉 (vismodegib) (**Erivedge®**, 基因泰克), 两者均用于治疗基底细胞癌。

[0308] 在一些实施例中, 额外治疗剂为叶酸抑制剂。适用于本发明的经过批准的叶酸抑制剂包括培美曲塞 (pemetrexed) (**Alimta®**, 礼来公司)。

[0309] 在一些实施例中, 额外治疗剂为CC趋化因子受体4 (CCR4) 抑制剂。适用于本发明的正研究的CCR4抑制剂包括莫加珠单抗 (mogamulizumab) (**Poteligeo®**, 日本协和发酵麒麟 (Kyowa Hakko Kirin, Japan))。

[0310] 在一些实施例中, 额外治疗剂为异柠檬酸脱氢酶 (IDH) 抑制剂。可以用于本发明中的正研究的IDH抑制剂包括AG120 (塞尔基因; NCT02677922); AG221 (塞尔基因, NCT02677922; NCT02577406); BAY1436032 (拜耳, NCT02746081); IDH305 (诺华, NCT02987010)。

[0311] 在一些实施例中, 额外治疗剂为精氨酸酶抑制剂。可以用于本发明中的正研究的精氨酸酶抑制剂包括AEB1102 (聚乙二醇化重组精氨酸酶, 阿吉利亚生物制药 (Aeglea Biotherapeutics)), 其正在1期临床试验中针对急性骨髓白血病和骨髓发育不良综合征 (NCT02732184) 和实体肿瘤 (NCT02561234) 进行研究; 以及CB-1158 (加利西亚生物科学 (Calithera Biosciences))。

[0312] 在一些实施例中, 额外治疗剂为谷氨酰胺酶抑制剂。可以用于本发明中的正研究的谷氨酰胺酶抑制剂包括CB-839 (加利西亚生物科学)。

[0313] 在一些实施例中, 额外治疗剂为结合到肿瘤抗原 (即, 在肿瘤细胞的细胞表面上表达的蛋白质) 的抗体。可以用于本发明中的经过批准的结合到肿瘤抗原的抗体包括利妥昔单抗 (**Rituxan®**, 基因泰克/百健艾迪 (Biogen/Idex)); 奥法木单抗 (ofatumumab) (抗CD20, **Arzerra®**, 葛兰素史克 (GlaxoSmithKline)); 奥必珠单抗 (obinutuzumab) (抗CD20, **Gazyva®**, 基因泰克); 异贝莫单抗 (ibritumomab) (抗CD20和钷-90, **Zevalin®**, 光谱制药); 达土木单抗 (daratumumab) (抗CD38, **Darzalex®**, 杨森生物技术 (Janssen Biotech)); 迪努妥昔单抗 (dinutuximab) (抗糖脂GD2, **Unituxin®**, 联合制药 (United Therapeutics)); 曲妥珠单抗 (trastuzumab) (抗HER2, **Herceptin®**, 基因泰克); 阿多-曲妥珠单抗恩他新 (ado-trastuzumab emtansine) (抗HER2, 与恩他新融合, **Kadcyla®**, 基因泰克); 和帕妥珠单抗 (pertuzumab) (抗HER2, **Perjeta®**, 基因泰克); 和贝伦妥单抗维多汀 (brentuximab vedotin) (抗CD30-药物结合物, **Adcetris®**, 西雅图基因 (Seattle Genetics))。

[0314] 在一些实施例中, 额外治疗剂为拓扑异构酶抑制剂。适用于本发明的经过批准的

拓扑异构酶抑制剂包括伊立替康 (irinotecan) (**Onivyde®**, 梅里马克制药 (Merrimack Pharmaceuticals)); 拓扑替康 (topotecan) (**Hycamtin®**, 葛兰素史克)。可以用于本发明中的正研究的拓扑异构酶抑制剂包括派蒽醌 (pixantrone) (**Pixuvri®**, CTI 生物制药 (CTI Biopharma))。

[0315] 在一些实施例中, 额外治疗剂为核苷抑制剂或干扰正常DNA合成、蛋白质合成、细胞复制或将另外抑制快速增殖性细胞的其它治疗剂。所述核苷抑制剂或其它治疗剂包括曲贝替定 (trabectedin) (胍烷化剂, **Yondelis®**, 杨森抗癌制药 (Janssen Oncology)); 二氯甲基二乙胺 (烷化剂, **Valchlor®**, 阿克里昂制药 (Aktelion Pharmaceuticals)); 长春新碱 (**Oncovin®**, 礼来公司); **Vincasar®**, 泰华制药 (Teva Pharmaceuticals); **Marqibo®**, 塔龙制药 (Talon Therapeutics); 替莫唑胺 (temozolomide) (烷化剂前药5-(3-甲基三氮烯-1-基)-咪唑-4-甲酰胺 (MTIC), **Temodar®**, 默克); 阿糖胞苷注射剂 (ara-C, 抗代谢胞苷类似物, 辉瑞); 洛莫司汀 (lomustine) (烷化剂, **CeeNU®**, 百时美施贵宝公司); **Gleostine®**, 纳克斯生物技术 (NextSource Biotechnology); 阿扎胞苷 (胞苷的嘧啶核苷类似物, **Vidaza®**, 塞尔基因); 高三尖杉酯碱 (三尖杉碱酯) (蛋白质合成抑制剂, **Synribo®**; 泰华制药); 菊欧文氏菌天冬酰胺酶 (用于耗乏天冬酰胺酸的酶, **Elspar®**, 伦德贝克 (Lundbeck); **Erwinaze®**, USA 制药 (EUSA Pharma)); 甲磺酸艾日布林 (微管抑制剂, 基于微管蛋白的抗有丝分裂剂, **Halaven®**, 卫材 (Eisai)); 卡巴他赛 (微管抑制剂, 基于微管蛋白的抗有丝分裂剂, **Jevtana®**, 赛诺菲-安万特公司 (Sanofi-Aventis)); 卡培曲林 (capacetrine) (胸苷酸合成酶抑制剂, **Xeloda®**, 基因泰克); 苯达莫司汀 (bendamustine) (双功能二氯甲基二乙胺衍生物, 被认为形成链间DNA交联, **Treanda®**, 赛法隆/泰华); 伊沙匹隆 (ixabepilone) (埃坡霉素B (epothilone B) 的半合成类似物, 微管抑制剂, 基于微管蛋白的抗有丝分裂剂, **Ixempra®**, 百时美施贵宝公司); 奈拉滨 (nelarabine) (脱氧鸟苷类似物的前药, 核苷代谢抑制剂, **Arranon®**, 诺华); 克罗法滨 (clorafabine) (核糖核苷酸还原酶抑制剂的前药, 脱氧胞苷的竞争性抑制剂, **Clolar®**, 赛诺菲-安万特公司); 以及曲氟尿苷和替普拉斯 (tipiracil) (基于胸苷的核苷类似物和胸苷磷酸化酶抑制剂, **Lonsurf®**, 大鹏抗癌制药 (Taiho Oncology))。

[0316] 在一些实施例中, 额外治疗剂为基于铂的治疗剂, 也称为铂。铂引起DNA交联, 因此其主要在快速再生性细胞例如癌细胞中抑制DNA修复和/或DNA合成。可以用于本发明中的经过批准的基于铂的治疗剂包括顺铂 (**Platinol®**, 百时美施贵宝公司); 卡铂 (**Paraplatin®**, 百时美施贵宝公司; 此外, 泰华; 辉瑞); 奥沙利铂 (**Eloxitin®**, 赛诺菲-安万特公司); 和奈达铂 (**Aqupla®**, 盐野义公司 (Shionogi))。已经历过临床测试并且可以用于本发明中的其它基于铂的治疗剂包括吡铂 (帕尼尔德制药 (Poniard Pharmaceuticals)); 和沙铂 (JM-216, 爱吉利公司 (Agennix))。

[0317] 在一些实施例中, 额外治疗剂为引起细胞分裂所必需的微管破裂的紫杉烷化合物。可以用于本发明中的经过批准的紫杉烷化合物包括紫杉醇 (**Taxol®**, 百时美施贵宝公

司)、多烯紫杉醇 (Taxotere®, 赛诺菲-安万特公司; Docefrez®, 太阳制药)、白蛋白结合型紫杉醇 (Abraxane®; 阿博利斯/赛尔基因) 和卡巴他赛 (Jevtana®, 赛诺菲-安万特公司)。已经历过临床测试且可以用于本发明中的其它紫杉烷化合物包括SID530 (SK化学公司 (SK Chemicals, Co.)) (NCT00931008)。

[0318] 在一些实施例中, 额外治疗剂为抗细胞凋亡蛋白例如BCL-2的抑制剂。可以用于本发明中的经过批准的抗细胞凋亡剂包括维奈妥拉 (venetoclax) (Venclexta®, 艾伯维 (AbbVie)/基因泰克); 和博纳吐单抗 (blinatumomab) (Blincyto®, 安进)。已经历过临床测试并且可以用于本发明中的其它治疗剂靶向细胞凋亡蛋白质包括那维克拉 (navitoclax) (ABT-263, 阿博特 (Abbott))、BCL-2抑制剂 (NCT02079740)。

[0319] 在一些实施例中, 本发明提供治疗前列腺癌的方法, 其包含向有需要的患者施用有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物以及干扰雄激素的合成或活性的额外治疗剂。适用于本发明的经过批准的雄激素受体抑制剂包括恩杂鲁胺 (enzalutamide) (Xtandi®, 阿斯泰来 (Astellas)/麦迪维申 (Medivation)); 经过批准的雄激素合成抑制剂包括阿比特龙 (abiraterone) (Zytiga®, 森托科 (Centocor)/奥拓 (Ortho)); 经过批准的促性腺激素释放激素拮抗剂 (GnRH) 受体 (德甲里斯 (degaralix), Firmagon®, 辉凌制药 (Ferring Pharmaceuticals))。

[0320] 在一些实施例中, 额外治疗剂为干扰雌激素的合成或活性的选择性雌激素受体调节剂 (SERM)。适用于本发明的经过批准的SERM包括雷诺昔酚 (raloxifene) (Evista®, 礼来公司)。

[0321] 在一些实施例中, 额外治疗剂为骨再吸收抑制剂。经过批准的抑制骨再吸收的治疗剂为地诺单抗 (Denosumab) (Xgeva®, 安进), 一种结合到RANKL的抗体, 其阻止与在破骨细胞、其前体和破骨细胞样巨细胞的表面上存在的其受体RANK的结合, 所述结合介导伴随骨转移的实体肿瘤中的骨病变。其它经过批准的抑制骨再吸收的治疗剂包括双膦酸盐, 例如唑来膦酸 (zoledronic acid) (Zometa®, 诺华)。

[0322] 在一些实施例中, 额外治疗剂为对两种主要p53抑制因子蛋白MDMX与MDM2之间的相互作用的抑制剂。可以用于本发明中的正研究的p53抑制蛋白抑制剂包括ALRN-6924 (阿利隆 (Aileron)), 一种等力结合到MDMX与MDM2以及p53并干扰其相互作用的订书肽 (stapled peptide)。目前在临床试验中针对AML、晚期骨髓发育不良综合征 (MDS) 和周边T细胞淋巴瘤 (PTCL) 治疗对ALRN-6924进行评估 (NCT02909972; NCT02264613)。

[0323] 在一些实施例中, 额外治疗剂为转型生长因子- β (TGF- β 或TGF β) 抑制剂。可以用于本发明中的正研究的TGF- β 蛋白抑制剂包括NIS793 (诺华), 一种在临床中针对各种癌症, 包括乳腺癌、肺癌、肝细胞癌、结肠直肠癌、胰腺癌、前列腺癌和肾癌的治疗进行测试的抗TGF- β 抗体 (NCT 02947165)。在一些实施例中, TGF- β 蛋白抑制剂为夫苏木单抗 (fresolimumab) (GC1008; 赛诺菲-健赞 (Sanofi-Genzyme)), 其针对黑色素瘤 (NCT00923169); 肾细胞癌 (NCT00356460); 以及非小细胞肺癌 (NCT02581787) 进行研究。另外, 在一些实施例中, 额外治疗剂为TGF- β 捕获剂, 例如在康诺力 (Connolly) 等人 (2012年) 国际生物科学学报 (Int' l J. Biological Sciences) 8:964-978中所描述。目前在临床试验中针对实体肿瘤治疗的一

种治疗化合物为M7824 (默克集团 (Merck KgaA) - 以前为MSB0011459X), 其为双特异性抗PD-L1/TGFβ捕获剂化合物 (NCT02699515); 和 (NCT02517398)。M7824包含针对与人类TGF-β受体II的细胞外结构域融合的PD-L1的完全人类IgG1抗体, 其充当TGFβ“捕获剂”。

[0324] 额外共同施用的治疗剂-靶向治疗剂和免疫调节药物

[0325] 在一些实施例中, 额外治疗剂选自靶向治疗剂或免疫调节药物。具有靶向治疗剂或免疫调节药物的辅助疗法在单独施用展示有前景的有效性, 但受随时间推移的肿瘤免疫发展或免疫反应的逃避限制。

[0326] 在一些实施例中, 本发明提供治疗癌症例如本文所描述的癌症的方法, 其包含向有需要的患者施用有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物以及额外治疗剂例如靶向治疗剂或免疫调节药物。在一些实施例中, 免疫调节治疗剂特异性地诱导肿瘤细胞的细胞凋亡。可以用于本发明中的经过批准的免疫调节治疗剂包括泊马度胺 (pomalidomide) (Pomalyst®, 塞尔基因); 来那度胺 (lenalidomide) (Revlimid®, 塞尔基因); 巨大戟醇甲基丁烯酸酯 (ingenol mebutate) (Picato®, LEO制药 (LEO Pharma))。

[0327] 在其它实施例中, 免疫调节治疗剂为癌症疫苗。在一些实施例中, 癌症疫苗选自西普亮塞-T (sipuleucel-T) (Provenge®, 丹德里昂 (Dendreon) / 凡利亚制药 (Valeant Pharmaceuticals)), 其已批准用于治疗无症状或症状轻微的转移性去势抵抗性 (激素难治性) 前列腺癌; 和塔力莫拉赫帕普 (talimogene laherparepvec) (Imlygic®, 比奥维克斯 (BioVex) / 安进, 此前被称为T-VEC), 一种经批准用于治疗黑色素瘤中的不可切除性皮肤、皮下和结节病变的经基因修饰的溶瘤病毒疗法。在一些实施例中, 额外治疗剂选自溶瘤病毒疗法, 例如培沙得瓦 (pexastimogene devacirepvec) (PexaVec/JX-594, SillaJen/ 先前为Jennerex生物制药), 一种经工程化以表达GM-CSF的胸苷激酶 (TK) 缺乏性牛痘病毒, 其针对肝细胞癌 (NCT02562755) 和黑色素瘤 (NCT00429312); 佩拉里普 (pelareorep) (Reolysin®, Oncolytics Biotech), 一种在未被RAS活化的细胞中不复制的呼吸道肠道孤儿病毒 (呼肠孤病毒 (reovirus)) 变体, 其针对许多癌症, 包括结肠直肠癌 (NCT01622543); 前列腺癌 (NCT01619813); 头颈鳞状细胞癌 (NCT01166542); 胰腺腺癌 (NCT00998322); 和非小细胞肺癌 (NSCLC) (NCT 00861627); 艾纳德诺 (enadenotucirev) (NG-348, PsiOxus, 原名为Co1oAd1), 一种经工程化以表达全长CD80和对T细胞受体CD3蛋白具有特异性的抗体片段的腺病毒, 其针对卵巢癌 (NCT02028117); 转移性或晚期上皮肿瘤, 例如结肠直肠癌、膀胱癌、头颈鳞状细胞癌和唾液腺癌 (NCT02636036); ONCOS-102 (Targovax/ 先前为Oncos), 一种经工程化以表达GM-CSF的腺病毒, 其针对黑色素瘤 (NCT03003676); 和腹膜病、结肠直肠癌或卵巢癌 (NCT02963831); GL-ONC1 (GLV-1h68/GLV-1h153, 吉尼卢克斯股份有限公司 (Genelux GmbH)), 经工程化以分别表达β-半乳糖苷酶 (β-gal) / β-葡萄糖苷酸酶或β-gal / 人类碘化钠同向转运蛋白 (hNIS) 的牛痘病毒, 其针对腹膜癌扩散 (NCT01443260); 输卵管癌、卵巢癌 (NCT 02759588) 进行研究; 或CG0070 (Cold Genesys), 一种经工程化以表达GM-CSF的腺病毒, 其针对膀胱癌 (NCT02365818)。

[0328] 在一些实施例中, 额外治疗剂选自JX-929 (SillaJen/ 以前为Jennerex生物制药), 一种经工程化以表达胞嘧啶脱氨酶的TK和牛痘生长因子缺乏性牛痘病毒, 其能够将前药5-氟胞嘧啶转化成细胞毒性药物5-氟尿嘧啶; TG01和TG02 (Targovax/ 以前为Oncos), 一种靶

向难以治疗的RAS突变的基于肽的免疫治疗剂;和TILT-123 (TILT生物制药),一种命名如下的经工程化的腺病毒:Ad5/3-E2F- δ 24-hTNF α -IRES-hIL20;和VSV-GP (维拉制药 (ViraTherapeutics)),一种经工程化以表达淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒 (LCMV) 的糖蛋白 (GP) 的水泡性口炎病毒 (VSV),其可以进一步经工程化以表达经设计以引发抗原特异性 CD8⁺T细胞反应的抗原。

[0329] 在一些实施例中,本发明包含向所述患者施用本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐以及经工程化以表达嵌合抗原受体或CAR的T细胞。经工程化以表达所述嵌合抗原受体的T细胞称为CAR-T细胞。

[0330] 已构建由与作为T细胞受体 (TCR) 的功能末端的胞内结构域,例如能够在T淋巴细胞中产生活化信号的来自TCR的CD3- ζ 信号传导结构域融合的可来源于天然配体的结合结构域、来源于对细胞表面抗原具有特异性的单克隆抗体的单链可变片段 (scFv) 组成的CAR。在抗原结合后,所述CAR连接到效应细胞中的内源性信号传导路径并且产生与TCR复合物引发的活化信号类似的活化信号。

[0331] 举例来说,在一些实施例中,CAR-T细胞为美国专利8,906,682 (6月;特此通过全文引用并入) 中描述的细胞中的一个,所述专利公开经工程化以包含与T细胞抗原受体复合物 ζ 链 (例如CD3 ζ) 的细胞内信号传导结构域融合的具有抗原结合结构域 (例如结合到CD19的结构域) 的细胞外结构域的CAR-T细胞。当在T细胞中表达时,CAR能够基于抗原结合特异性再导向抗原辨识。在CD19的情况下,抗原在恶性B细胞上表达。当前在进行超过200项临床试验,其中在广泛范围的适应症中采用CAR-T。[<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1>]。

[0332] 额外共同施用的治疗剂-免疫刺激性药物

[0333] 在一些实施例中,额外治疗剂为免疫刺激性药物。举例来说,阻断PD-1和PD-L1抑制轴的抗体可以释放活化的肿瘤反应性T细胞,并且已经在临床试验中展示出在数目越来越多的肿瘤组织中诱导持久的抗肿瘤反应,所述肿瘤组织包括一些常规上不被视为对免疫疗法敏感的肿瘤类型。参见例如冈崎T. (Okazaki, T.) 等人 (2013年) 自然免疫学 (Nat. Immunol.) 14, 1212-1218; 邹 (Zou) 等人 (2016年) 科学转化医学 (Sci. Transl. Med.) 8。抗PD-1抗体纳武单抗 (Opdivo[®], 百时美施贵宝公司,也称为ONO-4538、MDX1106和BMS-936558) 已展示改善患有RCC的患者的总存活期的潜力,所述患者在先前抗血管生成疗法期间或之后已经历疾病恶化。

[0334] 在一些实施例中,本发明提供治疗癌症例如本文所描述的癌症的方法,其包含向有需要的患者施用有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物以及额外治疗剂例如免疫刺激性药物,例如免疫检查点抑制剂。在一些实施例中,同时或依序施用所述化合物和检查点抑制剂。在一些实施例中,在初始给药免疫检查点抑制剂之前施用本文所公开的化合物。在某些实施例中,在初始给药本文所公开的化合物之前施用免疫检查点抑制剂。

[0335] 在某些实施例中,免疫检查点抑制剂选自PD-1拮抗剂、PD-L1拮抗剂或CTLA-4拮抗剂。在一些实施例中,CXCR4拮抗剂例如本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐与以下组合施用:纳武单抗 (抗PD-1抗体, Opdivo[®], 百时美施贵宝公司); 派立珠单抗 (抗PD-1抗

体, Keytruda®, 默克); 伊匹单抗 (抗CTLA-4抗体, Yervoy®, 百时美施贵宝公司); 度伐单抗 (抗PD-L1抗体, Imfinzi®, 阿斯利康公司); 或阿特殊单抗 (抗PD-L1抗体, Tecentriq®, 基因泰克)。

