



(21) 申请号 202280064042.4

(22) 申请日 2022.07.22

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2024.03.21

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/038084 2022.07.22

(87) PCT国际申请的公布数据
W02023/004163 EN 2023.01.26

(71) 申请人 纽力克斯治疗公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 C·桂杜奇 M·诺维斯基

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公
司 72001
专利代理师 初明明 彭昶

(51) Int. Cl.

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

权利要求书22页 说明书68页 附图7页

(54) 发明名称

用于降解BTK并具有增强的IMiD活性的双官能化合物

(57) 摘要

本发明涉及可用于通过泛素蛋白水解途径降解BTK的化合物,其具有增强的IMiD活性。本发明还提供了包含所述化合物的药学上可接受的组合物以及使用所述组合物治疗各种疾病、病症或病况的方法。

1. 治疗或预防有需要的受试者的疾病的方法,所述方法包含向所述受试者施用一定量的双官能化合物的步骤,其中所述双官能化合物能够诱导布鲁顿氏(Bruton' s)酪氨酸激酶的蛋白水解降解,其中所述化合物具有增强的IMiD活性,和其中所述量可有效治疗或预防所述疾病。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述疾病或病症是癌症。

3. 根据前述权利要求任一项所述的方法,其中,所述疾病或病症是B细胞恶性肿瘤。

4. 根据前述权利要求任一项所述的方法,其中,所述癌症选自由以下组成的组:慢性淋巴细胞白血病(CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、转化性CLL或Richter转化、小细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤(FL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、非霍奇金淋巴瘤、套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区淋巴瘤(MZL)、华氏巨球蛋白血症(WM)、中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、转移性黑色素瘤、头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、铂耐药上皮性卵巢癌(EOC)、胃癌、转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)、三阴性乳腺癌(TNBC)、肌层浸润性尿路上皮癌、间皮瘤、宫颈癌、微卫星稳定型结直肠癌(MSS CRC)、和多发性骨髓瘤(MM)。

5. 根据前述权利要求任一项所述的方法,其中,所述疾病选自由以下组成的组:华氏巨球蛋白血症(Waldenstrom' s macroglobulinemia)、边缘区淋巴瘤(MZL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、DLBCL、滤泡性淋巴瘤、和慢性淋巴细胞白血病。

6. 根据前述权利要求任一项所述的方法,其中,所述疾病或病症是多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、卡波西肉瘤(karposi sarcoma)、或移植后淋巴增殖性疾病。

7. 根据前述权利要求任一项所述的方法,其中,所述疾病或病症是移植物抗宿主病。

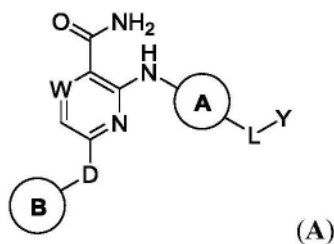
8. 根据前述权利要求任一项所述的方法,其中,所述受试者具有C481突变型布鲁顿氏(Bruton' s)酪氨酸激酶。

9. 根据权利要求1-7任一项所述的方法,其中,所述受试者具有C481S、L528W、M437R、或V416L突变型布鲁顿氏(Bruton' s)酪氨酸激酶。

10. 根据权利要求1-7任一项所述的方法,其中,所述受试者患有选自由以下组成的组的疾病或病症:具有BTK C481突变的慢性淋巴细胞白血病(CLL);无BTK C481突变的CLL;套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区淋巴瘤(MZL)、华氏巨球蛋白血症(WM);滤泡性淋巴瘤(FL);和弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。

11. 根据前述权利要求任一项所述的方法,其中,所述癌症对依鲁替尼(ibrutinib)耐药。

12. 根据前述权利要求任一项所述的方法,其中,所述双官能化合物是式(A)所示化合物:



或其药学上可接受的盐,其中,

W是CH或N;

D是键或-NH-;

环A是苯基,9-10个原子组成的双环芳基,5-6个原子组成的部分不饱和或完全不饱和的单环杂环,或9-10个原子组成的双环杂芳基,其中环A的所述单环杂环和双环杂芳基各自具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子,其中环A任选且独立地被至多3个选自卤素、-CN、-COOH、NH₂和任选取代的C₁-6烷基的取代基取代;

环B是苯基,5-6个原子组成的杂芳基,4-6个原子组成的杂环烷基,或8-10个原子组成的螺双环杂环,其中环B是任选取代的,和其中环B的所述杂芳基和杂环烷基各自具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子;

L是-X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-;

X¹是键,-C(O)-N(R)-,-N(R)-C(O)-,-(O-CH₂-CH₂)_m-,-O(C₆H₄)-,-(O-CH₂-CH₂-CH₂)_m-,-C₁₋₅烷基-,具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子的7-12个原子组成的螺双环杂环烷基或稠合双环杂环烷基,或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基,其中X¹的所述单环杂环烷基和双环杂环烷基各自任选地被-CH₃取代;

X²是键,-(O-CH₂-CH₂)_n-,-(CH₂-CH₂-O)_n-,-N(R)-C(O)-,-N(R)-,-C(O)-,-C₁₋₅烷基-,4-6个原子组成的单环杂环烷基,或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基;

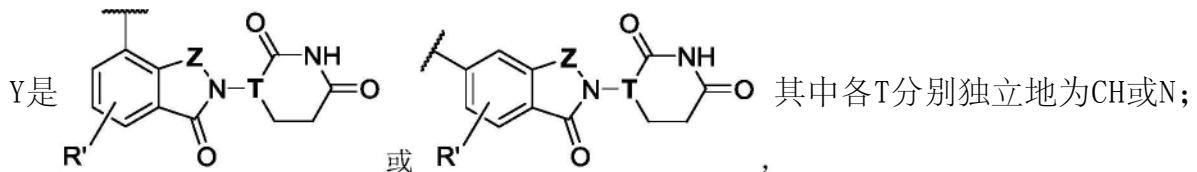
X³是键,-C₁₋₈烷基-, -C≡C-,4-6个原子组成的环烷基,-N(R)-,-N(R)-C(O)-,-(O-CH₂-CH₂)_p-,-(CH₂-CH₂-O)_p- ,或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的杂环烷基、其中所述杂环烷基任选地被-CH₃取代;

X⁴是键,-CH₂-CH₂-N(R)-,-N(R)-,-C₁₋₄烷基-, -(O-CH₂-CH₂-CH₂)_m- ,5-6个原子组成的饱和、部分不饱和或完全不饱和的碳环,或具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子的5-6个原子组成的饱和、部分不饱和或完全不饱和的杂环;

X⁵是键,-C₁₋₄烷基-, -N(R)-,-O-, -C(O)-,或-C(O)-N(R)-;

各R分别独立地为H或-C₁₋₃烷基;和

m、n和p各自独立地为从1至3的整数;和

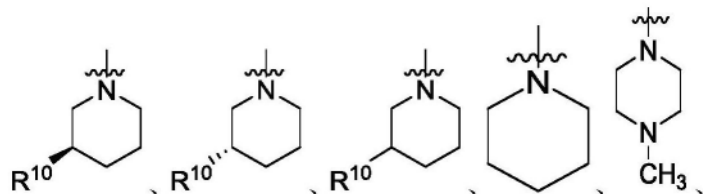


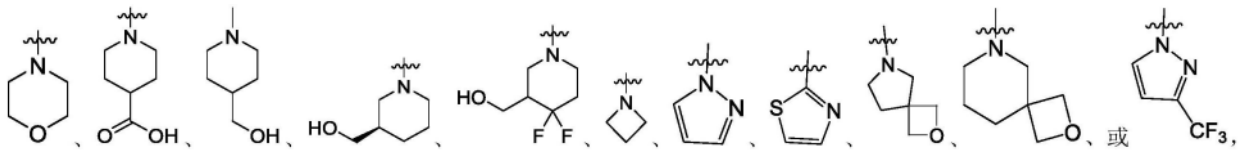
和各Z分别独立地为-CH₂-或-C(O)-;和各R'分别为H、甲基、或NH₂。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中,环B是具有1-2个N原子的任选取代的5-6个原子组成的杂环烷基。

14. 根据权利要求12所述的方法,其中,环B是具有1-2个独立选自N和S的杂原子的任选取代的5-6个原子组成的杂芳基。

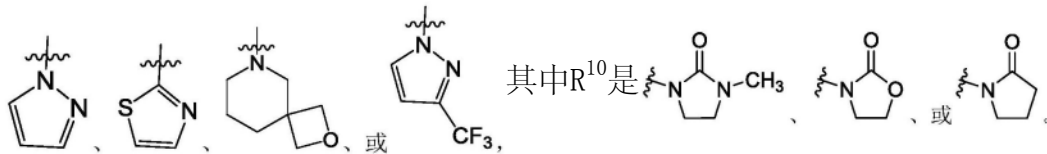
15. 根据权利要求12所述的方法,其中,环B是





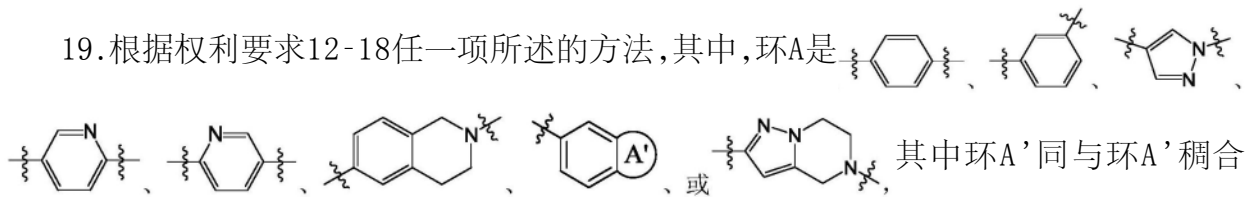
其中R¹⁰是 、、或 和其中R¹是C₁₋₄烷基基团。

16. 根据权利要求12或15所述的方法, 其中, 环B是 、、、

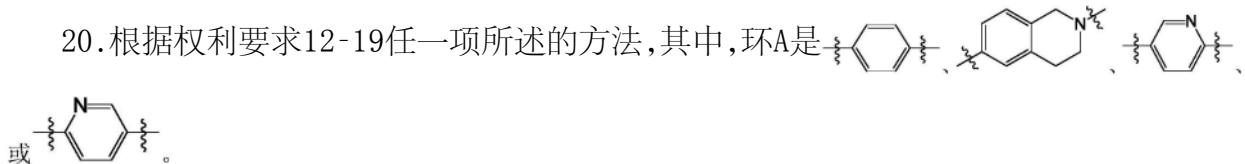


17. 根据权利要求15或16所述的方法, 其中, 环B是

18. 根据权利要求15-17任一项所述的方法, 其中, R¹⁰是



其中环A' 同与环A' 稠合的所述苯基环一起形成9-10个原子组成的双环芳基或9-10个原子组成的双环杂芳基, 其中所述双环杂芳基具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子。



21. 根据权利要求12-20任一项所述的方法, 或其药学上可接受的盐, 其中, X¹、X²和X⁵中的至少一个是-N(R)-、-C(O)-N(R)-、或-CH₂-。

22. 根据权利要求12-21任一项所述的方法, 其中, X¹是-C(O)-N(R)-。

23. 根据权利要求12-22任一项所述的方法, 或其药学上可接受的盐, 其中, X²是-(O-CH₂-CH₂)_n-、
-(CH₂-CH₂-O)_n-、或-C₁₋₅烷基-。

24. 根据权利要求12-23任一项所述的方法, 其中, X³是键、-C≡C-、-C₁₋₄烷基-、或-N(R)-。

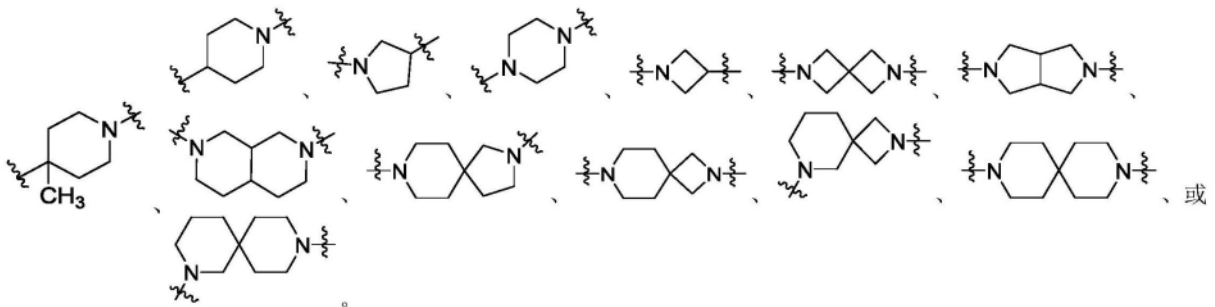
25. 根据权利要求12-24任一项所述的方法, 其中, X⁴是键、-CH₂-、或-N(R)-。

26. 根据权利要求12-25任一项所述的化合物或药学上可接受的盐, 其中, X⁵是键。

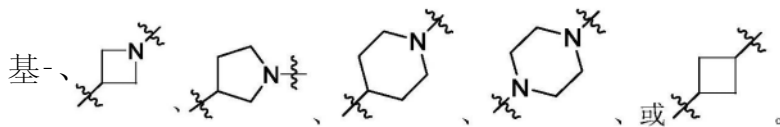
27. 根据权利要求12-25任一项所述的方法, 其中, X¹是-(O-CH₂-CH₂-CH₂)_m-、m是1, 和X²

是-C(O)-N(R)-。

28. 根据权利要求12-20和23-27任一项所述的方法,其中, X¹是-CH₂-、-C(O)-、

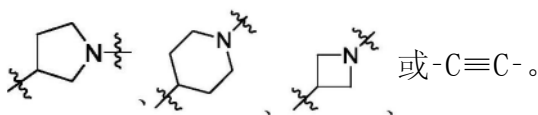


29. 根据权利要求12-20、22和24-28任一项所述的方法,其中, X²是键、-C(O)-、-C₁₋₅烷

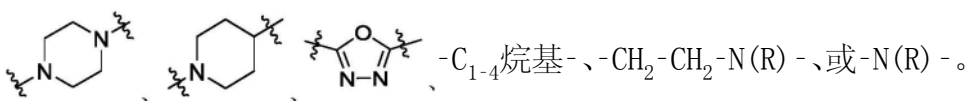


30. 根据权利要求12-21或27-29任一项所述的方法,其中, X³是键、-C₁₋₄烷基-、4-6个原子组成的环烷基、或-N(R)-。

31. 根据权利要求12-21或27-30任一项所述的方法,其中, X³是键、-C₁₋₄烷基-、-NH-、

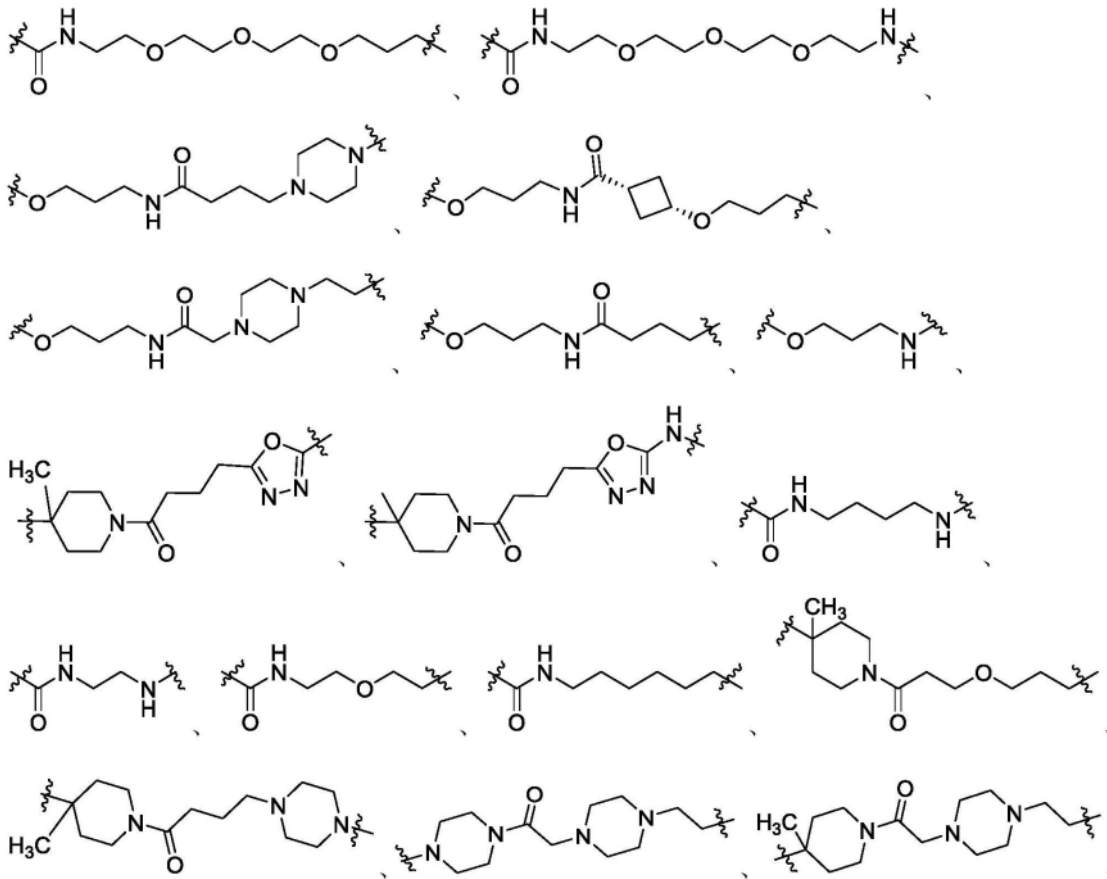


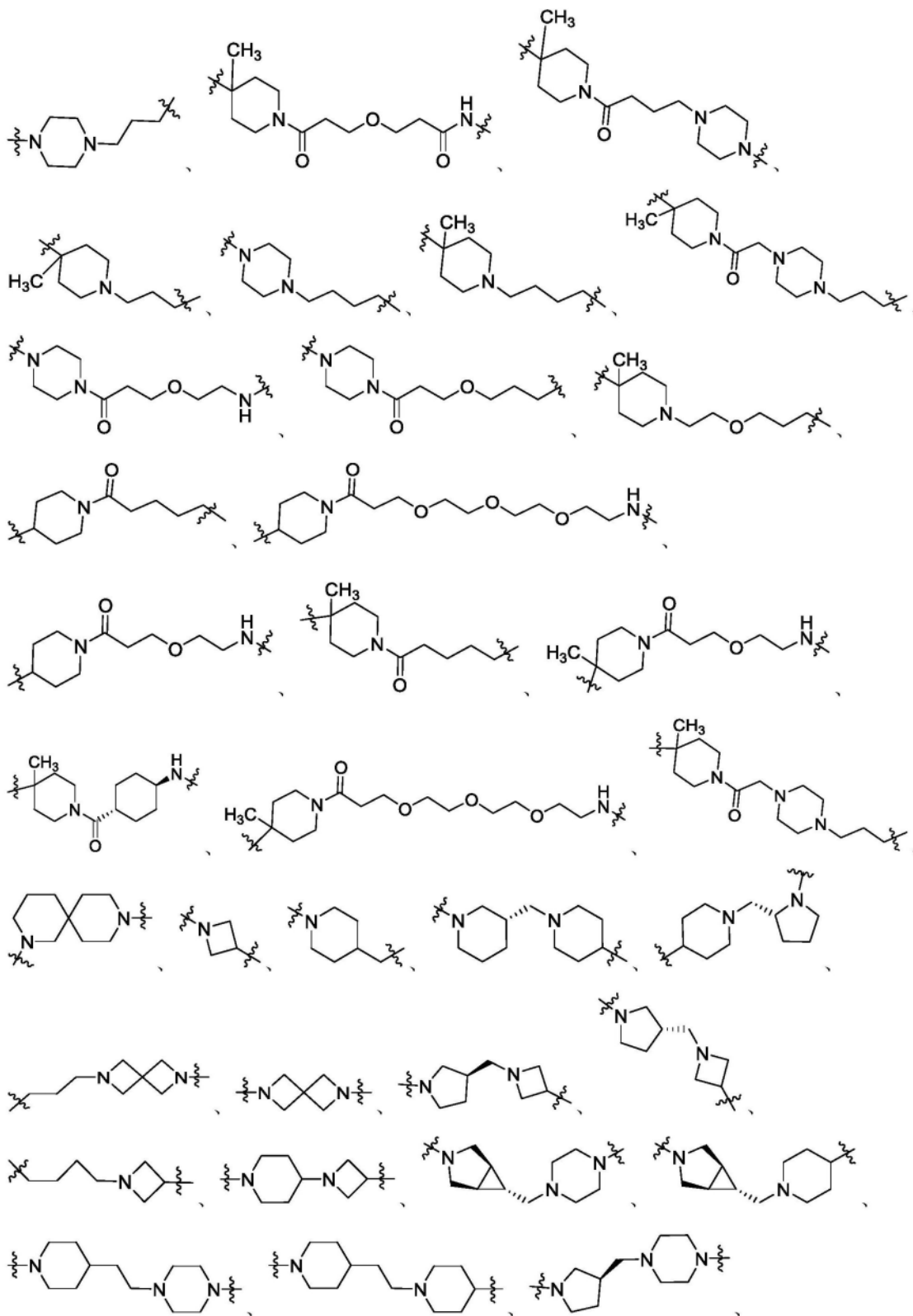
32. 根据权利要求12-21或27-31任一项所述的方法,其中, X⁴是键、

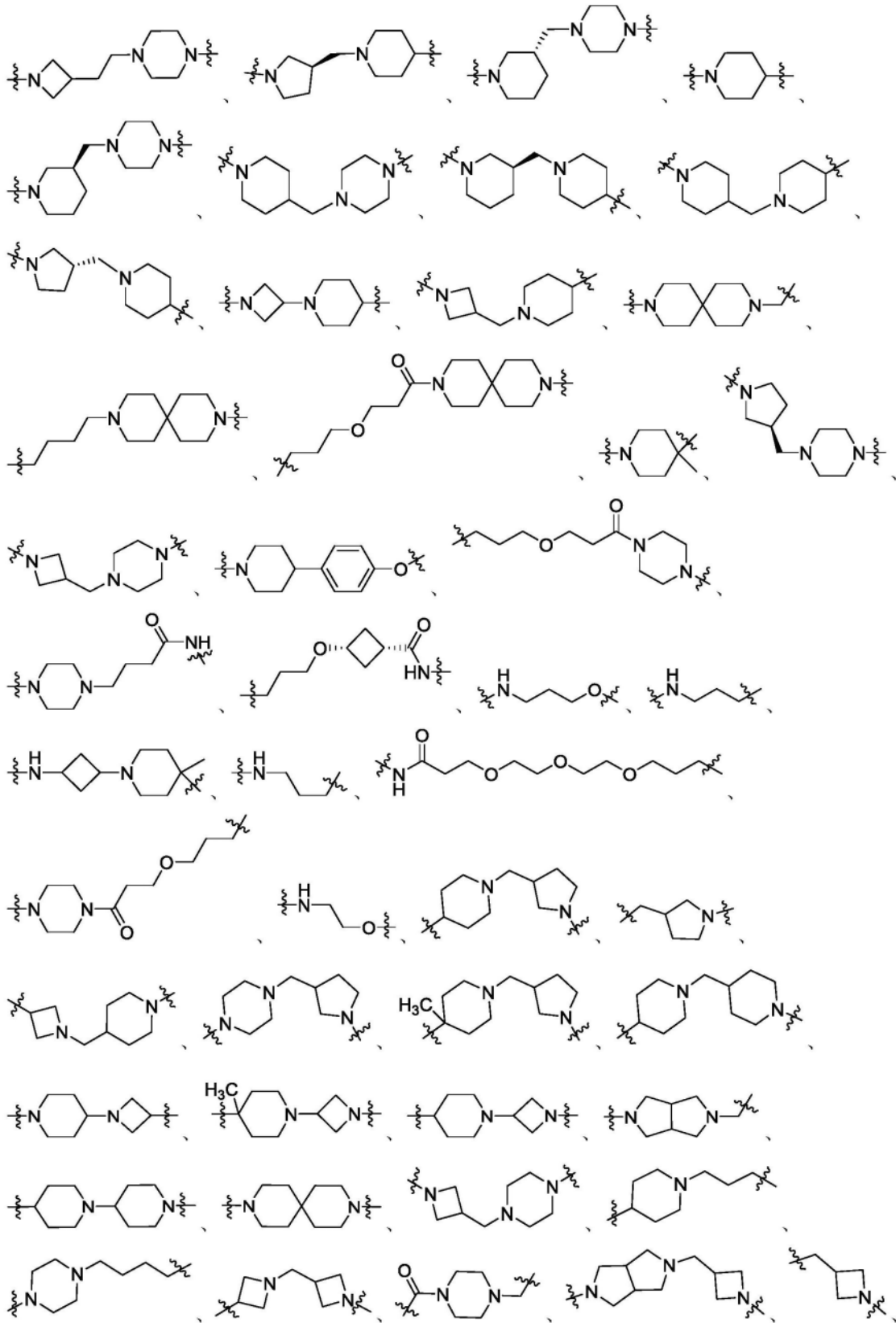


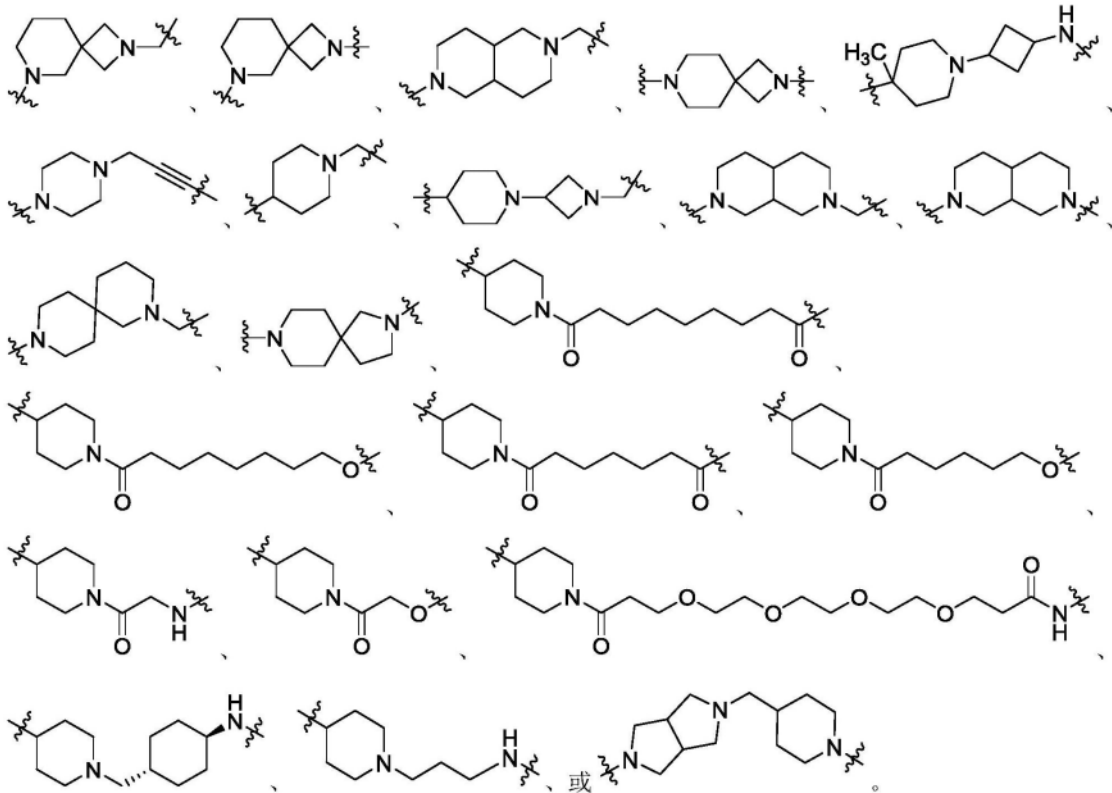
33. 根据权利要求12-21或27-32任一项所述的方法,其中, X⁵是键、-C₁₋₄烷基-、-N(R)-、或-C(O)-N(R)-。

34. 根据权利要求12-33任一项所述的方法,其中, L是 





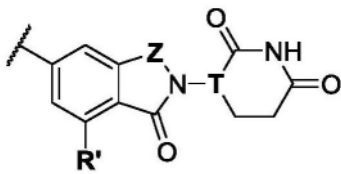




35. 根据权利要求12-34任一项所述的方法, 其中, Y是



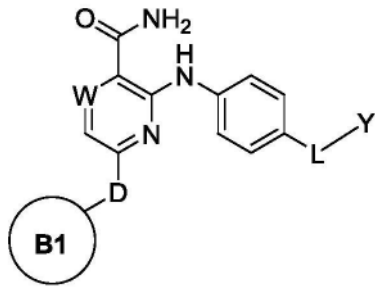
、或



36. 根据权利要求12-35任一项所述的方法, 其中, Z是CH。

37. 根据权利要求12-36任一项所述的方法, 其中, Z是-C(O)-。

38. 根据权利要求12所述的方法, 其中, 式(A)所示化合物是式(B)的化合物:



或其药学上可接受的盐, 其中,

W是CH或N;

D是键或-NH-;

环B1是4-6个原子组成的完全饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环杂环, 或8-10个原

子组成的完全饱和的螺双环杂环,其中环B1具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子、且任选地被1-3个选自卤素、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、或任选地被氧代取代并具有1-2个独立选自N或O的杂原子的5个原子组成的杂环烷基的基团取代;

L是 $-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-$;

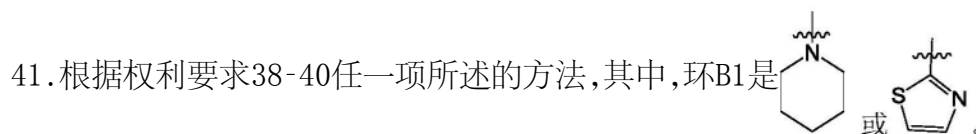
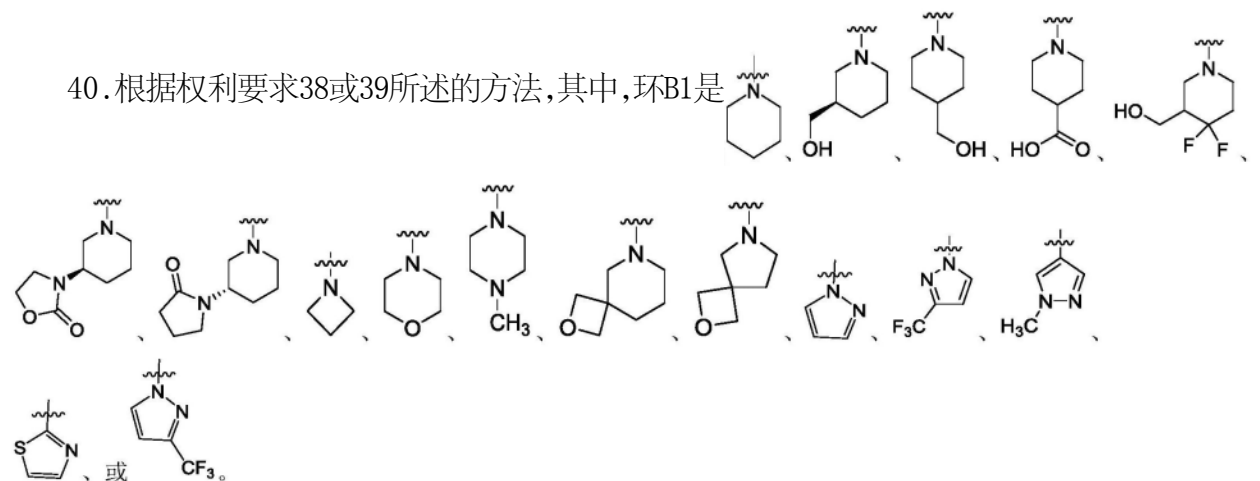
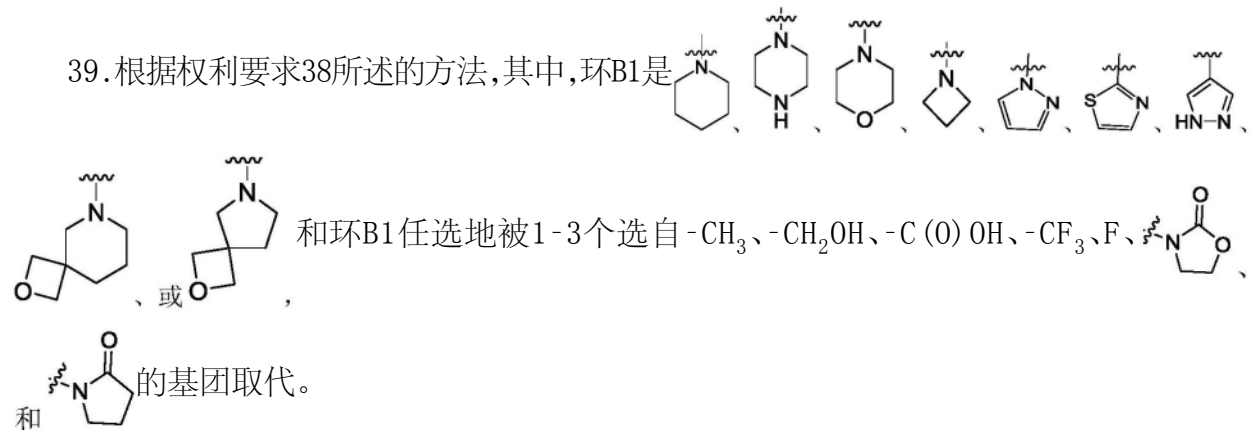
X^1 是 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{N}(\text{R})-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{O}(\text{C}_6\text{H}_4)-$ 、 $-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{C}_{1-5}$ 烷基-,具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子的7-12个原子组成的螺双环杂环烷基或稠合双环杂环烷基,或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基,其中 X^1 的所述单环杂环烷基和双环杂环烷基各自任选地被 $-\text{CH}_3$ 取代;

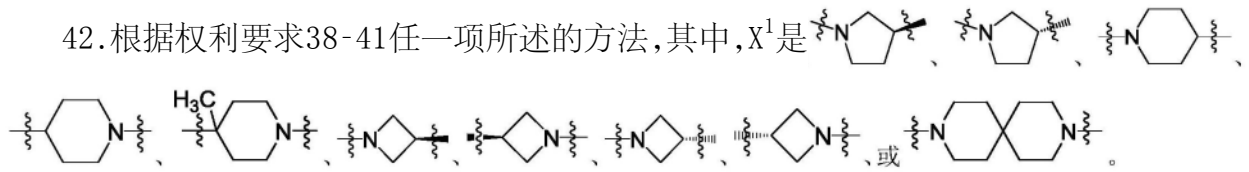
X^2 是键、 $-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-$ 、 $-\text{N}(\text{R})-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}_{1-5}$ 烷基-,4-6个原子组成的单环杂环烷基,或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基;

X^3 是键、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基-, $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、4-6个原子组成的环烷基、 $-\text{N}(\text{R})-$ 、 $-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_p-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_p-$ 、或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的杂环烷基、其中所述杂环烷基任选地被 $-\text{CH}_3$ 取代;

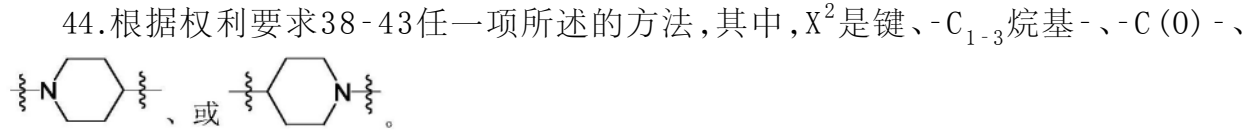
各R分别独立地为H或 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基;和

m、n和p各自独立地为从1至3的整数。

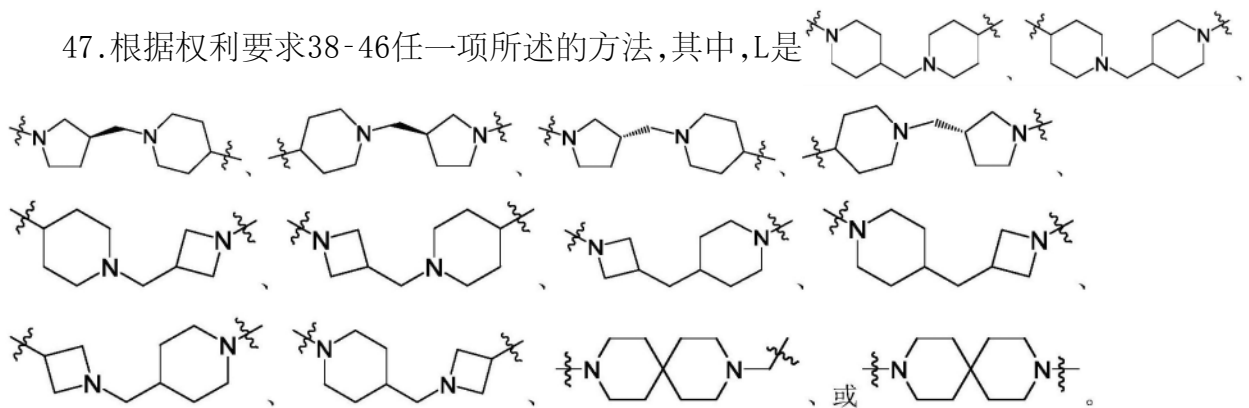
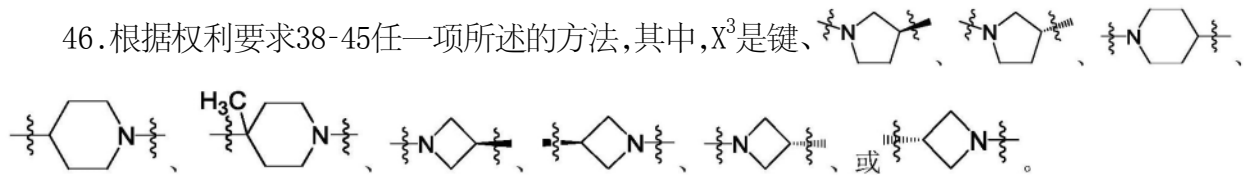




43. 根据权利要求38-42任一项所述的方法,其中, X^2 是键、 $-C_{1-5}$ 烷基-、4-6个原子组成的单环环烷基、或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基。

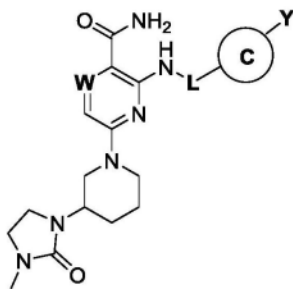


45. 根据权利要求38-44任一项所述的方法,其中, X^3 是键、 $-C_{1-4}$ 烷基-、 $-N(R)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)_p-$ 、或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的杂环烷基、其中所述杂环烷基任选地被 $-CH_3$ 取代。



48. 根据权利要求38-47任一项所述的方法,其中,W是N,和D是键。

49. 根据权利要求12所述的方法,其中,式(A)所示化合物是式(C)的化合物:



(C)

或其药学上可接受的盐,其中,

W是CH或N;

环C是苯基,或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的饱和、部分不饱和或完全不饱和的5-6个原子组成的单环杂环,其中环C的所述苯基和杂环各自是任选取代的;

L是 $-X^1-X^2-X^3-$;

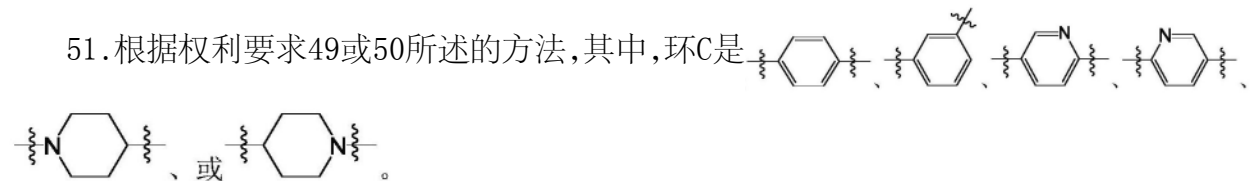
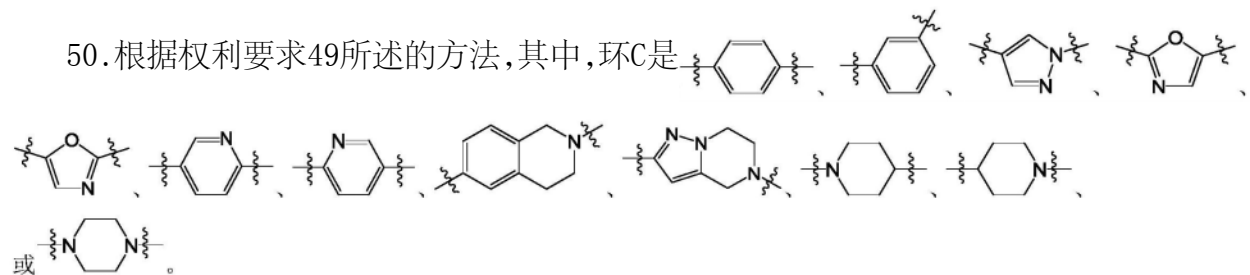
X^1 是-C(O)-N(R)-, -N(R)-C(O)-, -(O-CH₂-CH₂)_m-, -O-(C₆H₄)-, -(O-CH₂-CH₂-CH₂)_m-, -C₁₋₅烷基-, 具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子的7-12个原子组成的螺双环杂环烷基, 或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基, 其中 X^1 的所述双环杂环烷基和所述单环杂环烷基各自任选地被-CH₃取代;

X^2 是键, -(O-CH₂-CH₂)_n-, -(CH₂-CH₂-O)_n-, -N(R)-C(O)-, -N(R)-, -C(O)-, -C₁₋₅烷基-, 4-6个原子组成的单环杂环烷基, 或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基;

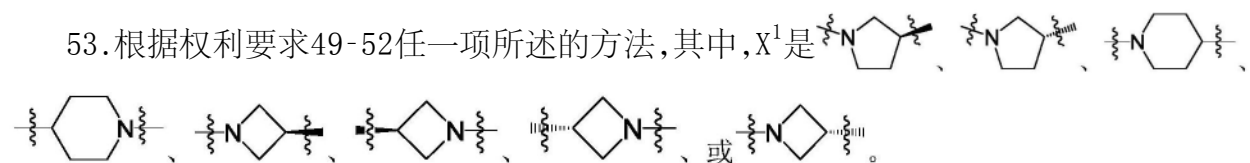
X^3 是键, -C₁₋₄烷基-, -C≡C-, 4-6个原子组成的环烷基, -N(R)-, -(O-CH₂-CH₂)_p-, -(CH₂-CH₂-O)_p-, 或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的杂环烷基, 其中所述杂环烷基任选地被-CH₃取代;

各R分别独立地为H或-C₁₋₃烷基; 和

m、n和p各自独立地为从1至3的整数。



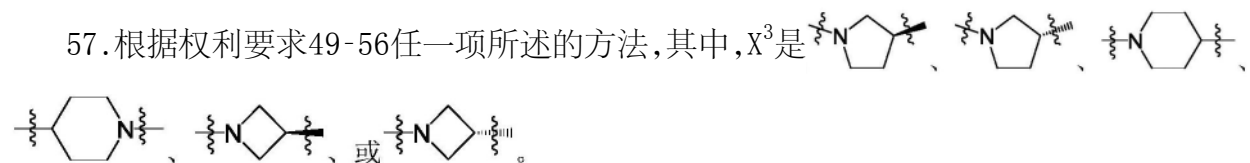
52. 根据权利要求49-51任一项所述的方法, 其中, X^1 是具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基。



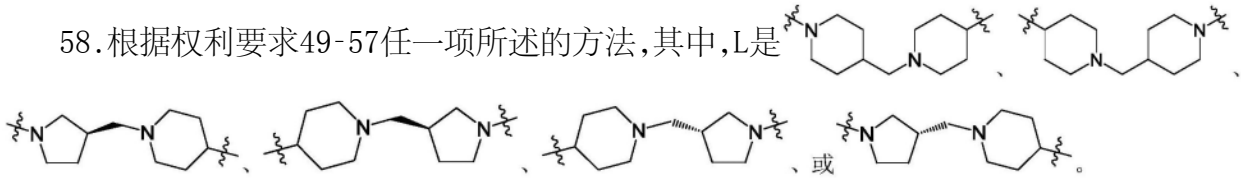
54. 根据权利要求49-53任一项所述的方法, 其中, X^2 是键、-C₁₋₅烷基-, 4-6个原子组成的单环杂环烷基, 或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基。

55. 根据权利要求47-56任一项所述的化合物或药学上可接受的盐, 其中, X^2 是键、或-C₁₋₃烷基-。

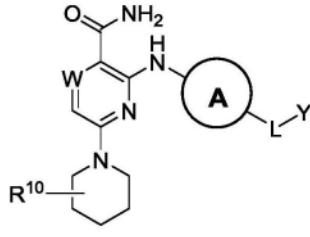
56. 根据权利要求49-55任一项所述的方法, 其中, X^3 是4-6个原子组成的环烷基, -N(R)-, 或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的杂环烷基, 其中所述杂环烷基任选地被-CH₃取代。



