



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114650868 A

(43) 申请公布日 2022.06.21

(21) 申请号 202080077672.6

张庭湖 林恩·霍华德·琼斯  
车建为

(22) 申请日 2020.10.29

(30) 优先权数据

62/928,139 2019.10.30 US

63/035,272 2020.06.05 US

63/047,411 2020.07.02 US

(74) 专利代理机构 北京品源专利代理有限公司  
11332

专利代理师 刘明海 胡彬

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.04.29

(51) Int.Cl.

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/057930 2020.10.29

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/087093 EN 2021.05.06

(71) 申请人 达纳-法伯癌症研究公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 纳撒尼尔·S·格雷 刘虎

权利要求书64页 说明书109页 附图2页

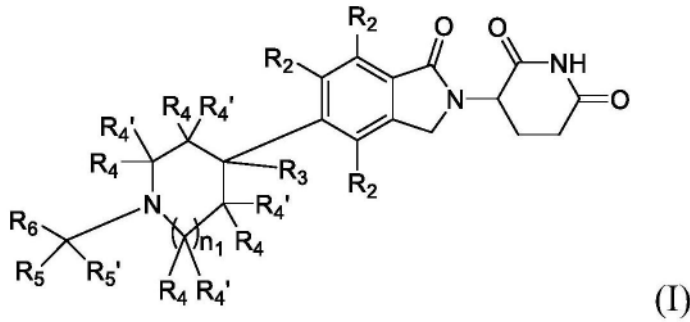
(54) 发明名称

HELIOS的小分子降解剂及其使用方法

(57) 摘要

公开了可引起多种蛋白质(例如IKZF2 (Helios))降解的化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。还公开了含有所述化合物的药物组合物,以及制备和使用所述化合物来治疗与Helios相关的并且可受益于Helios降解的疾病和病症的方法。

1. 一种化合物,其由式I的结构表示:



或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,

其中:

$R_2$ 独立地选自由氢、氨基、氰基、卤素、 $(C_1-C_6)$ 烷基和 $(C_1-C_6)$ 卤代烷基组成的组;

$R_3$ 独立地选自由氢、氨基、羟基、氰基、卤素、 $(C_1-C_6)$ 烷基和 $(C_1-C_6)$ 卤代烷基组成的组;

或

$R_3$ 和 $R_4$ 与它们所连接的原子一起形成 $(C_3-C_7)$ 环烷基或4至7元杂环烷基,或

$R_3$ 和 $R_2$ 与它们所连接的原子一起形成 $(C_3-C_7)$ 环烷基或4至7元杂环烷基,其中所述环烷基、杂环烷基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

$R_4$ 和 $R_4'$ 独立地选自由氢、羟基、氨基、酰氨基、羰基、氰基、卤素、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $(C_1-C_6)$ 羟烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基、4至7元杂环烷基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基、单环或双环5至10元杂芳基、 $(C_2-C_6)$ 烯基和 $(C_2-C_6)$ 炔基组成的组;其中所述烷基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代,或

$R_4$ 和 $R_4'$ 与它们所连接的相同碳原子一起形成螺 $(C_3-C_7)$ 环烷基或4至7元杂环烷基,或

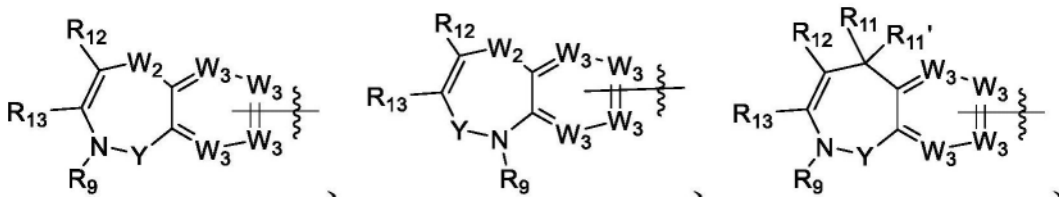
$R_4$ 和 $R_4'$ 在不同的碳原子上时,与它们所连接的原子一起形成 $(C_3-C_7)$ 环烷基或4至7元杂环烷基,或

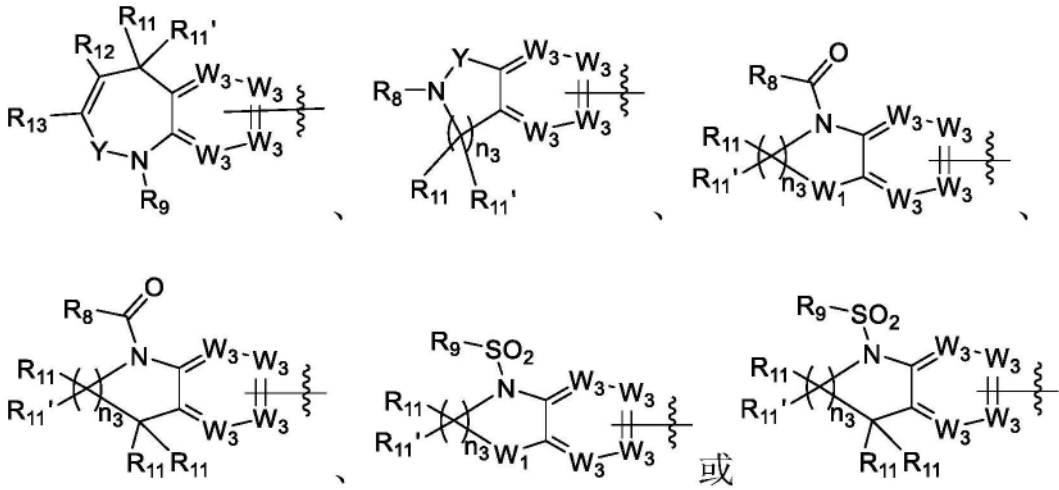
$R_4$ 和 $R_4'$ 位于相邻原子上时,与它们所连接的原子一起形成 $(C_6-C_{10})$ 芳基或5或6元杂芳基;其中所述环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

$R_5$ 和 $R_5'$ 独立地选自由氢、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_2-C_6)$ 烯基、 $(C_2-C_6)$ 炔基、 $(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $(C_1-C_6)$ 羟烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基、4至7元杂环烷基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基和单环或双环5至10元杂芳基组成的组;其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

$R_6$ 是任选取代的芳基或杂芳基,或 $R_7$ -取代的芳基或 $R_7$ -取代的杂芳基;其中所述 $R_7$ -取代的芳基或 $R_7$ -取代的杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

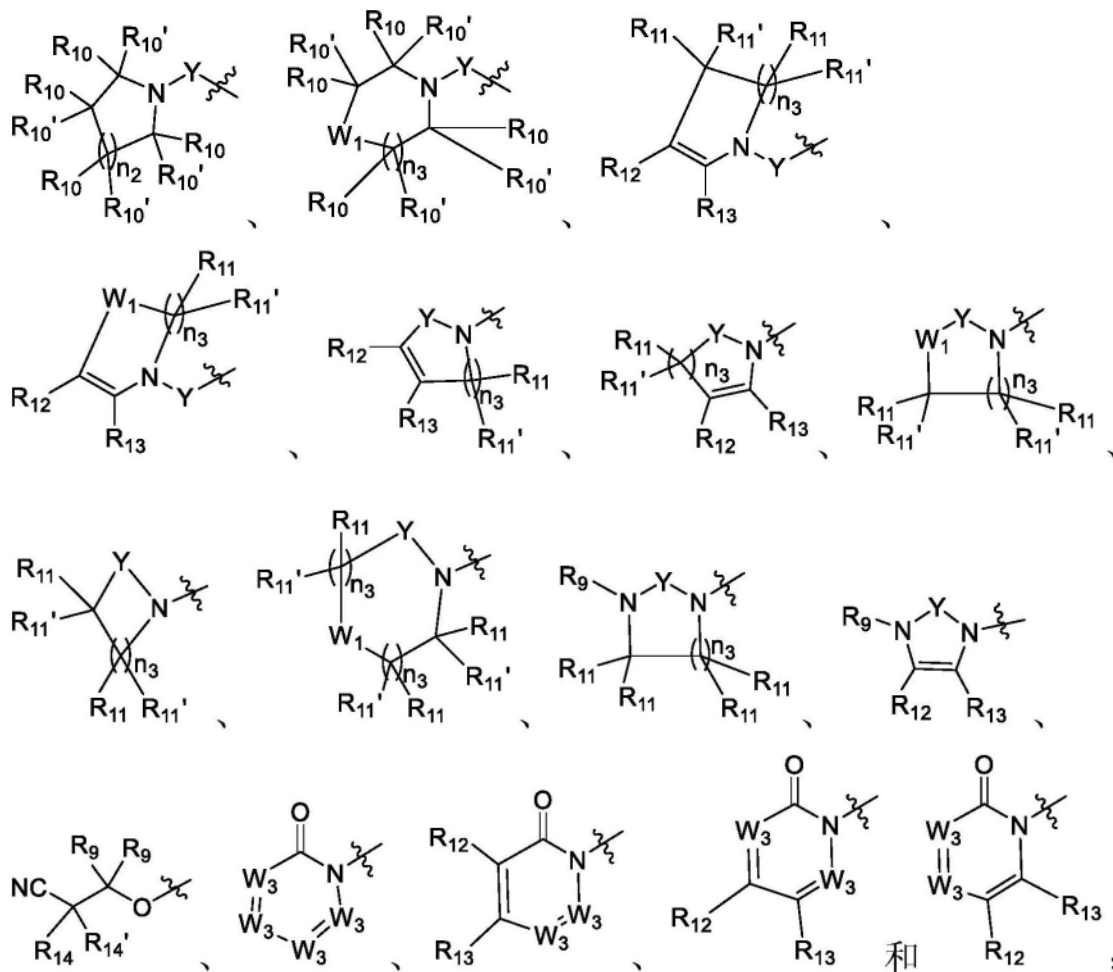
或者 $R_6$ 是:





条件是当R<sub>6</sub>是任选取代的芳基或杂芳基时,R<sub>4</sub>或R<sub>4</sub>'中的至少一个独立地选自炔基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基和单环或双环的5至10元杂芳基组成的组;其中所述炔基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的R<sub>15</sub>基团取代;

R<sub>7</sub>选自由如下组成的组:-C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)(=NH)R<sub>9</sub>、-OR<sub>8</sub>、-N(R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)、-N(R<sub>9</sub>)C(O)R<sub>8</sub>、-N(R<sub>9</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>、-P(O)(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>、-N(R<sub>9</sub>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>、



R<sub>8</sub>选自由(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基和单环或双环的5至10元杂芳基组成的组;其中所述芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的R<sub>15</sub>基团取代;

$R_9$ 独立地选自由氢、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基、4至7元杂环烷基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基和单环或双环5至10元杂芳基组成的组；其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代；

$R_{10}$ 和 $R_{10}'$ 独立地选自由如下组成的组：氢、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基、4至7元杂环烷基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基、单环或双环5至10元杂芳基、卤素、氰基、 $-N(R_9)_2$ 、 $-OR_9$ 、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $(C_1-C_6)$ 卤代烷氧基、 $(C_2-C_6)$ 链烯基和 $(C_2-C_6)$ 炔基，条件是，至少一个 $R_{10}$ 和一个 $R_{10}'$ 当连接到相同的碳原子上时，形成螺4至7元杂环或3至7元碳环，或者当连接到不同的碳原子上时，形成杂环或碳环，并且其中所述烷基、杂环或碳环进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代；

$R_{11}$ 和 $R_{11}'$ 独立地选自由如下组成的组：氢、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基、4至7元杂环烷基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基、和单环或双环5至10元杂芳基、卤素、氰基、 $-N(R_9)_2$ 、 $-OR_9$ 、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $(C_1-C_6)$ 卤代烷氧基、 $(C_2-C_6)$ 烯基和 $(C_2-C_6)$ 炔基；其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代；或

$R_{11}$ 和 $R_{11}'$ 与它们所连接的相同碳原子一起形成螺 $(C_3-C_7)$ 环烷基或4至7元杂环烷基，或  
 $R_{11}$ 和 $R_{11}'$ ，当在不同的碳原子上时，与它们所连接的原子一起形成 $(C_3-C_7)$ 环烷基或4至7元杂环烷基；其中所述环烷基或杂环烷基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代；

$R_{12}$ 和 $R_{13}$ ，与它们所连接的碳原子一起形成 $(C_6-C_{10})$ 芳基，或单环或双环的5至10元杂芳基，其中所述芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代；

$R_{14}$ 和 $R_{14}'$ 与它们所连接的相同碳原子一起形成螺环4至7元杂环烷基，或 $(C_3-C_7)$ 环烷基；其中所述环烷基或杂环烷基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代；

$R_{15}$ 独立地选自由如下组成的组：烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、环烷基、杂环烷基、羟基、烷氧基、环烷氧基、杂环烷氧基、卤代烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、芳烷氧基、烷炔氧基、氨基、烷基氨基、环烷基氨基、杂环烷基氨基、芳氨基、杂芳基氨基、芳烷基氨基、N-烷基-N-芳基氨基、N-烷基-N-杂芳基氨基、N-烷基-N-芳烷基氨基、羟烷基、氨基烷基、烷硫基、卤代烷硫基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、杂环烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、环烷基氨基磺酰基、杂环烷基氨基磺酰基、芳基氨基磺酰基、杂芳基氨基磺酰基、N-烷基-N-芳基氨基磺酰基、N-烷基-N-杂芳基氨基磺酰基、甲酰基、烷基羰基、卤代烷基羰基、烯基羰基、炔基羰基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、氨基、烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、杂环烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、芳烷基磺酰基氨基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、杂环烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、芳烷基磺酰基氨基、氨基羰基、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、杂芳基氨基羰基、N-烷基-N-芳基氨基羰基、N-烷基-N-杂芳基氨基羰基、氰基、硝基、叠氮基、膦基、磷酰基（包括氧化膦和膦酸酯）、环状缩醛、含有至少一个氮原子并通过氮原子、芳基、杂芳基连接的4至7元杂环烷基，并且其中两个相邻的 $R_{15}$ 与各自连接的相应原子一起形成芳基、或杂芳基、或5-8元环烷基或5-8元杂环烷基；

$W_1$ 选自由-O-、-S-和-NR<sub>9</sub>-组成的组；

$W_2$ 选自由-O-、-S-、-SO<sub>2</sub>-、-C(O)-和-NR<sub>9</sub>-组成的组；

$W_3$ 选自由氮、CR<sub>11</sub>和作为连接点的碳原子组成的组；

Y选自由-SO<sub>2</sub>-和-C(O)-组成的组

$n_1$ 是0、1或2

$n_2$ 是0、1、2或3；和

$n_3$ 独立地是1、2或3。

2. 根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

$R_2$ 是氢、卤素或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；

$R_3$ 独立地选自由氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基组成的组；

$R_4$ 和 $R_4'$ 独立地选自由氢、酰氨基、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基、单环或双环5至10元杂芳基和(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基组成的组；其中所述烷基、炔基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代,或

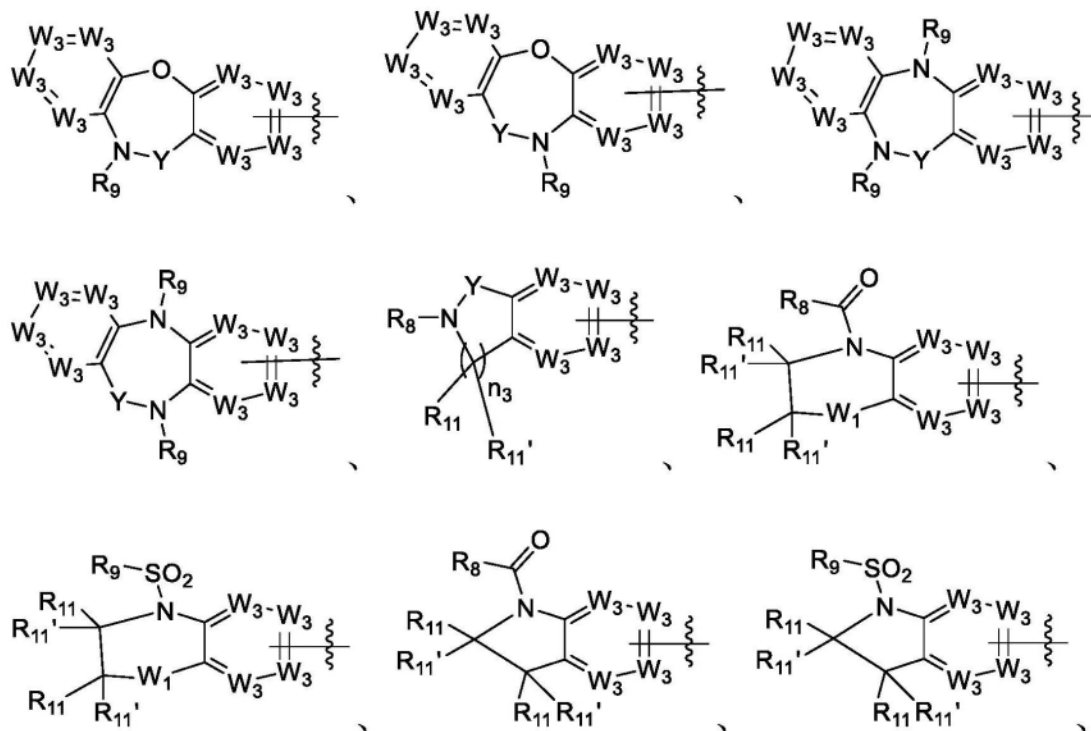
$R_4$ 和 $R_4'$ 与它们所连接的相同碳原子一起形成螺(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基或4至7元杂环烷基,或

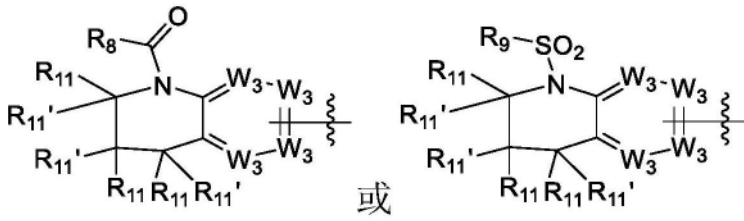
$R_4$ 和 $R_4'$ ,当在不同的碳原子上时,与它们所连接的原子一起形成(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基或4至7元杂环烷基；其中所述环烷基或杂环烷基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代；

$R_5$ 和 $R_5'$ 独立地选自由氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)羟烷基组成的组；其中所述烷基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代；

$R_6$ 是任选取代的芳基或杂芳基,或 $R_6$ 是 $R_7$ -取代的芳基或 $R_7$ -取代的杂芳基；其中所述 $R_7$ -取代的芳基或 $R_7$ -取代的杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代；

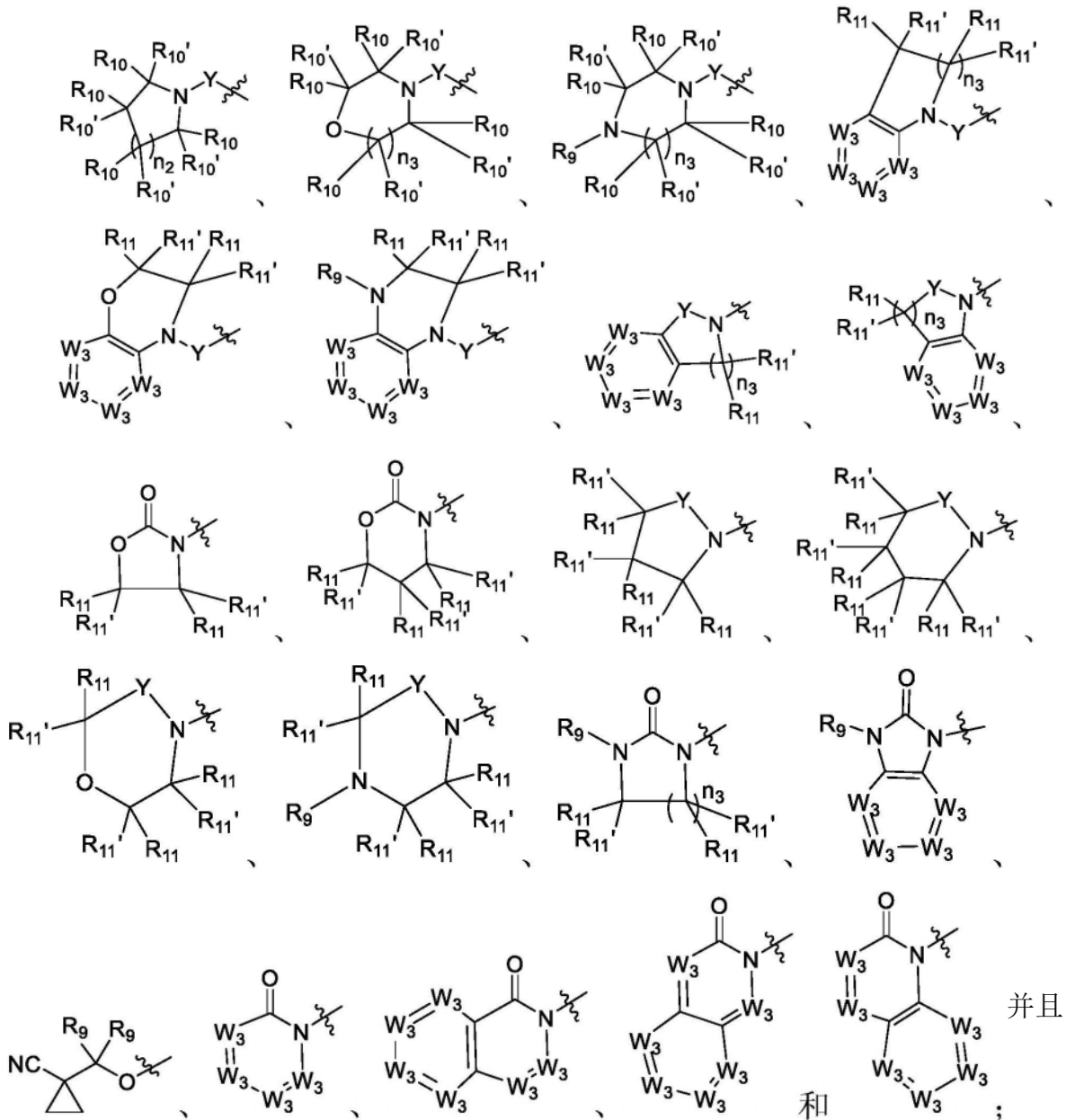
或者 $R_6$ 是:





条件是当 $R_6$ 是任选取代的芳基或杂芳基时, $R_4$ 或 $R_4'$ 中的至少一个独立地选自由炔基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基和单环或双环的5至10元杂芳基组成的组;其中所述炔基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同的不同的 $R_{15}$ 基团取代;

$R_7$ 选自由如下组成的组: $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-SO_2NR_8R_9$ 、 $-S(O)(=NH)R_9$ 、 $-OR_8$ 、 $-N(R_8R_9)$ 、 $-N(R_9)C(O)R_8$ 、 $-N(R_9)SO_2R_9$ 、 $-N(R_9)C(O)N(R_9)_2$ 、 $-P(O)(R_9)_2$ 、 $-N(R_9)S(O)_2N(R_9)_2$ 、



$R_8$ 选自由 $(C_6-C_{10})$ 芳基和单环或双环的5至10元杂芳基组成的组;其中所述芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同的不同的 $R_{15}$ 基团取代;

$R_9$ 选自自由氢、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基、4至7元杂环烷基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基和单环或双环5至10元杂芳基组成的组；其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代；

$R_{10}$ 和 $R_{10}'$ 独立地选自自由氢、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基、单环或双环5至10元杂芳基和卤素组成的组，条件是至少一个 $R_{10}$ 和一个 $R_{10}'$ 当连接到相同的碳原子上时形成螺环4至7元杂环或3-7元碳环，或者当连接到不同的碳原子上时形成4至7元杂环或3-7元碳环，其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代；

$R_{11}$ 和 $R_{11}'$ 独立地选自自由氢、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基、单环或双环5至10元杂芳基和卤素组成的组；其中所述烷基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代；或

$R_{11}$ 和 $R_{11}'$ 与它们所连接的相同碳原子一起形成螺 $(C_3-C_7)$ 环烷基或4至7元杂环烷基，或 $R_{11}$ 和 $R_{11}'$ ，当在不同的碳原子上时，与它们所连接的原子一起形成 $(C_3-C_7)$ 环烷基或4至7元杂环烷基；其中所述环烷基或杂环烷基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代；

$R_{12}$ 和 $R_{13}$ 与它们所连接的碳原子一起形成 $(C_6-C_{10})$ 芳基，或单环或双环的5至10元杂芳基，其中所述芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代；

$R_{14}$ 和 $R_{14}'$ 与它们所连接的相同碳原子一起形成螺环4至7元杂环烷基，或 $(C_3-C_7)$ 环烷基；其中所述环烷基或杂环烷基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代；