[0336] 适用于本发明的其它免疫检查点抑制剂包括REGN2810 (再生元), 一种抗PD-1抗体, 其在患有基底细胞癌 (NCT03132636); NSCLC (NCT03088540)、皮肤鳞状细胞癌 (NCT02760498)、淋巴瘤 (NCT02651662) 和黑色素瘤 (NCT03002376) 的患者中进行测试; 匹立珠单抗 (曲泰克 (CureTech)), 也称为CT-011, 一种结合到PD-1的抗体, 其在针对弥漫性大B细胞淋巴瘤和多发性骨髓瘤的临床试验中; 阿维鲁单抗 (Bavencio®, 辉瑞/默克集团), 也称为MSB0010718C, 一种完全人类IgG1抗PD-L1抗体, 其在针对非小细胞肺癌、梅克尔细胞癌 (Merkel cell carcinoma)、间皮瘤、实体肿瘤、肾癌、卵巢癌、膀胱癌、头颈癌和胃癌的临床试验中; 以及PDR001 (诺华), 一种结合到PD-1的抑制性抗体, 其在针对非小细胞肺癌、黑色素瘤、三阴性乳癌和晚期或转移性实体肿瘤的临床试验中。曲美木单抗 (tremelimumab) (CP-675, 206; 阿斯利康公司) 为针对CTLA-4的完全人类单克隆抗体, 其已在临床试验中针对多种适应症进行研究, 所述适应症包括: 间皮瘤、结肠直肠癌、肾癌、乳腺癌、肺癌和非小细胞肺癌、胰腺导管腺癌、胰腺癌、生殖细胞癌、头颈鳞状细胞癌、肝细胞癌、前列腺癌、子宫内膜癌、肝中转移癌、肝癌、大B细胞淋巴瘤、卵巢癌、宫颈癌、转移性未分化甲状腺癌、尿路上皮癌、输卵管癌、多发性骨髓瘤、膀胱癌、软组织肉瘤和黑色素瘤。AGEN-1884 (安吉纳斯 (Agenus)) 为在1期临床试验中针对晚期实体肿瘤进行研究的抗CTLA4抗体 (NCT02694822)。

[0337] 用于免疫刺激的另一个范例为使用溶瘤病毒。在一些实施例中, 本发明提供通过施用CXCR4拮抗剂例如本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物以及免疫刺激性疗法例如溶瘤病毒来治疗患者的方法。可以用于本发明中的经过批准的免疫刺激性溶瘤病毒包括塔力拉赫 (talimogene laherparepvec) (减毒的活单纯疱疹病毒, Imlygic®, 安进)。

[0338] 在一些实施例中, 额外治疗剂为视黄酸受体相关孤儿受体 γ (ROR γ t) 的活化剂。ROR γ t 为在CD4+ (Th17) 和CD8+ (Tc17) T细胞的17型效应子集的分化和维持以及表达IL-17的先天性免疫细胞亚群例如NK细胞的分化中具有关键作用的转录因子。可以用于本发明中的正研究的ROR γ t 活化剂为LYC-55716 (莱斯拉 (Lycera)), 其目前在临床试验中针对实体肿瘤治疗进行评估 (NCT02929862)。

[0339] 在一些实施例中, 额外治疗剂为铯样受体 (TLR) 激动剂或活化剂。合适的TLR活化剂包括TLR9激动剂或活化剂, 例如SD-101 (德纳维 (Dynavax))。SD-101为针对B细胞、滤泡和其它淋巴瘤进行研究的免疫刺激性CpG (NCT02254772)。可以用于本发明中的TLR8激动剂或活化剂包括针对头颈鳞状细胞癌 (NCT02124850) 和卵巢癌 (NCT02431559) 进行研究的莫里莫德 (motolimod) (VTX-2337, 凡蒂尔克斯制药 (VentiRx Pharmaceuticals))。

[0340] 可以用于本发明中的其它检查点抑制剂包括含有T细胞免疫球蛋白粘蛋白的蛋白质-3 (TIM-3) 的抑制剂。可以用于本发明中的TIM-3抑制剂包括TSR-022、LY3321367和MBG453。TSR-022 (泰沙诺) 为正在针对实体肿瘤进行研究的抗TIM-3抗体 (NCT02817633)。LY3321367 (礼来公司) 为正在针对实体肿瘤进行研究的抗TIM-3抗体 (NCT03099109)。MBG453 (诺华) 为正在针对晚期恶性疾病进行研究的抗TIM-3抗体 (NCT02608268)。

[0341] 可以用于本发明中的其它检查点抑制剂包括具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体或作为处于某些T细胞和NK细胞上的免疫受体的TIGIT的抑制剂。可以用于本发明中的TIGIT抑制剂包括BMS-986207(百时美施贵宝公司),一种抗TIGIT单克隆抗体(NCT02913313);OMP-313M32(昂科麦德(Oncomed));和抗TIGIT单克隆抗体(NCT03119428)。

[0342] 可以用于本发明中的检查点抑制剂还包括淋巴细胞活化基因-3(LAG-3)的抑制剂。可以用于本发明中的LAG-3抑制剂包括BMS-986016和REGN3767以及IMP321。BMS-986016(百时美施贵宝公司),一种抗LAG-3抗体,正在针对胶质母细胞瘤和神经胶质肉瘤进行研究(NCT02658981)。REGN3767(再生元)也为抗LAG-3抗体,并且正在针对恶性疾病进行研究(NCT03005782)。IMP321(Immutep S.A.)为正在针对黑色素瘤(NCT02676869);腺癌(NCT02614833);和转移性乳腺癌(NCT00349934)进行研究的LAG-3-Ig融合蛋白。

[0343] 可以与CXCR4抑制剂例如本文所公开的化合物组合用于本发明中的其它免疫抗癌剂包括乌瑞鲁单抗(BMS-663513,百时美施贵宝公司),一种抗CD137单克隆抗体;瓦力单抗(CDX-1127,塞德斯制药(Celldex Therapeutics)),一种抗CD27单克隆抗体;BMS-986178(百时美施贵宝公司),一种抗OX40单克隆抗体;利瑞鲁单抗(IPH2102/BMS-986015,因内制药,百时美施贵宝公司),一种抗KIR单克隆抗体;莫那力单抗(IPH2201,因内制药,阿斯利康公司),一种抗NKG2A单克隆抗体;安地西单抗(andedaliximab)(GS-5745,吉利德科学(Gilead Sciences)),一种抗MMP9抗体;MK-4166(默克公司(Merck&Co.)),一种抗GITR单克隆抗体。

[0344] 可以用于本发明中的其它额外治疗剂包括格雷巴土木单抗维多汀-单甲基奥瑞他汀E(glembatumumab vedotin-monomethyl auristatin E,MMAE)(塞德斯),一种连接到细胞毒性MMAE的抗糖蛋白NMB(gpNMB)抗体(CR011)。gpNMB为由与癌细胞转移能力相关的多种肿瘤类型过度表达的蛋白质。

[0345] 本发明化合物也可以有利地与其它抗增生性化合物组合使用。所述抗增生性化合物包括但不限于检查点抑制剂;芳香酶抑制剂;抗雌激素;拓扑异构酶I抑制剂;拓扑异构酶II抑制剂;微管活性化合物;烷基化化合物;组蛋白脱乙酰酶抑制剂;诱导细胞分化过程的化合物;环加氧酶抑制剂;MMP抑制剂;mTOR抑制剂;抗赘生性抗代谢物;铂化合物;靶向/降低蛋白质或脂质激酶活性的化合物和其它抗血管生成化合物;靶向、降低或抑制蛋白质或脂质磷酸酶活性的化合物;高那瑞林(gonadorelin)激动剂;抗雄激素;甲硫氨酸氨肽酶抑制剂;基质金属蛋白酶抑制剂;双膦酸盐;生物反应调节剂;抗增生性抗体;肝素酶抑制剂;Ras致癌同功异型物抑制剂;端粒酶抑制剂;蛋白酶体抑制剂;用于治疗血液科恶性病的化合物;靶向、降低或抑制Flt-3活性的化合物;Hsp90抑制剂,例如来自康福马制药(Conforma Therapeutics)的17-烯丙基氨基格尔德霉素(17-AAG,NSC330507)、17-二甲氨基乙氨基-17-脱甲氧基-格尔德霉素(17-DMAG,NSC707545)、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010;替莫唑胺(Temodal[®]);纺锤体驱动蛋白抑制剂,例如来自葛兰素史克(GlaxoSmithKline)的SB715992或SB743921,或来自孔比纳托克斯(CombinatoRx)的潘他米丁(pentamidine)/氯丙嗪;MEK抑制剂,例如来自阿莱生物制药(Array BioPharma)的ARRY142886、来自阿斯利康公司的AZD6244、来自辉瑞的PD181461和甲酰四氢叶酸。

[0346] 如本文中所用,术语“检查点抑制剂”涉及适用于防止癌细胞避开患者的免疫系统的药剂。抗肿瘤免疫瓦解的主要机制中的一个被称为“T细胞耗竭”,其由长期暴露于已经引

起抑制性受体上调的抗原造成。这些抑制性受体充当免疫检查点以便防止不受控的免疫反应。

[0347] PD-1和协同抑制受体例如细胞毒性T淋巴细胞抗原4 (CTLA-4、B和T淋巴细胞衰减子 (BTLA;CD272)、T细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域-3 (Tim-3)、淋巴细胞活化基因-3 (Lag-3;CD223)等通常被称作检查点调节剂。其充当允许细胞外信息决定是否应进行细胞周期进程和其它细胞内信号传导过程的分子“门卫”。

[0348] 在一个方面中,检查点抑制剂为生物治疗剂或小分子。在另一方面中,检查点抑制剂为单克隆抗体、人类化抗体、全人类抗体、融合蛋白或其组合。在另一方面中,检查点抑制剂抑制选自以下的检查点蛋白:CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK 1、CHK2、A2aR、B-7家族配体或其组合。在一个额外方面中,检查点抑制剂与选自以下的检查点蛋白的配体相互作用:CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK 1、CHK2、A2aR、B-7家族配体或其组合。在一个方面中,检查点抑制剂为免疫刺激剂、T细胞生长因子、白细胞介素、抗体、疫苗或其组合。在另一方面中,白细胞介素为IL-7或IL-15。在一个特定方面中,白细胞介素为糖基化IL-7。在一个额外方面中,疫苗为树突状细胞(DC)疫苗。

[0349] 检查点抑制剂包括以统计学上显著的方式阻断或抑制免疫系统的抑制路径的任何药剂。所述抑制剂可以包括小分子抑制剂或可以包括与免疫检查点受体结合并阻断或抑制免疫检查点受体的抗体或其抗原结合片段或与免疫检查点受体配体结合并阻断或抑制免疫检查点受体配体的抗体。可受到靶向以阻断或抑制的说明性检查点分子包括但不限于CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、GAL9、LAG3、TIM3、VISTA、KIR、2B4(属于分子的CD2家族并且在所有NK、 $\gamma\delta$ 和记忆CD8⁺($\alpha\beta$)T细胞上表达)、CD160(也称为BY55)、CGEN-15049、CHK 1和CHK2激酶、A2aR和各种B-7家族配体。B7家族配体包括但不限于B7-1、B7-2、B7-DC、B7-H1、B7-H2、B7-H3、B7-H4、B7-H5、B7-H6和B7-H7。检查点抑制剂包括结合到并阻断或抑制以下中的一或多种的活性的抗体或其抗原结合片段、其它结合蛋白、生物治疗剂或小分子:CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160和CGEN-15049。说明性免疫检查点抑制剂包括曲美木单抗(CTLA-4阻断抗体)、抗OX40、PD-L1单克隆抗体(抗B7-H1;MEDI4736)、MK-3475(PD-1阻断剂)、纳武单抗(抗PD1抗体)、CT-011(抗PD1抗体)、BY55单克隆抗体、AMP224(抗PDL1抗体)、BMS-936559(抗PDL1抗体)、MPLDL3280A(抗PDL1抗体)、MSB0010718C(抗PDL1抗体)和伊匹单抗(抗CTLA-4检查点抑制剂)。检查点蛋白配体包括但不限于PD-L1、PD-L2、B7-H3、B7-H4、CD28、CD86和TIM-3。

[0350] 在某些实施例中,免疫检查点抑制剂选自PD-1拮抗剂、PD-L1拮抗剂和CTLA-4拮抗剂。在一些实施例中,检查点抑制剂选自由以下组成的群组:纳武单抗(Opdivo®)、伊匹单抗(Yervoy®)和派立珠单抗(Keytruda®)。

[0351] 在一些实施例中,检查点抑制剂选自由以下组成的群组:兰利珠单抗(lambrolizumab)(MK-3475)、纳武单抗(BMS-936558)、匹立珠单抗(CT-011)、AMP-224、MDX-1105、MEDI4736、MPDL3280A、BMS-936559、伊匹单抗、利丽单抗(lirilumab)、IPH2101、派立珠单抗(Keytruda®)和曲美木单抗。

[0352] 如本文中所示,术语“芳香酶抑制剂”涉及抑制雌激素产生,例如底物雄烯二酮和睾酮分别转化为雌酮和雌二醇的化合物。所述术语包括但不限于类固醇,尤其阿他美坦(atamestane)、依西美坦(exemestane)和福美司坦(formestane);和尤其非类固醇,尤其氨鲁米特(aminoglutethimide)、罗谷亚胺(roglethimide)、吡鲁米特(pyridoglutethimide)、曲洛司坦(trilostane)、睾内酯(testolactone)、酮康唑(ketokonazole)、伏罗唑(vorozole)、法屈唑(fadrozole)、阿那曲唑(anastrozole)和来曲唑(letrozole)。依西美坦以商标名AromasinTM出售。福美司坦以商标名LentaronTM出售。法屈唑以商标名AfemaTM出售。阿那曲唑以商标名ArimidexTM出售。来曲唑以商品名FemaraTM或FemarTM出售。氨鲁米特以商标名OrimetenTM出售。包含作为芳香酶抑制剂的化学治疗剂的本发明组合尤其适用于治疗激素受体阳性肿瘤,例如乳房肿瘤。

[0353] 如本文中所示,术语“抗雌激素”涉及在雌激素受体水平上拮抗雌激素作用的化合物。所述术语包括但不限于他莫昔芬(tamoxifen)、氟维司群(fulvestrant)、雷诺昔酚(raloxifene)和雷诺昔酚盐酸盐。他莫昔芬以商标名NolvadexTM出售。雷诺昔酚盐酸盐以商标名EvistaTM出售。氟维司群可以以商标名FaslodexTM施用。包含作为抗雌激素的化学治疗剂的本发明组合尤其适用于治疗雌激素受体阳性肿瘤,例如乳房肿瘤。

[0354] 如本文中所示,术语“抗雄激素”涉及能够抑制雄激素的生物作用的任何物质并且包括但不限于比卡鲁胺(CasodexTM)。如本文中所示,术语“性腺释放素激动剂”包括但不限于阿巴瑞克(abarelix)、戈舍瑞林(goserelin)和乙酸戈舍瑞林。戈舍瑞林可以以商标名ZoladexTM施用。

[0355] 如本文中所示,术语“拓扑异构酶I抑制剂”包括但不限于拓扑替康、吉马替康(gimatecan)、伊立替康、喜树碱(camptothecin)和其类似物、9-硝基喜树碱和大分子喜树碱结合物PNU-166148。伊立替康可以例如以其市售形式,例如以商标CamptosarTM施用。拓扑替康以商标名HycamptinTM出售。

[0356] 如本文中所示,术语“拓扑异构酶II抑制剂”包括但不限于蒽环霉素,例如小红莓(doxorubicin)(包括脂质调配物,例如CaelyxTM)、道诺霉素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)、艾达霉素(idarubicin)和奈莫柔比星(nemorubicin)、蒽醌米托蒽醌(mitoxantrone)和洛索蒽醌(losoxantrone)以及鬼臼毒素依托泊苷(etoposide)和替尼泊苷(teniposide)。依托泊苷以商标名EtopophosTM出售。替尼泊苷以商标名VM 26-Bristol出售。小红莓以商标名AcriblastinTM或AdriamycinTM出售。表柔比星以商标名FarmorubicinTM出售。艾达霉素以商标名ZavedosTM出售。米托蒽醌以商标名Novantron出售。

[0357] 术语“微管活性剂”涉及微管稳定化、微管去稳定化化合物和微管蛋白(microtubulin)聚合抑制剂,包括但不限于紫杉烷,例如紫杉醇和多烯紫杉醇;长春花生物碱,例如长春花碱或硫酸长春花碱、长春新碱或硫酸长春新碱和长春瑞宾(vinorelbine);迪斯德莫来(discodermolide);秋水仙碱(cochicine)和埃博霉素(epothilone)和其衍生物。紫杉醇以商标名TaxolTM出售。多烯紫杉醇以商标名TaxotereTM出售。硫酸长春花碱以商标名Vinblastin R.PTM出售。硫酸长春新碱以商标名FarmistinTM出售。

[0358] 如本文中所示,术语“烷基化剂”包括但不限于环磷酰胺、异环磷酰胺、美法仑(melphalan)或亚硝基脲(BCNU或格立得(Gliadel))。环磷酰胺以商标名CyclostinTM出售。异环磷酰胺以商标名HoloxanTM出售。

[0359] 术语“组蛋白脱乙酰酶抑制剂”或“HDAC抑制剂”涉及抑制组蛋白脱乙酰酶并且具有抗增殖活性的化合物。此包括但不限于辛二酰苯胺异羟肟酸(SAHA)。

[0360] 术语“抗增殖性抗代谢物”包括但不限于5-氟尿嘧啶或5-FU、卡培他滨(capecitabine)、吉西他滨(gemcitabine)、DNA去甲基化化合物例如5-氮杂胞苷和地西他滨(decitabine)、甲氨蝶呤和依达曲沙(edatrexate)以及叶酸拮抗剂例如培美曲塞(pemetrexed)。卡培他滨以商标名Xeloda™出售。吉西他滨以商标名Gemzar™出售。

[0361] 如本文中所示,术语“铂化合物”包括但不限于卡铂、顺铂(cis-platin)、顺铂(cisplatinum)和奥沙利铂。卡铂可以例如以其市售形式,例如以商标Carboplat™施用。奥沙利铂可以例如以其市售形式,例如以商标Eloxatin™施用。

[0362] 如本文中所示,术语“靶向/降低蛋白质或脂质激酶活性;或蛋白质或脂质磷酸酶活性的化合物;或其它抗血管生成化合物”包括但不限于蛋白质酪氨酸激酶和/或丝氨酸和/或苏氨酸激酶抑制剂或脂质激酶抑制剂,例如a) 靶向、降低或抑制血小板源生长因子受体(PDGFR)活性的化合物,例如靶向、降低或抑制PDGFR活性的化合物,尤其抑制PDGF受体的化合物,例如N-苯基-2-咪唑-胺衍生物,例如伊马替尼(imatinib)、SU101、SU6668和GFB-111;b) 靶向、降低或抑制成纤维细胞生长因子受体(FGFR)活性的化合物;c) 靶向、降低或抑制胰岛素样生长因子受体I(IGF-IR)活性的化合物,例如靶向、降低或抑制IGF-IR活性的化合物,尤其抑制IGF-I受体的激酶活性的化合物或靶向IGF-I受体或其生长因子的细胞外结构域的抗体;d) 靶向、降低或抑制Trk受体酪氨酸激酶家族活性的化合物或蝶素B4抑制剂;e) 靶向、降低或抑制AxI受体酪氨酸激酶家族活性的化合物;f) 靶向、降低或抑制Ret受体酪氨酸激酶活性的化合物;g) 靶向、降低或抑制Kit/SCFR受体酪氨酸激酶活性的化合物,例如伊马替尼;h) 靶向、降低或抑制作为PDGFR家族的一部分的C-kit受体酪氨酸激酶活性的化合物,例如靶向、降低或抑制c-Kit受体酪氨酸激酶家族活性的化合物,尤其抑制c-Kit受体的化合物,例如伊马替尼;i) 靶向、降低或抑制c-Abl家族成员、其基因融合产物(例如BCR-Abl激酶)和突变体的活性的化合物,例如靶向、降低或抑制c-Abl家族成员和其基因融合产物的活性的化合物,例如N-苯基-2-咪唑-胺衍生物,例如伊马替尼或尼罗替尼(nilotinib)(AMN107);来自帕克戴维(ParkeDavis)的PD180970;AG957;NSC 680410;PD173955;或达沙替尼(dasatinib)(BMS-354825);j) 靶向、降低或抑制丝氨酸/苏氨酸激酶的蛋白激酶C(PKC)和Raf家族成员、MEK、SRC、JAK/泛JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt、Ras/MAPK、PI3K、SYK、TYK2、BTK和TEC家族成员和/或周期蛋白依赖性激酶家族(CDK)成员的活性的化合物,包括星形孢菌素衍生物,例如米哌妥林;其它化合物的实例包括UCN-01、沙芬戈(safingol)、BAY 43-9006、苔藓虫素1、哌立福新(Perifosine);伊莫福新(ilmofosine);R0318220和R0 320432;G0 6976;lsis 3521;LY333531/LY379196;异喹啉化合物;FTIs;PD184352或QAN697(P13K抑制剂)或AT7519(CDK抑制剂);k) 靶向、降低或抑制蛋白质-酪氨酸激酶抑制剂活性的化合物,例如靶向、降低或抑制蛋白质-酪氨酸激酶抑制剂活性的化合物,包括甲磺酸伊马替尼(Gleevec™)或泰福斯汀(tyrphostin)例如泰福斯汀A23/RG-50810;AG 99;泰福斯汀AG 213;泰福斯汀AG 1748;泰福斯汀AG 490;泰福斯汀B44;泰福斯汀B44(+)对映异构体;泰福斯汀AG 555;AG 494;泰福斯汀AG 556、AG957和阿达弗斯汀(adaphostin)(4-[(2,5-二羟苯基)甲基]氨基]-苯甲酸金刚烷基酯;NSC 680410、阿达弗斯汀);l) 靶向、降低或抑制受体酪氨酸激酶(呈同二聚体或异二聚体形式的EGFR₁ ErbB2、ErbB3、ErbB4)和其突变体的表皮