58. 根据权利要求49-57任一项所述的方法,其中,L是

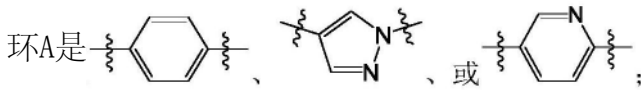


59. 根据权利要求12所述的方法,其中,式(A)所示化合物是式(D)的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中,

W是CH或N;



L是 $-X^1-X^2-X^3-$;

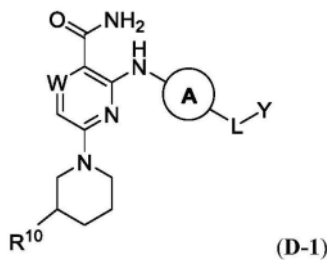
X^1 是 $-C_{1-5}$ 烷基-,或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基,其中 X^1 的所述单环杂环烷基任选地被 $-CH_3$ 取代;

X^2 是键, $-C_{1-5}$ 烷基-,或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基,其中 X^1 的所述单环杂环烷基任选地被 $-CH_3$ 取代;

X^3 是键, $-C_{1-4}$ 烷基-,4-6个原子组成的单环环烷基,或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的杂环烷基、其中所述杂环烷基任选地被 $-CH_3$ 取代;和

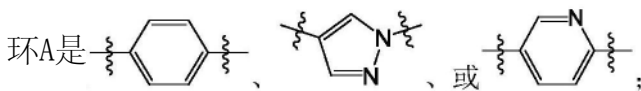
R^{10} 是卤素、 $-C_{1-5}$ 烷基、3-6个原子组成的环烷基、5-6个原子组成的杂环烷基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、

60. 根据权利要求59所述的方法,其中,式(D)所示化合物是式(D-1)的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中,

W是CH或N;

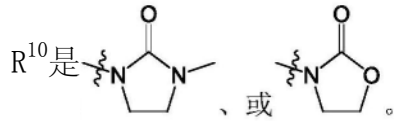


L是 $-X^1-X^2-X^3-$;

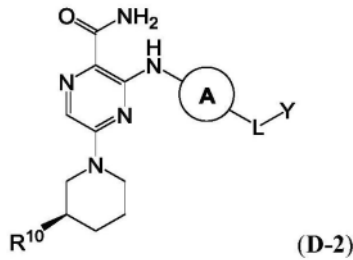
X^1 是 $-C_{1-5}$ 烷基-,或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基,其中 X^1 的所述单环杂环烷基任选地被 $-CH_3$ 取代;

X^2 是键, $-C_{1-5}$ 烷基-, 或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基, 其中 X^1 的所述单环杂环烷基任选地被 $-CH_3$ 取代;

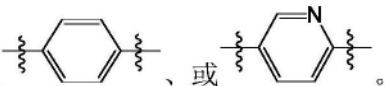
X^3 是键, $-C_{1-4}$ 烷基-, 4-6个原子组成的单环环烷基, 或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的杂环烷基, 其中所述杂环烷基任选地被 $-CH_3$ 取代; 和



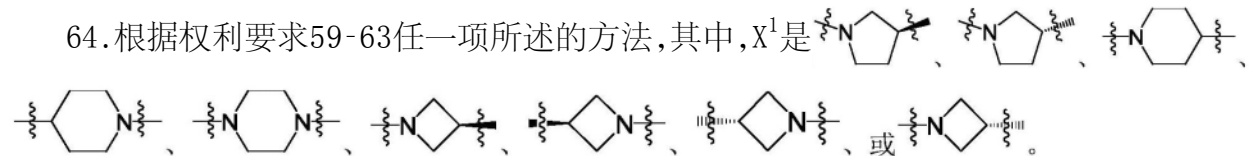
61. 根据权利要求59或61所述的方法, 其中, 式(D)所示化合物是式(D-2)的化合物:



或其药学上可接受的盐。

62. 根据权利要求59-61任一项所述的方法, 其中, 环A是  , 或

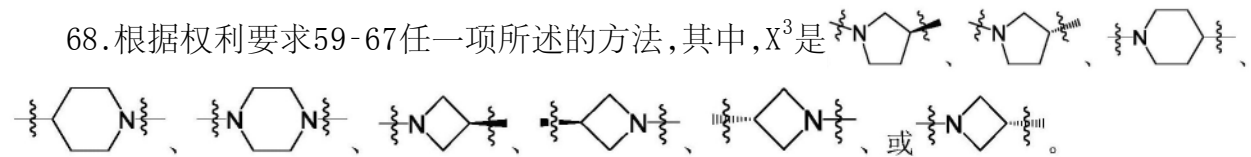
63. 根据权利要求59-62任一项所述的方法, 其中, X^1 是具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基, 其中 X^1 的所述单环杂环烷基任选地被 $-CH_3$ 取代。

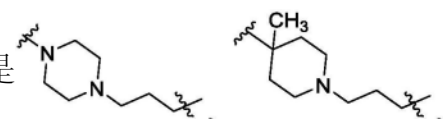
64. 根据权利要求59-63任一项所述的方法, 其中, X^1 是  , 或

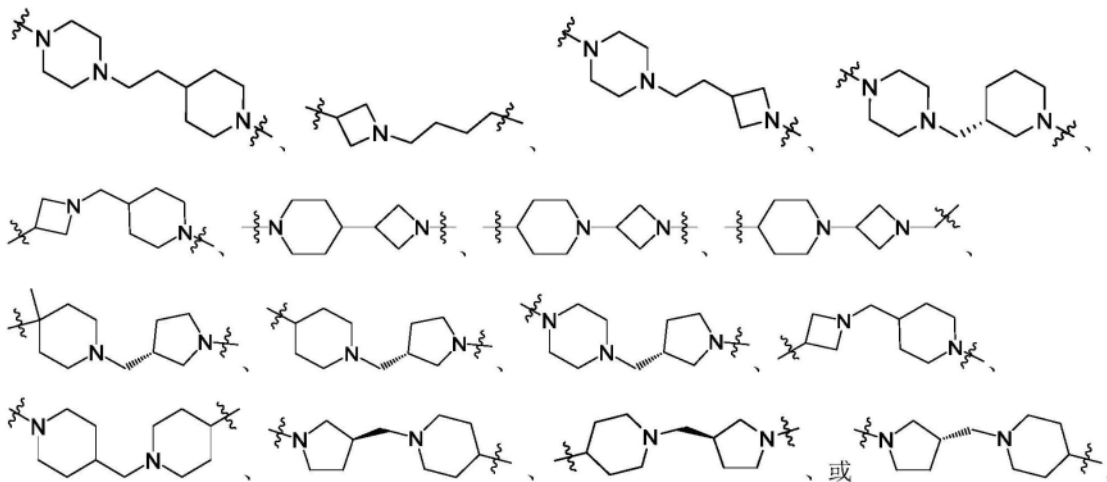
65. 根据权利要求59-64任一项所述的方法, 其中, X^2 是键、 $-C_{1-5}$ 烷基-, 4-6个原子组成的单环环烷基、或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基。

66. 根据权利要求59-65任一项所述的方法, 其中, X^2 是键、或 $-C_{1-4}$ 烷基-。

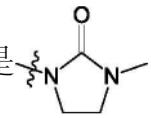
67. 根据权利要求59-66任一项所述的方法, 其中, X^3 是键、4-6个原子组成的单环环烷基、或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基。

68. 根据权利要求59-67任一项所述的方法, 其中, X^3 是  , 或

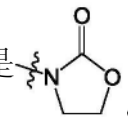
69. 根据权利要求59-68任一项所述的方法, 其中, L是  ,



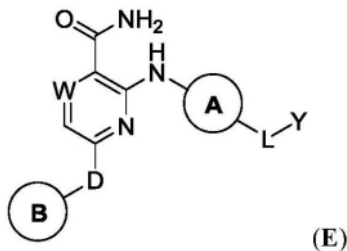
70. 根据权利要求59-71任一项所述的方法,其中, R^{10} 是



71. 根据权利要求59-70任一项所述的方法,其中, R^{10} 是



72. 根据权利要求12所述的方法,其中,式(A)所示化合物是式(E)的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中,

D是键或-NH-;

W是N或CH;

环A是苯基,9-10个原子组成的双环芳基,5-6个原子组成的部分不饱和或完全不饱和的单环杂环,或9-10个原子组成的双环杂芳基,其中环A的所述单环杂环和双环杂芳基各自具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子;

环B是任选取代的5-6个原子组成的饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环杂环,或任选取代的8-10个原子组成的螺双环杂环,其中环B具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子;

L是 $-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$;

X^1 是键, $-C(O)-N(R)-$, $-N(R)-C(O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_m-$, $-O(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, $-C_{1-5}$ 烷基-, 具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子的7-12个原子组成的螺双环杂环烷基,或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基,其中 X^1 的所述单环杂环烷基和双环杂环烷基各自任选地被 $-CH_3$ 取代;

X^2 是键, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, $-N(R)-C(O)-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$, $-C_{1-5}$ 烷基-, 4-6个原子组成的单环杂环烷基,或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基;

X³是键, -C₁₋₄烷基-, -C≡C-, 4-6个原子组成的环烷基, -N(R)-, -(O-CH₂-CH₂)_p-, -(CH₂-CH₂-O)_p-, 或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的杂环烷基、其中所述杂环烷基任选地被-CH₃取代;

X⁴是键, -CH₂-CH₂-N(R)-, -N(R)-, -C₁₋₄烷基-, -(O-CH₂-CH₂-CH₂)_m-, 5-6个原子组成的饱和、部分不饱和或完全不饱和的碳环, 或具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子的5-6个原子组成的饱和、部分不饱和或完全不饱和的杂环;

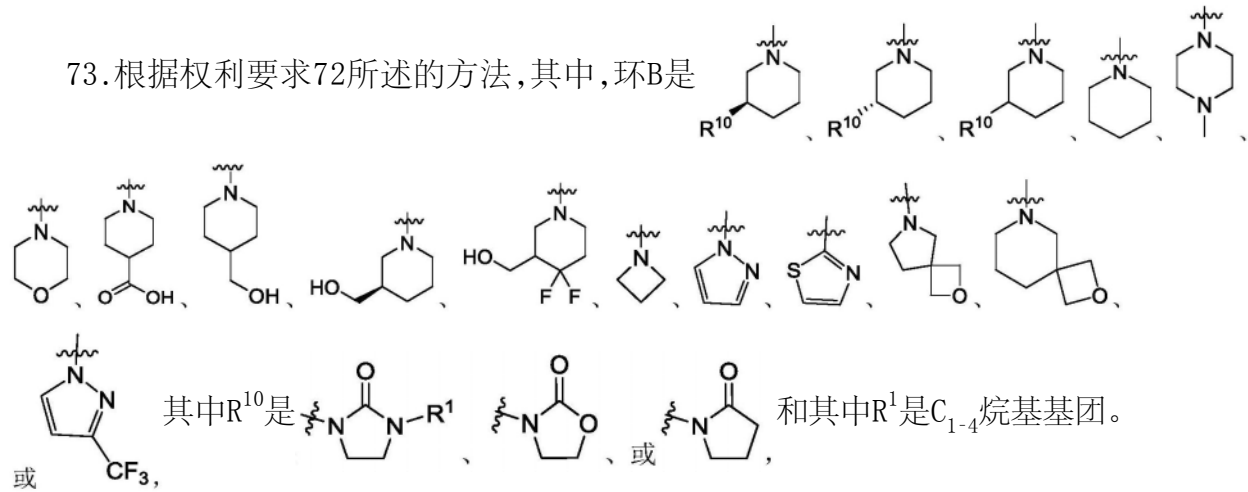
X⁵是键, -N(R)-, 或-C(O)-N(R)-;

各R分别独立地为H或-C₁₋₃烷基;

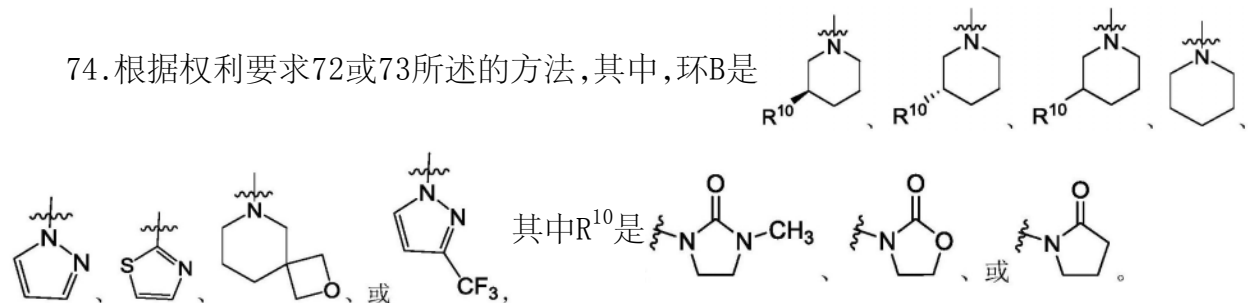
m、n和p各自独立地为从1至3的整数; 和

其中X¹、X²、X³、X⁴和X⁵中的至少一个具有N原子, 和Y在X¹、X²、X³、X⁴或X⁵的N原子处直接与L连接。

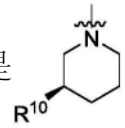
73. 根据权利要求72所述的方法, 其中, 环B是



74. 根据权利要求72或73所述的方法, 其中, 环B是

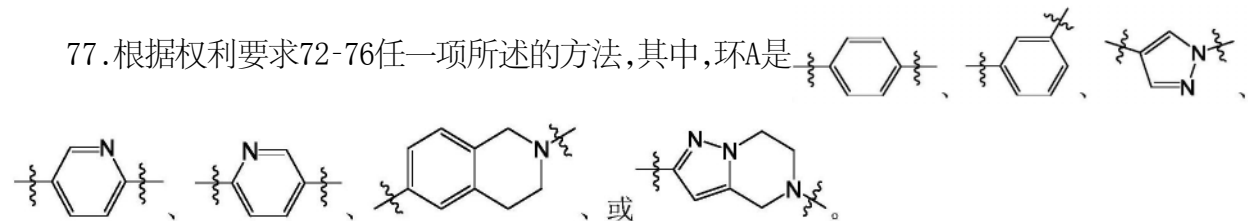


75. 根据权利要求72-74任一项所述的方法, 其中, 环B是



76. 根据权利要求72-75任一项所述的方法, 其中, R¹⁰是

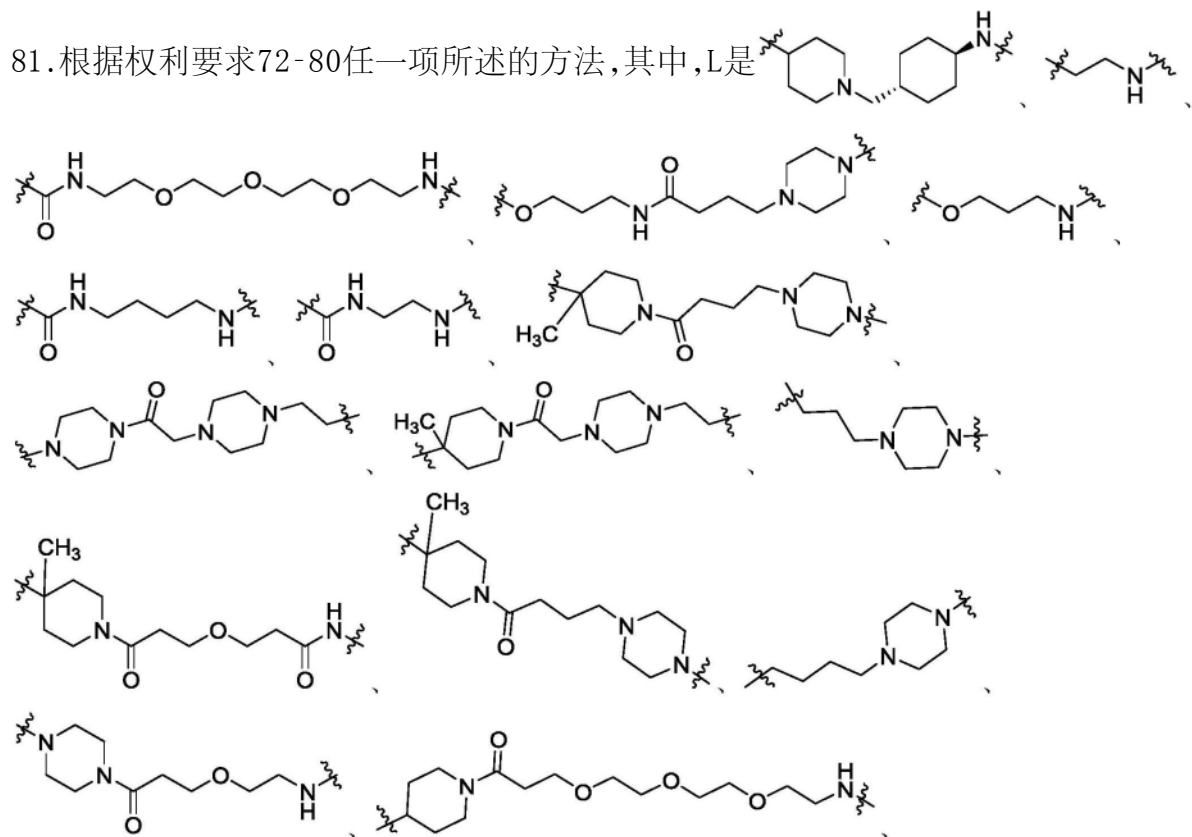
77. 根据权利要求72-76任一项所述的方法, 其中, 环A是

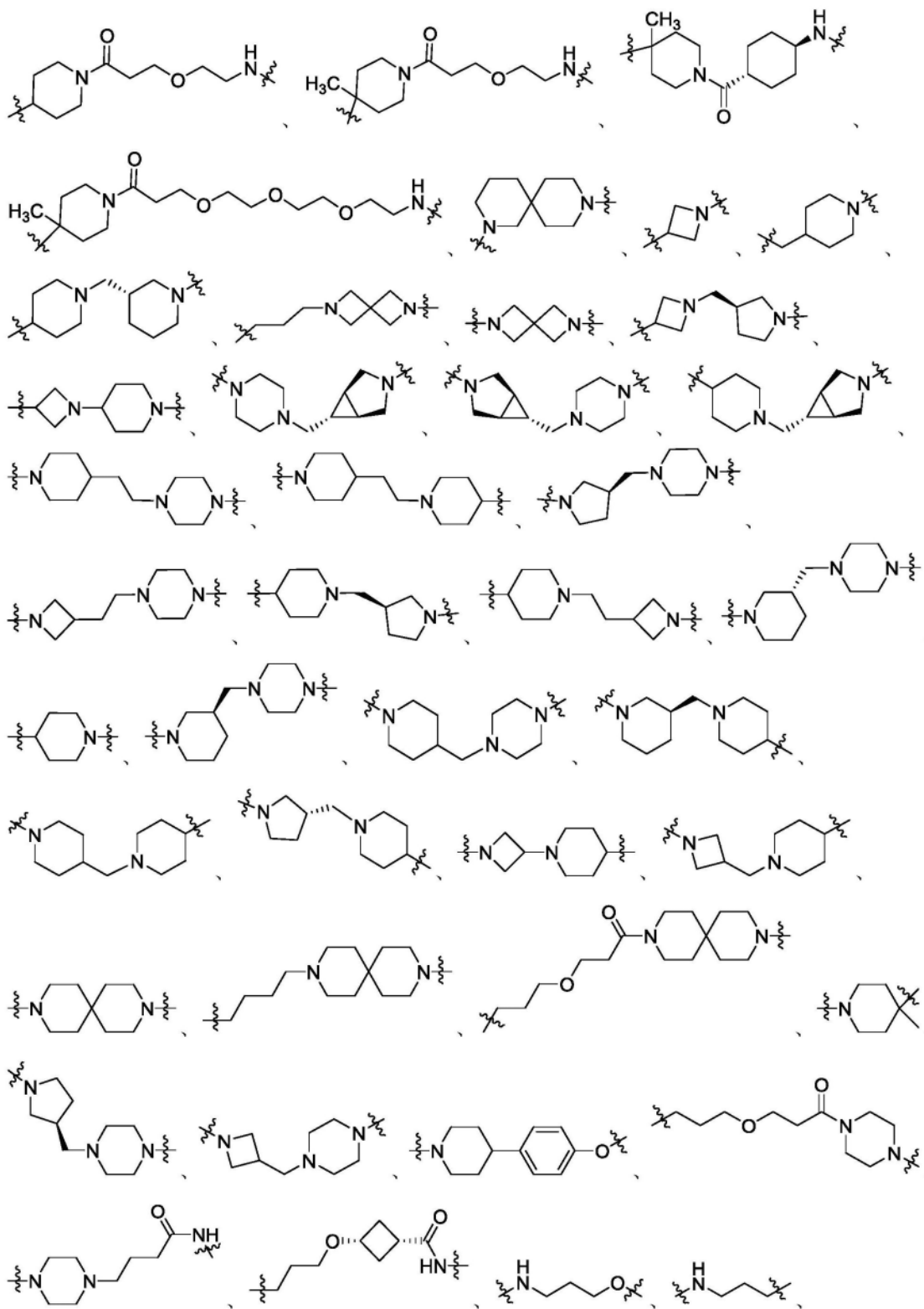


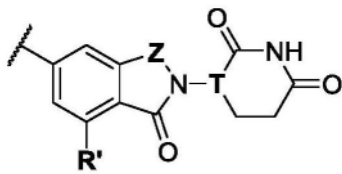
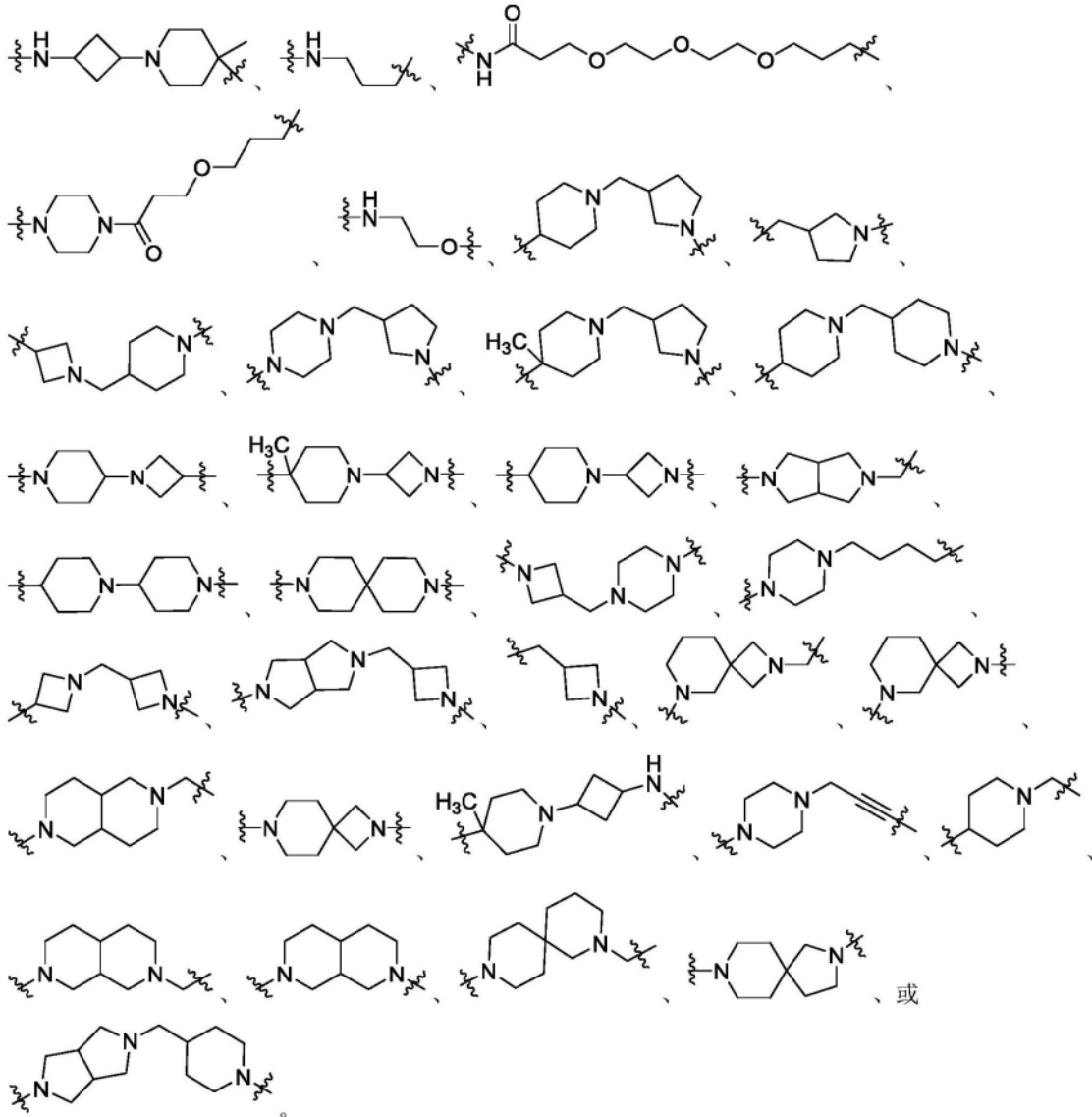
78. 根据权利要求72-77任一项所述的方法,其中, X^5 是-N(R)-。

79. 根据权利要求72-78任一项所述的方法,其中, X^5 是-C(O)-N(R)-。

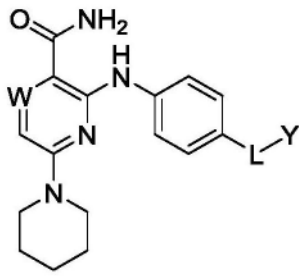
80. 根据权利要求70-77任一项所述的方法,其中, X^5 是键。







83. 根据权利要求12所述的方法, 其中, 式(A)所示化合物是式(F)的化合物:



(F)

或其药学上可接受的盐,其中,

W是CH或N;

L是 $-X^1-X^2-X^3-$;

X^1 是 $-C(O)-N(R)-$, $-N(R)-C(O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_m-$, $-O(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, $-C_{1-5}$ 烷基-, 具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子的7-12个原子组成的螺双环杂环烷基, 或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基, 其中 X^1 的所述单环杂环烷基和双环杂环烷基各自任选地被 $-CH_3$ 取代;

X^2 是键, $-C_{1-5}$ 烷基-, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, $-N(R)-C(O)-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$, $-C_{1-5}$ 烷基-, 4-6个原子组成的单环杂环烷基, 或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基;

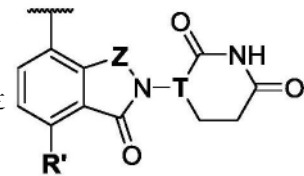
X^3 是键, $-C_{1-4}$ 烷基-, $-C\equiv C-$, 4-6个原子组成的环烷基, $-N(R)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, 或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的杂环烷基, 其中所述杂环烷基任选地被 $-CH_3$ 取代;

各R分别独立地为H或 $-C_{1-3}$ 烷基;和

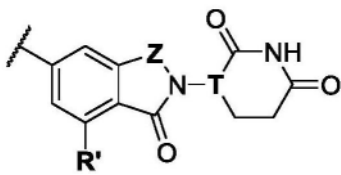
m、n和p各自独立地为从1至3的整数。

84. 根据权利要求83所述的方法, 其中, W是N。

85. 根据权利要求83或84所述的方法, 其中, Y是



、或

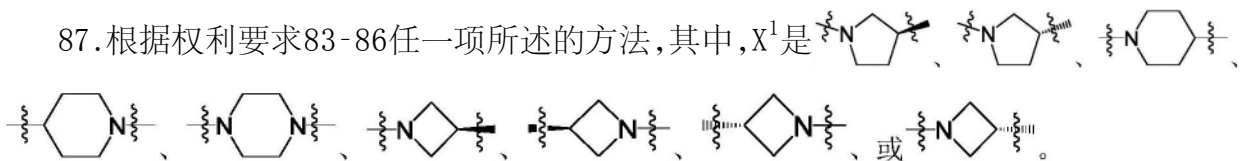



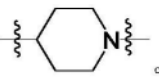
其中各T分别独立地为CH或N; 和各Z分别独立地为 $-CH_2-$ 或 $-C$

(O)-; 和各R'分别为H、甲基、或 NH_2 。

86. 根据权利要求83-85任一项所述的方法, 其中, X^1 是具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基, 其中 X^1 的所述单环杂环烷基各自任选地被 $-CH_3$ 取代。

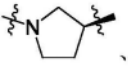
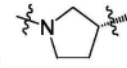
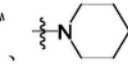

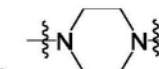
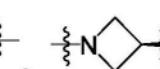
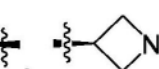

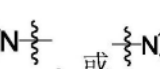
87. 根据权利要求83-86任一项所述的方法, 其中, X^1 是


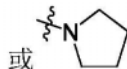


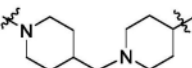
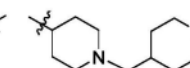
88. 根据权利要求83-87任一项所述的方法,其中, X¹是 、或 .

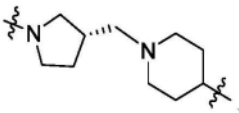
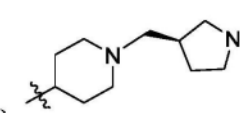


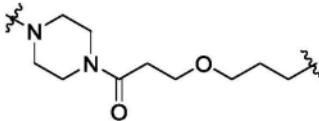
89. 根据权利要求83-88任一项所述的方法,其中, X²是键、或-C₁₋₅烷基-。

90. 根据权利要求83-89任一项所述的方法,其中, X³是具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基。

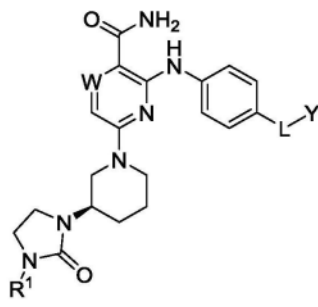
91. 根据权利要求83-90任一项所述的方法,其中, X³是 、、、、、、、、或 .

92. 根据权利要求83-91任一项所述的方法,其中, X³是 、或 .

93. 根据权利要求83-92任一项所述的方法,其中, L是 、、

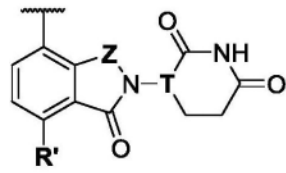
、、、、或 .

94. 根据权利要求12所述的方法,其中,式(A)所示化合物是式(G)的化合物:



或其药学上可接受的盐。

95. 根据权利要求94所述的方法,其中, R¹是甲基。

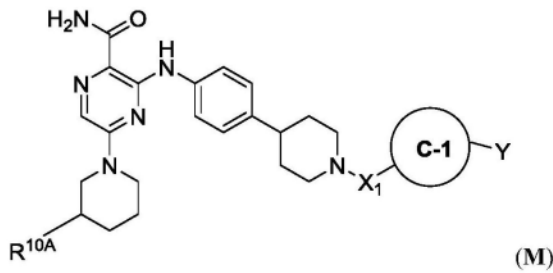
96. 根据权利要求94或95所述的方法,其中, Y是 、或

 其中各T分别独立地为CH或N;和各Z分别独立地为-CH₂-或-C(O)-;和

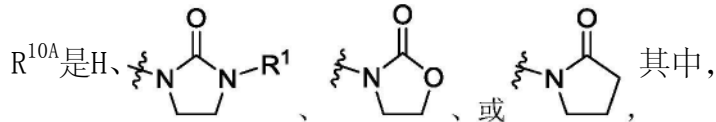
各R'分别为H、甲基、或NH₂。

97. 根据权利要求94-96任一项所述的方法,其中, W是N。

98. 根据权利要求12所述的方法,其中,式(A)所示化合物是式(M)的化合物:



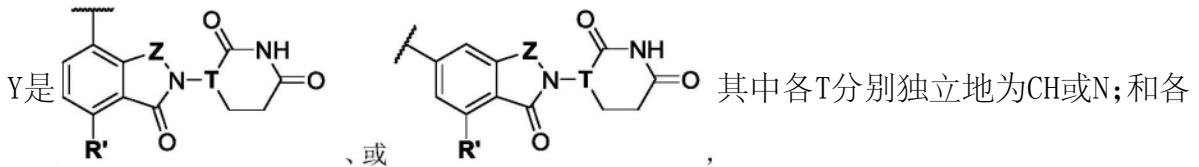
或其药学上可接受的盐,其中,



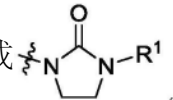
R¹是C₁₋₄烷基;

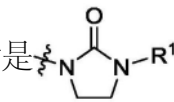
X¹是-C₁₋₅烷基-;

环C-1是具有1个N原子的5-6个原子组成的杂环烷基;和



Z分别独立地为-CH₂-或-C(O)-;和各R'分别为H、甲基、或NH₂。

99. 根据权利要求98所述的方法,其中,R^{10A}是H、或。

100. 根据权利要求98或99所述的方法,其中,R^{10A}是和R¹是甲基、乙基、丙基、

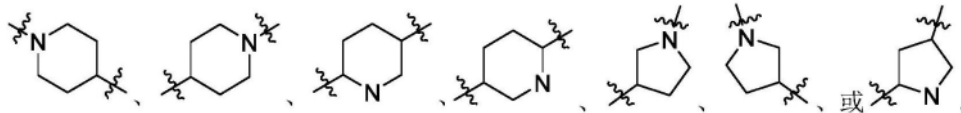
异丙基、丁基、仲丁基、或异丁基。

101. 根据权利要求98-100任一项所述的方法,其中,R¹是甲基。

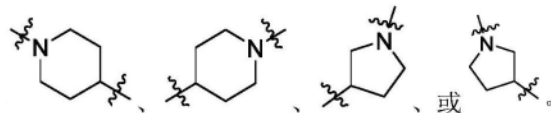
102. 根据权利要求98-101任一项所述的方法,其中,X¹是-CH₂-、-CH₂CH₂-、或-CH₂CH₂CH₂-。

103. 根据权利要求98-102任一项所述的方法,其中,X¹是-CH₂-。

104. 根据权利要求98-103任一项所述的方法,其中,环C-1是



105. 根据权利要求98-103任一项所述的方法,其中,环C-1是

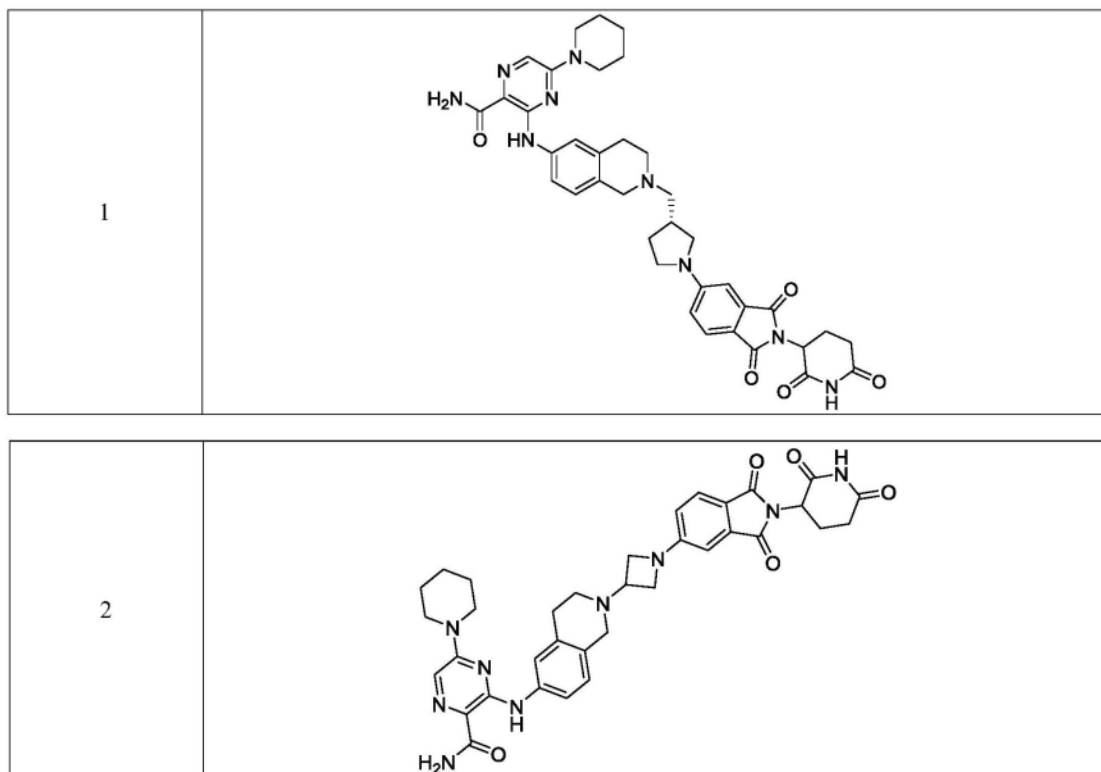


106. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述化合物选自表1的化合物、或其药学上可接受的盐。

107. 根据前述权利要求任一项所述的方法,其中,所述化合物以药物组合物的形式进

行施用,所述药物组合物包含所述化合物或其药学上可接受的盐、以及药学上可接受的载体、媒剂或佐剂。

108. 选自下列的化合物:



或其药学上可接受的盐。

109. 药物组合物,其包含权利要求1-5任一项所述的化合物以及一种或多种药学上可接受的载体、辅料、或稀释剂。

110. 根据权利要求1-106任一项所述的方法,其中,所述化合物或药物组合物是根据权利要求108或109所述的化合物或药物组合物。

用于降解BTK并具有增强的IMiD活性的双官能化合物

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求并享有于2021年7月23日提交的美国临时申请号63/225,401的权益,其内容通过引用其全文并入本申请。

发明领域

[0002] 本发明提供了用于蛋白水解降解靶向布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)的新型双官能化合物以及用于治疗由BTK调节的疾病的方法。在特定实施方案,所述化合物能够降解布鲁顿氏(Bruton's)酪氨酸激酶,而具有增强的IMiD活性。在特定实施方案,所述化合物可用于治疗易受BTK与IMiD调节组合影响的疾病的方法。

发明背景

[0003] BTK是TEC激酶家族的成员,并且是B细胞抗原受体(BCR)通路中的关键信号传导枢纽。BTK突变会导致X连锁无丙种球蛋白血症(XLA),其中B细胞的成熟受到损害,从而导致免疫球蛋白生成减少(Hendriks, et al., 2011, Expert Opin Ther Targets 15:1002-1021, 2011)。BTK在B细胞信号传导和功能中的核心作用使BTK成为B细胞恶性肿瘤以及自身免疫性疾病和炎症疾病的有吸引力的治疗靶标。依鲁替尼(Ibrutinib)是BTK的共价抑制剂,已被批准用于治疗慢性淋巴细胞白血病(CLL)、套细胞淋巴瘤(MCL)和其他B细胞恶性肿瘤、以及移植物抗宿主病(GvHD)(Miklos, et al., 2017, Blood, 120(21):2243-2250)。目前,正在研究依鲁替尼和第二代BTK抑制剂的肿瘤学以及免疫相关的适应症,例如类风湿性关节炎(Akinleye, et al., 2013, J of Hematol Oncol. 6:59; Liu, et al., 2011, J Pharm and Exper Ther. 338(1):154-163; Di Paolo, et al., 2011, Nat Chem Biol. 7(1):41-50)。

[0004] 作为化学计量抑制的替代方法,BTK的蛋白水解降解可通过有效阻断BCR信号传导而对B细胞功能产生重大影响。去除BTK蛋白将消除BTK激酶活性以及BTK的任何蛋白相互作用或骨架结构功能。可使用异双官能小分子将BTK募集到泛素连接酶上,从而促进BTK的泛素化和蛋白酶体降解,来实现BTK的特异性降解。沙利度胺衍生物类,例如来那度胺(lenalidomide)或泊马度胺(pomalidomide),均可用于将潜在底物募集到泛素连接酶复合物的组分cereblon(CRBN)上。此种独特的治疗方法可能会提供一种干扰BTK活性和BCR信号传导的作用机制,其与化学计量的BTK抑制作用机制不同。此外,此种降解方法可有效靶向BTK的C481S突变形式,此突变已在临床上观察到并具有对依鲁替尼抑制的耐药性(Woyach, et al., 2012, Blood, 120(6):1175-1184, 2012)。

[0005] 使用降解剂化合物通过CRBN破坏靶蛋白已产生了候选抗癌药物(Okumura et al., 2020, Pharmaceuticals 13:95)。所述这些药物不仅针对癌细胞,而且部分通过降解例如Ikaros和Aiolos以及增加IL-2分泌来触发强烈的免疫应答。这些化合物的免疫调节性酰亚胺药物(IMiD)部分被认为具有强效免疫作用。这些降解剂化合物一同直接并通过免疫系统阻碍肿瘤生长(Quach et al., 2010, Leukemia 24:22-32)。

[0006] 这些化合物中的某些化合物被发现除了可降解BTK之外还具有活性。特别是,某些BTK化合物具有与免疫调节性酰亚胺(IMiD)药物(例如,泊马度胺和来那度胺)类似的活性。

通过与CRBN结合,IMiD部分地通过使得非生理性底物或新底物降解来改变CRBN泛素连接酶复合物的底物库。与其他IMiD一样,这些化合物可促进与CRBN形成三元复合物,从而使得两个转录因子(Aiolos和Ikaros)泛素化及降解。Gandhi et al.,2014,Brit.J.Haematol.164(6):8111-821;Kronke et al.,2014,Science 343:301-305;Lu et al.,2013,Science 343:305-309。在临床上,所述IMiD来那度胺被FDA批准用于治疗多发性骨髓瘤(MM)、具有5q缺失的骨髓增生异常综合征(MDS)、套细胞淋巴瘤(MCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、和边缘区淋巴瘤(MZL)。泊马度胺是一种优化的IMiD药物,比来那度胺更有效,并已证明对复发性MM患者有效,包括对来那度胺和硼替佐米两者均难治的患者。此种有意降解Ikaros和Aiolos的双重活性,以及独特的致癌靶标BTK,将提供可用于治疗或预防易受BTK调节与IMiD调节影响的疾病和病症的化合物。

发明摘要

[0007] 本发明提供了通过施用能够降解布鲁顿氏(Bruton's)酪氨酸激酶而具有增强的IMiD活性的化合物来治疗或预防有需要的受试者的疾病、病症或病况的方法。在本发明提供的实施例中,化合物均显示出募集CRBN并降解BTK,而具有增强的IMiD活性。具体而言,在某些实施方案,示例性化合物可降解BTK而不促进Aiolos或Ikaros降解。在某些实施方案,所述化合物亦不会触发IL-2(IMiD活性的另一种标志物)。通过无显著IMiD活性的情况下降解BTK,所述化合物可用于治疗或预防易受BTK调节与IMiD调节影响的疾病和病症。

[0008] 一方面,本发明提供了治疗或预防有需要的受试者的疾病、病症或病况的方法。所述方法包含向所述受试者施用一定量的双官能化合物的步骤,所述双官能化合物能够诱导布鲁顿氏(Bruton's)酪氨酸激酶的蛋白水解降解,而具有增强的IMiD活性。在某些实施方案,所述量可有效治疗或预防所述疾病、病症或病况。在某些实施方案,所述方法用于治疗或预防癌症,譬如B细胞恶性肿瘤。

[0009] 一方面,本发明提供了治疗或预防有需要的受试者的B细胞恶性肿瘤、病症或病况的方法。所述方法包含向所述受试者施用一定量的双官能化合物的步骤,所述双官能化合物能够诱导布鲁顿氏(Bruton's)酪氨酸激酶的蛋白水解降解,而具有增强的IMiD活性。在某些实施方案,所述量可有效治疗或预防所述B细胞恶性肿瘤。

[0010] 另一方面,本发明提供了在有需要的受试者中降解布鲁顿氏(Bruton's)酪氨酸激酶的方法。所述方法包含向所述受试者施用一定量的双官能化合物的步骤,所述双官能化合物能够诱导布鲁顿氏酪氨酸激酶的蛋白水解降解,而具有增强的IMiD活性。在某些实施方案,所述量可有效降解所述受试者的布鲁顿氏酪氨酸激酶。

[0011] 另一方面,本发明提供了在有需要的受试者中预防B细胞活化的方法。所述方法包含向所述受试者施用一定量的双官能化合物的步骤,所述双官能化合物能够诱导布鲁顿氏(Bruton's)酪氨酸激酶的蛋白水解降解,而具有增强的IMiD活性。在某些实施方案,所述量可有效防止B细胞活化。

[0012] 另一方面,本发明提供了降解突变型布鲁顿氏(Bruton's)酪氨酸激酶的方法。所述方法包含使表达所述突变型布鲁顿氏酪氨酸激酶的细胞与一定量的能够诱导布鲁顿氏酪氨酸激酶蛋白水解降解且具有增强的IMiD活性的双官能化合物接触的步骤。在某些实施方案,所述量可有效降解所述突变型布鲁顿氏酪氨酸激酶。在某些实施方案,所述突变型布