$W_1$ 选自自由-O-、-S-和-NR<sub>9</sub>-组成的组；

$W_2$ 选自自由-O-、-S-和-NR<sub>9</sub>-组成的组；

$W_3$ 选自自由氮、CR<sub>11</sub>和作为连接点的碳原子组成的组；

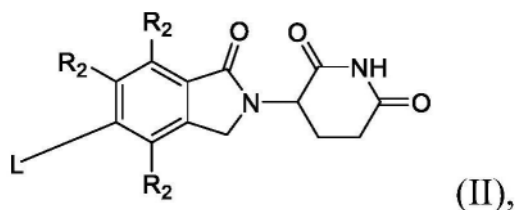
Y选自自由-SO<sub>2</sub>-和-C(O)-组成的组；

$n_1$ 是0、1或2；

$n_2$ 是0、1、2或3；和

$n_3$ 独立地是1、2或3。

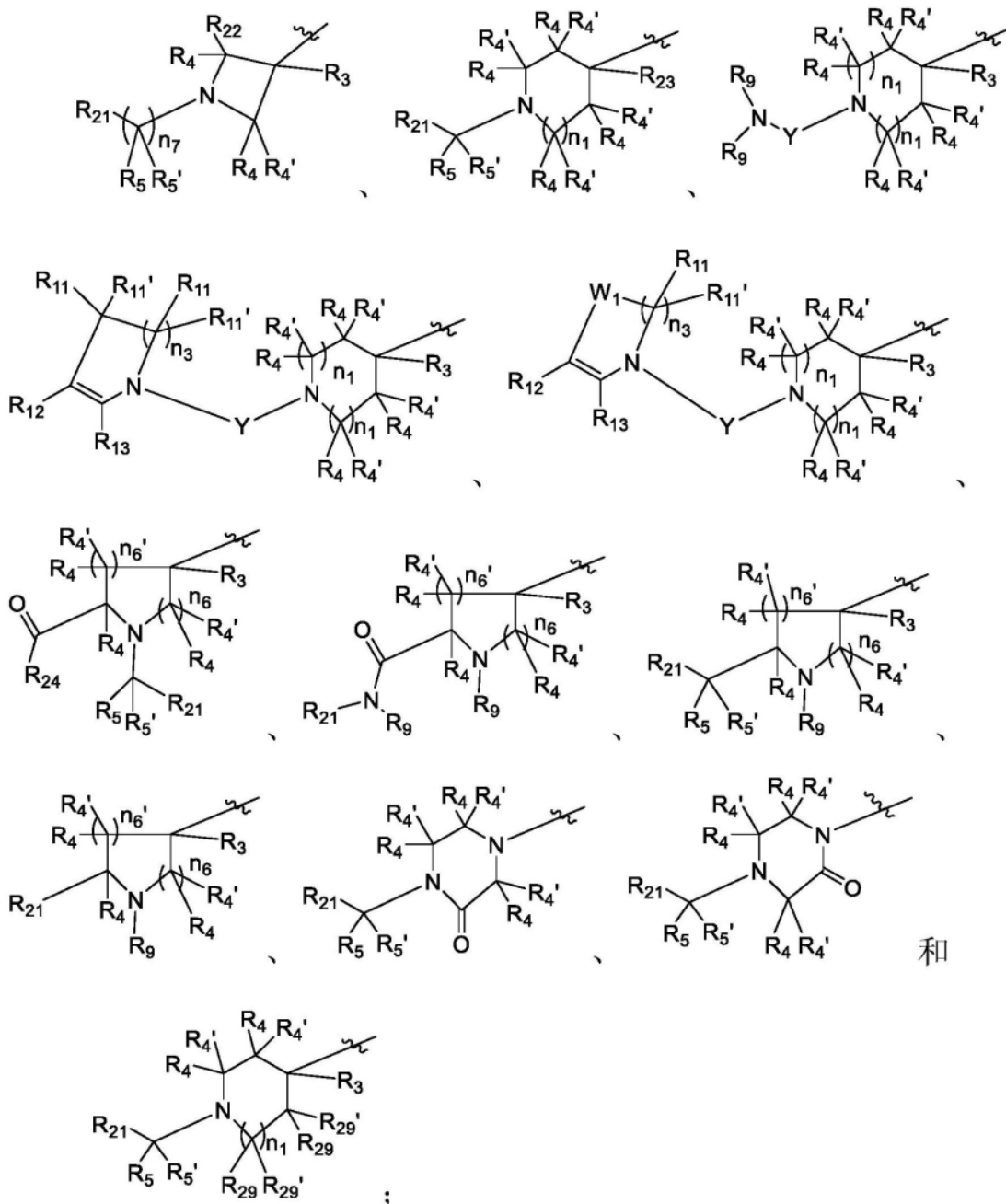
3. 一种化合物，其由式II的结构表示：



或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体，

其中：

L选自自由如下组成的组：



R<sub>2</sub>独立地选自由氢、氨基、氰基、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基组成的组；

R<sub>3</sub>独立地选自由氢、氨基、羟基、氰基、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基组成的组；

或

R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>与它们所连接的原子一起形成(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基或4至7元杂环烷基，或

R<sub>3</sub>和R<sub>2</sub>与它们所连接的原子一起形成(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基或4至7元杂环烷基，其中所述环烷基、杂环烷基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的R<sub>15</sub>基团取代；

R<sub>4</sub>和R<sub>4</sub>'独立地选自由氢、羟基、氨基、酰氨基、羰基、氰基、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)羟烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基、4至7元杂环烷基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基、单环或双环5至10元杂芳基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基和(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基组成的组；其中所述烷基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的R<sub>15</sub>基团取代，或

R<sub>4</sub>和R<sub>4</sub>'与它们所连接的相同碳原子一起形成螺(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基或4至7元杂环烷基，或

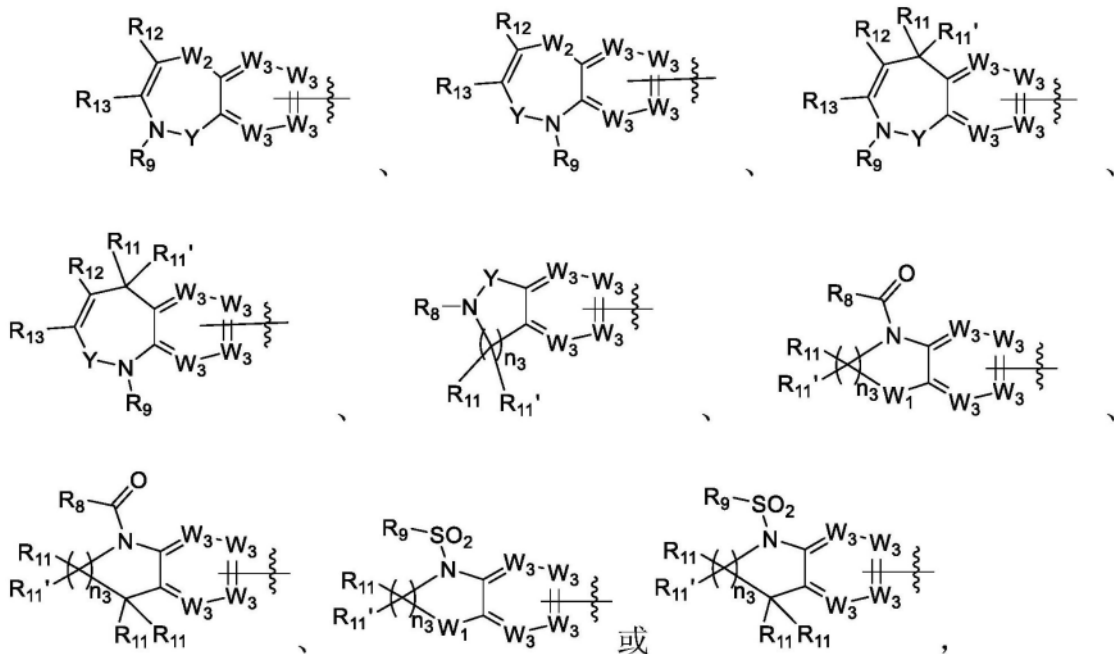
$R_4$ 和 $R_4'$ 在不同的碳原子上时,与它们所连接的原子一起形成( $C_3-C_7$ )环烷基或4至7元杂环烷基,或

$R_4$ 和 $R_4'$ 位于相邻原子上时,与它们所连接的原子一起形成( $C_6-C_{10}$ )芳基或5或6元杂芳基;其中所述环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

$R_5$ 和 $R_5'$ 独立地选自由氢、( $C_1-C_6$ )烷基、( $C_2-C_6$ )烯基、( $C_2-C_6$ )炔基、( $C_1-C_6$ )卤代烷基、( $C_1-C_6$ )羟烷基、( $C_3-C_7$ )环烷基、4至7元杂环烷基、( $C_6-C_{10}$ )芳基和单环或双环5至10元杂芳基组成的组;其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

$R_6$ 是任选取代的芳基或杂芳基,或其中 $R_6$ 是 $R_7$ -取代的芳基或 $R_7$ -取代的杂芳基;其中所述 $R_7$ -取代的芳基或 $R_7$ -取代的杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

或者 $R_6$ 是:



条件是当 $R_6$ 是任选取代的芳基或杂芳基时, $R_4$ 或 $R_4'$ 中的至少一个独立地选自由炔基、( $C_6-C_{10}$ )芳基和单环或双环的5至10元杂芳基组成的组;其中所述炔基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

$R_7$ 选自由如下组成的组: $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-SO_2NR_8R_9$ 、 $-S(O)(=NH)R_9$ 、 $-OR_8$ 、 $-N(R_8R_9)$ 、 $-N(R_9)C(O)R_8$ 、 $-N(R_9)SO_2R_9$ 、 $-N(R_9)C(O)N(R_9)_2$ 、 $-P(O)(R_9)_2$ 、 $-N(R_9)S(O)_2N(R_9)_2$ 、



$R_{14}$ 和 $R_{14}'$ 与它们所连接的相同碳原子一起形成螺环4至7元杂环烷基,或( $C_3-C_7$ )环烷基;其中所述环烷基或杂环烷基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

$R_{15}$ 独立地选自自由如下组成的组:烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、环烷基、杂环烷基、羟基、烷氧基、环烷氧基、杂环烷氧基、卤代烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、芳烷氧基、烷炔氧基、氨基、烷基氨基、环烷基氨基、杂环烷基氨基、芳氨基、杂芳基氨基、芳烷基氨基、N-烷基-N-芳基氨基、N-烷基-N-杂芳基氨基、N-烷基-N-芳烷基氨基、羟烷基、氨基烷基、烷硫基、卤代烷硫基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、杂环烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、环烷基氨基磺酰基、杂环烷基氨基磺酰基、芳基氨基磺酰基、杂芳基氨基磺酰基、N-烷基-N-芳基氨基磺酰基、N-烷基-N-杂芳基氨基磺酰基、甲酰基、烷基羰基、卤代烷基羰基、烯基羰基、炔基羰基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、氨基、烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、杂环烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、芳烷基磺酰基氨基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、杂环烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、芳烷基磺酰基氨基、氨基羰基、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、杂芳基氨基羰基、N-烷基-N-芳基氨基羰基、N-烷基-N-杂芳基氨基羰基、氰基、硝基、叠氮基、膦基、磷酰基(包括氧化膦和膦酸酯)、环状缩醛、含有至少一个氮原子并通过氮原子、芳基、杂芳基连接的4至7元杂环烷基,并且其中两个相邻的 $R_{15}$ 与各自连接的相应原子一起形成芳基、或杂芳基、或5-8元环烷基或5-8元杂环烷基;

$R_{21}$ 选自自由 $R_6$ 、( $C_6-C_{10}$ )芳基和单环或双环的5至10元杂芳基组成的组;其中所述芳基或杂芳基任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{25}$ 基团取代;

$R_{22}$ 选自自由烷基、卤代烷基、( $C_3-C_7$ )环烷基、4至7元杂环烷基、( $C_6-C_{10}$ )芳基和单环或双环5至10元杂芳基组成的组;其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

$R_{23}$ 选自自由氨基、羟基、氰基、卤素、( $C_1-C_6$ )烷基和( $C_1-C_6$ )卤代烷基组成的组,或

$R_{23}$ 和 $R_4$ 与它们所连接的原子一起形成( $C_3-C_7$ )环烷基或4至7元杂环烷基,或

$R_{23}$ 和 $R_2$ 与它们所连接的原子一起形成( $C_3-C_7$ )环烷基或4至7元杂环烷基,其中所述环烷基、杂环烷基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

$R_{24}$ 选自自由-N( $R_9$ )<sub>2</sub>和4至7元杂环基烷基组成的组,其中所述杂环基烷基包含至少一个氮原子并通过该氮原子连接;

$R_{25}$ 独立地选自自由如下组成的组:( $C_1-C_6$ )烷基、( $C_2-C_6$ )烯基、( $C_2-C_6$ )炔基、( $C_1-C_6$ )烷氧基、( $C_1-C_6$ )卤代烷基、( $C_1-C_6$ )卤代烷氧基、-C(O) $R_{26}$ 、-( $CH_2$ )<sub>0-3</sub>C(O)OR<sub>26</sub>、-C(O)NR<sub>26</sub>R<sub>27</sub>、-NR<sub>26</sub>C(O)R<sub>27</sub>、-NR<sub>26</sub>C(O)OR<sub>27</sub>、-S(O)<sub>p</sub>NR<sub>26</sub>R<sub>27</sub>、-S(O)<sub>p</sub>R<sub>28</sub>、( $C_1-C_6$ )羟烷基、卤素、-OH、-O( $CH_2$ )<sub>1-3</sub>CN、-( $CH_2$ )<sub>1-3</sub>CN、-( $CR_{29}R_{29}'$ )CN、-NH<sub>2</sub>、CN、-O( $CH_2$ )<sub>0-3</sub>( $C_6-C_{10}$ )芳基、金刚烷基、-O( $CH_2$ )<sub>0-3</sub>、包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5或6元杂芳基、( $C_6-C_{10}$ )芳基、单环或双环5至10元杂芳基、( $C_3-C_7$ )环烷基和4至7元杂环烷基;其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代,或者

其中两个 $R_{25}$ 基团在相邻原子上时,与它们所连接的原子一起形成芳基或5或6元杂芳基,任选被一个或多个 $R_{15}$ 基团取代,或者

其中两个 $R_{25}$ 基团与它们所连接的原子一起形成( $C_5-C_7$ )环烷基环,或5至7元杂环烷基环,任选被一个或多个 $R_{15}$ 取代;

$R_{26}$ 和 $R_{27}$ 独立地选自由氢和烷基组成的组;

$R_{28}$ 选自由( $C_1-C_6$ )烷基、( $C_1-C_6$ )卤代烷基、( $C_3-C_7$ )环烷基、4至7元杂环烷基、( $C_6-C_{10}$ )芳基和单环或双环5至10元杂芳基组成的组;其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

$R_{29}$ 和 $R_{29}'$ 独立地选自由 $R_4$ 组成的组,条件是 $R_{29}$ 和 $R_{29}'$ 中的至少一个与它们所连接的相同碳原子一起形成螺环( $C_3-C_7$ )环烷基,或者

$R_{29}$ 和 $R_{29}'$ ,当在相邻碳原子上时,与它们所连接的原子一起形成( $C_3-C_7$ )环烷基;其中所述环烷基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

$W_1$ 选自由-O-、-S-和-NR<sub>9</sub>-组成的组;

$W_2$ 选自由-O-、-S-、-SO<sub>2</sub>-、-C(O)-和-NR<sub>9</sub>-组成的组;

$W_3$ 选自由氮、CR<sub>11</sub>和作为连接点的碳原子组成的组;

Y选自由-SO<sub>2</sub>-和-C(O)-组成的组;

$n_1$ 独立地是0、1或2。

$n_2$ 是0、1、2或3;

$n_3$ 独立地是1、2或3;

$n_6$ 和 $n_6'$ 独立地是0、1、2、3、4或5,条件是 $n_6$ 和 $n_6'$ 不能都是0;

$n_7$ 是1或2;和

p是0、1或2。

4. 根据权利要求3所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,

其中:

$R_2$ 是氢、卤素或( $C_1-C_6$ )烷基;

$R_3$ 独立地选自由氢、卤素、( $C_1-C_6$ )烷基和( $C_1-C_6$ )卤代烷基组成的组;

$R_4$ 和 $R_4'$ 独立地选自由氢、酰氨基、卤素、( $C_1-C_6$ )烷基、( $C_6-C_{10}$ )芳基、单环或双环5至10元杂芳基和( $C_2-C_6$ )炔基组成的组;其中所述烷基、炔基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;或

$R_4$ 和 $R_4'$ 与它们所连接的相同碳原子一起形成螺( $C_3-C_7$ )环烷基或4至7元杂环烷基;或

$R_4$ 和 $R_4'$ ,当在不同的碳原子上时,与它们所连接的原子一起形成( $C_3-C_7$ )环烷基或4至7元杂环烷基;其中所述环烷基、杂环烷基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

$R_5$ 和 $R_5'$ 独立地选自由氢、( $C_1-C_6$ )烷基、( $C_1-C_6$ )卤代烷基和( $C_1-C_6$ )羟烷基组成的组;其中所述烷基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

$R_9$ 选自由氢、( $C_1-C_6$ )烷基、( $C_1-C_6$ )卤代烷基、( $C_3-C_7$ )环烷基、4至7元杂环烷基、( $C_6-C_{10}$ )芳基和单环或双环5至10元杂芳基组成的组;其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

$R_{21}$ 选自由 $R_6$ 、( $C_6-C_{10}$ )芳基和单环或双环的5至10元杂芳基组成的组;其中所述芳基或杂芳基任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{25}$ 基团取代;

$R_{22}$ 选自由烷基、( $C_6-C_{10}$ )芳基和单环或双环的5至10元杂芳基组成的组;其中所述烷基、

芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代；

$R_{23}$ 选自自由卤素、 $(C_1-C_6)$ 烷基和 $(C_1-C_6)$ 卤代烷基组成的组；

$R_{24}$ 选自自由 $-N(R_9)_2$ 和4至12元杂环基烷基组成的组，其中所述杂环基烷基包含至少一个氮原子并通过该氮原子连接；

$R_{25}$ 独立地选自自由如下组成的组： $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $(C_1-C_6)$ 卤代烷氧基、 $-C(O)NR_{26}R_{27}$ 、 $-NR_{26}C(O)R_{27}$ 、 $-S(O)pNR_{26}R_{27}$ 、 $-S(O)pR_{28}$ 、卤素、 $-O(CH_2)_{1-3}CN$ 、 $-NH_2$ 、 $CN$ 、 $-(CR_{29}R_{29}')CN$ 、 $-O(CH_2)_{0-3}$ 、包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5或6元杂芳基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基、单环或双环5-至10元杂芳基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基和4-至7元杂环烷基，其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代；或

两个 $R_{25}$ 基团在相邻原子上时，与它们所连接的原子一起形成芳基或5或6元杂芳基，任选被一个或多个 $R_{15}$ 基团取代或者

两个 $R_{25}$ 基团与它们所连接的原子一起形成 $(C_5-C_7)$ 环烷基，或5至7元杂环烷基，任选被一个或多个 $R_{15}$ 基团取代；

$R_{26}$ 和 $R_{27}$ 独立地选自自由氢和烷基组成的组；

$R_{28}$ 选自自由 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基和 $(C_6-C_{10})$ 芳基组成的组；其中所述烷基、环烷基或芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代；

$R_{29}$ 和 $R_{29}'$ 独立地选自自由 $R_4$ 组成的组，条件是至少一个 $R_{29}$ 和一个 $R_{29}'$ 与它们所连接的相同碳原子一起形成螺环 $(C_3-C_5)$ 环烷基；或者

$R_{29}$ 和 $R_{29}'$ ，当在相邻碳原子上时，与它们所连接的原子一起形成 $(C_3-C_5)$ 环烷基，其进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代；

$n_1$ 独立地是0、1或2。

$n_6$ 和 $n_6'$ 独立地是0、1、2、3、4或5，条件是 $n_6$ 和 $n_6'$ 不能都是0；

$n_7$ 是1或2；

$p$ 是0、1或2；和

$W_1$ 选自自由 $-O-$ 和 $-NR_9-$ 组成的组。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的化合物，其中 $n_1$ 是1。

6. 根据权利要求1-5中任一项所述的化合物，其中 $n_2$ 是0、1或2。

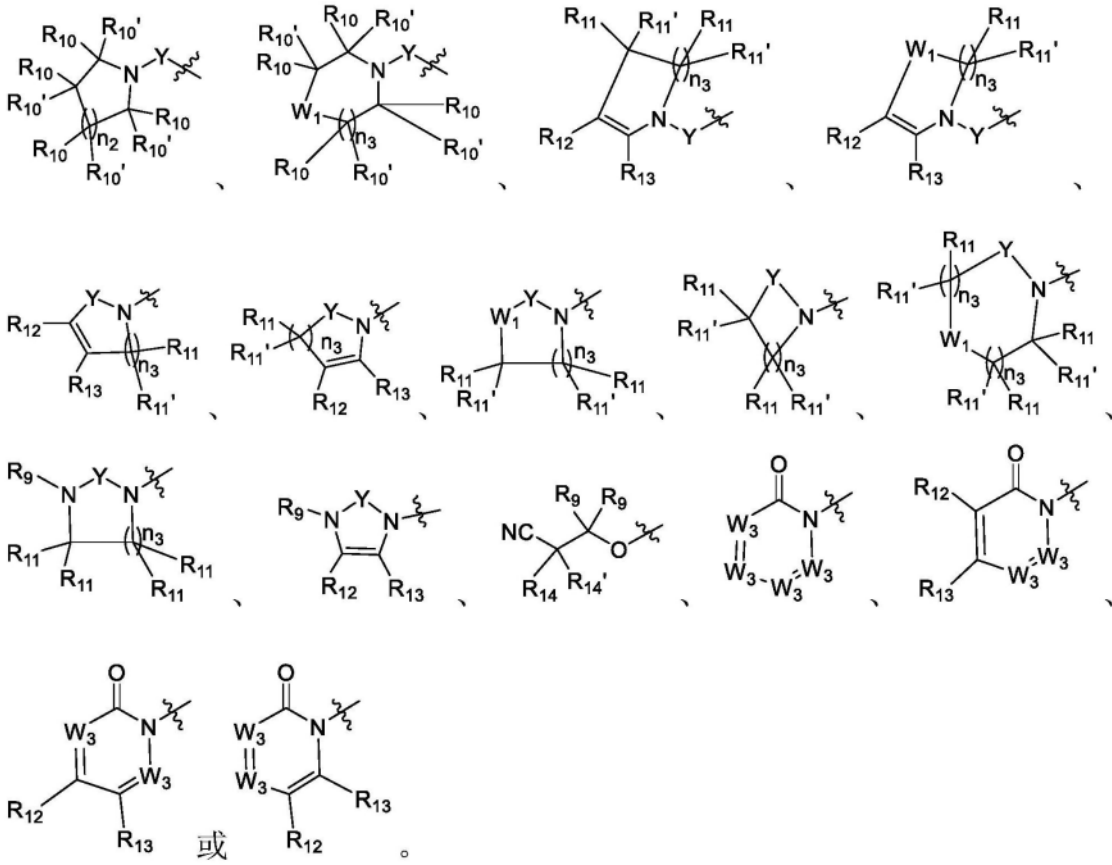
7. 根据权利要求1-6中任一项所述的化合物，其中 $n_3$ 是1或2。

8. 根据权利要求3-4中任一项所述的化合物，其中 $p$ 是2。

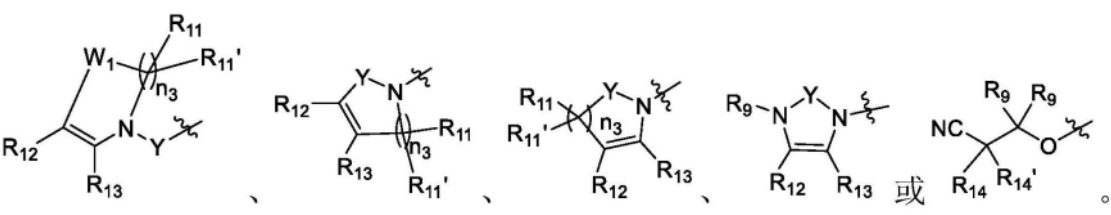
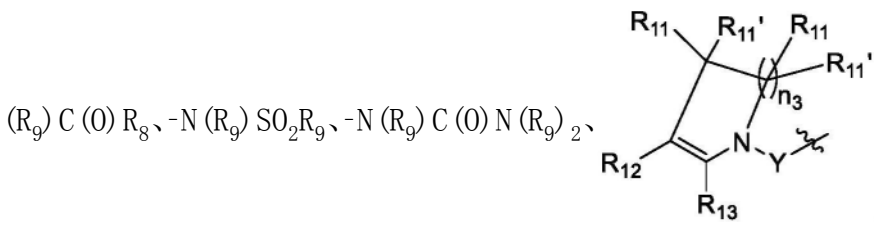
9. 根据权利要求1所述的化合物，其中 $R_5$ 和 $R_5'$ 独立地是氢或甲基。

10. 根据权利要求1所述的化合物，其中 $R_6$ 是 $R_7$ -取代的芳基或 $R_7$ -取代的杂芳基；其中所述 $R_7$ -取代的芳基或 $R_7$ -取代的杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代。

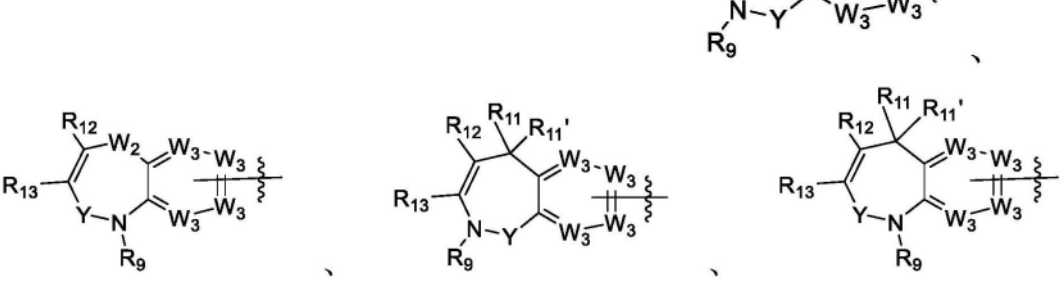
11. 根据权利要求10所述的化合物，其中 $R_7$ 是 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-SO_2NR_8R_9$ 、 $-OR_8$ 、 $-N(R_8R_9)$ 、 $-N(R_9)C(O)R_8$ 、 $-N(R_9)SO_2R_9$ 、 $-N(R_9)C(O)N(R_9)_2$ 、 $-P(O)(R_9)_2$ 、

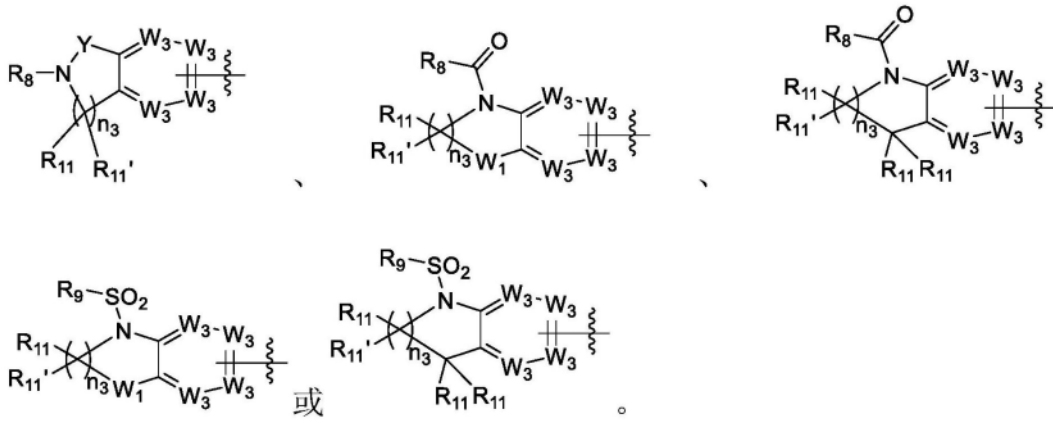


12. 根据权利要求11所述的化合物,其中R<sub>7</sub>是 -C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-OR<sub>8</sub>、-N(R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)、-N