生长因子家族活性的化合物,例如靶向、降低或抑制表皮生长因子受体家族活性的化合物,尤其抑制EGF受体酪氨酸激酶家族成员例如EGF受体、ErbB2、ErbB3和ErbB4或结合到EGF或EGF相关配体CP 358774、ZD 1839、ZM 105180的化合物、蛋白质或抗体;曲妥珠单抗(HerceptinTM)、西妥昔单抗(ErbituxTM)、易瑞沙(Iressa)、得舒缓(Tarceva)、OSI-774、C1-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3或E7.6.3和7H-吡咯并-[2,3-d]嘧啶衍生物;m) 靶向、降低或抑制c-Met受体活性的化合物,例如靶向、降低或抑制c-Met活性的化合物,尤其抑制c-Met受体的激酶活性的化合物或靶向c-Met的细胞外结构域或结合到HGF的抗体;n) 靶向、降低或抑制一或多个JAK家族成员(JAK1/JAK2/JAK3/TYK2和/或泛JAK)的激酶活性的化合物,包括但不限于PRT-062070、SB-1578、巴瑞替尼、帕瑞替尼、莫罗替尼、VX-509、AZD-1480、TG-101348、托法替尼(tofacitinib)和鲁索替尼;o) 靶向、降低或抑制PI3K激酶(PI3K)的激酶活性的化合物,包括但不限于ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、布帕昔布(buparlisib)、皮克特昔布(pictrelisib)、PF-4691502、BYL-719、达妥昔布(dactolisib)、XL-147、XL-765和艾德昔布;和;和q) 靶向、降低或抑制刺猬蛋白(Hh)或平滑受体(SMO)路径的信号传导效应的化合物,包括但不限于环巴胺(cyclopamine)、维莫德吉、伊曲康唑、伊莫德吉和IPI-926(萨瑞德吉(saridegib))。

[0363] 如本文中所示,术语“PI3K抑制剂”包括但不限于对磷脂酰肌醇-3-激酶家族中的一或多种酶具有抑制活性的化合物,包括但不限于PI3K α 、PI3K γ 、PI3K δ 、PI3K β 、PI3K-C2 α 、PI3K-C2 β 、PI3K-C2 γ 、Vps34、p110- α 、p110- β 、p110- γ 、p110- δ 、p85- α 、p85- β 、p55- γ 、p150、p101和p87。适用于本发明的PI3K抑制剂的实例包括但不限于ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、布帕昔布、皮克特昔布、PF-4691502、BYL-719、达妥昔布、XL-147、XL-765和艾德昔布。

[0364] 如本文中所示,术语“Bcl-2抑制剂”包括但不限于对B细胞淋巴瘤2蛋白(Bcl-2)具有抑制活性的化合物,包括但不限于ABT-199、ABT-731、ABT-737、阿朴棉子酚(apogossypol)、艾森塔(Ascenta)的泛Bcl-2抑制剂、姜黄素(和其类似物)、双重Bcl-2/Bcl-xL抑制剂(无限制药/诺华制药(Novartis Pharmaceuticals))、根纳三思(Genasense)(G3139)、HA14-1(和其类似物;参见W02008118802)、那维克拉(navitoclax)(和其类似物,参见US7390799)、NH-1(沈阳药科大学(Shenyang Pharmaceutical University))、奥巴克拉(obatoclax)(和其类似物,参见W02004106328)、S-001(誉衡药业(Gloria Pharmaceuticals))、TW系列化合物(密歇根大学(Univ. of Michigan))以及维奈妥拉(venetoclax)。在一些实施例中,Bcl-2抑制剂为小分子治疗剂。在一些实施例中,Bcl-2抑制剂为肽模拟物。

[0365] 如本文中所示,术语“BTK抑制剂”包括但不限于对布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)具有抑制活性的化合物,包括但不限于AVL-292和依鲁替尼。

[0366] 如本文中所示,术语“SYK抑制剂”包括但不限于对脾酪氨酸激酶(SYK)具有抑制活性的化合物,包括但不限于PRT-062070、R-343、R-333、伊赛利尔(Excellair)、PRT-062607和福他替尼(fostamatinib)。

[0367] BTK抑制性化合物和可通过所述化合物以及本发明化合物治疗的病况的其它实例可以见于W02008039218和W02011090760中,所述专利的全部内容通过引用并入本文中。

[0368] SYK抑制性化合物和可通过所述化合物以及本发明化合物治疗的病况的其它实例可以见于W02003063794、W02005007623和W02006078846中,所述专利的全部内容通过引用并入本文中。

[0369] PI3K抑制性化合物和可通过所述化合物以及本发明化合物治疗的病况的其它实例可以见于W02004019973、W02004089925、W02007016176、US8138347、W02002088112、W02007084786、W02007129161、W02006122806、W02005113554和W02007044729中,所述专利的全部内容通过引用并入本文中。

[0370] JAK抑制性化合物和可通过所述化合物以及本发明化合物治疗的病况的其它实例可以见于W02009114512、W02008109943、W02007053452、W02000142246和W02007070514中,所述专利的全部内容通过引用并入本文中。

[0371] 其它抗血管生成化合物包括具有另一种针对其活性,例如与蛋白质或脂质激酶抑制无关的机制的化合物,例如沙立度胺(thalidomide) (Thalomid™) 和TNP-470。

[0372] 适用于与本发明化合物组合使用的蛋白酶体抑制剂的实例包括但不限于硼替佐米(bortezomib)、戒酒硫(disulfiram)、表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(epigallocatechin-3-gallate, EGCG)、盐孢菌素A、卡非唑米(carfilzomib)、ONX-0912、CEP-18770和MLN9708。

[0373] 靶向、降低或抑制蛋白质或脂质磷酸酶活性的化合物为例如磷酸酶1抑制剂、磷酸酶2A抑制剂或CDC25抑制剂,例如冈田井酸(okadaic acid)或其衍生物。

[0374] 诱导细胞分化过程的化合物包括但不限于视黄酸、 α -生育酚、 γ -生育酚或 δ -生育酚或 α -生育三烯酚、 γ -生育三烯酚或 δ -生育三烯酚。

[0375] 如本文中所示,术语环加氧酶抑制剂包括但不限于Cox-2抑制剂,5-烷基取代的2-芳氨基苯乙酸和衍生物,例如塞来昔布(celecoxib) (Celebrex™)、罗非昔布(rofecoxib) (Vioxx™)、依托昔布(etoricoxib)、伐地昔布(valdecoxib)或5-烷基-2-芳氨基苯乙酸,例如5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯胺基)苯乙酸,罗美昔布(lumiracoxib)。

[0376] 如本文中所示,术语“双膦酸盐”包括但不限于依替膦酸(etridonic acid)、氯膦酸(clodronic acid)、替鲁膦酸(tiludronic acid)、帕米膦酸(pamidronic acid)、阿仑膦酸(alendronic acid)、伊班膦酸(ibandronic acid)、利塞膦酸(risedronic acid)和唑来膦酸(zoledronic acid)。依替膦酸以商标名Didronel™出售。氯膦酸以商标名Bonfos™出售。替鲁膦酸以商标名Skelid™出售。帕米膦酸以商标名Aredia™出售。阿仑膦酸以商标名Fosamax™出售。伊班膦酸以商标名Bondranat™出售。利塞膦酸以商标名Actonel™出售。唑来膦酸以商标名Zometa™出售。术语“mTOR抑制剂”涉及抑制哺乳动物雷帕霉素(rapamycin)靶(mTOR)并且具有抗增生活性的化合物,例如西罗莫司(Rapamune®)、依维莫司(Certican™)、CCI-779和ABT578。

[0377] 如本文中所示,术语“肝素酶抑制剂”是指靶向、降低或抑制硫酸肝素降解的化合物。所述术语包括但不限于PI-88。如本文中所示,术语“生物反应调节剂”是指淋巴激素或干扰素。

[0378] 如本文中所示,术语“Ras致癌同功异型物例如H-Ras、K-Ras或N-Ras的抑制剂”是指靶向、降低或抑制Ras的致癌活性的化合物;例如“法呢基转移酶抑制剂”,例如L-744832、DK8G557或R115777 (Zarnestra™)。如本文中所示,术语“端粒酶抑制剂”是指靶向、降低或抑

制端粒酶活性的化合物。靶向、降低或抑制端粒酶活性的化合物尤其为抑制端粒酶受体的化合物,例如端粒酶素(telomestatin)。

[0379] 如本文中所示,术语“甲硫氨酸氨肽酶抑制剂”是指靶向、降低或抑制甲硫氨酸氨肽酶活性的化合物。靶向、降低或抑制甲硫氨酸氨肽酶活性的化合物包括但不限于苯胍麦(bengamide)或其衍生物。

[0380] 如本文中所示,术语“蛋白酶体抑制剂”是指靶向、降低或抑制蛋白酶体活性的化合物。靶向、降低或抑制蛋白酶体活性的化合物包括但不限于硼替佐米(Velcade™)和MLN 341。

[0381] 如本文中所示,术语“基质金属蛋白酶抑制剂”或(“MMP”抑制剂)包括但不限于胶原蛋白肽模拟物和非肽模拟物抑制剂、四环素衍生物,例如氢草酰胺酸酯肽模拟物抑制剂巴马司他(batimastat)和其口服生物可用的类似物马立马司他(marimastat)(BB-2516)、普琳司他(prinomastat)(AG3340)、美他司他(metastat)(NSC 683551)、BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270B或AAJ996。

[0382] 如本文中所示,术语“用于治疗血液科恶性病的化合物”包括但不限于FMS样酪氨酸激酶抑制剂,其为靶向、降低或抑制FMS样酪氨酸激酶受体(Flt-3R)活性的化合物;干扰素,1-β-D-阿糖呋喃胞嘧啶(ara-c)和白消安(bisulfan);和ALK抑制剂,其为靶向、降低或抑制间变性淋巴瘤激酶的化合物。

[0383] 靶向、降低或抑制FMS样酪氨酸激酶受体(Flt-3R)活性的化合物尤其为抑制Flt-3R受体激酶家族成员的化合物、蛋白质或抗体,例如PKC412、米哌妥林、星孢菌素衍生物、SU11248和MLN518。

[0384] 如本文中所示,术语“HSP90抑制剂”包括但不限于靶向、降低或抑制HSP90的固有ATP酶活性的化合物;通过泛蛋白蛋白酶体路径来降解、靶向、降低或抑制HSP90客户蛋白(client protein)的化合物。靶向、降低或抑制HSP90的固有ATP酶活性的化合物尤其为抑制HSP90的ATP酶活性的化合物、蛋白质或抗体,例如17-烯丙基氨基,17-二甲氧基格尔德霉素(17AAG),一种格尔德霉素衍生物;其它格尔德霉素相关化合物;根赤壳菌素(radicolol);和HDAC抑制剂。

[0385] 如本文中所示,术语“抗增生性抗体”包括但不限于曲妥珠单抗(Herceptin™)、曲妥珠单抗-DM1、爱必妥(erbitux)、贝伐单抗(Avastin™)、利妥昔单抗(Rituxan®)、PR064553(抗CD40)和2C4抗体。抗体意谓完整单克隆抗体、多克隆抗体、由至少2种完整抗体形成的多特异性抗体以及抗体片段,只要其展现期望生物活性即可。

[0386] 为了治疗急性骨髓白血病(AML),可以将本发明化合物与标准白血病疗法组合,尤其与用于治疗AML的疗法组合使用。特定来说,可以将本发明化合物与例如法呢基转移酶抑制剂和/或适用于治疗AML的其它药物例如道诺霉素、阿霉素(Adriamycin)、Ara-C、VP-16、替尼泊苷、米托蒽醌、艾达霉素、卡铂和PKC412组合施用。

[0387] 其它抗白血病化合物包括例如Ara-C,一种嘧啶类似物,其为脱氧胞苷的2'-α-羟基核糖(阿拉伯糖苷)衍生物。还包括次黄嘌呤、6-巯基嘌呤(6-MP)和磷酸氟达拉滨的嘌呤类似物。靶向、降低或抑制组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂例如丁酸钠和辛二酰苯胺异羟肟酸(SAHA)的活性的化合物抑制被称为组蛋白脱乙酰酶的酶活性。特定HDAC抑制剂包括MS275、SAHA、FK228(先前为FR901228)、曲古抑菌素A(Trichostatin A)和US 6,552,065中

所公开的化合物,包括但不限于N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或其药学上可接受的盐、和N-羟基-3-[4-[(2-羟乙基){2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或其药学上可接受的盐,尤其乳酸盐。如本文中所示,生长抑素(somatostatin)受体拮抗剂是指靶向、治疗或抑制生长抑素受体的化合物,例如奥曲肽(octreotide)和SOM230。肿瘤细胞破坏方法是指例如电离辐射的方法。上下文中提及的术语“电离辐射”意谓以电磁射线(例如X射线和 γ 射线)或粒子(例如 α 和 β 粒子)形式进行的电离辐射。电离辐射于但不限于放射疗法中提供并且为所属领域中已知的。参见赫尔曼(Hellman),放射疗法的原理,癌症,肿瘤学的原理和实践(Principles of Radiation Therapy,Cancer,in Principles and Practice of Oncology),德维塔(Devita)等人编,第4版,第1卷,第248-275页(1993年)。

[0388] 还包括EDG结合剂和核糖核苷酸还原酶抑制剂。如本文中所示,术语“EDG结合剂”是指一类调节淋巴细胞再循环的免疫抑制剂,例如FTY720。术语“核糖核苷酸还原酶抑制剂”是指嘧啶或嘌呤核苷类似物,包括但不限于氟达拉滨和/或胞嘧啶阿糖胞苷(ara-C)、6-硫鸟嘌呤、5-氟尿嘧啶、克拉屈滨、6-巯基嘌呤(尤其针对ALL与ara-C组合)和/或喷司他丁(pentostatin)。核糖核苷酸还原酶抑制剂尤其为羟基脲或2-羟基-1H-异吡啶-1,3-二酮衍生物。

[0389] 还尤其包括那些VEGF的化合物、蛋白质或单克隆抗体,例如1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪或其药学上可接受的盐、1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪琥珀酸盐;AngiostatinTM;EndostatinTM;邻氨基苯甲酸酰胺;ZD4190;Zd₆474;SU5416;SU6668;贝伐单抗;或抗VEGF抗体或抗VEGF受体抗体例如rhumaAb和RHUFab,VEGF适体例如吗库贡(Macugon);FLT-4抑制剂、FLT-3抑制剂、VEGFR-2IgG1抗体、安吉酶(Angiozyme)(RPI 4610)和贝伐单抗(AvastinTM)。

[0390] 如本文中所示,光动力疗法是指使用称作光敏化合物的某些化学品治疗或预防癌症的疗法。光动力疗法的实例包括用例如VisudyneTM和卟吩姆钠(porphimer sodium)的化合物进行的治疗。

[0391] 如本文中所示,血管生成抑制性类固醇是指阻断或抑制血管生成的化合物,例如阿奈可他(anecortave)、曲安西龙(triamcinolone)、氢化可的松(hydrocortisone)、11- α -表氢化皮质醇、脱氧皮质醇(cortexolone)、17 α -羟基孕酮、皮质酮、去氧皮质酮、睾酮、雌酮和地塞米松(dexamethasone)。

[0392] 含有皮质类固醇的植入剂是指例如氟轻松(flucinolone)和地塞米松的化合物。

[0393] 其它化学治疗性化合物包括但不限于植物碱、激素化合物和拮抗剂;生物反应调节剂,优选为淋巴因子或干扰素;反义寡核苷酸或寡核苷酸衍生物;shRNA或siRNA;或混杂化合物或具有其它或未知作用机制的化合物。

[0394] 通过编码序号、类属或商标名鉴别的活性化合物的结构可以从标准概要“默克索引(The Merck Index)”的实际版本或数据库例如专利国际(Patents International)(例如IMS世界出版物(IMS World Publications))获取。

[0395] 本发明化合物还可以与已知治疗方法例如施用激素或辐射组合使用。在某些实施例中,所提供的化合物用作放射增敏剂,尤其用于治疗对放射疗法展现不良敏感性的肿瘤。

[0396] 本发明化合物可以单独地或与一或多种其它治疗性化合物组合施用,可能的组合

疗法采用固定组合或交错或彼此独立地给予的本发明化合物和一或多种其它治疗性化合物的施用或固定组合与一或多种其它治疗性化合物的组合施用的形式。可以此外或另外施用本发明化合物,尤其与化学疗法、放射疗法、免疫疗法、光电疗法、手术干预或这些的组合进行组合以用于肿瘤疗法。在其它治疗策略的情形下,长期疗法和辅助疗法同样是可能的,如上文所描述。其它可能的治疗为在肿瘤消退后维持患者状态的疗法或甚至化学预防疗法,例如针对处于风险下的患者。

[0397] 那些额外的药剂可以与含有本发明化合物的组合物分开施用,作为多次给药方案的一部分。或者,那些药剂可以为单一剂型的一部分,在单一组合物中与本发明化合物混合在一起。如果作为多次给药方案的一部分施用,那么两种活性剂可以同时、依序或彼此间隔一定时间段(通常彼此间隔在五小时以内)提供。

[0398] 如本文中所用,术语“组合(combination/combined)”和相关术语是指同时或依序施用本发明治疗剂。举例来说,本发明化合物可以与另一治疗剂以独立单位剂型或一起以单一单位剂型同时或依序施用。因此,本发明提供包含本发明化合物、额外治疗剂和药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂的单一单位剂型。

[0399] 可以与载剂材料组合以产生单一剂型的本发明化合物和额外治疗剂两者(在如上文所描述包含额外治疗剂的那些组合物中)的量将取决于所治疗的宿主和特定施用模式而变。在一些实施例中,本发明组合物应经调配以使得可以施用在0.01-100mg/kg体重/天之间的剂量的本发明化合物。

[0400] 在包含额外治疗剂的那些组合物中,所述额外治疗剂和本发明化合物可以协同地起作用。因此,所述组合物中的额外治疗剂的量将低于仅利用所述治疗剂的单一疗法中所需的量。在所述组合物中,可以施用在0.01-1,000 μ g/kg体重/天之间的剂量的额外治疗剂。

[0401] 存在于本发明组合物中的额外治疗剂的量将不大于通常将以包含所述治疗剂作为唯一活性剂的组合物形式施用的量。在一些实施例中,本发明所公开的组合物中额外治疗剂的量的范围将为通常存在于包含所述药剂作为唯一治疗活性剂的组合物中的量的约50%到100%。

[0402] 本发明化合物或其药物组合物也可以被并入用于涂布可植入医疗装置例如假体、人工瓣膜、人工血管、支架和导管的组合物中。血管支架例如已经用以克服再狭窄(损伤后血管壁再变窄)。然而,使用支架或其它可植入装置的患者有凝块形成或血小板活化的风险。可以通过用包含激酶抑制剂的药学上可接受的组合物预涂布装置来防止或减轻这些不合需要的作用。涂布有本发明化合物的可植入装置为本发明的另一实施例。

[0403] 例证说明

[0404] 一般合成方法

[0405] 以下实例意图说明本发明并且不应被解释为对其的限制。除非另外说明,否则下文所描述的实例的化合物的一或多种互变异构形式可原位制备和/或分离。下文所描述的实例的化合物的所有互变异构形式应被视为被公开的。温度是以摄氏度为单位给出。如果未另外提到,那么所有蒸发都是在减压下,优选在约15mm Hg与100mm Hg之间(=20-133毫巴)执行。最终产物、中间物和起始材料的结构是通过标准分析方法,例如显微分析和光谱特征例如MS、IR、NMR来确认。所使用的缩写为所属领域中的常规缩写。

[0406] 用于合成本发明化合物的所有起始材料、构建模块、试剂、酸、碱、脱水剂、溶剂和

催化剂为市售的,或可以通过所属领域的普通技术人员已知的有机合成方法产生(胡本-韦尔(Houben-Weyl)第4版1952年,有机合成方法(Methods of Organic Synthesis),蒂梅,第21卷)。此外,本发明化合物可以通过所属领域的普通技术人员已知的有机合成方法产生,如以下实例中所示。

[0407] 如下文实例中所描绘,在某些示范性实施例中,根据以下一般程序制备化合物。应了解,尽管一般方法描绘了某些本发明化合物的合成,但以下一般方法和所属领域的普通技术人员已知的其它方法可以被应用于如本文所描述的所有化合物和这些化合物中的每一者的子类和种类。