鲁顿氏酪氨酸激酶是C481突变型。在某些实施方案,所述突变型布鲁顿氏酪氨酸激酶是C481S突变型。

[0013] 在所述这些方法中,所述双官能化合物包含能够特异性结合BTK的基团部分,而具有增强的IMiD活性。本发明描述了特定的化合物。所述化合物可以任何形式进行施用,包括药学上可接受的盐及药物组合物形式。在特定实施方案,将所述化合物进行口服施用。

[0014] 本发明提供的方法可用于治疗或预防由布鲁顿氏(Bruton's)酪氨酸激酶介导的疾病、病症和病况,包括例如癌症,包括B细胞恶性肿瘤。

附图简要说明

[0015] 图1提供了与比较例化合物以及依鲁替尼、阿卡替尼(acalabrutinib)、泊马度胺和来那度胺相比,化合物5对REC-1人套细胞系的作用。

[0016] 图2示出了化合物5降解BTK及免疫调节性cereblon新底物Aiolos两者。

[0017] 图3示出了化合物5对依鲁替尼耐药的肿瘤细胞系有活性。

[0018] 图4示出了80%的BTK降解在临床前模型中驱动有效的抗肿瘤活性。Ikaros和Aiolos的降解在治疗剂量下亦达到了目标范围。

[0019] 图5示出了化合物5在所有剂量水平和恶性肿瘤中所观察到的稳健BTK降解。

[0020] 图6示出了化合物5在CLL患者中快速且持续地降解BTK。

[0021] 图7示出了化合物5表现出更大的Ikaros降解,与cereblon免疫调节活性一致。

发明详述

[0022] 本发明提供了使用双官能化合物的方法,所述双官能化合物经由泛素蛋白水解途径诱导布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)蛋白水解降解。

[0023] 如本发明所用,除非另有说明,否则以下定义将适用。

定义

[0024] 出于本发明目的,根据元素周期表,CAS版本,《化学和物理手册》,第75版(Periodic Table of the Elements,CAS version,Handbook of Chemistry and Physics,75th Ed),来标识化学元素。此外,有机化学的一般原理记载在“Organic Chemistry,”Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito:1999和“March's Advanced Organic Chemistry,”5th Ed.,Ed.:Smith,M.B.and March,J.,John Wiley& Sons,New York:2001中,其全部内容在此通过引用并入本发明。

[0025] 如本发明所述,“IMiD”活性表示免疫调节性酰亚胺药物活性。在某些实施方案,IMiD活性是相对于IMiD化合物而言的。在某些实施方案,IMiD化合物选自由以下组成的组:沙利度胺(thalidomide)、来那度胺(lenalidomide)、泊马度胺(pomalidomide)、伊贝多胺(iberdomide)和阿普斯特(apremilast)。在某些实施方案,IMiD活性通过IMiD靶标的下调来测定。在某些实施方案,所述靶标是Aiolos。在某些实施方案,所述靶标是Ikaros。在某些实施方案,“增强的IMiD活性”表示在生理条件下Aiolos的最大降解大于50%、60%、70%、75%、80%、85%、或90%。在某些实施方案,“增强的IMiD活性”表示在生理条件下Ikaros的最大降解大于50%、60%、70%、75%、80%、85%、或90%。本发明实施例中提供了Aiolos降解的示例性测定试验。

[0026] 如本发明所述,“保护基团”是指通过官能团的化学修饰引入分子中以便在随后的化学反应中获得化学选择性的基团部分或官能团。标准保护基团提供在Wuts和Greene的报

道中:“Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis,”4th Ed,Wuts,P.G.M.and Greene,T.W.,Wiley-Interscience,New York:2006。

[0027] 如本发明所述,本发明化合物可任选地被一个或多个取代基取代,例如本发明总体上举例说明的,或以本说明书的特定类别、子类和种类举例说明的取代基。

[0028] 本发明使用的术语“羟基”或“羟基基团”是指-OH基团部分。

[0029] 本发明使用的术语“脂肪族”或“脂族”包括术语烷基、烯基和炔基,其各自任选地被取代,如下所述。

[0030] 本发明使用的“烷基”基团是指含有1-12个(例如,1-8、1-6或1-4个)碳原子的饱和脂肪族烃基团。烷基基团可以是直链或支链的。烷基基团的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正庚基、或2-乙基己基。烷基基团可被(即,任选地被)一个或多个取代基取代,所述取代基例如卤素,二氧磷基,脂环族(例如,环烷基或环烯基),杂脂环族(例如,杂环烷基或杂环烯基),芳基,杂芳基,烷氧基,芳酰基,杂芳酰基,酰基(例如,(脂肪族)羰基、(脂环族)羰基、或(杂脂环族)羰基),硝基,氰基,酰胺基(例如,(环烷基烷基)羰基氨基、芳基羰基氨基、芳烷基羰基氨基、(杂环烷基)羰基氨基、(杂环烷基烷基)羰基氨基、杂芳基羰基氨基、杂芳烷基羰基氨基、烷基氨基羰基、环烷基氨基羰基、杂环烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、或杂芳基氨基羰基),氨基(例如,脂肪族氨基、脂环族氨基、或杂脂环族氨基),磺酰基(例如,脂肪族-SO₂-),亚磺酰基,硫基,亚磺酰氧基(sulfoxy),脲基,硫脲基,氨磺酰基,氨基磺酰胺基,氧代,羧基,氨基甲酰基,脂环族氧基,杂脂环族氧基,芳氧基,杂芳氧基,芳烷基氧基,杂芳基烷基氧基,烷氧基羰基,烷基羰氧基,或羟基。非限制性地,取代的烷基的一些实例包括羧烷基(例如,HOOC-烷基、烷氧基羰基烷基、和烷基羰氧基烷基),氰基烷基,羟烷基,烷氧基烷基,酰基烷基,芳烷基,(烷氧基芳基)烷基,(磺酰基氨基)烷基(例如,(烷基-SO₂-氨基)烷基),氨基烷基,酰胺基烷基,(脂环族)烷基,或卤代烷基。

[0031] 本发明使用的“烯基”基团是指含有2-8个(例如,2-12、2-4或2-6个)碳原子和至少一个双键的脂肪族碳基团。像烷基基团一样,烯基基团可以是直链或支链的。烯基基团的实例包括但不限于烯丙基、1-或2-异丙烯基、2-丁烯基、和2-己烯基。烯基基团可任选被一个或多个取代基取代,所述取代基例如卤素,二氧磷基,脂环族(例如,环烷基或环烯基),杂脂环族(例如,杂环烷基或杂环烯基),芳基,杂芳基,烷氧基,芳酰基,杂芳酰基,酰基(例如,(脂肪族)羰基、(脂环族)羰基、或(杂脂环族)羰基),硝基,氰基,酰胺基(例如,(环烷基烷基)羰基氨基、芳基羰基氨基、芳烷基羰基氨基、(杂环烷基)羰基氨基、(杂环烷基烷基)羰基氨基、杂芳基羰基氨基、杂芳烷基羰基氨基、烷基氨基羰基、环烷基氨基羰基、杂环烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、或杂芳基氨基羰基),氨基(例如,脂肪族氨基、脂环族氨基、杂脂环族氨基、或脂肪族磺酰基氨基),磺酰基(例如,烷基-SO₂-、脂环族-SO₂-、或芳基-SO₂-),亚磺酰基,硫基,亚磺酰氧基,脲基,硫脲基,氨磺酰基,氨基磺酰胺基,氧代,羧基,氨基甲酰基,脂环族氧基,杂脂环族氧基,芳氧基,杂芳氧基,芳烷基氧基,杂芳基烷基氧基,烷氧基羰基,烷基羰氧基,或羟基。非限制性地,取代的烯基的一些实例包括氰基烯基,烷氧基烯基,酰基烯基,羟基烯基,芳烯基,(烷氧基芳基)烯基,(磺酰基氨基)烯基(例如,(烷基-SO₂-氨基)烯基),氨基烯基,酰胺基烯基,(脂环族)烯基,或卤代烯基。

[0032] 本发明使用的“炔基”基团是指含有2-8个(例如,2-12、2-6、或2-4个)碳原子并具

有至少一个三键的脂肪族碳基团。炔基基团可以是直链或支链的。炔基基团的实例包括但不限于炔丙基和丁炔基。炔基基团可任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基例如芳酰基,杂芳酰基,烷氧基,环烷基氧基,杂环烷基氧基,芳氧基,杂芳氧基,芳烷氧基,硝基,羧基,氰基,卤素,羟基,磺酸基,巯基,硫基(例如,脂族硫基或脂环族硫基),亚磺酰基(例如,脂族亚磺酰基或脂环族亚磺酰基),磺酰基(例如,脂族-SO₂-、脂族氨基-SO₂-或脂环族-SO₂-),酰胺基(例如,氨基羰基、烷基氨基羰基、烷基羰基氨基、环烷基氨基羰基、杂环烷基氨基羰基、环烷基羰基氨基、芳基氨基羰基、芳基羰基氨基、芳烷基羰基氨基、(杂环烷基)羰基氨基、(环烷基烷基)羰基氨基、杂芳烷基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、或杂芳基氨基羰基),脲基,硫脲基,氨磺酰基,氨基磺酰胺基,烷氧基羰基,烷基羰氧基,脂环族,杂脂环族,芳基,杂芳基,酰基(例如,(脂环族)羰基或(杂脂环族)羰基),氨基(例如,脂族氨基),亚磺酰氧基,氧代,羧基,氨基甲酰基,(脂环族)氧基,(杂脂环族)氧基,或(杂芳基)烷氧基。

[0033] 本发明使用的“酰胺基”包括“氨基羰基”和“羰基氨基”两者。这些术语在单独使用或与另一基团结合使用时,当末端使用时,是指酰胺基基团,例如-N(R^X)-C(O)-R^Y或-C(O)-N(R^X)₂,以及当内部使用时,是指-C(O)-N(R^X)-或-N(R^X)-C(O)-,其中R^X和R^Y可分别是脂肪族、脂环族、芳基、芳脂族、杂脂环族、杂芳基、或杂芳脂族。酰胺基基团的实例包括烷基酰胺基(例如,烷基羰基氨基或烷基氨基羰基),(杂脂环族)酰胺基,(杂芳烷基)酰胺基,(杂芳基)酰胺基,(杂环烷基)烷基酰胺基,芳基酰胺基,芳烷基酰胺基,(环烷基)烷基酰胺基,或环烷基酰胺基。

[0034] 本发明使用的“氨基”基团是指-NR^XR^Y,其中R^X和R^Y各自独立地为氢(H或-H),脂肪族,脂环族,(脂环族)脂肪族,芳基,芳脂族,杂脂环族,(杂脂环族)脂肪族,杂芳基,羧基,硫基,亚磺酰基,磺酰基,(脂肪族)羰基,(脂环族)羰基,((脂环族)脂肪族)羰基,芳基羰基,(芳脂族)羰基,(杂脂环族)羰基,((杂脂环族)脂肪族)羰基,(杂芳基)羰基,或(杂芳脂族)羰基,其各自如本发明所定义并任选地被取代。氨基基团的实例包括烷基氨基、二烷基氨基、或芳基氨基。当术语“氨基”并非末端基团(例如,烷基羰基氨基)时,其由-NR^X-表示,其中R^X具有与上述定义相同的含义。

[0035] 本发明使用的“芳基”基团可单独使用或作为“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”中较大基团部分的一部分使用,是指单环(例如,苯基);双环(例如,茛基、萘基、四氢萘基、或四氢茛基);以及三环(例如,芴基、四氢芴基、四氢蒽基、或蒽基)环体系,其中单环环体系是芳族,或者双环或三环环体系中的至少一个环是芳族。所述双环和三环基团包括苯并稠合的2-3个原子组成的碳环。例如,苯并稠合的基团包括与两个或更多个C₄₋₈碳环基团部分稠合的苯基。芳基任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基包括脂肪族(例如,烷基、烯基或炔基);脂环族;(脂环族)脂肪族;杂脂环族;(杂脂环族)脂肪族;芳基;杂芳基;烷氧基;(脂环族)氧基;(杂脂环族)氧基;芳氧基;杂芳氧基;(芳脂族)氧基;(杂芳脂族)氧基;芳酰基;杂芳酰基;氨基;氧代(在苯并稠合的双环或三环芳基的非芳族碳环上);硝基;羧基;酰胺基;酰基(例如,(脂肪族)羰基;(脂环族)羰基;((脂环族)脂肪族)羰基;(芳脂族)羰基;(杂脂环族)羰基;((杂脂环族)脂肪族)羰基;或(杂芳脂族)羰基);磺酰基(例如,脂肪族-SO₂-、或氨基-SO₂-);亚磺酰基(例如,脂肪族-S(O)-、或脂环族-S(O)-);硫基(例如,脂肪族-S-);氰基;卤素;羟基;巯基;亚磺酰氧基;脲基;硫脲基;氨磺酰基;氨基磺酰胺基;或氨基甲酰基。或者,芳基可以是未取代的。

[0036] 取代的芳基的非限制性实例包括卤代芳基(例如,单卤代芳基、二卤代芳基(例如 p,m-二卤代芳基)和(三卤代)芳基);(羧基)芳基(例如,(烷氧基羰基)芳基、((芳烷基)羰基氧基)芳基和(烷氧基羰基)芳基);(酰胺基)芳基(例如,(氨基羰基)芳基、(((烷基氨基)烷基)氨基羰基)芳基、(烷基羰基)氨基芳基、(芳基氨基羰基)芳基和(((杂芳基)氨基)羰基)芳基);氨基芳基(例如,((烷基磺酰基)氨基)芳基或((二烷基)氨基)芳基);(氰基烷基)芳基;(烷氧基)芳基;(氨基磺酰基)芳基(例如,(氨基磺酰基)芳基);(烷基磺酰基)芳基;(氰基)芳基;(羟烷基)芳基;((烷氧基)烷基)芳基;(羟基)芳基,((羧基)烷基)芳基;(((二烷基)氨基)烷基)芳基;(硝基烷基)芳基;(((烷基磺酰基)氨基)烷基)芳基;((杂脂环族)羰基)芳基;((烷基磺酰基)烷基)芳基;(氰基烷基)芳基;(羟烷基)芳基;(烷基羰基)芳基;烷基芳基;(三卤代烷基)芳基;对氨基-间烷氧基羰基芳基;对氨基-间氰基芳基;对卤代-间氨基芳基;或者(间-(杂脂环族)-邻-(烷基))芳基。

[0037] 本发明使用的“芳脂族”例如“芳烷基”基团是指被芳基基团取代的脂肪族基团(例如,C₁₋₄烷基基团)。“脂肪族”、“烷基”和“芳基”均具有本发明所述定义。诸如芳烷基基团的芳脂族的实例是苜基。

[0038] 本发明使用的“芳烷基”基团是指被芳基基团取代的烷基基团(例如,C₁₋₄烷基基团)。“烷基”和“芳基”均具有上述所述定义。芳烷基基团的实例是苜基。芳烷基任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基例如脂肪族(例如,烷基、烯基或炔基,包括羧基烷基、羟烷基、或卤代烷基如三氟甲基),脂环族(例如,环烷基或环烯基),(环烷基)烷基,杂环烷基,(杂环烷基)烷基,芳基,杂芳基,烷氧基,环烷基氧基,杂环烷基氧基,芳氧基,杂芳氧基,芳烷氧基,杂芳烷基氧基,芳酰基,杂芳酰基,硝基,羧基,烷氧基羰基,烷基羰氧基,酰胺基(例如,氨基羰基、烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、(环烷基烷基)羰基氨基、芳基羰基氨基、芳烷基羰基氨基、(杂环烷基)羰基氨基、(杂环烷基烷基)羰基氨基、杂芳基羰基氨基、或杂芳烷基羰基氨基),氰基,卤素,羟基,酰基,巯基,烷硫基,亚磺酰氧基,脲基,硫脲基,氨基磺酰基,氨基磺酰胺基,氧代,或氨基甲酰基。

[0039] 本发明使用的“双环体系”包括形成两个环的6-12个(例如,8-12或9、10或11个)原子组成的结构,其中所述两个环具有至少一个共同的原子(例如,共有2个原子)。双环体系包括双环脂族类(例如,双环烷基或双环烯基),双环杂脂族类,双环芳基类和双环杂芳基类。

[0040] 本发明使用的“脂环族”基团包括“环烷基”基团和“环烯基”基团,其各自如下文所述任选地被取代。

[0041] 本发明使用的“环烷基”基团是指具有3-10个(例如5-10个)碳原子的饱和碳环的单环或双环(稠合或桥接)的环。环烷基基团的实例包括环丙基,环丁基,环戊基,环己基,环庚基,金刚烷基,降冰片烷基,立方烷基,八氢茛基,十氢萘基,双环[3.2.1]辛基,双环[2.2.2]辛基,双环[3.3.1]壬基,双环[3.3.2.]癸基,双环[2.2.2]辛基,金刚烷基,或((氨基羰基)环烷基)环烷基。

[0042] 本发明使用的“环烯基”基团是指具有一个或多个双键的3-10个(例如4-8个)碳原子的非芳族碳环。环烯基基团的实例包括环戊烯基,1,4-环己二烯基,环庚烯基,环辛烯基,六氢茛基,八氢萘基,环己烯基,双环[2.2.2]辛烯基,或双环[3.3.1]壬烯基。

[0043] 环烷基或环烯基基团可任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基例如二氧磷

基,脂肪族(例如,烷基、烯基或炔基),脂环族,(脂环族)脂肪族,杂脂环族,(杂脂环族)脂肪族,芳基,杂芳基,烷氧基,(脂环族)氧基,(杂脂环族)氧基,芳氧基,杂芳氧基,(芳脂族)氧基,(杂芳脂族)氧基,芳酰基,杂芳酰基,氨基,酰胺基(例如,(脂肪族)羰基氨基、(脂环族)羰基氨基、((脂环族)脂肪族)羰基氨基、(芳基)羰基氨基、(芳脂族)羰基氨基、(杂脂环族)羰基氨基、((杂脂环族)脂肪族)羰基氨基、(杂芳基)羰基氨基、或(杂芳脂族)羰基氨基),硝基,羧基(例如,HOOC-、烷氧基羰基、或烷基羰氧基),酰基(例如,(脂环族)羰基、((脂环族)脂肪族)羰基、(芳脂族)羰基、(杂脂环族)羰基、((杂脂环族)脂肪族)羰基、或(杂芳脂族)羰基),氰基,卤素,羟基,巯基,磺酰基(例如,烷基-SO₂-和芳基-SO₂-),亚磺酰基(例如,烷基-S(O)-),硫基(例如,烷基-S-),亚磺酰氧基,脲基,硫脲基,氨磺酰基,氨基磺酰胺基,氧代,或氨基甲酰基。

[0044] 本发明使用的术语“杂脂环族”包括杂环烷基基团和杂环烯基基团,其各自如下文所述任选地被取代。

[0045] 本发明使用的“杂环烷基”基团是指3-10个原子组成的单环或双环(稠合、桥接或螺)(例如,5至10个原子组成的单环或双环)饱和的环结构,其中所述环原子中的一个或多个是杂原子(例如,氮(N)、氧(O)、硫(S)、或其组合)。杂环烷基基团的非限制性实例包括哌啶基,哌嗪基,四氢吡喃基,四氢呋喃基,1,4-二噁烷基,1,4-二噻烷基,1,3-二氧杂环戊烷基,噁唑烷基,异噁唑烷基,吗啉基,硫代吗啉基,八氢苯并呋喃基,八氢苯并吡喃基,八氢苯并噻喃基,八氢吲哚基,八氢氮茛基,十氢喹啉基,八氢苯并[b]噻吩基,2-氧杂双环[2.2.2]辛基,1-氮杂双环[2.2.2]辛基,3-氮杂双环[3.2.1]辛基,十氢-2,7-萘啶,2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷,2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷,八氢吡咯并[3,4-c]吡咯,八氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶,和2,6-二氧杂三环[3.3.1.0^{3,7}]壬基。单环杂环烷基基团可与苯基基团部分稠合以形成结构式,例如四氢异喹啉,其将被分类为杂芳基。

[0046] 本发明使用的“杂环烯基”基团是指具有一个或多个双键的单环或双环(例如,5至10个原子组成的单环或双环)非芳族环结构,和其中所述环原子中的一个或多个是杂原子(例如,N、O或S)。单环和双环杂脂环族类均根据标准化学命名法进行编号。

[0047] 杂环烷基或杂环烯基基团可任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基例如二氧磷基,脂肪族(例如,烷基、烯基或炔基),脂环族,(脂环族)脂肪族,杂脂环族,(杂脂环族)脂肪族,芳基,杂芳基,烷氧基,(脂环族)氧基,(杂脂环族)氧基,芳氧基,杂芳氧基,(芳脂族)氧基,(杂芳脂族)氧基,芳酰基,杂芳酰基,氨基,酰胺基(例如,(脂肪族)羰基氨基、(脂环族)羰基氨基、((脂环族)脂肪族)羰基氨基、(芳基)羰基氨基、(芳脂族)羰基氨基、(杂脂环族)羰基氨基、((杂脂环族)脂肪族)羰基氨基、(杂芳基)羰基氨基、或(杂芳脂族)羰基氨基),硝基,羧基(例如,HOOC-、烷氧基羰基、或烷基羰氧基),酰基(例如,(脂环族)羰基、((脂环族)脂肪族)羰基、(芳脂族)羰基、(杂脂环族)羰基、((杂脂环族)脂肪族)羰基、或(杂芳脂族)羰基),硝基,氰基,卤素,羟基,巯基,磺酰基(例如,烷基磺酰基和芳基磺酰基),亚磺酰基(例如,烷基亚磺酰基),硫基(例如,烷硫基),亚磺酰氧基,脲基,硫脲基,氨磺酰基,氨基磺酰胺基,氧代,或氨基甲酰基。

[0048] 本发明使用的“杂芳基”基团是指具有4至15个环原子的单环、双环或三环环体系,其中所述环原子中的一个或多个是杂原子(例如,N、O、S、或其组合),和其中所述单环环体系是芳族的,或者所述双环或三环环体系中的至少一个环是芳族的。杂芳基基团包括具有2

至3个环的苯并稠合的环体系。例如,苯并稠合的基团包括与一个或两个4至8个原子组成的杂脂环族基团稠合的苯并结构(例如,吡啶基、吡咯基、异吡咯基、3H-吡咯基、二氢吡咯基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、喹啉基、或异喹啉基)。杂芳基的一些实例是氮杂环丁烷基,吡啶基,1H-吡唑基,呋喃基,吡咯基,噻吩基,噻唑基,噁唑基,咪唑基,四唑基,苯并呋喃基,异喹啉基,苯并噻唑基,咕吨基,噻吨基,酚噻嗪基,二氢吡咯基,苯并[1,3]二氧杂环戊烷基,苯并[b]呋喃基,苯并[b]噻吩基,吡唑基,苯并咪唑基,苯并噻唑基,嘌呤基,噌啉基,喹啉基,喹唑啉基,酞嗪基,喹唑啉基,喹喔啉基,异喹啉基,4H-喹啉基,苯并-1,2,5-噻二唑基,或1,8-萘啶基。杂芳基的其他实例包括1,2,3,4-四氢异喹啉和4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪。

[0049] 非限制性地,单环杂芳基包括呋喃基,噻吩基,2H-吡咯基,噁唑基,噻唑基,咪唑基,吡唑基,异噁唑基,异噻唑基,1,3,4-噻二唑基,2H-吡喃基,4H-吡喃基,吡啶基,哒嗪基,嘧啶基,吡唑基,吡嗪基(pyrazyl)或1,3,5-三嗪基(1,3,5-triazyl)。单环杂芳基类均根据标准化学命名法进行编号。

[0050] 非限制性地,双环杂芳基包括吡啶基,吡咯基,异吡咯基,3H-吡咯基,二氢吡咯基,苯并[b]呋喃基,苯并[b]噻吩基,喹啉基,异喹啉基,吡唑基,苯并咪唑基,苯并噻唑基,嘌呤基,4H-喹啉基,喹啉基,异喹啉基,噌啉基,酞嗪基,喹唑啉基,喹喔啉基,1,8-萘啶基,或蝶啶基。双环杂芳基类均根据标准化学命名法进行编号。

[0051] 杂芳基任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基例如脂肪族(例如,烷基、烯基或炔基);脂环族;(脂环族)脂肪族;杂脂环族;(杂脂环族)脂肪族;芳基;杂芳基;烷氧基;(脂环族)氧基;(杂脂环族)氧基;芳氧基;杂芳氧基;(芳脂族)氧基;(杂芳脂族)氧基;芳酰基;杂芳酰基;氨基;氧代(在双环或三环杂芳基的非芳族碳环或杂环上);羧基;酰胺基;酰基(例如,脂肪族羧基、(脂环族)羧基、((脂环族)脂肪族)羧基、(芳脂族)羧基、(杂脂环族)羧基、((杂脂环族)脂肪族)羧基、或(杂芳脂族)羧基);磺酰基(例如,脂肪族磺酰基或氨基磺酰基);亚磺酰基(例如,脂肪族亚磺酰基);硫基(例如,脂肪族硫基);硝基;氰基;卤素;羟基;巯基;亚磺酰氧基;脲基;硫脲基;氨基磺酰基;氨基磺酰胺基;或氨基甲酰基。或者,杂芳基可以是未取代的。

[0052] 取代的杂芳基的非限制性实例包括(卤代)杂芳基(例如,单(卤代)杂芳基和二(卤代)杂芳基);(羧基)杂芳基(例如,(烷氧基羧基)杂芳基);氰基杂芳基;氨基杂芳基(例如,((烷基磺酰基)氨基)杂芳基和((二烷基)氨基)杂芳基);(酰胺基)杂芳基(例如,氨基羧基杂芳基、((烷基羧基)氨基)杂芳基、(((烷基)氨基)烷基)氨基羧基)杂芳基、(((杂芳基)氨基)羧基)杂芳基、((杂脂环族)羧基)杂芳基、和((烷基羧基)氨基)杂芳基);(氰基烷基)杂芳基;(烷氧基)杂芳基;(氨基磺酰基)杂芳基(例如,(氨基磺酰基)杂芳基);(磺酰基)杂芳基(例如,(烷基磺酰基)杂芳基);(羟烷基)杂芳基;(烷氧基烷基)杂芳基;(羟基)杂芳基;(羧基)烷基)杂芳基;(((二烷基)氨基)烷基)杂芳基;(杂脂环族)杂芳基;(脂环族)杂芳基;(硝基烷基)杂芳基;(((烷基磺酰基)氨基)烷基)杂芳基;((烷基磺酰基)烷基)杂芳基;(氰基烷基)杂芳基;(酰基)杂芳基(例如,(烷基羧基)杂芳基);(烷基)杂芳基;或(卤代烷基)杂芳基(例如,三卤代烷基杂芳基)。

[0053] 本发明使用的“杂芳脂族”(例如,杂芳烷基基团)是指被杂芳基基团取代的脂肪族基团(例如,C₁₋₄烷基基团)。“脂肪族”、“烷基”和“杂芳基”均已在上文定义。

[0054] 本发明使用的“杂芳烷基”基团是指被杂芳基基团取代的烷基基团(例如, C_{1-4} 烷基基团)。“烷基”和“杂芳基”均已在上文定义。杂芳烷基任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基例如烷基(包括羧烷基、羟烷基、和卤代烷基如三氟甲基),烯基,炔基,环烷基,(环烷基)烷基,杂环烷基,(杂环烷基)烷基,芳基,杂芳基,烷氧基,环烷基氧基,杂环烷基氧基,芳氧基,杂芳氧基,芳烷氧基,杂芳烷基氧基,芳酰基,杂芳酰基,硝基,羧基,烷氧基羰基,烷基羰氧基,氨基羰基,烷基羰基氨基,环烷基羰基氨基,(环烷基烷基)羰基氨基,芳基羰基氨基,芳烷羰基氨基,(杂环烷基)羰基氨基,(杂环烷基烷基)羰基氨基,杂芳基羰基氨基,杂芳烷羰基氨基,氰基,卤素,羟基,酰基,巯基,烷硫基,亚磺酰氧基,脲基,硫脲基,氨基磺酰基,氨基磺酰胺基,氧代,或氨基甲酰基。

[0055] 本发明使用的“环状基团部分”和“环状基团”俱是指单环、双环和三环环体系,包括脂环族、杂脂环族、芳基或杂芳基,其各自均已在上文定义。

[0056] 本发明使用的“桥接双环环体系”是指其中环进行桥接的双环杂脂环族环体系或双环脂环族环体系。桥接双环环体系的实例包括但不限于金刚烷基,降冰片烷基,双环[3.2.1]辛基,双环[2.2.2]辛基,双环[3.3.1]壬基,双环[3.3.2]癸基,2-氧杂双环[2.2.2]辛基,1-氮杂双环[2.2.2]辛基,3-氮杂双环[3.2.1]辛基和2,6-二氧杂三环[3.3.1.0^{3,7}]壬基。桥接双环环体系可任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基例如烷基(包括羧烷基、羟烷基、和卤代烷基如三氟甲基),烯基,炔基,环烷基,(环烷基)烷基,杂环烷基,(杂环烷基)烷基,芳基,杂芳基,烷氧基,环烷基氧基,杂环烷基氧基,芳氧基,杂芳氧基,芳烷氧基,杂芳烷基氧基,芳酰基,杂芳酰基,硝基,羧基,烷氧基羰基,烷基羰氧基,氨基羰基,烷基羰基氨基,环烷基羰基氨基,(环烷基烷基)羰基氨基,芳基羰基氨基,芳烷羰基氨基,(杂环烷基)羰基氨基,(杂环烷基烷基)羰基氨基,杂芳基羰基氨基,杂芳烷羰基氨基,氰基,卤素,羟基,酰基,巯基,烷硫基,亚磺酰氧基,脲基,硫脲基,氨基磺酰基,氨基磺酰胺基,氧代,或氨基甲酰基。

[0057] 本发明使用的“酰基”基团是指甲酰基基团或 $R^X-C(O)-$ (例如烷基-C(O)-,也称为“烷基羰基”),其中 R^X 和“烷基”均已在上文定义。乙酰基和新戊酰基均是酰基基团的实例。

[0058] 本发明使用的“芳酰基”或“杂芳酰基”是指芳基-C(O)-或杂芳基-C(O)-。如上文所定义,所述芳酰基或杂芳酰基的芳基和杂芳基部分均任选地被取代。

[0059] 本发明使用的“烷氧基”基团是指烷基-O-基团,其中“烷基”如上文所定义。

[0060] 本发明使用的“氨基甲酰基”基团是指具有结构-O-CO-NR^XR^Y或-NR^X-CO-O-R^Z的基团,其中 R^X 和 R^Y 均如上文所定义,和 R^Z 可以是脂肪族、芳基、芳脂族、杂脂环族、杂芳基、或杂芳脂族。

[0061] 本发明使用的“羧基”基团,当用作末端基团时,是指-COOH;或当用作内部基团时,是指-OC(O)-或-C(O)O-。

[0062] 本发明使用的酯,当用作末端基团时,是指-COOR^X;或当用作内部基团时,是指-COOR^X-,其中 R^X 具有如上所述定义。

[0063] 本发明使用的甲酸酯是指-OC(O)H。

[0064] 本发明使用的乙酸酯是指-OC(O)R^X,其中 R^X 具有如上所述定义。

[0065] 本发明使用的“卤代脂肪族”基团是指被1-3个卤素取代的脂肪族基团。例如,术语卤代烷基包括基团-CF₃。

[0066] 本发明使用的“巯基”基团是指-SH。

[0067] 本发明使用的“磺酸基”基团,当用作末端基团时,是指-SO₃H或-SO₃R^X,或当用作内部基团时,是指-S(O)₃-。

[0068] 本发明使用的“氨基磺酰胺基(sulfamide)”基团,当用作末端基团时,是指结构-NR^X-S(O)₂-NR^YR^Z,而用作内部基团时,是指结构-NR^X-S(O)₂-NR^Y-,其中R^X、R^Y、和R^Z均已在上文定义。

[0069] 本发明使用的“氨磺酰基”基团是指结构-O-S(O)₂-NR^YR^Z,其中R^Y和R^Z均已在上文定义。

[0070] 本发明使用的“磺酰胺基”基团,当用作末端基团时,是指结构-S(O)₂-NR^XR^Y或-NR^X-S(O)₂-R^Z;或用作内部基团时,是指结构-S(O)₂-NR^X-或-NR^X-S(O)₂-,其中R^X、R^Y、和R^Z均具有上述定义。

[0071] 本发明使用的“硫基(sulfanyl)”基团,当用作末端基团时,是指-S-R^X,而用作内部基团时,是指-S-,其中R^X如上文所定义。硫基的实例包括脂肪族-S-、脂环族-S-、芳基-S-等。

[0072] 本发明使用的“亚磺酰基”基团,当用作末端基团时,是指-S(O)-R^X,而用作内部基团时,是指-S(O)-,其中R^X如上文所定义。亚磺酰基基团的实例包括脂肪族-S(O)-、芳基-S(O)-、(脂环族(脂肪族))-S(O)-、环烷基-S(O)-、杂脂环族-S(O)-、杂芳基-S(O)-、和/或其类似物。

[0073] 本发明使用的“磺酰基”基团,当用作末端基团时,是指-S(O)₂-R^X,而用作内部基团时,是指-S(O)₂-,其中R^X如上文所定义。磺酰基基团的实例包括脂肪族-S(O)₂-、芳基-S(O)₂-、(脂环族(脂肪族))-S(O)₂-、脂环族-S(O)₂-、杂脂环族-S(O)₂-、杂芳基-S(O)₂-、(脂环族(酰胺基(脂肪族)))-S(O)₂-、和/或其类似物。

[0074] 本发明使用的“亚磺酰氧基(sulfoxy)”基团,当用作末端基团时,是指-O-S(O)-R^X或-S(O)-O-R^X,而用作内部基团时,是指-O-S(O)-或-S(O)-O-,其中R^X如上文所定义。

[0075] 本发明使用的“卤素”或“卤代”基团是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)、或碘(I)。

[0076] 本发明使用的“烷氧基羰基”,由术语“羧基”所涵盖,可单独使用或与另一基团结合使用,是指诸如烷基-O-C(O)-的基团。

[0077] 本发明使用的“烷氧基烷基”是指烷基基团,例如烷基-O-烷基-,其中烷基具有如上所述定义。

[0078] 本发明使用的“羰基”是指-C(O)-。

[0079] 本发明使用的“氧代”是指=O。

[0080] 本发明使用的术语“二氧磷基(phospho)”是指次磷酸基团和磷酸基团。次磷酸基团和磷酸基团的实例包括-P(O)(R^P)₂,其中R^P是脂肪族、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、(脂环族)氧基、(杂脂环族)氧基、芳基、杂芳基、脂环族、或氨基。

[0081] 本发明使用的“氨基烷基”是指结构(R^X)₂N-烷基-。

[0082] 本发明使用的“氰基烷基”是指结构(NC)-烷基-。

[0083] 本发明使用的“脲基”基团和“硫脲基”基团,其各自用作末端基团时,是指结构-NR^X-CO-NR^YR^Z和结构-NR^X-CS-NR^YR^Z,而其各自用作内部基团时,是指-NR^X-CO-NR^Y-或-NR^X-CS-NR^Y-,其中R^X、R^Y和R^Z均具有如上所述定义。

[0084] 本发明使用的“胍基”基团是指结构 $-N=C(N(R^X R^Y))N(R^X R^Y)$ 或 $-NR^X-C(=NR^X)NR^X R^Y$, 其中 R^X 和 R^Y 均具有如上所述定义。

[0085] 本发明使用的术语“脒基”基团是指结构 $-C=(NR^X)N(R^X R^Y)$, 其中 R^X 和 R^Y 均具有如上所述定义。

[0086] 本发明使用的术语“邻位/邻接”通常是指取代基位于包括两个或更多个碳原子的基团上的位置, 其中所述取代基连接至相邻的碳原子。

[0087] 本发明使用的术语“偕(geminal)”通常是指取代基位于包括两个或更多个碳原子的基团上的位置, 其中所述取代基连接至同一碳原子。

[0088] 术语“末端”和“内部”是指基团在取代基内的位置。当基团存在于取代基的末端而不进一步与化学结构的其余部分连接时, 则所述基团为末端基团。羧基烷基(即 $R^X O(O)C-$ 烷基)是末端使用的羧基基团的实例。当基团存在于化学结构的取代基中间或末端内部时, 则所述基团为内部基团。烷基羧基(例如, 烷基- $C(O)O-$ 或烷基- $OC(O)-$)和烷基羧基芳基(例如, 烷基- $C(O)O-$ 芳基- 或烷基- $O(CO)-$ 芳基-)均是内部使用的羧基基团的实例。

[0089] 本发明使用的“脂肪族链”是指支链或直链脂肪族基团(例如, 烷基基团类、烯基基团类或炔基基团类)。直链脂肪族链具有结构 $-[CH_2]_v-$, 其中 v 是 1-12。支链脂肪族链是被一个或多个脂肪族基团取代的直链脂肪族链。支链脂肪族链具有结构 $-[CQQ]_v-$, 其中各 Q 分别独立地为氢(H或-H)或脂肪族基团; 然而, 在至少一个实例基团中, Q 应为脂肪族基团。术语脂肪族链包括烷基链类、烯基链类和炔基链类, 其中烷基、烯基和炔基均具有如上所述定义。

[0090] 本发明使用的短语“任选取代的”或“任选地被取代”可与短语“取代或未取代的”互换使用。如本发明所述, 本发明化合物可任选地被一个或多个取代基取代, 例如上文总体上举例说明的, 或以本说明书的特定类别、子类和种类举例说明的取代基。如本发明所述, 本发明所述的式 A-X 或 I-IV 所包含的变量 R, R^1, R^2, L, Y 和 Z 以及其他变量均涵盖特定基团, 例如烷基和芳基。除非另有说明, 否则变量 $R, R^{10}, R^A, R^1, R^2, L, L^1, D, W, E, V, G, Y$ 和 Z 以及其中包含的其他变量的每个特定基团均可任选地被一个或多个本发明所述的取代基取代。特定基团的各取代基进一步任选地被卤素、氰基、氧代、烷氧基、羟基、氨基、硝基、芳基、脂环族、杂脂环族、杂芳基、卤代烷基和烷基中的 1 至 3 个取代。例如, 烷基基团可被烷硫基取代, 和所述烷硫基可任选地被卤素、氰基、氧代、烷氧基、羟基、氨基、硝基、芳基、卤代烷基和烷基中的 1 至 3 个取代。作为另外的实例, (环烷基)羰基氨基的环烷基部分可任选地被卤素、氰基、烷氧基、羟基、硝基、卤代烷基和烷基中的 1 至 3 个取代。当两个烷氧基基团连接至同一原子或相邻原子时, 则所述两个烷氧基基团同与之连接的原子一起可形成环。

[0091] 本发明使用的术语“取代的”, 无论是否以术语“任选地”作为前缀, 通常是指用指定取代基的基团取代给定结构中的氢原子。具体的取代基如上文所定义以及下文对化合物及其实施例的描述。除非另有说明, 否则任选取代的基团可在所述基团的每个可取代位置处具有取代基, 并且当在任何给定结构中的一个以上位置可被选自指定基团的一个以上取代基取代时, 所述取代基在每个位置处可以相同或不同。环取代基, 例如杂环烷基, 可与另一个环, 例如环烷基连接, 以形成螺双环体系, 例如, 两个环共享一个共同的原子。螺杂环烷基类化合物的非限制性实例包括



2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷；



2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷；



3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷；



3-氮杂螺[5.5]十一烷；和



2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷。

[0092] 如本领域普通技术人员将认识到的,本发明设想的取代基的组合是使得形成稳定或化学上可行的化合物的那些组合。

[0093] 本发明使用的短语“稳定或化学上可行的”是指在经受允许其生成、检测,及其回收、纯化,以及用于本发明所公开的一种或多种目的的条件时基本上没有改变的化合物。在一些实施方案,稳定的化合物或化学上可行的化合物是在没有水分或其他化学反应条件下,保持在40°C或更低的温度下至少一周而基本上没有改变的化合物。

[0094] 本发明使用的“有效量”定义为赋予所治疗的患者治疗效果所需的量,并且通常基于患者的年龄、表面积、体重和病况来确定。Freireich et al., Cancer Chemother. Rep., 50:219 (1966) 描述了动物和人的剂量之间的相互关系(基于每平方米身体表面的毫克数)。身体表面积可根据患者的身高和体重大致确定。参见,例如Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, New York, 537 (1970)。本发明使用的“患者”是指哺乳动物,包括人。

[0095] 本发明使用的术语“约”或“大约”是指值的±10%以内。例如,约100mg/kg的剂量提供了所述剂量可为90mg/kg至110mg/kg。作为进一步的实例,范围为约50%至约100%的附加治疗剂的量提供了附加治疗剂的量可为45-55%至90-110%的范围。当用于描述本发明公开的其他值时,本领域技术人员将理解术语“约”或“大约”的范围及应用。

[0096] 除非另有说明,否则本发明所述的结构还旨在包括所述结构的所有异构体形式(例如,对映异构、非对映异构和几何(或构象)形式);例如,每个不对称中心的(R)和(S)构型,(Z)和(E)双键异构体,以及(Z)和(E)构象异构体。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体、非对映异构体和几何(或构象)混合物均包含在本发明范围内。或者,本发明使用的“对映异构体过量(ee)”是指描述包含例如单个立体中心的手性物质纯度的无量纲摩尔比。例如,对映异构体过量为零将表示外消旋体(例如,对映异构体的50:50混合物,或一种对映异构体相对于另一种对映异构体不过量)。作为进一步的实例,对映异构体过量为99将表示几乎立体纯的对映异构体化合物(即,一种对映异构体相对于另一种对映异构体大量过量)。对映异构体过量百分比, $\% ee = ([R] - [S] - \text{化合物}) / ([R] - \text{化合物}] + [S] - \text{化合物}) \times 100$,其中所述(R)-化合物>(S)-化合物;或 $\% ee = ([S] - \text{化合物}] - [R] - \text{化合物}) / ([S] - \text{化合物}] + [R] - \text{化合物}) \times 100$,其中所述(S)-化合物>(R)-化合物。此外,本发明使用的“非对映异构体过量(de)”是指描述包含多于一个立体中心的手性物质纯度的无量纲摩尔比。譬如,非对映异构体过量为零将表示非对映异构体的等摩尔混合物。作为进一步的实例,非对映异构体过量为99将表示几乎立体纯的非对映异构体化合物(即,一种非对映异构体相对于另一种非对映异构体大量过量)。非对映异构体过量可通过与ee类似的方法计算得到。正如技术人员所理解的,de通常报告为百分比de(% de)。 $\% de$ 可以与 $\% ee$ 类似的方式计算得到。

所述的化合物或抑制剂的一个实施方案中,所述ee、de、%ee或%de是74。在本发明所述的化合物或抑制剂的一个实施方案中,所述ee、de、%ee或%de是75。在本发明所述的化合物或抑制剂的一个实施方案中,所述ee、de、%ee或%de是76。在本发明所述的化合物或抑制剂的一个实施方案中,所述ee、de、%ee或%de是77。在本发明所述的化合物或抑制剂的一个实施方案中,所述ee、de、%ee或%de是78。在本发明所述的化合物或抑制剂的一个实施方案中,所述ee、de、%ee或%de是79。在本发明所述的化合物或抑制剂的一个实施方案中,所述ee、de、%ee或%de是80。在本发明所述的化合物或抑制剂的一个实施方案中,所述ee、de、%ee或%de是81。在本发明所述的化合物或抑制剂的一个实施方案中,所述ee、de、%ee或%de是82。在本发明所述的化合物或抑制剂的一个实施方案中,所述ee、de、%ee或%de是83。在本发明所述的化合物或抑制剂的一个实施方案中,所述ee、de、%ee或%de是84。在本发明所述的化合物或抑制剂的一个实施方案中,所述ee、de、%ee或%de是85。在本发明所述的化合物或抑制剂的一个实施方案中,所述ee、de、%ee或%de是86。在本发明所述的化合物或抑制剂的一个实施方案中,所述ee、de、%ee或%de是87。在本发明所述的化合物或抑制剂的一个实施方案中,所述ee、de、%ee或%de是88。在本发明所述的化合物或抑制剂的一个实施方案中,所述ee、de、%ee或%de是89。在本发明所述的化合物或抑制剂的一个实施方案中,所述ee、de、%ee或%de是90。在本发明所述的化合物或抑制剂的一个实施方案中,所述ee、de、%ee或%de是91。在本发明所述的化合物或抑制剂的一个实施方案中,所述ee、de、%ee或%de是92。在本发明所述的化合物或抑制剂的一个实施方案中,所述ee、de、%ee或%de是93。在本发明所述的化合物或抑制剂的一个实施方案中,所述ee、de、%ee或%de是94。在本发明所述的化合物或抑制剂的一个实施方案中,所述ee、de、%ee或%de是95。在本发明所述的化合物或抑制剂的一个实施方案中,所述ee、de、%ee或%de是96。在本发明所述的化合物或抑制剂的一个实施方案中,所述ee、de、%ee或%de是97。在本发明所述的化合物或抑制剂的一个实施方案中,所述ee、de、%ee或%de是98。在本发明所述的化合物或抑制剂的一个实施方案中,所述ee、de、%ee或%de是99。在本发明所述的化合物或抑制剂的一个实施方案中,所述ee、de、%ee或%de是100。在某些实施方案,本发明表1中描述的化合物或抑制剂具有本段中所述的ee、de、%ee或%de。在某些实施方案,如实施例和/或生物学实施例中所述的任一化合物1-22均具有如本段中所述的ee、de、%ee或%de。除非另有说明,否则本说明书化合物的所有互变异构形式均包含在本说明书的范围内。此外,除非另有说明,否则本发明描述的结构还意在包括仅在存在一种或多种同位素富集原子时而不同的化合物。譬如,除了用氘或氚代替氢,或用¹³C-或¹⁴C-富集的碳代替碳之外,具有本发明结构的化合物均包含在本说明书的范围内。此类化合物可用作例如生物学试验中的分析工具或探针,或用作治疗剂。