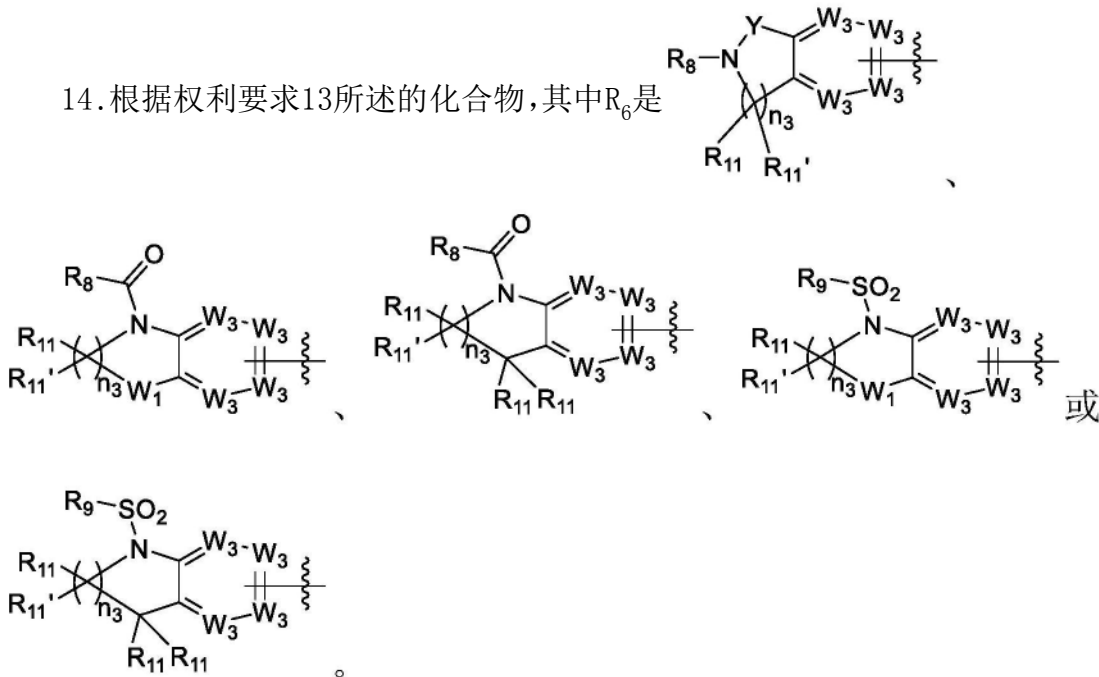


13. 根据权利要求1所述的化合物,其中R<sub>6</sub>是





14. 根据权利要求13所述的化合物,其中R<sub>6</sub>是



15. 根据权利要求1所述的化合物,其中R<sub>3</sub>独立地选自由氨基、羟基、氰基、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基组成的组。

16. 根据权利要求3所述的化合物,其中R<sub>3</sub>独立地选自由氨基、羟基、氰基、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基组成的组。

17. 根据权利要求3所述的化合物,其中R<sub>23</sub>独立地选自由氨基、羟基、氰基、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基组成的组。

18. 根据权利要求12、14和15中任一项所述的化合物,其中

R<sub>2</sub>是氢,

R<sub>3</sub>是氢或羟基,

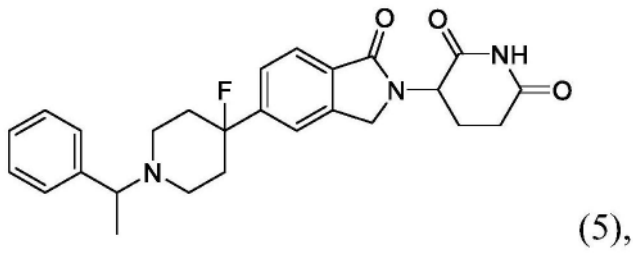
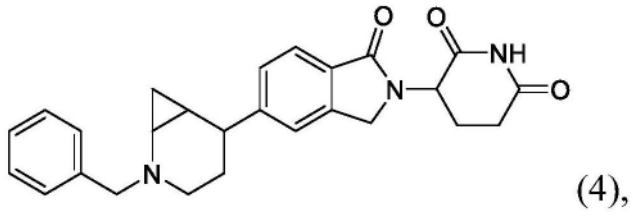
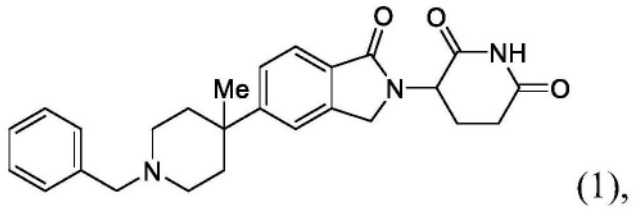
R<sub>4</sub>和R<sub>4</sub>'各自是氢、卤素或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,

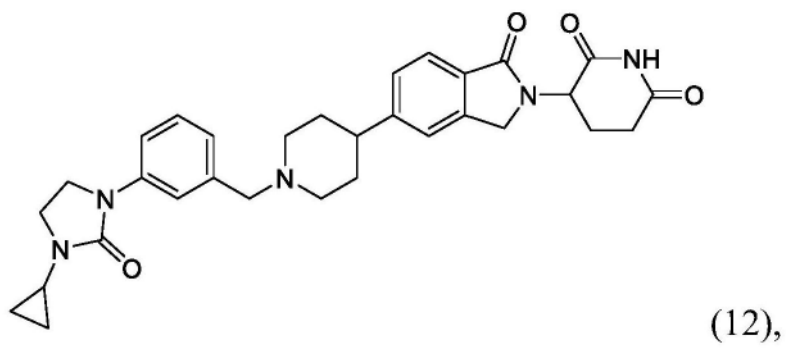
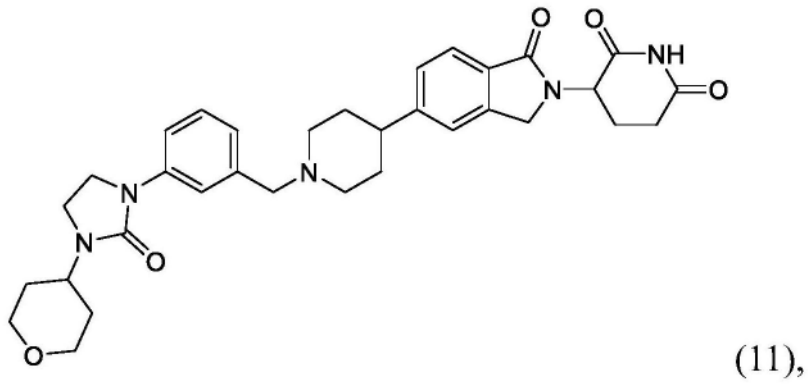
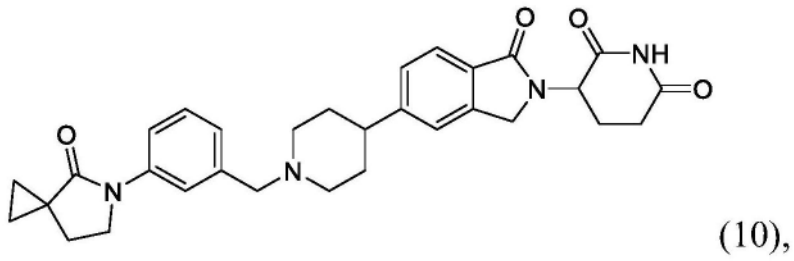
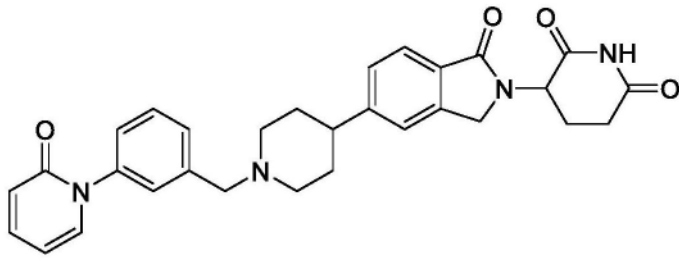
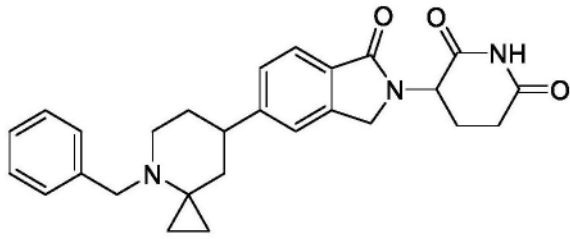
R<sub>5</sub>和R<sub>5</sub>'各自是氢,并且

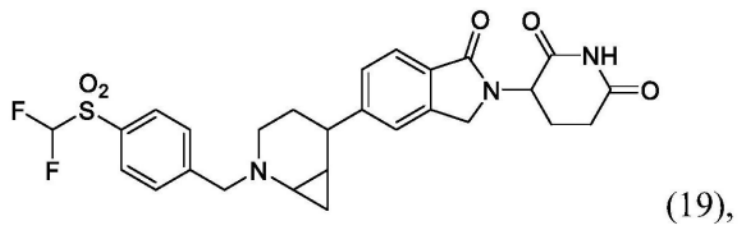
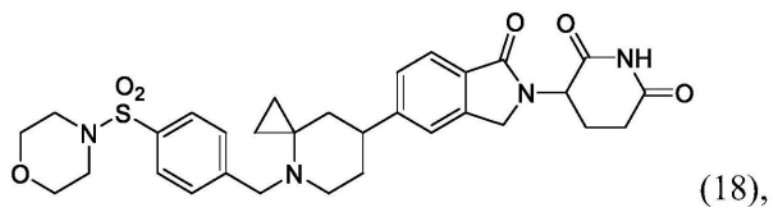
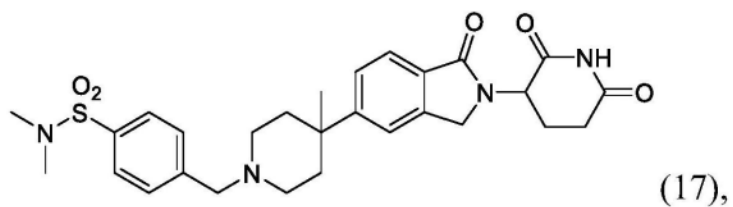
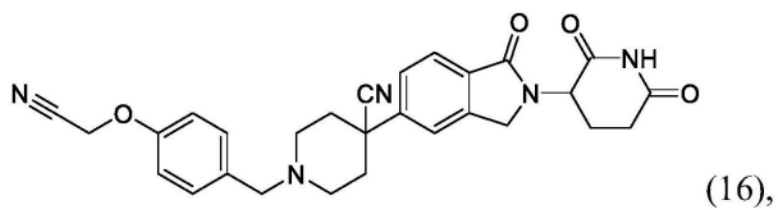
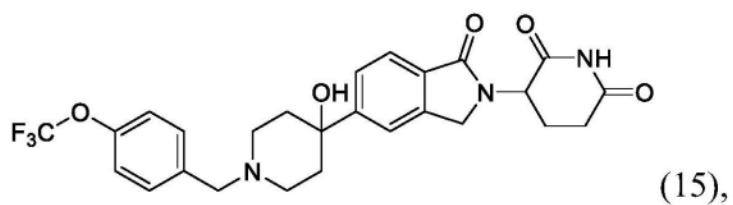
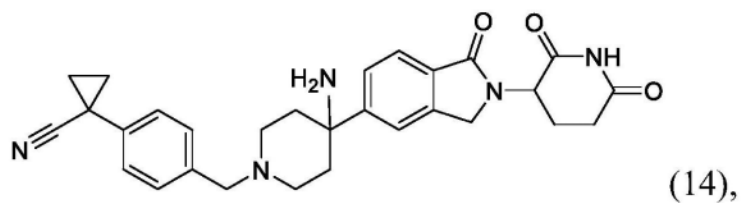
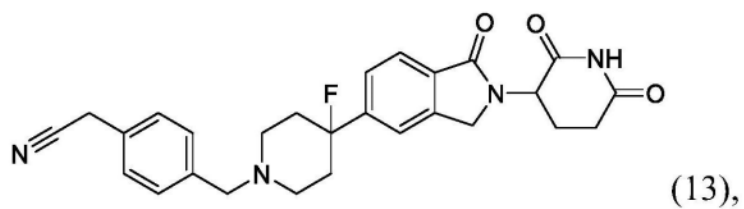
n<sub>1</sub>是1。

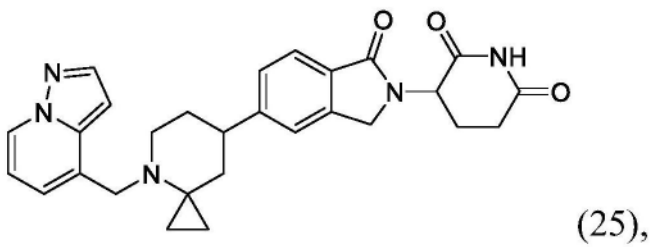
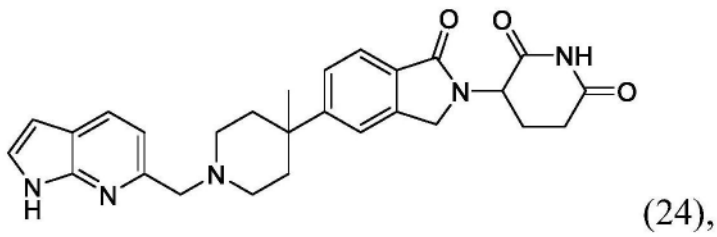
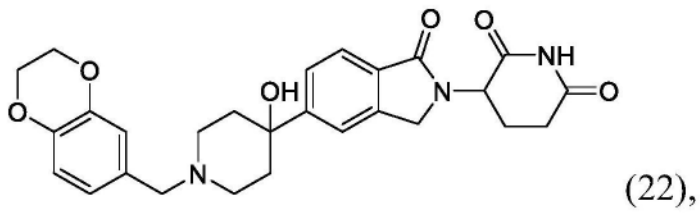
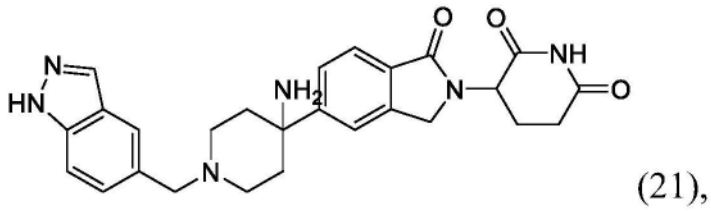
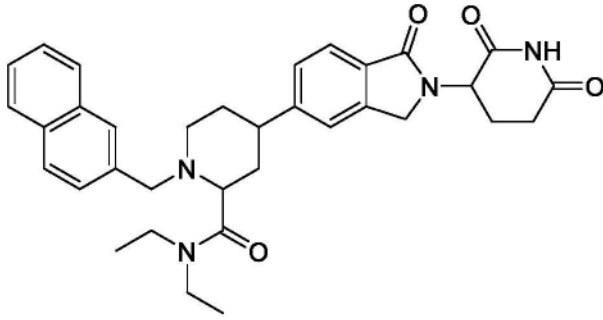
19. 根据权利要求17所述的化合物,其中L是

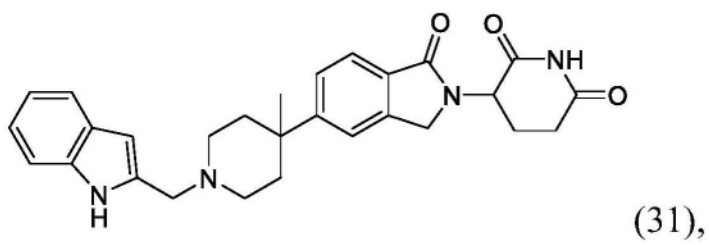
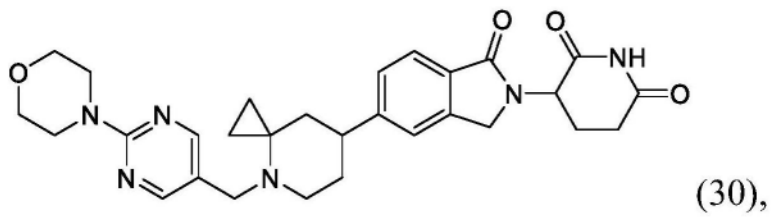
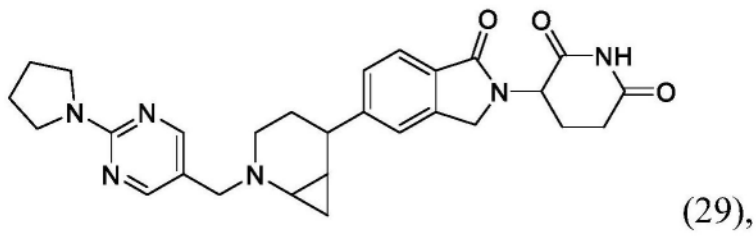
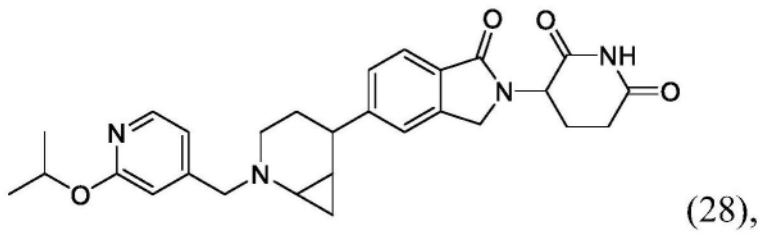
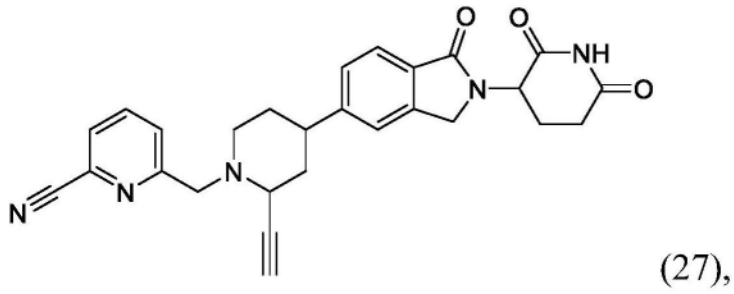
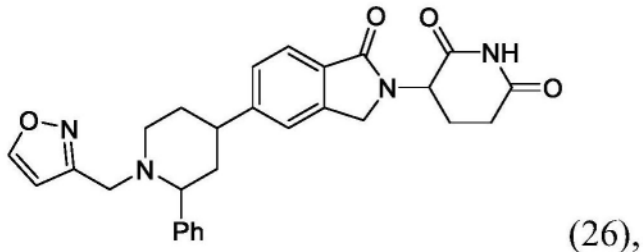


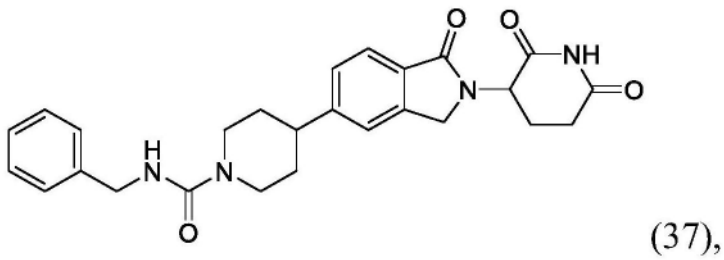
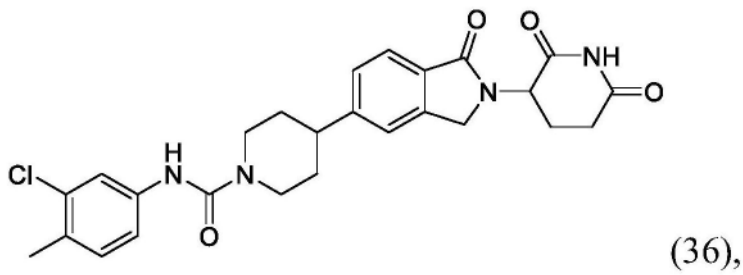
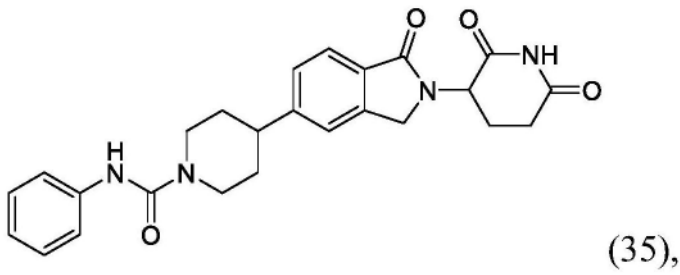
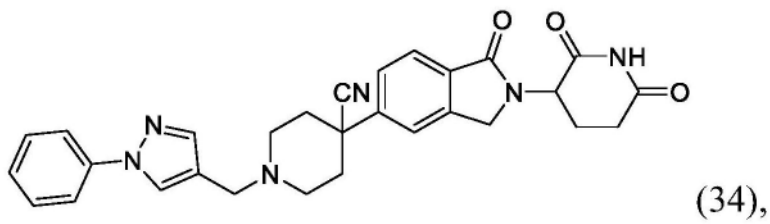
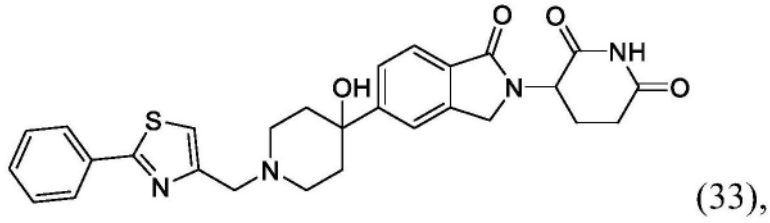
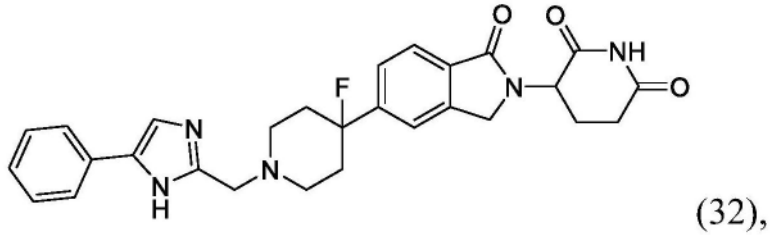


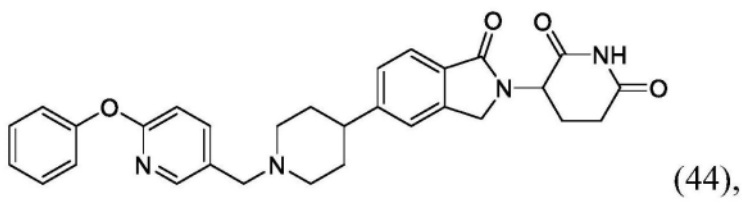
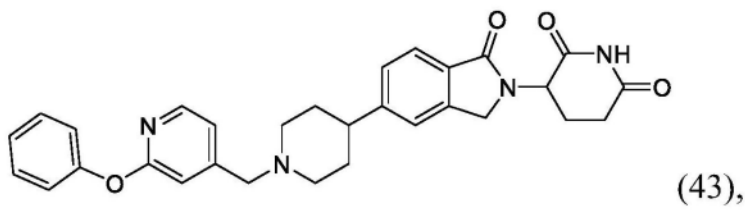
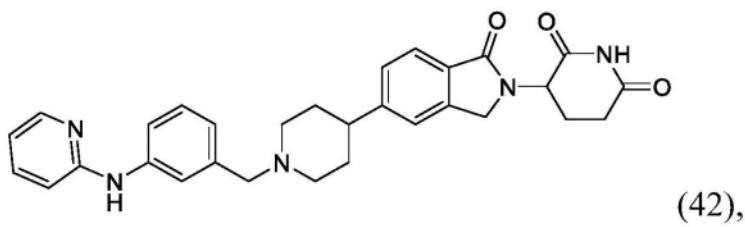
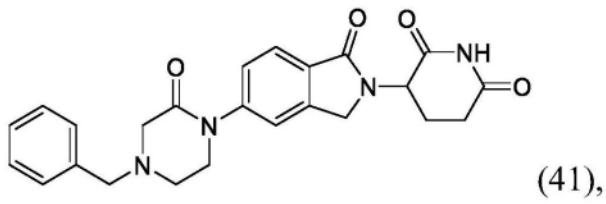
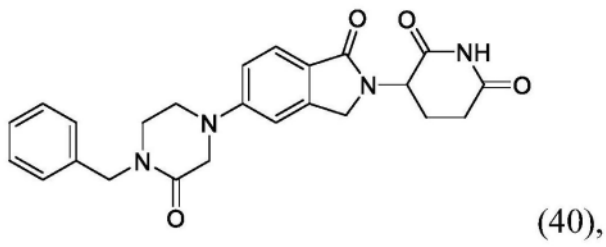
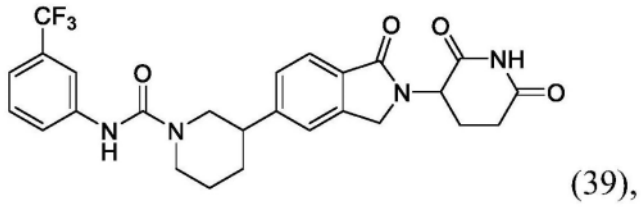
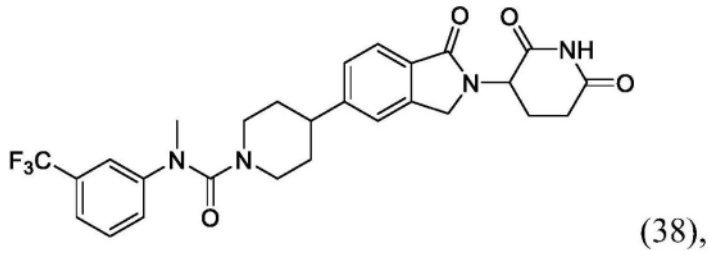