[0408] 缩写

[0409] equiv或eq:摩尔当量

[0410] o/n:过夜

[0411] rt:室温

[0412] UV:紫外光

[0413] HPLC:高压液相色谱法

[0414] Rt:保留时间

[0415] LCMS或LC-MS:液相色谱法-质谱法

[0416] NMR:核磁共振

[0417] CC:柱色谱法

[0418] TLC:薄层色谱法

[0419] sat:饱和

[0420] aq:水性

[0421] Ac:乙酰基

[0422] DCM:二氯甲烷

[0423] DCE:二氯乙烷

[0424] DEA:二乙胺

[0425] DMF:二甲基甲酰胺

[0426] DMSO:二甲亚砜

[0427] ACN或MeCN:乙腈

[0428] DIPEA:二异丙基乙胺

[0429] EA或EtOAc:乙酸乙酯

[0430] BINAP:(±)-2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-联二萘

[0431] TEA:三乙胺

[0432] THF:四氢呋喃

[0433] TBS:叔丁基二甲基硅烷基

[0434] KHMDS:六甲基二硅烷基叠氮钾

[0435] Tf:三氟甲磺酸酯

[0436] Ms:甲磺酰基

[0437] NBS:N-溴代琥珀酰亚胺

[0438] PE:石油醚

- [0439] TFA:三氟乙酸
- [0440] MMPP:单过氧邻苯二甲酸镁
- [0441] HATU:1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐
- [0442] NCS:N-氯代琥珀酰亚胺
- [0443] Cy:环己基
- [0444] Tol:甲苯
- [0445] DMP:戴斯-马丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)
- [0446] IBX:2-碘酰基苯甲酸
- [0447] PMB:对甲氧基苯甲基
- [0448] SEM:[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基
- [0449] XPhos或X-Phos:2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯
- [0450] 一般信息:用旋转式蒸发器在真空中进行所有蒸发。在rt下真空干燥(1-5mmHg)分析样品。在硅胶板上执行薄层色谱法(TLC),通过UV光(214nm和254nm)使斑点可视化。使用硅胶(200-300目)进行柱色谱法和快速色谱法纯化。按体积将溶剂系统报告为混合物。在Bruker 400(400MHz)光谱仪上记录所有¹H NMR光谱。以氘代溶剂作为内标物,以百万分率(ppm)为单位的 δ 值报告¹H化学位移。数据报告如下:化学位移、多重性(s=单重峰,d=二重峰,t=三重峰,q=四重峰,br=宽峰,m=多重峰)、耦合常数(Hz)、积分(即,质子数)。在Agilent 1200系列6110或6120质谱仪上用电喷雾电离获得LCMS光谱,并且除另外指示之外,一般LCMS条件如下:Waters X Bridge C18柱(50mm \times 4.6mm \times 3.5 μ m),流动速率:2.0毫升/分钟,柱温:40 $^{\circ}$ C。
- [0451] 一般程序A(沃尔夫-基希纳还原(Wolff-Kishner Reduction)):将2,6-二芳基哌啶-4-酮(0.1-1M浓度)、KOH(20当量)和N₂H₄·H₂O(40当量)于乙二醇中的混合物在80 $^{\circ}$ C下搅拌约2小时,并且然后在约150-200 $^{\circ}$ C下搅拌直到反应完成为止。在冷却到室温之后,将反应混合物用水稀释并用DCM或另一适当溶剂萃取。将有机层用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化残留物,得到期望的2,6-二芳基哌啶。
- [0452] 一般程序B(2,6-二芳基哌啶的N-烷基化):在Ar气氛下向2,6-二芳基哌啶(0.1-1M浓度)于DMF或MeCN中的溶液中添加对应的卤化物或甲磺酸酯(2当量)和K₂CO₃(2当量)。将混合物在80 $^{\circ}$ C下搅拌过夜,然后将其用H₂O稀释并用DCM萃取。将合并有机层用水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到期望的N-烷基化标靶。
- [0453] 一般程序C(醇与甲磺酰氯的反应):在-70 $^{\circ}$ C下向醇(0.1-1M浓度)和Et₃N(约2.5当量)于DCM中的溶液中逐滴添加MsCl(1.2-1.4当量),并且在室温下搅拌反应混合物30分钟,然后将所得混合物用NaHCO₃(水性)淬灭并用DCM萃取。将合并有机层用水和盐水洗涤、经Na₂SO₄干燥并过滤。真空浓缩滤液,得到对应的甲磺酸酯。
- [0454] 一般程序D(甲磺酸酯或卤化物与2,6-二芳基哌啶的反应):将2,6-二芳基哌啶(0.1-1M浓度)、对应的甲磺酸酯或卤化物(约2-3当量)、KI(0.2-0.3当量)、DIPEA(2-3当量)于DMF或MeCN中的混合物在60-80 $^{\circ}$ C下搅拌过夜并过滤。通过制备型HPLC纯化滤液,得到烷基化2,6-二芳基哌啶。
- [0455] 一般程序E(芳基醛与丙酮的反应,得到4-(杂芳基或芳基)丁-3-烯-2-酮):将对应

的芳基醛(0.1-1M浓度)、丙酮(20当量)和 K_2CO_3 (1.5-2当量)于甲苯/EtOH/ H_2O (5:2:1)中的混合物在80℃下搅拌约13小时并冷却到室温。在用EA稀释之后,将反应混合物通过碱性硅胶柱过滤并用DCM/MeOH(100/1)洗涤。真空浓缩滤液,得到4-(杂芳基或芳基)丁-3-烯-2-酮,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0456] 一般程序F(芳基醛与丙酮的反应,得到4-(杂芳基或芳基)丁-3-烯-2-酮):在0℃下向芳基醛(0.1-1M浓度)于丙酮中的混合物中添加NaOH(约8M,1.5当量)于 H_2O 中的溶液。在0℃下搅拌混合物1小时。然后,将其升温到室温并再搅拌2小时。将所述溶液用35%水性HCl调整到pH 8,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化残留物,得到4-(杂芳基或芳基)丁-3-烯-2-酮。

[0457] 一般程序G(芳基溴化物与烷基胺的布赫瓦尔德偶合(Buchwald coupling)):将芳基溴化物(0.1-1M浓度)、烷基胺(2当量,0.2-2M)、 $Pd(OAc)_2$ (0.1-0.15当量)、BINAP(0.2-0.3当量)和 Cs_2CO_3 (2-4当量)于甲苯中的混合物在75-120℃下搅拌过夜。完成后,将反应混合物真空浓缩并通过柱色谱法纯化,获得期望产物。

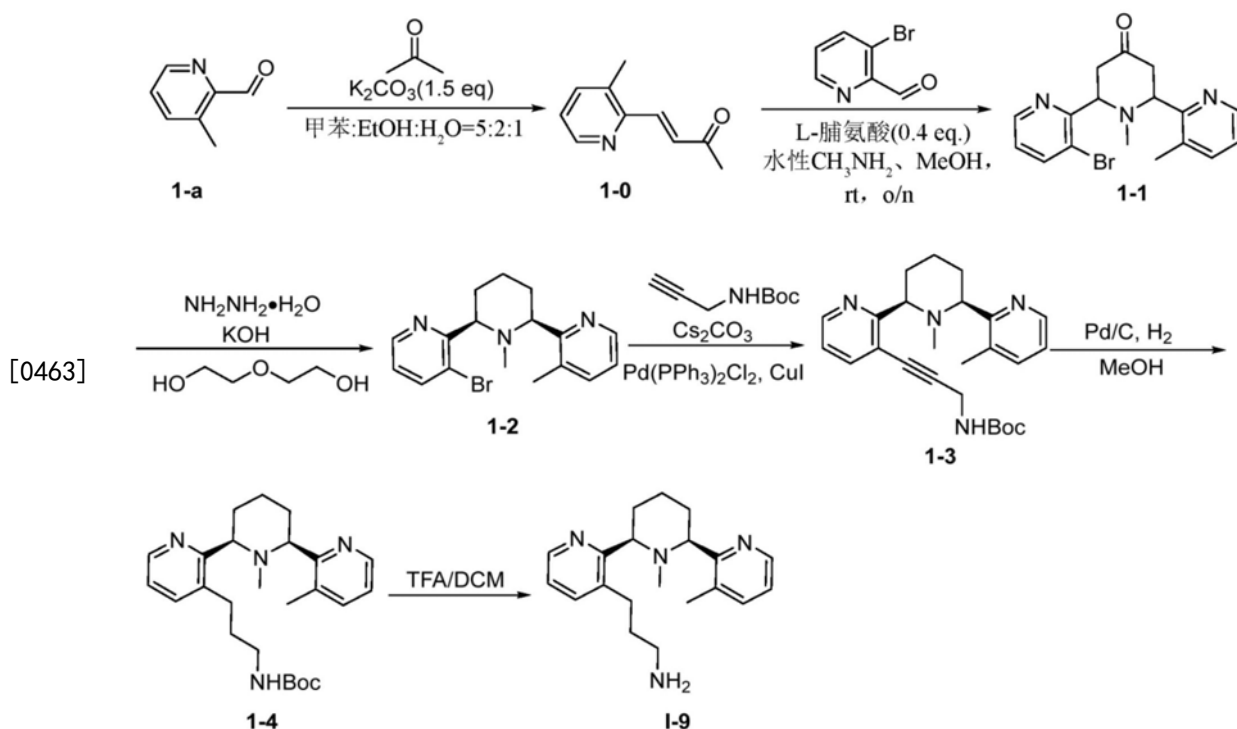
[0458] 一般程序H(芳基溴化物与芳基硼酸的铃木偶合(Suzuki coupling)):将于1,4-二噁烷中的芳基溴化物(0.1-1M浓度)、芳基硼酸(1.1-1.5当量)、 $PdCl_2(dppf)$ (0.05-0.08当量)和水性 Na_2CO_3 (1M,2.5当量)在微波照射下在80-100℃下搅拌10分钟。反应完成之后,用水稀释混合物并用DCM萃取水层3次。将合并有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并过滤。真空浓缩滤液并在硅胶柱上纯化残留物。

[0459] 一般程序I(将仲胺还原性胺化为叔胺):向仲胺(0.1-1M浓度)、对应的醛或酮(1-2当量)和 $NaBH(OAc)_3$ (3-6当量)于DCM中的混合物中添加几滴乙酸,并且然后在室温下搅拌混合物2-18小时。将混合物用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液中和到pH=8-9并用DCM萃取。将有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩,得到期望的叔胺。

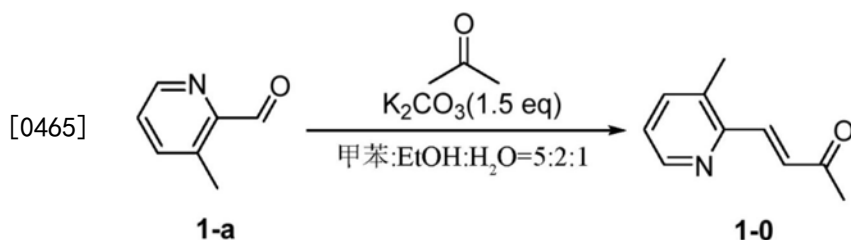
[0460] 一般程序J(受N-Boc保护的胺的Boc裂解):在室温下向受N-Boc保护的胺(0.1-1M浓度)于DCM中的溶液中添加TFA(1/15体积的DCM)。将反应混合物搅拌2小时,然后浓缩并添加饱和 $NaHCO_3$ 水溶液,并用DCM萃取混合物。将合并有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到作为期望产物的游离胺。

[0461] 实例1:合成I-9

[0462] I-9的合成方案

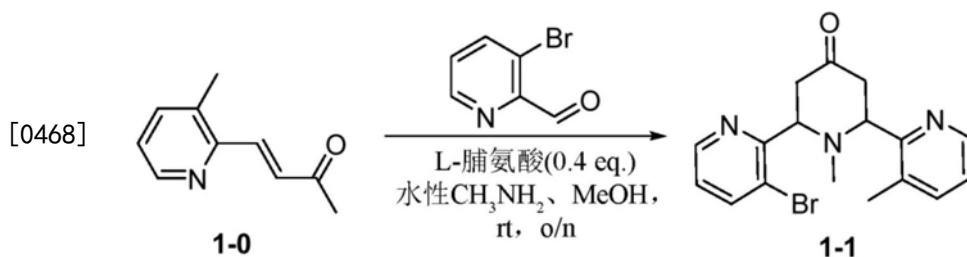


[0464] 合成1-0.



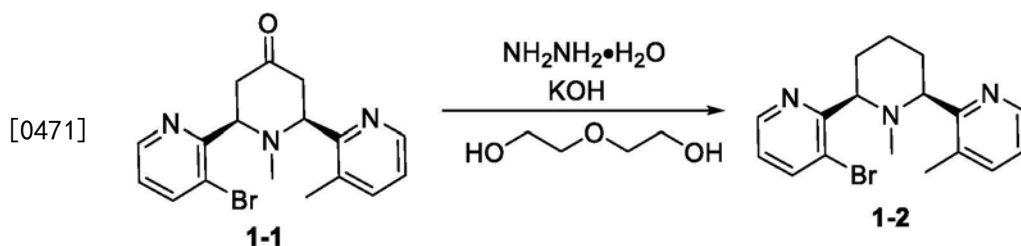
[0466] 将3-甲基皮考林醛(1-a; 10.0g, 82.55mmol)、丙酮(60mL)和 K_2CO_3 (17.11g, 123.83mmol)于甲苯-EtOH- H_2O 溶剂(150mL+60mL+30mL)中的混合物在70℃下搅拌16小时。冷却到rt之后,真空蒸发溶剂。将所得残留物分配于DCM与 H_2O 之间。用DCM进一步萃取水相两次。将合并有机相用盐水洗涤并经无水 Na_2SO_4 干燥,然后过滤。真空浓缩滤液并通过柱色谱法纯化残留物,获得呈浅绿色固体状的1-0(9.20g, 69.1%)。LCMS(Agilent LCMS 1200-6120, 柱:Waters X-Bridge C18(50mm×4.6mm×3.5 μm); 柱温:40℃; 流动速率:2.0毫升/分钟; 移动相:在1.6分钟内90%[(总计10mM AcONH_4)水/ CH_3CN =900/100(v/v)]和10%[(总计10mM AcONH_4)水/ CH_3CN =100/900(v/v)]到10%[(总计10mM AcONH_4)水/ CH_3CN =900/100(v/v)]和90%[(总计10mM AcONH_4)水/ CH_3CN =100/900(v/v)],然后在这种条件下持续2.4分钟,最后在0.1分钟内变为90%[(总计10mM AcONH_4)水/ CH_3CN =900/100(v/v)]和10%[(总计10mM AcONH_4)水/ CH_3CN =100/900(v/v)]并在这种条件下持续0.7分钟)。纯度:92.77%。Rt=1.01分钟;MS计算值:161.1;MS实验值:162.1[M+H]⁺。

[0467] 合成1-1.



[0469] 向1-0 (1.10g, 6.82mmol)、L-脯氨酸 (314.3mg, 2.73mmol) 和3-溴代皮考林醛 (1.40g, 7.51mmol) 于MeOH (50.0mL) 中的溶液中添加水性甲胺 (2mL, 40%)。将溶液在室温下搅拌过夜。减压去除溶剂并通过柱色谱法纯化, 得到呈橙色固体状的反式-1-1 (200.00mg, 产率8.1%) 和顺式-1-1 (700.00mg, 产率28.5%)。H-HNOESY证实结构。LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, 柱: Waters X-Bridge C18 (50mm×4.6mm×3.5μm); 柱温: 40℃; 流动速率: 2.0毫升/分钟; 移动相: 在1.6分钟内90% [(总计10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=900/100 (v/v)] 和10% [(总计10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=100/900 (v/v)] 到10% [(总计10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=900/100 (v/v)] 和90% [(总计10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=100/900 (v/v)], 然后在这种条件下持续2.4分钟, 最后在0.1分钟内变为90% [(总计10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=900/100 (v/v)] 和10% [(总计10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=100/900 (v/v)] 并在这种条件下持续0.7分钟)。纯度: 76.00%。Rt=1.88分钟; MS计算值: 359.1; MS实验值: 360.2[M+H]⁺。LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, 柱: Waters X-Bridge C18 (50mm×4.6mm×3.5μm); 柱温: 40℃; 流动速率: 2.0毫升/分钟; 移动相: 在1.6分钟内90% [(总计10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=900/100 (v/v)] 和10% [(总计10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=100/900 (v/v)] 到10% [(总计10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=900/100 (v/v)] 和90% [(总计10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=100/900 (v/v)], 然后在这种条件下持续2.4分钟, 最后在0.1分钟内变为90% [(总计10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=900/100 (v/v)] 和10% [(总计10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=100/900 (v/v)] 并在这种条件下持续0.7分钟)。纯度: 85.97%。Rt=1.92分钟; MS计算值: 238.0; MS实验值: 239.0[M+H]⁺。

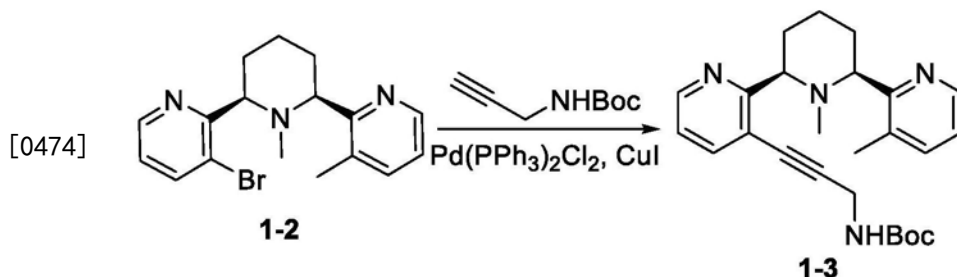
[0470] 合成1-2。



[0472] 向顺式-1-1 (1.00g, 2.78mmol) 于二乙二醇 (50mL) 中的溶液中添加KOH (3.11g, 55.52mmol) 和水合肼 (6.95g, 80%, 111.03mmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。然后将其在180℃下加热以蒸馏出水合肼 (约2小时), 然后将其在180℃下再搅拌1小时, 此后LCMS显示反应完成。将溶液冷却到室温。添加水并用EtOAc萃取混合物。将有机层用盐水洗涤两次, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 通过柱色谱法纯化此举的所得残留物, 得到呈浅黄色油状的产物1-2 (1.3g, 产率34.0%)。LC-MS (Agilent LCMS1200-6120, 柱: Waters X-Bridge C18 (50mm×4.6mm×3.5μm); 柱温: 40℃; 流动速率: 2.0毫升/分钟; 移动相: 在1.6分钟内90% [(总计10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=900/100 (v/v)] 和10% [(总计10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=100/900 (v/v)] 到10% [(总计10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=900/100 (v/v)] 和90% [(总计10mM

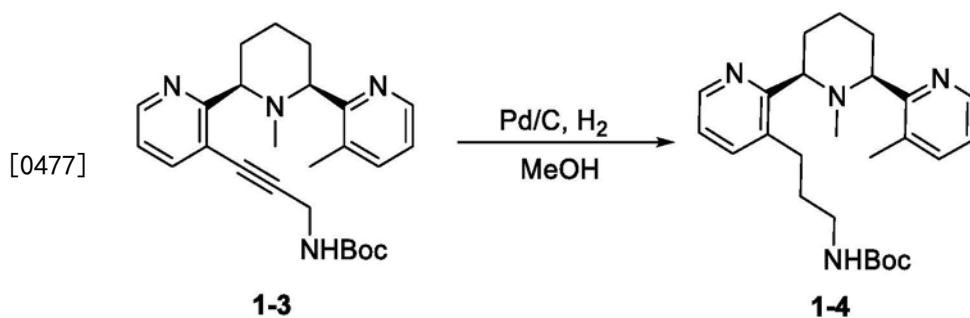
AcONH₄) 水/CH₃CN=100/900 (v/v)], 然后在这种条件下持续2.4分钟, 最后在0.1分钟内变为90% [(总计10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=900/100 (v/v)] 和10% [(总计10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=100/900 (v/v)] 并在这种条件下持续0.7分钟。纯度:53.68%, Rt=2.16分钟; MS计算值:345.1; MS实验值:346.2[M+H]⁺。

[0473] 合成1-3。



[0475] 将1-2 (250.00mg, 纯度51.2%, 0.37mmol)、丙-2-炔基氨基甲酸叔丁酯 (116.53mg, 0.74mmol)、Pd(PPh₃)Cl₂ (16.50mg, 0.04mmol)、CuI (7.15mg, 0.04mmol) 和碳酸铯 (1.00g, 2.78mmol) 于THF (10mL) 中的混合物在80℃下搅拌4小时。添加水并用乙酸乙酯萃取混合物, 并将萃取物用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂。通过制备型HPLC纯化残留物, 得到呈白色固体状的1-3 (50.0mg, 产率31.7%)。LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, 柱: Waters X-Bridge C18 (50mm×4.6mm×3.5μm); 柱温: 40℃; 流动速率: 2.0毫升/分钟; 移动相: 在1.6分钟内90% [(总计10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=900/100 (v/v)] 和10% [(总计10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=100/900 (v/v)] 到10% [(总计10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=900/100 (v/v)] 和90% [(总计10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=100/900 (v/v)], 然后在这种条件下持续2.4分钟, 最后在0.1分钟内变为90% [(总计10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=900/100 (v/v)] 和10% [(总计10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=100/900 (v/v)] 并在这种条件下持续0.7分钟。纯度:72.39%, Rt=2.08分钟; MS计算值:420.2; MS实验值:421.4[M+H]⁺。

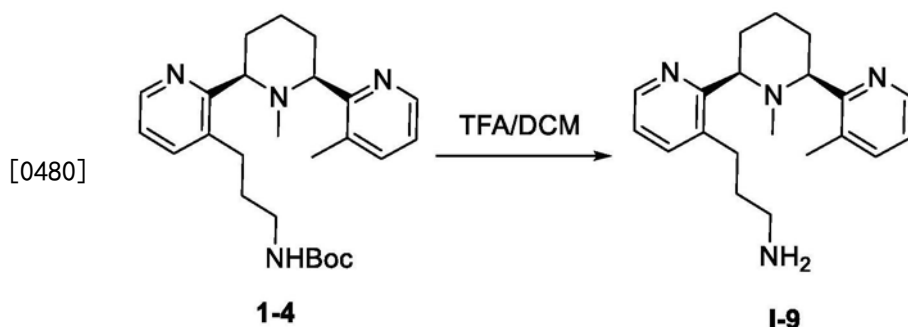
[0476] 合成1-4。



[0478] 在室温下在氢气气氛下氢化1-3 (90.00mg, 0.21mmol) 和10% 钯/炭 (20mg) 于MeOH (5mL) 中的混合物。在16小时之后, 过滤混合物并蒸发溶剂, 得到呈白色泡沫状的1-4 (75.0mg, 82.5%)。LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, 柱: Waters X-Bridge C18 (50mm×4.6mm×3.5μm); 柱温: 40℃; 流动速率: 2.0毫升/分钟; 移动相: 在1.6分钟内90% [(总计10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=900/100 (v/v)] 和10% [(总计10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=100/900 (v/v)] 到10% [(总计10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=900/100 (v/v)] 和90% [(总计10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=100/900 (v/v)], 然后在这种条件下持续2.4分钟, 最后在0.1分钟内变为90% [(总计10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=900/100 (v/v)] 和10% [(总计10mM AcONH₄) 水/CH₃CN=

100/900 (v/v)]并在这种条件下持续0.7分钟)。纯度:100.00%, $R_t=2.01$ 分钟;MS计算值:424.3;MS实验值:425.3[M+H]⁺。