[0100] 本发明使用的术语“&1”是指在化合物内的特定化学元素或原子(例如,碳)处包括“&1”符号的化合物作为在所标注化学元素或原子处的两种立体异构体的混合物(例如,具有上述de或%de的非对映异构体混合物)制备得到。

[0101] 化学结构和化学命名法均衍生自ChemDraw,版本11.0.1,剑桥(Cambridge),MA。

[0102] 需要注意的是,可使用描述符“第一”、“第二”、“第三”等来区分单独的元素(例如,溶剂类、反应步骤类、方法类、试剂类等),并且可以指或不指所述元素的相对顺序或相对时序。

化合物和组合物的用途

[0103] 先前已描述了降解BTK的双官能化合物,例如于2019年10月14日提交的PCT/US2019/56112并于2020年4月23日公布为WO 2020/081450、以及于2020年12月3日提交的PCT/US2020/063176并于2021年6月10日公布为WO 2021/113557,每一篇专利文献均通过引用其全文并入本发明。由于许多这些BTK降解剂被发现具有很少或混合的IMiD活性。相反,在一些实施方案,本发明所述的双官能化合物可用于降解生物样本或患者中的BTK,而具有增强的IMiD活性。因此,本发明实施方案提供了治疗BTK介导的疾病或病症的方法。本发明使用的术语“BTK介导的疾病或病症”是指已知BTK在其中起作用的任何疾病、病症或其他有害病况。在一些实施例,BTK介导的疾病或病症是增殖性疾病。增殖性疾病的实例包括癌症,譬如,B细胞恶性肿瘤。

[0104] 化合物的IMiD活性可通过本领域技术人员认为合适的任何技术来测定。在某些实施方案,IMiD活性以Aiolos降解来测定。在某些实施方案,IMiD活性以Ikaros降解来测定。在某些实施方案,IMiD活性以IL2活化来测定。在某些实施方案,IMiD活性以所述这些的任意组合来测定。在某些实施方案,IMiD活性在体内测定。在某些实施方案,IMiD活性在体外测定,例如在基于细胞的测定试验中测定。

[0105] 在某些实施方案,所述化合物的IMiD活性是比较例化合物的IMiD活性的至少50%。在某些实施方案,所述化合物的IMiD活性是比较例化合物的IMiD活性的至少60%。在某些实施方案,所述化合物的IMiD活性是比较例化合物的IMiD活性的至少70%。在某些实施方案,所述化合物的IMiD活性是比较例化合物的IMiD活性的至少75%。在某些实施方案,所述化合物的IMiD活性是比较例化合物的IMiD活性的至少80%。在某些实施方案,所述化合物的IMiD活性是比较例化合物的IMiD活性的至少90%。在某些实施方案,所述化合物的IMiD活性是比较例化合物的IMiD活性的至少100%。在某些实施方案,所述比较例化合物是沙利度胺、来那度胺、或泊马度胺。在某些实施方案,活性测定为 IC_{50} 或 EC_{50} 或 DC_{50} 。在某些实施方案,活性测定为 D_{max} 。在某些实施方案,活性通过蛋白质印迹法(Western blot)进行测定。

[0106] 在某些实施方案,Aiolos在生理条件下的最大降解大于50%、60%、70%、75%、80%、85%或90%。在某些实施方案,Ikaros在生理条件下的最大降解大于50%、60%、70%、75%、80%、85%或90%。

[0107] 在所述这些方法中,所述化合物包含能够特异性结合BTK的基团部分并且进一步包含能够募集泛素连接酶以降解BTK的基团部分。本发明描述了特定的化合物。所述化合物可以任何形式进行施用,包括药学上可接受的盐及药物组合物形式。

[0108] 由于增强的IMiD活性,本发明所述化合物与其他BTK降解化合物相比可产生增加的免疫调节活性。所述活性可增强某些癌症(例如,B细胞恶性肿瘤)的治疗或预防。

[0109] 在某些实施方案,将所述化合物施用长达14天。在某些实施方案,将所述化合物施用至少15天、至少20天、至少2周、至少3周、至少4周、至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少6个月、至少1年、或更长时间。

[0110] 在所述给药方案中,根据技术人员的判断,所述剂量可相继数日或循环给药。在某些实施方案,所述剂量相继数日进行施用。在某些实施方案,所述剂量以剂量之间的间隔进行施用。在某些实施方案,所述间隔是1天。在某些实施方案,所述间隔是2天。在某些实施方

案,所述间隔是3天。在某些实施方案,所述间隔是4天。在某些实施方案,所述间隔是5天。在某些实施方案,所述间隔是6天。

[0111] 在某些实施方案,所述长期施用的频率是每日一次。在某些实施方案,所述长期施用的频率是每日两次。在某些实施方案,所述长期施用的频率是每日三次。在某些实施方案,所述长期施用的频率是每日四次。在某些实施方案,所述长期施用的频率是每周一次。在某些实施方案,所述长期施用的频率是每周两次。

[0112] 在某些实施方案,所述剂量以剂量之间的第一间隔施用一段时间,然后在剂量之间的所述第一间隔之后再次施用所述剂量一段时间,其中,根据本领域技术人员的判断,所述给药方案可进行重复(即,循环地或周期性地,例如,在随后的剂量给药之间的第二、第三等间隔之后)。譬如,在一个实施方案,施用第一剂一周,随后是1周的第一间隔而不施用所述第一剂;然后,将第二剂再施用一周,随后是1周的第二间隔而不施用所述第一剂或第二剂,如此循环往复。如本领域从业人员和患者需求所理解的,本发明设想了针对第一、第二、第三等剂量的其他扰动以及随后针对第一、第二、第三等间隔的扰动、及其组合。譬如,在一个实施方案,第一剂每天进行施用,持续一周,随后是3周的第一间隔,而不施用所述第一每日剂量;然后,第二剂每两周再次进行施用,持续另一周,随后是4周的第二间隔,而不施用所述第一每日剂量或第二每两周剂量,如此循环往复。

[0113] 所述化合物可以本领域技术人员认为合适的任何剂量进行施用。在某些实施方案,所述剂量是0.1-1000mg/kg。在某些实施方案,所述剂量是0.1-900mg/kg。在某些实施方案,所述剂量是0.1-800mg/kg。在某些实施方案,所述剂量是0.1-700mg/kg。在某些实施方案,所述剂量是0.1-600mg/kg。在某些实施方案,所述剂量是0.1-500mg/kg。在某些实施方案,所述剂量是0.1-400mg/kg。在某些实施方案,所述剂量是0.1-300mg/kg。在某些实施方案,所述剂量是0.1-200mg/kg。在某些实施方案,所述剂量是0.1-100mg/kg。

[0114] 在某些实施方案,所述剂量是100-600mg/kg。在某些实施方案,所述剂量是200-600mg/kg。在某些实施方案,所述剂量是250-600mg/kg。在某些实施方案,所述剂量是300-600mg/kg。在某些实施方案,所述剂量选自由50mg/kg、100mg/kg、200mg/kg、300mg/kg、450mg/kg、600mg/kg、800mg/kg、和1000mg/kg组成的组。在某些实施方案,所述剂量是约50mg/kg。在某些实施方案,所述剂量是约75mg/kg。在某些实施方案,所述剂量是约100mg/kg。在某些实施方案,所述剂量是约150mg/kg。在某些实施方案,所述剂量是约200mg/kg。在某些实施方案,所述剂量是约250mg/kg。在某些实施方案,所述剂量是约300mg/kg。在某些实施方案,所述剂量是约400mg/kg。在某些实施方案,所述剂量是约450mg/kg。在某些实施方案,所述剂量是约500mg/kg。在某些实施方案,所述剂量是约600mg/kg。在某些实施方案,所述剂量是约700mg/kg。在某些实施方案,所述剂量是约750mg/kg。在某些实施方案,所述剂量是约800mg/kg。在某些实施方案,所述剂量是约900mg/kg。在某些实施方案,所述剂量是约1000mg/kg。

[0115] 在某些实施方案,所述剂量选自100mg、200mg和300mg。在某些实施方案,所述剂量是100mg。在某些实施方案,所述剂量是200mg。在某些实施方案,所述剂量是300mg。

[0116] 所述化合物可通过本领域技术人员认为合适的任何施用途径进行施用。在某些实施方案,所述剂量进行口服施用。下文详细描述了施用的制剂和技术。

[0117] 一方面,本发明提供了治疗或预防有需要的受试者的癌症的方法。在某些实施方

案,所述方法包含向所述受试者口服施用一定量的双官能化合物的步骤,所述双官能化合物能够诱导布鲁顿氏 (Bruton' s) 酪氨酸激酶的蛋白水解降解。在某些实施方案,所述量可有效治疗或预防所述癌症。

[0118] 在某些实施方案,所述癌症是下文描述的任何癌症。在特定实施方案,所述癌症包含实体瘤。在某些实施方案,所述癌症是B细胞恶性肿瘤。在某些实施方案,所述癌症选自自由以下组成的组:慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤 (SLL)、转化性CLL或Richter转化、小细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤 (FL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)、非霍奇金淋巴瘤、套细胞淋巴瘤 (MCL)、边缘区淋巴瘤 (MZL)、华氏巨球蛋白血症 (WM)、和中枢神经系统 (CNS) 淋巴瘤。在某些实施方案,所述癌症是慢性淋巴细胞白血病。在某些实施方案,所述癌症是小细胞淋巴瘤。在某些实施方案,所述癌症是滤泡性淋巴瘤。在某些实施方案,所述癌症是弥漫性大B细胞淋巴瘤。在某些实施方案,所述癌症是非霍奇金淋巴瘤。在某些实施方案,所述癌症是套细胞淋巴瘤。在某些实施方案,所述癌症是边缘区淋巴瘤。在某些实施方案,所述癌症是华氏巨球蛋白血症。在某些实施方案,所述癌症是小淋巴细胞淋巴瘤 (SLL)。在某些实施方案,所述癌症是CNS淋巴瘤。在某些实施方案,所述癌症是转化性CLL或Richter转化。

[0119] 在某些实施方案,所述受试者具有突变型布鲁顿氏 (Bruton' s) 酪氨酸激酶。在某些实施方案,所述受试者具有C481突变型布鲁顿氏酪氨酸激酶。在某些实施方案,所述受试者具有C481S突变型布鲁顿氏酪氨酸激酶。在某些实施方案,所述癌症对依鲁替尼耐药。本领域技术人员将认识到某些对依鲁替尼耐药的癌症表达C481突变型布鲁顿氏酪氨酸激酶,例如C481S布鲁顿氏酪氨酸激酶。例如,在某些实施方案,所述受试者具有C481突变型布鲁顿氏酪氨酸激酶,和所述癌症是慢性淋巴细胞白血病 (CLL)。

[0120] 在某些实施方案,本发明所述化合物能够治疗患有依鲁替尼耐药癌症的患者。在某些实施方案,所述受试者具有C481S、L528W、M437R或V416L突变型布鲁顿氏 (Bruton' s) 酪氨酸激酶。在某些实施方案,所述受试者具有C481S突变型布鲁顿氏酪氨酸激酶。在某些实施方案,所述受试者具有L528W突变型布鲁顿氏酪氨酸激酶。在某些实施方案,所述受试者具有M437R突变型布鲁顿氏酪氨酸激酶。在某些实施方案,所述受试者具有V416L突变型布鲁顿氏酪氨酸激酶。

[0121] 在某些实施方案,本发明所述化合物能够治疗患有选自由以下组成的组的疾病的患者:华氏巨球蛋白血症 (Waldenstrom' s macroglobulinemia)、边缘区淋巴瘤 (MZL)、套细胞淋巴瘤 (MCL)、DLBCL、滤泡性淋巴瘤、和慢性淋巴细胞白血病。在某些实施方案,所述疾病是华氏巨球蛋白血症。在某些实施方案,所述疾病是边缘区淋巴瘤 (MZL)。在某些实施方案,所述疾病是套细胞淋巴瘤 (MCL)。在某些实施方案,所述疾病是DLBCL。在某些实施方案,所述疾病是滤泡性淋巴瘤。在某些实施方案,所述疾病是慢性淋巴细胞白血病。

[0122] 在某些实施方案,本发明所述化合物能够治疗患有选自由以下组成的组的疾病或病症的患者:具有BTK C481突变的慢性淋巴细胞白血病 (CLL);无BTK C481突变的CLL;套细胞淋巴瘤 (MCL)、边缘区淋巴瘤 (MZL)、华氏巨球蛋白血症 (WM);滤泡性淋巴瘤 (FL);和弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)。在某些实施方案,所述疾病或病症是具有BTK C481突变的慢性淋巴细胞白血病 (CLL)。在某些实施方案,所述疾病或病症是无BTK C481突变的CLL。在某些实施方案,所述疾病或病症是套细胞淋巴瘤 (MCL)。在某些实施方案,所述疾病或病症是边

缘区淋巴瘤 (MZL)。在某些实施方案,所述疾病或病症是华氏巨球蛋白血症 (WM)。在某些实施方案,所述疾病或病症是滤泡性淋巴瘤 (FL)。在某些实施方案,所述疾病或病症是弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)。

[0123] 另一方面,本发明提供了降解有需要的受试者的布鲁顿氏 (Bruton' s) 酪氨酸激酶的方法。所述方法包含向所述受试者口服施用一定量的双官能化合物的步骤,所述双官能化合物能够诱导布鲁顿氏酪氨酸激酶的蛋白水解降解。在某些实施方案,所述量可有效降解所述受试者的布鲁顿氏酪氨酸激酶。所述布鲁顿氏酪氨酸激酶可在所述受试者的任何细胞或组织中表达。在某些实施方案,所述布鲁顿氏酪氨酸激酶在脾细胞中表达。在某些实施方案,所述布鲁顿氏酪氨酸激酶在外周血单核细胞中表达。

[0124] 在某些实施方案,所述布鲁顿氏 (Bruton' s) 酪氨酸激酶是突变形式。在某些实施方案,所述布鲁顿氏酪氨酸激酶包含C481突变。在某些实施方案,所述布鲁顿氏酪氨酸激酶包含C481S突变。在某些实施方案,所述布鲁顿氏酪氨酸激酶对依鲁替尼耐药。

[0125] 另一方面,本发明提供了防止有需要的受试者的B细胞活化的方法。所述方法包含向所述受试者口服施用一定量的双官能化合物的步骤,所述双官能化合物能够诱导布鲁顿氏 (Bruton' s) 酪氨酸激酶的蛋白水解降解。在某些实施方案,所述量可有效防止B细胞活化。在某些实施方案,所述B细胞表达CD69。在某些实施方案,所述B细胞表达CD86。在某些实施方案,所述B细胞表达CD69和CD86。

[0126] 另一方面,本发明提供了降解突变型布鲁顿氏 (Bruton' s) 酪氨酸激酶的方法。所述方法包含使表达所述突变型布鲁顿氏酪氨酸激酶的细胞与一定量的能够诱导布鲁顿氏酪氨酸激酶蛋白水解降解的双官能化合物接触的步骤。在某些实施方案,所述量可有效降解突变型布鲁顿氏酪氨酸激酶。在某些实施方案,所述突变型布鲁顿氏酪氨酸激酶是C481突变型。在某些实施方案,所述突变型布鲁顿氏酪氨酸激酶是C481S突变型。

[0127] 在某些实施方案,术语“癌症”包括但不限于以下癌症:表皮样口腔:颊腔,唇,舌,口,咽,头颈部鳞状细胞癌 (HNSCC);心脏:肉瘤(血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤),粘液瘤,横纹肌瘤,纤维瘤,脂肪瘤,和畸胎瘤;肺:支气管源性癌(鳞状细胞或表皮样、未分化的小细胞、未分化的大细胞、腺癌),肺泡(细支气管)癌,支气管腺瘤,肉瘤,淋巴瘤,软骨性错构瘤,间皮瘤,非小细胞肺癌 (NSCLC);胃肠道:胃癌,食道(鳞状细胞癌、喉癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤),胃(癌瘤、淋巴瘤、平滑肌肉瘤),胰腺(导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、血管活性肠肽瘤),小肠(腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡尔波西肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤),大肠(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤),结肠,结肠直肠,结直肠,微卫星稳定型结直肠癌 (MSS CRC),直肠;泌尿生殖道:肾脏(腺癌、威尔姆氏肿瘤 (Wilm' s tumor,肾母细胞瘤)、淋巴瘤、白血病),膀胱和尿道(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌),前列腺(腺癌、肉瘤),睾丸(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸形恶瘤、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样瘤、脂肪瘤),转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC),肌层浸润性尿路上皮癌;肝:肝癌(肝细胞癌),胆管癌,肝母细胞瘤,血管肉瘤,肝细胞腺瘤,血管瘤,胆道瘤;骨:成骨肉瘤(骨肉瘤),纤维肉瘤,恶性纤维组织细胞瘤,软骨肉瘤,尤因氏肉瘤 (Ewing' s sarcoma),恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤),多发性骨髓瘤 (MM),恶性巨细胞瘤脊索瘤,骨软骨瘤 (osteochondroma)(骨软骨性外生骨疣),良性软骨瘤,成软骨细胞瘤,软骨粘液纤维瘤,骨样骨瘤和骨巨细胞瘤;神经系统:颅骨

(骨瘤、血管瘤,肉芽肿,黄瘤,变形性骨炎),脑膜(脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤变),脑(星形细胞瘤、髓母细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤(松果体瘤)、多形性胶质母细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜神经胶质瘤、先天性肿瘤),脊髓神经纤维瘤,脑膜瘤,神经胶质瘤,肉瘤);妇科:子宫(子宫内膜癌),子宫颈(宫颈癌、宫颈癌瘤、癌前宫颈发育不良),卵巢(卵巢癌(浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类癌瘤)、颗粒-鞘细胞瘤、卵巢塞莱二氏细胞瘤(Sertoli-Leydig cell tumors)、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤),外阴(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑色素瘤),阴道(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄状肉瘤(胚胎性横纹肌肉瘤)),输卵管(癌瘤),乳腺癌,三阴性乳腺癌(TNBC),铂耐药上皮性卵巢癌(EOC);血液系统:血液(骨髓性白血病(急性和慢性)、急性成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征),霍奇金病,非霍奇金淋巴瘤(恶性淋巴瘤)毛细细胞;淋巴样疾病(例如,套细胞淋巴瘤、华氏(Waldenström's)巨球蛋白血症、边缘区淋巴瘤、和滤泡性淋巴瘤);皮肤:恶性黑素瘤(malignant melanoma),基底细胞癌,鳞状细胞癌,卡尔波西肉瘤(Karposi's sarcoma),角化棘皮瘤,摩尔发育不良痣(moles dysplastic nevi),脂肪瘤,血管瘤,皮肤纤维瘤,瘢痕瘤,牛皮癣;甲状腺:乳头状甲状腺癌,滤泡状甲状腺癌;甲状腺髓样癌,未分化甲状腺癌,多发性内分泌肿瘤2A型,多发性内分泌肿瘤2B型,家族性甲状腺髓样癌,嗜铬细胞瘤,副神经节瘤;肾上腺:神经母细胞瘤;和转移性黑素瘤。

[0128] 在某些实施方案,所述癌症是B细胞恶性肿瘤。在某些实施方案,所述B细胞恶性肿瘤是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。在某些实施方案,所述B细胞恶性肿瘤是纵隔B细胞淋巴瘤。在某些实施方案,所述B细胞恶性肿瘤是滤泡性淋巴瘤。在某些实施方案,所述B细胞恶性肿瘤是慢性淋巴细胞白血病(CLL)/小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)。在某些实施方案,所述B细胞恶性肿瘤是套细胞淋巴瘤(MCL)。在某些实施方案,所述B细胞恶性肿瘤是边缘区淋巴瘤。在某些实施方案,所述B细胞恶性肿瘤是结外边缘区B细胞淋巴瘤。在某些实施方案,所述B细胞恶性肿瘤是淋巴结边缘区B细胞淋巴瘤。在某些实施方案,所述B细胞恶性肿瘤是伯基特(Burkitt)淋巴瘤。在某些实施方案,所述B细胞恶性肿瘤是淋巴浆细胞性淋巴瘤(华氏巨球蛋白血症)。在某些实施方案,所述B细胞恶性肿瘤是毛细细胞白血病。在某些实施方案,所述B细胞恶性肿瘤是原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤。在某些实施方案,所述B细胞恶性肿瘤是原发性眼内淋巴瘤。

[0129] 在某些实施方案,所述癌症是多发性骨髓瘤。在某些实施方案,所述癌症是骨髓增生异常综合征。在某些实施方案,所述癌症是卡波西肉瘤。

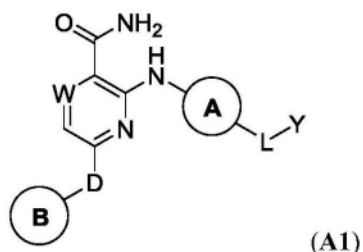
[0130] 在某些实施方案,所述疾病或病症是移植物抗宿主病(GVHD)。

[0131] 在某些实施方案,本发明提供了降解突变型布鲁顿氏(Bruton's)酪氨酸激酶的方法。所述方法包含使表达所述突变型布鲁顿氏酪氨酸激酶的细胞与一定量的能够诱导布鲁顿氏酪氨酸激酶蛋白水解降解的双官能化合物接触的步骤。在某些实施方案,能够诱导布鲁顿氏酪氨酸激酶蛋白水解降解的双官能化合物的量是可有效降解突变型布鲁顿氏酪氨酸激酶的量。在某些实施方案,所述突变型布鲁顿氏酪氨酸激酶是C481突变型。在某些实施方案,所述突变型布鲁顿氏酪氨酸激酶是C481S突变型。所述接触可以是在体外或体内进行。在某些实施方案,所述接触是在体外进行。在某些实施方案,所述接触是在体内进行。在某些实施方案,所述接触是在有需要的受试者中进行。

化合物

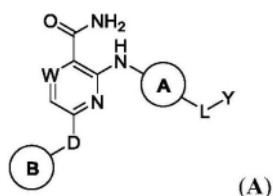
[0132] 本发明提供的方法包含化合物的施用。所述化合物可以是本发明所述的任何化合物。在某些实施方案,所述化合物包含至少两个基团部分。一个基团部分能够特异性结合布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)。另一基团部分能够募集泛素连接酶以降解所述BTK。在某些实施方案,所述泛素连接酶是E3连接酶。在某些实施方案,所述泛素连接酶是cereblon(CRBN)或包含cereblon作为组分。

[0133] 在所述这些方法中,所述化合物可以是式(A1)所示化合物:

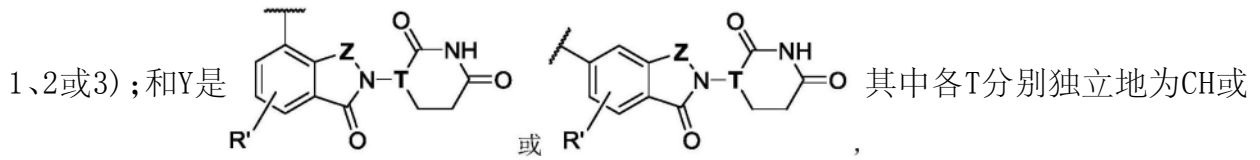


或其药学上可接受的盐,其中,W是CH或N;D是键或连接体;环A是芳基或杂芳基;环B是芳基或杂芳基;L是键或连接体;和Y是能够结合泛素连接酶的基团部分。

[0134] 在所述这些方法中,所述化合物可以是式(A)所示化合物:



或其药学上可接受的盐,其中,W是CH或N;D是键或-NH-;环A是苯基,9-10个原子组成的双环芳基,5-6个原子组成的部分不饱和或完全不饱和的单环杂环,或9-10个原子组成的双环杂芳基,其中环A的所述单环杂环和双环杂芳基各自具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子,其中环A任选且独立地被至多3个选自卤素、-CN、-COOH、NH₂和任选取代的C₁₋₆烷基的取代基取代;环B是苯基,5-6个原子组成的杂芳基,4-6个原子组成的杂环烷基,或8-10个原子组成的(例如,8-9个原子组成的或9-10个原子组成的)螺双环杂环,其中环B是任选取代的,和其中环B的所述杂芳基和杂环烷基分别具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子;L是-X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-;X¹是键,-C(O)-N(R)-,-N(R)-C(O)-,-(O-CH₂-CH₂)_m-,-O(C₆H₄)_n-,-(O-CH₂-CH₂-CH₂)_m-,-C₁₋₅烷基-,具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子的7-12个原子组成的螺双环杂环烷基或稠合双环杂环烷基,或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基,其中X¹的所述单环杂环烷基和双环杂环烷基各自任选地被-CH₃取代;X²是键,-(O-CH₂-CH₂)_n-,-(CH₂-CH₂-O)_n-,-N(R)-C(O)-,-N(R)-,-C(O)-,-C₁₋₅烷基-,4-6个原子组成的单环杂环烷基,或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基;X³是键,-C₁₋₈烷基-, -C≡C-,4-6个原子组成的环烷基,-N(R)-,-N(R)-C(O)-,-(O-CH₂-CH₂)_p-,-(CH₂-CH₂-O)_p- ,或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的杂环烷基、其中所述杂环烷基任选地被-CH₃取代;X⁴是键,-CH₂-CH₂-N(R)-,-N(R)-,-C₁₋₄烷基-, -(O-CH₂-CH₂-CH₂)_m- ,5-6个原子组成的饱和、部分不饱和或完全不饱和的碳环,或具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子的5-6个原子组成的饱和、部分不饱和或完全不饱和的杂环;X⁵是键,-C₁₋₄烷基-, -N(R)-,-O-, -C(O)-,或-C(O)-N(R)-;各R分别独立地为-H或-C₁₋₃烷基(例如,甲基、乙基、丙基、或异丙基);和m、n和p各自独立地为从1至3的整数(例如,

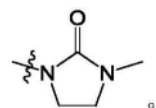
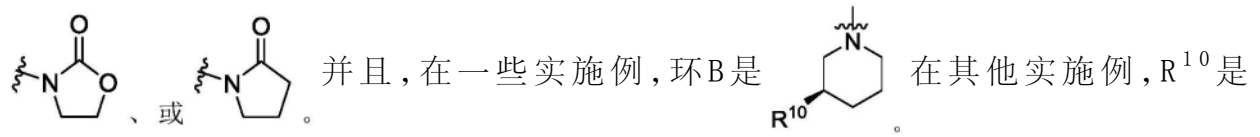
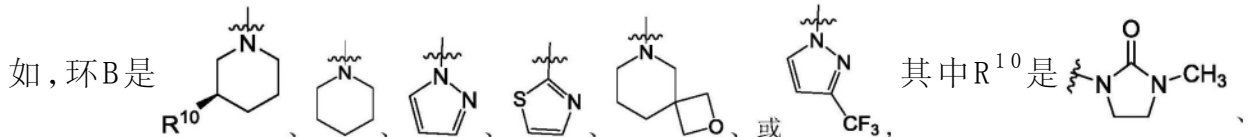
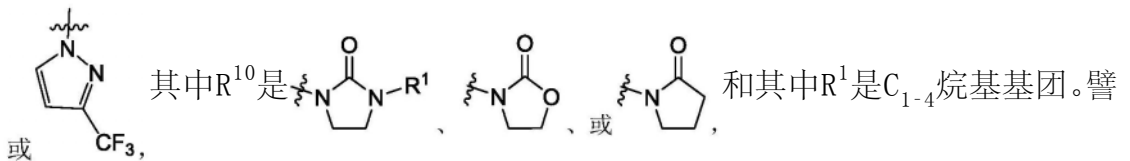
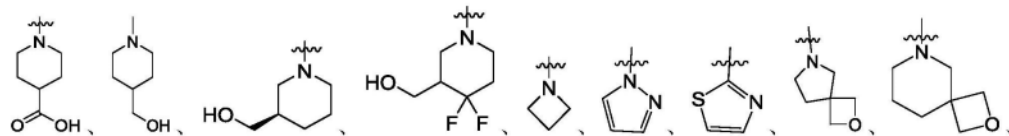
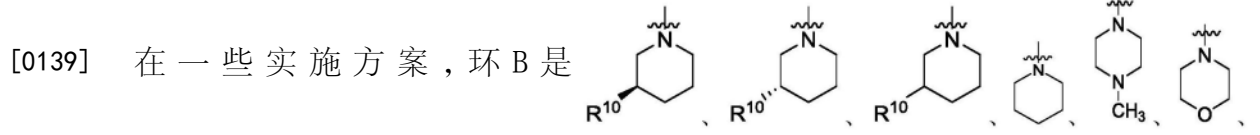
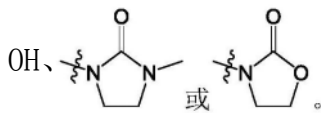
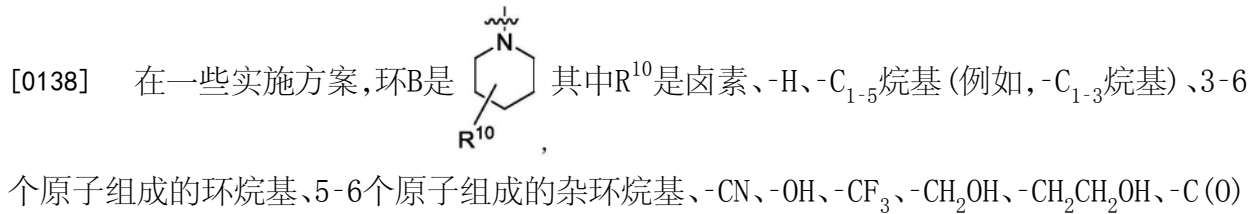


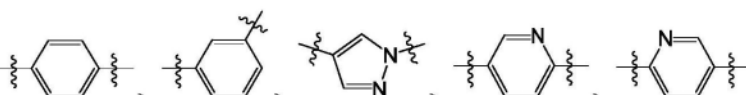
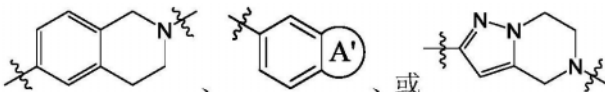
N;和各Z分别独立地为-CH₂-或-C(O)-;和各R'分别为H、甲基、或NH₂。

[0135] 除了基团R的部分外,除非另有说明,否则式(A)所示化合物中定义的连接基团L的所有基团部分均为二价基团部分。譬如,除非另有说明,否则L中存在的任何烷基(例如,正丙基、正丁基、正己基等),芳基(例如,苯基),环烷基(例如,环丙基、环己基等),杂芳基,杂环烷基(例如,哌啶、哌嗪等)均是二价的。

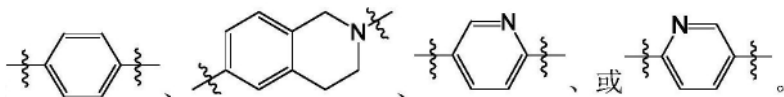
[0136] 在一些实施方案,环B是具有1-2个N原子的任选取代的5-6个原子组成的杂环烷基。例如,环B是哌啶基、哌嗪基或吡咯烷基,它们中的任一个均是任选取代的。

[0137] 在一些实施方案,环B是具有1-2个独立选自N和S的杂原子的任选取代的5-6个原子组成的杂芳基。例如,环B是吡啶基、吡嗪基或嘧啶基,它们中的任一个均是任选取代的。



[0140] 在一些实施方案,环A是 、其中环A'同与环A'稠合的所述苯基环一起形成9-10个原子组成的双环芳基或9-10个原子组成的双环杂芳基,其中所述双环杂芳基(即,包含环A'的所述双环杂芳基)具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子。例如,环A是

成9-10个原子组成的双环芳基或9-10个原子组成的双环杂芳基,其中所述双环杂芳基(即,包含环A'的所述双环杂芳基)具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子。例如,环A是



[0141] 在一些实施方案, X^1 、 X^2 和 X^5 中的至少一个是-N(R)-、-C(O)-N(R)-、或-CH₂-。

[0142] 在一些实施方案, X^1 是-C(O)-N(R)-。

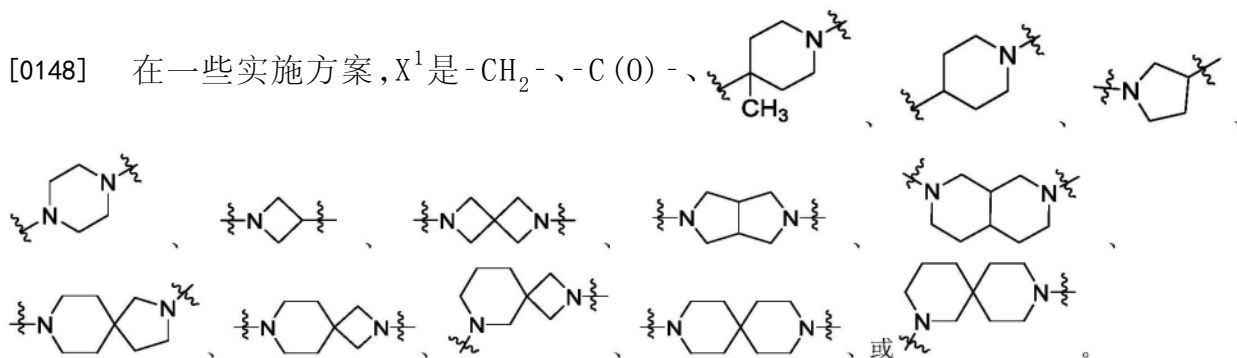
[0143] 在一些实施方案, X^2 是-(O-CH₂-CH₂)_n-、-(CH₂-CH₂-O)_n-、或-C₁₋₅烷基-。

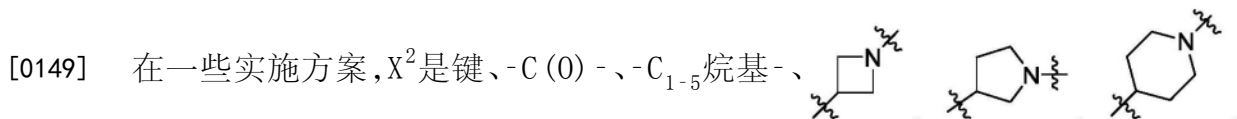
[0144] 在一些实施方案, X^3 是键、-C≡C-、-C₁₋₄烷基-、或-N(R)-。

[0145] 在一些实施方案, X^4 是键、-CH₂-、或-N(R)-。

[0146] 在一些实施方案, X^5 是键。

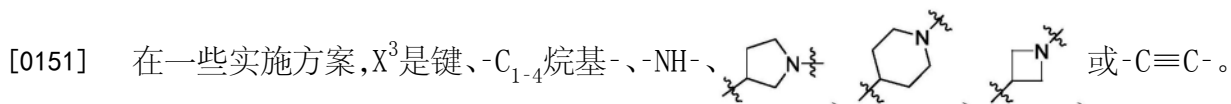
[0147] 在一些实施方案, X^1 是-(O-CH₂-CH₂-CH₂)_m-、m是1,和 X^2 是-C(O)-N(R)-。

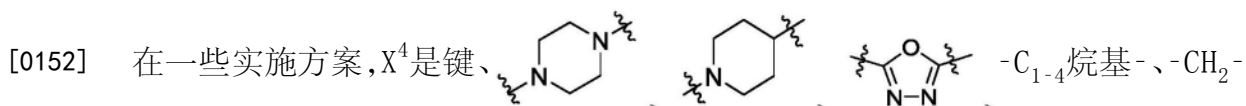


[0149] 在一些实施方案, X^2 是键、-C(O)-、-C₁₋₅烷基-、



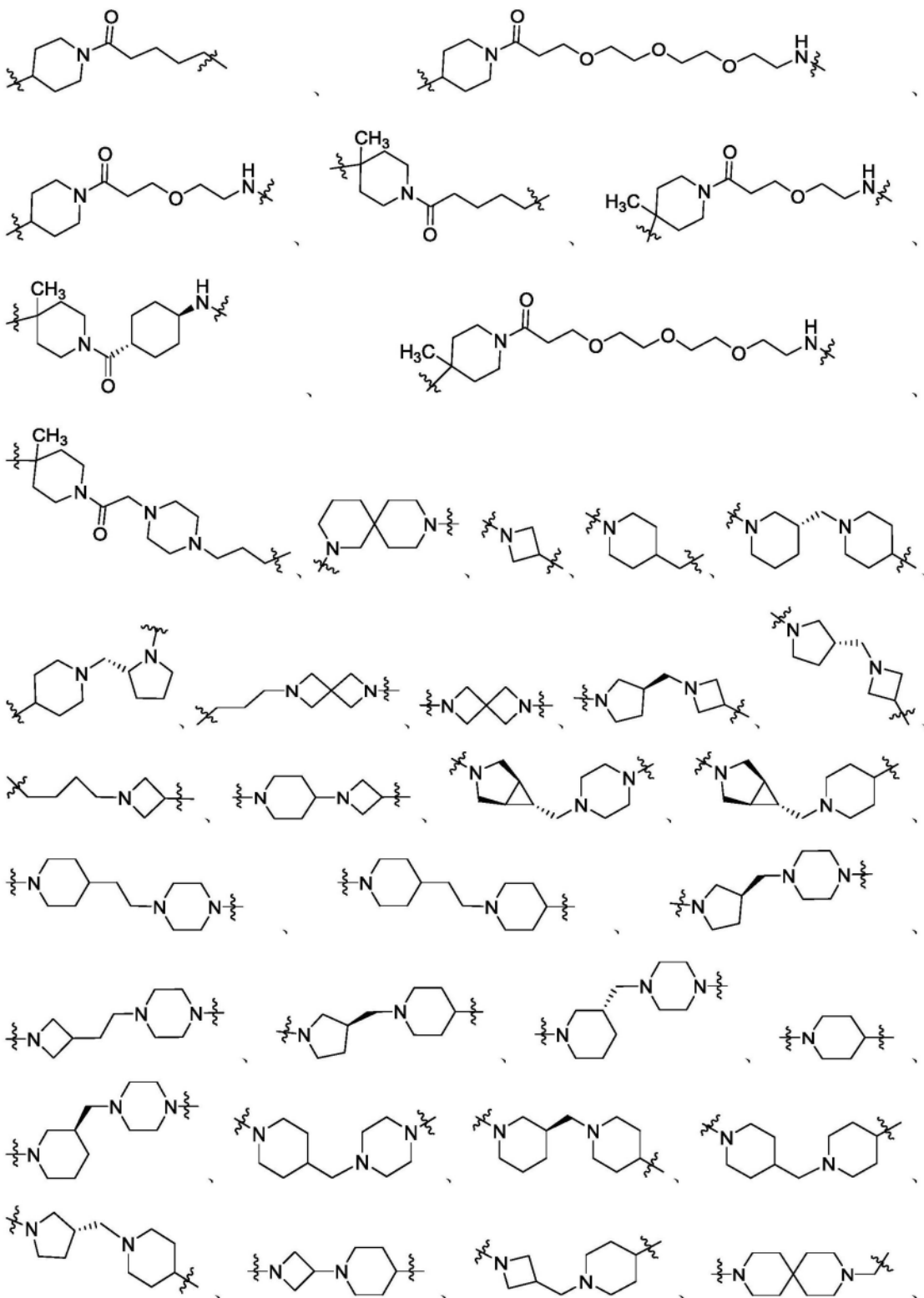
[0150] 在一些实施方案, X^3 是键、-C₁₋₄烷基-、4-6个原子组成的环烷基-、或-N(R)-。

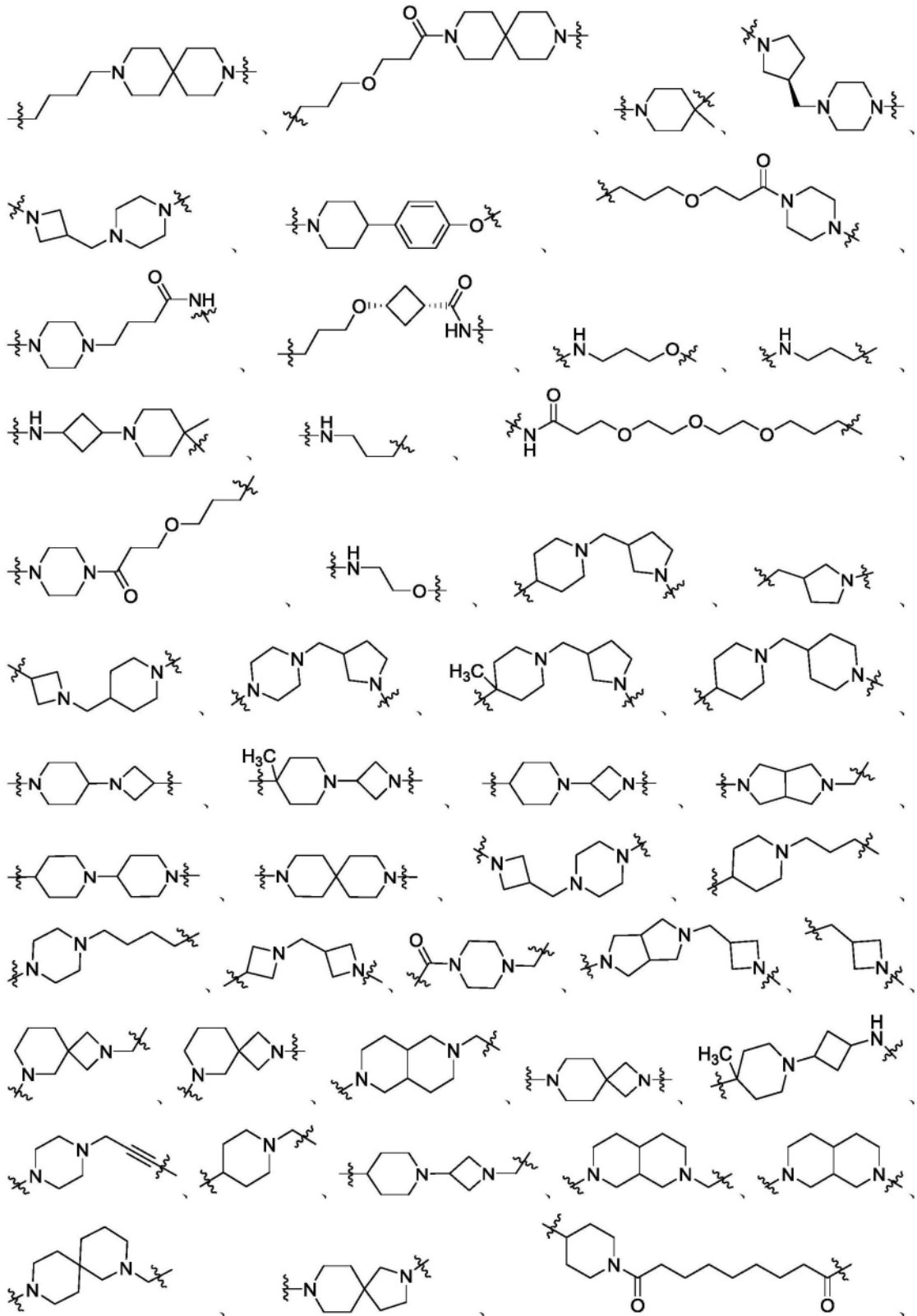
[0151] 在一些实施方案, X^3 是键、-C₁₋₄烷基-、-NH-、或-C≡C-。

