(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118488946 A
(43)申请公布日 2024.08.13

(21)申请号 202280085161.8
(22)申请日 2022.12.20
(30)优先权数据
63/292,617 2021.12.22 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.06.21
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/082011 2022.12.20
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/122581 EN 2023.06.29
(71)申请人 吉利德科学公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 G·巴兰 P·A·布隆格伦 J·A·科德利 Z·杜 M·金 R·托马斯-特兰 M·T·图德斯科 C·文卡塔拉马尼
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 秦剑
(51)Int.Cl.
C07D 401/04(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
C07D 401/14(2006.01)
C07D 405/14(2006.01)
C07D 471/08(2006.01)
A61K 31/454(2006.01)
A61K 31/4545(2006.01)
A61K 31/4748(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

权利要求书47页 说明书215页
序列表（电子公布）

(54)发明名称

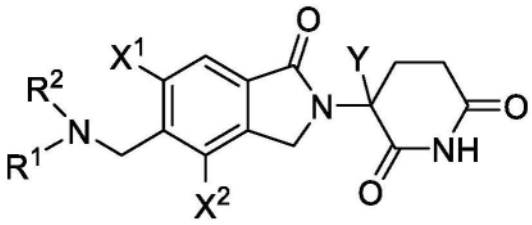
IKAROS锌指家族降解剂及其用途

(57)摘要

本公开整体涉及结合IKAROS家族锌指(IKZF)蛋白并充当其降解剂的化合物,该蛋白诸如IKZF 2(Helios)和/或IKZF4(Eos)。本公开还涉及这些化合物用于制备用于通过IKZF蛋白,诸如IKZF2和/或IKZF4的结合和降解来治疗疾病和/或病症的药物的用途,包括癌症。

CN 118488946 A

1.一种式(I)的化合物，



(I)

或其药学上可接受的盐的方法，其中：

R^1是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-15}环烷基、具有1至2个选自氮、氧和硫的杂原子的4元至14元杂环基、C_{6-14}芳基或具有1至2个选自氮、氧和硫的杂原子的6元至14元杂芳基，其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个至四个Z^1取代，所述Z^1能够相同或不同；

R^2是氢或C_{1-3}烷基；

X^1和X^2各自独立地是氢、氟或氯；

Y是氢；

每个Z^1独立地是氰基、羟基、氧代基、亚氨基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、具有1至2个选自氮、氧和硫的杂原子的4元至10元杂环基、C_{6-10}芳基、具有1至2个选自氮、氧和硫的杂原子的5元至10元杂芳基、-O-Z^{1A}、-C(O)-Z^{1A}，-C(O)O-Z^{1A}、

-C(O)-NH_2、-C(O)-NH(Z^{1A})、-C(O)-N(Z^{1A})$_2$、-NH_2、-NH(Z^{1A})、-N(Z^{1A})$_2$、-NHC(O)-Z^{1A}、-N(Z^{1A})C(O)-Z^{1A}、-NHC(O)O-Z^{1A}、-N(Z^{1A})C(O)O-Z^{1A}、-NHC(O)N(Z^{1A})$_2$、-N(Z^{1A})C(O)NH(Z^{1A})、-NHC(O)NH(Z^{1A})、-N(Z^{1A})C(O)N(Z^{1A})$_2$、-NHS(O)$_2$(Z^{1A})、-N(Z^{1A})S(O)$_2$(Z^{1A})、-NHS(O)$_2$N(Z^{1A})$_2$、-NHS(O)$_2$NH(Z^{1A})、-N(Z^{1A})S(O)$_2$NH(Z^{1A})、-N(Z^{1A})S(O)$_2$$NH_2$、-N($Z^{1A}$)S(O)$_2$N($Z^{1A}$)$_2$、-NHS(O)$_2$O($Z^{1A}$)、-N($Z^{1A}$)S(O)$_2$O($Z^{1A}$)、-OC(O)-$Z^{1A}$、-OC(O)O-$Z^{1A}$、-OC(O)-$NH_2$、-OC(O)-NH($Z^{1A}$)、-OC(O)-N($Z^{1A}$)$_2$、-S-$Z^{1A}$、-S(O)-$Z^{1A}$、

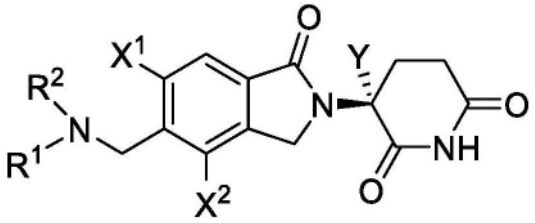
-S(O)(NH)-Z^{1A}、-S(O)$_2$$Z^{1A}$、-S(O)$_2$N($Z^{1A}$)$_2$或-S(O)($Z^{1A}$)$_2$，其中每个$Z^{1A}$能够相同或不同；其中每个$Z^1$亚氨基、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个至四个Z^{1A}取代，所述Z^{1A}能够相同或不同；

其中每个Z^{1A}独立地是羟基、卤素、氧代基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、具有1至2个选自氮、氧和硫的杂原子的4元至10元杂环基、C_{6-10}芳基、具有1至2个选自氮、氧和硫的杂原子的6元至10元杂芳基、-O-Z^{1B}、-C(O)-Z^{1B}、-C(O)O-Z^{1B}、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH(Z^{1B})、-C(O)-N(Z^{1B})$_2$、-NH_2、-NH(Z^{1B})、-N(Z^{1B})$_2$、-NHC(O)-Z^{1B}、-N(Z^{1B})C(O)-Z^{1B}、-NHC(O)O-Z^{1B}、-N(Z^{1B})C(O)O-Z^{1B}、-N(Z^{1B})C(O)N(Z^{1B})$_2$、-NHC(O)N(Z^{1B})$_2$、-N(Z^{1B})C(O)NH(Z^{1B})、-NHS(O)$_2$(Z^{1B})、-N(Z^{1B})S(O)$_2$(Z^{1B})、-NHS(O)$_2$N(Z^{1B})$_2$、-N(Z^{1B})S(O)$_2$NH(Z^{1B})、-NHS(O)$_2$NH(Z^{1B})、-N(Z^{1B})S(O)$_2$N(Z^{1B})$_2$、-N(Z^{1A})S(O)$_2$$NH_2$、-N($Z^{1B}$)S(O)$_2$O($Z^{1B}$)、-NHS(O)$_2$O($Z^{1B}$)、-OC(O)$Z^{1B}$、-OC(O)O-$Z^{1B}$、-OC(O)-N($Z^{1B}$)$_2$、-OC(O)-NH($Z^{1B}$)、-OC(O)-$NH_2$、-S-$Z^{1B}$、-S(O)$Z^{1B}$、-S(O)(NH)$Z^{1B}$、-S(O)$_2$$Z^{1B}$、-S(O)$_2$N($Z^{1B}$)$_2$、-S(O)$_2$NH($Z^{1B}$)或-S(O)(N$Z^{1B}$)$Z^{1B}$，其中每个$Z^{1A}$能够相同或不同；其中每个$Z^{1A}$烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个至四个Z^{1B}取代，所述Z^{1B}能够相同或不同；

其中每个Z^{1B}独立地是羟基、卤素、氧代基、氰基、C_{1-9}烷基、C_{1-9}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔

基、C_{3-10}环烷基、具有1至2个选自氮、氧和硫的杂原子的4元至10元杂环基、C_{6-10}芳基、具有1至2个选自氮、氧和硫的杂原子的6元至10元杂芳基、-CO_2-R^{XXA}、-NH_2、-SH、-O-R^{XXA}、-NH-R^{XXA}、-N(R^{XXA})(R^{XXB})、-C(O)-R^{XXA}、-C(O)O-R^{XXA}、-C(O)N(R^{XXA})(R^{XXB})、-N(R^{XXA})C(O)(R^{XXB})、-N(R^{XXA})C(O)O(R^{XXB})、-N(R^{XXA})C(O)NH(R^{XXB})、-N(R^{XXA})S(O)(R^{XXB})、-S-R^{XXA}、-S(O)N(R^{XXA})$_2$、-S(O)(R^{XXA})、-S(O)$_2$(R^{XXA})、-S(O)N(R^{XXA})(R^{XXB})、或-S(O)$_2$N(R^{XXA})(R^{XXB})，其中每个R^{XXA}和R^{XXB}独立地是氢、C_{1-9}烷基、C_{1-9}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-15}环烷基、具有1至2个选自氮、氧和硫的杂原子的4元至10元杂环基、C_{6-10}芳基或具有1至2个选自氮、氧和硫的杂原子的6元至10元杂芳基。

2.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中式(I)的化合物是式(Ia)的化合物



(Ia)

。

3.根据权利要求1或权利要求2所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中X^1和X^2各自是氢。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中Y是氘。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中

R^1是C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基、具有选自氮和氧的杂原子的4元至12元杂环基、C_{6-14}芳基或具有选自氮和氧的杂原子的6元至10元杂芳基，其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个至四个Z^1取代，所述Z^1能够相同或不同；

R^2是氢或C_{1-3}烷基；

X^1和X^2各自是氢；

Y是氢；

每个Z^1独立地是氰基、羟基、氧代基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、-O-Z^{1A}、-NH(Z^{1A})、-C(O)-Z^{1A}；-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-(Z^{1A})、

-C(O)-O-Z^{1A}、C_{6-10}芳基、或具有选自氮和氧的杂原子的5元至10元杂芳基，其中每个烷基、芳基或杂芳基任选地被一个至四个Z^{1A}取代，所述Z^{1A}能够相同或不同；

每个Z^{1A}独立地是氰基、羟基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基或具有1至2个氮的6元至10元杂芳基，其中每个烷基、芳基或杂芳基任选地被一个至四个Z^{1B}取代，所述Z^{1B}能够相同或不同；并且

Z^{1B}是卤素或未取代的C_{6-10}芳基。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中

R^1是C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基、具有选自氮和氧的杂原子的4元至12元杂环基、C_{6-10}芳基或具有选自氮和氧的杂原子的6元至10元杂芳基，其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个至四个Z^1取代，所述Z^1能够相同或不同；

R^2是氢或C_{1-3}烷基；

X^1和X^2各自是氢;

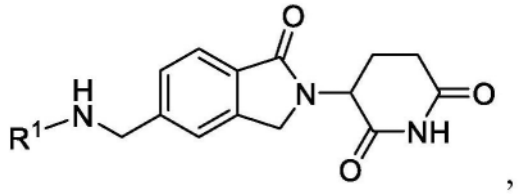
Y是氢;

每个Z^1独立地是氰基、羟基、氧代基、卤素、C_{1-6}烷基、-O-Z^{1A}、-NH(Z^{1A})、-C(O)-Z^{1A};-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-(Z^{1A})、-C(O)-O-Z^{1A}、C_{6-10}芳基或具有选自氮和氧的杂原子的5元至10元杂芳基,其中每个烷基、芳基或杂芳基任选地被一个至四个Z^{1A}取代,所述Z^{1A}能够相同或不同;

每个Z^{1A}独立地是氰基、羟基、卤素、C_{1-6}烷基或C_{6-10}芳基,其中每个烷基或芳基任选地被一个至四个Z^{1B}取代,所述Z^{1B}能够相同或不同;并且

Z^{1B}是卤素或未取代的C_{6-10}芳基。

7.根据权利要求1或权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中式(I)的化合物是式(IIa)的化合物,



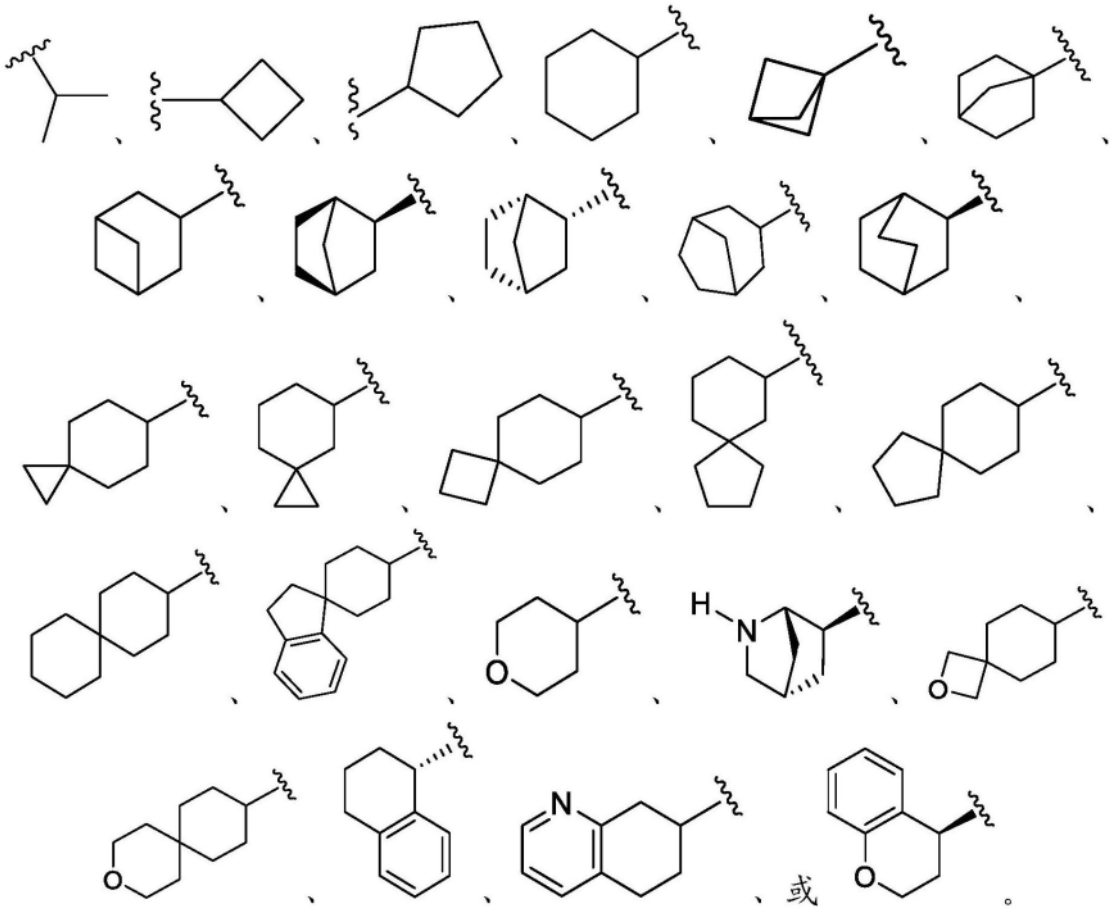
(IIa)

其中R^1未被取代。

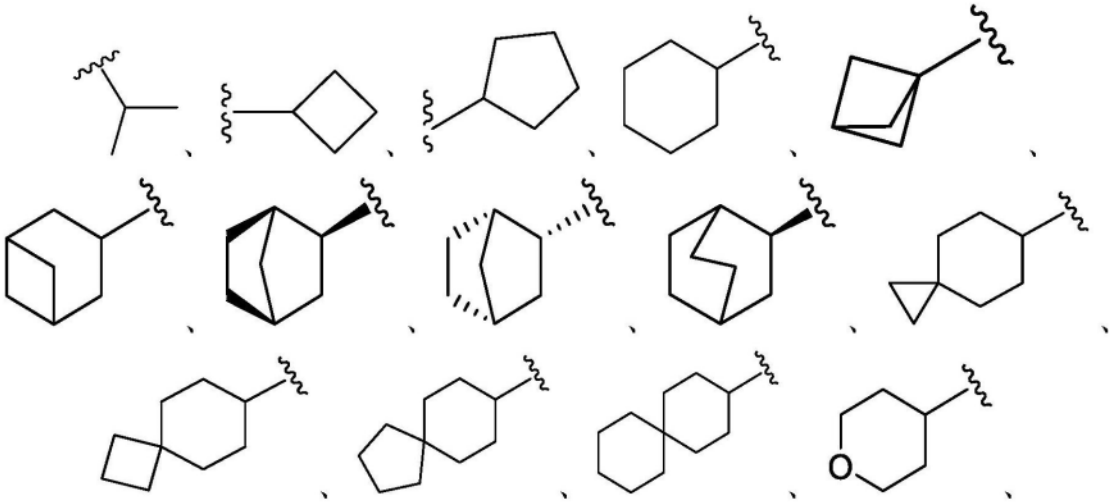
8.根据权利要求7所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基、具有选自氮和氧的杂原子的4元至12元杂环基、C_{6-14}芳基或具有选自氮和氧的杂原子的6元至10元杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代。

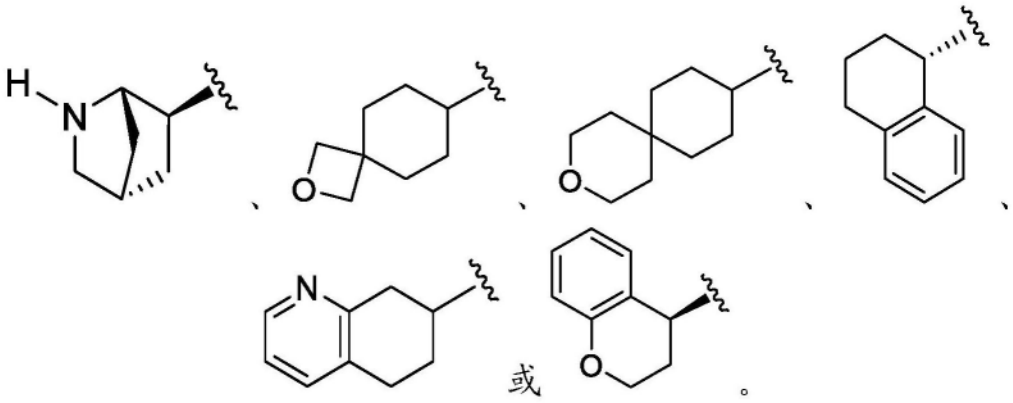
9.根据权利要求8所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是C_{1-3}烷基、C_{4-11}环烷基、具有选自氮和氧的杂原子的6元至7元杂环基、C_{6-14}芳基或具有选自氮和氧的杂原子的10元杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代。

10.根据权利要求9所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是



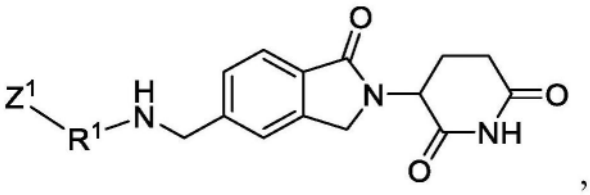
11.根据权利要求9所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是





或 。

12.根据权利要求1或权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中式(I)的化合物是式(IIb)的化合物,



(IIb)

其中Z^1未被取代。

13.根据权利要求12所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

R^1是C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基、具有选自氮和氧的杂原子的4元至12元杂环基、C_{6-10}芳基或具有选自氮和氧的杂原子的6元至10元杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基被一个Z^1取代;

Z^1独立地是氰基、羟基、氧代基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、-O-Z^{1A}、-NH(Z^{1A})、-C(O)-Z^{1A};-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-(Z^{1A})、-C(O)-O-Z^{1A}、C_{6-10}芳基、或具有选自氮和氧的杂原子的6元至10元杂芳基,其中每个烷基、芳基或杂芳基未被取代;并且

每个Z^{1A}独立地是氰基、羟基、卤素、C_{1-6}烷基或C_{6-10}芳基,其中每个烷基或芳基未被取代。

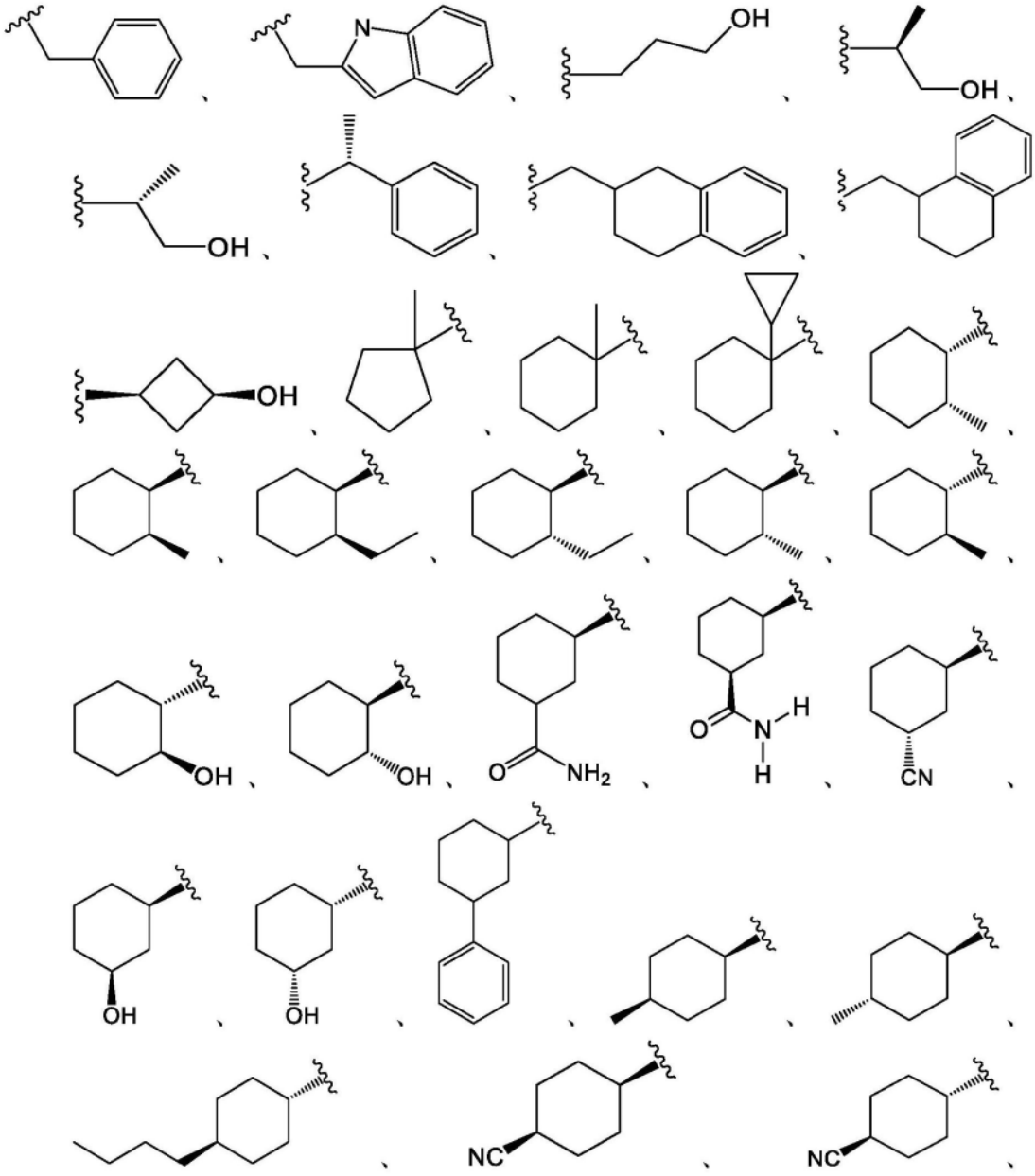
14.根据权利要求13所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

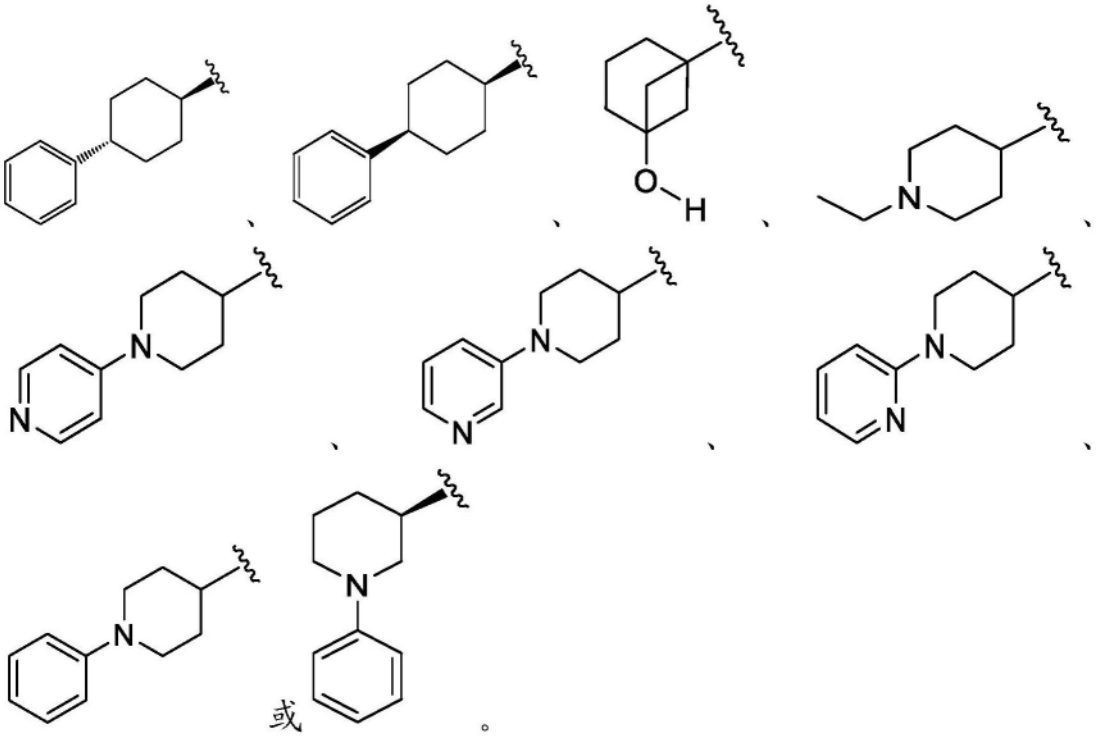
R^1是C_{1-3}烷基、C_{4-8}环烷基或具有氮的6元杂环基,其中每个烷基、环烷基或杂环基被一个Z^1取代;

Z^1是氰基、羟基、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、-O-Z^{1A}、-NH(Z^{1A})、-C(O)-Z^{1A};-C(O)-NH_2、C_{6-10}芳基或具有氮的6元至10元杂芳基,其中每个烷基、芳基或杂芳基未被取代;并且

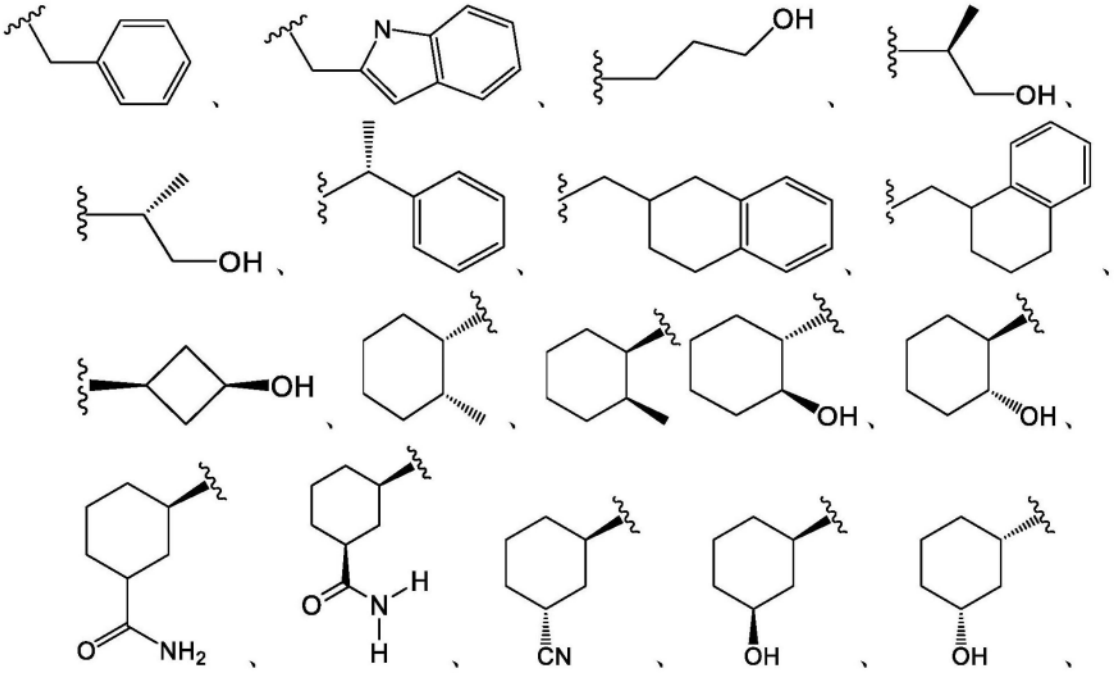
每个Z^{1A}独立地是C_{1-3}烷基或苯基,其中每个烷基或苯基未被取代。

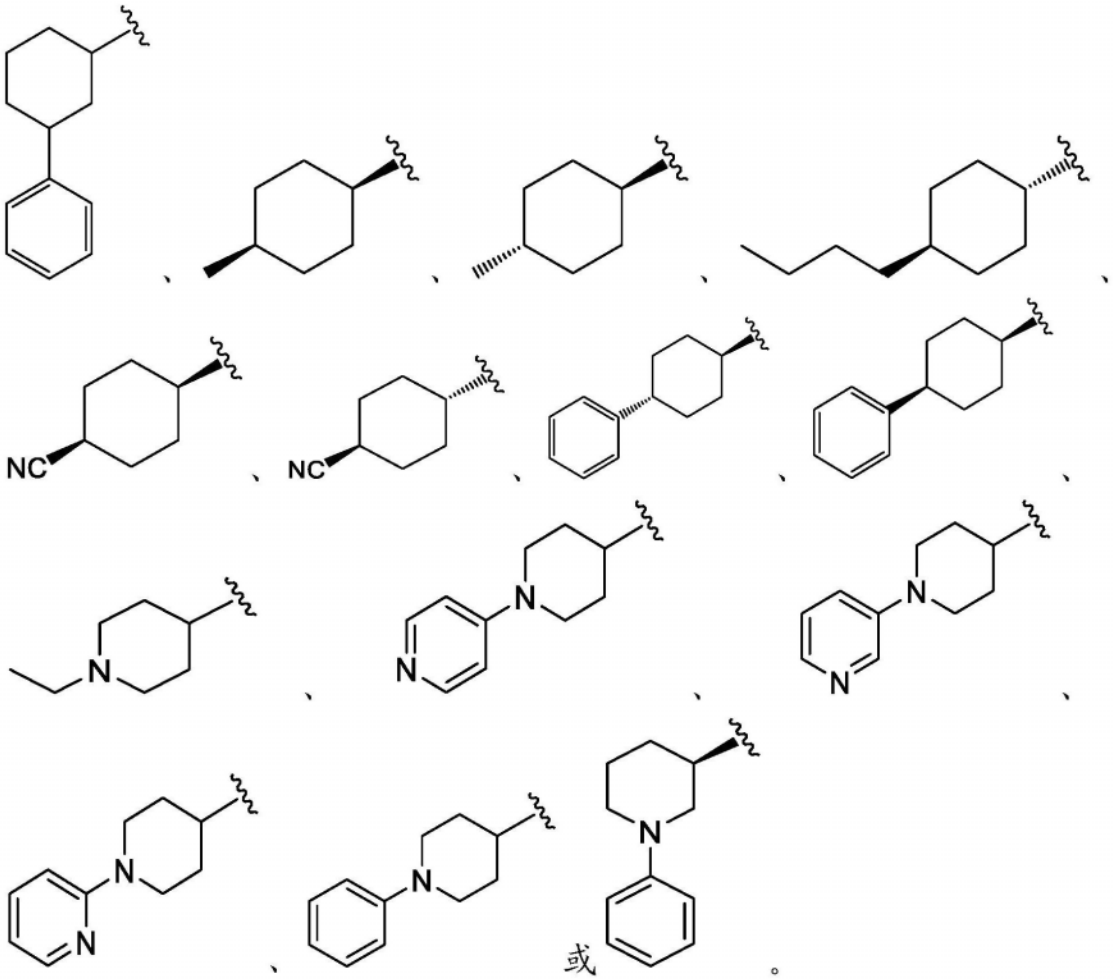
15.根据权利要求14所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1-Z^1是


N
OH
OH
OH
OH
OH
OH
OH
NH2
O
N
H
H
CN
OH
OH
NC
NC

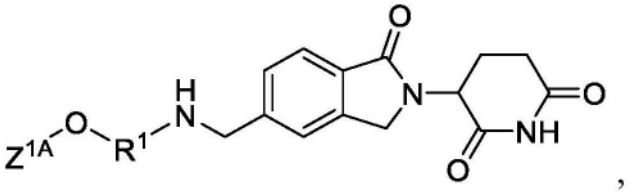


16.根据权利要求14所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1-Z^1是





17.根据权利要求1、5和12至14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中式(I)或式(IIb)的化合物是式(IIIa)的化合物,



(IIIa)

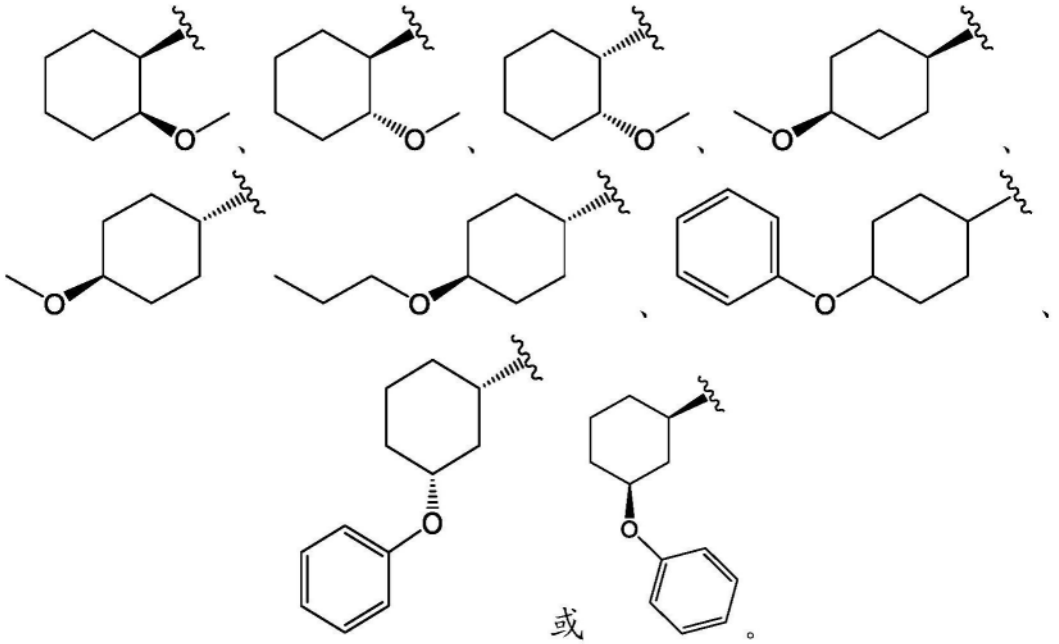
其中Z^{1A}未被取代。

18.根据权利要求17所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

R^1是环己基;并且

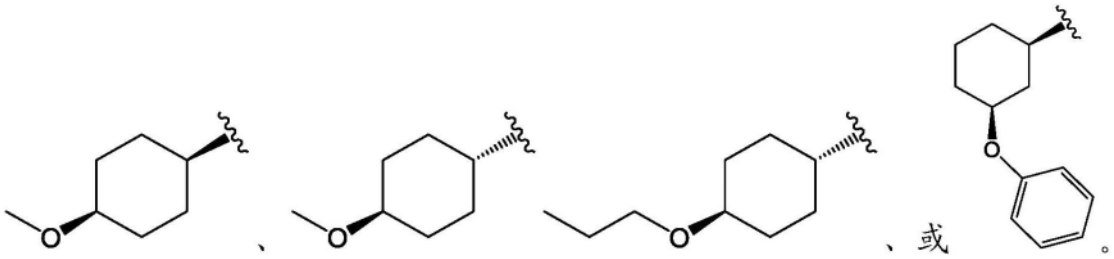
Z^{1A}是未取代的C_{1-3}烷基或未取代的苯基。

19.根据权利要求17所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1-O-Z^{1A}是

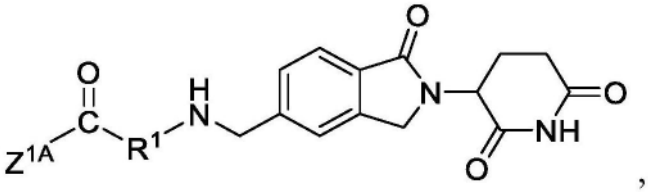


20.根据权利要求17所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

R^1-O-Z^{1A}是



21.根据权利要求1、5或12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中式(I)或式(IIb)的化合物是式(IIIb)的化合物,

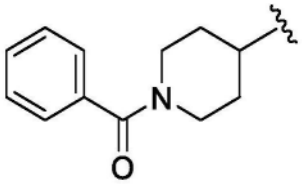


(IIIb)

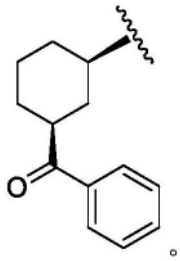
其中Z^{1A}未被取代。

22.根据权利要求21所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

-R^1-CO-Z^{1A}是

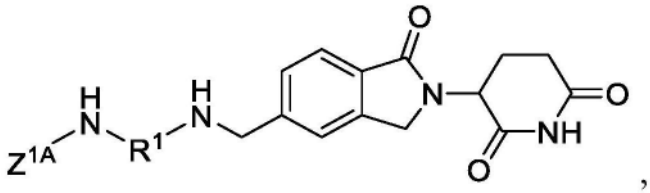


23.根据权利要求21所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中-R^1-CO-Z^{1A}是



。

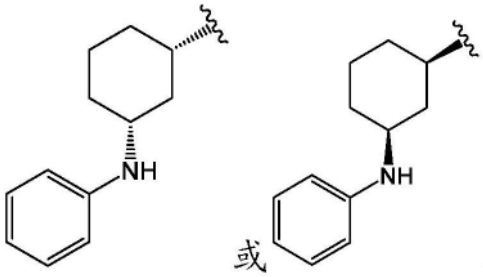
24.根据权利要求1、5或12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中式(I)或式(IIb)的化合物是式(IIIc)的化合物,



(IIIc)

其中Z^{1A}未被取代。

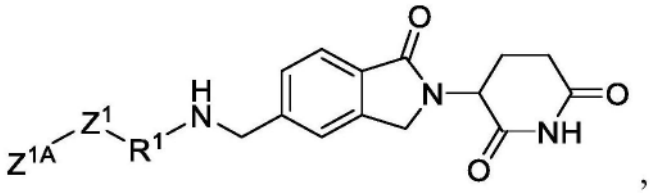
25.根据权利要求19所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中$-R^1-NH-Z^{1A}$是



或

。

26.根据权利要求1或权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中式(I)的化合物是式(IIc)的化合物,



(IIc)

其中Z^{1A}未被取代。

27.根据权利要求26所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

R^1是C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基、具有选自氮和氧的杂原子的4元至12元杂环基、C_{6-10}芳基或具有选自氮和氧的杂原子的6元至10元杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基被一个Z^1取代;

Z^1是氰基、羟基、氧代基、卤素、C_{1-6}烷基、$-O-Z^{1A}$、$-NH(Z^{1A})$、$-C(O)-Z^{1A}$;$-C(O)-NH_2$、$-C(O)-NH-(Z^{1A})$、$-C(O)-O-Z^{1A}$、C_{6-10}芳基或具有选自氮和氧的杂原子的6元至10元杂芳基,其中每个烷基、芳基或杂芳基被一个Z^{1A}取代;并且

Z^{1A}独立地是氰基、羟基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基或具有1至2个氮的6元至10元杂芳基,其中每个烷基、芳基或杂芳基未被取代。

28.根据权利要求27所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

R^1是C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基或具有氧的4元至12元杂环基或具有氮的6元至10元杂芳基,其中每个烷基、环烷基或杂环基被一个

Z^1取代;

Z^1是C_{1-3}烷基或C_{6-10}芳基,其中每个烷基或芳基被一个Z^{1A}取代;并且

Z^{1A}是氰基、羟基、卤素、C_{6-10}芳基或具有1至2个氮的6元至10元杂芳基,其中每个烷基、芳基或杂芳基未被取代。

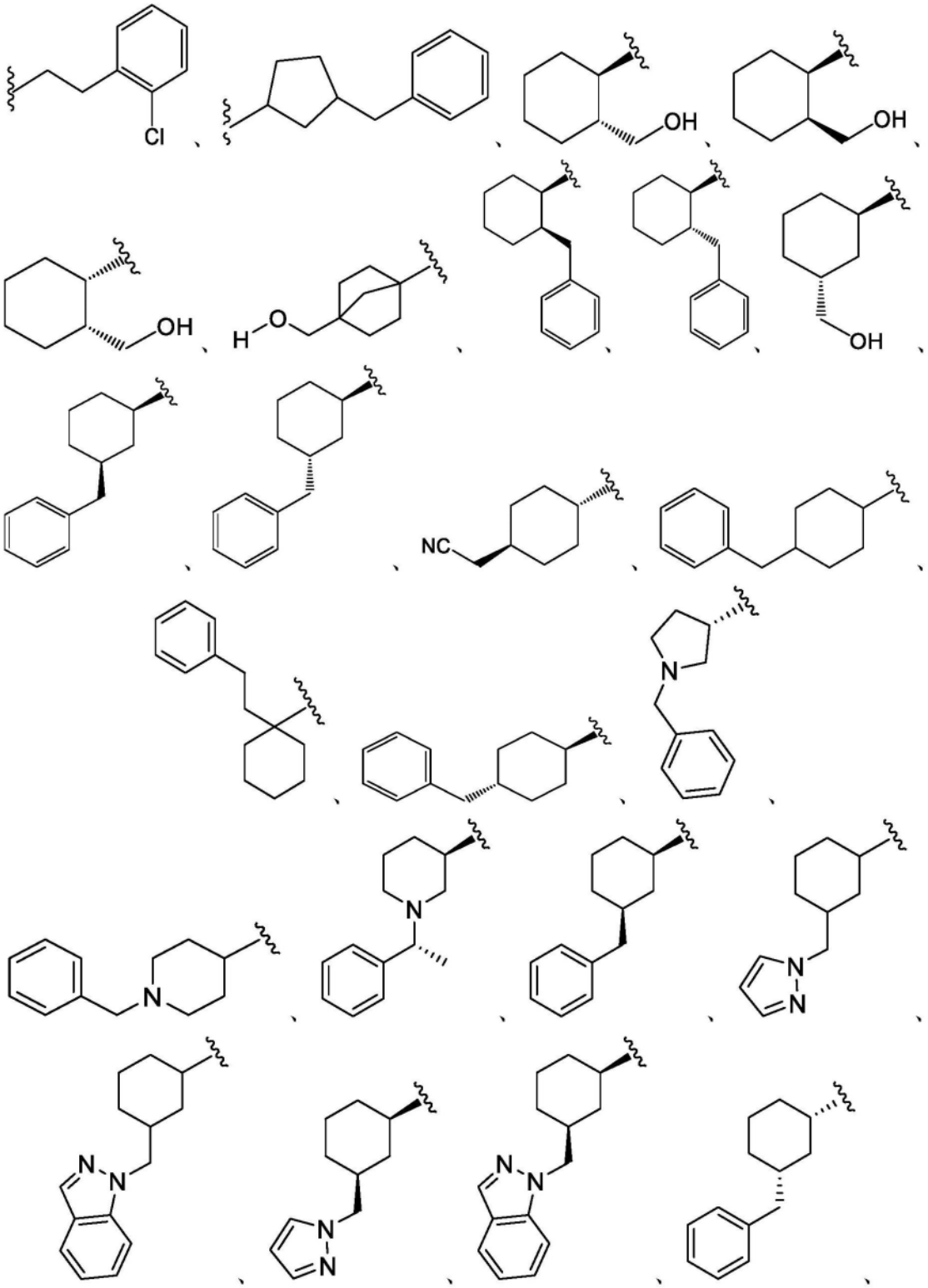
29.根据权利要求28所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

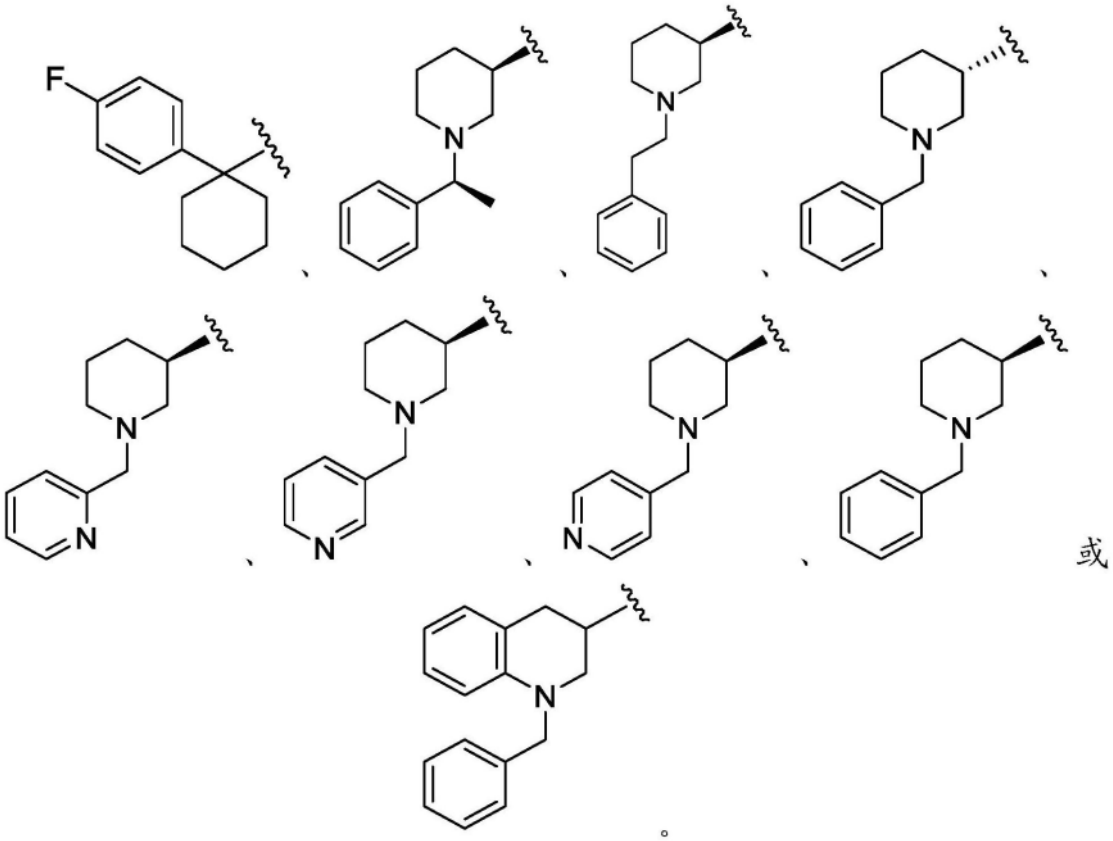
R^1是乙基、环戊基、环己基、双环[2.2.1]庚基、吡咯烷基、哌啶基或四氢喹啉基,各自被一个Z^1取代;

Z^1是甲基、乙基或苯基,各自被一个Z^{1A}取代;并且

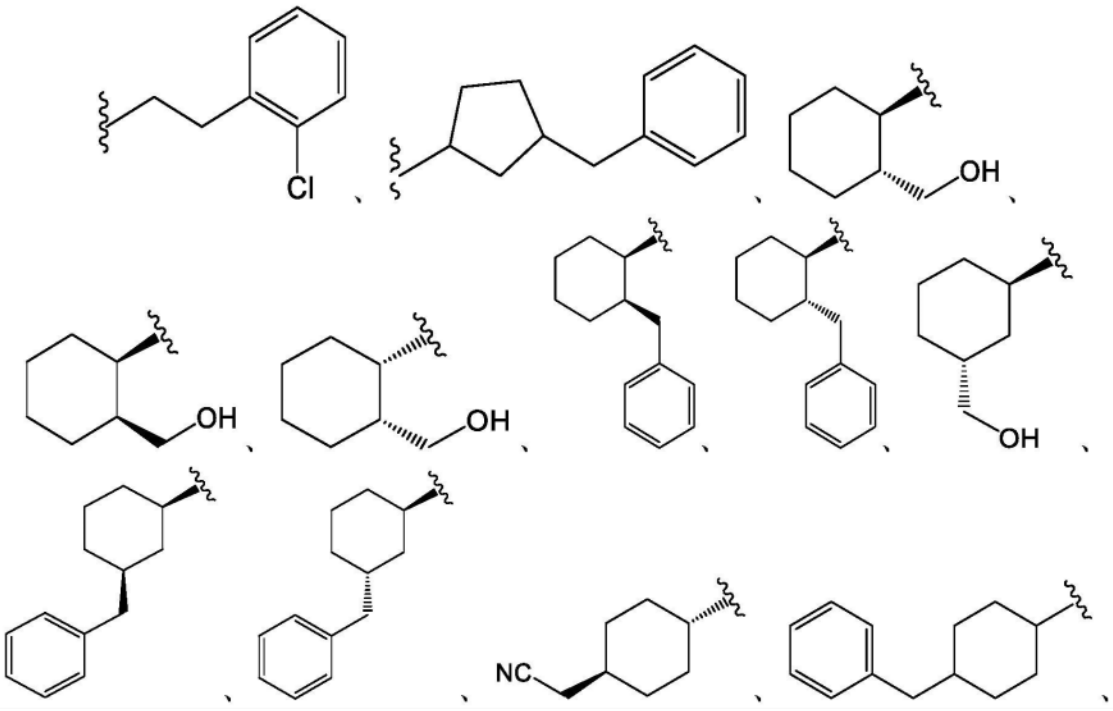
Z^{1A}是氰基、羟基、氯、氟苯基、吡唑基、吡啶基或吲唑基,各自未被取代。

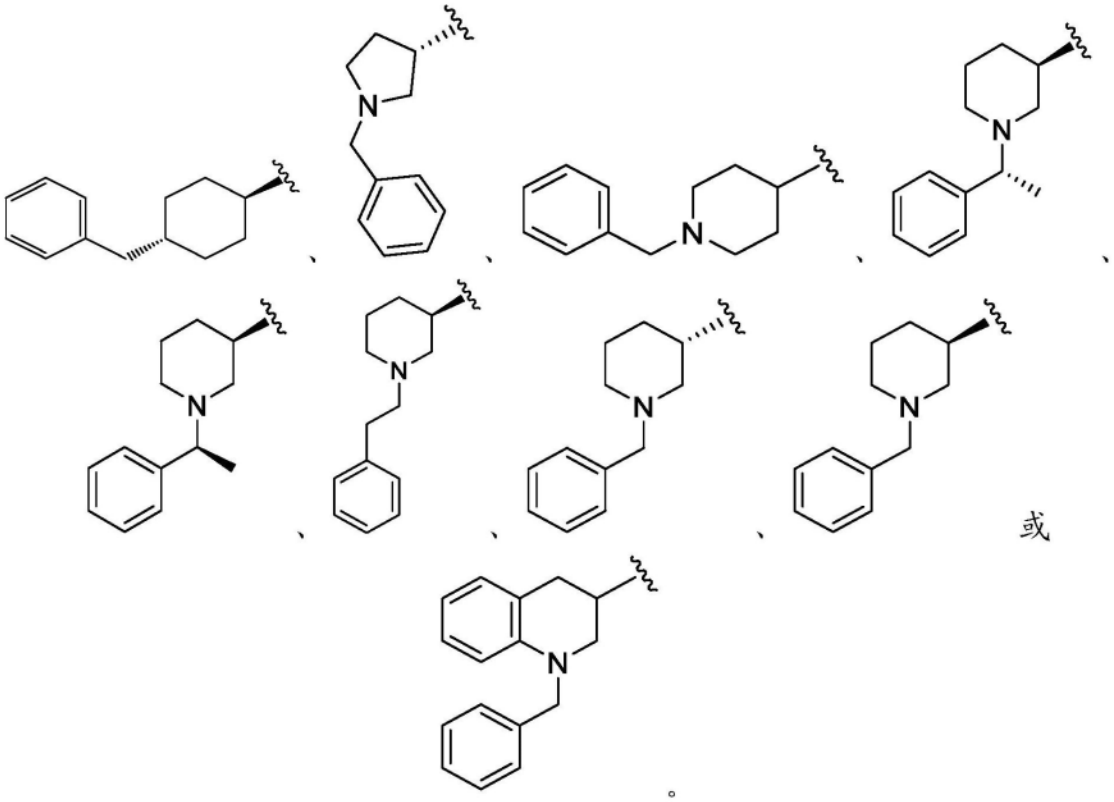
30.根据权利要求29所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中-R^1-Z^1-Z^{1A}是


Cl
OH
OH
OH
H
O
OH
NC
N
N
N
N
N
N
N
N

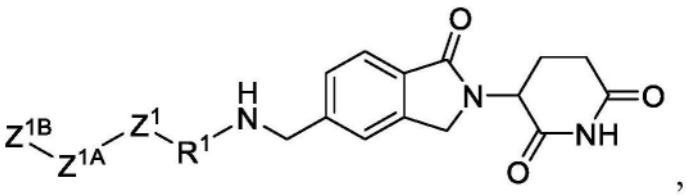


31.根据权利要求29所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中-R^1-Z^1-Z^{1A}是





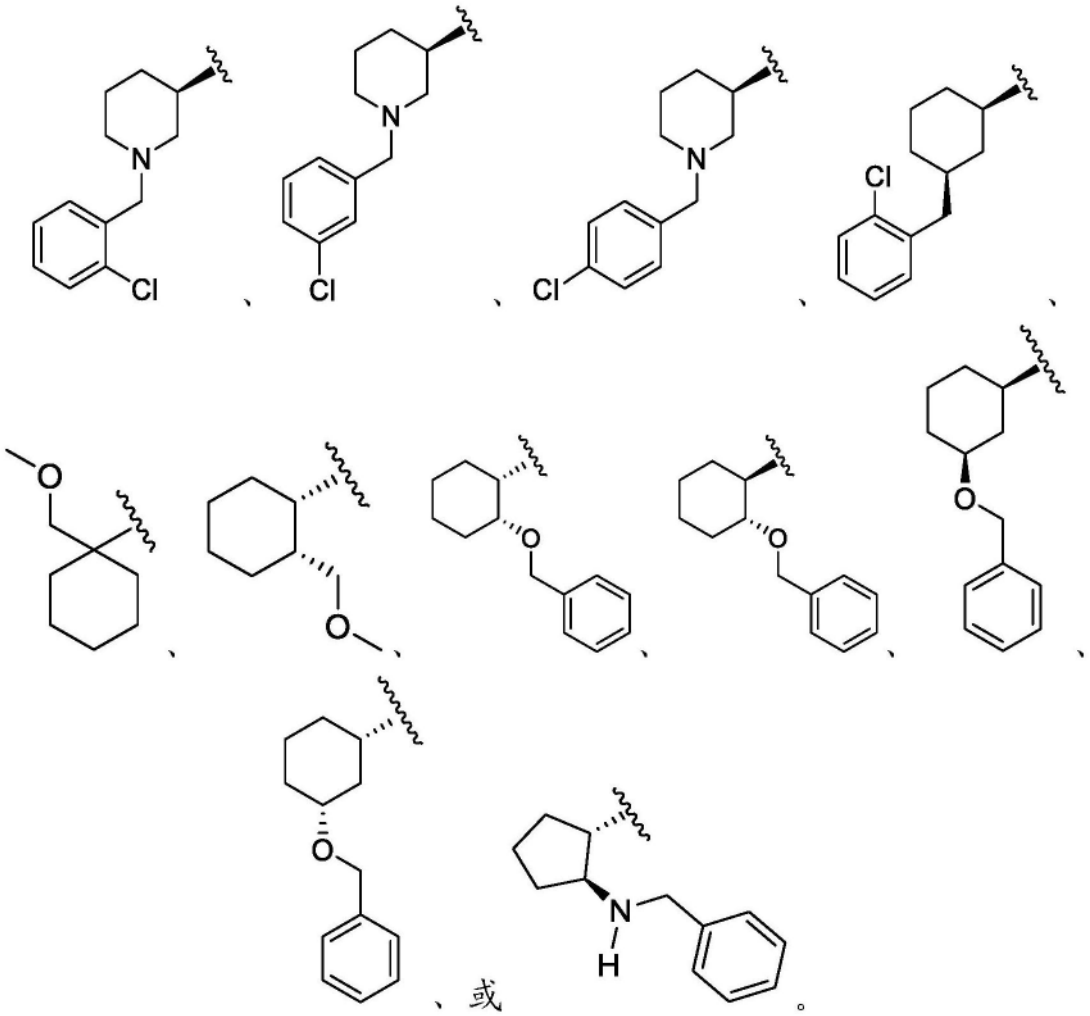
32.根据权利要求1或权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中式(I)的化合物是式(IId)的化合物,



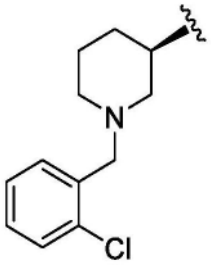
(IId)

其中Z^{1B}未被取代。

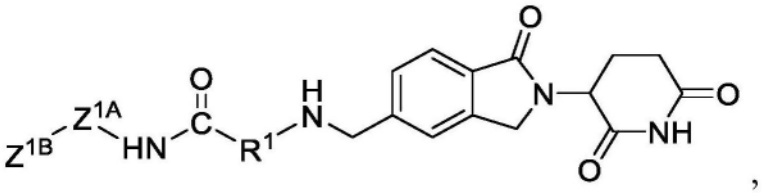
33.根据权利要求32所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中-R^1-Z^1-Z^{1A}-Z^{1B}是



34.根据权利要求32所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中-R^1-Z^1-Z^{1A}-Z^{1B}是



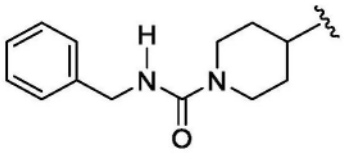
35.根据权利要求1、5和32中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中式(I)或式(IId)的化合物是式(IIId)的化合物,



(IIId)

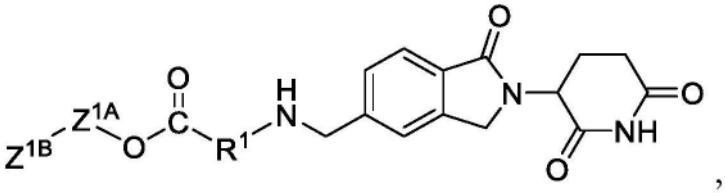
其中Z^{1B}未被取代。

36.根据权利要求35所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中-R^1-C(O)-NH-Z^{1A}-Z^{1B}是



。

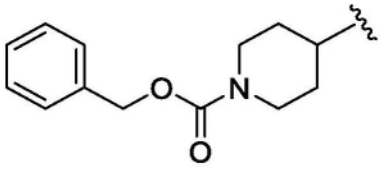
37.根据权利要求1、5和32中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中式(I)或式(IId)的化合物是式(IIIe)的化合物,



(IIIe)

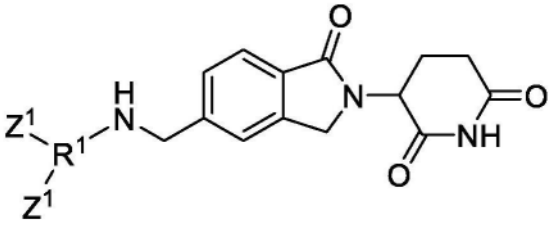
其中Z^{1B}未被取代。

38.根据权利要求37所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中$-R^1-C(O)-O-Z^{1A}-Z^{1B}$是



。

39.根据权利要求1或权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中式(I)的化合物是式(IIe-1)的化合物,



(IIe-1)

其中Z^1未被取代。

40.根据权利要求39所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

R^1是C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基、具有选自氮和氧的杂原子的4元至12元杂环基、C_{6-10}芳基或具有选自氮和氧的杂原子的6元至10元杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基被两个Z^1取代,所述Z^1能够相同或不同;并且

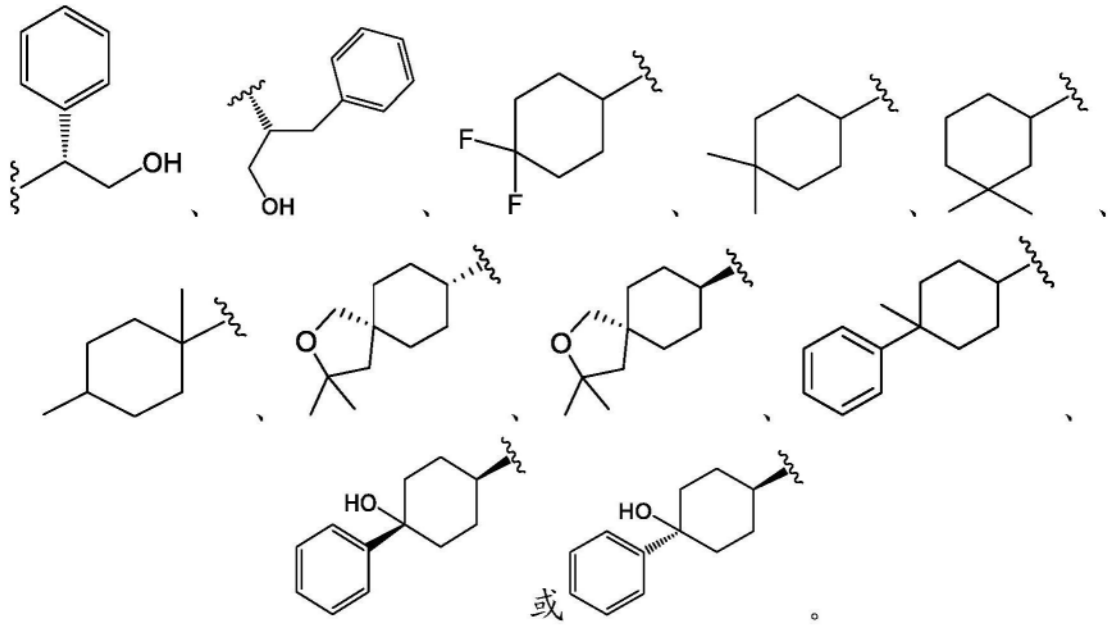
每个Z^1独立地是氰基、羟基、氧代基、卤素、C_{1-6}烷基、$-C(O)-NH_2$、C_{6-10}芳基或具有选自氮和氧的杂原子的6元至10元杂芳基,其中每个烷基、芳基或杂芳基未被取代;

41.根据权利要求33所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

R^1是C_{1-3}烷基、环已基、氧杂螺[4.5]癸基,各自被两个Z^1取代,所述Z^1能够相同或不同;并且

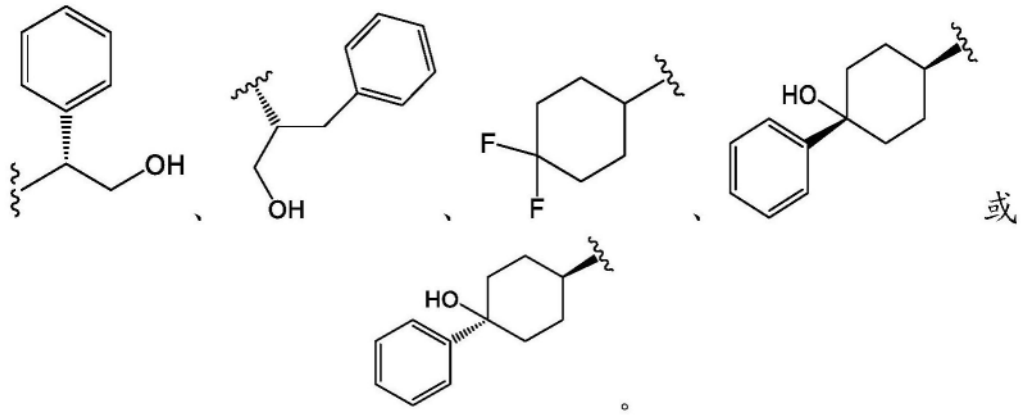
每个Z^1独立地是羟基、氟、未取代的甲基或未取代的苯基。

42.根据权利要求41所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中$-R^1(Z^1)_2$是



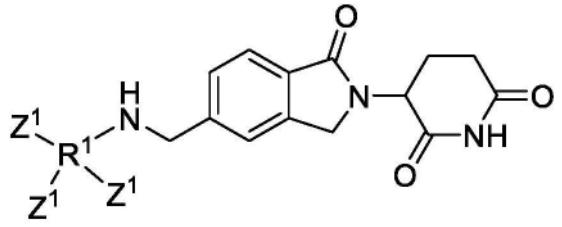
或。

43.根据权利要求41所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中-$R^1(Z^1)_2$是



或。

44.根据权利要求1或权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中式(I)的化合物是式(IIe-2)的化合物,



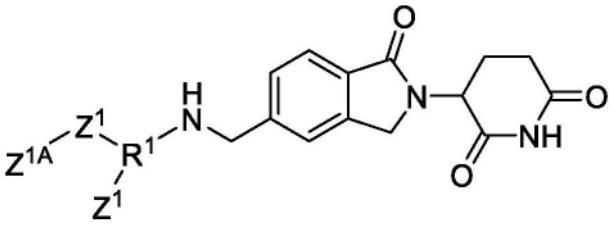
(IIe-2)

其中Z^1未被取代。

45.根据权利要求44所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

-$R^1(Z^1)_3$是被三个Z^1取代的双环[3.1.1]庚基,其中每个Z^1是未取代的甲基。

46.根据权利要求1或权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中式(I)的化合物是式(IIf)的化合物,



(IIf)

其中Z^{1A}未被取代。

47.根据权利要求46所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

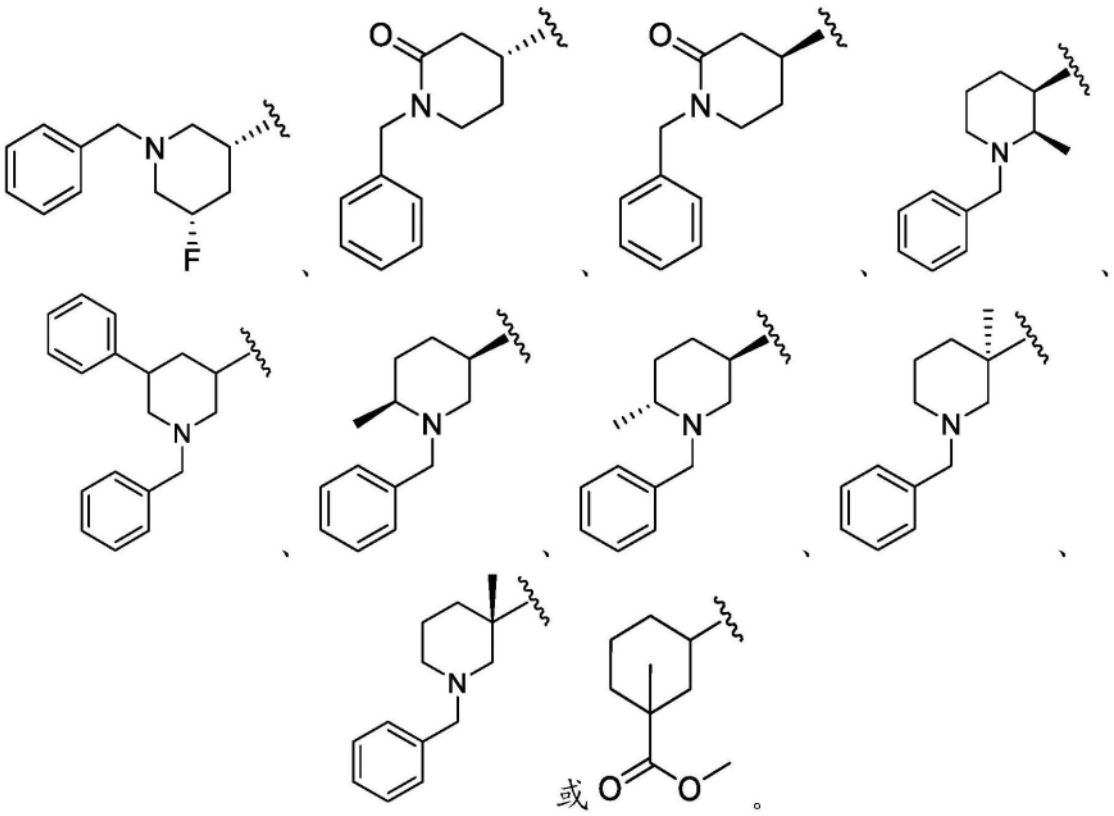
R^1是C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基、具有选自氮和氧的杂原子的4元至12元杂环基、C_{6-10}芳基或具有选自氮和氧的杂原子的6元至10元杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基被两个Z^1取代,所述Z^1能够相同或不同;

每个Z^1独立地是氰基、羟基、氧代基、卤素、C_{1-6}烷基、-O-Z^{1A}、-NH(Z^{1A})、-C(O)-Z^{1A};-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-(Z^{1A})、-C(O)-O-Z^{1A}、C_{6-10}芳基或具有选自氮和氧的杂原子的6元至10元杂芳基,其中每个烷基、芳基或杂芳基任选地被一个Z^{1A}取代;并且

Z^{1A}独立地是氰基、羟基、卤素、C_{1-6}烷基或C_{6-10}芳基,其中每个烷基或芳基未被取代。

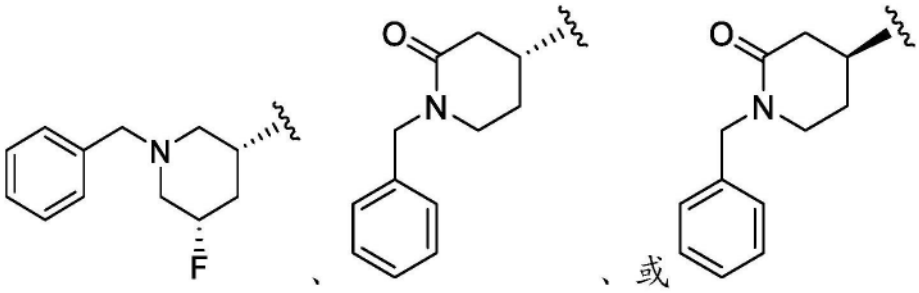
48.根据权利要求47所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是被两个选自甲基、苯基、氧代基、-C(O)O-CH_3和氟的Z^1取代的哌啶基,其中Z^1甲基被苯基取代。

49.根据权利要求48所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中-R^1(Z^1)(Z^1-Z^{1A})是

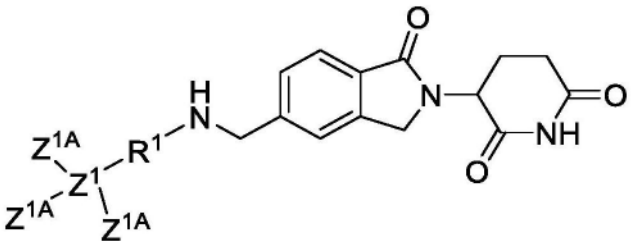


或

50.根据权利要求48所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中-R^1(Z^1)(Z^1-Z^{1A})是



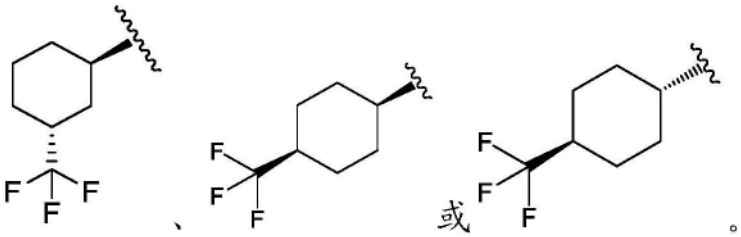
51.根据权利要求1或权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中式(I)的化合物是式(IIg)的化合物,



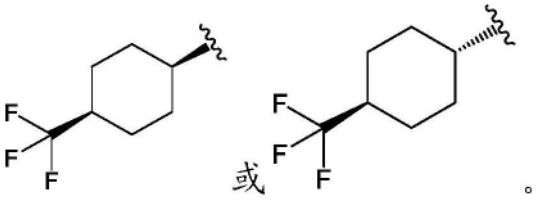
(IIg)

其中Z^{1A}未被取代。

52.根据权利要求51所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中-R^1-Z^1(Z^{1A})$_3$)是



53.根据权利要求51所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中-R^1-Z^1(Z^{1A})$_3$)是



54.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,

其中R^1是未取代的C_{1-3}烷基。

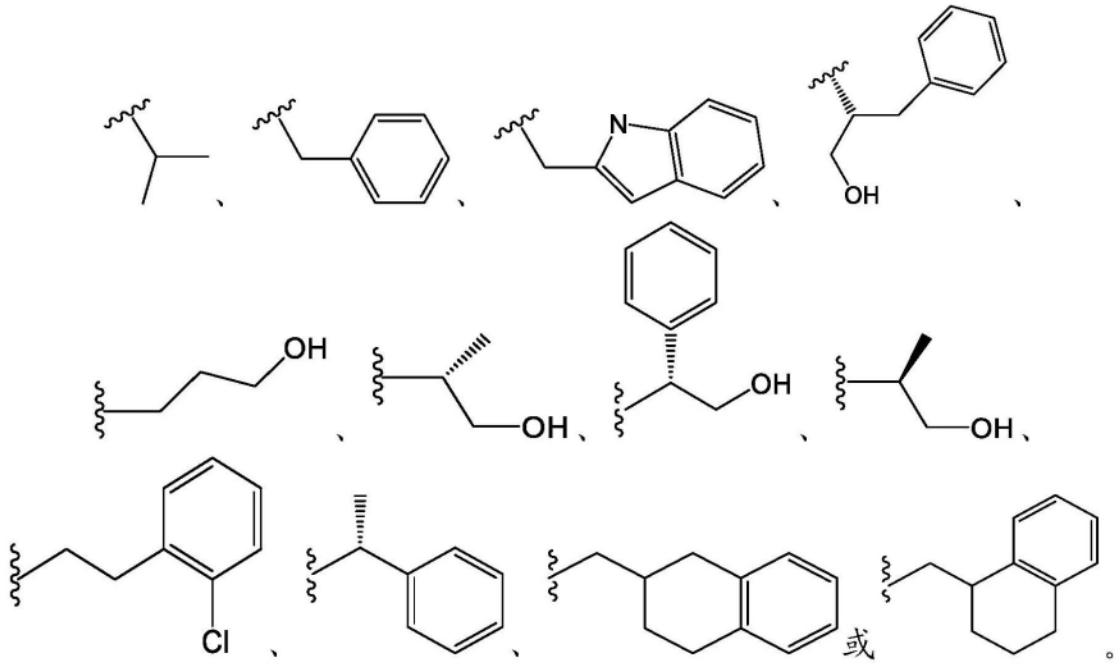
55.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,

其中R^1是C_{1-3}烷基,任选地被1至2个Z^1取代,所述Z^1能够相同或不同;每个Z^1独立地是羟基、C_{6-10}芳基或具有氮的6元至10元杂芳基,其中每个芳基任选地被一个Z^{1A}取代;并且Z^{1A}是卤素。

56.根据权利要求1至5和55中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是任选地被1至2个Z^1取代的甲基、乙基或异丙基,

所述Z^1能够相同或不同;每个Z^1独立地是羟基、苯基、吲哚基或四氢萘基,其中每个苯基任选地被一个Z^{1A}取代;并且Z^{1A}是氯。

57.根据权利要求1至5和55中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是:



58.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是未取代的C_{4-6}环烷基。

59.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是任选地被1至2个Z^1取代的C_{4-6}环烷基,所述Z^1能够相同或不同;

每个Z^1独立地是氰基、羟基、卤素、C_{1-6}烷基、-O-Z^{1A}、-NH(Z^{1A})、-C(O)-NH_2或C_{6-10}芳基,其中每个烷基或芳基任选地被一个至三个Z^{1A}取代,所述Z^{1A}能够相同或不同;并且

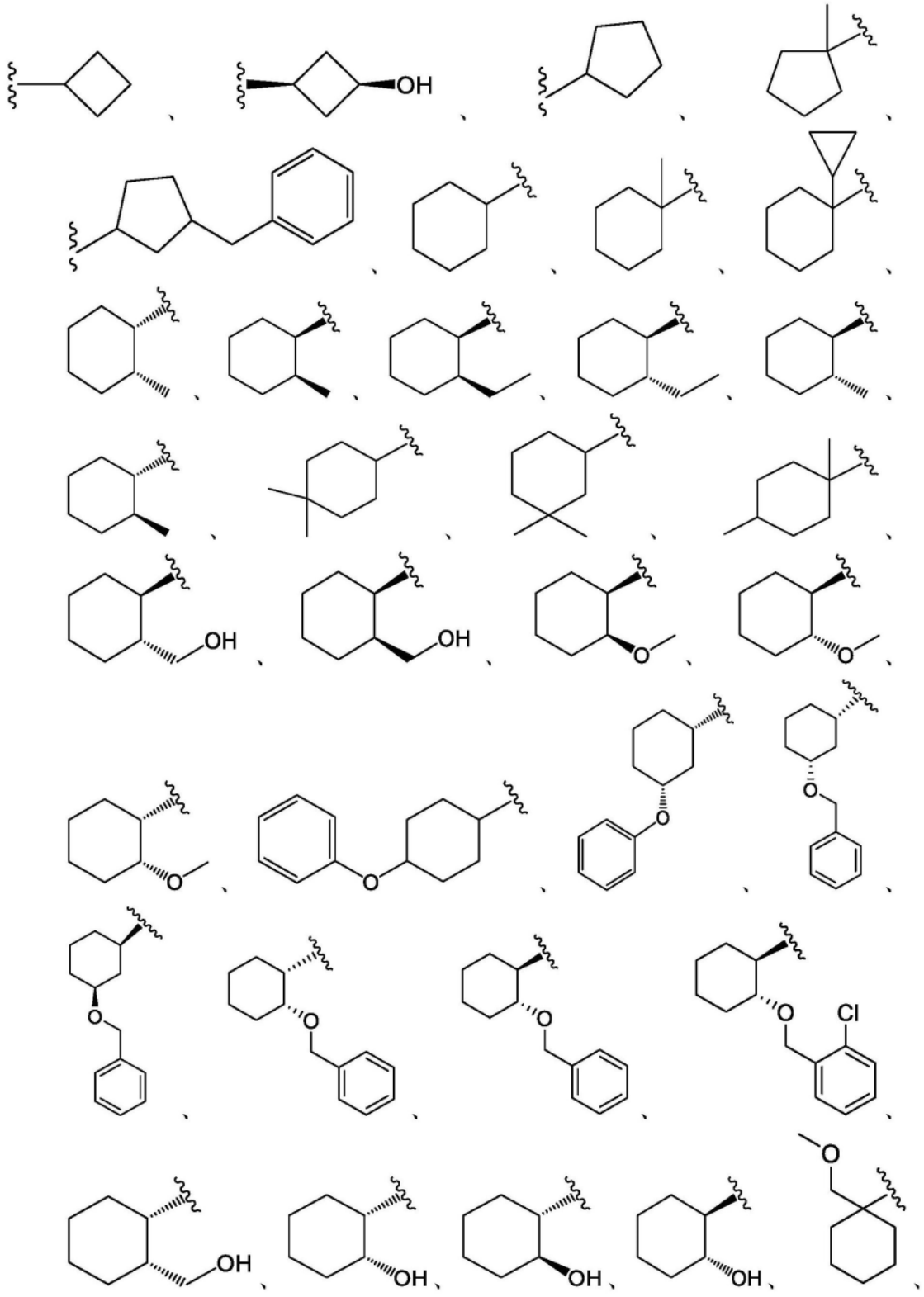
每个Z^{1A}独立地是氰基、羟基、卤素、C_{1-6}烷基或C_{6-10}芳基,其中每个烷基或芳基未被取代。

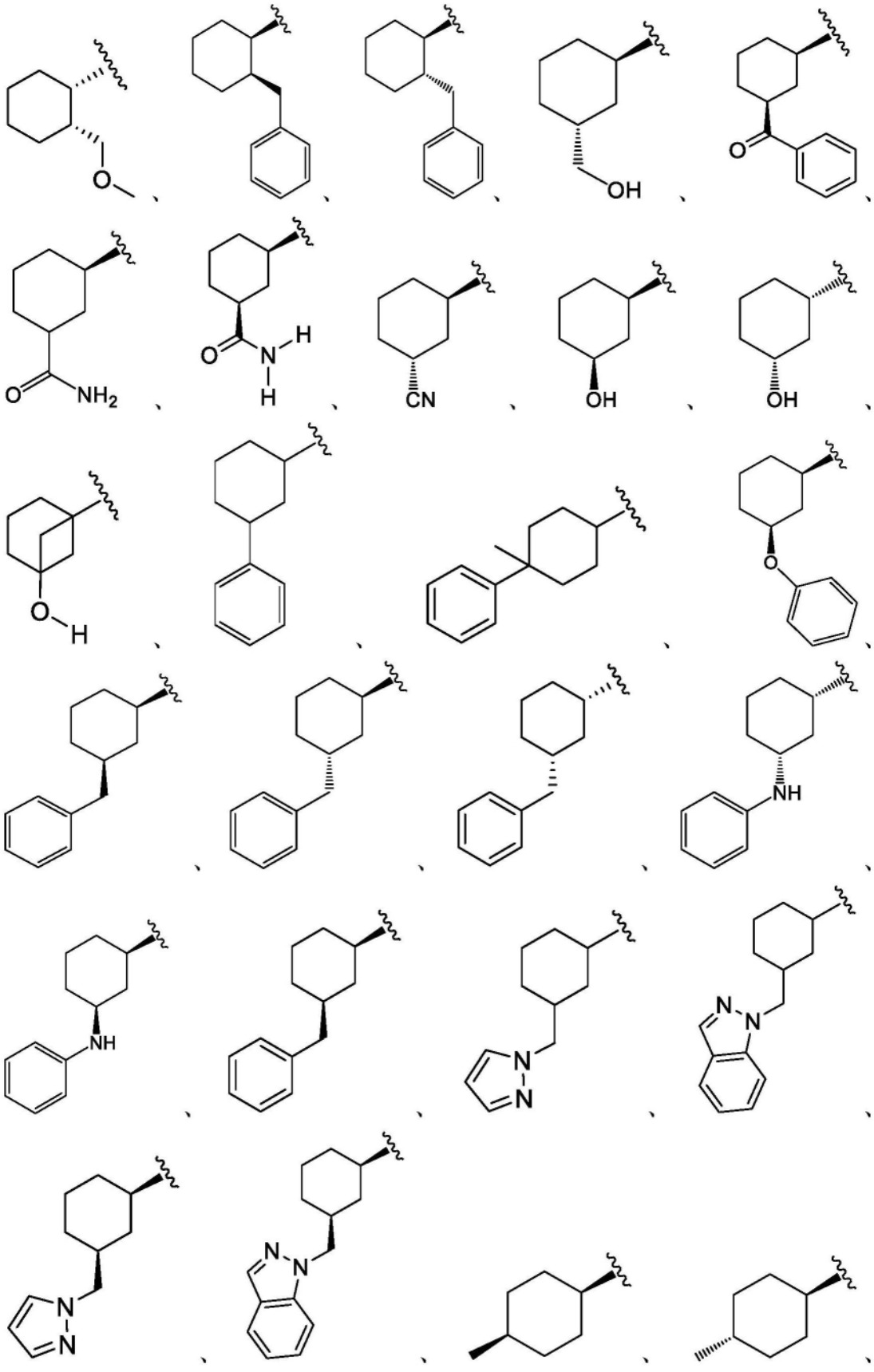
60.根据权利要求1至5和59中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是各自任选地被1至2个Z^1取代的环丁基、环戊基或环己基,所述Z^1能够相同或不同;

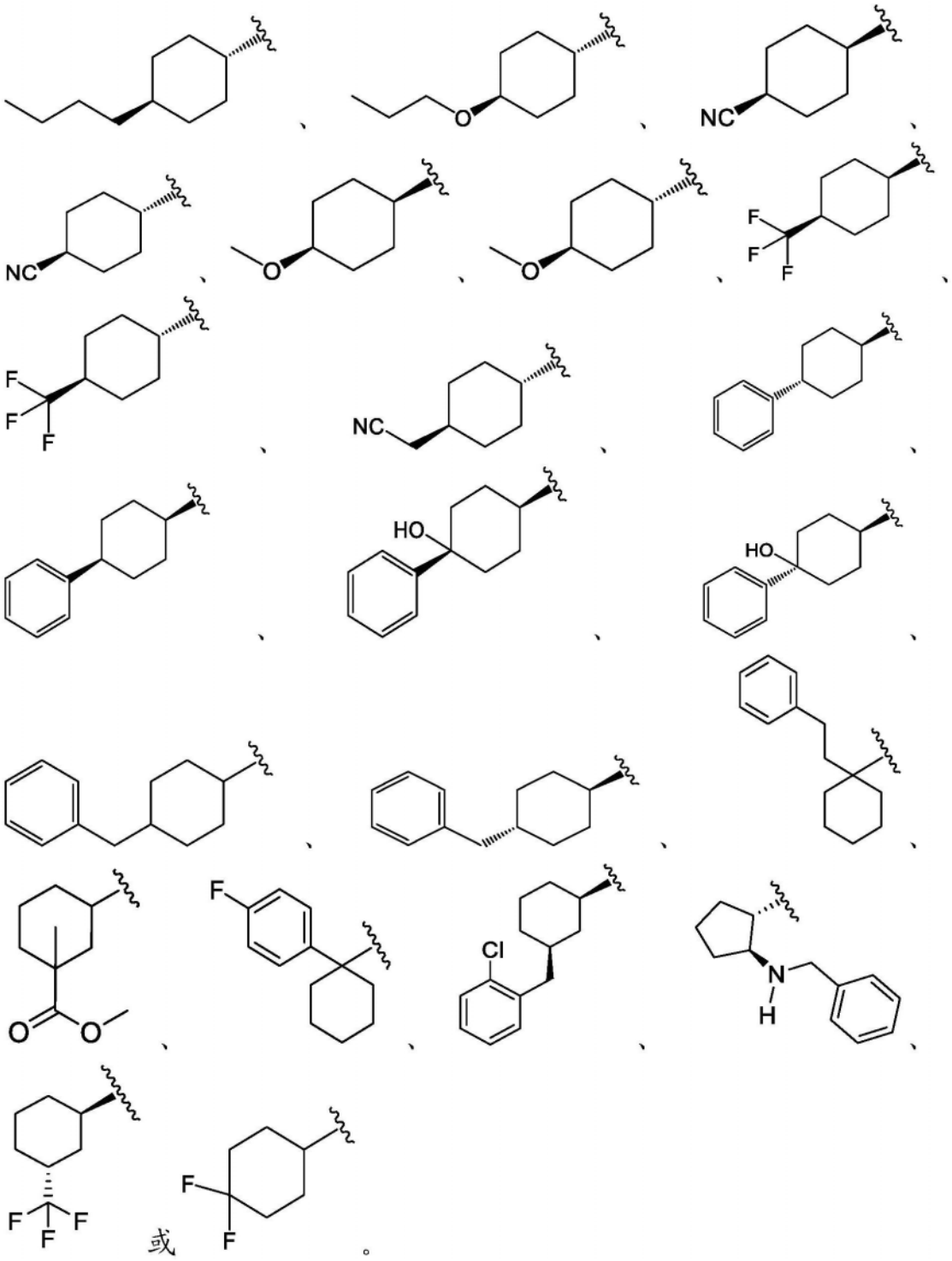
每个Z^1独立地是氰基、羟基、氟、C_{1-4}烷基、-O-Z^{1A}、-NH(Z^{1A})、-C(O)-NH_2或苯基,其中每个烷基任选地被一个至三个Z^{1A}取代,所述Z^{1A}能够相同或不同;并且

每个Z^{1A}独立地是氰基、羟基、卤素、C_{1-3}烷基或苯基,其中每个烷基或苯基未被取代。

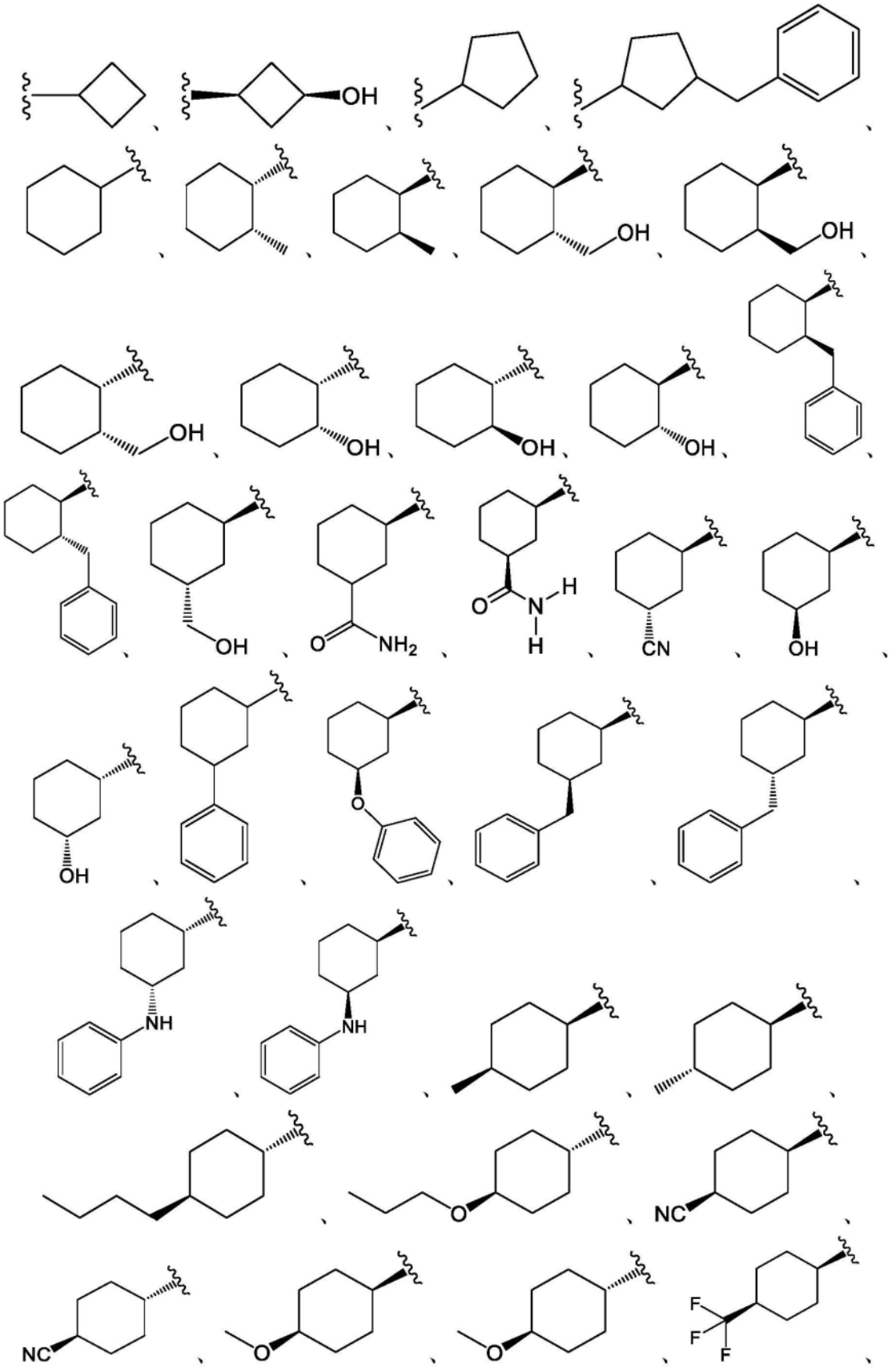
61.根据权利要求1至5和59至60中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是

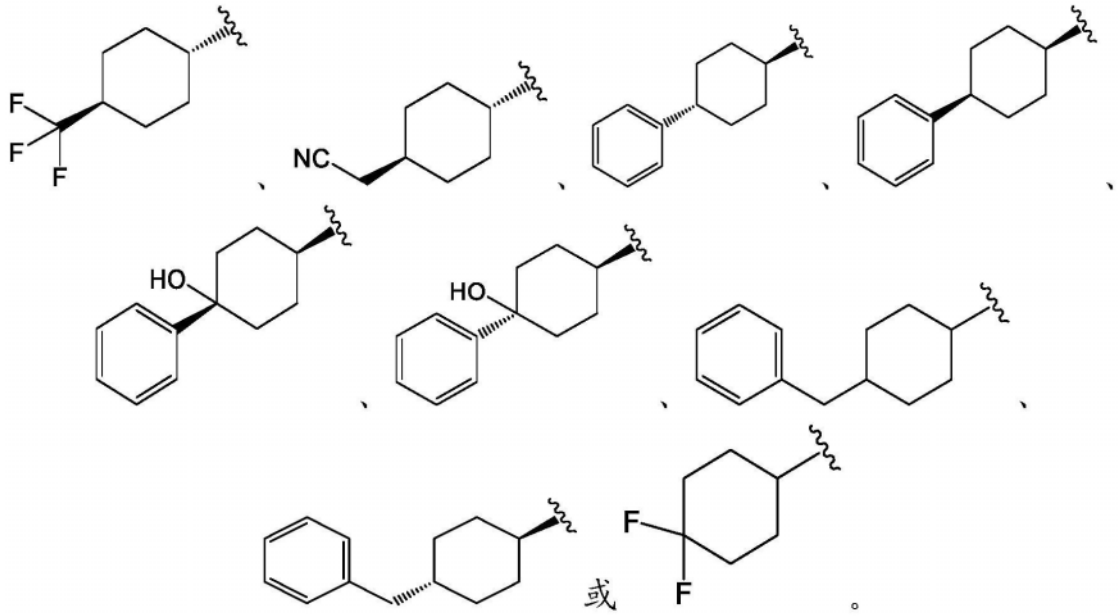

OH
OH
OH
O
O
O
O
O
O
O
O
O
Cl
OH
OH
OH
OH
O


O
OH
O
O
NH2
O
N
H
H
CN
OH
OH
O
H
O
NH
NH
N
N
N
N
N
N



62.根据权利要求1至5和59至60中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是


OH
OH
OH
OH
OH
OH
OH
OH
OH
NH2
O
H
N
H
CN
OH
OH
O
NH
NH
O
NC
O
O
NC
F
F
F



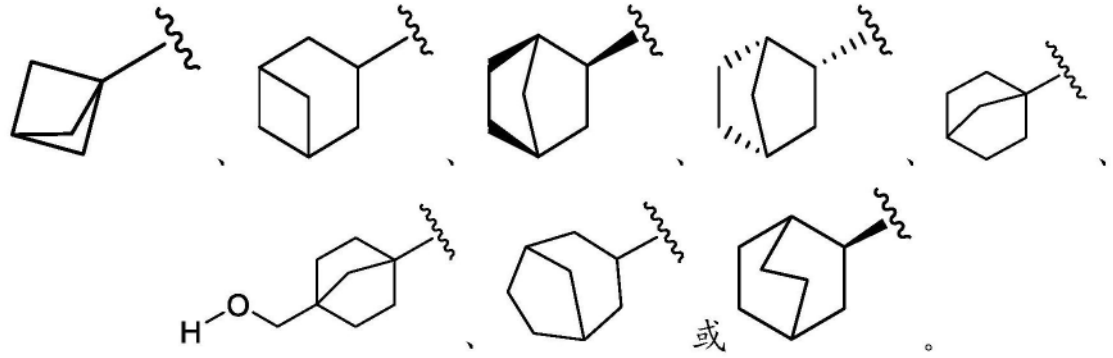
63.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述R^1的C_{3-12}环烷基是双环C_{5-11}环烷基环。

64.根据权利要求63所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述R^1的双环C_{3-12}环烷基环未被取代。

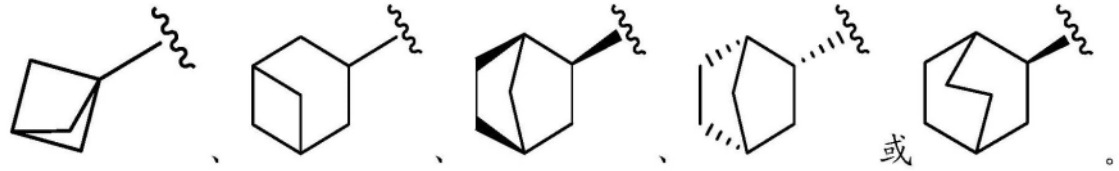
65.根据权利要求63或权利要求64所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述R^1的双环C_{3-12}环烷基环为桥连环烷基环。

66.根据权利要求65所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是双环[1.1.1]戊基、双环[2.2.1]庚基、双环[3.1.1]庚基或双环[2.2.2]辛基。

67.根据权利要求65所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是



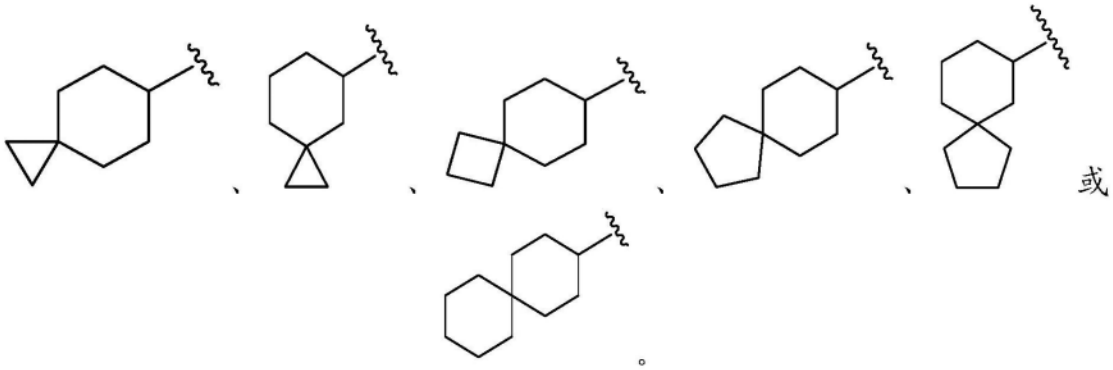
68.根据权利要求65所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是



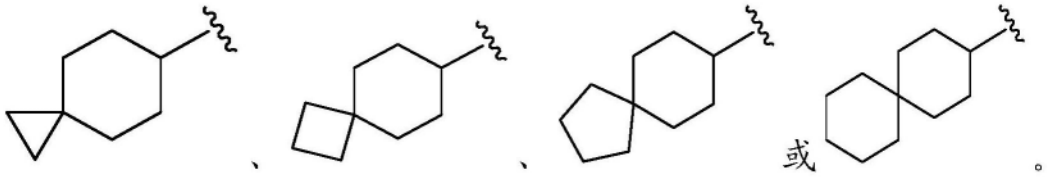
69.根据权利要求63或权利要求64所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述R^1的双环C_{5-11}环烷基是螺环双环。

70.根据权利要求69所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是螺[2.5]辛基、螺[3.5]壬基、螺[4.5]癸基或螺[5.5]十一烷基。

71.根据权利要求69所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是



72.根据权利要求69所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是



73.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是具有选自氮和氧的杂原子的5元至12元杂环基,其中所述杂环基未被取代。

74.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是具有选自氮和氧的杂原子的5元至12元杂环基,任选地被1至2个Z^1取代,所述Z^1能够相同或不同;

每个Z^1独立地是氧代基、卤素、C_{1-6}烷基、-NH(Z^{1A})、-C(O)-Z^{1A};

-C(O)-NH-(Z^{1A})、-C(O)-O-Z^{1A}、C_{6-10}芳基或具有氮的6元至10元杂芳基,其中每个烷基、芳基或杂芳基任选地被一个Z^{1A}取代;

Z^{1A}是卤素、C_{1-6}烷基或C_{6-10}芳基,其中每个烷基或芳基任选地被一个Z^{1B}取代;并且

Z^{1B}是卤素或未取代的C_{6-10}芳基。

75.根据权利要求1至5和74中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是任选地被1至2个Z^1取代的吡咯烷基、哌啶基或四氢吡喃基,所述Z^1能够相同或不同;

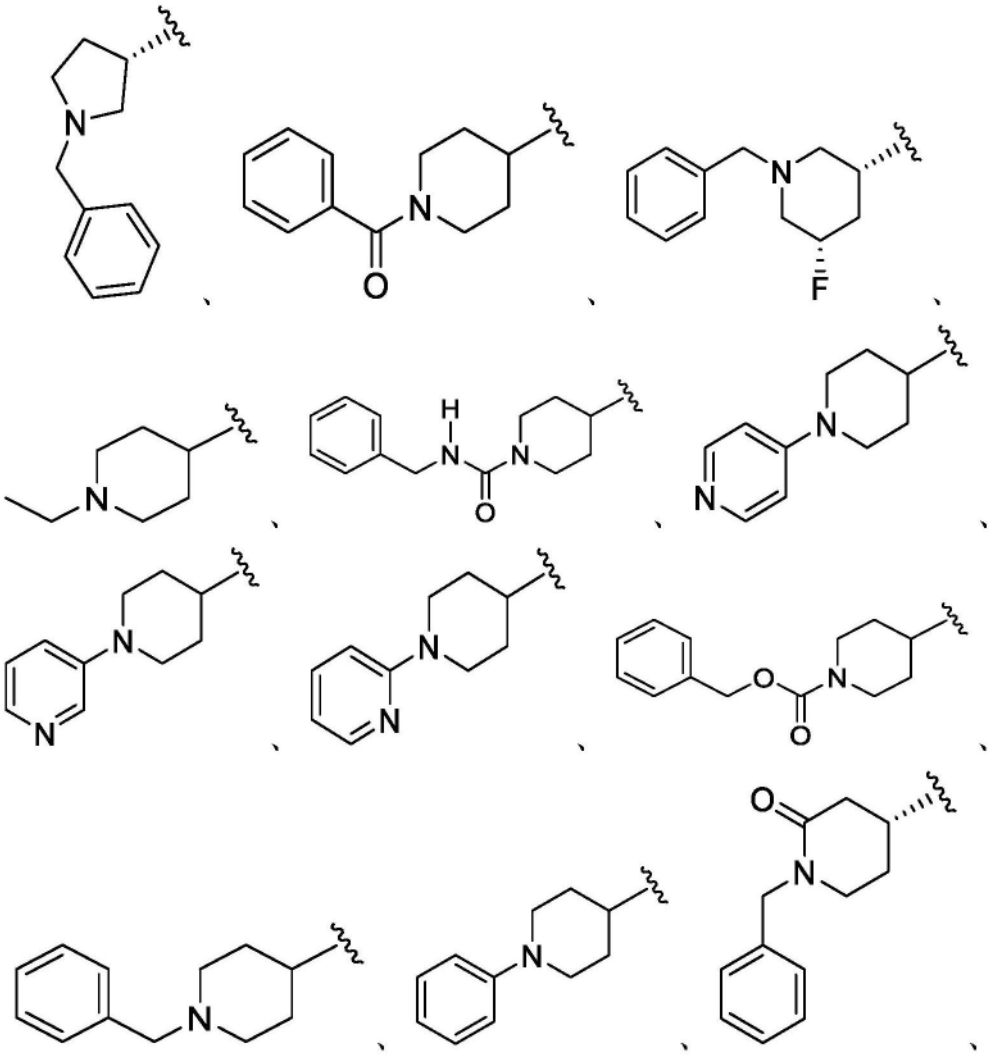
每个Z^1独立地是氧代基、氟、C_{1-3}烷基、-NH(Z^{1A})、-C(O)-Z^{1A};

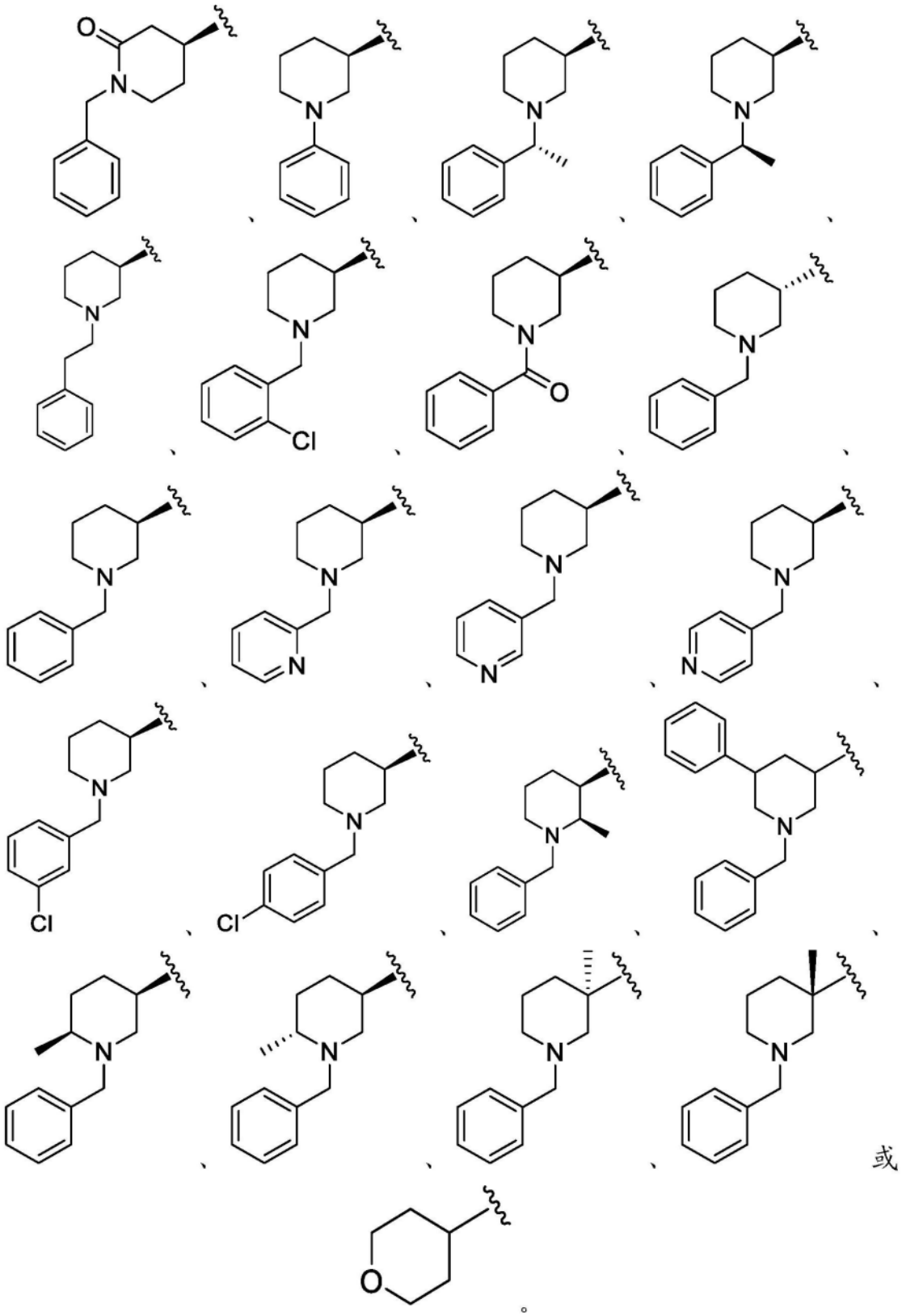
-C(O)-NH-(Z^{1A})、-C(O)-O-Z^{1A}、苯基或吡啶基,其中每个烷基、苯基或吡啶基任选地被一个Z^{1A}取代;

Z^{1A}是C_{1-3}烷基或苯基,其中每个烷基或苯基任选地被一个Z^{1B}取代;并且

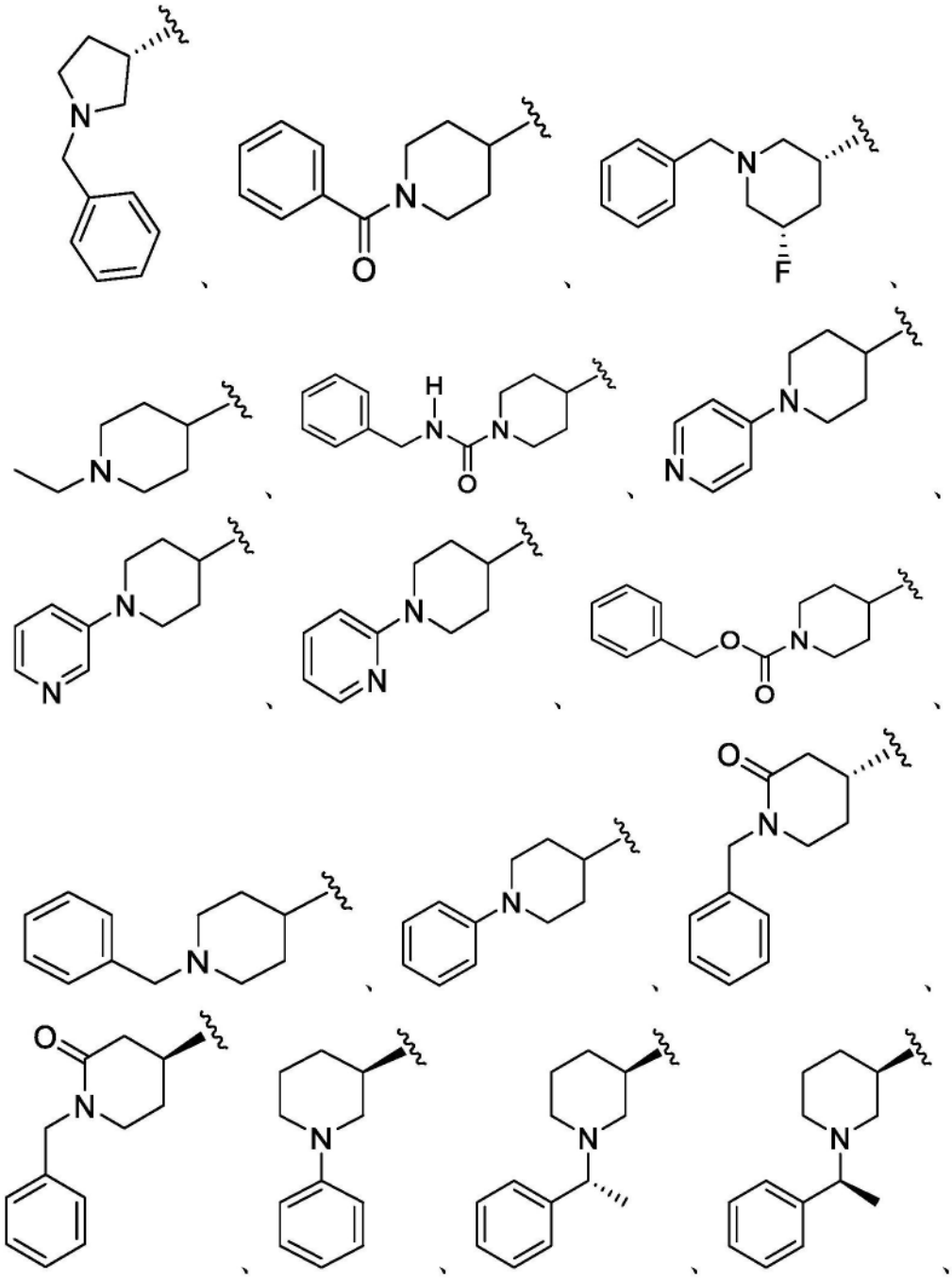
Z^{1B}是氯或未取代的苯基。

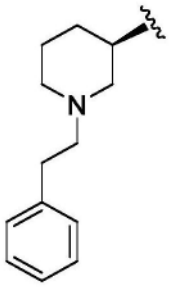
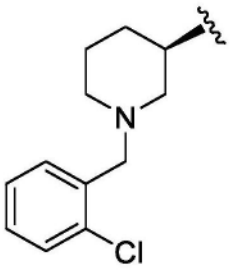
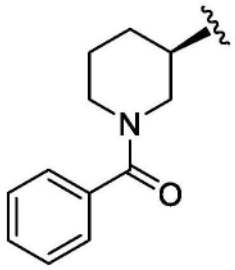
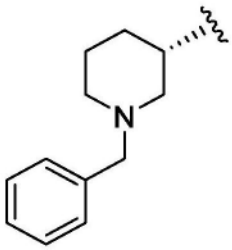
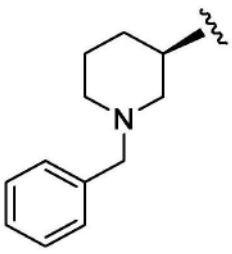
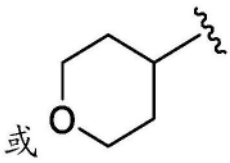
76.根据权利要求1至5、74和75中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是