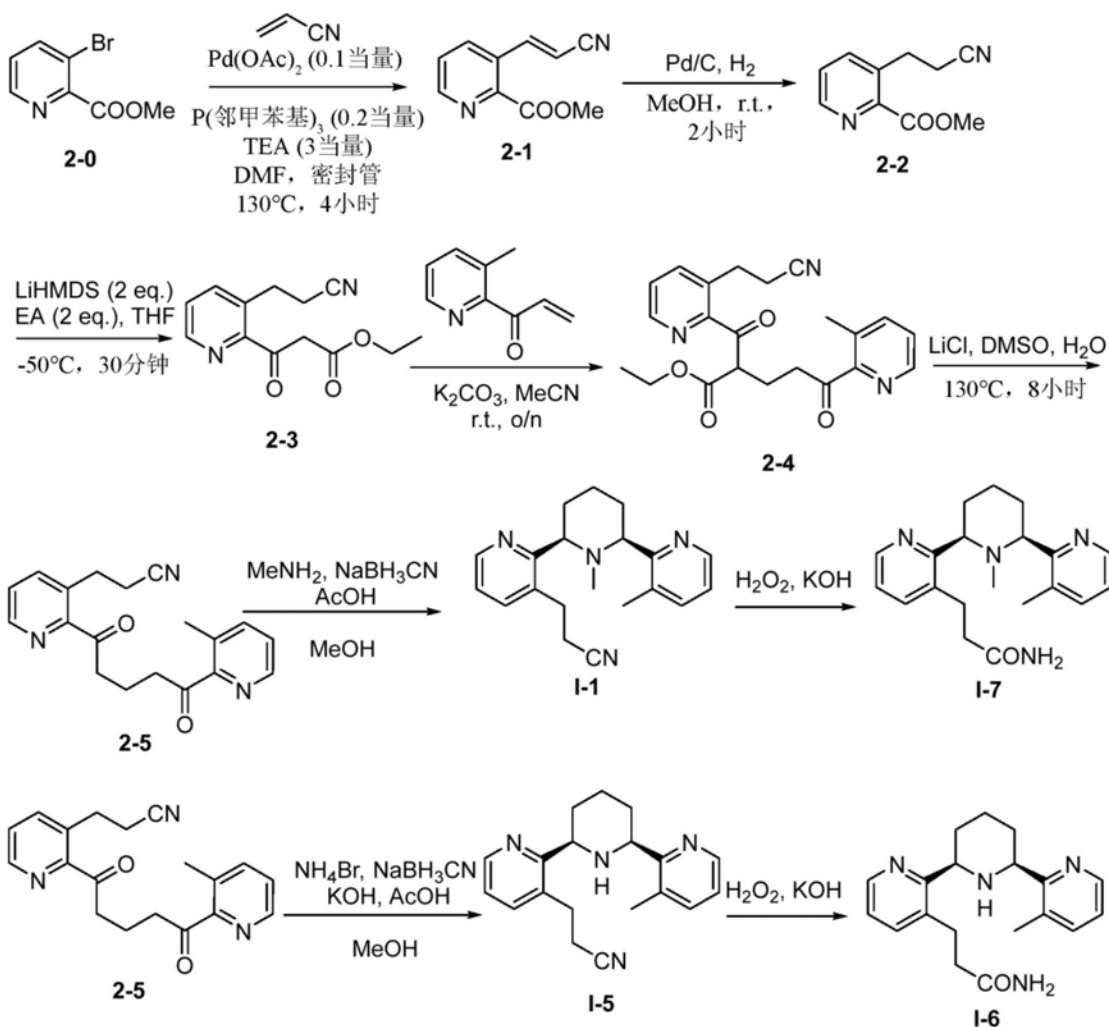
[0479] 合成I-9: (+/-) 3-(2-((2R,6S)-1-甲基-6-(3-甲基吡啶-2-基)哌啶-2-基)吡啶-3-基)丙-1-胺。



[0481] 将1-4 (75.00mg, 0.18mmol) 于TFA/MeOH (5mL, 1:2) 中的溶液在rt下搅拌2小时。减压去除溶剂并通过制备型HPLC纯化, 得到呈白色固体状的产物I-9 (22mg, 产率38.4%)。LC-MS (Agilent LCMS 1200-6120, 移动相: 在3.0分钟内95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN], 然后在这种条件下持续1.0分钟, 最后在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并在这种条件下持续0.7分钟)。纯度: 100.00%, $R_t=1.78$ 分钟; MS计算值: 324.2; MS实验值: 325.4[M+H]⁺。HPLC (Agilent LCMS 1200, 柱: Waters X-Bridge C18 (150mm×4.6mm×3.5μm); 柱温: 40°C; 流动速率: 1.0毫升/分钟; 移动相: 在10分钟内95% [水+5% TFA] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+5% TFA] 和100% [CH₃CN+5% TFA], 然后在这种条件下持续5分钟, 最后在0.1分钟内变为95% [水+5% TFA] 和5% [CH₃CN] 并在这种条件下持续5分钟)。纯度: 100.00%。 $R_t=4.60$ 分钟。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.46-1.73 (m, 7H), 1.84-2.01 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.57-2.76 (m, 6H), 3.50 (t, 2H, J=8.8Hz), 6.96-7.03 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 2H), 8.30 (d, 2H, J=3.6Hz)。

[0482] 实例2: 合成I-1、I-5、I-6和I-7

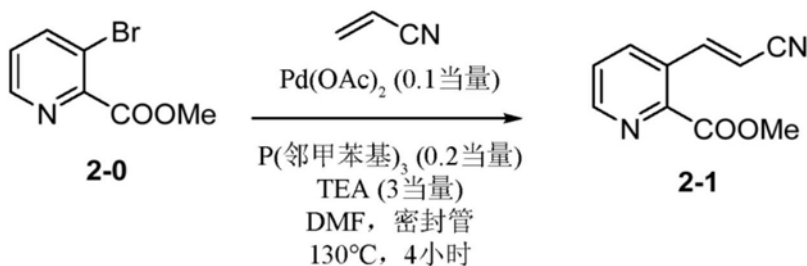
[0483] I-1、I-7、I-5和I-6的合成方案



[0484]

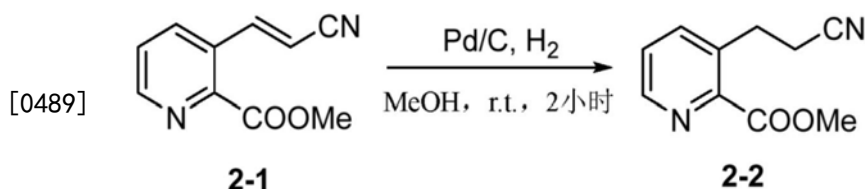
[0485] 合成2-1.

[0486]



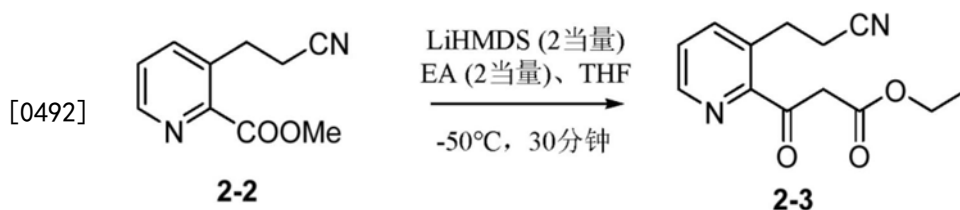
[0487] 将2-0 (9g, 41.66mmol)、二乙酸钯 (935mg, 4.17mmol)、 $\text{P}(\text{邻甲苯基})_3$ (2.5g, 8.34mmol)、丙烯腈 (22g, 416.60mmol) 和三乙胺 (12g, 125mmol) 于DMF (20mL) 中的混合物在密封管中在 130°C 下搅拌4小时。然后, 过滤悬浮液; 将滤液倒入水中并用二氯甲烷 (50mL \times 3) 萃取, 真空浓缩分离的有机物并通过柱色谱法 (PE/EA=10/1) 纯化残留物, 得到呈黄色固体状的2-1 (2g, 产率: 26%)。LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, 柱: Waters X-Bridge C18 (50mm \times 4.6mm \times 3.5 μm); 柱温: 40°C ; 流动速率: 2.0毫升/分钟; 移动相: 在0.5分钟内90% [水+10mM NH_4HCO_3] 和10% [CH_3CN] 到5% [水+10mM NH_4HCO_3] 和95% [CH_3CN], 然后在这种条件下持续1.5分钟, 最后在0.1分钟内变为90% [水+10mM NH_4HCO_3] 和10% [CH_3CN] 并在这种条件下持续0.7分钟)。纯度: 70%; Rt =0.75分钟; MS计算值: 188.1; MS实验值: 189.2[M+H]⁺。

[0488] 合成2-2.



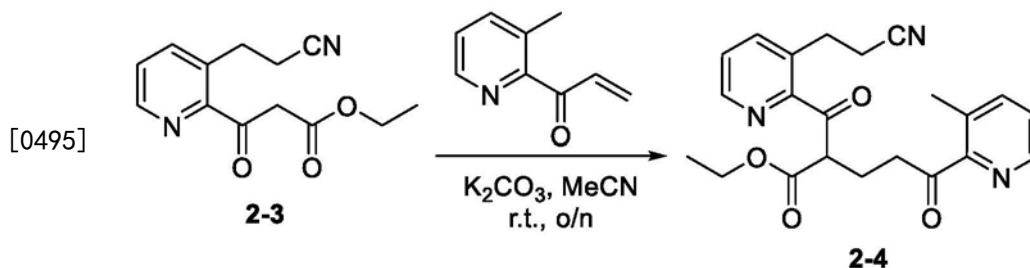
[0490] 将2-1 (2g, 10.63mmol) 和钯 (200mg, 10%于活性碳上) 于MeOH (30mL) 中的混合物在室温下搅拌2小时。然后, 过滤悬浮液并真空浓缩滤液; 对残留物进行柱色谱法 (PE/EA=10/1) 纯化, 得到呈无色油状的2-2 (2g, 产率: 99%)。LCMS (Agilent LCMS1200-6120, 柱: Waters X-Bridge C18 (50mm×4.6mm×3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流动速率: 2.0毫升/分钟; 移动相: 在1.6分钟内95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN], 然后在这种条件下持续1.4分钟, 最后在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并在这种条件下持续0.7分钟)。纯度: 98%; $R_t=0.69$ 分钟; MS计算值: 190.1; MS实验值: 191.2[M+H] $^+$ 。

[0491] 合成2-3。



[0493] 向EA (741mg, 8.42mmol) 于THF (10mL) 中的溶液中添加LiHMDS (8.4mL, 8.42mmol, 1M于THF溶液中) 并将混合物在-50 $^{\circ}$ C下搅拌15分钟, 接着添加2-2 (800mg, 4.21mmol) 于THF (5mL) 中的溶液。将混合物在-50 $^{\circ}$ C下搅拌30分钟。然后, 将悬浮液倒入 NH_4Cl 溶液 (15mL) 中并用DCM (30mL×2) 萃取。真空浓缩分离的有机物并通过柱色谱法 (PE/EA=20/1) 纯化残留物, 得到呈无色油状的2-3 (600mg, 产率: 58%)。LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, 柱: Waters X-Bridge C18 (50mm×4.6mm×3.5 μ m); 柱温: 40 $^{\circ}$ C; 流动速率: 2.0毫升/分钟; 移动相: 在1.6分钟内95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN], 然后在这种条件下持续1.4分钟, 最后在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并在这种条件下持续0.7分钟)。纯度: 87%; $R_t=1.60$ 分钟; MS计算值: 246.1; MS实验值: 247.3[M+H] $^+$ 。

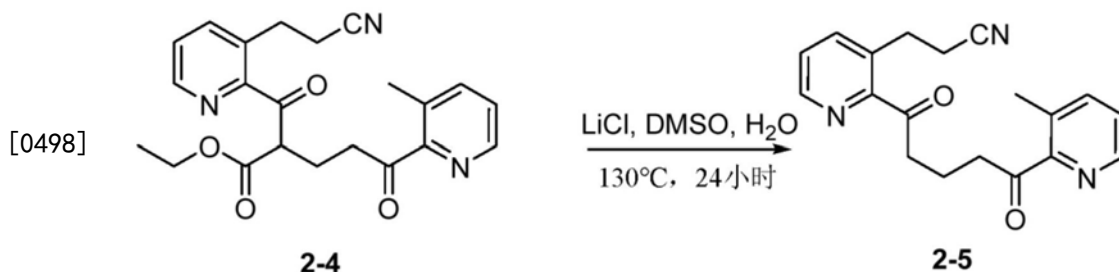
[0494] 合成2-4。



[0496] 将2-3 (1.8g, 7.31mmol)、碳酸钾 (1.1g, 7.31mmol) 和1-(3-甲基吡啶-2-基) 丙-2-烯-1-酮 (1.1g, 7.31mmol) 于MeCN (20mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜。然后, 将混合物倒入水中并用二氯甲烷 (30mL×2) 萃取。真空浓缩分离的有机物, 得到呈棕色油状的粗制2-4 (2g, 70%), 其直接用于下一步骤。LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, 柱: Waters X-Bridge

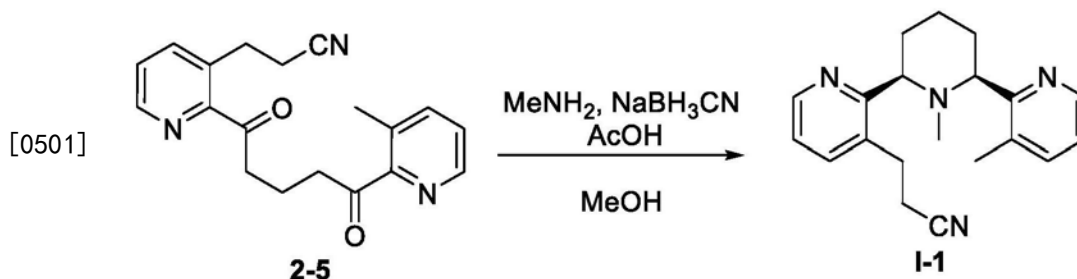
C18 (50mm×4.6mm×3.5μm) ; 柱温: 40℃ ; 流动速率: 2.0毫升/分钟; 移动相: 在1.6分钟内95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH₃CN+0.05% TFA] 到0% [水+0.05% TFA] 和100% [CH₃CN+0.05% TFA], 然后在这种条件下持续1.4分钟, 最后在0.05分钟内变为95% [水+0.05% TFA] 和5% [CH₃CN+0.05% TFA] 并在这种条件下持续0.7分钟)。纯度: 84%; Rt=1.83分钟; MS计算值: 393.2; MS实验值: 394.2[M+H]⁺。

[0497] 合成2-5.



[0499] 将2-4 (2g, 5.08mmol)、氯化锂 (863mg, 20.33mmol) 和催化量的DMSO水溶液 (10mL) 的混合物在130℃下搅拌24小时。然后, 将悬浮液倒入水 (15mL) 中并用EA (50mL×3) 萃取。真空浓缩分离的有机物并通过柱色谱法 (PE/EA=5/1) 纯化残留物, 得到呈白色固体状的2-5 (500mg, 产率: 31%)。LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, 柱: Waters X-Bridge C18 (50mm×4.6mm×3.5μm) ; 柱温: 40℃ ; 流动速率: 2.0毫升/分钟; 移动相: 在1.6分钟内95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN], 然后在这种条件下持续1.4分钟, 最后在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并在这种条件下持续0.7分钟)。纯度: 100%; Rt=1.12分钟; MS计算值: 321.1; MS实验值: 322.3[M+H]⁺。

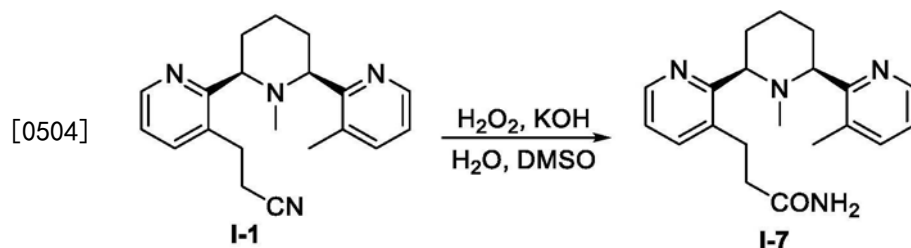
[0500] 合成I-1: (+/-) 3-(2-((2R,6S)-1-甲基-6-(3-甲基吡啶-2-基)哌啶-2-基)吡啶-3-基)丙腈。



[0502] 将2-5 (200mg, 0.62mmol)、乙酸 (41mg, 0.68mmol)、甲胺 (77mg, 2.48mmol, 30%wt于甲醇中) 和氰基硼氢化钠 (59mg, 0.93mmol) 于MeOH (15mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜, 然后升温到70℃并搅拌2天。然后, 将悬浮液倒入水中并用二氯甲烷 (15mL×3) 萃取, 真空浓缩分离的有机物并通过反相CC纯化残留物, 得到呈白色固体状的I-1 (30mg, 15%)。LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, 柱: Waters X-Bridge C18 (50mm×4.6mm×3.5μm) ; 柱温: 40℃ ; 流动速率: 2.0毫升/分钟; 移动相: 在1.6分钟内95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN], 然后在这种条件下持续1.4分钟, 最后在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并在这种条件下持续0.7分钟)。纯度: 94%; Rt=1.66分钟; MS计算值: 320.2; MS实验值: 321.4[M+H]⁺。HPLC (Agilent HPLC 1200, 柱: Waters X-Bridge C18 (150mm×4.6mm×3.5μm) ; 柱温: 40℃ ; 流动速率: 1.0毫升/分钟; 移动相: 在10分钟内95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN], 然

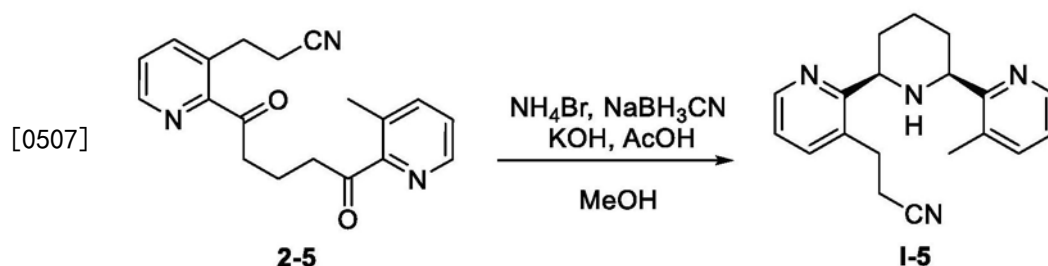
后在这种条件下持续5分钟,最后在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并在这种条件下持续5分钟)。纯度:92%, $R_t=7.92$ 分钟。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 8.60 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 8.48 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.36 (dd, $J=7.6, 4.4\text{Hz}$, 1H), 7.23 (dd, $J=8, 5.2\text{Hz}$, 1H), 5.52 (dd, $J=14.4, 2.4\text{Hz}$, 1H), 5.37 (dd, $J=12, 3.2\text{Hz}$, 1H), 3.26-3.21 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.86-2.83 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.21-2.17 (m, 2H), 1.95-1.74 (m, 4H)。

[0503] 合成I-7: (+/-) 3-(2-((2R,6S)-1-甲基-6-(3-甲基吡啶-2-基)哌啶-2-基)吡啶-3-基)丙酰胺。



[0505] 在0℃下向I-1 (80mg, 0.25mmol) 于DMSO (2mL) 中的溶液中添加KOH (70mg, 1.25mmol) 和 H_2O_2 (42.5mg, 1.25mmol) 于水 (2mL) 中的溶液, 并将混合物在室温下搅拌1小时。然后, 将悬浮液倒入水中并用二氯甲烷 (15mL \times 3) 萃取。将分离的有机物用亚硫酸钠水溶液洗涤并真空浓缩。通过反相CC纯化残留物, 得到呈白色固体状的I-7 (14mg, 17%)。LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, 柱: Waters X-Bridge C18 (50mm \times 4.6mm \times 3.5 μm); 柱温: 40℃; 流动速率: 2.0毫升/分钟; 移动相: 在1.6分钟内95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% [CH_3CN], 然后在这种条件下持续1.4分钟, 最后在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并在这种条件下持续0.7分钟)。纯度: 98%; $R_t=1.41$ 分钟; MS计算值: 338.2; MS实验值: 339.4 [M+H]⁺。HPLC (Agilent HPLC 1200, 柱: Waters X-Bridge C18 (150mm \times 4.6mm \times 3.5 μm); 柱温: 40℃; 流动速率: 1.0毫升/分钟; 移动相: 在10分钟内95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% [CH_3CN], 然后在这种条件下持续5分钟, 最后在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并在这种条件下持续5分钟)。纯度: 98%, $R_t=6.41$ 分钟; MS计算值: 338.2; MS实验值: 339.3 [M+H]⁺。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 8.41-8.14 (m, 2H), 7.69-7.50 (m, 2H), 7.27-7.15 (m, 2H), 3.61-3.27 (m, 2H), 3.03-2.91 (m, 2H), 2.58-2.45 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.14-1.90 (m, 4H), 1.83-1.68 (m, 2H), 1.48-0.78 (m, 2H)。

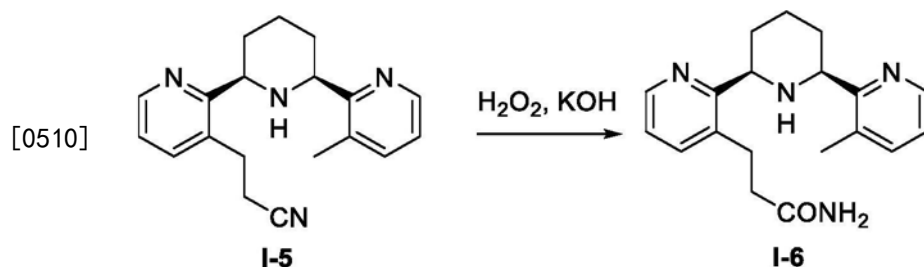
[0506] 合成I-5: (+/-) 3-(2-((2R,6S)-6-(3-甲基吡啶-2-基)哌啶-2-基)吡啶-3-基)丙腈。