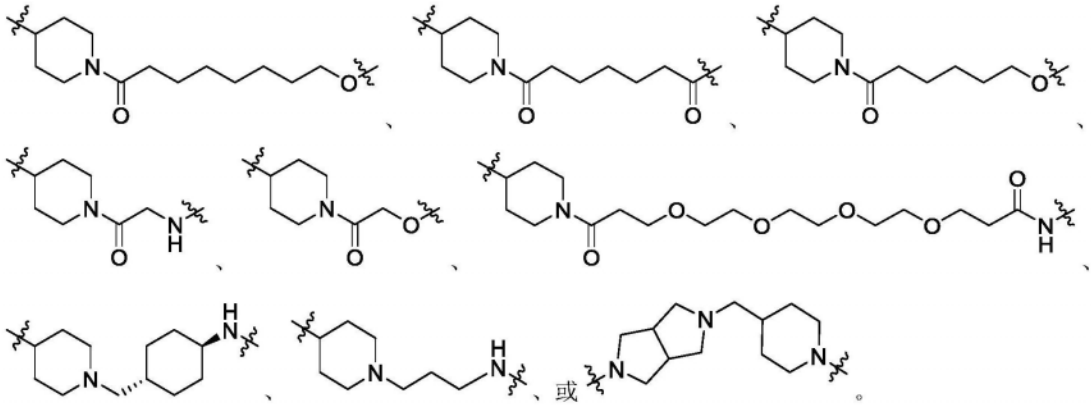
[0152] 在一些实施方案, X^4 是键、-C₁₋₄烷基-、-CH₂-

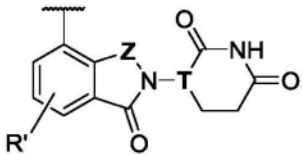
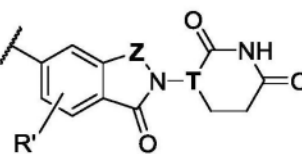
CH₂-N(R)-、或-N(R)-。

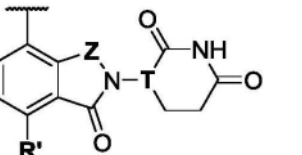
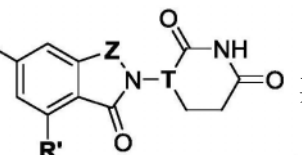
[0153] 在一些实施方案, X^5 是键、-C₁₋₄烷基-、-N(R)-、或-C(O)-N(R)-。



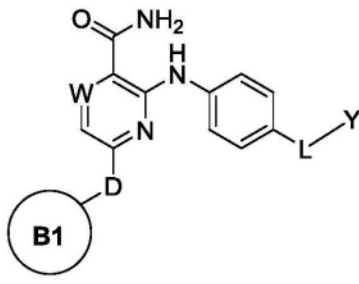




[0155] 在一些实施方案, Y是  或  其中各T分别独立地为CH或N;和各Z分别独立地为-CH₂-或-C(O)-;和各R'分别为H、甲基、或NH₂。

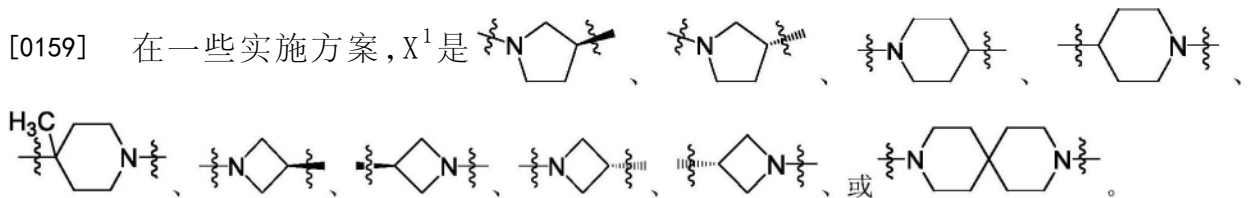
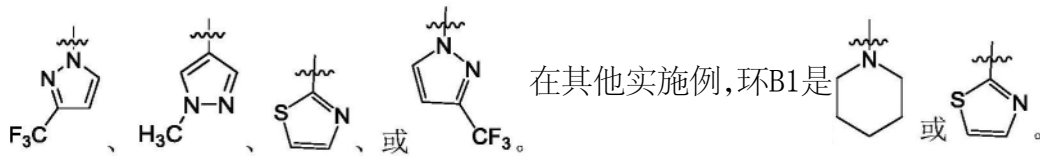
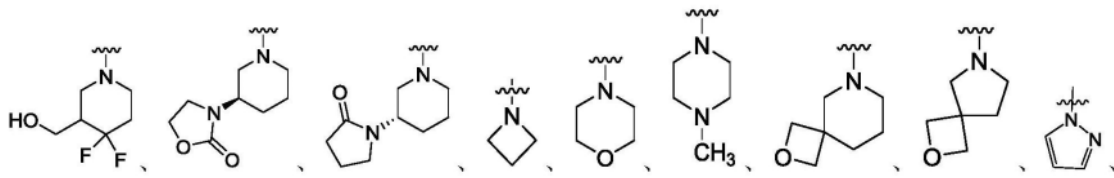
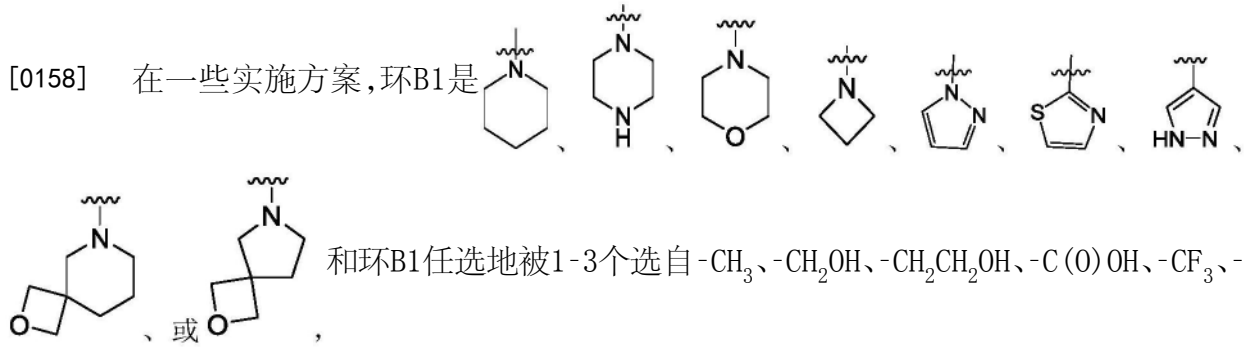
[0156] 在一些实施方案, Y是  或  其中各T分别独立地为CH或N;和各Z分别独立地为-CH₂-或-C(O)-;和各R'分别为H、甲基、或NH₂。

[0157] 本发明还提供了式(B)所示化合物:

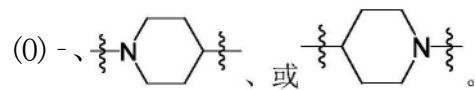


或其药学上可接受的盐,其中,W是CH或N;D是键或-NH-;环B1是4-6个原子组成的完全饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环杂环,或8-10个原子组成的完全饱和的螺双环杂环,其中环B1具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子、且任选地被1-3个选自卤素、-CH₃、-CF₃、-C(O)OH、-CH₂OH、或任选地被氧代取代并具有1-2个独立选自N或O的杂原子的5个原子组成的杂环烷基的基团取代;L是-X¹-X²-X³-;X¹是-C(O)-N(R)-, -N(R)-C(O)-, -(O-CH₂-CH₂)_m-, -(O-C₆H₄)-, -(O-CH₂-CH₂-CH₂)_m-, -C₁₋₅烷基-,具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子的7-12个原子组成的螺双环杂环烷基或稠合双环杂环烷基,或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基,其中X¹的所述单环杂环烷基和双环杂环烷基各自任选地被-CH₃取代;X²是键, -(O-CH₂-CH₂)_n-, -(CH₂-CH₂-O)_n-, -N(R)-C(O)-, -N(R)-, -C(O)-, -C₁₋₅烷基-, 4-6个原子组成的单环杂环烷基,或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基;X³是键, -C₁₋₄烷基-, -C≡C-, 4-6个原子组成的环烷基, -N(R)-, -(O-CH₂-CH₂)_p-, -(CH₂-CH₂-O)_p-,或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的杂环烷基、其中所述杂环烷基任选地被-CH₃取代;各R分别独立地为-H或-C₁₋₃烷基;

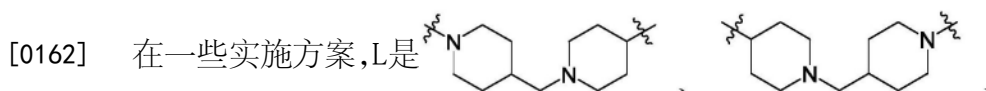
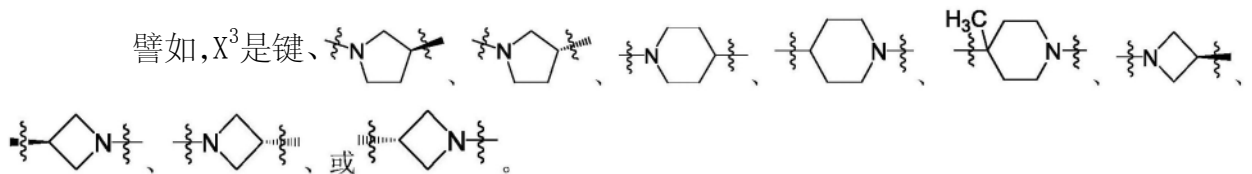
m、n和p各自独立地为从1至3的整数；和Y如上文所述。

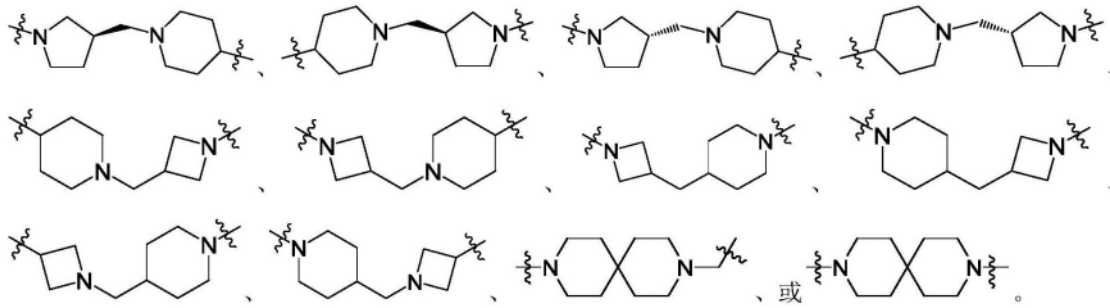


[0160] 在一些实施方案, X²是键、-C₁₋₅烷基-、4-6个原子组成的单环烷基、或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基。譬如, X²是键、-C₁₋₃烷基-、-C



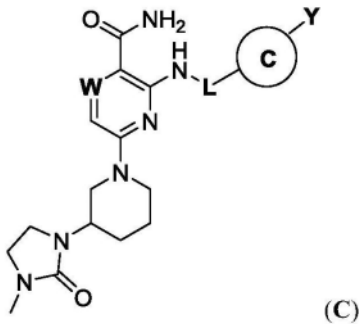
[0161] 在一些实施方案, X³是键、-C₁₋₄烷基-、-N(R)-、-(O-CH₂-CH₂)_p-、-(CH₂-CH₂-O)_p-、或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的杂环烷基、其中所述杂环烷基任选地被-CH₃取代。





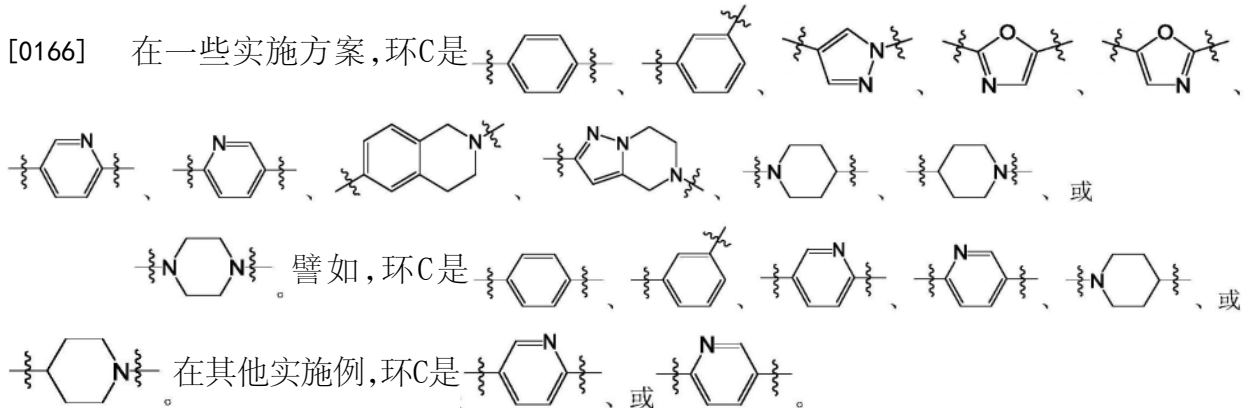
[0163] 在一些实施方案,W是N,和D是键。

[0164] 本发明还提供了式 (C) 所示化合物:

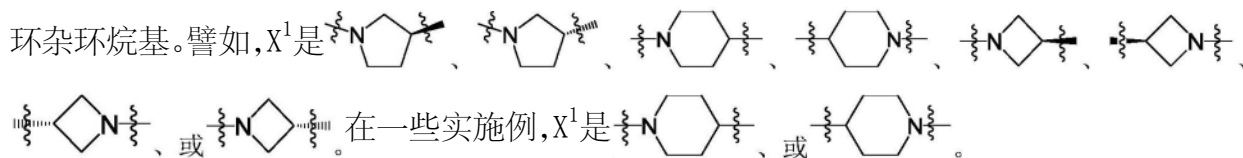
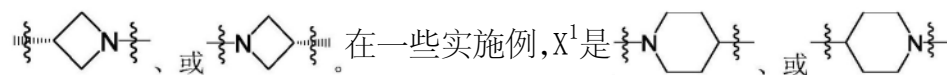


或其药学上可接受的盐,其中,W是CH或N;环C是苯基,或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的饱和、部分不饱和或完全不饱和的5-6个原子组成的单环杂环,其中环C的所述苯基和杂环各自是任选取代的;L是 $-X^1-X^2-X^3-$;X¹是 $-C(O)-N(R)-$, $-N(R)-C(O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_m-$, $-O-(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, $-C_{1-5}$ 烷基-,具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子的7-12个原子组成的螺双环杂环烷基,或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基,其中X¹的所述双环杂环烷基和所述单环杂环烷基各自任选地被 $-CH_3$ 取代;X²是键, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, $-N(R)-C(O)-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$, $-C_{1-5}$ 烷基-,4-6个原子组成的单环环烷基,或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基;X³是键, $-C_{1-4}$ 烷基-, $-C\equiv C-$,4-6个原子组成的环烷基, $-N(R)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$,或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的杂环烷基、其中所述杂环烷基任选地被 $-CH_3$ 取代;各R分别独立地为 $-H$ 或 $-C_{1-3}$ 烷基;和m、n和p各自独立地为从1至3的整数。

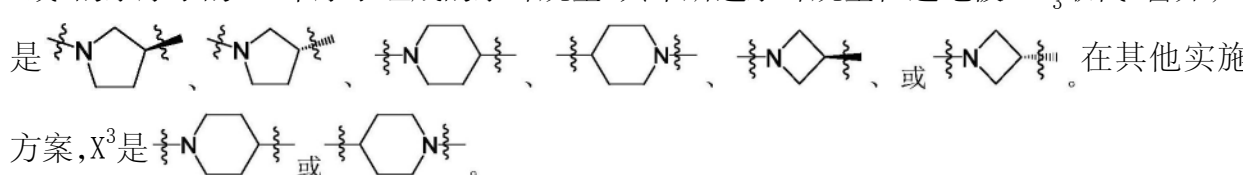
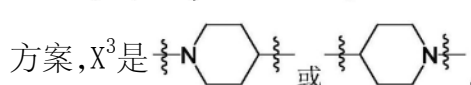
[0165] 在一些实施方案,W是N。

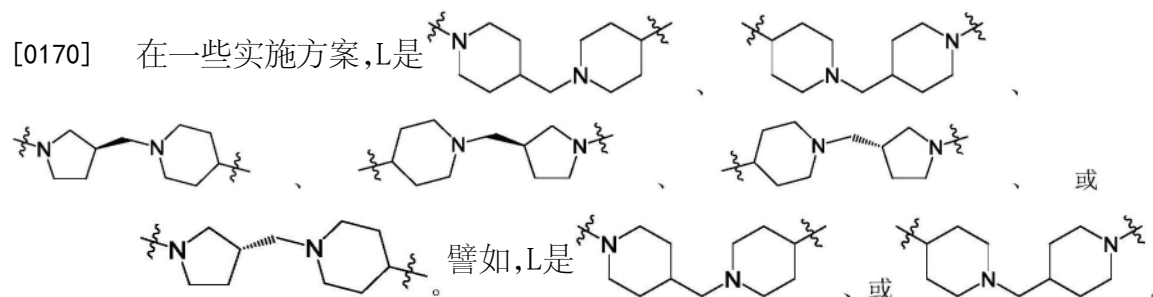
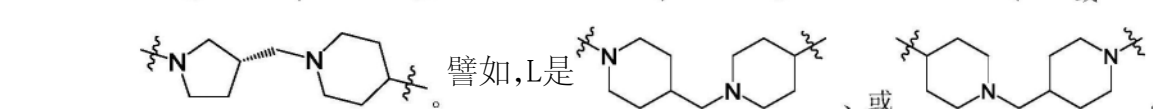


[0167] 在一些实施方案,X¹是具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单

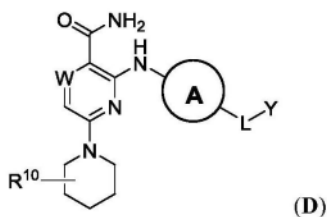
环杂环烷基。譬如, X¹是  在一些实施例, X¹是 。


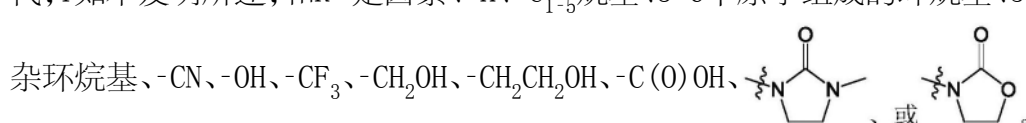
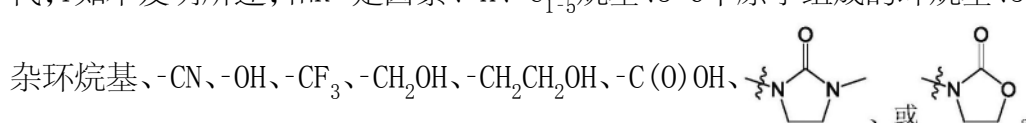
[0168] 在一些实施方案, X²是键、-C₁₋₅烷基-、4-6个原子组成的单环环烷基、或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基。譬如, X²是键或-C₁₋₃烷基- (例如-CH₂-)。

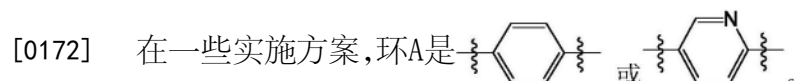
[0169] 在一些实施方案, X³是4-6个原子组成的环烷基, -N(R)-, 或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的杂环烷基、其中所述杂环烷基任选地被-CH₃取代。譬如, X³是 。在其他实施方案, X³是 。

[0170] 在一些实施方案, L是 。譬如, L是 。

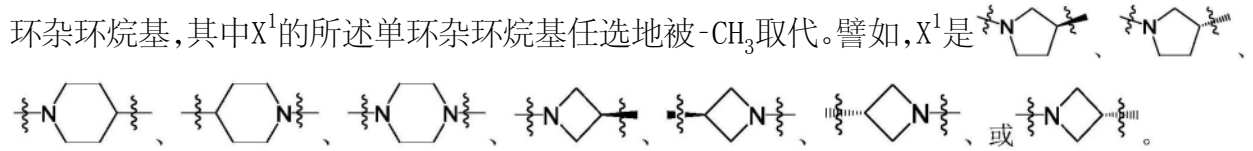
[0171] 本发明还提供了式 (D) 所示化合物:



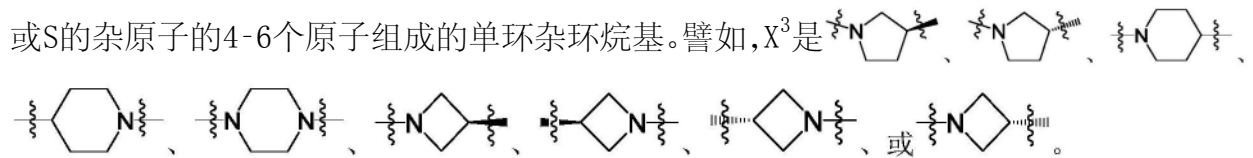
或其药学上可接受的盐, 其中, W是CH或N; 环A是 ; L是 -X¹-X²-X³-; X¹是 -C₁₋₅烷基-, 或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基, 其中X¹的所述单环杂环烷基任选地被-CH₃取代; X²是键, -C₁₋₅烷基-, 或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基, 其中X²的所述单环杂环烷基任选地被-CH₃取代; X³是键, -C₁₋₄烷基-, 4-6个原子组成的单环环烷基, 或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的杂环烷基、其中所述杂环烷基任选地被-CH₃取代; Y如本发明所述; 和R¹⁰是卤素、-H、-C₁₋₅烷基、3-6个原子组成的环烷基、5-6个原子组成的杂环烷基、-CN、-OH、-CF₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-C(O)OH、、或 。

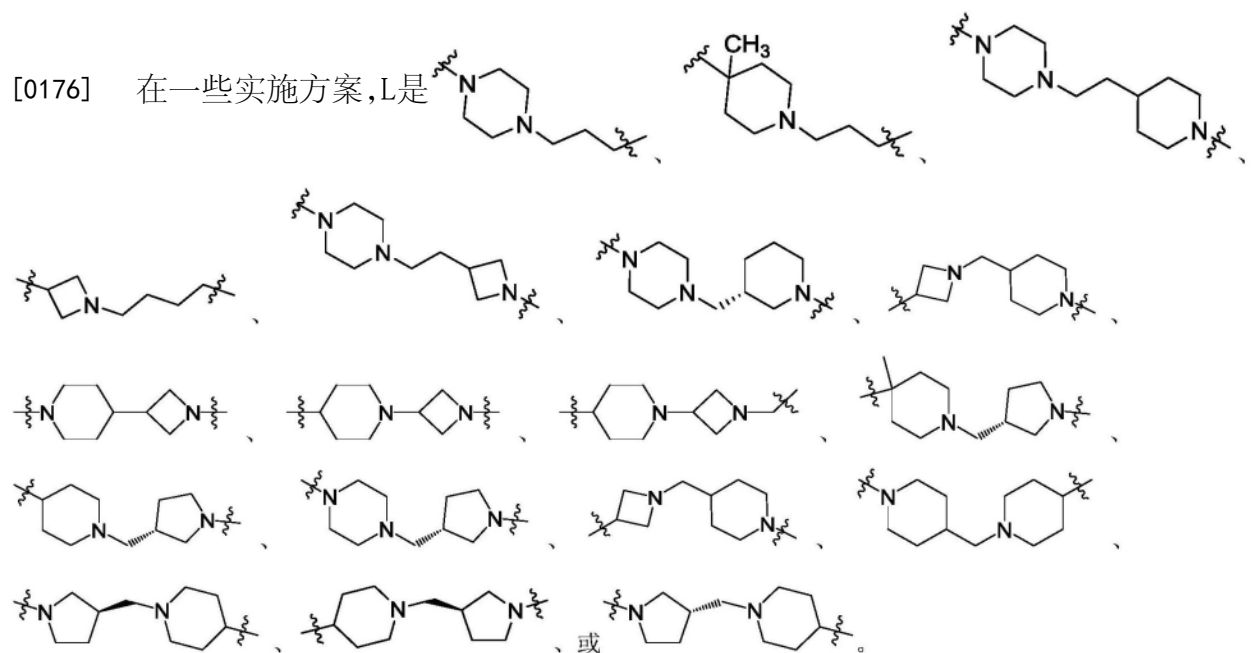
[0172] 在一些实施方案, 环A是 。

[0173] 在一些实施方案, X¹是具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单

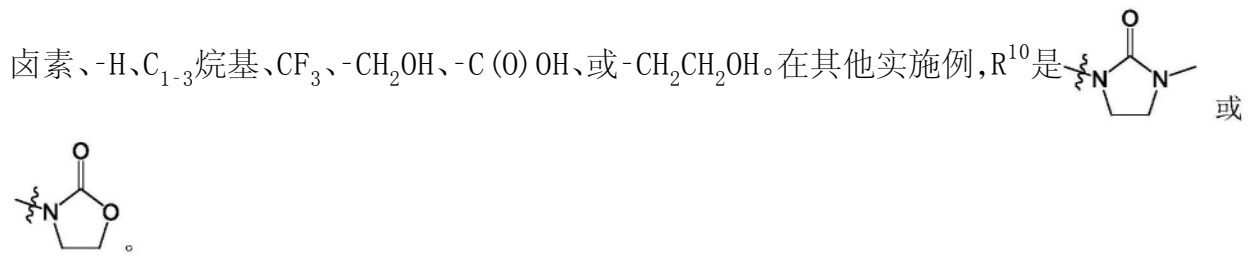
环杂环烷基,其中X¹的所述单环杂环烷基任选地被-CH₃取代。譬如,X¹是 。

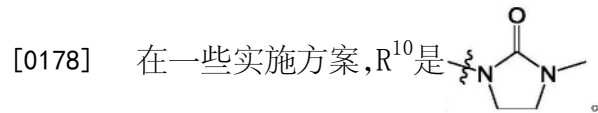
[0174] 在一些实施方案,X²是键、-C₁₋₅烷基-、4-6个原子组成的单环环烷基、或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基。譬如,X²是键或-C₁₋₄烷基-。

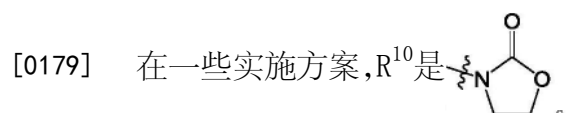
[0175] 在一些实施方案,X³是键、4-6个原子组成的单环环烷基、或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基。譬如,X³是 。

[0176] 在一些实施方案,L是 。

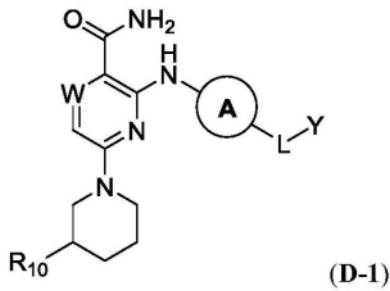
[0177] 在一些实施方案,R¹⁰是卤素、-H、-C₁₋₅烷基(例如,-C₁₋₃烷基)、3-6个原子组成的环烷基、5-6个原子组成的杂环烷基、-CN、-OH、-CF₃、-CH₂OH、-C(O)OH、或-CH₂CH₂OH。譬如,R¹⁰是



[0178] 在一些实施方案,R¹⁰是 。

[0179] 在一些实施方案,R¹⁰是 。

[0180] 在一些实施方案,式(D)所示化合物是式(D-1)的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中,W是CH或N;环A是 、、或

L是-X¹-X²-X³-;X¹是-C₁₋₅烷基-,或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基,其中X¹的所述单环杂环烷基任选地被-CH₃取代;X²是键,-C₁₋₅烷基-,或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基,其中X²的所述单环杂环烷基任选地被-CH₃取代;X³是键,-C₁₋₄烷基-,4-6个原子组成的单环环烷基,或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的杂环烷基、其中所述杂环烷基任选地被-CH₃取

代;Y如本发明所述;和R¹⁰是 或

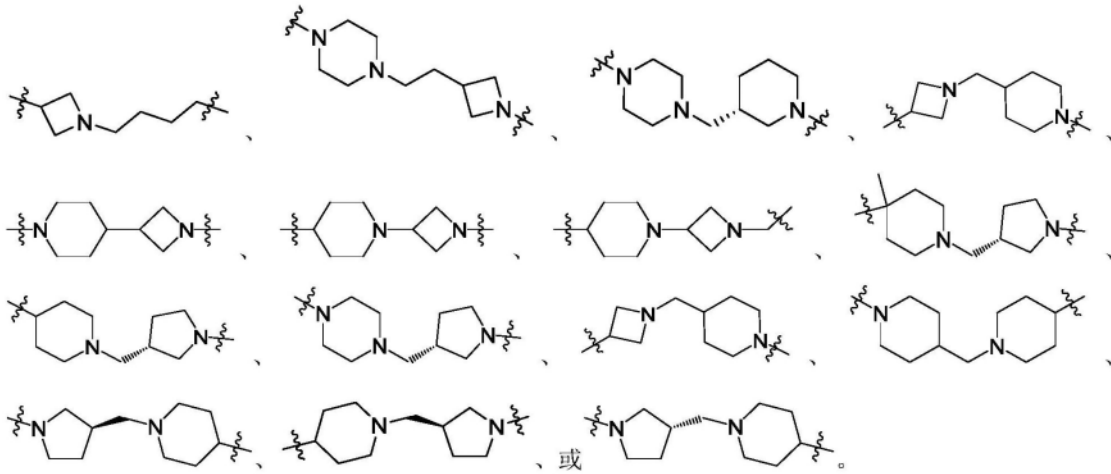
[0181] 在一些实施方案,环A是 或

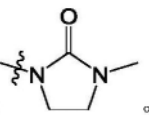
[0182] 在一些实施方案,X¹是具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基,其中X¹的所述单环杂环烷基任选地被-CH₃取代。譬如,X¹是 、、、、、、或

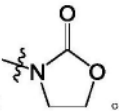
[0183] 在一些实施方案,X²是键、-C₁₋₅烷基-、4-6个原子组成的单环环烷基、或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基。譬如,X²是键或-C₁₋₄烷基-。

[0184] 在一些实施方案,X³是键、4-6个原子组成的单环环烷基、或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基。譬如,X³是 、、、、、、或

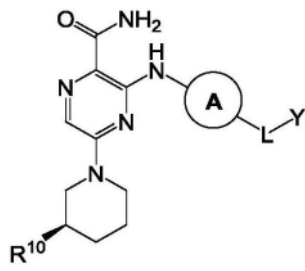
[0185] 在一些实施方案,L是 、、



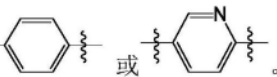
[0186] 在一些实施方案, R¹⁰是 。

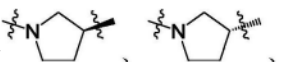
[0187] 在一些实施方案, R¹⁰是 。

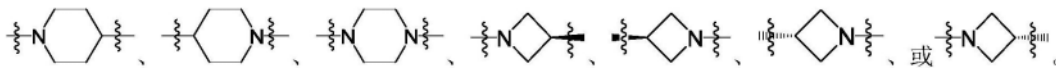
[0188] 在一些实施方案, 式 (D) 所示化合物或式 (D-1) 所示化合物是式 (D-2) 的化合物:




或其药学上可接受的盐, 其中, 术语环A、L、Y和R¹⁰均具有式 (A) 所示化合物、式 (D) 所示化合物、和式 (D-1) 所示化合物中的定义。

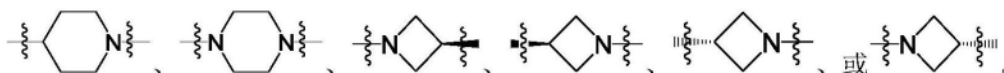
[0189] 在一些实施方案, 环A是 。

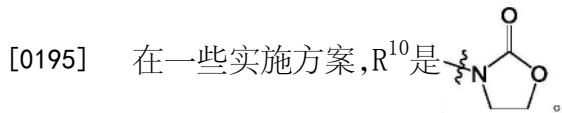
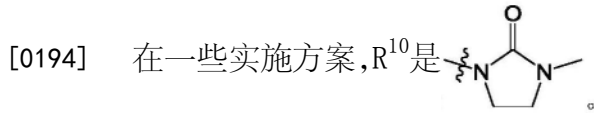
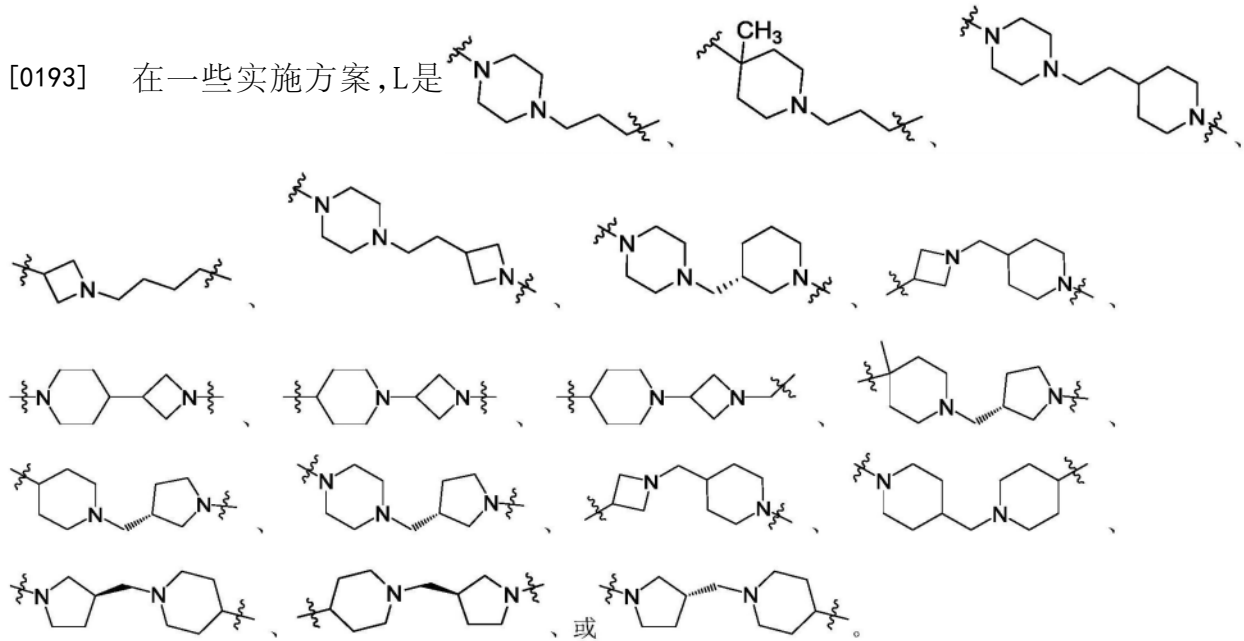
[0190] 在一些实施方案, X¹是具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基, 其中X¹的所述单环杂环烷基任选地被-CH₃取代。譬如, X¹是 、



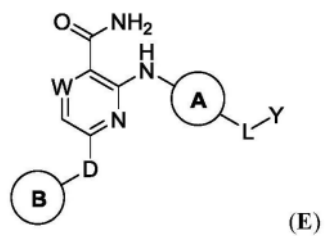
[0191] 在一些实施方案, X²是键、-C₁₋₅烷基-、4-6个原子组成的单环环烷基、或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基。譬如, X²是键或-C₁₋₄烷基-。

[0192] 在一些实施方案, X³是键、4-6个原子组成的单环环烷基、或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基。譬如, X³是 、



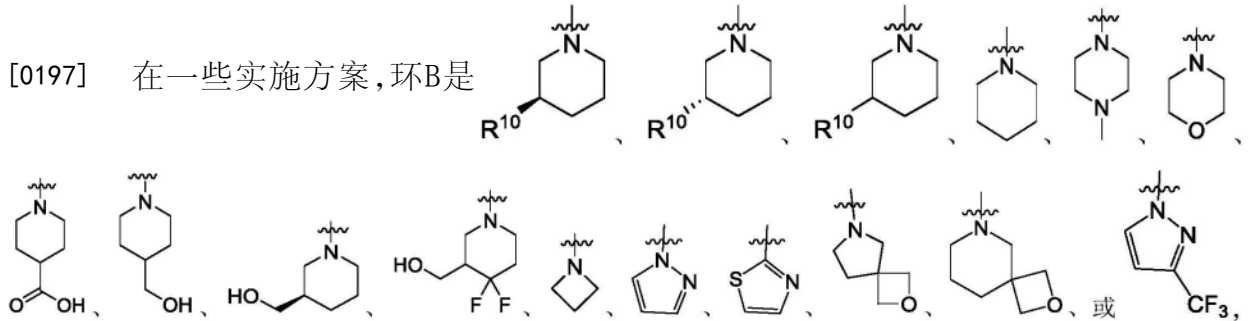


[0196] 本发明还提供了式 (E) 所示化合物:

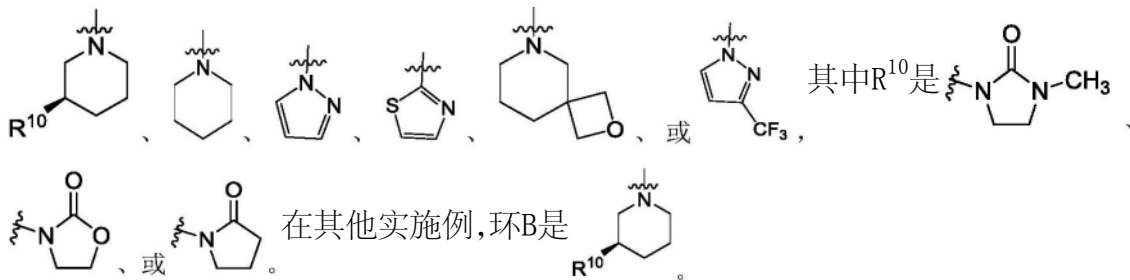


或其药学上可接受的盐,其中,D是键或-NH-;W是N或CH;环A是苯基,9-10个原子组成的双环芳基,5-6个原子组成的部分不饱和或完全不饱和的单环杂环,或9-10个原子组成的双环杂芳基,其中环A的所述单环杂环和双环杂芳基各自具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子;环B是任选取代的5-6个原子组成的饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环杂环,或任选取代的8-10个原子组成的(例如,8-9个原子组成的或9-10个原子组成的)螺双环杂环,其中环B具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子;L是-X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-;X¹是键,-C(O)-N(R)-,-N(R)-C(O)-,-(O-CH₂-CH₂)_m-,-O(C₆H₄)_n-,-(O-CH₂-CH₂-CH₂)_m-,-C₁₋₅烷基-,具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子的7-12个原子组成的螺双环杂环烷基,或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基,其中X¹的所述单环杂环烷基和双环杂环烷基各自任选地被-CH₃取代;X²是键,-(O-CH₂-CH₂)_n-,-(CH₂-CH₂-O)_n-,-N(R)-C(O)-,-N(R)-,-C(O)-,-C₁₋₅烷基-,4-6个原子组成的单环杂环烷基,或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基;X³是键,-C₁₋₄烷基-,-C≡C-,4-6个原子组成的环烷基,-N(R)-,-(O-CH₂-CH₂)_p-,-(CH₂-CH₂-O)_p- ,或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的杂环烷基、其中所述杂环烷基任选地被-CH₃取代;X⁴是键,-CH₂-CH₂-N(R)-,-N(R)-,-

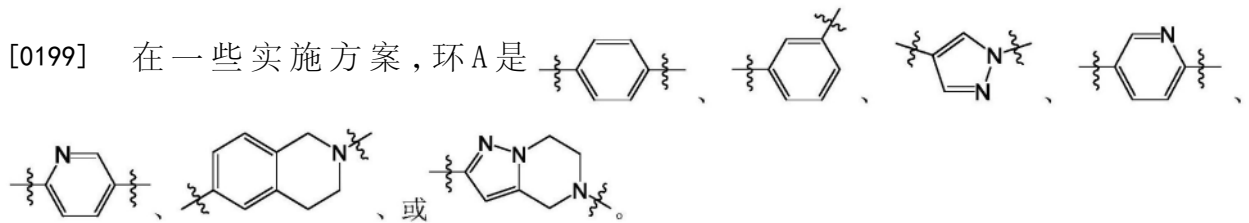
C₁₋₄烷基-, -(O-CH₂-CH₂-CH₂)_m-, 5-6个原子组成的饱和、部分不饱和或完全不饱和的碳环, 或具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子的5-6个原子组成的饱和、部分不饱和或完全不饱和的杂环; X⁵是键, -N(R)-, 或-C(O)-N(R)-; 各R分别独立地为-H或-C₁₋₃烷基; m、n和p各自独立地为从1至3的整数; 和Y如本发明所述, 其中X¹、X²、X³、X⁴和X⁵中的至少一个具有N原子, 和Y在X¹、X²、X³、X⁴或X⁵的N原子处直接与L连接。



其中R¹⁰是 和其中R¹是C₁₋₄烷基基团。譬如, 环B是



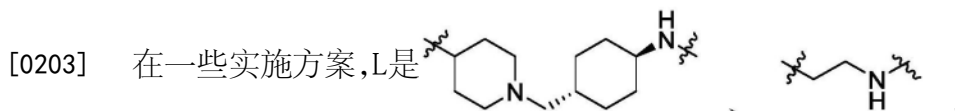
[0198] 在一些实施方案, R¹⁰是 。

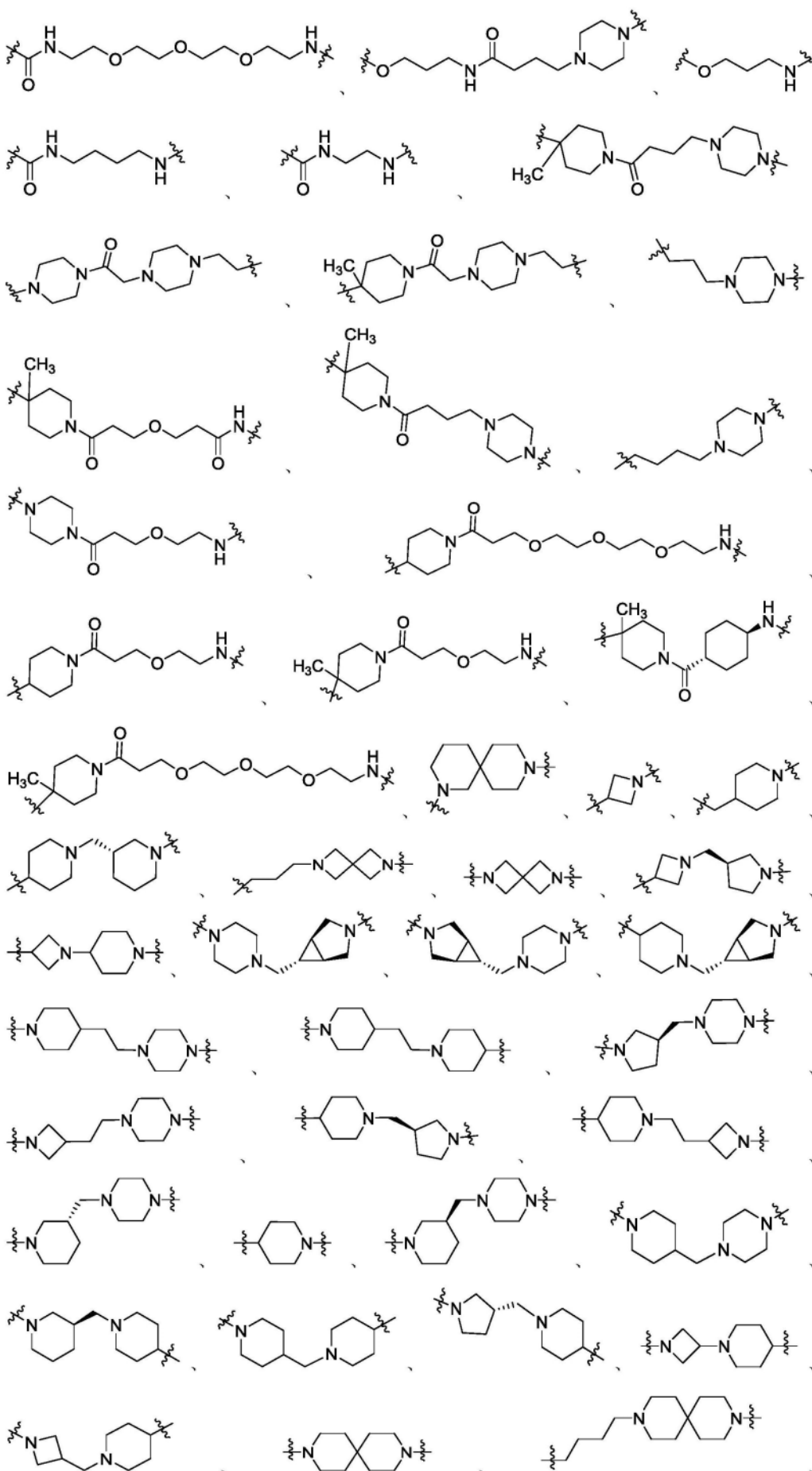


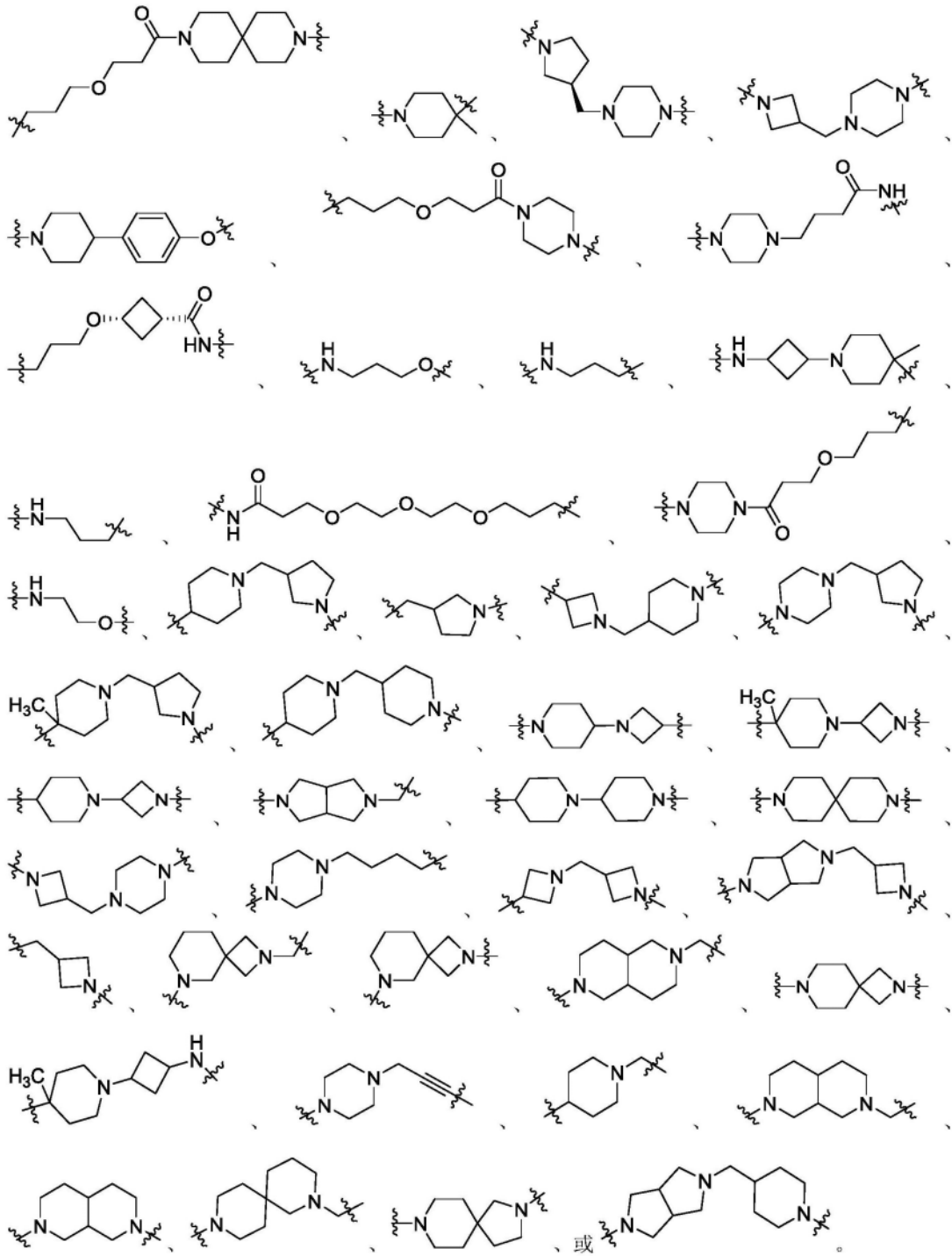
[0200] 在一些实施方案, X⁵是-N(R)-。

[0201] 在一些实施方案, X⁵是-C(O)-N(R)-。

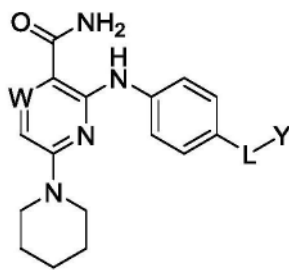
[0202] 在一些实施方案, X⁵是键。







[0204] 本发明还提供了式 (F) 所示化合物:



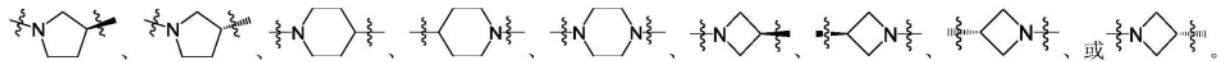
(F)

或其药学上可接受的盐,其中,W是CH或N;L是-X¹-X²-X³-;X¹是-C(O)-N(R)-,-N

(R) -C(O) -, - (O-CH₂-CH₂)_m -, -O(C₆H₄) -, - (O-CH₂-CH₂-CH₂)_m -, -C₁₋₅烷基-, 具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子的7-12个原子组成的螺双环杂环烷基, 或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基, 其中X¹的所述单环杂环烷基和双环杂环烷基各自任选地被-CH₃取代; X²是键, -C₁₋₅烷基-, - (O-CH₂-CH₂)_n -, - (CH₂-CH₂-O)_n -, -N(R) -C(O) -, -N(R) -, -C(O) -, -C₁₋₅烷基-, 4-6个原子组成的单环杂环烷基, 或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基; X³是键, -C₁₋₄烷基-, -C≡C-, 4-6个原子组成的环烷基, -N(R) -, - (O-CH₂-CH₂)_p -, - (CH₂-CH₂-O)_p -, 或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的杂环烷基、其中所述杂环烷基任选地被-CH₃取代; 各R分别独立地为-H或-C₁₋₃烷基; m、n和p各自独立地为从1至3的整数; 和Y如本发明所述。

[0205] 在一些实施方案, W是N。

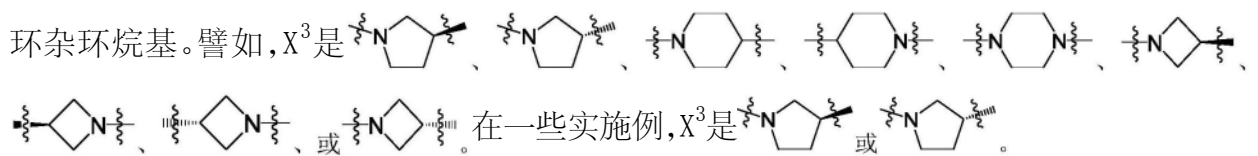
[0206] 在一些实施方案, X¹是具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基, 其中X¹的所述单环杂环烷基各自任选地被-CH₃取代。譬如, X¹是



在一些实施例, X¹是 。

[0207] 在一些实施方案, X²是键或-C₁₋₅烷基-。

[0208] 在一些实施方案, X³是具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基。譬如, X³是

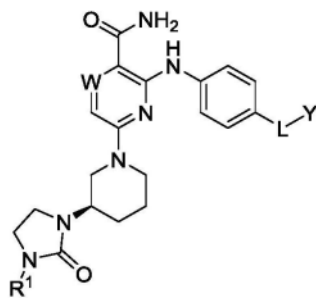


[0209] 在一些实施方案, L是 。

[0210] 在一些实施方案, L是 。

[0211] 在一些实施方案, W是N; 和L是 。

[0212] 本发明还提供了式(G)所示化合物:



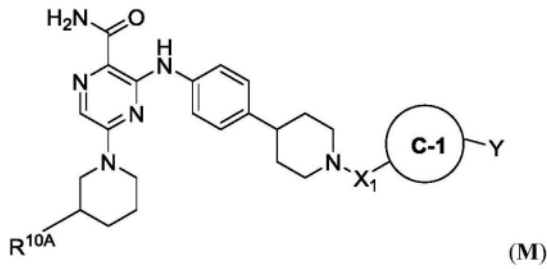
(G)

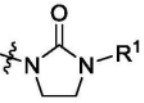
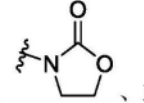
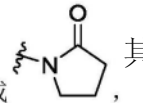
或其药学上可接受的盐, 其中R¹、L和Y均具有对式(A)所示化合物的定义。

[0213] 在一些实施方案, R^1 是甲基。

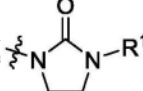
[0214] 在一些实施方案, W 是 N 。

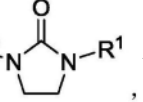
[0215] 本发明还提供了式 (M) 所示化合物:



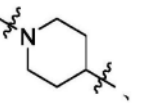
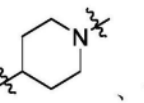
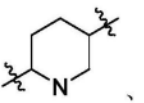
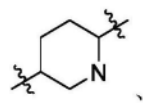
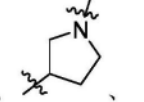
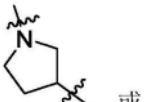
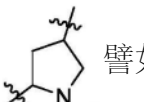
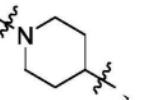
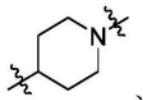
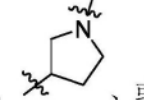
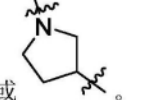
或其药学上可接受的盐, 其中, R^{10A} 是 $-H$ 、、、或  其中, R^1

是 C_{1-4} 烷基; X^1 是 $-C_{1-5}$ 烷基-; 环 $C-1$ 是具有 1 个 N 原子的 5-6 个原子组成的杂环烷基; 和 Y 如本发明所述。

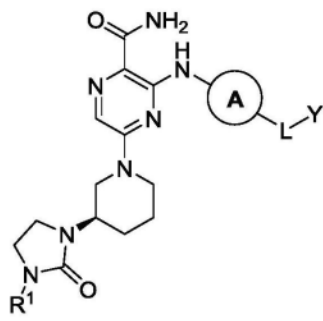
[0216] 在一些实施方案, R^{10A} 是 $-H$ 或 .

[0217] 在一些实施方案, R^{10A} 是  和 R^1 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、或异丁基。譬如, R^1 是甲基。

[0218] 在一些实施方案, X^1 是亚甲基 ($-CH_2-$)、亚乙基 ($-CH_2CH_2-$)、或亚丙基 ($-CH_2CH_2CH_2-$)。譬如, X^1 是亚甲基 ($-CH_2-$)。

[0219] 在一些实施方案, 环 $C-1$ 是 、、、、、、或 。譬如, 环 $C-1$ 是 、、、或 。

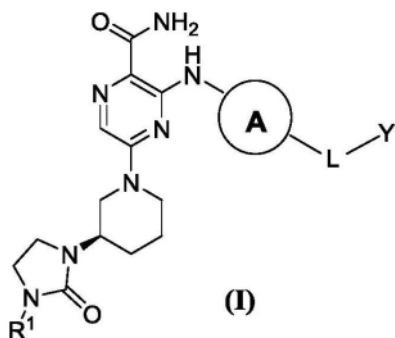
[0220] 本发明还提供了式 (X) 所示化合物:



或其药学上可接受的盐, 其中, R^1 是 C_{1-3} 烷基; 环 A 是苯基, 5-6 个原子组成的部分不饱和或完全不饱和的单环杂环, 9-10 个原子组成的双环芳基, 或 9-10 个原子组成的双环芳基, 其中环 A 的所述杂环和所述双环杂芳基各自独立地具有 1-3 个独立选自 N 、 O 或 S 的杂原子; L 是 $-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$; X^1 是 $-C(O)-N(R)-$ 、 $-N(R)-C(O)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)_m-$ 、 $-O(C_6H_4)-$ 、 $-(O-$

$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2)_m^-$, $-\text{C}_{1-5}$ 烷基-, 具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子的7-12个原子组成的螺双环杂环烷基、其中 X^1 的所述双环杂环烷基任选地被 $-\text{CH}_3$ 取代, 或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基、其中 X^1 的所述单环杂环烷基任选地被 $-\text{CH}_3$ 取代; X^2 是键, $-(\text{O-CH}_2\text{-CH}_2)_n^-$, $-(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_n^-$, $-\text{N}(\text{R})-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}_{1-5}$ 烷基-, 4-6个原子组成的单环杂环烷基, 或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的单环杂环烷基; X^3 是键, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基-, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, 4-6个原子组成的环烷基, $-\text{N}(\text{R})-$, $-(\text{O-CH}_2\text{-CH}_2)_p^-$, $-(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_p^-$, 或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的杂环烷基、其中所述杂环烷基任选地被 $-\text{CH}_3$ 取代; X^4 是键, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{R})-$, $-\text{N}(\text{R})-$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基-, $-(\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2)_m^-$, 或具有0-3个独立选自N、O或S的杂原子的5-6个原子组成的饱和、部分不饱和或完全不饱和的碳环; X^5 是键, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基-, $-\text{N}(\text{R})-$, 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R})-$; 各R分别独立地为-H或 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基; m、n和p各自独立地为从1至3的整数; Y如本发明所述, 其中各 R^2 分别独立地为卤素、或 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基; 各Z分别为 $-\text{C}(\text{R}^A)_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$; 各 R^A 分别独立地为-H或 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基; 和q是0、1或2。

[0221] 在一些实施例, 式(X)所示化合物是式(I)的化合物:



或其药学上可接受的盐, 其中, R^1 是 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基; 环A是苯基, 9-10个原子组成的双环芳基, 或具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子的9-10个原子组成的双环杂芳基; L是 $-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3-\text{X}^4-\text{X}^5-$; X^1 是 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R})-$, $-\text{N}(\text{R})-\text{C}(\text{O})-$, $-(\text{O-CH}_2\text{-CH}_2)_m^-$, $-(\text{O-C}_6\text{H}_4)-$, $-(\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2)_m^-$, $-\text{C}_{1-5}$ 烷基-, 具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子的7-12个原子组成的螺双环杂环烷基、其中所述杂环烷基任选地被 $-\text{CH}_3$ 取代, 或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的杂环烷基、其中所述杂环烷基任选地被 $-\text{CH}_3$ 取代; X^2 是键, $-(\text{O-CH}_2\text{-CH}_2)_n^-$, $-(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_n^-$, $-\text{N}(\text{R})-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}_{1-5}$ 烷基-, 4-6个原子组成的环烷基, 或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的杂环烷基; X^3 是键, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基-, 4-6个原子组成的环烷基, $-\text{N}(\text{R})-$, $-(\text{O-CH}_2\text{-CH}_2)_p^-$, $-(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_p^-$, 或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的杂环烷基、其中所述杂环烷基任选地被 $-\text{CH}_3$ 取代; X^4 是键, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{R})-$, $-\text{N}(\text{R})-$, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基-, $-(\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2)_m^-$, 或具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子的5-6个原子组成的饱和、部分不饱和或完全不饱和的杂环; X^5 是键, $-\text{C}_{1-4}$ 烷基-, $-\text{N}(\text{R})-$, 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R})-$; 各R分别独立地为-H或 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基; m、n和p各自独立地为从1至3的整数(例如, 1、2或3); Y如本发明所述, 其中各 R^2 分别独立地为卤素或 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基; 各Z分别为 $-\text{C}(\text{R}^A)_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$; 各 R^A 分别独立地为-H、或 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基; 和q是0、1、或2。

[0222] 在一些实施方案, q是0。在其他实施方案, q是1, 和 R^2 是-F。

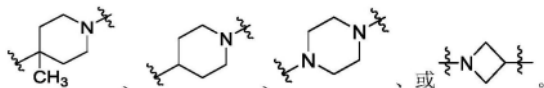
[0223] 在一些实施方案, Z是 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ 。

[0224] 在一些实施方案, R^1 是 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基。譬如, R^1 是甲基、乙基、丙基、或异丙基。在其他实

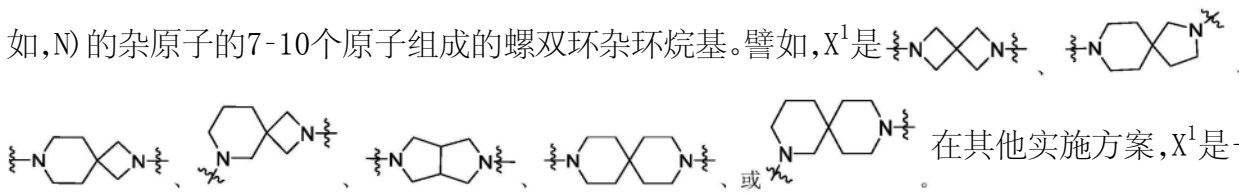
施方案, R¹是甲基。

[0225] 在一些实施方案, 各R分别独立地为-H或-CH₃。譬如, 各R分别为-H。

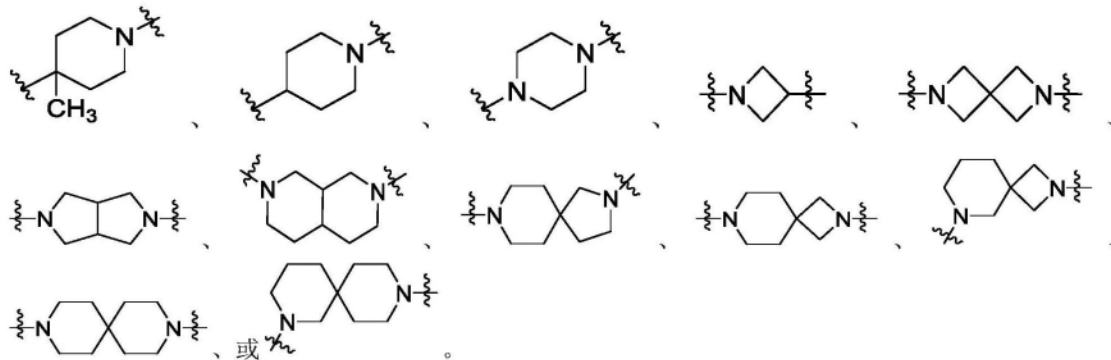
[0226] 在一些实施方案, X¹是-C(O)-N(R)-, -N(R)-C(O)-, -(O-CH₂-CH₂)_m-, -O(C₆H₄)-, -(O-CH₂-CH₂-CH₂)_m-, -C₁₋₅烷基-, 具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子的7-12个原子组成的螺双环杂环烷基, 或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的杂环烷基, 其中所述杂环烷基任选地被-CH₃取代。在一些实施方案, X¹是-C(O)-N(R)-。譬如, X¹是-C(O)-N(H)-, -C(O)-N(CH₃)-, 或-C(O)-N(CH₂CH₃)-。在其他实施方案, X¹是具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的5-6个原子组成的杂环烷基, 其中所述杂环烷基任选地被-CH₃取代。譬如, X¹是



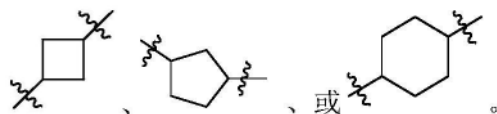
在其他实施例, X¹是具有1-3个独立选自N、O或S(例如, N)的杂原子的7-10个原子组成的螺双环杂环烷基。譬如, X¹是



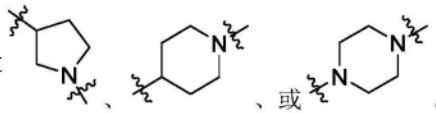
(O-CH₂-CH₂)_m-或-(O-CH₂-CH₂-CH₂)_m-, 其中m是1、2、或3。譬如, X¹是-(O-CH₂-CH₂)_m-或-(O-CH₂-CH₂-CH₂)_m-, 和m是1。在另一实施例, X¹是-(O-CH₂-CH₂)_m-或-(O-CH₂-CH₂-CH₂)_m-, 和m是2。在一些实施方案, X¹是-C₁₋₅烷基-。譬如, X¹是亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(-CH₂CH₂-)、亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、亚丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)等。在一些实施方案, X¹是-CH₂-、-C(O)-、



[0227] 在一些实施方案, X²是键、-(O-CH₂-CH₂)_n-、-(CH₂-CH₂-O)_n-、-N(R)-C(O)-、-N(R)-、-C(O)-、-C₁₋₅烷基-、4-6个原子组成的环烷基, 或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的杂环烷基。在一些实施方案, X²是键。在一些实施方案, X²是-(O-CH₂-CH₂)_n-、-(CH₂-CH₂-O)_n-、或-C₁₋₅烷基-, 其中n是1、2、或3。譬如, X¹是-C(O)-N(R)-, 和X²是-(O-CH₂-CH₂)_n-、-(CH₂-CH₂-O)_n-、或-C₁₋₅烷基-。在一些实施例, X²是-(O-CH₂-CH₂)_n-或-(CH₂-CH₂-O)_n-, 其中n是1或2。在其他实施例, X²是-C₁₋₅烷基-。譬如, X²是亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(-CH₂CH₂-)、亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、亚丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)等。在其他实施例, X²是键、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、或-CH₂-CH₂-CH₂-。在一些实施例, X²是4-6个原子组成的环烷基。譬如, X²是

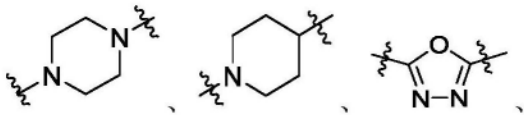


在其他实施例, X²是具有1-2个独立选自N、O或S的杂原

子的4-6个原子组成的杂环烷基。譬如, X^2 是 。

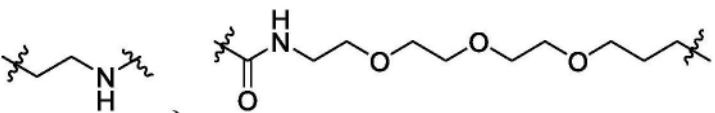
[0228] 在一些实施方案, X^3 是键, $-C_{1-4}$ 烷基-, 4-6个原子组成的环烷基, $-N(R)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, 或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的杂环烷基、其中所述杂环烷基任选地被 $-CH_3$ 取代。在一些实施方案, X^3 是键。在一些实施方案, X^3 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基等。在一些实施方案, X^3 是环戊基或环己基。在一些实施方案, X^3 是 $-N(H)-$ 。并且, 在其他实施方案, X^3 是 $-(O-CH_2-CH_2)_p-$ 或 $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, 其中p是1或2。

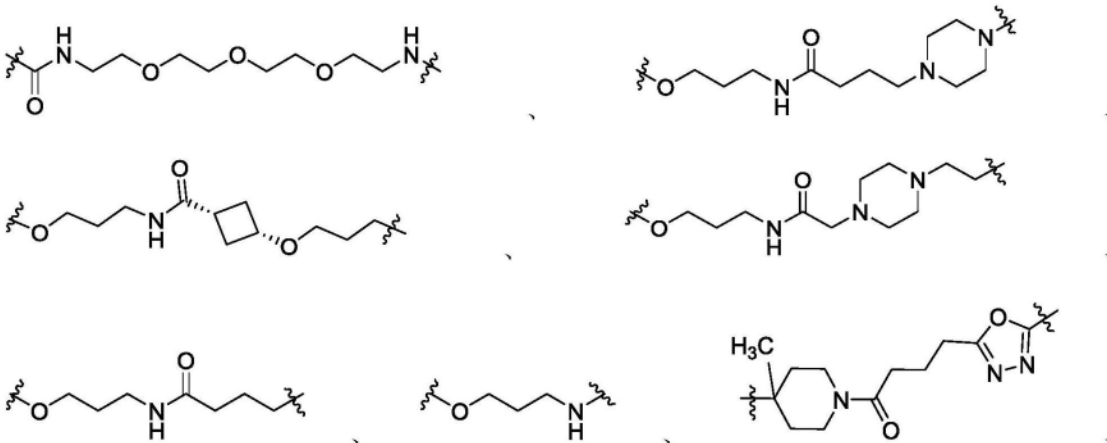
[0229] 在一些实施方案, X^4 是键, $-CH_2-CH_2-N(R)-$, $-N(R)-$, $-C_{1-4}$ 烷基-, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, 或具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子的5-6个原子组成的饱和、部分饱和或完全不

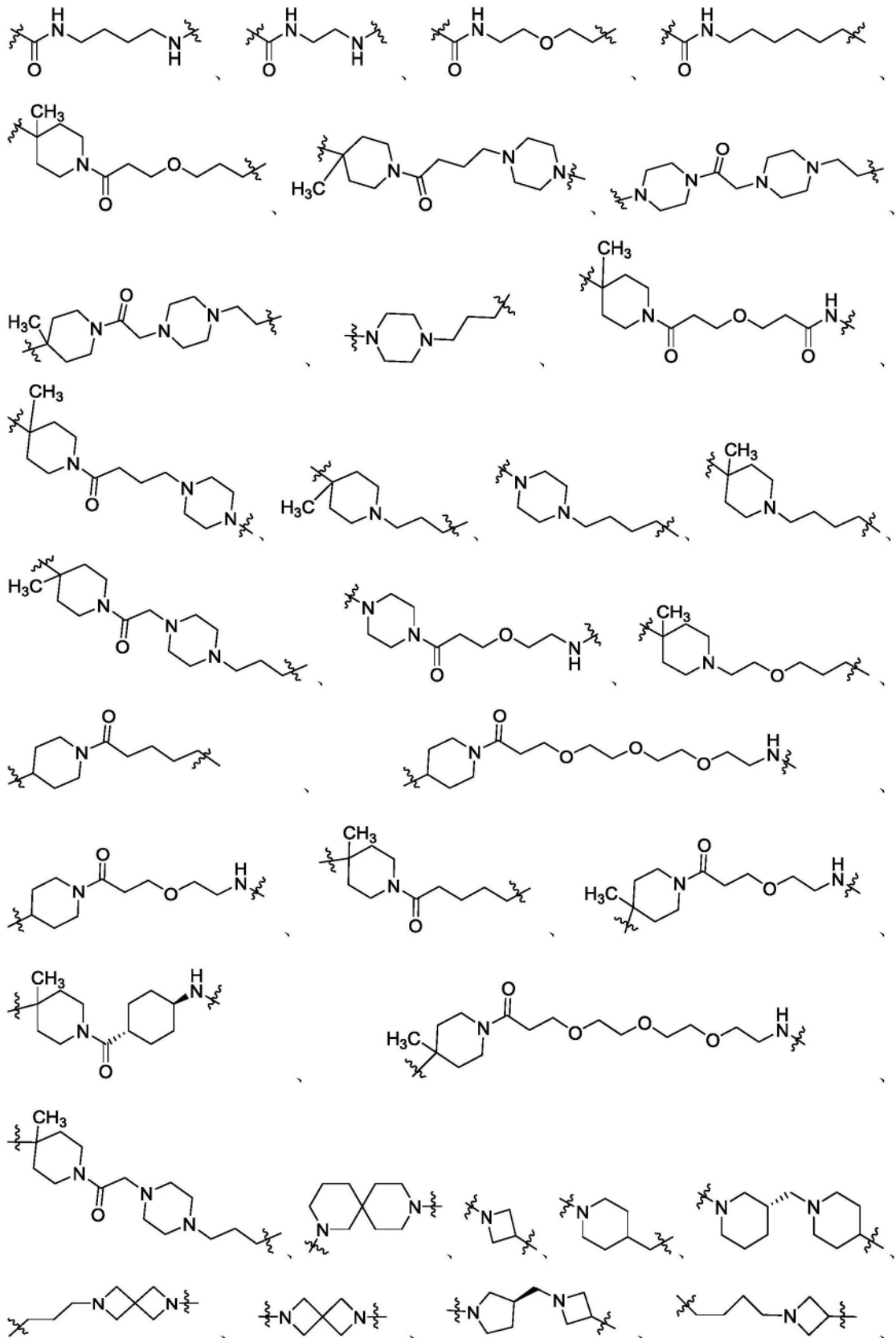
饱和的杂环。在一些实施方案, X^4 是键、 、 $-C_{1-4}$ 烷基-、

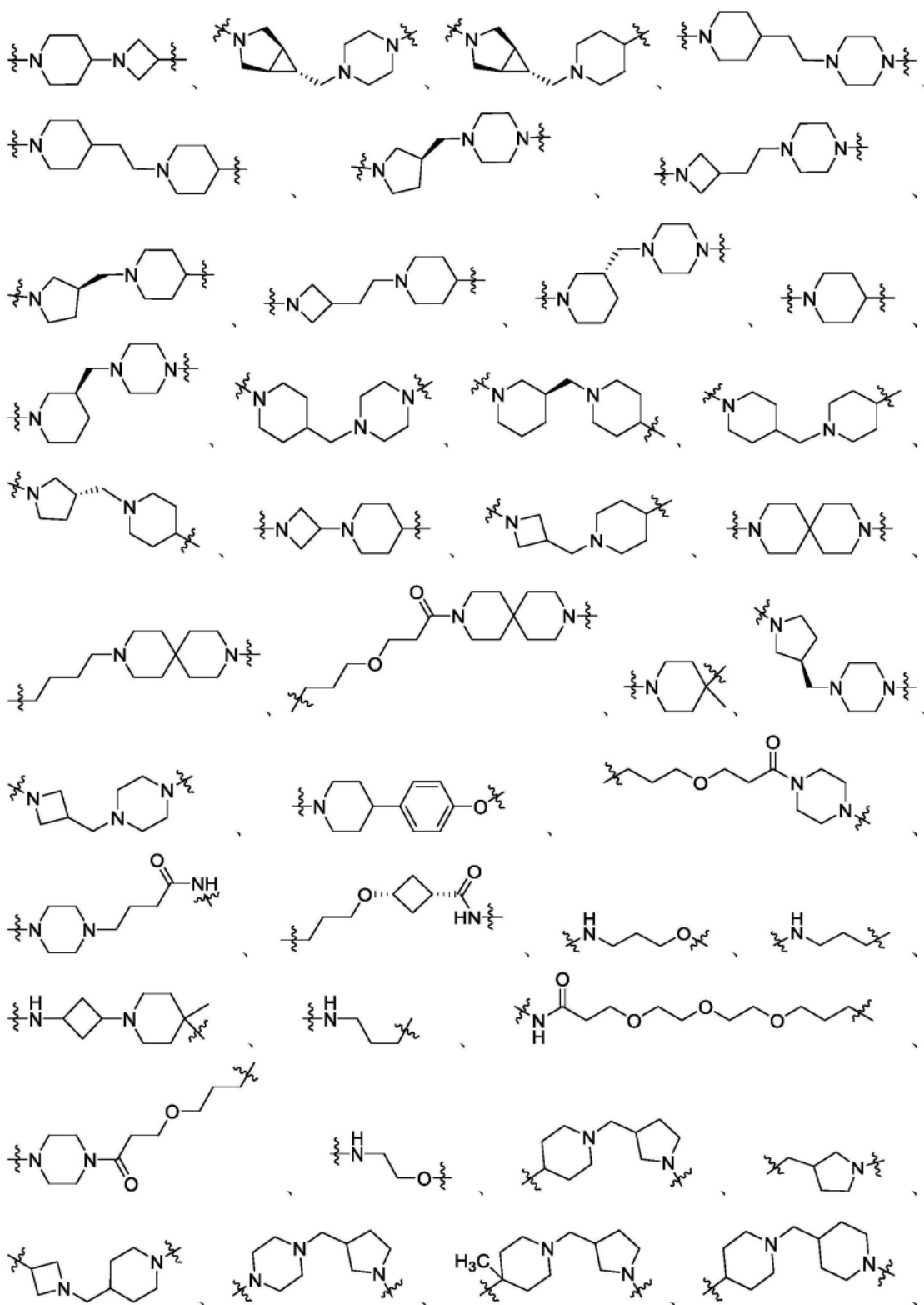
$CH_2-CH_2-N(R)-$ 、或 $-N(R)-$ 。譬如, X^4 是 $-CH_2-CH_2-N(H)-$ 、或 $-N(H)-$ 。在其他实施例, X^4 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基等。

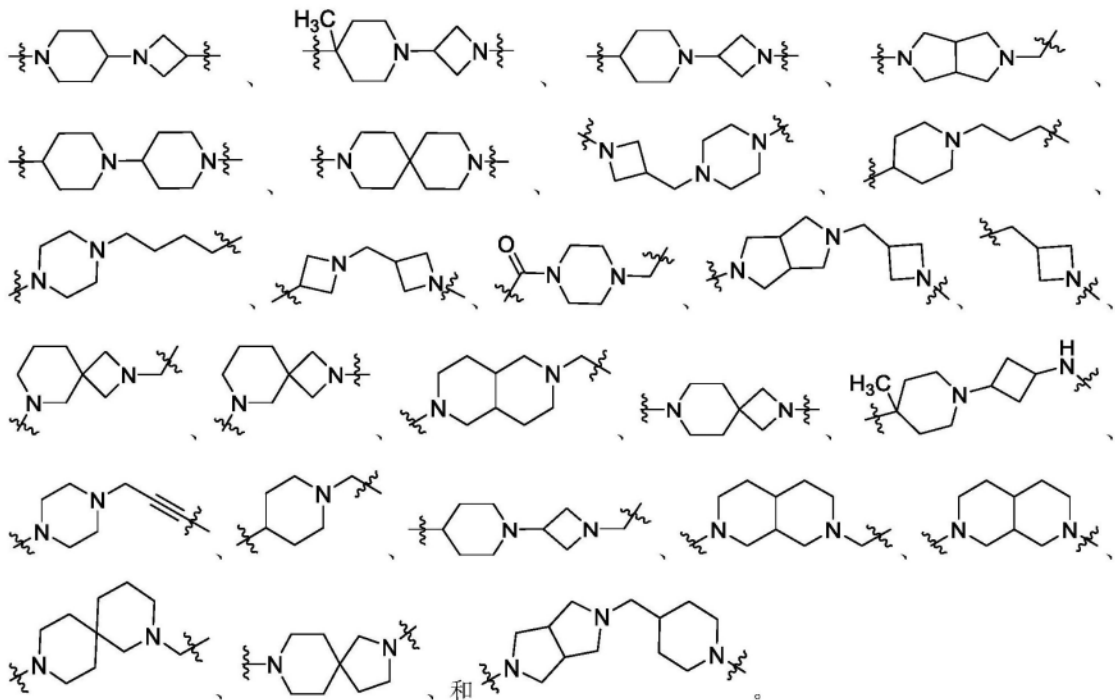
[0230] 在一些实施方案, X^5 是键、 $-C_{1-4}$ 烷基-、 $-N(R)-$ 、或 $-C(O)-N(R)-$ 。在一些实施方案, X^5 是键。在一些实施方案, X^5 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基等。在一些实施方案, X^5 是 $-N(H)-$ 或 $-C(O)-N(H)-$ 。

[0231] 在一些实施方案, L 选自 、

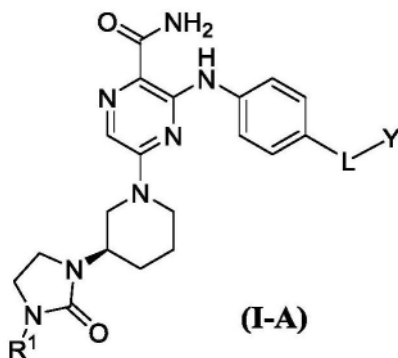








[0232] 本发明还提供了式(I-A)所示化合物:

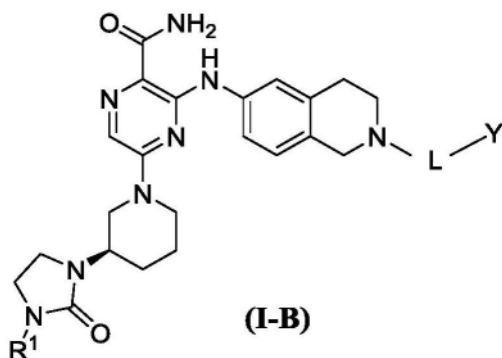


或其药学上可接受的盐,其中, R^1 是 C_{1-3} 烷基;L是 $-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$; X^1 是 $-C(O)-N(R)-$, $-N(R)-C(O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_m-$, $-O(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, $-C_{1-5}$ 烷基-, 具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子的7-12个原子组成的螺双环杂环烷基、其中所述杂环烷基任选地被 $-CH_3$ 取代,或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的杂环烷基、其中所述杂环烷基任选地被 $-CH_3$ 取代; X^2 是键, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, $-N(R)-C(O)-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$, $-C_{1-5}$ 烷基-, 4-6个原子组成的环烷基, 或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的杂环烷基; X^3 是键, $-C_{1-4}$ 烷基-, 4-6个原子组成的环烷基, $-N(R)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, 或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的杂环烷基、其中所述杂环烷基任选地被 $-CH_3$ 取代; X^4 是键, $-CH_2-CH_2-N(R)-$, $-N(R)-$, $-C_{1-4}$ 烷基-, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, 或具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子的5-6个原子组成的饱和、部分不饱和或完全不饱和的杂环; X^5 是键, $-C_{1-4}$ 烷基-, $-N(R)-$, 或 $-C(O)-N(R)-$; 各R分别独立地为 $-H$ 或 $-C_{1-3}$ 烷基; m、n和p各自独立地为从1至3的整数; Y如本发明所述, 其中各 R^2 分别独立地为卤素或 $-C_{1-4}$ 烷基; 各Z分别为 $-C(R^A)_2-$ 或 $-C(O)-$; 各 R^A 分别独立地为 $-H$ 或 $-C_{1-4}$ 烷基; 和q是0、1、或2。

[0233] 在其他实施方案, 式(I-A)中的变量各自具有本发明对式(X)或(I)所示化合物的

定义。

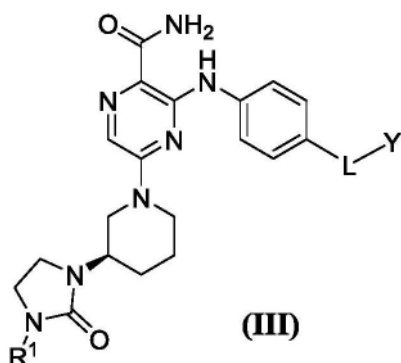
[0234] 本发明还提供了式 (I-B) 所示化合物:



或其药学上可接受的盐,其中, R^1 是 C_{1-3} 烷基;L是 $-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$; X^1 是 $-C(O)-N(R)-$, $-N(R)-C(O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_m-$, $-O(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, $-C_{1-5}$ 烷基-, 具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子的7-12个原子组成的螺双环杂环烷基、其中所述杂环烷基任选地被 $-CH_3$ 取代,或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的杂环烷基、其中所述杂环烷基任选地被 $-CH_3$ 取代; X^2 是键, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, $-N(R)-C(O)-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$, $-C_{1-5}$ 烷基-, 4-6个原子组成的环烷基,或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的杂环烷基; X^3 是键, $-C_{1-4}$ 烷基-, 4-6个原子组成的环烷基, $-N(R)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, 或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的杂环烷基、其中所述杂环烷基任选地被 $-CH_3$ 取代; X^4 是键, $-CH_2-CH_2-N(R)-$, $-N(R)-$, $-C_{1-4}$ 烷基-, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, 或具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子的5-6个原子组成的饱和、部分不饱和或完全不饱和的杂环; X^5 是键, $-C_{1-4}$ 烷基-, $-N(R)-$, 或 $-C(O)-N(R)-$; 各R分别独立地为 $-H$ 或 $-C_{1-3}$ 烷基; m、n和p各自独立地为从1至3的整数; Y如本发明所述,其中各 R^2 分别独立地为卤素或 C_{1-4} 烷基; 各Z分别为 $-C(R^A)_2-$ 或 $-C(O)-$; 各 R^A 分别独立地为 $-H$ 或 C_{1-4} 烷基; 和q是0、1、或2。

[0235] 在其他实施方案,式 (I-B) 中的变量各自具有本发明对式 (X) 或 (I) 所示化合物的定义。

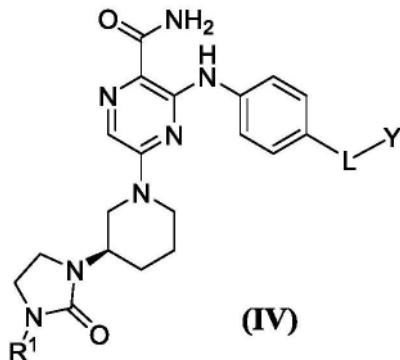
[0236] 本发明还提供了式 (III) 所示化合物:



或其药学上可接受的盐,其中, R^1 是 C_{1-3} 烷基;L是 $-X^1-X^2-X^3-$; X^1 是具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子的7-12个原子组成的螺双环杂环烷基、其中所述杂环烷基任选地被 $-CH_3$ 取代,或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的杂环烷基、其中所述杂环烷基任选地被 $-CH_3$ 取代; X^2 是键,或 $-C_{1-5}$ 烷基-; X^3 是键, $-C_{1-4}$ 烷基-, 或具有1-2个独立选自N、

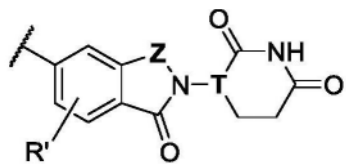
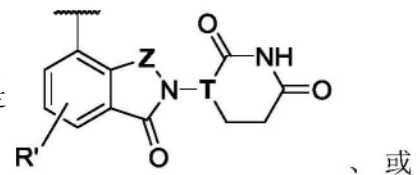
O或S的杂原子的4-6个原子组成的杂环烷基、其中所述杂环烷基任选地被-CH₃取代;Y如本发明所述,其中各R²分别独立地为卤素或-C₁₋₄烷基;各Z分别为-C(R^A)₂-或-C(O)-;各R^A分别独立地为-H;和q是0、1、或2。

[0237] 本发明还提供了式(IV)所示化合物:



或其药学上可接受的盐,其中,R¹是C₁₋₃烷基;L是-X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-;X¹是-C(O)-N(R)-,-N(R)-C(O)-,-(O-CH₂-CH₂)_m-,-O(C₆H₄)-,-(O-CH₂-CH₂-CH₂)_m-,-C₁₋₅烷基-,具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子的7-12个原子组成的螺双环杂环烷基、其中所述杂环烷基任选地被-CH₃取代,或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的杂环烷基、其中所述杂环烷基任选地被-CH₃取代;X²是键,-(O-CH₂-CH₂)_n-,-(CH₂-CH₂-O)_n-,-N(R)-C(O)-,-N(R)-,-C(O)-,-C₁₋₅烷基-,4-6个原子组成的环烷基,或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的杂环烷基;X³是键,-C₁₋₄烷基-,4-6个原子组成的环烷基,-N(R)-,-(O-CH₂-CH₂)_p-,-(CH₂-CH₂-O)_p- ,或具有1-2个独立选自N、O或S的杂原子的4-6个原子组成的杂环烷基、其中所述杂环烷基任选地被-CH₃取代;X⁴是键,-CH₂-CH₂-N(R)-,-N(R)-,-C₁₋₄烷基-,-(O-CH₂-CH₂-CH₂)_m- ,或具有1-3个独立选自N、O或S的杂原子的5-6个原子组成的饱和、部分不饱和或完全不饱和的杂环;X⁵是键,-C₁₋₄烷基-, -N(R)-,或-C(O)-N(R)-;各R分别独立地为-H或-C₁₋₃烷基;m、n和p各自独立地为从1至3的整数;Y如本发明所述,其中各R²分别独立地为卤素或-C₁₋₄烷基;各Z分别为-C(R^A)₂-或-C(O)-;各R^A分别独立地为-H或-C₁₋₄烷基;和q是0、1、或2。