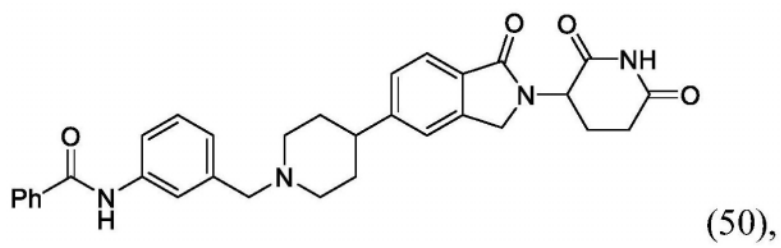
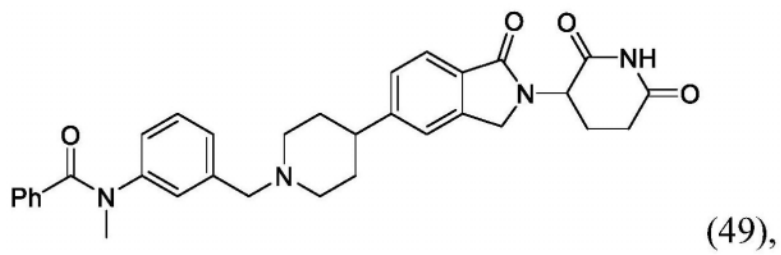
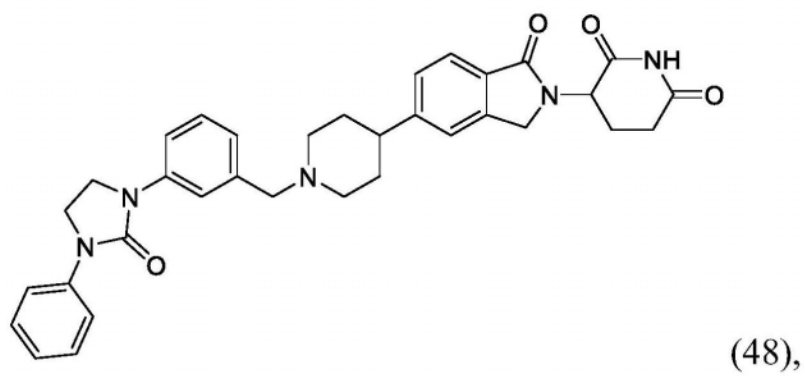
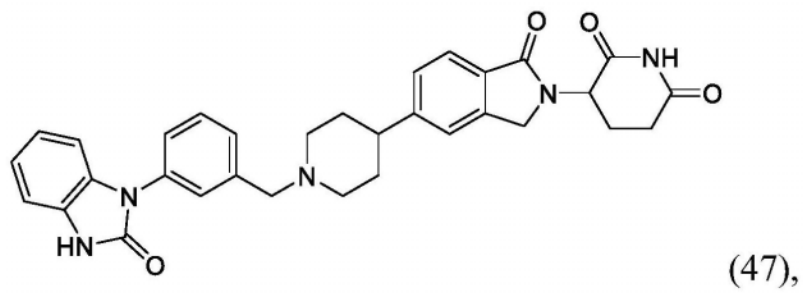
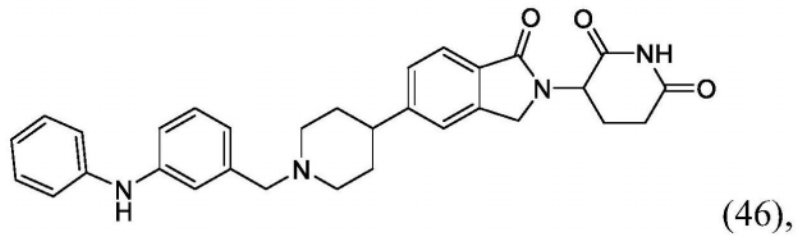
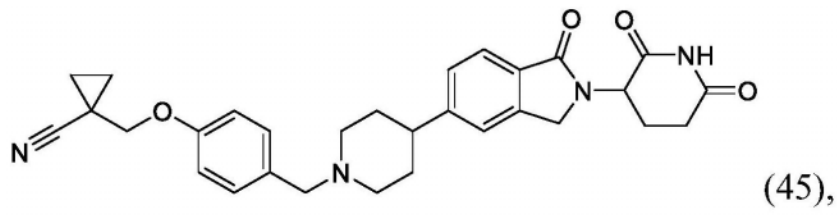


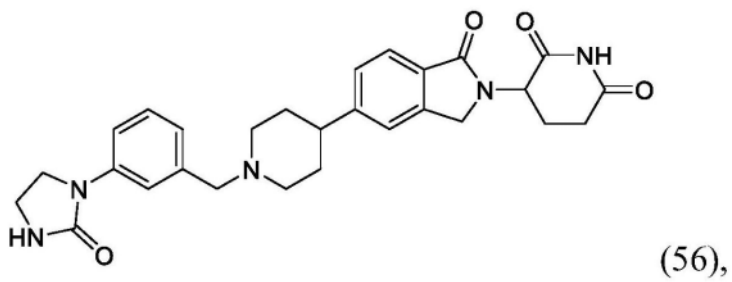
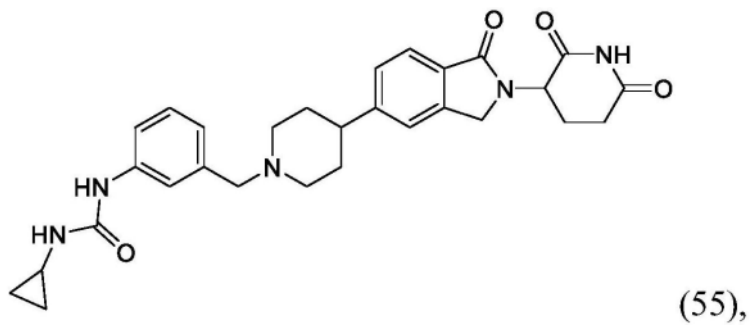
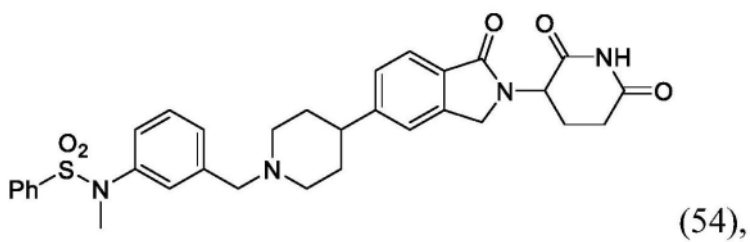
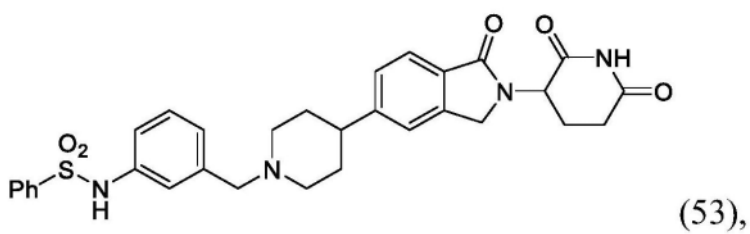
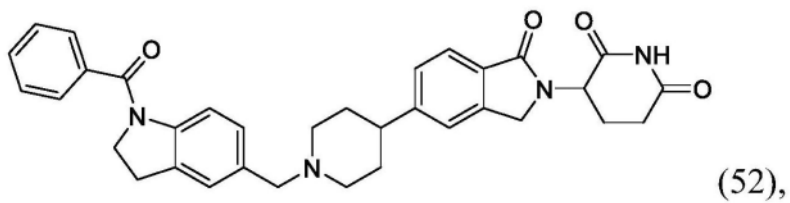
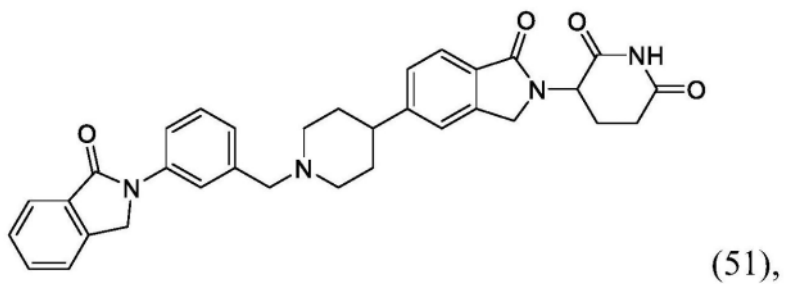


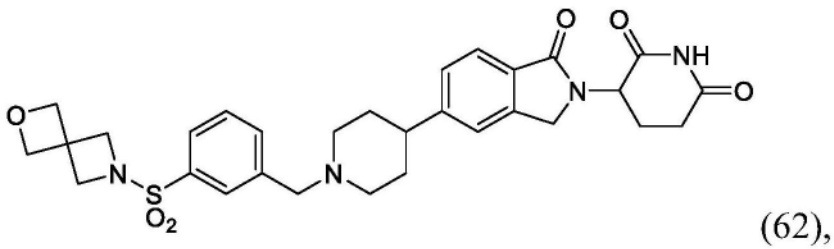
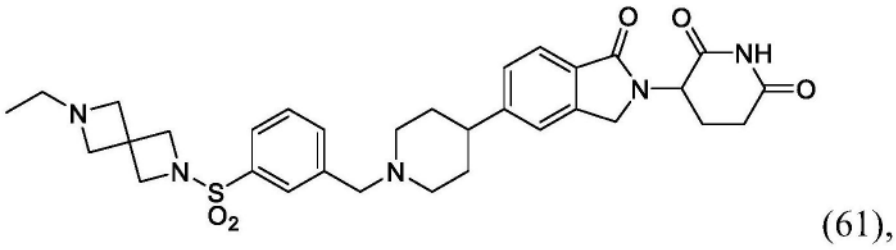
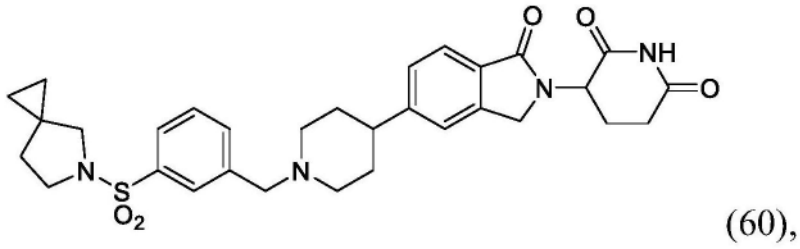
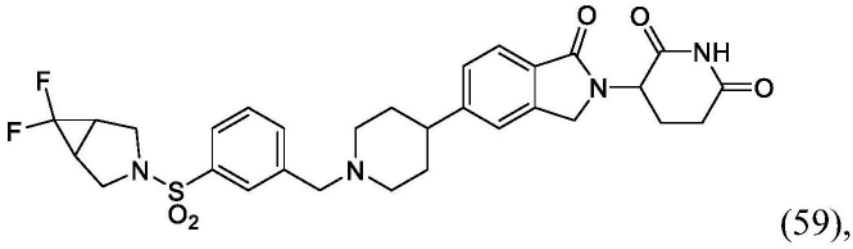
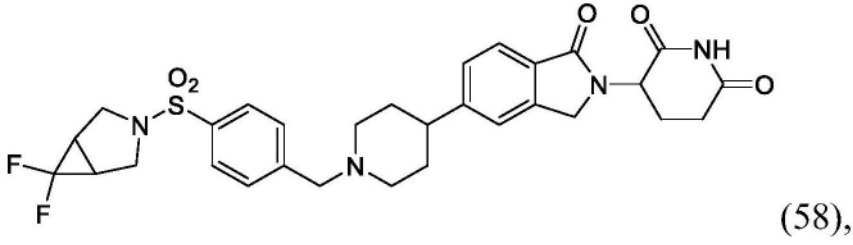
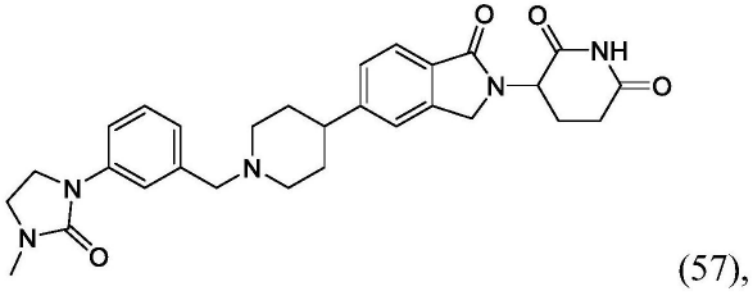


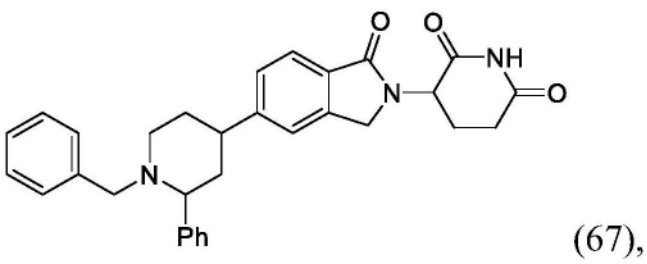
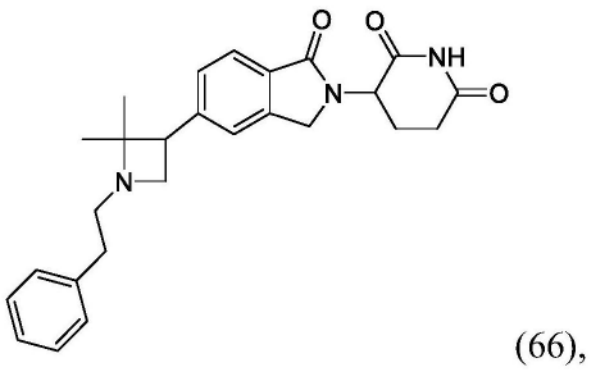
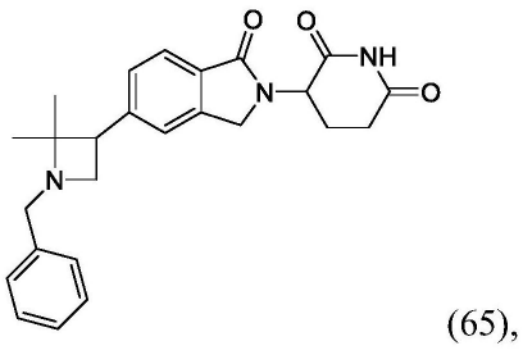
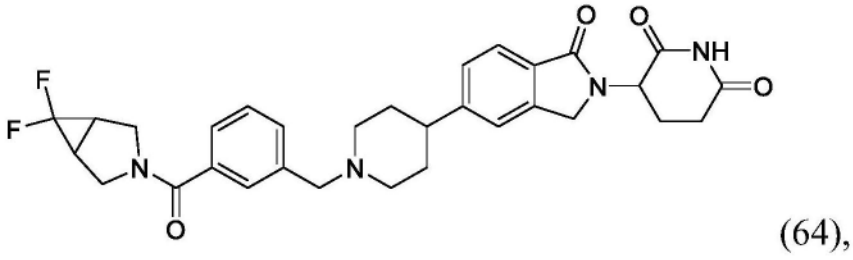
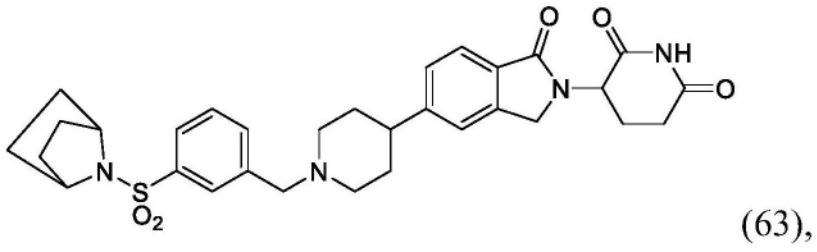


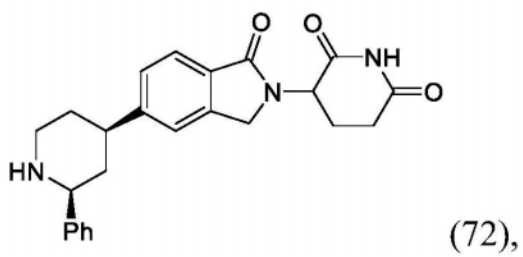
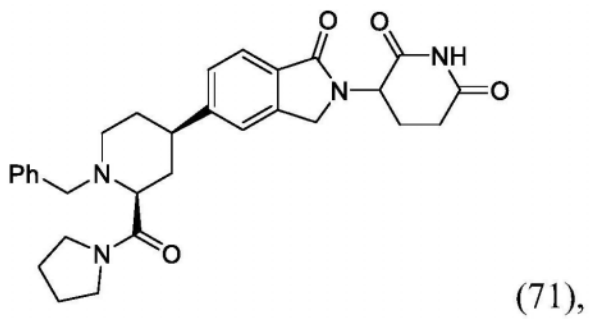
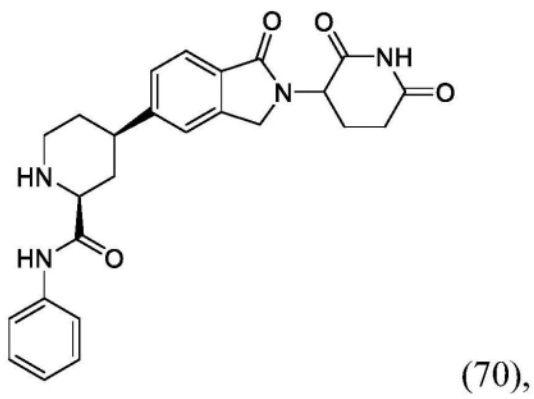
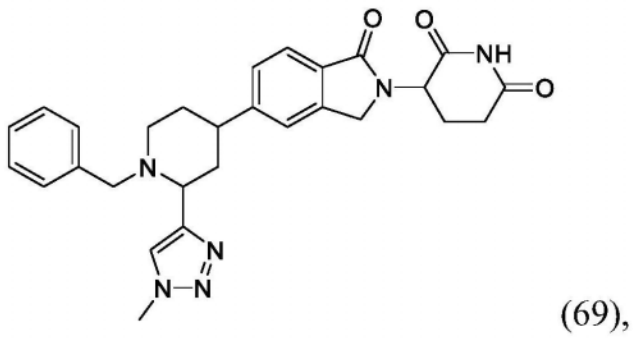
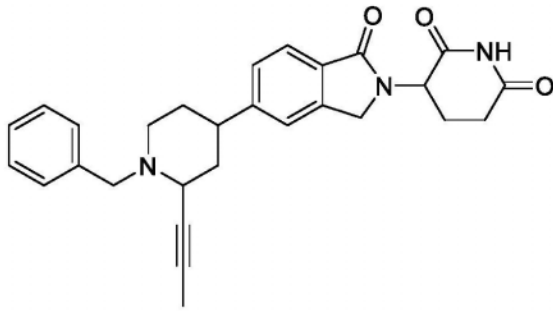


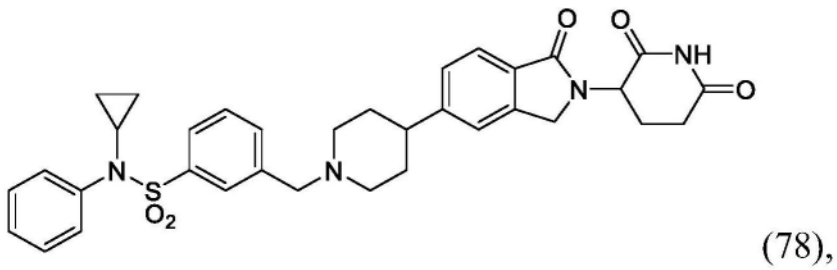
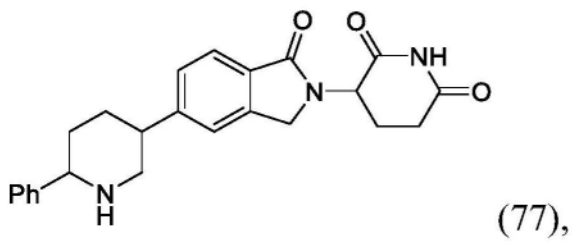
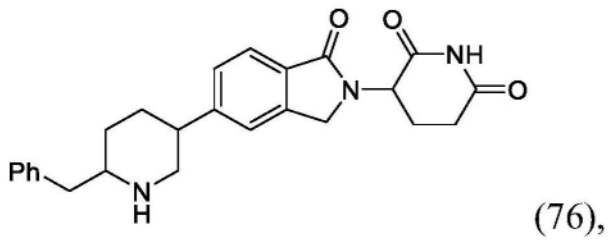
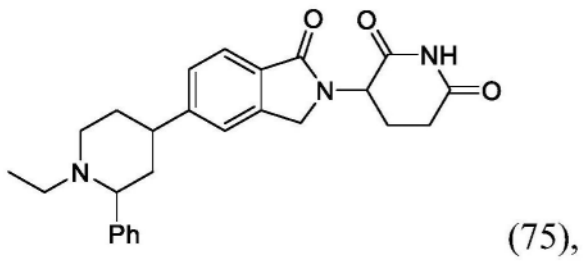
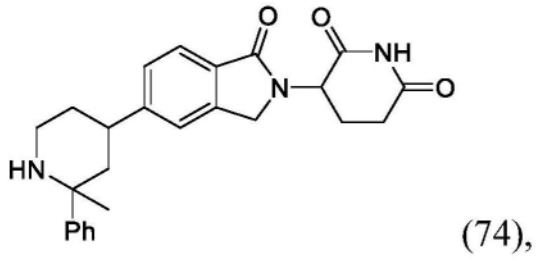
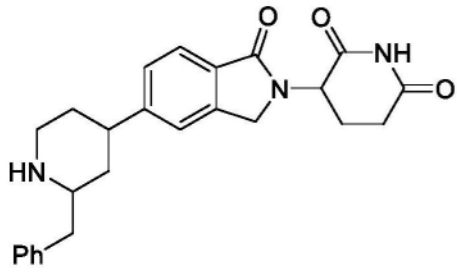


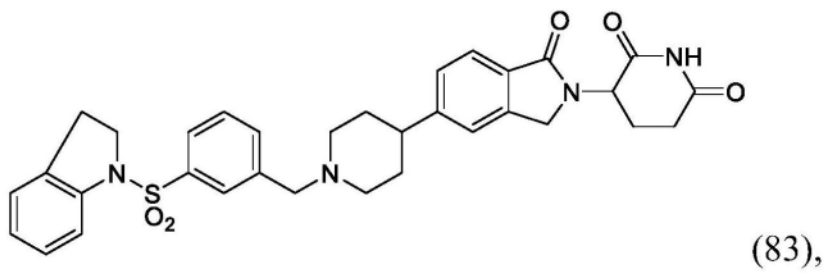
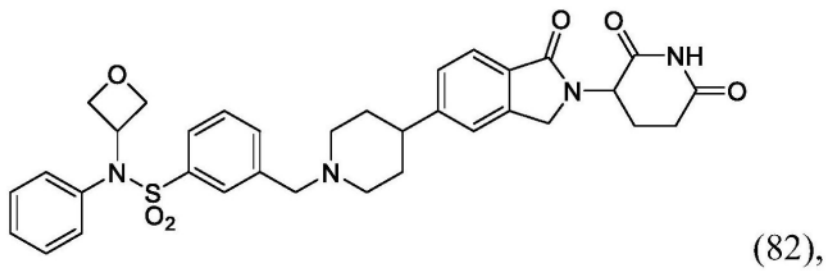
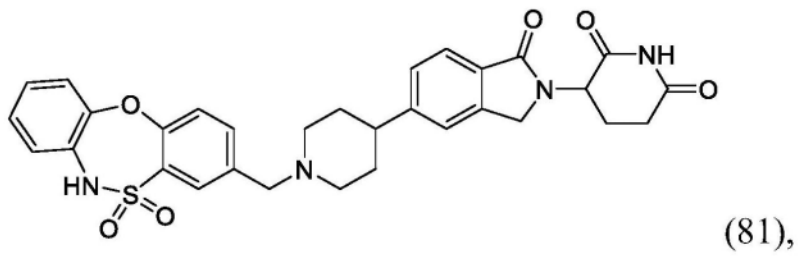
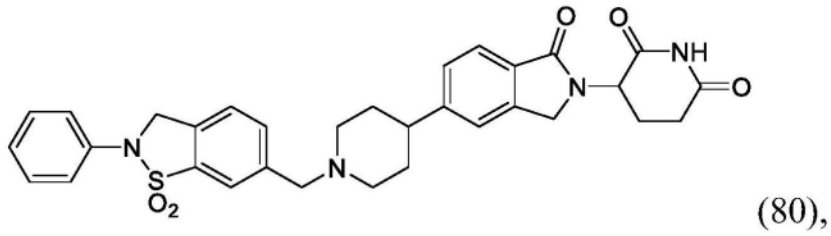
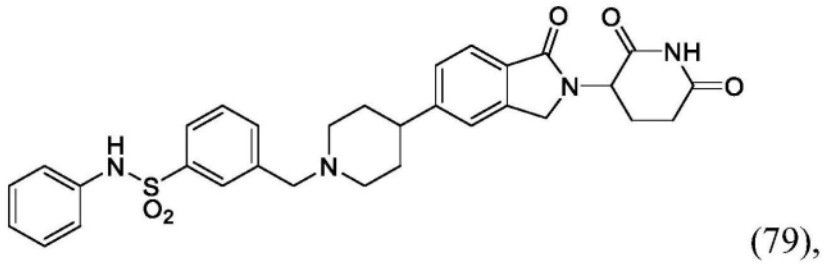


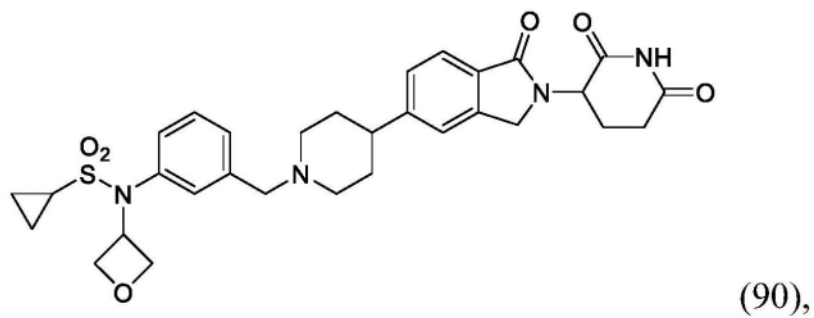
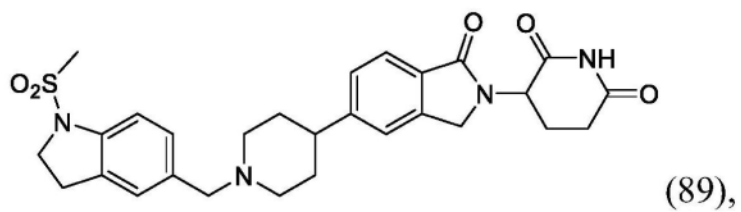
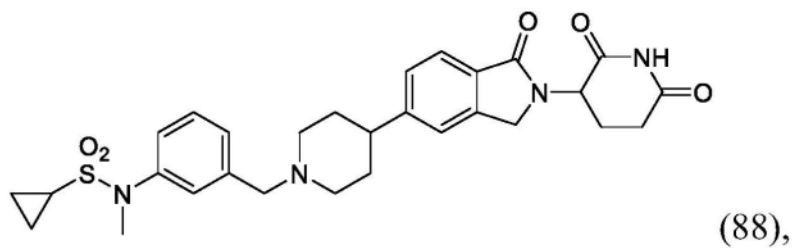
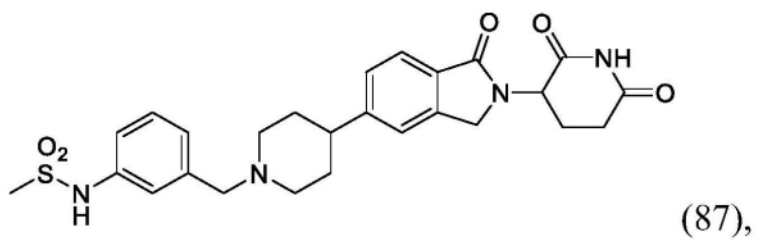
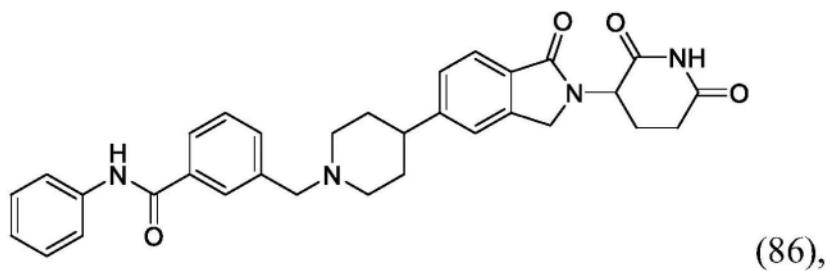
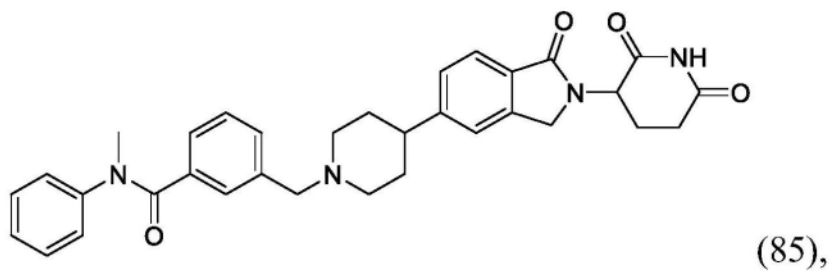