77.根据权利要求1至5、74和75中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是




、
、
、
、

或。

78.根据权利要求73或权利要求74所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述R^1的5元至12元杂环基是双环。

79.根据权利要求78所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述R^1的5元至12元杂环基是桥连双环。

80.根据权利要求79所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是氮杂双环[2.2.1]庚基。

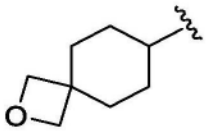
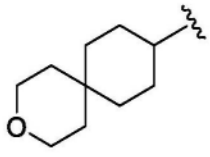
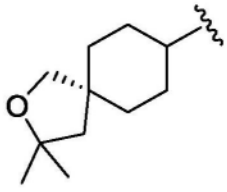
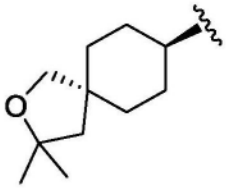
81.根据权利要求80所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是


。

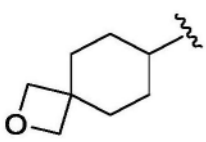
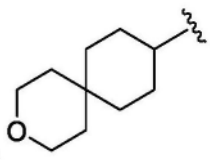
82.根据权利要求73或权利要求74所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述R^1的5元至12元杂环基是螺双环。

83.根据权利要求82所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是氧杂螺[3.5]壬基、氧杂螺[4.5]癸基或氧杂螺[5.5]十一烷基。

84.根据权利要求82所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是


、
、

或。

85.根据权利要求82所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是



或。

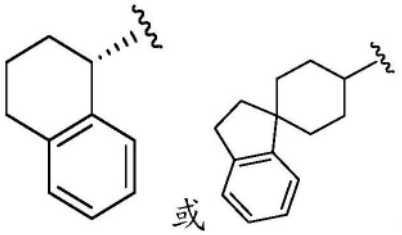
86.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是6元至10元芳基。

87.根据权利要求86所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述R^1的芳基未被取代。

88.根据权利要求86或权利要求87所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述R^1的6元至10元芳基是双环芳基环。

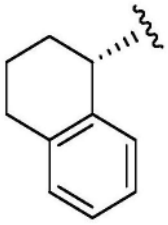
89.根据权利要求88所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述R^1的双环芳基环是四氢萘基。

90.根据权利要求89所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是



或 。

91.根据权利要求89所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是



。

92.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是具有选自氮和氧的杂原子的6元至10元杂芳基或杂环基。

93.根据权利要求92所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述R^1的6元至10元杂芳基或杂环基未被取代。

94.根据权利要求92所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述R^1的6元至10元杂芳基或杂环基是任选地被一个Z^1取代的双环;

Z^1是任选地被一个Z^{1A}取代的C_{1-3}烷基;并且

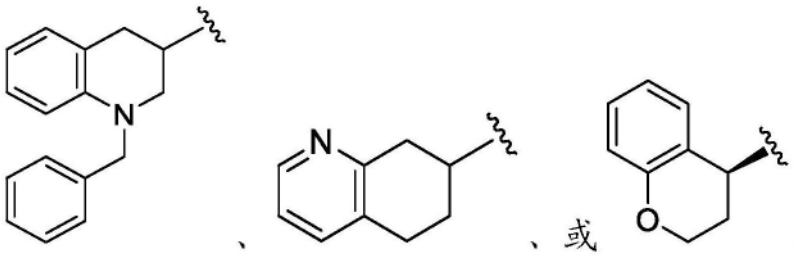
Z^{1A}是C_{6-10}芳基。

95.根据权利要求94所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述R^1的6元至10元杂芳基或杂环基是任选地被一个Z^1取代的四氢喹啉基或苯并二氢吡喃基;

Z^1是任选地被一个Z^{1A}取代的甲基;并且

Z^{1A}是未取代的苯基。

96.根据权利要求95所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是



、 、或 。

97.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个Z^1独立地是氰基、羟基、氧代基、卤素、C_{1-6}烷基、-O-Z^{1A}、-C(O)-Z^{1A}、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH(Z^{1A})、-C

(O)-O-Z^{1A}、6元至10元芳基或具有选自氮和氧的杂原子的5元至10元杂芳基。

98.根据权利要求97所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个Z^1独立地是氰基、羟基、氧代基、氟、甲基、乙基、丙基、正丁基、-O-Z^{1A}、-C(O)-Z^{1A}、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH(Z^{1A})、-C(O)-O-Z^{1A}、苯基、吡啶基、吲哚基、四氢喹啉基或苯并二氢吡喃基。

99.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个Z^{1A}独立地是羟基、卤素、C_{1-6}烷基或6元至10元芳基,其中每个烷基任选地被Z^{1B}取代,其中Z^{1B}未被取代。

100.根据权利要求99所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个Z^{1A}独立地是羟基、氟、氯、甲基、乙基、丙基、苯基,其中每个甲基、乙基、丙基或苯基任选地被Z^{1B}取代,其中Z^{1B}未被取代。

101.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Z^{1B}是未取代的6元至10元芳基。

102.根据权利要求101所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Z^{1B}是未取代的苯基。

103.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Z^{1B}是卤素。

104.根据权利要求103所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Z^{1B}是氯。

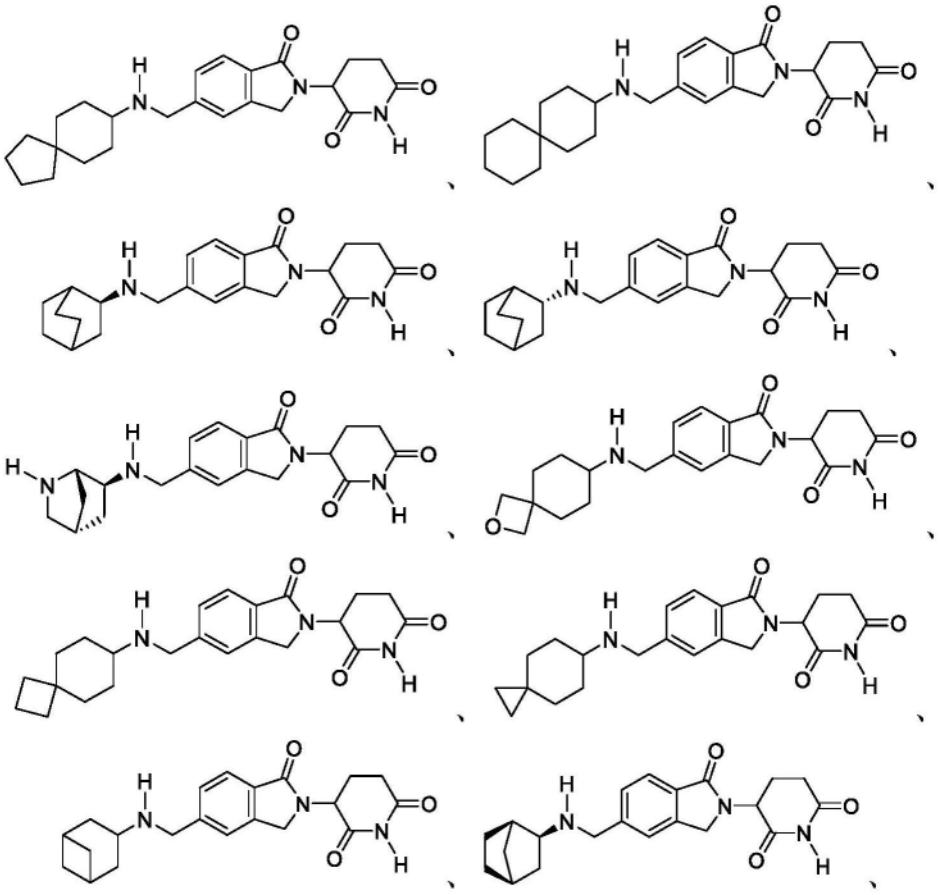
105.根据权利要求1至3、5和54至104中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2是氢。

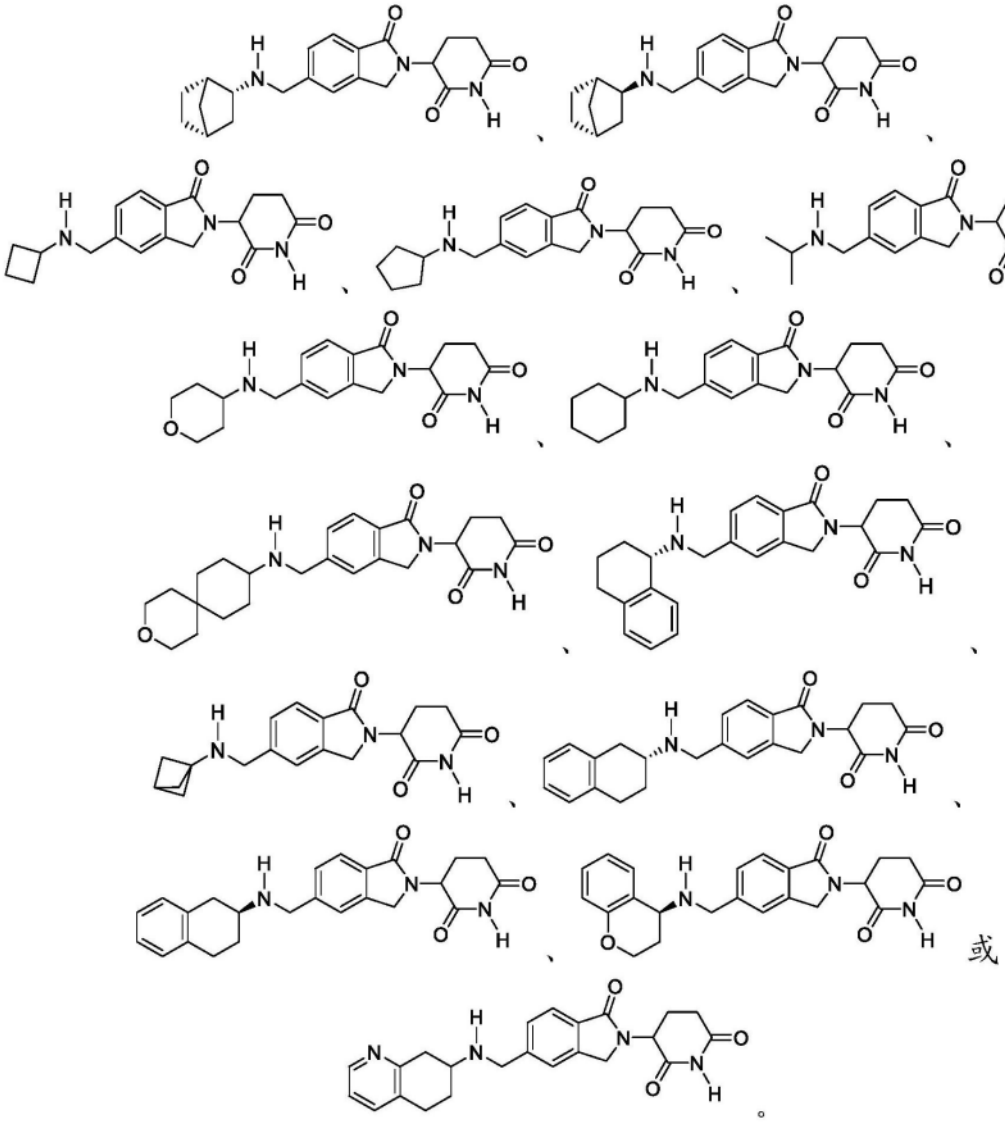
106.根据权利要求1至3、5和54至104中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2是C_{1-3}烷基。

107.根据权利要求106所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2是甲基。

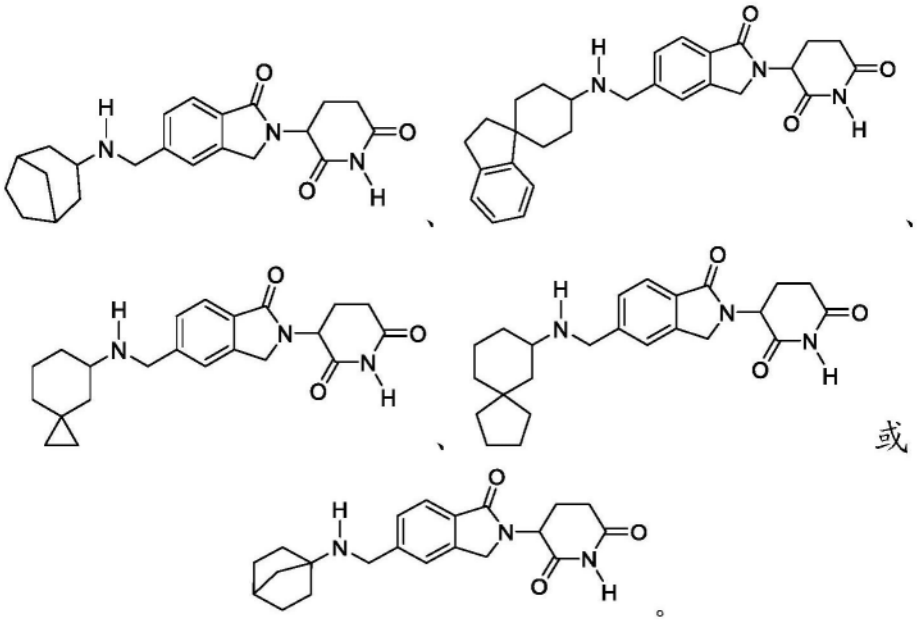
108.根据实施例1至158中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

109.根据权利要求1、5和7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是



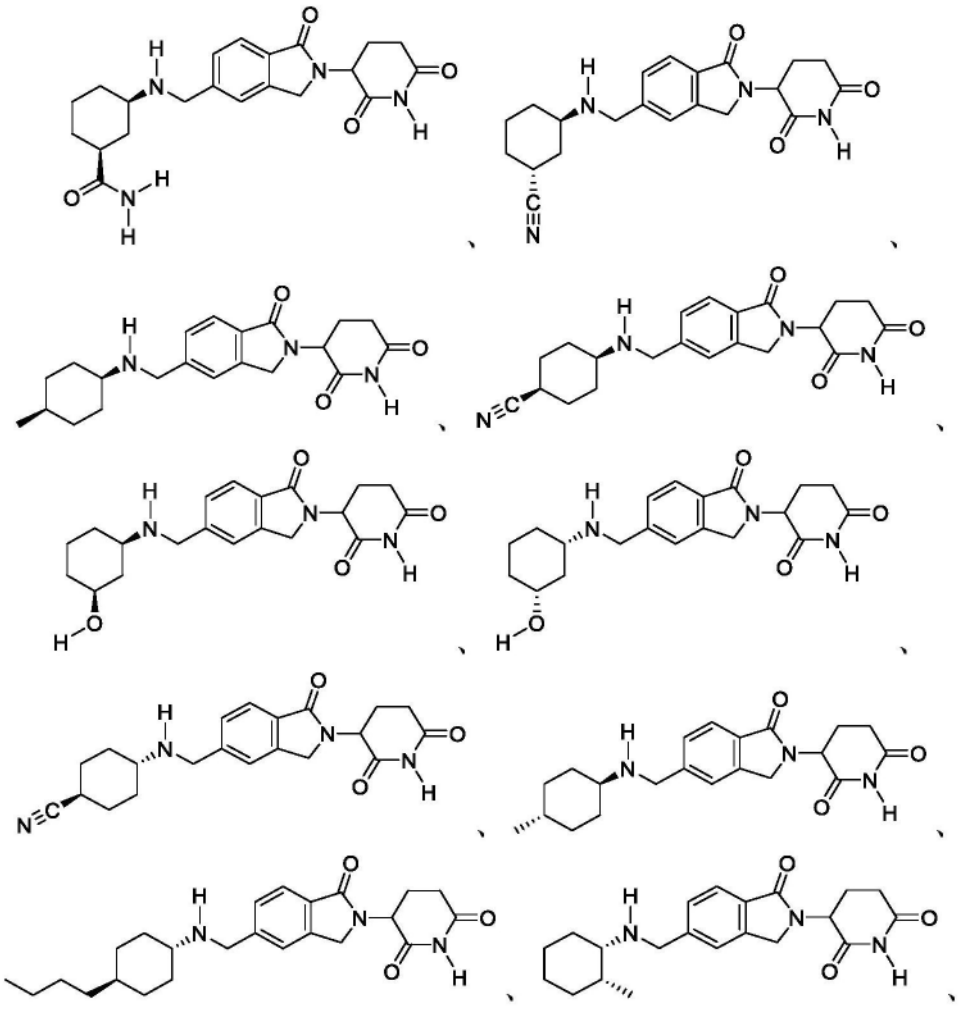


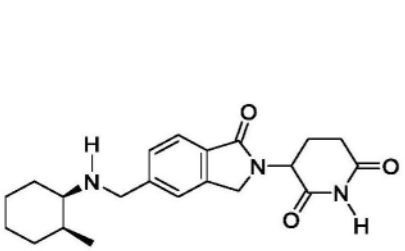
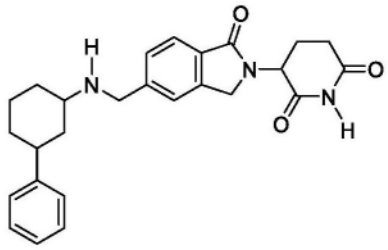
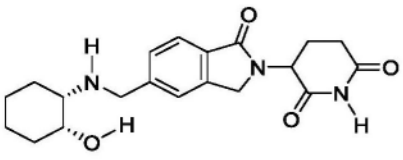
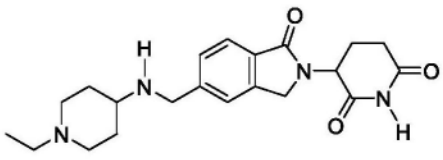
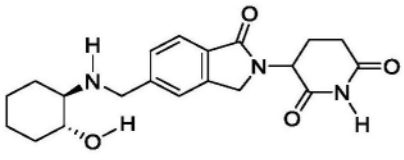
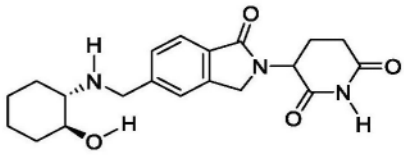
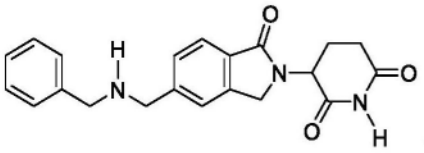
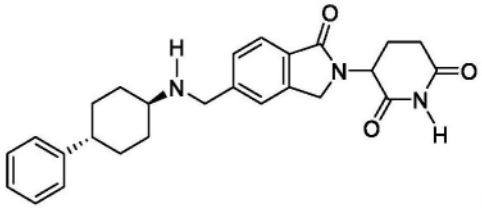
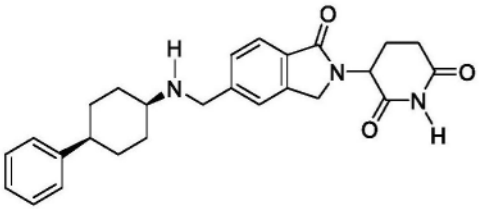
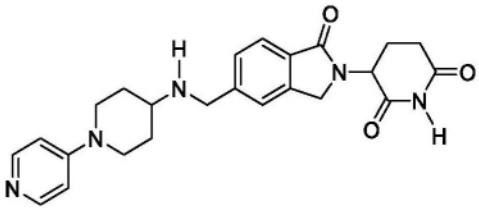
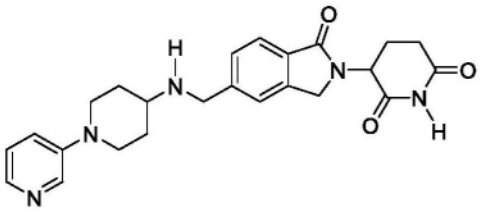
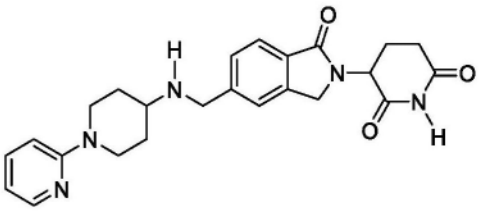
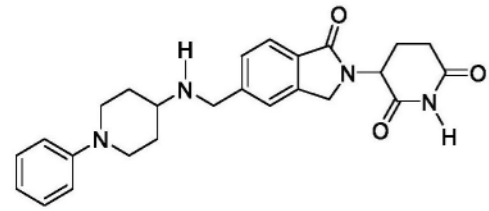
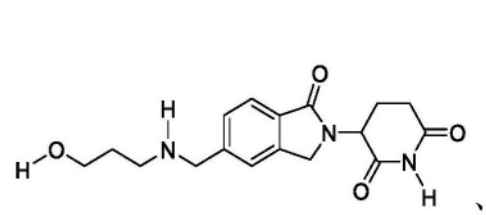
110.根据权利要求1、5和7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是



或

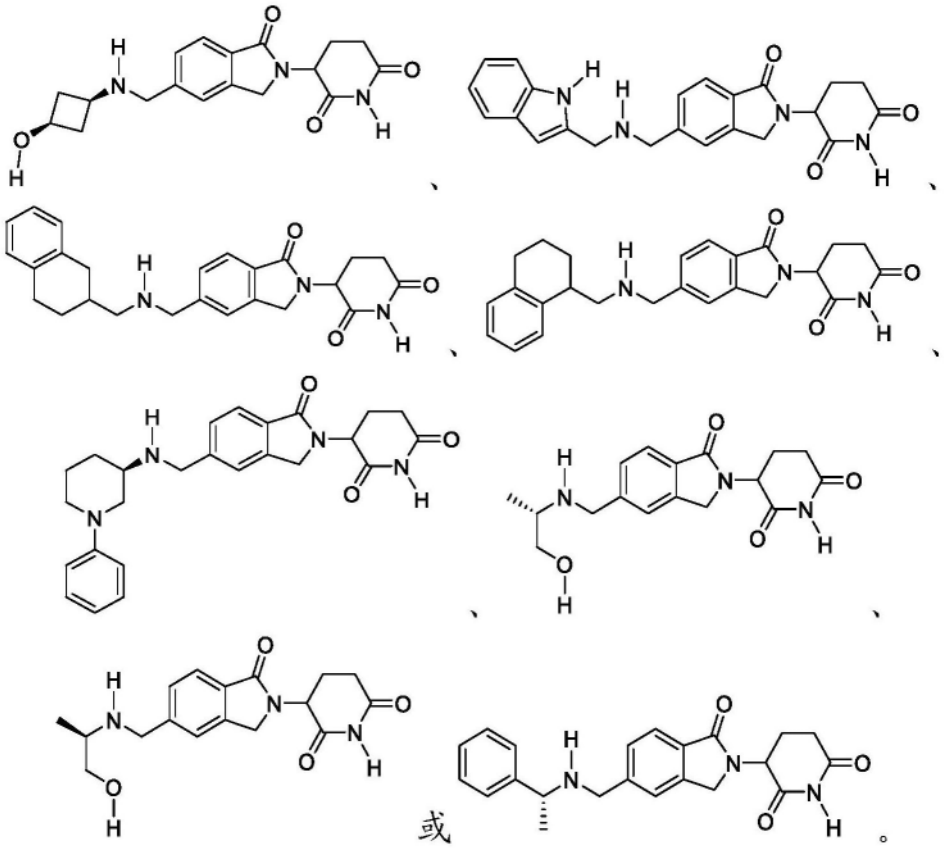
111.根据权利要求1、5和12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是



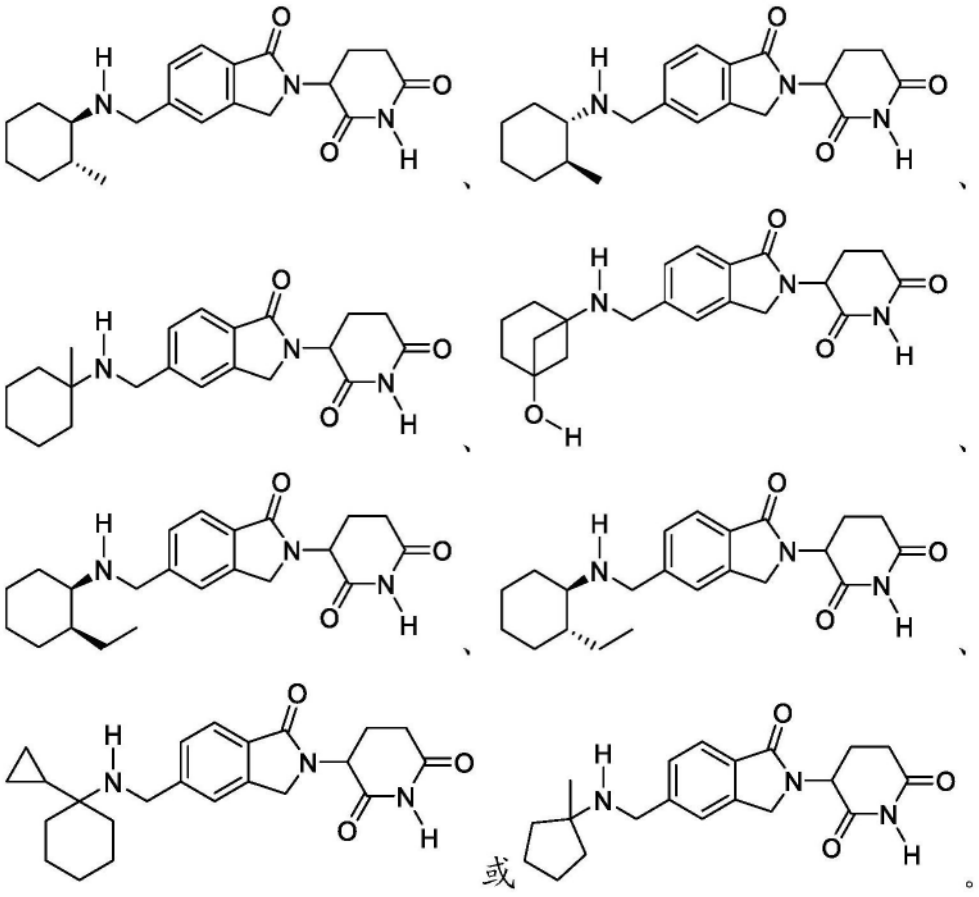

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

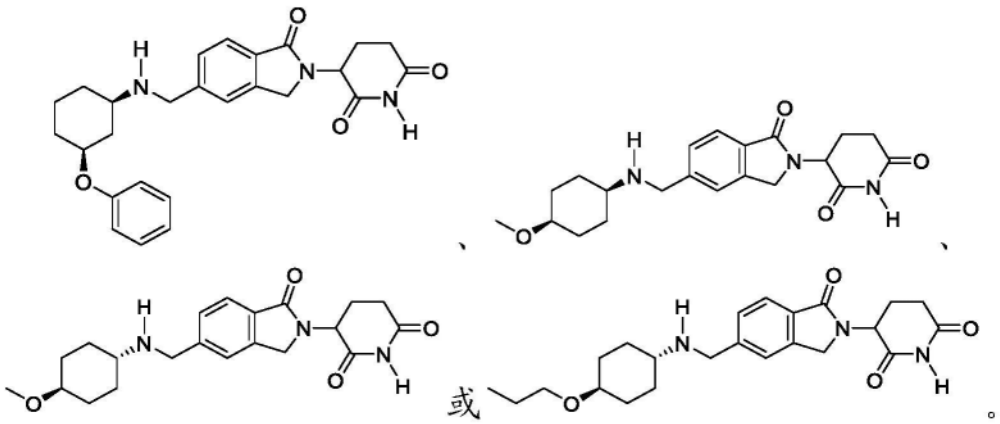
、



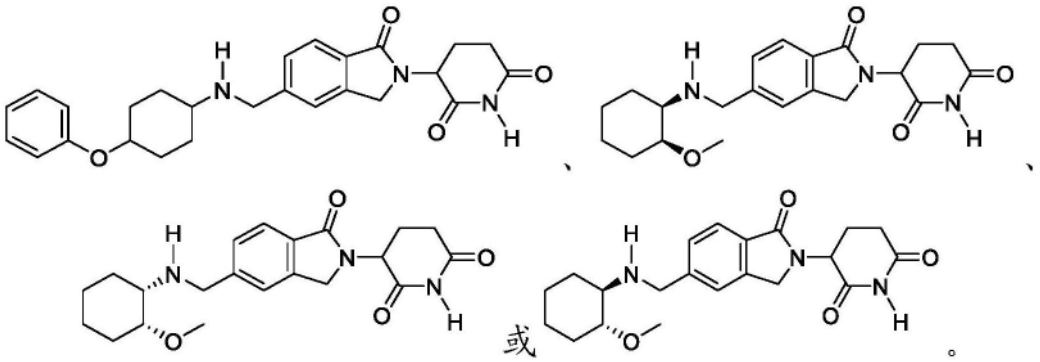
112.根据权利要求1、5和12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是



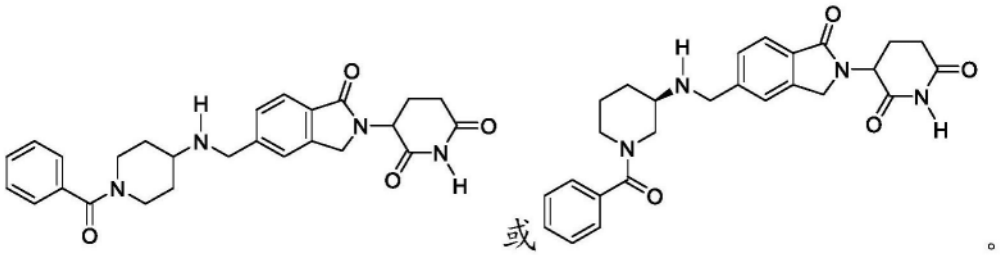
113.根据权利要求1、5和17中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是



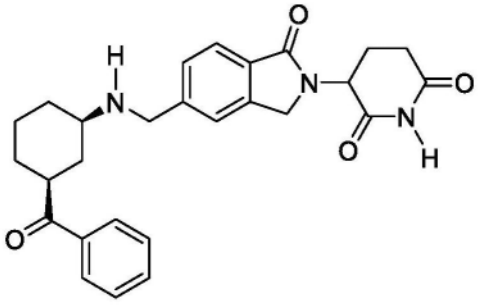
114.根据权利要求1、5和17中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是



115.根据权利要求1、5和21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是

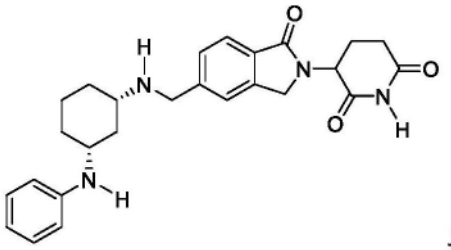
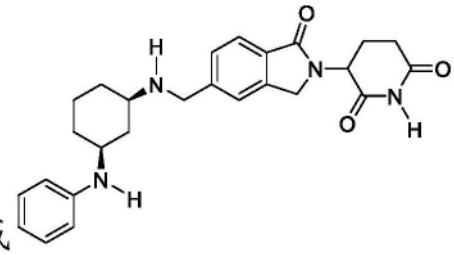


116.根据权利要求1、5和21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是

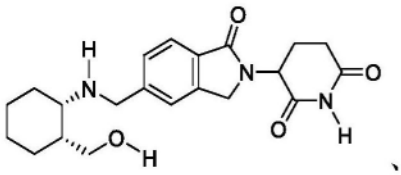
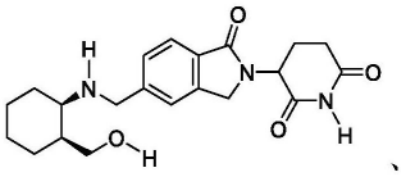
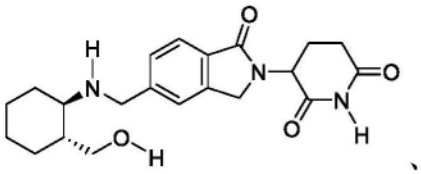
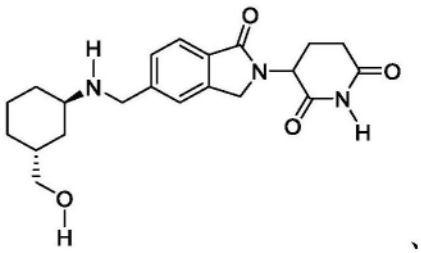
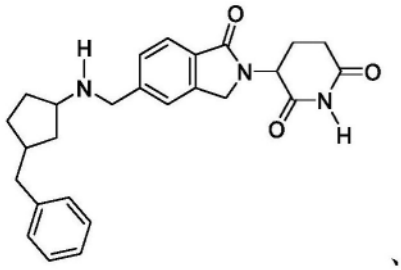
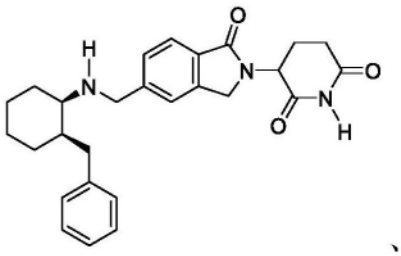


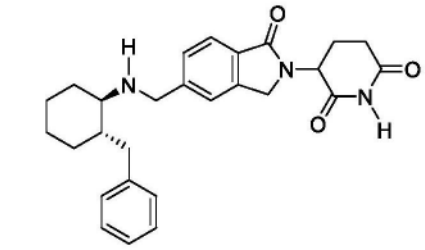
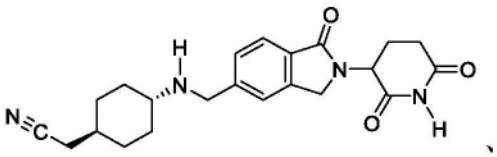
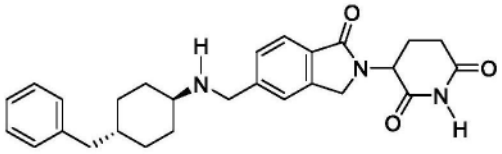
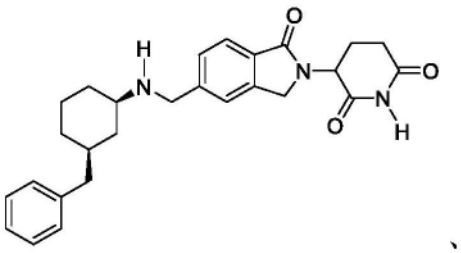
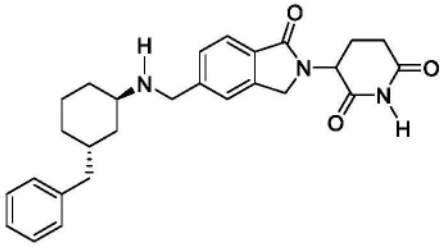
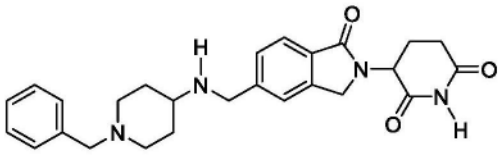
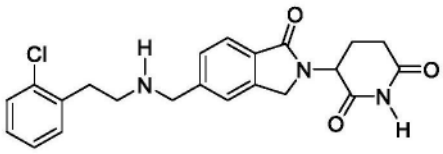
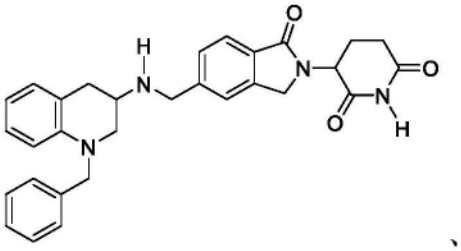
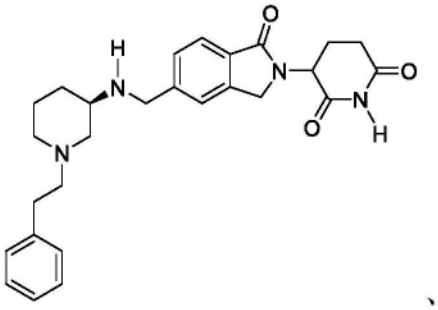
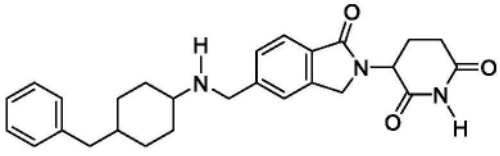
117.根据权利要求1、5和24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述

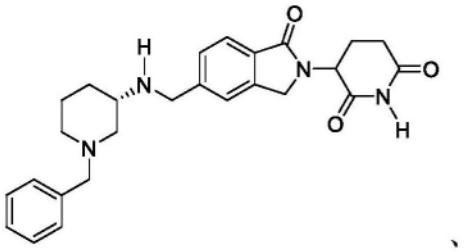
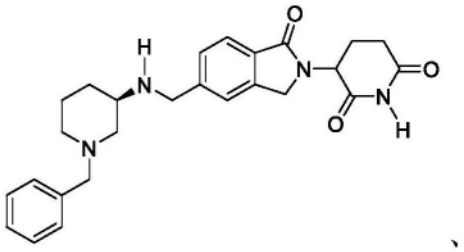
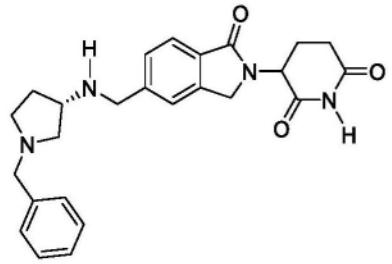
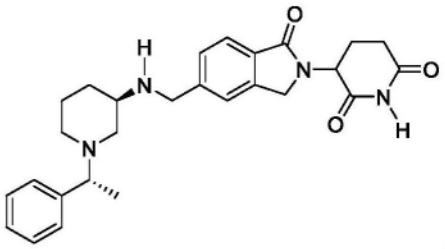
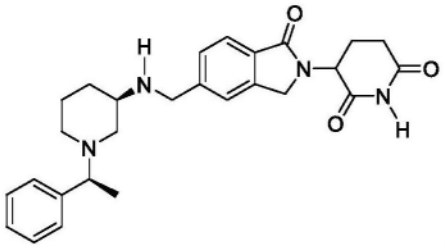
化合物是


或

。

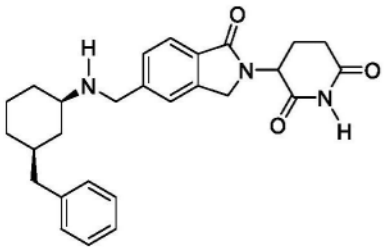
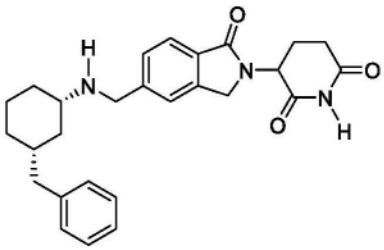
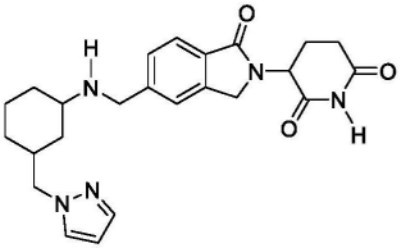
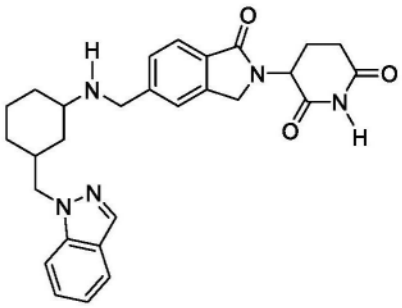
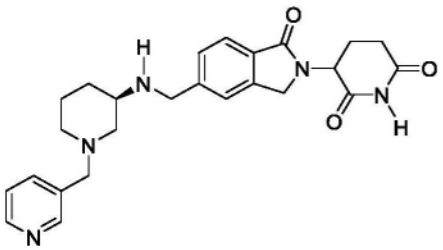
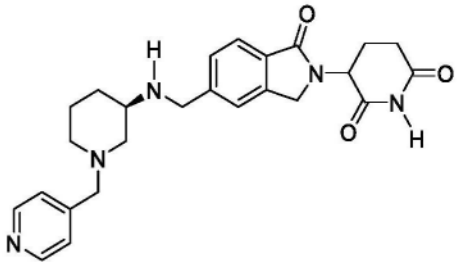
118.根据权利要求1、5和26中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是

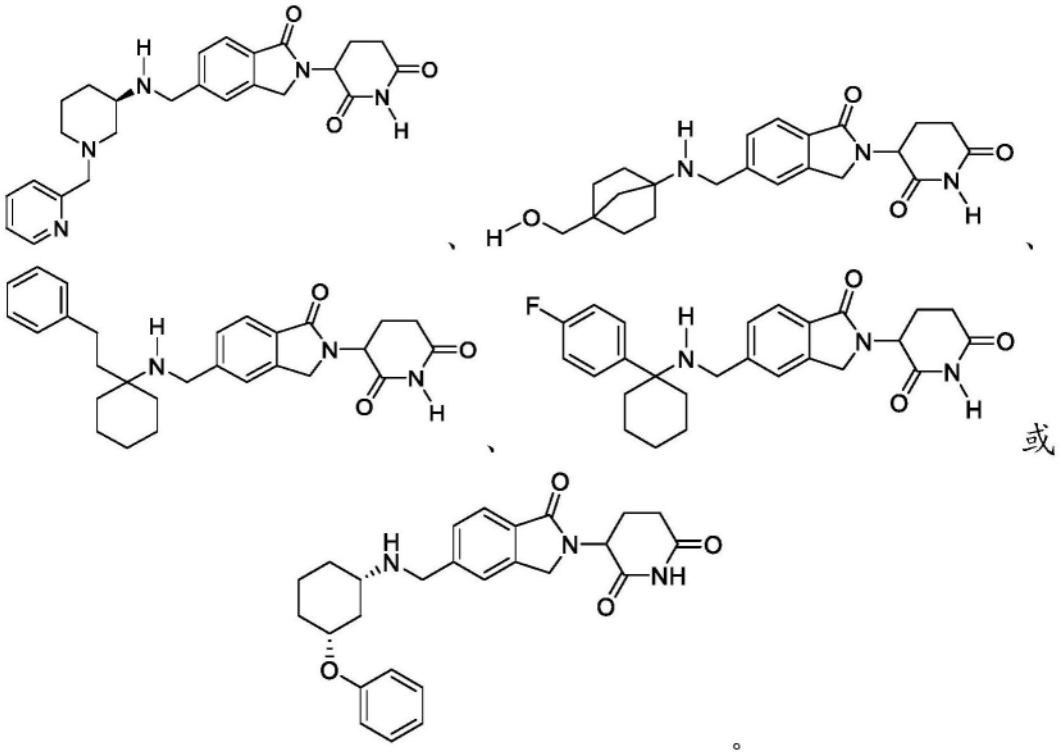

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

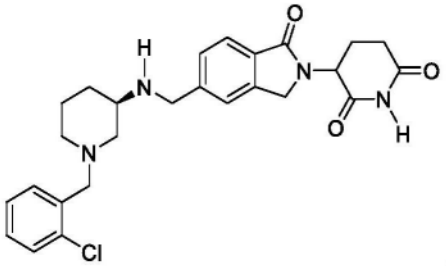

、

、

、

或

。

119.根据权利要求1、5和26中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是

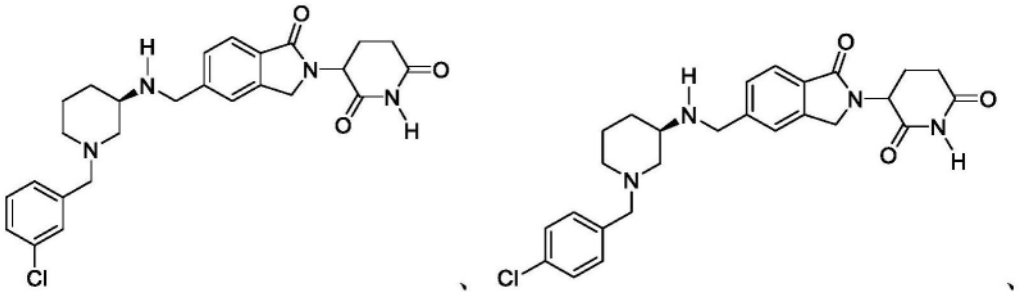

、

、

、

、

、

、

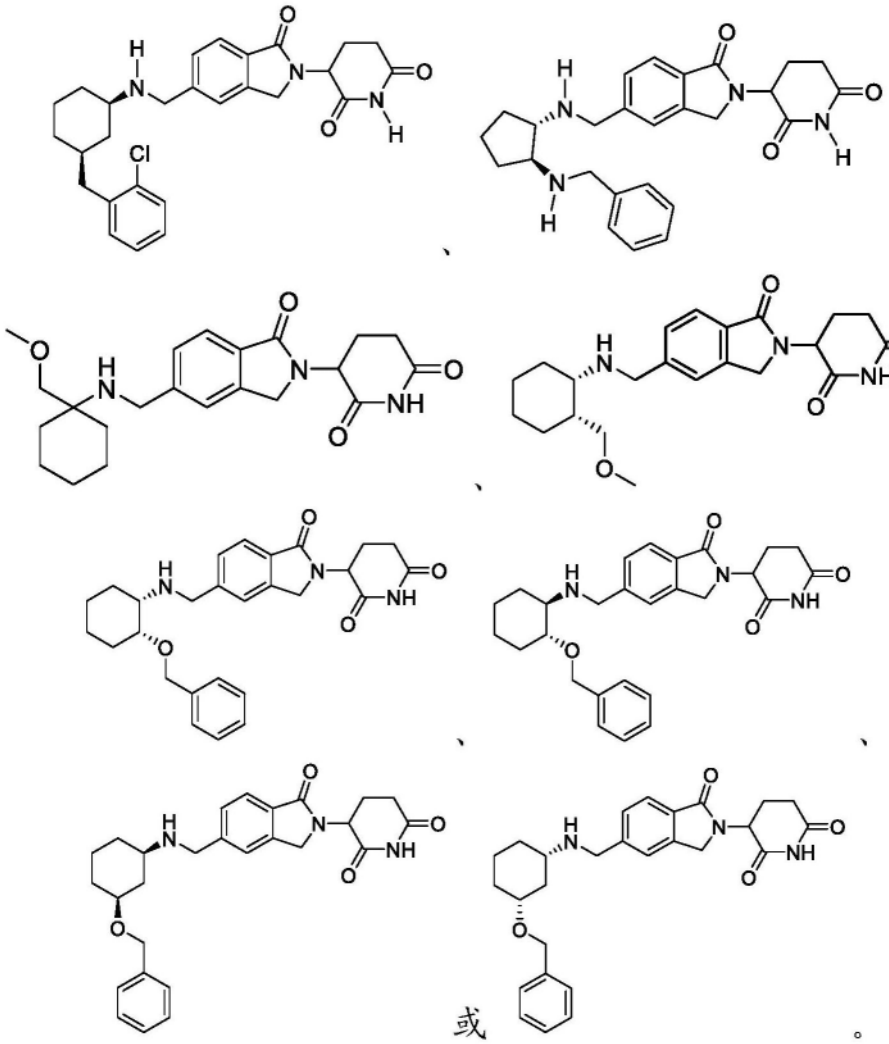


120.根据权利要求1、5和32中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是

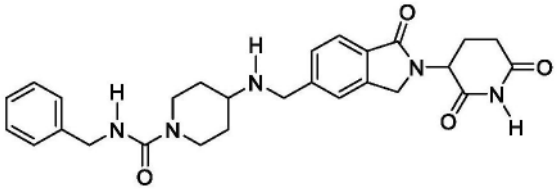


121.根据权利要求1、5和32中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是

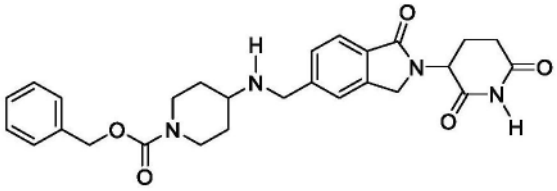




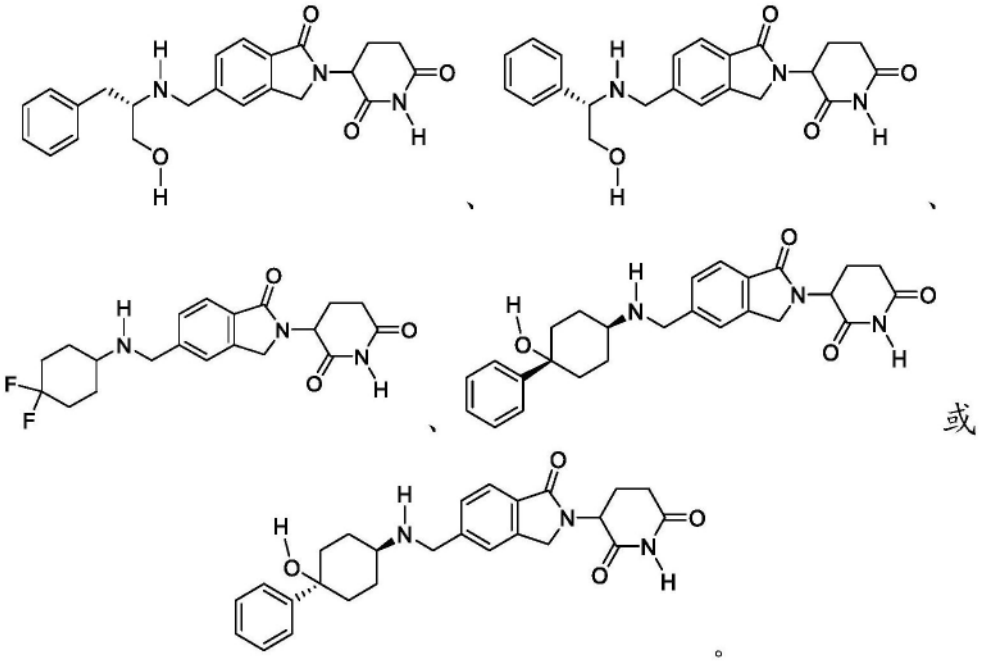
122.根据权利要求1、5和35中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是



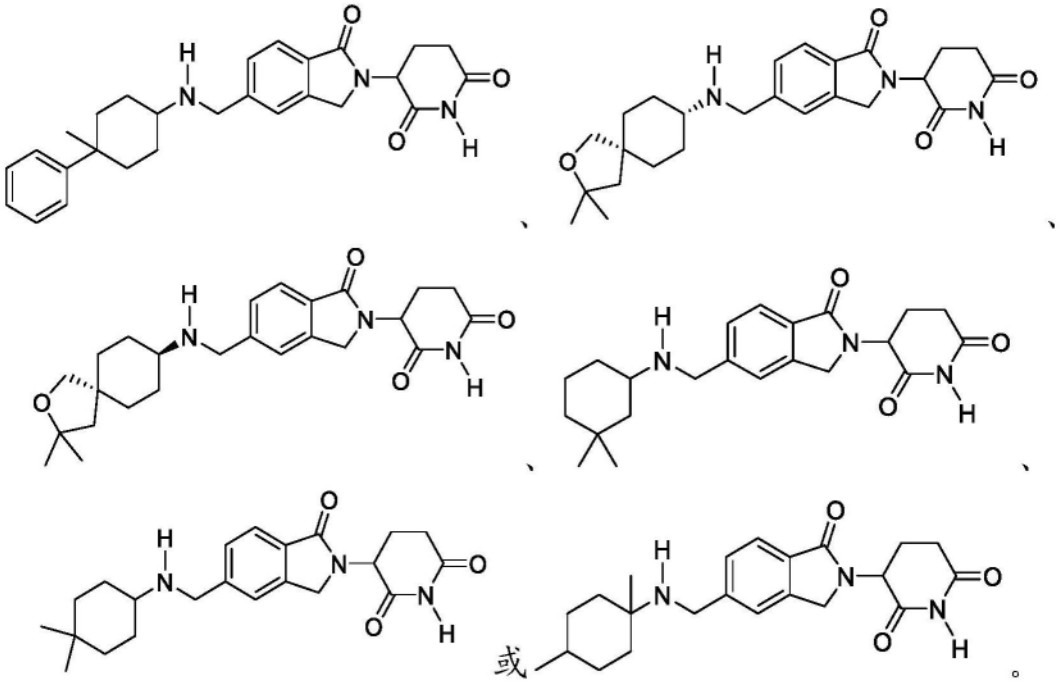
123.根据权利要求1、5和37中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是



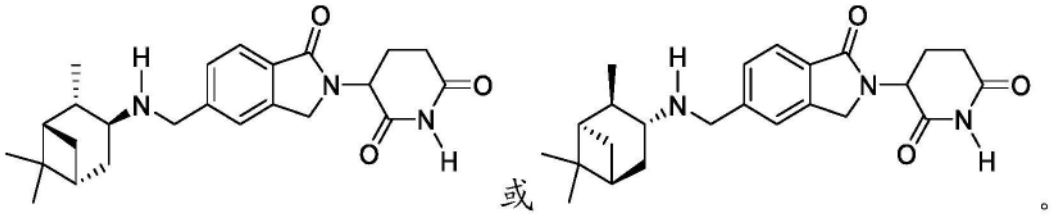
124.根据权利要求1、5和39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是



125.根据权利要求1、5和39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是

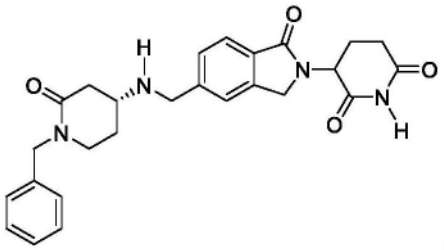
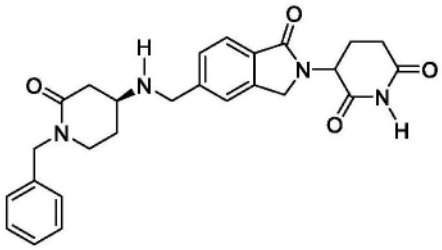
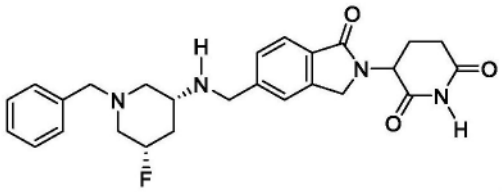


126.根据权利要求1、5和44中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是

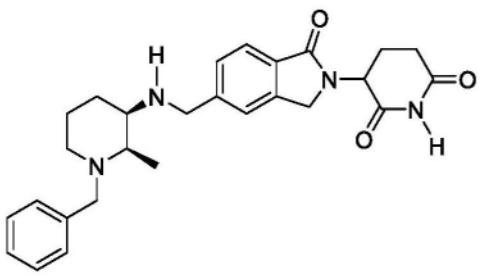
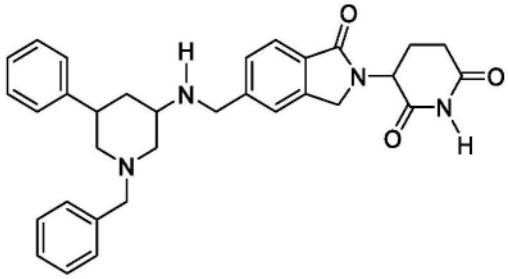
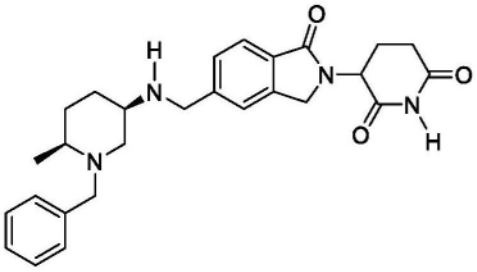
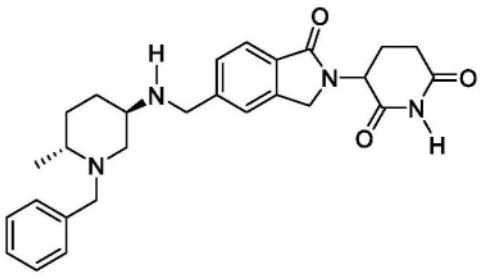
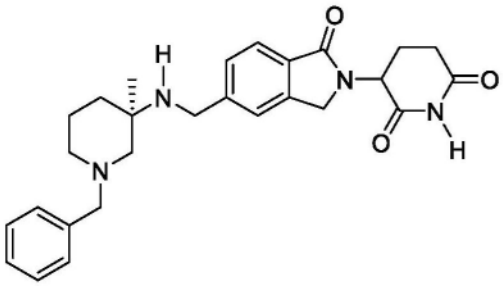
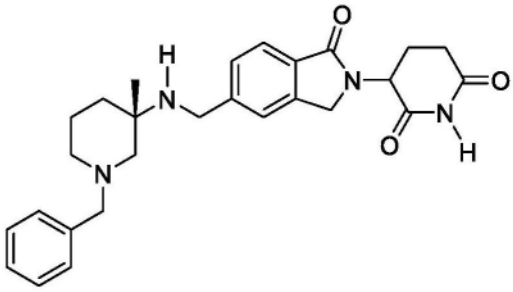
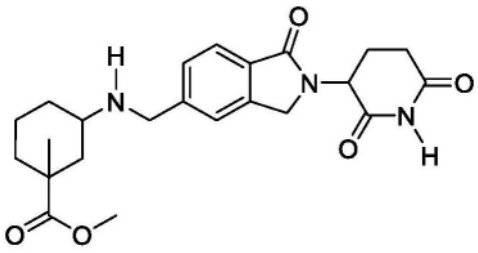


127.根据权利要求1、5和46中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述

化合物是

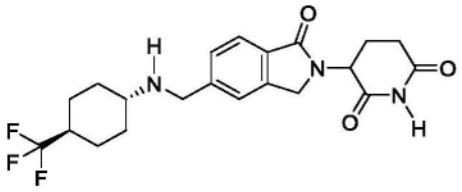
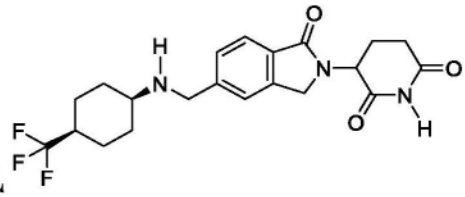

、

、或

。

128.根据权利要求1、5和46中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是

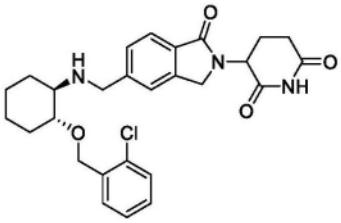
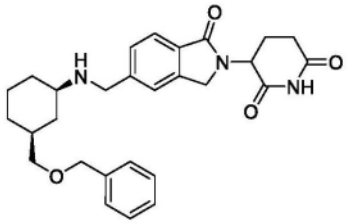
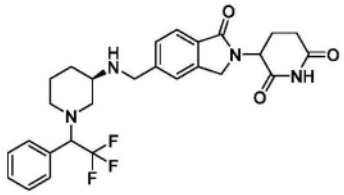
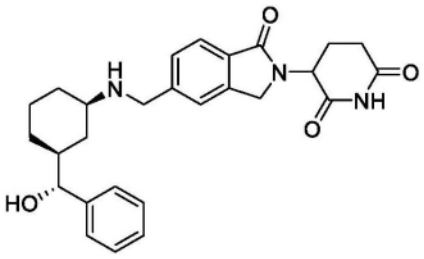
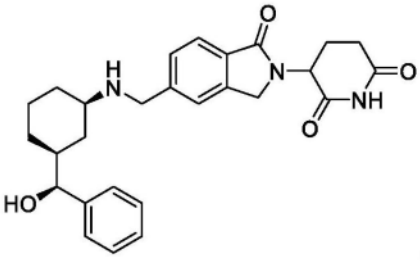
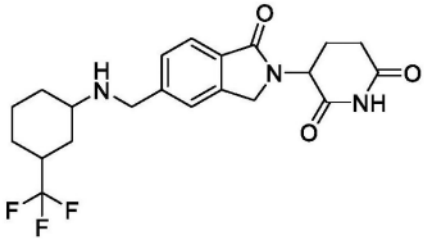

、

、

、

、

、

或

。

129.根据权利要求1、5和51中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述

化合物是


或

。

130.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是


、

、

、

、

或

。

131.一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的根据权利要求1至130中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

132.根据权利要求131所述的药物组合物,所述药物组合物还包含附加治疗剂。

133.一种治疗IKFZ2蛋白相关的疾病或病症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的根据权利要求1至130中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求131或132所述的药物组合物。

134.根据权利要求133所述的方法,其中所述IKFZ2相关的疾病或病症是癌症。

135.根据权利要求134所述的方法,其中所述癌症是选自急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、B细胞ALL、骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓增生性疾病(MPD)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、未分化性白血病、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、T细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、边缘区淋巴瘤(MZL)、华氏巨球蛋白血症(WM)和多发性骨髓瘤(MM)的血液癌。

136.根据权利要求134所述的方法,其中所述癌症是实体瘤并且选自肺癌、结直肠癌、胃癌、肾癌、卵巢癌、睾丸癌、子宫癌、膀胱癌、乳腺癌、前列腺癌、宫颈癌、胰腺癌和头颈癌。

137.根据权利要求133至136中任一项所述的方法,其中所述化合物或其药学上可接受

的盐与附加治疗剂或治疗模态组合施用。

138.根据权利要求132所述的药物组合物或根据权利要求137所述的方法,其中所述附加治疗剂或所述附加治疗模态包含一种、两种、三种或四种附加治疗剂和/或治疗模态。

139.根据权利要求132所述的药物组合物或根据权利要求137或138所述的方法,其中所述附加治疗剂或所述治疗模态是免疫检查点调节剂、抗体-药物缀合物(ADC)、抗凋亡剂、靶向抗癌治疗剂、化学治疗剂、外科手术、放射疗法或它们的组合。

140.根据权利要求138所述的药物组合物或方法,其中所述免疫检查点调节剂是抗-PD-(L)1抗体、抗TIGIT抗体、抗CTLA4抗体、抗CCR8抗体、抗TREM1抗体、抗TREM2抗体、CD47抑制剂、DGKα抑制剂、HPK1抑制剂、FLT3激动剂、腺苷途径抑制剂或CAR-T细胞疗法。

141.根据权利要求140所述的药物组合物或方法,其中所述抗-PD-(L)1抗体是帕博利珠单抗、纳武单抗、西米普利单抗、匹地利珠单抗、斯巴达珠单抗、阿替利珠单抗、阿维鲁单抗、度伐利尤单抗、柯希利单抗、萨善利单抗、替雷利珠单抗、瑞弗利单抗、巴替利单抗、特瑞普利单抗、西曲利单抗、杰诺单抗、帕洛利单抗、洛达利单抗、卡瑞利珠单抗、布迪加利单抗、阿替利珠单抗、多塔利单抗、恩沃利单抗、信迪利单抗或赛帕利单抗。

142.根据权利要求140所述的药物组合物或方法,其中所述抗TIGIT抗体是替瑞利尤单抗、维博利单抗、度纳利单抗、AB308、BMS-986207或艾替利单抗。

143.根据权利要求140所述的药物组合物或方法,其中所述抗CTLA4抗体是伊匹单抗、曲美木单抗或泽弗利单抗。

144.根据权利要求140所述的药物组合物或方法,其中所述CD47抑制剂是莫洛利单抗、莱他普利单抗、来佐利单抗、AL-008、RRx-001、CTX-5861、FSI-189(GS-0189)、ES-004、BI-765063、ADU1805、CC-95251或Q-1801。

145.根据权利要求140所述的药物组合物或方法,其中所述腺苷途径抑制剂是奎利克鲁司他或依曲地南。

146.根据权利要求139所述的药物组合物或方法,其中所述ADC是沙西妥珠单抗戈维替康、达托波坦单抗德鲁替康、恩夫图单抗维多汀或曲妥珠单抗-德鲁替康。

147.根据权利要求139所述的药物组合物或方法,其中所述附加治疗剂是艾德拉西布、沙西妥珠单抗戈维替康、莫洛利单抗、GS-0189、GS-3583、赛帕利单抗、GS-4224、GS-9716、GS-6451、GS-9911、GS-1811(JTX-1811)、奎利克鲁司他(AB680)、依曲地南(AB928)、度纳利单抗、AB308、PY159、PY314、AGEN-1223、AGEN-2373、阿基仑赛和布瑞基奥仑赛。

148.根据权利要求1至130中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐用于制造用于治疗IKFZ2相关的疾病或病症的药物的用途。

IKAROS锌指家族降解剂及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2021年12月22日提交的美国临时申请号63/292,617的优先权,该美国临时申请以其全文并入本文以用于所有目的。

技术领域

[0003] 本公开涉及结合IKAROS家族锌指(IKZF)蛋白并充当其降解剂的化合物,该蛋白诸如IKZF2(Helios)和/或IKZF4(Eos)。本公开还涉及这些化合物用于治疗和/或预防与一种或多种IKZF蛋白相关的疾病和/或病症的用途,例如与IKZF2和/或IKZF4相关的疾病或病症,其中降低IKZF2和/或IKZF4蛋白水平可改善这些疾病或病状。

[0004] 序列表

[0005] 本申请包含序列表,该序列表以XML文件格式以电子方式提交并且据此全文以引用方式并入。所述XML副本创建于2022年12月1日,名称为1404-WO-PCT.xml,并且大小为2,571字节。

背景技术

[0006] IKAROS家族转录因子包括五个成员:Ikaros(IKZF1)、Helios(IKZF2)、Aiolos(IKZF3)、Eos(IKZF4)、和Pegasus(IKZF5)。Helios与Ikaros、Aiolos和Eos有约50%的同一性,并与相同的DNA共有位点结合。当在细胞中共表达时,这四种IKZF蛋白可彼此异源二聚化。虽然Ikaros、Helios和Aiolos主要在造血细胞中表达,但Eos和Pegasus跨不同组织更广泛表达。

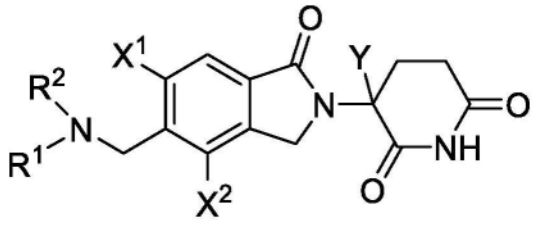
[0007] 调节性T细胞(Treg)是CD4+T细胞的子集,其维持正常的免疫耐受和稳态。Treg活性还可抑制抗肿瘤免疫应答。Helios被认为是维持稳定Treg表型所必需的,尤其是在炎症性肿瘤微环境中。Treg中的Helios基因敲除已被示出降低Treg免疫抑制活性并诱导效应T细胞表型。第一代小分子Helios降解剂也示出类似的效果。如此,Helios已成为有希望的免疫肿瘤学靶点。此外,Helios降解剂期望用于治疗慢性病毒感染,这些感染的特征在于活化Treg升高的水平的存在。

[0008] 仍然需要具有期望的选择性、效力、代谢稳定性或减少的有害作用的Helios降解剂。

发明内容

[0009] 本公开提供了用作IKAROS家族锌指(IKZF)蛋白2(IKZF2;Helios)的化合物。本公开还涉及化合物用于通过所述化合物结合和降解IKZF2蛋白来治疗和/或预防疾病和/或病症的用途。

[0010] 在一个实施方案中,本文提供了式(I)的化合物,

[0011] 

(I)

[0012] 或其药学上可接受的盐的方法,其中:

[0013] R^1是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-14}环烷基、具有1至2个选自氮、氧和硫的杂原子的4元至14元杂环基、C_{6-14}芳基或具有1至2个选自氮、氧和硫的杂原子的6元至14元杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个至四个Z^1取代,这些Z^1能够相同或不同;

[0014] R^2是氢或C_{1-3}烷基;

[0015] X^1和X^2各自独立地是氢、氟或氯;

[0016] Y是氢;

[0017] 每个Z^1独立地是氰基、羟基、氧代基、亚氨基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、具有1至2个选自氮、氧和硫的杂原子的4元至10元杂环基、C_{6-10}芳基、具有1至2个选自氮、氧和硫的杂原子的6元至10元杂芳基、-O-Z^{1A}、-C(O)-Z^{1A}、-C(O)O-Z^{1A}、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH(Z^{1A})、-C(O)-N(Z^{1A})$_2$、-NH_2、-NH(Z^{1A})、-N(Z^{1A})$_2$、-NHC(O)-Z^{1A}、-N(Z^{1A})C(O)-Z^{1A}、-NHC(O)O-Z^{1A}、-N(Z^{1A})C(O)O-Z^{1A}、-NHC(O)N(Z^{1A})$_2$、-N(Z^{1A})C(O)NH(Z^{1A})、-NHC(O)NH(Z^{1A})、-N(Z^{1A})C(O)N(Z^{1A})$_2$、-NHS(O)$_2$(Z^{1A})、-N(Z^{1A})S(O)$_2$(Z^{1A})、-NHS(O)$_2$N(Z^{1A})$_2$、-NHS(O)$_2$NH(Z^{1A})、-N(Z^{1A})S(O)$_2$NH(Z^{1A})、-N(Z^{1A})S(O)$_2$$NH_2$、-N($Z^{1A}$)S(O)$_2$N($Z^{1A}$)$_2$、-NHS(O)$_2$O($Z^{1A}$)、-N($Z^{1A}$)S(O)$_2$O($Z^{1A}$)、-OC(O)-$Z^{1A}$、-OC(O)O-$Z^{1A}$、-OC(O)-$NH_2$、-OC(O)-NH($Z^{1A}$)、-OC(O)-N($Z^{1A}$)$_2$、-S-$Z^{1A}$、-S(O)-$Z^{1A}$、-S(O)(NH)-$Z^{1A}$、-S(O)$_2$$Z^{1A}$、-S(O)$_2$N($Z^{1A}$)$_2$或-S(O)($Z^{1A}$)$_2$,其中每个$Z^{1A}$能够相同或不同;其中每个$Z^1$亚氨基、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个至四个Z^{1A}取代,这些Z^{1A}能够相同或不同;

[0018] 其中每个Z^{1A}独立地是羟基、卤素、氧代基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、具有1至2个选自氮、氧和硫的杂原子的4元至10元杂环基、C_{6-10}芳基、具有1至2个选自氮、氧和硫的杂原子的6元至10元杂芳基、-O-Z^{1B}、-C(O)-Z^{1B}、-C(O)O-Z^{1B}、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH(Z^{1B})、-C(O)-N(Z^{1B})$_2$、-NH_2、-NH(Z^{1B})、-N(Z^{1B})$_2$、-NHC(O)-Z^{1B}、-N(Z^{1B})C(O)-Z^{1B}、-NHC(O)O-Z^{1B}、-N(Z^{1B})C(O)O-Z^{1B}、-N(Z^{1B})C(O)N(Z^{1B})$_2$、-NHC(O)N(Z^{1B})$_2$、-N(Z^{1B})C(O)NH(Z^{1B})、-NHS(O)$_2$(Z^{1B})、-N(Z^{1B})S(O)$_2$(Z^{1B})、-NHS(O)$_2$N(Z^{1B})$_2$、-N(Z^{1B})S(O)$_2$NH(Z^{1B})、-NHS(O)$_2$NH(Z^{1B})、-N(Z^{1B})S(O)$_2$N(Z^{1B})$_2$、-N(Z^{1A})S(O)$_2$$NH_2$、-N($Z^{1B}$)S(O)$_2$O($Z^{1B}$)、-NHS(O)$_2$O($Z^{1B}$)、-OC(O)$Z^{1B}$、-OC(O)O-$Z^{1B}$、-OC(O)-N($Z^{1B}$)$_2$、-OC(O)-NH($Z^{1B}$)、-OC(O)-$NH_2$-S-$Z^{1B}$、-S(O)$Z^{1B}$、-S(O)(NH)$Z^{1B}$、-S(O)$_2$$Z^{1B}$、-S(O)$_2$N($Z^{1B}$)$_2$、-S(O)$_2$NH($Z^{1B}$)或-S(O)(N$Z^{1B}$)$Z^{1B}$,其中每个$Z^{1A}$能够相同或不同;其中每个$Z^{1A}$烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个至四个Z^{1B}取代,这些Z^{1B}能够相同或不同;

[0019] 其中每个Z^{1B}独立地是羟基、卤素、氧代基、氰基、C_{1-9}烷基、C_{1-9}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、具有1至2个选自氮、氧和硫的杂原子的4元至10元杂环基、C_{6-10}芳基、具有1至2个选自氮、氧和硫的杂原子的6元至10元杂芳基、-CO_2-R^{XXA}、-NH_2、-SH、-O-R^{XXA}、-NH-

R^{XXA}、-N(R^{XXA})(R^{XXB})、-C(O)-R^{XXA}、-C(O)O-R^{XXA}、-C(O)N(R^{XXA})(R^{XXB})、-N(R^{XXA})C(O)(R^{XXB})、-N(R^{XXA})C(O)O(R^{XXB})、-N(R^{XXA})C(O)NH(R^{XXB})、-N(R^{XXA})S(O)(R^{XXB})、-S-R^{XXA}、-S(O)N(R^{XXA})$_2$、-S(O)(R^{XXA})、-S(O)$_2$(R^{XXA})、-S(O)N(R^{XXA})(R^{XXB})、或-S(O)$_2$N(R^{XXA})(R^{XXB}),其中每个R^{XXA}和R^{XXB}独立地是氢、C_{1-9}烷基、C_{1-9}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-15}环烷基、具有1至2个选自氮、氧和硫的杂原子的4元至10元杂环基、C_{6-10}芳基、具有1至2个选自氮、氧和硫的杂原子的6元至10元杂芳基。

[0020] 在一些实施方案中,本文提供了药物组合物,这些药物组合物包含本文提供的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂或载体。在一些实施方案中,药物组合物包含治疗有效量的本文提供的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂或载体。

[0021] 在一些实施方案中,本文提供的药物组合物还包含一种或多种(例如一种、两种、三种、四种、一种或两种、一种至三种或一种至四种)附加治疗剂或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,药物组合物还包含治疗有效量的一种或多种(例如一种、两种、三种、四种、一种或两种、一种至三种或一种至四种)附加治疗剂或其药学上可接受的盐。

[0022] 在一些实施方案中,本公开提供了在有需要的受试者中降解IKZF2蛋白的方法,这些方法包括向受试者施用治疗有效量的本文提供的化合物(例如,式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物)或或其药学上可接受的盐,或本文提供的药物组合物。

[0023] 在一些实施方案中,本公开提供了治疗患有IKZF2蛋白介导的疾病的病症的方法,这些方法包括向患者施用治疗有效量的本文提供的化合物(例如,式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物)或其药学上可接受的盐,或本文提供的药物组合物。

具体实施方式

[0024] 本公开涉及IKAROS家族锌指(IKZF)蛋白的降解剂,诸如IKZF2(Helios)。本公开还涉及与IKZF2蛋白降解剂相关的组合物和方法,以及此类化合物用于治疗和/或预防IKZF2介导的疾病和病症的用途。本公开还涉及治疗和/或预防癌症或病毒感染的组合物和方法,包括IKZF2蛋白降解剂与一种或多种附加治疗剂组合。

[0025] 通常据信患有某些IKZF2介导的疾病(诸如癌症和病毒感染)的患者可受益于IKZF2蛋白降解剂和任选地一种或多种附加治疗剂的治疗。

[0026] 定义和一般参数

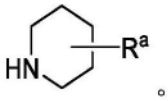
[0027] 进行以下描述时应理解,本公开被认为是所要求保护的主题的例证并且不旨在将所附权利要求限制于所说明的具体实施方案。本公开通篇使用的标题是为了方便而提供的,并且不应被解释为以任何方式限制权利要求。在任何标题下例示的实施方案可与在任何其他标题下例示的实施方案组合。

[0028] 除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语具有与本领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。必须注意的是,如本文和所附权利要求中所使用的,单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指代物,除非上下文另有明确规定。因此,例如,提及“化合物”包括多种此类化合物,并且提及“测定”包括参考本领域技术人员已知的一种或多种测

定和其等同物,等等。

[0029] 如本说明书中所用,以下术语和短语通常旨在具有如下所述的含义,除非使用它们的上下文另有指示。

[0030] 不在两个字母或符号之间的破折号("-")用于指示取代基的附接点。例如,$-CONH_2$通过碳原子连接。化学基团前端或末端的破折号是为了方便;可在没有一个或多个破折号的情况下描绘化学基团,而不会丧失其普通含义。通过结构中的线绘制的波浪线指示基团的附接点。除非化学或结构需要,否则不由书写或命名化学基团的顺序指示或暗示方向性。从环的中心出来的实线指示环上的取代基的连接点可在任何环原子处。例如,以下结构中的R^a可连接到五个碳环原子中的任一个碳环原子,或R^a可替代连接到氮环原子的氢:

[0031] 

。

[0032] 前缀"C_{u-v}"指示以下基团具有u至v个碳原子。例如,"C_{1-6}烷基"指示烷基基团具有1至6个碳原子。同样,术语"x-y元"环(其中x和y是数值范围,诸如"3元至12元杂环基")是指含有x-y个原子(例如3-12个)的环,其中至多80%可为杂原子,诸如N、O、S、P,并且剩余的原子是碳。

[0033] 而且,可使用或可不使用某些常用的另选化学名称。例如,二价基团(诸如二价"烷基"基团、二价"芳基"基团等)也可分别称为"亚烷基"基团或"亚芳基"基团。

[0034] "本文公开的化合物"或"本公开的化合物"或"本文提供的化合物"或"本文所述的化合物"是指式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物。还包括本文提供的实施例1至实施例98的特定化合物。

[0035] 本文提及的"约"值或参数包括(并描述)涉及该值或参数本身的实施方案。在某些实施方案中,术语"约"包括指示量±10%。在其他实施方案中,术语"约"包括指示量±5%。在某些其他实施方案中,术语"约"包括指示量±1%。而且,对于术语"约X"包括对"X"的描述。而且,除非上下文另有明确规定,否则单数形式"一个"和"该"包括复数指代。因此,例如,提及"化合物"包括多种此类化合物,并且提及"测定"包括参考本领域技术人员已知的一种或多种测定和其等同物。

[0036] "烷基"是指无支链或支链的饱和烃链。如本文所用,烷基具有1至20个碳原子(即C_{1-20}烷基)、1至8个碳原子(即C_{1-8}烷基)、1至6个碳原子(即C_{1-6}烷基)、1至4个碳原子(即C_{1-4}烷基)或1至3个碳原子(即C_{1-3}烷基)。烷基基团的示例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基和3-甲基戊基。当具有特定碳数的烷基残基由化学名称命名或通过分子式鉴定时,可涵盖具有该碳数的所有位置异构体;因此,例如,"丁基"包括正丁基(即$-(CH_2)_3CH_3$)、仲丁基(即$-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、异丁基(即$-CH_2CH(CH_3)_2$)和叔丁基(即$-C(CH_3)_3$);并且"丙基"包括正丙基(即$-(CH_2)_2CH_3$)和异丙基(即$-CH(CH_3)_2$)。

[0037] 如本文所用,"卤代烷基"是指如本文所定义的烷基,其中烷基的一个或多个氢原子独立地被卤代取代基替代,该卤代取代基能够相同或不同。例如,C_{1-4}卤代烷基为C_{1-4}烷基,其中C_{1-4}烷基的氢原子中的一个或多个氢原子已被卤代取代基替代。卤代烷基基团的示例包括但不限于氟甲基、氟氯甲基、二氟甲基、二氟氯甲基、三氟甲基、1,1,1-三氟乙基和五

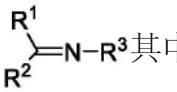
氟乙基。

[0038] “烯基”是指含有至少一个碳-碳双键并且具有2至20个碳原子(即C_{2-20}烯基)、2至8个碳原子(即C_{2-8}烯基)、2至6个碳原子(即C_{2-6}烯基)或2至4个碳原子(即C_{2-4}烯基)的脂族基团。烯基基团的示例包括乙烯基、丙烯基、丁二烯基(包括1,2-丁二烯基和1,3-丁二烯基)。

[0039] “炔基”是指含有至少一个碳-碳三键并且具有2至20个碳原子(即C_{2-20}炔基)、2至8个碳原子(即C_{2-8}炔基)、2至6个碳原子(即C_{2-6}炔基)或2至4个碳原子(即C_{2-4}炔基)的脂族基团。术语“炔基”还包括具有一个三键和一个双键的那些基团。

[0040] “酰基”是指基团-C(O)R,其中R为氢、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;它们中的每一者能够任选地被取代,如本文所定义。酰基的示例包括甲酰基、乙酰基、环己基羰基、环己基甲基-羰基和苯甲酰基。

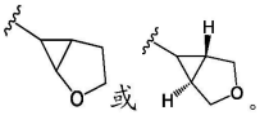
[0041] “氨基”是指基团-NR^yR^z,其中R^y和R^z独立地选自由以下项组成的组:氢、烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、环烷基或杂环基;它们中的每一者能够任选地被取代。

[0042] “亚氨基”是指含有碳氮双键的基团,其结构如下其中R^1、R^2和R^3独立地选自由以下项组成的组:氢、烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、环烷基或杂环基;它们中的每一者能够任选地被取代。R^1、R^2和R^3中的任一者都可作为附接点。

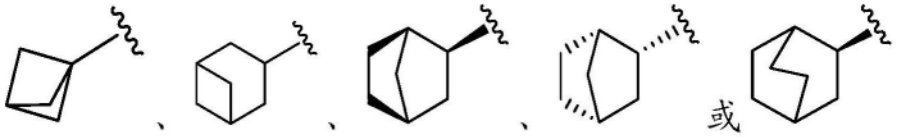
[0043] “芳基”是指具有单个环(例如单环)或包括稠合体系的多个环(例如双环或三环)的芳族碳环基团,其中这些环中的至少一个环是芳族的。例如,在一些实施方案中,芳基基团具有6至20个碳原子、6至14个碳原子、或6个至12个碳原子。芳基包括苯基自由基。芳基还包括具有9至20个碳原子(例如9至16个碳原子)的多个稠合环系(例如,包含2个、3个或4个环的环系),其中至少一个环是芳族的并且其中另一个环可为芳族的或不是芳族的(即,碳环)。此类多个稠合环系在多个环系的任何碳环部分上任选地被一个或多个(例如,1个、2个或3个)氧代基团取代。还应当理解,当引用某一原子范围元芳基(例如,6-10元芳基)时,该原子范围是该芳基的总环原子。例如,6元芳基将包括苯基,10元芳基将包括萘基和1,2,3,4-四氢萘基。芳基的非限制性示例包括但不限于苯基、茚基、萘基、1,2,3,4-四氢萘基、蒽基等。然而,芳基不涵盖以下定义的杂芳基或以任何方式与其重叠。如果一个或多个芳基基团与杂芳基环稠合,则所得环系为杂芳基。

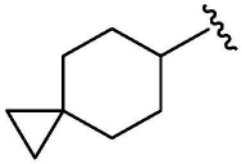
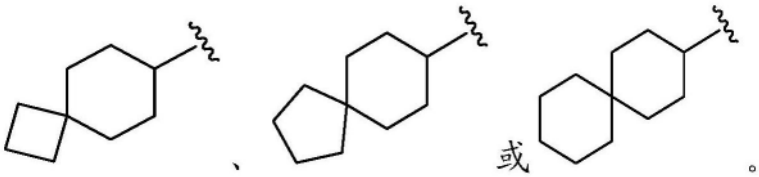
[0044] “氰基”或“甲腈”是指基团-CN。

[0045] “环烷基”是指具有单个环或包括稠合、桥连和螺环系的多个环的饱和或部分饱和环状烷基基团。术语“环烷基”包括环烯基基团(即具有至少一个双键的环状基团)。如本文所用,环烷基具有3至20个环碳原子(即C_{3-20}环烷基)、3至12个环碳原子(即C_{3-12}环烷基)、3至10个环碳原子(即C_{3-10}环烷基)、3至8个环碳原子(即C_{3-8}环烷基)或3至6个环碳原子(即C_{3-6}环烷基)。环烷基基团的示例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0046] “稠合”是指一个环与相邻环结合。在一些实施方案中,稠合环系为杂环基。在一些实施方案中,稠合环系为氧杂双环己基。在一些实施方案中,稠合环系为。

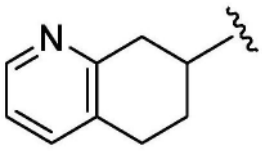
[0047] “桥连”是指环稠合,其中环上的非相邻原子通过二价取代基(诸如亚烷基基团,含有一个或两个杂原子的亚烷基基团)或单个杂原子连接。奎宁环基和金刚烷基是桥连环系

的示例。在一些实施方案中,桥连环是双环戊基(例如双环[1.1.1]戊基)、双环庚基(例如双环[2.2.1]庚基、双环[3.1.1]庚基)或双环辛基(例如双环[2.2.2]辛基)。在一些实施方案中,桥连环。

[0048] “螺”是指通过两个键在同一碳原子处连接的环取代基。螺基团的示例包括1,1-二乙基环戊烷、二甲基-二氧戊环和4-苄基-4-甲基哌啶,其中环戊烷和哌啶分别是螺取代基。在一些实施方案中,螺取代基是螺戊基(螺[a.b]戊基)、螺己基、螺庚基、螺辛基(例如,螺[2.5]辛基)、螺壬基(例如,螺[3.5]壬基)、螺癸基(例如,螺[4.5]癸基)或螺十一烷基(例如,螺[5.5]十一烷基)。在一些实施方案中,螺取代基为、。

[0049] “卤素”或“卤代基”包括氟、氯、溴和碘。

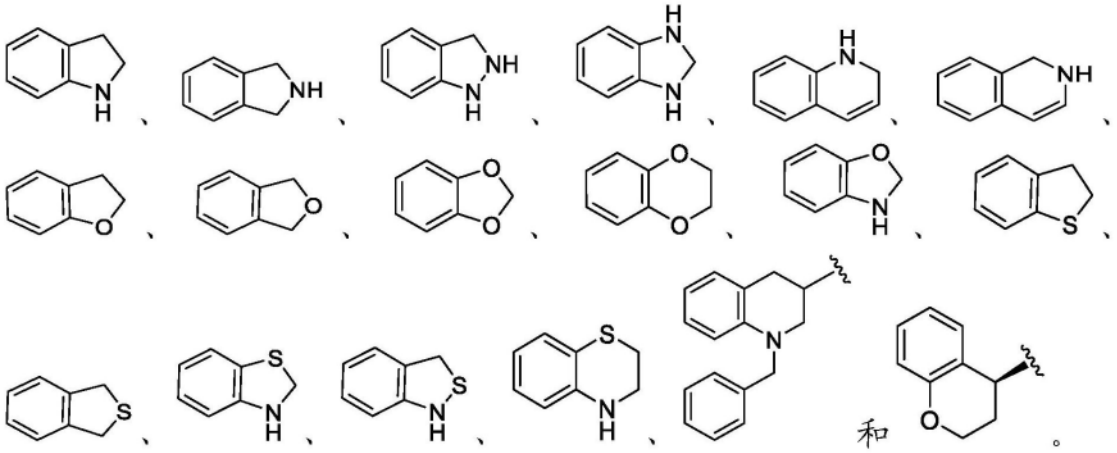
[0050] “杂芳基”是指芳族基团,包括具有芳族互变异构体或共振结构的基团,具有单个环、多个环或多个稠合环,环中至少有一个杂原子。该术语包括在环中具有约1至6个碳原子和约1至4个选自由氧、氮和硫组成的组的杂原子的单芳族环。硫和氮原子也可以氧化形式存在,前提是该环是芳族的。此类环包括但不限于吡啶基、嘧啶基、噁唑基或呋喃基。该术语还包括多个环系(例如包含2或3个环的环系),其中如上文所定义的杂芳基基团可与一个或多个杂芳基(例如萘啶基)、碳环(例如5,6,7,8-四氢喹啉基)或芳基(例如吲唑基)稠合以形成多个稠合环。此类多个稠合环可任选地被稠合环的碳环部分上的一个或多个(例如1个、2个或3个)氧代基团取代。应当理解,如上文所定义的杂芳基多个稠合环的附接点可在环的任何位置处,包括环的杂芳基、芳基或碳环部分。示例性杂芳基包括但不限于吡啶基、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基、噻吩基、吲哚基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、呋喃基、噁二唑基、噻二唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、吲唑基、喹喔啉基、喹唑啉基、5,6,7,8-四氢异喹啉基苯并呋喃基、苯并咪唑基和硫茚基。在一些实施方案中,杂芳基是

[0051] 

杂芳基不涵盖如上文所定义的芳基或与其重叠。

[0052] “杂环基”或“杂环(heterocyclic ring)”或“杂环(heterocycle)”是指单饱和或部分不饱和的环或多个环系。该术语包括单饱和或部分不饱和环(例如3、4、5、6或7元环),其在环中含有约1至6个碳原子和约1至3个选自由氧、氮和硫组成的组的杂原子。该环可被一个或多个(例如1个、2个或3个)氧代基团取代,并且硫和氮原子也可以其氧化形式存在。此类环包括但不限于氮杂环丁烷基、四氢呋喃基或哌啶基。该术语还包括多个稠合环系(例

如包含2或3个环的环系),其中杂环基团(如上文所定义)可通过一个或多个杂环(例如十氢萘基)、杂芳基(例如1,2,3,4-四氢萘啶基)、碳环(例如十氢喹啉基)或芳基连接到两个相邻原子(稠合杂环)。应当理解,如上文所定义的杂环多个稠合环的附接点可在环的任何位置处,包括环的杂环、杂芳基、芳基或碳环部分。示例性杂环包括但不限于氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、高哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、四氢呋喃基、二氢噁唑基、四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、1,2,3,4-四氢喹啉基、苯并噁嗪基、二氢噁唑基、苯并二氢吡喃基、1,2-二氢吡啶基、2,3-二氢苯并呋喃基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基和1,4-苯并二氧杂环烷基。示例性稠合双环杂环包括但不限于

[0053] 

[0054] “羟基”是指基团-OH。

[0055] “氧代基”是指基团(=O)或(O)。

[0056] “磺酰基”是指基团-S(O)$_2$R^c,其中R^{c}为烷基、杂环基、环烷基、杂芳基或芳基。磺酰基的示例是甲基磺酰基、乙基磺酰基、苯基磺酰基和甲苯磺酰基。

[0057] 除非另有说明,否则每当基团的图形表示终止于单键键合的氮原子时,该基团表示-NH$_2$基团。类似地,除非另有表达,否则根据本领域技术人员完成化合价或提供稳定性的知识,氢原子在必要时被暗示和认为存在。

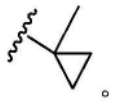
[0058] 术语“任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生,并且描述包括其中所述事件或情况发生的实例和其中所述事件或情况没有发生的实例。而且,术语“任选地取代的”意指指定原子或基团上的任一个或多个氢原子可能被除氢以外的部分替代,或可能不被除氢以外的部分替代。

[0059] 术语“取代的”意指指定原子或基团上的任一个或多个氢原子被一个或多个除氢以外的取代基替代,条件是不超过指定原子的正常价。该一个或多个取代基包括但不限于烷基、烯基、炔基、烷氧基、酰基、胺基、酰氨基、脒基、芳基、叠氮基、氨基甲酰基、羧基、羧基酯、氰基、胍基、卤基、卤代烷基、杂烷基、杂芳基、杂环基、羟基、肼基、亚氨基、氧代基、硝基、烷基亚磺酰基、磺酸、烷基磺酰基、硫氰酸酯、硫醇、硫酮或它们的组合。通过定义具有无限附加的进一步取代基的取代基而获得的聚合物或类似的不定结构(例如,具有取代的烷基的取代的芳基,该取代的烷基自身被取代的芳基基团取代,该取代的芳基基团被取代的杂烷基基团进一步取代等)并不旨在包括在本文中。除非另有说明,否则本文所述化合物中的连续取代的最大数目是三个。例如,具有两个其他取代的芳基基团的取代的芳基基团的连续取代限于((取代的芳基)取代的芳基)取代的芳基。类似地,以上定义不旨在包括不允许

的取代模式(例如,被5个氟取代的甲基或具有两个相邻氧环原子的杂芳基基团)。此类不允许的取代模式是技术人员熟知的。当用于修饰化学基团时,术语“取代的”可描述本文所定义的其他化学基团。例如,术语“取代的芳基”包括但不限于“烷基芳基”。除非另有说明,否则其中基团被描述为任选地被取代的,这些基团的任何取代基本身是未被取代。

[0060] 在一些实施方案中,术语“取代的烷基”是指具有一个或多个取代基的烷基基团,该一个或多个取代基包括羟基、卤素、氨基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。在另外的实施方案中,“取代的环烷基”是指具有一个或多个取代基的环烷基基团,该一个或多个取代基包括烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、氨基、烷氧基、卤素、氧代基和羟基;“取代的杂环基”是指具有一个或多个取代基的杂环基基团,该一个或多个取代基包括烷基、氨基、卤代烷基、杂环基、环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、卤素、氧代基和羟基;“取代的芳基”是指具有一个或多个取代基的芳基基团,该一个或多个取代基包括卤素、烷基、氨基、卤代烷基、环烷基、杂环基、杂芳基、烷氧基和氰基;“取代的杂芳基”是指具有一个或多个取代基的杂芳基基团,该一个或多个取代基包括卤素、氨基、烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、烷氧基和氰基,并且“取代的磺酰基”是指基团-S(O)$_2$R,其中R被一个或多个取代基取代,该一个或多个取代基包括烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。在其他实施方案中,该一个或多个取代基可进一步被卤代基、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基取代,其中的每一者被取代。在其他实施方案中,取代基可进一步被卤代基、烷基、卤代烷基、烷氧基、羟基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基取代,其中的每一者未被取代。

[0061] 在一些实施方案中,取代的环烷基、取代的杂环基、取代的芳基和/或取代的杂芳基包括在环原子上具有取代基的环烷基、杂环基、芳基和/或杂芳基,该环烷基、杂环基、芳基和/或杂芳基与化合物的其余部分连接。例如,在以下部分中,环丙基被甲基基团取代:

[0062] 。

[0063] 本文说明性地描述的公开内容可在不存在本文未具体公开的任何一个或多个要素、一个或多个限制的情况下适当地实践。因此,例如术语“包含”、“包括”、“含有”等应广泛地理解并且不受限制。另外,本文所采用的术语和表达已经用作描述的术语而非限制性的,并且不意图使用此类术语和表达来排除所示出和描述的特征的任何等同物或它们的部分,但应认识到,在所要求保护的本公开的范围内的各种修改是可能的。

[0064] 本公开的化合物可呈药学上可接受的盐的形式。术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒碱或酸(包括无机碱或无机酸和有机碱或有机酸)制备的盐。本公开的化合物可呈药学上可接受的盐的形式。术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒碱或酸(包括无机碱或无机酸和有机碱或有机酸)制备的盐。在本公开的化合物含有一个或多个酸性或碱性基团的情况下,本公开还包括其相应的药学上或毒理学上可接受的盐,特别是其药学上可利用的盐。因此,含有酸性基团的本公开的化合物可存在于这些基团上,并且可根据本公开用作例如碱金属盐、碱土金属盐或铵盐。此类盐的更精确的示例包括钠盐、钾盐、钙盐、镁盐或具有氨或有机胺(例如乙胺、乙醇胺、三乙醇胺)、氨基酸或本领域技术人员已知的其他碱的盐。含有一个或多个碱性基团(即可质子化的基团)的本公开的化合物可以其与无机酸或有机酸的加成盐的形式存在并且可根据本公开使用。合适的酸的示例

包括氯化氢、溴化氢、磷酸、硫酸、硝酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、萘二磺酸、草酸、乙酸、酒石酸、乳酸、水杨酸、苯甲酸、甲酸、丙酸、特戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、富马酸、马来酸、苹果酸、氨基磺酸、苯基丙酸、葡糖酸、抗坏血酸、异烟酸、柠檬酸、己二酸和本领域技术人员已知的其他酸。

[0065] 如果本公开的化合物在分子中同时含有酸性基团和碱性基团,则除了所提及的盐形式之外,本公开还包括内盐或甜菜碱(两性离子)。相应的盐可通过本领域技术人员已知的常规方法获得,例如,通过使这些与有机或无机酸或碱在溶剂或分散剂中接触,或通过与其他盐的阴离子交换或阳离子交换来获得。

[0066] 本公开还包括本公开的化合物的所有盐,其由于低生理相容性而不直接适用于药物,但其可例如用作化学反应的中间体或用于制备药学上可接受的盐。可用于与下面的化合物反应以形成药学上可接受的盐(分别为酸加成盐或碱加成盐)的酸和碱是本领域技术人员已知的。类似地,由下面的化合物制备药学上可接受的盐的方法(在公开后)是本领域技术人员已知的,并且在例如Berge等人,Journal of Pharmaceutical Science,1977年1月,第66卷第1期和其他来源中公开。

[0067] 此外,本文公开的化合物可经受互变异构。在化合物或其前药的互变异构(例如酮-烯醇互变异构)可能发生的情况下,个别形式(例如酮和烯醇形式)各自以及其任何比率的混合物在本公开的范围内。这同样适用于立体异构体,例如对映体、顺式/反式异构体、非对映体、构象异构体等。

[0068] 术语“保护基”是指掩蔽或改变官能团的特性或整个化合物的特性的化合物部分。化学保护基团和用于保护/脱保护的策略是本领域熟知的。参见例如“Protective Groups in Organic Chemistry”,Theodora W.Greene,John Wiley&Sons,Inc.,New York,1991年。保护基团通常用于掩蔽某些官能团的反应性,以有助于所需化学反应的效率,例如以有序和计划的方式形成和断裂化学键。术语“脱保护”是指去除保护基。

[0069] 技术人员将理解,当替代性取代基的列表包括由于其化合价要求或其他原因而不能用于取代特定基团的成员时,该列表旨在用技术人员的知识解读为仅包括适合于取代特定基团的列表的那些成员。

[0070] 此外,本公开的化合物可以溶剂化物的形式存在,诸如包括作为溶剂化物水的那些,或药学上可接受的溶剂化物,诸如醇,特别是乙醇。“溶剂化物”通过溶剂和化合物的相互作用形成。

[0071] 在某些实施方案中,提供了本文所述化合物或其药学上可接受的盐或其混合物的光学异构体、外消旋物或它们的其他混合物。如果需要,可通过本领域熟知的方法,例如通过液相色谱法分离异构体。在这些情况下,单一对映体或非对映体,即光学活性形式可通过不对称合成或通过拆分获得。例如,可通过常规方法实现拆分,诸如在拆分剂的存在下的结晶,或使用例如手性高压液相色谱(HPLC)柱的色谱。

[0072] “立体异构体”是指由通过相同键键合的相同原子组成但具有不可互换的不同三维结构的化合物。本发明涵盖各种立体异构体和它们的混合物,并且包括“对映体”,其是指分子彼此为不能重叠的镜像的两个立体异构体。“非对映体”是具有至少两个不对称原子但彼此不是镜像的立体异构体。除非另外指明,否则本说明书旨在包括单独的立体异构体以及混合物。用于确定立体化学和分离立体异构体的方法是本领域熟知的(参见例如

Advanced Organic Chemistry第4版的第4章,J.March,John Wiley and Sons,New York,1992)。

[0073] 在一些实施方案中,本文公开的化合物和它们的药学上可接受的盐可包括不对称中心,并且因此可产生对映体、非对映体和可根据绝对立体化学定义为(R)-或(S)-或对于氨基酸定义为(D)-或(L)-的其他立体异构形式。一些实施方案包括所有此类可能的异构体以及它们的外消旋和光学纯形式。光学活性(+)和(-)、(R)-和(S)-或(D)-和(L)-异构体可使用手性合成子或手性试剂制备,或使用常规技术拆分,例如色谱法和分级结晶。用于制备/分离单独的对映体的常规技术包括从合适的光学纯前体手性合成或使用例如手性高压液相色谱法(HPLC)拆分外消旋物(或盐或衍生物的外消旋物)。当本文所述的化合物含有烯属双键或其他几何不对称中心时,并且除非另有说明,否则旨在化合物包括E几何异构体和Z几何异构体两者。同样,还旨在包括所有互变异构形式。当化合物以其手性形式表示的情况下,应当理解,该实施方案涵盖但不限于具体的非对映或对映体富集形式。当手性未被指定但存在时,应当理解,该实施方案涉及特定的非对映体或对映体富集形式;或此类化合物的外消旋或非外消旋混合物。如本文所用,“非外消旋混合物”是比例不为1:1的立体异构体的混合物。

[0074] 包括本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、异构体或混合物的本文提供的组合物可包括外消旋混合物或含有对映体过量的一种对映异构体或单一非对映体或非对映体混合物的混合物。这些化合物的所有此类异构形式明确地包括在本文中,就好像每个和每一种异构形式都被具体地和单独地列出一样。

[0075] 本文给出的任何式或结构也旨在表示化合物的未标记形式以及同位素标记形式。同位素标记的化合物具有由本文给出的式描绘的结构,除了一个或多个原子被具有选定原子质量或质量数的原子替代。可掺入本公开的化合物中的同位素的示例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,诸如但不限于^{2}H(氘、D)、^{3}H(氚)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}F、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{36}Cl和^{125}I。本公开的各种同位素标记的化合物,例如其中放射性同位素诸如^{3}H、^{13}C和^{14}C并入。此类同位素标记的化合物可用于代谢研究、反应动力学研究、检测或成像技术,诸如正电子发射断层扫描术(PET)或单光子发射电子计算机断层扫描术(SPECT),包括药物或底物的组织分布测定法,或者可用于患者的放射治疗。本公开的同位素标记的化合物和其前药通常可通过用容易获得的同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来进行方案或下文所述的实施例和制剂中公开的程序来制备。

[0076] 本公开还包括本文公开的化合物的“氘化类似物”,其中连接到碳原子的1至n个氢被氘替代,其中n为分子中的氢数。此类化合物可表现出增加的对代谢的抗性,并且因此可用于在施用于哺乳动物(例如人)时延长式(I)的任何化合物的半衰期。参见例如,Foster,“Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”,Trends Pharmacol.Sci.5(12):524-527(1984)。此类化合物通过本领域熟知的方法合成,例如通过采用一个或多个氢已被氘替代的起始物质。

[0077] 本公开的氘标记或取代的治疗化合物可具有有益的DMPK(药物代谢和药代动力学)特性,其涉及分布、代谢和排泄(ADME)。用较重的同位素(诸如氘)取代可提供由更大的代谢稳定性而产生的某些治疗优势,例如体内半衰期增长、剂量要求降低和/或治疗指数改善。^{18}F标记的化合物可用于PET或SPECT研究。

[0078] 此类较重同位素(特别是氘)的浓度可由同位素富集因子定义。在本公开的化合物中,未特别指定为特定同位素的任何原子意味着表示该原子的任何稳定同位素。除非另有说明,否则当位置被特别指定为"H"或"氢"时,则该位置被理解为具有其天然丰度同位素组成的氢。因此,在本公开的化合物中,特别指定为氘(D)的任何原子意味着表示氘。

[0079] 此外,本公开提供了药物组合物,该药物组合物包含作为活性成分的本公开的化合物,或其前药化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及药学上可接受的载体。

[0080] "药物组合物"意指一种或多种活性成分,和一种或多种构成载体的惰性成分,以及由任何两种或更多种成分的组合、络合或聚集或由一种或多种成分的解离,或由一种或多种成分的其他类型的反应或相互作用直接或间接得到的任何产物。因此,本公开的药物组合物可涵盖通过将至少一种本公开的化合物和药学上可接受的载体混合而制成的任何组合物。

[0081] 如本文所用,"药学上可接受的载体"包括对所公开的化合物或其用途无害的赋形剂或试剂,诸如溶剂、稀释剂、分散介质、涂料、抗菌和抗真菌剂、等渗和吸收延迟剂等。使用此类载体和试剂制备药物活性物质的组合物是本领域熟知的(参见例如,"Remington's Pharmaceutical Sciences",Mace Publishing Co.,Philadelphia,PA,第17版(1985年);以及Modern Pharmaceutics,Marcel Dekker,Inc.第3版(G.S.Banker和C.T.Rhodes编辑)。

[0082] "IC_{50}"或"EC_{50}"是指实现最大期望效果的50%所需的抑制浓度。在许多情况下,本文中最大期望效果是IKZF2蛋白的降解。该术语使用体外蛋白降解测定(诸如HiBiT蛋白标记测定)获得,评估了IKZF2蛋白的浓度依赖性降解。"Dmax"是指在测定中测试的最高化合物浓度下的最大蛋白(例如IKZF2或IKZF1蛋白)降解。

[0083] "治疗"是用于获得包括临床结果的有益或期望结果的方法。有益或期望的临床结果包括以下中的一者或多者:a)抑制疾病或病症(例如,减少由疾病或病症引起的一种或多种症状,和/或减弱疾病或病症的程度);b)减缓或阻止与疾病或病症相关联的一种或多种临床症状的发展(例如,稳定疾病或病症,预防或延迟疾病或病症的恶化或进展,和/或预防或延迟扩散(例如,疾病或病症的转移);和/或c)缓解疾病,即导致临床症状的消退(例如,改善疾病状态、提供疾病或病症的部分或总体缓解、增强另一种药物的效果、延迟疾病的进展、增加生活质量和/或延长生存期)。在一些实施方案中,术语"治疗"意指出于以下目的施用式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或药学上可接受的盐:(i)延迟疾病的发作,即,使疾病的临床症状不会发展或延迟其发展;(ii)抑制疾病,即阻止临床症状的发展;和/或(iii)缓解疾病,即导致临床症状或其严重程度的消退。

[0084] "预防"意指任何导致疾病或病症的临床症状不发展的疾病或病症的任何治疗。在一些实施方案中,化合物可施用于处于风险或患有疾病或病症家族史的受试者(包括人类)。

[0085] 如本文所用,"IKZF相关的疾病或病症"(例如,IKZF2或IKZF4相关的疾病或病症)是指降低IKZF蛋白水平(例如,IKZF2或IKZF4蛋白水平)可改善疾病或病状。在一些实施方案中,在IKZF相关的疾病或病症中,IKZF2蛋白的降解可改善疾病或病状。在一些实施方案中,在IKZF相关的疾病或病症中,IKZF2蛋白和一种或多种附加IKZF蛋白(例如,IKZF4蛋白)的降解可改善疾病或病状。在一些实施方案中,在IKZF相关的疾病或病症中,IKZF4蛋白的

降解可改善疾病或病状。

[0086] “受试者”是指动物,诸如哺乳动物(包括人类),其已经或将是治疗、观察或实验的对象。本文所述的方法可用于人类疗法和/或兽医应用。在一些实施方案中,受试者是哺乳动物。在一些实施方案中,受试者是人。

[0087] 本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、前药或氘化类似物的术语“治疗有效量”或“有效量”是指足以在施用于受试者时实现治疗的量,以提供治疗益处,诸如改善症状或减缓疾病进展。例如,治疗有效量可为足以减轻响应于IKZF2降解剂的疾病或病症的症状的量。治疗有效量可根据受试者、所治疗的疾病或病症、受试者的体重和年龄、疾病或病症的严重程度以及给药方式而变化,这可由本领域技术人员容易地确定。

[0088] 如本文所用,“降解剂”或“蛋白降解剂”是指能够结合并诱导蛋白降解的任何药剂。通常,蛋白降解剂被认为通过募集细胞泛素化和蛋白酶体蛋白降解机制来诱导靶向蛋白降解。例如,如本文所用,“IKZF2降解剂”或“IKZF2蛋白降解剂”是指能够结合并诱导IKZF2蛋白降解的任何药剂。在一些实施方案中,IKZF2降解剂是IKZF2选择性的。在一些实施方案中,IKZF2降解剂可诱导IKZF2蛋白和一种或多种附加IKZF2蛋白(例如,IKZF1或IKZF4)的降解。IKZF2,也称为Helios,是一种IKAROS家族锌指转录因子,通常被认为是维持稳定的Treg细胞表型所必需的,尤其是在炎性肿瘤微环境中。在人类中,IKZF2或Helios蛋白由IKZF2基因编码。IKZF2的示例性参考序列(NCBI基因ID:22807(人));22779(小鼠))包括NCBI参考序列NP_001072994(人蛋白)、NP_035900(小鼠蛋白)、NM_001079526(人mRNA)和NM_0011770(小鼠mRNA)。相关家庭成员包括IKZF1(Ikaros;NCBI基因ID:10320(人);22778(小鼠))和IKZF4(Eos;NCBI基因ID:64375(人);22781(小鼠)。IKZF(例如,IKZF2)降解剂的活性可通过本领域已知的方法来测量,诸如在Wang等人,2021年,Nature Chemical Biology 17,711-717中描述和引用的那些方法。在一些实施方案中,IKZF蛋白降解使用HiBiT蛋白标记测定来测量,诸如Nano Glo® HiBiT胞外检测系统(Promega)

[0089] 缩写和缩略语列表

[0090]

缩写	含义
℃	摄氏度
Ac	乙酸盐
AcOH	乙酸
Boc	叔丁氧基羰基
CBz	苄氧羰基
d	双重峰
DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
dd	双重双峰

[0091]