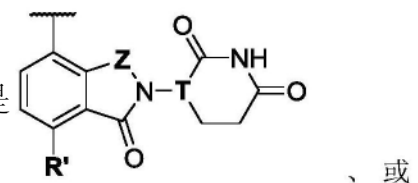
[0238] 在任一式A-X或I-IV的某些实施方案中,Y是

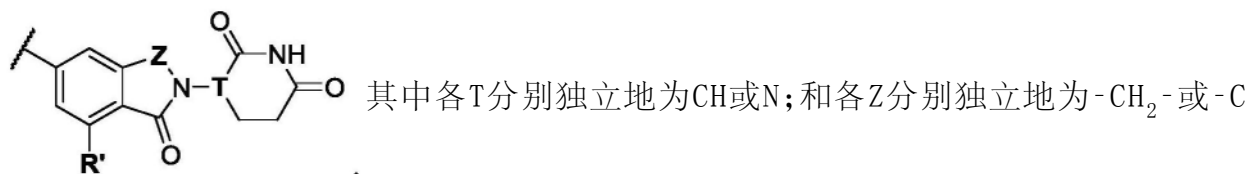


其中各T分别独立地为CH或N;和各Z分别独立地为-CH₂-或-C

(O)-;和各R'分别为H、甲基、或NH₂。

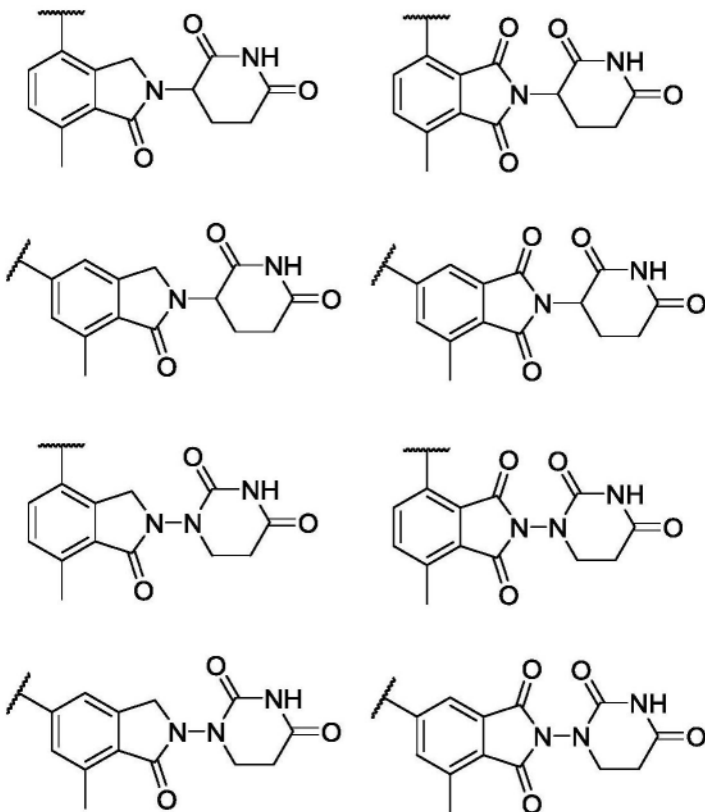
[0239] 在任一式A-X或I-IV的某些实施方案中,Y是

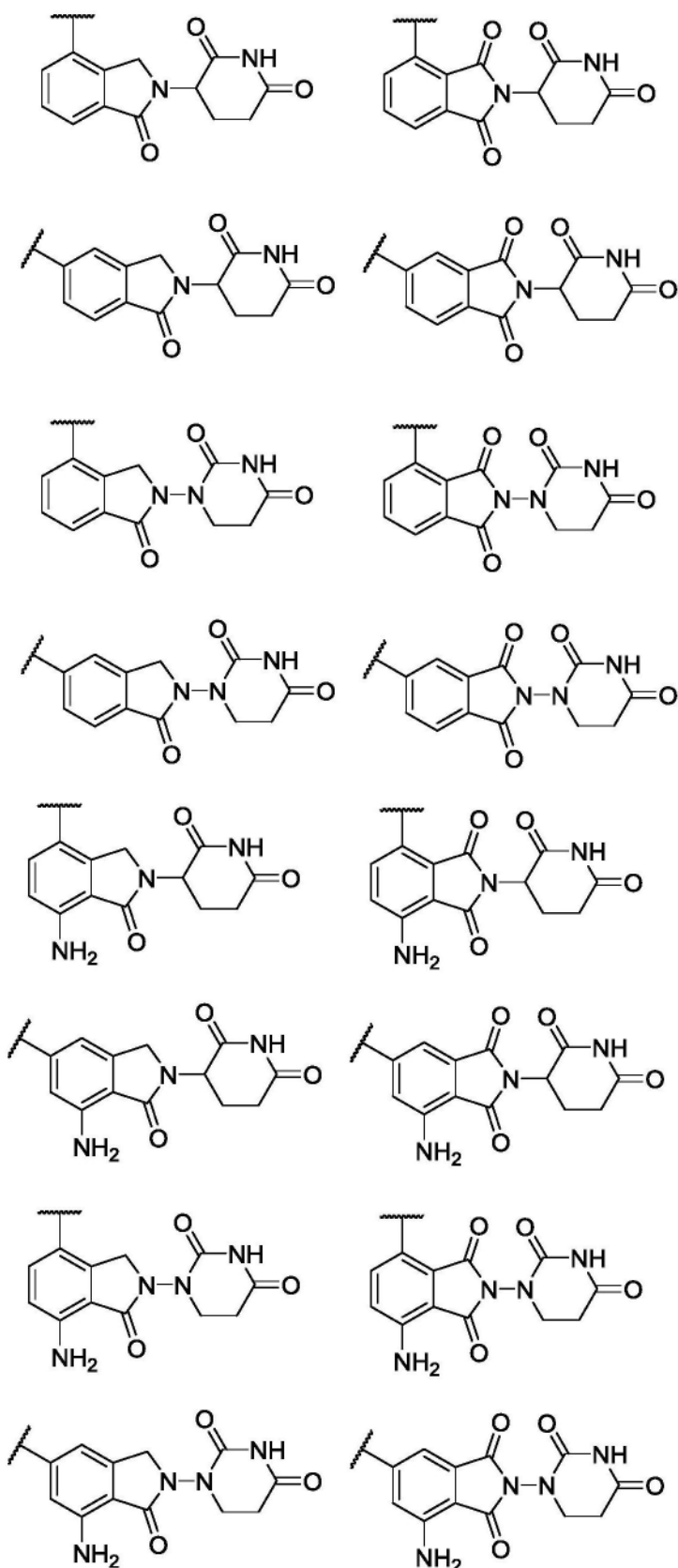




(O) -;和各R'分别为H、甲基、或NH₂。

[0240] 在任一式A-X或I-IV的某些实施方案中,Y是下列其中之一:



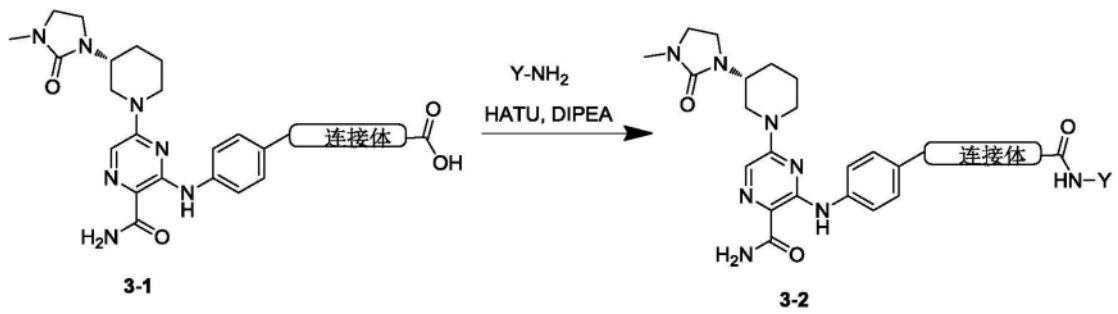


一般合成方案

[0241] 化合物可根据本领域技术人员认为合适的任何技术制备或合成得到。在某些实施方案,化合物根据于2019年10月14日提交的国际申请号PCT/US2019/56112制备得到,此申

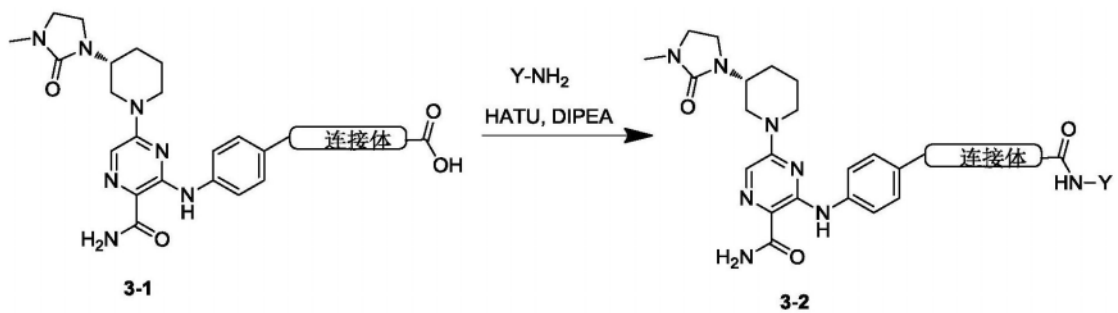
请通过引用其全文并入本发明。示例性合成方案描述如下。

[0242] 一般方法1:酰胺偶联



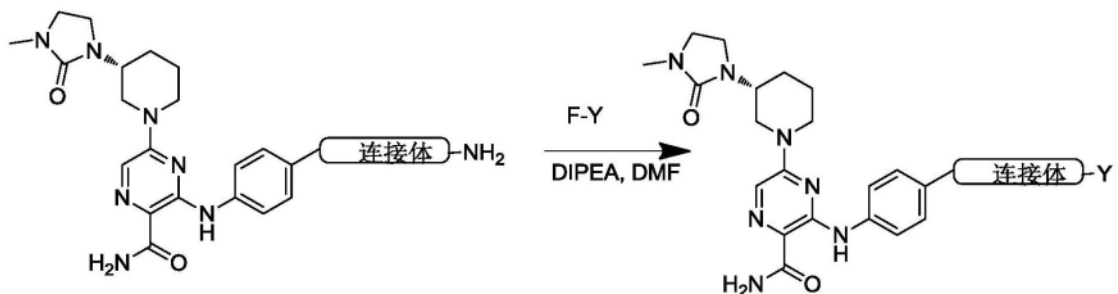
[0243] 可通过将中间体 (1-6) 脱酯化生成的中间体 (3-1) 在偶联条件下用胺Y-NH₂处理,以生成本发明化合物 (3-2),其中L的末端连接基团是酰胺。

[0244] 一般方法2:还原胺化



[0245] 可通过将中间体 (1-6) 脱酯化生成的中间体 (3-1) 在偶联条件下用胺Y-NH₂处理,以生成本发明化合物 (3-2),其中L的末端连接基团是酰胺。

[0246] 一般方法3:芳基氟化物置换

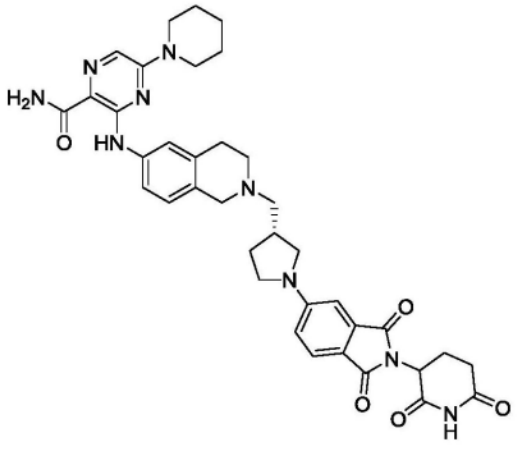
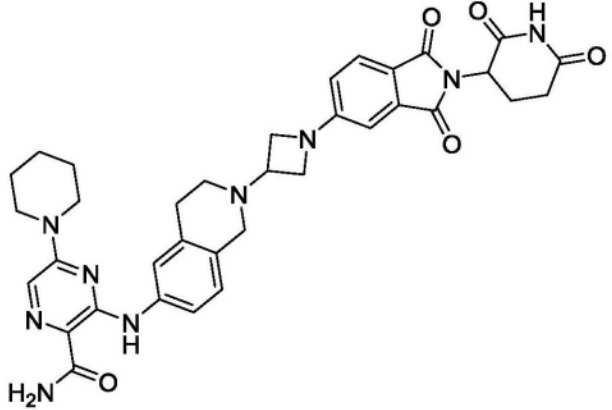
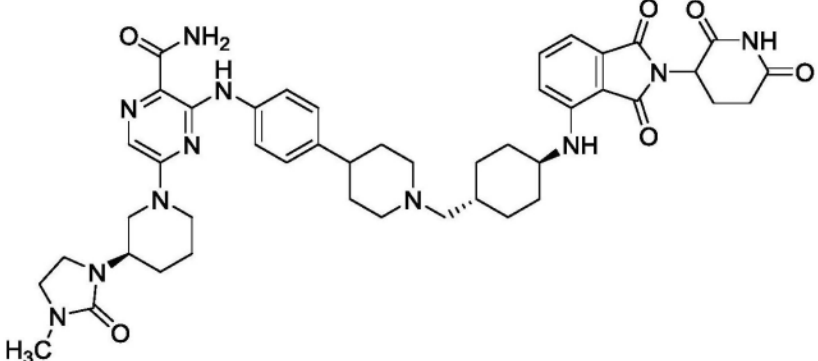
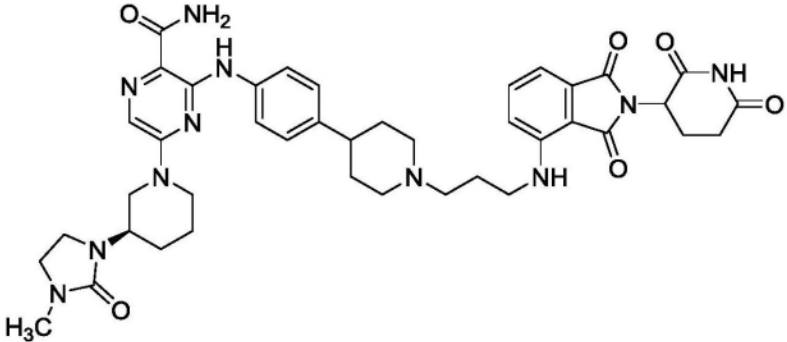


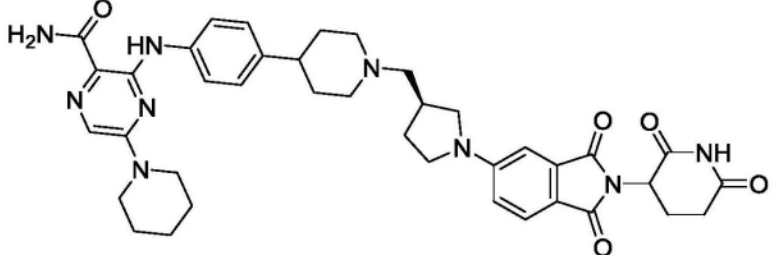
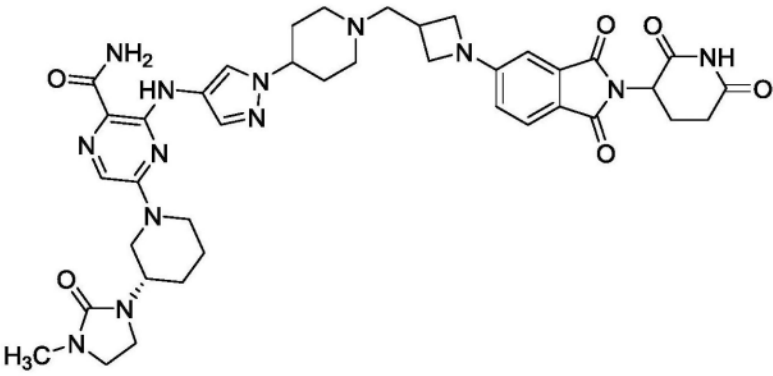
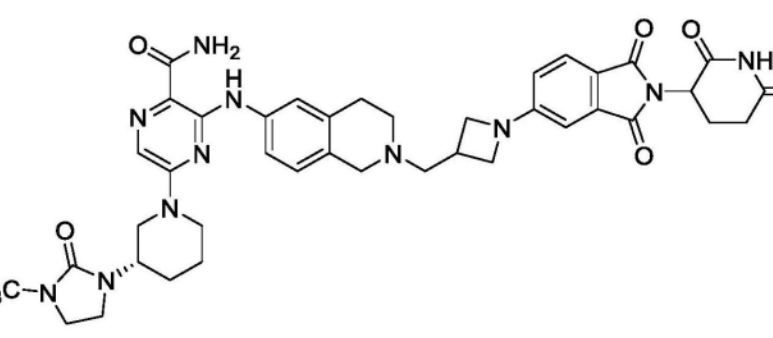
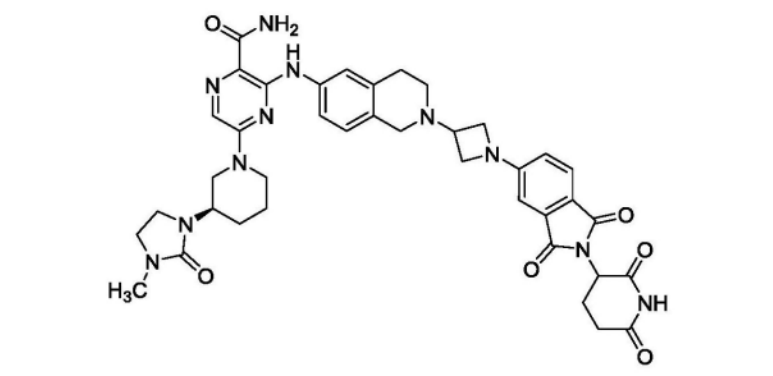
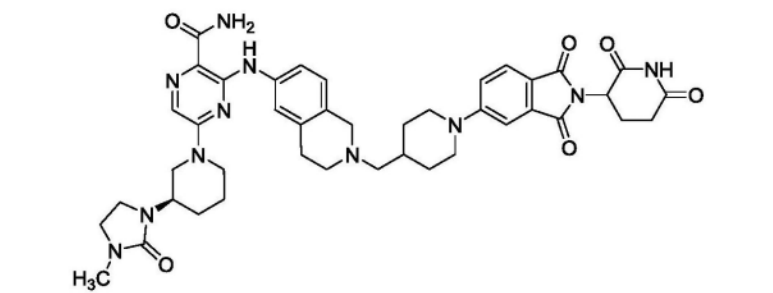
[0247] 可通过将中间体 (1-6) 脱酯化生成的中间体 (3-1) 在偶联条件下用任何芳基氟化物Y-F处理,以生成本发明化合物 (3-2),其中L的末端连接基团是NH₂。

[0248] 上述合成方案均可用于合成表1中所示化合物。

[0249] 表1:用于本发明所述方法的示例化合物和/或其药学上可接受的盐。

化合物编号	结构式
-------	-----

化合物编号	结构式
1	
2	
3	
4	

化合物编号	结构式
5	
6	
7	
8	
9	

化合物编号	结构式
15	
16	
17	
18	
19	

制剂配方和给药

[0250] 药物组合物

[0251] 本发明所述化合物可配制成进一步包含药学上可接受的载体、稀释剂、佐剂或媒剂的药物组合物。在一个实施方案,本发明提供了药物组合物,其包含上述本发明的化合物

以及药学上可接受的载体、稀释剂、佐剂或媒剂。在一个实施方案,本发明涉及药物组合物,其包含有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体、稀释剂、佐剂或媒剂。药学上可接受的载体包括,例如,药用稀释剂、辅料或载体,其适当地相对于预期给药形式进行选择,并且与常规药学实践相一致。

[0252] 根据另一实施方案,本发明提供了包含本发明化合物或其药学上可接受的盐、以及药学上可接受的载体、佐剂或媒剂的组合物。本发明的药物组合物包含治疗有效量的式A-X或I-IV的化合物,其中“治疗有效量”是:(a)有效地可测定地降解生物样本或患者中BTK的量(或减少BTK的量),或(b)有效治疗和/或减轻由BTK介导的疾病或病症的量。

[0253] 本发明使用的术语“患者”是指动物,或者哺乳动物,或者人。

[0254] 还应理解,本发明的某些化合物可以游离形式存在以用于治疗,或在适当时以其药学上可接受的衍生物(例如盐)形式存在。根据本发明,药学上可接受的衍生物包括,但不限于,药学上可接受的前药类,盐类,酯类,该等酯的盐类,或在向有需要的患者给药时能够直接或间接地提供的任何其他加合物/离析物或衍生物,如本发明另行描述的化合物、或其代谢物或残基。

[0255] 本发明使用的术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内,适合与人及低等动物的组织接触而无过度的毒性、刺激性、过敏反应等的那些盐。

[0256] 药学上可接受的盐均是本领域众所周知的。例如,S.M.Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19中详细描述了药学上可接受的盐,其通过引用并入本发明。本发明化合物的药学上可接受的盐包括衍生自合适的无机及有机酸类和碱类的那些。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例包括由氨基基团与无机酸(例如,盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸)或有机酸(例如,乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)形成的盐类,或通过采用本领域中使用的其他方法例如离子交换形成的盐类。其他药学上可接受的盐类包括己二酸盐,藻酸盐,抗坏血酸盐,天冬氨酸盐,苯磺酸盐,苯甲酸盐,硫酸氢盐,硼酸盐,丁酸盐,樟脑酸盐,樟脑磺酸盐,柠檬酸盐,环戊烷丙酸盐,二葡萄糖酸盐,十二烷基硫酸盐,乙磺酸盐,甲酸盐,富马酸盐,葡庚糖酸盐,甘油磷酸盐,葡糖酸盐,半硫酸盐,庚酸盐,己酸盐,氢碘酸盐,2-羟基乙磺酸盐,乳糖醛酸盐,乳酸盐,月桂酸盐,月桂基硫酸盐,苹果酸盐,马来酸盐,丙二酸盐,甲磺酸盐,2-萘磺酸盐,烟酸盐,硝酸盐,油酸盐,草酸盐,棕榈酸盐,双羟萘酸盐,果胶酸盐,过硫酸盐,3-苯基丙酸盐,磷酸盐,苦味酸盐,新戊酸盐,丙酸盐,硬脂酸盐,琥珀酸盐,硫酸盐,酒石酸盐,硫氰酸盐,对甲苯磺酸盐,十一酸盐,戊酸盐等。衍生自适当碱的盐类包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。本发明还设想了本发明公开化合物的任何碱性含氮基团的季铵化。通过此种季铵化可得到水溶性或油溶性或分散性产物。代表性碱金属或碱土金属盐类包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等。药学上可接受的盐类在适当情况下,还包括无毒的铵,季铵,和使用反荷离子例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根、和芳基磺酸根形成的胺阳离子。

[0257] 药学上可接受的载体可包含惰性成分,所述惰性成分不会不适当地抑制化合物的生物活性。药学上可接受的载体应是生物相容的,例如在施用于受试者时无毒、无炎性、无免疫原性、或无其他不良反应或副作用。可采用标准的药物制剂技术。

[0258] 本发明所用的药学上可接受的载体、佐剂或媒剂包括,适合所需特定剂型的任何及所有溶剂类,稀释剂类,或其他液体媒剂,分散或悬浮助剂类,表面活性剂类,等渗剂类,

增稠剂类或乳化剂类,防腐剂类,固体粘合剂类,润滑剂类等。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) 公开了用于配制药学上可接受的组合物的各种载体及其制备的已知技术。除非任何常规载体介质与本发明所述化合物不相容,例如通过产生任何不希望的生物学作用或以有害的方式与药学上可接受的组合物的任何其他组分相互作用,否则此类常规载体介质的使用亦包含在本发明范围内。本发明使用的短语“副作用”涵盖疗法(例如,预防剂或治疗剂)不期望的及不利的作用。副作用始终是不希望出现的,但不希望出现的副作用不一定是有害的。疗法(例如,预防剂或治疗剂)的副作用可能是有害的、不舒服的或有风险的。副作用包括,但不限于,发烧,发冷,昏睡,胃肠道毒性(包括胃和肠道溃疡及糜烂),恶心,呕吐,神经毒性,肾毒性,肾脏毒性(包括乳头状坏死和慢性间质性肾炎等病症),肝脏毒性(包括血清肝酶水平升高),骨髓中毒性(包括白细胞减少症、骨髓抑制、血小板减少症和贫血),口干,金属味,妊娠期延长,虚弱,嗜睡,疼痛(包括肌肉疼痛、骨骼疼痛和头痛),脱发,乏力,头晕,锥体束外症状,静坐不能,心血管疾病和性功能障碍。

[0259] 可用作药学上可接受的载体的材料的一些实例包括但不限于,离子交换剂类,氧化铝,硬脂酸铝,卵磷脂,血清蛋白类(例如,人血清白蛋白),缓冲物质类(例如,吐温80、磷酸盐类、甘氨酸、山梨酸、或山梨酸钾),饱和植物脂肪酸类的部分甘油酯混合物,水,盐类或电解质类(例如,鱼精蛋白硫酸盐、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、或锌盐),胶体二氧化硅,三硅酸镁,聚乙烯吡咯烷酮,聚丙烯酸酯类,蜡类,聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物类,甲基纤维素,羟丙基甲基纤维素,羊毛脂,糖类例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉类,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物类,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;黄蓍粉;麦芽;明胶;滑石粉;赋形剂类,例如可可脂和栓剂蜡类;油类,例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇类,例如丙二醇或聚乙二醇;酯类,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂类,例如氢氧化镁和氢氧化铝;藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇,和磷酸盐缓冲溶液类,以及其他无毒的相容性润滑剂类(例如,十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁),以及着色剂类、释放剂类、包衣剂类、甜味剂类、调味剂类和加香剂类。根据配方设计者的判断,所述组合物中还可存在防腐剂类和抗氧化剂类。

[0260] 本发明使用的术语“可测定地降解”是指(a)在包含本发明化合物和BTK的样本与不含所述化合物但包含BTK的等量样本之间,BTK活性可测定地降低,或(b)随时间推移样本中BTK的浓度可测定地降低。

给药

[0261] 本发明的组合物可进行口服施用。本发明药学上可接受的组合物可以任何口服可接受的剂型进行口服施用,包括但不限于胶囊剂、片剂、水性混悬剂或溶液剂。就口服片剂而言,常用的载体包括乳糖和玉米淀粉。通常还添加润滑剂类,例如硬脂酸镁。对于胶囊剂形式的口服施用,有用的稀释剂包括乳糖和干玉米淀粉。当需要口服水性混悬剂时,活性成分与乳化剂及助悬剂组合。若需要,亦可添加某些甜味剂类、调味剂类或着色剂类。

[0262] 用于口服施用的液体剂型包括但不限于,药学上可接受的乳剂类、微乳剂类、溶液剂类、混悬剂类、糖浆剂类和酞剂类。除本发明活性化合物外,液体剂型还可包含本领域常用的惰性稀释剂类,例如水或其他溶剂,增溶剂类和乳化剂类,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油类(尤其是棉籽油、

花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇类和脱水山梨醇的脂肪酸酯类,及其混合物。除惰性稀释剂外,口服组合物还可包含佐剂类,例如润湿剂类、乳化剂类和助悬剂类、甜味剂类、调味剂类和加香剂类。

[0263] 用于口服施用的固体剂型包括胶囊剂类,片剂类,丸剂类,散剂类和颗粒剂类。在此类固体剂型中,将本发明活性化合物与至少一种惰性的、药学上可接受的辅料或载体混合,所述辅料或载体例如柠檬酸钠或磷酸二钙,和/或a) 填充剂类或增量剂类,例如淀粉类、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、和硅酸;b) 粘合剂类,例如羧甲基纤维素、藻酸盐类、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、和阿拉伯胶;c) 保湿剂类,例如甘油;d) 崩解剂类,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐类、和碳酸钠;e) 溶液阻滞剂类,例如石蜡;f) 吸收促进剂类,例如季铵类化合物;g) 润湿剂类,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;h) 吸收剂类,例如高岭土和膨润土;以及i) 润滑剂类,例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇类、月桂基硫酸钠,及其混合物。就胶囊剂、片剂和丸剂而言,所述剂型还可包含缓冲剂类。

[0264] 相似类型的固体组合物亦可用作软填充和硬填充明胶胶囊中的填充剂,其使用的辅料有乳糖以及高分子量聚乙二醇等。片剂、糖衣丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型可用包衣和壳衣如肠溶衣和药物配制领域众所周知的其他包衣进行制备。固体剂型可任选地包含遮光剂类。所述这些固体剂型还可具有使得它们仅仅,例如在肠道的某部位中任选地以延迟的方式释放一种或多种活性成分的组分。可使用的包埋组分的实例包括聚合物物质和蜡类。相似类型的固体组合物亦可用作软填充和硬填充明胶胶囊中的填充剂,其使用的辅料有乳糖以及高分子量聚乙二醇等。

[0265] 本发明活性化合物也可与一种或多种如上所述的辅料以微囊形式存在。片剂、糖衣丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型可用包衣和壳衣如肠溶衣、控释包衣和药物配制领域众所周知的其他包衣进行制备。在此类固体剂型中,可将活性化合物与至少一种惰性稀释剂例如蔗糖、乳糖或淀粉混合。按照惯例,此类剂型还可包含除惰性稀释剂以外的其他物质,例如压片润滑剂类和其他压片助剂类,例如硬脂酸镁和微晶纤维素。就胶囊剂、片剂和丸剂而言,所述剂型还可包含缓冲剂类。所述剂型可任选地包含遮光剂类,并且还可具有使得它们仅仅,例如在肠道的某部位中任选地以延迟的方式释放一种或多种活性成分的组分。可使用的包埋组分的实例包括聚合物物质和蜡类。

[0266] 本发明化合物以剂量单位形式进行配制,以便于给药以及剂量的均匀度。本发明使用的短语“剂量单位形式”是指适合于待治疗患者的药物的物理上离散的单位。然而,应当理解,本发明化合物和组合物的每日总用量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。任何特定患者或生物体的具体有效剂量水平将取决于多种因素,包括正在治疗的疾病和所述疾病的严重程度;所用特定化合物的活性;所用具体组合物;患者的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食;施用时间、施途径及所用特定化合物的排泄速率;治疗的持续时间;与所用特定化合物联合使用或同时使用的药物,以及医学领域众所周知的类似因素。

[0267] 可与载体材料组合以产生单一剂型组合物的本发明化合物的量将根据所治疗的宿主、特定的给药方式和其他因素而变化。应配制组合物,使得可将0.01-100mg/kg体重/天的化合物或抑制剂剂量施用于接受所述这些组合物的患者。

[0268] 根据待治疗或预防的特定病症或疾病,通常施用以治疗或预防所述病症的附加治疗剂亦可存在于本发明组合物中。如本发明所用,通常施用以治疗或预防特定疾病或病症

的附加治疗剂均被称为“适合于所治疗的疾病或病症”。

[0269] 譬如,化学治疗剂或其他抗增殖剂均可与本发明化合物组合或联合以治疗增殖性疾病和癌症。已知化学治疗剂的实例包括但不限于,PI3K抑制剂类(例如,艾代拉里斯(idelalisib)和库潘尼西(copanlisib)),BCL-2抑制剂类(例如,维奈托克(venetoclax)),BTK抑制剂类(例如,依鲁替尼(ibrutinib)和阿卡替尼(acalabrutinib)),依托泊苷,CD20抗体类(例如,利妥昔单抗、奥瑞珠单抗(ocrelizumab)、奥滨尤妥珠单抗(obinutuzumab)、奥法木单抗(ofatumumab)、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、托西莫单抗(tositumomab)和乌妥昔单抗(ublrituximab)),aletuzumab,苯达莫司汀,克拉屈滨,多柔比星,苯丁酸氮芥,泼尼松,米哚妥林(midostaurin),来那度胺,泊马度胺,检查点抑制剂类(例如,伊匹单抗(ipilimumab)、纳武单抗(nivolumab)、帕博利珠单抗(pembrolizumab)、阿特珠单抗(atezolizumab)、阿维鲁单抗(avelumab)、度伐利尤单抗(durvalumab)),工程细胞疗法(例如,CAR-T疗法-Kymriah[®]、益基利仑赛(Yescarta[®])),格列卫(Gleevec[™]),阿霉素,地塞米松,长春新碱,环磷酰胺,氟尿嘧啶,托泊替康,紫杉醇,干扰素类,和铂衍生物类。

[0270] 并且,在一些实施例,在治疗过程中施用放射疗法,其中将本发明化合物(或其药学上可接受的盐)施用于有此需要的患者。

[0271] 还可与本发明化合物或抑制剂组合或联合的药物的其他实例包括但不限于:用于治疗阿尔茨海默氏病的药物,例如安理申(Aricept[®])和Excelon[®];用于治疗帕金森病的药物,例如左旋多巴(L-DOPA)/卡比多巴、恩他卡朋、罗毗尼洛(ropinrole)、普拉克索(pramipexole)、溴隐亭(bromocriptine)、培高利特(pergolide)、三己芬迪(trihexphenidyl)和金刚烷胺;用于治疗多发性硬化症(MS)的药物,例如 β 干扰素(例如Avonex[®]和Rebif[®])、醋酸格拉替雷(Copaxone[®])和米托蒽醌;用于治疗哮喘的药物,例如沙丁胺醇和孟鲁斯特(Singulair[®]);用于治疗精神分裂症的药物,例如再普乐(zyprexa)、维思通(risperdal)、思瑞康(seroquel)和氟哌啶醇(haloperidol);抗炎药,例如皮质类固醇类、TNF阻滞剂类、IL-1RA、硫唑嘌呤、环磷酰胺、和柳氮磺胺吡啶;免疫调节剂类和免疫抑制剂类,例如环孢菌素、他克莫司、雷帕霉素、霉酚酸酯、干扰素类、皮质类固醇类、环磷酰胺、硫唑嘌呤、和柳氮磺胺吡啶;神经营养因子类,例如乙酰胆碱酯酶抑制剂类、MAO抑制剂类、干扰素类、抗惊厥药物类、离子通道阻滞剂类、利鲁唑、和抗帕金森病类药物;用于治疗心血管疾病的药物,例如 β 受体阻滞剂类、ACE抑制剂类、利尿剂类、硝酸盐类、钙通道阻滞剂类、和他汀类药物;用于治疗肝脏疾病的药物,例如皮质类固醇类、消胆胺、干扰素类、和抗病毒类药物;用于治疗血液疾病的药物,例如皮质类固醇类、抗白血病类药物、和生长因子类;以及用于治疗免疫缺陷疾病的药物,例如 γ 球蛋白。

[0272] 在本发明组合中存在的附加治疗剂的量将不超过在包含所述治疗剂作为唯一活性剂的组合中通常施用的量。在本发明公开的组合中,附加治疗剂的量将是在通常包含所述药物作为唯一治疗活性剂的组合中正常存在的量的约50%至100%的范围。

实施例

[0273] 在以下实施例中进一步详细公开了另外的实施方案,其无意以任何方式限制权利要求书的范围。

实施例1

[0274] 一般方法1:酰胺偶联

[0275] 将胺(0.03mmol)、酸(0.03mmol)、HATU(0.04mmol)、DIPEA(0.15mmol)和DMF的混合物在室温下搅拌30分钟。混合物经HPLC(H₂O/MeCN,含0.1%TFA)纯化,得到酰胺产物。化合物21根据方法1制备得到。

[0276] 一般方法2:还原胺化

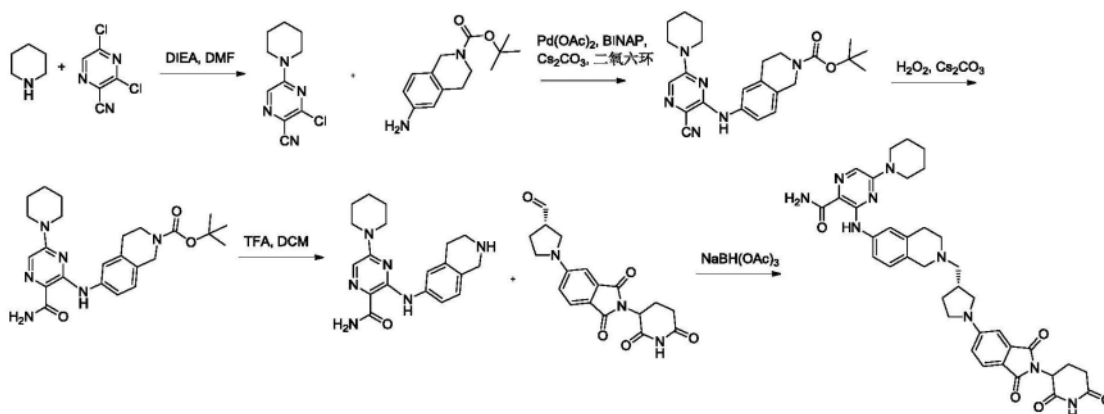
[0277] 将胺TFA盐(0.07mmol)、醛(0.1mmol)、三乙胺(0.28mmol)和DCE的混合物在室温下搅拌10分钟。加入NaBH(OAc)₃(0.14mmol),混合物在室温下搅拌2小时。将混合物通过硅藻土过滤,用CH₂Cl₂洗,浓缩,残余物经HPLC(H₂O/MeCN,含0.1%TFA)纯化,得到胺产物。化合物6、7和199均根据方法2制备得到。

[0278] 一般方法3:芳基氟化物置换

[0279] 将胺(0.22mmol)、芳基氟化物(0.22mmol)、DIPEA(0.88mmol)和DMF(1mL)的混合物在90℃下搅拌16小时。混合物经HPLC(H₂O/MeCN,含0.1%TFA)纯化,得到所需产物。化合物20根据方法3制备得到。

[0280] 化合物3-19根据于2019年10月14日提交的PCT/US2019/56112制备得到,其全文通过引用并入本发明。

[0281] 实施例1-化合物1



[0282] 将3,5-二氯吡嗪-2-甲腈(850mg,4.89mmol)、哌啶(0.48mL,4.89mmol)、乙基双(丙-2-基)胺(1.70mL,9.77mmol)和DMF(20mL)的混合物在室温下搅拌2小时。加入EtOAc和H₂O。有机层经MgSO₄干燥,过滤,浓缩,残余物通过MPLC(0-100%EtOAc/己烷)纯化,得到3-氯-5-(哌啶-1-基)吡嗪-2-甲腈(1079.6mg,99.2%)。LCMS:C₁₀H₁₁ClN₄要求:222,实测值:m/z=223[M+H]⁺。

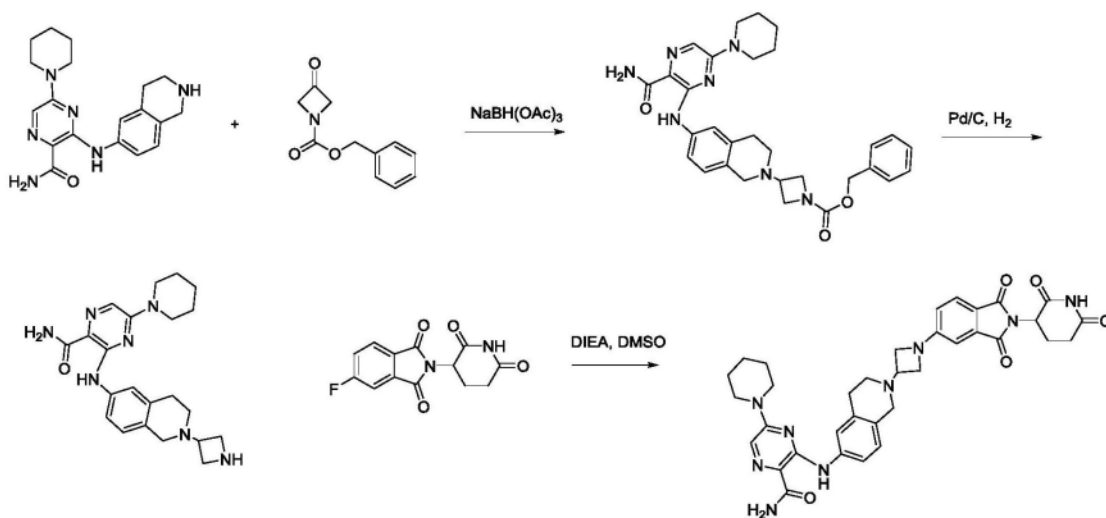
[0283] 将6-氨基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯(1398mg,5.63mmol)、3-氯-5-(哌啶-1-基)吡嗪-2-甲腈(1254mg,5.63mmol)、醋酸钡(253mg,1.13mmol)、[2'-(二苯基膦)-[1,1'-联萘]-2-基]二苯基膦(701mg,1.13mmol)和碳酸铯(5504mg,16.89mmol)的混合物脱气并用N₂回填5次。混合物于100℃下搅拌90分钟。将混合物通过硅藻土过滤,用MeOH/EtOAc洗,浓缩,残余物通过MPLC(0-100%EtOAc/CH₂Cl₂)纯化,得到6-((3-氰基-6-(哌啶-1-基)吡嗪-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(1.830g,74.8%)。LCMS:C₂₄H₃₀N₆O₂要求:434,实测值:m/z=435[M+H]⁺。

[0284] 将H₂O₂ 30%水溶液(7.11mL)加至碳酸铯(1372mg,4.21mmol)、DMSO(2.5mL)、MeOH

(50mL)和6-((3-氰基)-6-(哌啶-1-基)吡嗪-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(1830mg, 4.21mmol)的混合物中。混合物在室温下搅拌30分钟。将混合物浓缩。加入EtOAc,有机相用H₂O和盐水洗。有机层经MgSO₄干燥,过滤,浓缩,残余物通过MPLC(0-10%MeOH/CH₂Cl₂)纯化,得到6-((3-氨基甲酰基-6-(哌啶-1-基)吡嗪-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(1.6470g, 86.4%)。LCMS:C₂₄H₃₂N₆O₃要求:452,实测值:m/z=453[M+H]⁺。

[0285] 将6-((3-氨基甲酰基-6-(哌啶-1-基)吡嗪-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(1647mg, 3.64mmol)、CH₂Cl₂(30mL)和TFA(6mL)的混合物在室温下搅拌2小时。除去挥发物。将混合物通过NaHCO₃柱过滤,浓缩,残余物经反相MPLC(5-90%MeCN/H₂O)纯化,得到5-(哌啶-1-基)-3-((1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氨基)吡嗪-2-甲酰胺(1.2800g, 99.8%)。LCMS:C₁₉H₂₄N₆O要求:352,实测值:m/z=353[M+H]⁺。

实施例2-化合物2



[0286] 将三乙酰氧基硼氢化钠(372mg, 1.75mmol)加至AcOH(1滴)、3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(120mg, 0.58mmol)、5-(哌啶-1-基)-3-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(206mg, 0.58mmol)和DCE(5mL)的混合物中。将混合物在室温下搅拌1小时。混合物用EtOAc稀释,加入NaHCO₃水溶液,有机层经MgSO₄干燥,过滤,浓缩,残余物无需进一步纯化即可进行下一步骤。LCMS:C₃₀H₃₅N₇O₃要求:541,实测值:m/z=542[M+H]⁺。

[0287] 将3-(6-([3-氨基甲酰基-6-(哌啶-1-基)吡嗪-2-基]氨基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(315mg, 0.58mmol)、Pd/C(62mg, 0.58mmol)和EtOH(10mL)的混合物抽空并用H₂回填5次。混合物在室温下搅拌过夜。将混合物过滤,用MeOH/EtOAc洗,浓缩并进行下一步骤。LCMS:C₂₂H₂₉N₇O要求:407,实测值:m/z=408[M+H]⁺。

[0288] 将外消旋-2-[(3R)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-5-氟异吲哚-1,3-二酮(24.40mg, 0.09mmol)、3-[[2-(氮杂环丁烷-3-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-6-基]氨基]-5-(哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(30mg, 0.07mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.04mL, 0.22mmol)和DMSO(1mL)的混合物在90℃下搅拌4小时。混合物通过HPLC(含0.1%TFA的5-95%MeCN水溶液)纯化,得到外消旋-3-[[2-(1-{2-[(3R)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1,3-二氧代异吲哚-5-基]氮杂环丁烷-3-基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-6-基]氨基]-5-(哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(0.0096g, 19.6%)。¹H NMR(500MHz, CH₃CN-d₃) δ11.22(s, 1H), 8.89(s, 1H), 7.72-7.65(m, 2H), 7.59(s, 1H), 7.49(d, J=8.6Hz, 1H), 7.41(s, 1H), 7.13(d, J=8.5Hz, 1H), 6.89(d, J=2.1Hz, 1H),

6.78-6.70 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.97 (dd, $J=12.3, 5.5$ Hz, 1H), 4.51-4.35 (m, 3H), 4.20 (s, 2H), 3.73 (t, $J=5.4$ Hz, 4H), 3.15 (s, 2H), 2.74 (td, $J=20.0, 19.1, 11.0$ Hz, 3H), 1.71 (d, $J=35.4$ Hz, 8H)。LCMS: $C_{35}H_{37}N_9O_5$ 要求: 663, 实测值: $m/z=664$ [M+H]⁺。

化合物编号	¹ H NMR	质谱(LCMS)
1	¹ H NMR (500 MHz, CH ₃ CN- <i>d</i> ₃) δ 11.40 (s, 1H), 11.24 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.70 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (dd, $J=8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.87-6.74 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.96 (dd, $J=12.3, 5.4$ Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.85-3.66 (m, 6H), 3.59 (td, $J=9.3, 8.4, 3.1$ Hz, 1H), 3.48 (q, $J=9.1, 8.6$ Hz, 1H), 3.33 (d, $J=33.0$ Hz, 5H), 3.09 (s, 0H), 2.99 (q, $J=7.7$ Hz, 1H), 2.75 (tdd, $J=17.7, 10.4, 6.4$ Hz, 3H), 1.71 (dt, $J=31.2, 5.5$ Hz, 7H).	LCMS: C ₃₇ H ₄₁ N ₉ O ₅ 要求: 691, 实测值: $m/z=692$ [M+H] ⁺ 。
2	¹ H NMR (500 MHz, CH ₃ CN- <i>d</i> ₃) δ 11.22 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.13 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.78-6.70 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.97 (dd, $J=12.3, 5.5$ Hz, 1H), 4.51-4.35 (m, 3H), 4.20 (s, 2H), 3.73 (t, $J=5.4$ Hz, 4H), 3.15 (s, 2H), 2.74 (td, $J=20.0, 19.1, 11.0$ Hz, 3H), 1.71 (d, $J=35.4$ Hz, 8H).	LCMS: C ₃₅ H ₃₇ N ₉ O ₅ 要求: 663, 实测值: $m/z=664$ [M+H] ⁺ 。
3	¹ H NMR (500 MHz, CH ₃ CN- <i>d</i> ₃) δ 11.12 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.68-7.50 (m, 4H), 7.43 (s, 1H), 7.21 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.08 (dd, $J=21.8, 7.8$ Hz, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.96 (dd, $J=12.4, 5.3$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J=48.4, 13.3$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J=14.8$ Hz, 3H), 3.52 (s, 1H), 3.46-3.22 (m, 3H), 3.16-2.89 (m, 5H), 2.88-2.62 (m, 6H), 2.19-2.01 (m, 5H), 1.68 (t, $J=12.6$ Hz, 1H), 1.46-1.12 (m, 4H).	LCMS: C ₄₅ H ₅₅ N ₁₁ O ₆ 要求: 845, 实测值: $m/z=846$ [M+H] ⁺ 。
4	¹ H NMR (500 MHz, CH ₃ CN- <i>d</i> ₃) δ 11.11 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.66-7.52 (m, 4H), 7.43 (s, 1H), 7.20 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.97 (dd, $J=12.5, 5.4$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J=31.4, 11.6$ Hz, 2H), 3.52-3.22 (m, 8H), 3.22-2.89 (m, 5H), 2.89-2.64 (m, 9H), 2.19-2.04 (m, 6H), 1.93-1.56 (m, 4H).	LCMS: C ₄₁ H ₄₉ N ₁₁ O ₆ 要求: 791, 实测值: $m/z=792$ [M+H] ⁺ 。
5	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.28 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 7.73 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.64 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.31 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.90 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J=8.6, 2.2$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J=12.9, 5.4$ Hz, 1H), 3.67 (t, $J=5.5$ Hz, 4H), 3.56 (dd, $J=10.3, 7.2$ Hz, 1H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.40 (dt, $J=10.3, 7.5$ Hz, 1H), 3.15 (dd, $J=10.4, 6.8$ Hz, 1H), 3.04 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 2.97 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.88 (ddd, $J=17.4, 14.1, 5.5$ Hz, 1H), 2.67-2.57 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.37 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.18-2.08 (m, 1H), 2.09-1.96 (m, 3H), 1.82-1.71 (m, 3H), 1.71-1.61 (m, 4H), 1.64-1.54 (m, 4H).	LCMS: C ₃₉ H ₄₅ N ₉ O ₅ 要求: 719, 实测值: $m/z=720$ [M+H] ⁺ 。

化合物编号	¹ H NMR	质谱(LCMS)
6	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.08 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.67 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.06 (dd, <i>J</i> = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.34 (dd, <i>J</i> = 46.2, 13.0 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.79 – 3.54 (m, 3H), 3.14 – 2.81 (m, 4H), 2.76 – 2.56 (m, 5H), 2.24 – 1.69 (m, 10H), 1.57 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H).	LCMS: C ₃₉ H ₄₇ N ₁₃ O ₆ 要求: 793, 实测值: m/z = 794 [M+H] ⁺ .
7	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.24 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67 (q, <i>J</i> = 10.7, 8.1 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.07 (dd, <i>J</i> = 12.9, 5.5 Hz, 1H), 4.34 (dd, <i>J</i> = 43.8, 11.9 Hz, 2H), 4.17 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.75 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.64 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.08 (dd, <i>J</i> = 24.9, 13.1 Hz, 2H), 3.03 – 2.85 (m, 3H), 2.77 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 2.70 (s, 5H), 2.11 – 1.96 (m, 1H), 1.81 (q, <i>J</i> = 21.3, 17.4 Hz, 3H), 1.59 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 1H).	LCMS: C ₄₀ H ₄₅ N ₁₁ O ₆ 要求: 775.9, 实测值: m/z = 776.7 [M+H] ⁺
8	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.44 (s, 1H), 11.09 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.79 – 7.63 (m, 3H), 7.41 (s, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.84 – 6.73 (m, 1H), 5.08 (ddd, <i>J</i> = 15.5, 10.1, 5.4 Hz, 1H), 4.65 – 4.02 (m, 10H), 3.28 (dd, <i>J</i> = 9.9, 7.2 Hz, 3H), 3.10 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 5H), 3.04 – 2.74 (m, 4H), 2.71 (s, 4H), 2.60 (d, <i>J</i> = 19.6 Hz, 2H), 2.04 (dq, <i>J</i> = 11.9, 6.0, 4.8 Hz, 1H), 1.81 (td, <i>J</i> = 18.8, 16.1, 10.1 Hz, 3H), 1.59 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H).	LCMS: C ₃₉ H ₄₃ N ₁₁ O ₆ 预期值: 761.8. 实测值 [M+H]: 762.7
9	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.44 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.80 – 7.62 (m, 3H), 7.51 – 7.25 (m, 4H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 5.08 (dd, <i>J</i> = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.58 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H), 4.43 – 4.22 (m, 3H), 4.13 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 3.10 – 2.85 (m, 8H), 2.70 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 4H), 2.15 – 1.68 (m, 7H), 1.59 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 1.31 (qd, <i>J</i> = 17.9, 16.1, 8.7 Hz, 2H).	LCMS C ₄₂ H ₄₉ N ₁₁ O ₆ 要求: 804, 实测值: m/z = 805 [M+H] ⁺ .
10	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.08 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.70 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.44 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 5.07 (dd, <i>J</i> = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.37 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 3.99 (s, 4H), 3.05 – 2.83 (m, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.67 – 2.55 (m, 2H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.91 – 1.69 (m, 3H), 1.56 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H).	LCMS: C ₃₈ H ₄₁ N ₁₁ O ₆ 要求: 747, 实测值: m/z = 748 [M+H] ⁺ .