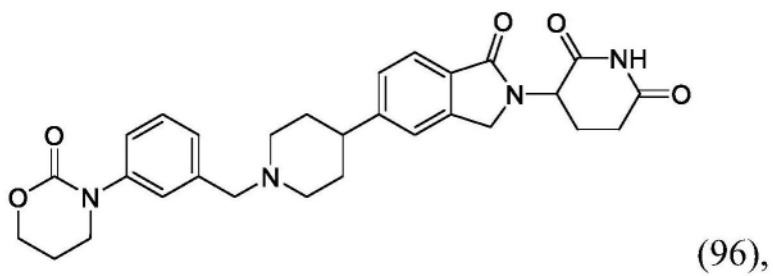
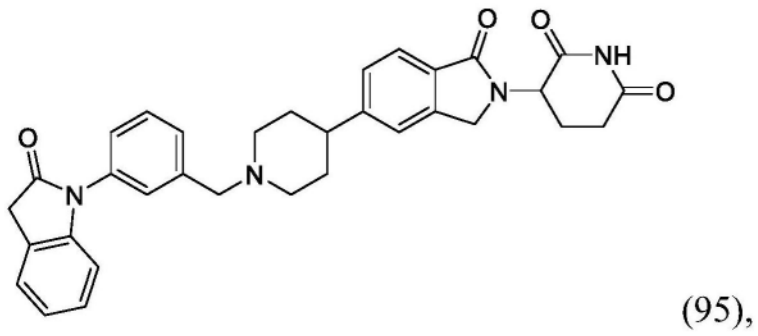
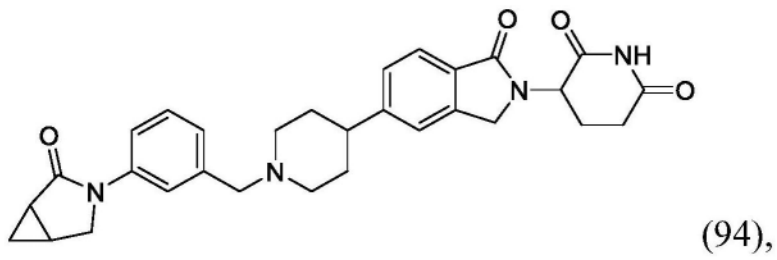
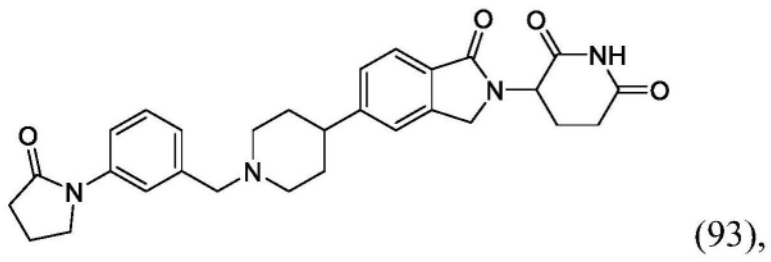
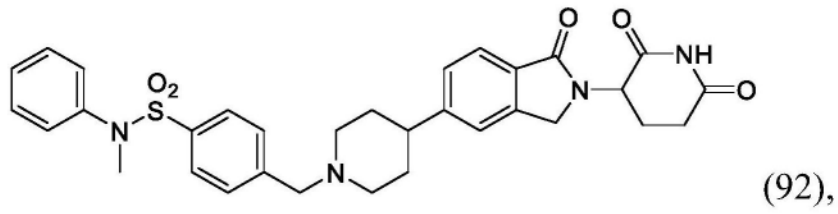
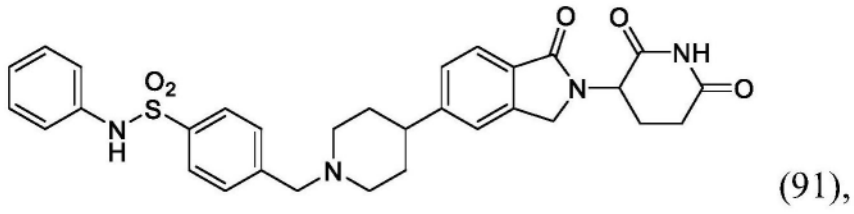


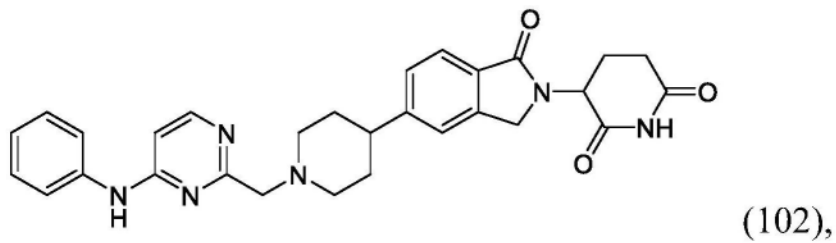
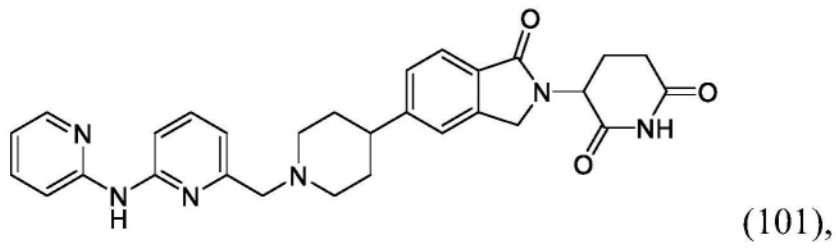
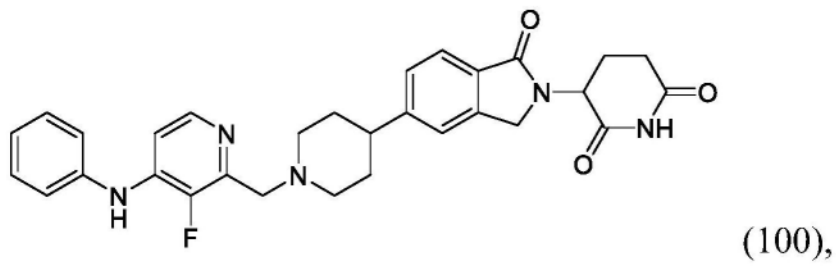
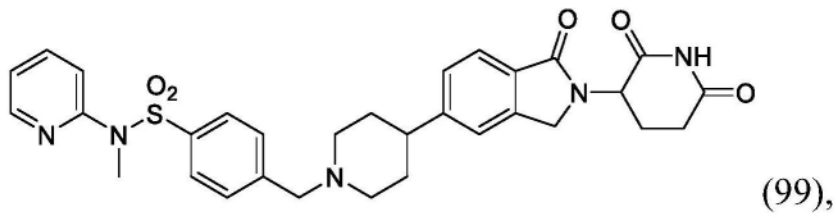
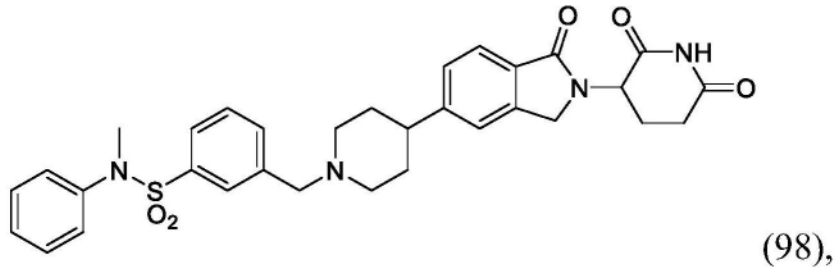
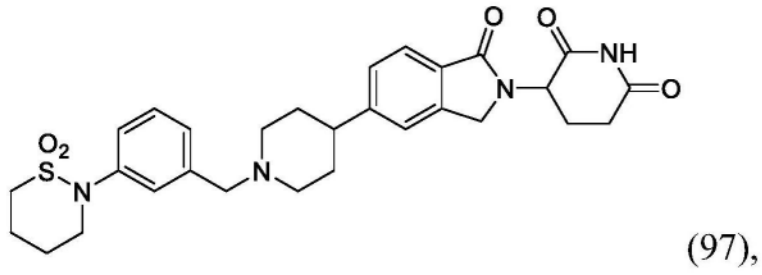


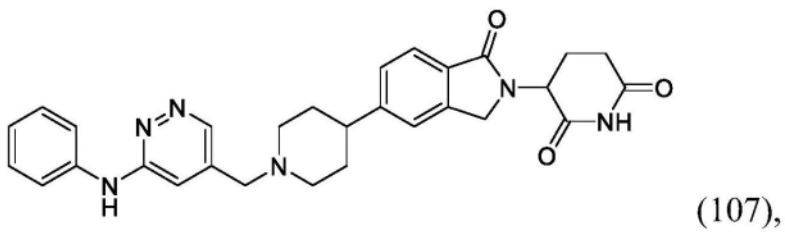
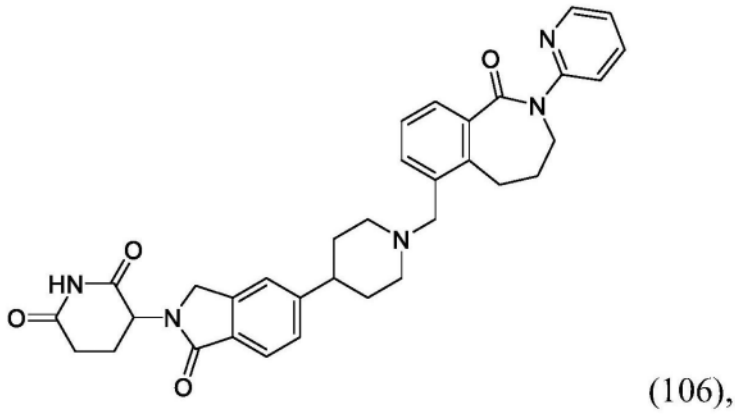
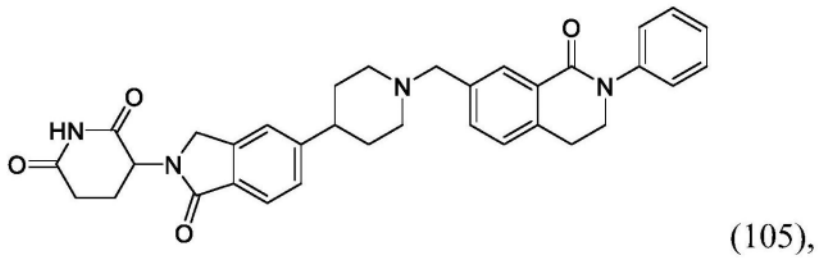
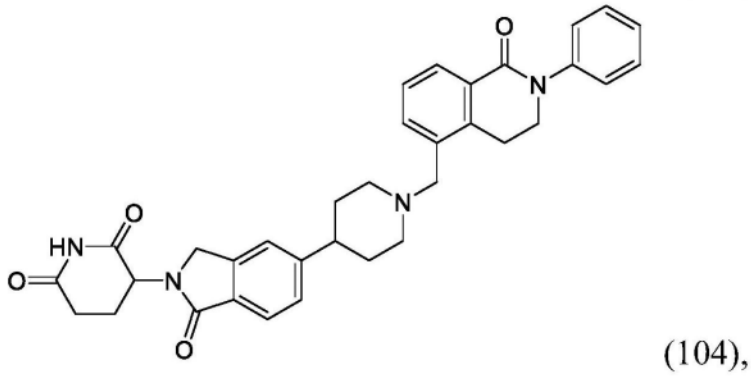
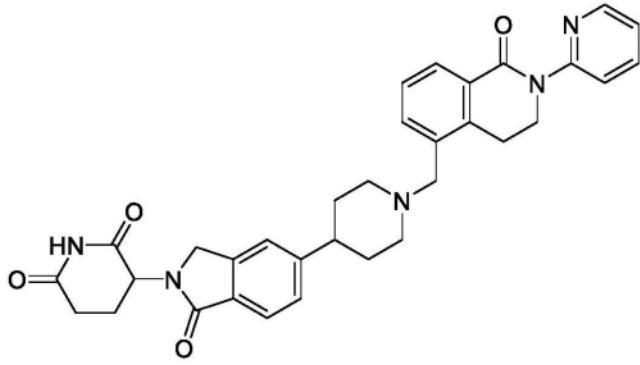


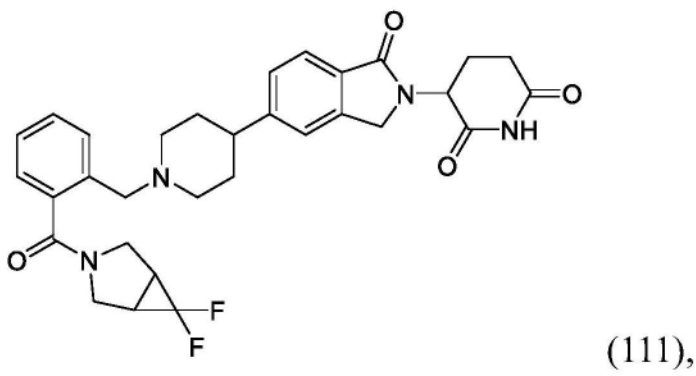
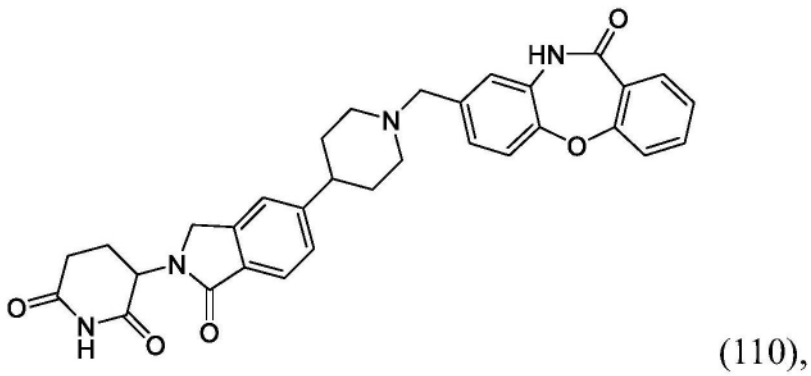
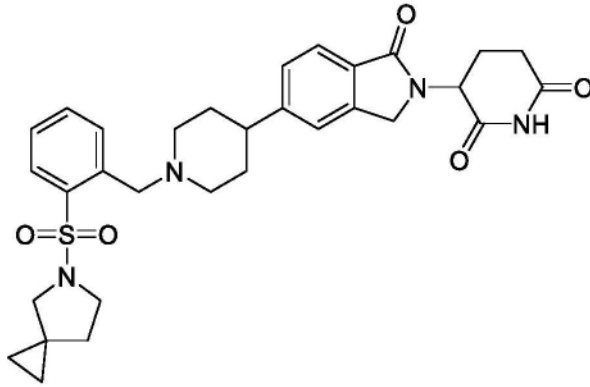
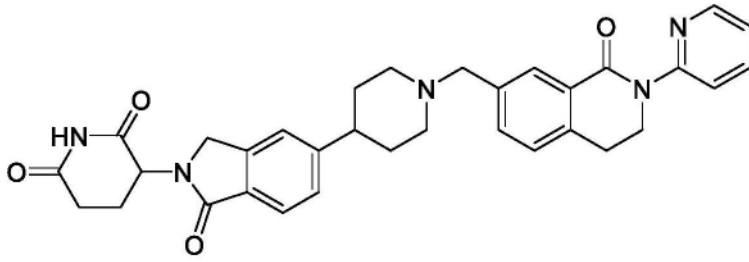


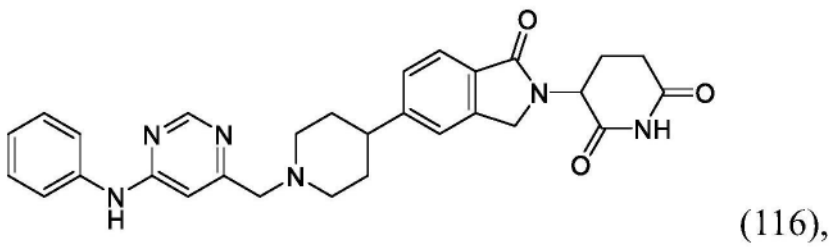
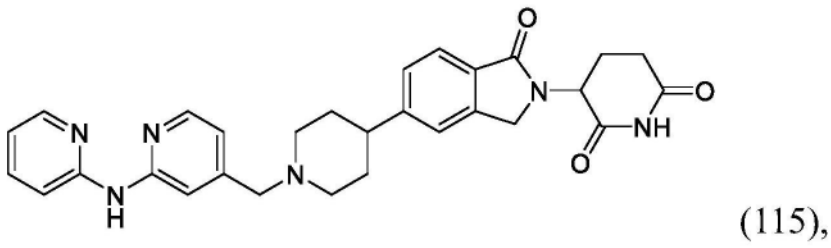
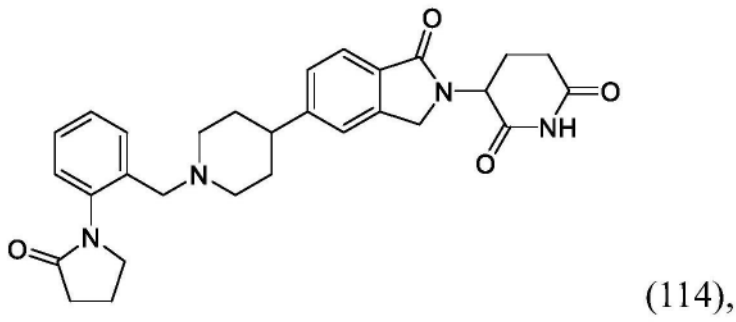
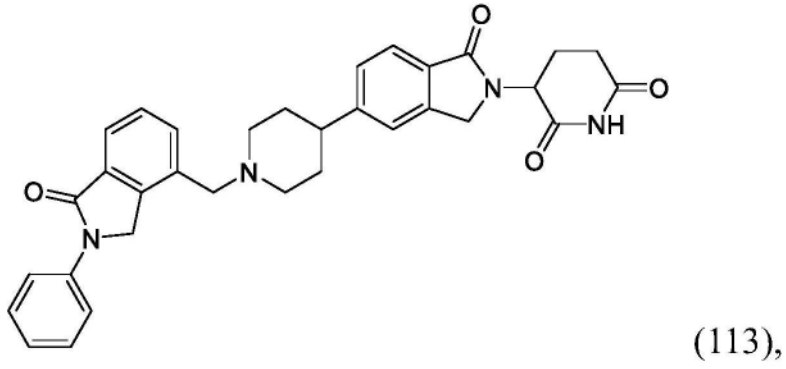
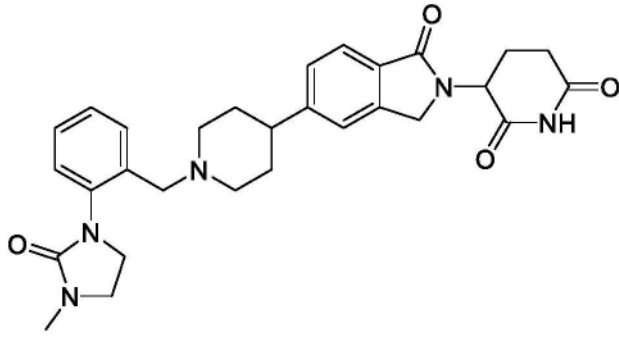


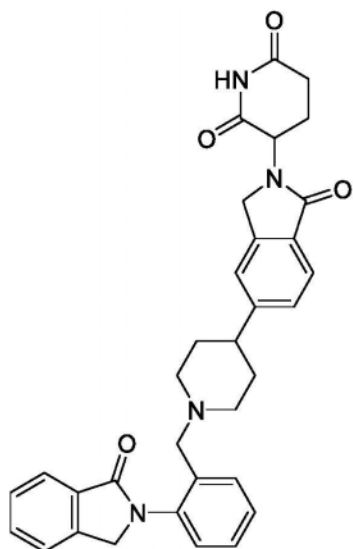




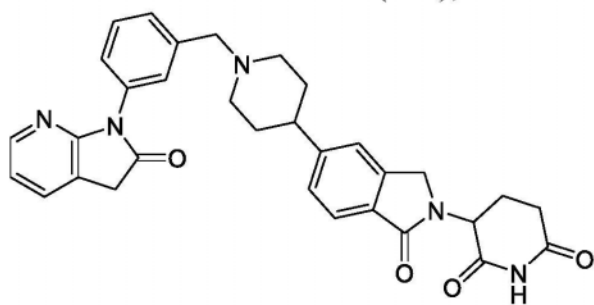




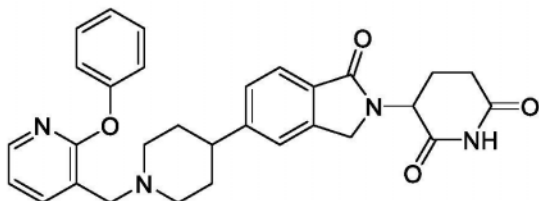




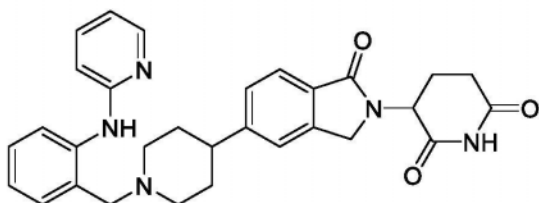
(117),



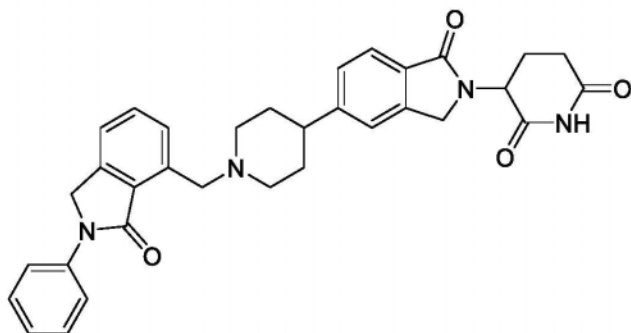
(118),



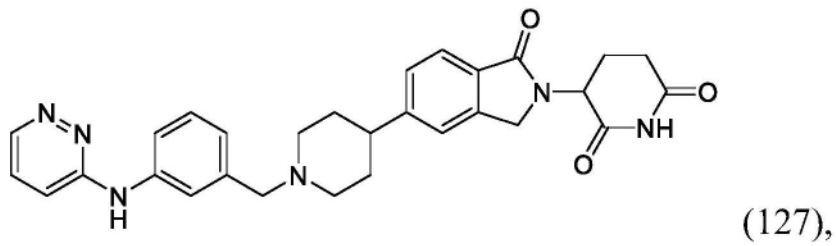
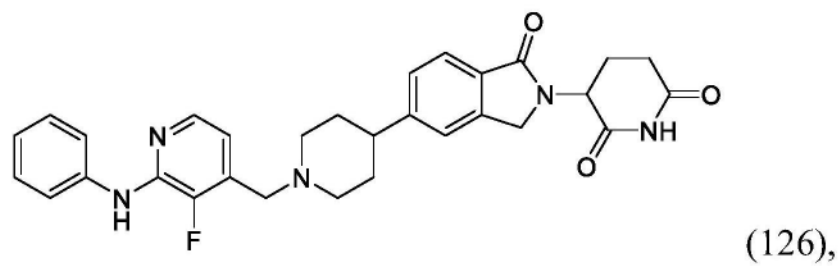
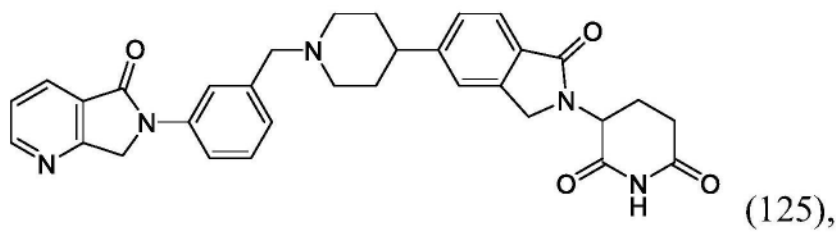
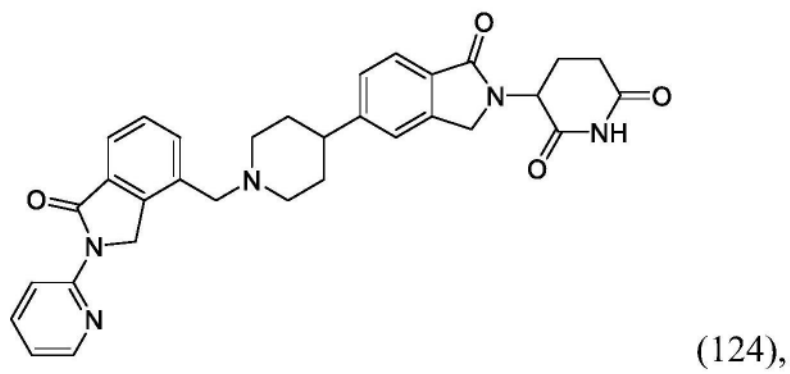
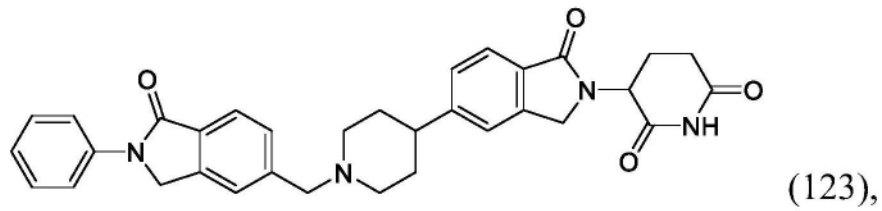
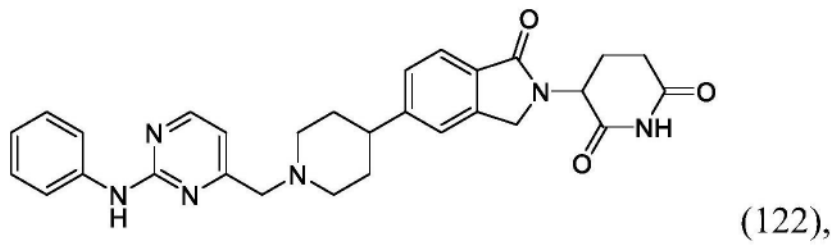
(119),