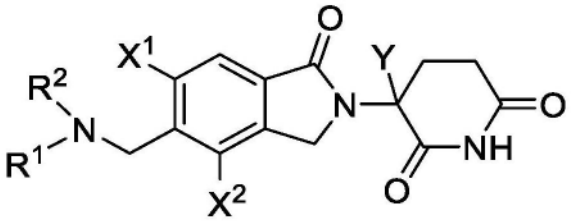
DIPEA	*N,N'*-二异丙基乙胺
DMEDA	1,2-二甲基乙烯基二胺
DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砜
dtbbpy	4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶
equiv 或 eq	当量
ES/MS	电子喷雾质谱
Et	乙基
EtOH	乙醇
g	克
glyme	1,2-二甲氧基乙烷
H NMR	质子核磁共振
h 或 hr	小时
HATU	(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化六氟磷酸盐
HEK293	人胚胎肾 293 细胞
IKZF	Ikaros 家族锌指
$Ir[(dF(CF_3)ppy_2)dtbbpy]PF_6$	[4,4'-双(1,1-二甲基乙基)-2,2'-联吡啶-*N*1,*N*1']双[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基-N]苯基-C]铱(III)六氟磷酸盐
LC/MS	液相色谱法/质谱法
LED	发光二极管
M	摩尔每升
m	milli
m/z	质荷比
M+	质量峰
M+H	质量峰加氢
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
mg	毫克
MHz	兆赫兹
mL 或 ml	毫升
mol	摩尔
Ms	甲磺酰基
mw	微波
nM	纳摩尔
$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	双(三苯基膦)二氯化钯(II)
$Pd(PPh_3)_4$	四(三苯基膦)钯(0)
Pd_3dba_3	三(二亚苄基丙酮)二钯(0)
Pg	保护基
Ph	苯基
r.t.	室温

[0092]

RP-HPLC	反相高效液相色谱法
s	单峰
SEM	2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基
SFC	超临界流体色谱法
STAB	三乙酰氧基硼氢化钠
t	三重峰
tBu	叔丁基
tBuXPhos Pd G3	[(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸钯(II)
Tf	三氟甲磺酸酯
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TMP	2,2,6,6-四甲基哌啶
Ts	甲苯磺酰基
XantPhos	(9,9-二甲基-9H-氧杂蒽-4,5-二基)双(二苯基磷烷)
δ	以残留溶剂峰为参考的 ppm
μL	微升
μmol	微摩尔

[0093] 化合物

[0094] 在一个实施方案中,本文提供了式(I)的化合物,

[0095] 

(I)

[0096] 或其药学上可接受的盐的方法,其中:

[0097] R^1是C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-14}环烷基、具有1至2个选自氮、氧和硫的杂原子的4元至14元杂环基、C_{6-14}芳基或具有1至2个选自氮、氧和硫的杂原子的6元至14元杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个至四个Z^1取代,这些Z^1能够相同或不同;

[0098] R^2是氢或C_{1-3}烷基;

[0099] X^1和X^2各自独立地是氢、氟或氯;

[0100] Y是氢;

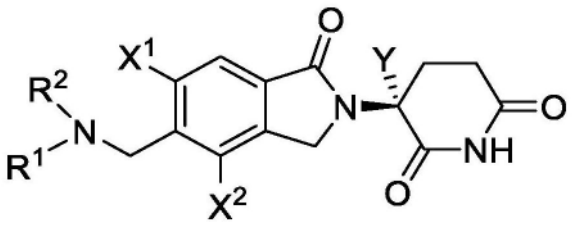
[0101] 每个Z^1独立地是氰基、羟基、氧代基、亚氨基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、具有1至2个选自氮、氧和硫的杂原子的4元至10元杂环基、C_{6-10}芳基、具有1至2个选自氮、氧和硫的杂原子的6元至10元杂芳基、-O-Z^{1A}、-C(O)-Z^{1A}、-C(O)O-Z^{1A}、-C(O)-NH_2、-C(O)-$NH(Z^{1A})$、-C(O)-$N(Z^{1A})_2$、-NH_2、-$NH(Z^{1A})$、-$N(Z^{1A})_2$、-NHC(O)-Z^{1A}、-$N(Z^{1A})$C(O)-Z^{1A}、-NHC(O)O-Z^{1A}、-$N(Z^{1A})$C(O)O-Z^{1A}、-NHC(O)$N(Z^{1A})_2$、-$N(Z^{1A})$C(O)$NH(Z^{1A})$、-NHC(O)$NH(Z^{1A})$、-$N(Z^{1A})$C(O)$N(Z^{1A})_2$、-NHS(O)$_2(Z^{1A})$、-$N(Z^{1A})$S(O)$_2(Z^{1A})$、-NHS(O)$_2N(Z^{1A})_2$、-NHS(O)$_2NH(Z^{1A})$、-$N(Z^{1A})$S(O)$_2NH(Z^{1A})$、-$N(Z^{1A})$S(O)$_2NH_2$、-$N(Z^{1A})$S(O)$_2N(Z^{1A})_2$、-NHS(O)$_2O(Z^{1A})$、-$N(Z^{1A})$S(O)$_2O(Z^{1A})$、-OC(O)-Z^{1A}、-OC(O)O-Z^{1A}、-OC(O)-NH_2、-OC(O)-$NH(Z^{1A})$、-OC(O)-$N(Z^{1A})_2$、-S-Z^{1A}、-S(O)-Z^{1A}、-S

(O)(NH)-Z^{1A}、-S(O)$_2$$Z^{1A}$、-S(O)$_2$N($Z^{1A}$)$_2$或-S(O)($Z^{1A}$)$_2$,其中每个$Z^{1A}$能够相同或不同;其中每个$Z^1$亚氨基、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个至四个Z^{1A}取代,这些Z^{1A}能够相同或不同;

[0102] 其中每个Z^{1A}独立地是羟基、卤素、氧代基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、具有1至2个选自氮、氧和硫的杂原子的4元至10元杂环基、C_{6-10}芳基、具有1至2个选自氮、氧和硫的杂原子的6元至10元杂芳基、-O-Z^{1B}、-C(O)-Z^{1B}、-C(O)O-Z^{1B}、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH(Z^{1B})、-C(O)-N(Z^{1B})$_2$、-NH_2、-NH(Z^{1B})、-N(Z^{1B})$_2$、-NHC(O)-Z^{1B}、-N(Z^{1B})C(O)-Z^{1B}、-NHC(O)O-Z^{1B}、-N(Z^{1B})C(O)O-Z^{1B}、-N(Z^{1B})C(O)N(Z^{1B})$_2$、-NHC(O)N(Z^{1B})$_2$、-N(Z^{1B})C(O)NH(Z^{1B})、-NHS(O)$_2$(Z^{1B})、-N(Z^{1B})S(O)$_2$(Z^{1B})、-NHS(O)$_2$N(Z^{1B})$_2$、-N(Z^{1B})S(O)$_2$NH(Z^{1B})、-NHS(O)$_2$NH(Z^{1B})、-N(Z^{1B})S(O)$_2$N(Z^{1B})$_2$、-N(Z^{1A})S(O)$_2$$NH_2$、-N($Z^{1B}$)S(O)$_2$O($Z^{1B}$)、-NHS(O)$_2$O($Z^{1B}$)、-OC(O)$Z^{1B}$、-OC(O)O-$Z^{1B}$、-OC(O)-N($Z^{1B}$)$_2$、-OC(O)-NH($Z^{1B}$)、-OC(O)-$NH_2$-S-$Z^{1B}$、-S(O)$Z^{1B}$、-S(O)(NH)$Z^{1B}$、-S(O)$_2$$Z^{1B}$、-S(O)$_2$N($Z^{1B}$)$_2$、-S(O)$_2$NH($Z^{1B}$)或-S(O)(N$Z^{1B}$)$Z^{1B}$,其中每个$Z^{1A}$能够相同或不同;其中每个$Z^{1A}$烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个至四个Z^{1B}取代,这些Z^{1B}能够相同或不同;

[0103] 其中每个Z^{1B}独立地是羟基、卤素、氧代基、氰基、C_{1-9}烷基、C_{1-9}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、具有1至2个选自氮、氧和硫的杂原子的4元至10元杂环基、C_{6-10}芳基、具有1至2个选自氮、氧和硫的杂原子的6元至10元杂芳基、-CO_2-R^{XXA}、-NH_2、-SH、-O-R^{XXA}、-NH-R^{XXA}、-N(R^{XXA})(R^{XXB})、-C(O)-R^{XXA}、-C(O)O-R^{XXA}、-C(O)N(R^{XXA})(R^{XXB})、-N(R^{XXA})C(O)(R^{XXB})、-N(R^{XXA})C(O)O(R^{XXB})、-N(R^{XXA})C(O)NH(R^{XXB})、-N(R^{XXA})S(O)(R^{XXB})、-S-R^{XXA}、-S(O)N(R^{XXA})$_2$、-S(O)(R^{XXA})、-S(O)$_2$(R^{XXA})、-S(O)N(R^{XXA})(R^{XXB})、或-S(O)$_2$N(R^{XXA})(R^{XXB}),其中每个R^{XXA}和R^{XXB}独立地是氢、C_{1-9}烷基、C_{1-9}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-15}环烷基、具有1至2个选自氮、氧和硫的杂原子的4元至10元杂环基、C_{6-10}芳基、具有1至2个选自氮、氧和硫的杂原子的6元至10元杂芳基。

[0104] 在式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,该化合物具有式(Ia):

[0105] 

(Ia)

[0106] 在式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,X^1和X^2各自是氢。

[0107] 在式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,Y是氘或氢。在一些实施方案中,Y是氘。

[0108] 在式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,

[0109] R^1是C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基、具有选自氮和氧的杂原子的4元至12元杂环基、C_{6-14}芳基或具有选自氮和氧的杂原子的6元至10元杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个至四个Z^1取代,这些Z^1能够相同或不同;

[0110] R^2是氢或C_{1-3}烷基;

[0111] X^1和X^2各自是氢;

[0112] Y是氢;

[0113] 每个Z^1独立地是氰基、羟基、氧代基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、-O-Z^{1A}、-NH(Z^{1A})、-C(O)-Z^{1A};-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-(Z^{1A})、-C(O)-O-Z^{1A}、C_{6-10}芳基或具有选自氮和氧的杂原子的5元至10元杂芳基,其中每个烷基、芳基或杂芳基任选地被一个至四个Z^{1A}取代,这些Z^{1A}能够相同或不同;

[0114] 每个Z^{1A}独立地是氰基、羟基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基或具有1至2个氮的6元至10元杂芳基,其中每个烷基、芳基或杂芳基任选地被一个至四个Z^{1B}取代,这些Z^{1B}能够相同或不同;并且

[0115] Z^{1B}是卤素或未取代的C_{6-10}芳基。

[0116] 在式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,

[0117] R^1是C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基、具有选自氮和氧的杂原子的4元至12元杂环基、C_{6-10}芳基或具有选自氮和氧的杂原子的6元至10元杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个至四个Z^1取代,这些Z^1能够相同或不同;

[0118] R^2是氢或C_{1-3}烷基;

[0119] X^1和X^2各自是氢;

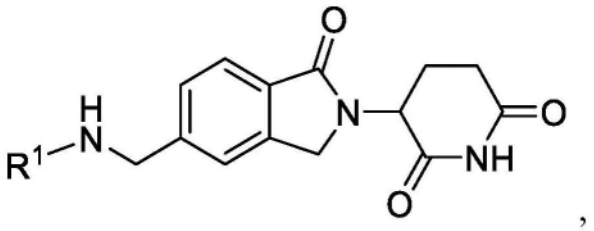
[0120] Y是氢;

[0121] 每个Z^1独立地是氰基、羟基、氧代基、卤素、C_{1-6}烷基、-O-Z^{1A}、-NH(Z^{1A})、-C(O)-Z^{1A};-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-(Z^{1A})、-C(O)-O-Z^{1A}、C_{6-10}芳基或具有选自氮和氧的杂原子的5元至10元杂芳基,其中每个烷基、芳基或杂芳基任选地被一个至四个Z^{1A}取代,这些Z^{1A}能够相同或不同;

[0122] 每个Z^{1A}独立地是氰基、羟基、卤素、C_{1-6}烷基或C_{6-10}芳基,其中每个烷基或芳基任选地被一个至四个Z^{1B}取代,这些Z^{1B}能够相同或不同;并且

[0123] Z^{1B}是卤素或未取代的C_{6-10}芳基。

[0124] 在式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,该化合物具有式(IIa):

[0125] 

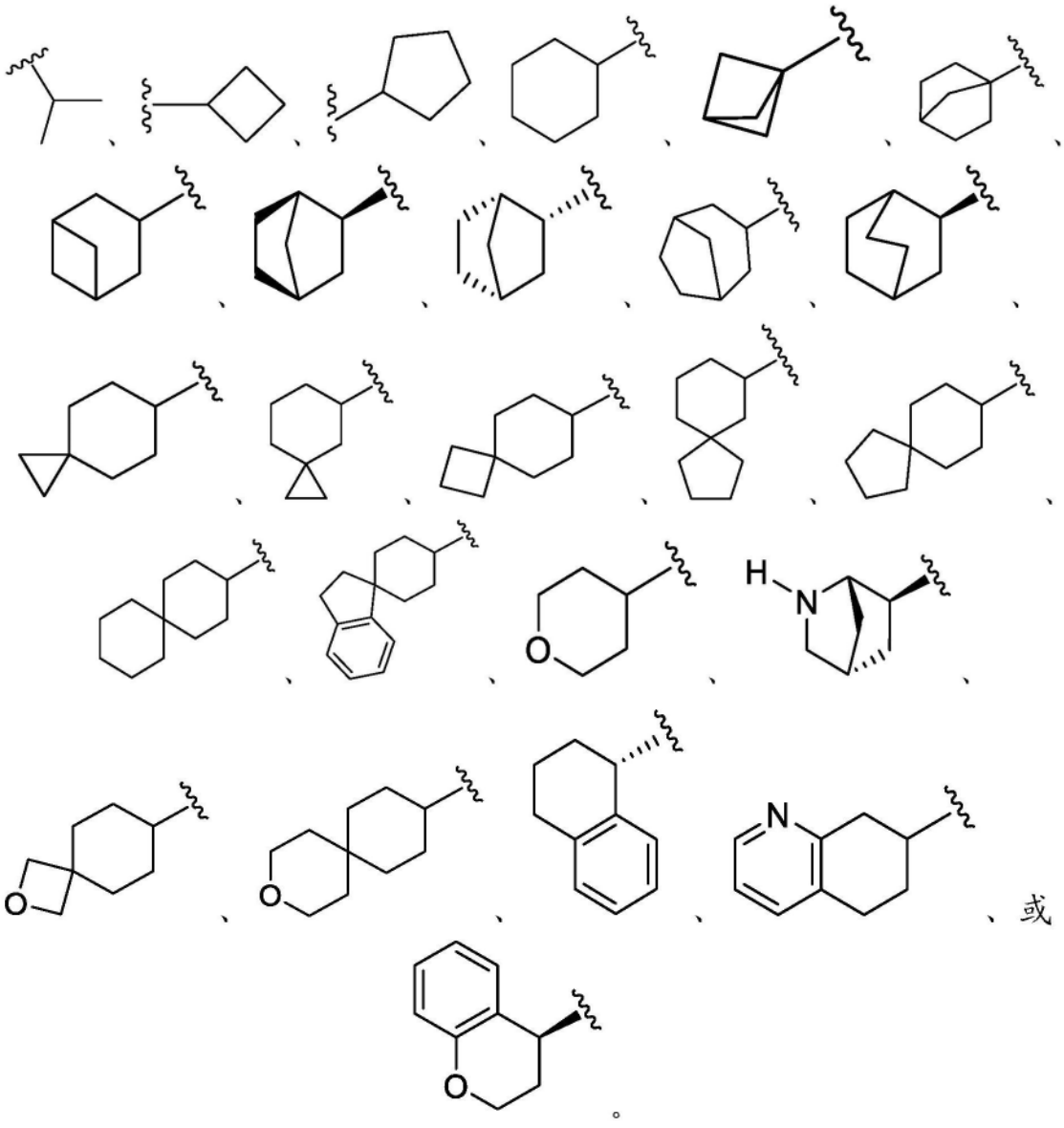
,

(IIa)

[0126] 其中R^1未被取代。

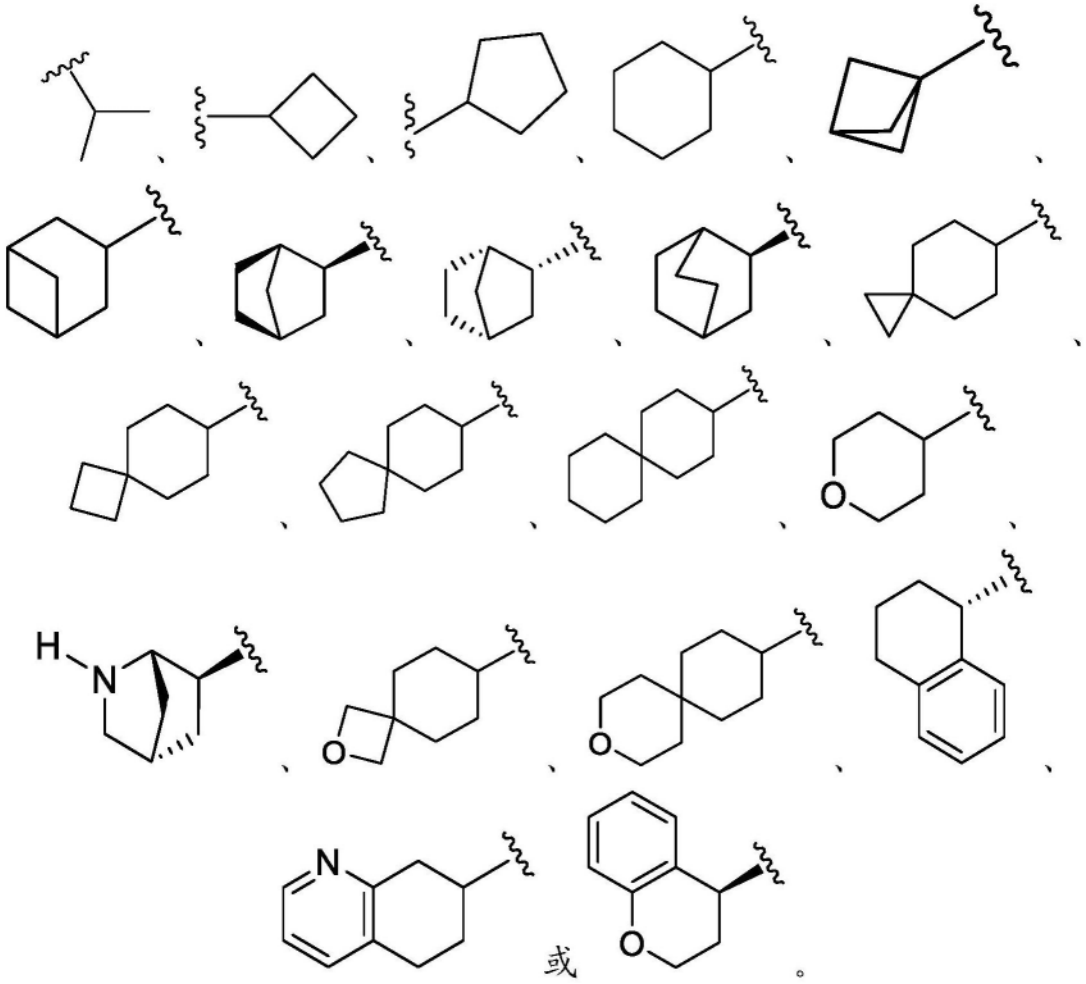
[0127] 在式(IIa)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R^1是C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基、具有选自氮和氧的杂原子的4元至12元杂环基、C_{6-14}芳基或具有选自氮和氧的杂原子的6元至10元杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代。在一些实施方案中,R^1是C_{1-3}烷基、C_{4-11}环烷基、具有选自氮和氧的杂原子的6元至7元杂环基、C_{14}芳基或具有选自氮和氧的杂原子的10元杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基

未被取代。在式(IIa)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R^1是C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基、具有选自氮和氧的杂原子的4元至12元杂环基、C_{6-10}芳基或具有选自氮和氧的杂原子的6元至10元杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代。在一些实施方案中,R^1是C_{1-3}烷基、C_{4-11}环烷基、具有选自氮和氧的杂原子的6元至7元杂环基、C_{10}芳基或具有选自氮和氧的杂原子的10元杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代。在一些实施方案中,R^1为

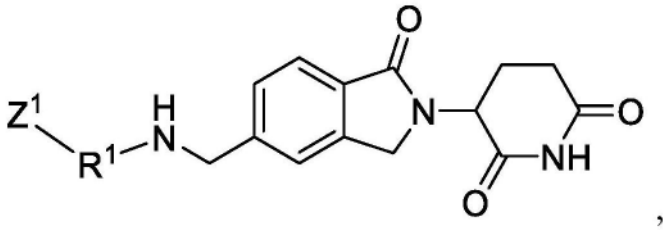
[0128] 

[0129]

[0130] 在一些实施方案中,R^1为

[0131] 

[0132] 在式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,该化合物具有式(IIb):

[0133] 

(IIb)

[0134] 其中Z^1未被取代。

[0135] 在式(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,

[0136] R^1是C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基、具有选自氮和氧的杂原子的4元至12元杂环基、C_{6-10}芳基或具有选自氮和氧的杂原子的6元至10元杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基被一个Z^1取代;

[0137] Z^1独立地是氰基、羟基、氧代基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、$-O-Z^{1A}$、$-NH(Z^{1A})$、$-C(O)-Z^{1A}$;$-C(O)-NH_2$、$-C(O)-NH-(Z^{1A})$、$-C(O)-O-Z^{1A}$、C_{6-10}芳基或具有选自氮和氧的杂原子的6元至10元杂芳基,其中每个烷基、芳基或杂芳基任选地未被取代;并且

[0138] 每个Z^{1A}独立地是氰基、羟基、卤素、C_{1-6}烷基或C_{6-10}芳基,其中每个烷基或芳基未被取代。

[0139] 在式(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,

[0140] R^1是C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基、具有选自氮和氧的杂原子的4元至12元杂环基、C_{6-10}芳基或具有选自氮和氧的杂原子的6元至10元杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基被一个Z^1取代;

[0141] Z^1独立地是氰基、羟基、氧代基、卤素、C_{1-6}烷基、-O-Z^{1A}、-NH(Z^{1A})、-C(O)-Z^{1A};-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-(Z^{1A})、-C(O)-O-Z^{1A}、C_{6-10}芳基或具有选自氮和氧的杂原子的6元至10元杂芳基,其中每个烷基、芳基或杂芳基任选地未被取代;并且

[0142] 每个Z^{1A}独立地是氰基、羟基、卤素、C_{1-6}烷基或C_{6-10}芳基,其中每个烷基或芳基未被取代。

[0143] 在式(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,

[0144] R^1是C_{1-3}烷基、C_{4-6}环烷基或具有氮的6元杂环基,其中每个烷基、环烷基或杂环基被一个Z^1取代;

[0145] Z^1是氰基、羟基、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、-O-Z^{1A}、-NH(Z^{1A})、-C(O)-Z^{1A};-C(O)-NH_2、C_{6-10}芳基或具有氮的6元至10元杂芳基,其中每个烷基、芳基或杂芳基未被取代;并且

[0146] 每个Z^{1A}独立地是C_{1-3}烷基或苯基,其中每个烷基或苯基未被取代。

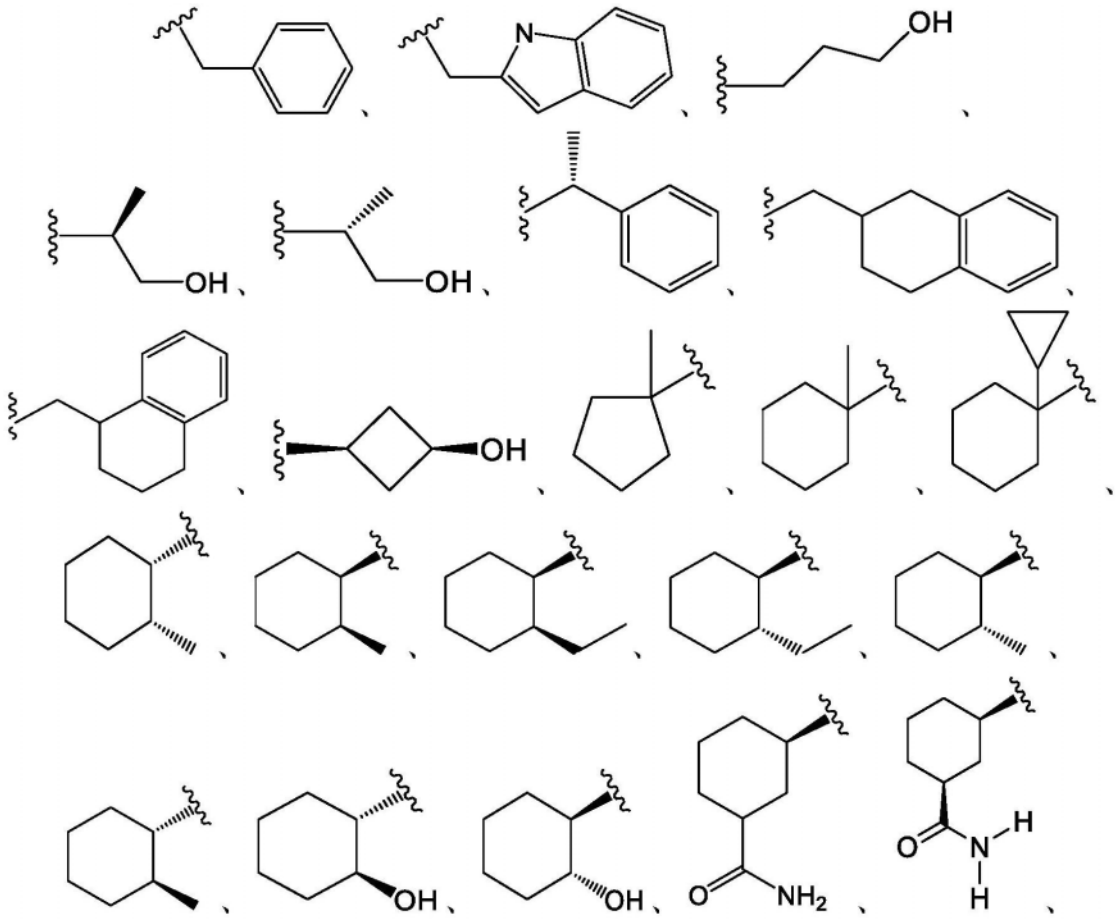
[0147] 在式(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,

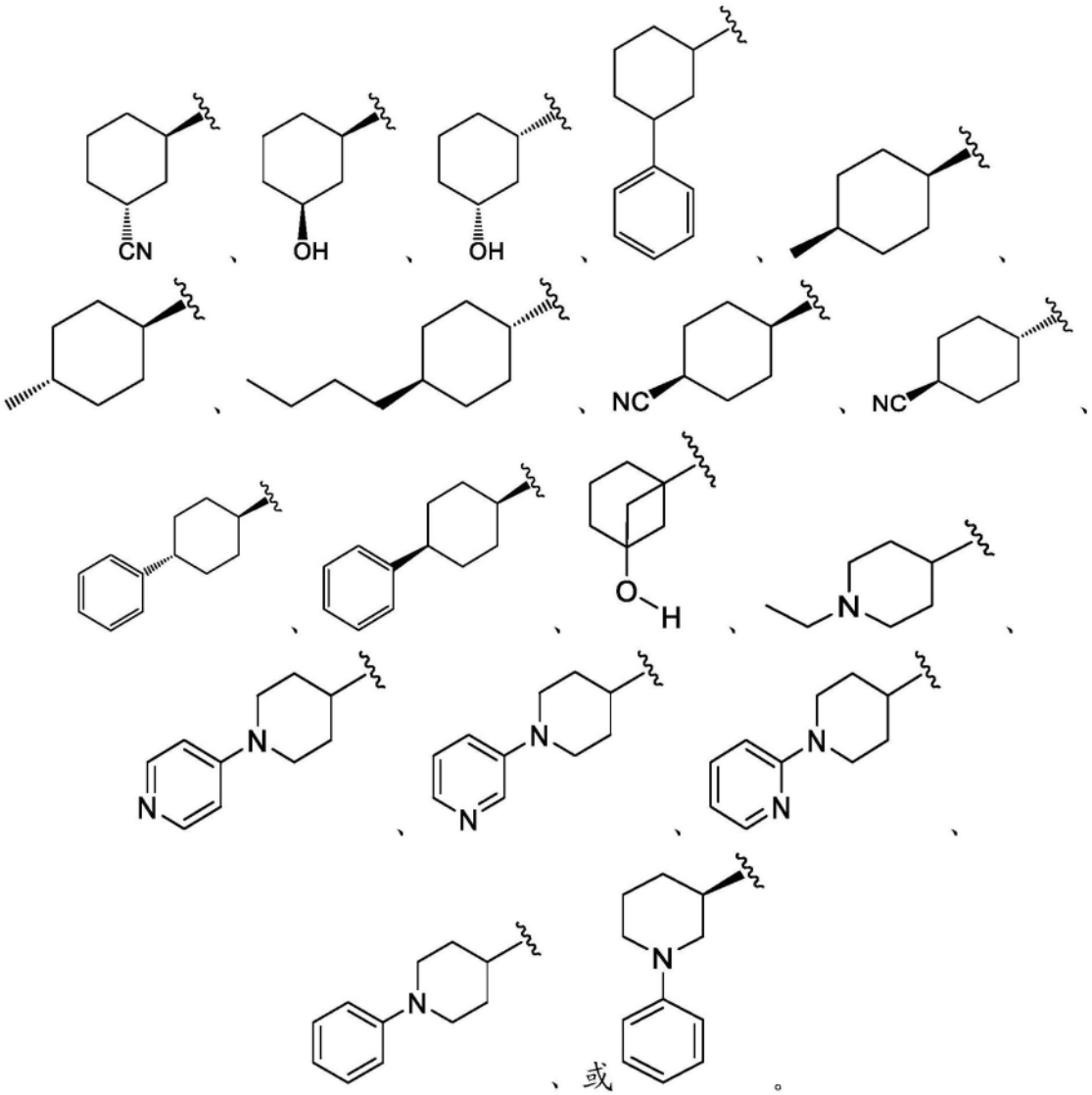
[0148] R^1是C_{1-3}烷基、C_{4-6}环烷基或具有氮的6元杂环基,其中每个烷基、环烷基或杂环基被一个Z^1取代;

[0149] Z^1是氰基、羟基、C_{1-6}烷基、-O-Z^{1A}、-NH(Z^{1A})、-C(O)-Z^{1A};-C(O)-NH_2、C_{6-10}芳基或具有氮的6元至10元杂芳基,其中每个烷基、芳基或杂芳基未被取代;并且

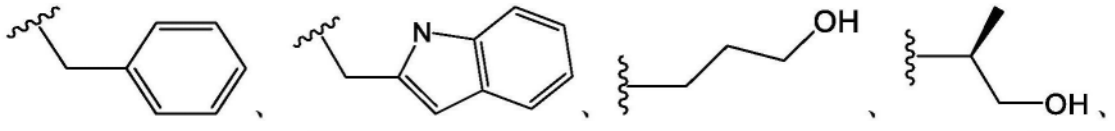
[0150] 每个Z^{1A}独立地是C_{1-3}烷基或苯基,其中每个烷基或苯基未被取代。

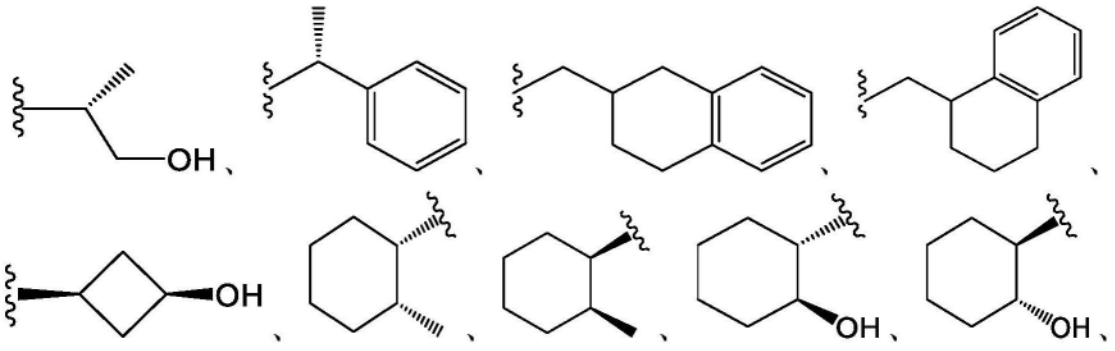
[0151] 在式(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R^1是

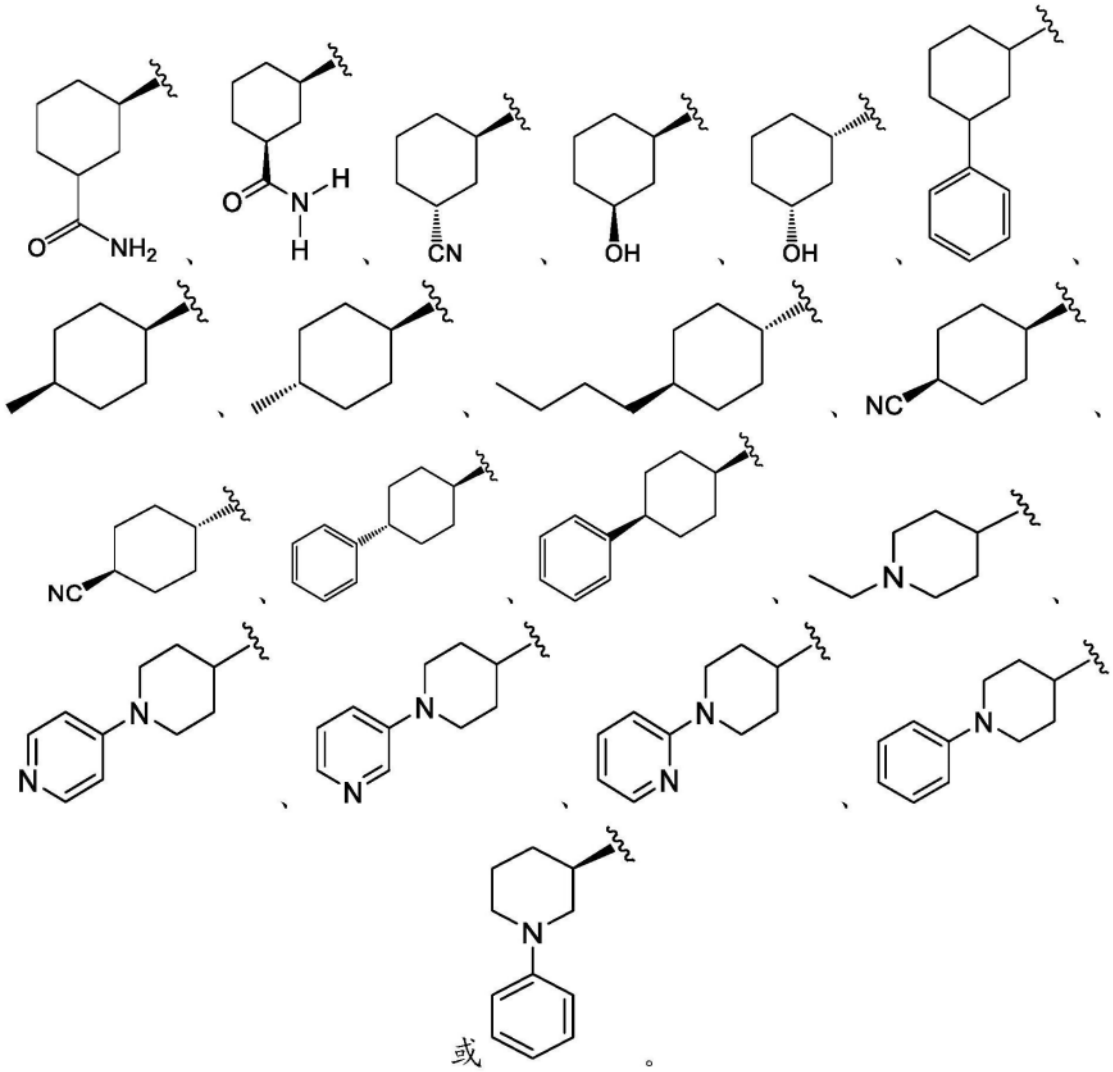
[0152] 

[0153] 

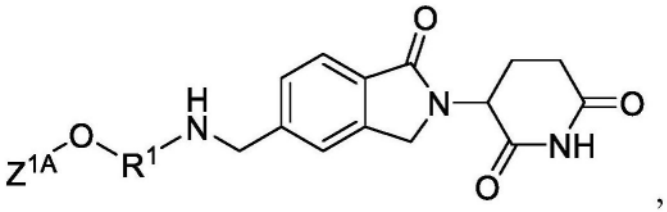
[0154] 在式(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R^1是



[0155] 

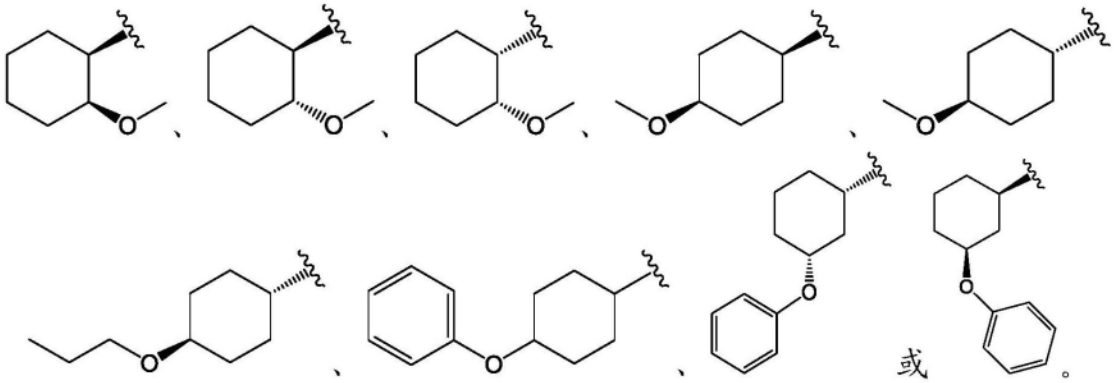
[0156] 

[0157] 在式(I)或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,该化合物具有式(IIIa):

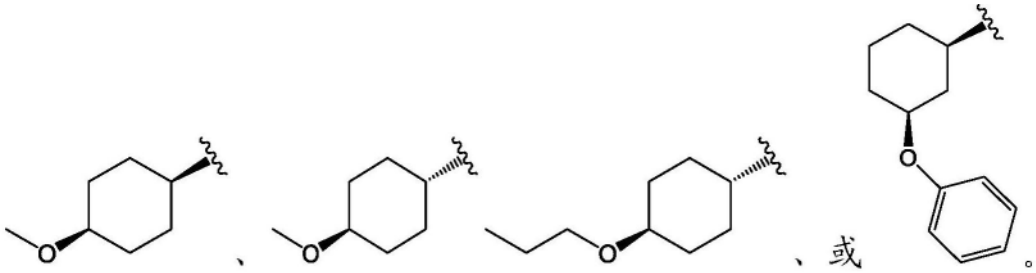
[0158] 

(IIIa)

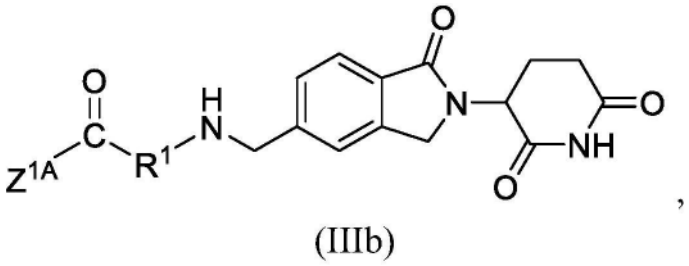
[0159] 其中Z^{1A}未被取代。在式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R^1是环己基;并且Z^{1A}是未取代的C_{1-3}烷基或未取代的苯基。在一些实施方案中,$-R^1-O-Z^{1A}$是

[0160] 

[0161] 在一些实施方案中,-R^1-O-Z^{1A}是

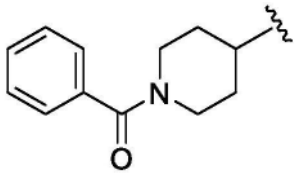
[0162] 

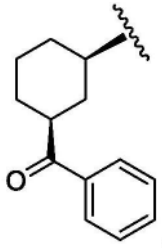
[0163] 在式(I)或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,该化合物具有式(IIIb):

[0164] 

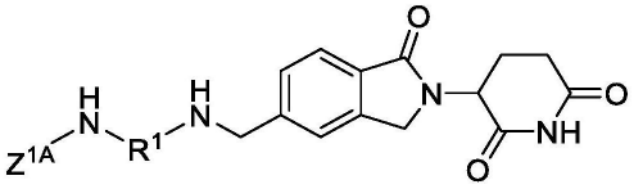
(IIIb)

[0165] 其中Z^{1A}未被取代。在式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R^1-CO-Z^{1A}是

[0166]  在式(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,-R^1-CO-Z^{1A}是

[0167] 

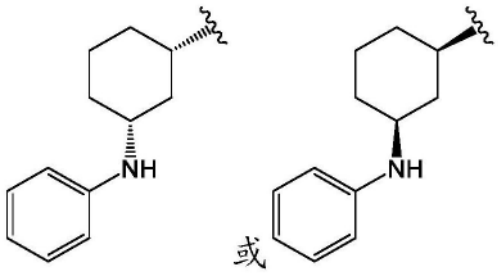
[0168] 在式(I)或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,该化合物具有式(IIIc):

[0169] 

(IIIc)

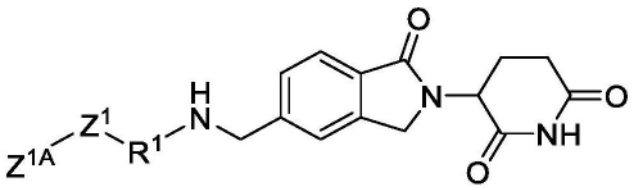
[0170] 其中Z^{1A}未被取代。

[0171] 在式(IIIc)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,$-R^1-NH-Z^{1A}$是

[0172] 

或

[0173] 在式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,该化合物具有式(IIc):

[0174] 

(IIc)

[0175] 其中Z^{1A}未被取代。

[0176] 在式(IIc)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,

[0177] R^1是C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基、具有选自氮和氧的杂原子的4元至12元杂环基、C_{6-10}芳基或具有选自氮和氧的杂原子的6元至10元杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基被一个Z^1取代;

[0178] Z^1是氰基、羟基、氧代基、卤素、C_{1-6}烷基、$-O-Z^{1A}$、$-NH(Z^{1A})$、$-C(O)-Z^{1A}$;$-C(O)-NH_2$、$-C(O)-NH-(Z^{1A})$、$-C(O)-O-Z^{1A}$、C_{6-10}芳基或具有选自氮和氧的杂原子的6元至10元杂芳基,其中每个烷基、芳基或杂芳基被一个Z^{1A}取代;并且

[0179] Z^{1A}独立地是氰基、羟基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基或具有1至2个氮的6元至10元杂芳基,其中每个烷基、芳基或杂芳基未被取代。

[0180] 在式(IIc)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,

[0181] R^1是C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基、具有选自氮和氧的杂原子的4元至12元杂环基、C_{6-10}芳基或具有选自氮和氧的杂原子的6元至10元杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基被一个Z^1取代;

[0182] Z^1是氰基、羟基、氧代基、卤素、C_{1-6}烷基、$-O-Z^{1A}$、$-NH(Z^{1A})$、$-C(O)-Z^{1A}$;$-C(O)-NH_2$、$-C(O)-NH-(Z^{1A})$、$-C(O)-O-Z^{1A}$、C_{6-10}芳基或具有选自氮和氧的杂原子的6元至10元杂芳基,其中每个烷基、芳基或杂芳基被一个Z^{1A}取代;并且

[0183] Z^{1A}独立地是氰基、羟基、卤素、C_{1-6}烷基或C_{6-10}芳基,其中每个烷基或芳基未被取

代。

[0184] 在式(IIc)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,

[0185] R^1是C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基或具有氧的4元至12元杂环基或具有氮的6元至10元杂芳基,其中每个烷基、环烷基或杂环基被一个Z^1取代;

[0186] Z^1是C_{1-3}烷基或C_{6-10}芳基,其中每个烷基或芳基被一个Z^{1A}取代;并且

[0187] Z^{1A}是氰基、羟基、卤素、C_{6-10}芳基,其中每个烷基或芳基未被取代。

[0188] 在式(IIc)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,

[0189] R^1是C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基或具有氧的4元至12元杂环基或具有氮的6元至10元杂芳基,其中每个烷基、环烷基或杂环基被一个Z^1取代;

[0190] Z^1是C_{1-3}烷基、C_{6-10}芳基或具有1至2个氮的6元至10元杂芳基,其中每个烷基、芳基或杂芳基被一个Z^{1A}A取代;并且

[0191] Z^{1A}是氰基、羟基、卤素、C_{6-10}芳基,其中每个烷基或芳基未被取代。

[0192] 在式(IIc)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,

[0193] R^1是乙基、环戊基、环已基、双环[2.2.1]庚基、吡咯烷基、哌啶基或四氢喹啉基,各自被一个Z^1取代;

[0194] Z^1是甲基、乙基或苯基,各自被一个Z^{1A}取代;并且

[0195] Z^{1A}是氰基、羟基、氯、氟,苯基、吡唑基、吡啶基或吲唑基,各自未被取代。

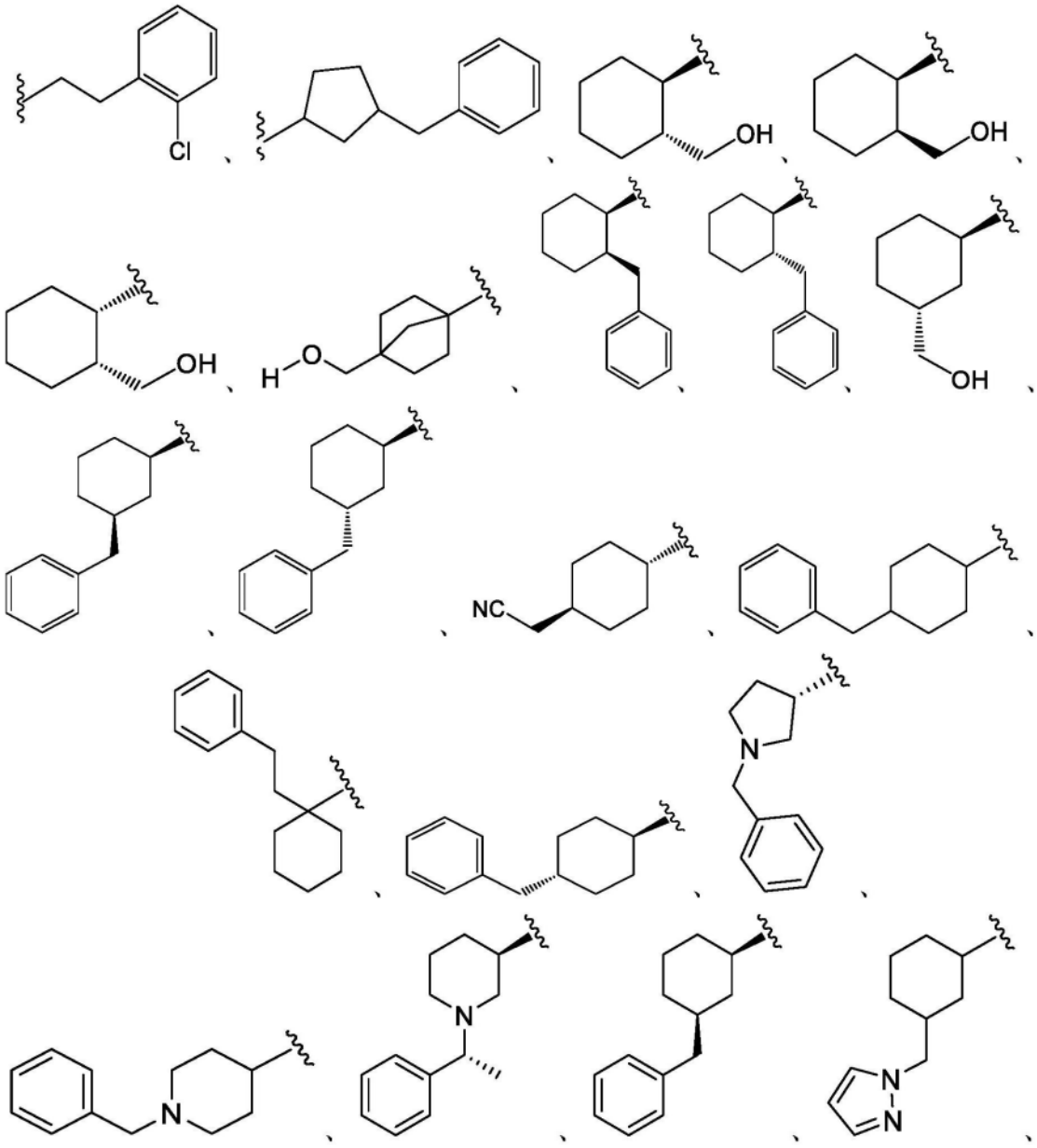
[0196] 在式(IIc)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,

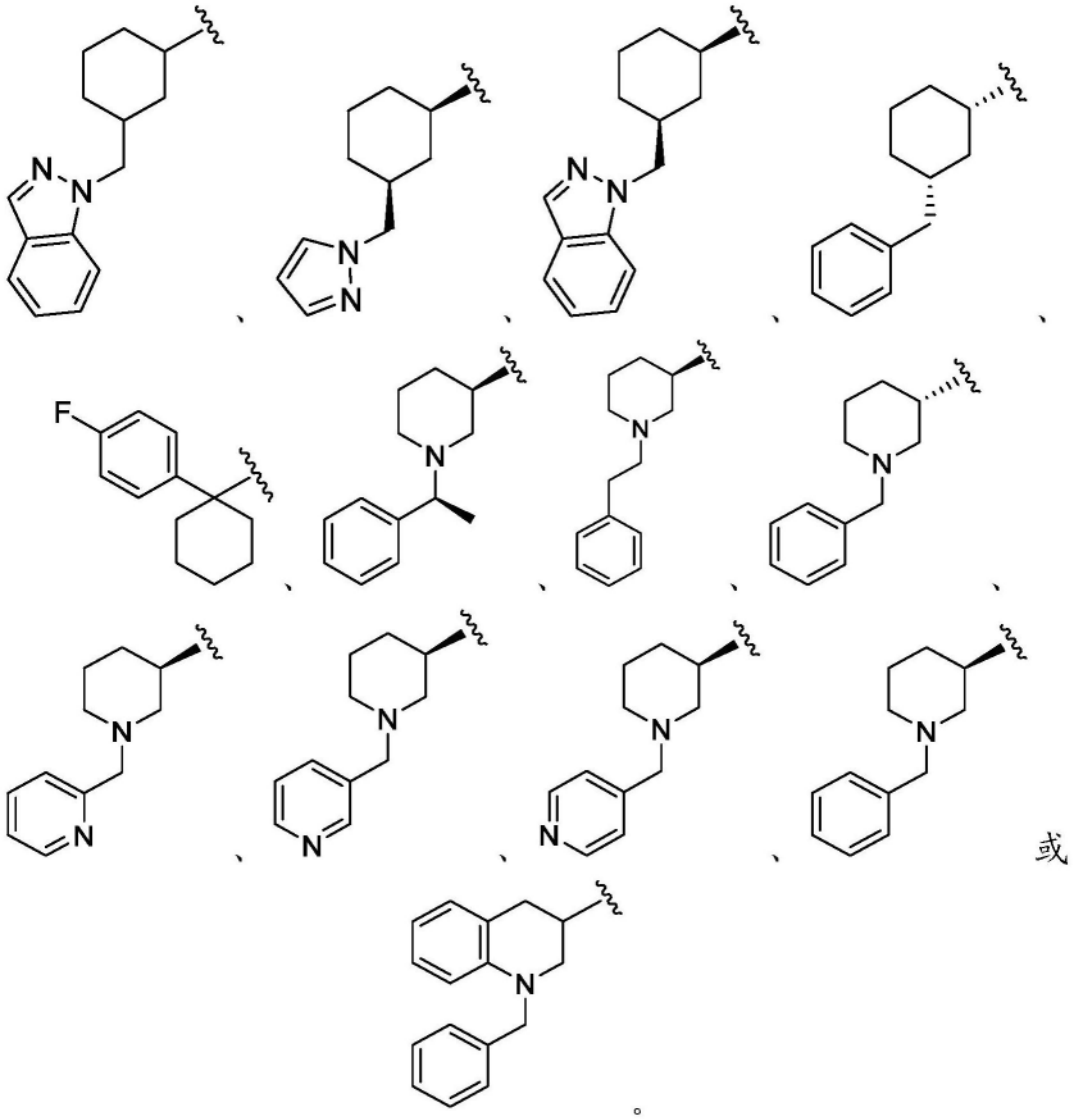
[0197] R^1是乙基、环戊基、环已基、吡咯烷基、哌啶基或四氢喹啉基,各自被一个Z^1取代;

[0198] Z^1是甲基、乙基或苯基,各自被一个Z^{1A}取代;并且

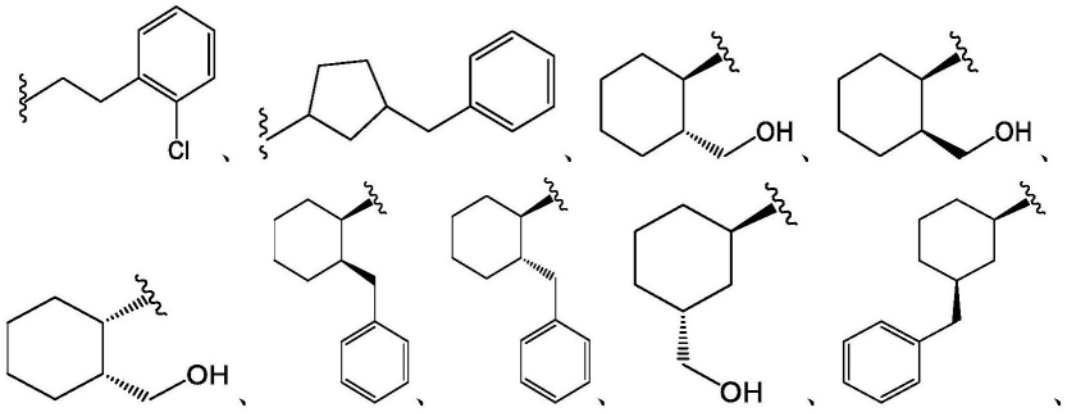
[0199] Z^{1A}是氰基、羟基、氯或苯基,各自未被取代。

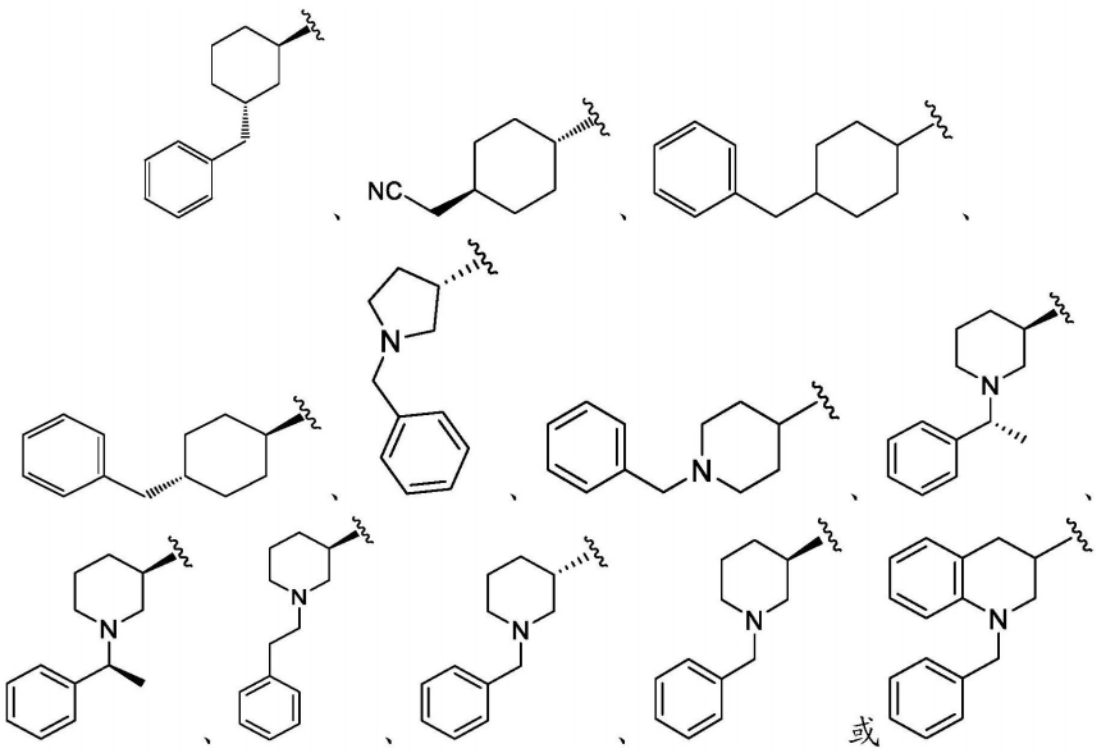
[0200] 在式(IIc)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,$-R^1-Z^1-Z^{1A}$是

[0201] 

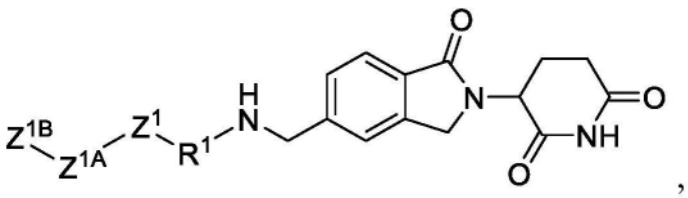
[0202] 

[0203] 在式(IIc)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,-R^1-Z^1-Z^{1A}是

[0204] 

[0205] 

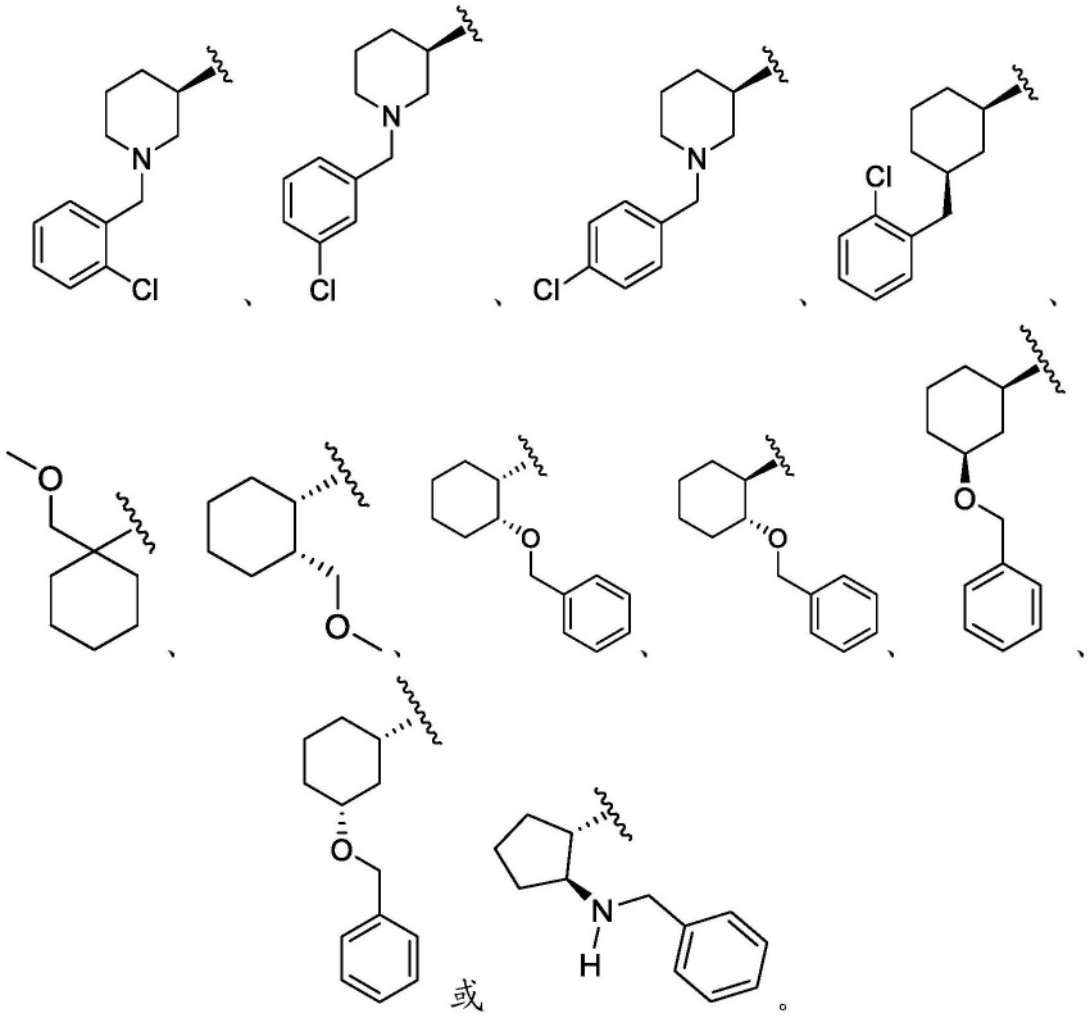
[0206] 在式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,该化合物具有式(IId),

[0207] 

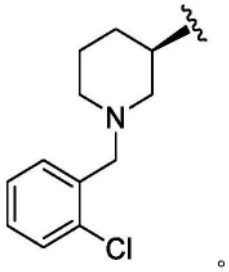
(IId)

[0208] 其中Z^{1B}未被取代。

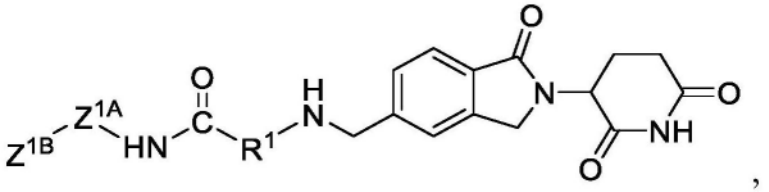
[0209] 在式(IId)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,$-R^1-Z^1-Z^{1A}-Z^{1B}$是

[0210] 

[0211] 在式(IId)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,-R^1-Z^1-Z^{1A}-Z^{1B}是

[0212] 

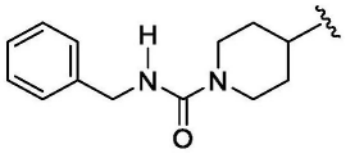
[0213] 在式(I)或(IId)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,该化合物具有式(IIId):

[0214] 

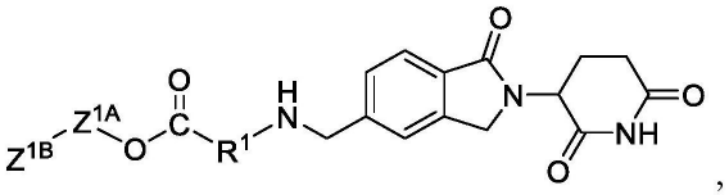
(IIId)

[0215] 其中Z^{1B}未被取代。

[0216] 在式(IIId)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,-R^1-C(O)-NH-Z^{1A}-Z^{1B}是

[0217] 

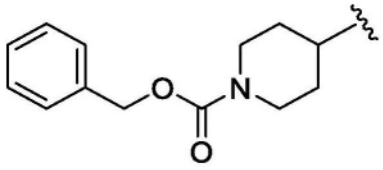
[0218] 在式(I)或(IId)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,该化合物具有式(IIIe):

[0219] 

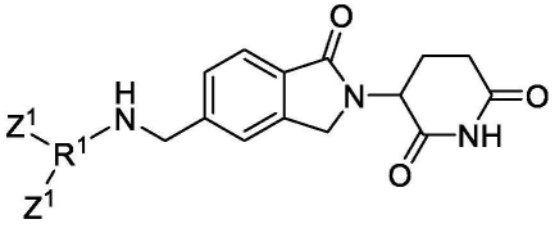
(IIIe)

[0220] 其中Z^{1B}未被取代。

[0221] 根据权利要求31所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中-R^1-C(O)-O-Z^{1A}-Z^{1B}是

[0222] 

[0223] 在一些实施方案中,式(I)或的化合物或其药学上可接受的盐为式(IIe-1)的化合物:

[0224] 

(IIe-1)

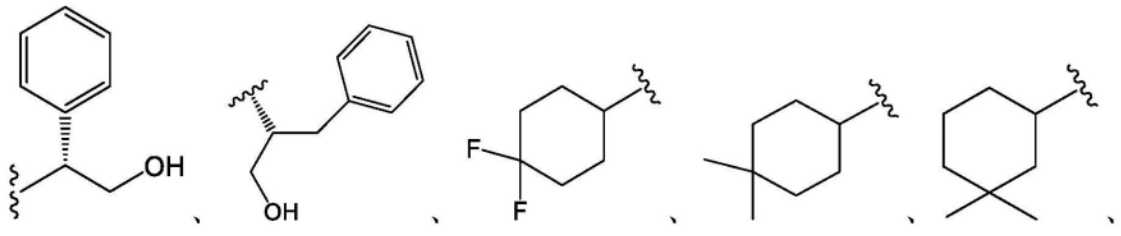
[0225] 其中Z^1未被取代。

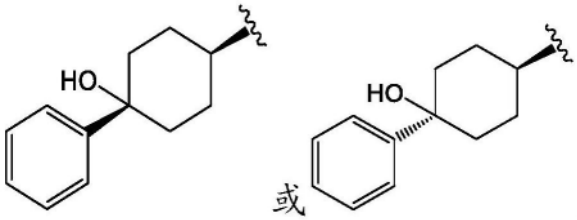
[0226] 在式(IIe-1)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,

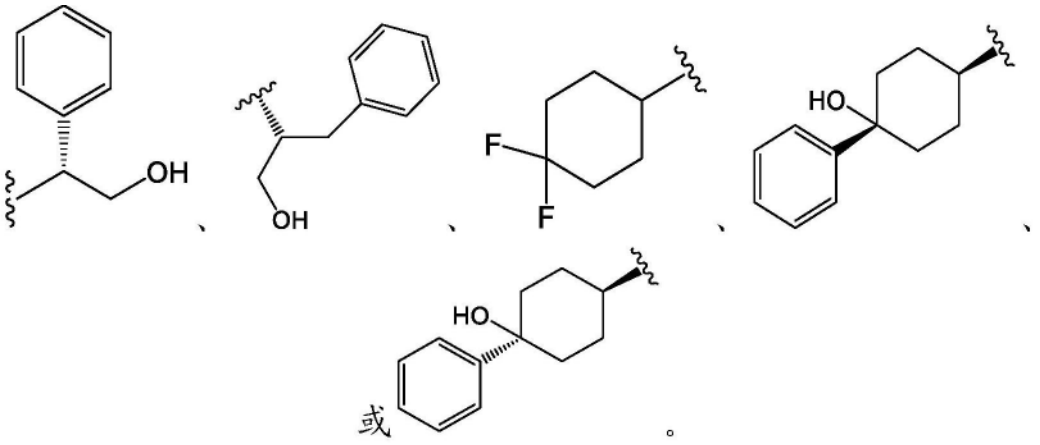
[0227] R^1是C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基、具有选自氮和氧的杂原子的4元至12元杂环基、C_{6-10}芳基或具有选自氮和氧的杂原子的6元至10元杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基被两个Z^1取代,这些Z^1能够相同或不同;并且

[0228] 每个Z^1独立地是氰基、羟基、氧代基、卤素、C_{1-6}烷基、-C(O)-NH_2、C_{6-10}芳基或具有选自氮和氧的杂原子的6元至10元杂芳基,其中每个烷基、芳基或杂芳基未被取代。

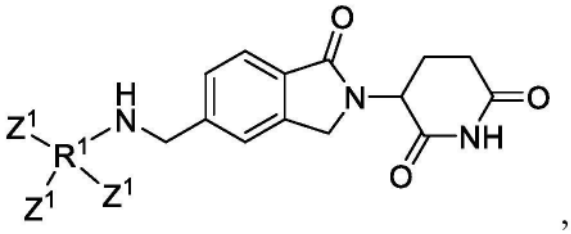
[0229] 在式(IIe-1)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R^1是C_{1-3}烷基、环已基、氧杂螺[4.5]癸基,各自被两个Z^1取代,这些Z^1能够相同或不同;并且每个Z^1独立地是羟基、氟、未取代的甲基或未取代的苯基。在式(IIe-1)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R^1是C_{1-3}烷基或环已基、各自被两个Z^1取代,这些Z^1能够相同或不同;并且每个Z^1独立地是羟基、氟或未取代的苯基。在一些实施方案中,-R^1(Z^1)$_2$是

[0230] 

[0231] 
在一些实施方案中，$-R^1(Z^1)_2$是

[0232] 

[0233] 在一些实施方案中，式(I)或的化合物或其药学上可接受的盐为式(IIe-2)的化合物：

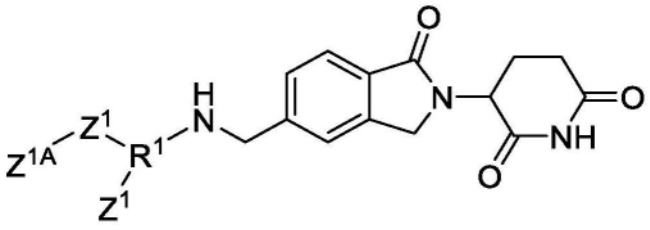
[0234] 

(IIe-2)

[0235] 其中Z^1未被取代。

[0236] 在式(IIe-2)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，$-R^1(Z^1)_3$是被三个Z^1取代的双环[3.1.1]庚基，其中每个Z^1是未取代的甲基。

[0237] 在式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，该化合物具有式(IIf)，

[0238] 

(IIf)

[0239] 其中Z^{1A}未被取代。

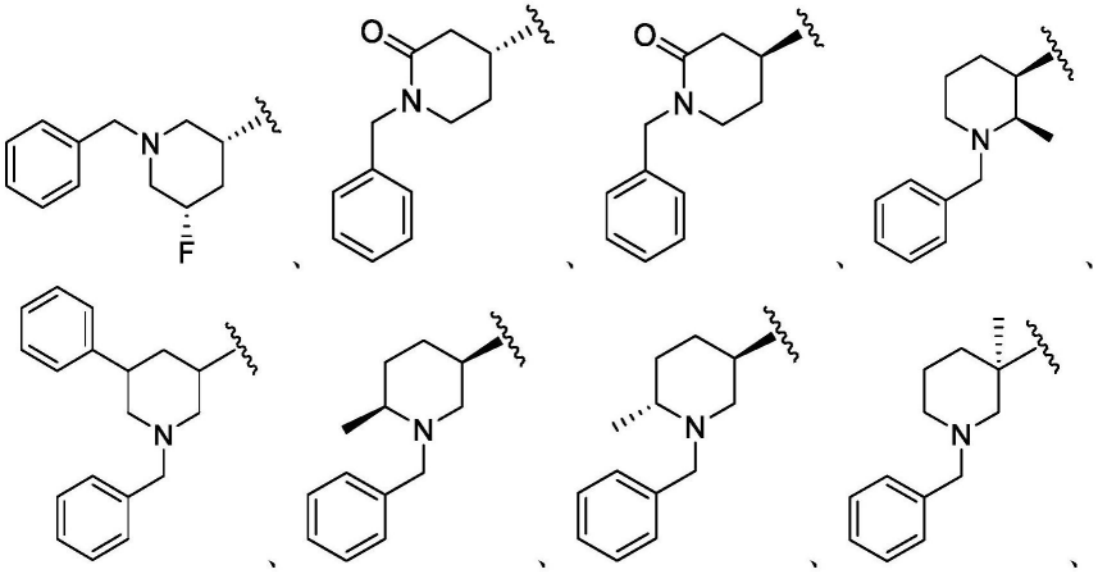
[0240] 在式(IIf)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,

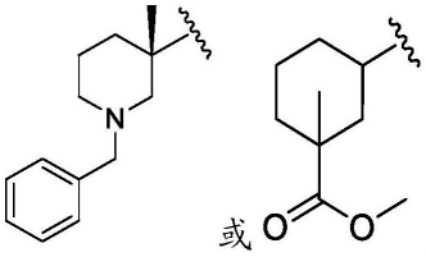
[0241] R^1是C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基、具有选自氮和氧的杂原子的4元至12元杂环基、C_{6-10}芳基或具有选自氮和氧的杂原子的6元至10元杂芳基,其中每个烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基被两个Z^1取代,这些Z^1能够相同或不同;

[0242] 每个Z^1独立地是氰基、羟基、氧代基、卤素、C_{1-6}烷基、-O-Z^{1A}、-NH(Z^{1A})、-C(O)-Z^{1A};-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-(Z^{1A})、-C(O)-O-Z^{1A}、C_{6-10}芳基或具有选自氮和氧的杂原子的6元至10元杂芳基,其中每个烷基、芳基或杂芳基任选地被一个Z^{1A}取代;并且

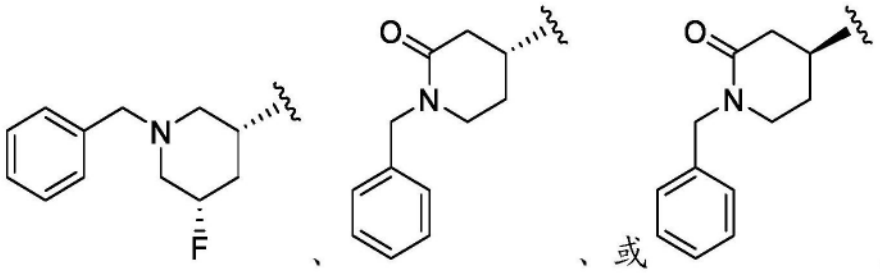
[0243] Z^{1A}独立地是氰基、羟基、卤素、C_{1-6}烷基或C_{6-10}芳基,其中每个烷基或芳基未被取代。

[0244] 在式(IIf)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R^1是被两个选自甲基、苯基、氧代基的Z^1取代的哌啶基,-C(O)O-CH_3和氟,其中甲基被苯基取代。在式(IIf)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R^1是被两个选自甲基、苯基、氧代基的Z^1取代的哌啶基,其中该甲基被苯基取代。在一些实施方案中,-R^1(Z^1)(Z^1-Z^{1A})是

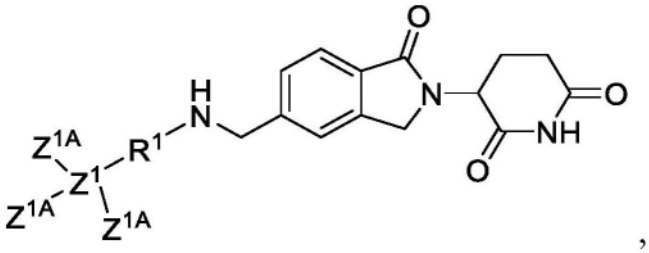
[0245] 

[0246] 

在一些实施方案中,-R^1(Z^1)(Z^1-Z^{1A})是

[0247] 

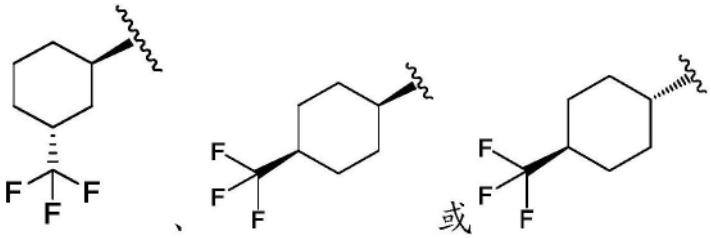
[0248] 在式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,该化合物具有式(IIg),

[0249] 

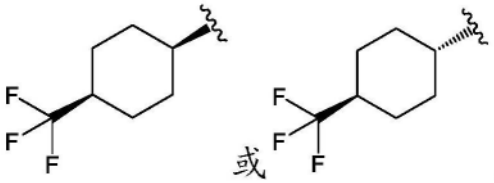
(IIg)

[0250] 其中Z^{1A}未被取代。

[0251] 在式(IIg)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,$-R^1-Z^1(Z^{1A})_3$是

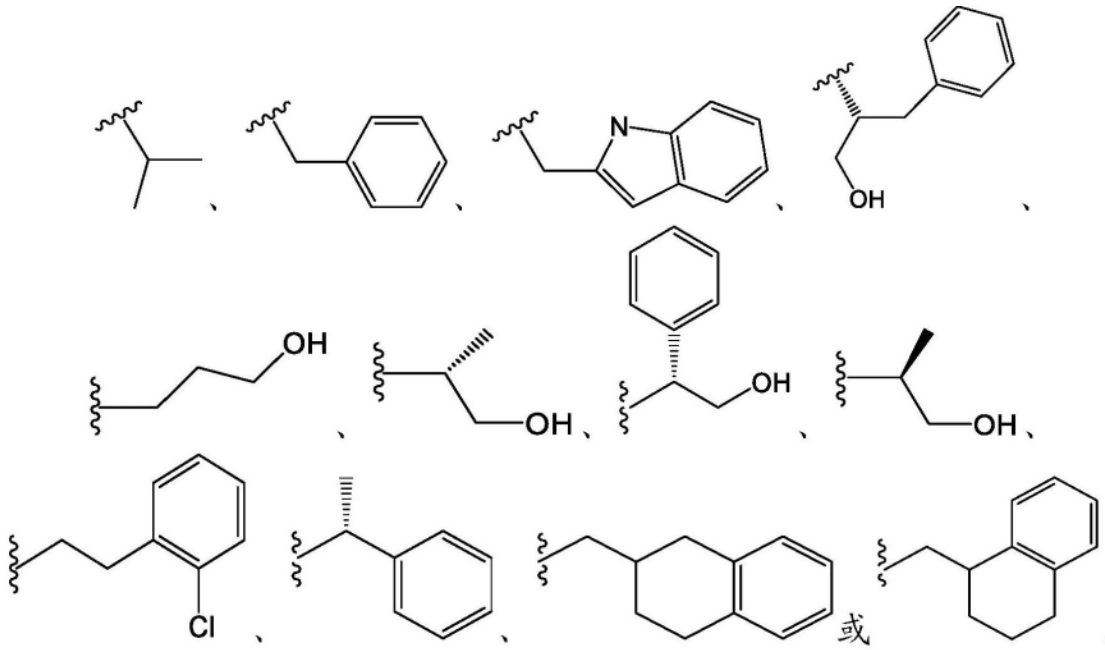
[0252] 

[0253] 在式(IIg)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R^1是

[0254] 

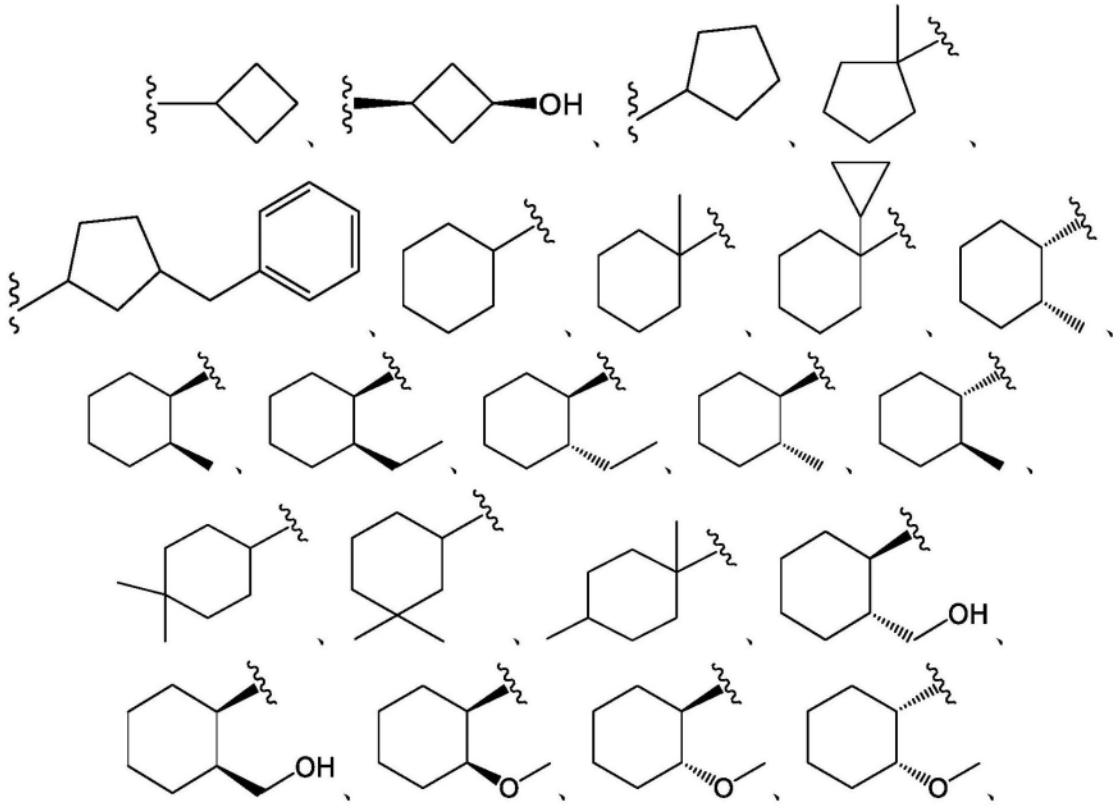
[0255] 在式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R^1是未取代的C_{1-3}烷基。

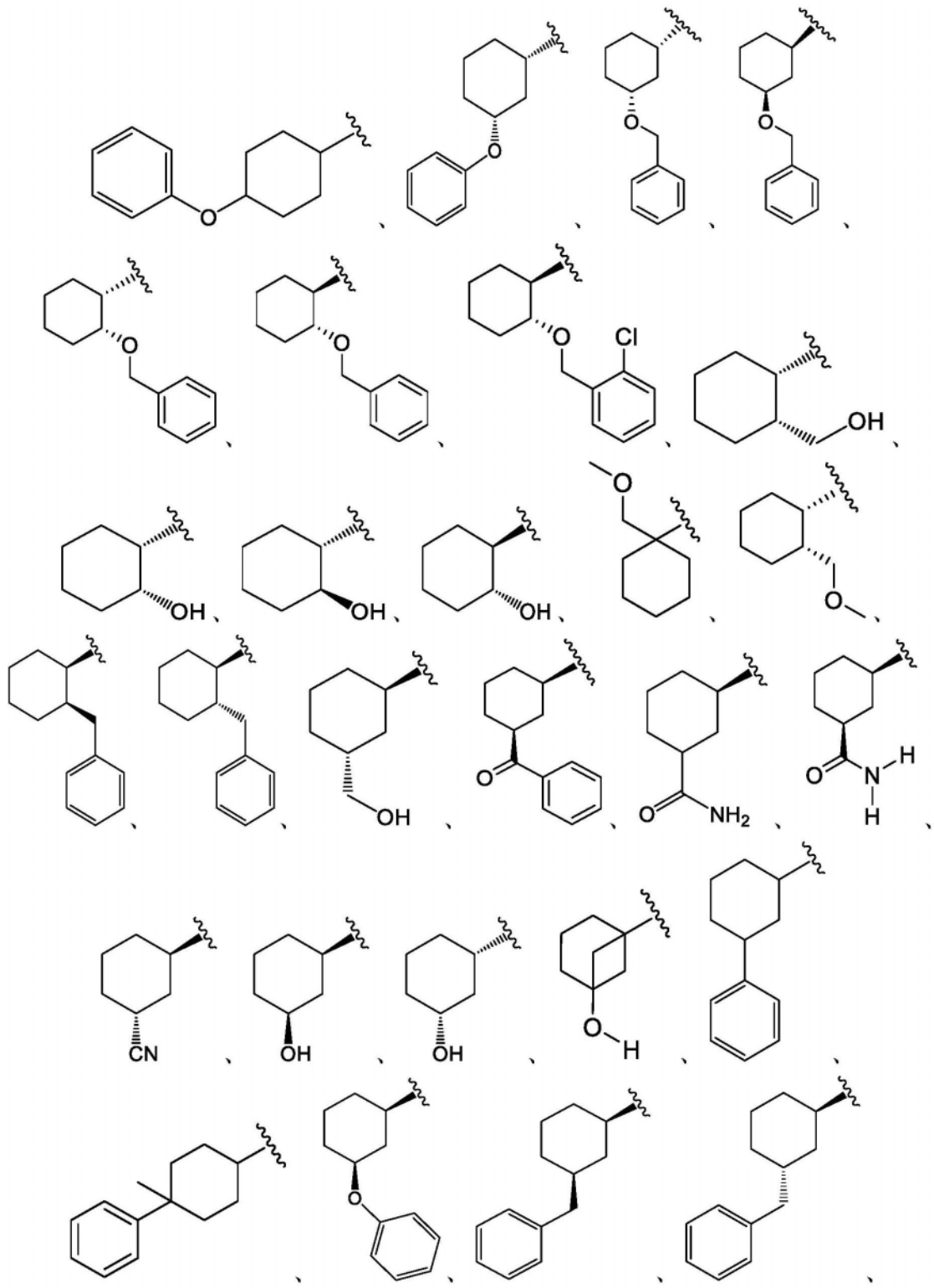
[0256] 在式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R^1是任选地被1至2个Z^1取代的C_{1-3}烷基,这些Z^1能够相同或不同。每个Z^1独立地是羟基、C_{6-10}芳基或具有氮的6元至10元杂芳基,其中每个芳基任选地被一个Z^{1A}取代;并且Z^{1A}是卤素。在一些实施方案中,R^1是任选地被1至2个Z^1取代的甲基、乙基或异丙基,这些Z^1能够相同或不同;每个Z^1独立地是羟基、苯基、吲哚基或四氢萘基,其中每个苯基任选地被一个Z^{1A}取代;并且Z^{1A}是氯。在一些实施方案中,R^1为

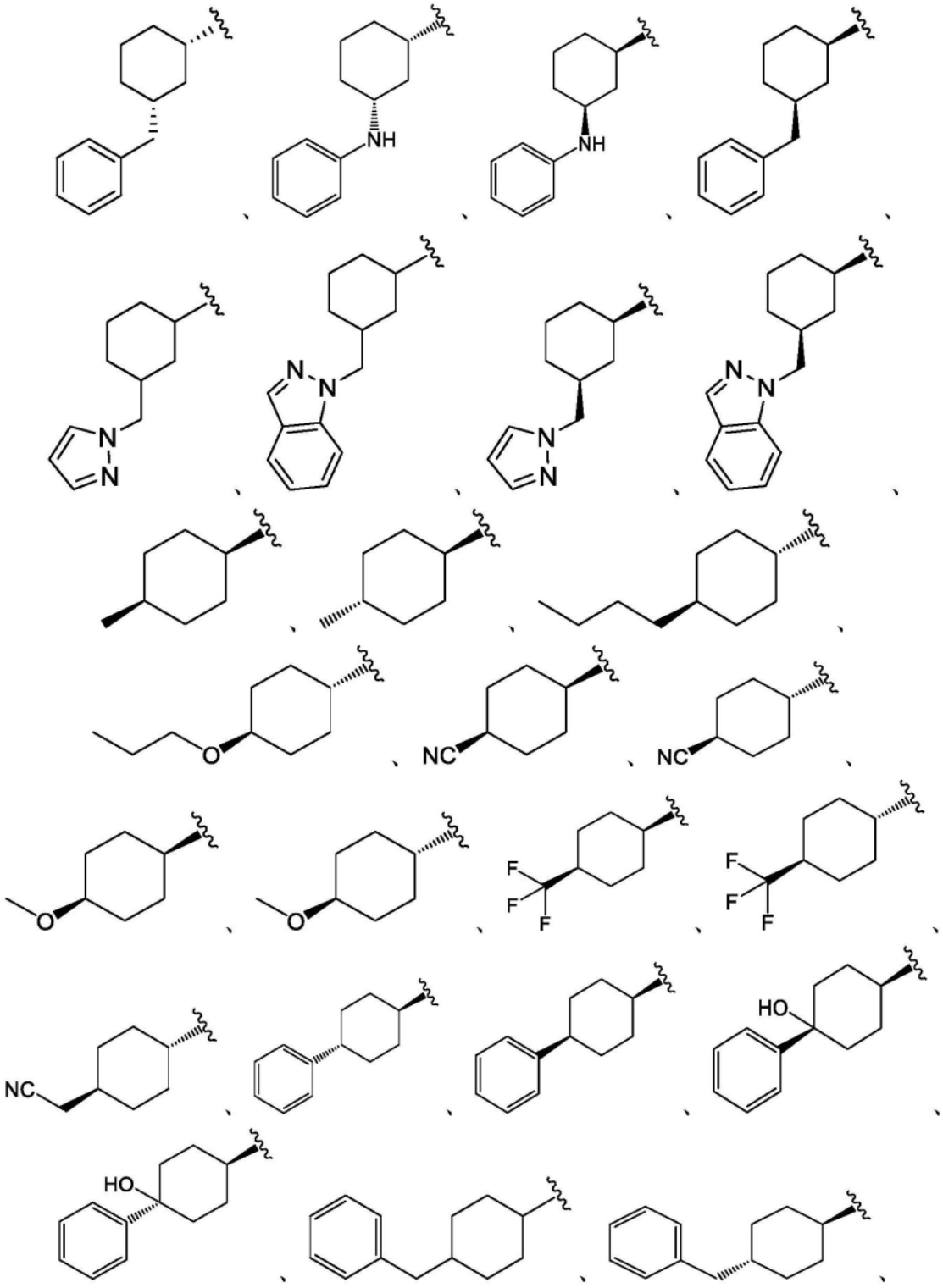
[0257] 

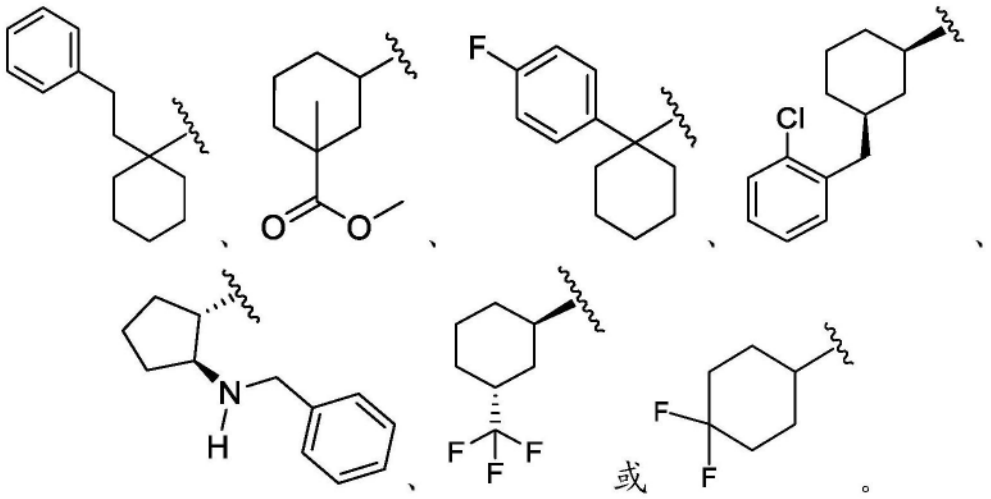
[0258] 在式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R^1是未取代的C_{4-6}环烷基。

[0259] 在式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R^1是任选地被1至2个Z^1取代的C_{4-6}环烷基,这些Z^1能够相同或不同。每个Z^1独立地是氰基、羟基、卤素、C_{1-6}烷基、-O-Z^{1A}、-NH(Z^{1A})、-C(O)-NH_2或C_{6-10}芳基,其中每个烷基或芳基任选地被一个至三个Z^{1A}取代,这些Z^{1A}能够相同或不同;并且每个Z^{1A}独立地是氰基、羟基、卤素、C_{1-6}烷基或C_{6-10}芳基,其中每个烷基或芳基未被取代。在一些实施方案中,R^1是各自任选地被1至2个Z^1取代的环丁基、环戊基或环己基,这些Z^1能够相同或不同;每个Z^1独立地是氰基、羟基、氟、C_{1-4}烷基、-O-Z^{1A}、-NH(Z^{1A})、-C(O)-NH_2或苯基,其中每个烷基任选地被一个至三个Z^{1A}取代,这些Z^{1A}能够相同或不同;并且每个Z^{1A}独立地是氰基、羟基、卤素、C_{1-3}烷基或苯基,其中每个烷基或苯基未被取代。在一些实施方案中,R^1为

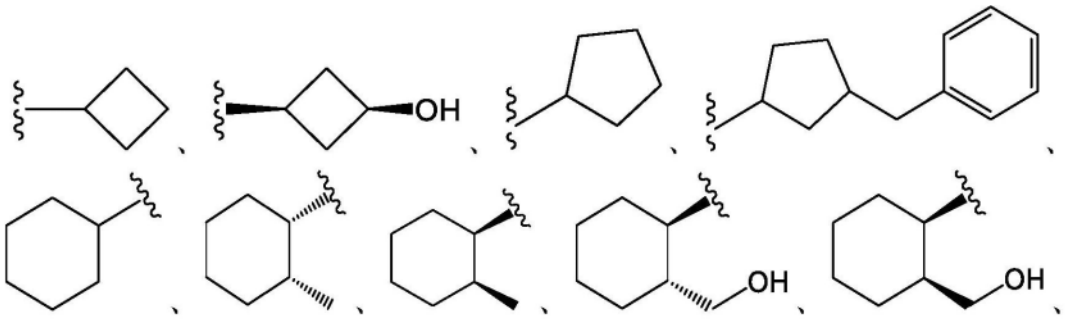
[0260] 

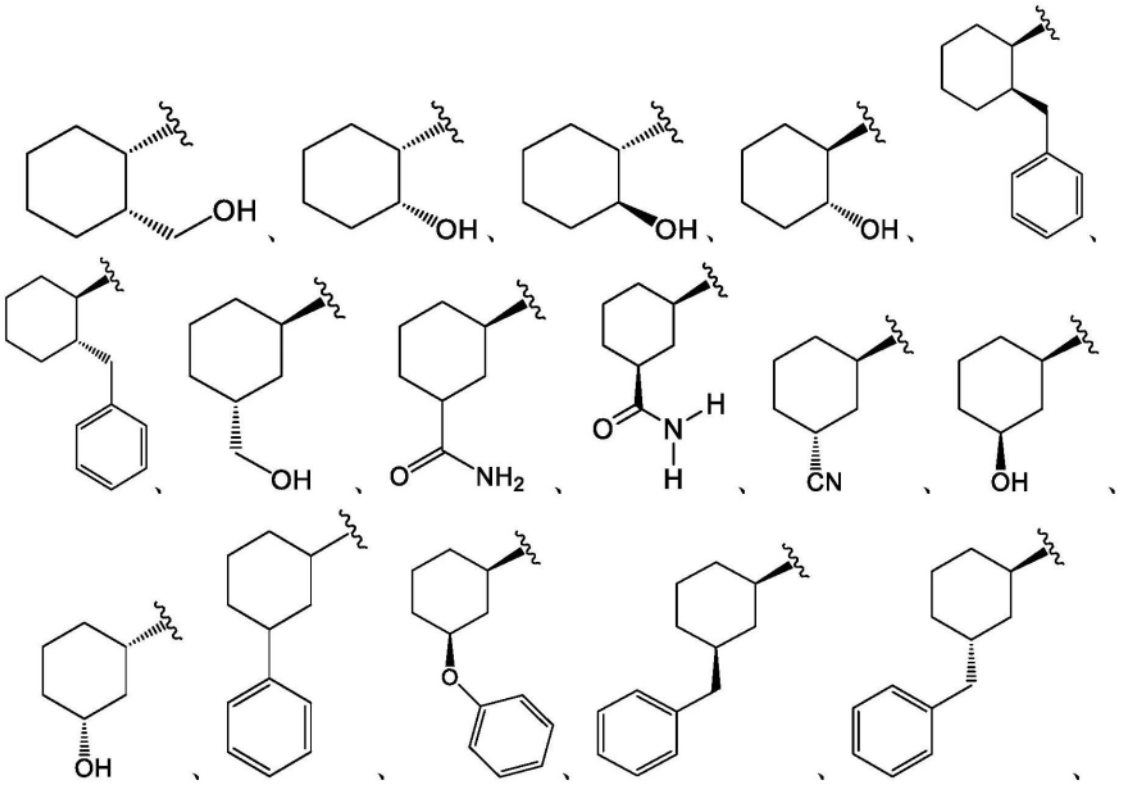
[0261] 

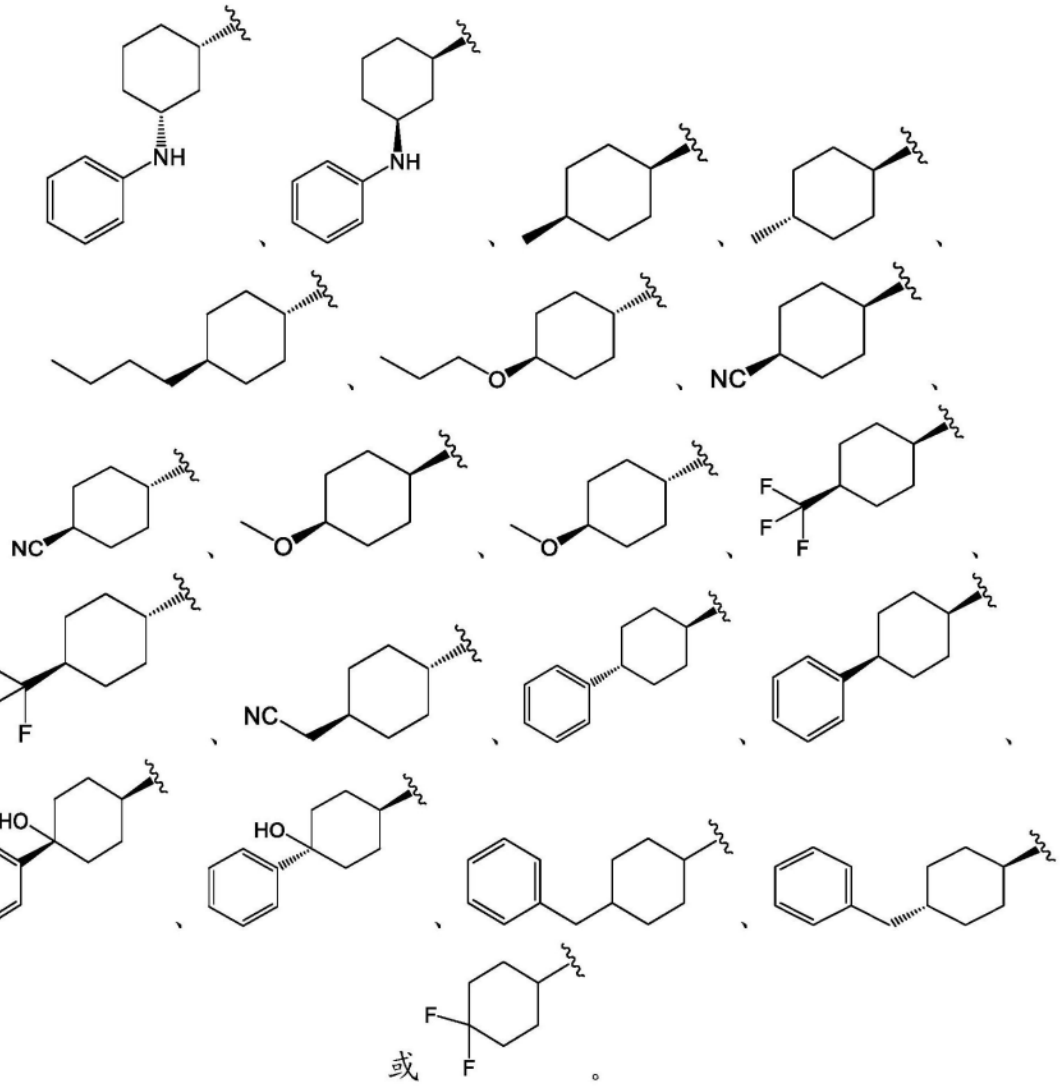
[0262] 

[0263] 

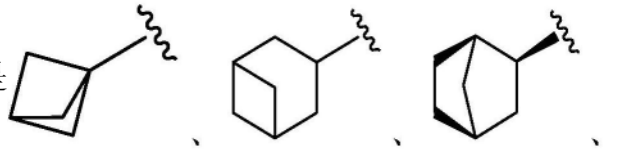
[0264] 在一些实施方案中,R^1为

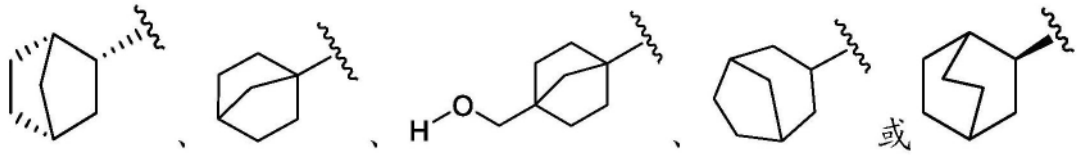


[0265] 

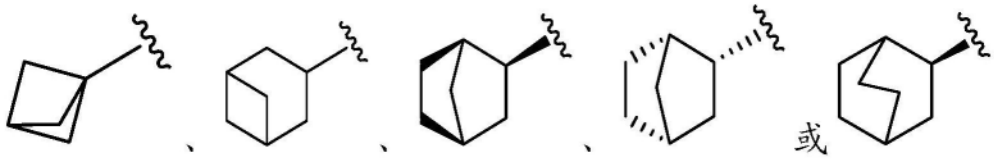
[0266] 

[0267] 在一些实施方案中,R^1的C_{3-12}环烷基是双环C_{5-11}环烷基环。在一些实施方案中,R^1的双环C_{5-11}环烷基环未被取代。在一些实施方案中,R^1的双环C_{5-11}环烷基环是桥连环烷基环。在一些实施方案中,R^1是双环[1.1.1]戊基、双环[2.2.1]庚基、双环[3.1.1]庚基或双环[2.2.2]辛基。

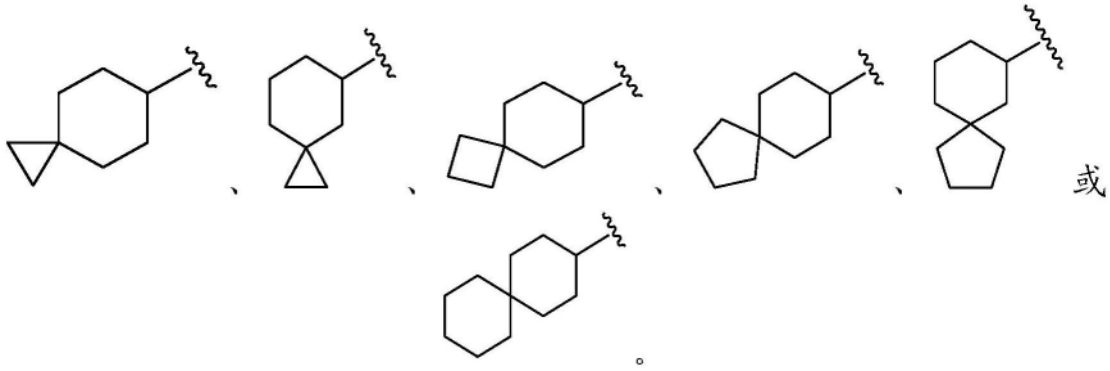
[0268] 在一些实施方案中,R^1是



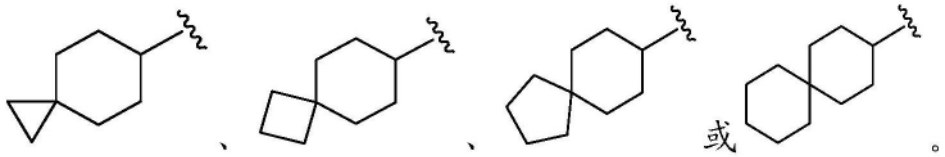
[0269] 在一些实施方案中,R^1为

[0270] 

[0271] 在一些实施方案中,R^1的双环C_{5-11}环烷基是螺双环。在一些实施方案中,R^1是螺[2.5]辛基、螺[3.5]壬基、螺[4.5]癸基或螺[5.5]十一烷基。在一些实施方案中,R^1为

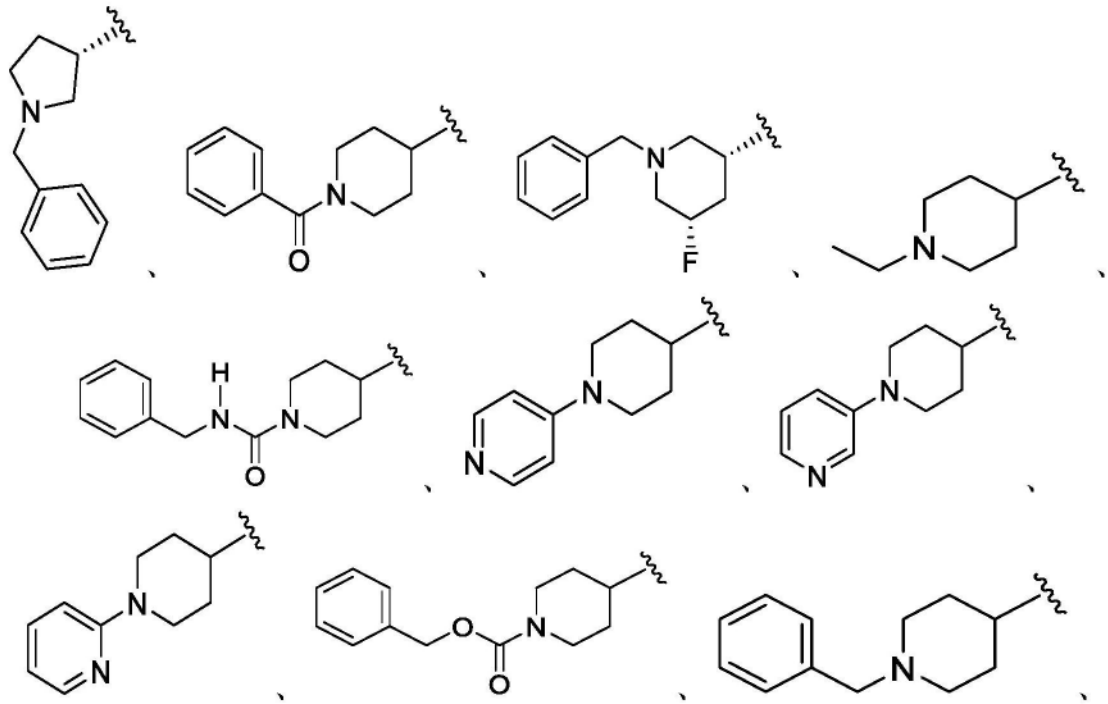
[0272] 

[0273] 在一些实施方案中,R^1为

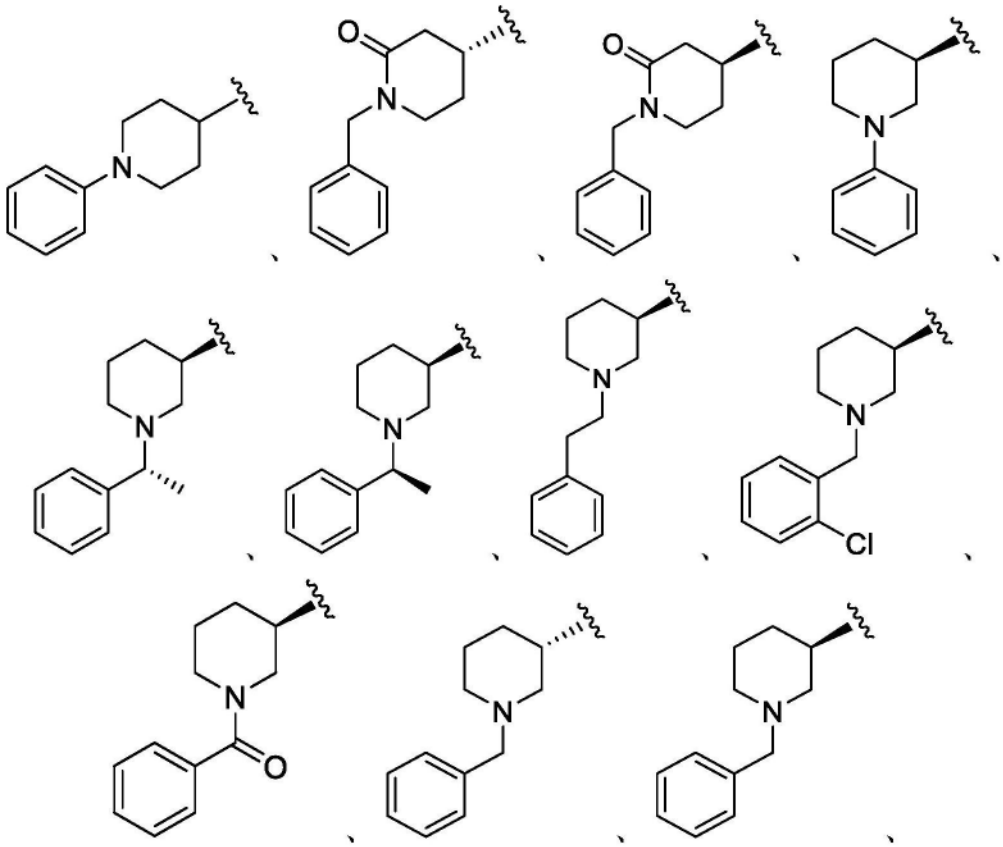
[0274] 

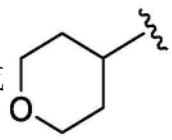
[0275] 在式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R^1是具有选自氮和氧的杂原子的5元至12元杂环基,其中该杂环基未被取代。

[0276] 在式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R^1是具有选自氮和氧的杂原的5元至12元杂环基,任选地被1至2个Z^1取代,这些Z^1能够相同或不同;每个Z^1独立地是氧代基、卤素、C_{1-6}烷基、-NH(Z^{1A})、-C(O)-Z^{1A};-C(O)-NH-(Z^{1A})、-C(O)-O-Z^{1A}、C_{6-10}芳基或具有氮的6元至10元杂芳基,其中每个烷基、芳基或杂芳基任选地被一个Z^{1A}取代;Z^{1A}是卤素、C_{1-6}烷基或C_{6-10}芳基,其中每个烷基或芳基任选地被一个Z^{1B}取代;并且Z^{1B}是卤素或未取代的C_{6-10}芳基。在一些实施方案中,R^1是任选地被1至2个Z^1取代的吡咯烷基、哌啶基或四氢吡喃基,这些Z^1能够相同或不同。每个Z^1独立地是氧代基、氟、C_{1-3}烷基、-NH(Z^{1A})、-C(O)-Z^{1A};-C(O)-NH-(Z^{1A})、-C(O)-O-Z^{1A}、苯基或吡啶基,其中每个烷基、苯基或吡啶基任选地被一个Z^{1A}取代;Z^{1A}是C_{1-3}烷基或苯基,其中每个烷基或苯基任选地被一个Z^{1B}取代;并且Z^{1B}是氯或未取代的苯基。在一些实施方案中,R^1为