[0508] 将2-5 (200mg, 0.62mmol)、乙酸 (41mg, 0.68mmol)、氢氧化钾 (9mg, 0.16mmol)、溴化

铵 (244mg, 2.4mmol) 和氰基硼氢化钠 (59mg, 0.93mmol) 于 MeOH (15mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜, 然后升温到 70°C 并搅拌 2 天。然后, 将悬浮液倒入水中并用二氯甲烷 (15mL × 3) 萃取, 真空浓缩分离的有机物, 并通过反相 CC 纯化残留物, 得到呈白色固体状的 I-5 (28mg, 15%)。LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, 柱: Waters X-Bridge C18 (50mm × 4.6mm × 3.5μm); 柱温: 40°C; 流动速率: 2.0 毫升/分钟; 移动相: 在 1.6 分钟内 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和 5% [CH₃CN] 到 0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和 100% [CH₃CN], 然后在这种条件下持续 1.4 分钟, 最后在 0.1 分钟内变为 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和 5% [CH₃CN] 并在这种条件下持续 0.7 分钟)。纯度: 91.6%; Rt = 1.62 分钟; MS 计算值: 306.2; MS 实验值: 307.4 [M+H]⁺。HPLC (Agilent HPLC 1200, 柱: Waters X-Bridge C18 (150mm × 4.6mm × 3.5μm); 柱温: 40°C; 流动速率: 1.0 毫升/分钟; 移动相: 在 10 分钟内 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和 5% [CH₃CN] 到 0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和 100% [CH₃CN], 然后在这种条件下持续 5 分钟, 最后在 0.1 分钟内变为 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和 5% [CH₃CN] 并在这种条件下持续 5 分钟)。纯度: 97.0%, Rt = 7.69 分钟; MS 计算值: 306.2; MS 实验值: 307.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.44 (dd, J = 4.8, 1.6Hz, 1H), 8.31 (d, J = 3.6Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8, 1.6Hz, 1H), 7.29 (d, J = 6.8Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 7.6, 4.8Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 7.6, 4.8Hz, 1H), 4.13-4.05 (m, 2H), 2.98-2.90 (m, 2H), 2.67-2.47 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.76-1.68 (m, 4H), 1.49-1.28 (m, 2H)。

[0509] 合成 I-6: (+/-) 3-(2-((2R,6S)-6-(3-甲基吡啶-2-基)哌啶-2-基)吡啶-3-基)丙酰胺。

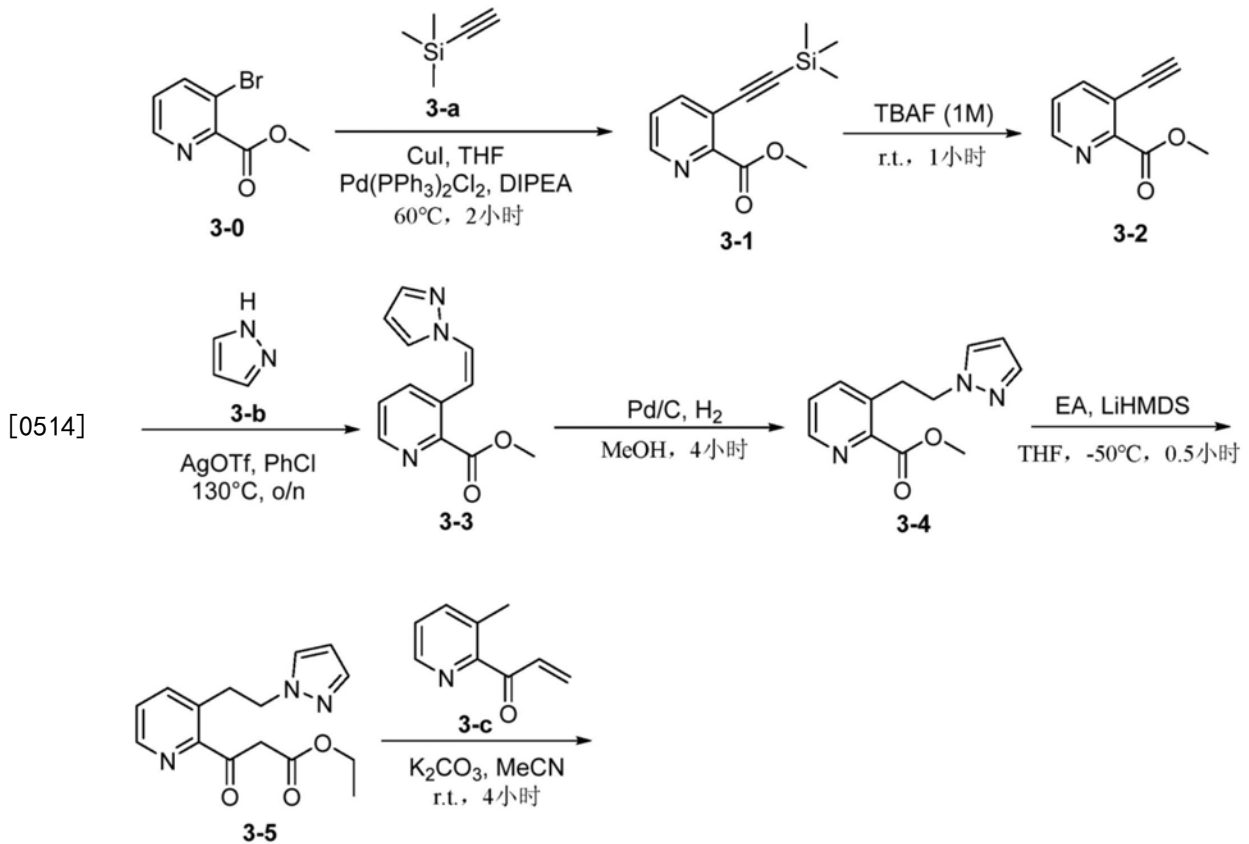


[0511] 在 0°C 下向 I-5 (80mg, 0.26mmol) 于 DMSO (2mL) 中的溶液中添加 KOH (73mg, 1.30mmol) 和 H₂O₂ (45mg, 1.30mmol) 于水 (2mL) 中的溶液, 并将混合物在室温下搅拌 1 小时。然后, 将悬浮液倒入水中并用二氯甲烷 (15mL × 3) 萃取, 真空浓缩分离的有机物并通过反相 CC 纯化残留物, 得到呈白色固体状的 I-6 (19mg, 23%)。LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, 柱: Waters X-Bridge C18 (50mm × 4.6mm × 3.5μm); 柱温: 40°C; 流动速率: 2.0 毫升/分钟; 移动相: 在 1.6 分钟内 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和 5% [CH₃CN] 到 0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和 100% [CH₃CN], 然后在这种条件下持续 1.4 分钟, 最后在 0.1 分钟内变为 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和 5% [CH₃CN] 并在这种条件下持续 0.7 分钟)。纯度: 93.2%; Rt = 1.39 分钟; MS 计算值: 324.2; MS 实验值: 325.3 [M+H]⁺。HPLC (Agilent HPLC 1200, 柱: Waters X-Bridge C18 (150mm × 4.6mm × 3.5μm); 柱温: 40°C; 流动速率: 1.0 毫升/分钟; 移动相: 在 10 分钟内 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和 5% [CH₃CN] 到 0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和 100% [CH₃CN], 然后在这种条件下持续 5 分钟, 最后在 0.1 分钟内变为 95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和 5% [CH₃CN] 并在这种条件下持续 5 分钟)。纯度: 98.0%, Rt = 6.35 分钟; MS 计算值: 324.2; MS 实验值: 325.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.47 (dd, J = 4.4, 1.2Hz, 1H), 8.43 (d, J = 3.6Hz, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 2H), 4.31 (d, J = 2.8Hz, 1H), 4.28 (d, J = 2.8Hz, 1H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.57-

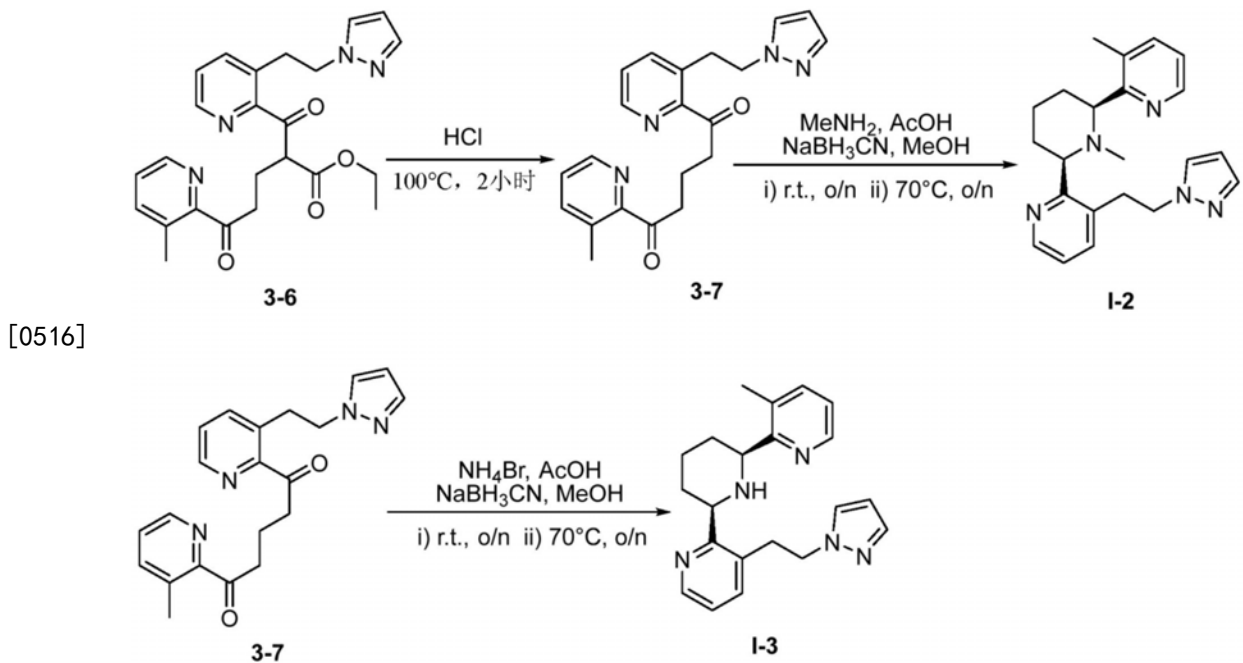
2.48 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.18-1.85 (m, 4H), 1.67-1.47 (m, 2H)。

[0512] 实例3:合成I-2和I-3

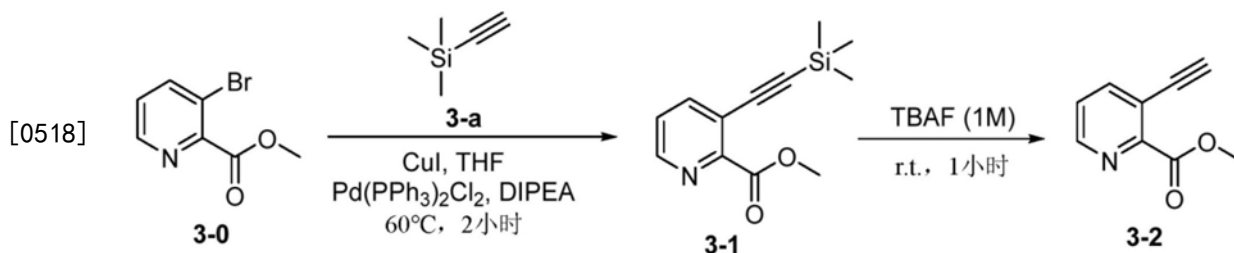
[0513] I-2和I-3的合成方案



[0515] I-2和I-3的合成方案(续)

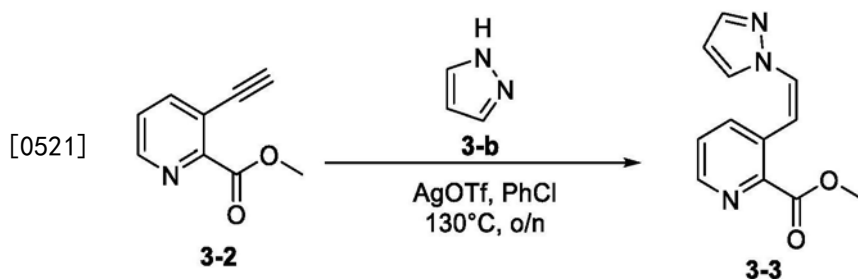


[0517] 合成3-2.



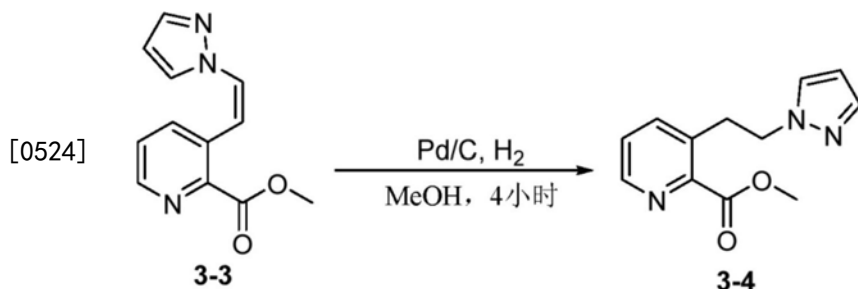
[0519] 将3-0 (10.0g, 46.3mmol)、3-a (13.6g, 138.9mmol)、CuI (1.8g, 9.3mmol)、Pd (PPh₃)₂Cl₂ (3.2g, 4.6mmol) 和DIPEA (25mL) 于THF (250mL) 中的混合物在N₂气氛下在60°C下搅拌2小时。在LCMS指示反应已完成之后,将混合物冷却到室温,用TBAF (56mL, 1M) 于THF中的溶液处理并在室温下搅拌1小时。在TLC指示反应已完成之后,使反应混合物过滤通过硅藻土。真空浓缩滤液并通过二氧化硅柱色谱法纯化残留物,得到呈黑色固体状的3-2 (6.5g, 87%)。LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, 柱:Waters X-Bridge C18 (50mm×4.6mm×3.5μm); 柱温:40°C; 流动速率:2.0毫升/分钟; 移动相:在1.6分钟内95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN], 然后在这种条件下持续1.4分钟,最后在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并在这种条件下持续0.7分钟)。纯度:88.03%。Rt=0.75分钟;MS计算值:161.1;MS实验值:162.2[M+H]⁺。

[0520] 合成3-3。



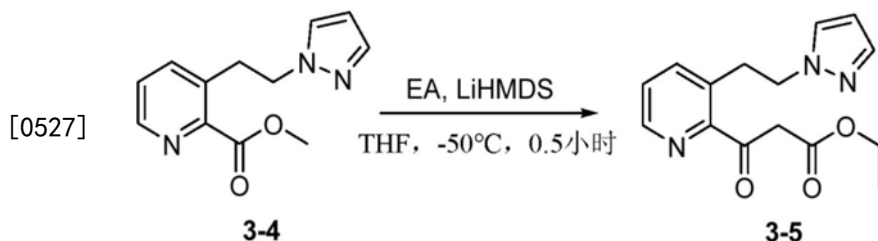
[0522] 将3-2 (1.8g, 11.2mmol)、3-b (1.5g, 22.4mmol) 和AgOTf (575mg, 2.24mmol) 于PhCl (30mL) 中的混合物在N₂气氛下在130°C下搅拌过夜。在LCMS指示反应已完成之后,将溶液冷却到室温,用水淬灭,并用DCM萃取。将有机层用饱和盐水洗涤两次,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过二氧化硅柱色谱法纯化残留物,得到呈黄色油状的3-3 (1.08g, 42%)。LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, 柱:Waters X-Bridge C18 (50mm×4.6mm×3.5μm); 柱温:40°C; 流动速率:2.0毫升/分钟; 移动相:在1.6分钟内95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN], 然后在这种条件下持续1.4分钟,最后在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并在这种条件下持续0.7分钟)。纯度:83.28%, Rt=0.77分钟;MS计算值:229.1;MS实验值:230.2[M+H]⁺。

[0523] 合成3-4。



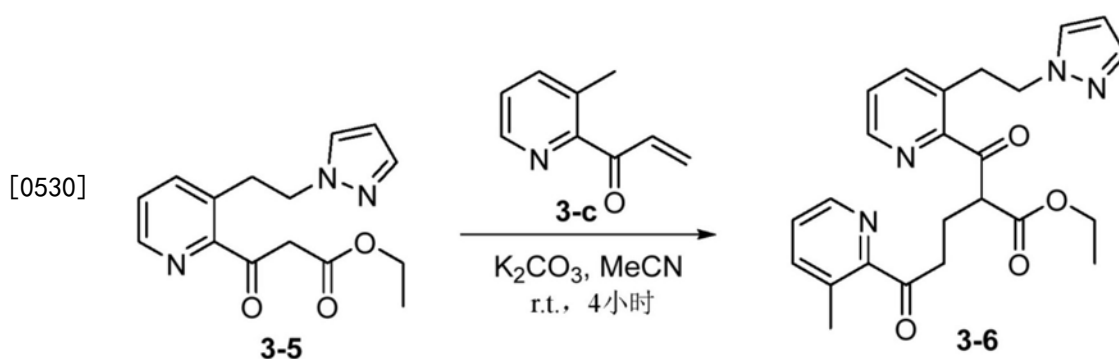
[0525] 将3-3 (1.08g, 4.7mmol) 和Pd/C (110mg) 于MeOH (40mL) 中的混合物在H₂气氛下在室温下搅拌4小时。在LCMS指示反应已完成之后,使反应混合物过滤通过硅藻土并浓缩,得到呈浅黄色油状的3-4 (900mg, 84%)。LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, 柱:Waters X-Bridge C18 (50mm×4.6mm×3.5μm); 柱温:40℃; 流动速率:2.0毫升/分钟; 移动相:在1.6分钟内95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN], 然后在这种条件下持续1.4分钟,最后在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并在这种条件下持续0.7分钟)。纯度:72.74%。Rt=1.33分钟;MS计算值:231.1;MS实验值:232.2 [M+H]⁺。

[0526] 合成3-5。



[0528] 在N₂气氛下在-50℃下向3-4 (900mg, 3.9mmol)、乙酸乙酯 (1029mg, 11.7mmol) 于THF (30mL) 中的溶液中逐滴添加LiHMDS (11.7mL, 11.7mmol, 1M THF溶液), 并将混合物在-50℃下搅拌30分钟。将反应物用2N水性HCl淬灭并用甲基叔丁醚 (MTBE) 洗涤。然后,将混合物用40%水性NaOH调整到pH 9并用DCM萃取。将有机层用饱和盐水洗涤两次,经无水Na₂SO₄干燥,并真空浓缩,得到呈黄色油状的3-5 (1.0g, 89%)。LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, 柱:Waters X-Bridge C18 (50mm×4.6mm×3.5μm); 柱温:40℃; 流动速率:2.0毫升/分钟; 移动相:在1.6分钟内95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN], 然后在这种条件下持续1.4分钟,最后在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并在这种条件下持续0.7分钟)。纯度:73.60%。Rt=0.97分钟;MS计算值:287.1;MS实验值:288.2 [M+H]⁺。

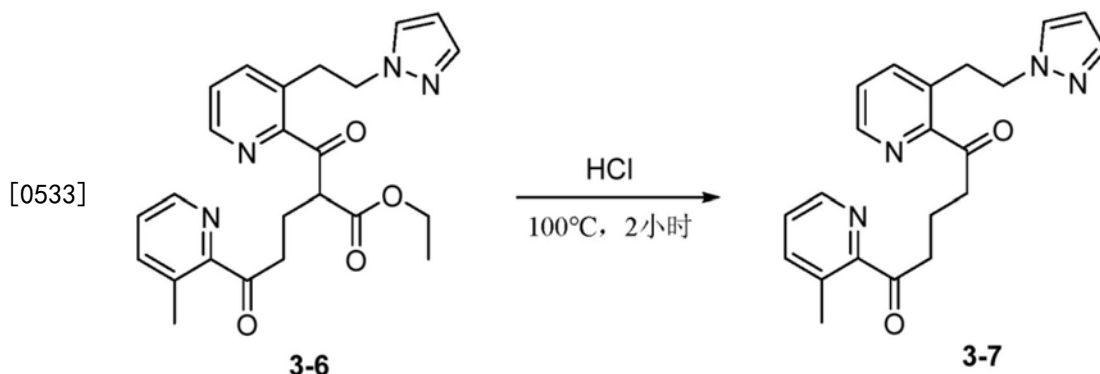
[0529] 合成3-6。



[0531] 将3-5 (1.0g, 3.48mmol)、K₂CO₃ (481mg, 3.48mmol) 于CH₃CN (50ml) 中的悬浮液在N₂气氛下在室温下搅拌15分钟,然后添加3-c (768mg, 5.23mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜,倒入水性NaHCO₃中,并用DCM萃取。将有机层用饱和盐水洗涤两次,经无水Na₂SO₄干燥,并真空浓缩,得到呈黄色油状的3-6 (1.5g, 99%)。LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, 柱:Waters X-Bridge C18 (50mm×4.6mm×3.5μm); 柱温:40℃; 流动速率:2.0毫升/分钟; 移动相:在1.6分钟内95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN], 然

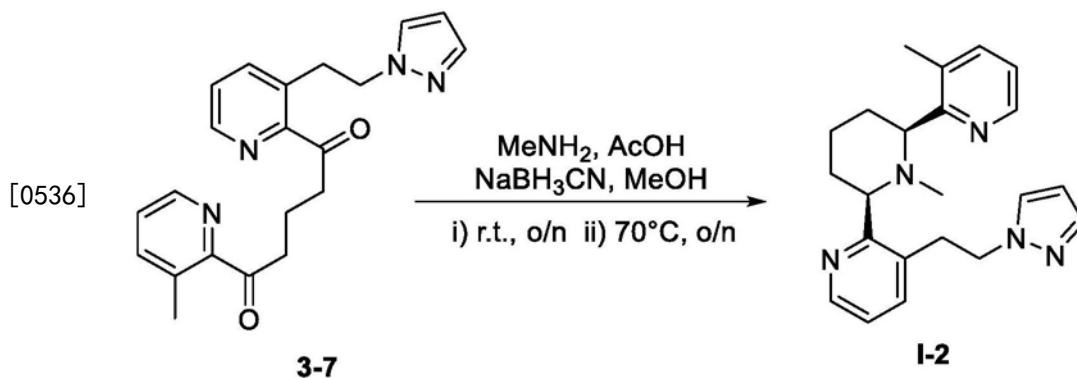
后在这种条件下持续1.4分钟,最后在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并在这种条件下持续0.7分钟)。纯度:70.89%, $R_t=1.99$ 分钟;MS计算值:434.2;MS实验值:435.2[M+H]⁺。

[0532] 合成3-7.