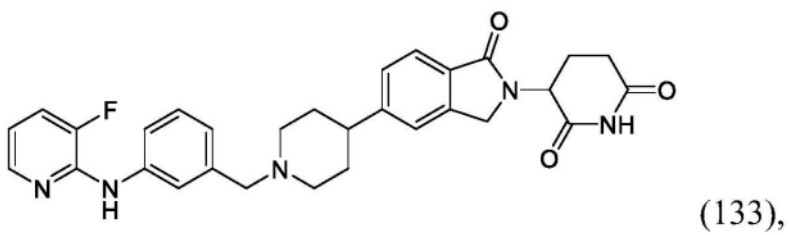
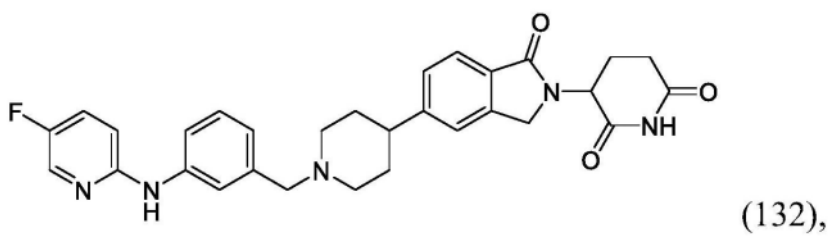
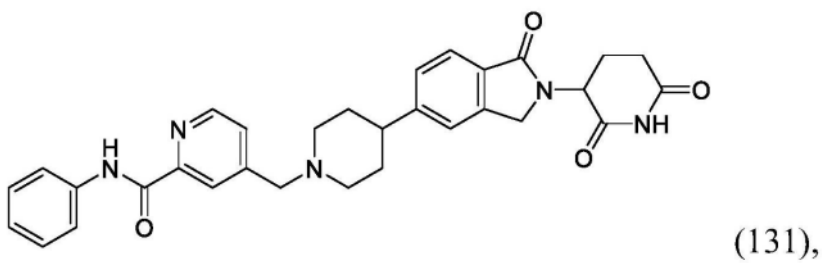
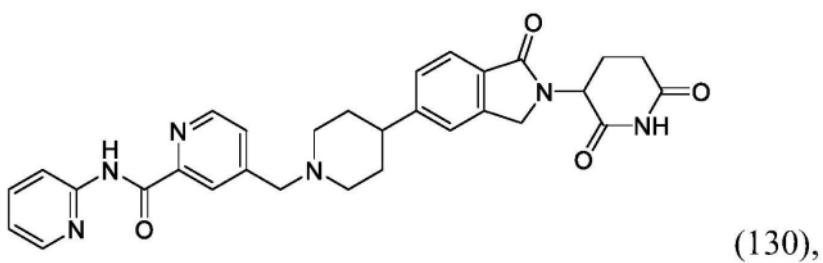
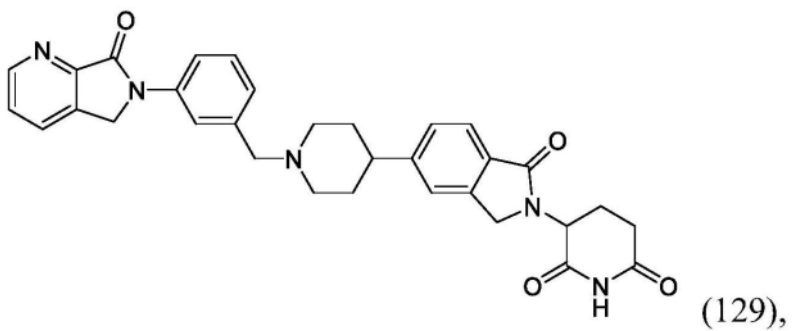
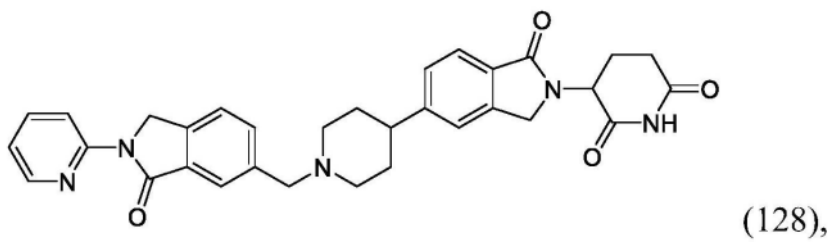


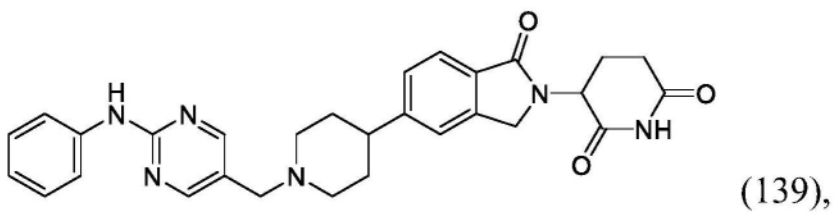
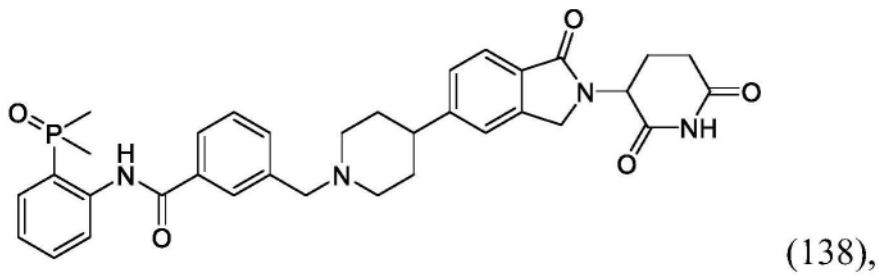
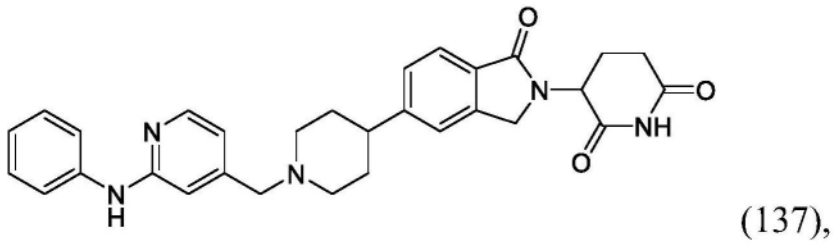
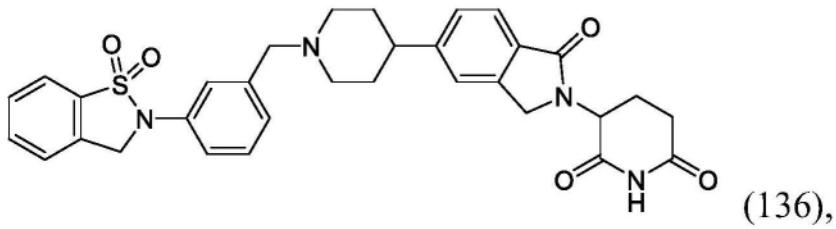
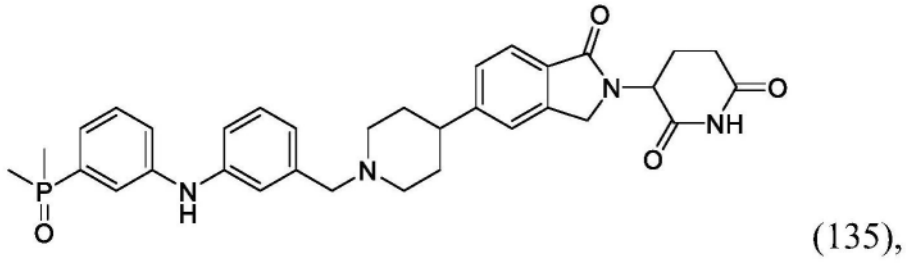
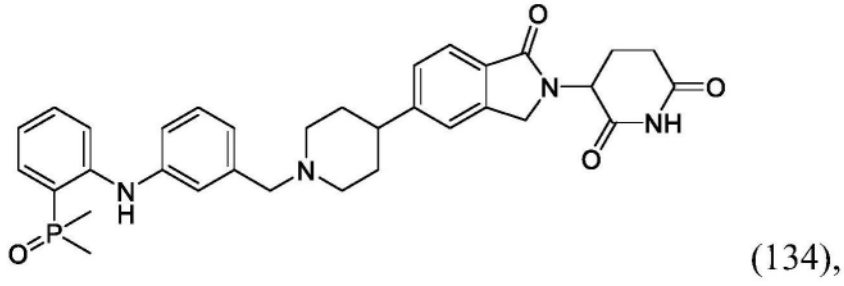
(120),

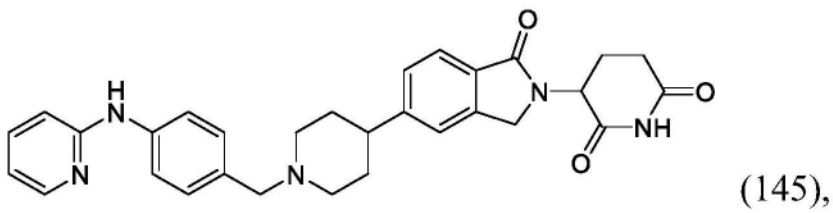
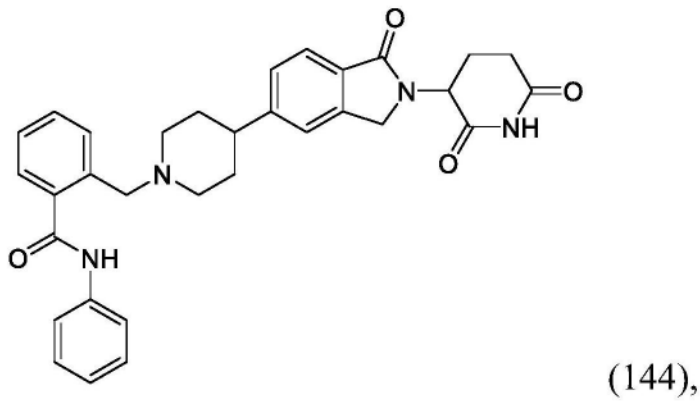
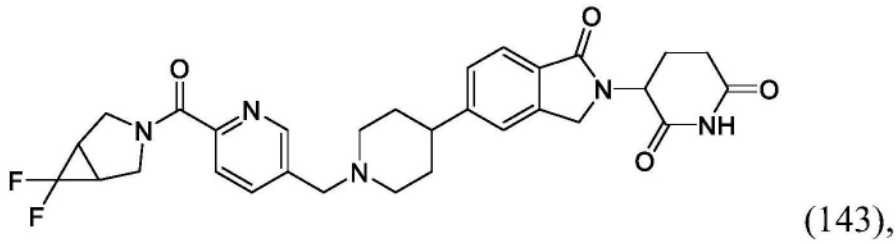
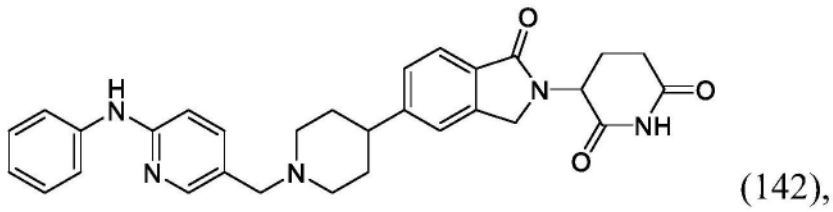
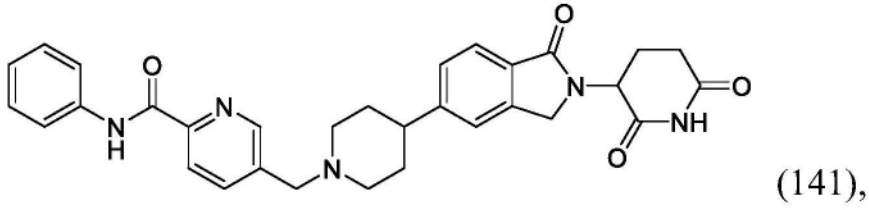
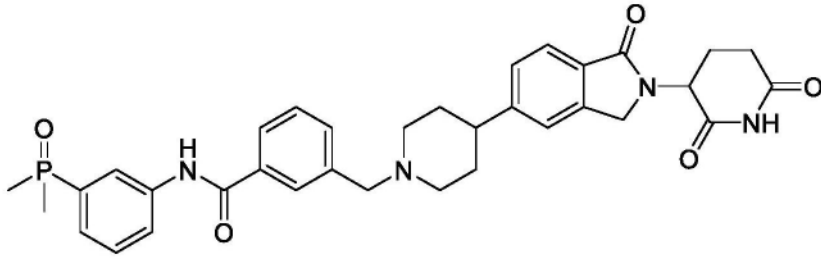


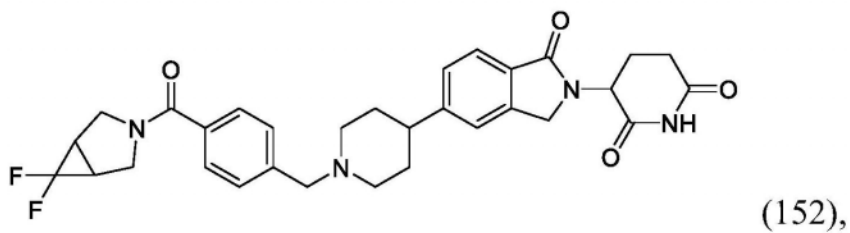
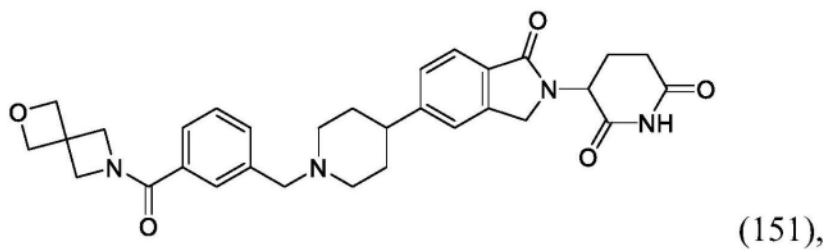
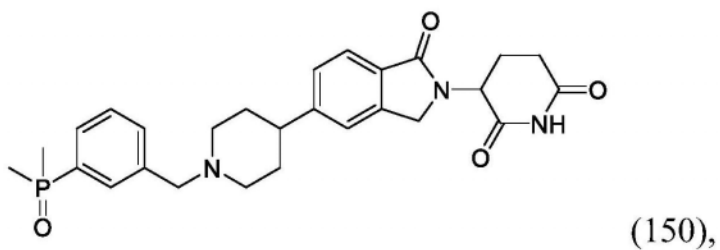
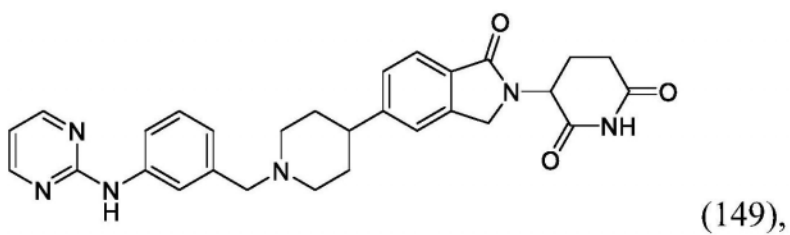
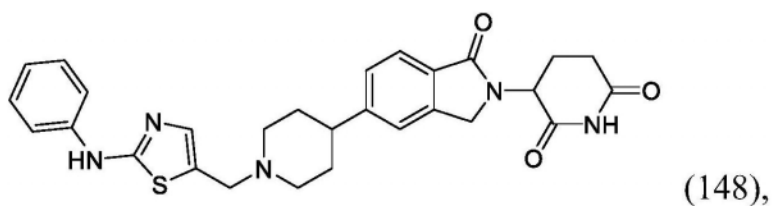
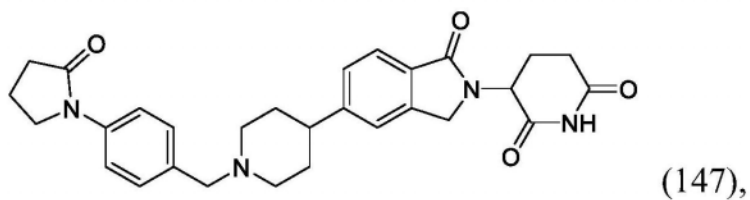
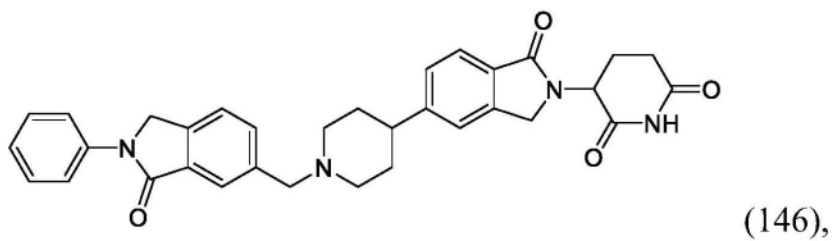
(121),

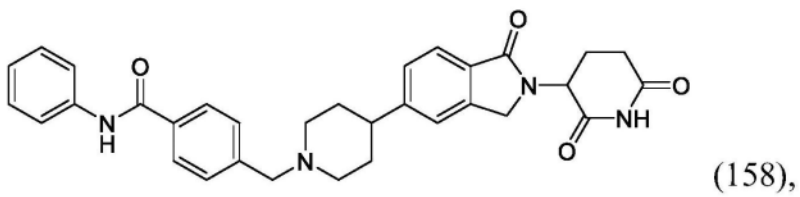
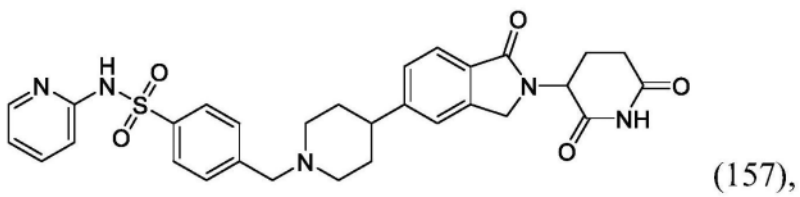
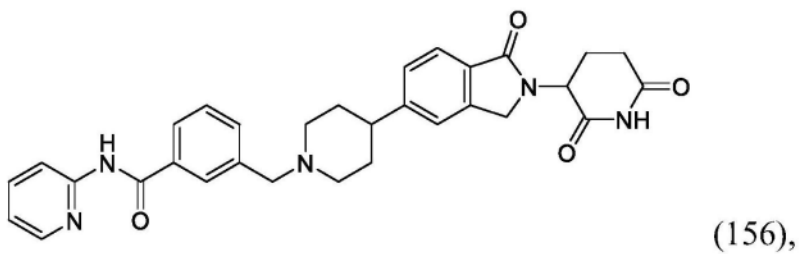
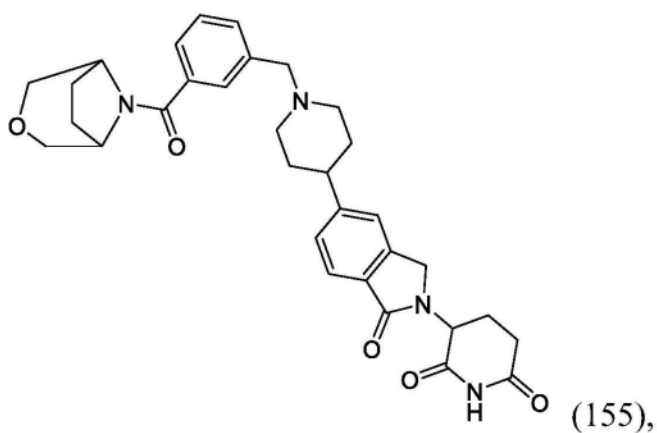
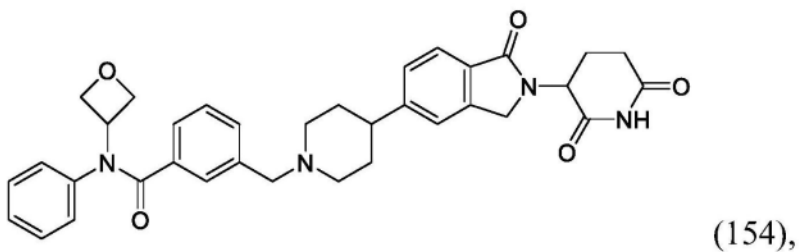
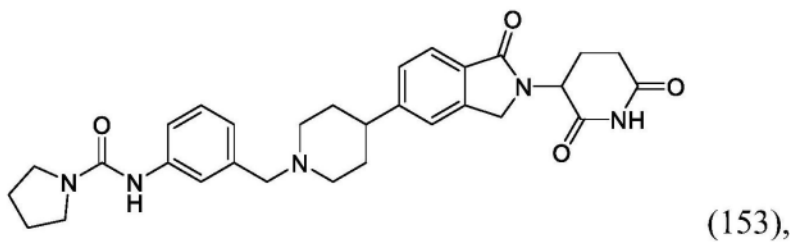


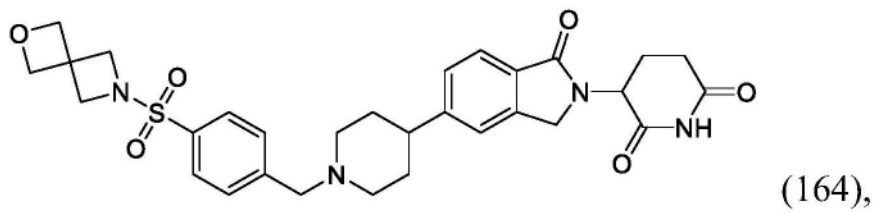
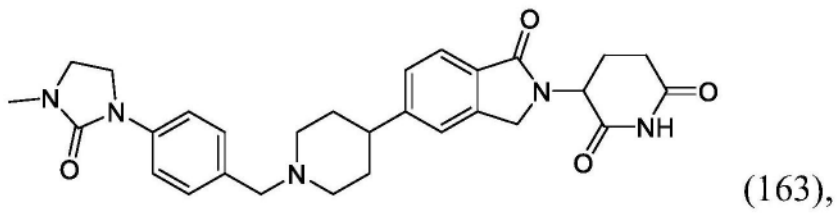
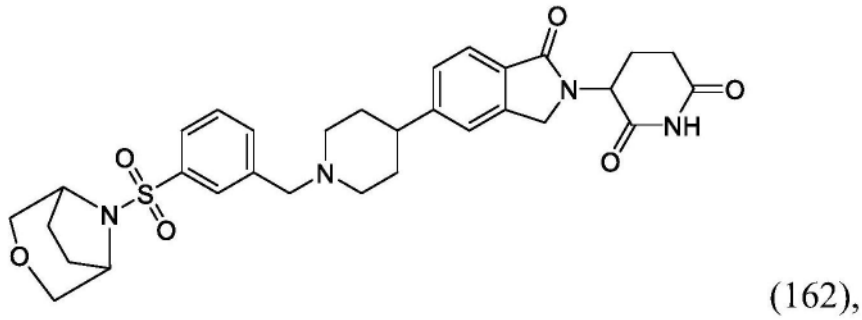
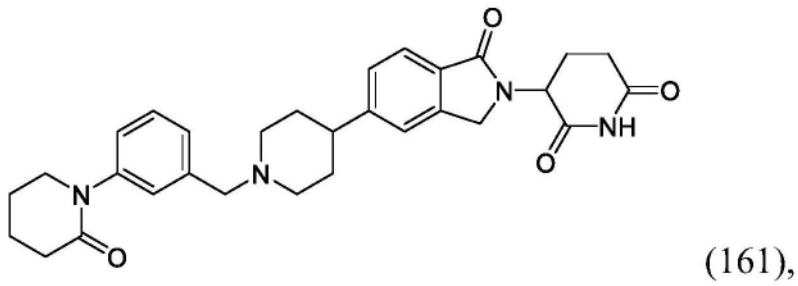
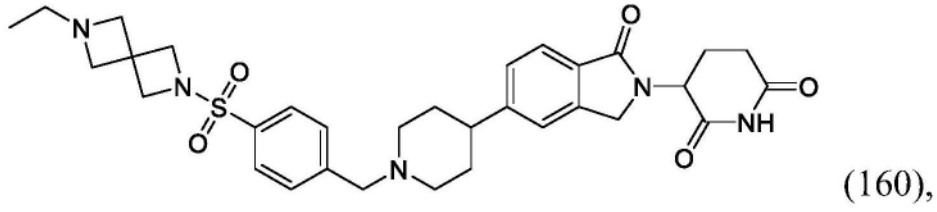
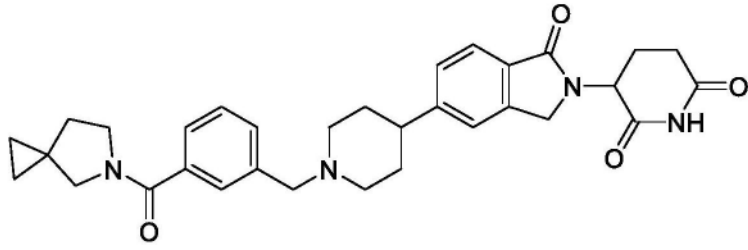