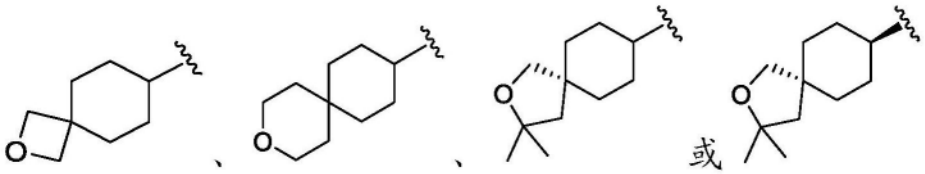
[0277]

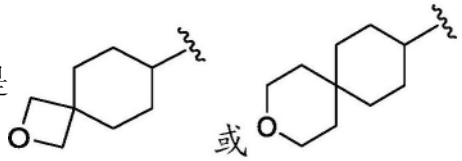


[0278] 或  。在一些实施方案中,R^1是双环。在一些实施方案中,R^1是桥连双环。在一些实施方案中,R^1是氮杂双环[2.2.1]庚基。在一些实施方案中,R^1为

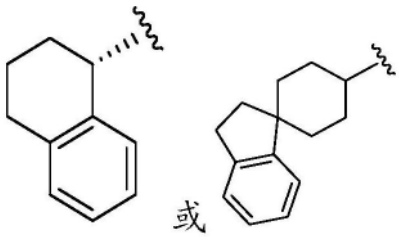
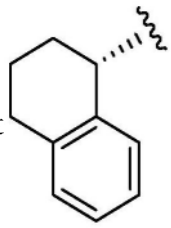
[0279] 。

[0280] 在一些实施方案中,R^1是螺双环。在一些实施方案中,R^1是氧杂螺[3.5]壬基或氧杂螺[5.5]十一烷基。在一些实施方案中,R^1为

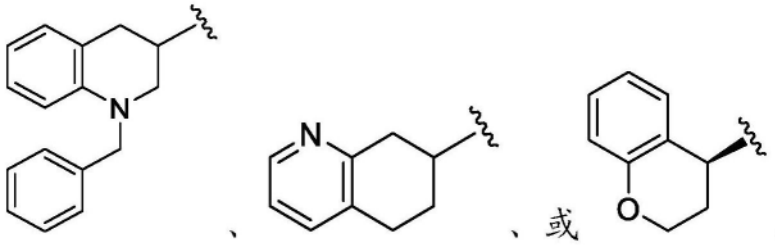
[0281] 。

[0282] 在一些实施方案中,R^1是。

[0283] 在式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R^1是6元至10元芳基。在一些实施方案中,R^1的芳基未被取代。在一些实施方案中,R^1的6元至10元芳基是双环芳基环。在一些实施方案中,R^1的双环芳基环是四氢萘基。在一些实施方案中,R^1为

[0284] 。在一些实施方案中,R^1是。

[0285] 在式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R^1是具有选自氮和氧的杂原子的6元至10元杂芳基或杂环基。在一些实施方案中,R^1的6元至10元杂芳基或杂环基未被取代。在一些实施方案中,R^1的6元至10元杂芳基或杂环基是任选地被一个Z^1取代的双环;Z^1是任选地被一个Z^{1A}取代的C_{1-3}烷基;并且Z^{1A}是未取代的C_{6-10}芳基。在一些实施方案中,R^1的6元至10元杂芳基或杂环基是任选地被一个Z^1取代的四氢喹啉基或苯并二氢吡喃基;Z^1是任选地被一个Z^{1A}取代的甲基;并且Z^{1A}是未取代的苯基。在一些实施方案中,R^1为

[0286] 。

[0287] 在式(I)或(Ia)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每个Z^1独立地是氰基、羟基、氧代基、卤素、C_{1-6}烷基、-O-Z^{1A}、-C(O)-Z^{1A}、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH(Z^{1A})、-C(O)-O-Z^{1A}、6元至10元芳基或具有选自氮和氧的杂原子的5元至10元杂芳基。在一些实施方案中,每个Z^1独立地是氰基、羟基、氧代基、氟、甲基、乙基、丙基、正丁基、-O-Z^{1A}、-C(O)-Z^{1A}、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH(Z^{1A})、-C(O)-O-Z^{1A}、苯基、吡啶基、吲哚基、四氢喹啉基或苯并二氢吡喃基。在一些实

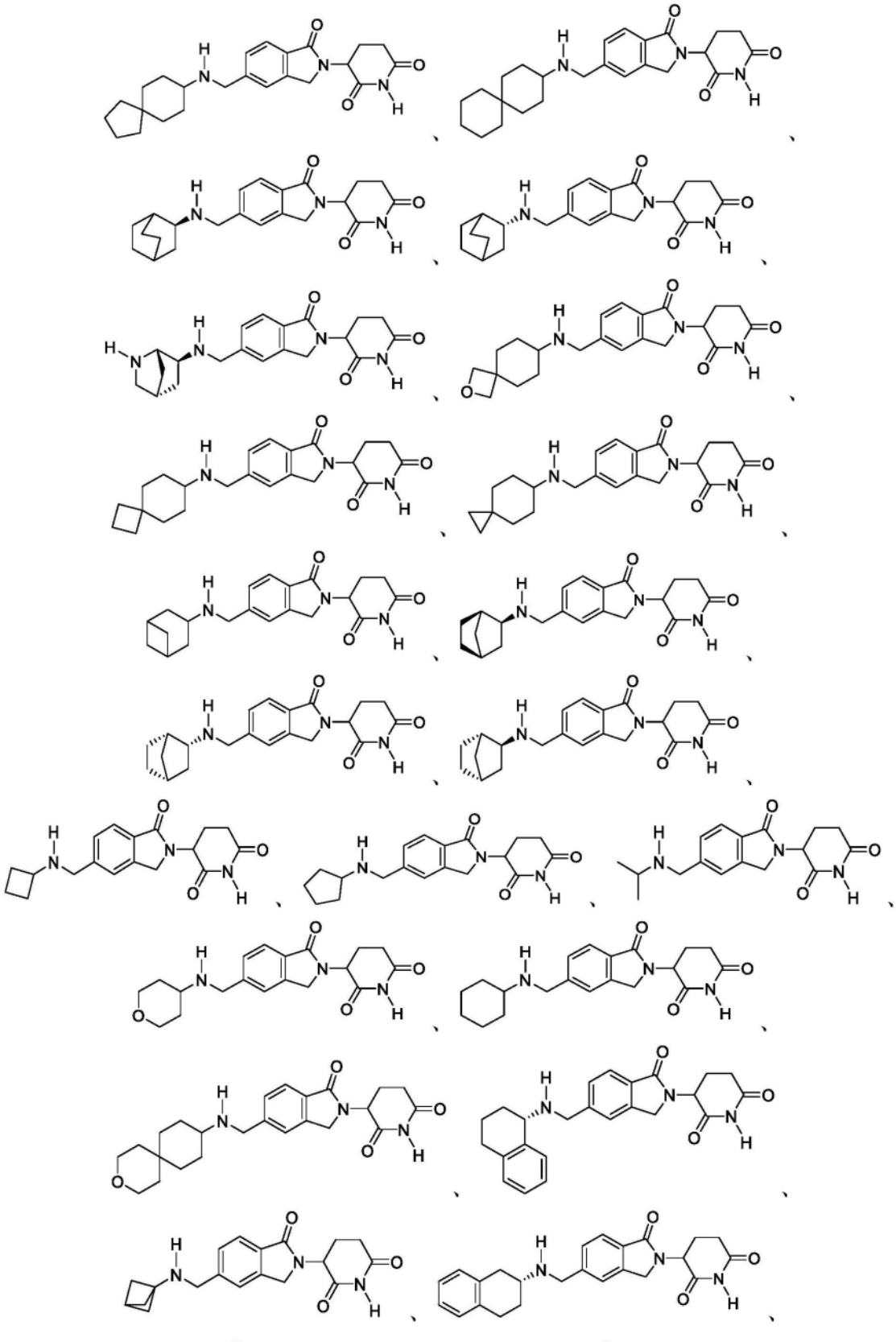
施方案中，Z^1的每个烷基、芳基和杂芳基未被取代。在一些实施方案中，每个甲基、乙基、丙基、正丁基、苯基、吡啶基、吲哚基、四氢喹啉基或苯并二氢吡喃基未被取代。

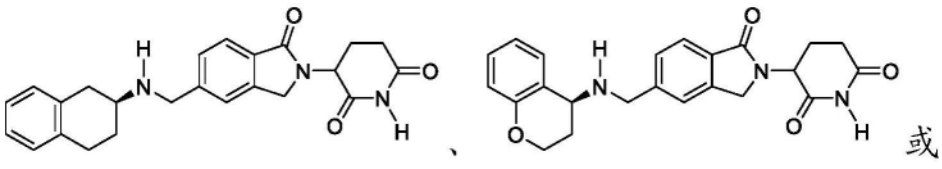
[0288] 在式(I)或(Ia)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，每个Z^{1A}独立地是羟基、卤素、C_{1-6}烷基或6元至10元芳基，其中每个烷基或芳基任选地被Z^{1B}取代。在一些实施方案中，Z^{1B}未被取代。在一些实施方案中，每个Z^{1A}独立地是羟基、氟、氯、甲基、乙基、丙基、苯基，其中每个甲基、乙基、丙基或苯基任选地被一个Z^{1B}取代。在式(I)或(Ia)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，Z^{1B}是6元至10元芳基。在一些实施方案中，Z^{1B}是苯基。在一些实施方案中，Z^{1B}是卤素。在一些实施方案中，Z^{1B}是氯。

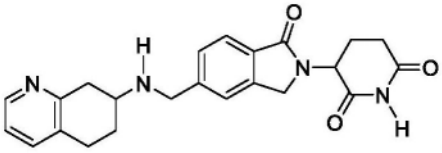
[0289] 在式(I)或(Ia)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，R^2是氢。

[0290] 在式(I)或(Ia)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，R^2是C_{1-3}烷基。在一些实施方案中，R^2是甲基。

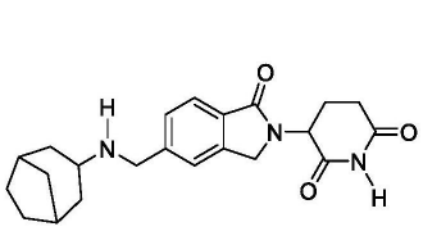
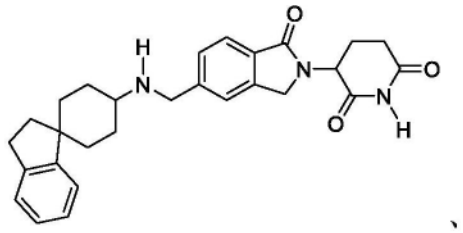
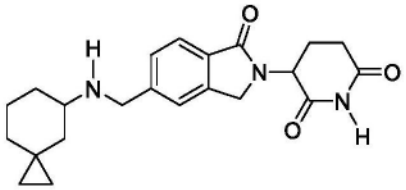
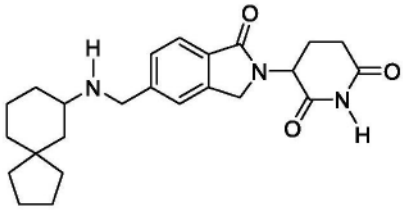
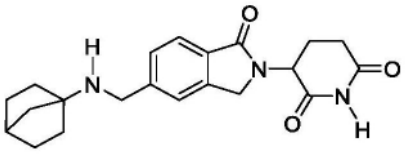
[0291] 在一些实施方案中，式(I)或(IIa)的化合物或其药学上可接受的盐是：

[0292] 

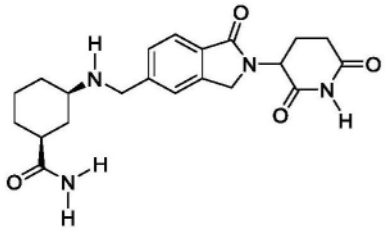
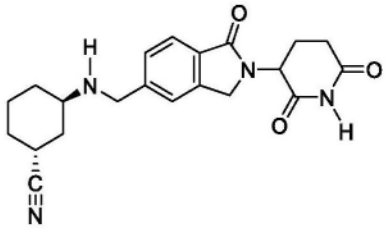
[0293] 

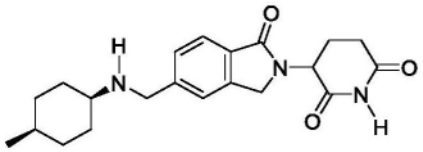
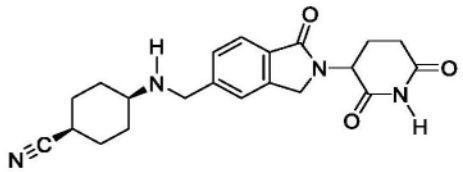
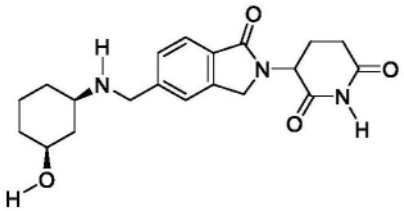
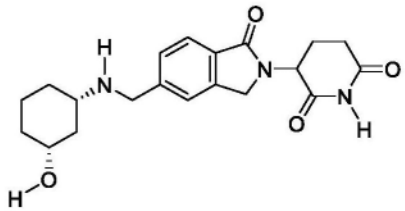
或它们药学上可接受的盐。

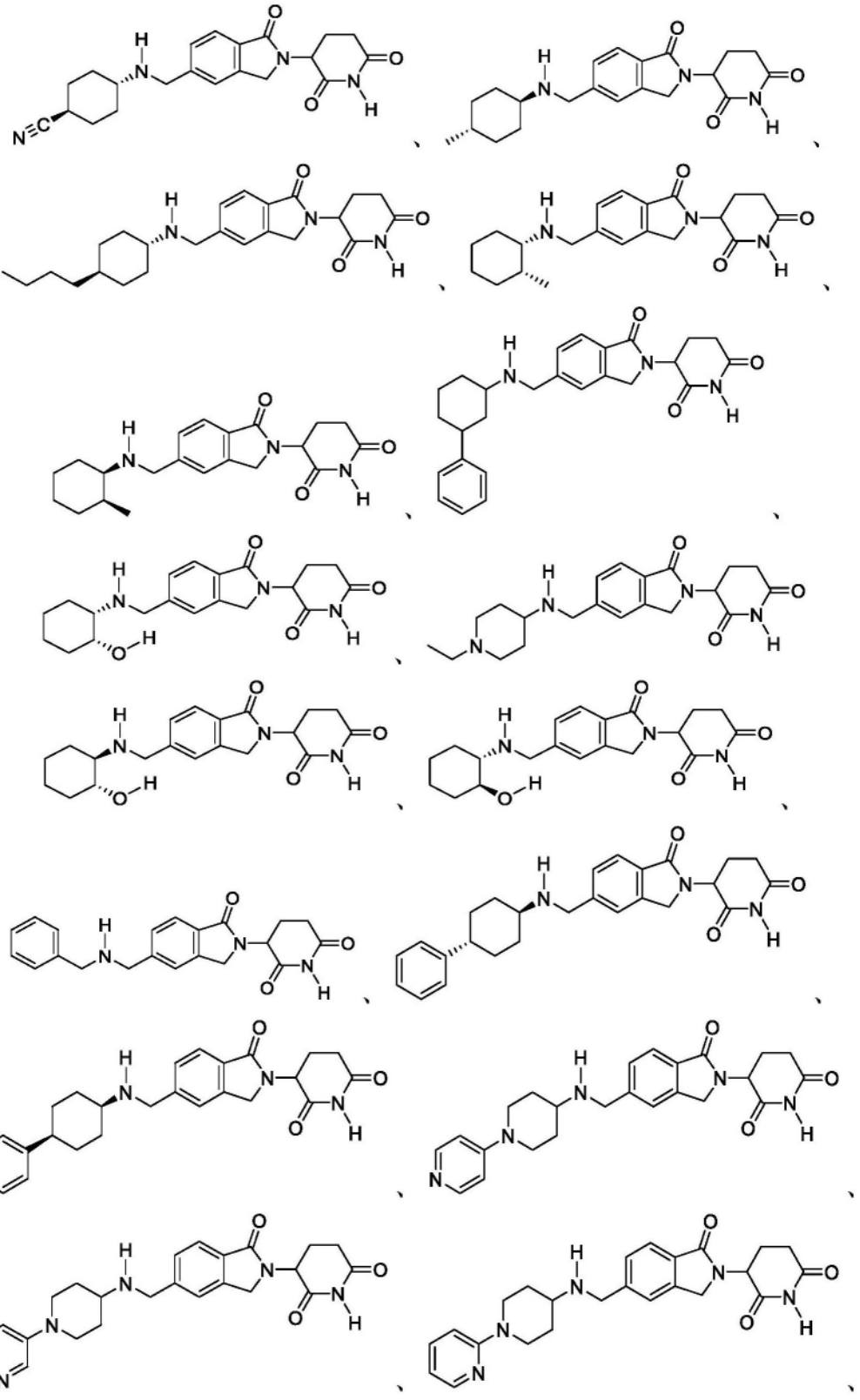
[0294] 在一些实施方案中,式(I)或(IIa)的化合物或其药学上可接受的盐是:

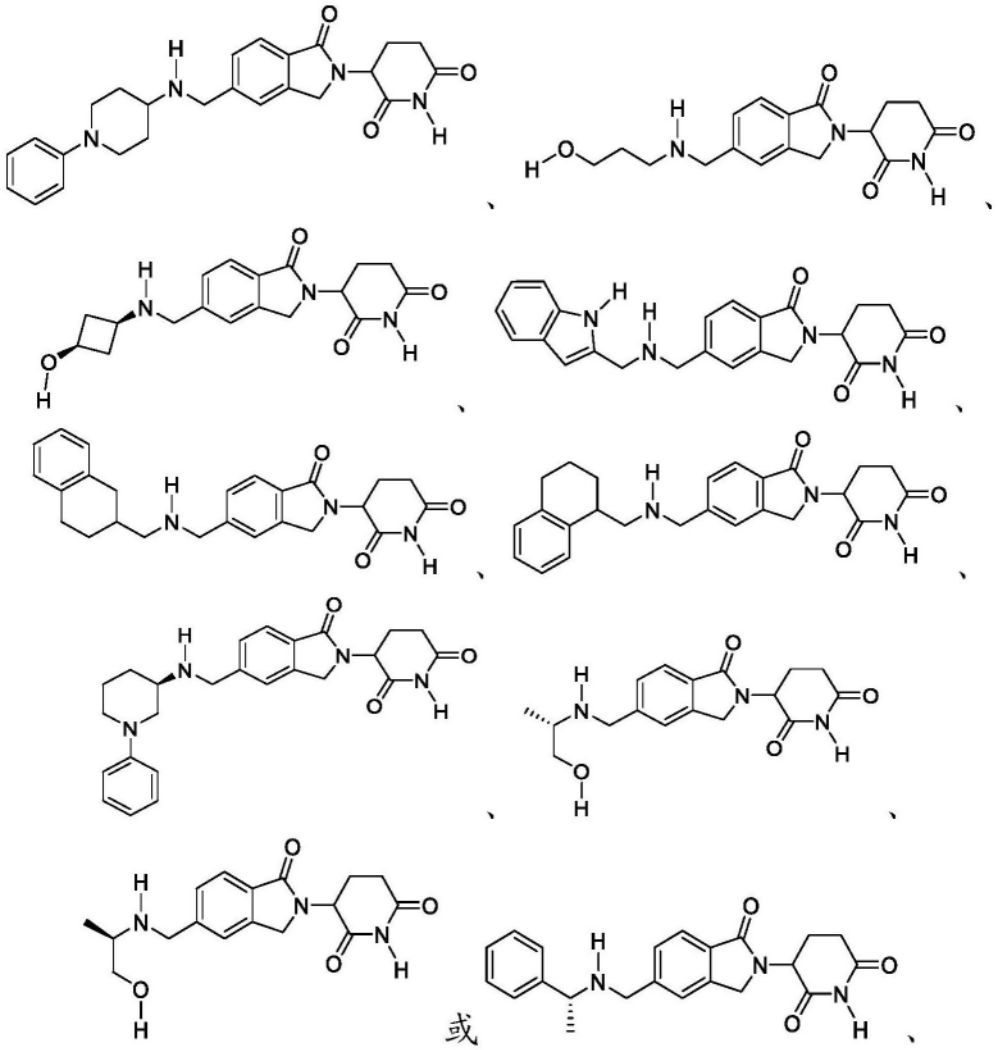
[0295] 、、、或或它们药学上可接受的盐。

[0296] 在一些实施方案中,式(I)或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐是:

、、

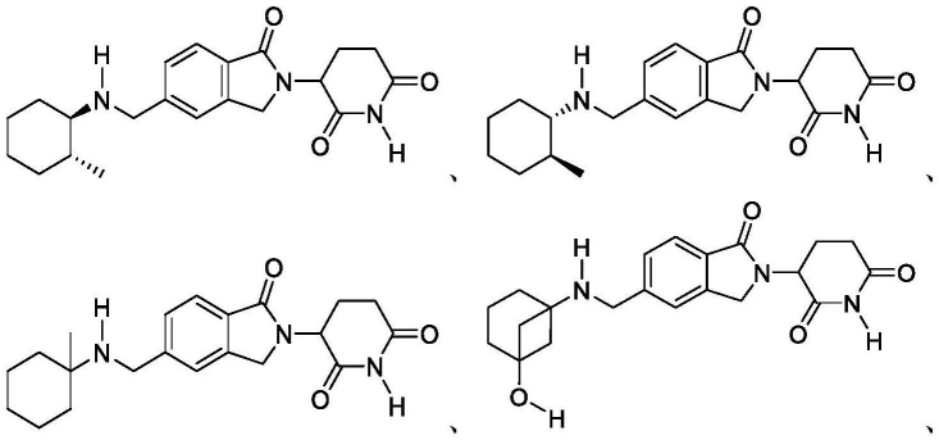
[0297] 、、、、

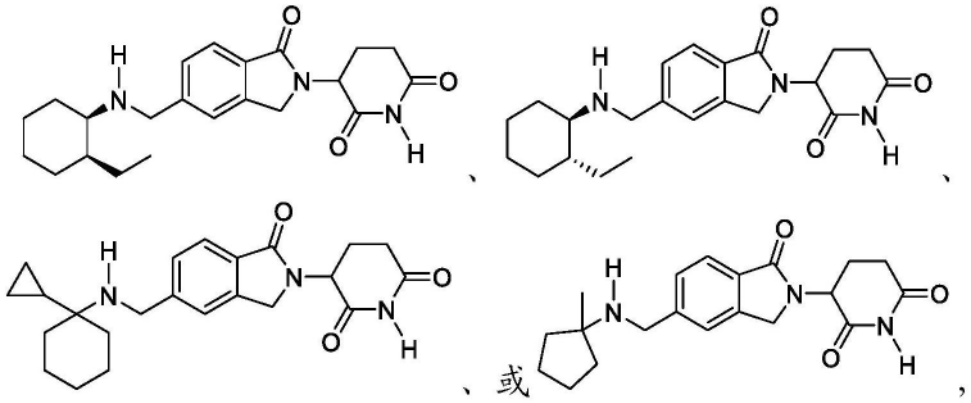
[0298] 

[0299] 

[0300] 或它们药学上可接受的盐。

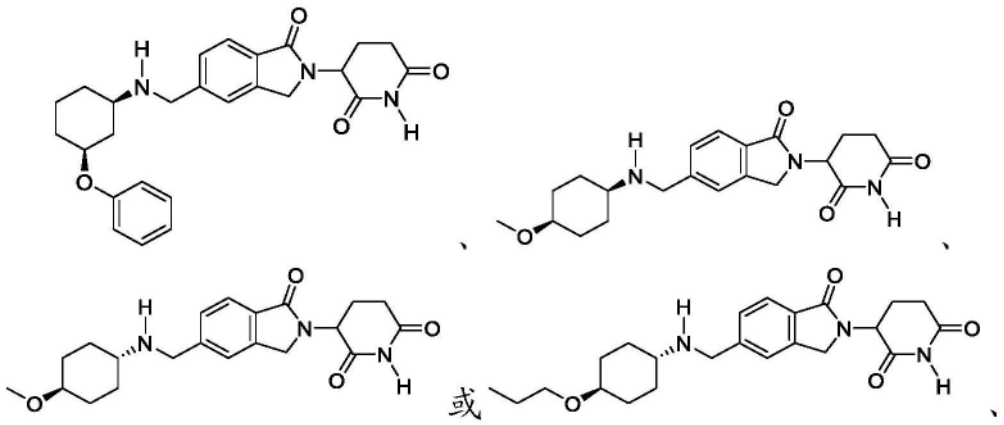
[0301] 在一些实施方案中,式(I)或(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐是:

[0302] 

[0303] 

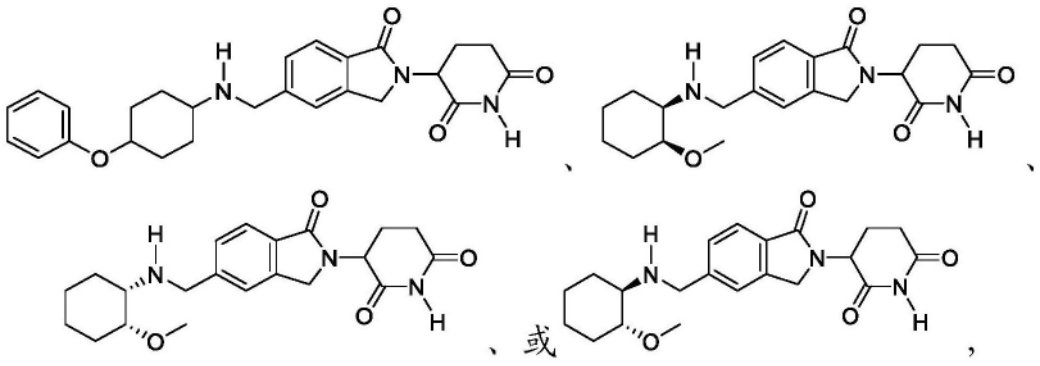
[0304] 或它们药学上可接受的盐。

[0305] 在一些实施方案中,式(I)、(IIb)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐是:

[0306] 

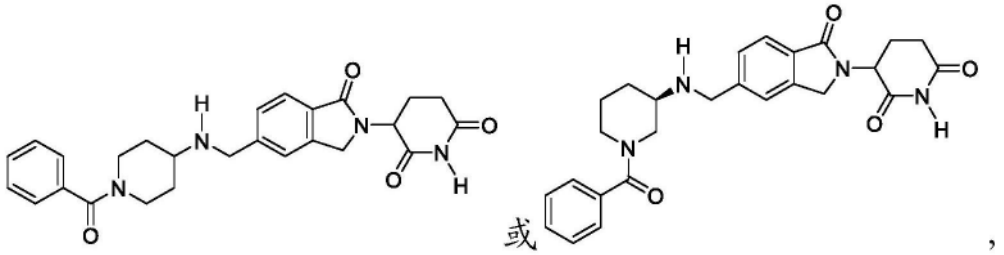
[0307] 或它们药学上可接受的盐。

[0308] 在一些实施方案中,式(I)、(IIb)或(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐是:

[0309] 

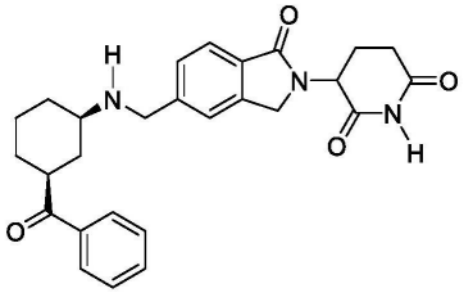
[0310] 或它们药学上可接受的盐。

[0311] 在一些实施方案中,式(I)、(IIb)或(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐是:

[0312] 

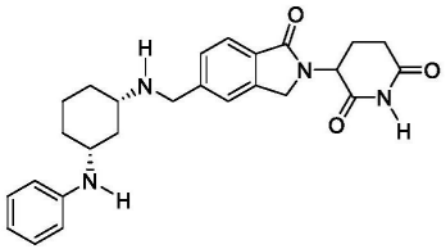
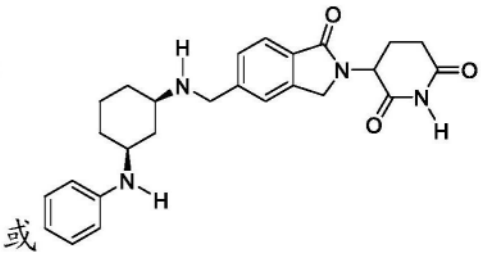
[0313] 或它们药学上可接受的盐。

[0314] 在一些实施方案中,式(I)、(IIb)或(IIIb)的化合物或其药学上可接受的盐是:

[0315] ,

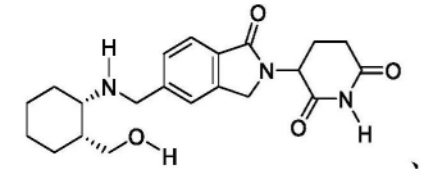
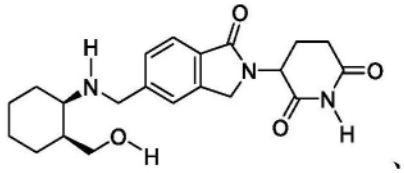
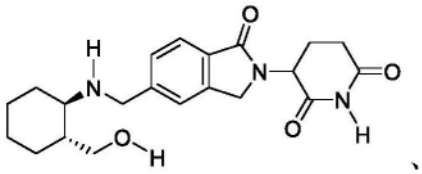
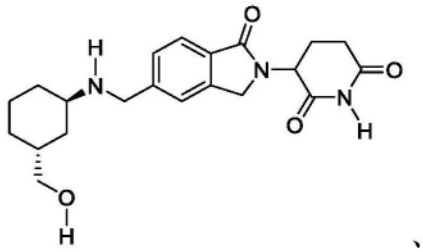
[0316] 或其药学上可接受的盐。

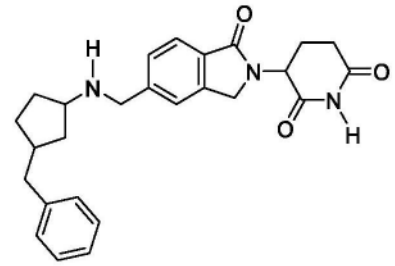
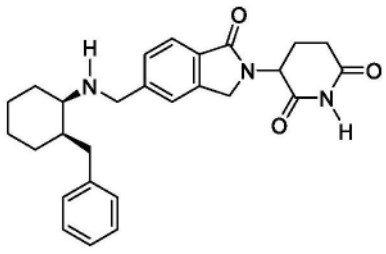
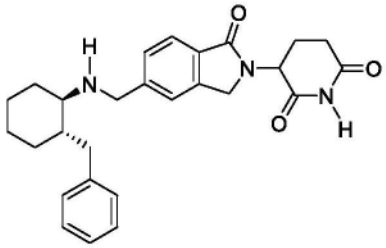
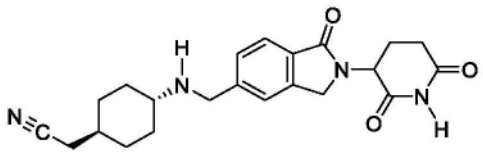
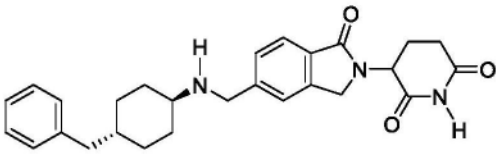
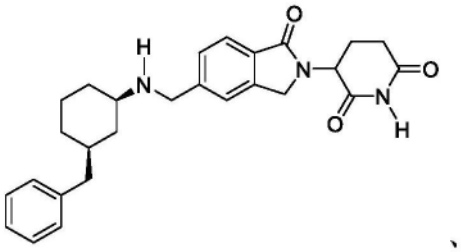
[0317] 在一些实施方案中,式(I)、(IIb)或(IIIc)的化合物或其药学上可接受的盐是:

[0318] 或,

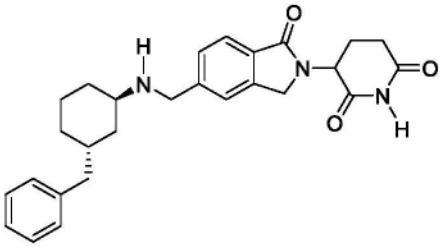
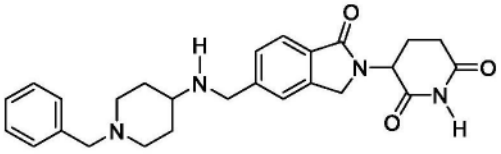
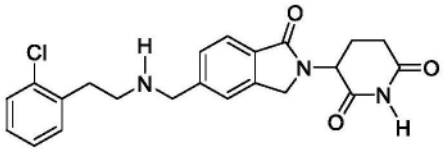
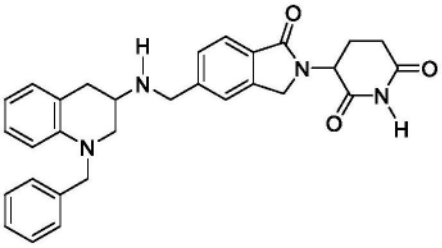
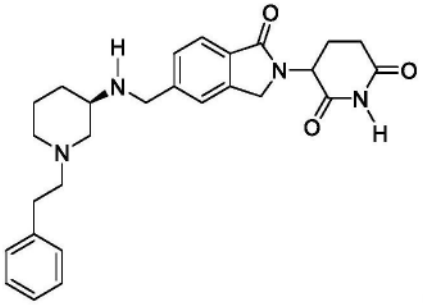
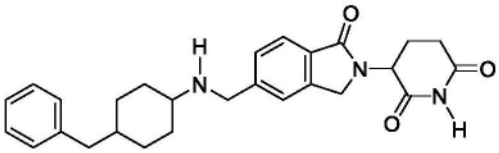
[0319] 或它们药学上可接受的盐。

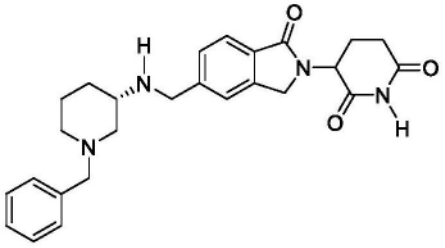
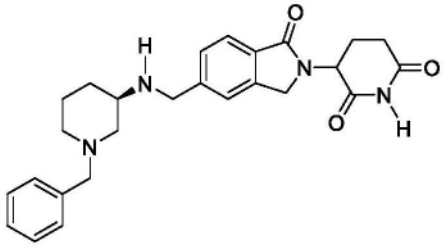
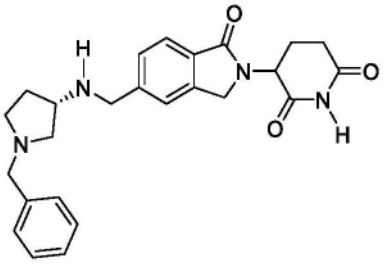
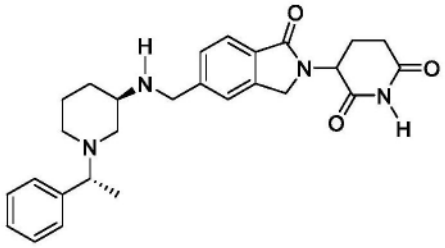
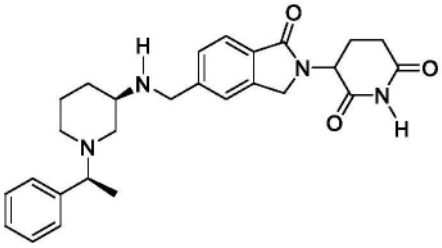
[0320] 在一些实施方案中,式(I)或(IIc)的化合物或其药学上可接受的盐是:

[0321] 、、、、

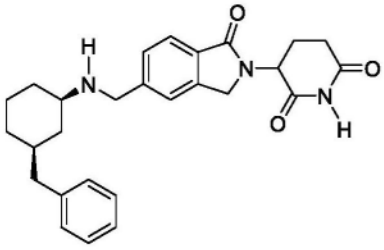
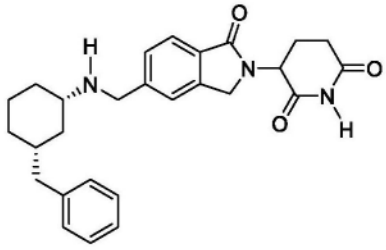
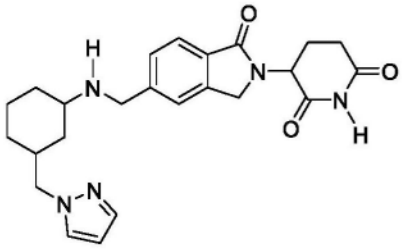
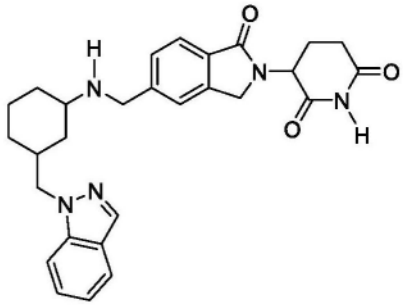
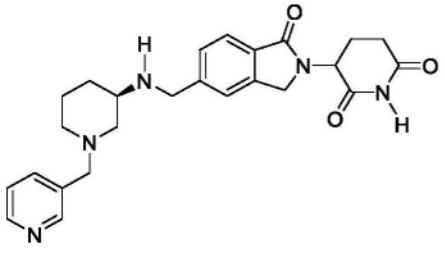
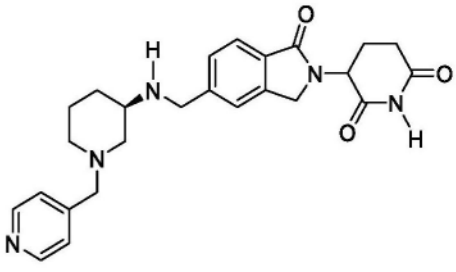

、

、

、

、

、

、

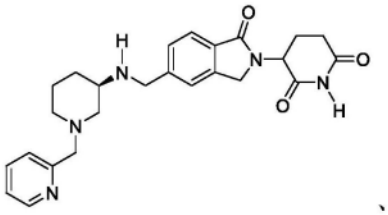
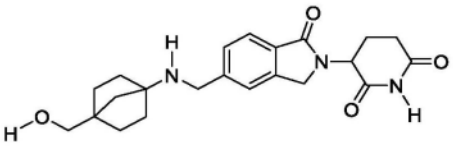
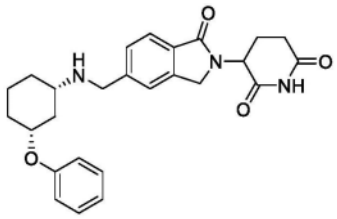
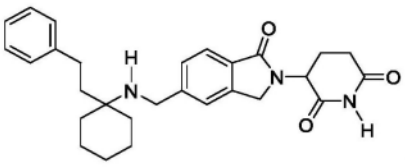
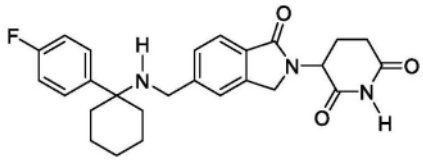
[0322]


、

、

、

、

、

、

[0323] 、、、或或它们药学上可接受的盐。

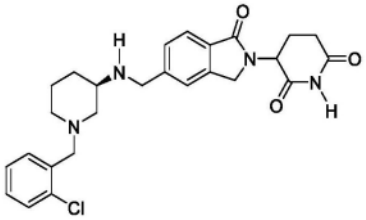
[0324] 在一些实施方案中,式(I)或(IIc)的化合物或其药学上可接受的盐是:

[0325] 、、、、、、


、

、

、

、

或

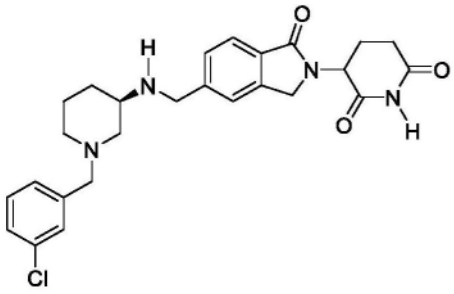
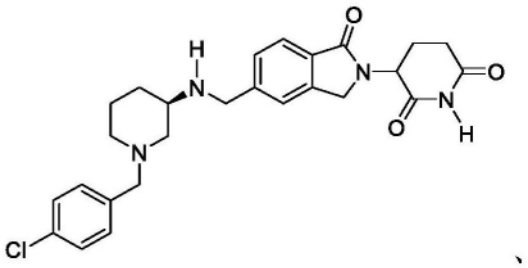
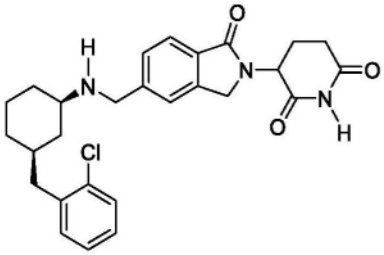
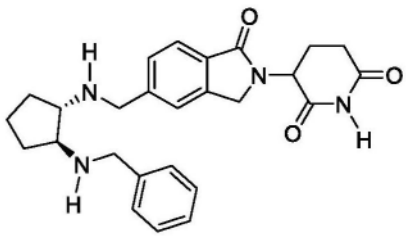
或它们药学上可接受的盐。

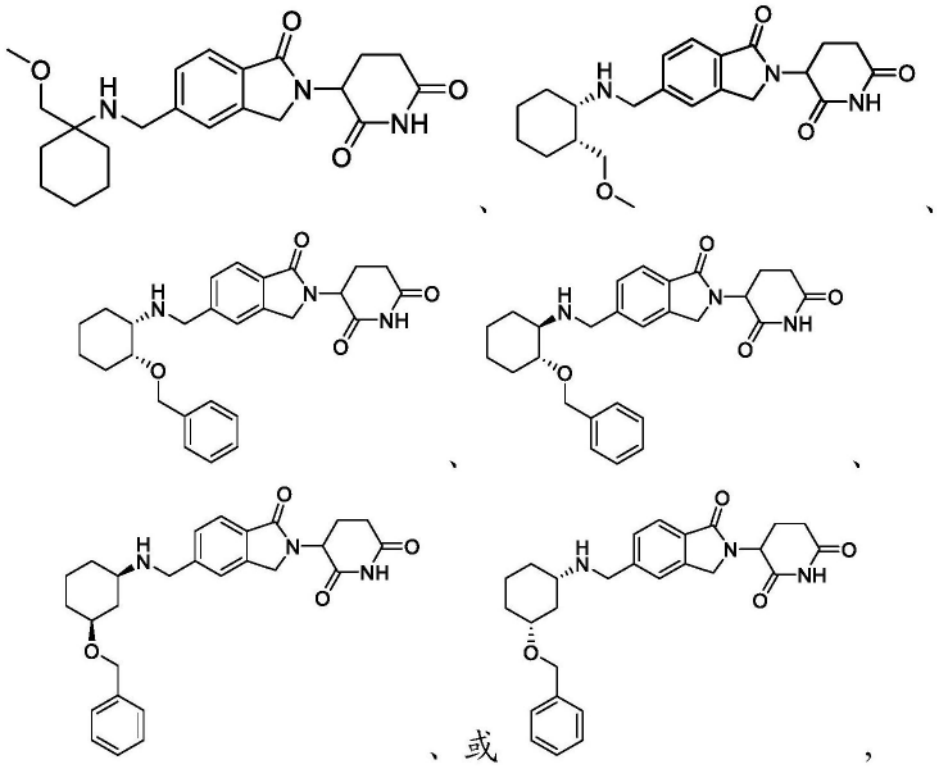
[0326] 在一些实施方案中,式(I)或(IId)的化合物或其药学上可接受的盐是:


或其药学上可接受的盐。

,

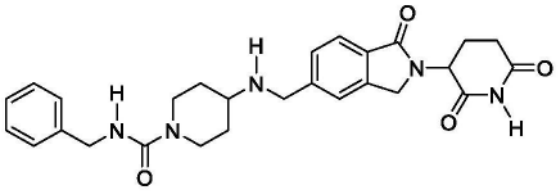
[0327] 在一些实施方案中,式(I)或(IId)的化合物或其药学上可接受的盐是:

[0328] 
、

、

、

、

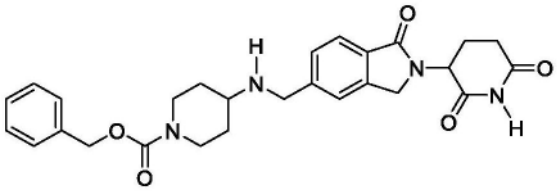
[0329] 

[0330] 或它们药学上可接受的盐。

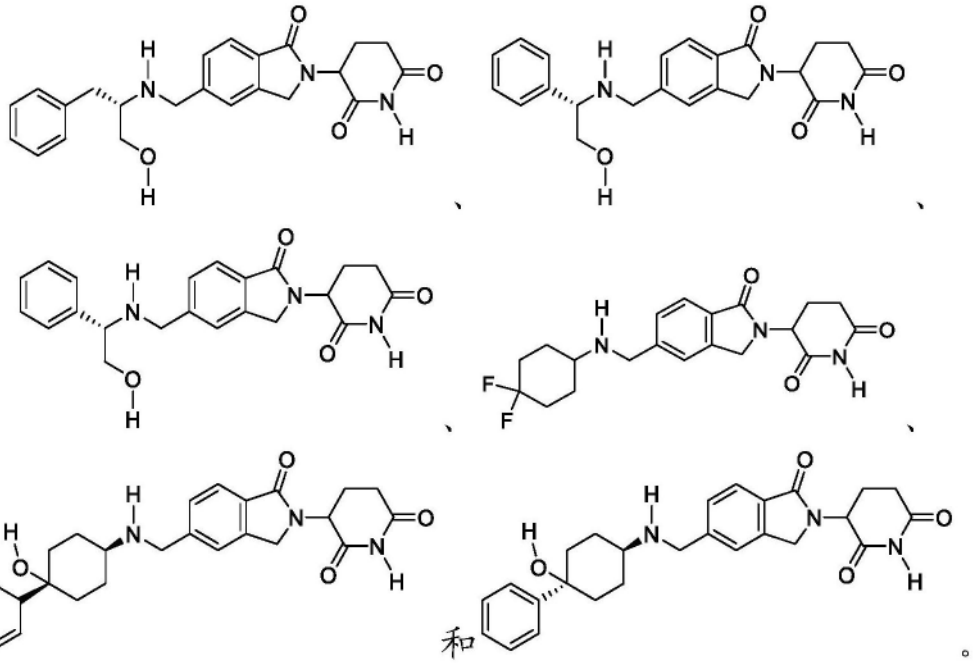
[0331] 在一些实施方案中,式(I)、(IId)或(IIId)的化合物或其药学上可接受的盐是:

[0332]  或其药学上可接受的盐。

[0333] 在一些实施方案中,式(I)、(IId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐是:

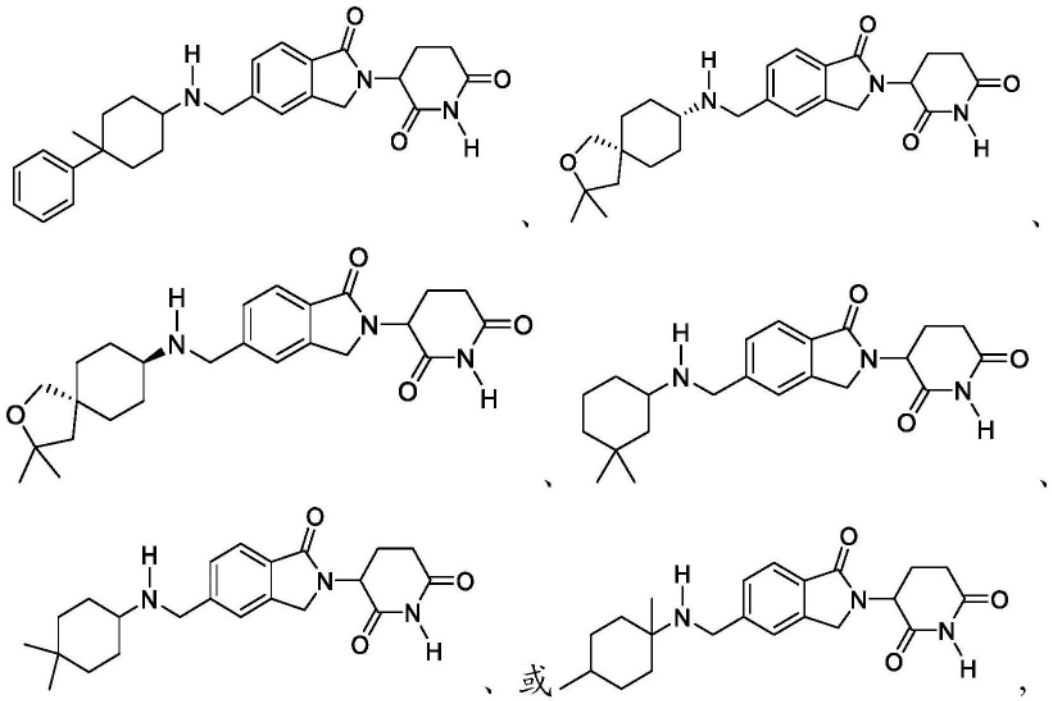
[0334]  或其药学上可接受的盐。

[0335] 在一些实施方案中,式(I)或(IIe-1)的化合物或其药学上可接受的盐是:

[0336] 

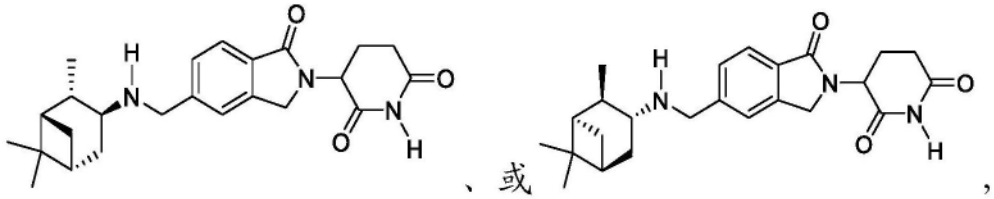
[0337] 或它们药学上可接受的盐。

[0338] 在一些实施方案中,式(I)或(IIe-1)的化合物或其药学上可接受的盐是:

[0339] 

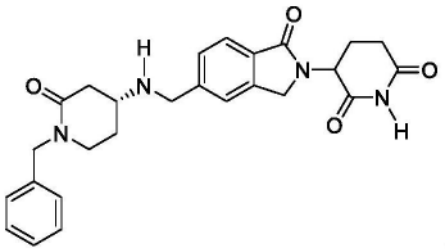
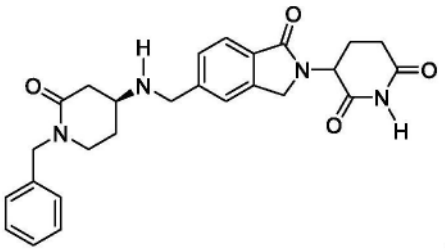
[0340] 或它们药学上可接受的盐。

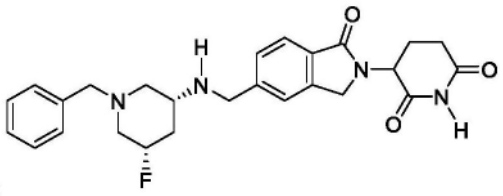
[0341] 在一些实施方案中,式(I)或(IIe-2)的化合物或其药学上可接受的盐是:

[0342] 

[0343] 或它们药学上可接受的盐。

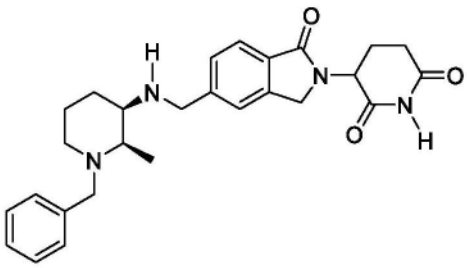
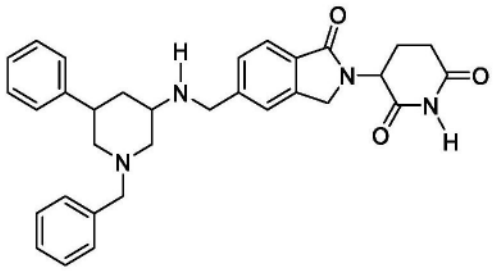
[0344] 在一些实施方案中,式(I)或(IIf)的化合物或其药学上可接受的盐是:

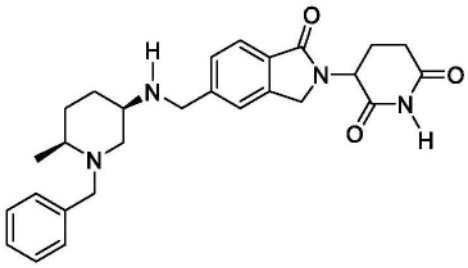
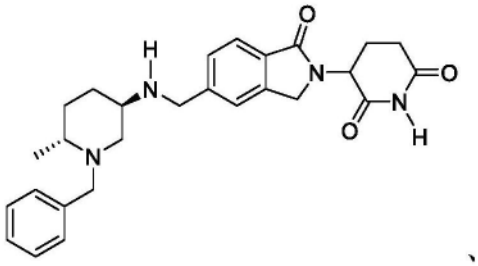
[0345] 、、

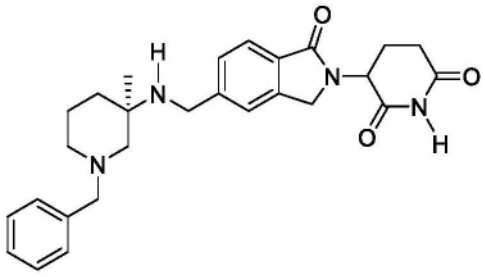
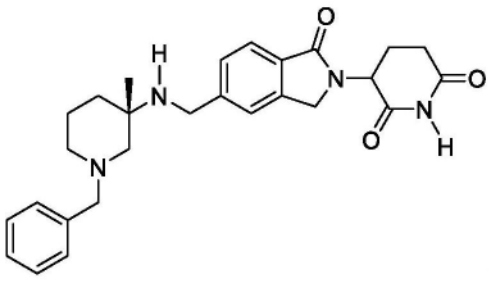
[0346] 或它们药学上可接受的盐。

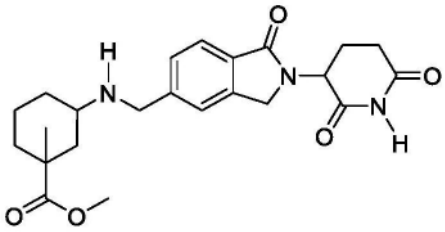
或 ,

[0347] 在一些实施方案中,式(I)或(IIf)的化合物或其药学上可接受的盐是:

、、

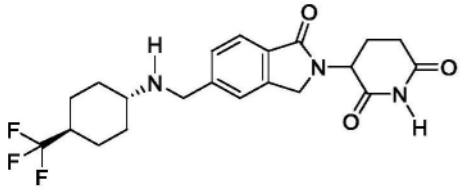
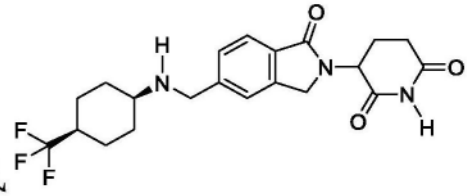
[0348] 、、

、或

[0349] 或它们药学上可接受的盐。

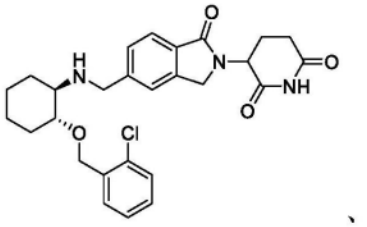
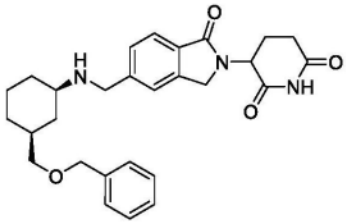
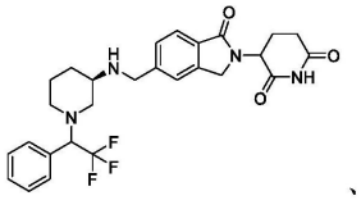
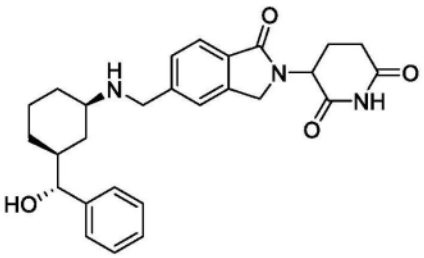
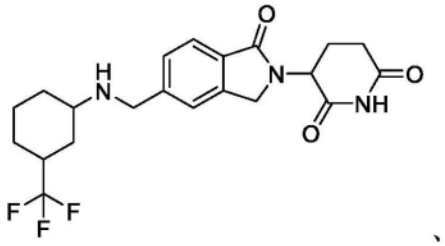
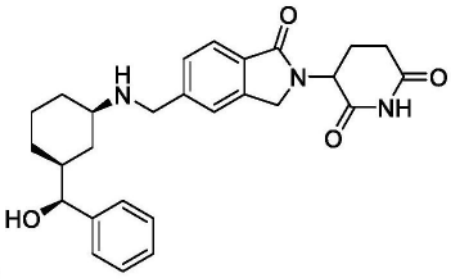
,

[0350] 在一些实施方案中,式(I)或(IIg)的化合物或其药学上可接受的盐是:

[0351]  或 ，

[0352] 或它们药学上可接受的盐。

[0353] 在一些实施方案中，式(I)或(IIg)的化合物或其药学上可接受的盐是：

[0354] 、、、、、 或它们药学上可接受的盐。

或 ，

[0355] 药物组合物和施用模式

[0356] 此外，本公开提供了药物组合物，该药物组合物包含作为活性成分的本公开的至少一种化合物，或其前药化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，以及药学上可接受的载体。

[0357] 本公开的药物组合物可另外包含作为活性成分的一种或多种其他化合物，如前药化合物或其他酶抑制剂。

[0358] 组合物适用于口服、直肠、局部、肠胃外(包括皮下、肌肉内和静脉内)、眼(眼科)、肺(鼻或颊吸入)或鼻施用，尽管在任何给定情况下最合适的途径将取决于所治疗病症的性质和严重程度以及活性成分的性质。它们可方便地以单位剂型存在并且通过药物领域熟知的方法中的任一种方法来制备。

[0359] 在实际使用中，本公开的化合物可作为活性成分与药物载体根据常规药物配混技术紧密掺合组合。根据施用所需的制剂形式，例如口服或肠胃外(包括静脉内)，载体可采取多种形式。在制备口服剂型用组合物时，可采用任何常用药物介质，在口服液体制剂(例如悬浮液、酏剂和溶液)的情况下，例如水、二醇、油、醇、调味剂、防腐剂、着色剂等；或者在口服固体制剂(例如粉末、硬胶囊和软胶囊和片剂)的情况下，载体，诸如淀粉、糖、微晶纤维

素、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘结剂、崩解剂等,其中固体口服制剂优于液体制剂。

[0360] 由于它们易于施用,片剂和胶囊代表最有利的口服剂量单位形式,在这种情况下采用固体药物载体。如果需要,可通过标准水性或非水性技术来涂覆片剂。此类组合物和制剂应含有至少0.1%的活性化合物。当然,活性化合物在这些组合物中的百分比可变化,并且可方便地在单位重量的约2%至约60%之间。活性化合物在此类治疗上有用的组合物中的量使得将获得有效剂量。活性化合物还可作为例如液滴或喷雾鼻内施用。

[0361] 片剂、丸剂、胶囊等还可含有粘结剂,诸如黄蓍胶、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶;赋形剂,诸如磷酸二钙;崩解剂,诸如玉米淀粉、马铃薯淀粉、藻酸;润滑剂,诸如硬脂酸镁;和甜味剂,诸如蔗糖、乳糖或糖精。当剂量单位形式是胶囊时,除了上述类型的材料之外,其还可含有液体载体,诸如脂肪油。

[0362] 各种其他材料可作为包衣存在或改变剂量单位的物理形式。例如,片剂可涂覆有虫胶、糖或两者。除了活性成分之外,糖浆或酏剂还可含有作为甜味剂的蔗糖、作为防腐剂的对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、染料和调味剂(诸如樱桃或橙子调味剂)。

[0363] 在一些实施方案中,本公开的化合物还可用作具有各种抗衡阳离子的盐以产生口服可用的制剂。

[0364] 本公开的化合物还可肠胃外施用。这些活性化合物的溶液或悬浮液可在与表面活性剂(诸如羟基丙基纤维素)适当混合的水中制备。还可在甘油、液体聚乙二醇及其在油中的混合物中制备分散体。在一般的储存和使用条件下,这些制剂含有防腐剂以防止微生物的生长。

[0365] 适用于可注射用途的药物形式包括无菌水溶液或分散体和用于临时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。在所有情况下,该形式必须是无菌的,并且必须是达到容易注射的程度的流体。它必须在制造和储存条件下稳定,并且必须防止微生物诸如细菌和真菌的污染作用。载体可为含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)、它们的合适的混合物和植物油的溶剂或分散介质。

[0366] 任何合适的施用途径可用于向哺乳动物,尤其是人提供有效剂量的本公开的化合物的。例如,可采用口服、直肠、局部、肠胃外、眼、肺、鼻等。剂型包括片剂、锭剂、分散体、悬浮液、溶液、胶囊、霜剂、膏剂、气雾剂等。在一些实施方案中,口服施用本公开的化合物。

[0367] 试剂盒

[0368] 本文还提供了包括本公开的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、前药或氘化类似物以及合适的包装的试剂盒。在一个实施方案中,试剂盒进一步包括使用说明书。在一个方面,试剂盒包括本公开的化合物,或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、前药或氘化类似物,以及用于在治疗适应症(包括本文所述的疾病或病症)中使用化合物的标签和/或说明书。

[0369] 本文还提供了在合适的容器中的包括本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、前药或氘化类似物的制品。容器可为小瓶、广口瓶、安瓿、预加载注射器和静脉内袋。

[0370] 治疗方法和用途

[0371] 本公开还涉及本文公开的化合物用于通过所述化合物结合和降解IKZF蛋白(例如IKZF2和/或IKZF4蛋白)来治疗和/或预防疾病和/或病症的用途。此外,本公开涉及所述化

合物在制备用于通过所述化合物结合和降解IKZF蛋白(例如IKZF2和/或IKZF4蛋白)来治疗和/或预防IKZF相关疾病和/或病症的药物中的用途。在一些实施方案中,通过选择性降解IKZF2蛋白来缓解IKZF相关的疾病或病症。在一些实施方案中,IKZF相关的疾病或病症通过IKZF2蛋白的降解得到缓解。在一些实施方案中,通过降解IKZF2蛋白和一种或多种附加IKZF蛋白(例如IKZF1和/或IKZF4蛋白)来缓解IKZF相关的疾病或病症。在一些实施方案中,IKZF相关的疾病或病症通过IKZF4蛋白的降解得到缓解。

[0372] 在一些实施方案中,IKZF相关的疾病和/或病症是IKZF2相关的疾病和/或病症。在一些实施方案中,通过选择性降解IKZF2蛋白来缓解IKZF2相关的疾病或病症。在一些实施方案中,通过降解IKZF2蛋白和一种或多种附加IKZF蛋白(例如IKZF1和/或IKZF4蛋白)来缓解IKZF2相关的疾病和/或病症。

[0373] 如本文所指的药物可通过常规方法制备,包括根据本公开的化合物和药学上可接受的载体的组合。

[0374] 在一些实施方案中,本文提供了在有需要的患者中治疗和/或预防IKZF蛋白(例如IKZF2蛋白)相关的疾病或病症的方法,该方法包括向患者施用治疗有效量的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐的组成。

[0375] 在一些实施方案中,本文提供了降解IKZF蛋白(例如IKZF2蛋白)的方法,该方法包括向有需要的患者(例如患有IKZF2蛋白相关的疾病或病症的患者)施用治疗有效量的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐的组成。

[0376] 在一些实施方案中,本文提供了降低细胞增殖的方法,该方法包括将细胞与式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐接触,并降低细胞中IKZF蛋白(例如IKZF2蛋白)水平。

[0377] 在一些实施方案中,本文提供了降低有需要的患者(例如患有IKZF2相关的疾病或病症的患者)中IKFZ蛋白(例如IKZF2蛋白)水平的方法,该方法包括向患者施用治疗有效量的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐的组成。

[0378] 在一些实施方案中,IKZF蛋白(例如IKZF2蛋白)相关的疾病或病症包括癌症。在一些实施方案中,该癌症是血液癌。在一些实施例中,癌症可为实体瘤。在一些实施方案中,癌症包括恶性肿瘤。在一些实施方案中,癌症包括转移性癌症。在一些实施方案中,癌症对一种或多种抗癌疗法具有抗性或难治性。在一些实施方案中,大于约50%的癌细胞可检测地表达一种或多种细胞表面免疫检查点受体(例如所谓的“热”癌或肿瘤)。在一些实施方案

中,大于约1%且小于约50%的癌细胞可检测地表达一种或多种细胞表面免疫检查点受体(例如所谓的“温”癌或肿瘤)。在一些实施方案中,少于约1%的癌细胞可检测地表达一种或多种细胞表面免疫检查点受体(例如所谓的“冷”癌或肿瘤)。

[0379] 在一些实施方案中,IKZF蛋白(例如IKZF2蛋白)相关的疾病或病症为血液癌,例如白血病(例如急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴细胞性白血病病(ALL)、B细胞ALL、骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓增生性疾病(MPD)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、未分化性白血病)、淋巴瘤(例如小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、T细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、边缘区淋巴瘤(MZL)、华氏巨球蛋白血症(WM)和/或骨髓瘤(例如多发性骨髓瘤(MM))。

[0380] 在一些实施方案中,IKZF蛋白(例如IKZF2蛋白)相关的疾病或病症是上皮肿瘤(例如癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、鳞状上皮内瘤形成)、腺肿瘤(例如腺癌、腺瘤、腺肌瘤)、间叶或软组织肿瘤(例如肉瘤、横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤、皮肤纤维肉瘤、神经纤维肉瘤、纤维组织细胞瘤、血管肉瘤、血管粘液瘤、平滑肌瘤、软骨瘤、软骨肉瘤、腺泡状软组织肉瘤、上皮样血管内皮瘤、Spitz肿瘤、滑膜肉瘤)或淋巴瘤。

[0381] 在一些实施方案中,IKZF蛋白(例如IKZF2蛋白)相关的疾病或病症包括组织或器官中的实体瘤或由组织或器官产生的实体瘤,诸如:

[0382] • 骨骼(例如釉质瘤、动脉瘤样骨囊肿、血管肉瘤、软骨母细胞瘤、软骨瘤、软骨粘液样纤维瘤、软骨肉瘤、脊索瘤、去分化软骨肉瘤、内生软骨瘤、上皮样血管内皮瘤、骨纤维结构不良、骨巨细胞瘤、血管瘤和相关病变、成骨细胞瘤、骨软骨瘤、骨肉瘤、骨样骨瘤、骨瘤、骨膜软骨瘤、硬纤维瘤、尤文肉瘤);

[0383] • 嘴唇和口腔(例如牙源性成釉细胞瘤、口腔白斑、口腔鳞状细胞癌、原发性口腔黏膜黑素瘤);唾液腺(例如多形性唾液腺腺瘤、唾液腺腺样囊性癌、唾液腺粘液表皮样癌、唾液腺沃辛瘤);

[0384] • 食道(例如巴雷特食道症、发育异常和腺癌);

[0385] • 胃肠道,包括胃(例如胃腺癌、原发性胃淋巴瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、转移沉积、胃癌、胃肉瘤、神经内分泌癌、胃原发性鳞状细胞癌、胃腺棘皮癌)、肠和平滑肌(例如静脉内平滑肌瘤)、结肠(例如结直肠腺癌)、直肠、肛门;

[0386] • 胰腺(例如浆液性肿瘤,包括微囊性或大囊性浆液性囊腺瘤、实体浆液性囊腺瘤、Von Hippel-Landau(VHL)相关的浆液性囊性肿瘤、浆液性囊腺癌;粘液性囊性肿瘤(MCN)、导管内乳头状粘液性肿瘤(IPMN)、导管内嗜酸瘤细胞乳头状肿瘤(IOPN)、导管内管状肿瘤、囊性腺泡肿瘤(包括腺泡细胞囊腺瘤、腺泡细胞囊腺癌)、胰腺癌、浸润性胰腺导管腺癌(包括管状腺癌、腺鳞癌)、胶样癌、髓样癌、肝样癌、印戒细胞癌、未分化癌、具有破骨细胞样巨细胞的未分化癌、腺泡细胞癌、神经内分泌肿瘤、神经内分泌微腺瘤、神经内分泌肿瘤(NET)、神经内分泌癌(NEC)(包括小细胞或大细胞NEC)、胰岛素瘤、胃泌素瘤、胰高血糖素瘤、血清素产生NET、生长抑素瘤、VIPoma、实性假乳头状瘤(SPN)、胰母细胞瘤);

[0387] • 胆囊(例如胆囊癌和肝外胆管、肝内胆管癌);

[0388] • 神经内分泌腺(例如肾上腺皮质腺癌、类癌、嗜铬细胞瘤、垂体腺瘤);

[0389] • 甲状腺(例如间变性(未分化)癌、髓样癌、嗜酸瘤细胞肿瘤、乳头状癌、腺癌);

[0390] • 肝(例如腺瘤、组合肝细胞和胆管癌、纤维板层癌、肝母细胞癌、肝细胞癌、间充

质嵌套基质上皮肿瘤、未分化癌;肝细胞癌、肝内胆管癌、胆管囊腺癌、上皮样血管内皮瘤、血管肉瘤、胚胎肉瘤、横纹肌肉瘤、孤立性纤维瘤、畸胎瘤、卵黄囊瘤、癌肉瘤、横纹肌样瘤);

[0391] • 肾(例如ALK重排肾细胞癌、嫌色肾细胞癌、透明细胞肾细胞癌、透明细胞肉瘤、后肾腺瘤、后肾腺纤维瘤、粘液管状和梭形细胞癌、肾瘤、肾胚细胞瘤(Wilms瘤)、乳头状腺瘤、乳头状肾细胞癌、肾嗜酸细胞瘤、肾细胞癌、琥珀酸脱氢酶缺陷型肾细胞癌、集合管癌);

[0392] • 乳腺(例如浸润性导管癌,包括但不限于腺泡细胞癌、腺样囊性癌、大汗腺癌、筛状癌、富含糖原的/透明细胞炎性癌、富含脂质的癌、髓样癌、化生性癌、微乳头状癌、粘液癌、神经内分泌癌、嗜酸细胞癌、乳头状癌、皮脂腺癌、分泌乳腺癌、管状癌;小叶癌,包括但不限于多形性癌、印戒细胞癌;

[0393] • 腹膜(例如间皮瘤;原发性腹膜癌);

[0394] • 女性性器官组织,包括卵巢(例如绒毛膜癌、上皮细胞瘤、生殖细胞瘤、性索-间质肿瘤)、输卵管(例如浆液性腺癌、粘液性腺癌、子宫内膜样腺癌、透明细胞腺癌、移行细胞癌、鳞状细胞癌、未分化癌、Müllerian肿瘤、腺肉瘤、平滑肌肉瘤、畸胎瘤、生殖细胞瘤、绒毛膜癌、滋养叶瘤)、子宫(例如宫颈癌、子宫内膜息肉、子宫内膜增生、上皮内癌(EIC)、子宫内膜癌(例如子宫内膜样癌、浆液性癌、透明细胞癌、粘液癌、鳞状细胞癌、移行癌、小细胞癌、未分化癌、间充质瘤)、平滑肌瘤(例如子宫内膜间质结节、平滑肌肉瘤、子宫内膜间质肉瘤(ESS)、间充质肿瘤)、混合上皮和间充质肿瘤(例如腺纤维瘤、癌纤维瘤、腺肉瘤、癌肉瘤(恶性混合中胚层肉瘤-MMMT))、子宫内膜基质肿瘤、子宫内膜恶性米勒氏混合肿瘤、妊娠滋养细胞肿瘤(部分水泡状胎块、完全水泡状胎块、侵袭性水泡状胎块、胎盘部位肿瘤))、外阴、阴道;

[0395] • 男性性器官组织,包括前列腺、睾丸(例如生殖细胞肿瘤、精母细胞性精原细胞瘤)、阴茎;

[0396] • 膀胱(例如鳞状细胞癌、尿路上皮癌、膀胱尿路上皮癌);

[0397] • 脑(例如胶质瘤(例如星形细胞瘤(包括非浸润性、低级、间变性)、成胶质细胞瘤;少突神经胶质瘤、室管膜细胞瘤)、脑膜瘤、神经节神经胶质瘤、施万细胞瘤(神经鞘瘤)、颅咽管瘤、脊索瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、缓性非霍奇金淋巴瘤(iNHL)、难治性iNHL、垂体肿瘤;

[0398] • 眼睛(例如视网膜细胞瘤、视网膜母细胞瘤、眼黑素瘤、脉络膜恶性黑素瘤、虹膜错构瘤);

[0399] • 头颈(例如鼻咽癌、内淋巴囊肿瘤(ELST)、表皮样癌、喉癌(包括鳞状细胞癌(SCC))(例如声门癌、声门上喉癌、声门下喉癌、贯声门癌)、原位癌、疣状血管瘤、梭形细胞和基底细胞SCC、未分化癌、喉腺癌、腺样囊性癌、神经内分泌癌、喉肿瘤)、头颈副神经节瘤(例如颈动脉体瘤、颈鼓室瘤、迷走神经瘤);

[0400] • 胸腺(例如胸腺瘤);

[0401] • 心脏(例如心脏粘液瘤);

[0402] • 肺(例如小细胞癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)(包括鳞状细胞癌(SCC))、腺癌和大细胞癌)、类癌(典型或非典型)、癌肉瘤、肺母细胞瘤、巨细胞癌、梭形细胞癌、胸膜肺母细胞瘤);

[0403] • 淋巴(例如淋巴瘤,包括霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、缓性非霍奇金淋

巴瘤(iNHL)、难治性iNHL,Epstein-Barr病毒(EBV)相关淋巴组织增生性疾病,包括B细胞淋巴瘤和T细胞淋巴瘤(例如Burkitt淋巴瘤;大B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤、缓性B细胞淋巴瘤、低级B细胞淋巴瘤、纤维蛋白相关弥漫性大细胞淋巴瘤;原发性渗出性淋巴瘤;浆母细胞性淋巴瘤;鼻型结外NK/T细胞淋巴瘤;外周T细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤;滤泡性T细胞淋巴瘤;系统性T细胞淋巴瘤)、淋巴管平滑肌瘤病);

[0404] • 中枢神经系统(CNS)(例如胶质瘤,包括星形细胞肿瘤(例如毛细胞性星形细胞瘤、液样星形细胞瘤、室管膜下巨细胞星形细胞瘤、多形性黄色星形细胞瘤、弥漫性星形细胞瘤、纤维性星形细胞瘤、胖细胞型星形细胞瘤、原生质星形细胞瘤、间变性星形细胞瘤)、胶质母细胞瘤(例如巨细胞胶质母细胞瘤、胶质肉瘤、多形性成胶质细胞瘤)和脑胶质瘤病)、少突胶质细胞肿瘤(例如少突胶质细胞瘤、间变性少枝胶质细胞瘤)、少突星形细胞肿瘤(例如少突星形细胞瘤、间变性少突星形细胞瘤)、室管膜肿瘤(例如室下膜瘤、黏液乳头型室管膜瘤、室管膜瘤(例如细胞型、乳头状型、透明细胞型、伸长细胞型)、间变性室管膜瘤)、视神经胶质瘤和非胶质瘤(例如脉络丛肿瘤、神经元和混合神经元-胶质肿瘤、松果体区肿瘤、胚胎性肿瘤、成神经管细胞瘤、脑膜肿瘤、原发性CNS淋巴瘤、生殖细胞肿瘤、垂体腺瘤、颅骨和椎旁神经肿瘤、星状区肿瘤);神经纤维瘤、脑膜瘤、外周神经鞘肿瘤、外周成神经细胞肿瘤(包括但不限于成神经细胞瘤、节细胞神经母细胞瘤、神经节瘤)、三染色体细胞19室管膜瘤);

[0405] • 神经内分泌组织(例如副神经节系统,包括肾上腺髓质素(嗜铬细胞瘤)和肾上腺外副神经节((肾上腺外)副神经节瘤);

[0406] • 皮肤(例如透明细胞汗腺瘤、皮肤良性纤维组织细胞瘤、圆柱瘤、汗腺瘤、黑色素瘤(包括皮肤黑色素瘤、粘膜黑色素瘤)、毛母质瘤、Spitz肿瘤);并且

[0407] • 软组织(例如侵袭性血管粘液瘤、肺泡横纹肌肉瘤、肺泡软质部分肉瘤、血管纤维瘤、血管瘤样纤维性组织细胞瘤、滑膜肉瘤、双相滑膜肉瘤、透明细胞肉瘤、隆突性皮纤维肉瘤、硬纤维型纤维瘤、小圆细胞性肿瘤、促结缔织增生小圆细胞性肿瘤、弹性纤维瘤、胚胎性横纹肌肉瘤、尤文肿瘤/原始神经外胚层肿瘤(PNET)、骨外黏液样软骨肉瘤、骨外骨肉瘤、椎旁肉瘤、炎性肌纤维母细胞瘤、脂肪肉瘤、脂肪瘤、软骨样脂肪瘤、脂肪肉瘤/恶性脂肪瘤肿瘤、脂肪肉瘤、粘液样脂肪肉瘤、纤维黏液样肉瘤、淋巴血管平滑肌瘤、恶性肌上皮瘤、软质部分的恶性黑素瘤、肌上皮癌、肌上皮瘤、黏液炎性纤维母细胞肉瘤、未分化肉瘤、周皮细胞瘤、横纹肌肉瘤、非横纹肌肉瘤软组织肉瘤(NRSTS)、软组织平滑肌肉瘤、未分化肉瘤、分化良好型脂肪肉瘤。

[0408] 在一些实施方案中,IKZF蛋白(例如IKZF2蛋白)相关的疾病或病症是选自肺癌、结直肠癌、乳腺癌、前列腺癌、宫颈癌、胰腺癌和头颈癌的癌症。在一些实施方案中,癌症是转移性的。

[0409] 在一些实施方案中,IKZF蛋白(例如IKZF2蛋白)相关的疾病或病症是选自非小细胞肺癌(NSCLC)、黑色素瘤、三阴性乳腺癌(TNBC)、鼻咽癌(NPC)、微卫星稳定型结肠直肠癌(mssCRC)、胸腺瘤和胃肠道间质瘤(GIST)的癌症。在一些实施方案中,癌症是转移性的。

[0410] 剂量

[0411] 所采用的活性成分的有效剂量可根据所采用的特定化合物、施用模式、所治疗的

病症和所治疗的病症的严重程度而变化。本领域技术人员可容易地确定此类剂量。

[0412] 当治疗或预防与IKZF蛋白(例如IKZF2蛋白)相关的疾病或病症时,当以每千克动物体重约0.1毫克至约300毫克的每日剂量施用本公开的化合物时,通常可获得令人满意的结果。在一些实施方案中,本公开的化合物以单一日剂量或以每天两次至六次的分次剂量或以持续释放形式给予。对于大多数大型哺乳动物,总日剂量为约1毫克至约1000毫克,或约1毫克至约50毫克。在70kg成年人的情况下,总日剂量将通常为约0.1毫克至约200毫克。可调整该剂量方案以提供最佳治疗反应。在一些实施方案中,总日剂量为约1毫克至约900毫克、约1毫克至约800毫克、约1毫克至约700毫克、约1毫克至约600毫克、约1毫克至约400毫克、约1毫克至约300毫克、约1毫克至约200毫克、约1毫克至约100毫克、约1毫克至约50毫克、约1毫克至约20毫克或约1毫克至约10毫克。

[0413] 本申请的化合物或其组合物可使用上述任何合适的模式每天施用一次、两次、三次或四次。而且,用化合物施用或治疗可继续多天;例如,对于一个治疗循环,通常治疗将继续至少7天、14天或28天。治疗循环通常与周期之间的约1天到28天、通常约7天或约14天的静息期交替。在其他实施方案中,治疗循环也可为连续的。

[0414] 在一些实施方案中,本文提供的方法包括向受试者施用约1mg至800mg本文所述化合物的初始日剂量,并且逐渐增加剂量直到实现临床功效为止。约5mg、10mg、25mg、50mg或100mg的增量可用于增加剂量。剂量可每天、每隔一天、每周两次或每周一次增加。

[0415] 组合

[0416] 在一些实施方案中,本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种附加治疗剂组合施用以治疗或预防本文公开的疾病或病症。在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂是一种、两种、三种或四种附加治疗剂。在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂是一种附加治疗剂。在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂是两种附加治疗剂。在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂是三种附加治疗剂。在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂是四种附加治疗剂。

[0417] 在一些实施方案中,本文提供的药物组合物具有本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种附加治疗剂。在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂是一种、两种、三种或四种附加治疗剂。在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂是一种附加治疗剂。在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂是两种附加治疗剂。在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂是三种附加治疗剂。在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂是四种附加治疗剂。

[0418] 在一些实施方案中,该一种或多种附加治疗剂包括例如抑制性免疫检查点阻滞剂或抑制剂、刺激性免疫检查点刺激剂、激动剂或活化剂、化学治疗剂、抗癌剂、放射治疗剂、抗肿瘤剂、抗增殖剂、抗血管生成剂、抗炎剂、免疫治疗剂、治疗性抗原结合分子(例如,呈任何形式的单特异性和多特异性抗体或其片段,诸如DART®、Duobody®、BiTE®、BiKE、TriKE、XmAb®、TandAb®、scFv、Fab、Fab衍生物)、双特异性抗体、非免疫球蛋白抗体模拟物(例如包括adnectin、亲和体、affilin、affimer、affitin、alphabody、

anticalin、肽适配体、犰狳重复蛋白(ARM)、atrimer、avimer、设计的锚蛋白重复蛋白(DARPin®)、fynomer、knottin、Kunitz结构域肽、单抗体和nanoCLAMP)、抗体-药物缀合物(ADC)、抗体-肽缀合物)、溶瘤病毒、基因修饰剂或基因编辑器、包含嵌合抗原受体(CAR)的细胞(例如包括T细胞免疫治疗剂、NK细胞免疫治疗剂或巨噬细胞免疫治疗剂)、包含工程化T细胞受体(TCR-T)的细胞,或它们的任何组合。

[0419] 例示性靶标

[0420] 在一些实施方案中,该一种或多种附加治疗剂包括例如靶标(例如,多肽或多核苷酸)的抑制剂(inhibitor)、激动剂、拮抗剂、配体、调节剂、刺激剂、阻断剂、活化剂或抑制因子(suppressor),该靶标诸如:2'-5'-寡腺苷酸合成酶(OAS1;NCBI基因ID:4938);5'-3'核糖核酸外切酶1(XRN1;NCBI基因ID:54464);5'-胞外核苷酸酶(NT5E、CD73;NCBI基因ID:4907);ABL原癌基因1,非受体酪氨酸激酶(ABL1、BCR-ABL、c-ABL、v-ABL;NCBI基因ID:25);黑素瘤缺乏因子2(AIM2;NCBI基因ID:9447);乙酰-CoA酰基转移酶2(ACAA2;NCBI基因ID:10499);酸性磷酸酶3(ACP3;NCBI基因ID:55);腺苷脱氨酶(ADA、ADA1;NCBI基因ID:100);腺苷受体(例如,ADORA1(A1)、ADORA2A(A2a、A2AR)、ADORA2B(A2b、A2BR)、ADORA3(A3);NCBI基因ID:134、135、136、137);AKT丝氨酸/苏氨酸激酶1(AKT1、AKT、PKB;NCBI基因ID:207);丙氨酰氨肽酶膜(ANPEP、CD13;NCBI基因ID:290);ALK受体酪氨酸激酶(ALK、CD242;NCBI基因ID:238);α甲胎蛋白(AFP;NCBI基因ID:174);含铜胺氧化酶(例如,AOC1(DAO1)、AOC2、AOC3(VAP1);NCBI基因ID:26、314、8639);雄激素受体(AR;NCBI基因ID:367);血管生成素(ANGPT1、ANGPT2;NCBI基因ID:284、285);血管紧张素II受体1型(AGTR1;NCBI基因ID:185);血管紧张素原(AGT;NCBI基因ID:183);载脂蛋白A1(APOA1;NCBI基因ID:335);线粒体相关凋亡诱导因子1(AIFM1、AIF;NCBI基因ID:9131);花生四烯酸5-脂氧合酶(ALOX5;NCBI基因ID:240);天冬酰胺酶(ASPG;NCBI基因ID:374569);类固醇同系物1(ASTE1;NCBI基因ID:28990);ATM丝氨酸/苏氨酸激酶(ATM;NCBI基因ID:472);ATP结合盒亚家族B成员1(ABCB1、CD243、GP170;NCBI基因ID:5243);ATP依赖性Clp蛋白酶(CLPP;NCBI基因ID:8192);ATR丝氨酸/苏氨酸激酶(ATR;NCBI基因ID:545);AXL受体酪氨酸激酶(AXL;NCBI基因ID:558);B和T淋巴细胞相关蛋白(BTLA、CD272;NCBI基因ID:151888);含有杆状病毒IAP重复的蛋白质(BIRC2(cIAP1)、BIRC3(cIAP2)、XIAP(BIRC4、IAP3)、BIRC5(存活素);NCBI基因ID:329、330、331、332);碱性糖蛋白(basigin)(Ok血型)(BSG、CD147;NCBI基因ID:682);B细胞淋巴瘤2(BCL2;NCBI基因ID:596);BCL2结合组分3(BBC3、PUMA;NCBI基因ID:27113);BCL2样(例如,BCL2L1(Bcl-x)、BCL2L2(BIM);Bcl-x;NCBI基因ID:598、10018);β3-肾上腺素能受体(ADRB3;NCBI基因ID:155);骨γ-羧基谷氨酸蛋白(BGLAP;NCBI基因ID:632);骨形态发生蛋白10配体(BMP10;NCBI基因ID:27302);缓激肽受体(例如,BDKRB1、BDKRB2;NCBI基因ID:623、624);B-RAF(BRAF;NCBI基因ID:273);断点簇区域(BCR;NCBI基因ID:613);含布罗莫结构域和外部结构域(BET)布罗莫结构域的蛋白质(例如,BRD2、BRD3、BRD4、BRDT;NCBI基因ID:6046、8019、23476、676);布鲁顿酪氨酸激酶(BTK;NCBI基因ID:695);钙粘着蛋白(例如,CDH3(p-钙粘着蛋白)、CDH6(k-钙粘着蛋白);NCBI基因ID:1001、1004);癌/睾丸抗原(例如,CTAG1A、CTAG1B、CTAG2;NCBI基因ID:1485、30848、246100);大麻素受体(例如,CNR1(CB1)、CNR2(CB2);NCBI基因ID:1268、1269);碳水化合物磺基转移酶15(CHST15;NCBI基因ID:51363);碳酸酐酶(例如,CA1、CA2、CA3、CA4、CA5A、CA5B、CA6、CA7、CA8、CA9、CA10、CA11、

CA12、CA13、CA14;NCBI基因ID:759、760、761、762、763、765、766、767、768、770、771、11238、23632、56934、377677);癌胚抗原相关细胞粘附分子(例如,CEACAM3(CD66d)、CEACAM5(CD66e)、CEACAM6(CD66c);NCBI基因ID:1048、1084、4680);酪蛋白激酶(例如,CSNK1A1(CK1)、CSNK2A1(CK2);NCBI基因ID:1452、1457);半胱天冬酶(例如,CASP3、CASP7、CASP8;NCBI基因ID:836、840、841、864);连环蛋白β1(CTNNB1;NCBI基因ID:1499);组织蛋白酶G(CTSG;NCBI基因ID:1511);Cbl原癌基因B(CBLB、Cbl-b;NCBI基因ID:868);C-C基序趋化因子配体21(CCL21;NCBI基因ID:6366);C-C基序趋化因子受体2(CCR2;NCBI基因ID:729230);C-C基序趋化因子受体(例如,CCR3(CD193)、CCR4(CD194)、CCR5(CD195)、CCR8(CDw198);NCBI基因ID:1232、1233、1234、1237);CCAAT增强子结合蛋白α(CEBPA、CEBP;NCBI基因ID:1050);细胞粘附分子1(CADM1;NCBI基因ID:23705);细胞分裂周期7(CDC7;NCBI基因ID:8317);细胞通信网络因子2(CCN2;NCBI基因ID:1490);cereblon(CRBN;NCBI基因ID:51185);检查点激酶(例如,CHEK1(CHK1)、CHEK2(CHK2);NCBI基因ID:1111、11200);缩胆囊素B受体(CCKBR;、NCBI基因ID:887);绒毛膜生长催乳激素1(CSH1;NCBI基因ID:1442);密封蛋白(例如,CLDN6、CLDN18;NCBI基因ID:9074、51208);分化簇标志物(例如,CD1A、CD1C、CD1D、CD1E、CD2、CD3α(TRA)、CDβ(TRB)、CDγ(TRG)、CDδ(TRD)、CD4、CD8A、CD8B、CD19、CD20(MS4A1)、CD22、CD24、CD25(IL2RA、TCGFR)、CD28、CD33(SIGLEC3)、CD37、CD38、CD39(ENTPD1)、CD40(TNFRSF5)、CD44(MIC4、PGP1)、CD47(IAP)、CD48(BLAST1)、CD52、CD55(DAF)、CD58(LFA3)、CD74、CD79a、CD79b、CD80(B7-1)、CD84、CD86(B7-2)、CD96(TACTILE)、CD99(MIC2)、CD115(CSF1R)、CD116(GMCSFR、CSF2RA)、CD122(IL2RB)、CD123(IL3RA)、CD128(IL8R1)、CD132(IL2RG)、CD135(FLT3)、CD137(TNFRSF9、4-1BB)、CD142(TF、TFA)、CD152(CTLA4)、CD160、CD182(IL8R2)、CD193(CCR3)、CD194(CCR4)、CD195(CCR5)、CD207、CD221(IGF1R)、CD222(IGF2R)、CD223(LAG3)、CD226(DNAM1)、CD244、CD247、CD248、CD276(B7-H3)、CD331(FGFR1)、CD332(FGFR2)、CD333(FGFR3)、CD334(FGFR4);NCBI基因ID:909、911、912、913、914、919、920、923、925、926、930、931、933、940、941、942、945、951、952、953、958,960、961、962、965、972、973、974、1043、1232、1233、1234、1237、1436、1438、1493、1604、2152、2260、2261、2263、2322、3480、3482、3559、3560、3561、3563、3577、3579、3604、3902、4267、6955、6957、6964、6965、8832、10666、11126、50489、51744、80381、100133941);丛生蛋白(CLU;NCBI基因ID:1191);凝血因子(例如,F7、FXA;NCBI基因ID:2155、2159);IV型胶原α链(例如,COL4A1、COL4A2、COL4A3、COL4A4、COL4A5;NCBI基因ID:1282、1284、1285、1286、1287);胶原凝集素亚家族成员10(COLEC10;NCBI基因ID:10584);集落刺激因子(例如,CSF1(MCSF)、CSF2(GMCSF)、CSF3(GCSF);NCBI基因ID:1435、1437、1440);补体因子(例如,C3、C5;NCBI基因ID:718、727);COP9信号小体亚基5(COPS5;NCBI基因ID:10987);C型凝集素结构域家族成员(例如,CLEC4C(CD303)、CLEC9A(CD370)、CLEC12A(CD371);CD371;NCBI基因ID:160364、170482、283420);C-X-C基序趋化因子配体12(CXCL12;NCBI基因ID:6387);C-X-C基序趋化因子受体(CXCR1(IL8R1、CD128)、CXCR2(IL8R2、CD182)、CXCR3(CD182、CD183、IP-10R)、CXCR4(CD184);NCBI基因ID:2833、3577、3579、7852);细胞周期素D1(CCND1、BCL1;NCBI基因ID:595);细胞周期素依赖性激酶(例如,CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CDK10、CDK12;NCBI基因ID:983、1017、1018、1019、1020、1021、1022、1024、1025、8558、51755);细胞周期素G1(CCNG1;NCBI基因ID:900);细胞色素P450家族成员(例如,

CYP2D6、CYP3A4、CYP11A1、CYP11B2、CYP17A1、CYP19A1、CYP51A1;NCBI基因ID:1565、1576、1583、1585、1586、1588、1595);细胞色素P450氧化还原酶(POR;NCBI基因ID:5447);细胞因子诱导型含SH2的蛋白(CISH;NCBI基因ID:1154);细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA4、CD152;NCBI基因ID:1493);DEAD盒解旋酶(例如,DDX5、DDX6、DDX58;NCBI基因ID:1655、1656、23586);δ样经典Notch配体(例如,DLL3、DLL4;NCBI基因ID:10683、54567);Diablo IAP结合线粒体蛋白(DIABLO、SMAC;NCBI基因ID:56616);二酰甘油激酶(例如,DGKA、DGKZ;NCBI基因ID:1606、8525);dickkopf WNT信号传导途径抑制剂(例如,DKK1、DKK3;NCBI基因ID:22943、27122);二氢叶酸还原酶(DHFR;NCBI基因ID:1719);二氢嘧啶脱氢酶(DPYD;NCBI基因ID:1806);二肽基肽酶4(DPP4;NCBI基因ID:1803);盘状结构域受体酪氨酸激酶(例如,DDR1(CD167)、DDR2;CD167;NCBI基因ID:780、4921);DNA依赖性蛋白激酶(PRKDC;NCBI基因ID:5591);DNA拓扑异构酶(例如,TOP1、TOP2A、TOP2B、TOP3A、TOP3B;NCBI基因ID:7150、7153、7155、7156、8940);多巴色素互变异构酶(DCT;NCBI基因ID:1638);多巴胺受体D2(DRD2;NCBI基因ID:1318);DOT1样组蛋白赖氨酸甲基转移酶(DOT1L;NCBI基因ID:84444);外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶3(ENPP3、CD203c;NCBI基因ID:5169);EMAP样4(EML4;NCBI基因ID:27436);内皮糖蛋白(ENG;NCBI基因ID:2022);内质网氨肽酶(例如,ERAP1、ERAP2;NCBI基因ID:51752、64167);zeste同源物增强子2多梳抑制复合物2亚基(EZH2;NCBI基因ID:2146);肝配蛋白受体(例如,EPHA1、EPHA2EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA7、EPHB4;NCBI基因ID:1969、2041、2042、2043、2044、2045、2050);肝配蛋白(例如,EFNA1、EFNA4、EFNB2;NCBI基因ID:1942、1945、1948);表皮生长因子受体(例如,ERBB1(HER1、EGFR)、ERBB1变体III(EGFRvIII)、ERBB2(HER2、NEU、CD340)、ERBB3(HER3)、ERBB4(HER4);NCBI基因ID:1956、2064、2065、2066);上皮细胞粘附分子(EPCAM;NCBI基因ID:4072);上皮丝裂原(EPGN;NCBI基因ID:255324);真核翻译延伸因子(例如,EEF1A2、EEF2;NCBI基因ID:1917、1938);真核翻译起始因子(例如,EIF4A1、EIF5A;NCBI基因ID:1973、1984);输出蛋白-1(XPO1;NCBI基因ID:7514);法尼醇X受体(NR1H4、FXR;NCBI基因ID:9971);Fas配体(FASLG、FASL、CD95L、CD178、TNFSF6;NCBI基因ID:356);脂肪酸酰胺水解酶(FAAH;NCBI基因ID:2166);脂肪酸合酶(FASN;FAS;NCBI基因ID:2194);Ig受体的Fc片段(例如,FCER1A、FCGRT、FCGR3A(CD16);NCBI基因ID:2205、2214、2217);Fc受体样5(FCRL5、CD307;NCBI基因ID:83416);成纤维细胞活化蛋白α(FAP;NCBI基因ID:2191);成纤维细胞生长因子受体(例如,FGFR1(CD331)、FGFR2(CD332)、FGFR3(CD333)、FGFR4(CD334);NCBI基因ID:2260、2261、2263、2264);成纤维细胞生长因子(例如,FGF1(FGFα)、FGF2(FGFβ)、FGF4、FGF5;NCBI基因ID:2246、2247、2249、2250);纤连蛋白1(FN1、MSF;NCBI基因ID:2335);fms相关受体酪氨酸激酶(例如,FLT1(VEGFR1)、FLT3(STK1、CD135)、FLT4(VEGFR2);NCBI基因ID:2321、2322、2324);fms相关受体酪氨酸激酶3配体(FLT3LG;NCBI基因ID:2323);粘着斑激酶2(PTK2、FAK1;NCBI基因ID:5747);叶酸水解酶1(FOLH1、PSMA;NCBI基因ID:2346);叶酸受体1(FOLR1;NCBI基因ID:2348);叉头框蛋白M1(FOXM1;NCBI基因ID:2305);弗林蛋白酶(FURIN、PACE;NCBI基因ID:5045);FYN酪氨酸激酶(FYN、SYN;NCBI基因ID:2534);半乳凝素(例如,LGALS3、LGALS8(PCTA1)、LGALS9;NCBI基因ID:3958、3964、3965);糖皮质激素受体(NR3C1、GR;NCBI基因ID:2908);葡糖醛酸糖苷酶β(GUSB;NCBI基因ID:2990);谷氨酸代谢型受体1(GRM1;NCBI基因ID:2911);谷氨酰胺酶(GLS;NCBI基因ID:2744);谷胱甘肽S-转移酶Pi(GSTP1;NCBI基因ID:

2950)；糖原合酶激酶3β(GSK3B;NCBI基因ID:2932)；磷脂酰肌醇聚糖3(GPC3;NCBI基因ID:2719)；促性腺激素释放激素1(GNRH1;NCBI基因ID:2796)；促性腺激素释放激素受体(GNRHR;NCBI基因ID:2798)；GPNMB糖蛋白nmb(GPNMB、骨活素(osteoactivin);NCBI基因ID:10457)；生长分化因子2(GDF2、BMP9;NCBI基因ID:2658)；生长因子受体结合蛋白2(GRB2、ASH;NCBI基因ID:2885)；鸟苷酸环化酶2C(GUCY2C、STAR、MECIL、MUCIL,NCBI基因ID:2984)；H19印记母系表达转录物(H19;NCBI基因ID:283120)；HCK原癌基因Src家族酪氨酸激酶(HCK;NCBI基因ID:3055)；热休克蛋白(例如,HSPA5(HSP70、BIP、GRP78)、HSPB1(HSP27)、HSP90B1(GP96)；NCBI基因ID:3309、3315、7184)；血红素加氧酶(例如,HMOX1(HO1)、HMOX2(HO1)；NCBI基因ID:3162、3163)；类肝素酶(HPSE;NCBI基因ID:10855)；甲型肝炎病毒细胞受体2(HAVCR2、TIM3、CD366;NCBI基因ID:84868)；肝细胞生长因子(HGF;NCBI基因ID:3082)；HERV-H LTR-相关2(HHLA2、B7-H7;NCBI基因ID:11148)；组胺受体H2(HRH2;NCBI基因ID:3274)；组蛋白脱乙酰酶(例如,HDAC1、HDAC7、HDAC9;NCBI基因ID:3065、9734、51564)；HRas原癌基因GTP酶(HRAS;NCBI基因ID:3265)；低氧诱导因子(例如,HIF1A、HIF2A(EPAS1)；NCBI基因ID:2034、3091)；I-κ-B激酶(IKKβ;NCBI基因ID:3551、3553)；IKAROS家族锌指(IKZF1(LYF1)、IKZF3;NCBI基因ID:10320、22806)；免疫球蛋白超家族成员11(IGSF11;NCBI基因ID:152404)；吲哚胺2,3-双加氧酶(例如,IDO1、IDO2;NCBI基因ID:3620、169355)；诱导型T细胞共刺激物(ICOS、CD278;NCBI基因ID:29851)；诱导型T细胞共刺激物配体(ICOSLG、B7-H2;NCBI基因ID:23308)；胰岛素样生长因子受体(例如,IGF1R、IGF2R;NCBI基因ID:3480、3482)；胰岛素样生长因子(例如,IGF1、IGF2;NCBI基因ID:3479、3481)；胰岛素受体(INSR、CD220;NCBI基因ID:3643)；整联蛋白亚基(例如,ITGA5(CD49e)、ITGAV(CD51)、ITGB1(CD29)、ITGB2(CD18、LFA1、MAC1)、ITGB7;NCBI基因ID:3678、3685、3688、3695、3698)；细胞间粘附分子1(ICAM1、CD54;NCBI基因ID:3383)；白介素1受体相关激酶4(IRAK4;NCBI基因ID:51135)；白介素受体(例如IL2RA(TCGFR、CD25)、IL2RB(CD122)、IL2RG(CD132)、IL3RA、IL6R、IL13RA2(CD213A2)、IL22RA1;NCBI基因ID:3598、3559、3560、3561、3563、3570、58985)；白介素(例如,IL1A、IL1B、IL2、IL3、IL6(HGF)、IL7、IL8(CXCL8)、IL10(TGIF)、IL12A、IL12B、IL15、IL17A(CTLA8)、IL18、IL23A、IL24、IL-29(IFNL1)；NCBI基因ID:3552、3553、3558、3562、3565、3569、3574、3586、3592、3593、3600、3605、3606、11009、51561、282618)；异柠檬酸脱氢酶(NADP(+)1)(例如,IDH1、IDH2;NCBI基因ID:3417、3418)；Janus激酶(例如,JAK1、JAK2、JAK3;NCBI基因ID:3716、3717、3718)；激肽释放酶相关肽酶3(KLK3;NCBI基因ID:354)；杀伤细胞免疫球蛋白样受体Ig结构域和长胞质尾(例如,KIR2DL1(CD158A)、KIR2DL2(CD158B1)、KIR2DL3(CD158B)、KIR2DL4(CD158D)、KIR2DL5A(CD158F)、KIR2DL5B、KIR3DL1(CD158E1)、KIR3DL2(CD158K)、KIR3DP1(CD158c)、KIR2DS2(CD158J)；NCBI基因ID:3802、3803、3804、3805、3811、3812、57292、553128、548594、100132285)；杀伤细胞凝集素样受体(例如,KLRC1(CD159A)、KLRC2(CD159c)、KLRC3、KLRRC4、KLRD1(CD94)、KLRG1、KLRK1(NKG2D、CD314)；NCBI基因ID:3821、3822、3823、3824、8302、10219、22914)；激酶插入结构域受体(KDR、CD309、VEGFR2;NCBI基因ID:3791)；驱动蛋白家族成员11(KIF11;NCBI基因ID:3832)；KiSS-1转移抑制因子(KISS1;NCBI基因ID:3814)；KIT原癌基因受体酪氨酸激酶(KIT、C-KIT、CD117;NCBI基因ID:3815)；KRAS原癌基因GTP酶(KRAS;NCBI基因ID:3845)；乳转铁蛋白(LTF;NCBI基因ID:4057)；LCK原癌基因Src家族酪氨酸激酶(LCK;NCBI基

因ID:3932);LDL受体相关蛋白1(LRP1、CD91、IGFBP3R;NCBI基因ID:4035);含富亮氨酸重复序列蛋白15(LRRC15;NCBI基因ID:131578);白细胞免疫球蛋白样受体(例如,LILRB1(ILT2、CD85J)、LILRB2(ILT4、CD85D);NCBI基因ID:10288、10859);白三烯A4水解酶(LTA4H;NCBI基因ID:4048);用于活化T细胞的接头(LAT;NCBI基因ID:27040);促黄体激素/绒毛膜促性腺激素受体(LHCGR;NCBI基因ID:3973);含LY6/PLAUR结构域的3(LYPD3;NCBI基因ID:27076);淋巴细胞活化3(LAG3;CD223;NCBI基因ID:3902);淋巴细胞抗原(例如,LY9(CD229)、LY75(CD205);NCBI基因ID:4063、17076);LYN原癌基因Src家族酪氨酸激酶(LYN;NCBI基因ID:4067);淋巴细胞胞浆蛋白2(LCP2;NCBI基因ID:3937);赖氨酸脱甲基酶1A(KDM1A;NCBI基因ID:23028);溶血磷脂酸受体1(LPAR1、EDG2、LPA1、GPR26;NCBI基因ID:1902);赖氨酰氧化酶(LOX;NCBI基因ID:4015);赖氨酰氧化酶样2(LOXL2;NCBI基因ID:4017);巨噬细胞迁移抑制因子(MIF、GIF;NCBI基因ID:4282);巨噬细胞刺激1受体(MST1R、CD136;NCBI基因ID:4486);MAGE家族成员(例如,MAGEA1、MAGEA2、MAGEA2B、MAGEA3、MAGEA4、MAGEA5、MAGEA6、MAGEA10、MAGEA11、MAGEC1、MAGEC2、MAGED1、MAGED2;NCBI基因ID:4100、4101、4102、4103、4104、4105、4109、4110、9500、9947、10916、51438、266740);主要组织相容性复合物(例如,HLA-A、HLA-E、HLA-F、HLA-G;NCBI基因ID:3105、3133、3134、3135);穹窿体主蛋白(MVP、VAULT1;NCBI基因ID:9961);MALT1类半胱天冬酶(paracaspase)(MALT1;NCBI基因ID:10892);MAPK活化蛋白激酶2(MAPKAPK2;NCBI基因ID:9261);MAPK相互作用丝氨酸/苏氨酸激酶(例如,MKNK1、MKNK2;NCBI基因ID:2872、8569);基质金属蛋白酶(例如,MMP1、MMP2、MMP3、MMP7、MMP8、MMP9、MMP10、MMP11、MMP12、MMP13、MMP14、MMP15、MMP16、MMP17、MMP19、MMP20、MMP21、MMP24、MMP25、MMP26、MMP27、MMP28;NCBI基因ID:4312、4313、4314、4316、4317、4318、4319、4320、4321、4322、4323、4324、4325、4326、4327、9313、10893、56547、64066、64386、79148、118856);MCL1细胞凋亡调节因子、BCL2家族成员(MCL1;NCBI基因ID:4170);MDM2原癌基因(MDM2;NCBI基因ID:4193);p53的MDM4调节因子(MDM4;BMFS6;NCBI基因ID:4194);雷帕霉素激酶的机制性靶标(MTOR、FRAP1;NCBI基因ID:2475);黑素-A(MLANA;NCBI基因ID:2315);黑皮质素受体(MC1R、MC2R;NCBI基因ID:4157、4148);MER原癌基因酪氨酸激酶(MERTK;NCBI基因ID:10461);间皮素(MSLN;NCBI基因ID:10232);MET原癌基因受体酪氨酸激酶(MET、c-Met、HGFR;NCBI基因ID:4233);甲硫氨酰氨肽酶2(METAP2、MAP2;NCBI基因ID:10988);MHC I类多肽相关序列(例如,MICA、MICB;NCBI基因ID:4277、100507436);丝裂原活化蛋白激酶(例如,MAPK1(ERK2)、MAPK3(ERK1)、MAPK8(JNK1)、MAPK9(JNK2)、MAPK10(JNK3)、MAPK11(p38β)、MAPK12;NCBI基因ID:5594、5595、5599、5600、5601、5602、819251);丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶(例如,MAP3K5(ASK1)、MAP3K8(TPL2、AURA2);NCBI基因ID:4217、1326);丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶激酶1(MAP4K1、HPK1;NCBI基因ID:11184);丝裂原活化蛋白激酶激酶(例如,MAP2K1(MEK1)、MAP2K2(MEK2)、MAP2K7(MEK7);NCBI基因ID:5604、5605、5609);MPL原癌基因血小板生成素受体(MPL;NCBI基因ID:4352);粘蛋白(例如,MUC1(包括其剪接变体(例如,包括MUC1/A、C、D、X、Y、Z和REP))、MUC5AC、MUC16(CA125);NCBI基因ID:4582、4586、94025);MYC原癌基因bHLH转录因子(MYC;NCBI基因ID:4609);肌肉生长抑制素(MSTN、GDF8;NCBI基因ID:2660);肉豆蔻酰化的富丙氨酸蛋白激酶C底物(MARCKS;NCBI基因ID:4082);利钠肽受体3(NPR3;NCBI基因ID:4883);自然杀伤细胞细胞毒性受体3配体1(NCR3LG1、B7-H6;NCBI基因ID:374383);necdin,MAGE家族成员(NDN;NCBI基因ID:4692);nectin细胞粘附分