[0534] 将3-6 (1.5g, 3.46mmol) 于水性浓HCl (30ml) 中的溶液在100°C下搅拌2小时并真空浓缩。将残留物溶解于 H_2O 中,用20%水性NaOH调整到pH 9,并用DCM萃取。将有机层用饱和盐水洗涤两次,经无水 Na_2SO_4 干燥,真空浓缩,并通过二氧化硅柱色谱法纯化,得到呈黄色油状的3-7 (700mg, 56%)。LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, 柱:Waters X-Bridge C18 (50mm×4.6mm×3.5 μm);柱温:40°C;流动速率:2.0毫升/分钟;移动相:在1.6分钟内95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% [CH_3CN],然后在这种条件下持续1.4分钟,最后在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并在这种条件下持续0.7分钟)。纯度:93.32%, $R_t=1.86$ 分钟;MS计算值:362.2;MS实验值:363.3[M+H]⁺。

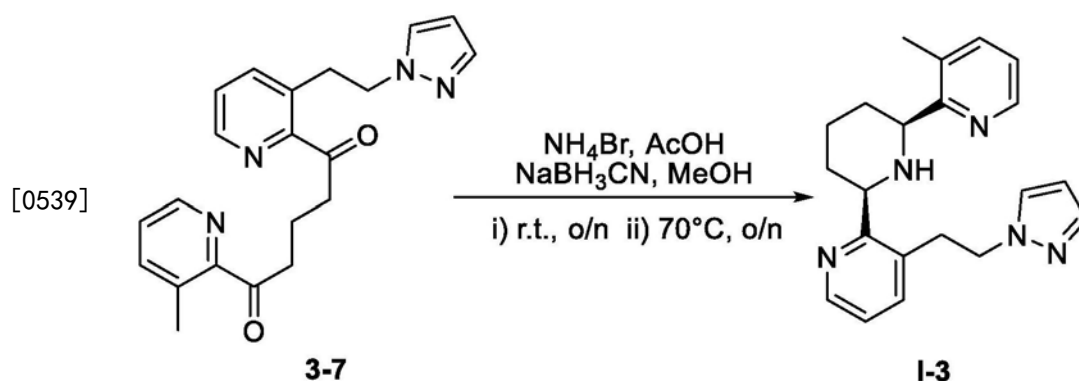
[0535] 合成I-2: (+/-) 3-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)-2-((2R,6S)-1-甲基-6-(3-甲基吡啶-2-基)哌啶-2-基)吡啶。



[0537] 在 N_2 气氛下向3-7 (200mg, 0.55mmol)、 MeNH_2 (51mg, 1.65mmol)、AcOH (114mg, 0.61mmol) 于无水甲醇 (10ml) 中的溶液中添加 NaBH_3CN (52mg, 0.83mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜并在70°C下再搅拌24小时。然后将其用水性 NaHCO_3 淬灭并用DCM萃取。将有机层用饱和盐水洗涤两次,经无水 Na_2SO_4 干燥,真空浓缩并通过制备型TLC纯化,得到呈黄色油状的I-2 (32mg, 17%)。LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, 柱:Waters X-Bridge C18 (50mm×4.6mm×3.5 μm);柱温:40°C;流动速率:2.0毫升/分钟;移动相:在1.6分钟内95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% [CH_3CN],然后在这种条件下持续1.4分钟,最后在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并在这种条件下持续0.7分钟)。纯度:91.29%, $R_t=1.70$ 分钟;MS计算值:361.2;MS实验值:362.4。HPLC (Agilent

HPLC 1200,柱:Waters X-Bridge C18 (150mm×4.6mm×3.5μm);柱温:40℃;流动速率:1.0毫升/分钟;移动相:在10分钟内95% [水+10mM NH₄HCO₃]和5% [CH₃CN]到0% [水+10mM NH₄HCO₃]和100% [CH₃CN],然后在这种条件下持续5分钟,最后在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃]和5% [CH₃CN]并在这种条件下持续5分钟)。纯度:92.73%,Rt=8.07分钟;MS计算值:361.2;MS实验值:362.4[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ:8.44-8.41 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.37 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.01-6.98 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.37-4.30 (m, 2H), 3.54-3.20 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.89-1.84 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.59-1.54 (m, 2H)。

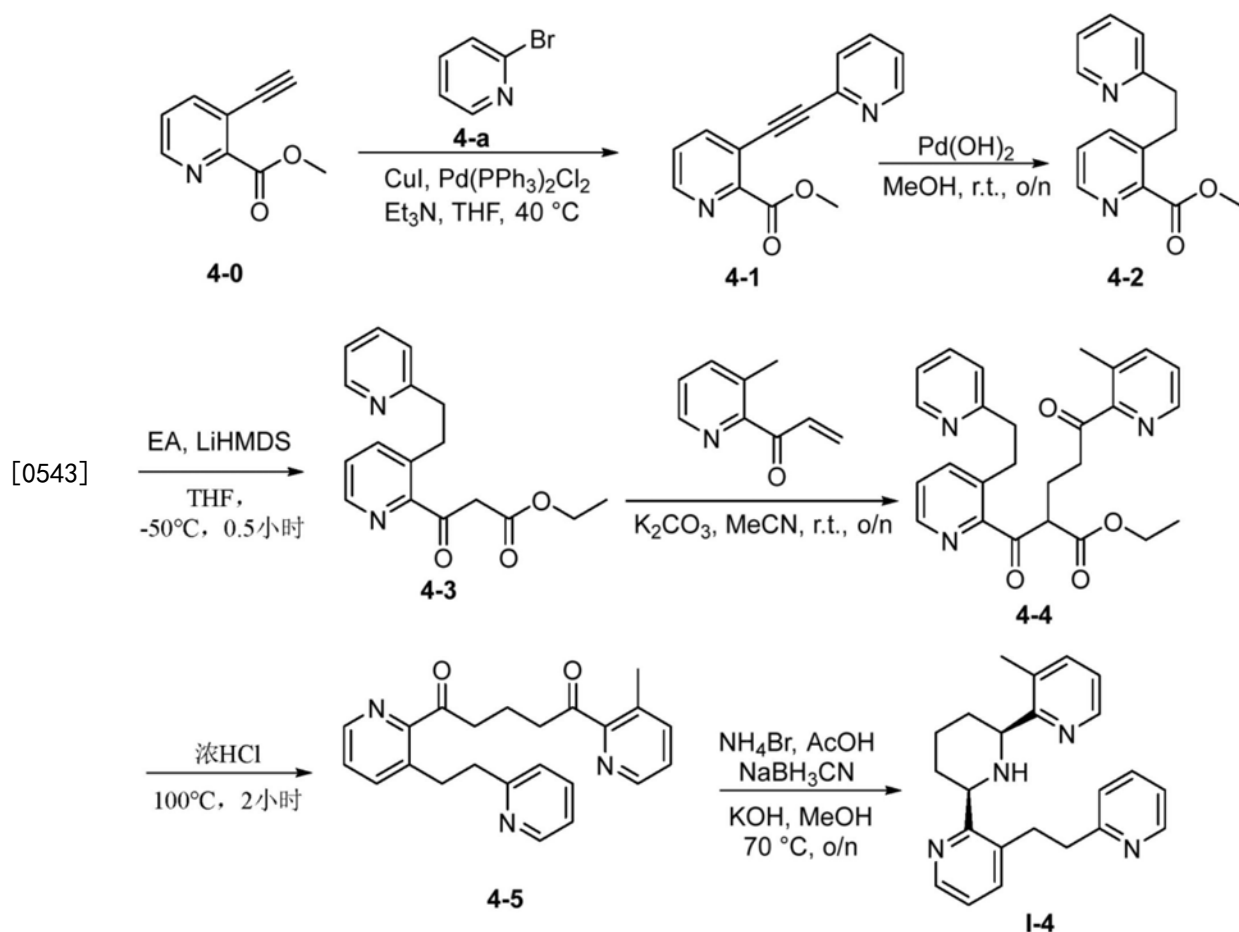
[0538] 合成I-3: (+/-) 3- (2- (1H-吡唑-1-基) 乙基) -2- ((2R,6S) -6- (3-甲基吡啶-2-基) 哌啶-2-基) 吡啶。



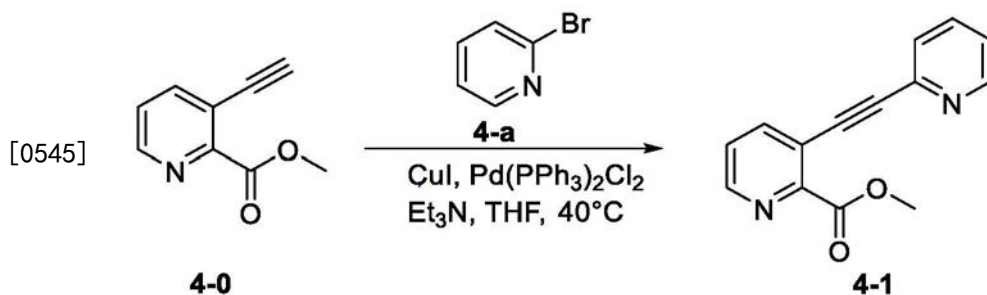
[0540] 在N₂气氛下向3-7 (200mg, 0.55mmol)、NH₄Br (162mg, 1.65mmol)、AcOH (114mg, 0.61mmol)于无水甲醇(10ml)中的溶液中添加NaBH₃CN (52mg, 0.83mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜并在70℃下再搅拌24小时。然后将其用水性NaHCO₃淬灭并用DCM萃取。将有机层用饱和盐水洗涤两次,经无水Na₂SO₄干燥,真空浓缩并通过制备型TLC纯化,得到呈黄色油状的I-3 (25mg, 13%)。LCMS (Agilent LCMS 1200-6120,柱:Waters X-Bridge C18 (50mm×4.6mm×3.5μm);柱温:40℃;流动速率:2.0毫升/分钟;移动相:在1.6分钟内95% [水+10mM NH₄HCO₃]和5% [CH₃CN]到0% [水+10mM NH₄HCO₃]和100% [CH₃CN],然后在这种条件下持续1.4分钟,最后在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃]和5% [CH₃CN]并在这种条件下持续0.7分钟)。纯度:98.45%,Rt=1.64分钟;MS计算值:347.2;MS实验值:348.4。HPLC (Agilent HPLC 1200,柱:Waters X-Bridge C18 (150mm×4.6mm×3.5μm);柱温:40℃;流动速率:1.0毫升/分钟;移动相:在10分钟内95% [水+10mM NH₄HCO₃]和5% [CH₃CN]到0% [水+10mM NH₄HCO₃]和100% [CH₃CN],然后在这种条件下持续5分钟,最后在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃]和5% [CH₃CN]并在这种条件下持续5分钟)。纯度:96.28%,Rt=7.80分钟;MS计算值:347.2;MS实验值:348.4[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ:8.44 (dd, J=1.6, 4.8Hz, 1H), 8.38 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.49 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.36 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.10 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.08 (t, J=2.0Hz, 1H), 4.41-4.31 (m, 2H), 4.21-4.14 (m, 2H), 3.27-3.11 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.69-1.60 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.19-1.17 (m, 1H)。

[0541] 实例4:合成I-4

[0542] I-4的合成方案

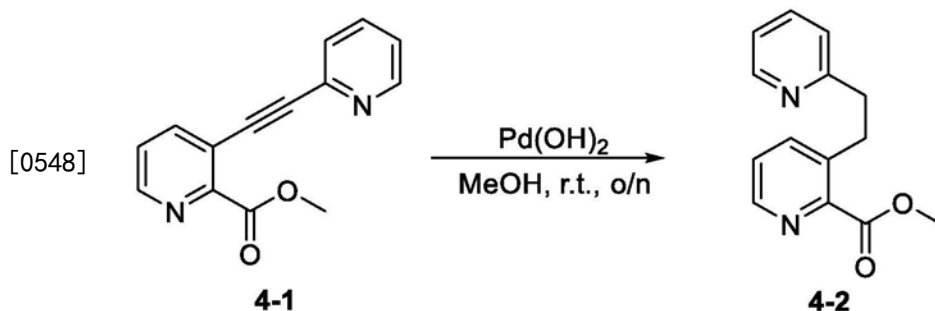


[0544] 合成4-1.



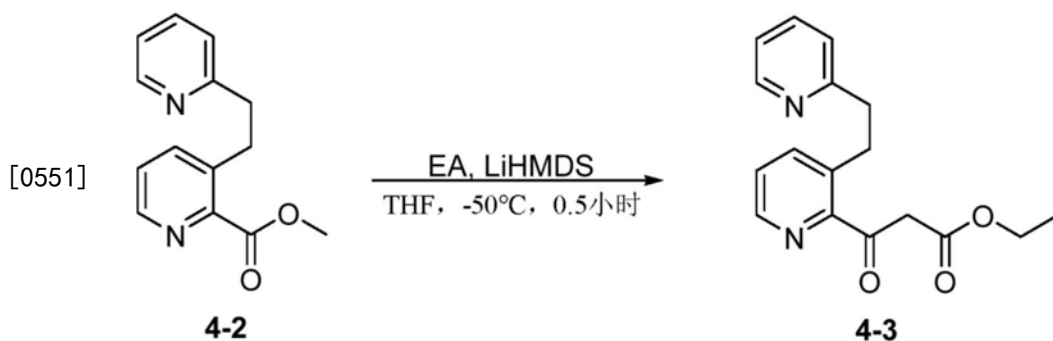
[0546] 向4-a (1.45g, 9.18mmol)、CuI (176.7mg, 0.93mmol)、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (838.9mg, 0.93mmol) 于TEA/THF (1/1, 100mL) 中的悬浮液中添加4-0 (1.5g, 9.31mmol)。将混合物在40°C下搅拌2小时。将反应混合物冷却到室温并真空浓缩, 并通过柱色谱法纯化残留物, 得到呈黄色油状的4-1 (1.2g, 54%)。LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, 柱: Waters X-Bridge C18 (50mm × 4.6mm × 3.5 μ m); 柱温: 40°C; 流动速率: 2.0毫升/分钟; 移动相: 在1.6分钟内90% [(总计10mM $AcONH_4$) H_2O /MeCN=900/100 (v/v)] 和10% [(总计10mM $AcONH_4$) H_2O /MeCN=100/900 (v/v)] 到10% [(总计10mM $AcONH_4$) H_2O /MeCN=900/100 (v/v)] 和90% [(总计10mM $AcONH_4$) H_2O /MeCN=100/900 (v/v)], 然后在这种条件下持续2.4分钟, 最后在0.1分钟内变为90% [(总计10mM $AcONH_4$) H_2O /MeCN=900/100 (v/v)] 和10% [(总计10mM $AcONH_4$) H_2O /MeCN=100/900 (v/v)] 并在这种条件下持续0.7分钟)。纯度: 73.47%, R_t =1.19分钟; MS计算值: 238.1; MS实验值: 239.0 $[M+H]^+$ 。

[0547] 合成4-2.



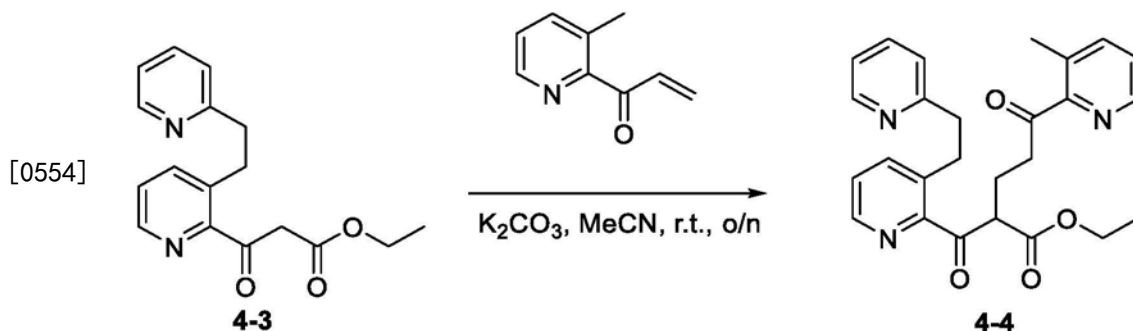
[0549] 将4-1 (1.0g, 4.18mmol) 和20%Pd(OH)₂ (588.0mg, 0.84mmol) 于MeOH(100mL) 中的混合物在H₂气氛下在25℃下搅拌过夜。在反应完成之后,使混合物过滤通过硅藻土并真空浓缩,得到呈黄色油状的粗制4-2(900.0mg, 89%),其不经进一步纯化即可用于下一步骤中。LCMS(Agilent LCMS 1200-6120,柱:Waters X-Bridge C18(50mm×4.6mm×3.5μm);柱温:40℃;流动速率:2.0毫升/分钟;移动相:在1.6分钟内95% [水+10mM NH₄HCO₃]和5% [CH₃CN]到0% [水+10mM NH₄HCO₃]和100% [CH₃CN],然后在这种条件下持续1.4分钟,最后在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃]和5% [CH₃CN]并在这种条件下持续0.7分钟)。纯度:75.87%,Rt=1.40分钟;MS计算值:242.1;MS实验值:243.2[M+H]⁺。

[0550] 合成4-3。



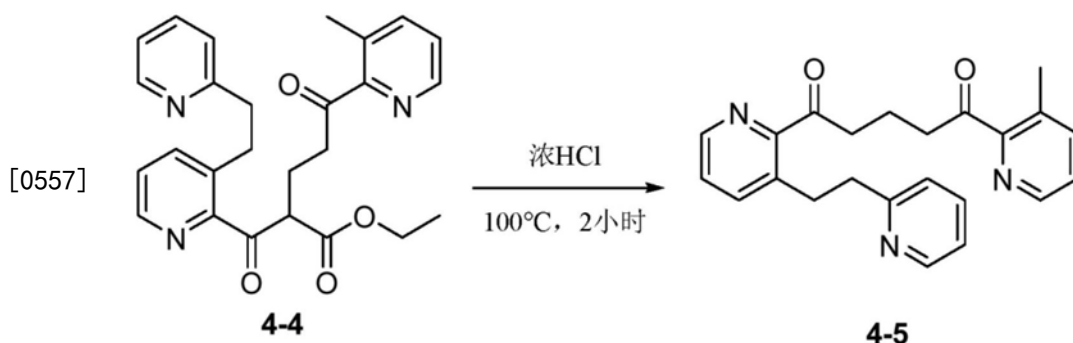
[0552] 在-50℃下向4-2(900.0mg, 3.72mmol) 和EA(1.96g, 22.32mmol) 于THF(50mL) 中的溶液中添加1N LiHMDS(11.2mL, 11.16mmol, 1N于THF中)。将混合物在-50℃下搅拌1小时。将混合物添加到2N水性HCl中并用MTBE萃取两次,用1N水性NaOH将水层中和到约pH=9,并且然后将其用DCM(150mL×3) 萃取。将合并有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到呈黄色油状的粗制4-3(900mg, 81%),其不经进一步纯化即可用于下一步骤中。LCMS(Agilent LCMS 1200-6120,柱:Waters X-Bridge C18(50mm×4.6mm×3.5μm);柱温:40℃;流动速率:2.0毫升/分钟;移动相:在1.6分钟内95% [水+10mM NH₄HCO₃]和5% [CH₃CN]到0% [水+10mM NH₄HCO₃]和100% [CH₃CN],然后在这种条件下持续1.4分钟,最后在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃]和5% [CH₃CN]并在这种条件下持续0.7分钟)。纯度:74.77%,Rt=1.73分钟;MS计算值:298.1;MS实验值:299.2[M+H]⁺。

[0553] 合成4-4。



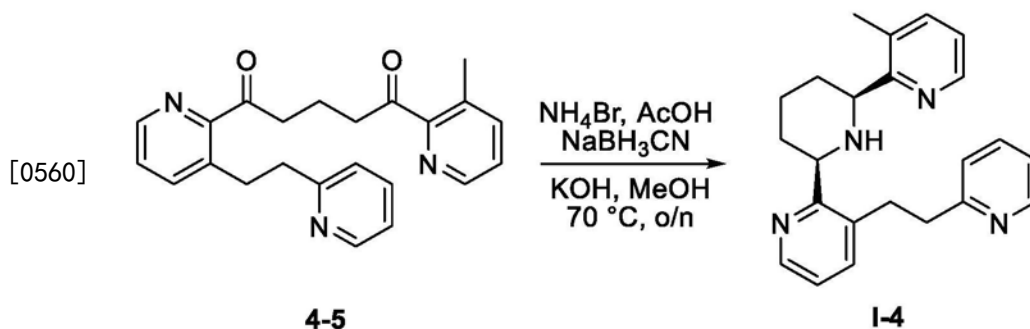
[0555] 在室温下向4-3 (900mg, 3.02mmol) 和 K_2CO_3 (417mg, 3.02mmol) 于MeCN (40mL) 中的溶液中添加1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮 (577mg, 3.93mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将其用水稀释并用DCM (100mL \times 3) 萃取。将合并有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到呈黄色油状的粗制4-4 (1.05g, 78%), 其不经进一步纯化即可用于下一步骤中。LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, 柱: Waters X-Bridge C18 (50mm \times 4.6mm \times 3.5 μ m); 柱温: 40 $^\circ$ C; 流动速率: 2.0毫升/分钟; 移动相: 在1.6分钟内95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN], 然后在这种条件下持续1.4分钟, 最后在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并在这种条件下持续0.7分钟)。纯度: 58.82%, R_t = 2.03分钟; MS计算值: 445.2; MS实验值: 446.3 [M+H] $^+$ 。