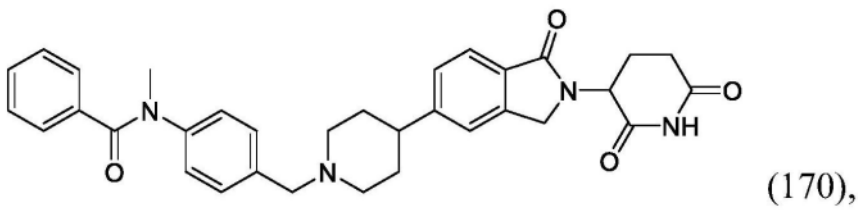
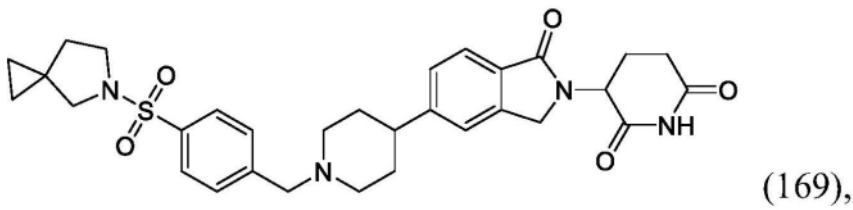
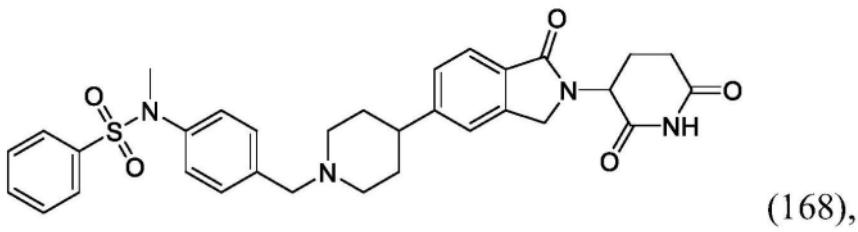
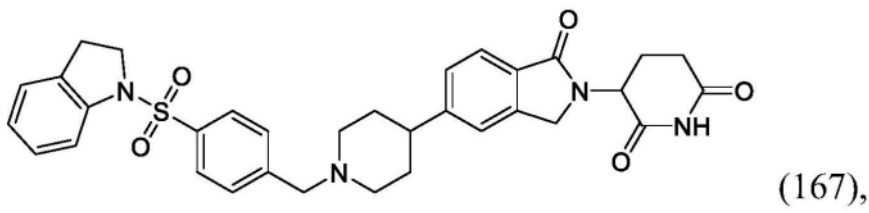
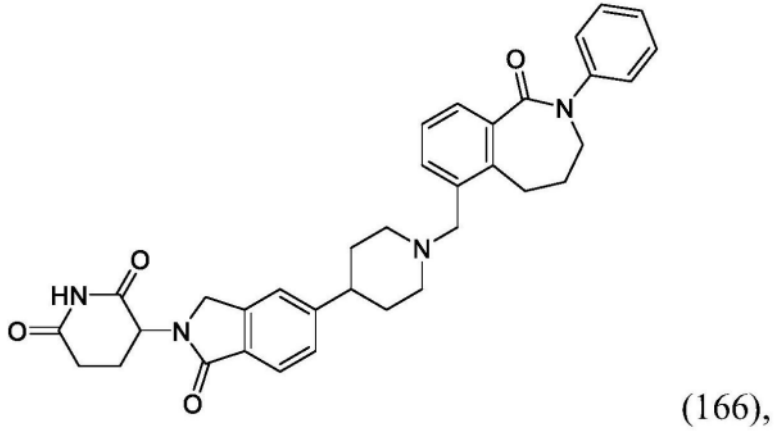
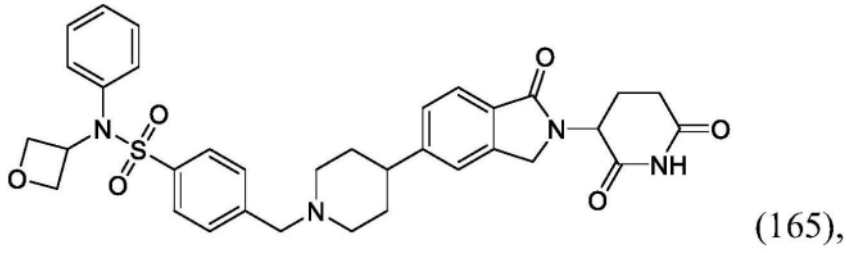


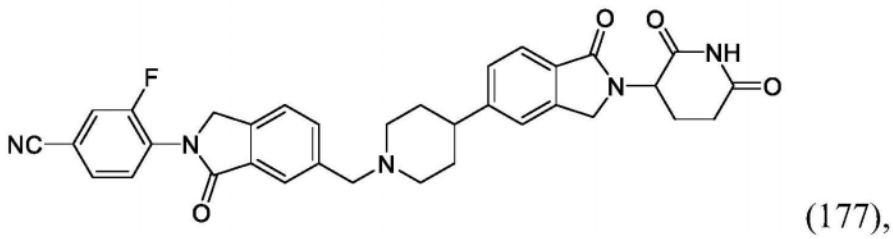
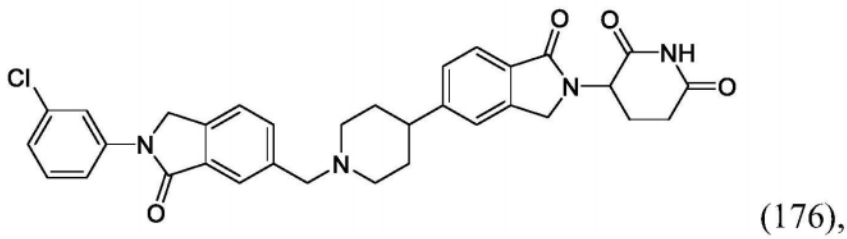
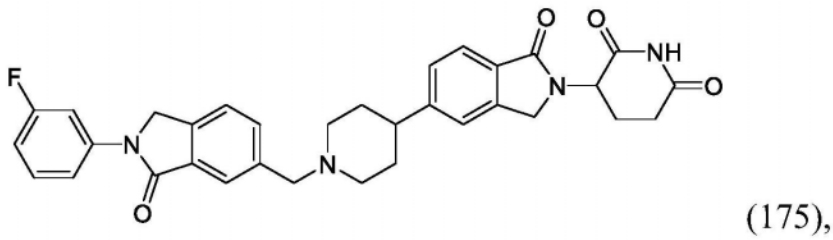
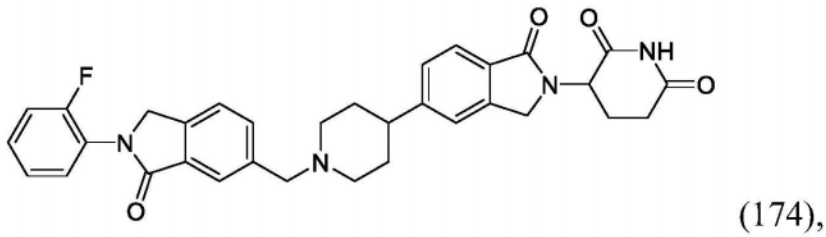
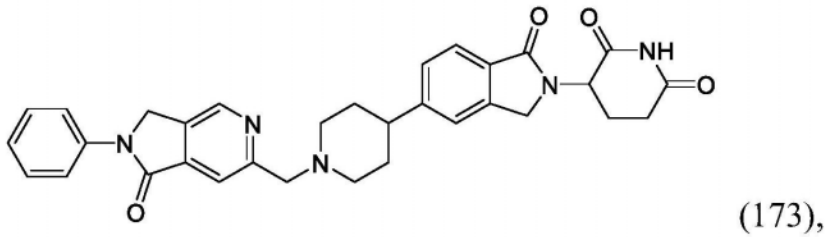
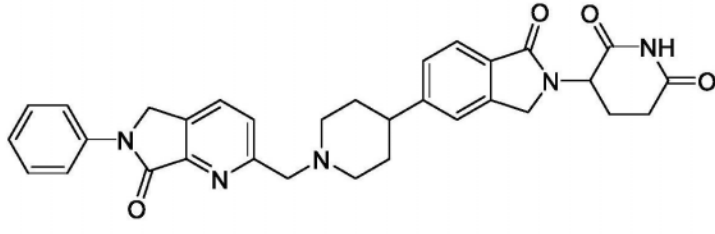
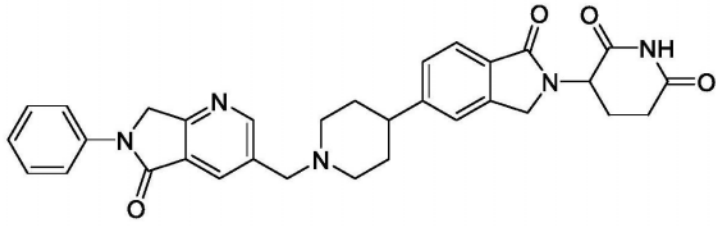


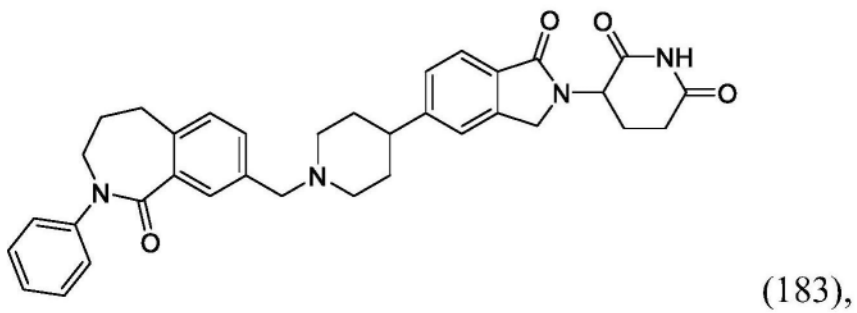
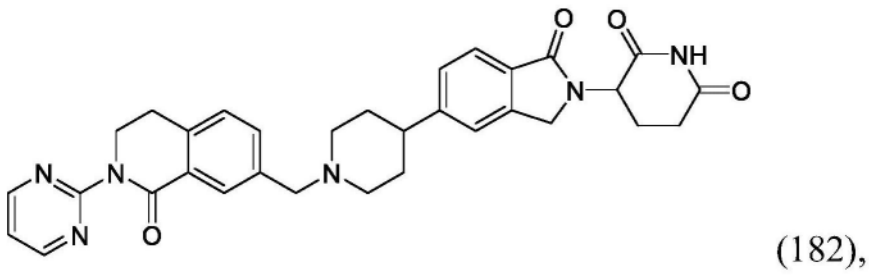
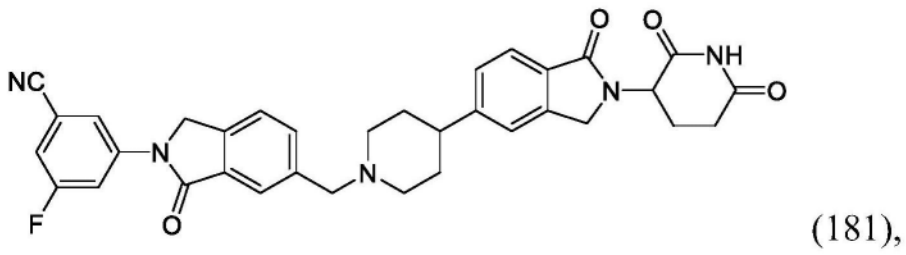
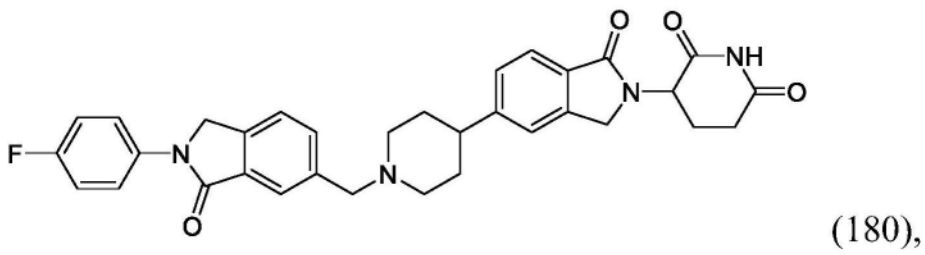
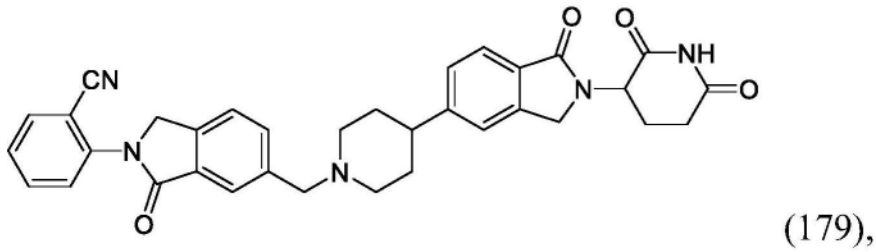
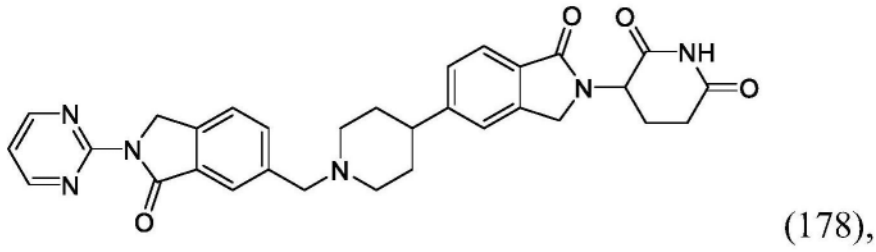


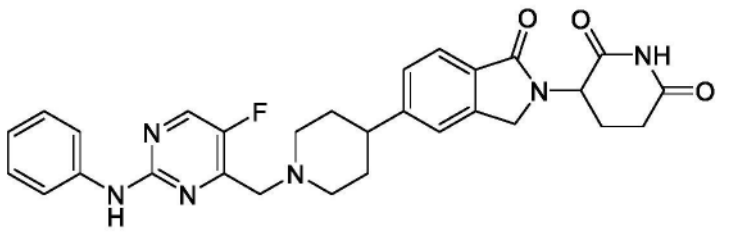
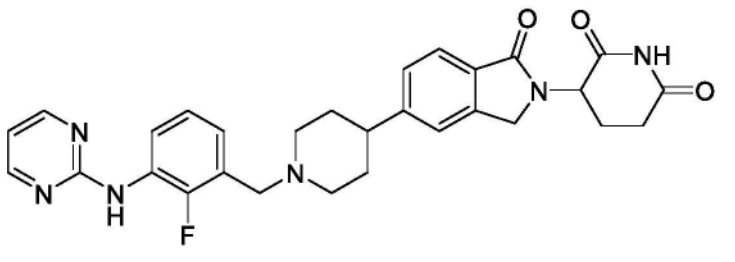
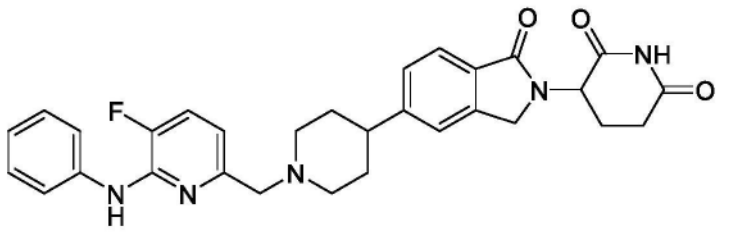
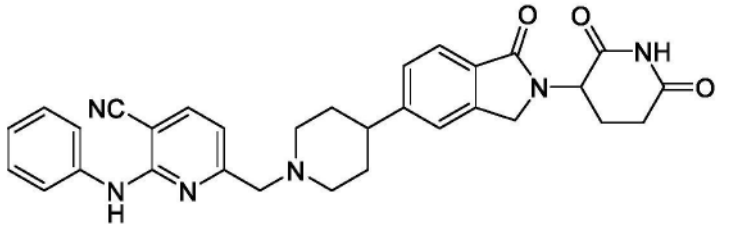
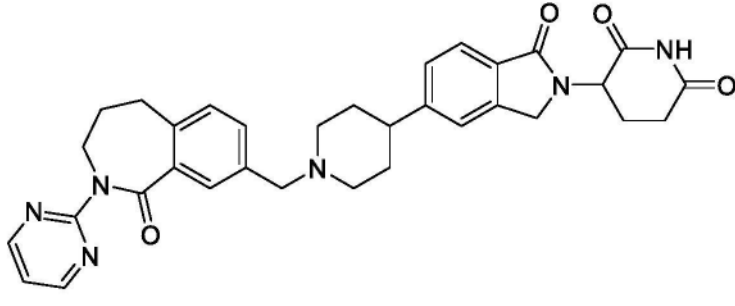
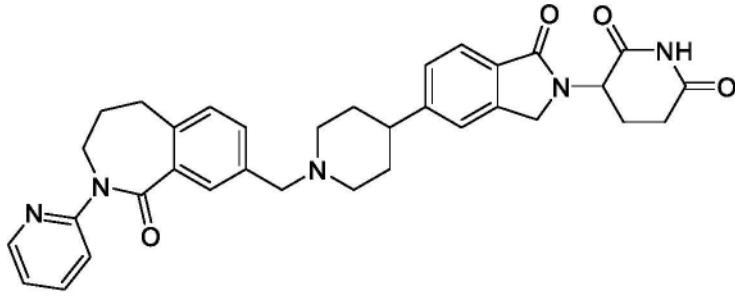


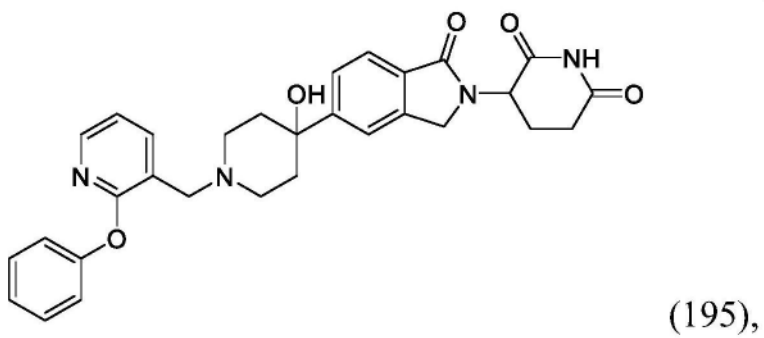
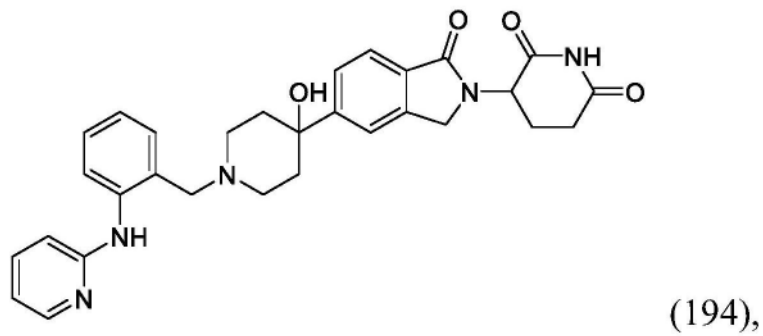
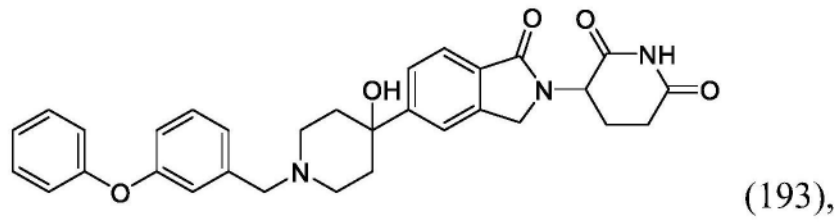
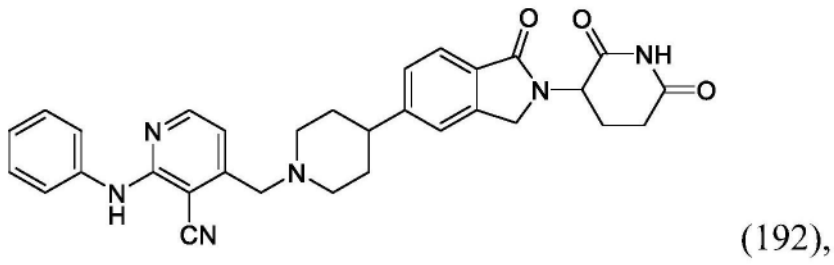
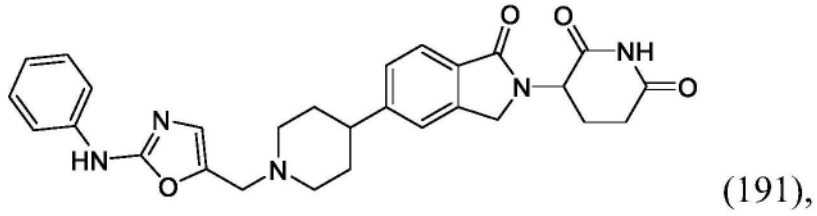
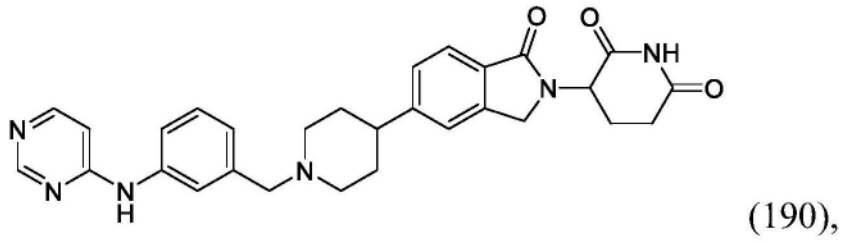


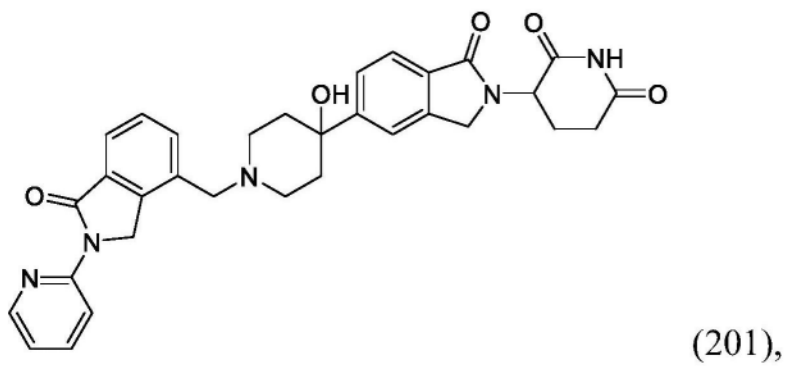
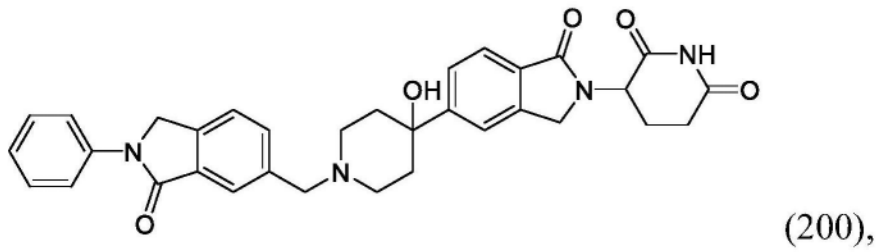
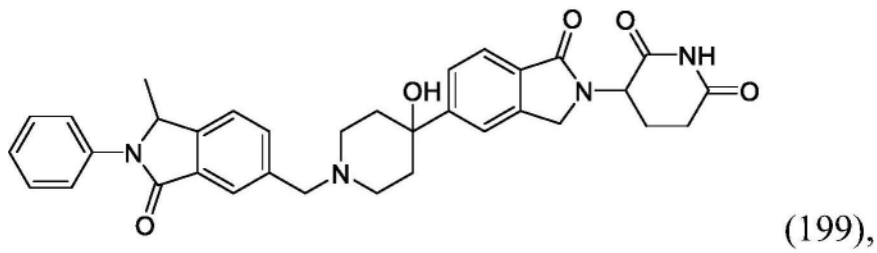
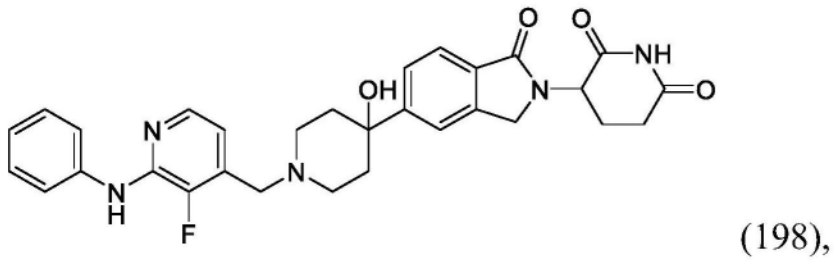
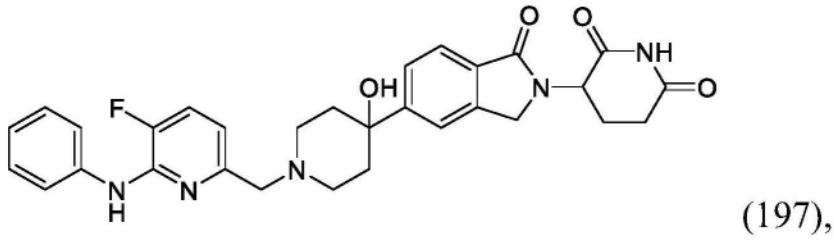
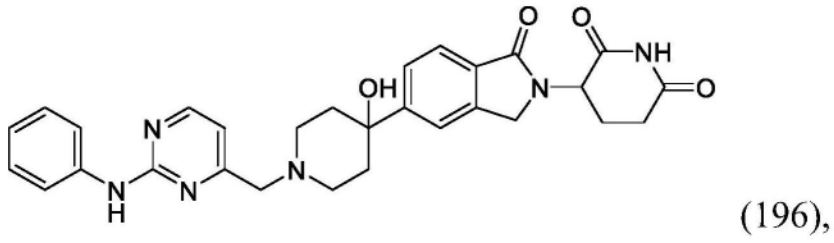


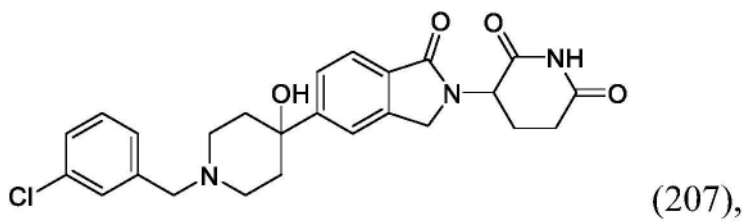
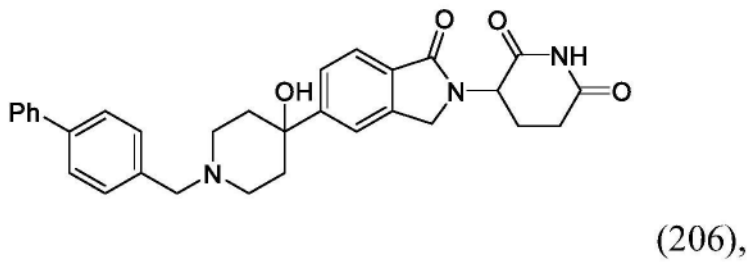
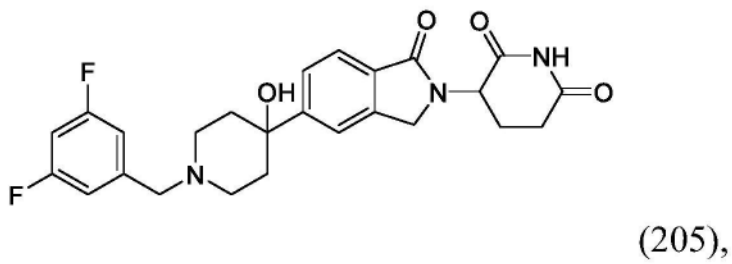
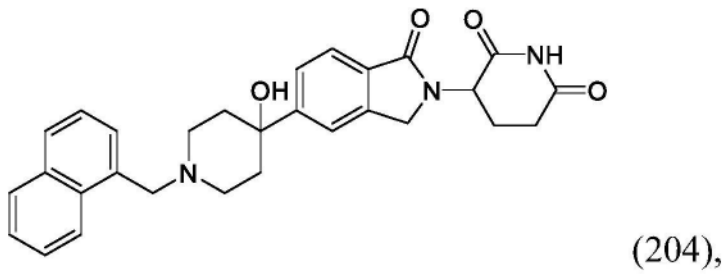
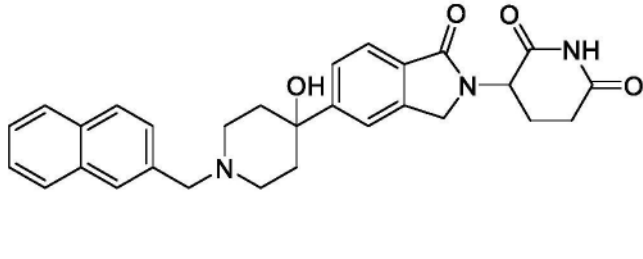
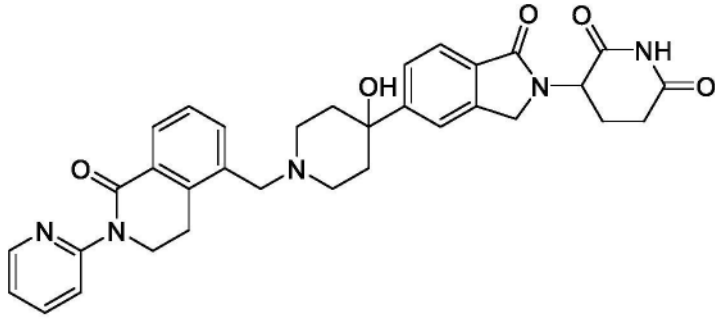