子(例如,NECTIN2(CD112、PVRL2)、NECTIN4(PVRL4);NCBI基因ID:5819、81607);神经细胞粘附分子1(NCAM1、CD56;NCBI基因ID:4684);神经纤毛蛋白(例如,NRP1(CD304、VEGF165R)、NRP2(VEGF165R2);NCBI基因ID:8828、8829);神经营养受体酪氨酸激酶(例如,NTRK1(TRKA)、NTRK2(TRKB)、NTRK3(TRKC);NCBI基因ID:4914、4915、4916);NFKB活化蛋白(NKAP;NCBI基因ID:79576);NIMA相关激酶9(NEK9;NCBI基因ID:91754);NLR家族含热蛋白结构域蛋白3(NLRP3、NALP3;NCBI基因ID:114548);notch受体(例如,NOTCH1、NOTCH2、NOTCH3、NOTCH4;NCBI基因ID:4851、4853、4854、4855);NRAS原癌基因GTP酶(NRAS;NCBI基因ID:4893);核因子κB(NFKB1、NFKB2;NCBI基因ID:4790、4791);红细胞2样核因子2(例如,NFE2L2;NRF2;NCBI基因ID:4780);核受体亚家族4组A成员1(NR4A1;NCBI基因ID:3164);核仁素(NCL;NCBI基因ID:4691);核仁磷酸蛋白1(NPM1;NCBI基因ID:4869);含核苷酸结合寡聚化结构域蛋白2(NOD2;NCBI基因ID:64127);nudix水解酶1(NUDT1;NCBI基因ID:4521);O-6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(MGMT;NCBI基因ID:4255);阿片受体δ1(OPRD1;NCBI基因ID:4985);鸟氨酸脱羧酶1(ODC1;NCBI基因ID:4953);酮戊二酸脱氢酶(OGDH;NCBI基因ID:4967);甲状旁腺激素(PTH;NCBI基因ID:5741);PD-L1(CD274;NCBI基因ID:29126);骨膜蛋白(POSTN;NCBI基因ID:10631);过氧化物酶体增殖物活化受体(例如,PPARA(PPARα)、PPARD(PPARδ)、PPARG(PPARγ);NCBI基因ID:5465、5467、5468);磷酸酶和张力蛋白同系物(PTEN;NCBI基因ID:5728);磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶(PIK3CA(PI3Kα)、PIK3CB(PI3Kβ)、PIK3CD(PI3Kδ)、PIK3CG(PI3Kγ);NCBI基因ID:5290、5291、5293、5294);磷脂酶(例如,PLA2G1B、PLA2G2A、PLA2G2D、PLA2G3、PLA2G4A、PLA2G5、PLA2G7、PLA2G10、PLA2G12A、PLA2G12B、PLA2G15;NCBI基因ID:5319、5320、5321、5322、7941、8399、50487、23659、26279、81579、84647);Pim原癌基因、丝氨酸/苏氨酸激酶(例如,PIM1、PIM2、PIM3;NCBI基因ID:5292、11040、415116);胎盘生长因子(PGF;NCBI基因ID:5228);纤溶酶原活化剂,尿激酶(PLAU、u-PA、ATF;NCBI基因ID:5328);血小板衍生生长因子受体(例如,PDGFRA(CD140A、PDGFR2)、FDGFRB(CD140B、PDGFR1);NCBI基因ID:5156、5159);丛蛋白B1(PLXNB1;NCBI基因ID:5364);脊髓灰质炎病毒受体(PVR)细胞粘附分子(PVR、CD155;NCBI基因ID:5817);polo样激酶1(PLK1;NCBI基因ID:5347);聚(ADP-核糖)聚合酶(例如,PARP1、PARP2、PARP3;NCBI基因ID:142、10038、10039);多梳蛋白EED(EED;NCBI基因ID:8726);豪猪O-酰基转移酶(PORCN;NCBI基因ID:64840);PRAME核受体转录调节因子(PRAME;NCBI基因ID:23532);前黑素体蛋白(PMEL;NCBI基因ID:6490);孕酮受体(PGR;NCBI基因ID:5241);程序性细胞死亡1(PDCD1、PD-1、CD279;NCBI基因ID:5133);程序性细胞死亡1配体2(PDCD1LG2、CD273、PD-L2;NCBI基因ID:80380);prominin 1(PROM1、CD133;NCBI基因ID:8842);前髓细胞性白血病(PML;NCBI基因ID:5371);鞘脂活化蛋白原(prosaposin)(PSAP;NCBI基因ID:5660);前列腺素E受体4(PTGER4;NCBI基因ID:5734);前列腺素E合酶(PTGES;NCBI基因ID:9536);前列腺素-内过氧化物合酶(PTGS1(COX1)、PTGS2(COX2);NCBI基因ID:5742、5743);蛋白酶体20S亚基β9(PSMB9;NCBI基因ID:5698);蛋白质精氨酸甲基转移酶(例如,PRMT1、PRMT5;NCBI基因ID:3276、10419);蛋白激酶N3(PKN3;NCBI基因ID:29941);蛋白磷酸酶2A(PPP2CA;NCBI基因ID:5515);蛋白酪氨酸激酶7(无活性)(PTK7;NCBI基因ID:5754);蛋白酪氨酸磷酸酶受体(PTPRB(PTPB)、PTPRC(CD45R);NCBI基因ID:5787、5788);前胸腺素α(PTMA;NCBI基因ID:5757);嘌呤核苷磷酸化酶(PNP;NCBI基因ID:4860);嘌呤受体P2X7(P2RX7;NCBI基因ID:

5027)；含PVR相关免疫球蛋白结构域(PVRIG、CD112R;NCBI基因ID:79037)；Raf-1原癌基因丝氨酸/苏氨酸激酶(RAF1、c-Raf;NCBI基因ID:5894)；RAR相关孤儿受体γ(RORC;NCBI基因ID:6097)；ras同源物家族成员C(RHOC)；NCBI基因ID:389)；mTORC1结合的Ras同源物(RHEB;NCBI基因ID:6009)；RB转录辅阻遏物1(RB1;NCBI基因ID:5925)；受体相互作用的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1(RIPK1;NCBI基因ID:8737)；ret原癌基因(RET;NCBI基因ID:5979)；视黄酸早期转录物(例如,RAET1E、RAET1G、RAET1L;NCBI基因ID:135250、154064、353091)；视黄酸受体α(例如,RARA、RARG;NCBI基因ID:5914、5916)；类视黄醇X受体(例如,RXRA、RXRB、RXRG;NCBI基因ID:6256、6257、6258)；含Rho相关卷曲螺旋的蛋白激酶(例如,ROCK1、ROCK2;NCBI基因ID:6093、9475)；核糖体蛋白S6激酶B1(RPS6KB1、S6K-β1;NCBI基因ID:6198)；环指蛋白128(RNF128、GRAIL;NCBI基因ID:79589)；ROS原癌基因1受体酪氨酸激酶(ROS1;NCBI基因ID:6098)；回旋引导受体4(ROBO4;NCBI基因ID:54538)；RUNX家族转录因子3(RUNX3;NCBI基因ID:864)；S100钙结合蛋白A9(S100A9;NCBI基因ID:6280)；分泌型卷曲相关蛋白2(SFRP2;NCBI基因ID:6423)；分泌型磷蛋白1(SPP1;NCBI基因ID:6696)；分泌球蛋白家族1A成员1(SCGB1A1;NCBI基因ID:7356)；选择素(例如,SELE、SELL(CD62L)、SELP(CD62)；NCBI基因ID:6401、6402、6403)；信号素4D(SEMA4D;CD100;NCBI基因ID:10507)；唾液酸结合Ig样凝集素(SIGLEC7(CD328)、SIGLEC9(CD329)、SIGLEC10;NCBI基因ID:27036、27180、89790)；信号调节蛋白α(SIRPA、CD172A;NCBI基因ID:140885)；信号转导子和转录活化剂(例如,STAT1、STAT3、STAT5A、STAT5B;NCBI基因ID:6772、6774、6776、6777)；长寿蛋白-3(SIRT3;NCBI基因ID:23410)；信号传导淋巴细胞活化分子(SLAM)家族成员(例如,SLAMF1(CD150)、SLAMF6(CD352)、SLAMF7(CD319)、SLAMF8(CD353)、SLAMF9;NCBI基因ID:56833、57823、89886、114836)；SLIT和NTRK样家族成员6(SLITRK6;NCBI基因ID:84189)；平滑的卷曲类别受体(SMO;NCBI基因ID:6608)；可溶性环氧化物水解酶2(EPHX2;NCBI基因ID:2053)；溶质载体家族成员(例如,SLC3A2(CD98)、SLC5A5、SLC6A2、SLC10A3、SLC34A2、SLC39A6、SLC43A2(LAT4)、SLC44A4;NCBI基因ID:6520、6528、6530、8273、10568、25800、80736、124935)；生长抑素受体(例如,SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR4、SSTR5;NCBI基因ID:6751、6752、6753、6754、6755)；sonic hedgehog信号分子(SHH;NCBI基因ID:6469)；Sp1转录因子(SP1;NCBI基因ID:6667)；鞘氨醇激酶(例如,SPHK1、SPHK2;NCBI基因ID:8877、56848)；鞘氨醇-1-磷酸受体1(S1PR1、CD363;NCBI基因ID:1901)；脾相关酪氨酸激酶(SYK;NCBI基因ID:6850)；剪接因子3B因子1(SF3B1;NCBI基因ID:23451)；SRC原癌基因非受体酪氨酸激酶(SRC;NCBI基因ID:6714)；稳定蛋白(stabilin)1(STAB1、CLEVER-1;NCBI基因ID:23166)；STEAP家族成员1(STEAP1;NCBI基因ID:26872)；类固醇硫酸酯酶(STS;NCBI基因ID:412)；干扰素反应刺激因子cGAMP相互作用因子1(STING1;NCBI基因ID:340061)；超氧化物歧化酶1(SOD1、ALS1;NCBI基因ID:6647)；细胞因子信号传导抑制因子(SOCS1(CISH1)、SOCS3(CISH3)；NCBI基因ID:8651、9021)；突触蛋白3(SYN3;NCBI基因ID:8224)；多配体聚糖1(SDC1、CD138、多配体聚糖;NCBI基因ID:6382)；突触核蛋白α(SNCA、PARK1;NCBI基因ID:6622)；含T细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域蛋白4(TIMD4、SMUCKLER;NCBI基因ID:91937)；具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体(TIGIT;NCBI基因ID:201633)；速激肽受体(例如,TACR1、TACR3;NCBI基因ID:6869、6870)；TANK结合激酶1(TBK1;NCBI基因ID:29110)；端锚聚合酶(TNKS;NCBI基因ID:8658)；TATA-盒结合蛋白相关因子,RNA聚合酶I亚基B(TAF1B;NCBI基因ID:9014)；T盒转录因子T

(TBXT;NCBI基因ID:6862);TCDD诱导型聚(ADP-核糖)聚合酶(TIPARP、PAPR7;NCBI基因ID:25976);tec蛋白酪氨酸激酶(TEC;NCBI基因ID:7006);TEK受体酪氨酸激酶(TEK、CD202B、TIE2;NCBI基因ID:7010);端粒酶逆转录酶(TERT;NCBI基因ID:7015);生腱蛋白C(TNC;NCBI基因ID:3371);三素修复核酸外切酶(例如,TREX1、TREX2;NCBI基因ID:11277、11219);血栓调节蛋白(THBD、CD141;NCBI基因ID:7056);胸苷激酶(例如,TK1、TK2;NCBI基因ID:7083、7084);胸苷磷酸化酶(TYMP;NCBI基因ID:1890);胸苷酸合酶(TYMS;NCBI基因ID:7298);甲状腺激素受体(THRA、THRB;NCBI基因ID:7606、7608);促甲状腺激素受体(TSHR;NCBI基因ID:7253);TNF超家族成员(例如,TNFSF4(OX40L、CD252)、TNFSF5(CD40L)、TNFSF7(CD70)、TNFSF8(CD153、CD30L)、TNFSF9(4-1BB-L、CD137L)、TNFSF10(TRAIL、CD253、APO2L)、TNFSF11(CD254、RANKL2、TRANCE)、TNFSF13(APRIL、CD256、TRAIL2)、TNFSF13b(BAFF、BLYS、CD257)、TNFSF14(CD258、LIGHT)、TNFSF18(GITRL);NCBI基因ID:944、959、970、7292、8600、8740、8741、8743、8744、8995);Toll样受体(例如,TLR1(CD281)、TLR2(CD282)、TLR3(CD283)、TLR4(CD284)、TLR5、TLR6(CD286)、TLR7、TLR8(CD288)、TLR9(CD289)、TLR10(CD290);NCBI基因ID:7096、7097、7098、7099、10333、51284、51311、54106、81793);转铁蛋白(TF;NCBI基因ID:7018);转铁蛋白受体(TFRC、CD71;NCBI基因ID:7037);转化生长因子(例如,TGFA、TGFB1;NCBI基因ID:7039、7040);转化生长因子受体(例如,TGFBR1、TGFBR2、TGFBR3;NCBI基因ID:7046、7048、7049);转化蛋白E7(E7;NCBI基因ID:1489079);转谷氨酰胺酶5(TGM5;NCBI基因ID:9333);瞬时受体电位阳离子通道亚家族V成员1(TRPV1、VR1;NCBI基因ID:7442);含跨膜和免疫球蛋白结构域蛋白2(TMIGD2、CD28H、IGPR1;NCBI基因ID:126259);在骨髓细胞上表达的触发受体(TREM1(CD354)、TREM2;NCBI基因ID:54209、54210);trophinin(TRO、MAGED3;NCBI基因ID:7216);滋养层糖蛋白(TPBG;NCBI基因ID:7162);色氨酸2,3-双加氧酶(TDO2;NCBI基因ID:6999);色氨酸羟化酶(例如,TPH1、TPH2;NCBI基因ID:7166、121278);肿瘤相关钙信号转导子2(TACSTD2、TROP2、EGP1;NCBI基因ID:4070);肿瘤坏死因子(TNF;NCBI基因ID:7124);肿瘤坏死因子(TNF)受体超家族成员(例如,TNFRSF1A(CD120a)、TNFRSF1B(CD120b)、TNFRSF4(OX40)、TNFRSF5(CD40)、TNFRSF6(CD95、FAS受体)、TNFRSF7(CD27)、TNFRSF8(CD30)、TNFRSF9(CD137、4-1BB)、TNFRSF10A(CD261)、TNFRSF10B(TRAIL、DR5、CD262)、TNFRSF10C、TNFRSF10D、TNFRSF11A、TNFRSF11B(OPG)、TNFRSF12A、TNFRSF13B、TNFR13C(CD268、BAFFR)、TNFRSF14(CD270、LIGHTR)、TNFRSF16、TNFRSF17(CD269、BCMA)、TNFRSF18(GITR、CD357)、TNFRSF19、TNFRSF21、TNFRSF25;NCBI基因ID:355、608、939、943、958、3604、4804、4982、7132、7133、7293、8718、8764、8784、8792、8793、8794、8795、8797、23495、27242、51330、55504);肿瘤蛋白p53(TP53;NCBI基因ID:7157);肿瘤抑制因子2线粒体钙调节剂(TUSC2;NCBI基因ID:11334);TYRO3蛋白酪氨酸激酶(TYRO3;BYK;NCBI基因ID:7301);酪氨酸酶(TYR;NCBI基因ID:7299);酪氨酸羟化酶(TH;NCBI基因ID:7054);具有免疫球蛋白样和EGF样结构域的酪氨酸激酶1(例如,TIE1、TIE1;NCBI基因ID:7075);酪氨酸-蛋白磷酸酶非受体型11(PTPN11、SHP2;NCBI基因ID:5781);泛素缀合酶E2 I(UBE2I、UBC9;NCBI基因ID:7329);泛素C-末端水解酶L5(UCHL5;NCBI基因ID:51377);泛素特异性肽酶7(USP7;NCBI基因ID:7874);泛素样修饰剂活化酶1(UBA1;NCBI基因ID:7317);UL16结合蛋白(例如,ULBP1、ULBP2、ULBP3;NCBI基因ID:79465、80328、80328);含缬酪肽的蛋白质(VCP、CDC48;NCBI基因ID:7415);血管细胞粘附分子1(VCAM1、CD106;NCBI基因ID:7412);血管内

皮生长因子(例如,VEGFA、VEGFB;NCBI基因ID:7422、7423);波形蛋白(VIM;NCBI基因ID:7431);维生素D受体(VDR;NCBI基因ID:7421);含V-set结构域的T细胞活化抑制剂1(VTCN1、B7-H4;NCBI基因ID:79679);V-set免疫调节受体(VSIR、VISTA、B7-H5;NCBI基因ID:64115);WEE1 G2检查点激酶(WEE1;NCBI基因ID:7465);WRN RecQ样解旋酶(WRN;RECQ3;NCBI基因ID:7486);WT1转录因子(WT1;NCBI基因ID:7490);含WW结构域的转录调节因子1(WWTR1;TAZ;NCBI基因ID:25937);X-C基序趋化因子配体1(XCL1、ATAC;NCBI基因ID:6375);X-C基序趋化因子受体1(XCR1、GPR5、CCXCR1;NCBI基因ID:2829);Yes1相关转录调节因子(YAP1;NCBI基因ID:10413);或ζ链相关蛋白激酶70(ZAP70;NCBI基因ID:7535)。

[0421] 在一些实施方案中,该一种或多种附加治疗剂包括,例如,靶向以下的药剂:5'-胞外核苷酸酶(NT5E或CD73;NCBI基因ID:4907);腺苷A_{2A}受体(ADORA2A;NCBI基因ID:135);腺苷A_{2B}受体(ADORA2B;NCBI基因ID:136);C-C基序趋化因子受体8(CCR8、CDw198;NCBI基因ID:1237);细胞因子诱导型含SH2的蛋白(CISH;NCBI基因ID:1154);二酰基甘油激酶α(DGKA、DAGK、DAGK1或DGK-α;NCBI基因ID:1606);fms样酪氨酸激酶3(FLT3、CD135;NCBI基因ID:2322);整联蛋白相关蛋白(IAP、CD47;NCBI基因ID:961);白介素-2(IL2;NCBI基因ID:3558);白介素2受体(IL2RA、IL2RB、IL2RG;NCBI基因ID:3559、3560、3561);柯尔斯顿大鼠肉瘤病毒(KRAS;NCBI基因ID:3845;包括突变体,诸如KRAS G12C或G12D);丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶激酶1(MAP4K1)(也称为造血祖细胞激酶1(HPK1),NCBI基因ID:11184);骨髓细胞白血病序列1细胞凋亡调节因子((MCL1;NCBI基因ID:4170);磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基δ(PIK3CD;NCBI基因ID:5293);程序性死亡配体1(PD-L1、CD274;NCBI基因ID:29126);程序性细胞死亡蛋白1(PD-1、CD279;NCBI基因ID:5133);原癌基因c-KIT(KIT、CD117;NCBI基因ID:3815);信号调节蛋白α(SIRPA、CD172A;NCBI基因ID:140885);TCDD诱导型聚(ADP-核糖)聚合酶(TIPARP、PARP7;NCBI基因ID:25976);具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体(TIGIT;NCBI基因ID:201633);在骨髓细胞上表达的触发受体1(TREM1;NCBI基因ID:54210);在骨髓细胞上表达的触发受体2(TREM2;NCBI基因ID:54209);肿瘤相关钙信号转导子2(TACSTD2、TROP2、EGP1;NCBI基因ID:4070);肿瘤坏死因子受体超家族成员4(TNFRSF4、CD134、OX40;NCBI基因ID:7293);肿瘤坏死因子受体超家族成员9(TNFRSF9、4-1BB、CD137;NCBI基因ID:3604);肿瘤坏死因子受体超家族成员18(TNFRSF18、CD357、GITR;NCBI基因ID:8784);WRN RecQ样解旋酶(WRN;NCBI基因ID:7486);或锌指蛋白Helios(IKZF2;NCBI基因ID:22807)。

[0422] 例示性作用机制

[0423] 免疫检查点调节剂

[0424] 在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐与抑制性免疫检验点蛋白或受体的一种或多种阻断剂或抑制剂以及/或者与一种或多种刺激性免疫检验点蛋白或受体的一种或多种刺激剂、活化剂或激动剂一起施用。抑制性免疫检查点的阻断或抑制可正向调节T细胞或NK细胞活化并防止肿瘤微环境内癌细胞的免疫逃逸。刺激性免疫检查点的活化或刺激可增强免疫检查点抑制剂在癌症治疗中的效果。在一些实施方案中,免疫检查点蛋白或受体调节T细胞应答(例如,在Xu等人,J Exp Clin Cancer Res.(2018)37:110)。在一些实施方案中,免疫检查点蛋白或受体调节NK细胞

应答(例如,在Davis等人,Semin Immunol.(2017)31:64-75以及Chiossone等人,Nat Rev Immunol.(2018)18(11):671-688)。调节性T-细胞(Treg)的抑制或Treg的耗尽可减轻它们对抗肿瘤免疫应答的阻抑,并且具有抗癌作用(例如,在Plitas和Rudensky,Annu.Rev.Cancer Biol.(2020)4:459-77;Tanaka和Sakaguchi,Eur.J.Immunol.(2019)49:1140-1146中综述的)。

[0425] 可与本文提供的化合物或其药学上可接受的盐结合的免疫检查点蛋白或受体的实施例包括CD27(NCBI基因ID:939)、CD70(NCBI基因ID:970);CD40(NCBI基因ID:958)、CD40LG(NCBI基因ID:959);CD47(NCBI基因ID:961)、SIRPA(NCBI基因ID:140885);CD48(SLAMF2;NCBI基因ID:962)、含跨膜和免疫球蛋白结构域的2(TMIGD2、CD28H;NCBI基因ID:126259)、CD84(LY9B、SLAMF5;NCBI基因ID:8832)、CD96(NCBI基因ID:10225)、CD160(NCBI基因ID:11126)、MS4A1(CD20;NCBI基因ID:931)、CD244(SLAMF4;NCBI基因ID:51744);CD276(B7H3;NCBI基因ID:80381);含V-set结构域的T细胞活化抑制剂1(VTCN1、B7H4);V-set免疫调节受体(VSIR、B7H5、VISTA;NCBI基因ID:64115);免疫球蛋白超家族成员11(IGSF11、VSIG3;NCBI基因ID:152404);自然杀伤细胞细胞毒性受体3配体1(NCR3LG1、B7H6;NCBI基因ID:374383);HERV-H LTR-相关2(HHLA2、B7H7;NCBI基因ID:11148);诱导型T细胞共刺激物(ICOS、CD278;NCBI基因ID:29851);诱导型T细胞共刺激物配体(ICOSLG、B7H2;NCBI基因ID:23308);TNF受体超家族成员4(TNFRSF4、OX40;NCBI基因ID:7293);TNF超家族成员4(TNFSF4、OX40L;NCBI基因ID:7292);TNFRSF8(CD30;NCBI基因ID:943)、TNFSF8(CD30L;NCBI基因ID:944);TNFRSF10A(CD261、DR4、TRAILR1;NCBI基因ID:8797)、TNFRSF9(CD137;NCBI基因ID:3604)、TNFSF9(CD137L;NCBI基因ID:8744);TNFRSF10B(CD262、DR5、TRAILR2;NCBI基因ID:8795)、TNFRSF10(TRAIL;NCBI基因ID:8743);TNFRSF14(HVEM、CD270;NCBI基因ID:8764)、TNFSF14(HVEML;NCBI基因ID:8740);

[0426] CD272(B和T淋巴细胞相关(BTLA);NCBI基因ID:151888);

[0427] TNFRSF17(BCMA、CD269;NCBI基因ID:608)、TNFSF13B(BAFF;NCBI基因ID:10673);TNFRSF18(GITR;NCBI基因ID:8784)、TNFSF18(GITRL;NCBI基因ID:8995);MHC I类多肽相关序列A(MICA;NCBI基因ID:100507436);MHC I类多肽相关序列B(MICB;NCBI基因ID:4277);CD274(CD274、PDL1、PD-L1;NCBI基因ID:29126);程序性细胞死亡1(PDCD1、PD1、PD-1;NCBI基因ID:5133);细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA4、CD152;NCBI基因ID:1493);CD80(B7-1;NCBI基因ID:941)、CD28(NCBI基因ID:940);nectin细胞粘附分子2(NECTIN2、CD112;NCBI基因ID:5819);CD226(DNAM-1;NCBI基因ID:10666);脊髓灰质炎病毒受体(PVR)细胞粘附分子(PVR、CD155;NCBI基因ID:5817);含PVR相关免疫球蛋白结构域(PVRIG、CD112R;NCBI基因ID:79037);具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体(TIGIT;NCBI基因ID:201633);含T细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域4(TIMD4;TIM4;NCBI基因ID:91937);甲型肝炎病毒细胞受体2(HAVCR2、TIMD3、TIM3;NCBI基因ID:84868);半乳凝集素9(LGALS9;NCBI基因ID:3965);淋巴细胞活化3(LAG3、CD223;NCBI基因ID:3902);信号传导淋巴细胞活化分子家族成员1(SLAMF1、SLAM、CD150;NCBI基因ID:6504);淋巴细胞抗原9(LY9、CD229、SLAMF3;NCBI基因ID:4063);SLAM家族成员6(SLAMF6、CD352;NCBI基因ID:114836);SLAM家族成员7(SLAMF7、CD319;NCBI基因ID:57823);UL16结合蛋白1(ULBP1;NCBI基因ID:80329);UL16结合蛋白2(ULBP2;NCBI基因ID:80328);UL16结合蛋白3(ULBP3;NCBI基因ID:79465);视黄酸早期转录

物1E(RAET1E;ULBP4;NCBI基因ID:135250);视黄酸早期转录物1G(RAET1G;ULBP5;NCBI基因ID:353091);视黄酸早期转录物1L(RAET1L;ULBP6;NCBI基因ID:154064);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、三个Ig结构域和长胞质尾1(KIR、CD158E1;NCBI基因ID:3811,例如利瑞鲁单抗(IPH-2102、IPH-4102));杀伤细胞凝集素样受体C1(KLRC1、NKG2A、CD159A;NCBI基因ID:3821);杀伤细胞凝集素样受体K1(KLRK1、NKG2D、CD314;NCBI基因ID:22914);杀伤细胞凝集素样受体C2(KLRC2、CD159c、NKG2C;NCBI基因ID:3822);杀伤细胞凝集素样受体C3(KLRC3、NKG2E;NCBI基因ID:3823);杀伤细胞凝集素样受体C4(KLRC4、NKG2F;NCBI基因ID:8302);杀伤细胞免疫球蛋白样受体,两个Ig结构域和长胞质尾1(KIR2DL1;NCBI基因ID:3802);杀伤细胞免疫球蛋白样受体,两个Ig结构域和长胞质尾2(KIR2DL2;NCBI基因ID:3803);杀伤细胞免疫球蛋白样受体,两个Ig结构域和长胞质尾3(KIR2DL3;NCBI基因ID:3804);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、三个Ig结构域和长胞质尾1(KIR3DL1);杀伤细胞凝集素样受体D1(KLRD1;NCBI基因ID:3824);杀伤细胞凝集素样受体G1(KLRG1;CLEC15A、MAFA、2F1;NCBI基因ID:10219);唾液酸结合Ig样凝集素7(SIGLEC7;NCBI基因ID:27036);以及唾液酸结合Ig样凝集素9(SIGLEC9;NCBI基因ID:27180)。

[0428] 在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种T细胞抑制性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种阻断剂或抑制剂一起施用。例示性T细胞抑制性免疫检查点蛋白或受体包括CD274(CD274、PDL1、PD-L1);程序性细胞死亡1配体2(PDCD1LG2、PD-L2、CD273);程序性细胞死亡1(PDCD1、PD1、PD-1);细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA4、CD152);CD276(B7H3);含V-set结构域的T细胞活化抑制剂1(VTCN1、B7H4);V-set免疫调节受体(VSIR、B7H5、VISTA);免疫球蛋白超家族成员11(IGSF11、VSIG3);TNFRSF14(HVEM、CD270)、TNFSF14(HVEML);CD272(B和T淋巴细胞相关(BTLA));含PVR相关免疫球蛋白结构域(PVRIG、CD112R);具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体(TIGIT);淋巴细胞活化3(LAG3、CD223);甲型肝炎病毒细胞受体2(HAVCR2、TIMD3、TIM3);半乳凝集素9(LGALS9);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、三个Ig结构域和长胞质尾1(KIR、CD158E1);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾1(KIR2DL1);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾2(KIR2DL2);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾3(KIR2DL3);以及杀伤细胞免疫球蛋白样受体、三个Ig结构域和长胞质尾1(KIR3DL1)。在一些实施方案中,将本文提供的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种T细胞刺激性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种激动剂或活化剂一起施用。例示性T细胞刺激性免疫检查点蛋白或受体包括但不限于CD27、CD70;CD40、CD40LG;诱导型T细胞共刺激物(ICOS、CD278);诱导型T细胞共刺激物配体(ICOSLG、B7H2);TNF受体超家族成员4(TNFRSF4、OX40);TNF超家族成员4(TNFSF4、OX40L);TNFRSF9(CD137)、TNFSF9(CD137L);TNFRSF18(GITR)、TNFSF18(GITRL);CD80(B7-1)、CD28;nectin细胞粘附分子2(NECTIN2、CD112);CD226(DNAM-1);CD244(2B4、SLAMF4)、脊髓灰质炎病毒受体(PVR)细胞粘附分子(PVR、CD155)。参见例如Xu等人,J Exp Clin Cancer Res.(2018)37:110。

[0429] 在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种NK细胞抑制性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种阻断剂或抑

制剂一起施用。例示性NK细胞抑制性免疫检查点蛋白或受体包括杀伤细胞免疫球蛋白样受体、三个Ig结构域和长胞质尾区1(KIR、CD158E1);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾1(KIR2DL1);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾2(KIR2DL2);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾3(KIR2DL3);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、三个Ig结构域和长胞质尾1(KIR3DL1);杀伤细胞凝集素样受体C1(KLRC1、NKG2A、CD159A);杀伤细胞凝集素样受体D1(KLRD1、CD94);杀伤细胞凝集素样受体G1(KLRG1;CLEC15A、MAFA、2F1);唾液酸结合Ig样凝集素7(SIGLEC7);以及唾液酸结合Ig样凝集素9(SIGLEC9)。在一些实施方案中,将本文提供的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种NK细胞刺激性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种激动剂或活化剂一起施用。例示性NK细胞刺激性免疫检查点蛋白或受体包括CD16、CD226(DNAM-1);CD244(2B4、SLAMF4);杀伤细胞凝集素样受体K1(KLRK1、NKG2D、CD314);SLAM家族成员7(SLAMF7)。参见例如Davis等人,xemin Immunol.(2017)31:64-75;Fang等人,Semin Immunol.(2017)31:37-54;和Chiossone等人,Nat Rev Immunol.(2018)18(11):671-688。

[0430] 在一些实施方案中,一种或多种免疫检查点抑制剂包含PD-L1(CD274)、PD-1(PDCD1)、CTLA4或TIGIT的蛋白质(例如,抗体或其片段或抗体模拟物)抑制剂。在一些实施方案中,一种或多种免疫检查点抑制剂包含PD-L1(CD274)、PD-1(PDCD1)、CTLA4或TIGIT的有机小分子抑制剂。在一些实施方案中,一种或多种免疫检查点抑制剂包含LAG3的蛋白质(例如,抗体或其片段或抗体模拟物)抑制剂。

[0431] 可共同施用的CTLA4抑制剂的示例包括伊匹单抗、曲美木单抗、BMS-986218、AGEN1181、泽弗利单抗(AGEN1884)、BMS-986249、MK-1308、REGN-4659、ADU-1604、CS-1002(伊匹单抗生物类似物)、BCD-145、APL-509、JS-007、BA-3071、ONC-392、AGEN-2041、HBM-4003、JHL-1155、KN-044、CG-0161、ATOR-1144、PBI-5D3H5、BPI-002、以及多特异性抑制剂FPT-155(CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308(PD-1/CTLA4)、MGD-019(PD-1/CTLA4)、KN-046(PD-1/CTLA4)、MEDI-5752(CTLA4/PD-1)、XmAb-20717(PD-1/CTLA4)和AK-104(CTLA4/PD-1)。

[0432] 可共同施用的PD-L1(CD274)或PD-1(PDCD1)的抑制剂的示例包括帕博利珠单抗、纳武单抗、西米普利单抗、匹地利珠单抗、AMP-224、MEDI0680(AMP-514)、斯巴达珠单抗、阿替利珠单抗、阿维鲁单抗、度伐利尤单抗、BMS-936559、柯希利单抗(CK-301)、萨善利单抗(PF-06801591)、替雷利珠单抗(BGB-A317)、GLS-010(WBP-3055)、AK-103(HX-008)、AK-105、CS-1003、HLX-10、瑞弗利单抗(MGA-012)、BI-754091、巴替利单抗(AGEN-2034)、AMG-404、特瑞普利单抗(JS-001)、西曲利单抗(JNJ-63723283)、杰诺单抗(CBT-501)、LZM-009、帕洛利单抗(BCD-100)、洛达利单抗(LY-3300054)、SHR-1201、卡瑞利珠单抗(SHR-1210)、Sym-021、布迪加利单抗(ABBV-181)、PD1-PIK、BAT-1306、阿替利珠单抗(MSB0010718C)、CX-072、CBT-502、多塔利单抗(TSR-042)、MSB-2311、JTX-4014、BGB-A333、SHR-1316、CS-1001(WBP-3155、恩沃利单抗(KN-035)、信迪利单抗(IBI-308)、HLX-20、KL-A167、STI-A1014、STI-A1015(IMC-001)、BCD-135、FAZ-053、TQB-2450、MDX1105-01、GS-4224、GS-4416、INCB086550、MAX10181、赛帕利单抗(AB122)、斯巴达珠单抗(PDR-001),和WO2018195321、WO2020014643、WO2019160882或WO2018195321中公开的化合物,以及多特异性抑制剂FPT-155(CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308(PD-1/CTLA4)、MGD-013(PD-1/LAG-3)、FS-118(LAG-3/PD-L1)、RO-

7247669(PD-1/LAG-3)、MGD-019(PD-1/CTLA4)、KN-046(PD-1/CTLA4)、MEDI-5752(CTLA4/PD-1)、RO-7121661(PD-1/TIM-3)、RG7769(PD-1/TIM-3)、TAK-252(PD-1/OX40L)、XmAb-20717(PD-1/CTLA4)、AK-104(CTLA4/PD-1)、FS-118(LAG-3/PD-L1)、FPT-155(CTLA4/PD-L1/CD28)、GEN-1046(PD-L1/4-1BB)、bintrafusp α(M7824;PD-L1/TGFβ-EC结构域)、CA-170(PD-L1/VISTA)、CDX-527(CD27/PD-L1)、LY-3415244(TIM3/PDL1)和INBRX-105(4-1BB/PDL1)。在一些实施方案中,PD-L1抑制剂是小分子抑制剂,诸如CA-170、GS-4224、GS-4416和拉泽替尼(GNS-1480;PD-L1/EGFR)。

[0433] 可共同施用的TIGIT抑制剂的示例包括但不限于替瑞利尤单抗、(RG-6058)、维博利单抗、度纳利单抗(AB154)、AB308、BMS-986207、AGEN-1307、COM-902或艾替利单抗。

[0434] 可共同施用的LAG3抑制剂的示例包括但不限于埃拉利单抗(LAG525)。

[0435] 抑制调节性T细胞(Treg)活性或Treg耗尽可减轻它们对抗肿瘤免疫应答的抑制,并具有抗癌作用。参见,例如Plitas和Rudensky,Annu.Rev.Cancer Biol.(2020)4:459-77;Tanaka和Sakaguchi,Eur.J.Immunol.(2019)49:1140-1146。在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种Treg活性抑制剂或Treg耗尽剂一起施用。Treg抑制或耗尽可增强免疫检查点抑制剂在癌症治疗剂中的作用。

[0436] 在一些实施方案中,将本文提供的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种Treg抑制剂一起施用。在一些实施方案中,Treg抑制剂可抑制Treg迁移到肿瘤微环境中。在一些实施方案中,Treg抑制剂可降低Treg的免疫抑制功能。在一些实施方案中,Treg抑制剂可调节细胞表型并诱导促炎性细胞因子的产生。示例性Treg抑制剂包括但不限于CCR4(NCBI基因ID:1233)拮抗剂和Ikaros锌指蛋白的降解剂(例如,Ikaros(IKZF1;NCBI基因ID:10320)、Helios(IKZF2;NCBI基因ID:22807)、Aiolos(IKZF3;NCBI基因ID:22806)和Eos(IKZF4;NCBI基因ID:64375)。

[0437] 共同施用的Helios降解剂的示例包括但不限于WO2019038717、WO2020012334、WO202000117759和WO2021101919中公开的I-57(Novartis)和化合物。

[0438] 在一些实施方案中,将本文提供的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种Treg耗尽剂一起施用。在一些实施方案中,Treg耗尽剂是抗体。在一些实施方案中,Treg耗尽抗体具有抗体依赖性细胞毒性(ADCC)活性。在一些实施方案中,Treg耗尽抗体被Fc工程化以具有增强的ADCC活性。在一些实施方案中,Treg耗尽抗体是抗体-药物缀合物(ADC)。Treg耗尽剂的例示性靶标包括但不限于CD25(IL2RA;NCBI基因ID:3559)、CTLA4(CD152;NCBI基因ID:1493);GITR(TNFRSF18;NCBI基因ID:8784);4-1BB(CD137;NCBI基因ID:3604)、OX-40(CD134;NCBI基因ID:7293)、LAG3(CD223;NCBI基因ID:3902)、TIGIT(NCBI基因ID:201633)、CCR4(NCBI基因ID:1233)和CCR8(NCBI基因ID:1237)。

[0439] 在一些实施方案中,可共同施用的Treg抑制剂或Treg耗尽剂包括与选自由以下项组成的组的细胞表面受体选择性结合的抗体或其抗原结合片段:C-C基序趋化因子受体4(CCR4)、C-C基序趋化因子受体7(CCR7)、C-C基序趋化因子受体8(CCR8)、C-X-C基序趋化因子受体4(CXCR4;CD184)、TNFRSF4(OX40)、TNFRSF18(GITR、CD357)、TNFRSF9(4-1BB、CD137)、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA4、CD152)、程序性细胞死亡1(PDCD1、PD-1)、唾液酸化

Lewis x(CD15s)、CD27、胞外核苷酸三磷酸盐二磷酸水解酶1(ENTPD1;CD39)、C型蛋白酪氨酸磷酸酶受体(PTPRC;CD45)、神经细胞粘附分子1(NCAM1;CD56)、选择素L(SELL;CD62L)、整联蛋白亚基αE(ITGAE;CD103)、白介素7受体(IL7R;CD127)、CD40配体(CD40LG;CD154)、叶酸受体α(FOLR1)、叶酸受体β(FOLR2)、含富亮氨酸重复蛋白32(LRRC32;GARP)、IKAROS家族锌指2(IKZF2;HELIOS)、诱导型T细胞共刺激物(ICOS;CD278)、淋巴细胞活化3(LAG3;CD223)、转化生长因子β1(TGFB1)、甲型肝炎病毒细胞受体2(HAVCR2;CD366;TIM3)、具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体(TIGIT)、TNF受体超家族成员1B(CD120b;TNFR2)、IL2RA(CD25)或它们的组合。

[0440] 可施用的Treg耗尽抗CCR8抗体的示例包括但不限于JTX-1811(GS-1811)(Jounce Therapeutics,Gilead Sciences)、BMS-986340(Bristol Meyers Squibb)、S-531011(Shionogi)、FPA157(Five Prime Therapeutics)、SRF-114(Surface Oncology)、HBM1022(Harbor BioMed)、IO-1(Oncurious)以及WO2021163064、WO2020138489和WO2021152186中公开的抗体。

[0441] 可施用的Treg耗尽抗CCR4抗体的示例包括莫格利珠单抗。

[0442] 抑制、耗尽或重编程肿瘤微环境中的非刺激性骨髓细胞可增强抗癌免疫应答(参见例如,Binnewies等人,Nat.Med.(2018)24(5):541-550;WO2016049641)。耗尽或重编程非刺激性骨髓细胞的例示性靶标包括在骨髓细胞上表达的触发受体、TREM-1(CD354,NCBI基因ID:54210)和TREM-2(NCBI基因ID:54209)。在一些实施方案中,将本文提供的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种骨髓细胞耗尽剂或重编程剂一起施用,诸如抗TREM-1抗体(例如PY159;WO2019032624中公开的抗体)或抗TREM-2抗体(例如PY314;WO2019118513中公开的抗体)。

[0443] 分化簇激动剂或活化剂

[0444] 在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐与靶向分化簇(CD)标志物的药剂一起施用。可共同施用的示例性的靶向CD标志物的药剂包括但不限于A6、AD-IL24、奈拉替尼、妥卡替尼(ONT 380)、莫博替尼(mobocertinib)(TAK-788)、特伐替尼(tesevatinib)、曲妥珠单抗(HERCEPTIN®)、曲妥珠单抗生物类似物(HLX-02)、玛格妥昔单抗(margetuximab)、BAT-8001、培妥珠单抗(Perjeta)、培非司亭(pegfilgrastim)、RG6264、泽尼达妥单抗(zanidatamab)(ZW25)、cavatak、AIC-100、他拉福司(tagraxofusp)(SL-401)、HLA-A2402/HLA-A0201限制性表位肽疫苗、达沙替尼、伊马替尼、尼洛替尼、索拉非尼、甲磺酸乐伐替尼(lenvatinib mesylate)、卜欧尼基(ofranergene obadenovec)、苹果酸卡博替尼(cabozantinib malate)、AL-8326、ZLJ-33、KBP-7018、苹果酸舒尼替尼(sunitinib malate)、帕唑帕尼衍生物(pazopanib derivatives)、AGX-73、瑞巴替尼(rebastinib)、NMS-088、德立替尼盐酸盐(lucitanib hydrochloride)、米哚妥林、西地尼布(cediranib)、度维替尼、司曲替尼(sitravatinib)、替沃扎尼(tivozanib)、马赛替尼(masitinib)、瑞戈非尼(regorafenib)、二甲磺酸奥雷巴替尼(olverembatinib dimesylate)(HQP-1351)、卡博替尼、泊那替尼和L-苹果酸法米替尼(famitinib L-malate)、CX-2029(ABBV-2029)、SCB-313、CA-170、COM-701、CDX-301、GS-3583、asunercept(APG-101)、APO-010、和在以下文献中所公开的化合物:WO2016196388、

WO2016033570、WO2015157386、WO199203459、WO199221766、WO2004080462、WO2005020921、WO2006009755、WO2007078034、WO2007092403、WO2007127317、WO2008005877、WO2012154480、WO2014100620、WO2014039714、WO2015134536、WO2017167182、WO2018112136、WO2018112140、WO2019155067、WO2020076105、PCT/US2019/063091、WO19173692、WO2016179517、WO2017096179、WO2017096182、WO2017096281、WO2018089628、WO2017096179、WO2018089628、WO2018195321、WO2020014643、WO2019160882、WO2018195321、WO200140307、WO2002092784、WO2007133811、WO2009046541、WO2010083253、WO2011076781、WO2013056352、WO2015138600、WO2016179399、WO2016205042、WO2017178653、WO2018026600、WO2018057669、WO2018107058、WO2018190719、WO2018210793、WO2019023347、WO2019042470、WO2019175218、WO2019183266、WO2020013170、WO2020068752、Cancer Discov.2019年1月9(1):8;和Gariepy J.等人106th Annu Meet Am Assoc Immunologists(AAI)(5月9日至13日,San Diego,2019,Abst 71.5);

[0445] 在一些实施方案中,可共同施用的靶向CD标志物的药剂包括小分子抑制剂,诸如PBF-1662、BLZ-945、培米替尼(pemigatinib)(INCB-054828)、罗加替尼(rogaratinib)(BAY-1163877)、AZD4547、罗布替尼(roblitinib)(FGF-401)、奎扎替尼(quizartinib)二盐酸盐、SX-682、AZD-5069、PLX-9486、阿伐替尼(avapritinib)(BLU-285)、瑞派替尼(ripretinib)(DCC-2618)、甲磺酸伊马替尼、JSP-191、BLU-263、CD117-ADC、AZD3229、替拉替尼、伏罗尼布(vorolanib)、GO-203-2C、AB-680、PSB-12379、PSB-12441、PSB-12425、CB-708、HM-30181A、莫替沙福肽(motixafortide)(BL-8040)、LY2510924、布利沙福(burixafor)(TG-0054)、X4P-002、马伏沙福(mavorixafor)(X4P-001-IO)、普乐沙福(plerixafor)、CTX-5861或REGN-5678(PSMA/CD28)。

[0446] 在一些实施方案中,可共同施用的靶向CD标志物的药剂包括小分子激动剂,诸如白介素2受体亚基γ、艾曲泊帕、雷他莫德、聚ICLC(NSC-301463)、Riboxxon、Apoxxim、RIBOXXIM®、MCT-465、MCT-475、G100、PEPA-10、依托奈明α(eftozanermin alfa)(ABBV-621)、E-6887、莫托莫德(motolimod)、瑞喹莫德、塞兰托莫德(selgantolimod)(GS-9688)、VTX-1463、NKTR-262、AST-008、CMP-001、考托莫德(cobitolimod)、替索莫德(tilsotolimod)、利尼莫德(litenimod)、MGN-1601、BB-006、IMO-8400、IMO-9200、阿托莫德(agatolimod)、DIMS-9054、DV-1079、来菲托莫德(lefitolimod)(MGN-1703)、CYT-003和PUL-042。

[0447] 在一些实施方案中,可共同施用的靶向CD标志物的药剂包括抗体,诸如坦昔妥单抗(tafasitamab)(MOR208;MorphoSys AG)、伊奈利珠单抗(Inebilizumab)(MEDI-551)、奥滨尤妥珠单抗(obinutuzumab)、IGN-002、利妥昔单抗生物类似物(PF-05280586)、伐立鲁单抗(varlilumab)(CDX-1127)、AFM-13(CD16/CD30)、AMG330、奥特妥珠单抗(otlertuzumab)(TRU-016)、伊沙妥昔单抗(isatuximab)、菲泽妥单抗(felzartamab)(MOR-202)、TAK-079、TAK573、达雷木单抗(daratumumab)(DARZALEX®)、TTX-030、塞鲁单抗(selicrelumab)(RG7876)、APX-005M、ABBV-428、ABBV-927、米佐利单抗(mitazalimab)(JNJ-64457107)、仑兹鲁单抗(lenziluma)、阿仑单抗(alemtuzuma)、依米妥珠单抗(emactuzumab)、AMG-820、FPA-008(卡比利珠单抗(cabiralizumab))、PRS-343(CD-137/Her2)、AFM-13(CD16/CD30)、贝兰他单抗莫福汀(belantamab mafodotin)(GSK-2857916)、

AFM26(BCMA/CD16A)、欣洛奇芙普α(simlukafusp alfa)(RG7461)、乌瑞芦单抗(urelumab)、乌托鲁单抗(utomilumab)(PF-05082566)、AGEN2373、ADG-106、BT-7480、PRS-343(CD-137/HER2)、FAP-4-IBBL(4-1BB/FAP)、雷莫芦单抗、CDX-0158、CDX-0159和FSI-174、瑞拉利单抗(relatlimab)(ONO-4482)、LAG-525、MK-4280、弗安利单抗(fianlimab)(REGN-3767)、INCAGN2385、安沙利单抗(encelimab)(TSR-033)、atipotuzumab、BrevaRex(Mab-AR-20.5)、MEDI-9447(奥来鲁单抗(oleclumab))、CPX-006、IPH-53、BMS-986179、NZV-930、CPI-006、PAT-SC1、利瑞鲁单抗(lirilumab)(IPH-2102)、拉可妥单抗(lacutamab)(IPH-4102)、莫那利珠单抗(monalizumab)、BAY-1834942、NEO-201(CEACAM 5/6)、碘(131I)艾妥单抗(apamistamab)(131I-BC8(lomab-B))、MEDI0562(tavolixizumab)、GSK-3174998、INCAGN1949、BMS-986178、GBR-8383、ABBV-368、地舒单抗(denosumab)、BION-1301、MK-4166、INCAGN-1876、TRX-518、BMS-986156、MK-1248、GWN-323、CTB-006、INBRX-109、GEN-1029、派比奈单抗(pepinemab)(VX-15)、沃普利单抗(vopratelimab)(JTX-2011)、GSK3359609、考伯利单抗(cobolimab)(TSR-022)、MBG-453、INCAGN-2390、和在WO2017096179、WO2017096276、WO2017096189和WO2018089628中所公开的化合物。

[0448] 在一些实施方案中,可共同施用的靶向CD标志物的药剂包括细胞疗法,诸如CD19-ARTEMIS、TBI-1501、CTL-119huCART-19T细胞、l iso-cel、利基迈仑赛(lisocabtagene maraleucel)(JCAR-017)、阿基仑赛(axicabtagene ciloleucel)(KTE-C19,Yescarta®)、阿基仑赛(KTE-X19)、US7741465、US6319494、UCART-19、他贝仑赛(tabelecleucel)(EBV-CTL)、T替沙仑赛(tisagenlecleucel)-T(CTL019)、表达CD19CAR-CD28-CD3ζ-EGFRt的T细胞、CD19/4-1BBL装甲的CAR T细胞疗法、C-CAR-011、CIK-CAR.CD19、CD19CAR-28-ζT细胞、PCAR-019、MatchCART、DSCAR-01、IM19 CAR-T、TC-110、抗CD19 CAR T细胞疗法(B细胞急性淋巴细胞白血病,马来西亚国立大学(Universiti Kebangsaan Malaysia))、抗CD19 CAR T细胞疗法(急性淋巴细胞白血病/非霍奇金淋巴瘤,德国海德堡大学附属医院(University Hospital Heidelberg))、抗CD19 CAR T细胞疗法(沉默的IL-6表达,癌症,上海优卡迪生物医药科技有限公司(Shanghai Unicar-Therapy Bio-medicine Technology))、MB-CART2019.1(CD19/CD20)、GC-197(CD19/CD7)、CLIC-1901、ET-019003、抗CD19-STAR-T细胞、AVA-001、BCMA-CD19 cCAR(CD19/APRIL)、ICG-134、ICG-132(CD19/CD20)、CTA-101、WZTL-002、双重抗CD19/抗CD20 CAR T细胞(慢性淋巴细胞白血病/B细胞淋巴瘤)、HY-001、ET-019002、YTB-323、GC-012(CD19/APRIL)、GC-022(CD19/CD22)、表达CD19CAR-CD28-CD3ζ-EGFRt的Tn/mem、UCAR-011、ICTCAR-014、GC-007F、PTG-01、CC-97540、GC-007G、TC-310、GC-197、替沙仑赛-T、CART-19、替沙仑赛(CTL-019))、抗CD20 CAR T细胞疗法(非霍奇金淋巴瘤)、MB-CART2019.1(CD19/CD20)、WZTL-002双重抗CD19/抗CD20 CAR-T细胞、ICG-132(CD19/CD20)、ACTR707 ATTCK-20、PBCAR-20A、LB-1905、CIK-CAR.CD33、CD33CART、双重抗BCMA/抗CD38 CAR T细胞疗法、CART-ddBCMA、MB-102、IM-23、JEZ-567、UCART-123、PD-1敲除T细胞疗法(食管癌/NSCLC)、ICTCAR-052、Tn MUC-1CAR-T、ICTCAR-053、PD-1敲除T细胞疗法(食管癌/NSCLC)、AUTO-2、抗BCMACAR T细胞疗法、Descartes-011、抗BCMA/抗CD38 CAR T细胞疗法、CART-ddBCMA、BCMA-CS1 cCAR、CYAD-01(NKG2D配体调节剂)、KD-045、PD-L1 t-haNK、BCMA-CS1 cCAR、MEDI5083、抗CD276CART和在WO2012079000或WO2017049166中所公开的疗法。

[0449] 分化簇47(CD47)抑制剂

[0450] 在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐与CD47抑制剂(IAP,MER6,OA3NCBI基因ID:961)一起施用。CD47抑制剂的示例包括抗CD47 mAb(Vx-1004)、抗人CD47 mAb(CNTO-7108)、CC-90002、CC-90002-ST-001、人源化抗CD47抗体或CD47阻断剂、NI-1701、NI-1801、RCT-1938、ALX148、SG-404、SRF-231和TTI-621。另外的示例性抗CD47抗体包括CC-90002、莫洛利单抗(magrolimab)(Hu5F9-G4)、AO-176(Vx-1004)、莱他普利单抗(IBI-188)(letaplimab)、来佐利单抗(lemzoparlimab)(TJC-4)、SHR-1603、HLX-24、LQ-001、IMC-002、ZL-1201、IMM-01、B6H12、GenSci-059、TAY-018、PT-240、1F8-GMCSF、SY-102、KD-015、ALX-148、AK-117、TTI-621、TTI-622、或在WO199727873、WO199940940、WO2002092784、WO2005044857、WO2009046541、WO2010070047、WO2011143624、WO2012170250、WO2013109752、WO2013119714、WO2014087248、WO2015191861、WO2016022971、WO2016023040、WO2016024021、WO2016081423、WO2016109415、WO2016141328、WO2016188449、WO2017027422、WO2017049251、WO2017053423、WO2017121771、WO2017194634、WO2017196793、WO2017215585、WO2018075857、WO2018075960、WO2018089508、WO2018095428、WO2018137705、WO2018233575、WO2019027903、WO2019034895、WO2019042119、WO2019042285、WO2019042470、WO2019086573、WO2019108733、WO2019138367、WO2019144895、WO2019157843、WO2019179366、WO2019184912、WO2019185717、WO2019201236、WO2019238012、WO2019241732、WO2020019135、WO2020036977、WO2020043188和WO2020009725中所公开的化合物。在一些实施方案中,CD47抑制剂是RRx-001、DSP-107、VT-1021、IMM-02、SGN-CD47M或SIRPa-Fc-CD40L(SL-172154)。在一些实施方案中,CD47抑制剂是莫洛利单抗。

[0451] 在一些实施方案中,CD47抑制剂是靶向CD47的双特异性抗体,诸如IBI-322(CD47/PD-L1)、IMM-0306(CD47/CD20)、TJ-L1C4(CD47/PD-L1)、HX-009(CD47/PD-1)、PMC-122(CD47/PD-L1)、PT-217,(CD47/DLL3)、IMM-26011(CD47/FLT3)、IMM-0207(CD47/VEGF)、IMM-2902(CD47/HER2)、BH29xx(CD47/PD-L1)、IMM-03(CD47/CD20)、IMM-2502(CD47/PD-L1)、HMBD-004B(CD47/BCMA)、HMBD-004A(CD47/CD33)、TG-1801(NI-1701)或NI-1801。

[0452] SIRPα靶向剂

[0453] 在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐与SIRPα靶向剂(NCBI基因ID:140885;UniProt P78324)一起施用。可共同施用的SIRPα靶向剂的示例包括SIRPα抑制剂(诸如AL-008、RRx-001和CTX-5861)和抗SIRPα抗体(诸如FSI-189(GS-0189)、ES-004、BI-765063、ADU1805、CC-95251、Q-1801(SIRPα/PD-L1))。使用的另外的SIRPα靶向剂例如在以下文献中描述:WO200140307、WO2002092784、WO2007133811、WO2009046541、WO2010083253、WO2011076781、WO2013056352、WO2015138600、WO2016179399、WO2016205042、WO2017178653、WO2018026600、WO2018057669、WO2018107058、WO2018190719、WO2018210793、WO2019023347、WO2019042470、WO2019175218、WO2019183266、WO2020013170和WO2020068752。

[0454] FLT3R激动剂

[0455] 在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐与FLT3R激动剂一起施用。在一些实施方案中,将本文提供的化合物或其药学上可接受的盐与FLT3配体一起施用。在一些实施方案中,将本文提供的化合物或其药学上可接受的盐与FLT3L-Fc融合蛋白一起施用,例如,如WO2020263830中所述。在一些实施方案中,将本文提供的化合物或其药学上可接受的盐与GS-3583或CDX-301一起施用。在一些实施方案中,将本文提供的化合物或其药学上可接受的盐与GS-3583一起施用。

[0456] TNF受体超家族(TNFRSF)成员激动剂或活化剂

[0457] 在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种TNF受体超家族(TNFRSF)成员的激动剂一起施用,该激动剂例如以下中的一种或多种的激动剂:TNFRSF1A(NCBI基因ID:7132)、TNFRSF1B(NCBI基因ID:7133)、TNFRSF4(OX40、CD134;NCBI基因ID:7293)、TNFRSF5(CD40;NCBI基因ID:958)、TNFRSF6(FAS,NCBI基因ID:355)、TNFRSF7(CD27,NCBI基因ID:939)、TNFRSF8(CD30,NCBI基因ID:943)、TNFRSF9(4-1BB、CD137,NCBI基因ID:3604)、TNFRSF10A(CD261、DR4、TRAILR1,NCBI基因ID:8797)、TNFRSF10B(CD262、DR5、TRAILR2,NCBI基因ID:8795)、TNFRSF10C(CD263、TRAILR3,NCBI基因ID:8794)、TNFRSF10D(CD264、TRAILR4,NCBI基因ID:8793)、TNFRSF11A(CD265、RANK,NCBI基因ID:8792)、TNFRSF11B(NCBI基因ID:4982)、TNFRSF12A(CD266,NCBI基因ID:51330)、TNFRSF13B(CD267,NCBI基因ID:23495)、TNFRSF13C(CD268,NCBI基因ID:115650)、TNFRSF16(NGFR、CD271,NCBI基因ID:4804)、TNFRSF17(BCMA、CD269,NCBI基因ID:608)、TNFRSF18(GITR、CD357,NCBI基因ID:8784)、TNFRSF19(NCBI基因ID:55504)、TNFRSF21(CD358、DR6,NCBI基因ID:27242)和TNFRSF25(DR3,NCBI基因ID:8718)。

[0458] 可共同施用的示例抗TNFRSF4(OX40)抗体包括MEDI6469、MEDI6383、他沃立珠单抗(MEDI0562)、MOXR0916、PF-04518600、RG-7888、GSK-3174998、INCAGN1949、BMS-986178、GBR-8383、ABBV-368,以及WO2016179517、WO2017096179、WO2017096182、WO2017096281和WO2018089628中所述的那些。

[0459] 可共同施用的示例抗TNFRSF5(CD40)抗体包括RG7876、SEA-CD40、APX-005M和ABBV-428。

[0460] 在一些实施方案中,共同施用抗TNFRSF7(CD27)抗体伐立鲁单抗(CDX-1127)。

[0461] 可共同施用的示例抗TNFRSF9(4-1BB、CD137)抗体包括乌瑞鲁单抗、乌托鲁单抗(PF-05082566)、AGEN-2373和ADG-106。

[0462] 在一些实施方案中,共同施用抗TNFRSF17(BCMA)抗体GSK-2857916。

[0463] 可共同施用的示例抗TNFRSF18(GITR)抗体包括MEDI1873、FPA-154、INCAGN-1876、TRX-518、BMS-986156、MK-1248、GWN-323,以及WO2017096179、WO2017096276、WO2017096189和WO2018089628中所述的那些。在一些实施方案中,共同施用共同靶向TNFRSF4(OX40)和TNFRSF18(GITR)的抗体或其片段。此类抗体例如在WO2017096179和WO2018089628中描述。

[0464] 可共同施用的靶向TNFRSF家族成员的双特异性抗体包括PRS-343(CD-137/HER2)、AFM26(BCMA/CD16A)、AFM-13(CD16/CD30)、奥尼妥单抗(odronextamab)(REGN-1979;CD20/CD3)、AMG-420(BCMA/CD3)、INHIBRX-105(4-1BB/PDL1)、FAP-4-IBBL(4-1BB/FAP)、普拉莫单

抗(plamotamab)(XmAb-13676;CD3/CD20)、RG-7828(CD20/CD3)、CC-93269(CD3/BCMA)、REGN-5458(CD3/BCMA)和IMM-0306(CD47/CD20)。

[0465] TGFβ拮抗剂

[0466] 在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐与TGFβ拮抗剂一起施用。在一些实施方案中,TGFβ拮抗剂是TGFβ-特异性抗体。可使用本领域技术人员已知的方法(诸如PCT国际申请公布号WO 2018/129329和美国专利号9,518,112中描述的那些)来制备和表征TGFβ-特异性抗体。在一些实施方案中,TGFβ拮抗剂与TGFβ潜在相关肽(LAP)(例如TGFβ1-LAP)结合。可使用本领域技术人员已知的方法(诸如美国专利号8,198,412或美国专利号10,017,567中描述的那些)来制备和表征TGFβ1-LAP特异性抗体。在一些实施方案中,TGFβ拮抗剂以环境依赖性方式(例如与TGFδβ在特定组织或器官中的表现无关)与TGFβ(例如TGFβ1)结合。在一些实施方案中,TGFβ拮抗剂以环境依赖性方式与TGFβ(例如TGFβ1)结合。在一些实施方案中,TGFβ拮抗剂阻断位于细胞外基质(例如肝脏的结缔组织)中的潜在TGFβ(例如潜在TGFβ1)的活化。在一些实施方案中,TGFβ拮抗剂阻断位于胸腺、淋巴结或肿瘤微环境(例如患有肝癌的患者)中的潜在TGFβ(例如潜在TGFβ1)的活化。在一些实施方案中,TGFβ拮抗剂通过潜在TGFβ结合蛋白(LTBP)来阻断潜在TGFβ(例如潜在TGFβ1)的活化。在一些实施方案中,TGFβ拮抗剂通过糖蛋白-A重复主要蛋白(GARP)来阻断潜在TGFβ(例如潜在TGFβ1)的活化,例如美国专利号10,000,572中所描述的。在一些实施方案中,TGFβ拮抗剂是ARGX-115。在一些实施方案中,TGFβ拮抗剂是SK-181。在一些实施方案中,TGFβ拮抗剂是与LAP-TGFβ复合物特异性结合的抗潜在相关肽(LAP)抗体。在一些实施方案中,抗LAP抗体与例如肝脏中结缔组织的细胞外基质(ECM)中的LAP-TGFβ复合物特异性结合。在一些实施方案中,抗LAP抗体在某些免疫抑制细胞类型诸如调节性T细胞(Treg)、肿瘤相关巨噬细胞或髓源性抑制细胞(例如在肿瘤微环境中)的表面上与LAP-TGFβ复合物特异性结合。在一些实施方案中,抗LAP抗体是TLS-01抗体。在一些实施方案中,抗LAP抗体在任何环境中与LAP-TGFβ复合物特异性结合。在一些实施方案中,抗LAP抗体是TLS-02抗体。在一些实施方案中,TGFβ拮抗剂包括TGFβ受体。在一些实施方案中,TGFβ拮抗剂是TGFβ受体-Fc融合蛋白。在一些实施方案中,TGFβ拮抗剂是包含TGFβ受体的抗体。例如在PCT国际公开号WO 2019/113123A1和WO 2019/113464 A1中已经描述了包含可与本文提供的组合物和方法结合使用的TGFβ受体的TGFβ拮抗剂。

[0467] 双特异性T细胞衔接物

[0468] 在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐与双特异性T细胞衔接物(例如,不具有Fc)或抗CD3双特异性抗体(例如,具有Fc)一起施用。可共同施用的例示性抗CD3双特异性抗体或BiTE包括度妥昔珠单抗(duvortuxizumab)(JNJ-64052781;CD19/CD3)、AMG-211(CEA/CD3)、AMG-160(PSMA/CD3)、RG7802(CEA/CD3)、ERY-974(CD3/GPC3)、PF-06671008(钙粘蛋白/CD3)、APVO436(CD123/CD3)、氟替珠单抗(flotetuzumab)(CD123/CD3)、奥尼妥单抗(odronextamab)(REGN-1979;CD20/CD3)、MCLA-117(CD3/CLEC12A)、JNJ-0819(heme/CD3)、JNJ-7564(CD3/heme)、AMG-757(DLL3-CD3)、AMG-330(CD33/CD3)、AMG-420(BCMA/CD3)、AMG-427(FLT3/CD3)、AMG-562

(CD19/CD3)、AMG-596(EGFRvIII/CD3)、AMG-673(CD33/CD3)、AMG-701(BCMA/CD3)、AMG-757(DLL3/CD3)、AMG-211(CEA/CD3)、贝林妥欧单抗(blinatumomab)(CD19/CD3)、huGD2-BsAb(CD3/GD2)、ERY974(GPC3/CD3)、GEMoab(CD3/PSCA)、RG6026(CD20/CD3)、RG6194(HER2/CD3)、PF-06863135(BCMA/CD3)、SAR440234(CD3/CDw123)、JNJ-9383(MGD-015)、AMG-424(CD38/CD3)、泰妥单抗(tidutamab)(XmAb-18087(SSTR2/CD3))、JNJ-63709178(CD123/CD3)、MGD-007(CD3/gpA33)、MGD-009(CD3/B7H3)、IMCgp100(CD3/gp100)、XmAb-14045(CD123/CD3)、XmAb-13676(CD3/CD20)泰妥单抗(XmAb-18087;SSTR2/CD3)、卡妥索单抗(catumaxomab)(CD3/EpCAM)、REGN-4018(MUC16/CD3)、莫妥珠单抗(mosunetuzumab)(RG-7828;CD20/CD3)、CC-93269(CD3/BCMA)、REGN-5458(CD3/BCMA)、GRB-1302(CD3/Erbb2)、GRB-1342(CD38/CD3)、GEM-333(CD3/CD33)。视情况而定,抗CD3结合双特异性分子可具有或可不具有Fc。可共同施用的例示性双特异性T细胞衔接物靶向CD3和如本文所述的肿瘤相关抗原,包括例如CD19(例如,博纳吐单抗);CD33(例如,AMG330);CEA(例如,MEDI-565);受体酪氨酸激酶样孤儿受体1(ROR1)(Gohil等人,Oncoimmunology.(2017)5月17日;6(7):e1326437);PD-L1(Horn等人,Oncotarget.2017年8月3日;8(35):57964-57980);以及EGFRvIII(Yang等人,Cancer Lett.2017年9月10日;403:224-230)。

[0469] 双特异性和三特异性自然杀伤(NK)细胞衔接物

[0470] 在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐与双特异性NK细胞衔接物(BiKE)或三特异性NK细胞衔接物(TriKE)(例如,不具有Fc)或者抗以下项的双特异性抗体(例如,具有Fc)一起施用:NK细胞活化受体,例如CD16A、C型凝集素受体(CD94/NKG2C、NKG2D、NKG2E/H和NKG2F)、天然细胞毒性受体(NKp30、NKp44和NKp46)、杀伤细胞C型凝集素样受体(NKp65、NKp80)、Fc受体Fc γR(其介导抗体依赖性细胞毒性)、SLAM家族受体(例如,2B4、SLAM6和SLAM7)、杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR)(KIR-2DS和KIR-3DS)、DNAM-1和CD137(41BB)。可共同施用的例示性抗CD16双特异性抗体、BiKE或TriKE包括AFM26(BCMA/CD16A)和AFM-13(CD16/CD30)。视情况而定,抗CD16结合双特异性分子可具有或可不具有Fc。可共同施用的例示性双特异性NK细胞衔接物靶向CD16和如本文所述的一种或多种肿瘤相关抗原,包括例如CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD123、EGFR、EpCAM、神经节苷脂GD2、HER2/neu、HLA II类和FOLR1。BiKE和TriKE例如在以下文献中描述:Felices等人,Methods Mol Biol.(2016)1441:333-346;Fang等人,Semin Immunol.(2017)31:37-54。

[0471] MCL1细胞凋亡调节因子,BCL2家族成员(MCL1)抑制剂

[0472] 在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐与MCL1细胞凋亡调节因子BCL2家族成员(MCL1,TM;EAT;MCL1L;MCL1S;Mcl-1;BCL2L3;MCL1-ES;bcl2-L-3;mcl1/EAT;NCBI基因ID:4170)的抑制剂一起施用。MCL1抑制剂的示例包括tapotoclax(AMG-176)、AMG-397、S-64315、AZD-5991、483-LM、A-1210477、UMI-77、JKY-5-037、PRT-1419、GS-9716以及WO2018183418、WO2016033486和WO2017147410中所述的那些。

[0473] SHP2抑制剂

[0474] 在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐与蛋白酪氨酸磷酸酶非受体11型抑制剂(PTPN11BPTP3、CFC、JMML、METCDS、NS1、PTP-1D、PTP2C、SH-PTP2、SH-PTP3、SHP2NCBI基因ID:5781)一起施用。SHP2抑制剂的示例包括TNO155(SHP-099)、RMC-4550、JAB-3068、RMC-4630以及WO2018172984和WO2017211303中所述的那些。

[0475] 造血祖细胞激酶1(HPK1)抑制剂和降解剂

[0476] 在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐与丝裂原活化蛋白激酶激酶1(MAP4K1,HPK1;NCBI基因ID:11184)的抑制剂一起施用。造血祖细胞激酶1(HPK1)抑制剂的示例包括但不限于WO2020092621、WO2018183956、WO2018183964、WO2018167147、WO2018049152、WO2020092528、WO2016205942、WO2016090300、WO2018049214、WO2018049200、WO2018049191、WO2018102366、WO2018049152和WO2016090300中所述的那些。

[0477] 细胞凋亡信号调节激酶(ASK)抑制剂

[0478] 在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐与ASK抑制剂,例如丝裂原活化蛋白激酶激酶5(MAP3K5;ASK1,MAPKKK5,MEKK5;NCBI基因ID:4217)一起施用。ASK1抑制剂的示例包括WO2011008709(Gilead Sciences)和WO 2013112741(Gilead Sciences)中所述的那些。

[0479] 布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂

[0480] 在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐与布鲁顿酪氨酸激酶(BTK、AGMX1、AT、ATK、BPK、IGHD3、IMD1、PSCTK1、XLA;NCBI基因ID:695)的抑制剂一起施用。BTK抑制剂的示例包括(S)-6-氨基-9-(1-(丁-2-炔酰基)吡咯烷-3-基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮、阿卡替尼(acalabrutinib)(ACP-196)、泽布替尼(zanubrutinib)(BGB-3111)、CB988、HM71224、依鲁替尼(ibrutinib)、M-2951(依武布替尼(evobrutinib))、M7583、替拉鲁替尼(tirabrutinib)(ONO-4059)、PRN-1008、司培替尼(spebrutinib)(CC-292)、TAK-020、维卡布替尼(vecabrutinib)、ARQ-531、SHR-1459、DTRMWXHS-12、PCI-32765和TAS-5315。

[0481] 细胞周期素依赖性激酶(CDK)抑制剂

[0482] 在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐与细胞周期蛋白依赖激酶1(CDK1、CDC2;CDC28A;P34CDC2;NCBI基因ID:983);细胞周期素依赖性激酶2(CDK2、CDKN2;p33(CDK2);NCBI基因ID:1017);细胞周期素依赖性激酶3(CDK3;NCBI基因ID:1018);细胞周期素依赖性激酶4(CDK4,CMM3;PSK-J3;NCBI基因ID:1019);细胞周期素依赖性激酶6(CDK6、MCPH12;PLSTIRE;NCBI基因ID:1021);细胞周期素依赖性激酶7(CDK7、CAK;CAK1;HCAK;MO15;STK1;CDKN7;p39MO15;NCBI基因ID:1022)或细胞周期素依赖性激酶9(CDK9、TAK;C-2k;CTK1;CDC2L4;PITALRE;NCBI基因ID:1025)的抑制剂一

起施用。CDK 1、2、3、4、6、7和/或9的抑制剂包括阿贝西利(abemaciclib)、阿沃西地(alvocidib)(HMR-1275,夫拉平度(flavopiridol))、AT-7519、迪那西利(dinaciclib)、爱博新(ibrance)、FLX-925、LEE001、帕博西利(palbociclib)、萨姆西利(samuraciclib)、瑞博西利(ribociclib)、利戈替布(rigosertib)、selinexor、UCN-01、SY1365、CT-7001、SY-1365、G1T38、米尔西利(milciclib)、曲拉西利(trilaciclib)、辛莫罗塞替布(simurosertib)水合物(TAK931)和TG-02。

[0483] 盘状结构域受体(DDR)抑制剂

[0484] 在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐与盘状结构域受体酪氨酸激酶1(DDR1、CAK、CD167、DDR、EDDR1、HGK2、MCK10、NEP、NTRK4、PTK3、PTK3A、RTK6、TRKE;NCBI基因ID:780);以及/或者盘状结构域受体酪氨酸激酶2(DDR2、MIG20a、NTRKR3、TKT、TYRO10、WRCN;NCBI基因ID:4921)的抑制剂结合。DDR抑制剂的示例包括达沙替尼(dasatinib)以及WO2014/047624(Gilead Sciences)、US2009-0142345(Takeda Pharmaceutical)、US2011-0287011(Oncomed Pharmaceuticals)、WO2013/027802(Chugai Pharmaceutical)和WO2013/034933(Imperial Innovations)中所公开的那些。

[0485] 靶向E3连接酶配体缀合物

[0486] 在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐与靶向E3连接酶配体缀合物一起施用。此类缀合物具有靶蛋白结合部分和E3连接酶结合部分(例如,细胞凋亡蛋白的抑制剂(IAP)(例如,XIAP、c-IAP1、c-IAP2、NIL-IAP、Bruce和生存素)E3泛素连接酶结合部分、Von Hippel-Lindau E3泛素连接酶(VHL)结合部分、cereblon E3泛素连接酶结合部分、小鼠双分钟2同源物(MDM2)E3泛素连接酶结合部分),并且可用于例如通过泛素途径促进或增加靶向蛋白的降解。在一些实施方案中,靶向E3连接酶配体缀合物包含:靶向或结合本文所述的蛋白质的靶向或结合部分,以及E3连接酶配体或结合部分。在一些实施方案中,靶向E3连接酶配体缀合物包含靶向或结合选自以下项的蛋白质的靶向或结合部分:Cbl原癌基因B(CBLB;Cbl-b、Nbla00127、RNF56;NCBI基因ID:868)和低氧诱导因子1亚基α(HIF1A;NCBI基因ID:3091)的抑制剂一起施用。在一些实施方案中,靶向E3连接酶配体缀合物包含激酶抑制剂(例如,小分子激酶抑制剂,例如BTK和E3连接酶配体或结合部分的小分子激酶抑制剂)。参见例如WO2018098280。在一些实施方案中,靶向E3连接酶配体缀合物包含:靶向或结合白介素-1(IL-1)受体相关激酶-4(IRAK-4);迅速加速性纤维肉瘤(RAF,诸如c-RAF、A-RAF和/或B-RAF)、c-Met/p38或BRD蛋白的结合部分;以及E3连接酶配体或结合部分。参见例如WO2019099926、WO2018226542、WO2018119448、WO2018223909、WO2019079701。可共同施用的另外的靶向E3连接酶配体缀合物例如在WO2018237026、WO2019084026、WO2019084030、WO2019067733、WO2019043217、WO2019043208和WO2018144649中有描述。

[0487] 组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂

[0488] 在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上

可接受的盐与组蛋白脱乙酰酶,例如组蛋白脱乙酰酶9(HDAC9、HD7、HD7b、HD9、HDAC、HDAC7,HDAC7B、HDAC9B、HDAC9FL、HDRP、MITR;基因ID:9734)的抑制剂一起施用。HDAC抑制剂的示例包括艾贝司他(abexinostat)、ACY-241、AR-42、BEBT-908、贝利司他(belinostat)、CKD-581、CS-055(HBI-8000)、CUDC-907(非美诺司他(fimepinostat))、恩替司他(entinostat)、吉维司他(givinostat)、莫西司他(mocetinostat)、帕比司他(panobinostat)、普瑞司他(pracinostat)、奎西诺司他(quisinostat)(JNJ-26481585)、瑞米司他、利可林司他(ricolinostat)、SHP-141、丙戊酸(VAL-001)、伏立诺他、替莫司汀(tinostamustine)、瑞美司他(remetinostat)和恩替司他(entinostat)。

[0489] 吲哚胺-吡咯-2,3-双加氧酶(IDO1)抑制剂

[0490] 在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐与吲哚胺2,3-加双氧酶1(IDO1;NCBI基因ID:3620)的抑制剂一起施用。IDO1抑制剂的示例包括BLV-0801、艾卡哚司他(epacadostat)、林罗司他(linrodostat)(F-001287、BMS-986205)、GBV-1012、GBV-1028、GDC-0919、吲哚莫德(indoximod)、NKTR-218、基于NLG-919的疫苗、PF-06840003、吡喃萘醌衍生物(SN-35837)、瑞米司他(resminostat)、SBLK-200802和shIDO-ST、EOS-200271、KHK-2455和LY-3381916。

[0491] Janus激酶(JAK)抑制剂

[0492] 在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐与Janus激酶1(JAK1、JAK1A、JAK1B、JTK3;NCBI基因ID:3716);Janus激酶2(JAK2、JTK10;THCYT3;NCBI基因ID:3717);以及/或者Janus激酶3(JAK3、JAK-3、JAK3_HUMAN、JAKL、L-JAK、LJAK;NCBI基因ID:3718)的抑制剂一起施用。JAK抑制剂的示例包括AT9283、AZD1480、巴瑞替尼(baricitinib)、BMS-911543、菲卓替尼(fedratinib)、非戈替尼(filgotinib)(GLPG0634)、甘地替尼(gandotinib)(LY2784544)、INCB039110(伊他替尼(itacitinib))、来他替尼(lestaurtinib)、莫米替尼(momelotinib)(CYT0387)、马来酸伊格替尼(NS-018)、帕克替尼(pacritinib)(SB1518)、培非替尼(peficitinib)(ASP015K)、鲁索替尼(ruxolitinib)、托法替尼(tofacitinib)(以前称为枸橼酸托法替尼(tasocitinib))、INCB052793和XL019。

[0493] 赖氨酰氧化酶样蛋白(LOXL)抑制剂

[0494] 在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐与LOXL蛋白,例如LOXL1(NCBI基因ID:4016)、LOXL2(NCBI基因ID:4017)、LOXL3(NCBI基因ID:84695)、LOXL4(NCBI基因ID:84171)和/或LOX(NCBI基因ID:4015)的抑制剂一起施用。LOXL2抑制剂的示例包括WO 2009017833(Arresto Biosciences)、WO 2009035791(Arresto Biosciences)和WO 2011097513(Gilead Biologics)中所述的抗体。

[0495] 基质金属蛋白酶(MMP)抑制剂

[0496] 在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐与基质金属肽酶(MMP),例如MMP1(NCBI基因ID:4312)、MMP2(NCBI基因ID:

4313)、MMP3(NCBI基因ID:4314)、MMP7(NCBI基因ID::4316)、MMP8(NCBI基因ID:4317)、MMP9(NCBI基因ID:4318)、MMP10(NCBI基因ID:4319)、MMP11(NCBI基因ID:4320)、MMP12(NCBI基因ID:4321)、MMP13(NCBI基因ID:4322)、MMP14(NCBI基因ID:4323)、MMP15(NCBI基因ID:4324)、MMP16(NCBI基因ID:4325)、MMP17(NCBI基因ID:4326)、MMP19(NCBI基因ID:4327)、MMP20(NCBI基因ID:9313)、MMP21(NCBI基因ID:118856)、MMP24(NCBI基因ID:10893)、MMP25(NCBI基因ID:64386)、MMP26(NCBI基因ID:56547)、MMP27(NCBI基因ID:64066)和/或MMP28(NCBI基因ID:79148)的抑制剂一起施用。MMP9抑制剂的示例包括马立马司他(BB-2516)、西马司他(Ro 32-3555)、GS-5745(安德卡利昔单抗)以及WO 2012027721(Gilead Biologics)中所述的那些。

[0497] RAS和RAS途径抑制剂

[0498] 在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐与KRAS原癌基因GTP酶(KRAS;又名NS;NS3;CFC2;RALD;K-Ras;KRAS1;KRAS2;RASK2;KI-RAS;C-K-RAS;K-RAS2A;K-RAS2B;K-RAS4A;K-RAS4B;c-Ki-ras2;NCBI基因ID:3845);NRAS原癌基因GTP酶(NRAS;又名NS6;CMNS;NCMS;ALPS4;N-ras;NRAS1;NCBI基因ID:4893)或HRAS原癌基因GTP酶(HRAS;又名CTLO;KRAS;HAMSV;HRAS1;KRAS2;RASH1;RASK2;Ki-Ras;p21ras;C-H-RAS;c-K-ras;H-RASIDX;c-Ki-ras;C-BAS/HAS;C-HA-RAS1;NCBI基因ID:3265)的抑制剂一起施用。Ras抑制剂可在多核苷酸(例如,转录抑制剂)或多肽(例如,GTP酶抑制剂)水平上抑制Ras。在一些实施方案中,抑制剂靶向Ras途径中的一种或多种蛋白质,例如抑制EGFR、Ras、Raf(A-Raf、B-Raf、C-Raf)、MEK(MEK1、MEK2)、ERK、PI3K、AKT和mTOR中的一种或多种。可共同施用的例示性K-Ras抑制剂包括洛满舒膜(sotorasib)(AMG-510)、COTI-219、ARS-3248、WDB-178、BI-3406、BI-1701963、SML-8-73-1(G12C)、阿达格拉西布(adagrasib)(MRTX-849)、ARS-1620(G12C)、SML-8-73-1(G12C)、化合物3144(G12D)、Kobe0065/2602(Ras GTP)、RT11、MRTX-849(G12C)和K-Ras(G12D)选择性抑制肽,包括KRpep-2和KRpep-2d。例示性KRAS mRNA抑制剂包括抗KRAS U1适配物、AZD-4785、siG12D-LODER™和siG12D外泌体。可共同施用的例示性MEK抑制剂包括比美替尼(binimetinib)、考比替尼(cobimetinib)、PD-0325901、匹马赛替尼(pimasertib)、RG-7304、司美替尼(selumetinib)、曲美替尼以及下文和本文所述的那些。可共同施用的例示性Raf二聚体抑制剂包括BGB-283、HM-95573、LXH-254、LY-3009120、RG7304和TAK-580。可共同施用的例示性ERK抑制剂包括LTT-462、LY-3214996、MK-8353、拉伏替尼(ravoxertinib)和乌利替尼(ulixertinib)。可共同施用的例示性Ras GTP酶抑制剂包括利戈替布。可共同施用的说明性PI3K抑制剂包括艾德利西布(Zydelig®)、阿博利西布、布帕利西布、吡替西布(pictilisib)、伊纳沃利西布(inavolisib)(RG6114)、ASN-003。可共同施用的例示性AKT抑制剂包括卡帕塞替尼和GSK2141795。可共同施用的例示性PI3K/mTOR抑制剂包括达托利西布(dactolisib)、奥米利塞(omipalisib)、伏他利塞(voxtalisib)、吉达利塞(gedatolisib)、GSK2141795、GSK-2126458、依那利西布(RG6114)、沙帕色替(sapanisertib)、ME-344、西罗莫司(口服纳米无定形制剂,癌症)、外消旋酪氨酸(TYME-88(mTOR/细胞色素P450 3A4))、坦西莫司(TORISEL®,CCI-779)、CC-115、昂那色替

(onatasertib)(CC-223)、SF-1126和PQR-309(比米利塞(bimiralisib))。在一些实施方案中,具有CDKN2A突变的Ras驱动的癌症(例如,NSCLC)可通过共同施用MEK抑制剂司美替尼和CDK4/6抑制剂帕博西利来抑制。参见例如Zhou等人,Cancer Lett.2017年11月1日;408:130-137。而且,K-RAS和突变体N-RAS可通过不可逆的ERBB1/2/4抑制剂来那替尼来降低。参见例如Booth等人,Cancer Biol Ther.2018年2月1日;19(2):132-137。

[0499] 丝裂原活化蛋白激酶(MEK)抑制剂

[0500] 在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐与丝裂原活化蛋白激酶激酶7(MAP2K7、JNKK2、MAPKK7、MEK、MEK 7、MKK7、PRKMK7、SAPKK-4、SAPKK4;NCBI基因ID:5609)的抑制剂一起施用。MEK抑制剂的示例包括安卓奎诺尔(antroquinonol)、比美替尼、考比替尼(GDC-0973,XL-518)、MT-144、司美替尼(AZD6244)、索拉非尼(sorafenib)、曲美替尼(GSK1120212)、优普色替(uprosertib)+曲美替尼、PD-0325901、匹马赛替尼、LTT462、AS703988、CC-90003和瑞法替尼(refametinib)。

[0501] 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂

[0502] 在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐与磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基,例如磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基α(PIK3CA、CLAPO、CLOVE、CWS5、MCAP、MCM、MCMTC、PI3K、PI3K-α、p110-α;NCBI基因ID:5290);磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基β(PIK3CB、P110BETA、PI3K、PI3KBETA、PIK3C1;NCBI基因ID:5291);磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基γ(PIK3CG、PI3CG、PI3K、PI3Kγ、PIK3、p110γ、p120-PI3K;基因ID:5494);以及/或者磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基δ(PIK3CD、APDS、IMD14、P110DELTA、PI3K、p110D,NCBI基因ID:5293)的抑制剂一起施用。在一些实施方案中,PI3K抑制剂是泛PI3K抑制剂。PI3K抑制剂的示例包括ACP-319、AEZA-129、AMG-319、AS252424、AZD8186、BAY 10824391、BEZ235、布帕利西布(BKM120)、BYL719(阿博利西布)、CH5132799、科潘利西布(BAY 80-6946)、杜韦利西布、GDC-0032、GDC-0077、GDC-0941、GDC-0980、GSK2636771、GSK2269557、艾德利西布(Zydelig®)、INCB50465、IPI-145、IPI-443、IPI-549、KAR4141、LY294002、LY3023414、MLN1117、OXY111A、PA799、PX-866、RG7604、瑞格替尼、RP5090、RP6530、SRX3177、塔塞利西布、TG100115、TGR-1202(恩布拉西布(umbralisib))、TGX221、WX-037、X-339、X-414、XL147(SAR245408)、XL499、XL756、渥曼青霉素、ZSTK474,以及在WO2005113556(ICOS)、WO 2013/052699(Gilead Calistoga)、WO2013116562(Gilead Calistoga)、WO2014100765(Gilead Calistoga)、WO2014100767(Gilead Calistoga)和WO2014201409(Gilead Sciences)中所述的化合物。

[0503] 脾酪氨酸激酶(SYK)抑制剂

[0504] 在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐与脾相关酪氨酸激酶(SYK、p72-Syk、NCBI基因ID:6850)的抑制剂一起施用。SYK抑制剂的示例包括6-(1H-吲唑-6-基)-N-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺、BAY-61-3606、赛度替尼(cerdulatinib)(PRT-062607)、依托司替尼(entospletinib)、福他替尼

(fostamatinib)(R788)、HMPL-523、NVP-QAB 205AA、R112、R343、他马替尼(tamatinib)(R406)、古沙替尼(gusacitinib)(ASN-002),以及在US8450321(Gilead Connecticut)和US20150175616中所述的那些。

[0505] Toll样受体(TLR)激动剂

[0506] 在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐与toll样受体(TLR)的激动剂,例如TLR1(NCBI基因ID:7096)、TLR2(NCBI基因ID:7097)、TLR3(NCBI基因ID:7098)、TLR4(NCBI基因ID:7099)、TLR5(NCBI基因ID:7100)、TLR6(NCBI基因ID:10333)、TLR7(NCBI基因ID:51284)、TLR8(NCBI基因ID:51311)、TLR9(NCBI基因ID:54106)、以及/或者TLR10(NCBI基因ID:81793)的激动剂一起施用。可共同施用的示例TLR7激动剂包括DS-0509、GS-9620(维沙莫特)、维沙莫特类似物、LHC-165、TMX-101(咪喹莫特)、GSK-2245035、瑞喹莫德、DSR-6434、DSP-3025、IMO-4200、MCT-465、MEDI-9197、3M-051、SB-9922、3M-052、Limtop、TMX-30X、TMX-202、RG-7863、RG-7795、BDB-001、DSP-0509,以及US20100143301(Gilead Sciences)、US20110098248(Gilead Sciences)和US20090047249(Gilead Sciences)、US20140045849(Janssen)、US20140073642(Janssen)、WO2014056953(Janssen)、WO2014076221(Janssen)、WO2014128189(Janssen)、US20140350031(Janssen)、WO2014023813(Janssen)、US20080234251(Array Biopharma)、US20080306050(Array Biopharma)、US20100029585(Ventirx Pharma)、US20110092485(Ventirx Pharma)、US20110118235(Ventirx Pharma)、US20120082658(Ventirx Pharma)、US20120219615(Ventirx Pharma)、US20140066432(Ventirx Pharma)、US20140088085(Ventirx Pharma)、US20140275167(Novira Therapeutics)和US20130251673(Novira Therapeutics)中所公开的化合物。可共同施用的TLR7/TLR8激动剂是NKTR-262。可共同施用的示例TLR8激动剂包括E-6887、IMO-4200、IMO-8400、IMO-9200、MCT-465、MEDI-9197、莫托莫(motolimod)、瑞喹莫德、GS-9688、VTX-1463、VTX-763、3M-051、3M-052,以及US20140045849(Janssen)、US20140073642(Janssen)、WO2014/056953(Janssen)、WO2014/076221(Janssen)、WO2014/128189(Janssen)、US20140350031(Janssen)、WO2014/023813(Janssen)、US20080234251(Array Biopharma)、US20080306050(Array Biopharma)、US20100029585(Ventirx Pharma)、US20110092485(Ventirx Pharma)、US20110118235(Ventirx Pharma)、US20120082658(Ventirx Pharma)、US20120219615(Ventirx Pharma)、US20140066432(Ventirx Pharma)、US20140088085(Ventirx Pharma)、US20140275167(Novira Therapeutics)和US20130251673(Novira Therapeutics)中所公开的化合物。可共同施用的示例TLR9激动剂包括AST-008、CMP-001、IMO-2055、IMO-2125、利尼莫特(litenimod)、MGN-1601、BB-001、BB-006、IMO-3100、IMO-8400、IR-103、IMO-9200、阿格托莫特(agatolimod)、DIMS-9054、DV-1079、DV-1179、AZD-1419、来非莫特(leftolimod)(MGN-1703)、CYT-003、CYT-003-QbG10和PUL-042。TLR3激动剂的示例包括雷他莫德、聚ICLC、RIBOXXON®、Apoxxim、RIBOXXIM®、IPH-33、MCT-465、MCT-475和ND-1.1。

[0507] 酪氨酸激酶抑制剂(TKI)

[0508] 在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上

可接受的盐与酪氨酸激酶抑制剂(TKI)一起施用。TKI可靶向表皮生长因子受体(EGFR)以及成纤维细胞生长因子(FGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)和血管内皮生长因子(VEGF)的受体。TKI的示例包括但不限于阿法替尼、ARQ-087(德拉赞替尼)、asp5878、AZD3759、AZD4547、博舒替尼、布加替尼、卡博替尼、西地尼布、克伦奥尼布、达克替尼、达沙替尼、多韦替尼、E-6201、厄达替尼、厄洛替尼、吉非替尼、吉瑞替尼(ASP-2215)、FP-1039、HM61713、埃克替尼、伊马替尼、KX2-391(Src)、拉帕替尼、来他替尼、乐伐替尼、米哚妥林、尼达尼布、ODM-203、奥希替尼(AZD-9291)、帕纳替尼、波齐替尼、奎扎替尼、拉多替尼、罗西替尼、索凡替尼(HMPL-012)、舒尼替尼、L-苹果酸法米替尼(MAC-4)、替沃尼布、TH-4000和MEDI-575(抗PDGFR抗体)。示例性的靶向EGFR的药剂包括奈拉替尼、妥卡替尼(ONT-380)、特伐替尼、莫博替尼(TAK-788)、DZD-9008、伐利替尼、艾维替尼(abivertinib)(ACEA-0010)、EGF816(那扎替尼(nazartinib))、奥莫替尼(olmutinib)(BI-1482694)、奥希替尼(AZD-9291)、AMG-596(EGFRvIII/CD3)、利非尼布(lifirafenib)(BGB-283)、vectibix、拉泽替尼(lazertinib)(LECLAZA®)以及在以下文献中所公开的化合物:Booth等人,Cancer Biol Ther.2018年2月1日;19(2):132-137。靶向EGFR的抗体包括但不限于莫妥昔单抗(modotuximab)、沙西妥昔单抗(cetuximab sarotalocan)(RM-1929)、瑟瑞妥单抗(seribantumab)、奈昔木单抗、迪妥昔珠单抗莫福汀(depatuxizumab mafodotin)(ABT-414)、托木妥昔单抗(tomuzotuximab)、迪妥昔珠单抗(depatuxizumab)(ABT-806)和西妥昔单抗。

[0509] 化学治疗剂

[0510] 在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐与化学治疗剂或抗肿瘤剂一起施用。

[0511] 如本文所用,术语“化学治疗剂”或“化学疗剂”(或在用化学治疗剂治疗的情况下的“化学疗法”)意在涵盖可用于治疗癌症的任何非蛋白质性(例如非肽性)化合物。化学治疗剂的示例包括但不限于:烷基化剂,诸如噻替哌和环磷酰胺(CYTOXAN®);烷基磺酸盐,诸如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡;氮杂环丙烷,诸如苯佐替哌、卡波醌、美妥替哌和乌瑞替哌;乙撑亚胺和甲基蜜胺,包括六甲蜜胺、三乙撑蜜胺、三乙撑磷酰胺、三乙撑硫代磷酰胺和三羟甲蜜胺(trimemylolomelamine);内脂,例如布拉酸和布拉它辛酮;喜树碱,包括合成类似物拓扑替康;苔藓虫素、愈伤组织抑制素(callystatin);CC-1065,包括其阿多来新、卡折来新和比折来新合成类似物;念珠藻素,尤其是念珠藻素1和念珠藻素8;尾海兔素;倍癌霉素,包括合成类似物KW-2189和CBI-TMI;艾榴塞洛素(eleutherobin);5-氮杂胞苷;水鬼蕉碱(pancratistatin);匍枝珊瑚醇(sarcodictyin);海绵抑制素(spongistatin);氮芥,诸如苯丁酸氮芥、萘氮芥、环磷酰胺、葡磷酰胺、艾伏磷酰胺、苯达莫司汀、雌莫司汀、异环磷酰胺、二氯甲基二乙胺、盐酸氧化二氯甲基二乙胺、美法仑、新恩比兴、苯芥胆甾醇、泼尼莫司汀、曲洛磷胺和尿嘧啶氮芥;亚硝基脲,诸如卡莫司汀、氯脲霉素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀和雷莫司汀;抗生素,诸如烯二炔抗生素(例如,卡奇霉素,尤其是卡奇霉素γII和卡奇霉素phiI1)、达尼霉素(包括达尼霉素A)、双膦酸盐(诸如氯膦酸盐)、埃斯帕米霉素、新抑癌素发色团和相关的发色蛋白烯二炔抗生素发色团、阿克拉霉素、放线菌素、蒽霉素(authramycin)、重氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素、卡柔比星(carabicin)、卡尼米辛(carrninomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、色霉素(chromomycin)、更生霉素、柔红霉

素、地托比星、6-重氮-5-氧代基-L-正亮氨酸、多柔比星(包括吗啉代-多柔比星、氰基吗啉代-多柔比星、2-吡咯并-多柔比星和脱氧多柔比星)、表柔比星、依索比星、伊达比星、麻西罗霉素、丝裂霉素(诸如丝裂霉素C)、霉酚酸、诺加霉素、橄榄霉素、培洛霉素、泊非霉素、嘌呤霉素、奎那霉素、罗多比星、链霉黑素、链脲菌素、杀结核菌素、乌苯美司、净司他丁和佐柔比星;抗代谢物,诸如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物,诸如去甲蝶呤、甲氨蝶呤、蝶罗呤和三甲曲沙;嘌呤类似物,诸如克拉屈滨、喷司他汀、氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤和硫鸟嘌呤;嘧啶类似物,诸如安西他滨、阿扎胞苷、6-氮尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、双脱氧尿苷、去氧氟尿苷、依诺他滨和氟尿苷;雄激素,诸如卡普睾酮、丙酸屈他雄酮、环硫雄醇、美雄烷和睾内酯;抗肾上腺类,诸如氨鲁米特、米托坦和曲洛司坦;叶酸补充剂,诸如亚叶酸;放疗剂,诸如镭-223;单端孢霉烯,尤其是T-2毒素、疣孢菌素(verracurin)A、杆孢菌素(roridin)A和蛇形菌素(anguidine);紫杉烷类,诸如紫杉醇(TAXOL®)、白蛋白结合型紫杉醇(abraxane)、多西他赛(TAXOTERE®)、卡巴他赛、BIND-014、替司他赛;萨比扎布林(sabizabulin)(Veru-111);铂类似物,诸如顺铂和卡铂、NC-6004纳米铂;醋葡醛内酯;醛磷酰胺糖苷;氨基乙酰丙酸;恩尿嘧啶;安吖啶;赫布西尔(hestrabucil);比生群;依达曲沙;地磷酰胺;秋水仙胺;地吖醌;依氟鸟氨酸(elformthine);依利醋铵;埃博霉素;依托格鲁;硝酸镓;羟基脲;香菇多糖;甲酰四氢叶酸;氯尼达明;美登木生物碱,诸如美登素和安丝菌素;米托胍腙;米托蒽醌;莫哌达醇;二胺硝吖啶;喷司他丁;蛋氨氮芥;吡柔比星;洛索蒽醌;氟嘧啶;亚叶酸;鬼臼酸;2-乙基酰肼;丙卡巴肼;多糖-K(PSK);雷佐生;根霉素;西佐喃;锗螺胺;细交链孢菌酮酸;曲贝替定、三亚胺醌;2,2',2"-三氯三甲胺;氨基甲酸酯;长春地辛;达卡巴嗪;甘露莫司汀;二溴甘露醇;二溴卫矛醇;哌泊溴烷;加西托星(gacytosine);阿拉伯糖苷("Ara-C");环磷酰胺;噻替派;苯丁酸氮芥;吉西他滨(GEMZAR®);6-硫鸟嘌呤;巯嘌呤;甲氨蝶呤;长春碱;铂;依托泊苷(VP-16);异环磷酰胺;米托蒽醌;长春新碱;长春瑞滨(NAVELBINE®);诺消灵;替尼泊苷;依达曲沙;道诺霉素;氨喋呤;昔洛达(xeloda);伊班膦酸盐;CPT-11;拓扑异构酶抑制剂RFS2000;二氟甲基鸟氨酸(DFMO);类视色素,诸如视黄酸;卡培他滨;NUC-1031;FOLFOX(亚叶酸、5-氟尿嘧啶、奥沙利铂);FOLFIRI(亚叶酸、5-氟尿嘧啶、伊立替康);FOLFOXIRI(亚叶酸、5-氟尿嘧啶、奥沙利铂、伊立替康)、FOLFIRINOX(亚叶酸、5-氟尿嘧啶、伊立替康、奥沙利铂)以及上述任何物质的药学上可接受的盐、酸或衍生物。此类试剂可缀合到抗体或本文所述的任何靶向剂上,以形成抗体-药物缀合物(ADC)或靶向药物缀合物。

[0512] 抗激素剂

[0513] "化学治疗剂"的定义中还包括抗激素剂,诸如抗雌激素和选择性雌激素受体调节剂(SERM)、芳香酶抑制剂、抗雄激素以及任何上述物质的药学上可接受的盐、酸或衍生物,其用于调节或抑制激素对肿瘤的作用。

[0514] 抗雌激素和SERM的示例包括他莫昔芬(包括NOLVADEXTM)、雷洛昔芬、屈洛昔芬、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬、雷洛昔芬盐酸盐、LY117018、奥那司酮和托瑞米芬(FARESTON®)。

[0515] 芳香酶的抑制剂调节肾上腺中雌激素的产生。示例包括4(5)-咪唑、氨鲁米特、醋酸甲地孕酮(MEGACE®)、依西美坦、福美司坦、法倔唑、伏氯唑(RIVISOR®)、来曲

唑(FEMARA®)和阿那曲唑(ARIMIDEX®)。

[0516] 抗雄激素的示例包括阿帕鲁胺、阿比特龙、恩杂鲁胺、氟他胺、加来特龙、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林、戈舍瑞林、ODM-201、APC-100、ODM-204、恩博萨莫(enobosarm)(GTX-024)、达洛鲁胺(darolutamide)和IONIS-AR-2.5Rx(反义)。

[0517] 孕酮受体拮抗剂的示例包括奥那司酮。另外的孕酮靶向剂包括TRI-CYCLEN LO(炔诺酮+乙炔雌二醇)、诺孕酯+乙炔雌二醇(Tri-Cyclen)和左炔诺孕酮。

[0518] 抗血管生成剂

[0519] 在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐与抗血管生成剂一起施用。可共同施用的抗血管生成剂包括类视色素酸及其衍生物、2-甲氧基雌二醇、ANGIOSTATIN®、ENDOSTATIN®、瑞格拉非尼、尼古帕尼、舒拉明、角鲨胺、金属蛋白酶1的组织抑制剂、金属蛋白酶2的组织抑制剂、血纤维蛋白溶酶原活化剂抑制剂1、血纤维蛋白溶酶原活化剂抑制剂2、软骨来源的抑制剂、紫杉醇(纳布-紫杉醇)、血小板因子4、硫酸鱼精蛋白(鲑精蛋白)、硫酸化甲壳质衍生物(由皇后蟹壳制备)、硫酸化多糖肽聚糖复合物(sp-pg)、星形孢菌素、基质代谢调节剂(包括脯氨酸类似物,诸如1-氮杂环丁烷-2-甲酸(LACA)、顺式羟脯氨酸、d,I-3,4-脱氢脯氨酸、硫代脯氨酸)、α,α'-联吡啶、β-氨基丙腈延胡索酸盐、4-丙基-5-(4-吡啶基)-2(3h)-噁唑酮、甲氨蝶呤、米托蒽醌、肝素、干扰素、2-巨球蛋白-血清、鸡金属蛋白酶3抑制剂(ChIMP-3)、胰凝乳蛋白酶抑制剂、β-环糊精十四硫酸酯、依泊霉素、烟曲霉素、硫代苹果酸金钠、d-青霉胺、β-1-抗胶原酶-血清、α-2-抗血纤维蛋白溶酶、比生群、氯苯扎利二钠、n-2-羧基苯基-4-氯邻氨基苯甲酸二钠或"CCA"、沙利度胺、抗血管生成甾族化合物、羧基氨基咪唑、金属蛋白酶抑制剂诸如BB-94、S100A9抑制剂诸如他喹莫德。其他抗血管新生剂包括抗体、优选针对这些血管生成生长因子的单克隆抗体:β-FGF、α-FGF、FGF-5、VEGF同种型、VEGF-C、HGF/SF和Ang-1/Ang-2。可共同施用的抗VEGFA抗体的示例包括贝伐单抗(bevacizumab)、伐努赛珠单抗(vanucizumab)、法瑞西单抗(faricimab)、迪帕西单抗(dilpacimab)(ABT-165;DLL4/VEGF)或那赛昔珠单抗(navicixizumab)(OMP-305B83;DLL4/VEGF)。

[0520] 抗纤维化剂

[0521] 在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐与抗纤维化剂一起施用。可共同施用的抗纤维化剂包括化合物诸如β氨基丙腈(BAPN),以及在US4965288中所公开的涉及赖氨酰氧化酶抑制剂及其在治疗与胶原异常沉积相关的疾病和病症中的用途和在US4997854中所公开的涉及抑制LOX以治疗各种病理纤维化状态的化合物的化合物,所述专利以引用方式并入本文。另外的示例性抑制剂在涉及诸如2-异丁基-3-氟-、氯-或溴-烯丙胺的化合物的US4943593、涉及2-(1-萘氧基甲基)-3-氟烯丙胺的US5021456、US5059714、US5120764、US5182297、US5252608、以及US20040248871中进行了描述,这些专利以引用方式并入本文。

[0522] 示例性抗纤维化剂还包括与赖氨酰氧化酶的活性位点的羰基基团反应的伯胺,并且更具体地,与羰基结合后产生通过共振稳定的产物的那些,诸如以下伯胺:乙二胺、肼、苯肼以及它们的衍生物;氨基脲和脲衍生物;氨基腈,诸如BAPN或2-硝基乙胺;不饱和或饱和

的卤代胺,诸如2-溴-乙胺、2-氯乙胺、2-三氟乙胺、3-溴丙胺和对卤代苄胺;以及硒高半胱氨酸内酯。

[0523] 其他抗纤维化剂是渗入或不渗入细胞的铜螯合剂。示例性化合物包括间接抑制剂,其阻断源自赖氨酰氧化酶对赖氨酰和羟基赖氨酰残基氧化脱氨基的醛衍生物。示例包括硫醇胺(特别是D-青霉胺)及其类似物,诸如2-氨基-5-巯基-5-甲基己酸、D-2-氨基-3-甲基-3-((2-乙酰氨基乙基)二硫代)丁酸、p-2-氨基-3-甲基-3-((2-氨基乙基)二硫代)丁酸、4-((p-1-二甲基-2-氨基-2-羧基乙基)二硫代)丁烷硫酸钠、2-乙酰氨基乙基-2-乙酰氨基乙硫醇硫酸盐和4-巯基丁烷亚磺酸钠三水合物。

[0524] 抗炎剂

[0525] 在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐与抗炎剂一起施用。示例性抗炎剂包括但不限于以下项中的一种或多种的抑制剂:精氨酸酶(ARG1(NCBI基因ID:383)、ARG2(NCBI基因ID:384))、碳酸酐酶(CA1(NCBI基因ID:759)、CA2(NCBI基因ID:760)、CA3(NCBI基因ID:761)、CA4(NCBI基因ID:762)、CA5A(NCBI基因ID:763)、CA5B(NCBI基因ID:11238)、CA6(NCBI基因ID:765)、CA7(NCBI基因ID:766)、CA8(NCBI基因ID:767)、CA9(NCBI基因ID:768)、CA10(NCBI基因ID:56934)、CA11(NCBI基因ID:770)、CA12(NCBI基因ID:771)、CA13(NCBI基因ID:377677)、CA14(NCBI基因ID:23632))、前列腺素-内过氧化物合酶1(PTGS1、COX-1;NCBI基因ID:5742)、前列腺素-内过氧化物合酶2(PTGS2、COX-2;NCBI基因ID:5743)、分泌型磷脂酶A2、前列腺素E合酶(PTGES、PGES;基因ID:9536)、花生四烯酸5-脂氧合酶(ALOX5、5-LOX;NCBI基因ID:240)、可溶性环氧化物水解酶2(EPHX2、SEH;NCBI基因ID:2053)和/或丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶8(MAP3K8、TPL2;NCBI基因ID:1326)。在一些实施方案中,抑制剂是双重抑制剂,例如COX-2/COX-1、COX-2/SEH、COX-2/CA、COX-2/5-LOX的双重抑制剂。

[0526] 可共同施用的前列腺素-内过氧化物合酶1(PTGS1,COX-1;NCBI基因ID:5742)的抑制剂的示例包括莫苯唑酸、GLY-230和TRK-700。

[0527] 可共同施用的前列腺素-内过氧化物合酶2(PTGS2,COX-2;NCBI基因ID:5743)的抑制剂的示例包括双氯芬酸、美洛昔康、帕瑞昔布、依托昔布、AP-101、塞来昔布、AXS-06、双氯芬酸钾、DRGT-46、AAT-076、美索舒利、罗美昔布、美洛昔康、伐地昔布、扎托洛芬、尼美舒利、阿尼扎芬、阿利考昔、西米考昔、地拉考昔、氟鲁咪唑、非罗昔布、马伐昔布、NS-398、帕米格雷、帕瑞昔布、罗贝昔布、罗非昔布、吴茱萸次碱、替莫昔布和扎托洛芬。可共同施用的双COX1/COX2抑制剂的示例包括HP-5000、氯诺昔康、酮咯酸氨丁三醇、溴芬酸钠、ATB-346、HP-5000。可共同施用的双COX-2/碳酸酐酶(CA)抑制剂的示例包括波马昔布和艾瑞昔布。

[0528] 可共同施用的分泌型磷脂酶A2、前列腺素E合酶(PTGES、PGES;基因ID:9536)的抑制剂的示例包括LY3023703、GRC 27864,以及WO2015158204、WO2013024898、WO2006063466、WO2007059610、WO2007124589、WO2010100249、WO2010034796、WO2010034797、WO2012022793、WO2012076673、WO2012076672、WO2010034798、WO2010034799、WO2012022792、WO2009103778、WO2011048004、WO2012087771、WO2012161965、WO2013118071、WO2013072825、WO2014167444、WO2009138376、WO2011023812、WO2012110860、WO2013153535、WO2009130242、WO2009146696、WO2013186692、

WO2015059618、WO2016069376、WO2016069374、WO2009117985、WO2009064250、WO2009064251、WO2009082347、WO2009117987和WO2008071173中所述的化合物。还发现二甲双胍可抑制COX2/PGE2/STAT3轴,并且可共同施用二甲双胍。参见例如Tong等人,Cancer Lett.(2017)389:23-32;和Liu等人,Oncotarget.(2016)7(19):28235-46。

[0529] 可共同施用的碳酸酐酶(例如,CA1(NCBI基因ID:759)、CA2(NCBI基因ID:760)、CA3(NCBI基因ID:761)、CA4(NCBI基因ID:762)、CA5A(NCBI基因ID:763)、CA5B(NCBI基因ID:11238)、CA6(NCBI基因ID:765)、CA7(NCBI基因ID:766)、CA8(NCBI基因ID:767)、CA9(NCBI基因ID:768)、CA10(NCBI基因ID:56934)、CA11(NCBI基因ID:770)、CA12(NCBI基因ID:771)、CA13(NCBI基因ID:377677)、CA14(NCBI基因ID:23632)中的一种或多种)的抑制剂的示例包括乙酰唑胺、甲醋唑胺、多佐胺、唑尼沙胺、布林佐胺和二氯苯磺胺。可共同施用的双重COX-2/CA1/CA2抑制剂包括CG100649。

[0530] 可共同施用的花生四烯酸5-脂氧合酶(ALOX5、5-LOX;NCBI基因ID:240)的抑制剂的示例包括甲氯芬那酸钠、齐留通(zileuton)。

[0531] 可共同施用的可溶性环氧化物水解酶2(EPHX2、SEH;NCBI基因ID:2053)的双抑制剂包括WO2015148954中所述的化合物。可共同施用的COX-2/SEH的双抑制剂包括WO2012082647中所述的化合物。可共同施用的SEH和脂肪酸酰胺水解酶(FAAH;NCBI基因ID:2166)的双抑制剂包括WO2017160861中所述的化合物。

[0532] 可共同施用的丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶8(MAP3K8、肿瘤进展位点2、TPL2;NCBI基因ID:1326)的抑制剂的示例包括GS-4875、GS-5290、BHM-078,以及以下文献中所述的那些:WO2006124944、WO2006124692、WO2014064215、WO2018005435;Teli等人,J Enzyme Inhib Med Chem.(2012)27(4):558-70;Gangwall等人,Curr Top Med Chem.(2013)13(9):1015-35;Wu等人,Bioorg Med Chem Lett.(2009)19(13):3485-8;Kaila等人,Bioorg Med Chem.(2007)15(19):6425-42;以及Hu等人,Bioorg Med Chem Lett.(2011)21(16):4758-61。

[0533] 肿瘤氧合剂

[0534] 在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐与促进或增加肿瘤氧合或复氧、或预防或减少肿瘤缺氧的药剂一起施用。可共同施用的例示性药剂包括例如低氧诱导因子-1α(HIF-1α)抑制剂,诸如PT-2977、PT-2385;VEGF抑制剂,诸如贝伐珠单抗(bevasizumab)、IMC-3C5、GNR-011、塔尼单抗(tanibirumab)、LYN-00101、ABT-165;和/或氧载体蛋白(例如,血红素一氧化氮和/或氧结合蛋白(HNOX)),诸如WO2007137767、WO2007139791、WO2014107171和WO2016149562中描述的OMX-302和HNOX蛋白。

[0535] 免疫治疗剂

[0536] 在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐与免疫治疗剂一起施用。在一些实施方案中,免疫治疗剂是抗体。可共同施用的示例性免疫治疗剂包括阿巴伏单抗(abagovomab)、AB308、ABP-980、阿德木单抗(adecatumumab)、阿夫土珠(afutuzumab)、阿仑单抗(alemtuzumab)、阿妥莫单抗