[0556] 合成4-5。



[0558] 将4-4混合物 (1.0g, 2.25mmol) 添加到水性浓HCl (30ml) 中并在100 $^\circ$ C下搅拌2小时。在完全反应之后, 将反应混合物冷却到室温并真空浓缩。将水添加到残留物中并用DCM (100mL \times 3) 萃取。将合并有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到呈黄色油状的粗制4-5 (600mg, 72%), 其不经进一步纯化即可用于下一步骤中。LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, 柱: Waters X-Bridge C18 (50mm \times 4.6mm \times 3.5 μ m); 柱温: 40 $^\circ$ C; 流动速率: 2.0毫升/分钟; 移动相: 在1.6分钟内95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN], 然后在这种条件下持续1.4分钟, 最后在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并在这种条件下持续0.7分钟)。纯度: 72.73%, R_t = 1.91分钟; MS计算值: 373.2; MS实验值: 374.3 [M+H] $^+$ 。

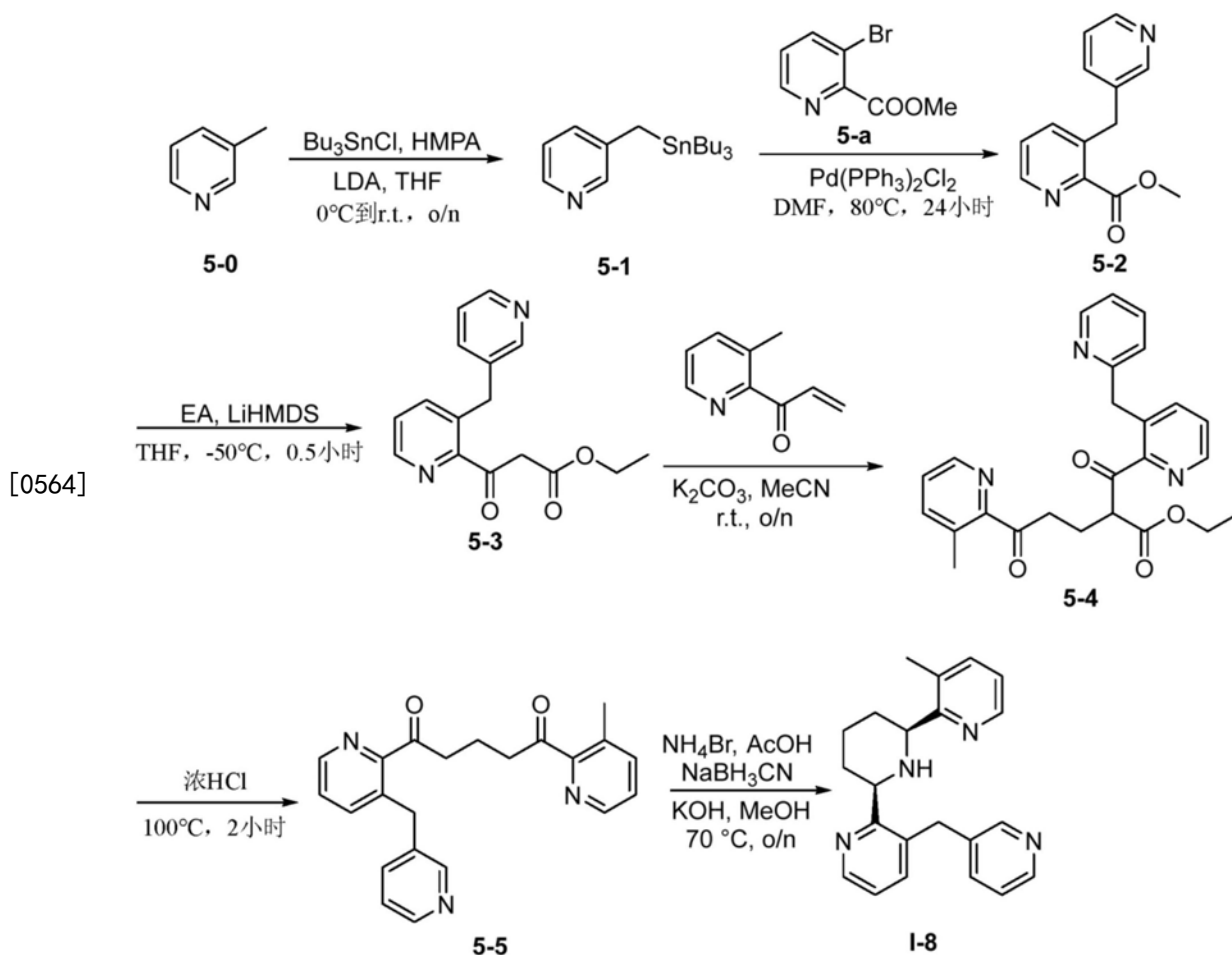
[0559] 合成I-4: (+/-) 3-甲基-2-((2S,6R)-6-(3-(2-(吡啶-2-基)乙基)吡啶-2-基)哌啶-2-基)吡啶。



[0561] 向4-5 (250mg, 0.67mmol)、 NH_4Br (76.4mg, 2.68mmol)、 AcOH (72mg, 0.74mmol) 和 KOH (9.5mg, 0.17mmol) 于 MeOH (20mL) 中的溶液中添加 NaBH_3CN (62.6mg, 1.01mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜, 然后在 70°C 下搅拌过夜。将反应混合物冷却到室温并用饱和 NaHCO_3 水溶液淬灭。将混合物真空浓缩并用 DCM (100mL \times 3) 萃取。将合并有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩并通过制备型HPLC纯化, 得到呈黄色油状的I-4 (66mg, 28%)。LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, 柱: Waters X-Bridge C18 (50mm \times 4.6mm \times 3.5 μm); 柱温: 40°C ; 流动速率: 2.0毫升/分钟; 移动相: 在1.6分钟内95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN], 然后在这种条件下持续1.4分钟, 最后在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并在这种条件下持续0.7分钟)。纯度: 100.00%, $R_t = 1.73$ 分钟; MS计算值: 358.2; MS实验值: 359.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。HPLC (Agilent HPLC 1200, 柱: Waters X-Bridge C18 (150mm \times 4.6mm \times 3.5 μm); 柱温: 40°C ; 流动速率: 1.0毫升/分钟; 移动相: 在10分钟内95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 到0% [水+10mM NH_4HCO_3] 和100% [CH_3CN], 然后在这种条件下持续5分钟, 最后在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3] 和5% [CH_3CN] 并在这种条件下持续5分钟)。纯度: 97.53%, $R_t = 8.23$ 分钟; MS计算值: 358.2; MS实验值: 359.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.53-8.52 (m, 1H), 8.41 (dd, $J = 4.8, 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.37 (dd, $J = 4.8, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 7.09-7.05 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 3H), 4.19-4.11 (m, 2H), 3.12-2.95 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.65-1.49 (m, 3H)。

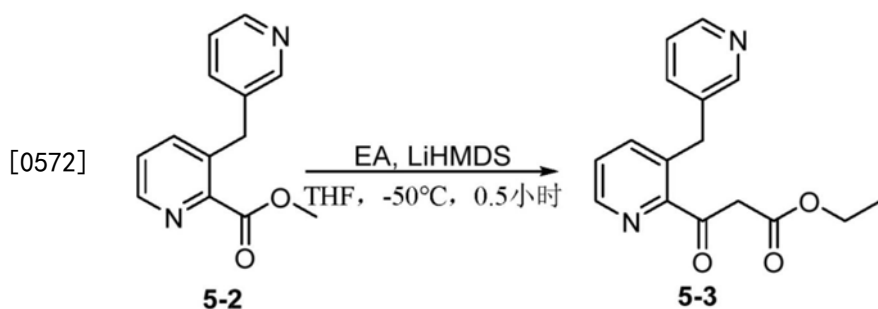
[0562] 实例5: 合成I-8

[0563] I-8的合成方案



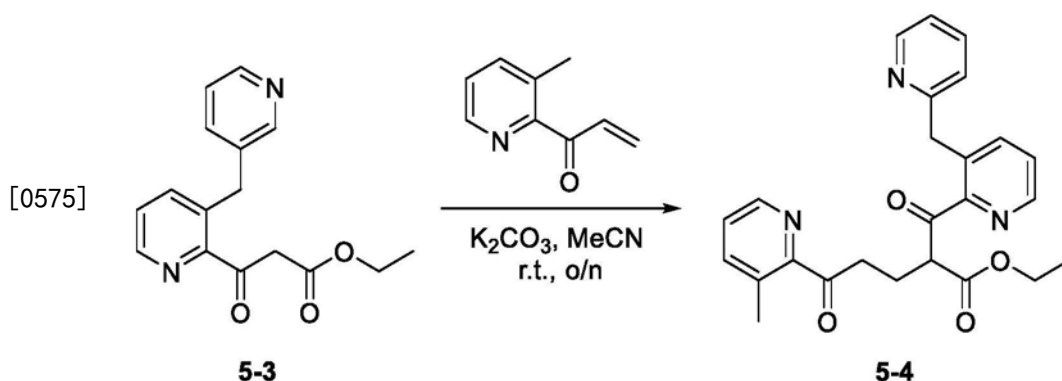
[0570] 向5-1 (3.50g, 9.1mmol) 和5-a (1.59g, 7.6mmol) 于DMF (50mL) 中的溶液中添加Pd (PPh₃)₂Cl₂ (0.53g, 0.76mmol) 并将混合物在70℃下搅拌过夜。在反应完成之后, 将混合物添加到H₂O (150mL) 中并用DCM洗涤两次。将合并有机层用水和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并真空浓缩。通过柱色谱法纯化残留物, 得到呈浅黄色油状的5-2 (0.6g, 35%)。LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, 柱: Waters X-Bridge C18 (50mm×4.6mm×3.5μm); 柱温: 40℃; 流动速率: 2.0毫升/分钟; 移动相: 在1.6分钟内95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN], 然后在这种条件下持续1.4分钟, 最后在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并在这种条件下持续0.7分钟)。纯度: 82.80%, Rt = 1.31分钟; MS计算值: 228.1; MS实验值: 229.4 [M+H]⁺。

[0571] 合成5-3。



[0573] 在-50℃下向5-2 (320.0mg, 1.4mmol) 和EA (246.4mg, 2.8mmol) 于THF (15mL) 中的溶液中添加1N LiHMDS (4.2mL, 4.2mmol) 并将混合物在-50℃下搅拌0.5小时。在反应完成之后, 将混合物添加到2N水性HCl中并用MTBE洗涤两次, 将水层用1N水性NaOH中和到约pH=9并用DCM (30mL×3) 萃取。将合并有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到呈黄色油状的粗制5-3 (375.2mg, 94%), 其不经进一步纯化即可用于下一步骤中。LCMS (Agilent LCMS 1200-6120, 柱: Waters X-Bridge C18 (50mm×4.6mm×3.5μm); 柱温: 40℃; 流动速率: 2.0毫升/分钟; 移动相: 在1.6分钟内95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 到0% [水+10mM NH₄HCO₃] 和100% [CH₃CN], 然后在这种条件下持续1.4分钟, 最后在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃] 和5% [CH₃CN] 并在这种条件下持续0.7分钟)。纯度: 68.36%, Rt = 1.62分钟; MS计算值: 284.1; MS实验值: 285.2 [M+H]⁺。

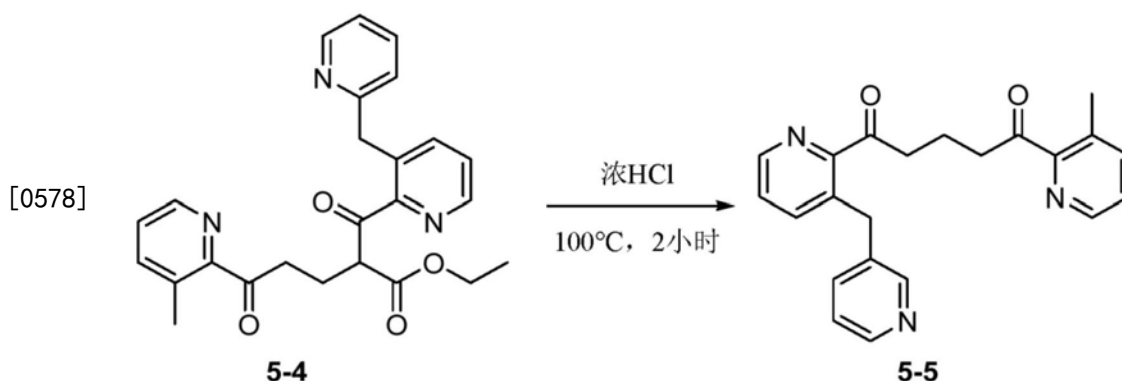
[0574] 合成5-4。



[0576] 在室温下向5-3 (373.2mg, 1.31mmol) 和K₂CO₃ (180.8mg, 1.31mmol) 于MeCN (15mL) 中的溶液中添加1-(3-甲基吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮 (193.8mg, 1.31mmol) 并将混合物在室温下搅拌过夜。然后, 将水添加到混合物中并用DCM (100mL×3) 萃取混合物。将合并有机层用

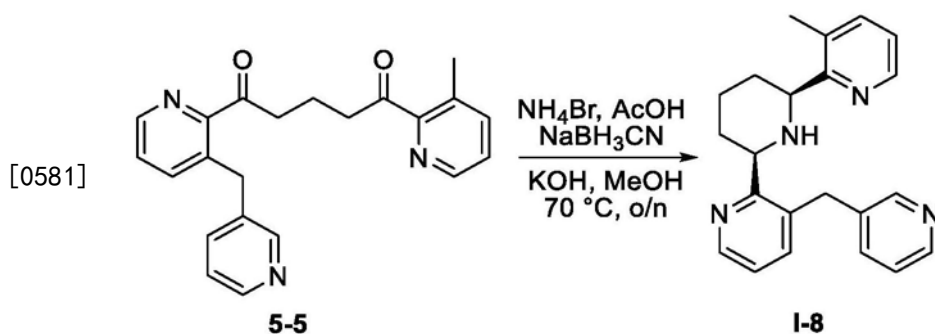
盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并真空浓缩,得到呈黄色油状的粗制5-4(450.2mg,70%),其不经进一步纯化即可用于下一步骤中。LCMS (Agilent LCMS1200-6120,柱:Waters X-Bridge C18 (50mm \times 4.6mm \times 3.5 μm);柱温:40 $^\circ\text{C}$;流动速率:2.0毫升/分钟;移动相:在1.6分钟内95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% [CH_3CN],然后在这种条件下持续1.4分钟,最后在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并在这种条件下持续0.7分钟)。纯度:54.61%, $R_t=1.94$ 分钟;MS计算值:431.2;MS实验值:432.3[M+H] $^+$ 。

[0577] 合成5-5.



[0579] 将5-4混合物(450.0mg,1.04mmol)添加到水性浓HCl(10ml)中并在100 $^\circ\text{C}$ 下搅拌2小时。将其冷却到室温并真空浓缩。将水添加到残留物中并用DCM(100mL \times 3)萃取。将合并有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩,并通过柱色谱法纯化残留物,得到呈黄色油状的5-5(180.9mg,48%)。LCMS (Agilent LCMS 1200-6120,柱:Waters X-Bridge C18 (50mm \times 4.6mm \times 3.5 μm);柱温:40 $^\circ\text{C}$;流动速率:2.0毫升/分钟;移动相:在1.6分钟内95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]到0% [水+10mM NH_4HCO_3]和100% [CH_3CN],然后在这种条件下持续1.4分钟,最后在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH_4HCO_3]和5% [CH_3CN]并在这种条件下持续0.7分钟)。纯度:65.97%, $R_t=1.82$ 分钟;MS计算值:359.2;MS实验值:360.3[M+H] $^+$ 。

[0580] 合成I-8:(+/-)3-甲基-2-((2S,6R)-6-(3-(吡啶-3-基甲基)吡啶-2-基)哌啶-2-基)吡啶。



[0582] 向5-5(100.0mg,0.28mmol)、 NH_4Br (219.5mg,2.28mmol)、AcOH(18.6mg,0.31mmol)和KOH(3.9mg,0.07mmol)于MeOH(10ml)中的溶液中添加 NaBH_3CN (26.5mg,0.42mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜并且然后在70 $^\circ\text{C}$ 下搅拌过夜。将其冷却到室温,用水稀释,并真空浓缩。将残留物用DCM(100mL \times 3)萃取,用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,并通过制备型TLC纯化,得到呈浅黄色油状的I-8(15.5mg,16%)。LCMS (Agilent LCMS 1200-6120,柱:

Waters X-Bridge C18 (50mm×4.6mm×3.5μm);柱温:40℃;流动速率:2.0毫升/分钟;移动相:在1.6分钟内95% [水+10mM NH₄HCO₃]和5% [CH₃CN]到0% [水+10mM NH₄HCO₃]和100% [CH₃CN],然后在这种条件下持续1.4分钟,最后在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃]和5% [CH₃CN]并在这种条件下持续0.7分钟)。纯度:95.55%,Rt=1.65分钟;MS计算值:344.2;MS实验值:345.3[M+H]⁺。HPLC (Agilent HPLC 1200,柱:Waters X-Bridge C18 (150mm×4.6mm×3.5μm);柱温:40℃;流动速率:1.0毫升/分钟;移动相:在10分钟内95% [水+10mM NH₄HCO₃]和5% [CH₃CN]到0% [水+10mM NH₄HCO₃]和100% [CH₃CN],然后在这种条件下持续5分钟,最后在0.1分钟内变为95% [水+10mM NH₄HCO₃]和5% [CH₃CN]并在这种条件下持续5分钟)。纯度:93.79%,Rt=7.61分钟;MS计算值:344.2;MS实验值:345.4[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ:8.48-8.46 (m,2H),8.42 (d,J=3.6Hz,1H),8.37 (d,J=4.0Hz,1H),7.34 (t,2H),7.27 (d,J=7.2Hz,1H),7.16-7.13 (m,1H),7.04 (dd,J=7.6,4.8Hz,1H),6.97 (dd,J=7.6,4.8Hz,1H),4.15-3.99 (m,4H),2.28 (m,3H),2.00-1.97 (m,1H),1.75-1.64 (m,3H),1.63-1.46 (m,2H),1.18 (s,1H)。

[0583] 实例6:REGA筛选分析

[0584] 细胞内CXCL-12诱导的钙移动分析

[0585] 使用钙反应性荧光探针和FLIPR系统评估由趋化因子或趋化因子衍生的肽诱导的细胞内钙移动。将CXCR-4转染的U87细胞系(U87.CXCR4)细胞以20,000个细胞/孔接种于明胶涂布的黑壁96孔板中并且培育12小时。然后,在37℃下用4μM最终浓度的荧光钙探针Fluo-2乙酰氧基甲基将细胞负载于分析缓冲液(具有20mM HEPES缓冲液和0.2%牛血清白蛋白的汉克氏平衡盐溶液(Hanks'balanced salt solution),pH 7.4)中45分钟。然后在37℃下通过使用荧光成像板读取器(FLIPR Tetra,分子装置(Molecular Devices))同时监测所有孔中的随时间而变的荧光来测量由CXCL-12(25-50ng/mL)诱导的细胞内钙移动。在添加CXCL-12之前15分钟添加测试化合物并加以监测以查看化合物自身是否诱导信号(激动特性)。

[0586] 趋化因子(CXCL12-AF647)结合抑制分析

[0587] 将表达CXCR4的Jurkat细胞用分析缓冲液(具有20mM HEPES缓冲液和0.2%牛血清白蛋白的汉克氏平衡盐溶液,pH 7.4)洗涤一次,并且然后在室温下与在分析缓冲液中以剂量依赖性浓度稀释的测试化合物一起培育15分钟。随后,将CXCL12-AF647(25ng/mL)添加到培育化合物的细胞中。在室温下培育细胞30分钟。此后,将细胞在分析缓冲液中洗涤两次,固定于含1%多聚甲醛的PBS中,并在配备有635nm红色二极管激光器的FACSCalibur流式细胞仪的FL4通道(美国加利福尼亚州圣何塞的百克顿-迪金森公司(Becton Dickinson,San Jose,CA,USA))上进行分析。

[0588] 根据下式计算CXCL12-AF647结合的抑制百分比: $[1 - ((\text{MFI} - \text{MFI}_{\text{NC}}) / (\text{MFI}_{\text{PC}} - \text{MFI}_{\text{NC}}))] \times 100$,其中MFI为在存在抑制剂的情况下与CXCL12-AF647一起培育的细胞的平均荧光强度,MFI_{NC}为在阴性对照中测量的平均荧光强度(即,未标记细胞的自发荧光),并且MFI_{PC}为阳性对照(即,暴露于单独CXCL12-AF647的细胞)的平均荧光强度。

[0589] 分析结果

[0590] 表2显示所选择的本发明化合物在上文所描述的分析中的活性。化合物编号对应于表1中的化合物编号。指明为“A”的具有活性的化合物提供0.01到100nM的IC₅₀;指明为“B”

的具有活性的化合物提供 $>100\text{nm}$ 到 $<1\mu\text{M}$ 的 IC_{50} ；并且指明为“C”的具有活性的化合物提供 $1\mu\text{M}$ 或更大的 IC_{50} 。

[0591] 表2:对 Ca^{2+} 信号传导的抑制和对CXCL12结合的抑制

化合物编号	IC_{50} CXCL-12 Ca^{2+} 通量 U87.CXCR4+ (nM)	IC_{50} CXCL-12 结合 Jurkat (nM)
I-1	C	B
I-2	C	B
I-3	C	C
I-4	C	B
I-5	C	C
I-6	C	C
I-7	C	B
I-8	C	C
I-9	A	A

[0594] 虽然我们已经描述了本发明的多个实施例,但显而易见的是,可以改变我们的基础实例以提供利用本发明的化合物和方法的其它实施例。因此,应了解,本发明的范围应由所附权利要求书而非所举例表示的特定实施例来定义。