化合物编号	¹ H NMR	质谱(LCMS)
11	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.26 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 7.70 – 7.64 (m, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 2H), 7.30 – 7.23 (m, 3H), 5.08 (dd, <i>J</i> = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.40 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 4.30 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 3.88 (dt, <i>J</i> = 13.5, 4.5 Hz, 2H), 3.67 – 3.49 (m, 4H), 3.41 – 3.22 (m, 2H), 3.16 (ddd, <i>J</i> = 13.0, 9.8, 3.1 Hz, 2H), 3.10 – 2.83 (m, 5H), 2.72 (s, 3H), 2.65 – 2.53 (m, 2H), 2.42 – 2.33 (m, 1H), 2.08 – 1.96 (m, 1H), 1.86 – 1.71 (m, 6H), 1.60 – 1.50 (m, 1H), 1.33 – 1.22 (m, 3H).	LCMS: C ₄₁ H ₄₇ N ₁₁ O ₆ 要求: 789, 实测值: m/z = 790 [M+H] ⁺ .
12	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.06 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 6.94 – 6.86 (m, 2H), 6.89 – 6.79 (m, 2H), 5.05 (dd, <i>J</i> = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.35 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 4.27 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 3.68 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 2H), 3.60 (ddt, <i>J</i> = 10.9, 7.8, 4.3 Hz, 1H), 3.46 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 2H), 3.38 – 3.33 (m, 2H), 3.30 – 3.17 (m, 3H), 3.08 (t, <i>J</i> = 4.7 Hz, 4H), 3.05 – 2.82 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.65 – 2.53 (m, 5H), 2.48 – 2.44 (m, 1H), 2.35 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.01 (ddt, <i>J</i> = 12.5, 7.3, 4.4 Hz, 1H), 1.80 (s, 2H), 1.74 (td, <i>J</i> = 12.2, 4.1 Hz, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.56 (s, 1H), 0.76 (tt, <i>J</i> = 6.5, 3.3 Hz, 1H).	LCMS: C ₄₃ H ₅₀ N ₁₂ O ₆ 要求: 830, 实测值: m/z = 831 [M+H] ⁺ .
13	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.19 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.91 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.83 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, <i>J</i> = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.38 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 4.30 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.69 – 3.47 (m, 2H), 3.33 (s, 4H), 3.18 (dd, <i>J</i> = 10.3, 6.8 Hz, 1H), 3.10 – 2.82 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.51 (p, <i>J</i> = 1.8 Hz, 9H), 2.19 – 1.97 (m, 4H), 1.90 – 1.47 (m, 10H).	LCMS: C ₄₃ H ₅₁ N ₁₁ O ₆ 要求: 817, 实测值: m/z = 818 [M+H] ⁺ .
14	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.20 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71 – 7.61 (m, 2H), 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 5.08 (dd, <i>J</i> = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.34 (dd, <i>J</i> = 39.9, 12.8 Hz, 2H), 4.06 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 3.62 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 3.11 – 2.80 (m, 8H), 2.73 (s, 4H), 2.69 – 2.55 (m, 3H), 2.20 (s, 2H), 2.09 – 1.96 (m, 3H), 1.88 – 1.70 (m, 9H), 1.70 – 1.48 (m, 4H), 1.17 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H).	LCMS: C ₄₄ H ₅₃ N ₁₁ O ₆ 要求: 832, 实测值: m/z = 833 [M+H] ⁺ .

化合物编号	¹ H NMR	质谱(LCMS)
15	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.30 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 7.86 – 7.74 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 5.09 (dd, <i>J</i> = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.36 (d, <i>J</i> = 44.5 Hz, 7H), 2.73 (s, 3H), 2.08 (d, <i>J</i> = 37.7 Hz, 3H), 1.90 – 1.72 (m, 6H), 1.58 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H).	LCMS C ₄₁ H ₄₇ N ₁₁ O ₆ 要求: 790, 实测值: m/z = 791 [M+H] ⁺ .
16	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.11 – 10.93 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.8 Hz, 3H), 7.19 (d, <i>J</i> = 42.2 Hz, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.89 – 6.74 (m, 4H), 4.96 (dd, <i>J</i> = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.23 (dd, <i>J</i> = 36.2, 13.0 Hz, 3H), 3.93 (dt, <i>J</i> = 45.1, 6.2 Hz, 3H), 3.22 – 3.10 (m, 6H), 3.02 – 2.67 (m, 5H), 2.62 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 5H), 2.07 – 1.86 (m, 4H), 1.83 – 1.62 (m, 5H).	LCMS C ₃₆ H ₄₀ N ₁₀ O ₇ 要求: 725, 实测值: m/z = 726 [M+H] ⁺ .
17	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.22 (d, <i>J</i> = 56.8 Hz, 1H), 10.94 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 7.77 – 7.66 (m, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.44 (ddd, <i>J</i> = 20.1, 15.6, 8.0 Hz, 4H), 7.25 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 5.07 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.38 – 4.15 (m, 5H), 3.63 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.60 – 3.48 (m, 2H), 3.39 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.35 – 3.11 (m, 5H), 3.01 – 2.77 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.60 – 2.47 (m, 4H), 2.34 – 2.20 (m, 1H), 2.01 – 1.85 (m, 1H), 1.85 – 1.63 (m, 3H), 1.60 – 1.39 (m, 0H), 1.10 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 3H).	LCMS: C ₄₅ H ₅₅ N ₁₁ O ₈ 要求: 877, 实测值: m/z = 878 [M+H] ⁺ .
18	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.91 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 5.8, 2.8 Hz, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 6.82 – 6.76 (m, 2H), 5.06 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.40 (d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 1H), 4.33 – 4.14 (m, 3H), 3.58 – 3.49 (m, 3H), 3.04 – 2.79 (m, 8H), 2.65 – 2.47 (m, 7H), 2.33 – 2.24 (m, 2H), 2.15 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 1.94 (dd, <i>J</i> = 11.4, 6.0 Hz, 1H), 1.80 – 1.65 (m, 6H), 1.63 – 1.36 (m, 5H), 1.17 (s, 3H).	LCMS: C ₄₁ H ₅₁ N ₁₁ O ₅ 要求: 777, 实测值: m/z = 778 [M+H] ⁺ .
19	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.13 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 11.02 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 8.6, 6.7 Hz, 3H), 6.97 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.97 (dd, <i>J</i> = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.45 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 4.34 – 4.14 (m, 2H), 3.91 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 3.63 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.58 – 3.44 (m, 8H), 3.44 – 3.34 (m, 3H), 3.29 – 3.09 (m, 4H), 3.04 – 2.75 (m, 4H), 2.62 (s, 4H), 1.92 (qd, <i>J</i> = 6.9, 4.2, 3.5 Hz, 1H), 1.78 – 1.20 (m, 7H).	LCMS: C ₄₃ H ₅₁ N ₁₁ O ₈ 要求: 849, 实测值: m/z = 850 [M+H] ⁺ .

[0289] 生物学实施例1

[0290] 测定化合物1-19的IMiD活性。

[0291] 将冷冻的人外周血单核细胞(PBMC)解冻并用DMSO或化合物处理24小时,然后使用

Foxp3/转录因子固定/透化试剂盒(Foxp3/Transcription Factor Fixation/Permeabilization Kit,eBioscience,00-5523)进行固定和透化。用针对CD20(Biolegend 302330)、CD3(BD Pharmingen 552127)和Aiolos(Biolegend371106)的荧光团偶联抗体对细胞进行染色。另一组经DMSO处理的PBMC针对CD20、CD3和AlexaFluor647偶联的小鼠IgG1同型对照抗体(Biolegend 400136)进行染色。经染色的细胞在Attune NxT声学聚焦流式细胞仪(Thermo-Fisher A29004)上运行,并使用FlowJo(v10.5.3)和GraphPad Prism(v7.00)软件对数据进行分析。针对B细胞(CD20+CD3-)和T细胞(CD3+CD20-),对单个淋巴细胞进行门控,并针对每个细胞群计算Aiolos的几何平均荧光强度(MFI)。针对每个细胞群体,计算同型对照的MFI,并将其用于定量背景染色。使用以下方程式计算每个经化合物处理的样品的Aiolos降解百分比:

$$\text{降解百分比}(\%) = 100 * (\text{样品MFI} - \text{同型MFI}) / (\text{DMSO MFI} - \text{同型MFI})$$

如下表2所示,每种化合物均表现出增强的可测定IMiD活性。 DC_{50} 是降解50% Aiolos的化合物浓度。 D_{max} 是本测定试验中Aiolos降解的最大百分比。

表2

化合物	IMiD活性 $DC_{50}/\mu\text{M}$	$D_{max}/\%$
1	0.027	77.4
2	0.0052	94.7
3	0.093	84.9
4	0.008	87.0
5	0.022	89.1
6	0.023	70.8
7	0.004	98.2
8	0.001	98.4
9	0.012	86.5
10	0.009	83.1
11	0.020	78.7
12	0.007	65.1
13	0.033	73.9
14	0.011	74.0
15	0.017	74.7
16	0.024	95.7
17	0.56	51.9
18	0.009	81.6
19	0.001	98.6

[0292] 生物学实施例2

[0293] 化合物5使得淋巴瘤细胞系活力丧失。

[0294] 图1中呈现的数据表明,在其存活仅部分依赖于BTK的REC-1人套细胞系中,化合物5治疗组以浓度依赖性方式使得活力强烈丧失。

[0295] 当与比较例化合物(一种不具有IMiD活性的BTK降解剂)相比时,以及当与共价BTK

抑制剂依鲁替尼 (ibrutinib) 和阿卡替尼 (acalabrutinib) 相比时, 化合物5的效果明显更为显著。比较例化合物如2020年12月3日提交的PCT/US2020/063176并于2021年6月10日公布为WO 2021/113557中所述制备得到, 所述专利申请通过引用其全文并入。与IMiD分子泊马度胺和来那度胺 (两者均能够有效降解Aiolos和Ikaros, 但不能降解BTK) 相比, 化合物5的效果亦更为明显。这些数据表明, BTK降解和IMiD活性的组合在治疗B细胞恶性肿瘤方面比单独使用任何一种活性更有效。

[0296] 在图1中, A) 用30mg/kg的化合物5每日口服治疗的平均关节炎评分低于30mg/kg的依鲁替尼。与地塞米松和溶媒相比, 化合物5的效果提供了与地塞米松相似的临床益处, 并具有最小的体重减轻 (B)。临床关节炎评分 (A) 的显著性由计算个体小鼠平均爪评分 (mean paw scores) 的曲线下面积 (AUC) 确定。(C) 抗II型胶原IgG的血清水平。通过单向Kruskal-Wallis方差分析 (ANOVA) 和Dunn多重比较检验来确定溶媒对照组和治疗组之间的统计显著性。

[0297] 图2的2A中呈现的数据表明, 化合物5可有效降解TMD8细胞 (人DLBCL细胞系) 中的BTK。图2B表明化合物5在人T细胞中以与来那度胺和泊马度胺相似的效力降解Aiolos。化合物5对依鲁替尼耐药的肿瘤细胞系有活性 (参见图3)。BTK-C481突变是依鲁替尼及其他共价BTK抑制剂最常见的耐药突变。因此, 化合物5针对BTK-C481的活性为对BTK抑制剂耐药的患者提供了治疗选择。

[0298] 临床前模型

[0299] 在用化合物5实现的临床前模型中, 80%+的BTK降解驱动有效的抗肿瘤活性 (参见图4)。Ikaros和Aiolos的降解在治疗剂量下亦达到了目标范围。

[0300] 生物学实施例3

[0301] 化合物5口服给药的试验设计

[0302] 本项试验在12个中心进行, 包括纪念斯隆凯特琳癌症中心 (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)、MD安德森癌症中心 (MD Anderson Cancer Center)、希望之城 (City of Hope) (加利福尼亚州杜阿尔特)、国立卫生研究院临床中心 (National Institutes of Health Clinical Center)、莎拉坎农研究所 (Sarah Cannon Research Institute)、科罗拉多血液癌症研究所 (Colorado Blood Cancer Institute)、佛罗里达州癌症专家 (Florida Cancer Specialists)、田纳西州肿瘤学 (Tennessee Oncology)、加利福尼亚大学 (University of California) (旧金山)、加利福尼亚大学 (University of California) (尔湾)、OSU Wexner医学中心 (OSU Wexner Medical Center)、和瑞典癌症研究所 (Swedish Cancer Institute) (西雅图)。

[0303] 患者接受四种不同剂量水平的化合物5进行治疗: 剂量水平1 (100mg)、剂量水平2 (200mg)、剂量水平3 (300mg) 和剂量水平4 (400mg)。本研究的目的是评估安全性和耐受性、确定最大耐受剂量并评估PK/PD。

[0304] 本研究中评估的患者接受了针对选自以下组成的组的疾病或病症的治疗: 具有BTK C481突变的慢性淋巴细胞白血病 (CLL) ($n \sim 20$); 无BTK C481突变的CLL ($n \sim 20$); 套细胞淋巴瘤 (MCL)、边缘区淋巴瘤 (MZL)、华氏巨球蛋白血症 (WM) ($n \sim 20$); 滤泡性淋巴瘤 (FL) ($n \sim 20$); 和弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) ($n \sim 20$)。下表3和表4总结了患者特征。接受过大量预处理的患者群体, 包括双难治性CLL患者。

表3

特征	总患者群体 (N = 21)**	CLL (N = 13)	无突变的 CLL (N = 7)
中位数年龄, 岁数(范围)	76.0 (61-92)	76 (65-86)	77 (67-92)
女性, n (%)	7 (33.3%)	7 (53.8%)	0
男性, n (%)	14 (66.7%)	6 (46.2%)	7 (100%)
既往治疗*, 中位数(范围)	4.5 (1-8)	6.0 (2-8)	2.0 (1-5)
- BTK 抑制剂, n (%)	16 (76.2%)	12 (92.3%)	4 (57.1%)
- BCL2 抑制剂, n (%)	7 (33.3%)	53.8%	0

表4

疾病类型	组1	组2	组3	总计
慢性淋巴细胞白血病	8 (66.7%)	3 (50%)	2 (66.7%)	13 (61.9%)
套细胞淋巴瘤	1 (8.3%)	1 (16.7%)	1 (33.3%)	3 (14.3%)
弥漫性大B细胞淋巴瘤	2 (16.7%)	1 (16.7%)	0 (0%)	3 (14.3%)
华氏巨球蛋白血症	0 (0%)	1 (16.7%)	0 (0%)	1 (4.8%)
TBD***	1 (8.3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.8%)

*在数据剪切时,所有入组患者的既往治疗尚未输入数据库。一些数据待定/正在进行

**提取时EDC中未识别一名患者的疾病类型,但疾病类型是根据源数据进行编码

***一名受试者被筛选进入研究,但在数据提取时,适应症和组别尚未输入EDC

[0305] 图5示出了在所有剂量水平和恶性肿瘤中用化合物5治疗所观察到的稳健BTK降解。如图6所示,在第15天时,化合物5在CLL患者中实现了BTK的快速及持续降解。用100mg化合物5治疗可使得患者中更大的Ikaros降解(通过蛋白质印迹法确证,参见图7),与已发表的关于cereblon免疫调节活性的报告一致。

[0306] 化合物5表现出cereblon新底物Ikaros的降解

[0307] 将在基线和第1周期第8天收集的冷冻患者PBMC处理成蛋白质裂解物,并通过Jess™ Simple Western自动化系统使用蛋白质印迹法(Western blot)来测定cereblon新底物Ikaros的降解。化合物5治疗一周后,在所有患者中均检测到Ikaros降解(图7)。在接受100mg或200mg剂量的患者之间观察到类似程度的Ikaros降解(降解范围为26.1-60.5%)。接受300mg化合物5的患者,则检测到75.2-95.7%的Ikaros降解。

[0308] 制备来自患者的冷冻PBMC,并通过Jess™ Simple Western自动化系统使用蛋白质印迹法来评估Ikaros蛋白质水平。

[0309] 图7A,蛋白质印迹分析显示在第1周期第8天接受100mg化合物的一名CLL患者中Ikaros蛋白条带减少。将用1μM化合物5离体处理4小时的健康供体PBMC用作阳性对照。

[0310] 图7A,在相对于β-肌动蛋白归一化后,获得所有患者中Ikaros降解的光密度分析,并且相对于来自每个患者的基线值计算Ikaros降解%。

[0311] 用于流式细胞术的物料列表表示于下表5中。

表5

物料	供应商	供应商目录#	供应商批次#	RM/PN#	批号
1X BD PharmLyse	N/A	N/A	0119703	PN2236	1-03278
FcBlock	Invitrogen	14-9161-73	2161225	RM3158	20-1147
Brilliant 染色缓冲液 (Brilliant Stain Buffer)	BD Biosciences	566349	38709	RM3478	20-0477
染色缓冲液, 1% BSA	N/A	N/A	N/A	PN2214	1-03263
BD FACSDiva CS&T 珠 (Beads)	BD Biosciences	655051	9042577	RM3246	19-0491
补偿珠 (Compensation Beads)	Life Technologies	01-2222-42	2268280	RM3157	20-1556
FoxP3 染色试剂盒	eBioscience	00-5523-00	2178652	RM3501	20-0729
水	Quality Biological	351-029-131	723901	RM0924	20-1588
BD TruCount™绝对计数管 (BD TruCount™ Tubes)	BD Biosciences	340334	20-1749	RM3217	20-1749
CD19	BioLegend	363018	B313190	RM3158	20-1732
CD56	BD Biosciences	563041	23877	RM3158	20-1642
CD14	BioLegend	301836	B318037	RM3158	20-1730
CD16	BioLegend	360734	B299811	RM3158	20-1595
BTK 未偶联	CST	8547S	13	RM3158	20-1662
抗兔 Alexa488	BioLegend	406416	B294808	RM3158	20-1693
CD8	BD Biosciences	560662	9331325	RM3158	20-1640
CD4	BD Biosciences	560644	86585	RM3158	20-1641
CD3	BD Biosciences	557943	9185576	RM3158	20-1452
CD45	BD Biosciences	563792	121733	RM3158	20-1639

[0312] 生物学实施例4

[0313] Ikaros降解的蛋白质印迹法 (Western blot) 测定试验

[0314] 为了进行Ikaros降解评估,将患者PBMC在裂解缓冲液RIPA缓冲液 (Fisher, PI89901)、不含EDTA的完全Mini蛋白酶抑制剂 (Sigma 11836170001)、蛋白酶抑制剂混合物 (Sigma, P2714) 和磷酸酶抑制剂混合物2和3 (Sigma, P5726和P0044) 中裂解并于-80℃下储存过夜。然后将细胞解冻并以8000x g离心5分钟,将裂解物上清液转移至新鲜管中。根据制造商的方案 (EMD Millipore, 目录号71285-3),通过BCA测定法来测定蛋白质水平。总共上样3μg蛋白质,并使用1:50稀释的一抗Ikaros (Cell Signaling Technology, 目录号14859) 和1:50抗β-肌动蛋白 (Cell Signaling Technology, 目录号8457)。根据制造商的说明书,使用Jess™ Simple Western自动化系统 (Protein Simple, San Jose, CA) 对Ikaros进行分析。

其他实施方案

[0315] 应当理解,前述说明书旨在举例说明而非限制本发明的范围,本发明的范围由所附权利要求书的范围限定。其他案例、优点和修改/修饰均包含在所附权利要求书的范围内。

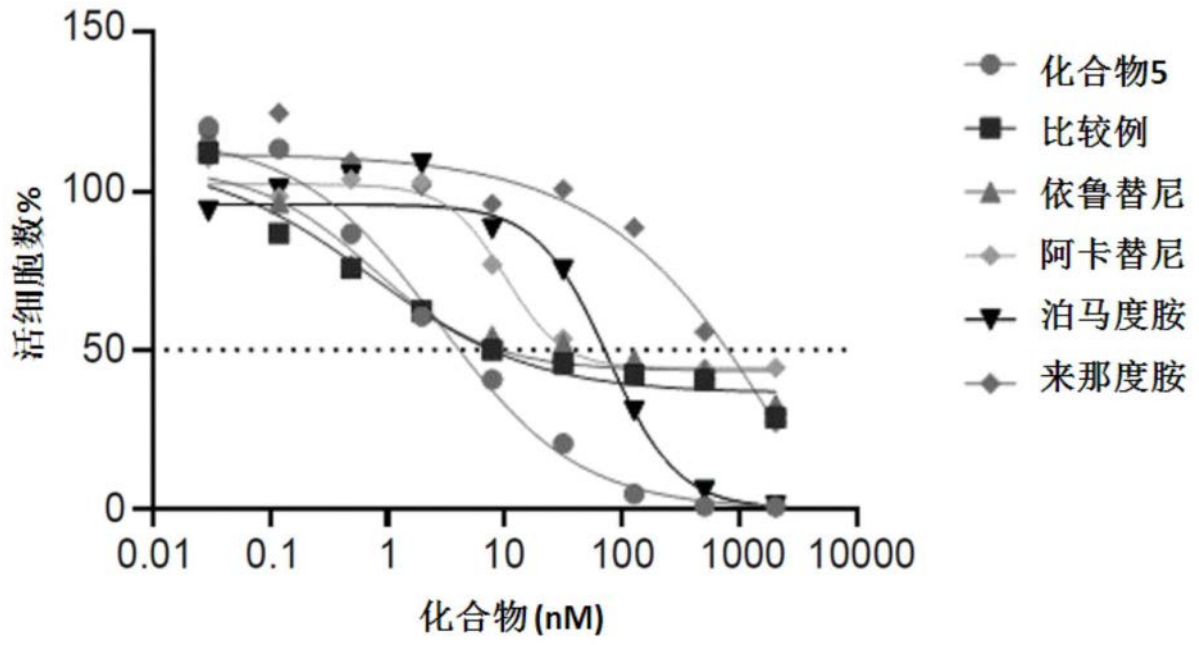
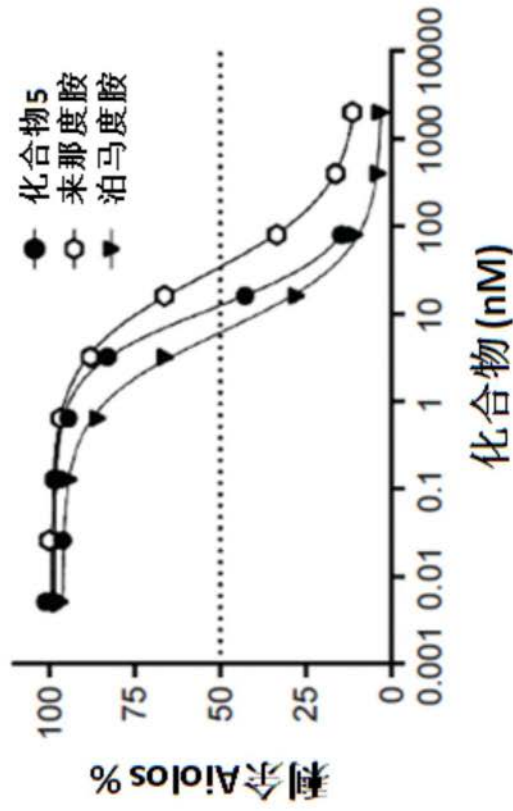


图1

2B. T细胞中Aiolos的降解



2A. TMD8细胞中BTK的降解

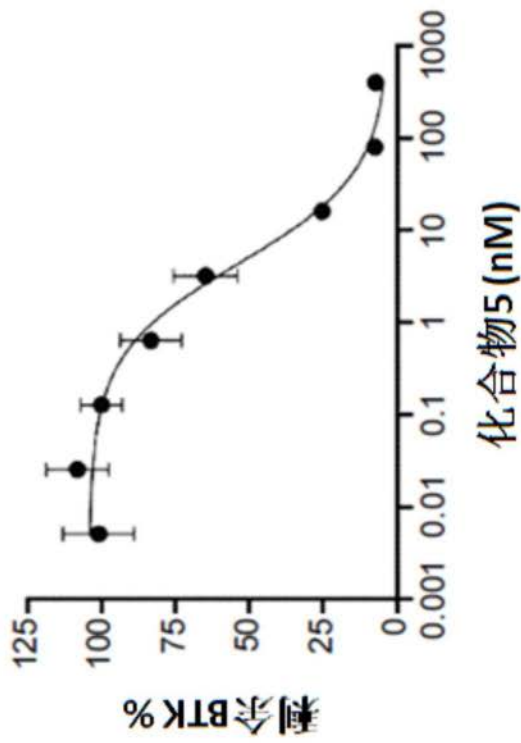


图2

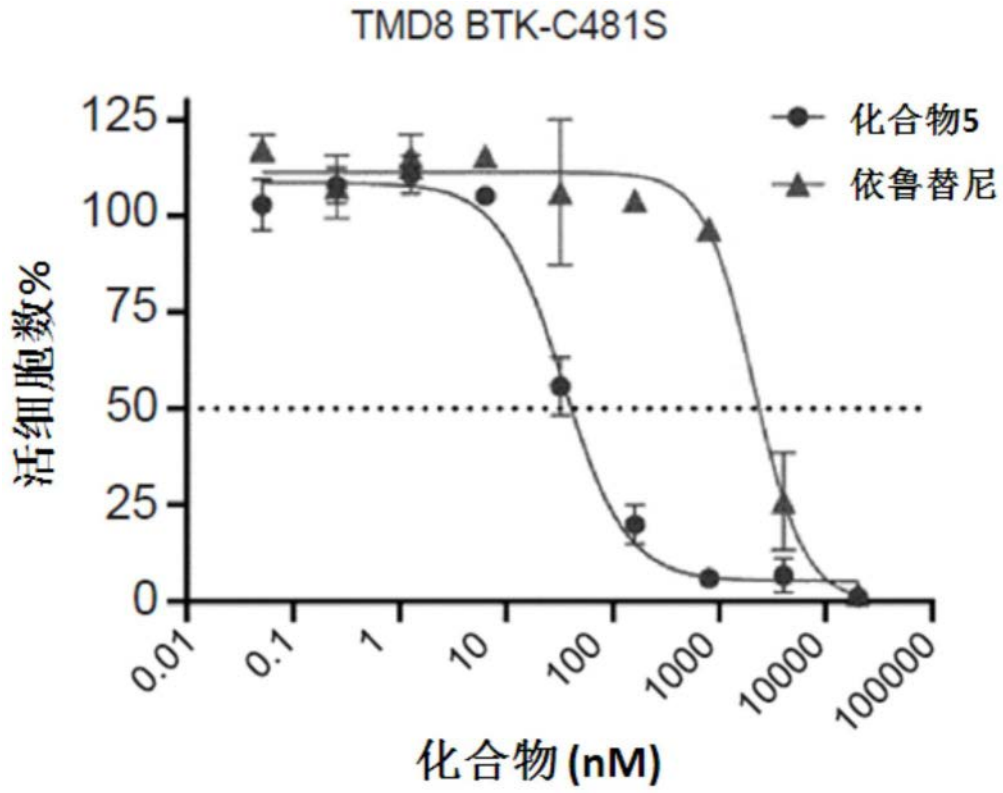


图3

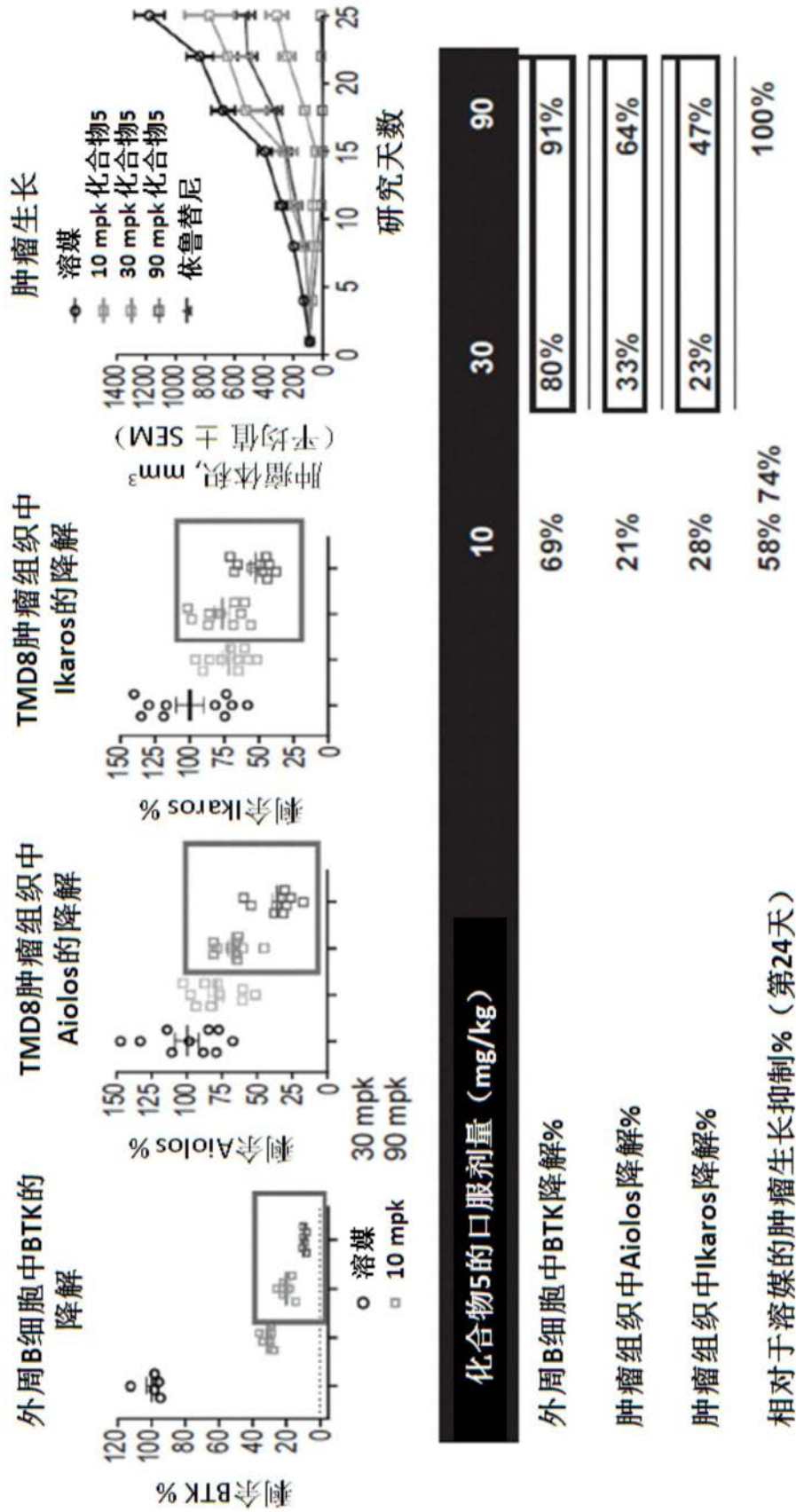


图4

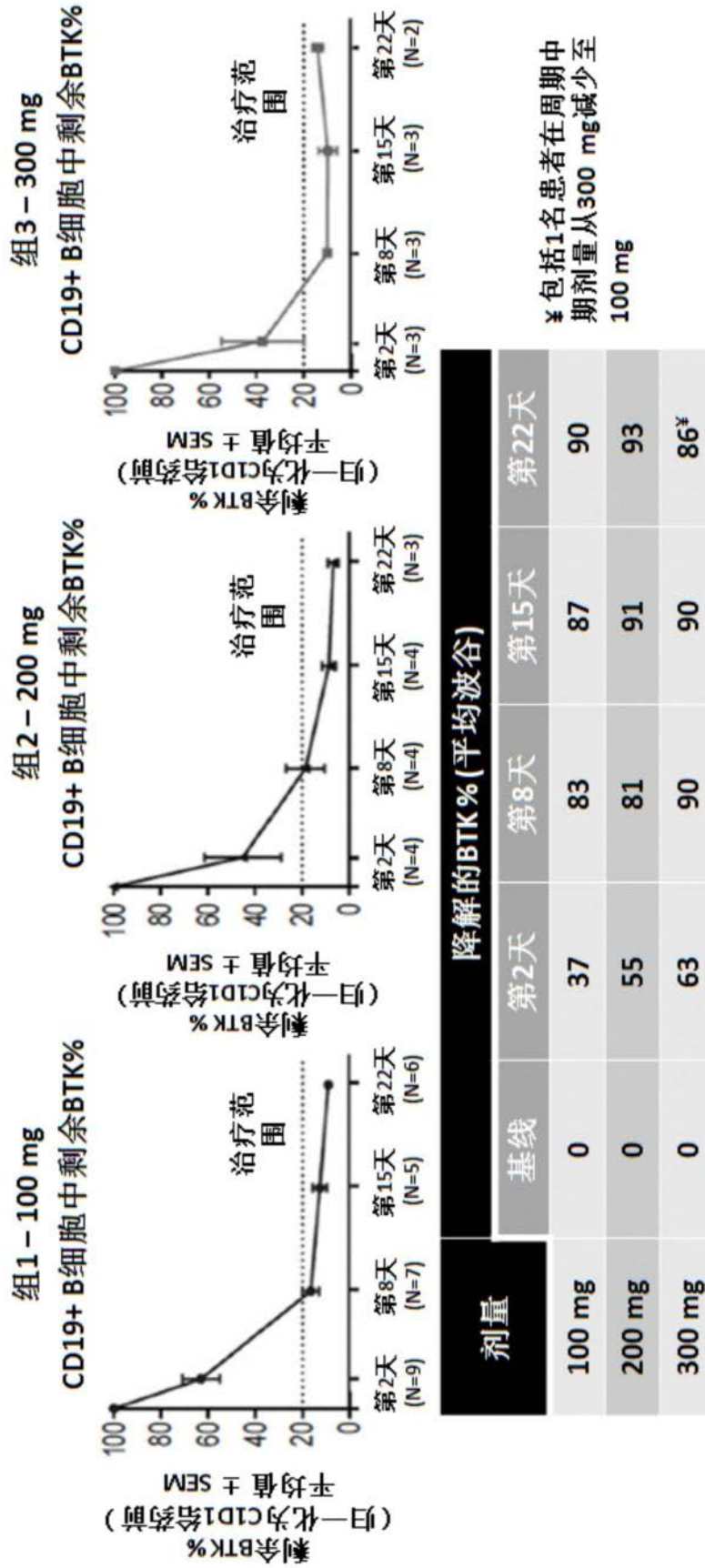


图5

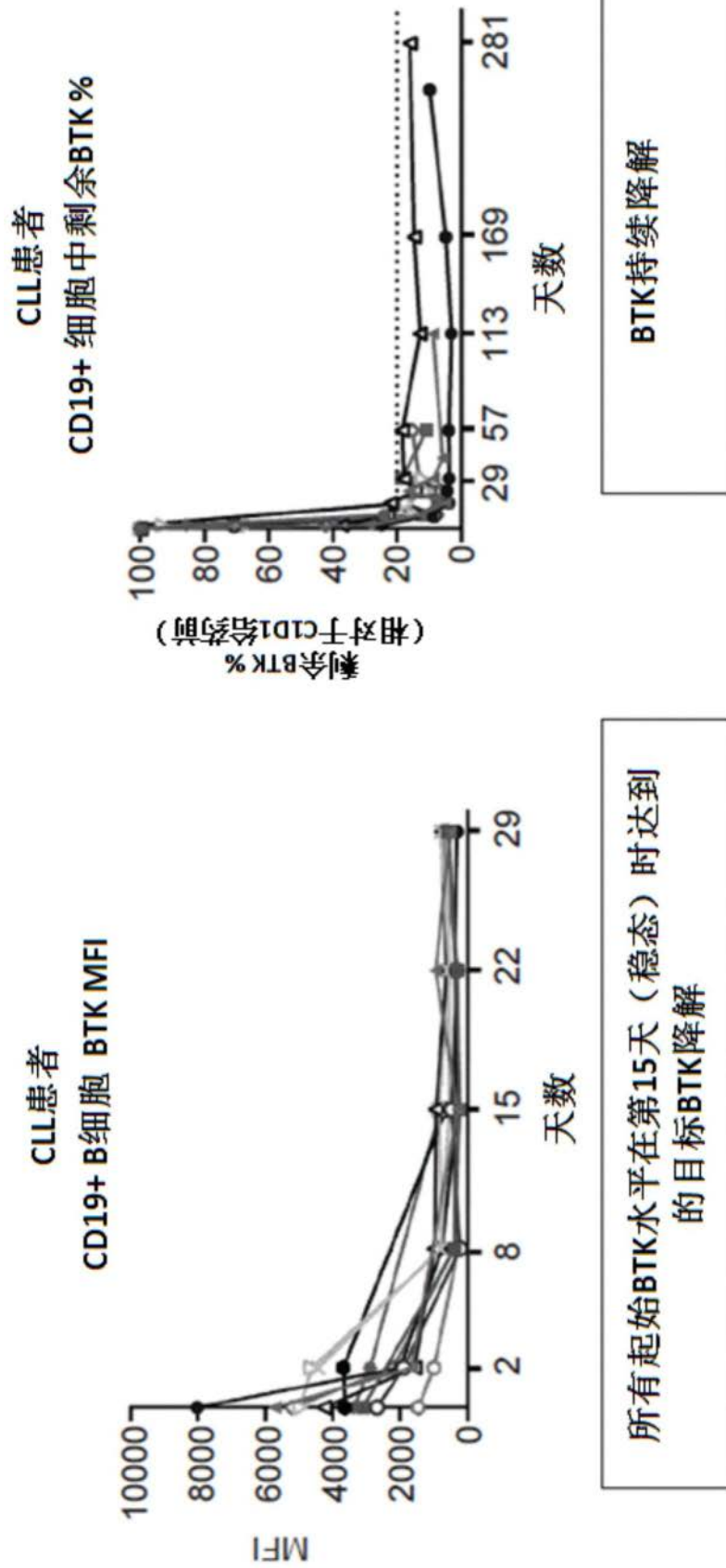


图6

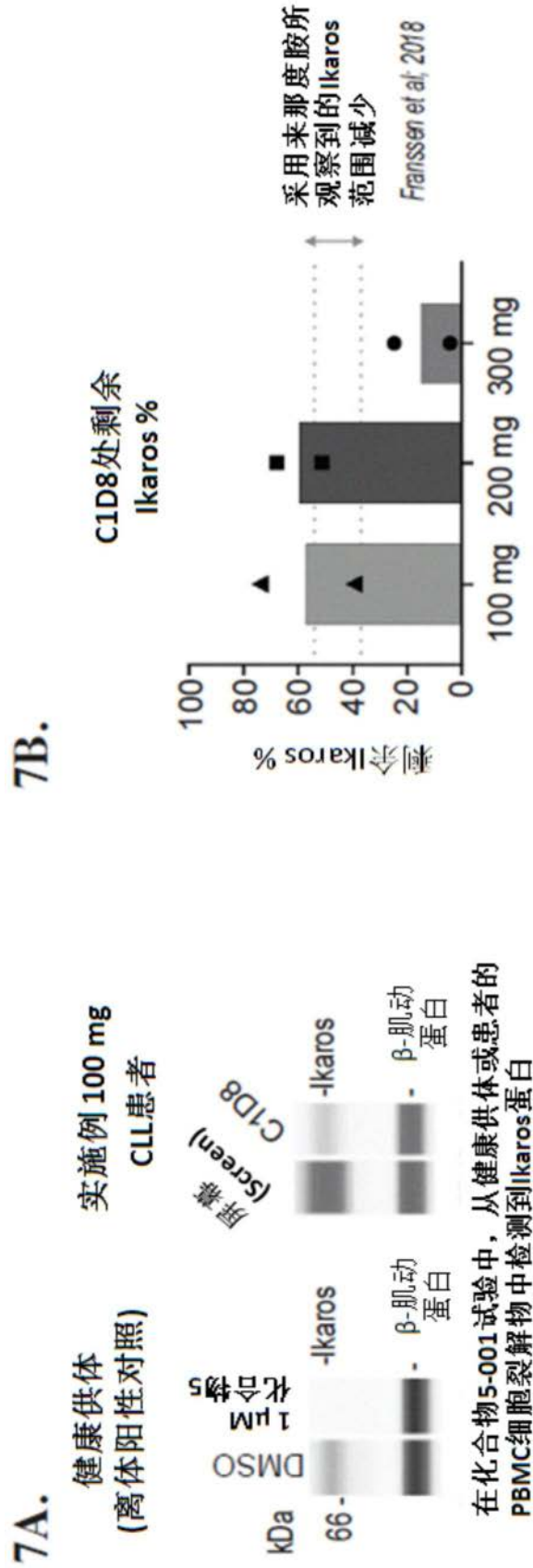


图7