(altumomab)、阿麦妥单抗(amatuximab)、安那莫单抗(anatumomab)、阿西莫单抗(arcitumomab)、阿替利珠单抗、巴威单抗(bavituximab)、贝妥莫单抗(bectumomab)、贝伐珠单抗(bevacizumab)、比瓦妥珠单抗(bivatuzumab)、博纳吐单抗(blinatumomab)、本妥昔单抗(brentuximab)、卡米丹鲁单抗(camidanlumab)、坎妥珠单抗(cantuzumab)、卡妥索单抗(catumaxomab)、CC49、西妥昔单抗(cetuximab)、西他土珠单抗(citatuzumab)、西妥木单抗(cixutumumab)、克利妥珠单抗(clivatuzumab)、可那木单抗(conatumumab)、达西珠单抗(dacetuzumab)、达洛珠单抗(dalotuzumab)、达雷木单抗(daratumumab)、地莫单抗(detumomab)、迪妥昔单抗(dinutuximab)、度纳利单抗(domvanalimab)、曲齐妥单抗(drozitumab)、度利戈妥单抗(duligotumab)、杜西格单抗(dusigitumab)、埃克莫昔单抗(ecromeximab)、埃罗妥珠单抗(elotuzumab)、依米妥单抗(emibetuzumab)、恩司昔单抗(ensituximab)、厄妥索单抗(ertumaxomab)、埃达珠单抗(etaracizumab)、法妥珠单抗(farletuzumab)、非拉妥珠单抗(ficlatuzumab)、芬妥木单抗(figitumumab)、弗兰妥他单抗(flanvotumab)、氟妥昔单抗(futuximab)、加尼单抗(ganitumab)、吉妥单抗(gemtuzumab)、吉妥昔单抗(girentuximab)、格伦巴单抗(glembatumumab)、替伊莫单抗(ibritumomab)、伊戈单抗(igovomab)、伊马曲单抗(imgatuzumab)、英达妥昔单抗(indatuximab)、奥英妥珠单抗(inotuzumab)、英妥木单抗(intetumumab)、伊匹单抗(YERVOY®、MDX-010、BMS-734016和MDX-101)、伊妥木单抗(iratumumab)、拉贝珠单抗(labetuzumab)、来沙木单抗(lexatumumab)、林妥珠单抗(lintuzumab)、洛尔妥珠单抗(lorvotuzumab)、卢卡木单抗(lucatumumab)、马帕木单抗(mapatumumab)、马妥珠单抗(matuzumab)、米拉妥珠(milatuzumab)、明瑞莫单抗(minretumomab)、米妥莫单抗(mitumomab)、莫格利珠单抗(mogamulizumab)、莫西妥单抗(moxetumomab)、那普妥莫单抗(naptumomab)、那呐妥单抗(narnatumab)、耐昔妥珠单抗(necitumumab)、尼妥珠单抗(nimotuzumab)、诺非妥莫单抗(nofetumomab)、OBI-833、奥滨尤妥珠单抗(obinutuzumab)、奥卡妥珠单抗(ocaratuzumab)、奥法木单抗(ofatumumab)、奥拉单抗(olaratumab)、奥纳妥珠单抗(onartuzumab)、奥珀妥珠单抗(oportuzumab)、奥戈伏单抗(oregovomab)、帕尼单抗(panitumumab)、帕萨妥珠单抗(parsatuzumab)、假单康(pasudotox)、帕曲妥单抗(patritumab)、培妥莫单抗(pemtumomab)、帕妥珠单抗(pertuzumab)、平妥莫单抗(pintumomab)、普林木单抗(pritumumab)、雷克图玛单抗(racotumomab)、雷曲妥单抗(radretumab)、雷莫卢单抗(ramucirumab)(Cyramza®)、利妥木单抗(rilotumumab)、利妥昔单抗(rituximab)、罗妥木单抗(robatumumab)、萨马利珠单抗(samalizumab)、沙妥莫单抗(satumomab)、西罗珠单抗(sibrotuzumab)、司妥昔单抗(siltuximab)、索洛他单抗(solitomab)、辛妥珠单抗(simtuzumab)、塔卡珠单抗(tacatuzumab)、塔普妥单抗(taplitumomab)、特那妥单抗(tenatumomab)、替妥木单抗(teprotumumab)、替加妥珠单抗(tigatuzumab)、托西莫单抗(tositumomab)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、土考妥珠单抗(tucotuzumab)、乌布妥昔单抗(ubilituximab)、维妥珠单抗(veltuzumab)、沃瑟妥珠单抗(vorsetuzumab)、伏妥莫单抗(votumumab)、扎芦木单抗(zalutumumab)、赛帕利单抗(zimberelimab)和3F8。利妥昔单抗可用于治疗惰性B细胞癌症,包括边缘区淋巴瘤、WM、CLL和小淋巴细胞淋巴瘤。利妥昔单抗和化学治疗剂的组合是特别有效的。

[0537] 可进一步对例示的治疗抗体进行标记,或将其与放射性同位素颗粒(诸如铟-111、钇-90(90Y-克利妥珠单抗)或碘-131)组合。

[0538] 在一些实施方案中,可共同施用的免疫治疗剂是抗体-药物缀合物(ADC)。可共同施用的例示性ADC包括但不限于药物缀合的抗体、其片段或靶向上文和本文列出的蛋白质或抗原的抗体模拟物。可共同施用的示例性ADC包括吉妥单抗、本妥昔单抗、贝兰他单抗(belantamab)(例如贝兰他单抗莫福汀)、卡米丹鲁单抗(camidanlumab)(例如卡米丹鲁单抗特斯林)、曲妥珠单抗(例如曲妥珠单抗-德鲁替康;曲妥珠单抗-美坦新)、奥英妥珠单抗、格伦巴单抗、拉安土单抗(anetumab)、米妥昔单抗(mirvetuximab)(例如,索星米妥昔单抗(mirvetuximab soravtansine))、迪妥昔珠单抗(depatuxizumab)、维达西单抗(vadastuximab)、拉贝珠单抗、拉地妥珠单抗(ladiratuzumab)(例如,拉地妥珠单抗维多汀)、替朗妥昔单抗(loncastuximab)(例如,替朗妥昔单抗特斯林)、沙西妥珠单抗(例如,沙西妥珠单抗戈维替康(sacituzumab govitecan))、达托波坦单抗(例如,达托波坦单抗德鲁替康;DS-1062;Dato-DXd)、帕曲妥单抗(例如,帕曲妥单抗德鲁替康)、利法妥珠单抗、维因度单抗(indusatumab)、波拉妥珠单抗(polatuzumab)(例如,波拉妥珠单抗维多汀)、匹伐珠单抗(pinatuzumab)、克托西单抗(coltuximab)、尤匹菲妥单抗(upifitamab)(例如,瑞索尤匹菲妥单抗(upifitamab rilsodotin))、英达妥昔单抗、米拉妥珠单抗、罗弗皮珠单抗(例如,罗弗皮珠单抗特斯林)、恩夫图单抗(enfortumab)(例如,恩夫图单抗维多汀)、替索托单抗(tisotumab)(例如,替索托单抗维多汀)、特赛妥单抗(tusamitamab)(例如,特赛妥单抗拉夫坦辛)、迪西妥单抗(disitamab)(例如,迪西妥单抗维多汀)、特立妥珠单抗维多汀(ABBV-399)、AGS-16C3F、ASG-22ME、AGS67E、AMG172、AMG575、BAY1129980、BAY1187982、BAY94-9343、GSK2857916、Humax-TF-ADC、IMGN289、IMGN151、IMGN529、IMGN632、IMGN853、IMGC936、LOP628、PCA062、MDX-1203(BMS936561)、MEDI-547、PF-06263507、PF-06647020、PF-06647263、PF-06664178、RG7450、RG7458、RG7598、SAR566658、SGN-CD19A、SGN-CD33A、SGN-CD70A、SGN-LIV1A、SYD985、DS-7300、XMT-1660、IMMU-130和IMMU-140。可共同施用的ADC例如在Lambert等人,Adv Ther(2017)34:1015-1035以及de Goeij,Current Opinion in Immunology(2016)40:14-23中描述。

[0539] 可与药物缀合的抗体、其片段或抗体模拟物缀合的例示性治疗剂(例如,抗癌剂或抗肿瘤剂)包括但不限于一甲基瑞奥西汀E(MMAE)、一甲基瑞奥西汀F(MMAF)、卡奇霉素、安丝菌素、美登素或其类似物(例如,美坦新(mertansine)/恩坦新(emtansine)(DM1)、瑞维坦新(ravtansine)/索维坦新(soravtansine)(DM4))、蒽环类(例如,多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星)、吡咯并苯二氮杂卓(PBD)DNA交联剂SC-DR002(D6.5)、倍癌霉素、微管抑制剂(MTI)(例如,紫杉烷、长春花生物碱、埃博霉素)、吡咯并苯并二氮杂卓(PBD)或其二聚体、倍癌霉素(A、B1、B2、C1、C2、D、SA、CC-1065)以及本文所述的其他抗癌剂或抗肿瘤剂。在一些实施方案中,与药物缀合的抗体缀合的治疗剂是拓扑异构酶I抑制剂(例如,喜树碱类似物,诸如伊立替康或其活性代谢物SN38)。在一些实施方案中,可与药物缀合的抗体、其片段或抗体模拟物缀合的治疗剂(例如,抗癌或抗肿瘤剂)包括免疫检查点抑制剂。在一些实施方案中,缀合的免疫检查点抑制剂是CD274(PDL1、PD-L1)、程序性细胞死亡1(PDCD1、PD1、PD-1)或CTLA4的缀合小分子抑制剂。在一些实施方案中,CD274或PDCD1的缀合小分子抑制剂选自由GS-4224、GS-4416、INCB086550和MAX10181组成的组。在一些实施方案中,CTLA4的

缀合小分子抑制剂包括BPI-002。

[0540] 在一些实施方案中,可共同施用的ADC包括靶向肿瘤相关钙信号转导子2(TROP-2;TACSTD2;EGP-1;NCBI基因ID:4070)的抗体。例示性抗TROP-2抗体包括但不限于TROP2-XPAT(Amunix)、BAT-8003(Bio-Thera Solutions)、TROP-2-IR700(Chiome Bioscience)、达托波坦单抗德鲁替康(Daiichi Sankyo,AstraZeneca)、GQ-1003(Genequantum Healthcare,Samsung BioLogics)、DAC-002(杭州多禧生物科技有限公司,上海君实生物医药科技股份有限公司)、沙西妥珠单抗戈维替康(Gilead Sciences)、E1-3s(Immunomedics/Gilead,IBC Pharmaceuticals)、TROP2-TRACTr(Janux Therapeutics)、LIV-2008(LivTech/Zhangjiang,Yakult Honsha,上海复宏汉霖生物技术股份有限公司)、LIV-2008b(LivTech/Chiome)、抗TROP-2a(Oncoxx)、抗TROP-2b(Oncoxx)、OXG-64(Oncoxx)、OXS-55(Oncoxx)、人源化抗Trop2-SN38抗体缀合物(上海诗健生物科技有限公司,TOT Biopharma)、抗Trop2抗体-CLB-SN-38缀合物(上海复旦张江生物医药股份有限公司)、SKB-264(四川科伦药业股份有限公司)、TROP2-Ab8(Abmart)、Trop2-IgG(南京医科大学(NMU))、90Y-DTPA-AF650(北京大学第一医院)、hRS7-CM(SynAffix)、89Zr-DFO-AF650(University of Wisconsin-Madison)、抗Trop2抗体(Mediterranea Theranostic,LegoChem Biosciences)、KD-065(南京凯地生物科技有限公司)以及WO2020016662(Abmart)、WO2020249063(Bio-Thera Solutions)、US20190048095(Bio-Thera Solutions)、WO2013077458(LivTech/Chiome)、EP20110783675(Chiome)、WO2015098099(Daiichi Sankyo)、WO2017002776(Daiichi Sankyo)、WO2020130125(Daiichi Sankyo)、WO2020240467(Daiichi Sankyo)、US2021093730(Daiichi Sankyo)、US9850312(Daiichi Sankyo)、CN112321715(Biosion)、US2006193865(Immunomedics/Gilead)、WO2011068845(Immunomedics/Gilead)、US2016296633(Immunomedics/Gilead)、US2017021017(Immunomedics/Gilead)、US2017209594(Immunomedics/Gilead)、US2017274093(Immunomedics/Gilead)、US2018110772(Immunomedics/Gilead)、US2018185351(Immunomedics/Gilead)、US2018271992(Immunomedics/Gilead)、WO2018217227(Immunomedics/Gilead)、US2019248917(Immunomedics/Gilead)、CN111534585(Immunomedics/Gilead)、US2021093730(Immunomedics/Gilead)、US2021069343(Immunomedics/Gilead)、US8435539(Immunomedics/Gilead)、US8435529(Immunomedics/Gilead)、US9492566(Immunomedics/Gilead)、WO2003074566(Gilead)、WO2020257648(Gilead)、US2013039861(Gilead)、WO2014163684(Gilead)、US9427464(LivTech/Chiome)、US10501555(Abruzzo Theranostic/Oncoxx)、WO2018036428(四川科伦药业股份有限公司)、WO2013068946(Pfizer)、WO2007095749(Roche)和WO2020094670(SynAffix)中所述的那些。在一些实施方案中,抗Trop-2抗体选自hRS7、Trop-2-XPAT和BAT-8003。在一些实施方案中,抗Trop-2抗体是hRS7。在一些实施方案中,hRS7如美国专利号7,238,785、7,517,964和8,084,583中所公开,这些专利以引用方式并入本文。在一些实施方案中,抗体-药物缀合物包含通过接头连接的抗Trop-2抗体和抗癌剂。在一些实施方案中,接头包括USPN 7,999,083中公开的接头。在一些实施方案中,接头是CL2A。在一些实施方案中,抗体-药物缀合物的药物部分是化学治疗剂。在一些实施方案中,化学治疗剂选自多柔比星(DOX)、表柔比星、吗啉代多柔比星(吗啉代-DOX)、氰基吗啉代-多柔比星(氰基吗啉代-DOX)、2-吡咯啉基-多柔比星(2-PDOX)、

CPT、10-羟基喜树碱、SN-38、拓扑替康(topotecan)、勒托替康(lurtotecan)、9-氨基喜树碱、9-硝基喜树碱、紫杉烷、格尔德霉素、安沙霉素和埃博霉素。在一些实施方案中,化学治疗部分是SN-38。在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与沙西妥珠单抗戈维替康一起施用。

[0541] 在一些实施方案中,可共同施用的ADC包括靶向癌胚抗原相关细胞粘附分子1(CEACAM1;CD66a;NCBI基因ID:634)的抗体。在一些实施方案中,CEACAM1抗体是hMN-14(例如,如WO1996011013中所述)。在一些实施方案中,CEACAM1-ADC如WO2010093395中所述(抗CEACAM-1-CL2A-SN38)。在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与CEACAM1-ADC IMMU-130一起施用。

[0542] 在一些实施方案中,可共同施用的ADC包括靶向由人白细胞抗原复合物(HLA-DR)编码的MHC II类细胞表面受体的抗体。在一些实施方案中,HLA-DR抗体是hL243(例如,如WO2006094192中所述)。在一些实施方案中,HLA-DR-ADC如WO2010093395中所述(抗HLA-DR-CL2A-SN38)。在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与HLA-DR-ADC IMMU-140一起施用。

[0543] 癌症基因疗法和细胞疗法

[0544] 在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐与癌症基因疗法和细胞疗法一起施用。癌症基因疗法和细胞疗法包括将正常基因插入癌细胞中以替换突变或改变的基因;沉默突变基因的遗传修饰;直接杀死癌细胞的遗传方法;包括免疫细胞的输注,所述免疫细胞被设计成替换大部分患者自身的免疫系统以增强对癌细胞的免疫应答,或激活患者自身的免疫系统(T细胞或自然杀伤细胞)以杀死癌细胞,或找到并杀死癌细胞;改变细胞活性以进一步改变针对癌症的内源性免疫应答的遗传方法。

[0545] 细胞疗法

[0546] 在一些实施方案中,将本文提供的式(I)、(Ia)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe-1)、(IIe-2)、(IIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种细胞疗法一起施用。例示性细胞疗法包括但不限于共同施用自然杀伤(NK)细胞、NK-T细胞、T细胞、细胞因子诱导杀伤(CIK)细胞、巨噬细胞(MAC)细胞、肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)和/或树突细胞(DC)的群体中的一种或多种。在一些实施方案中,细胞疗法需要T细胞疗法,例如共同施用α/βTCR T细胞、γ/δTCR T细胞、调节性T(Treg)细胞和/或TRuC™T细胞的群体。在一些实施方案中,细胞疗法需要NK细胞疗法,例如共同施用NK-92细胞。视情况而定,细胞疗法可能需要共同施用对受试者而言是自体的、同基因的或同种异体的细胞。

[0547] 在一些实施方案中,细胞疗法需要共同施用包含嵌合抗原受体(CAR)的细胞。在此类疗法中,免疫效应细胞群经工程化以表达CAR,其中CAR包含肿瘤抗原结合结构域。在T细胞疗法中,T细胞受体(TCR)经工程化以靶向在肿瘤细胞的表面上呈递的肿瘤衍生肽。

[0548] 就CAR的结构而言,在一些实施方案中,CAR包含抗原结合结构域、跨膜结构域和胞内信号结构域。在一些实施方案中,胞内结构域包含初级信号结构域、共刺激结构域或初级信号结构域和共刺激结构域两者。在一些实施方案中,初级信号结构域包含选自由以下项

组成的组的一种或多种蛋白质的功能信号结构域:CD3ζ、CD3γ、CD3δ、CD3ε、常见FcRγ(FCERIG)、FcRβ(FcεRlb)、CD79a、CD79b、FcγRIIa、DAP10和DAP12。

[0549] 在一些实施方案中,共刺激结构域包含选自由以下项组成的组的一种或多种蛋白质的功能结构域:CD27、CD28、4-1BB(CD137)、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、与CD83特异性结合的配体、CDS、ICAM-1、GITR、BAFFR、HVEM(LIGHTR)、SLAMF7、NKp80(KLRFI)、CD160、CD19、CD4、CD8α、CD8β、IL2Rβ、IL2Rγ、IL7Rα、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、ITGAE、CD103、ITGAL、CD1A(NCBI基因ID:909)、CD1B(NCBI基因ID:910)、CD1C(NCBI基因ID:911)、CD1D(NCBI基因ID:912)、CD1E(NCBI基因ID:913)、ITGAM、ITGAX、ITGB1、CD29、ITGB2(CD18、LFA-1)、ITGB7、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1(CD226)、SLAMF4(CD244、2B4)、CD84、CD96(Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9(CD229)、CD160(BY55)、PSGL1、CD100(SEMA4D)、CD69、SLAMF6(NTB-A、Ly108)、SLAM(SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME(SLAMF8)、SELPLG(CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、NKp44、NKp30、NKp46和NKG2D。

[0550] 在一些实施方案中,跨膜结构域包含选自由以下项组成的组的蛋白质的跨膜结构域:T细胞受体的α、β或ζ链、CD28、CD3ε、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154、KIRDS2、OX40、CD2、CD27、ICOS(CD278)、4-1BB(CD137)、GITR、CD40、BAFFR、HVEM(LIGHTR)、SLAMF7、NKp80(KLRF1)、CD160、CD19、IL2Rβ、IL2Rγ、IL7R、ITGA1、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD1A、CD1B、CD1C、CD1D、CD1E、ITGAE、CD103、ITGAL、ITGAM、ITGAX、ITGB1、CD29、ITGB2(LFA-1、CD18)、ITGB7、TNFR2、DNAM1(CD226)、SLAMF4(CD244、2B4)、CD84、CD96(TACTILE)、CEACAM1、CRTAM、Ly9(CD229)、CD160(BY55)、PSGL1、CD100(SEMA4D)、SLAMF6(NTB-A、Ly108)、SLAM(SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME(SLAMF8)、SELPLG(CD162)、LTBR、PAG/Cbp、NKp44、NKp30、NKp46、NKG2D和NKG2C。

[0551] 在一些实施方案中,TCR或CAR抗原结合结构域或本文所述的免疫治疗剂(例如,单特异性或多特异性抗体或其抗原结合片段或抗体模拟物)结合肿瘤相关抗原(TAA)。在一些实施方案中,肿瘤相关抗原选自由以下项组成的组:CD19;CD123;CD22;CD30;CD171;CS-1(也称为CD2子集1、CRACC、SLAMF7、CD319和19A24);C型凝集素样分子-1(CLL-1或CLECLI);CD33;表皮生长因子受体变体III(EGFRvlll);神经节苷脂G2(GD2);神经节苷脂GD3(αNeuSAc(2-8)αNeuSAc(2-3)βDGaip(1-4)bDGIcp(1-1)Cer);神经节苷脂GM3(αNeuSAc(2-3)βDGalp(1-4)βDGlcp(1-1)Cer);TNF受体超家族成员17(TNFRSF17、BCMA);Tn抗原((Tn Ag)或(GaINAcu-Ser/Thr));前列腺特异性膜抗原(PSMA);受体酪氨酸激酶样孤儿受体1(RORI);肿瘤相关糖蛋白72(TAG72);CD38;CD44v6;癌胚抗原(CEA);上皮细胞粘附分子(EPCAM);B7H3(CD276);KIT(CD117);白介素-13受体亚基α-2(IL-13Ra2或CD213A2);间皮素;白介素11受体α(IL-11Ra);前列腺干细胞抗原(PSCA);蛋白酶丝氨酸21(Testisin或PRSS21);血管内皮生长因子受体2(VEGFR2);Lewis(Y)抗原;CD24;血小板衍生生长因子受体β(PDGFR-β);阶段特异性胚胎抗原-4(SSEA-4);CD20;δ样3(DLL3);叶酸受体α;受体酪氨酸蛋白激酶、ERBB2(Her2/neu);细胞表面相关粘蛋白1(MUC1);表皮生长因子受体(EGFR);神经细胞粘附分子(NCAM);前列腺酶;前列腺酸磷酸酶(PAP);突变的延伸因子2(ELF2M);肝配蛋白B2;成纤维细胞活化蛋白α(FAP);胰岛素样生长因子1受体(IGF-I受体)、碳酸酐酶IX(CAIX);蛋白

酶体(Prosome、Macropain)亚基β型9(LMP2);糖蛋白100(gp100);由裂点簇区(BCR)和Abelson鼠白血病病毒癌基因同源物1(Abl)(bcr-abl)组成的癌基因融合蛋白;酪氨酸酶;肝配蛋白A型受体2(EphA2);岩藻糖基GM1;唾液酸化Lewis粘附分子(sLe);转谷氨酰胺酶5(TGS5);高分子量黑素瘤相关抗原(HMWMAA);邻乙酰基-GD2神经节苷脂(OAcGD2);叶酸受体β;肿瘤内皮标志物1(TEM1/CD248);肿瘤内皮标志物7相关(TEM7R);前列腺六跨膜上皮抗原I(STEAP1);封闭蛋白6(CLDN6);甲状腺刺激激素受体(TSHR);G蛋白偶联受体C类5组成员D(GPRCSD);染色体X开放阅读框61(CXORF61);CD97;CD179a;间变性淋巴瘤激酶(ALK);聚唾液酸;胎盘特异性1(PLAC1);globoH糖神经酰胺的六糖部分(GloboH);乳腺分化抗原(NY-BR-1);尿母细胞蛋白(uroplakin)2(UPK2);甲型肝炎病毒细胞受体1(HAVCR1);肾上腺受体β3(ADRB3);泛连接蛋白3(PANX3);G蛋白偶联受体20(GPR20);淋巴细胞抗原6复合物,基因座K 9(LY6K);嗅觉受体51E2(ORS IE2);TCR γ 交替阅读框蛋白(TARP);Wilms肿瘤蛋白(WT1);癌症/睾丸抗原1(NY-ESO-1);癌症/睾丸抗原2(LAGE-1a);黑素瘤相关抗原1(MAGE-A1);位于染色体12p上的ETS易位变体基因6(ETV6-AML);精子蛋白17(SPA17);X抗原家族成员1A(XAGE1);促血管生成素结合细胞表面受体2(Tie 2);黑素瘤癌睾丸抗原-1(MADCT-1);黑素瘤癌睾丸抗原-2(MAD-CT-2);fos-相关抗原1;肿瘤蛋白p53,(p53);p53突变体;prostein;生存素;端粒酶;前列腺癌肿瘤抗原-1(PCTA-1或半乳凝素8)、被T细胞1识别的黑素瘤抗原(MelanA或MARTI);大鼠肉瘤(Ras)突变体;人端粒酶逆转录酶(hTERT);肉瘤易位断点;黑素瘤细胞凋亡抑制剂(ML-IAP);ERG(跨膜蛋白酶、丝氨酸2(TMPRSS2)ETS融合基因);N-乙酰基葡糖胺转移酶V(NA17);配对盒蛋白Pax-3(PAX3);雄激素受体;细胞周期素B1;v-myc禽骨髓细胞瘤病毒癌基因成神经细胞瘤衍生的同源物(MYCN);ras同源物家族成员C(RhoC);酪氨酸酶相关蛋白2(TRP-2);细胞色素P450 1B1(CYP IBI);CCCTC结合因子(锌指蛋白)样(BORIS或印记位点调节物兄弟因子)、被T细胞识别的鳞状细胞癌抗原3(SART3);配对盒蛋白Pax-5(PAX5);前顶体素结合蛋白sp32(OY-TES I);淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶(LCK);A激酶锚定蛋白4(AKAP-4);滑膜肉瘤,X断点2(SSX2);晚期糖基化终产物受体(RAGE-I);肾遍在蛋白1(RUI);肾遍在蛋白2(RU2);豆荚蛋白;人乳头状瘤病毒E6(HPV E6);人乳头状瘤病毒E7(HPV E7);肠羧基酯酶;突变的热休克蛋白70-2(mut hsp70-2);CD79a;CD79b;CD72;白细胞相关免疫球蛋白样受体1(LAIRI);IgA受体的Fc片段(FCAR或CD89);白细胞免疫球蛋白样受体亚家族A成员2(LILRA2);CD300分子样家族成员f(CD300LF);C型凝集素结构域家族12成员A(CLEC12A);骨髓基质细胞抗原2(BST2);含有粘蛋白样激素受体样的EGF样模块2(EMR2);淋巴细胞抗原75(LY75);磷脂酰肌醇聚糖-3(GPC3);Fc受体样5(FCRL5);以及免疫球蛋白λ样多肽1(IGLL1)。在一些实施方案中,靶标是在MHC中呈递的肿瘤相关抗原的表位。

[0552] 在一些实施方案中,肿瘤抗原选自CD150、5T4、ActRIIA、B7、TNF受体超家族成员17(TNFRSF17、BCMA)、CA-125、CCNA1、CD123、CD126、CD138、CD14、CD148、CD15、CD19、CD20、CD200、CD21、CD22、CD23、CD24、CD25、CD26、CD261、CD262、CD30、CD33、CD362、CD37、CD38、CD4、CD40、CD40L、CD44、CD46、CD5、CD52、CD53、CD54、CD56、CD66a-d、CD74、CD8、CD80、CD92、CE7、CS-1、CSPG4、ED-B纤连蛋白、EGFR、EGFRvIII、EGP-2、EGP-4、EPHa2、ErbB2、ErbB3、ErbB4、FBP、HER1-HER2的组合、HER2-HER3的组合、HERV-K、HIV-1包膜糖蛋白gp120、HIV-1包膜糖蛋白gp41、HLA-DR、HM1.24、HMW-MAA、Her2、Her2/neu、IGF-1R、IL-11Rα、IL-13R-α2、IL-

2、IL-22R-α、IL-6、IL-6R、Ia、Ii、L1-CAM、L1-细胞粘附分子、Lewis Y、L1-CAM、MAGE A3、MAGE-A1、MART-1、MUC1、NKG2C配体、NKG2D配体、NYESO-1、OEPHa2、PIGF、PSCA、PSMA、ROR1、T101、TAC、TAG72、TIM-3、TRAIL-R1、TRAIL-R1(DR4)、TRAIL-R2(DR5)、VEGF、VEGFR2、WT-I、G蛋白偶联受体、α-胎甲球蛋白(AFP)、血管生成因子、外源同源结合分子(ExoCBM)、癌基因产物、抗叶酸受体、c-Met、癌胚抗原(CEA)、细胞周期素(D1)、肝配蛋白B2、上皮肿瘤抗原、雌激素受体、胎儿乙酰胆碱e受体、叶酸结合蛋白、gp100、乙型肝炎表面抗原、k链、k轻链、kdr、λ链、活素、黑素瘤相关抗原、间皮素、小鼠双分钟2同源物(MDM2)、粘蛋白16(MUC16)、突变p53、突变ras、坏死抗原、癌胚胎抗原、ROR2、孕酮受体、前列腺特异性抗原、tEGFR、腱生蛋白、P2-Microgiobuiin、Fc受体样5(FcRL5)。

[0553] 在一些实施方案中,抗原结合结构域与在主要组织相容性复合物(MHC)分子中呈递的靶标或肿瘤相关抗原(TAA)的表位结合。在一些实施方案中,TAA是癌症睾丸抗原。在一些实施方案中,癌症睾丸抗原选自由以下项组成的组:精子头粒蛋白结合蛋白(ACRBP;CT23、OY-TES-1、SP32;NCBI基因ID:84519)、甲胎蛋白(AFP;AFPD、FETA、HPAFP;NCBI基因ID:174);A激酶锚定蛋白4(AKAP4;AKAP 82、AKAP-4、AKAP82、CT99、FSC1、HI、PRKA4、hAKAP82、p82;NCBI基因ID:8852)、ATP酶家族含AAA结构域蛋白2(ATAD2;ANCCA、CT137、PRO2000;NCBI基因ID:29028)、着丝粒支架1(KNL1;AF15Q14、CASC5、CT29、D40、MCPH4、PPP1R55、Spc7、hKNL-1、hSpc105;NCBI基因ID:57082)、中心体蛋白55(CEP55;C10orf3、CT111、MARCH、URCC6;NCBI基因ID:55165)、癌症/睾丸抗原1A(CTAG1A;ESO1;CT6.1;LAGE-2;LAGE2A;NY-ESO-1;NCBI基因ID:246100)、癌症/睾丸抗原1B(CTAG1B;CT6.1、CTAG、CTAG1、ESO1、LAGE-2、LAGE2B、NY-ESO-1;NCBI基因ID:1485)、癌症/睾丸抗原2(CTAG2;CAMEL、CT2、CT6.2、CT6.2a、CT6.2b、ESO2、LAGE-1、LAGE2B;NCBI基因ID:30848)、CCCTC-结合因子样(CTCFL;BORIS、CT27、CTCF-T、HMGB1L1、dJ579F20.2;NCBI基因ID:140690)、连环蛋白α2(CTNNA2;CAP-R、CAPR、CDCBM9、CT114、CTNR;NCBI基因ID:1496)、癌症/睾丸抗原83(CT83;CXorf61、KK-LC-1、KKLC1;NCBI基因ID:203413)、细胞周期素A1(CCNA1;CT146;NCBI基因ID:8900)、DEAD盒解旋酶43(DDX43;CT13、HAGE;NCBI基因ID:55510)、发育多能性相关蛋白2(DPPA2;CT100、ECAT15-2、PESCRG1;NCBI基因ID:151871)、胎儿和成人睾丸表达蛋白1(FATE1;CT43,FATE;NCBI基因ID:89885)、FMR1邻居(FMR1NB;CT37、NY-SAR-35、NYSAR35;NCBI基因ID:158521)、含HORMA结构域蛋白1(HORMAD1;CT46、NOHMA;NCBI基因ID:84072)、胰岛素样生长因子2mRNA结合蛋白3(IGF2BP3;CT98、IMP-3、IMP3、KOC、KOC1、VICKZ3;NCBI基因ID:10643)、亮氨酸拉链蛋白4(LUZP4;CT-28、CT-8、CT28、HOM-TES-85;NCBI基因ID:51213)、淋巴细胞抗原6家族成员K(LY6K;CT97、HSJ001348、URLC10、ly-6K;NCBI基因ID:54742)、漩涡精子发生转座子沉默子(MAEL;CT128、SPATA35;NCBI基因ID:84944)、MAGE家族成员A1(MAGEA1;CT1.1、MAGE1;NCBI基因ID:4100);MAGE家族成员A3(MAGEA3;CT1.3、HIP8、HYPD、MAGE3、MAGEA6;NCBI基因ID:4102);MAGE家族成员A4(MAGEA4、CT1.4、MAGE-41、MAGE-X2、MAGE4、MAGE4A、MAGE4B;NCBI基因ID:4103);MAGE家族成员A11(MAGEA11;CT1.11、MAGE-11、MAGE11、MAGEA-11;NCBI基因ID:4110);MAGE家族成员C1(MAGEC1;CT7、CT7.1;NCBI基因ID:9947);MAGE家族成员C2(MAGEC2;CT10、HCA587、MAGEE1;NCBI基因ID:51438);MAGE家族成员D1(MAGED1、DLXIN-1、NRAGE;NCBI基因ID:9500);MAGE家族成员D2(MAGED2;11B6、BARTS5、BCG-1、BCG1、HCA10、MAGE-D2;NCBI基因ID:10916)、驱动蛋白家族成员20B(KIF20B;CT90、KRMP1、MPHOSPH1、MPP-

1、MPP1;NCBI基因ID:9585)、NDC80着丝粒复合物的NUF2组分(NUF2;CDCA1、CT106、NUF2R;NCBI基因ID:83540)、核RNA输出因子2(NXF2;CT39、TAPL-2、TCP11X2;NCBI基因ID:56001)、含PAS结构域的阻遏蛋白1(PASD1;CT63、CT64、OXTES1;NCBI基因ID:139135)、PDZ结合激酶(PBK;CT84、HEL164、Nori-3、SPK、TOPK;NCBI基因ID:55872)、piwi样RNA介导的基因沉默2(PIWIL2;CT80、HILI、PIWIL1L、mili;NCBI基因ID:55124)、黑素瘤中优先表达的抗原(PRAME;CT130、MAPE、OIP-4、OIP4;NCBI基因ID:23532)、精子相关抗原9(SPAG9;CT89、HLC-6、HLC4、HLC6、JIP-4、JIP4、JLP、PHET、PIG6;NCBI基因ID:9043)、与细胞核相关的精子蛋白X连锁的家族成员A1(SPANXA1;CT11.1、CT11.3、NAP-X、SPAN-X、SPAN-Xa、SPAN-Xb、SPANX、SPANX-A;NCBI基因ID:30014)、SPANX家族成员A2(SPANXA2;CT11.1、CT11.3、SPANX、SPANX-A、SPANX-C、SPANXA、SPANXC;NCBI基因ID:728712)、SPANX家族成员C(SPANXC;CT11.3、CTp11、SPANX-C、SPANX-E、SPANXE;NCBI基因ID:64663)、SPANX家族成员D(SPANXD;CT11.3、CT11.4、SPANX-C、SPANX-D、SPANX-E、SPANXC、SPANXE、dJ171K16.1;NCBI基因ID:64648)、SSX家族成员1(SSX1;CT5.1、SSRC;NCBI基因ID:6756)、SSX家族成员2(SSX2;CT5.2、CT5.2A、HD21、HOM-MEL-40、SSX;NCBI基因ID:6757)、联会丝复合体蛋白3(SYCP3;COR1、RPRGL4、SCP3、SPGF4;NCBI基因ID:50511)、睾丸表达14细胞间桥形成因子(TEX14;CT113、SPGF23;NCBI基因ID:56155)、转录因子Dp家族成员3(TFDP3;CT30、DP4、HCA661;NCBI基因ID:51270)、丝氨酸蛋白酶50(PRSS50;CT20、TSP50;NCBI基因ID:29122)、TTK蛋白激酶(TTK;CT96、ESK、MPH1、MPS1、MPS1L1、PYT;NCBI基因ID:7272)和锌指蛋白165(ZNF165;CT53、LD65、ZSCAN7;NCBI基因ID:7718)。与在主要组织相容性复合物(MHC)分子中呈递的癌症睾丸抗原的表位结合的T细胞受体(TCR)和TCR样抗体是本领域已知的并且可用于本文所描述的异源二聚体中。与瘤形成相关的癌症睾丸抗原例如在Gibbs等人,Trends Cancer;2018年10月;4(10):701-712和CT数据库网站cta.lncc.br/index.php中汇总。与在MHC中呈递的NY-ESO-1的表位结合的例示性TCR和TCR样抗体例如在以下文中描述:Stewart-Jones等人,Proc Natl Acad Sci USA.2009年4月7日;106(14):5784-8;WO2005113595、WO2006031221、WO2010106431、WO2016177339、WO2016210365、WO2017044661、WO2017076308、WO2017109496、WO2018132739、WO2019084538、WO2019162043、WO2020086158和WO2020086647。与在MHC中呈递的PRAME的表位结合的例示性TCR和TCR样抗体例如在WO2011062634、WO2016142783、WO2016191246、WO2018172533、WO2018234319和WO2019109821中描述。与在MHC中呈递的MAGE表位结合的例示性TCR和TCR样抗体例如在WO2007032255、WO2012054825、WO2013039889、WO2013041865、WO2014118236、WO2016055785、WO2017174822、WO2017174823、WO2017174824、WO2017175006、WO2018097951、WO2018170338、WO2018225732和WO2019204683中描述。与在MHC中呈递的甲胎蛋白(AFP)的表位结合的例示性TCR和TCR样抗体例如在WO2015011450中描述。与在MHC中呈递的SSX2的表位结合的例示性TCR和TCR样抗体例如在WO2020063488中描述。与在MHC中呈递的KK-LC-1(CT83)的表位结合的例示性TCR和TCR样抗体例如在WO2017189254中描述。

[0554] 细胞疗法的示例包括Algenpantucel-L、Sipuleucel-T、芮孚仑赛(rivogenlecleucel)(BPX-501)US9089520、WO2016100236、AU-105、ACTR-087、活化的同种异体自然杀伤细胞CNDO-109-AANK、MG-4101、AU-101、BPX-601、FATE-NK100、LFU-835造血干细胞、Imilecleucel-T、baltaleucel-T、PNK-007、UCARTCS1、ET-1504、ET-1501、ET-1502、

ET-190、CD19-ARTEMIS、ProHema、FT-1050处理的骨髓干细胞疗法、CD4CARNK-92细胞、CryoStim、AlloStim、慢病毒转导的huCART-meso细胞、CART-22细胞、EGFRt/19-28z/4-1BBL CAR T细胞、自体4H11-28z/fIL-12/EFGRt T细胞、CCR5-SBC-728-HSPC、CAR4-1BBZ、CH-296、dnTGFbRII-NY-ESOc259T、Ad-RTS-IL-12、IMA-101、IMA-201、CARMA-0508、TT-18、CMD-501、CMD-503、CMD-504、CMD-502,CMD-601、CMD-602、CSG-005。

[0555] 在一些实施方案中,一种或多种附加共同施用治疗剂可根据它们的作用机制分类成例如以下组:

[0556] • 靶向腺苷脱氨酶的药剂,诸如喷司他丁或克拉屈滨;

[0557] • 靶向ATM的药剂,诸如AZD1390;

[0558] • 靶向MET的药剂,诸如赛沃替尼(savolitinib)、卡马替尼(capmatinib)、特泊替尼(tepotinib)、ABT-700、AG213、JNJ-38877618(OMO-1)、美乐替尼(merestinib)、HQP-8361、BMS-817378或TAS-115;

[0559] • 靶向丝裂原活化蛋白激酶的药剂,诸如安卓奎诺尔、比美替尼、考比替尼、司美替尼、曲美替尼、优普色替、米达美替尼(mirdametinib)(PD-0325901)、匹马赛替尼、瑞法替尼、或在以下文献中所公开的化合物:WO2011008709、WO2013112741、WO2006124944、WO2006124692、WO2014064215、WO2018005435、Zhou等人,Cancer Lett.2017年11月1日,408:130-137;Teli等人,J Enzyme Inhib Med Chem.(2012)27(4):558-70;Gangwall等人,Curr Top Med Chem.(2013)13(9):1015-35;Wu等人,Bioorg Med Chem Lett.(2009)19(13):3485-8;Kaila等人,Bioorg MedChem.(2007)15(19):6425-42;或Hu等人,Bioorg Med ChemLett.(2011)21(16):4758-61;

[0560] • 靶向胸苷激酶的药剂,诸如贝阿马基(aglatimagene besadenovec(ProstAtak、PancAtak、GliAtak、GMCI或AdV-tk);

[0561] • 靶向白介素途径的药剂,诸如培吉白介素(Pegilodecakin)(AM-0010)(聚乙二醇化IL10)、CA-4948(IRAK4抑制剂);

[0562] • 靶向细胞色素P450家族成员的药剂,诸如来曲唑、阿那曲唑、氨鲁米特、醋酸甲地孕酮(MEGACE®)、依西美坦、福美坦、法倔唑、伏氯唑(RIVISOR®)、来曲唑(FEMARA®)或阿那曲唑(ARIMIDEX®);

[0563] • 靶向CD73的药剂,诸如CD73抑制剂(例如,奎利克鲁司他(quemliclustat)(AB680))或抗CD73抗体(例如,奥来鲁单抗(oleclumab));

[0564] • 靶向DKK3的药剂,诸如MTG-201;

[0565] • 靶向EEF1A2的药剂,诸如普利肽新;

[0566] • 靶向EIF4A1的药剂,诸如劳拉替尼(rohinitib);

[0567] • 靶向内皮糖蛋白的药剂,诸如TRC105(卡罗妥昔单抗(carotuximab));

[0568] • 靶向输出蛋白1的药剂,诸如艾他尼索(eltanexor);

[0569] • 靶向脂肪酸酰胺水解酶的药剂,诸如在WO2017160861中所公开的化合物;

[0570] • 靶向热休克蛋白90β家族成员1的药剂,诸如安罗替尼(anlotinib);

[0571] • 靶向乳转铁蛋白的药剂,诸如鲁特米肽(ruxotemitide)(LTX-315);

[0572] • 靶向赖氨酰氧化酶的药剂,诸如在US4965288、US4997854、US4943593、US5021456、US5059714、US5120764、US5182297、US5252608或US20040248871中所公开的化

合物;

[0573] • 靶向MAGE家族成员的药剂,诸如KITE-718、MAGE-A10C796T或MAGE-A10 TCR;

[0574] • 靶向MDM2的药剂,诸如ALRN-6924,CMG-097,单甲苯磺酸米拉地坦一水合物(milademetan monotosylate monohydrate)(DS-3032b)或AMG-232;

[0575] • 靶向MDM4的药剂,诸如ALRN-6924;

[0576] • 靶向黑素A的药剂,诸如MART-1F5 TCR工程化PBMC;

[0577] • 靶向间皮素的药剂,诸如CSG-MESO或TC-210;

[0578] • 靶向METAP2的药剂,诸如M8891或APL-1202;

[0579] • 靶向NLRP3的药剂,诸如BMS-986299;

[0580] • 靶向酮戊二酸脱氢酶的药剂,诸如德韦米司他(devimistat)(CPI-613);

[0581] • 靶向胎盘生长因子的药剂,诸如阿柏西普;

[0582] • 靶向SLC10A3的药剂,诸如在WO2015148954、WO2012082647或WO2017160861中所公开的化合物;

[0583] • 靶向转化生长因子α(TGFa)的药剂,诸如在WO2019103203中所公开的化合物;

[0584] • 靶向肿瘤蛋白p53的药剂,诸如kevetrin(刺激剂);

[0585] • 靶向血管内皮生长因子A的药剂,诸如阿柏西普;

[0586] • 靶向血管内皮生长因子受体的药剂,诸如呋喹替尼(fruquintinib)或MP0250;

[0587] • 靶向VISTA的药剂,诸如CA-170或HMBD-002;

[0588] • 靶向WEE1的药剂,诸如阿达色替(adavosertib)(AZD-1775);• 靶向ABL1的小分子抑制剂,诸如伊马替尼、瑞巴替尼、阿西米尼(asciminib)或帕纳替尼(ponatinib)(ICLUSIG®);

[0589] • 靶向腺苷受体的小分子拮抗剂,诸如CPI-444、AZD-4635、普瑞丁奈、依曲地南(AB928)或PBF-509;

[0590] • 靶向花生四烯酸5-脂氧合酶的小分子抑制剂,诸如甲氯灭酸钠或齐留通;

[0591] • 靶向ATR丝氨酸/苏氨酸激酶的小分子抑制剂,诸如BAY-937、塞拉色替(ceralasertib)(AZD6738)、AZD6783、VX-803或VX-970(柏唑色替(berzosertib));

[0592] • 靶向AXL受体酪氨酸激酶的小分子抑制剂,诸如贝森替尼(bemcentinib)(BGB-324)、SLC-0211或吉瑞替尼(Axl/Flt3);

[0593] • 靶向布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)的小分子抑制剂,诸如(S)-6-氨基-9-(1-(丁-2-炔酰基)吡咯烷-3-基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮、阿卡替尼(ACP-196)、泽布替尼(BGB-3111)、CB988、泊塞替尼(HM71224)、依鲁替尼(Imbruvica)、M-2951(依武布替尼)、替拉鲁替尼(ONO-4059)、利扎布替尼(PRN-1008)、司培替尼(CC-292)、维卡布替尼、ARQ-531(MK-1026)、SHR-1459、DTRMWXHS-12或TAS-5315;

[0594] • 靶向神经营养受体酪氨酸激酶的小分子抑制剂,诸如拉罗替尼、恩曲替尼或塞利曲替尼(selitrectinib)(LOXO-195);

[0595] • 靶向ROS原癌基因1受体酪氨酸激酶的小分子抑制剂,诸如恩曲替尼、瑞波替尼(repotrectinib)(TPX-0005)或劳拉替尼;

[0596] • 靶向SRC原癌基因非受体酪氨酸激酶的小分子抑制剂,诸如VAL-201、特班布林(tirbanibulin)(KX2-391)或马来酸伊格替尼(ilginatinib maleate)(NS-018);

[0597] • 靶向B细胞淋巴瘤2的小分子抑制剂,诸如喹托司特(navitoclax)(ABT-263)、维奈托克(venetoclax)(ABT-199、RG-7601)或AT-101(棉酚);

[0598] • 靶向含布罗莫结构域和外部结构域(BET)布罗莫结构域的蛋白质的小分子抑制剂,诸如ABBV-744、INCB-054329、INCB057643、AZD-5153、ABT-767、BMS-986158、CC-90010、NHWD-870、ODM-207、ZBC246、ZEN3694、CC-95775(FT-1101)、米维布塞(mivebresib)、BI-894999、PLX-2853、PLX-51107、CPI-0610或GS-5829;

[0599] • 靶向碳水化合物磺基转移酶15的小分子抑制剂,诸如STNM-01;

[0600] • 靶向碳酸酐酶的小分子抑制剂,诸如帕马考昔(polmacoxib)、乙酰唑胺或醋甲唑胺;

[0601] • 靶向连环蛋白β1的小分子抑制剂,诸如CWP-291或PRI-724;

[0602] • 靶向C-C基序趋化因子受体的小分子拮抗剂,诸如CCX-872、BMS-813160(CCR2/CCR5)或MK-7690(维立韦罗);

[0603] • 靶向C-X-C基序趋化因子受体(例如,CXCR4)的小分子拮抗剂,巴利福肽(blixafortide);

[0604] • 靶向cereblon的小分子抑制剂,诸如阿伐度胺(avadomide)(CC-122)、CC-92480、CC-90009或伊贝度胺(iberdomide);

[0605] • 靶向检查点激酶1的小分子抑制剂,诸如SRA737;

[0606] • 靶向补体成分的小分子抑制剂,诸如Imprime PGG(BiotheraPharmaceuticals);

[0607] • 靶向C-X-C基序趋化因子配体(例如,CXCL12)的小分子抑制剂,诸如培奥拉特塞(olaptesed pegol)(NOX-A12);

[0608] • 靶向细胞色素P450家族的小分子抑制剂,诸如ODM-209,LAE-201、塞维罗奈(seviteronel)(VT-464)、CFG920、阿比特龙或乙酸阿比特龙;

[0609] • 靶向DEAD盒解旋酶5的小分子抑制剂,诸如supinoxin(RX-5902);

[0610] • 靶向DGKα的小分子抑制剂,例如,诸如WO2021130638中所述;

[0611] • 靶向diablo IAP结合线粒体蛋白的小分子抑制剂,诸如;BI-891065;

[0612] • 靶向二氢叶酸还原酶的小分子抑制剂,诸如普拉曲沙或培美曲塞二钠;

[0613] • 靶向DNA依赖性蛋白激酶的小分子抑制剂,诸如MSC2490484A(nedisertib)、VX-984、AsiDNA(DT-01)、LXS-196或索曲妥林;

[0614] • 靶向MARCKS的小分子抑制剂,诸如BIO-11006;

[0615] • 靶向RIPK1的小分子抑制剂,诸如GSK-3145094;

[0616] • 靶向含Rho相关卷曲螺旋的蛋白激酶的小分子抑制剂,诸如AT13148或KD025;

[0617] • 靶向DNA拓扑异构酶的小分子抑制剂,诸如伊立替康、培戈非替康(firtecan pegol)或氨柔比星;

[0618] • 靶向多巴胺受体D2的小分子抑制剂,诸如ONC-201;

[0619] • 靶向DOT1样组蛋白赖氨酸甲基转移酶的小分子抑制剂,诸如匹诺司他(pinometostat)(EPZ-5676);

[0620] • 靶向EZH2的小分子抑制剂,诸如他泽司他(tazemetostat)、CPI-1205或PF-06821497;

[0621] • 靶向脂肪酸合酶的小分子抑制剂,诸如TVB-2640(SagimetBiosciences);

[0622] • 靶向成纤维细胞生长因子受体2(FGFR2)的小分子抑制剂,诸如贝玛妥珠单抗(bemarituzumab)(FPA144);

[0623] • 靶向粘着斑激酶(FAK、PTK2)的小分子抑制剂,诸如VS-4718、地法替尼(defactinib)或GSK2256098;

[0624] • 靶向叶酸受体1的小分子抑制剂,诸如普拉曲沙;

[0625] • 靶向FOXM1的小分子抑制剂,诸如硫链丝菌肽;

[0626] • 靶向半乳凝素3的小分子抑制剂,诸如贝匹斯汀(belapectin)(GR-MD-02);

[0627] • 靶向糖皮质激素受体的小分子拮抗剂,诸如瑞拉可兰(relacorilant)(CORT-125134);

[0628] • 靶向谷氨酰胺酶的小分子抑制剂包括但不限于CB-839(替拉格司他(telaglenastat))或双-2-(5-苯基乙酰氨基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙硫醚(BPTES);

[0629] • 靶向GNRHR的小分子抑制剂,诸如艾拉戈克、瑞格列克(relugolix)或地加瑞克;

[0630] • 靶向EPAS1的小分子抑制剂,诸如贝组替凡(belzutifan)(PT-2977(Merck&Co.));

[0631] • 靶向异柠檬酸脱氢酶(NADP(+))的小分子抑制剂,诸如限于艾伏尼布(ivosidenib)(AG-120)、伏昔尼布(vorasidenib)(AG-881)(IDH1和IDH2)、IDH-305或恩西地平(enasidenib)(AG-221);

[0632] • 靶向赖氨酸脱甲基酶1A的小分子抑制剂,诸如CC-90011;

[0633] • 靶向MAPK相互作用丝氨酸/苏氨酸激酶的小分子抑制剂,诸如托米色替(tomivosertib)(eFT-508);

[0634] • 靶向notch受体的小分子抑制剂,诸如AL-101(BMS-906024);

[0635] • 靶向polo样激酶1(PLK1)的小分子抑制剂,诸如伏拉塞替(volasertib)或昂凡色替(onvansertib);

[0636] • 靶向聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)的小分子抑制剂,诸如奥拉帕尼(MK7339)、芦卡帕尼(rucaparib)、维利帕尼(veliparib)、他拉唑帕尼(talazoparib)、ABT-767、帕米帕尼(BGB-290)、氟唑帕利(fluazolepali)(SHR-3162)、尼拉帕尼(JNJ-64091742)、stenoparib(2X-121(e-7499))、西米帕尼(simmiparib)、IMP-4297、SC-10914、IDX-1197、HWH-340、CEP 9722、CEP-8983、E7016、3-氨基苯甲酰胺或CK-102;

[0637] • 靶向多梳蛋白EED的小分子抑制剂,诸如MAK683;

[0638] • 靶向豪猪O-酰基转移酶的小分子抑制剂,诸如WNT-974;

[0639] • 靶向前列腺素-内过氧化物合酶的小分子抑制剂,诸如HP-5000、氯诺昔康、酮咯酸氨丁三醇、溴芬酸钠、奥萘普塞(otenaproxesul)(ATB-346)、莫苯唑酸(mofezolac)、GLY-230、TRK-700、双氯芬酸、美洛昔康、帕瑞考昔、依托考昔、塞来考昔、AXS-06、双氯芬酸钾、再配制的塞来考昔(DRGT-46)、AAT-076、美索舒利(meisuoshuli)、鲁米考昔、美洛昔康、伐地考昔、扎托洛芬、尼美舒利、阿尼扎芬、阿利考昔、西米考昔、地拉考昔、氟咪唑、非罗考昔、马伐考昔、帕米格雷、帕瑞考昔、罗贝考昔、罗非昔布、吴茱萸次碱、替马考昔、扎托洛芬或艾瑞昔布(imrecoxib);

[0640] • 靶向蛋白质精氨酸N甲基转移酶的小分子抑制剂,诸如MS203、PF-06939999、

GSK3368715或GSK3326595;

[0641] • 靶向PTPN11的小分子抑制剂,诸如TNO155(SHP-099)、RMC-4550、JAB-3068、RMC-4630(SAR442720)或在WO2018172984或WO2017211303中所公开的化合物;

[0642] • 靶向视黄酸受体的小分子拮抗剂,诸如他米巴罗汀;(SY-1425);

[0643] • 靶向核糖体蛋白S6激酶B1的小分子抑制剂,诸如MSC2363318A;

[0644] • 靶向S100钙结合蛋白A9的小分子抑制剂,诸如他喹莫德;

[0645] • 靶向选择素E的小分子抑制剂,诸如uproleselan钠(GMI-1271);

[0646] • 靶向SF3B1的小分子抑制剂,诸如H3B-8800;

[0647] • 靶向Sirtuin-3的小分子抑制剂,诸如YC8-02;

[0648] • 靶向SMO的小分子抑制剂,诸如索尼德吉(sonidegib)(Odomzo®,以前称为LDE-225)、维莫德吉(vismodegib)(GDC-0449)、格拉斯吉布(glasdegib)(PF-04449913)、伊曲康唑、帕替德吉(patidegib)或他拉德吉(taladegib);

[0649] • 靶向生长抑素受体的小分子拮抗剂,诸如OPS-201;

[0650] • 靶向鞘氨醇激酶2的小分子抑制剂,诸如奥帕尼布(opaganib)(Yeliva®,ABC294640);

[0651] • 靶向STAT3的小分子抑制剂,诸如那布卡辛(napabucasin)(BBI-608);

[0652] • 靶向端锚聚合酶的小分子抑制剂,诸如G007-LK或stenoparib(2X-121(e-7499));

[0653] • 靶向TFGBR1的小分子抑制剂,诸如galunisertib、PF-06952229;

[0654] • 靶向胸苷酸合酶的小分子抑制剂,诸如艾地曲塞(idetrexed)(ONX-0801);

[0655] • 靶向肿瘤蛋白p53的小分子抑制剂,诸如CMG-097;

[0656] • 靶向含缬酪肽的蛋白质的小分子抑制剂,诸如CB-5083;

[0657] • 靶向WT1的小分子抑制剂,诸如ombipepimut-S(DSP-7888);

[0658] • 靶向腺苷受体的小分子激动剂,诸如那莫诺生(namodenoson)(CF102);

[0659] • 靶向天冬酰胺酶的小分子激动剂,诸如克瑞他酶(crisantaspase)(Erwinase®)、GRASPA(ERY-001、ERY-ASP)、培戈卡门冬酶(calaspargase pegol)或培门冬酶;

[0660] • 靶向CCAAT增强子结合蛋白α的小分子激动剂,诸如MTL-501;

[0661] • 靶向细胞色素P450家族的小分子激动剂,诸如米托坦;

[0662] • 靶向DExD/H盒解旋酶58的小分子激动剂,诸如RGT-100;

[0663] • 靶向GNRHR的小分子激动剂,诸如醋酸亮丙瑞林、醋酸亮丙瑞林缓释贮库(ATRIGEL)、双羟萘酸曲普瑞林或醋酸戈舍瑞林;

[0664] • 靶向GRB2的小分子激动剂,诸如普瑞柏生(prexigebersen)(BP1001);

[0665] • 靶向NFE2L2的小分子激动剂,诸如奥马索龙(omaveloxolone)(RTA-408);

[0666] • 靶向NOD2的小分子激动剂,诸如米法莫肽(脂质体);

[0667] • 靶向RAR相关孤儿受体γ的小分子激动剂,诸如辛特罗格(LYC-55716);

[0668] • 靶向视黄酸受体(RAR)的小分子激动剂,诸如维甲酸;

[0669] • 靶向STING1的小分子激动剂,诸如ADU-S100(MIW-815)、SB-11285、MK-1454、SR-

8291、AdVCA0848、GSK-532、SYN-STING、MSA-1、SR-8291、环状-GAMP(cGAMP)或环状-二-AMP;

[0670] • 靶向甲状腺激素受体β的小分子激动剂,诸如左甲状腺素钠;

[0671] • 靶向肿瘤坏死因子的小分子激动剂,诸如他索纳明;

[0672] • 靶向含杆状病毒IAP重复序列蛋白5的反义药剂,诸如EZN-3042;

[0673] • 靶向GRB2的反义药剂,诸如普瑞柏生(prexigebersen);

[0674] • 靶向热休克蛋白27的反义药剂,诸如apatorsen;

[0675] • 靶向STAT3的反义药剂,诸如丹伐特生(danvatirsen)(IONIS-STAT3-2.5Rx);

[0676] • 靶向C-C基序趋化因子受体的基因疗法,诸如SB-728-T;

[0677] • 靶向白介素的基因疗法,诸如EGENE-001、tavokinogenetelseplasmid、诺格白介素α(nogapendekin alfa)(ALT-803)、NKTR-255、NIZ-985(hetIL-15)、SAR441000或;MDNA-55;

[0678] • 靶向claudin 18的抗体,诸如克劳迪单抗(claudiximab);

[0679] • 靶向丛生蛋白的抗体,诸如AB-16B5;

[0680] • 靶向补体成分的抗体,诸如瑞利珠单抗(ravulizumab)(ALXN-1210);

[0681] • 靶向C-X-C基序趋化因子配体的抗体,诸如BMS-986253(HuMax-Inflam);

[0682] • 靶向δ样经典Notch配体4(DLL4)的抗体,诸如登赛珠单抗(demcizumab)、纳维西单抗(DLL4/VEGF);

[0683] • 靶向EPH受体A3的抗体,诸如非巴珠单抗(fibatuzumab)(KB-004);

[0684] • 靶向上皮细胞粘附分子的抗体,诸如莫奥妥珠单抗(oportuzumabmonatox)(VB4-845);

[0685] • 靶向成纤维细胞生长因子的抗体,诸如GAL-F2、B-701(沃凡妥单抗(vofatamab));

[0686] • 靶向肝细胞生长因子的抗体,诸如MP-0250;

[0687] • 靶向白介素的抗体,诸如卡那奴单抗(canakinumab)(ACZ885)、吉伏珠单抗(gevokizumab)(VPM087)、CJM-112、古塞库单抗(guselkumab)、塔妥珠单抗(talacotuzumab)(JNJ-56022473)、司妥昔单抗或托珠单抗;

[0688] • 靶向LRRC15的抗体,诸如ABBV-085或古妥珠单抗(cusatuzumab)(ARGX-110);

[0689] • 靶向间皮素的抗体,诸如BMS-986148、SEL-403或抗MSLN-MMAE;

[0690] • 靶向肌肉生长抑制素的抗体,诸如兰洛珠单抗(landogrozumab);

[0691] • 靶向notch受体的抗体,诸如他瑞妥单抗(tarextumab);

[0692] • 靶向TGFB1(TGFβ1)的抗体,诸如SAR439459、ABBV-151、NIS793、SRK-181、XOMA089或WO2019103203中公开的化合物;

[0693] • 靶向fms相关受体酪氨酸激酶的疫苗,诸如HLA-A2402/HLA-A0201限制性表位肽疫苗;

[0694] • 靶向热休克蛋白27的疫苗,诸如PSV-AML(PhosphoSynVax);

[0695] • 靶向PD-L1的疫苗,诸如IO-120+IO-103(PD-L1/PD-L2疫苗)或IO-103;

[0696] • 靶向肿瘤蛋白p53的疫苗,诸如MVA-p53;

[0697] • 靶向WT1的疫苗,诸如WT-1类似物肽疫苗(WT1-CTL);

[0698] • 靶向含杆状病毒IAP重复序列蛋白5的细胞疗法,诸如肿瘤裂解物/MUC1/生存素

PepTivator负载树突细胞疫苗;

[0699] • 靶向碳酸酐酶的细胞疗法,诸如DC-Ad-GMCAIX;

[0700] • 靶向C-C基序趋化因子受体的细胞疗法,诸如CCR5-SBC-728-HSPC;

[0701] • 靶向叶酸水解酶1的细胞疗法,诸如CIK-CAR.PSMA或CART-PSMA-TGFβRDN;

[0702] • 靶向GSTP1的细胞疗法,诸如CPG3-CAR(GLYCAR);

[0703] • 靶向HLA-A的细胞疗法,诸如FH-MCVA2TCR或NeoTCR-P1;

[0704] • 靶向白介素的细胞疗法,诸如CST-101;

[0705] • 靶向KRAS的细胞疗法,诸如抗KRAS G12D mTCR PBL;

[0706] • 靶向MET的细胞疗法,诸如抗cMet RNA CAR T;

[0707] • 靶向MUC16的细胞疗法,诸如JCAR-020;

[0708] • 靶向PD-1的细胞疗法,诸如PD-1敲除T细胞疗法(食管癌/NSCLC);

[0709] • 靶向PRAME的细胞疗法,诸如BPX-701;

[0710] • 靶向转化蛋白E7的细胞疗法,诸如KITE-439;

[0711] • 靶向WT1的细胞疗法,诸如WT1-CTL、ASP-7517或JTCR-016。

[0712] 例示的联合疗法

[0713] 淋巴瘤或白血病联合疗法

[0714] 一些化学治疗剂适用于治疗淋巴瘤或白血病。这些药剂包括阿地白介素、阿沃西地(alvocidib)、三水合阿米福司汀、氨基喜树碱、抗瘤酮A10、抗瘤酮AS2-1、抗胸腺细胞球蛋白、三氧化二砷、Bcl-2家族蛋白抑制剂ABT-263、β阿理新(beta alethine)、BMS-345541、硼替佐米(VELCADE®)、硼替佐米(VELCADE®、PS-341)、苔藓抑素1、布舒凡(bulsulfan)、坎帕斯(campath)-1H、卡铂、卡非佐米(Kyprolis®)、卡莫司汀、乙酸卡泊芬净、CC-5103、苯丁酸氮芥、CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松)、顺铂、克拉屈滨、氯法拉滨、姜黄素、CVP(环磷酰胺、长春新碱和泼尼松)、环磷酰胺、环孢霉素、阿糖胞苷、地尼白介素(denileukin diftitox)、地塞米松、多西他赛、尾海兔素10、多柔比星、盐酸多柔比星、DT-PACE(地塞米松、沙利度胺、顺铂、多柔比星、环磷酰胺和依托泊苷)、恩扎妥林、阿法依泊汀、依托泊苷、依维莫司(RAD001)、FCM(氟达拉滨、环磷酰胺和米托蒽醌)、FCR(氟达拉滨、环磷酰胺和利妥昔单抗)、芬维A胺、非格司亭、夫拉平度(flavopiridol)、氟达拉滨、FR(氟达拉滨和利妥昔单抗)、格尔德霉素(17AAG)、hyperCVAD(超分割环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、地塞米松、甲氨蝶呤和阿糖胞苷)、ICE(异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷)、异环磷酰胺、盐酸伊立替康、干扰素α-2b、伊沙匹隆、来那度胺(REVLIMID®,CC-5013)、淋巴因子活化杀伤细胞、MCP(米托蒽醌、苯丁酸氮芥和泼尼松龙)、美法仑、美司钠、甲氨蝶呤、盐酸米托蒽醌、莫特沙芬钆、麦考酚酸莫酯、奈拉滨、奥巴克拉(obatoclax)(GX15-070)、奥利默森(oblimersen)、乙酸奥曲肽、ω-3脂肪酸、Omr-IgG-am(WNIG,Omrix)、奥沙利铂、紫杉醇、帕布昔利布(PD0332991)、乙二醇化非格司亭、乙二醇化脂质体盐酸多柔比星、哌立福辛、泼尼松龙、泼尼松、重组flt3配体、重组人血小板生成素、重组干扰素α、重组白介素-11、重组白介素-12、利妥昔单抗、R-CHOP(利妥昔单抗和CHOP)、R-CVP(利妥昔单抗和CVP)、R-FCM(利妥昔单抗和FCM)、R-ICE(利妥昔单抗和ICE)和R-MCP(利妥昔单抗和MCP)、罗斯科维汀(R-roscovitine)(塞利西利布(seliciclib),CYC202)、沙格司亭、柠檬酸西地那非、辛伐他汀、

西罗莫司、苯乙烯基砜、他克莫司、坦螺旋霉素(tanespimycin)、替西罗莫司(CCl-779)、沙利度胺、治疗性同种异体淋巴细胞、噻替哌、替吡法尼、长春新碱、硫酸长春新碱、二酒石酸长春瑞滨、SAHA(辛二酰苯胺异羟肟酸或辛二酰、苯胺和异羟肟酸)、维莫非尼(Zelboraf®)、维奈托克(ABT-199)。

[0715] 一种改良方法是放射免疫疗法,其中单克隆抗体与放射性同位素颗粒(诸如铟-111、钇-90和碘-131)组合。联合疗法的示例包括但不限于碘-131托西莫单抗(BEXXAR®)、钇-90替伊莫单抗(ZEVALIN®)和BEXXAR®与CHOP。

[0716] 可将上述疗法用于细胞移植或治疗补充或者与干细胞移植或治疗组合。治疗程序包括外周血干细胞移植、自体造血干细胞移植、自体骨髓移植、抗体疗法、生物疗法、酶抑制剂疗法、全身辐照、干细胞输注、具有干细胞支持的骨髓消融、体外处理的外周血干细胞移植、脐带血移植、免疫酶技术、低LET钴-60γ射线疗法、博来霉素、常规外科手术、放射疗法和非清髓性异基因造血干细胞移植。

[0717] 非霍奇金淋巴瘤联合疗法

[0718] 非霍奇金淋巴瘤(NHL)(尤其是B细胞来源的那些)的治疗包括使用单克隆抗体、标准化学疗法方法(例如CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松)、CVP(环磷酰胺、长春新碱和泼尼松)、FCM(氟达拉滨、环磷酰胺和米托蒽醌)、MCP(米托蒽醌、苯丁酸氮芥、泼尼松龙),所有任选地包括利妥昔单抗(R)等)、放射免疫疗法以及它们的组合,尤其是抗体疗法与化学疗法的整合。

[0719] 用于治疗NHL/B细胞癌症的未缀合单克隆抗体的示例包括利妥昔单抗、阿仑单抗、人或人源化抗CD20抗体、鲁米昔单抗(lumiliximab)、抗TNF相关细胞凋亡诱导配体(抗TRAIL)、贝伐珠单抗(bevacizumab)、加利昔单抗(galiximab)、依帕珠单抗(epratuzumab)、SGN-40和抗CD74。

[0720] 用于治疗NHL/B细胞癌症的实验抗体药剂的示例包括奥法木单抗(ofatumumab)、ha20、PRO131921、阿仑单抗、加利昔单抗、SGN-40、CHIR-12.12、依帕珠单抗、鲁米昔单抗、阿泊珠单抗(apolizumab)、米拉妥珠单抗(milatuzumab)和贝伐珠单抗。

[0721] NHL/B细胞癌症的化学疗法的标准方案的示例包括CHOP、FCM、CVP、MCP、R-CHOP(利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松)、R-FCM、R-CVP和R MCP。

[0722] NHL/B细胞癌症的放射免疫疗法的示例包括钇-90替伊莫单抗(ZEVALIN®)和碘-131托西莫单抗(BEXXAR®)。

[0723] 套细胞淋巴瘤联合疗法

[0724] 套细胞淋巴瘤(MCL)的治疗性治疗包括组合化学疗法,诸如CHOP、hyperCVAD和FCM。这些方案也可用单克隆抗体利妥昔单抗补充以形成联合疗法R-CHOP、hyperCVAD-R和R-FCM。上述疗法中的任一种可与干细胞移植或ICE组合以治疗MCL。

[0725] 治疗MCL的替代方法是免疫疗法。一种免疫疗法使用单克隆抗体如利妥昔单抗。另一种使用癌症疫苗,诸如GTOP-99,这些癌症疫苗基于个体患者肿瘤的基因构成。

[0726] 治疗MCL的改良方法是放射免疫疗法,其中将单克隆抗体与放射性同位素颗粒(诸如碘-131托西莫单抗(BEXXAR®)和钇-90替伊莫单抗(ZEVALIN®)组合。在另一个示例中,BEXXAR®用于与CHOP顺序治疗。

[0727] 治疗MCL的其他方法包括自体干细胞移植联合高剂量化学疗法、施用蛋白酶体抑制剂诸如硼替佐米(VELCADE®或PS-341)或施用抗血管生成剂诸如沙利度胺,尤其是与利妥昔单抗组合。

[0728] 另一种治疗方法是与其他化学治疗剂组合施用导致Bcl-2蛋白降解并增加癌细胞对化学疗法(诸如奥利默森)的敏感性的药物。

[0729] 另一种治疗方法包括施用可导致对细胞生长的抑制甚至细胞死亡的mTOR抑制剂。非限制性示例为西罗莫司、替西罗莫司(TORISEL®、CCI-779)、CC-115、CC-223、SF-1126、PQR-309(比拉利西布(bimiralisib))、沃塔西布(voxtalisib)、GSK-2126458以及与RITUXAN®、VELCADE®或其他化学治疗剂组合的替西罗莫司。

[0730] 已经公开了其他最近的MCL疗法。此类示例包括夫拉平度、帕博西尼(PD0332991)、R-罗斯科维汀(塞利西利布、CYC202)、苯乙烯基砜、奥巴克拉(GX15-070)、TRAIL、抗TRAIL死亡受体DR4和DR5抗体、替西罗莫司(TORISEL®、CCl-779)、依维莫司(RAD001)、BMS-345541、姜黄素、SAHA、沙利度胺、来那度胺(REVLIMID®、CC-5013)和格尔德霉素(17AAG)。

[0731] 华氏巨球蛋白血症联合疗法

[0732] 用于治疗华氏巨球蛋白血症(WM)的治疗剂包括阿地白介素、阿仑单抗、阿伏昔地、阿米福汀三水合物、氨基喜树碱、抗瘤酮A10、抗瘤酮AS2-1、抗胸腺细胞球蛋白、三氧化二砷、自体人肿瘤来源的HSPPC-96、Bcl-2家族蛋白抑制剂ABT-263、β-阿理新、硼替佐米(VELCADE®)、苔藓虫素1、布舒凡、坎帕斯-1H、卡铂、卡莫司汀、醋酸卡泊芬净、CC-5103、顺铂、氯法拉滨、环磷酰胺、环孢霉素、阿糖胞苷、地尼白介素、地塞米松、多西他塞、尾海兔素10、盐酸多柔比星、DT-PACE、恩扎妥林、阿法依泊汀、依帕珠单抗(hLL2-抗-CD22人源化抗体)、依托泊苷、依维莫司、芬维A胺、非格司亭、氟达拉滨、依鲁替尼、异磷酰胺、铟-111单克隆抗体MN-14、碘-131托西莫单抗、盐酸伊立替康、伊沙匹隆、淋巴因子活化的杀伤细胞、美法仑、美司钠、甲氨蝶呤、盐酸米托蒽醌、单克隆抗体CD19(诸如tisagenlecleucel-T、CART-19、CTL-019)、单克隆抗体CD20、莫特沙芬钆、麦考酚酸莫酯、奈拉滨、奥利默森、醋酸奥曲肽、Ω-3脂肪酸、奥沙利铂、紫杉醇、培非格司亭、PEG化脂质体盐酸多柔比星、喷司他丁、派瑞弗辛、泼尼松、重组flt3配体、重组人血小板生成素、重组干扰素α、重组白介素-11、重组白介素-12、利妥昔单抗、沙格司亭、柠檬酸西地那非(VIAGRA®)、辛伐他汀、西罗莫司、他克莫司、坦螺旋霉素、沙利度胺、治疗性同种异体淋巴细胞、噻替哌、替吡法尼、托西莫单抗、优库路单抗(ulocuplumab)、维妥珠单抗(veltuzumab)、硫酸长春新碱、二酒石酸长春瑞滨、伏立诺他、WT1 126-134肽疫苗、WT-1类似肽疫苗、钇-90替伊莫单抗、钇-90人源化依帕珠单抗以及它们的任何组合。

[0733] 用于治疗WM的治疗程序的示例包括外周血干细胞移植、自体造血干细胞移植、自体骨髓移植、抗体疗法、生物疗法、酶抑制剂疗法、全身辐照、干细胞输注、干细胞支持下进行骨髓消融、经体外处理的外周血干细胞移植、脐带血移植、免疫酶技术、低LET钴-60γ射线疗法、博来霉素、常规外科手术、放射疗法和非骨髓消融性同种异体造血干细胞移植。

[0734] 弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)联合疗法

[0735] 用于治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的治疗剂包括环磷酰胺、多柔比星、长春

新碱、泼尼松、抗CD20单克隆抗体、依托泊苷、博来霉素、针对WM列出的许多药剂,以及它们的任何组合,诸如ICE和RICE。在一些实施方案中,用于治疗DLBCL的治疗剂包括利妥昔单抗(Rituxan®)、环磷酰胺、盐酸多柔比星(羟基柔红霉素)、硫酸长春新碱(Oncovin®)、泼尼松、苯达莫司汀、异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷、依鲁替尼、波拉妥珠单抗维多汀piiq、苯达莫司汀、库潘尼西、来那度胺(Revlimid®)、地塞米松、阿糖胞苷、顺铂、Yescarta®、Kymriah®、Polivy®(波拉妥珠单抗维多汀)、BR(苯达莫司汀(Treanda®))、吉西他滨、奥沙利钼(oxiplatin)、奥沙利铂、他法西他单抗、波拉妥珠单抗、环磷酰胺、或它们的组合。在一些实施方案中,用于治疗DLBCL的治疗剂包括R-CHOP(利妥昔单抗+环磷酰胺+盐酸多柔比星(羟基柔红霉素)+硫酸长春新碱(Oncovin®)+泼尼松)、利妥昔单抗+苯达莫司汀、R-ICE(利妥昔单抗+异环磷酰胺+卡铂+依托泊苷)、利妥昔单抗+来那度胺、R-DHAP(利妥昔单抗+地塞米松+高剂量阿糖胞苷(Ara C)+顺铂)、Polivy®(波拉妥珠单抗维多汀)+BR(苯达莫司汀(Treanda®)和利妥昔单抗(Rituxan®)、R-GemOx(吉西他滨+奥沙利铂+利妥昔单抗)、Tafa-Len(他法西他单抗+来那度胺)、他法西他单抗+Revlimid®、波拉妥珠单抗+苯达莫司汀、吉西他滨+奥沙利铂、R-EPOCH(利妥昔单抗+磷酸依托泊苷+泼尼松+硫酸长春新碱(Oncovin®)+环磷酰胺+盐酸阿霉素(羟基柔红霉素))或CHOP(环磷酰胺+盐酸阿霉素(羟基柔红霉素)+硫酸长春新碱(Oncovin®)+泼尼松)。在一些实施方案中,用于治疗DLBCL的治疗剂包括他法西他单抗、格菲妥单抗(glofitamab)、艾可瑞妥单抗(epcoritamab)、Lonca-T(替朗妥昔单抗特斯林)、Debio-1562、波拉妥珠单抗、Yescarta、JCAR017、ADCT-402、本妥昔单抗维多汀、MT-3724、奥尼妥单抗、Auto-03、Allo-501A或TAK-007。

[0736] 慢性淋巴细胞白血病联合疗法

[0737] 用于治疗慢性淋巴细胞白血病(CLL)的治疗剂包括苯丁酸氮芥、环磷酰胺、氟达拉滨、喷司他丁、克拉屈滨、多柔比星、长春新碱、泼尼松、泼尼松龙、阿仑单抗、针对WM列出的许多药剂以及组合化学疗法和化学免疫疗法,包括以下常见组合方案:CVP、R-CVP、ICE、R-ICE、FCR和FR。

[0738] 高风险骨髓增生异常综合征(HR MDS)联合疗法

[0739] 用于治疗HR MDS的治疗剂包括阿扎胞苷(Vidaza®)、地西他滨(Dacogen®)、来那度胺(Revlimid®)、阿糖胞苷、伊达比星、柔红霉素以及它们的组合。在一些实施方案中,组合包括阿糖胞苷+柔红霉素和阿糖胞苷+伊达比星。在一些实施方案中,用于治疗HR MDS的治疗剂包括佩沃尼司他、维奈托克、萨巴托利单抗、瓜地他滨、利戈替布、艾伏尼布、恩西地平、塞利尼索、BGB324、DSP-7888或SNS-301。

[0740] 低风险骨髓增生异常综合征(LR MDS)联合疗法

[0741] 用于治疗LR MDS的治疗剂包括来那度胺、氮杂胞苷以及它们的组合。在一些实施方案中,用于治疗LR MDS的治疗剂包括诺得司他(roxadustat)、罗特西普(luspatercept)、伊美司他、LB-100或利戈替布。

[0742] 急性髓样白血病(AML)联合疗法

[0743] 用于治疗AML的治疗剂包括阿糖胞苷、伊达比星、柔红霉素、米哚妥林(Rydapt®)、维奈托克、阿扎胞苷、依维替尼(ivasidenib)、吉瑞替尼、恩西地平、低剂量阿糖胞苷(LoDAC)、米托蒽醌、氟达拉滨、粒细胞集落刺激因子、伊达比星、吉瑞替尼(Xospata®)、恩西地平(Idhifa®)、艾伏尼布(Tibsovo®)、地西他滨(Dacogen®)、米托蒽醌、依托泊苷、吉妥珠单抗奥唑米星(Mylotarg®)、格拉斯吉布(Daurismo®)以及它们的组合。在一些实施方案中,用于治疗AML的治疗剂包括FLAG-Ida(氟达拉滨、阿糖胞苷(Ara-C)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和伊达比星)、阿糖胞苷+伊达比星、阿糖胞苷+柔红霉素+米哚妥林、维奈托克+阿扎胞苷、阿糖胞苷+柔红霉素或MEC(米托蒽醌、依托泊苷和阿糖胞苷)。在一些实施方案中,用于治疗AML的治疗剂包括佩沃尼司他、维奈托克、萨巴托利单抗、eprenetapopt或来佐利单抗。

[0744] 多发性骨髓瘤(MM)联合疗法

[0745] 用于治疗MM的治疗剂包括来那度胺、硼替佐米、地塞米松、达雷木单抗(Darzalex®)、泊马度胺、环磷酰胺、卡非佐米(Kyprolis®)、埃罗妥珠单抗(Empliciti)以及它们的组合。在一些实施方案中,用于治疗MM的治疗剂包括RVS(来那度胺+硼替佐米+地塞米松)、RevDex(来那度胺加地塞米松)、CYBORD(环磷酰胺+硼替佐米+地塞米松)、Vel/Dex(硼替佐米加地塞米松)或PomDex(泊马度胺+低剂量地塞米松)。在一些实施方案中,用于治疗MM的治疗剂包括JCARH125、TAK-573、贝兰他单抗莫福汀、ide-cel(CAR-T)。

[0746] 乳腺癌联合疗法

[0747] 用于治疗乳腺癌的治疗剂包括白蛋白结合的紫杉醇、阿那曲唑、阿替利珠单抗、卡培他滨、卡铂、顺铂、环磷酰胺、多西他赛、多柔比星、表柔比星、依维莫司、依西美坦、氟尿嘧啶、氟维司群、吉西他滨、伊沙匹隆、拉帕替尼、来曲唑、甲氨蝶呤、米托蒽醌、紫杉醇、聚乙二醇化脂质体多柔比星、帕妥珠单抗、他莫昔芬、托瑞米芬、曲妥珠单抗、长春瑞滨以及它们的任何组合。在一些实施方案中,用于治疗乳腺癌(例如,HR+/-/HER2+/-)的治疗剂包括曲妥珠单抗(Herceptin®)、帕妥珠单抗(Perjeta®)、多西他赛、卡铂、帕博西利(Ibrance®)、来曲唑、曲妥珠单抗-美坦新(Kadcyla®)、氟维司群(Faslodex®)、奥拉帕尼(Lynparza®)、艾瑞布林、妥卡替尼、卡培他滨、拉帕替尼、依维莫司(Afinitor®)、依西美坦、甲磺酸艾瑞布林(Halaven®)以及它们的组合。在一些实施方案中,用于治疗乳腺癌的治疗剂包括曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+多西他赛、曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+多西他赛+卡铂、帕博西利+来曲唑、妥卡替尼+卡培他滨、拉帕替尼+卡培他滨、帕博西利+氟维司群或依维莫司+依西美坦。在一些实施方案中,用于治疗乳腺癌的治疗剂包括曲妥珠单抗-德鲁替康、达托波坦单抗德鲁替康(DS-1062)、恩夫图单抗维多汀(Padcev®)、巴利沙福肽(balixafortide)、艾拉司群或它们的组合。在一些实施方案中,用于治疗乳腺癌的治疗剂包括巴利沙福肽+艾瑞布林。

[0748] 三阴性乳腺癌(TNBC)联合疗法

[0749] 用于治疗TNBC的治疗剂包括阿替利珠单抗、环磷酰胺、多西他赛、多柔比星、表柔

比星、氟尿嘧啶、紫杉醇以及它们的组合。在一些实施方案中,用于治疗TNBC的治疗剂包括奥拉帕尼(Lynparza®)、阿替利珠单抗(Tecentriq®)、紫杉醇(Abraxane®)、艾瑞布林、贝伐珠单抗Avastin、卡铂、吉西他滨、甲磺酸艾瑞布林(Halaven®)、沙西妥珠单抗戈维替康(Trodelvy®)、帕博利珠单抗(Keytruda®)、顺铂、阿霉素、表柔比星或它们的组合。在一些实施方案中,治疗TNBC的治疗剂包括阿替利珠单抗+紫杉醇、贝伐珠单抗+紫杉醇、卡铂+紫杉醇、卡铂+吉西他滨或紫杉醇+吉西他滨。在一些实施方案中,用于治疗TNBC的治疗剂包括eryaspase、卡帕塞替尼、阿博利西布、芦卡帕尼+纳武单抗、阿替利珠单抗+紫杉醇+吉西他滨+卡培他滨+卡铂、帕他色替+紫杉醇、拉地妥珠单抗维多汀+帕博利珠单抗、度伐利尤单抗+DS-8201a、曲拉西利+吉西他滨+卡铂。在一些实施方案中,用于治疗TNBC的治疗剂包括曲妥珠单抗-德鲁替康(Enhertu®)、达托波坦单抗德鲁替康(DS-1062)、恩夫图单抗维多汀(Padcev®)、巴利沙福肽、adagloxad simolenin、nelipepimut-s(NeuVax®)、纳武单抗(Opdivo®)、芦卡帕尼、特瑞普利单抗(Tuoyi®)、卡瑞利珠单抗、卡帕塞替尼、度伐利尤单抗(Imfinzi®)以及它们的组合。在一些实施方案中,用于治疗TNBC的治疗剂包括纳武单抗+芦卡帕尼、贝伐珠单抗(Avastin®)+化学疗法、特瑞普利单抗+紫杉醇、特瑞普利单抗+白蛋白结合紫杉醇、卡瑞利珠单抗+化学疗法、帕博利珠单抗+化学疗法、巴利沙福肽+艾瑞布林、度伐利尤单抗+曲妥珠单抗-德鲁替康、度伐利尤单抗+紫杉醇或卡帕塞替尼+紫杉醇。

[0750] 膀胱癌联合疗法

[0751] 用于治疗膀胱癌的治疗剂包括达托波坦单抗德鲁替康(datopotamab deruxtecan)(DS-1062)、曲妥珠单抗-德鲁替康(trastuzumab deruxtecan)(Enhertu®)、厄达替尼、依格尼西布(eganelisib)、乐伐替尼(lenvatinib)、贝培阿地白介素(bempegaldesleukin)(NKTR-214)或它们的组合。在一些实施方案中,用于治疗膀胱癌的治疗剂包括依格尼西布+纳武单抗、帕博利珠单抗(Keytruda®)+恩夫图单抗维多汀(Padcev®)、纳武单抗+伊匹单抗、度伐利尤单抗+曲美木单抗、乐伐替尼+帕博利珠单抗、恩夫图单抗维多汀(Padcev®)+帕博利珠单抗和贝培阿地白介素(bempegaldesleukin)+纳武单抗。

[0752] 结直肠癌(CRC)联合疗法

[0753] 用于治疗CRC的治疗剂包括贝伐珠单抗、卡培他滨、西妥昔单抗(cetuximab)、氟尿嘧啶、伊立替康、甲酰四氢叶酸、奥沙利铂、帕尼单抗(panitumumab)、阿柏西普以及它们的任何组合。在一些实施方案中,用于治疗CRC的治疗剂包括贝伐珠单抗(Avastin®)、甲酰四氢叶酸、5-FU、奥沙利铂(FOLFOX)、帕博利珠单抗(Keytruda®)、FOLFIRI、瑞戈非尼(Stivarga®)、阿柏西普(Zaltrap®)、西妥昔单抗(Erbitux®)、Lonsurf(Orcantas®)、XELOX、FOLFOXIRI或它们的组合。在一些实施方案中,用于治疗CRC的治疗剂包括贝伐珠单抗+甲酰四氢叶酸+5-FU+奥沙利铂(FOLFOX)、贝伐珠单抗+FOLFIRI、贝伐珠单抗+FOLFOX、阿柏西普+FOLFIRI、西妥昔单抗+FOLFIRI、贝伐珠单抗+XELOX和贝伐珠单抗+

FOLFOXIRI。在一些实施方案中,用于治疗CRC的治疗剂包括比美替尼+恩科菲尼(encorafenib)+西妥昔单抗、曲美替尼+达拉菲尼+帕尼单抗、曲妥珠单抗+帕妥珠单抗、那布卡辛+FOLFIRI+贝伐珠单抗、纳武单抗+伊匹单抗。

[0754] 食管和食管胃连接癌联合疗法

[0755] 用于治疗食管和食管胃连接部癌的治疗剂包括卡培他滨、卡铂、顺铂、多西他赛、表柔比星、氟嘧啶、氟尿嘧啶、伊立替康、甲酰四氢叶酸、奥沙利铂、紫杉醇、雷莫芦单抗(ramucirumab)、曲妥珠单抗以及它们的任何组合。在一些实施方案中,用于治疗胃食管连接癌(GEJ)的治疗剂包括赫赛汀、顺铂、5-FU、雷莫芦单抗或紫杉醇。在一些实施方案中,用于治疗GEJ癌的治疗剂包括ALX-148、AO-176或IBI-188。

[0756] 胃癌联合疗法

[0757] 用于治疗胃癌的治疗剂包括卡培他滨、卡铂、顺铂、多西他赛、表柔比星、氟嘧啶、氟尿嘧啶、伊立替康、甲酰四氢叶酸、丝裂霉素、奥沙利铂、紫杉醇、雷莫芦单抗、曲妥珠单抗以及它们的任何组合。

[0758] 头颈癌联合疗法

[0759] 用于治疗头颈癌的治疗剂包括阿法替尼、博来霉素、卡培他滨、卡铂、西妥昔单抗、顺铂、多西他赛、氟尿嘧啶、吉西他滨、羟基脲、甲氨蝶呤、纳武单抗、紫杉醇、帕博利珠单抗、长春瑞滨以及它们的任何组合。

[0760] 用于治疗头颈鳞状细胞癌(HNSCC)的治疗剂包括帕博利珠单抗、卡铂、5-FU、多西紫杉醇、西妥昔单抗(Erbitux®)、顺铂、纳武单抗(Opdivo®)以及它们的组合。在一些实施方案中,用于治疗HNSCC的治疗剂包括帕博利珠单抗+卡铂+5-FU、西妥昔单抗+顺铂+5-FU、西妥昔单抗+卡铂+5-FU、顺铂+5-FU和卡铂+5-FU。在一些实施方案中,用于治疗HNSCC的治疗剂包括度伐利尤单抗、度伐利尤单抗+曲美木单抗、纳武单抗+伊匹单抗、rovaluecel、帕博利珠单抗、帕博利珠单抗+艾卡哚司他、GSK3359609+帕博利珠单抗、乐伐替尼+帕博利珠单抗、瑞弗利单抗、瑞弗利单抗+依诺妥珠单抗(enobituzumab)、ADU-S100+帕博利珠单抗、艾卡哚司他+纳武单抗+伊匹单抗/利瑞鲁单抗。

[0761] 非小细胞肺癌联合疗法

[0762] 用于治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗剂包括阿法替尼、白蛋白结合的紫杉醇、艾乐替尼、阿替利珠单抗、贝伐珠单抗、贝伐珠单抗、卡博替尼、卡铂、顺铂、克唑替尼、达拉菲尼、多西他赛、埃罗替尼、依托泊苷、吉西他滨、纳武单抗、紫杉醇、帕博利珠单抗、培美曲塞、雷莫芦单抗、曲美替尼、曲妥珠单抗、凡德他尼、维莫非尼、长春花碱、长春瑞滨以及它们的任何组合。在一些实施方案中,用于治疗NSCLC的治疗剂包括艾乐替尼(Alecensa®)、达拉菲尼(Tafinlar®)、曲美替尼(Mekinist®)、奥希替尼(Tagrisso®)、恩曲替尼(Tarceva®)、克唑替尼(Xalkori®)、帕博利珠单抗(Keytruda®)、卡铂、培美曲塞(Alimta®)、纳布-紫杉醇(Abraxane®)、雷莫芦单抗(Cyramza®)、多西他赛、贝伐珠单抗(Avastin®)、布加替尼、吉西他滨、顺铂、阿法替尼(Gilotrif®)、纳武单抗(Opdivo®)、吉非替尼(Iressa®)以及它们的组合。在一些实施方案中,用于治疗NSCLC的治疗剂包括达拉菲尼+曲美替尼、帕博利珠单抗+卡铂+培美曲塞、帕博利珠单抗+卡铂+纳

布-紫杉醇、雷莫芦单抗+多西他赛、贝伐珠单抗+卡铂+培美曲塞、帕博利珠单抗+培美曲塞+卡铂、顺铂+培美曲塞、贝伐珠单抗+卡铂+纳布-紫杉醇、顺铂+吉西他滨、纳武单抗+多西他赛、卡铂+培美曲塞、卡铂+纳布-紫杉醇或培美曲塞+顺铂+卡铂。在一些实施方案中,用于NSCLC的治疗剂包括达托波坦单抗德鲁替康(DS-1062)、曲妥珠单抗-德鲁替康(Enhertu®)、恩夫图单抗维多汀(Padcev®)、度伐利尤单抗、卡那奴单抗、西米普利单抗、诺格白介素α、阿维鲁单抗、替瑞利尤单抗、度纳利单抗、维博利单抗、欧司珀利单抗或它们的组合。在一些实施方案中,用于治疗NSCLC的治疗剂包括达托波坦单抗德鲁替康+帕博利珠单抗、达托波坦单抗德鲁替康+度伐利尤单抗、度伐利尤单抗+曲美木单抗、帕博利珠单抗+乐伐替尼+培美曲塞、帕博利珠单抗+奥拉帕尼、诺格白介素α(N-803)+帕博利珠单抗、替瑞利尤单抗+阿替利珠单抗、维博利单抗+帕博利珠单抗或欧司珀利单抗+替雷利珠单抗。

[0763] 小细胞肺癌联合疗法

[0764] 用于治疗小细胞肺癌(SCLC)的治疗剂包括阿替利珠单抗、苯达莫司汀、卡铂、顺铂、环磷酰胺、多西他赛、多柔比星、依托泊苷、吉西他滨、伊匹单抗(ipillimumab)、伊立替康、纳武单抗、紫杉醇、替莫唑胺、拓扑替康、长春新碱、长春瑞滨以及它们的任何组合。在一些实施方案中,用于治疗SCLC的治疗剂包括阿替利珠单抗、卡铂、顺铂、依托泊苷、紫杉醇、托泊替康、纳武单抗、度伐利尤单抗、曲拉西利或它们的组合。在一些实施方案中,用于治疗SCLC的治疗剂包括阿替利珠单抗+卡铂+依托泊苷、阿替利珠单抗+卡铂、阿替利珠单抗+依托泊苷或卡铂+紫杉醇。

[0765] 卵巢癌联合疗法

[0766] 用于治疗卵巢癌的治疗剂包括5-氟尿嘧啶、白蛋白结合的紫杉醇、六甲蜜胺、阿那曲唑、贝伐珠单抗、卡培他滨、卡铂、顺铂、环磷酰胺、多西他赛、多柔比星、依托泊苷、依西美坦、吉西他滨、异磷酰胺、伊立替康、来曲唑、醋酸亮丙瑞林、脂质体多柔比星、醋酸甲地孕酮、美法仑、奥拉帕尼、奥沙利铂、紫杉醇、帕唑帕尼、培美曲塞、他莫昔芬、拓扑替康、长春瑞滨以及它们的任何组合。

[0767] 胰腺癌联合疗法

[0768] 用于治疗胰腺癌的治疗剂包括5-FU、甲酰四氢叶酸、奥沙利铂、伊立替康、吉西他滨、白蛋白结合型紫杉醇(nab-paclitaxel)(Abraxane®)、FOLFIRINOX以及它们的组合。在一些实施方案中,用于治疗胰腺癌的治疗剂包括5-FU+甲酰四氢叶酸+奥沙利铂+伊立替康、5-FU+纳米脂质体伊立替康、甲酰四氢叶酸+纳米脂质体伊立替康和吉西他滨+纳布-紫杉醇。

[0769] 前列腺癌联合疗法

[0770] 用于治疗前列腺癌的治疗剂包括恩扎鲁胺(Xtandi®)、亮丙瑞林、三氟尿苷、替吡嘧啶(tipiracil)(Lonsurf)、卡巴他赛、泼尼松、阿比特龙(Zytiga®)、多西他赛、米托蒽醌、比卡鲁胺、LHRH、氟他胺、ADT、萨比扎布林(Veru-111)以及它们的组合。在一些实施方案中,用于治疗前列腺癌的治疗剂包括恩扎鲁胺+亮丙瑞林、三氟尿苷+替吡嘧啶(Lonsurf)、卡巴他赛+泼尼松、阿比特龙+泼尼松、多西他赛+泼尼松、米托蒽醌+泼尼松、比卡鲁胺+LHRH、氟他胺+LHRH、亮丙瑞林+氟他胺和阿比特龙+泼尼松+ADT。

[0771] 另外的示例性联合疗法

[0772] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与一种或多种选自以下项的治疗剂一起施用:PI3K抑制剂、Trop-2结合剂、CD47拮抗剂、SIRPα拮抗剂、FLT3R激动剂、PD-1拮抗物、PD-L1拮抗剂、MCL1抑制剂、CCR8结合剂、HPK1拮抗物、DGKα抑制剂、CISH抑制剂、PARP-7抑制剂、Cbl-b抑制剂、KRAS抑制剂(例如,KRAS G12C或G12D抑制剂)、KRAS降解剂、β-连环蛋白降解剂、helios降解剂、CD73抑制剂、腺苷受体拮抗剂、TIGIT拮抗剂、TREM1结合剂、TREM2结合剂、CD137激动剂、GITR结合剂、OX40结合剂和CAR-T细胞疗法。

[0773] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与一种或多种选自以下项的治疗剂一起施用:PI3Kd抑制剂(例如,艾德拉西布(idealisib))、抗Trop-2抗体药物缀合物(例如,沙西妥珠单抗戈维替康、达托波坦单抗德鲁替康(DS-1062))、抗CD47抗体或CD47阻断剂(例如,莫洛利单抗、DSP-107、AO-176、ALX-148、莱他普利单抗(IBI-188)、来佐利单抗、TTI-621、TTI-622)、抗SIRPα抗体(例如,GS-0189)、FLT3L-Fc融合蛋白(例如,GS-3583)、抗PD-1抗体(帕博利珠单抗、纳武单抗、赛帕利单抗)、小分子PD-L1抑制剂(例如,GS-4224)、抗PD-L1抗体(例如,阿替利珠单抗、阿维鲁单抗)、小分子MCL1抑制剂(例如,GS-9716)、小分子HPK1抑制剂(例如,GS-6451)、HPK1降解剂(PROTAC;例如,ARV-766)、小分子DGKα抑制剂(例如,GS-9911)、小分子CD73抑制剂(例如,奎利克鲁司他(AB680))、抗CD73抗体(例如,奥来鲁单抗)、双重A_{2a}/A_{2b}腺苷受体拮抗剂(例如,依曲地南(AB928))、抗TIGIT抗体(例如,替瑞利尤单抗、维博利单抗、度纳利单抗、AB308)、抗TREM1抗体(例如,PY159)、抗TREM2抗体(例如,PY314)、CD137激动剂(例如,AGEN-2373)、GITR/OX40结合剂(例如,AGEN-1223)和CAR-T细胞疗法(例如,阿基仑赛(axicabtagene ciloleucel)、布瑞基奥仑赛(brexucabtagene autoleucel)、替沙仑赛(tisagenlecleucel))。

[0774] 在一些实施方案中,将本文提供的抗体和/或融合蛋白与一种或多种选自以下项的治疗剂一起施用:艾德拉西布、沙西妥珠单抗戈维替康、莫洛利单抗、GS-0189、GS-3583、赛帕利单抗、GS-4224、GS-9716、GS-6451、奎利克鲁司他(AB680)、依曲地南(AB928)、度纳利单抗、AB308、PY159、PY314、AGEN-1223、AGEN-2373、阿基仑赛和布瑞基奥仑赛。

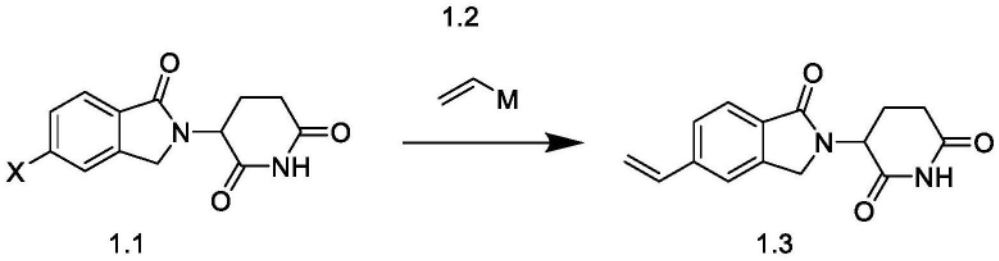
[0775] 实施例

[0776] 包括以下实施例以证明本公开的具体实施方案。本领域技术人员应当理解,随后的实施例中公开的技术代表在本公开的实践中充分起作用的技术,并且因此可被认为是构成其实践的具体模式。然而,根据本公开,本领域技术人员应理解,这些实施例是示例性的而非详尽的。在不脱离本公开的精神和范围的情况下,可在公开的具体实施方案中进行许多改变并且仍然获得相似或类似的结果。

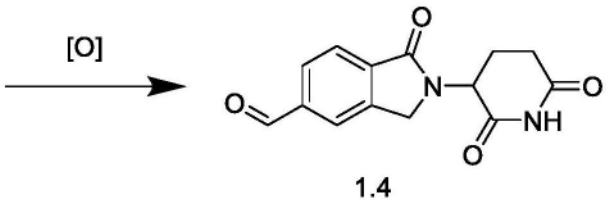
[0777] 本文公开的化合物可根据以下方案和实施例的程序,使用适当的材料来制备,并且通过以下具体实施例进一步例示。此外,通过利用本文所述的程序,结合本领域普通技术,可容易地制备本文所要求保护的本公开的另外的化合物。实施例进一步说明用于制备本公开的化合物的细节。本领域技术人员将容易理解,以下制备程序的条件和方法的已知变化可用于制备这些化合物。对于合成本公开中描述的实施方案的化合物,对待合成化合物的结构的检查将提供取代基团中的每一者的标识。在一些情况下,鉴于本文的示例,通过检查过程,最终产品的标识可使明显的起始物质的标识呈现。化合物可以其药学上可接受的盐的形式分离,诸如上文所述的那些。本文所述的化合物通常在室温和压力下稳定且可分离。

[0778] 下文示出本文公开的化合物的制备的说明。除非另有说明,否则变量具有与上述相同的含义。以下呈现的实施例旨在说明本公开的特定实施方案。在如下文所描述的合成中采用的合适的起始物质、结构单元和试剂例如可从AbovChem、Acros Organics、Astatech、Combi Blocks、Oakwood Chemical或西格玛奥德里奇公司(Sigma-Aldrich)商购获得,或可通过文献中描述的程序常规地制备,例如在“March's Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure”,第5版;John Wiley&Sons或T.Eicher,S.Hauptmann“The Chemistry of Heterocycles;Structures,Reactions,Synthesis and Application”,第2版,Wiley-VCH,2003年;Fieser等人,“Fiesers′ Reagents for organic Synthesis”John Wiley&Sons 2000中。

[0779] 一般反应方案1:

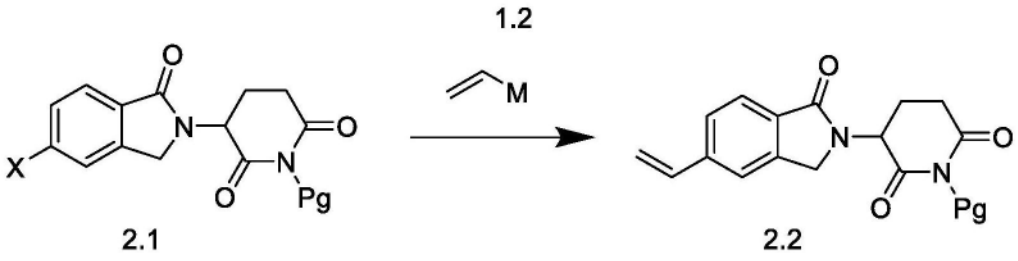


[0780]

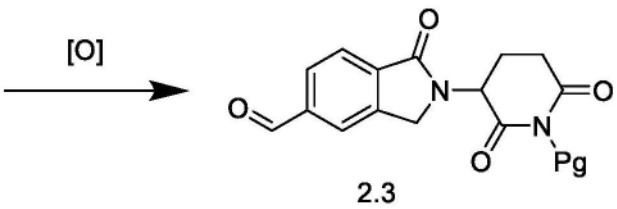


[0781] 中间体1.1可与合适的烯基金属化的偶联配偶体(1.2)(其中M是-B、-Sn、-Zn、-Si或-Mg)反应以产生中间体1.3。中间体1.3然后可在合适的氧化条件下反应(例如$NaIO_4$与催化性$K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$、O_3然后Me_2S)以生成中间体1.4。

[0782] 一般反应方案2:



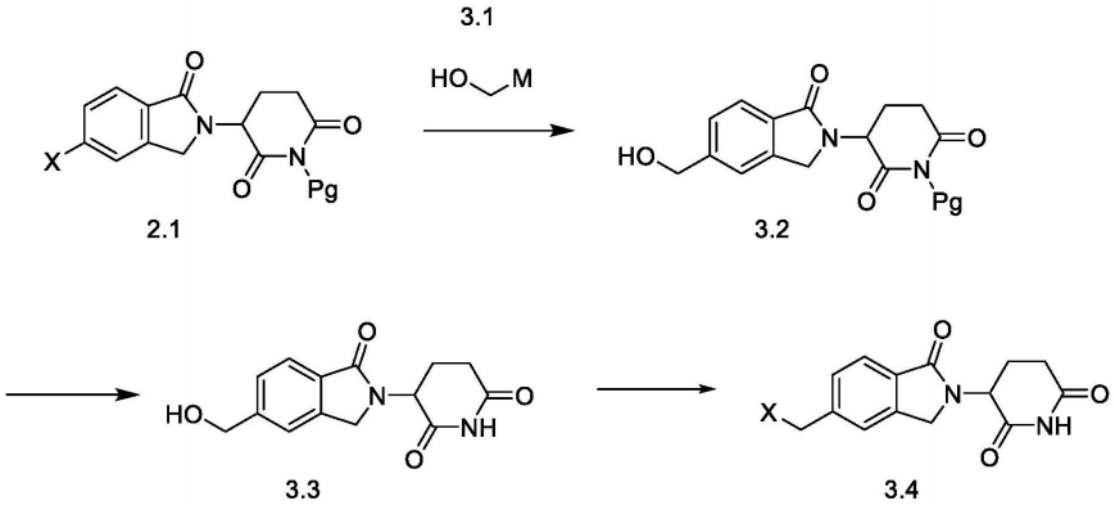
[0783]



[0784] 中间体2.1可与合适的烯基金属化的偶联配偶体(1.2)(其中M是-B、-Sn、-Zn、-Si或-Mg)反应以产生中间体2.2。中间体2.2然后可在合适的氧化条件下反应(例如$NaIO_4$与催

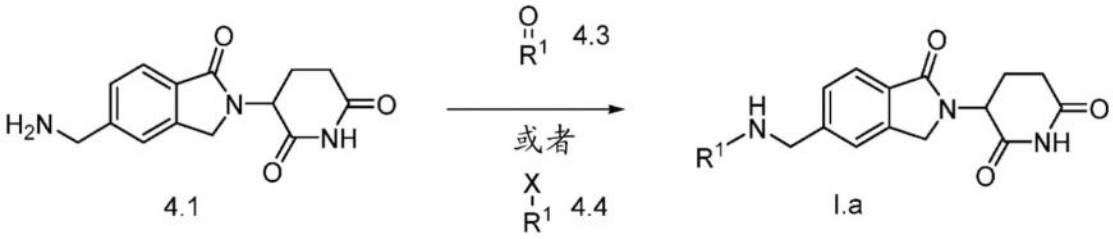
化性$K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$、O_3然后Me_2S)以生成中间体2.3。

[0785] 一般反应方案3:

[0786] 

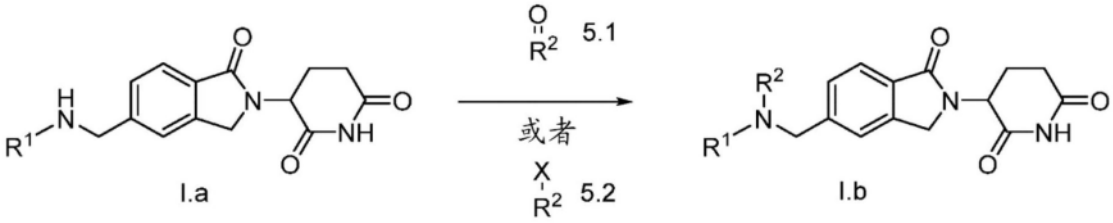
[0787] 中间体2.1可与合适的金属化的偶联配偶体(3.1)(其中M是-B、-Sn、-Zn、-Si或-Mg)反应以产生中间体3.2。化合物3.2(例如Pg=SEM)随后可在合适的条件下(例如,三氟乙酸或甲磺酸,然后是DMEDA)脱保护以揭露化合物3.3。然后,中间体3.3可与合适的卤化试剂(例如$SOCl_2$、$POCl_3$、PBr_3)反应以产生中间体3.4(其中X=Cl、Br、I)。

[0788] 一般反应方案4:

[0789] 

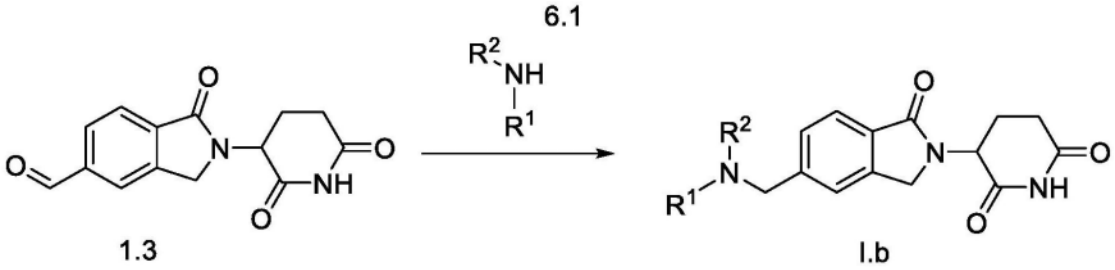
[0790] 中间体4.1可在合适的还原试剂(例如$NaBH_4$、$Na(OAc)_3BH$、$Na(CN)_3BH$)存在下与合适的醛或酮(4.3)反应以产生化合物I.a。另选地,在惰性溶剂(例如,DMF、乙腈)中,在存在或不存在碱(例如N,N-二异丙基乙胺、三乙胺、K_2CO_3、$CsCO_3$)的情况下,在室温或升高的温度下,通过化合物4.1与中间体4.4的组合来组装化合物1.a,其中X是离去基团(例如Cl、Br、I、OTs、OMs)。

[0791] 一般反应方案5:

[0792] 

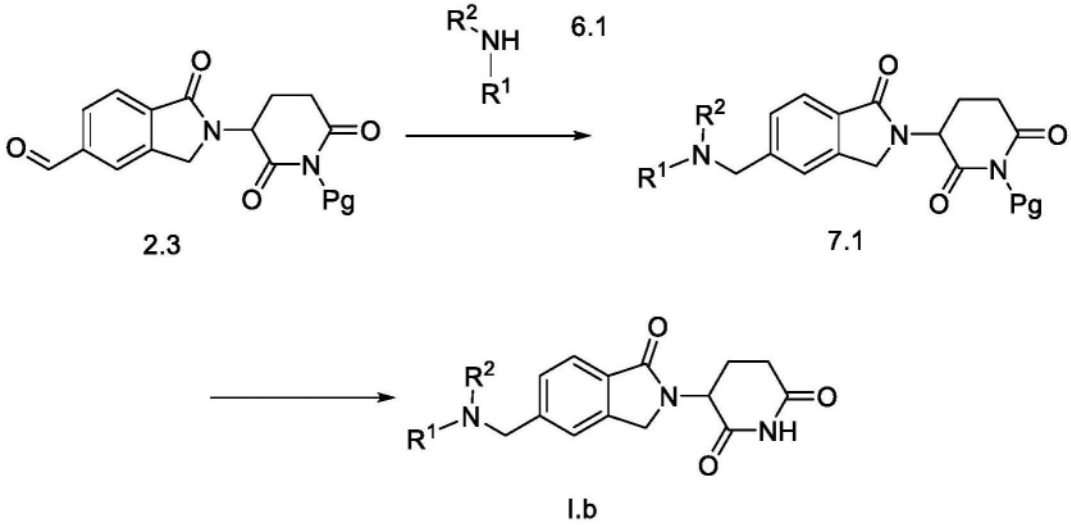
[0793] 化合物1.a可在合适的还原试剂(例如$NaBH_4$、$Na(OAc)_3BH$、$Na(CN)_3BH$)存在下与合适的醛或酮(5.1)反应以产生化合物I.b。另选地,在惰性溶剂(例如,DMF、乙腈)中,在存在或不存在碱(例如N,N-二异丙基乙胺、三乙胺、K_2CO_3、$CsCO_3$)的情况下,在室温或升高的温度下,通过化合物I.a与中间体5.2的组合来组装化合物1.b,其中X是离去基团(例如Cl、Br、I、OTs、OMs)。

[0794] 一般反应方案6：

[0795] 

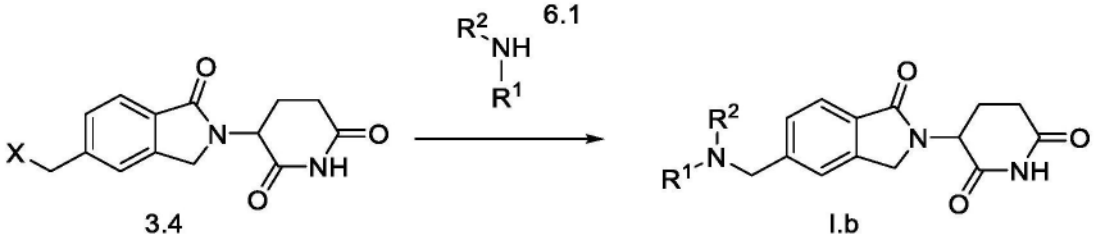
[0796] 化合物1.3可在合适的还原试剂(例如,$NaBH_4$、$Na(OAc)_3BH$、$Na(CN)_3BH$)存在下与合适的伯胺或仲胺(6.1)反应以产生化合物I.b。

[0797] 一般反应方案7：

[0798] 

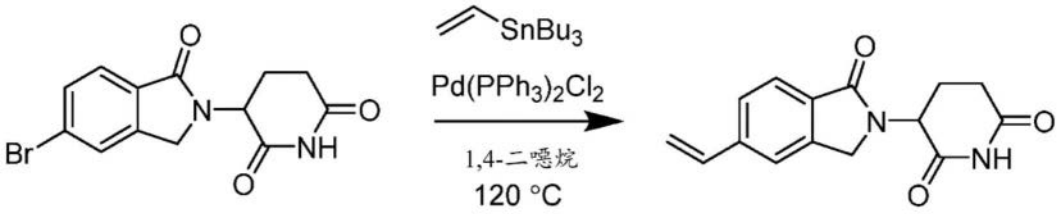
[0799] 化合物2.3可在合适的还原试剂(例如,$NaBH_4$、$Na(OAc)_3BH$、$Na(CN)_3BH$)存在下与合适的伯胺或仲胺(6.1)反应以产生化合物7.1。化合物7.1(例如Pg＝SEM)随后可在合适的条件下(例如,三氟乙酸或甲磺酸,然后是DMEDA)脱保护以揭露化合物I.b。

[0800] 一般反应方案8：

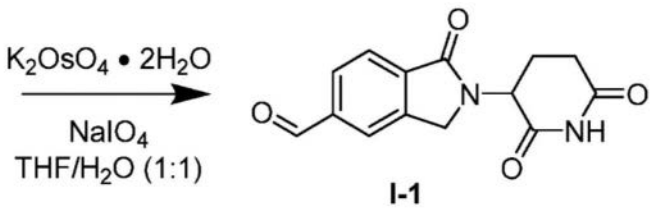
[0801] 

[0802] 化合物3.4(其中X＝Cl、Br或I)可在惰性溶剂(例如DMF、乙腈)中在存在或不存在碱(例如,N,N-二异丙基乙胺、三乙胺、K_2CO_3、$CsCO_3$)的情况下在室温或升高的温度下与合适的伯胺或仲胺(6.1)反应以生成化合物I.b。

[0803] 中间体I-1的制备：



[0804]

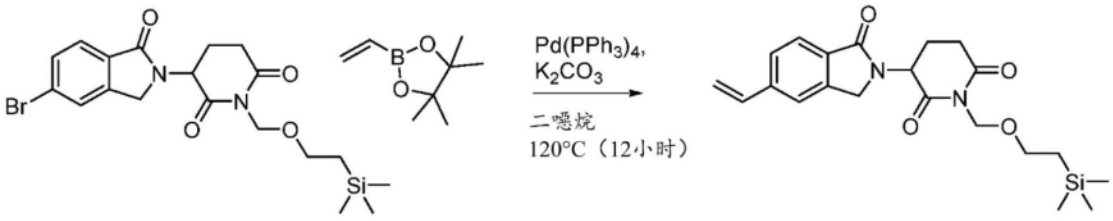


I-1

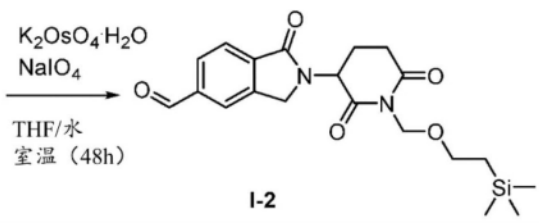
[0805] 步骤1:3-(1-氧代基-5-乙烯基异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的制备。将3-(5-溴-1-氧代基异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(7.0g,21.7mmol)和Pd(PPh$_3$)$_2$Cl$_2$(1.52g,2.17mmol)在1,4-二恶烷(87mL)中组合,并添加三丁基(乙烯基)锡烷(9.5mL,32.5mmol)。通过氩气喷射将混合物脱气5分钟,然后将烧瓶密封并加热至120℃保持16小时。此后,真空浓缩反应物并通过柱色谱法直接纯化(洗脱剂:MeOH/CH$_2$Cl$_2$梯度),得到呈固体的3-(1-氧代基-5-乙烯基异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。ES/MS m/z:271.0(M+H$^+$)。

[0806] 步骤2:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-甲醛(I-1)的制备。将3-(1-氧代基-5-乙烯基异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(4.5g,16.5mmol)溶于THF/水(1:1,160毫mL)中,添加高碘酸钠(10.6g,49.5mmol),然后添加K$_2$OsO$_4$ 2H$_2$O(152mg,0.41mmol)。将反应物在室温下搅拌15小时。此后,通过LC/MS分析完成反应,并且添加用4:1CH$_2$Cl$_2$:异丙醇(200mL)和10%水硫代硫酸钠(200mL)稀释的悬浮液。将两相混合物剧烈搅拌10分钟,然后转移到分液漏斗。收集有机相,并且水相用4:1CH$_2$Cl$_2$:异丙醇(4x100mL)萃取。将合并的有机萃取物经MgSO$_4$干燥,真空浓缩,并且通过柱色谱法纯化该材料(洗脱剂:MeOH/CH$_2$Cl$_2$梯度,含1%NH$_4$OH),得到呈灰白色固体的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-甲醛(I-1)。ES/MS m/z:273.0(M+H$^+$)。

[0807] 中间体I-2的制备:



[0808]



I-2

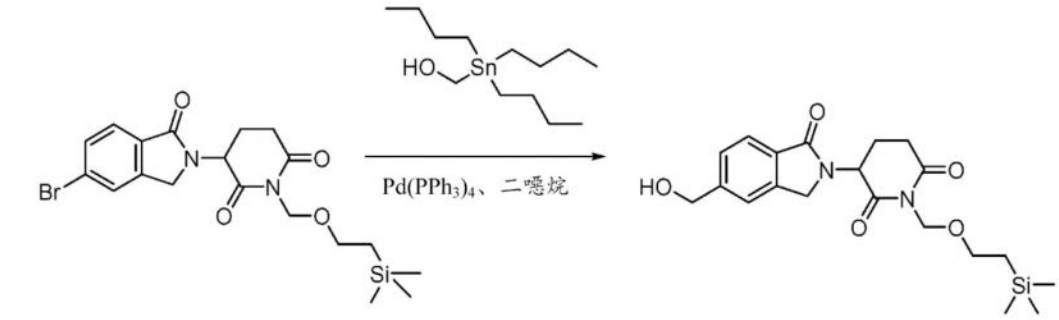
[0809] 步骤1:3-(1-氧代基-5-乙烯基异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧

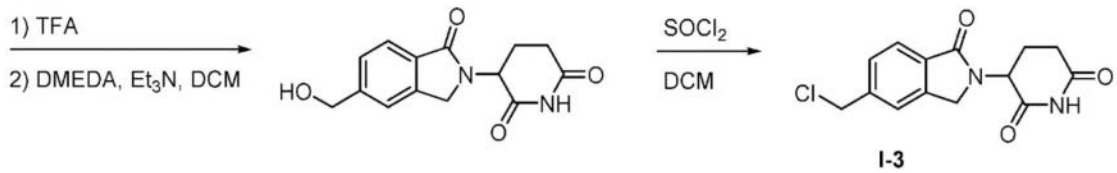
基)甲基)哌啶-2,6-二酮的制备。向3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮(10g,22.1mmol)在二恶烷(100ml)的溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(4.08g,26.5mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(2.55g,2.21mmol)和K_2CO_3(9.14g,66.2mmol)。通过鼓泡N_2气体(1分钟)将所得混合物脱气,然后密封。将反应容器在热板上加热至120℃并搅拌。12小时后,将反应混合物冷却至室温,过滤,然后浓缩以得到粗产物。正相柱色谱法(洗脱剂:1:1已烷/乙酸乙酯)得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.61(d,J=7.9Hz,1H),7.31(d,J=8.0Hz,1H),6.58(dd,J=17.6,10.9Hz,1H),5.65(d,J=17.6Hz,1H),5.18(d,J=10.9Hz,1H),5.07-4.93(m,3H),4.26(d,J=15.9Hz,1H),4.12(d,J=15.9Hz,1H),3.41(dd,J=8.9,7.6Hz,2H),2.86-2.75(m,1H),2.76-2.62(m,1H),2.21-2.05(m,1H),2.03-1.92(m,1H),1.09-0.97(m,1H),0.79-0.62(m,2H),-0.21(d,J=0.8Hz,9H)。

[0810] 步骤2:2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-甲醛(I-2)的制备将$K_2Os04.H_20$(0.139g,0.378mmol)和$NaIO_4$(12.1g,56.8mmol)添加到3-(1-氧代基-5-乙烯基异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮(7.58g,18.9mmol)在THF(200ml)和水(100ml)的搅拌溶液中。将所得溶液搅拌48小时,然后用EtOAc稀释。用盐水洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥,然后浓缩以得到粗醛。正相柱色谱法(洗脱剂:0-100%已烷/乙酸乙酯)得到标题化合物。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.17(d,J=0.9Hz,1H),8.18(d,J=1.3Hz,1H),8.09(dd,J=7.8,1.3Hz,1H),7.97(d,J=7.8Hz,1H),5.30(dd,J=13.4,5.0Hz,1H),5.08(q,J=9.6Hz,2H),4.63(d,J=17.6Hz,1H),4.44(d,J=17.6Hz,1H),3.63-3.47(m,2H),3.17-3.02(m,1H),2.88-2.77(m,1H),2.52-2.36(m,1H),2.16-2.06(m,1H),0.94-0.78(m,2H),-0.00(s,9H)。

[0811] 中间体I-3的制备:

[0812]





I-3

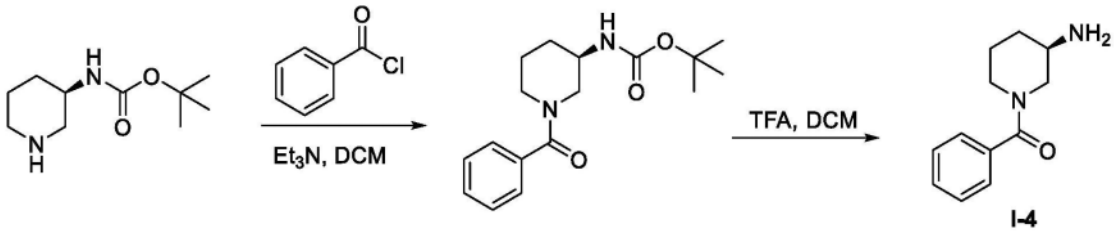
[0813] 步骤1:3-(5-(羟甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮。将(三丁基甲锡烷基)甲醇(1.06g,1.5当量)添加到在DMF(10mL)中的3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮(1g,1当量)。溶液用氮气脱气,添加四三苯基膦钯(0.265g,0.1当量)。将小瓶密封并加

热至95℃持续24小时,此时LCMS分析指示溴化物完全消耗。将混合物浓缩,吸附到硅胶上并进行色谱分离(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH)以提供标题化合物。

[0814] 步骤2:3-(5-(羟甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。将3-(5-(羟甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮(600mg)溶于二氯甲烷(5mL)中,并添加TFA(5mL)。将混合物搅拌1小时,然后在旋转蒸发器上去除溶剂。通过用甲苯共蒸发3x去除残留TFA。将残留物溶解在二氯甲烷(50mL)中,然后添加三乙胺(3mL),然后添加N,N'-二甲基乙烷-1,2-二胺(100mL)。当允许搅拌过夜时,观察到期望产物从溶液中沉淀出来。然后将混合物吸附到硅胶上并进行色谱分离(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH)以提供标题化合物。

[0815] 步骤3:3-(5-(氯甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(I-3)将3-(5-(羟甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(0.385g,1当量)悬浮在二氯甲烷(5mL)中,并添加亚硫酰氯(0.2g,1.2当量)。密封小瓶,并将溶液加热至50℃并搅拌4小时。在LC/MS上观察到完全转化,并将混合物在硅胶上进行色谱分离(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH)以提供呈固体形式的标题化合物。ES/MS m/z:293.02($M+H^+$)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.00(s,1H),7.74(d,J=7.8Hz,1H),7.69(s,1H),7.58(dd,J=7.8,1.4Hz,1H),5.12(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.53-4.29(m,2H),2.92(ddd,J=17.3,13.6,5.4Hz,1H),2.67-2.54(m,1H),2.40(qd,J=13.2,4.5Hz,1H),2.01(dtd,J=12.7,5.3,2.3Hz,1H)。

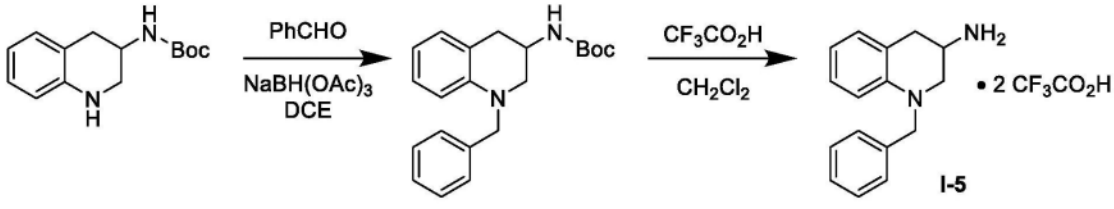
[0816] 中间体I-4的制备:

[0817] 

[0818] 步骤1:叔丁基(R)-(1-苯甲酰基哌啶-3-基)氨基甲酸酯的制备。将溶解在二氯甲烷(10mL)中的叔丁基(R)-哌啶-3-基氨基甲酸酯(300mg,1.50mmol)冷却至0℃并用三乙胺(400μL,2.87mmol)处理,然后用苯甲酰氯(200μL,1.72mmol)处理。将反应混合物温热至室温并搅拌15分钟。然后用二氯甲烷稀释反应混合物,并用水洗涤。经硫酸钠干燥有机层并过滤。真空浓缩滤液,并且残留物通过柱色谱法纯化以得到叔丁基(R)-(1-苯甲酰基哌啶-3-基)氨基甲酸酯。ES/MS:304.9($M+H^+$)。

[0819] 步骤2:(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(苯基)甲酮的制备。用三氟乙酸(2041μL,26.7mmol)处理溶解在二氯甲烷(5mL)中的叔丁基(R)-(1-苯甲酰基哌啶-3-基)氨基甲酸酯(356mg,1.17mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时,然后真空浓缩以得到(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(苯基)甲酮(I-4)。ES/MS:205.1($M+H^+$)。

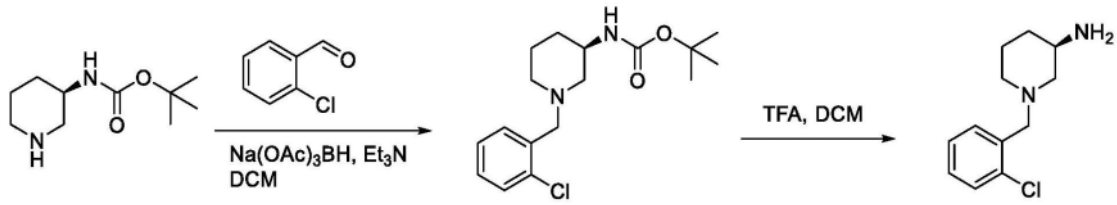
[0820] 中间体I-5的制备:

[0821] 

[0822] 步骤1:叔丁基(1-苄基-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)氨基甲酸酯的制备。将叔丁基(1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)氨基甲酸酯(500mg,2.01mmol)溶于1,2-二氯乙烷(10mL)中,并添加苯甲醛(224μL,2.42mmol),然后添加乙酸(345μL,6.04mmol)。将反应物在室温下搅拌30分钟,然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(1.28g,6.04mmol),并且反应物在室温下继续6小时。此后,真空浓缩反应物并通过柱色谱法直接纯化(洗脱剂:EtOAc/己烷梯度),得到叔丁基(1-苄基-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)氨基甲酸酯。ES/MS m/z:338.9($M+H^+$)。

[0823] 步骤2:1-苄基-1,2,3,4-四氢喹啉-3-胺(I-5)制备。将叔丁基(1-苄基-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)氨基甲酸酯(472mg,1.39mmol)溶于CH_2Cl_2(8mL)中,并添加三氟乙酸(2mL)。将反应物在室温下搅拌5小时,然后真空浓缩,得到1-苄基-1,2,3,4-四氢喹啉-3-胺,无需进一步纯化即可用于随后的转化。ES/MS m/z:239.0($M+H^+$)。

[0824] 中间体I-6的制备:

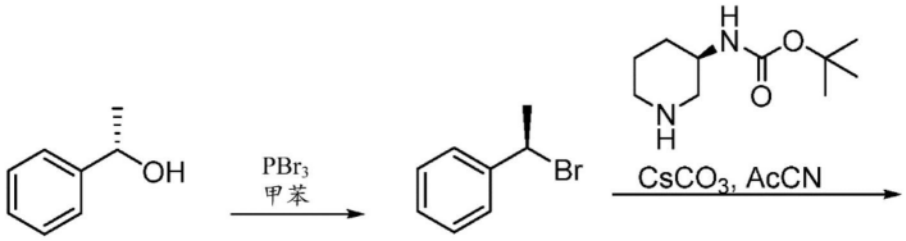
[0825] 

I-6

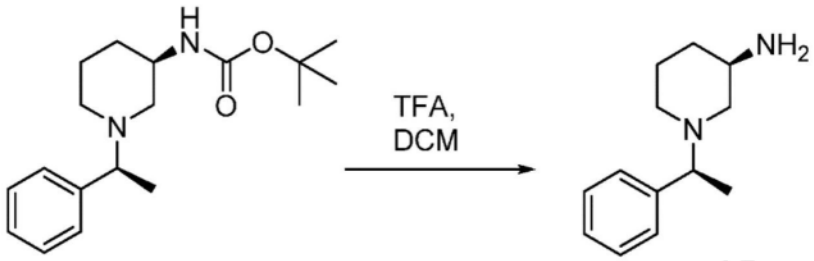
[0826] 步骤1:叔丁基(R)-(1-(2-氯苄基)哌啶-3-基)氨基甲酸酯的制备。将溶解在二氯甲烷(10mL)中的叔丁基(R)-哌啶-3-基氨基甲酸酯(300mg,1.50mmol)用2-氯苯甲醛(220μL,1.96mmol)处理,然后用三乙胺(300μL,2.15mmol)处理。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(698mg,3.30mmol)。用三氟乙酸(2mL,26.1mmol)淬灭反应混合物并浓缩。将残留物重新溶解在乙酸乙酯中,并用水和盐水洗涤。经硫酸钠干燥有机层并过滤。真空浓缩滤液,并且残留物通过柱色谱法纯化以得到叔丁基(R)-(1-(2-氯苄基)哌啶-3-基)氨基甲酸酯。ES/MS:325.1($M+H^+$)。

[0827] 步骤2:(R)-1-(2-氯苄基)哌啶-3-胺(I-6)的制备。以与I-4,步骤2相同的方式制备标题化合物。ES/MS:225.1($M+H^+$)。

[0828] 中间体I-7的制备:



[0829]



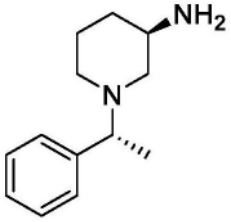
I-7

[0830] 步骤1:(R)-(1-溴乙基)苯的制备。将溶解在甲苯(6mL)中的(1S)-1-苯基乙醇(500mg,4.09mmol)冷却至0℃,然后滴加三溴化磷(120μL,1.28mmol)进行处理。将反应混合物升温至室温。搅拌2小时后,将反应混合物冷却至0℃并通过添加饱和碳酸氢钠溶液淬灭。然后用二氯甲烷萃取水相。经硫酸钠干燥有机层并过滤。真空浓缩滤液以得到无需进一步纯化即可使用的(R)-(1-溴乙基)苯。

[0831] 步骤2:叔丁基((R)-1-((S)-1-苯乙基)哌啶-3-基)氨基甲酸酯的制备。将溶解在乙腈(2mL)中的叔丁基N-[(3R)-3-哌啶基]氨基甲酸酯(60mg,0.30mmol)用碳酸铯(293mg,0.899mmol)处理,然后用(R)-(1-溴乙基)苯(61mg,0.33mmol)处理。将反应混合物在50℃加热2小时。冷却至室温后,用乙酸乙酯萃取反应混合物,并用水洗涤。经硫酸钠干燥有机层并过滤。真空浓缩滤液,并且残留物通过柱色谱法纯化以得到叔丁基((R)-1-((S)-1-苯基乙基)哌啶-3-基)氨基甲酸酯。ES/MS:305.1($M+H^+$)。

[0832] 步骤3:(R)-1-((S)-1-苯乙基)哌啶-3-胺(I-7)的制备。以与I-4,步骤2相同的方式制备标题化合物。ES/MS:205.0($M+H^+$)。

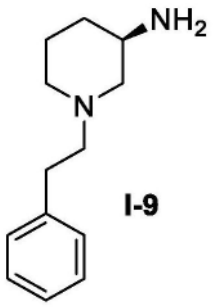
[0833] 中间体I-8的制备:

[0834] 

I-8

[0835] (R)-1-((R)-1-苯乙基)哌啶-3-胺(I-8)。(R)-1-((R)-1-苯乙基)哌啶-3-胺以与I-7相同的方式用(1R)-1-苯乙醇取代(1S)-1-苯乙醇来合成。

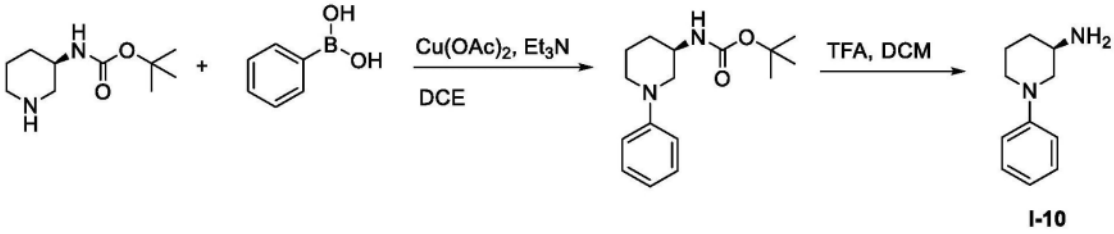
[0836] 中间体I-9的制备:

[0837] 

[0838] (R)-1-苯乙基哌啶-3-胺(I-9)。(R)-1-苯乙基哌啶-3-胺以与I-6相同的方式用2-苯乙醛取代。

[0839] 2-氯苯甲醛来合成

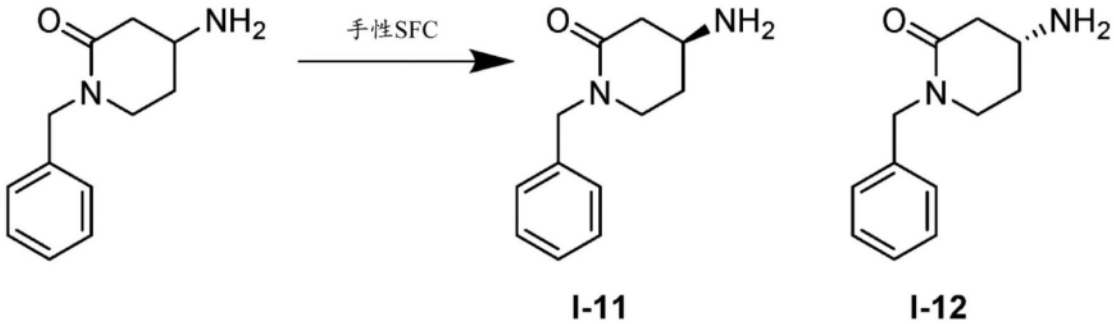
[0840] 中间体I-10:

[0841] 

[0842] 步骤1:叔丁基(R)-(1-苯基哌啶-3-基)氨基甲酸酯的制备。用三乙胺(560μL,4.02mmol)、乙酸铜(400mg,2.2mmol)和苯基硼酸(536mg,4.39mmol)处理溶解在二氯乙烷(8mL)中的叔丁基N-[(3R)-3-哌啶基]氨基甲酸酯(400mg,2.0mmol)。将反应混合物抽空并用N_2填充三次,然后在N_2下于60℃加热过夜。冷却至室温后,用溶于二氯甲烷的10%甲醇洗涤反应混合物,并过滤。真空浓缩滤液,并且残留物通过柱色谱法纯化以得到叔丁基(R)-(1-苯基哌啶-3-基)氨基甲酸酯。ES/MS:277.1(M+H$^+$)。

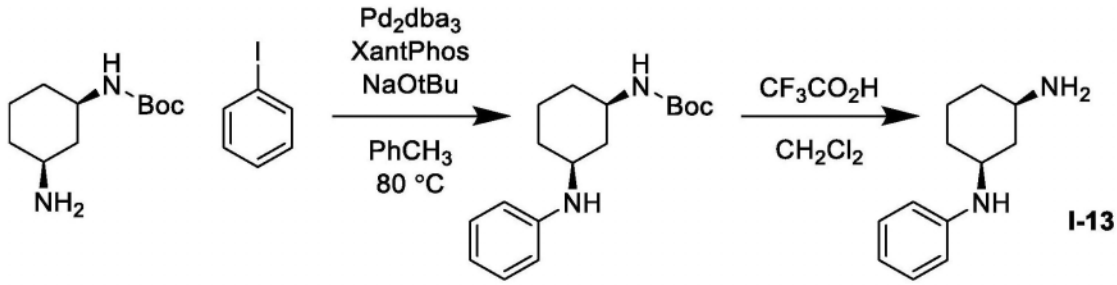
[0843] 步骤2:(R)-1-苯基哌啶-3-胺(I-10)的制备。以与I-4,步骤2相同的方式制备标题化合物。ES/MS:177.0(M+H$^+$)。

[0844] 中间体I-11和I-12的制备:

[0845] 

[0846] (S)-4-氨基-1-苄基哌啶-2-酮(I-11)和(R)-4-氨基-1-苄基哌啶-2-酮(I-12)。标题化合物通过手性SFC在SFC-IA 5um 21x250mm柱上分离为单独的对映体,在40℃下用SFC EtOH作为溶剂洗脱。峰1和峰2被任意指定为S异构体和R异构体,并分别用于制备实施例62和实施例63的化合物。

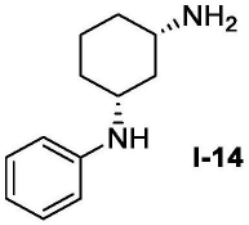
[0847] 中间体I-13的制备:

[0848] 

[0849] 步骤1:叔丁基((1R,3S)-3-(苯氨基)环己基)氨基甲酸酯的制备。将叔丁基((1R,3S)-3-氨基环己基)氨基甲酸酯(519mg,2.42mmol)、碘苯(270μL,2.42mmol)、叔丁醇钠(349mg,3.63mmol)、$Pd_2(dba)_3$(111mg,0.12mmol)和XantPhos(141mg,0.24mmol)溶于甲苯(5.0mL)中,并将混合物用氩气吹扫5分钟。然后密封反应小瓶并加热至80℃保持5小时。此后,真空浓缩反应物并通过柱色谱法直接纯化(洗脱剂:EtOAc/己烷梯度),得到叔丁基((1R,3S)-3-(苯氨基)环己基)氨基甲酸酯。ES/MS m/z:290.9($M+H^+$)。

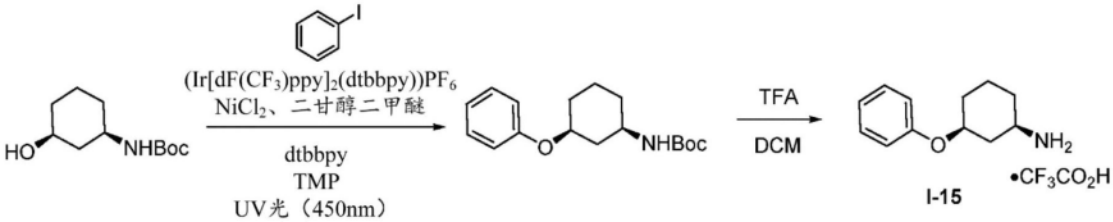
[0850] 步骤2:(1S,3R)-N^1-苯基环己烷-1,3-二胺(I-13)的制备。将叔丁基((1R,3S)-3-(苯氨基)环己基)氨基甲酸酯(257mg,0.88mmol)溶于CH_2Cl_2(2mL)中,并添加三氟乙酸(0.5mL)。将反应物在室温下搅拌30分钟,然后真空浓缩并通过柱色谱法纯化(洗脱剂:MeOH/CH_2Cl_2梯度),得到(1S,3R)-N^1-苯基环己烷-1,3-二胺。ES/MS m/z:191.0($M+H^+$)。

[0851] 中间体I-14的制备:

[0852] 

[0853] (1R,3S)-N^1-苯基环己烷-1,3-二胺(I-14)。以与I-13用((1S,3R)-3-氨基环己基)氨基甲酸酯取代((1R,3S)-3-氨基环己基)氨基甲酸酯相同的方式合成(1R,3S)-N^1-苯基环己烷-1,3-二胺。ES/MS m/z:191.0($M+H^+$)。

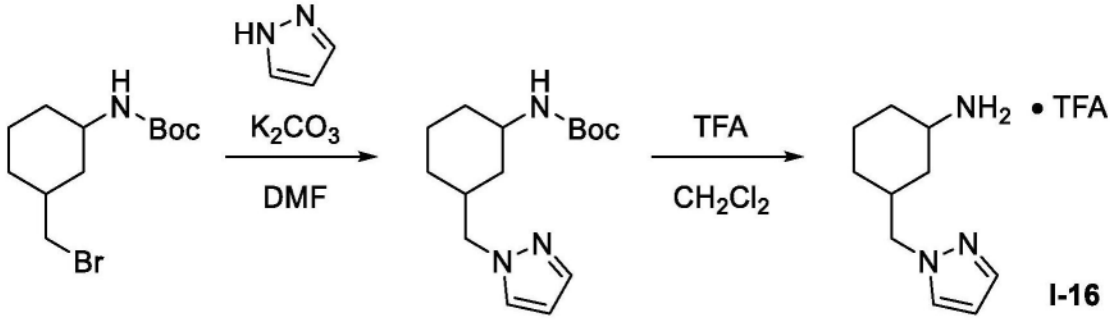
[0854] 中间体I-15的制备:

[0855] 

[0856] 步骤-1:叔丁基((1R,3S)-3-苯氧基环己基)氨基甲酸酯的制备。向碘苯(225mg,1.1mmol)中添加叔丁基((1R,3S)-3-苯氧基环己基)氨基甲酸酯(285mg,1.32mmol)、(Ir[dF(CF_3)ppy]$_2$(dtbpy))PF_6(12.4mg,0.01mmol)、$NiCl_2$二甘醇二甲醚(12.1mg,0.05mmol)、4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(14.8mg,0.05mmol)和DMF(3mL),然后添加2,2,6,6-四甲基哌啶(0.38mL,2.2mmol)。将反应物在室温下在光反应器(450nm波长)中搅拌19小时。然后用水淬灭反应混合物并添加乙酸乙酯。然后通过硅藻土过滤以清除凝胶状材料。分离滤液层,并且再次用乙酸乙酯萃取水层。用水洗涤合并的有机物,然后用盐水洗涤,然后经Na_2SO_4干燥。通过硅胶色谱法(MeOH/EtOAc/己烷)纯化粗产物以得到呈固体形式的标题产物。

[0857] 步骤2:(1R,3S)-3-苯氧基环己烷-1-胺三氟乙酸盐(I-15)的制备。向DCM(2mL)中的叔丁基((1R,3S)-3-苯氧基环己基)氨基甲酸酯(117mg,0.30mmol)添加三氟乙酸(0.62mL,8.03mmol),并且反应混合物在室温下搅拌3小时。真空蒸发反应混合物,并且通过硅胶色谱法纯化(洗脱剂:MeOH/DCM梯度)以得到呈固体形式的标题化合物。

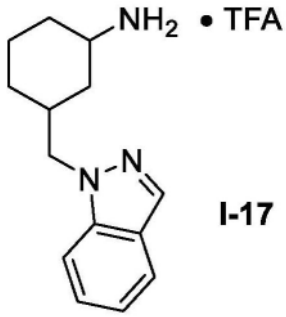
[0858] 中间体I-16的制备:

[0859] 

[0860] 步骤-1:叔丁基((1,3-顺式)-3-((1H-吡唑-1-基)甲基)环己基)氨基甲酸酯的制备。将叔丁基((1,3-顺式)-3-(溴甲基)环己基)氨基甲酸酯(700mg,2.40mmol)、1H-吡唑(163mg,2.40mmol)和K_2CO_3(662mg,4.79mmol)在DMF(12mL)中混合,并将反应物在室温下搅拌过夜。此后,停止反应并向反应中添加Et_2O和水。收集有机相,并且水相用Et_2O(2x)萃取。将合并的有机物经$MgSO_4$干燥并真空浓缩。残留物通过SiO_2柱色谱法纯化(洗脱剂:己烷/EtOAc),得到标题产物。ES/MS m/z:280.1($M+H^+$)。

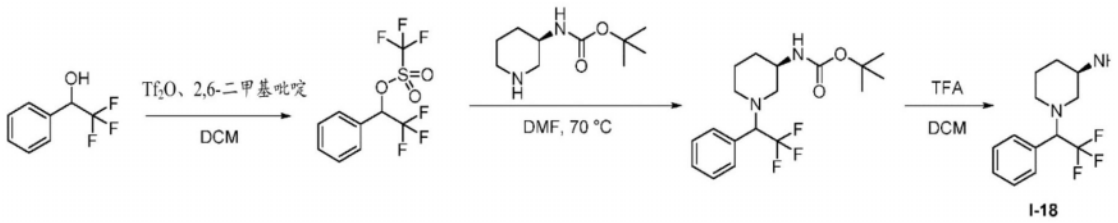
[0861] 步骤2:(1,3-顺式)-3-((1H-吡唑-1-基)甲基)环己烷-1-胺的制备。将叔丁基((1,3-顺式)-3-((1H-吡唑-1-基)甲基)环己基)氨基甲酸酯(204mg,0.730mmol)溶于CH_2Cl_2(2mL)中,并添加三氟乙酸(0.5mL)。将反应物在室温下搅拌1小时,然后将混合物直接浓缩,得到无需进一步纯化即可使用的呈三氟乙酸盐形式的产物。ES/MS m/z:180.1($M+H^+$)。

[0862] 中间体I-17的制备:

[0863] 

[0864] (1,3-顺式)-3-((1H-吲唑-1-基)甲基)环己烷-1-胺(I-17)以与用1H-吲唑取代1H-吡唑的I-16相同的方式合成了(1,3-顺式)-3-((1H-吲唑-1-基)甲基)环己烷-1-胺。ES/MS m/z:230.1($M+H^+$)。

[0865] 中间体I-18的制备:

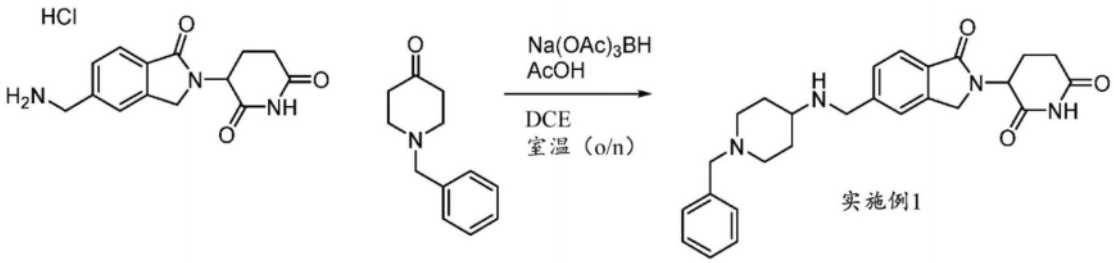
[0866] 

[0867] 步骤1:2,2,2-三氟-1-苯基乙基三氟甲磺酸酯的制备。用2,6-二甲基吡啶(0.66mL,5.7mmol)处理2,2,2-三氟-1-苯基乙-1-醇(500mg,2.84mmol)在DCM(6mL)中的搅拌溶液,然后冷却至0℃。滴加三氟甲磺酸酐(1.0M在DCM中,5.1mL,5.1mmol)。在0℃下继续搅拌20分钟,然后将反应混合物倒入含有Et_2O的分液漏斗中。用2M盐酸洗涤所得混合物,然后用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并在真空下浓缩,得到无需进一步纯化即可用于后续反应的2,2,2-三氟-1-苯基乙基三氟甲磺酸酯。

[0868] 步骤2:叔丁基((3R)-1-(2,2,2-三氟-1-苯乙基)哌啶-3-基)氨基甲酸酯的制备。用叔丁基(R)-哌啶-3-基氨基甲酸酯(473mg,2.36mmol)处理2,2,2-三氟-1-苯基乙基三氟甲磺酸酯(242mg,0.787mmol)在DMF(1mL)中的溶液,然后在70℃搅拌1小时。然后将反应混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,用水(3x)洗涤,然后用盐水洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法洗脱剂:EtOAc/己烷梯度)纯化所得粗残留物,得到叔丁基((3R)-1-(2,2,2-三氟-1-苯基乙基)哌啶-3-基)氨基甲酸酯。ES/MS m/z:359.3($M+H^+$)。

[0869] 步骤3:(3R)-1-(2,2,2-三氟-1-苯乙基)哌啶-3-胺(I-18)的制备。将叔丁基((3R)-1-(2,2,2-三氟-1-苯乙基)哌啶-3-基)氨基甲酸酯(226mg,0.631mmol)溶解在DCM(2mL)中,并用TFA(2mL)处理。将所得混合物在室温下搅拌1小时,然后真空浓缩。将所得残留物从PhMe(3x)中共蒸发,得到呈三氟乙酸盐形式的产物。ES/MS m/z:259.6($M+H^+$)。

[0870] 程序1,实施例1

[0871] 

[0872] 在0℃下,将3-(5-(((1-苄基哌啶-4-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(实施例1):1-苄基哌啶-4-酮(122mg,0.646mmol)、冰醋酸(0.055ml,0.969mmol)和$Na(OAc)_3BH$(205mg,0.969mmol)添加到3-(5-(氨甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(100mg,0.323mmol)在DCE(5ml)中的搅拌溶液。将所得溶液温热至室温,然后搅拌过夜。过滤反应混合物,然后浓缩以得到粗制物。用RP-HPLC色谱分离得到实施例1的标题化合物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),10.30(s,1H),9.45(s,1H),7.81(d,J=7.8Hz,1H),7.75(s,1H),7.65(d,J=7.9Hz,1H),7.48(s,5H),5.13(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.48(d,J=17.6Hz,1H),4.42-4.22(m,5H),3.48(d,J=12.2Hz,2H),3.03-2.85(m,3H),2.67-2.51(m,1H),2.50-2.35(m,1H),2.33(d,J=13.4Hz,2H),2.25-2.16(m,1H),2.07-1.96(m,1H),1.92-1.73(m,2H)。ES/MS:447.2($M+H^+$)。

[0873] 使用程序1中描述的一般路线进行以下实施例,并且如下表1所示。为了准备以下实施例,使用了与程序1中所述不同的试剂/起始材料,并在表1的最后一栏中注明-“程序1的更改:不同的试剂/起始材料”。

[0874]

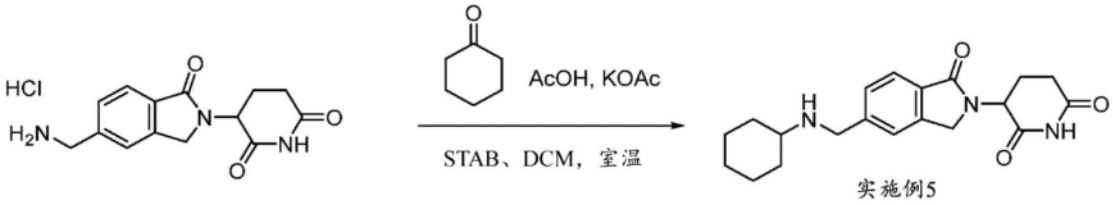
表 1.

实施例	结构	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	程序 1 的更改：不同的试剂/起始材料
2	 3-(1-氧代基-5-((((1-苯基哌啶-4-基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	433.2	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 9.06 – 8.97 (m, 1H), 7.83 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.5, 7.2Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.2Hz, 2H), 6.79 (t, J = 7.2Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.6Hz, 1H), 4.42 – 4.32 (m, 3H), 3.83 (d, J = 12.7Hz, 2H), 3.36 – 3.26 (m, 1H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.77 (t, J = 12.3Hz, 2H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.49 – 2.34 (m, 1H), 2.20 – 2.10 (m, 2H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.76 – 1.61 (m, 2H)。	1-苯基哌啶-4-酮
3	 4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)哌啶-1-羧酸苄酯	491.1	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.99 – 8.92 (m, 2H), 7.83 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.43 – 7.28 (m, 5H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.50 (d, J = 17.6Hz, 1H), 4.41 – 4.29 (m, 3H), 4.09 (d, J = 13.3Hz, 2H), 3.32 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.9, 13.5, 5.4Hz, 2H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.49 – 2.34 (m, 1H), 2.12 (d, J = 12.3Hz, 2H), 2.06 – 1.98 (m, 1H), 1.54 – 1.39 (m, 2H)。	4-氧代哌啶-1-羧酸苄酯

[0875]

4	 *N*-苄基-4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)哌啶-1-甲酰胺	490.2	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.93 – 8.87 (m, 2H), 7.83 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.4Hz, 2H), 7.28 – 7.14 (m, 4H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.6Hz, 1H), 4.42 – 4.30 (m, 3H), 4.25 (d, J = 5.6Hz, 2H), 4.09 (d, J = 13.5Hz, 2H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.74 (t, J = 12.9Hz, 2H), 2.61 (d, J = 17.8Hz, 1H), 2.49 – 2.34 (m, 1H), 2.11 – 1.98 (m, 3H), 1.51 – 1.37 (m, 2H)。	*N*-苄基-4-氧代哌啶-1-甲酰胺

[0876] 程序2,实施例5.

[0877] 

[0878] 3-(5-((环已基氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(实施例5):将3-(5-(氨基甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(100mg,0.32mmol)溶于二氯甲烷(2mL)中,并添加加入环已酮(35mg,0.35mmol)和乙酸钾(48mg,0.48mmol),然后添加乙酸(55μL,0.97mmol)。将所得溶液在室温下搅拌5分钟,然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(103mg,0.48mmol),并且将反应物在室温下搅拌过夜。此后,用几滴水淬灭反应,并经硅藻土过滤(用乙酸乙酯洗涤)。将滤液真空浓缩。将残留物溶于DMSO中,过滤并通过RP-HPLC直接纯化(洗脱剂:含0.1%TFA的MeCN/水梯度)以得到呈三氟乙酸盐形式的产物(实施例5)。ES/MS:356.2($M+H^+$)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.01(s,1H),8.79(s,2H),7.83(d,J=7.8Hz,1H),7.74(s,1H),7.68-7.61(m,1H),5.14(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.54-4.34(m,2H),4.31(t,J=6.2Hz,2H),3.04(s,1H),2.99-2.86(m,1H),2.68-2.57(m,1H),2.46-2.33(m,1H),2.11(d,J=11.3Hz,2H),2.07-1.97(m,1H),1.79(d,J=12.3Hz,2H),1.62(d,J=12.4Hz,1H),1.40-1.01(m,5H)。

[0879] 使用程序2中描述的一般路线进行以下实施例,并且如下表2所示。为了准备以下实施例,使用了与程序2中所述不同的试剂/起始材料,并在表2的最后一栏中注明-“程序2的更改:不同的试剂/起始材料”。

[0880]

表 2.

实施例	结构	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	程序 2 的更改：不同的试剂/起始材料
6	 3-(1-氧代基-5-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	358.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 9.00 (d, J = 7.5Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.56 – 4.28 (m, 4H), 3.94 (dd, J = 11.5, 4.4Hz, 2H), 3.32 (td, J = 12.0, 1.8Hz, 3H), 2.93 (ddd, J = 17.4, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.61 (dt, J = 17.3, 3.3Hz, 1H), 2.40 (td, J = 13.2, 4.5Hz, 1H), 2.02 (ddd, J = 9.9, 6.4, 3.9Hz, 4H), 1.60 (qd, J = 12.2, 4.7Hz, 1H)。	四氢-4H-吡喃-4-酮
7	 3-(5-((((4,4-二氟环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	392.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 7.84 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.8Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.56 – 4.29 (m, 4H), 3.27 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.5, 13.5, 5.4Hz, 1H), 2.67 – 2.56 (m, 1H), 2.40 (td, J = 13.2, 4.5Hz, 1H), 2.17 (t, J = 17.4Hz, 4H), 2.07 – 1.78 (m, 3H), 1.74 – 1.43 (m, 2H)。	4,4-二氟环己酮
8	 3-(5-((环戊基氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	342.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.96 (q, J = 6.1Hz, 2H), 7.82 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.8Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.55 – 4.33 (m, 2H), 4.29 (t, J = 6.1Hz, 2H), 3.51 (p, J = 6.7Hz, 1H), 3.01 – 2.84 (m, 1H), 2.67 – 2.56 (m, 1H), 2.48 – 2.33 (m, 1H), 2.01 (qq, J = 8.3, 4.2, 3.1Hz, 3H), 1.69 (tq, J = 12.9, 6.6, 5.4Hz, 4H), 1.59 – 1.46 (m, 2H)。	环戊酮

[0881]

9	 3-(5-((异丙基氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	316.0	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.89 – 8.72 (m, 2H), 7.83 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.8Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.56 – 4.33 (m, 2H), 4.29 (t, J = 6.3Hz, 2H), 3.35 (dt, J = 12.4, 6.2Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 18.4, 13.7, 5.5Hz, 1H), 2.67 – 2.56 (m, 1H), 2.42 (dd, J = 13.2, 4.5Hz, 1H), 2.12 – 1.96 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.5Hz, 6H)	丙酮
10	 3-(5-(((4-苄基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	446.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.84 (q, J = 5.9Hz, 2H), 7.87 – 7.57 (m, 4H), 7.29 (q, J = 7.6Hz, 2H), 7.18 (ddd, J = 11.6, 7.3, 4.2Hz, 2H), 5.14 (dt, J = 13.3, 4.4Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 17.6, 6.4Hz, 1H), 4.34 (ddd, J = 22.7, 17.2, 6.3Hz, 3H), 3.17 (p, J = 6.3Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.8, 13.6, 5.3Hz, 1H), 2.63 (d, J = 3.5Hz, 1H), 2.60 (d, J = 7.6Hz, 2H), 2.43 (dd, J = 13.2, 4.4Hz, 1H), 2.12 (d, J = 12.1Hz, 1H), 2.02 (ddd, J = 12.6, 5.6, 2.8Hz, 1H), 1.85 (dt, J = 8.0, 3.5Hz, 1H), 1.79 (q, J = 6.6Hz, 2H), 1.73 (dd, J = 10.3, 5.1Hz, 1H), 1.48 (h, J = 6.1, 5.0Hz, 2H), 1.34 (td, J = 12.8, 3.5Hz, 1H), 1.09 – 0.94 (m, 1H)。	4-苄基环己酮
11	 3-(5-((((1,3-反式)-3-苄基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮=的混合物	446.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.89 – 8.72 (m, 2H), 7.83 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.8Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.56 – 4.33 (m, 2H), 4.29 (t, J = 6.3Hz, 2H), 3.35 (dt, J = 12.4, 6.2Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 18.4, 13.7, 5.5Hz, 1H), 2.67 – 2.56 (m, 1H), 2.42 (dd, J = 13.2, 4.5Hz, 1H), 2.12 – 1.96 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.5Hz, 6H)	3-苄基环己酮

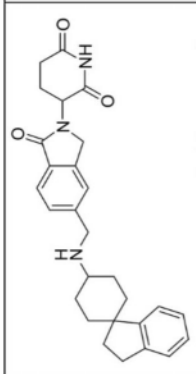
[0882]

	(11a) 3-(5-((((1R,3S)-3-苄基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 并且 (11b) 3-(5-((((1S,3R)-3-苄基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮			3-苄基环己酮
12		446.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.84 (q, J = 5.9Hz, 2H), 7.87 – 7.57 (m, 4H), 7.29 (q, J = 7.6Hz, 2H), 7.18 (ddd, J = 11.6, 7.3, 4.2Hz, 2H), 5.14 (dt, J = 13.3, 4.4Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 17.6, 6.4Hz, 1H), 4.34 (ddd, J = 22.7, 17.2, 6.3Hz, 3H), 3.17 (p, J = 6.3Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.8, 13.6, 5.3Hz, 1H), 2.63 (d, J = 3.5Hz, 1H), 2.60 (d, J = 7.6Hz, 2H), 2.43 (dd, J = 13.2, 4.4Hz, 1H), 2.12 (d, J = 12.1Hz, 1H), 2.02 (ddd, J = 12.6, 5.6, 2.8Hz, 1H), 1.85 (dt, J = 8.0, 3.5Hz, 1H), 1.79 (q, J = 6.6Hz, 2H), 1.73 (dd, J = 10.3,	

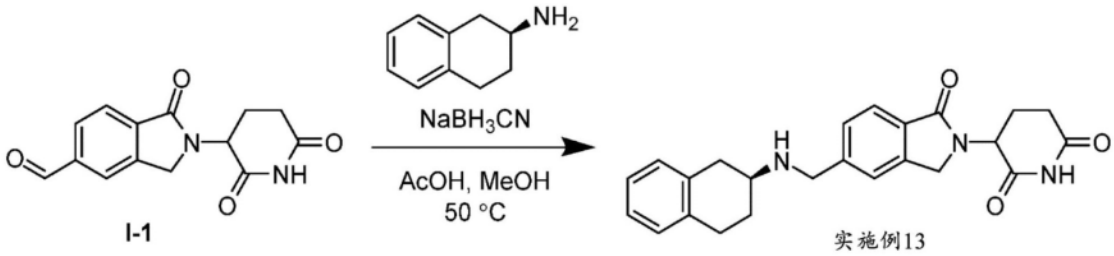
[0883]

3-(5-((((1,3-顺式)-3-苄基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮=的混合物 (12a) 3-(5-((((1S,3S)-3-苄基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 并且 (12b) 3-(5-((((1R,3R)-3-苄基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮		5.1Hz, 1H), 1.48 (h, J = 6.1, 5.0Hz, 2H), 1.34 (td, J = 12.8, 3.5Hz, 1H), 1.09 – 0.94 (m, 1H)。

[0884]

114	 3-(5-((((2',3'-二氢螺[环己烷-1,1'-茚]-4-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	458.1	1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 7.98 – 7.86 (m, 1H), 7.85 – 7.77 (m, 1H), 7.72 (td, J = 7.9, 1.5Hz, 1H), 7.30 – 7.06 (m, 4H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.2Hz, 1H), 4.67 – 4.50 (m, 2H), 4.46 (d, J = 12.1Hz, 2H), 3.53 – 3.34 (m, 1H), 3.04 – 2.86 (m, 3H), 2.81 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.5Hz, 1H), 2.54 (qd, J = 13.2, 4.7Hz, 1H), 2.35 – 1.91 (m, 4H), 1.91 – 1.59 (m, 7H)。	螺[环己烷-4,1'-茚满]-1-酮

[0885] 程序3,实施例13.

[0886] 

[0887] 将3-(1-氧代基-5-((((S)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(实施例13)I-1(25.0mg,91.8μmol)溶于甲醇(1.5mL)中,并将(S)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺(40.6mg,0.27mmol)添加该溶液中,然后添加乙酸(131μL,2.30mmol)。将所得溶液在室温下搅拌5分钟,然后添加氰基硼氢化钠(17.3mg,0.27mmol),并将反应物加热至50℃30分钟。此后,通过LC/MS分析完成反应,并且混合物真空浓缩。将残留物溶于DMF中并通过RP-HPLC直接纯化(洗脱剂:含0.1% TFA的MeCN/水梯度)以得到呈三氟乙酸盐形式的产物(实施例13)。ES/MS:404.1(M+H$^+$)。^{1}H NMR(400MHz,Methanol-d4)δ7.94(d,J=7.8Hz,1H),7.79(s,1H),7.73(dd,J=7.9,1.3Hz,1H),7.18(d,J=2.0Hz,4H),5.20(dd,J=13.3,5.2Hz,1H),4.68-4.50(m,4H),3.67(td,J=10.8,5.2Hz,1H),3.46-3.34(m,1H),3.10-2.87(m,4H),2.81(ddd,J=17.6,4.7,2.4Hz,1H),2.61-2.40(m,2H),2.21(dtd,J=12.7,5.2,2.3Hz,1H),1.93(qd,J=11.5,6.3Hz,1H)。

[0888] 使用程序3中描述的一般路线进行以下实施例,并且如下表3所示。为了准备以下实施例,使用了与程序3中所述不同的试剂/起始材料,并在表3的最后一栏中注明-“程序3的更改:不同的试剂/起始材料”。

[0889]

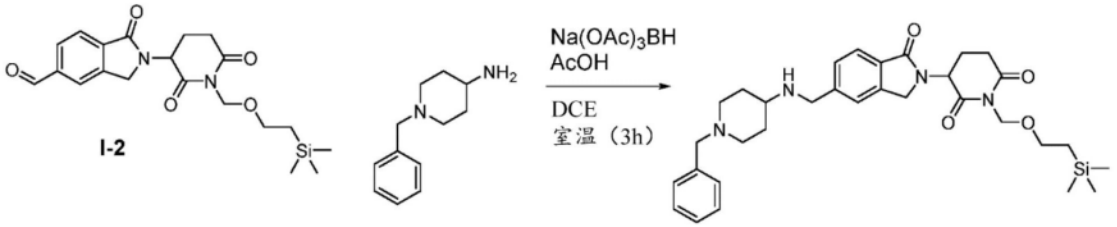
表 3.

实施例	结构	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	程序 3 的更改：不同的试剂/起始材料
14	3-(1-氧代基-5-((((R)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	404.1	1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 7.94 (dd, J = 7.9, 0.7Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 7.9, 1.5Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.1Hz, 4H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.2Hz, 1H), 4.68 – 4.42 (m, 5H), 3.67 (dq, J = 10.9, 4.9, 3.8Hz, 1H), 3.38 (ddd, J = 14.8, 9.3, 3.5Hz, 1H), 3.09 – 2.87 (m, 4H), 2.81 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4Hz, 1H), 2.61 – 2.38 (m, 2H), 2.21 (dtd, J = 12.8, 5.3, 2.4Hz, 1H), 1.93 (qd, J = 11.3, 6.2Hz, 1H)。	(*R*)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺
15	3-(5-((双环[1.1.1]戊-1-基氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	340.1	1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 7.99 – 7.86 (m, 1H), 7.74 – 7.69 (m, 1H), 7.66 (dd, J = 7.9, 1.5Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.2Hz, 1H), 4.63 – 4.44 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 2.94 (ddd, J = 17.7, 13.5, 5.4Hz, 1H), 2.87 – 2.74 (m, 2H), 2.53 (qd, J = 13.3, 4.7Hz, 1H), 2.20 (s, 7H)。	二环[1.1.1]戊烷-1-胺
16	3-(1-氧代基-5-((((R)-1-苯乙基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	378.1	1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 7.88 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.63 – 7.55 (m, 2H), 7.55 – 7.43 (m, 5H), 5.19 (dd, J = 13.3, 5.2Hz, 1H), 4.64 – 4.41 (m, 4H), 4.31 (d, J = 13.2Hz, 1H), 4.09 (d, J = 13.2Hz, 1H), 2.94 (ddd, J = 17.7, 13.5, 5.4Hz, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4Hz, 1H), 2.52 (qd, J = 13.2, 4.7Hz, 1H), 2.20 (dtd, J = 12.9, 5.3, 2.4Hz, 1H), 1.76 (d, J = 6.9Hz, 3H)。	(*R*)-1-苯基乙基-1-胺
17		406.1	1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 7.94 – 7.85 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.45 (dt, J = 7.8, 1.5Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.7, 7.3, 1.6Hz, 1H), 7.04 (td, J = 7.5, 1.2Hz, 1H), 6.96 (dd, J	(S)-苯并二氢吡喃-4-胺

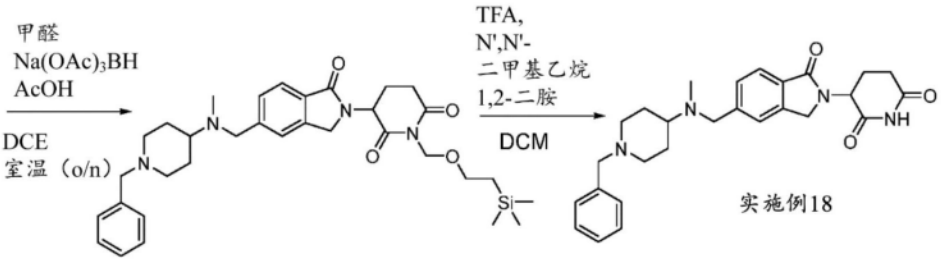
[0890]

	3-(5-((((S)-苯并二氢吡喃-4-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮		= 8.3, 1.2Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.2Hz, 1H), 4.68 (t, J = 4.8Hz, 1H), 4.65 – 4.43 (m, 4H), 4.43 – 4.22 (m, 2H), 2.94 (ddd, J = 17.6, 13.5, 5.4Hz, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.7, 4.7, 2.4Hz, 1H), 2.64 – 2.32 (m, 3H), 2.21 (dtd, J = 12.8, 5.3, 2.5Hz, 1H)。	

[0891] 程序4,实施例18.



[0892]

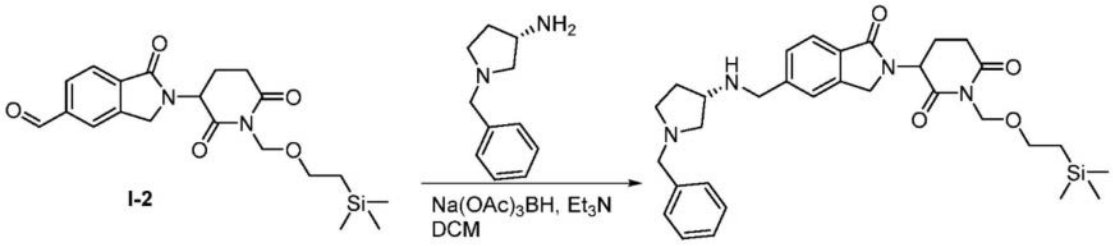


[0893] 3-(5-(((1-苄基哌啶-4-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲硅基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮。在0℃下,将1-苄基哌啶-4-胺(0.101mL,0.497mmol)、冰醋酸(0.042mL,0.745mmol)和Na(OAc)$_3$BH(158mg,0.745mmol)添加到I-2(100mg,0.248mmol)在DCE(5mL)的搅拌溶液中。将所得溶液温热至室温,然后搅拌3小时。过滤反应混合物,然后浓缩以得到粗产物。该化合物无需进一步纯化即可用于下一步骤。

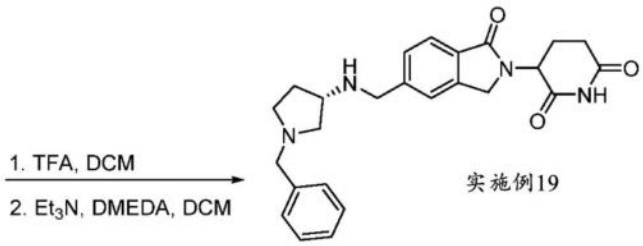
[0894] 3-(5-(((1-苄基哌啶-4-基)(甲基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲硅基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮。在0℃下,将多聚甲醛(37%水溶液,0.037mL,0.496mmol)、冰醋酸(0.021mL,0.372mmol)和Na(OAc)$_3$BH(78mg,0.372mmol)添加到3-(5-(((1-苄基哌啶-4-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮(71.5mg,0.124mmol)在DCE(5ml)的搅拌溶液。将所得溶液温热至室温,然后搅拌过夜。过滤反应混合物,然后浓缩以得到粗产物。该化合物无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[0895] 3-(5-(((1-苄基哌啶-4-基)(甲基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(实施例18)。将TFA(0.0475mL,0.62mmol)添加到3-(5-(((1-苄基哌啶-4-基)(甲基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮(73.3mg,0.124mmol)在DCM(5mL)的搅拌溶液。将反应混合物搅拌10分钟,然后真空浓缩。将残留物再溶解在DCM中(5分钟),并且添加N',N'-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.067mL,0.62mmol)。反应完成后(10分钟),将所得混合物浓缩以得到粗产物,将其进行RP-HPLC,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),10.16(s,1H),7.83(s,1H),7.76(s,1H),7.66(s,2H),7.49(s,6H),5.14(dd,J=13.3,5.2Hz,1H),4.57-4.23(m,5H),3.00-2.86(m,1H),2.66-2.57(m,3H),2.47-2.35(m,1H),2.31-2.26(m,5H),2.08-1.89(m,4H)。ES/MS:461.2(M+H$^+$)。

[0896] 程序5,实施例19.



[0897]



[0898] 3-(5-((((S)-1-苄基吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮的制备。用(S)-1-苄基吡咯烷-3-胺(28mg,0.161mmol),然后用三乙胺(30μL,0.215mmol)处理溶解在二氯甲烷(2mL)中的I-2(50mg,0.124mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(100mg,0.472mmol)。用三氟乙酸(590μL,7.71mmol)淬灭反应混合物并浓缩。将残留物重新溶解在乙酸乙酯中,并用水和盐水洗涤。经硫酸钠干燥有机层并过滤。真空浓缩滤液,并且残留物通过柱色谱法纯化以得到3-(5-((((S)-1-苄基吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮。ES/MS:563.4(M+H$^+$)。

[0899] 步骤2:3-(5-((((S)-1-苄基吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的制备。将溶解在二氯甲烷(2mL)中的3-(5-((((S)-1-苄基吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮(70mg,0.124mmol)用三氟乙酸(221μL,2.89mmol)处理。将反应混合物在室温下搅拌2小时,然后真空浓缩。然后将残留物溶解在二氯甲烷中,冷却至0℃,并用三乙胺(100μL,0.717mmol)处理,然后用N,N′-二甲基乙二胺(40μL,0.372mmol)处理。将反应混合物温热至室温并搅拌1小时。用1:1饱和碳酸氢钠/水淬灭反应混合物,然后用5:1DCM/异丙醇萃取。经硫酸钠干燥有机层并过滤。真空浓缩滤液,并通过RP-HPLC纯化以得到3-(5-((((S)-1-苄基吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(实施例19)。ES/MS:433.3(M+H$^+$)。^{1}H NMR(400MHz,Methanol-d4)δ7.89(d,J=7.9Hz,1H),7.76(s,1H),7.67(dd,J=7.9,1.4Hz,1H),7.57-7.45(m,5H),5.20(dd,J=13.3,5.2Hz,1H),4.60-4.49(m,2H),4.49-4.34(m,4H),4.22(s,1H),3.80-3.59(m,3H),3.49-3.38(m,1H),2.98-2.87(m,1H),2.86-2.76(m,1H),2.68(dd,J=13.6,6.4Hz,1H),2.57-2.48(m,1H),2.37(q,J=6.8Hz,1H),2.21(dtd,J=12.8,5.3,2.4Hz,1H)。

[0900] 使用程序5中描述的一般路线进行以下实施例,并且如下表4所示。为了准备以下实施例,使用了与程序5中所述不同的试剂/起始材料,并在表4的最后一栏中注明-“程序5的更改:不同的试剂/起始材料”。

[0901]

表 4.

实施例	结构	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	程序 5 的更改：不同的试剂/起始材料
20	3-(5-((((R)-1-苄基哌啶-3-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	447.3	1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 7.85 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.9, 1.4Hz, 1H), 7.56 – 7.44 (m, 5H), 5.18 (dd, J = 13.3, 5.2Hz, 1H), 4.61 – 4.52 (m, 2H), 4.51 – 4.32 (m, 4H), 3.84 – 3.70 (m, 2H), 3.51 (d, J = 12.8Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 13.9, 10.5Hz, 1H), 2.96 – 2.85 (m, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.7, 4.7, 2.5Hz, 1H), 2.53 (qd, J = 13.2, 4.7Hz, 1H), 2.41 (d, J = 12.5Hz, 1H), 2.26 – 2.12 (m, 2H), 1.99 – 1.75 (m, 2H)。	(*R*)-1-苄基哌啶-3-胺
21	3-(5-((((S)-1-苄基哌啶-3-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	447.3	1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 7.88 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.9, 1.5Hz, 1H), 7.51 (s, 5H), 4.60 – 4.50 (m, 2H), 4.48 – 4.31 (m, 4H), 3.77 – 3.61 (m, 2H), 3.48 (d, J = 9.9Hz, 1H), 3.15 – 3.00 (m, 2H), 2.94 (ddd, J = 18.4, 13.4, 5.4Hz, 1H), 2.82 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4Hz, 1H), 2.58 – 2.46 (m, 1H), 2.41 (d, J = 12.6Hz, 1H), 2.27 – 2.12 (m, 2H), 1.90 (qt, J = 12.0, 4.9Hz, 1H), 1.77 (tt, J = 13.4, 6.5Hz, 1H)。	(*S*)-1-苄基哌啶-3-胺
22		418.1	1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 7.93 (dd, J = 7.9, 0.7Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 7.8, 1.5Hz, 1H), 7.23 – 7.02 (m, 4H), 5.21 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.67 – 4.51 (m, 2H), 4.44 (q, J = 13.3Hz, 2H), 3.29 (s, 1H), 2.94 (ddd, J = 17.6, 13.5, 5.4Hz, 1H), 2.88 – 2.73 (m, 4H), 2.53 (qd, J = 13.2,	(1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲胺盐酸盐

[0902]

	3-(1-氧代基-5-((((1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮		4.7Hz, 1H), 2.22 (dtd, J = 12.9, 5.3, 2.4Hz, 1H), 2.10 – 1.75 (m, 3H)。	
23	 3-(1-氧代基-5-((((1,2,3,4-四氢萘-2-基)甲基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	418.1	1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 7.93 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.18 – 7.00 (m, 4H), 5.21 (dd, J = 13.3, 5.2Hz, 1H), 4.66 – 4.49 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.16 (d, J = 7.0Hz, 2H), 3.08 – 2.76 (m, 5H), 2.65 – 2.43 (m, 2H), 2.36 – 2.15 (m, 2H), 2.09 (d, J = 14.9Hz, 1H), 1.55 (dtd, J = 13.1, 10.5, 6.7Hz, 1H)。	(1,2,3,4-四氢萘-2-基)甲胺盐酸盐
24	 3-(5-((((R)-1-苯甲酰基哌啶-3-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	461.3	1H NMR (400MHz, Methanolid4) δ 7.92 (s, 1H), 7.72 (t, J = 30.1Hz, 2H), 7.57 – 7.42 (m, 5H), 5.21 (dd, J = 13.4, 5.2Hz, 1H), 4.68 – 4.40 (m, 4H), 3.77 – 3.63 (m, 1H), 3.46 (d, J = 9.3Hz, 1H), 2.94 (ddd, J = 18.5, 13.5, 5.4Hz, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.7, 4.7, 2.4Hz, 1H), 2.54 (qd, J = 13.2, 4.7Hz, 1H), 2.39 (s, 1H), 2.21 (ddd, J = 10.5, 5.3, 3.0Hz, 1H), 1.94 – 1.75 (m, 2H), 1.66 (s, 1H), 1.30 (s, 1H)。	I-4
25		494.8	1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 7.95 – 7.83 (m, 1H), 7.76 – 7.61 (m, 2H), 7.42 – 7.19 (m, 4H), 7.09 (t, J = 7.8Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.2Hz, 1H), 6.74 (td, J = 7.4, 1.0Hz, 1H), 5.19 (dd, J = 13.3, 5.2Hz, 1H), 4.70 – 4.49 (m, 4H), 4.42 (d, J = 2.7Hz, 2H), 3.86 (td, J = 5.7, 2.8Hz, 1H), 3.75 – 3.60 (m, 1H), 3.59 – 3.46 (m, 1H), 3.41 (dd, J = 16.9, 5.3Hz, 1H), 3.16 – 2.99 (m, 1H), 2.94 (ddd, J = 17.6, 13.5, 5.4Hz, 1H), 2.81	I-5

[0903]

	3-(5-(((1-苄基-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮		(ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4Hz, 1H), 2.52 (qd, J = 13.2, 4.7Hz, 1H), 2.20 (dtd, J = 12.8, 5.3, 2.4Hz, 1H)。	
26	 3-(5-(((((R)-1-(2-氯苄基)哌啶-3-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	481.3	1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 7.88 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 – 7.54 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 6.9, 2.4Hz, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 2H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.2Hz, 1H), 4.55 (d, J = 6.0Hz, 2H), 4.42 – 4.28 (m, 2H), 4.19 – 4.04 (m, 2H), 3.58 – 3.47 (m, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.98 – 2.89 (m, 1H), 2.89 – 2.76 (m, 3H), 2.55 (td, J = 13.1, 4.7Hz, 1H), 2.21 (ddd, J = 9.9, 5.0, 2.3Hz, 2H), 2.03 (dd, J = 12.3, 7.3Hz, 1H), 1.85 – 1.67 (m, 2H)。	I-6
27	 3-(1-氧代基-5-((((R)-1-((S)-1-苯乙基)哌啶-3-基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	461.3	1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 7.88 (dd, J = 11.6, 7.8Hz, 1H), 7.74 – 7.56 (m, 2H), 7.50 (d, J = 4.6Hz, 5H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.55 (t, J = 6.2Hz, 2H), 4.39 (dd, J = 14.2, 6.5Hz, 2H), 4.31 (d, J = 13.2Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.47 (d, J = 11.6Hz, 1H), 2.98 – 2.76 (m, 4H), 2.59 – 2.48 (m, 1H), 2.36 – 2.05 (m, 3H), 1.95 – 1.80 (m, 1H), 1.74 (d, J = 6.9Hz, 3H), 1.65 (d, J = 11.1Hz, 1H)。	I-7

[0904]

28	3-(1-氧代基-5-((((R)-1-((R)-1-苯乙基)哌啶-3-基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	461.2	1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 7.88 (dd, J = 12.2, 7.8Hz, 1H), 7.77 – 7.59 (m, 2H), 7.52 (d, J = 6.8Hz, 5H), 5.19 (ddd, J = 13.3, 5.2, 1.6Hz, 1H), 4.61 – 4.47 (m, 3H), 4.47 – 4.33 (m, 2H), 3.78 – 3.62 (m, 2H), 3.57 (d, J = 12.4Hz, 1H), 3.02 – 2.77 (m, 4H), 2.61 – 2.47 (m, 1H), 2.35 (t, J = 15.8Hz, 1H), 2.26 – 2.06 (m, 2H), 2.00 – 1.82 (m, 1H), 1.78 (d, J = 6.9Hz, 3H), 1.68 (d, J = 12.9Hz, 1H)。	I-8
29	3-(1-氧代基-5-((((R)-1-苯乙基哌啶-3-基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	461.3	1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 7.92 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 1H), 7.69 (dd, J = 7.9, 1.5Hz, 1H), 7.41 – 7.23 (m, 5H), 5.20 (dd, J = 13.4, 5.1Hz, 1H), 4.61 – 4.49 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.64 (q, J = 16.3, 13.3Hz, 2H), 3.41 (dd, J = 10.5, 5.9Hz, 2H), 3.10 (dd, J = 10.5, 6.3Hz, 4H), 2.95 – 2.87 (m, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4Hz, 1H), 2.58 – 2.47 (m, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.20 (dtd, J = 10.2, 5.1, 2.6Hz, 2H), 1.97 – 1.85 (m, 1H), 1.77 (d, J = 11.7Hz, 1H)。	I-9
30		433.2	1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 7.93 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.8Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.2Hz, 2H), 6.93 (t, J = 7.3Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.2Hz, 1H), 4.56 – 4.48 (m, 3H), 3.65 – 3.54 (m, 2H), 3.21 – 3.05 (m, 3H), 2.97 – 2.89 (m, 1H), 2.85 – 2.77 (m, 1H), 2.58 – 2.48 (m, 1H), 2.21 (d, J = 13.1Hz, 2H), 2.02 (d, J = 9.3Hz, 1H), 1.85 (q, J = 8.7Hz, 2H)。	I-10

[0905]

	3-(1-氧代基-5-((((R)-1-苯基哌啶-3-基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮			
99	 3-(5-((((R)-1-(3-氯苄基)哌啶-3-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	481.3	1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 7.88 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 7.8, 1.5Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.48 – 7.36 (m, 3H), 5.19 (dd, J = 13.3, 5.2Hz, 1H), 4.61 – 4.49 (m, 2H), 4.45 – 4.28 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.76 – 3.66 (m, 2H), 3.62 – 3.49 (m, 2H), 3.11 (s, 1H), 2.89 – 2.77 (m, 3H), 2.57 – 2.46 (m, 1H), 2.21 (dtd, J = 12.8, 5.3, 2.5Hz, 2H), 2.11 – 2.01 (m, 1H), 1.90 – 1.69 (m, 2H)。	(R)-1-(3-氯苄基)哌啶-3-胺
100	 3-(5-((((R)-1-(4-氯苄基)哌啶-3-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	481.3	1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 7.87 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.9, 1.4Hz, 1H), 7.48 (s, 4H), 5.19 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.59 – 4.51 (m, 2H), 4.39 (q, J = 13.1Hz, 2H), 4.21 (d, J = 7.8Hz, 2H), 3.74 – 3.67 (m, 2H), 3.62 – 3.51 (m, 2H), 3.03 – 2.88 (m, 3H), 2.81 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4Hz, 1H), 2.52 (tt, J = 13.1, 6.6Hz, 1H), 2.37 – 2.28 (m, 1H), 2.20 (dtd, J = 12.8, 5.3, 2.3Hz, 1H), 2.10 (dt, J = 13.3, 4.0Hz, 1H), 1.93 – 1.70 (m, 2H)。	(R)-1-(4-氯苄基)哌啶-3-胺
106		461.3	1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 7.86 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.48 (s, 5H), 5.19 (ddd, J = 13.3, 5.2, 1.4Hz, 1H), 4.59 – 4.46 (m, 2H), 4.40 – 4.17 (m, 4H), 3.75 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 2.97 – 2.87 (m, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.7, 4.7, 2.4Hz, 1H), 2.53 (qd, J = 13.2, 4.7Hz, 1H), 2.25 – 2.09 (m, 2H), 2.02 (d, J = 7.3Hz, 1H), 1.88 (d, J = 11.9Hz, 2H), 1.45 (d, J = 6.8Hz, 3H)。	(2R,3R)-1-苄基-2-甲基哌啶-3-胺

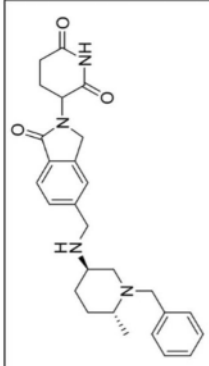
[0906]

	3-(5-((((2R,3R)-1-苄基-2-甲基哌啶-3-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮			1-苄基-5-苯基哌啶-3-胺
109	 3-(5-((((1-苄基-5-苯基哌啶-3-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	523.3	1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 7.88 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 2H), 7.51 – 7.20 (m, 9H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.2Hz, 1H), 4.60 – 4.50 (m, 2H), 4.19 – 4.08 (m, 2H), 3.91 (d, J = 12.8Hz, 1H), 3.69 – 3.58 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.98 – 2.89 (m, 1H), 2.87 – 2.77 (m, 1H), 2.61 – 2.45 (m, 3H), 2.25 – 2.15 (m, 2H), 2.07 (d, J = 15.6Hz, 2H)。	(3R,6S)-1-苄基-6-甲基哌啶-3-胺
119	 3-(5-((((3R,6S)-1-苄基-6-甲基哌啶-3-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	461.3	1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 7.85 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (tt, J = 7.8, 4.6Hz, 6H), 5.19 (dd, J = 13.3, 5.2Hz, 1H), 4.59 – 4.50 (m, 2H), 4.35 (d, J = 13.0Hz, 1H), 4.16 (q, J = 13.3Hz, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.11 (d, J = 8.1Hz, 2H), 2.94 (ddd, J = 18.4, 13.4, 5.3Hz, 2H), 2.86 – 2.76 (m, 2H), 2.51 (td, J = 13.3, 4.7Hz, 1H), 2.26 – 2.17 (m, 1H), 2.00 (d, J = 38.5Hz, 5H), 1.45 (d, J = 6.5Hz, 3H)。	(R)-1-(吡啶-3-基甲基)哌啶-3-胺（步骤 1）
124		448.3	1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 8.80 – 8.67 (m, 2H), 8.39 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.89 (t, J = 6.8Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 1H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.2Hz, 1H), 4.60 – 4.50 (m, 2H), 4.46 – 4.32 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.47 (s, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.98 – 2.88 (m, 1H), 2.86 – 2.74 (m, 2H), 2.54	

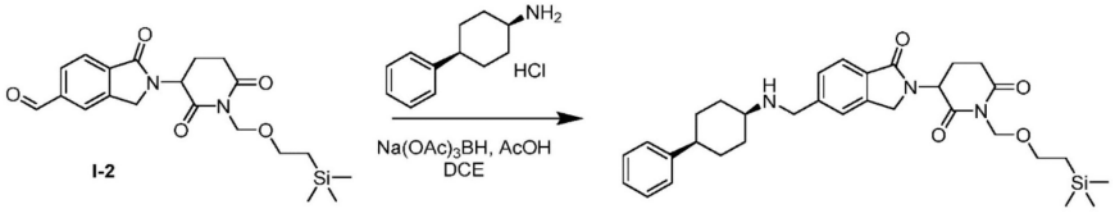
[0907]

	3-(1-氧代基-5-(((((R)-1-(吡啶-3-基甲基)哌啶-3-基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮		(pd, J = 13.6, 6.8Hz, 3H), 2.21 (dtd, J = 13.1, 5.4, 2.5Hz, 2H), 1.94 (d, J = 11.3Hz, 1H), 1.72 (d, J = 8.1Hz, 2H)。	
125	 3-(1-氧代基-5-(((((R)-1-(吡啶-4-基甲基)哌啶-3-基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	448.3	1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 8.83 – 8.64 (m, 2H), 8.09 – 7.95 (m, 2H), 7.89 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 7.8, 1.5Hz, 1H), 5.20 (ddd, J = 13.2, 5.2, 1.5Hz, 1H), 4.63 – 4.50 (m, 2H), 4.48 – 4.31 (m, 2H), 3.93 (d, J = 4.1Hz, 2H), 3.55 – 3.44 (m, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.98 – 2.88 (m, 1H), 2.85 – 2.77 (m, 1H), 2.71 (d, J = 11.7Hz, 1H), 2.61 – 2.37 (m, 3H), 2.26 – 2.10 (m, 2H), 1.94 (d, J = 13.2Hz, 1H), 1.83 – 1.62 (m, 2H)。	(R)-1-(吡啶-4-基甲基)哌啶-3-胺（步骤 1）
130	 3-(1-氧代基-5-(((((R)-1-(吡啶-2-基甲基)哌啶-3-基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	448.3	1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 8.76 (ddt, J = 5.3, 1.9, 1.0Hz, 1H), 8.19 (tdd, J = 7.8, 1.7, 0.9Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 7.9, 0.6Hz, 1H), 7.77 – 7.58 (m, 4H), 5.19 (ddd, J = 13.3, 5.2, 1.3Hz, 1H), 4.62 – 4.51 (m, 2H), 4.49 – 4.36 (m, 2H), 4.25 (q, J = 15.1Hz, 2H), 3.64 (td, J = 8.7, 4.2Hz, 1H), 3.44 – 3.36 (m, 1H), 3.08 – 2.75 (m, 5H), 2.53 (qd, J = 13.1, 4.9Hz, 1H), 2.21 (dtd, J = 12.9, 5.4, 2.5Hz, 2H), 2.06 (dt, J = 9.8, 2.8Hz, 1H), 1.92 – 1.74 (m, 2H)。	(R)-1-(吡啶-2-基甲基)哌啶-3-胺（步骤 1

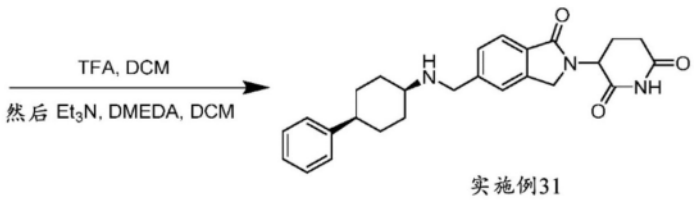
[0908]

138	 3-(5-((((3R,6R)-1-苄基-6-甲基哌啶-3-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	461.2	1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 7.84 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.52 – 7.36 (m, 5H), 5.19 (ddd, J = 13.1, 5.1, 1.3Hz, 1H), 4.66 (d, J = 13.6Hz, 1H), 4.55 – 4.46 (m, 2H), 4.37 (d, J = 13.3Hz, 1H), 4.24 (d, J = 13.2Hz, 1H), 4.01 (d, J = 13.2Hz, 1H), 3.53 – 3.38 (m, 2H), 2.95 – 2.88 (m, 1H), 2.86 – 2.71 (m, 2H), 2.54 (td, J = 13.2, 4.7Hz, 1H), 2.39 (d, J = 11.0Hz, 1H), 2.20 (dt, J = 12.6, 3.1Hz, 2H), 1.74 (q, J = 12.9Hz, 2H), 1.56 (d, J = 6.3Hz, 3H)。	(3R,6R)-1-苄基-6-甲基哌啶-3-胺

[0909] 程序6,实施例31



[0910]



实施例31

[0911] 步骤1:向3-(1-氧代基-5-((((1,4-顺式)-4-苯基环己基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮A小瓶中I-2(50mg,0.124mmol)、(顺式)-4-苯基环己烷-1-胺盐酸盐(39.5mg,0.186mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(79mg,0.373mmol)、1,2-二氯乙烷(0.50mL)和乙酸(0.007mL,0.124mmol)。将所得溶液在室温下混合1小时。此后,将混合物在真空中浓缩,并且该材料无需纯化即可用于随后的反应。ES/MS:562.2($M+H^+$)。

[0912] 步骤2:向3-(1-氧代基-5-((((1,4-顺式)-4-苯基环己基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(实施例31)A小瓶中装入3-(1-氧代基-5-((((1S,4S)-4-苯基环己基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-2,6-二酮(69.8mg,0.124mmol)和DCM(0.698mL)。然后添加三氟乙酸(0.190mL,2.48mmol),并将反应物在室温下混合1小时。此后,将反应物真空浓缩。然后将残留物溶于DCM(0.70mL)中,冷却至0℃。然后缓慢添加三乙胺(0.138mL,0.993mmol),然后添加N,N′-二甲基乙二胺(0.0160mL,0.149mmol)。然后将反应物温热至室温并混合17小时。此后,将反应物真空浓缩。将残留物溶于DMSO中,并通过RP-HPLC直接纯化(洗脱剂:含0.1% TFA的0-100% MeCN/水梯度),得到呈三氟乙酸盐形式的产物(实施例31)。ES/MS:432.1($M+H^+$)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.01(s,1H),8.78(s,2H),7.84(d,J=7.8Hz,1H),7.79(s,1H),7.70(d,J=7.8Hz,1H),7.35-7.28(m,4H),7.20(ddd,J=8.6,5.3,3.3Hz,1H),5.14(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.51(d,J=17.6Hz,1H),4.45-4.32(m,3H),3.36(s,1H),2.93(ddd,J=18.0,13.6,5.4Hz,1H),2.76-2.58(m,3H),2.47-2.35(m,1H),2.07-1.89(m,4H),1.88-1.75(m,2H),1.69(dd,J=10.8,5.8Hz,2H)。

[0913] 使用程序6中描述的一般路线进行以下实施例,并且如下表5所示。为了准备以下实施例,使用了与程序6中所述不同的试剂/起始材料,并在表5的最后一栏中注明-“程序6的更改:不同的试剂/起始材料”。

[0914]

表 5.

实施例	结构	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	程序 6 的更改：不同的试剂/起始材料
32	3-(1-氧代基-5-((((1,4-反式)-4-苯基环己基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	432.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 7.84 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 4H), 7.19 (t, J = 7.1Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.52 (d, J = 17.6Hz, 1H), 4.42 – 4.33 (m, 3H), 3.16 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 18.0, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.67 – 2.53 (m, 1H), 2.42 (tt, J = 13.3, 6.5Hz, 1H), 2.25 (s, 2H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.91 (d, J = 7.1Hz, 2H), 1.55 (q, J = 11.2, 9.8Hz, 4H)。	(反式)-4-苯基环己烷-1-胺盐酸盐
33	3-(5-((苄氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	364.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 9.32 (s, 2H), 7.82 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.54 – 7.40 (m, 5H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.5Hz, 1H), 4.40 – 4.29 (m, 3H), 4.21 (d, J = 5.4Hz, 2H), 2.93 (ddd, J = 18.1, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.67 – 2.56 (m, 1H), 2.42 (qd, J = 14.1, 13.3, 5.4Hz, 1H), 2.07 – 1.97 (m, 1H)。	苄胺
34	3-(5-((((1R,2S)-2-(羟甲基)环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	386.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.8Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 17.6, 2.8Hz, 1H), 4.46 – 4.23 (m, 3H), 3.82 (dd, J = 10.9, 8.4Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 11.0, 5.2Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 10.5, 5.4Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.4, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.47 – 2.35 (m, 1H), 2.35 – 2.24 (m, 1H), 2.03 (ddq, J = 10.8, 5.9, 3.8, 2.9Hz,	((1*S*,2*R*)-2-氨基环己基)甲醇

[0915]

	3-(5-((((1S,2S)-2-羟基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮		6.9Hz, 3H), 3.48 (d, J = 11.4Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 18.1, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.47 – 2.35 (m, 1H), 2.15 (d, J = 12.1Hz, 1H), 2.02 (tt, J = 6.5, 4.0Hz, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.69 (d, J = 11.3Hz, 1H), 1.63 (d, J = 6.6Hz, 1H), 1.34 (q, J = 11.6Hz, 1H), 1.20 (q, J = 10.3, 9.9Hz, 3H)。	((1*R*,2*S*)-2-氨基环己基)甲醇
39	 3-(5-((((1S,2R)-2-(羟甲基)环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	386.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.9Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 17.7, 2.8Hz, 1H), 4.36 (qd, J = 18.3, 8.7Hz, 3H), 3.82 (dd, J = 10.9, 8.4Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 11.0, 5.2Hz, 1H), 3.31 (d, J = 8.5Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 18.2, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.41 (tt, J = 13.1, 6.4Hz, 1H), 2.30 (s, 1H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.83 (d, J = 11.5Hz, 1H), 1.79 – 1.65 (m, 3H), 1.45 – 1.21 (m, 4H)。	
40	 3-(5-((((1R,2R)-2-羟基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	372.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.95 (d, J = 10.6Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.9Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 36.4, 8.2Hz, 1H), 4.35 (d, J = 6.6Hz, 3H), 3.49 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 18.1, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.66 – 2.58 (m, 1H), 2.40 (td, J = 13.2, 4.5Hz, 1H), 2.15 (d, J = 12.4Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 9.5, 4.2Hz, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.74 – 1.59 (m, 2H), 1.34 (q, J = 12.4, 11.9Hz, 1H), 1.20 (q, J = 10.7Hz, 3H)。	(1*R*,2*R*)-2-氨基环己醇
41		328.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 9.14 (d, J = 7.2Hz, 2H), 7.82 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.8Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.56 – 4.32 (m, 2H), 4.17 (t, J = 5.8Hz, 2H), 3.71 (p, J = 7.3Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 18.1, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.67 – 2.57 (m,	环丁胺

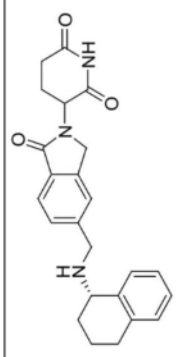
[0916]

			1H), 1.84 (d, J = 11.4Hz, 1H), 1.74 (dt, J = 11.5, 5.0Hz, 3H), 1.34 (dq, J = 20.8, 12.1, 10.0Hz, 4H)。	1-(吡啶-2-基)哌啶-4-胺
35	3-(1-氧代基-5-((((1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基)methyl)甲基-2-基)哌啶-2,6-二酮	434.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 9.04 – 8.96 (m, 2H), 8.11 (dd, J = 5.4, 1.8Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.77 – 7.68 (m, 2H), 7.66 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.77 (t, J = 6.2Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.6Hz, 1H), 4.41 – 4.32 (m, 4H), 3.50 – 3.39 (m, 1H), 3.05 – 2.86 (m, 3H), 2.66 – 2.56 (m, 1H), 2.49 – 2.34 (m, 1H), 2.17 (dd, J = 13.2, 3.8Hz, 2H), 2.10 – 1.96 (m, 1H), 1.67 – 1.52 (m, 2H)。	1-(吡啶-3-基)哌啶-4-胺
36	3-(1-氧代基-5-((((1-(吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基)methyl)甲基-2-基)哌啶-2,6-二酮	434.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 8.45 (d, J = 2.9Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.1Hz, 1H), 7.91 – 7.77 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 10.6, 6.3Hz, 2H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.51 (d, J = 17.6Hz, 1H), 4.42 – 4.33 (m, 3H), 4.02 (d, J = 13.1Hz, 2H), 3.00 – 2.86 (m, 3H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.47 – 2.34 (m, 1H), 2.22 – 2.14 (m, 2H), 2.06 – 2.01 (m, 1H), 1.72 – 1.59 (m, 2H)。	1-(吡啶-3-基)哌啶-4-二盐酸盐
37	3-(1-氧代基-5-((((1-(吡啶-4-基)哌啶-4-基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	431.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 13.50 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.29 (d, J = 7.0Hz, 2H), 7.87 – 7.72 (m, 2H), 7.66 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.1Hz, 2H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.6Hz, 1H), 4.42 – 4.29 (m, 4H), 3.22 (t, J = 12.9Hz, 2H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.47 – 2.34 (m, 1H), 2.25 (dd, J = 13.1, 4.2Hz, 3H), 2.12 – 1.97 (m, 1H), 1.68 – 1.53 (m, 2H)。	1-(吡啶-3-基)哌啶-4-二盐酸盐
38		372.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.9Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 36.5, 8.2Hz, 1H), 4.35 (d, J =	(1S,2S)-2-氨基环己醇

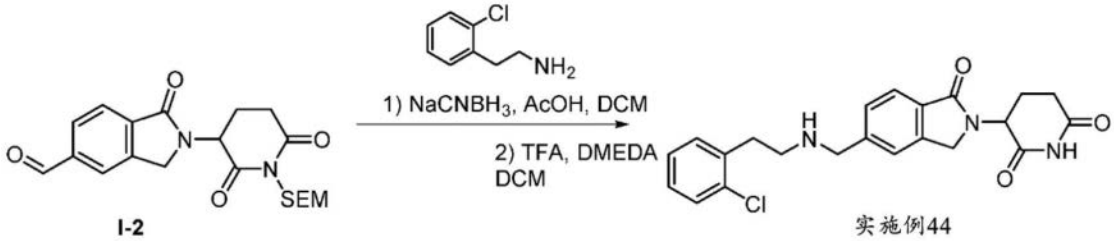
[0917]

	3-(5-((环丁氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮		1H), 2.48 – 2.34 (m, 1H), 2.16 (q, J = 10.2, 9.4Hz, 4H), 2.07 – 1.96 (m, 1H), 1.78 (dt, J = 20.0, 9.3Hz, 2H)。	(外)-双环[2.2.1]庚-2-胺
42	3-(5-((外-双环[2.2.1]庚-2-基氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 =的混合物 43(a) 3-(5-(((((1S，2S,4R)-双环[2.2.1]庚-2-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 并且 43(b) 3-(5-(((((1R，2R,4S)-双环[2.2.1]庚-2-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	368.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.82 – 8.53 (m, 2H), 7.82 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.8Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.57 – 4.33 (m, 2H), 4.28 (t, J = 6.0Hz, 2H), 3.08 (t, J = 6.2Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 18.1, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.68 – 2.58 (m, 1H), 2.42 (dd, J = 13.2, 4.5Hz, 1H), 2.33 (d, J = 4.2Hz, 1H), 2.03 (dq, J = 10.2, 4.5Hz, 1H), 1.69 (dd, J = 13.9, 8.8Hz, 2H), 1.62 – 1.39 (m, 3H), 1.25 – 1.06 (m, 4H)。	

[0918]

43	 3-(1-氧代基-5-((((S)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	404.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.00 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.38 – 7.20 (m, 3H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.55 – 4.45 (m, 2H), 4.41 – 4.32 (m, 2H), 3.00 – 2.70 (m, 3H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.46 – 2.34 (m, 1H), 2.28 – 2.19 (m, 1H), 2.12 – 1.93 (m, 4H), 1.83 – 1.67 (m, 1H)。	(S)-1,2,3,4-四氢萘-1-胺

[0919] 程序7,实施例44.

[0920] 

I-2 实施例44

[0921] 将3-(5-(((2-氯苯乙基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(实施例44)I-2(100mg,0.248mmol)、2-(2-氯苯基)乙胺(0.106mL,0.497mmol)、氰基硼氢化钠(46.8mg,0.745mmol)和乙酸(0.0426mL,0.745mmol)溶于二氯甲烷(5mL)中并搅拌4小时。过滤混合物,浓缩,并添加TFA(1mL),并搅拌混合物10分钟。浓缩混合物并去除残留的TFA,将其溶于二氯甲烷(5mL)中,并添加N,N′-二甲基乙二胺(50mL)和三乙胺(0.5mL)并搅拌过夜。过滤混合物并进行RP-HPLC。将适当的级分冻干以产生呈TFA盐形式的上述标题产物(实施例44)。ES/MS:439.1($M+H^+$)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.01(s,1H),9.01(s,2H),7.83(d,J=7.7Hz,1H),7.72(s,1H),7.64(d,J=7.9Hz,1H),7.43-7.30(m,4H),7.30-7.17(m,1H),5.14(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.57-4.34(m,2H),4.32(t,J=5.5Hz,2H),3.23(s,2H),3.05-2.88(m,3H),2.67-2.58(m,1H),2.47-2.33(m,1H),2.12-1.94(m,1H)。

[0922] 使用程序7中描述的一般路线进行以下实施例,并且如下表6所示。为了准备以下实施例,使用了与程序7中所述不同的试剂/起始材料,并在表6的最后一栏中注明-“程序7的更改:不同的试剂/起始材料”。

[0923]

表 6.

实施例	结构	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	程序 7 的更改：不同的试剂/起始材料
45	 3-(5-((((3R,5S)-1-苄基-5-氟哌啶-3-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	465.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 7.87 – 7.78 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 17.0, 11.2, 6.9Hz, 2H), 7.37 (d, J = 6.5Hz, 3H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.85 (tt, J = 8.5, 4.0Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 8.1, 4.4Hz, 1H), 4.48 (d, J = 17.6Hz, 1H), 4.40 – 4.27 (m, 3H), 3.31 (p, J = 4.8, 4.4Hz, 2H), 3.00 – 2.78 (m, 3H), 2.71 (q, J = 11.9, 10.7Hz, 1H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 2.46 – 2.37 (m, 2H), 2.02 (dt, J = 11.7, 5.4Hz, 1H), 1.85 (dtt, J = 20.2, 12.5, 7.0Hz, 1H)。	(3*R*,5*S*)-1-苄基-5-氟哌啶-3-胺
46	 3-(5-((((1S,2R)-2-甲基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	370.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 7.8, 1.4Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.5Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.5Hz, 1H), 4.30 (dq, J = 12.5, 8.2, 6.1Hz, 2H), 3.17 (dq, J = 10.0, 5.0Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.3, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.62 (ddd, J = 17.5, 4.4, 2.0Hz, 1H), 2.48 – 2.35 (m, 1H), 2.31 (tp, J = 7.9, 3.7Hz, 1H), 2.03 (ddq, J = 10.4, 5.3, 3.2, 2.7Hz, 1H), 1.90 – 1.81 (m, 1H), 1.75 (d, J = 13.1Hz, 1H), 1.62 – 1.43 (m, 3H), 1.38 (tt, J = 8.0, 3.4Hz, 2H), 1.23 (dddd, J = 17.9, 14.6, 9.7, 5.0Hz, 1H), 0.99 (d, J = 7.0Hz, 3H)。	(1*S*,2*R*)-2-甲基环己胺盐酸盐

[0924]

47	 3-(5-((((1,4-反式)-4-甲基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	370.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.82 (q, J = 6.1, 5.4Hz, 2H), 7.82 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.8, 1.4Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.6Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.6Hz, 1H), 4.31 (t, J = 6.2Hz, 2H), 3.01 (td, J = 12.3, 11.6, 5.9Hz, 1H), 2.97 – 2.84 (m, 1H), 2.61 (dt, J = 17.5, 3.1Hz, 1H), 2.42 (qd, J = 13.3, 4.6Hz, 1H), 2.15 – 2.07 (m, 2H), 2.03 (ddq, J = 10.5, 5.5, 3.2, 2.7Hz, 1H), 1.79 – 1.71 (m, 2H), 1.36 (qt, J = 10.5, 5.0Hz, 3H), 0.95 (qd, J = 13.5, 3.2Hz, 2H), 0.87 (d, J = 6.5Hz, 3H)。	反式-4-甲基环己胺盐酸盐
110	 3-(1-氧代基-5-((((1S，3R)-3-苯氧基环己基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	448.3	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.96 (s, 2H), 7.83 (d, J = 7.8Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 7.8, 1.4Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 8.7, 7.3, 2.6Hz, 2H), 7.00 – 6.89 (m, 3H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.54 – 4.26 (m, 4H), 3.27 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.67 – 2.53 (m, 1H), 2.47 – 2.28 (m, 1H), 2.18 – 1.96 (m, 4H), 1.94 – 1.76 (m, 2H), 1.51 – 1.13 (m, 3H)。	(1S,3R)-3-苯氧基环己烷-1-胺三氟乙酸盐（步骤1）
115		446.3	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.74 (d, J = 27.6Hz, 2H), 7.80 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 1H), 7.29 (t, J = 7.4Hz, 2H), 7.24 – 7.13 (m, 3H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.54 – 4.32 (m, 2H), 4.28 (ddd, J = 14.2, 8.2, 4.4Hz, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.93 (ddd, J = 18.0, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 14.2, 7.3Hz, 2H), 2.46 – 2.30 (m, 1H), 2.13 (s, 1H), 2.09 – 1.98 (m, 2H), 1.80 (d, J = 7.5Hz, 1H), 1.64 (d, J =	(1R,3R)-3-苄基环己烷-1-胺三氟乙酸盐

[0925]

	3-(5-((((1R,3R)-3-苄基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮		11.9Hz, 2H), 1.27 (q, J = 11.3, 9.6Hz, 2H), 1.03 (q, J = 11.9Hz, 1H), 0.90 (d, J = 11.5Hz, 1H)。	
116	 3-(5-((((1S,3S)-3-苄基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	446.3	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.75 (d, J = 28.8Hz, 2H), 7.80 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 7.9, 1.4Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.4Hz, 2H), 7.23 – 7.13 (m, 3H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.55 – 4.19 (m, 4H), 3.04 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 13.6, 6.5Hz, 2H), 2.43 (ddd, J = 22.0, 12.0, 7.8Hz, 2H), 2.13 (s, 1H), 2.02 (ddd, J = 7.0, 5.2, 2.2Hz, 2H), 1.80 (d, J = 7.7Hz, 1H), 1.64 (d, J = 11.8Hz, 2H), 1.25 (t, J = 10.1Hz, 2H), 1.03 (q, J = 11.9Hz, 1H), 0.90 (d, J = 12.0Hz, 1H)。	(1S,3S)-3-苄基环己烷-1-胺三氟乙酸盐
129	 3-(5-((((1R,3S)-3-苯甲酰环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	460.1	1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 8.10 – 7.97 (m, 2H), 7.92 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.61 – 7.47 (m, 2H), 5.19 (ddd, J = 14.4, 9.3, 5.2Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 17.0, 7.1Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.72 – 3.55 (m, 1H), 3.46 (tt, J = 12.0, 4.2Hz, 1H), 3.03 – 2.86 (m, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4Hz, 1H), 2.53 (qd, J = 13.2, 4.6Hz, 1H), 2.35 (t, J = 12.8Hz, 2H), 2.21 (dtd, J = 12.9, 5.3, 2.5Hz, 1H), 2.14 – 1.96 (m, 2H), 1.72 (dq, J = 26.4, 13.9, 13.0Hz, 2H), 1.55 – 1.27 (m, 2H); " 1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 7.93 – 7.84 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.46 – 7.20 (m, 4H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.2Hz, 1H), 4.66 – 4.50 (m, 2H), 4.47 (d, J = 6.5Hz, 1H), 4.43 – 4.28 (m, 2H), 3.22 – 3.07 (m, 2H), 2.94 (ddd, J = 18.3, 13.5, 5.4Hz, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.7, 4.7, 2.5Hz, 1H), 2.53 (qd, J = 13.2, 4.6Hz, 1H), 2.41 (d, J = 12.2Hz, 1H), 2.32	((1S,3R)-3-氨基环己基)(苯基)甲酮（步骤1）

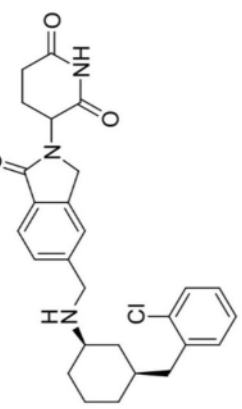
[0926]

136	 3-(5-(((((1R,3S)-3-((S)-羟基(苯基)甲基)环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	462.2	19.6Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.45 – 7.21 (m, 5H), 5.19 (dd, J = 13.3, 5.2Hz, 1H), 4.63 – 4.42 (m, 3H), 4.42 – 4.18 (m, 2H), 3.06 – 2.84 (m, 1H), 2.84 – 2.74 (m, 1H), 2.59 – 2.41 (m, 1H), 2.32 – 2.10 (m, 0H), 1.97 (dd, J = 26.5, 11.9Hz, 3H), 1.80 (s, 1H), 1.49 – 0.97 (m, 4H)。	1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 8.10 – 7.97 (m, 2H), 7.92 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.61 – 7.47 (m, 2H), 5.19 (ddd, J = 14.4, 9.3, 5.2Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 17.0, 7.1Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.72 – 3.55 (m, 1H), 3.46 (tt, J = 12.0, 4.2Hz, 1H), 3.03 – 2.86 (m, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4Hz, 1H), 2.53 (qd, J = 13.2, 4.6Hz, 1H), 2.35 (t, J = 12.8Hz, 2H), 2.21 (dtd, J = 12.9, 5.3, 2.5Hz, 1H), 2.14 – 1.96 (m, 2H), 1.72 (dq, J = 26.4, 13.9, 13.0Hz, 2H), 1.55 – 1.27 (m, 2H); " 1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 7.93 – 7.84 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.46 – 7.20 (m, 4H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.2Hz, 1H), 4.66 – 4.50 (m, 2H), 4.47 (d, J = 6.5Hz, 1H), 4.43 – 4.28 (m, 2H), 3.22 – 3.07 (m, 2H), 2.94 (ddd, J = 18.3, 13.5, 5.4Hz, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.7, 4.7, 2.5Hz, 1H), 2.53 (qd, J = 13.2, 4.6Hz, 1H), 2.41 (d, J = 12.2Hz, 1H), 2.32 – 2.14 (m, 1H), 2.03 – 1.86 (m, 1H), 1.77 (dd, J = 10.2, 6.0Hz, 1H), 1.50 (d, J = 13.2Hz, 1H), 1.43 – 1.19 (m, 3H), 1.19 – 1.01 (m, 1H)."; 1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 7.88 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.67 (d, J = 19.6Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.45 – 7.21 (m, 5H), 5.19 (dd, J = 13.3, 5.2Hz, 1H), 4.63 – 4.42 (m, 3H), 4.42 – 4.18 (m, 2H), 3.06 – 2.84 (m, 1H), 2.84 – 2.74 (m, 1H), 2.59 – 2.41 (m, 1H), 2.32 – 2.10 (m, 0H),	((1S,3R)-3-氨基环己基)(苯基)甲酮（步骤1）

[0927]

			– 2.14 (m, 1H), 2.03 – 1.86 (m, 1H), 1.77 (dd, J = 10.2, 6.0Hz, 1H), 1.50 (d, J = 13.2Hz, 1H), 1.43 – 1.19 (m, 3H), 1.19 – 1.01 (m, 1H)."; 1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 7.88 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.67 (d, J = 19.6Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.45 – 7.21 (m, 5H), 5.19 (dd, J = 13.3, 5.2Hz, 1H), 4.63 – 4.42 (m, 3H), 4.42 – 4.18 (m, 2H), 3.06 – 2.84 (m, 1H), 2.84 – 2.74 (m, 1H), 2.59 – 2.41 (m, 1H), 2.32 – 2.10 (m, 0H), 1.97 (dd, J = 26.5, 11.9Hz, 3H), 1.80 (s, 1H), 1.49 – 0.97 (m, 4H)。	((1S,3R)-3-氨基环己基)(苯基)甲酮（步骤1）
135	3-(5-((((1R,3S)-3-((R)-羟基(苯基)甲基)环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	462.1	1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 8.10 – 7.97 (m, 2H), 7.92 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.61 – 7.47 (m, 2H), 5.19 (ddd, J = 14.4, 9.3, 5.2Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 17.0, 7.1Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.72 – 3.55 (m, 1H), 3.46 (tt, J = 12.0, 4.2Hz, 1H), 3.03 – 2.86 (m, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4Hz, 1H), 2.53 (qd, J = 13.2, 4.6Hz, 1H), 2.35 (t, J = 12.8Hz, 2H), 2.21 (dtd, J = 12.9, 5.3, 2.5Hz, 1H), 2.14 – 1.96 (m, 2H), 1.72 (dq, J = 26.4, 13.9, 13.0Hz, 2H), 1.55 – 1.27 (m, 2H); " 1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 7.93 – 7.84 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.46 – 7.20 (m, 4H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.2Hz, 1H), 4.66 – 4.50 (m, 2H), 4.47 (d, J = 6.5Hz, 1H), 4.43 – 4.28 (m, 2H), 3.22 – 3.07 (m, 2H), 2.94 (ddd, J = 18.3, 13.5, 5.4Hz, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.7, 4.7, 2.5Hz, 1H), 2.53 (qd, J = 13.2, 4.6Hz, 1H), 2.41 (d, J = 12.2Hz, 1H), 2.32 – 2.14 (m, 1H), 2.03 – 1.86 (m, 1H), 1.77 (dd, J = 10.2, 6.0Hz, 1H), 1.50 (d, J = 13.2Hz, 1H), 1.43 – 1.19 (m, 3H), 1.19 – 1.01 (m, 1H)."; 1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 7.88 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.67 (d, J =	

[0928]

137	 3-(5-((((1R,3R)-3-(2-氯苄基)环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	480.3	1.97 (dd, J = 26.5, 11.9Hz, 3H), 1.80 (s, 1H), 1.49 – 0.97 (m, 4H)。 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.79 (d, J = 46.1Hz, 2H), 7.80 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 7.5, 1.5Hz, 1H), 7.28 (ddd, J = 16.5, 7.1, 2.3Hz, 3H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.53 – 4.17 (m, 4H), 3.05 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.3, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.77 – 2.56 (m, 4H), 2.47 – 2.33 (m, 1H), 2.13 (s, 1H), 2.07 – 1.96 (m, 2H), 1.81 (d, J = 10.9Hz, 1H), 1.63 (d, J = 13.7Hz, 1H), 1.27 (q, J = 10.8, 10.3Hz, 2H), 1.12 (q, J = 12.0Hz, 1H), 0.98 (q, J = 12.1, 11.1Hz, 1H)。	(1R,3R)-3-(2-氯苄基)环己烷-1-胺

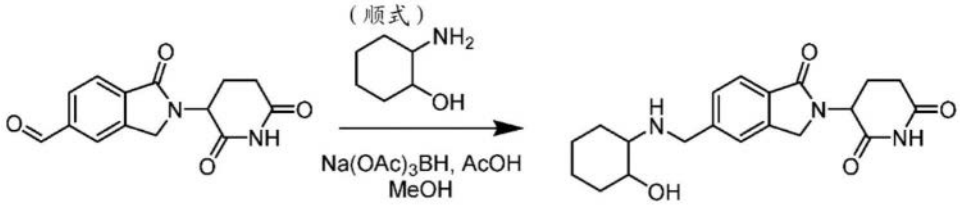
[0929] 程序8,实施例48.

[0930] 

实施例48

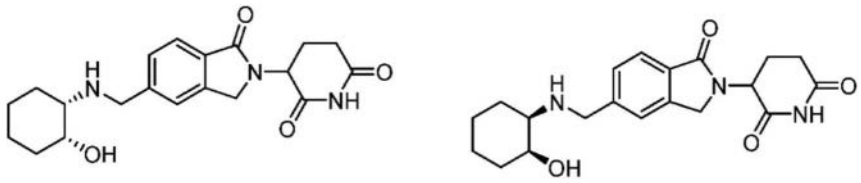
[0931] 向3-(5-(((1-乙基哌啶-4-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(实施例48)A小瓶中装入3-(5-(氨甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(100mg,0.323mmol)、1-乙基哌啶-4-酮(43.1mg,0.339mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(205mg,0.969mmol)、DMF(1.00mL)和三乙胺(0.180mL,1.29mmol)。将所得溶液加热至40℃并混合3小时。此后,将混合物真空浓缩。将残留物溶于DMSO中,并通过RP-HPLC直接纯化(洗脱剂:含0.1% TFA的0-100% MeCN/水梯度)以得到呈三氟乙酸盐形式的产物(实施例48)。ES/MS:385.2(M+H$^+$)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.01(s,1H),9.67(s,1H),9.35(s,2H),7.83(d,J=7.8Hz,1H),7.76(s,1H),7.67(d,J=7.9Hz,1H),5.14(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.50(d,J=17.6Hz,1H),4.43-4.31(m,3H),3.60(d,J=12.3Hz,2H),3.32(s,1H),3.08(dt,J=10.6,5.4Hz,2H),3.02-2.86(m,3H),2.68-2.57(m,1H),2.43(dd,J=13.2,4.5Hz,1H),2.34(d,J=13.3Hz,2H),2.02(tt,J=6.6,4.0Hz,1H),1.89-1.76(m,2H),1.21(t,J=7.2Hz,3H)。

[0932] 程序9,实施例49.



实施例49

[0933] 实施例49=49(a)和49(b)的混合物



49(a) 49(b)

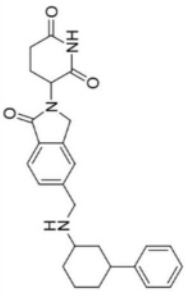
[0934] 向3-(5-(((顺式-2-羟基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(实施例49)A小瓶中装入I-1(50mg,0.184mmol)、顺式-2-氨基环己烷-1-醇(23.3mg,0.202mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(117mg,0.551mmol)、甲醇(0.500mL)和乙酸(0.0105mL,0.184mmol)。将所得溶液在室温下搅拌4小时,然后加热至40℃并搅拌20小时。此后,将混合物真空浓缩。将残留物溶于DMSO中,并通过RP-HPLC直接纯化(洗脱剂:含0.1% TFA的0-100% MeCN/水梯度)以得到呈三氟乙酸盐形式的产物(实施例49)。ES/MS:372.1(M+H$^+$)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.01(s,1H),8.80(s,1H),8.66(d,J=9.7Hz,1H),7.81(d,J=7.7Hz,1H),7.74(s,1H),7.65(d,J=7.9Hz,1H),5.37(s,1H),5.14(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.50(d,J=17.6Hz,1H),4.36(d,J=17.5Hz,1H),4.28(d,J=6.7Hz,2H),4.12(s,1H),

3.05(s,1H),2.93(ddd,J＝18.0,13.5,5.4Hz,1H),2.68-2.54(m,1H),2.40(td,J＝13.1,4.4Hz,1H),2.02(dd,J＝12.2,6.6Hz,1H),1.83-1.73(m,2H),1.74-1.62(m,2H),1.52(t,J＝12.5Hz,1H),1.44(d,J＝13.7Hz,1H),1.35(d,J＝14.0Hz,1H),1.23(dd,J＝14.7,10.5Hz,1H)。实施例49是实施例49(a):3-(5-((((1R,2R)-2-羟基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮和实施例49(b):3-(5-((((1S,2S)-2-羟基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮)的混合物。

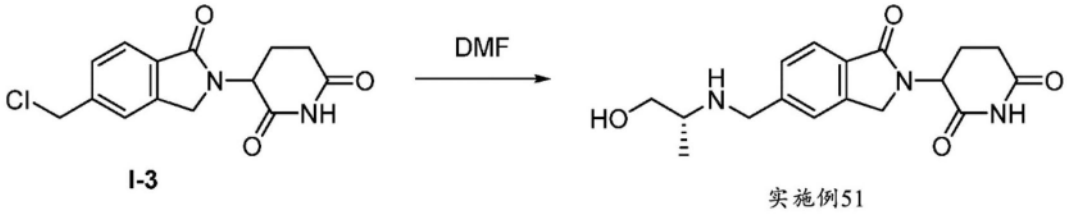
[0935] 使用程序9中描述的一般路线进行以下实施例,并且如下表7所示。为了准备以下实施例,使用了与程序9中所述不同的试剂/起始材料,并在表7的最后一栏中注明-“程序9的更改:不同的试剂/起始材料”。

[0936]

表 7.

实施例	结构	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	程序 9 的更改：不同的试剂/起始材料
50	 3-(1-氧代基-5-(((3-苯基环己基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	432.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 7.84 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.5Hz, 2H), 7.26 (d, J = 7.6Hz, 2H), 7.21 (t, J = 7.2Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.51 (d, J = 17.7Hz, 1H), 4.42 – 4.33 (m, 3H), 3.03 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.9, 13.5, 5.3Hz, 1H), 2.69 – 2.57 (m, 1H), 2.42 (dd, J = 13.3, 4.6Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.91 (s, 1H), 1.83 – 1.53 (m, 5H)。	3-苯基环己胺

[0937] 程序10,实施例51.

[0938] 

I-3 实施例51

[0939] 将3-[5-[[[(1R)-2-羟基-1-甲基-乙基]氨基]甲基]-1-氧代基-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(实施例51)I-3(20.0mg,0.0683mmol)和(2R)-2-氨基丙-1-醇(10.3mg,0.137mmol)溶于DMF(1.5mL)并将混合物加热至50℃持续4小时。将混合物过滤并进行RP-HPLC。将适当的级分冻干以产生呈TFA盐形式的上述标题产物(实施例51)。ES/MS:332.1(M+H$^+$)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.01(s,1H),9.00-8.67(m,2H),7.82(d,J=7.8Hz,1H),7.75(s,1H),7.67(d,J=7.9Hz,1H),5.41(s,1H),5.14(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.59-4.34(m,2H),4.32(d,J=6.2Hz,2H),3.67(dd,J=11.8,4.2Hz,1H),3.54(d,J=5.7Hz,1H),3.21(q,J=5.9Hz,1H),2.93(ddd,J=18.0,13.6,5.4Hz,1H),2.70-2.52(m,1H),2.41(tt,J=13.2,6.6Hz,1H),2.02(ddd,J=12.0,6.2,3.9Hz,1H),1.25(d,J=6.6Hz,3H)。

[0940] 使用程序10中描述的一般路线进行以下实施例,并且如下表8所示。为了准备以下实施例,使用了与程序10中所述不同的试剂/起始材料,并在表8的最后一栏中注明-“程序10的更改:不同的试剂/起始材料”。

[0941]

表 8.

实施例	结构	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	程序 10 的更改：不同的试剂/起始材料
52	 3-(5-((((S)-2-羟基-1-苯乙基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	394.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 9.50 (s, 2H), 7.78 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 – 7.40 (m, 7H), 5.66 (s, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 17.7, 2.8Hz, 1H), 4.36 (d, J = 5.5Hz, 1H), 4.34 – 4.26 (m, 1H), 4.26 – 4.06 (m, 2H), 3.84 (d, J = 5.8Hz, 2H), 2.93 (ddd, J = 18.0, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.69 – 2.56 (m, 1H), 2.42 (qd, J = 13.4, 4.5Hz, 1H), 2.02 (dt, J = 11.2, 5.2Hz, 1H)。	(S)-2-氨基-2-苯基乙-1-醇
53	 3-(5-((((S)-1-羟基丙-2-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	332.0	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.9Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.56 – 4.33 (m, 2H), 4.31 (d, J = 5.8Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 11.8, 4.2Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 11.8, 5.5Hz, 1H), 3.21 (q, J = 5.9Hz, 1H), 2.92 (ddd, J = 18.3, 9.7, 4.4Hz, 1H), 2.81 – 2.71 (m, 1H), 2.70 – 2.57 (m, 1H), 2.42 (qd, J = 13.5, 4.8Hz, 1H), 2.02 (dq, J = 12.1, 5.8, 4.9Hz, 1H), 1.25 (d, J = 6.6Hz, 3H)。	(S)-2-氨基丙-1-醇
54	 3-(5-((((1,3-顺式)-3-羟基环丁基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	344.0	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 9.17 (t, J = 6.3Hz, 2H), 7.81 (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.8Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.55 – 4.31 (m, 2H), 4.18 (t, J = 5.8Hz, 2H), 3.90 (q, J = 7.3Hz, 1H), 3.21 (p, J = 7.6Hz, 1H), 3.06 – 2.86 (m, 1H), 2.75 (d, J = 13.0Hz, 1H), 2.69 – 2.56 (m, 1H), 2.40	(1,3-顺式)-3-氨基环丁烷-1-醇

[0942]

			(td, J = 13.3, 4.5Hz, 1H), 2.01 (dtd, J = 17.0, 12.1, 11.2, 8.7Hz, 3H)。	
55	 3-(5-(((3-羟丙基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	332.0	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 7.82 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.8Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.55 – 4.33 (m, 2H), 4.30 (t, J = 5.7Hz, 2H), 3.48 (t, J = 5.9Hz, 2H), 3.08 – 2.85 (m, 3H), 2.61 (dd, J = 17.3, 3.3Hz, 1H), 2.42 (qd, J = 13.3, 4.6Hz, 1H), 2.08 – 1.96 (m, 1H), 1.78 (dq, J = 12.3, 6.4Hz, 2H)。	3-氨基-丙-1-醇
56	 3-(5-((((S)-1-羟基-3-苯丙-2-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	408.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 9.04 (d, J = 43.7Hz, 2H), 7.84 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.4Hz, 2H), 7.26 (t, J = 9.2Hz, 3H), 5.47 (s, 1H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.57 – 4.31 (m, 4H), 3.64 (dd, J = 12.0, 2.9Hz, 1H), 3.18 – 3.08 (m, 1H), 3.02 – 2.82 (m, 2H), 2.70 – 2.57 (m, 1H), 2.48 – 2.36 (m, 1H), 2.10 – 1.95 (m, 1H)。	（S）-2-氨基-3-苯丙-1-醇
57	 3-(5-(((1-苯甲酰基哌啶-4-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	461.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.99 (d, J = 7.7Hz, 2H), 7.84 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.47 (q, J = 4.5, 3.3Hz, 3H), 7.38 (p, J = 3.8Hz, 2H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.60 – 4.26 (m, 4H), 3.48 – 3.33 (m, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 18.1, 13.5, 5.4Hz, 1H), 2.70 – 2.57 (m, 1H), 2.47 – 2.33 (m, 1H), 2.27 – 1.95 (m, 3H), 1.53 (s, 2H)。	(4-氨基哌啶-1-基)(苯基)甲酮
58		382.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 7.83 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.9Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.55 – 4.26 (m, 4H), 3.12 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.9, 13.4, 5.3Hz, 1H), 2.68 – 2.56 (m, 1H), 2.42 (dd, J = 13.2, 4.6Hz,	螺[2.5]辛烷-6-胺

[0943]

62	 3-(5-(((1-苄基-2-氧代哌啶-4-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮（异构体 2）	461.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 9.10 (d, J = 31.6Hz, 2H), 7.81 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 7.9, 1.4Hz, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.32 (s, 2H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.69 (d, J = 14.9Hz, 1H), 4.54 – 4.25 (m, 3H), 3.35 (dd, J = 12.4, 8.1Hz, 1H), 3.00 – 2.85 (m, 1H), 2.63 (dd, J = 17.5, 13.9Hz, 1H), 2.47 – 2.36 (m, 1H), 2.25 (dd, J = 12.8, 5.4Hz, 1H), 2.10 – 1.88 (m, 1H)。	I-12
63	 2-((1,4-反式)-4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)环己基)乙腈	395.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.86 (d, J = 6.9Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.9, 1.4Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.57 – 4.25 (m, 4H), 3.04 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.46 – 2.34 (m, 1H), 2.23 – 2.12 (m, 3H), 2.03 (ddq, J = 10.3, 5.3, 3.1, 2.6Hz, 1H), 1.93 – 1.80 (m, 3H), 1.62 (tq, J = 8.2, 4.4, 3.4Hz, 1H), 1.40 (qd, J = 12.7, 3.5Hz, 2H), 1.20 – 1.05 (m, 2H)。	2-((1r,4r)-4-氨基环己基)乙腈
64	 3-(5-((((1H-吲哚-2-基)甲基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	403.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.13 (d, J = 2.1Hz, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.45 (s, 2H), 7.83 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 7.8, 1.4Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.0, 1.1Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.1, 1.0Hz, 1H), 7.14 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.2Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 8.0, 7.0, 1.0Hz, 1H), 6.70 – 6.60 (m, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.49 (d, J = 17.6Hz, 1H), 3.00 – 2.85 (m, 1H), 2.70 – 2.57 (m, 1H), 2.40 (td, J = 13.2, 4.5Hz, 1H), 2.07 – 1.97 (m, 1H)。	(1H-吲哚-2-基)甲胺

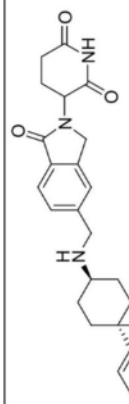
[0944]

	3-(1-氧代基-5-((螺[2.5]辛烷-6-基氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮		1H), 2.16 – 1.96 (m, 3H), 1.79 – 1.67 (m, 2H), 1.50 (qd, J = 12.2, 3.7Hz, 2H), 0.98 (d, J = 13.3Hz, 2H), 0.34 (dd, J = 8.7, 5.7Hz, 2H), 0.23 (dd, J = 8.7, 5.8Hz, 2H)。	
59	 3-(1-氧代基-5-((螺[3.5]壬烷-7-基氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	396.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.82 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.8Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.55 – 4.24 (m, 4H), 3.06 – 2.86 (m, 2H), 2.68 – 2.56 (m, 1H), 2.46 – 2.32 (m, 1H), 2.07 – 1.91 (m, 3H), 1.89 – 1.76 (m, 4H), 1.70 (dt, J = 15.6, 7.5Hz, 4H), 1.45 – 1.17 (m, 4H)。	螺[3.5]壬烷-7-胺
60	 3-(5-(((2-氧杂螺[3.5]壬烷-7-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	398.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.83 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.8Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.55 – 4.14 (m, 8H), 3.11 – 2.86 (m, 2H), 2.68 – 2.56 (m, 1H), 2.42 (dd, J = 13.2, 4.5Hz, 1H), 2.13 (d, J = 13.1Hz, 2H), 2.04 (d, J = 11.6Hz, 3H), 1.53 – 1.40 (m, 2H), 1.38 – 1.22 (m, 2H)。	2-氧杂螺[3.5]壬烷-7-胺
61	 3-(5-((((1-苄基-2-氧代哌啶-4-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮（异构体 1）	461.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 7.84 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 7.9, 1.4Hz, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 2H), 7.32 – 7.21 (m, 4H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.65 – 4.51 (m, 1H), 4.47 (d, J = 8.9Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 21.5, 8.0Hz, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.39 – 3.14 (m, 2H), 3.01 – 2.85 (m, 2H), 2.67 – 2.58 (m, 1H), 2.58 – 2.53 (m, 1H), 2.42 (qd, J = 13.3, 4.6Hz, 1H), 2.29 (d, J = 13.0Hz, 1H), 2.03 (ddd, J = 9.6, 5.3, 2.7Hz, 1H), 1.85 (qd, J = 11.6, 5.5Hz, 1H)。	I-11

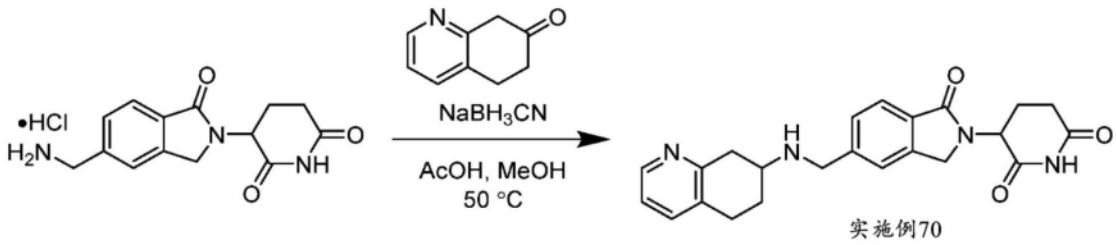
[0945]

68	 3-(5-(((((1R,2R)-2-苄基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 （异构体 2-暂定）	446.2	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.86 (d, J = 69.6Hz, 2H), 7.85 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 4H), 7.24 – 7.15 (m, 1H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.58 – 4.30 (m, 4H), 3.34 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.8, 13.4, 5.4Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 26.6, 13.7Hz, 3H), 2.46 – 2.29 (m, 2H), 2.08 – 1.99 (m, 1H), 1.95 (d, J = 12.3Hz, 1H), 1.82 (d, J = 12.4Hz, 1H), 1.70 (d, J = 12.5Hz, 1H), 1.55 (s, 1H), 1.31 (d, J = 12.3Hz, 2H), 1.23 (d, J = 14.8Hz, 1H)。	2-苄基环己烷-1-胺
69	 3-(5-(((3-苄基环戊基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	432.2	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.90 (d, J = 37.4Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 7.8, 1.7Hz, 1H), 7.72 (d, J = 3.4Hz, 1H), 7.63 (dt, J = 7.8, 2.2Hz, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 7.19 (ddq, J = 6.6, 3.8, 1.4Hz, 3H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.54 – 4.32 (m, 2H), 4.25 (t, J = 6.0Hz, 2H), 3.63 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.69 – 2.53 (m, 4H), 2.45 – 2.30 (m, 1H), 2.14 (qd, J = 8.3, 7.8, 4.0Hz, 1H), 2.07 – 1.96 (m, 1H), 1.81 (ddd, J = 13.4, 8.2, 5.4Hz, 2H), 1.67 (dq, J = 16.4, 8.5Hz, 2H), 1.50 – 1.10 (m, 1H)。	3-苄基环戊烷-1-胺

[0946]

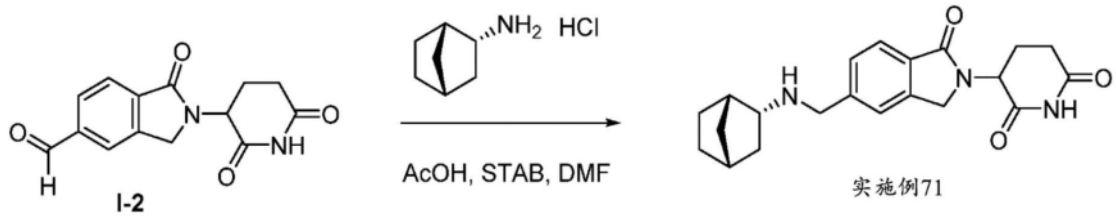
65	 3-(5-(((((1s,4s)-4-羟基-4-苯基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (异构体 1-暂定)	448.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 7.83 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70 – 7.65 (m, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.97 (d, J = 25.4Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 53.7, 18.0Hz, 4H), 2.93 (ddd, J = 18.0, 13.5, 5.4Hz, 1H), 2.61 (d, J = 17.0Hz, 1H), 2.40 (td, J = 13.2, 4.5Hz, 1H), 2.22 (t, J = 11.3Hz, 2H), 2.16 – 1.96 (m, 1H), 1.90 – 1.78 (m, 1H), 1.70 (d, J = 9.7Hz, 3H), 1.63 – 1.53 (m, 2H)。	(4-氨基-1-苯基环己烷-1-醇
66	 3-(5-(((((1r,4r)-4-羟基-4-苯基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (异构体 2-暂定)	448.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.87 (s, 2H), 7.84 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 8.1, 1.2Hz, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 8.4, 7.0Hz, 2H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.45 (dd, J = 53.9, 17.5Hz, 4H), 3.26 – 3.13 (m, 1H), 2.94 (ddd, J = 17.7, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.64 (t, J = 14.4Hz, 1H), 2.47 – 2.31 (m, 1H), 2.08 – 1.88 (m, 5H), 1.87 – 1.65 (m, 4H)。	(4-氨基-1-苯基环己烷-1-醇
67	 3-(5-(((((1R,2S)-2-苄基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (异构体 1-暂定)	446.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.87 – 7.79 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 2H), 7.24 – 7.14 (m, 3H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.45 (ddd, J = 50.7, 17.6, 5.9Hz, 4H), 3.10 (d, J = 13.8Hz, 1H), 2.94 (ddd, J = 18.4, 13.6, 5.6Hz, 2H), 2.74 – 2.58 (m, 2H), 2.47 – 2.24 (m, 2H), 2.14 (d, J = 11.1Hz, 1H), 2.08 – 2.00 (m, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.71 (s, 1H), 1.54 (d, J = 11.5Hz, 2H), 1.40 – 0.95 (m, 3H)。	2-苄基环己烷-1-胺

[0947] 程序11,实施例70.

[0948] 

[0949] 将3-(1-氧代基-5-(((5,6,7,8-四氢喹啉-7-基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(实施例70)3-(5-(氨甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(75.0mg,0.24mmol)溶于甲醇(2.4mL)中,并向溶液中添加5,8-二氢喹啉-7(6H)-酮(66.7mg,0.36mmol),然后添加乙酸(346μL,6.05mmol)。将所得溶液在室温下搅拌5分钟,然后添加氰基硼氢化钠(45.6mg,0.72mmol),并将反应物加热至50℃40分钟。此后,反应完成,并且混合物真空浓缩。将残留物溶于DMF中并通过RP-HPLC直接纯化(洗脱剂:含0.1% TFA的MeCN/水梯度)以得到呈三氟乙酸盐形式的产物(实施例70)。ES/MS:405.1($M+H^+$)。^1H NMR(400MHz,Methanol-d4)δ8.64(dd,J=5.6,1.5Hz,1H),8.28(dd,J=7.9,1.4Hz,1H),7.91(d,J=7.9Hz,1H),7.86-7.66(m,3H),5.19(dd,J=13.3,5.2Hz,1H),4.68-4.48(m,4H),3.99-3.85(m,1H),3.74(ddd,J=17.3,5.7,1.7Hz,1H),3.44-3.35(m,1H),3.31-3.18(m,1H),3.13(ddt,J=17.6,11.2,5.2Hz,1H),3.05-2.87(m,1H),2.81(ddd,J=17.6,4.7,2.4Hz,1H),2.69-2.45(m,2H),2.21(dtd,J=12.9,5.3,2.4Hz,1H),2.16-2.02(m,1H)。

[0950] 程序12,实施例71.

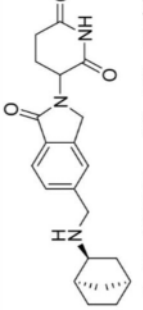
[0951] 

[0952] 将3-(5-((((1S,2R,4R)-双环[2.2.1]庚-2-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮I-2(50mg,0.18mmol)溶于DMF(1mL)中,并添加(1S,2R,4R)-双环[2.2.1]庚-2-胺盐酸盐(41mg,0.28mmol)和乙酸(11μL,0.18mmol)。随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(117mg,0.55mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5天。然后用DMSO稀释,过滤并通过RP-HPLC纯化(洗脱剂:含0.1% TFA的MeCN/水梯度)以得到呈三氟乙酸盐形式的产物(实施例71)。ES/MS:368.1($M+H^+$)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.01(s,1H),9.00(d,J=9.3Hz,1H),8.77(s,1H),7.83(d,J=7.8Hz,1H),7.75(s,1H),7.66(d,J=7.9Hz,1H),5.14(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.57-4.33(m,2H),4.26(t,J=5.9Hz,2H),2.93(ddd,J=18.0,13.5,5.3Hz,1H),2.59(d,J=38.6Hz,3H),2.42(dd,J=13.2,4.5Hz,1H),2.24(s,1H),2.02(dt,J=11.6,5.4Hz,1H),1.90(td,J=12.7,11.3,4.5Hz,1H),1.57(dt,J=35.2,10.0Hz,3H),1.45-1.28(m,3H),1.12-1.00(m,1H)。

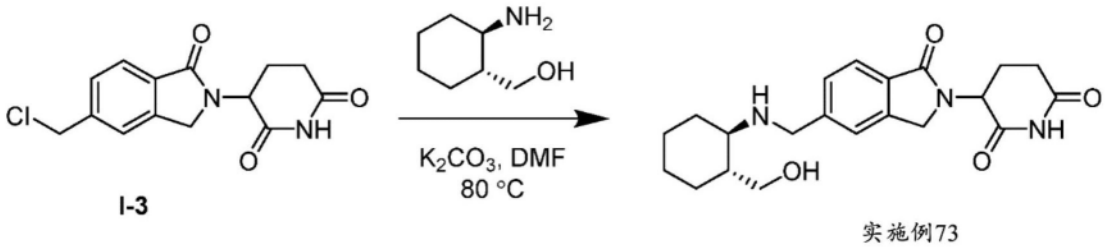
[0953] 使用程序12中描述的一般路线进行以下实施例,并且如下表9所示。为了准备以下实施例,使用了与程序12中所述不同的试剂/起始材料,并在表9的最后一栏中注明-“程序12的更改:不同的试剂/起始材料”。

[0954]

表 9.

实施例	结构	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	程序 12 的更改：不同的试剂/起始材料
72	 3-(5-((((1R，2S,4S)-双环[2.2.1]庚-2-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	368.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.82 (d, J = 10.3Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.8Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.56 – 4.32 (m, 2H), 4.26 (t, J = 5.9Hz, 2H), 3.43 (d, J = 8.5Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 18.1, 13.5, 5.4Hz, 1H), 2.65 – 2.52 (m, 2H), 2.41 (td, J = 13.3, 4.5Hz, 1H), 2.24 (d, J = 3.8Hz, 1H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.90 (ddd, J = 15.0, 8.5, 3.1Hz, 1H), 1.67 – 1.45 (m, 3H), 1.45 – 1.29 (m, 3H), 1.07 (dt, J = 13.2, 2.8Hz, 1H)。	(1R,2S,4S)-双环[2.2.1]庚-2-胺

[0955] 程序13,实施例74.

[0956] 

I-3 实施例73

[0957] 向3-(5-((((1R,2R)-2-(羟甲基)环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(实施例73)A小瓶中装入I-3(50mg,0.171mmol)、((1R,2R)-2-氨基环己基)甲醇(33.1mg,0.256mmol)、碳酸钾(47.2mg,0.342mmol)和DMF(0.500mL)。将所得溶液加热至80℃并混合23小时。此后,将混合物真空浓缩。将残留物溶于DMSO中,并通过RP-HPLC直接纯化(洗脱剂:含0.1% TFA的0-100% MeCN/水梯度)以得到呈三氟乙酸盐形式的产物(实施例73)。ES/MS:386.1(M+H$^+$)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.01(s,1H),8.85(d,J=24.0Hz,2H),7.83(d,J=7.8Hz,1H),7.73(s,1H),7.64(d,J=7.9Hz,1H),5.79(s,1H),5.14(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.55-4.33(m,3H),4.27(dt,J=12.9,6.1Hz,1H),3.60(dd,J=10.8,3.7Hz,1H),3.01(s,1H),2.93(ddd,J=18.3,13.6,5.5Hz,1H),2.66-2.57(m,1H),2.41(tt,J=13.0,6.9Hz,1H),2.18(d,J=12.5Hz,1H),2.01(dq,J=13.2,7.4,6.3Hz,1H),1.75(d,J=12.2Hz,2H),1.63(d,J=10.6Hz,2H),1.43(dt,J=13.1,6.5Hz,1H),1.22(dt,J=29.0,10.3Hz,3H),0.98(t,J=11.5Hz,1H)。

[0958] 使用程序13中描述的一般路线进行以下实施例,并且如下表10所示。为了准备以下实施例,使用了与程序13中所述不同的试剂/起始材料,并在表10的最后一栏中注明-“程序13的更改:不同的试剂/起始材料”。

[0959]

表 10.

实施例	结构	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	程序 13 的更改：不同的试剂/起始材料
74	 3-(5-((双环[3.1.1]庚-3-基氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	368.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.92 (s, 2H), 7.84 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.8Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.56 – 4.34 (m, 2H), 4.29 (t, J = 6.2Hz, 2H), 3.78 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.8, 13.5, 5.3Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 16.9, 13.2Hz, 1H), 2.41 (dt, J = 10.9, 5.6Hz, 5H), 2.16 (s, 1H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.88 (dt, J = 10.1, 5.3Hz, 1H), 1.79 (t, J = 10.7Hz, 2H), 1.51 (t, J = 8.9Hz, 1H), 1.18 (t, J = 8.5Hz, 1H)。	双环[3.1.1]庚-3-胺盐酸盐
75	 3-(1-氧代基-5-((((1,4-反式)-4-丙氧基环己基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	414.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.91 (q, J = 6.6, 6.0Hz, 2H), 7.82 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.8Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.5Hz, 1H), 4.36 (d, J = 17.5Hz, 1H), 4.31 (t, J = 6.0Hz, 2H), 3.36 (t, J = 6.6Hz, 2H), 3.19 (tt, J = 10.2, 4.1Hz, 1H), 3.12 – 3.01 (m, 1H), 2.93 (ddd, J = 18.0, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.42 (qd, J = 13.4, 4.6Hz, 1H), 2.19 – 2.10 (m, 2H), 2.03 (td, J = 12.8, 11.8, 4.4Hz, 3H), 1.52 – 1.34 (m, 4H), 1.24 – 1.10 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.4Hz, 3H)。	(1,4-反式)-4-丙氧基环己烷-1-胺
76		386.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.86 (s, 2H), 7.82 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.8Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.5Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.6Hz, 1H), 4.31 (t, J = 6.2Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.11 (dd, J = 14.1, 9.8Hz, 2H), 2.93 (ddd, J = 18.0, 13.5, 5.4Hz, 1H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 2.42	(1,4-反式)-4-甲氧基环己烷-1-胺盐酸盐

[0960]

	3-(5-((((1,4-反式)-4-甲氧基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮		(qd, J = 13.3, 4.5Hz, 1H), 2.14 (d, J = 12.3Hz, 2H), 2.08 (dd, J = 13.7, 3.5Hz, 2H), 2.01 (t, J = 5.3Hz, 1H), 1.46 – 1.33 (m, 2H), 1.15 (q, J = 11.0Hz, 2H)。	
77	 3-(1-氧代基-5-((((1,4-反式)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	424.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 7.83 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.9Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.51 (d, J = 17.5Hz, 1H), 4.43 – 4.31 (m, 3H), 3.31 (d, J = 7.7Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 18.1, 13.5, 5.4Hz, 1H), 2.67 – 2.56 (m, 1H), 2.41 (td, J = 13.1, 4.4Hz, 2H), 2.02 (dd, J = 9.5, 4.1Hz, 1H), 1.91 (s, 2H), 1.88 – 1.74 (m, 4H), 1.69 (dt, J = 17.9, 4.2Hz, 2H)。	(1,4-反式)-4-三氟甲基环己烷-1-胺盐酸盐
78	 3-(5-((((1R,2S)-2-甲基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	370.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.66 – 8.50 (m, 1H), 7.83 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.9Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.51 (d, J = 17.5Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.6Hz, 1H), 4.31 (q, J = 5.7, 4.7Hz, 2H), 3.18 (dt, J = 11.2, 5.1Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 18.1, 13.5, 5.4Hz, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.41 (tt, J = 13.2, 6.6Hz, 1H), 2.35 – 2.26 (m, 1H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.90 – 1.80 (m, 1H), 1.75 (d, J = 13.1Hz, 1H), 1.63 – 1.43 (m, 3H), 1.38 (p, J = 5.9, 4.7Hz, 2H), 1.24 (ddt, J = 12.3, 8.3, 5.1Hz, 1H), 0.99 (d, J = 7.0Hz, 3H)。	(1R,2S)-2-甲基环己烷-1-胺
79	 3-(5-((((1,4-反式)-4-叔丁基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	412.2	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.90 – 8.74 (m, 2H), 7.82 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.6Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.6Hz, 1H), 4.33 – 4.26 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.4, 13.7, 5.5Hz, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.41 (tt, J = 13.2, 6.6Hz, 1H), 2.17 – 2.07 (m, 2H), 2.03 (ddq, J = 10.4, 5.4, 3.2, 2.7Hz, 1H),	(1,4-反式)-4-丁基环己烷-1-胺

[0961]

	3-(5-((((1R,3S)-3-羟基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮		1.69 (m, 2H), 1.26 (dt, J = 20.4, 10.4Hz, 3H), 1.14 – 1.00 (m, 1H)。	
83	 3-(1-氧代基-5-((螺[5.5]十一烷-3-基氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	424.2	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.79 (d, J = 7.5Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.8Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.5Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.6Hz, 1H), 4.31 (t, J = 6.2Hz, 2H), 3.01 (dd, J = 11.5, 6.3Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.41 (tt, J = 13.3, 6.7Hz, 1H), 2.02 (dtd, J = 12.5, 5.4, 2.3Hz, 1H), 1.89 (dd, J = 13.1, 4.0Hz, 2H), 1.70 (d, J = 13.4Hz, 2H), 1.52 (qd, J = 12.9, 3.4Hz, 2H), 1.38 (s, 8H), 1.19 (t, J = 5.3Hz, 2H), 1.05 (td, J = 13.7, 3.8Hz, 2H)。	螺[5.5]十一烷-3-胺盐酸盐
84	 3-(1-氧代基-5-((螺[4.5]癸烷-8-基氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	410.2	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.82 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.8, 1.4Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.5Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.6Hz, 1H), 4.31 (t, J = 6.2Hz, 2H), 3.10 – 2.99 (m, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.41 (tt, J = 13.2, 6.6Hz, 1H), 2.02 (ddd, J = 20.7, 9.1, 5.6Hz, 3H), 1.56 (ddd, J = 20.1, 11.6, 6.1Hz, 6H), 1.46 (dd, J = 12.2, 3.3Hz, 2H), 1.40 (t, J = 6.9Hz, 2H), 1.33 (q, J = 5.5, 3.9Hz, 3H), 1.26 (dd, J = 14.1, 4.1Hz, 1H)。	螺[4.5]癸烷-8-胺盐酸盐
85	 3-(1-氧代基-5-((((1,4-反式)-4-(三氟甲基)环己基)氨基)甲	424.2	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.86 (d, J = 7.1Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.8, 1.4Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.51 (d, J = 17.5Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.35 – 4.31 (m, 2H), 3.31 (p, J = 5.4, 4.3Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.61 (dt, J = 17.4, 2.5Hz, 1H), 2.42 (qd, J = 13.2, 4.5Hz, 2H), 2.03 (ddq, J = 10.4, 5.3, 3.1, 2.7Hz,	(1,4-反式)-4-(三氟甲基)环己烷-1-胺盐酸盐

[0962]

80	 (1,4-反式)-4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)环己烷-1-腈	381.1	1.81 (d, J = 13.0Hz, 2H), 1.42 – 1.29 (m, 2H), 1.29 (s, 4H), 1.17 (d, J = 5.5Hz, 3H), 0.99 – 0.89 (m, 2H), 0.89 – 0.80 (m, 3H)。	(1,4-反式)-4-氨基环己烷-1-腈盐酸盐
81	 3-(5-((((1S,3R)-3-羟基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	372.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.90 (q, J = 6.1Hz, 2H), 7.82 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.8, 1.4Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.6Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.6Hz, 1H), 4.30 (t, J = 6.1Hz, 2H), 3.18 – 3.06 (m, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.72 (tt, J = 12.0, 3.5Hz, 1H), 2.62 (dt, J = 15.5, 2.9Hz, 1H), 2.47 – 2.34 (m, 1H), 2.21 – 2.08 (m, 4H), 2.03 (ddq, J = 10.4, 5.4, 3.2, 2.7Hz, 1H), 1.58 (qd, J = 13.4, 12.7, 3.7Hz, 2H), 1.39 (qd, J = 13.8, 13.1, 4.0Hz, 2H)。	(1R,3S)-3-氨基环己醇盐酸盐
82		372.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.88 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.82 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 7.8, 1.4Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.5Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.6Hz, 1H), 4.32 (t, J = 6.2Hz, 2H), 3.43 (tt, J = 10.8, 4.0Hz, 1H), 3.10 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.62 (dt, J = 15.6, 2.8Hz, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.42 (qd, J = 13.2, 4.5Hz, 1H), 2.28 (d, J = 11.8Hz, 1H), 2.10 – 1.97 (m, 2H), 1.86 –	(1S,3R)-3-氨基环己醇盐酸盐

[0963]

	基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮		1H), 1.93 (d, J = 10.6Hz, 2H), 1.88 – 1.73 (m, 4H), 1.70 (dt, J = 13.0, 3.7Hz, 2H)。	
86	 3-(5-((((1,4-顺式)-4-甲氧基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	386.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.80 (d, J = 7.0Hz, 2H), 7.82 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.8, 1.4Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.6Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.6Hz, 1H), 4.31 (t, J = 6.2Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.16 – 3.02 (m, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 17.2, 3.6Hz, 1H), 2.42 (qd, J = 13.4, 4.6Hz, 1H), 2.03 (ddq, J = 10.4, 5.4, 3.1, 2.7Hz, 1H), 1.90 (ddt, J = 23.9, 9.3, 3.6Hz, 4H), 1.62 (qd, J = 12.3, 3.3Hz, 2H), 1.41 (tt, J = 13.2, 3.1Hz, 2H)。	(1,4-顺式)-4-甲氧基环己烷-1-胺盐酸盐
87	 (1,4-顺式)-4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)环己烷-1-腈	381.2	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.94 (q, J = 6.1Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.9Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.5Hz, 1H), 4.37 (d, J = 18.1Hz, 1H), 4.32 (d, J = 6.5Hz, 2H), 3.16 (dt, J = 14.8, 4.9Hz, 2H), 2.93 (ddd, J = 18.0, 13.7, 5.4Hz, 1H), 2.62 (dt, J = 17.3, 3.0Hz, 1H), 2.42 (qd, J = 13.5, 4.8Hz, 1H), 2.12 (tt, J = 9.6, 4.8Hz, 2H), 2.06 – 1.92 (m, 3H), 1.63 (t, J = 8.7Hz, 4H)。	(1,4-顺式)-4-氨基环己烷-1-腈盐酸盐
88	 3-(5-(((3-氧杂螺[5.5]十一烷-9-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	426.2	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.82 (d, J = 6.7Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.8, 1.4Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.6Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.7Hz, 1H), 4.31 (d, J = 6.4Hz, 2H), 3.54 (q, J = 5.4Hz, 4H), 3.03 (dd, J = 10.8, 5.7Hz, 1H), 2.98 – 2.87 (m, 1H), 2.62 (dt, J = 15.3, 2.8Hz, 1H), 2.42 (qd, J = 13.3, 4.6Hz, 1H), 2.03 (ddq, J = 10.4, 5.4, 3.1, 2.7Hz, 1H), 1.96 – 1.87 (m, 2H), 1.82 (d, J = 13.5Hz, 2H), 1.54 (td, J = 12.7, 3.3Hz, 2H), 1.46 (t, J =	3-氧杂螺[5.5]十一烷-9-胺盐酸盐

[0964]

			9.4, 3.8Hz, 1H), 1.46 (qd, J = 11.8, 3.7Hz, 1H), 1.30 – 1.15 (m, 2H), 1.13 – 1.05 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.2Hz, 3H)。	
102	 3-(5-((((1S,2S)-2-甲基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	370.3	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.67 (d, J = 10.7Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.9, 1.4Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 17.8, 1.9Hz, 1H), 4.42 – 4.33 (m, 2H), 4.28 (dt, J = 13.0, 6.5Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 10.8, 6.0Hz, 1H), 2.61 (ddd, J = 17.3, 4.5, 2.1Hz, 1H), 2.43 (qd, J = 13.3, 4.5Hz, 1H), 2.11 (dt, J = 12.7, 3.7Hz, 1H), 2.03 (dtd, J = 12.5, 5.2, 2.2Hz, 1H), 1.72 (dtt, J = 19.8, 10.3, 5.6Hz, 3H), 1.62 – 1.54 (m, 1H), 1.46 (qd, J = 11.8, 3.6Hz, 1H), 1.29 – 1.13 (m, 2H), 1.08 (td, J = 11.0, 5.7Hz, 1H), 1.02 (d, J = 6.2Hz, 3H)。	(1S,2S)-2-甲基环己胺盐酸盐
104	 3-(1-氧代基-5-((((4-苯氧基环己基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	448.3	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.00 (d, J = 6.6Hz, 1H), 8.85 (s, 2H), 7.84 (dd, J = 7.7, 1.7Hz, 1H), 7.74 (d, J = 6.6Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.7Hz, 1H), 7.29 (dtd, J = 8.9, 7.2, 2.0Hz, 2H), 7.01 – 6.86 (m, 3H), 5.14 (dd, J = 13.4, 5.0Hz, 1H), 4.55 – 4.26 (m, 5H), 3.19 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 18.2, 13.5, 5.6Hz, 1H), 2.63 (t, J = 15.2Hz, 1H), 2.42 (td, J = 13.3, 8.9Hz, 1H), 2.18 (s, 2H), 2.08 – 1.91 (m, 3H), 1.83 – 1.35 (m, 4H)。	4-苯氧基环己烷胺
105		382.3	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.82 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 7.9, 1.4Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.54 – 4.33 (m, 2H), 4.26 (t, J = 6.3Hz, 2H), 3.33 (dq, J = 11.5, 5.7Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.3, 13.7, 5.5Hz, 1H), 2.66 – 2.56 (m, 1H), 2.46 – 2.36 (m, 1H), 2.32 (d, J = 5.4Hz,	二环[3.2.1]辛烷-3-胺

[0965]

	3-(5-((双环[3.2.1]辛烷-3-基-氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮		2H), 2.08 – 1.92 (m, 3H), 1.65 (dd, J = 8.8, 4.2Hz, 2H), 1.51 – 1.31 (m, 6H)。	
107	 3-(5-(((((1R,2S)-2-甲氧基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	386.3	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (dt, J = 7.9, 1.3Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.5Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.5Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.0Hz, 2H), 3.76 (d, J = 3.9Hz, 1H), 3.32 (d, J = 1.1Hz, 3H), 3.18 (q, J = 8.8, 7.3Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.62 (dt, J = 15.3, 3.0Hz, 1H), 2.43 (qd, J = 13.2, 4.5Hz, 1H), 2.14 – 1.97 (m, 2H), 1.88 – 1.79 (m, 1H), 1.77 – 1.67 (m, 1H), 1.61 (qd, J = 12.2, 3.7Hz, 1H), 1.42 – 1.31 (m, 2H), 1.31 – 1.15 (m, 2H)。	(1R,2S)-2-甲氧基环己胺盐酸盐
108	 3-(5-(((((1S,2R)-2-甲氧基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	386.3	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (dt, J = 7.9, 1.3Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.5Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.5Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.0Hz, 2H), 3.76 (d, J = 3.7Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.24 – 3.12 (m, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.61 (dt, J = 17.3, 2.6Hz, 1H), 2.48 – 2.36 (m, 1H), 2.13 – 1.98 (m, 2H), 1.90 – 1.81 (m, 1H), 1.76 – 1.68 (m, 1H), 1.61 (qd, J = 12.2, 3.7Hz, 1H), 1.41 – 1.31 (m, 2H), 1.30 – 1.17 (m, 2H)。	(1S,2R)-2-甲氧基环己胺盐酸盐

[0966]

			5.4Hz, 2H), 1.29 (t, J = 5.4Hz, 2H), 1.13 (td, J = 13.6, 3.6Hz, 2H)。	
89	3-(5-((((1,4-顺式)-4-甲基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	370.2	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.81 (q, J = 6.1Hz, 2H), 7.82 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 7.9, 1.4Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.6Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.7Hz, 1H), 4.32 (t, J = 6.1Hz, 2H), 3.12 (dhept, J = 10.0, 5.0Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.62 (dt, J = 15.6, 2.8Hz, 1H), 2.42 (qd, J = 13.3, 4.5Hz, 1H), 2.02 (dtd, J = 12.8, 5.4, 2.3Hz, 1H), 1.74 (ddtd, J = 22.2, 13.2, 10.2, 8.7, 5.4Hz, 5H), 1.49 (qt, J = 11.1, 5.5Hz, 4H), 0.94 (d, J = 6.9Hz, 3H)。	(1,4-顺式)-4-甲基环己烷-1-胺盐酸盐
90	3-(1-氧代基-5-((((1R，3S)-3-(苯基氨基)环己基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	446.8	1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 7.91 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.9Hz, 2H), 6.87 (dd, J = 7.8, 4.0Hz, 3H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.2Hz, 1H), 4.66 – 4.46 (m, 2H), 4.46 – 4.22 (m, 2H), 3.55 – 3.40 (m, 1H), 3.40 – 3.34 (m, 1H), 3.00 – 2.87 (m, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.5Hz, 1H), 2.53 (qd, J = 13.1, 4.8Hz, 2H), 2.37 – 1.99 (m, 4H), 1.70 – 1.22 (m, 4H)。	I-13

[0967]

91	 3-(1-氧代基-5-((((1S,3R)-3-(苯基氨基)环己基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	446.8	1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 7.91 – 7.81 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.9, 1.4Hz, 1H), 7.39 (ddt, J = 9.2, 5.4, 1.9Hz, 2H), 7.24 – 7.00 (m, 4H), 5.19 (dd, J = 13.3, 5.2Hz, 1H), 4.65 – 4.47 (m, 2H), 4.40 (q, J = 13.1Hz, 2H), 3.57 (tt, J = 11.4, 3.7Hz, 1H), 3.41 – 3.34 (m, 1H), 3.06 – 2.86 (m, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4Hz, 1H), 2.51 (ddd, J = 18.0, 11.8, 4.7Hz, 2H), 2.37 – 2.26 (m, 1H), 2.20 (dtd, J = 12.8, 5.3, 2.4Hz, 1H), 2.16 – 2.01 (m, 3H), 1.65 – 1.29 (m, 3H)。	I-14
92	 3-(1-氧代基-5-((((1R，3S)-3-苯氧基环己基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	448.2	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 7.83 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 7.9, 1.4Hz, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 2H), 7.02 – 6.88 (m, 3H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.54 – 4.30 (m, 5H), 3.29 (d, J = 17.6Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 18.2, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.68 – 2.53 (m, 2H), 2.46 – 2.31 (m, 1H), 2.18 – 1.97 (m, 3H), 1.87 (d, J = 11.4Hz, 1H), 1.37 (ddt, J = 37.6, 24.5, 11.7Hz, 4H)	I-15
101	 3-(5-((((1R,2R)-2-甲基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	370.3	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.8, 1.4Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 17.7, 1.9Hz, 1H), 4.41 – 4.24 (m, 3H), 2.93 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.79 – 2.69 (m, 1H), 2.61 (ddd, J = 17.4, 4.4, 2.1Hz, 1H), 2.42 (qd, J = 13.3, 4.5Hz, 1H), 2.11 (dt, J = 12.6, 3.7Hz, 1H), 2.03 (dtd, J = 12.5, 5.2, 2.2Hz, 1H), 1.81 – 1.64 (m, 3H), 1.59 (dd, J =	(1R,2R)-2-甲基环己胺盐酸盐

[0968]

111	 3-(5-((((1S,3R)-3-(苄氧基)环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	462.3	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 7.82 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.8, 1.4Hz, 1H), 7.40 – 7.24 (m, 5H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.60 – 4.45 (m, 3H), 4.41 – 4.27 (m, 3H), 3.45 – 3.32 (m, 1H), 3.15 – 3.09 (m, 1H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.56 – 2.51 (m, 1H), 2.50 – 2.34 (m, 1H), 2.10 – 1.96 (m, 3H), 1.86 – 1.78 (m, 1H), 1.40 – 1.05 (m, 3H)。	DIPEA，(1S,3R)-3-(苄氧基)环己烷-1-胺
112	 3-(5-((((1R,3S)-3-(苄氧基)环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	462.3	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 7.82 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.8, 1.4Hz, 1H), 7.41 – 7.24 (m, 5H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.60 – 4.45 (m, 3H), 4.36 (dd, J = 15.0, 7.5Hz, 3H), 3.44 – 3.34 (m, 1H), 3.13 (s, 1H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.56 – 2.51 (m, 1H), 2.50 – 2.34 (m, 1H), 2.11 – 1.98 (m, 3H), 1.86 – 1.81 (m, 1H), 1.40 – 1.05 (m, 3H)。	DIPEA，(1R,3S)-3-(苄氧基)环己烷-1-胺
113		370.2	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.70 (d, J = 7.6Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 7.8, 1.5Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.6Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.5Hz, 2H), 4.32 – 4.24 (m, 2H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.67 – 2.56 (m, 1H), 2.50 – 2.34 (m, 1H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.84 (d, J =	DIPEA；1-甲基环己胺盐酸盐

[0969]

(121b) 3-(5-(((((1R,3S)-3-(((1H-吡唑-1-基)甲基)环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	122	3-(5-(((((1,3-顺式)-3-(((1H-吲唑-1-基)甲基)环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 =的混合物	486.1	1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 8.25 (d, J = 1.0Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 7.9, 0.7Hz, 1H), 7.72 (dt, J = 8.5, 1.1Hz, 1H), 7.69 – 7.47 (m, 3H), 7.33 (ddd, J = 8.8, 6.6, 1.1Hz, 1H), 7.11 (ddd, J = 8.5, 6.6, 0.9Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 13.3, 5.2Hz, 1H), 4.61 – 4.43 (m, 3H), 4.43 – 4.22 (m, 3H), 3.19 (tp, J = 8.0, 4.0Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.7, 13.4, 5.4Hz, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4Hz, 1H), 2.64 – 2.38 (m, 1H), 2.28 – 2.12 (m, 1H), 2.12 – 1.92 (m, 3H), 1.74 (d, J = 13.1Hz, 1H), 1.57 – 1.34 (m, 2H), 1.27 (q, J = 12.1Hz, 1H), 1.20 – 1.00 (m, 1H)。	I-17

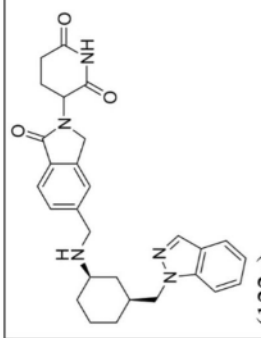
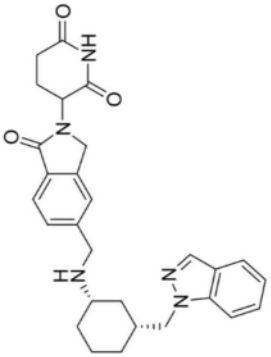
[0970]

	3-(5-(((1-甲基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮		11.8Hz, 2H), 1.73 – 1.57 (m, 4H), 1.49 – 1.38 (m, 5H), 1.21 – 1.07 (m, 1H)。	
117	 3-(5-((((5,8-顺式)-3,3-二甲基-2-氧杂螺[4.5]癸烷-8-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	440.3	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.78 (d, J = 7.0Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.9, 1.4Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.54 – 4.28 (m, 4H), 3.45 (s, 2H), 3.10 – 2.99 (m, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.3, 13.7, 5.4Hz, 1H), 2.68 – 2.56 (m, 1H), 2.47 – 2.32 (m, 1H), 2.09 – 1.98 (m, 3H), 1.67 (d, J = 12.4Hz, 2H), 1.58 (s, 2H), 1.39 (ddd, J = 36.2, 12.9, 3.1Hz, 4H), 1.20 (s, 6H)。	DIPEA，3,3-二甲基-2-氧杂螺[4.5]癸烷-8-胺盐酸盐
118	 3-(5-((((5,8-反式)-3,3-二甲基-2-氧杂螺[4.5]癸烷-8-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	440.3	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.83 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 7.8, 1.4Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.55 – 4.23 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.99 – 2.83 (m, 1H), 2.61 (d, J = 16.9Hz, 1H), 2.46 – 2.31 (m, 1H), 2.02 (d, J = 12.2Hz, 4H), 1.76 (d, J = 8.0Hz, 2H), 1.54 (s, 2H), 1.37 (d, J = 9.1Hz, 3H), 1.18 (s, 6H)。	DIPEA，3,3-二甲基-2-氧杂螺[4.5]癸烷-8-胺盐酸盐
120		462.3	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.69 (d, J = 3.6Hz, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 1H), 7.49 – 7.34 (m, 4H), 7.36 – 7.27 (m, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.64 (d, J = 11.6Hz, 1H), 4.54 – 4.41 (m, 2H), 4.36 (dd, J = 17.7, 2.5Hz, 1H), 4.27 – 4.16 (m, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.22 (s, 1H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.62 (d, J = 17.7Hz, 1H), 2.49 – 2.34 (m, 1H), 2.17 (d, J = 14.0Hz, 1H), 2.10 – 1.98	DIPEA，(1S,2R)-2-苄氧基环己烷胺

[0971]

	3-(5-((((1S,2R)-2-(苄氧基)环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮		(m, 1H), 1.85 (d, J = 11.0Hz, 1H), 1.78 – 1.63 (m, 2H), 1.46 – 1.21 (m, 4H)。	
121	 3-(5-((((1,3-顺式)-3-((1H-吡唑-1-基)甲基)环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 =的混合物 (121a) 3-(5-((((1R,3S)-3-((1H-吡唑-1-基)甲基)环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 并且	436.2	1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 7.88 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 2H), 7.53 (d, J = 2.0Hz, 1H), 6.33 (t, J = 2.1Hz, 1H), 5.19 (dd, J = 13.3, 5.2Hz, 1H), 4.64 – 4.46 (m, 2H), 4.45 – 4.26 (m, 2H), 4.26 – 3.99 (m, 2H), 3.27 – 3.12 (m, 1H), 2.94 (ddd, J = 17.6, 13.5, 5.4Hz, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.53 (qd, J = 13.2, 4.7Hz, 1H), 2.33 – 2.11 (m, 2H), 2.11 – 1.91 (m, 4H), 1.68 (d, J = 13.2Hz, 1H), 1.40 (pd, J = 13.2, 3.4Hz, 2H), 1.20 (q, J = 12.4Hz, 1H), 1.13 – 0.95 (m, 1H)。	I-16

[0972]

 (122a) 3-(5-((((1R,3S)-3-((1H-吲唑-1-基)甲基)环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 并且  (122b) 3-(5-((((1S,3R)-3-((1H-吲唑-1-基)甲基)环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮		

[0973]

123	 3-(1-氧代基-5-((((3R)-1-(2,2,2-三氟-1-苯乙基)哌啶-3-基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	515.3	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.94 – 8.61 (m, 1H), 7.84 – 7.79 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (dt, J = 7.9, 1.7Hz, 1H), 7.49 – 7.36 (m, 5H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.79 – 4.69 (m, 1H), 4.50 (d, J = 17.6Hz, 1H), 4.40 – 4.21 (m, 3H), 3.29 – 3.14 (m, 2H), 2.99 – 2.78 (m, 2H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.48 – 2.27 (m, 2H), 2.22 – 1.97 (m, 3H), 1.82 – 1.72 (m, 1H), 1.54 – 1.41 (m, 1H), 1.38 – 1.20 (m, 1H)。	I-18
126	 3-(5-((((1R,2R)-2-(苄氧基)环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	462.3	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.00 (d, J = 12.0Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.86 – 7.76 (m, 2H), 7.65 – 7.55 (m, 2H), 7.49 – 7.30 (m, 5H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.75 – 4.60 (m, 2H), 4.56 – 4.26 (m, 5H), 3.09 – 2.86 (m, 2H), 2.66 – 2.57 (m, 2H), 2.47 – 2.34 (m, 1H), 2.23 (dd, J = 44.9, 11.4Hz, 2H), 2.07 – 1.92 (m, 1H), 1.71 (s, 2H), 1.51 – 1.07 (m, 2H)。	DIPEA，(1R,2R)-2-(苄氧基)环己烷-1-胺
127	 3-(5-((((1R,2R)-2-甲氧基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	386.3	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 9.13 (d, J = 10.8Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 7.9, 1.4Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 17.7, 3.2Hz, 1H), 4.42 – 4.30 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.28 (dd, J = 10.2, 4.3Hz, 1H), 2.99 – 2.82 (m, 2H), 2.62 (dt, J = 15.7, 2.9Hz, 1H), 2.42 (qd, J = 13.2, 4.5Hz, 1H), 2.26 – 2.13 (m, 2H), 2.02 (dtd, J = 11.3, 4.6, 4.1, 1.6Hz, 1H), 1.75 – 1.64 (m, 2H), 1.39 (tt, J	(1R,2R)-2-甲氧基环己胺盐酸盐

[0974]

			= 12.2, 6.3Hz, 1H), 1.26 – 1.12 (m, 2H), 1.09 – 0.98 (m, 1H)。	
131	 3-(5-(((3.3-二甲基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	384.3	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.73 (d, J = 21.1Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.8, 1.4Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.54 – 4.34 (m, 2H), 4.31 (t, J = 6.3Hz, 2H), 3.22 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.68 – 2.56 (m, 1H), 2.47 – 2.35 (m, 1H), 2.12 (d, J = 11.9Hz, 1H), 2.08 – 1.98 (m, 1H), 1.85 (d, J = 12.4Hz, 1H), 1.65 (d, J = 13.8Hz, 1H), 1.39 (dd, J = 35.1, 13.6Hz, 2H), 1.27 – 1.03 (m, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)。	3.3-二甲基环己烷-1-胺
132	 3-(1-氧代基-5-((螺[2.5]辛烷-5-基氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	382.2	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 7.83 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 7.9, 1.4Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.54 – 4.33 (m, 2H), 4.30 (t, J = 6.2Hz, 2H), 3.14 (s, 1H), 3.01 – 2.85 (m, 1H), 2.61 (d, J = 17.0Hz, 1H), 2.40 (td, J = 13.2, 4.5Hz, 1H), 2.16 (d, J = 10.1Hz, 1H), 2.03 (ddd, J = 9.6, 5.4, 2.8Hz, 1H), 1.79 (t, J = 11.9Hz, 2H), 1.68 – 1.57 (m, 1H), 1.38 (t, J = 11.3Hz, 3H), 0.83 (d, J = 13.2Hz, 1H), 0.37 (dd, J = 8.6, 5.9Hz, 2H), 0.29 – 0.20 (m, 2H)。	螺[2.5]辛烷-7-胺盐酸盐
133	 3-(1-氧代基-5-((螺[4.5]癸烷-7-基氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	410.3	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.69 (d, J = 18.7Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.66 – 7.62 (m, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.2Hz, 1H), 4.54 – 4.40 (m, 2H), 4.33 (q, J = 6.5, 5.7Hz, 2H), 3.21 – 3.02 (m, 1H), 2.93 (ddd, J = 18.1, 13.5, 5.4Hz, 1H), 2.82 (d, J = 16.9Hz, 1H), 2.69 – 2.58 (m, 2H), 2.40 – 2.29 (m, 1H), 2.22 – 1.97 (m, 2H), 1.92 (d, J = 12.1Hz, 1H), 1.70 (d, J = 13.3Hz, 1H), 1.58 (d, J = 4.7Hz, 5H), 1.45 – 1.22 (m, 5H), 1.15 (td, J = 12.4, 12.0, 3.6Hz, 1H)。	螺[4.5]癸烷-9-胺盐酸盐

[0975]

134	 3-(1-氧代基-5-((((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-三甲基双环[3.1.1]庚-3-基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	410.2	1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 7.92 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.78 – 7.66 (m, 1H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.68 – 4.51 (m, 2H), 4.51 – 4.36 (m, 2H), 3.61 (dt, J = 10.2, 6.1Hz, 1H), 3.05 – 2.88 (m, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.8, 4.8, 2.4Hz, 1H), 2.73 – 2.61 (m, 1H), 2.61 – 2.40 (m, 2H), 2.28 – 2.17 (m, 2H), 2.12 (tt, J = 5.8, 2.9Hz, 1H), 1.97 (ddq, J = 11.8, 5.8, 2.5Hz, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.26 (d, J = 7.1Hz, 3H), 1.17 (d, J = 10.4Hz, 1H), 1.02 (s, 3H)。	(1S,2S,3S，5R)-2,6,6-三甲基降频哪烷-3-胺
139	 3-(1-氧代基-5-((((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-三甲基双环[3.1.1]庚-3-基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	410.2	1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 7.93 (dd, J = 7.9, 0.7Hz, 1H), 7.81 – 7.76 (m, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 1H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.2Hz, 1H), 4.67 – 4.52 (m, 2H), 4.52 – 4.36 (m, 2H), 3.62 (dt, J = 10.1, 6.1Hz, 1H), 2.94 (ddd, J = 17.6, 13.5, 5.4Hz, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.7, 4.7, 2.5Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 13.5, 10.8Hz, 1H), 2.60 – 2.44 (m, 2H), 2.32 – 2.16 (m, 2H), 2.12 (dd, J = 5.7, 2.8Hz, 1H), 2.05 – 1.83 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.29 (s, 2H), 1.17 (d, J = 10.4Hz, 1H), 1.02 (s, 3H)。	(1R,2R,3R，5S)-2,6,6-三甲基降频哪烷-3-胺
140	 3-(5-(((4,4-二甲基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	384.2	1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 7.91 (dd, J = 7.9, 0.7Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.5Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.2Hz, 1H), 4.66 – 4.45 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.14 (tt, J = 11.8, 4.1Hz, 1H), 2.94 (ddd, J = 17.6, 13.5, 5.4Hz, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4Hz, 1H), 2.53 (qd, J = 13.2, 4.7Hz, 1H), 2.21 (dtd, J = 12.9, 5.3, 2.4Hz, 1H), 2.05 (t, J = 7.7Hz, 3H), 1.65 (ddd, J = 29.8, 15.1, 11.2Hz, 5H), 1.37 (td, J = 13.5, 3.8Hz, 2H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H)。	4,4-二甲基环己烷-1-胺

[0976]

144	 甲基 3-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)-1-甲基环己烷-1-羧酸甲酯	428.3	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 7.83 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 7.8, 1.4Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.56 – 4.27 (m, 4H), 3.62 (d, J = 2.2Hz, 3H), 3.18 – 3.04 (m, 1H), 2.93 (ddd, J = 19.0, 12.3, 4.1Hz, 1H), 2.67 – 2.57 (m, 1H), 2.47 – 2.35 (m, 1H), 2.14 – 1.99 (m, 4H), 1.74 (d, J = 10.8Hz, 1H), 1.32 – 1.07 (m, 7H)。	DIPEA，3-氨基-1-甲基环己烷羧酸甲酯盐酸盐
145	 3-(5-(((((1R,2R)-2-((2-氯苄基)氧基)环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	496.3	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.65 (d, J = 3.2Hz, 1H), 7.64 – 7.52 (m, 2H), 7.51 – 7.42 (m, 1H), 7.43 – 7.31 (m, 2H), 5.14 (ddd, J = 13.3, 5.1, 1.6Hz, 1H), 4.75 (d, J = 12.3Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 12.3, 5.2Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 17.5, 9.7Hz, 1H), 4.40 – 4.27 (m, 3H), 3.71 – 3.61 (m, 1H), 3.06 (s, 1H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.49 – 2.34 (m, 1H), 2.35 – 2.26 (m, 1H), 2.19 (d, J = 12.7Hz, 1H), 2.06 – 1.98 (m, 1H), 1.72 (s, 2H), 1.50 – 1.40 (m, 1H), 1.29 – 1.11 (m, 3H)。	DIPEA，(1R,2R)-2-((2-氯苄基)氧基)环己烷-1-胺
146		476.4	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 7.82 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.8, 1.4Hz, 1H), 7.41 – 7.25 (m, 5H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.53 – 4.26 (m, 6H), 3.39 – 3.25 (m, 2H), 3.12 (s, 1H), 2.99 – 2.86 (m, 1H), 2.67 – 2.57 (m, 1H), 2.42 (dd, J = 13.2, 4.6Hz, 1H), 2.23 (d, J = 12.1Hz, 1H), 2.15 (s, 1H), 2.02 (ddd, J = 10.8, 5.7, 3.4Hz, 1H), 1.83 (d, J = 9.6Hz, 1H), 1.68 (d, J = 12.6Hz, 2H), 1.28 (q, J = 10.0,	DIPEA，(1R,3S)-3-((苄氧基)甲基)环己烷-1-胺

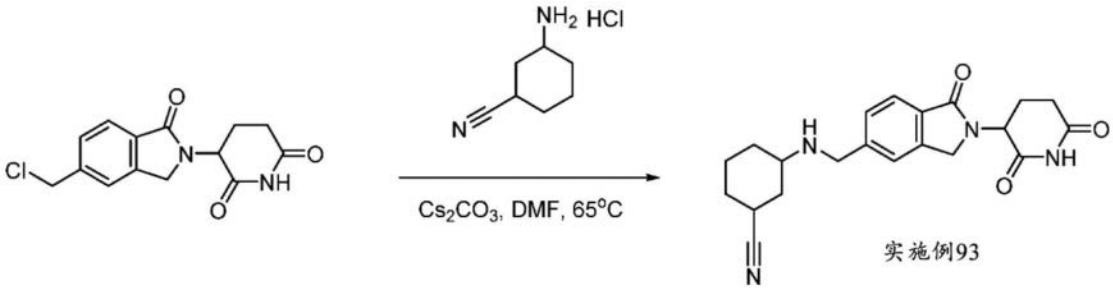
[0977]

141	 3-(5-((双环[2.2.1]庚-1-基-氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	368.3	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 9.34 (s, 2H), 7.87 – 7.81 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 7.9, 1.4Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.56 – 4.34 (m, 2H), 4.31 (dd, J = 8.2, 4.9Hz, 2H), 2.93 (ddd, J = 17.3, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.66 – 2.56 (m, 1H), 2.48 – 2.35 (m, 1H), 2.25 (s, 2H), 2.03 (ddd, J = 10.4, 5.3, 2.7Hz, 1H), 1.91 – 1.65 (m, 4H), 1.62 (s, 2H), 1.45 (t, J = 9.9Hz, 2H)。	DIPEA，降冰片烷-1-胺盐酸盐
142	 3-(5-((((4-(羟甲基)双环[2.2.1]庚-1-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	398.3	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 7.8, 1.4Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.54 – 4.35 (m, 2H), 4.29 (dd, J = 8.3, 4.6Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.01 – 2.84 (m, 1H), 2.68 – 2.56 (m, 1H), 2.44 (td, J = 13.2, 4.5Hz, 1H), 2.03 (dp, J = 10.5, 3.2Hz, 1H), 1.90 (d, J = 12.0Hz, 2H), 1.85 – 1.64 (m, 5H), 1.56 (s, 2H), 1.38 (d, J = 10.6Hz, 2H)。	DIPEA，(4-氨基降冰片烷-1-基)甲醇
143	 3-(5-((((5-羟基双环[3.1.1]庚-1-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	384.3	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 7.82 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 7.9, 1.4Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.54 – 4.33 (m, 2H), 4.21 (t, J = 6.3Hz, 2H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.40 (td, J = 13.3, 4.5Hz, 1H), 2.15 – 2.08 (m, 2H), 2.03 (ddd, J = 9.6, 5.4, 2.7Hz, 1H), 1.97 – 1.84 (m, 4H), 1.84 – 1.74 (m, 2H), 1.72 (d, J = 6.6Hz, 2H)。	DIPEA，5-氨基-去甲蒎烷-1-醇

[0978]

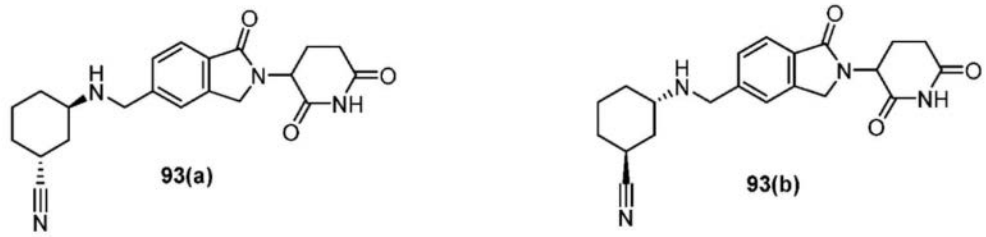
	3-(5-((((1R,3S)-3-((苄氧基)甲基)环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮		9.5Hz, 2H), 1.11 (q, J = 12.0Hz, 1H), 0.94 (t, J = 12.8Hz, 1H)。	
147	 3-(5-((((1.4-二甲基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	384.3	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.84 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.9, 1.4Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.55 – 4.34 (m, 2H), 4.27 (t, J = 6.4Hz, 2H), 2.93 (ddd, J = 17.8, 13.5, 5.3Hz, 1H), 2.62 (d, J = 17.7Hz, 1H), 2.48 – 2.34 (m, 1H), 2.08 – 1.98 (m, 1H), 1.92 (dd, J = 12.4, 7.6Hz, 2H), 1.71 – 1.51 (m, 6H), 1.39 (s, 4H), 0.94 (d, J = 6.7Hz, 3H)。	DIPEA，1,4-二甲基环己胺盐酸盐
148	 3-(5-((((1R,2S)-2--乙基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	384.3	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.69 (d, J = 84.5Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 7.9, 1.4Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.54 – 4.21 (m, 4H), 3.18 (d, J = 4.1Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.1, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.62 (d, J = 17.2Hz, 1H), 2.47 – 2.34 (m, 1H), 2.03 (ddd, J = 9.6, 5.4, 2.7Hz, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.83 (d, J = 12.7Hz, 1H), 1.75 (s, 2H), 1.53 (t, J = 11.9Hz, 1H), 1.36 (td, J = 16.2, 14.8, 10.2Hz, 6H), 0.89 (t, J = 7.2Hz, 3H)。	DIPEA，(1R,2S)-2-乙基环己烷胺盐酸盐
149	 3-(5-((((1R,2R)-2--乙基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	384.3	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.9, 1.4Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.55 – 4.23 (m, 4H), 3.00 – 2.76 (m, 2H), 2.62 (d, J = 17.2Hz, 1H), 2.49 – 2.33 (m, 1H), 2.15 – 1.97 (m, 2H), 1.85 (d, J = 13.0Hz, 1H), 1.74 (d, J = 8.9Hz, 1H), 1.62 (d, J = 5.1Hz, 1H), 1.50 (q, J = 10.0Hz, 2H), 1.33 – 1.10 (m, 4H), 1.02 (q, J = 11.8, 10.6Hz, 1H), 0.83 (td, J = 7.3, 1.4Hz, 3H)。	DIPEA，(1R,2R)-2-乙基环己烷胺盐酸盐

[0979] 程序14,实施例93.



[0980]

实施例93=93（a）和93（b）的混合物



[0981] (1,3-反式)-3-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)环己烷-1-腈(实施例93)。将3-(5-(氯甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(20mg,0.07mmol)溶于DMF(1mL)中,并添加(1,3-反式)-3-氨基环己烷-1-腈盐酸盐(17mg,0.102mmol)和碳酸铯(45mg,0.14mmol)。将反应混合物在65℃加热两天。然后将其冷却至室温,用DMSO稀释,过滤并通过RP-HPLC纯化(洗脱剂:含0.1% TFA的MeCN/水梯度)以得到呈三氟乙酸盐形式的产物(实施例93)。ES/MS:381.1($M+H^+$)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.01(s,1H),8.87(d,J=27.0Hz,2H),7.84(d,J=7.8Hz,1H),7.74(s,1H),7.65(d,J=7.9Hz,1H),5.14(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.56-4.31(m,4H),3.00-2.87(m,2H),2.63(t,J=15.4Hz,1H),2.47-2.28(m,2H),2.18(d,J=12.2Hz,1H),2.07-1.98(m,1H),1.84(d,J=10.8Hz,2H),1.76-1.62(m,1H),1.60-1.32(m,3H)。实施例93是实施例93(a):((1R,3R)-3-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)环己烷-1-腈和实施例93(b):(1S,3S)-3-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)环己烷-1-腈的混合物。

[0982] 使用程序14中描述的一般路线进行以下实施例,并且如下表11所示。为了准备以下实施例,使用了与程序14中所述不同的试剂/起始材料,并在

[0983] 表11的最后一栏中注明-“程序14的更改:不同的试剂/起始材料”。

[0984]

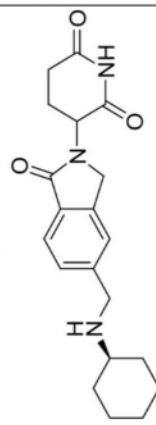
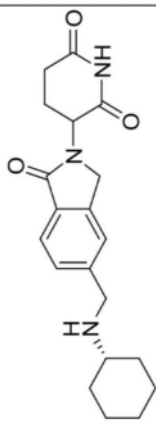
表 11.

实施例	结构	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	程序 14 的更改：不同的试剂/起始材料
94	3-(5-((((R)-双环[2.2.2]辛烷-2-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	382.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.71 (d, J = 73.4Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.9, 1.4Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.55 – 4.34 (m, 2H), 4.30 (t, J = 6.0Hz, 2H), 2.93 (ddd, J = 18.0, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.63 (t, J = 15.1Hz, 1H), 2.47 – 2.30 (m, 1H), 2.10 – 1.94 (m, 2H), 1.91 (s, 1H), 1.79 (t, J = 10.3Hz, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.64 – 1.49 (m, 3H), 1.44 (q, J = 11.6Hz, 4H)。	(R)-双环[2.2.2]辛烷-2-胺盐酸盐
95	3-(5-((((S)-双环[2.2.2]辛烷-2-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	382.2	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.9, 1.4Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.56 – 4.34 (m, 2H), 4.30 (t, J = 6.0Hz, 2H), 3.30 (s, 1H), 3.01 – 2.86 (m, 1H), 2.62 (d, J = 17.4Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 13.1, 4.5Hz, 1H), 2.08 – 1.87 (m, 2H), 1.80 (t, J = 10.3Hz, 1H), 1.71 – 1.53 (m, 2H), 1.53 – 1.31 (m, 4H)。	(S)-双环[2.2.2]辛烷-2-胺盐酸盐
96		399.2	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 7.83 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 7.9, 1.4Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.14 (dd, J = 13.2, 5.1Hz, 1H), 4.56 – 4.24 (m, 4H), 3.12 (s, 1H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.61 (d, J = 17.4Hz, 1H), 2.46 – 2.32 (m, 1H), 2.16 (dd, J = 29.5, 15.4Hz, 2H), 2.07 – 1.96 (m, 0H), 1.91 – 1.70 (m, 3H), 1.48 (q, J = 11.9Hz, 1H), 1.28 (q, J = 14.1, 12.5Hz, 4H)。	(1,3-顺式)-3-氨基环己烷--1-腈盐酸盐

[0985]

97	 3-(5-((((1,3-反式)-3-(羟甲基)环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 =的混合物 97(a) 3-(5-((((1R,3R)-3-(羟甲基)环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 并且 	386.2	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.80 – 8.63 (m, 2H), 7.82 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.55 – 4.25 (m, 4H), 3.32 (dd, J = 6.8, 2.9Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.9, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.62 (d, J = 17.1Hz, 1H), 2.47 – 2.35 (m, 1H), 2.07 – 1.97 (m, 1H), 1.94 – 1.76 (m, 3H), 1.72 – 1.54 (m, 3H), 1.53 – 1.31 (m, 3H)。	((1,3-反式)-3-氨基环己基)甲醇盐酸盐

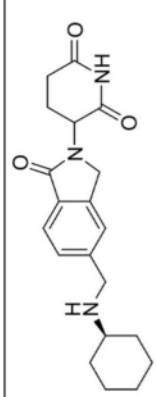
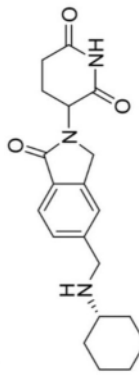
[0986]

(1,3-顺式)-3-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)环己烷-1-甲酰胺=的混合物  96(a) (1S,3R)-3-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)环己烷-1-甲酰胺 并且  96(b) (1R,3S)-3-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)环己烷-1-甲酰胺			

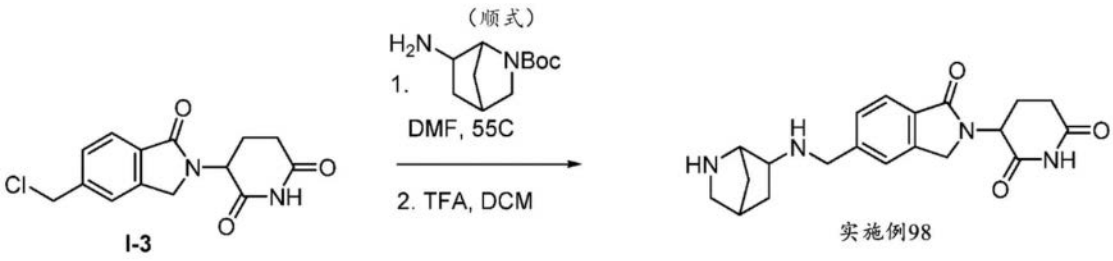
[0987]

97(b) 3-(5-((((1S,3S)-3-(羟甲基)环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	103	446.3	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.00 (d, J = 5.6Hz, 1H), 8.71 (d, J = 93.4Hz, 2H), 7.79 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.67 (d, J = 6.7Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 15.1, 7.5Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.2Hz, 1H), 5.18 – 5.08 (m, 1H), 4.55 – 4.29 (m, 3H), 4.23 (d, J = 6.6Hz, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.92 (ddd, J = 18.5, 13.6, 5.5Hz, 1H), 2.69 – 2.56 (m, 1H), 2.43 (d, J = 13.5Hz, 2H), 1.98 (td, J = 21.3, 13.1Hz, 4H), 1.85 – 1.60 (m, 2H), 1.48 (t, J = 13.5Hz, 2H), 1.33 (t, J = 12.3Hz, 1H), 1.10 (s, 3H)。	4-甲基-4-苯基环己烷-1-胺
3-(5-((((4-甲基-4-苯基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮				
128		424.2	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 7.84 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.9, 1.4Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.51 (d, J = 17.5Hz, 1H), 4.44 – 4.26 (m, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.93 (ddd, J = 17.3, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 11.5, 6.8Hz, 1H), 2.67 – 2.58 (m, 1H), 2.41 (td, J = 13.2, 4.5Hz, 1H), 2.07 – 1.88 (m, 3H), 1.87 – 1.63 (m, 3H), 1.63 – 1.40 (m, 2H)。	(1R,3R)-3-(三氟甲基)环己胺
3-(1-氧代基-5-((((1,3-反式)-3-(三氟甲基)环己基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 =的混合物				

[0988]

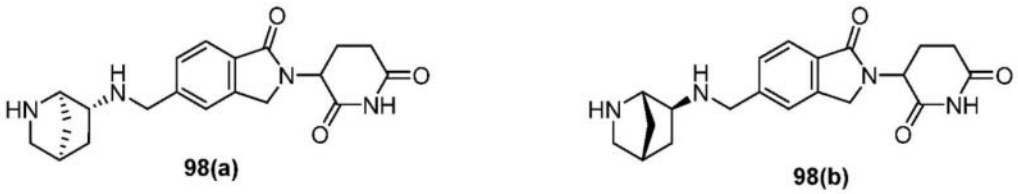
		 (128a) 3-(1-氧代基-5-((((1R，3R)-3-(三氟甲基)环己基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 并且  (128b) 3-(1-氧代基-5-((((1S，3S)-3-(三氟甲基)环己基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	

[0989] 程序15,实施例98.



[0990]

实施例98=98（a）和98（b）的混合物

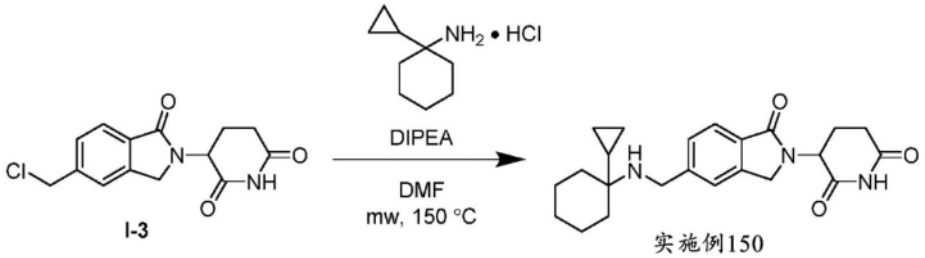


[0991] 步骤-1:叔丁基(1,4,6-顺式)-6-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯的制备。将I-3(60mg,0.21mmol)溶于DMF(2mL)中,并添加rel-叔丁基(1R,4R,6R)-6-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯(87mg,0.41mmol)。将反应混合物在55℃加热过夜。然后将其冷却至室温,用水稀释并用乙酸乙酯萃取(x2)。用水、盐水洗涤合并的有机物,干燥(Na_2SO_4)并浓缩。残留物原样用于步骤2。

[0992] 步骤-2:3-(5-((((1,4,6-顺式)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-6-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的制备(实施例98)。将Rel-叔丁基(1S,4S,6S)-6-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯(77mg,0.16mmol)溶于二氯甲烷(2)中,并添加三氟乙酸(0.25mL,3.3mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时,然后真空浓缩,溶于DMSO中,过滤并通过RP-HPLC纯化(洗脱剂:含0.1% TFA的MeCN/水梯度)以得到呈三氟乙酸盐形式的产物(实施例98)。ES/MS:369.2(M+H$^+$)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.00(s,1H),7.78(d,J=7.8Hz,1H),7.70(s,1H),7.62(d,J=7.8Hz,1H),5.13(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.52-4.28(m,2H),3.76(s,2H),3.08(s,2H),2.93(ddd,J=17.8,13.6,5.4Hz,1H),2.68-2.57(m,2H),2.45-2.31(m,1H),2.16-1.94(m,3H),1.82(d,J=11.3Hz,1H),1.71(d,J=11.2Hz,1H)。

[0993] 程序16,实施例150

[0994]



[0995] 将3-(5-(((1-环丙基环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(实施例150)I-3(50.0mg,0.17mmol)溶于DMF(1.5mL)中,并添加1-环丙基环己胺盐酸盐(90mg,0.51mmol)。将反应混合物在微波辐射下于150℃加热45分钟。此后,通过注射器过滤

器过滤反应混合物,并通过RP-HPLC直接纯化(洗脱剂:含0.1% TFA的MeCN/水梯度)以得到呈三氟乙酸盐形式的产物(实施例150)。ES/MS:396.1($M+H^+$)。^1H NMR(400MHz,Methanol-d4)δ7.92(dd,J=7.9,0.7Hz,1H),7.84-7.75(m,1H),7.71(dd,J=7.9,1.5Hz,2H),5.20(dd,J=13.4,5.2Hz,1H),4.67-4.34(m,4H),2.94(ddd,J=17.6,13.5,5.4Hz,1H),2.81(ddd,J=17.6,4.7,2.4Hz,1H),2.53(qd,J=13.2,4.7Hz,1H),2.21(dtd,J=12.9,5.4,2.4Hz,1H),1.86-1.44(m,9H),1.17(tt,J=8.4,5.6Hz,1H),0.99-0.82(m,2H),0.82-0.64(m,2H)。

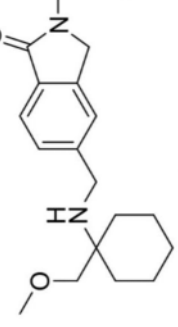
[0996] 使用程序16中描述的一般路线进行以下实施例,并且如下表12所示。为了准备以下实施例,使用了与程序16中所述不同的试剂/起始材料,并在表12的最后一栏中注明-“程序16的更改:不同的试剂/起始材料”。本领域普通技术人员将容易认识到程序16中的哪些试剂/起始材料被下面提到的不同试剂/起始材料替代。

[0997]

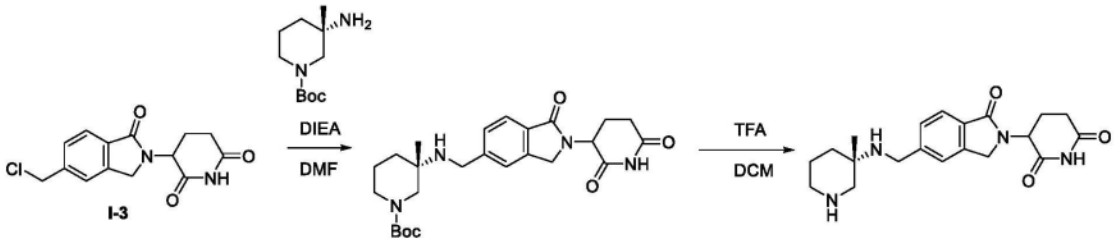
表 12.

实施例	结构	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	程序 16 的更改：不同的试剂/起始材料
151	 3-(5-(((1-基环戊基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	356.0	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.96 (d, J = 6.7Hz, 2H), 7.82 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 7.8, 1.4Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.6Hz, 1H), 4.41 – 4.24 (m, 3H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.67 – 2.56 (m, 1H), 2.51 – 2.35 (m, 1H), 2.08 – 1.94 (m, 1H), 1.97 – 1.87 (m, 2H), 1.81 – 1.62 (m, 6H), 1.42 (s, 3H)。	1-甲基环戊胺盐酸盐
152	 3-(1-氧代基-5-(((1-苯乙基环己基)氨基)甲基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	460.2	1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 7.94 (dd, J = 7.9, 0.7Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.3Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 7.9, 1.5Hz, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 4H), 7.25 (ddt, J = 7.7, 6.1, 1.7Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.2Hz, 1H), 4.66 – 4.46 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.94 (ddd, J = 17.6, 13.5, 5.4Hz, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.5Hz, 1H), 2.77 – 2.63 (m, 2H), 2.53 (qd, J = 13.2, 4.7Hz, 1H), 2.32 – 2.09 (m, 6H), 1.92 – 1.51 (m, 6H), 1.38 (q, J = 12.7, 11.8Hz, 1H)。	1-(2-苯乙基)环己胺盐酸盐
153		450.1	1H NMR (400MHz, Methanol-d4) δ 7.89 – 7.72 (m, 3H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 7.43 – 7.24 (m, 2H), 5.16 (dd, J = 13.3, 5.2Hz, 1H), 4.60 – 4.34 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.98 – 2.84 (m, 3H), 2.80 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4Hz, 1H), 2.50 (qd, J = 13.2, 4.7Hz, 1H), 2.18 (dtd, J = 12.9, 5.3, 2.4Hz, 1H), 1.96 (td, J = 12.9, 3.4Hz, 2H), 1.86 (d, J = 13.8Hz,	1-(4-氟苯基)环己胺

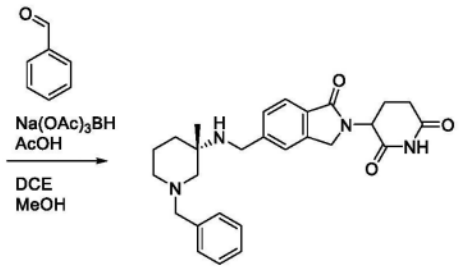
[0998]

	3-(5-(((1-(4-氟苯基)环己基)氧基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮		2H), 1.72 (d, J = 12.1Hz, 1H), 1.38 (h, J = 12.0, 11.6Hz, 3H)。	1-(甲氧基甲基)环己烷胺
154	 3-(5-(((1-(甲氧基甲基)环己基)氧基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	400.2	1H NMR (400MHz, Methanol-d4) 7.90 (d, J = 7.9Hz, 1H) 7.72 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 7.9, 1.4Hz, 1H), 5.19 (dd, J = 13.3, 5.2Hz, 1H), 4.67 – 4.42 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.94 (ddd, J = 18.5, 13.5, 5.4Hz, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.7, 4.7, 2.4Hz, 1H), 2.53 (qd, J = 13.2, 4.7Hz, 1H), 2.29 – 2.11 (m, 3H), 1.86 – 1.73 (m, 3H), 1.69 – 1.44 (m, 4H), 1.44 – 1.27 (m, 1H)。	

[0999] 程序17,实施例155



[1000]



[1001] 步骤1:叔丁基(3S)-3-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)-3-甲基哌啶-1-羧酸酯。将叔丁基(3S)-3-氨基-3-甲基-哌啶-1-羧酸酯(87.9mg,0.41mmol)和DIEA(0.29mL,1.71mmol)添加到I-3(100mg,0.34mmol)在DMF(3mL)的搅拌溶液中。将所得溶液加热至65℃并搅拌过夜。此后,将反应混合物冷却至室温,然后倒入水中。将水层用EtOAc(3x10mL)萃取,并且将合并的有机萃取液用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,并真空浓缩。残留物通过SiO2柱色谱法纯化(洗脱剂:CH_2Cl_2/MeOH),得到标题化合物。

[1002] 步骤2:3-(5-((((S)-3-甲基哌啶-3-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。将三氟乙酸(57μL,0.74mmol)添加到叔丁基(3S)-3-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)-3-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(70mg,0.15mmol)在CH_2Cl_2(5mL)的搅拌溶液中,并且将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后将反应混合物真空浓缩以得到呈三氟乙酸盐形式的标题产物,其无需进一步纯化即可用于随后的反应中。

[1003] 步骤3:3-(5-((((S)-1-苄基-3-甲基哌啶-3-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(实施例155)。将苯甲醛(23μL,0.22mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(95mg,0.45mmol)和AcOH(26μL,0.45mmol)添加到3-(5-((((S)-3-甲基哌啶-3-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(55mg,0.149mmol)在CH_2Cl_2(5mL)和MeOH(1mL)的搅拌溶液中,并将所得混合物在室温下搅拌过夜。此后,用CH_2Cl_2(30mL)稀释反应混合物,并用饱和水$NaHCO_3$和盐水洗涤有机相,然后经Na_2SO_4干燥合并的有机物并真空浓缩。然后通过RP-HPLC洗脱剂:含0.1% TFA的MeCN/水梯度纯化残留物以得到呈三氟乙酸盐形式的产物(实施例155)。ES/MS:461.3($M+H^+$)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),7.82(d,J=7.8Hz,1H),7.70(d,J=2.9Hz,1H),7.63(dd,J=7.6,2.4Hz,1H),7.45-7.27(m,5H),5.14(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.49(d,J=17.6Hz,1H),4.41-4.31(m,1H),4.29-4.09(m,4H),3.65(s,3H),3.00-2.86(m,1H),2.62(d,J=16.9Hz,1H),2.49-2.34(m,1H),2.06-1.98(m,1H),1.76(t,J=43.7Hz,6H),1.42(s,3H).m/z=461.3($M+H^+$)。

[1004] 使用程序17中描述的一般路线进行以下实施例,并且如下表13所示。为了准备以下实施例,使用了与程序17中所述不同的试剂/起始材料,并在表13的最后一栏中注明-“程序17的更改:不同的试剂/起始材料”。本领域普通技术人员将容易认识到程序17中的哪些试剂/起始材料被下面提到的不同试剂/起始材料替代。

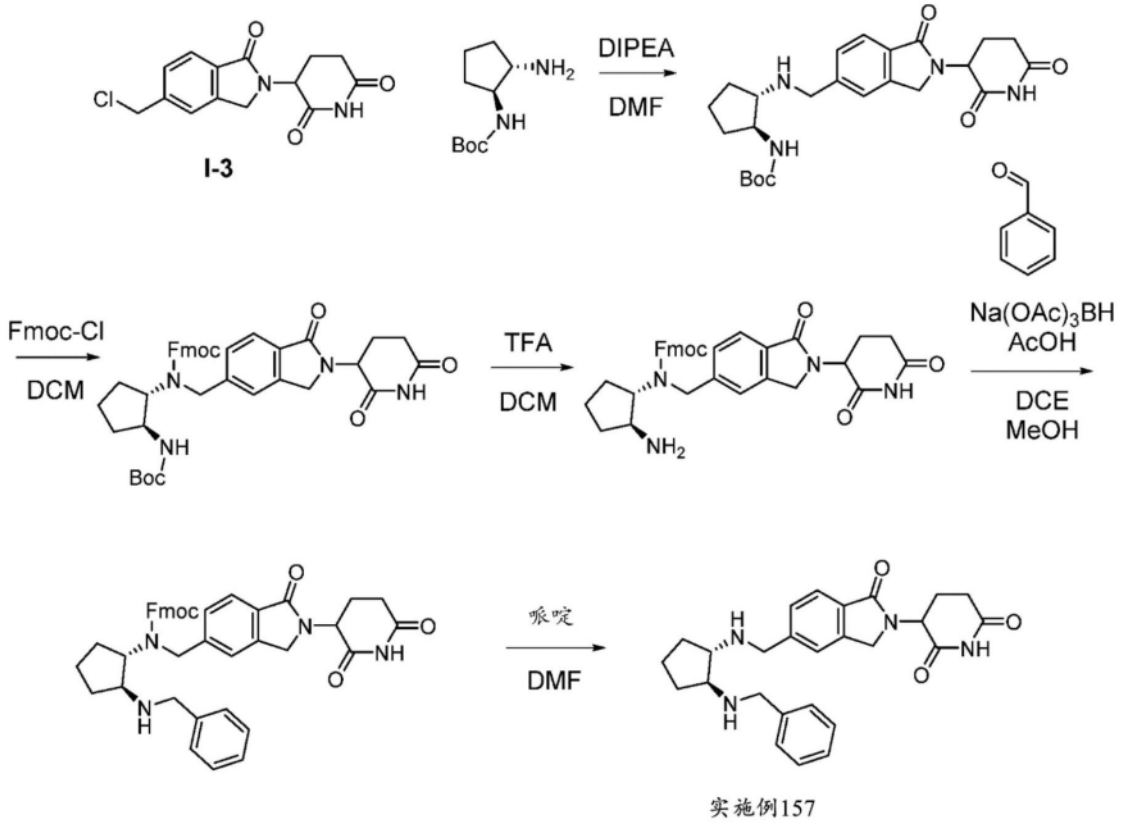
[1005]

表 13.

实施例	结构	ES/MS m/z	^{1}H-NMR	程序 16 的更改：不同的试剂/起始材料
156	 3-(5-((((R)-1-苄基-3-甲基哌啶-3-基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	461.1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.40 – 7.26 (m, 5H), 6.52 (s, 3H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1Hz, 1H), 4.49 (d, J = 17.5Hz, 1H), 4.36 (d, J = 17.2Hz, 1H), 4.27 – 4.08 (m, 2H), 3.76 – 3.42 (m, 2H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.42 (dd, J = 13.1, 4.5Hz, 1H), 2.06 – 1.98 (m, 1H), 1.90 – 1.52 (m, 6H), 1.39 (s, 3H)。	叔丁基(3R)-3-氨基-3-甲基哌啶-1-羧酸酯（步骤 1）

[1006] 程序18,实施例157

[1007]



实施例157

[1008] 步骤1:叔丁基((1S,2S)-2-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)环戊基)氨基酯。将叔丁基N-[(1S,2S)-2-氨基环戊基]氨基甲酸酯(164mg,0.82mmol)、DIPEA(0.58mL,3.42mmol)添加到I-3(200mg,0.683mmol)在MF(3mL)中的溶液,并将所得混合物加热至65℃过夜。反应完成后,将混合物冷却至室温,然后倒入水中,用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机相,经Na_2SO_4干燥,并真空浓缩。残留物通过SiO_2柱色谱法纯化(洗脱剂:3:1CH_2Cl_2/MeOH),得到标题化合物

[1009] 步骤2:(9H-芴-9-基)甲基((1S,2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)环戊基)((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基甲酸酯。

[1010] 将9-芴基甲氧基甲酰氯(61.2mg,0.237mmol)添加到叔丁基((1S,2S)-2-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)环戊基)氨基甲酸酯(160mg,0.197mmol)在CH_2Cl_2(5mL)中的搅拌溶液中,并将所得混合物在室温下搅拌过夜。此后。通过添加饱和水$NaHCO_3$淬灭反应物。收集有机层并用水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。残留物通过SiO_2柱色谱法纯化(洗脱剂:己烷/EtOAc),得到标题化合物

[1011] 步骤3:(9H-芴-9-基)甲基((1S,2S)-2-氨基环戊基)((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基甲酸酯。将三氟乙酸(40μL,0.523mmol)添加到(9H-芴-9-基)甲基((1S,2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)环戊基)((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基甲酸酯(71mg,0.105mmol)在CH_2Cl_2(5mL)中的搅拌溶液中。将反应物在室温下搅拌1小时,然后真空浓缩以得到标题产物,无需进一步纯化即可用于下一步骤。

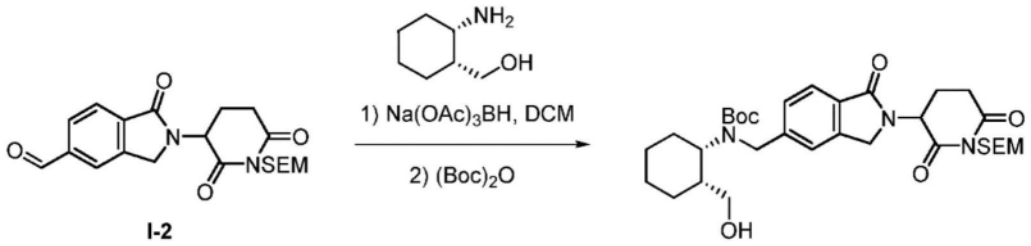
[1012] 步骤4:(9H-芴-9-基)甲基((1S,2S)-2-(苄氨基)环戊基)((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基甲酸酯。将苯甲醛(16μL,0.157mmol)、三乙酰氧基

硼氢化钠(67mg,0.315mmol)和AcOH(18μL,0.315mmol)添加到(9H-芴-9-基)甲基((1S,2S)-2-氨基环戊基)((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基甲酸酯(60.8mg,0.105mmol)在CH_2Cl_2(5mL)和MeOH(1mL)中的搅拌溶液。将所得溶液在室温下搅拌3天。此后,用CH_2Cl_2(30mL)稀释反应物,并用饱和水$NaHCO_3$和盐水洗涤。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥并真空浓缩以得到标题产物,无需进一步纯化即可用于下一步骤。

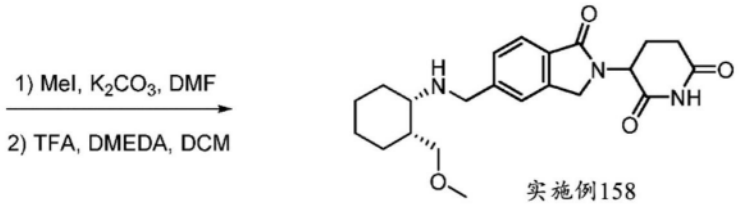
[1013] 步骤5:将3-(5-((((1S,2S)-2-(苄氨基)环戊基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(实施例157)哌啶(31μL,0.315mmol)添加到(9H-芴-9-基)甲基((1S,2S)-2-(苄氨基)环戊基)((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基甲酸酯(70.2mg,0.105mmol)在DMF(3mL)中的搅拌溶液,并将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后通过SiO_2柱色谱法直接纯化反应混合物(洗脱剂:3:1CH_2Cl_2/MeOH)。收集含产物的级分并通过RP-HPLC进一步纯化(洗脱剂:含0.1% TFA的MeCN/水梯度)以得到呈三氟乙酸盐形式的产物(实施例157)。ES/MS:447.3($M+H^+$)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.01(s,1H),9.32(s,1H),9.21(s,1H),8.84(s,2H),7.86(s,1H),7.74(s,1H),7.66(d,J=8.1Hz,1H),7.53-7.45(m,5H),5.14(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.51(d,J=17.7Hz,1H),4.38(d,J=17.7Hz,1H),4.24-4.19(m,2H),3.86-3.81(m,2H),3.00-2.86(m,1H),2.67-2.57(m,1H),2.46-2.37(m,1H),2.22-2.17(m,2H),2.06-1.99(m,1H),1.95-1.90(m,2H),1.84-1.79(m,2H).m/z=447.3($M+H^+$)。

[1014] 程序19,实施例158

[1015]



I-2



实施例158

[1016] 步骤1:叔丁基((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)((1S,2R)-2-(羟甲基)环己基)氨基甲酸酯。向I-2(500mg,1.24mmol)和((1R,2S)-2-氨基环己基)甲醇(321mg,2.48mol)在CH_2Cl_2(10.9mL)的溶液中添加三乙酰氧基硼氢化钠(263mg,1.24mmol)。将所得混合物在室温下搅拌4小时,然后通过加入饱和水$NaHCO_3$淬灭。然后添加二碳酸二叔丁酯(542mg,2.48mmol)并将反应物搅拌过夜。此后,用水洗涤反应混合物,并经$MgSO_4$干燥有机萃取物,真空浓缩得到标题产物,其无需进一步纯化即可用于后续反应。

[1017] 步骤2:3-(5-((((1S,2R)-2-(甲氧基甲基)环己基)氨基)甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(实施例158)。向叔丁基((2-(2,6-二氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)((1S,2R)-2-(羟甲基)环己基)氨

基甲酸酯(150mg,0.249mmol)在DMF(0.65mL)中的溶液添加碘甲烷(106mg,0.748mmol)和K_2CO_3(103mg,0.748mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时,然后用EtOAc和水稀释。收集有机层并用水洗涤,然后经$MgSO_4$干燥并真空浓缩。将残留物溶于CH_2Cl_2(5ml)中,并添加三氟乙酸(1mL)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后真空浓缩。将所得油状物再次溶解在CH_2Cl_2(10mL)中,并添加DIPEA(1.30mL,7.48mmol),然后添加N,N'-二甲基亚乙基二胺(22.0mg,0.249mmol),将混合物再搅拌1小时。此后,将反应物浓缩成油状物,溶于DMSO中(用三氟乙酸酸化),并通过RP-HPLC纯化,得到呈三氟乙酸盐形式的标题化合物(实施例158)。ES/MS:400.3(M+H+)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δd.1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.01(d,J=3.0Hz,1H),9.09(d,J=103.2Hz,2H),7.96-7.44(m,3H),5.14(ddd,J=13.3,5.2,3.2Hz,1H),4.59-4.44(m,1H),4.38(t,J=16.0Hz,1H),4.31-4.07(m,1H),4.01(t,J=10.1Hz,1H),3.38(s,1H),2.93(ddd,J=17.6,13.6,5.4Hz,1H),2.73(s,1H),2.70-2.59(m,1H),2.58(d,J=4.2Hz,2H),2.48-2.35(m,2H),2.12-1.94(m,2H),1.92-1.53(m,4H),1.50-1.09(m,4H)。

[1018] 实施例159:生物测定和数据

[1019] 使用HiBiT蛋白标记和检测技术(Promega)测量IKZF1和IKZF2的体外降解。

[1020] HiBiT技术(Promega)用于开发定量测定,通过将11个氨基酸的HiBiT肽VSGWRLFKKIS(SEQ ID NO:1)标记到感兴趣的蛋白来测量细胞IKZF水平。通过融合接头序列(GSSGGSSGSEQ ID NO:2),然后IKZF1和IKZF2的C末端处的HiBiT标签生成报道质粒。随后将融合片段克隆到四环素操纵子下游的pcDNA5 pcDNA™5/FRT/TO质粒(Thermo Fisher,目录号V652020)中。将所得质粒与pOG44 Flp-重组酶表达载体(Thermo Fisher,目录号V600520)共转染至Flp-In™T-REx HEK293系(Thermo Fisher,目录号R78077)中,并通过添加100μg/ml的潮霉素(Thermo Fisher,目录号10687010)选择稳定的细胞池。报道细胞使整合基因的单个拷贝能够表达Tet-On诱导型报道基因。

[1021] 在第1天,细胞在组织培养瓶中的TC培养基(DMEM谷氨酰胺(Gibco10569)、10%无Tet FBS(Takara 631106)和PenStrep谷氨酰胺(Gibco 10378))中生长至约80%汇合。然后添加最终浓度为1μg/ml的多西霉素,在37℃过夜诱导报道基因表达。

[1022] 在第2天,通过ECHO声学液体处理器将125nL系列稀释的测试化合物溶液分配到384孔白色固体测定板中。用0.25%胰蛋白酶(Gibco 25200)提升细胞,然后通过500Xg离心(Beckman AvantiJ-E)沉淀5分钟。将细胞沉淀物以3e5/mL的浓度重新悬浮在TC培养基中,并将25μL细胞悬浮液添加到化合物点样板的每个孔中。将板放回37℃的培养箱过夜(18小时至24小时)。

[1023] 在第3天,从TC培养箱中移除测定板,并向每个孔添加25μL的Nano-Glo裂解检测系统(Promega,目录号N3030)。将板在室温下振荡温育3分钟,并且使用Envision阅读器(Perkin Elmer)读取发光。

[1024] 将所有原始数据标准化为DMSO对照(最终浓度:0.5%)孔作为POC,并绘制出EC_{50}和D_{max}(在测定中测试的最高浓度下的最大降解)。

[1025] 为了测定例示化合物的IKZF1和IKZF2降解潜力,在HiBiT测定中测定了实施例1至实施例158的化合物的EC_{50}和D_{max}值。结果示出于表12中。N/A=不适用。

[1026] 表14.体外IKZF1和IKZF2降解(HEK293)

[1027]

	IKZF2		IKZF1	
实施例编号	EC_{50}（μM）	D_{max}（%）	EC_{50}（μM）	D_{max}（%）
1	0.342	67	0.255	51
2	0.058	83	0.019	80
3	0.039	94	0.007	95
4	1.7	95	0.068	95
5	0.118	78	0.123	38
6	0.181	78	0.148	92
7	0.104	80	0.053	70
8	0.143	55	0.131	26
9	0.738	48	0.351	51
10	0.117	80	0.121	51
11	0.081	68	0.025	67
12	0.010	96	0.003	95
13	0.023	73	0.031	48
14	0.048	43	0.023	35
15	1.8	29	>10	
16	0.260	54	0.041	71
17	0.230	48	0.031	65
18	0.328	21	>10	
19	0.442	52	0.122	46
20	0.032	97	0.007	95
21	0.261	72	0.056	79
22	0.110	36	0.025	78
23	0.210	49	0.036	86

[1028]

24	2.0	62	0.871	36
25	1.8	39	0.084	38
26	0.007	97	0.001	97
27	0.041	93	0.009	94
28	0.029	93	0.005	94
29	0.665	20	0.102	58
30	0.208	36	0.090	44
31	0.040	83	0.003	97
32	0.071	85	0.054	48
33	0.264	27	0.035	75
34	0.657	70	0.384	20
35	0.111	88	0.028	85
36	0.588	90	0.096	84
37	1.0	76	0.667	56
38	3.3	21	>10	
39	4.1	37	>10	
40	1.2	38	>10	
41	0.373	42	0.051	31
42	0.193	65	0.085	30
43	0.064	78	0.032	71
44	0.240	32	0.038	72
45	0.182	84	0.030	93
46	0.141	76	0.275	36
47	0.182	82	0.189	41
48	2.8	32	0.655	25
49	0.449	70	0.153	38
50	0.166	51	0.047	30
51	1.2	17	0.263	36
52	0.472	22	>10	
53	0.460	20	0.289	24
54	2.8	33	0.367	28
55	1.3	20	0.394	36
56	0.525	22	0.222	23
57	1.3	96	0.246	77
58	0.067	81	0.050	66
59	0.055	74	0.05	62
60	0.401	84	0.403	55
61	1.4	29	1	27
62	1.7	27	0.886	27
63	0.361	91	0.609	44
64	0.276	45	0.061	80
65	0.067	90	0.029	86
66	0.319	83	0.102	77

	67	0.160	75	0.046	73
	68	0.154	68	0.070	68
	69	0.113	68	0.066	57
	70	0.303	67	0.089	42
	71	0.297	36	0.170	33
	72	0.389	23	>10	
	73	1.2	31	5.8	34
	74	0.048	82	0.052	53
	75	0.100	90	0.127	49
	76	0.144	9 0	0.184	51
	77	0.171	74	0.144	59
	78	0.115	81	1.7	30
	79	0.218	69	0.169	30
	80	0.166	92	0.253	57
	81	1.3	67	0.762	45
	82	1.3	71	>10	
	83	0.106	69	0.084	42
	84	0.046	79	0.064	55
	85	0.114	81	0.117	44
	86	0.123	83	0.070	73
	87	0.182	89	0.084	86
[1029]	88	0.296	91	0.297	64
	89	0.139	76	0.127	42
	90	0.095	92	0.030	88
	91	0.333	73	0.116	63
	92	0.041	85	0.016	61
	93	0.026	59	0.252	29
	94	0.178	55	>10	
	95	0.361	49	>10	
	96	3.8	61	3.8	66
	97	1.8	66	5.1	64
	98	1.8	39	1.5	22
	99	0.011	97	0.002	97
	100	0.006	97	0.001	98
	101	0.157	71	0.107	23
	102	0.220	69	0.164	23
	103	0.023	91	0.003	97
	104	0.042	72	0.023	82
	105	0.043	92	0.074	75
	106	0.381	43	0.093	86
	107	0.265	28	0.158	38
	108	0.016	96	0.026	89
	109	0.121	30	0.045	71

[1030]

110	0.118	72	0.105	55
111	0.206	56	0.085	61
112	0.075	90	0.007	95
113	0.049	95	0.096	27
114	0.068	78	0.052	62
115	0.008	97	0.004	87
116	0.068	81	0.023	82
117	0.198	88	0.216	49
118	0.453	78	0.335	51
119	0.105	93	0.017	94
120	0.003	97	0.002	97
121	0.336	92	0.169	93
122	0.048	96	0.022	97
123	0.056	87	0.010	95
124	0.318	96	0.115	96
125	0.427	86	0.124	95
126	0.079	93	0.151	53
127	0.170	85	0.213	57
128	0.181	64	0.104	42
129	0.193	60	0.113	60
130	0.138	97	0.048	97
131	0.062	92	0.091	69
132	0.097	84	0.146	58
133	0.273	72	0.185	51
134	0.111	89	>10	
135	0.231	94	0.095	92
136	0.204	95	0.099	93
137	0.008	96	0.003	95
138	0.189	83	0.027	92
139	0.109	26	>1	
140	0.061	86	0.055	60
141	0.037	93	0.121	32
142	0.218	99	0.374	26
143	0.243	66	>1	
144	0.097	88	0.137	50
145	0.078	92	0.246	31
146	0.009	94	0.005	93
147	0.087	87	0.155	28
148	0.177	43	0.119	38
149	0.115	35	>1	
150	0.445	47	>10	
151	0.151	81	0.172	26
152	0.172	65	>1	

[1031]

153	0.122	36	>1	
154	0.293	47	>1	
155	0.106	87	0.122	61
156	0.035	96	0.058	92
157	0.443	43	0.131	66
158	0.046	93	0.090	85

* * *

[1032] 除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的相同含义。

[1033] 因此,应当理解,尽管已经通过优选实施方案和任选的特征具体地公开了本公开,但是本领域技术人员可采用本文公开的其中实施的公开内容的修改、改进和变化,并且这种修改、改进和变化被认为是在本公开的范围内。这里提供的材料、方法和实施例代表优选实施方案,是示例性的,并且不旨在限制本公开的范围。

[1034] 本文已经广泛和一般地描述了本公开。落入通用公开内容内的每个较窄种类和亚属分组也形成本公开的一部分。这包括本公开的通用描述,其前提条件或负面限制从该属中去除任何主题,而不管本文中是否具体叙述所切除的材料。

[1035] 另外,在根据马库什组描述本公开的特征或方面的情况下,本领域技术人员将认识到,本公开还由此根据马库什组的任何单个成员或成员亚组进行描述。

[1036] 应当理解,虽然已经结合上述实施方案描述了本公开,但是前面的描述和实施例旨在说明而非限制本公开的范围。本公开的范围内的其他方面、优点和修改对于本公开所属领域的技术人员将是显而易见的。