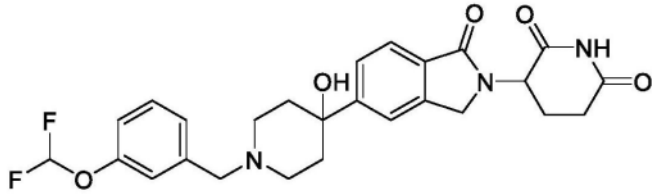




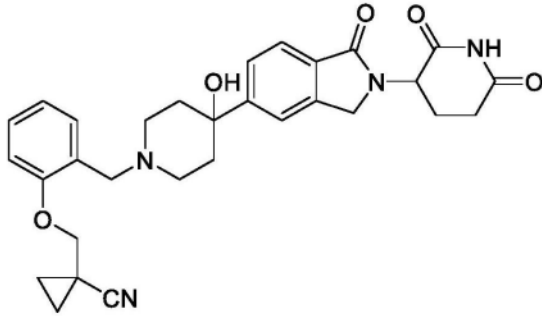




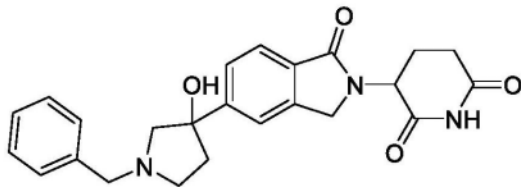




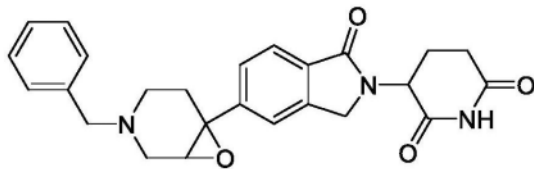
(208),



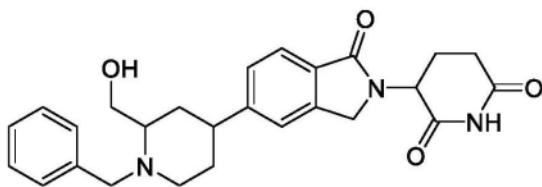
(209),



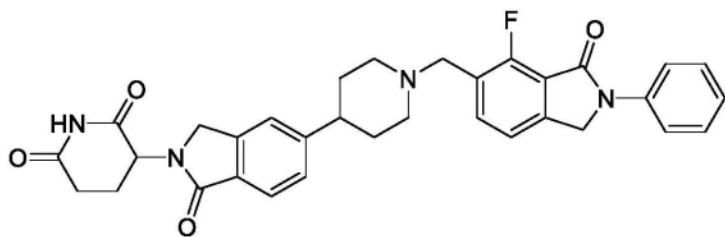
(210),



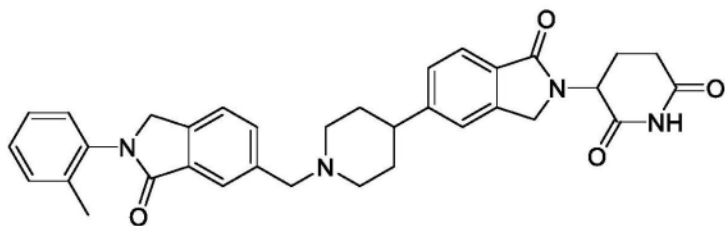
(211),



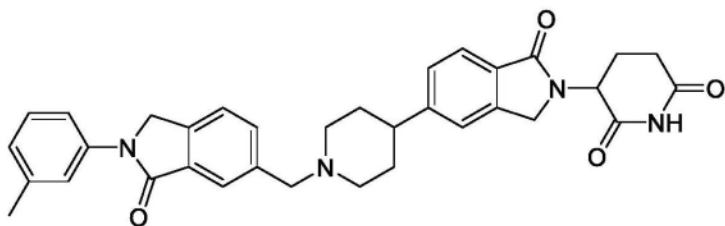
(212),



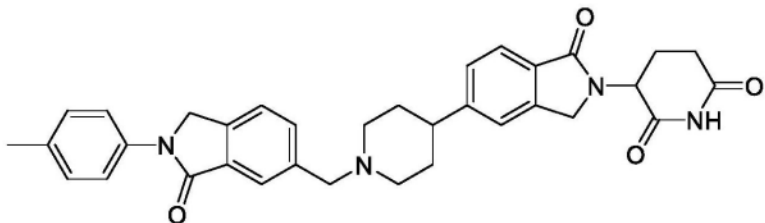
(213),



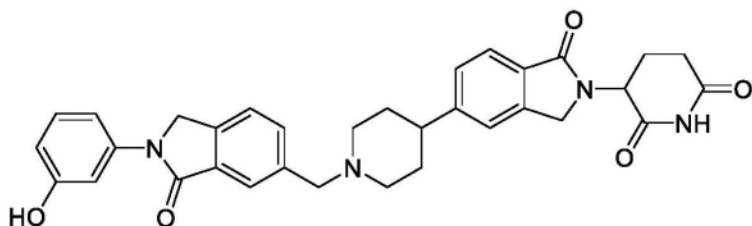
(214),



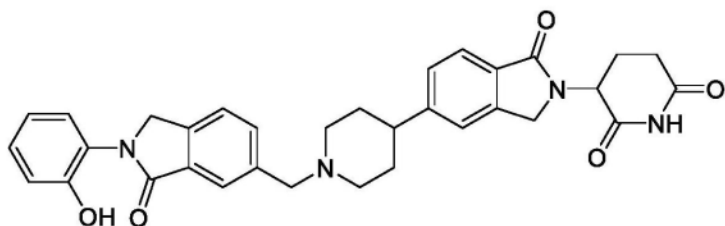
(215),



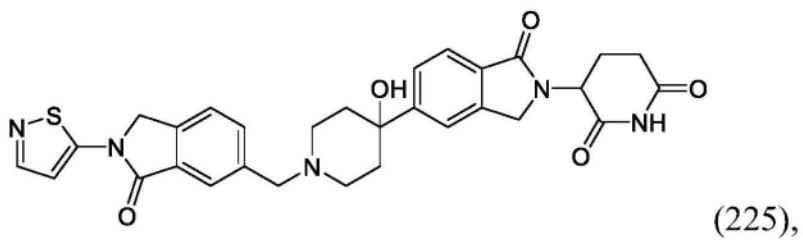
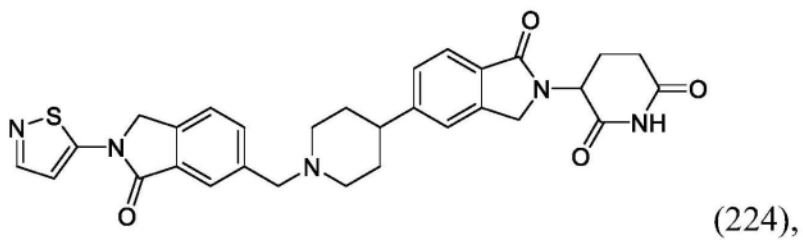
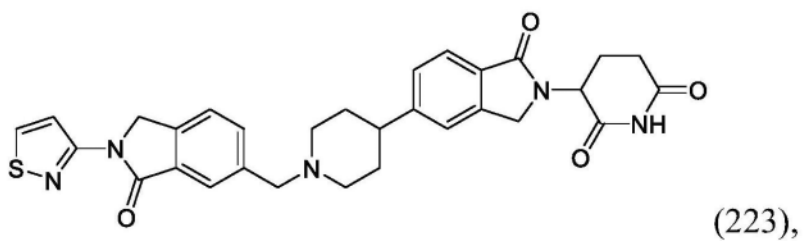
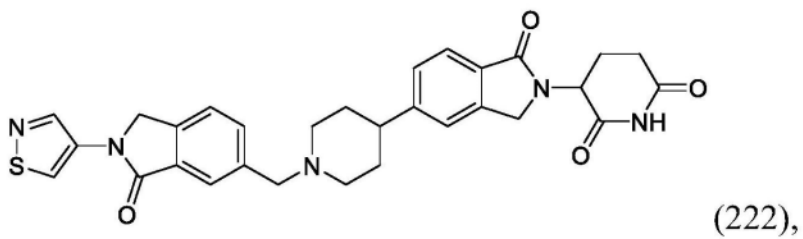
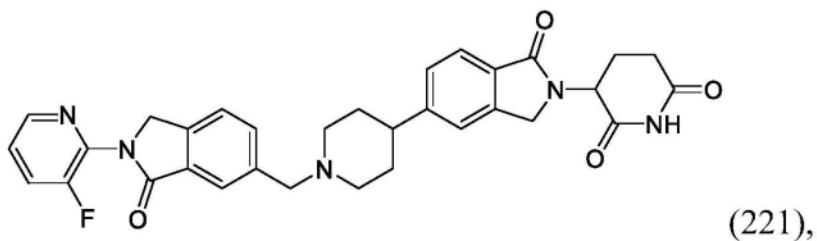
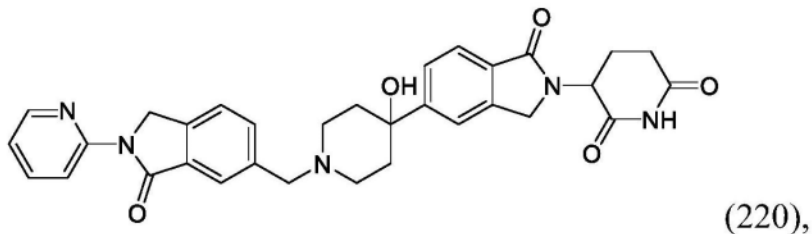
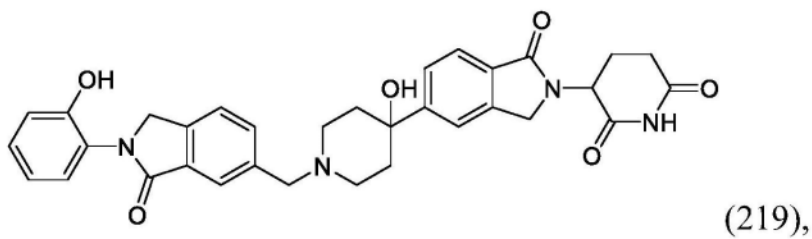
(216),

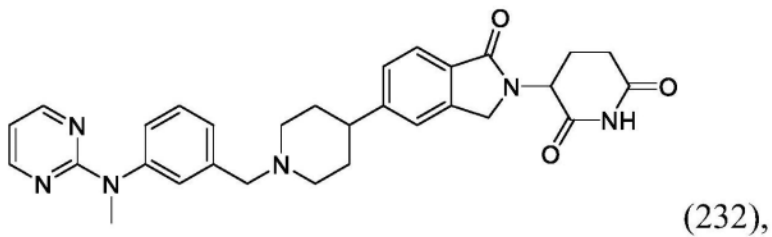
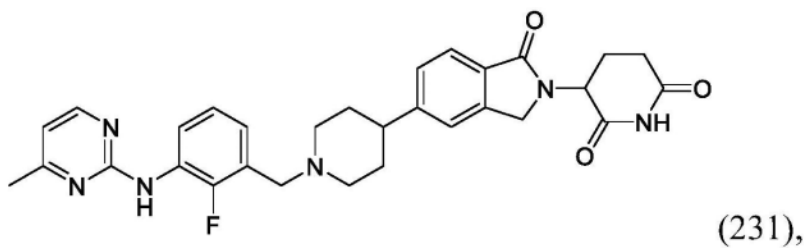
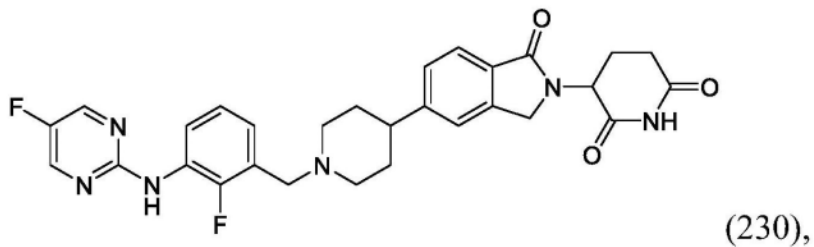
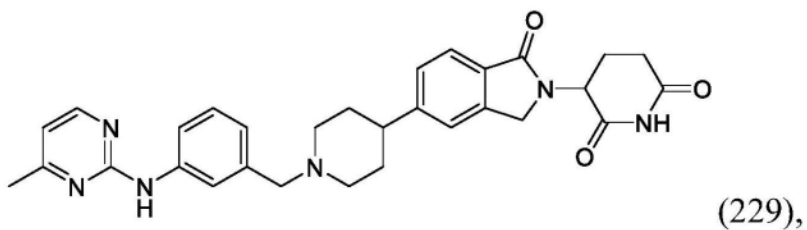
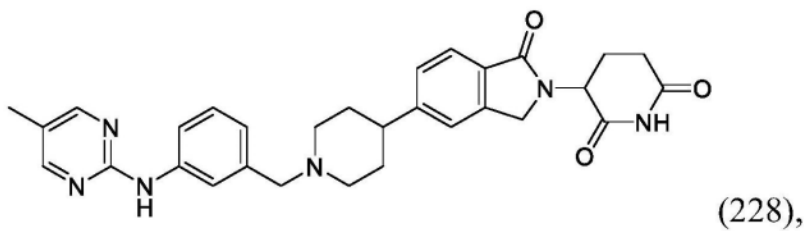
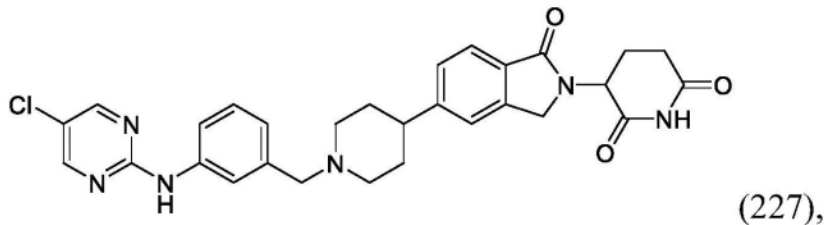
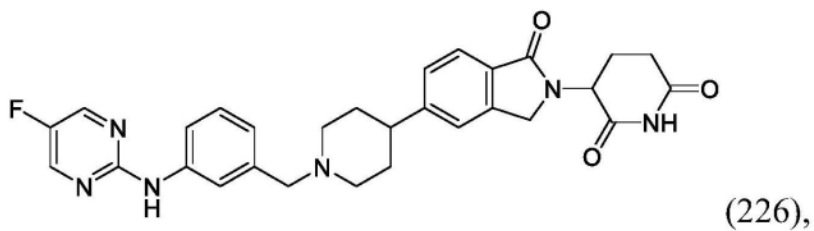


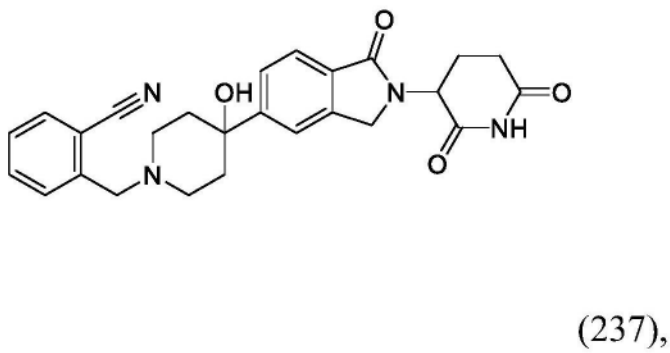
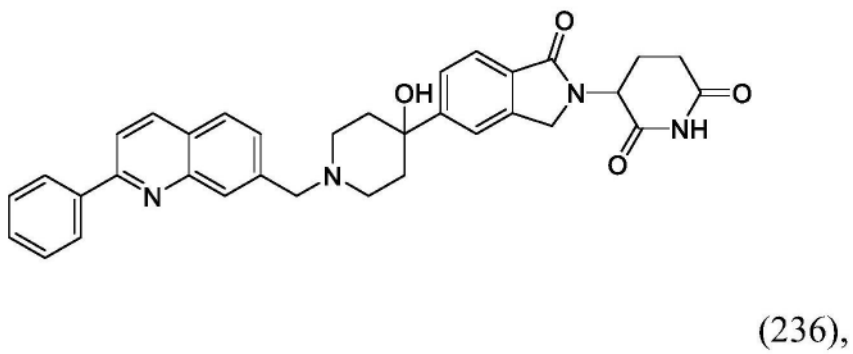
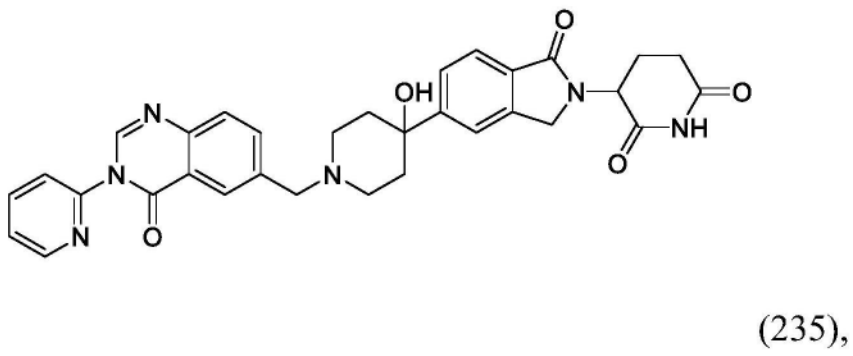
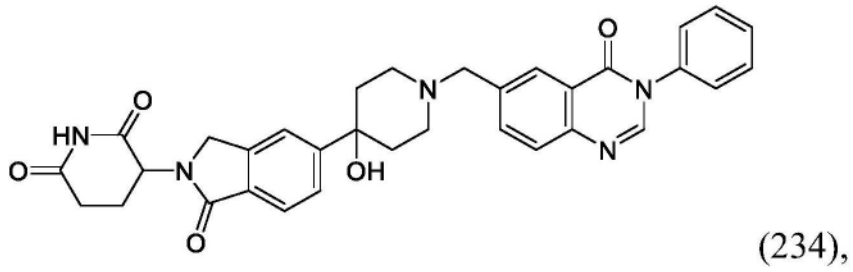
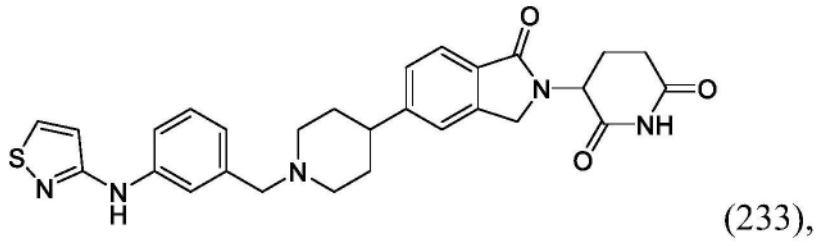
(217),

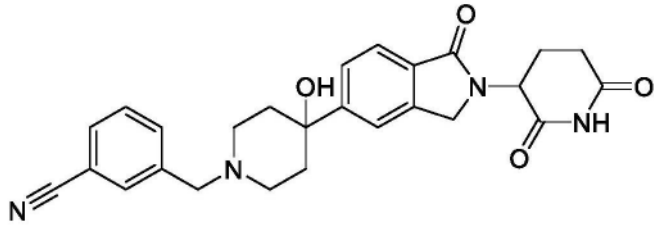


(218),

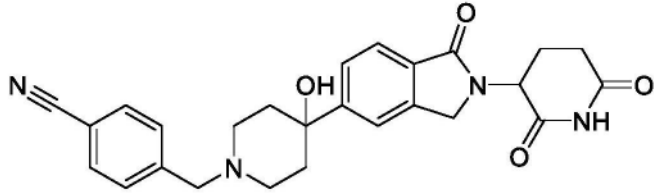




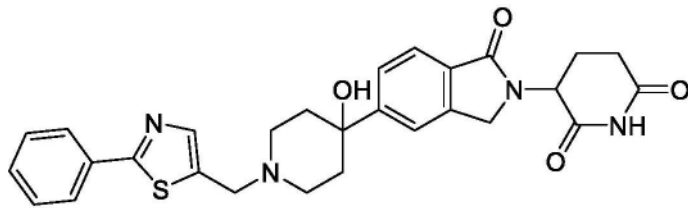




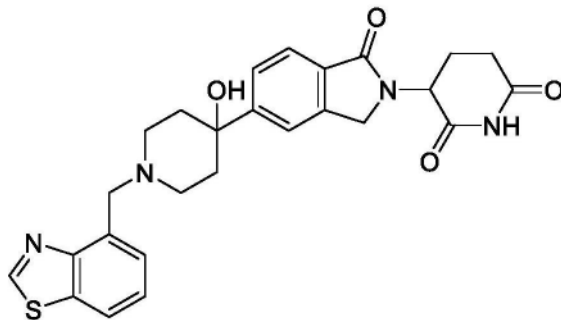
(238),



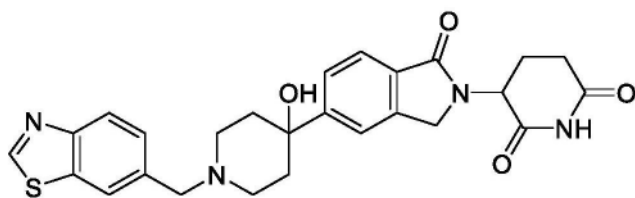
(239),



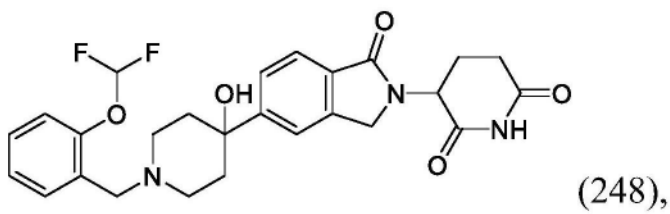
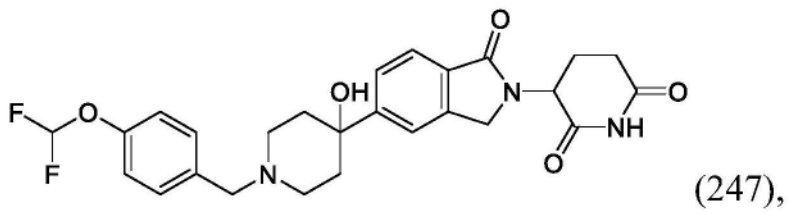
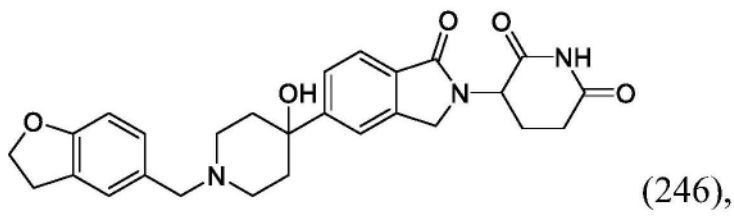
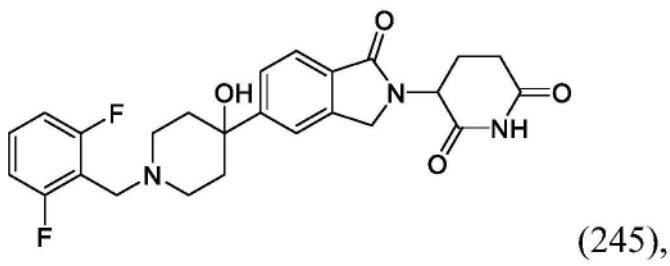
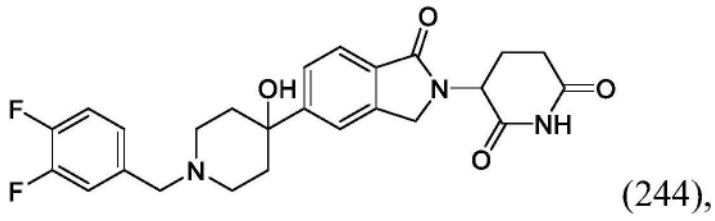
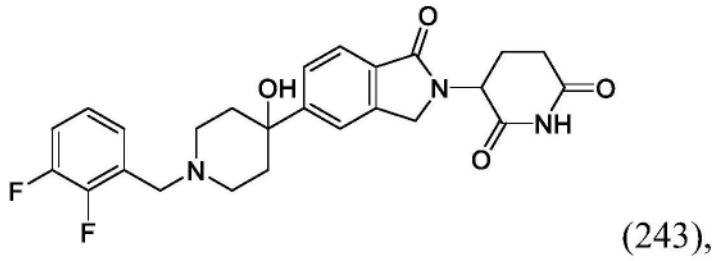
(240),

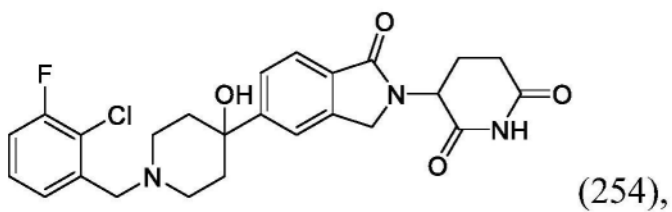
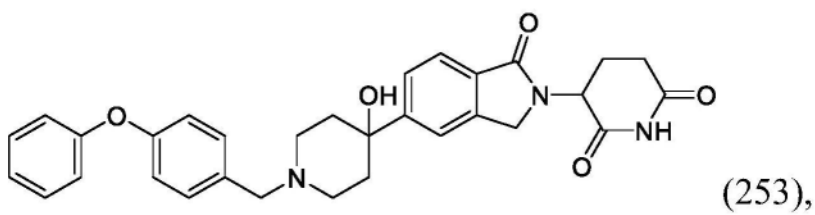
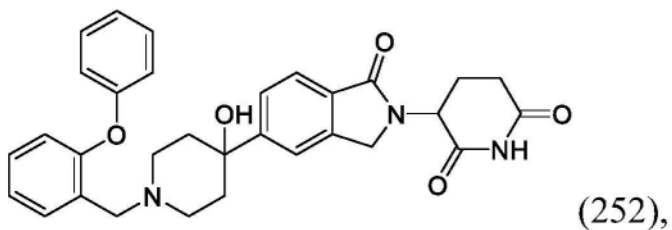
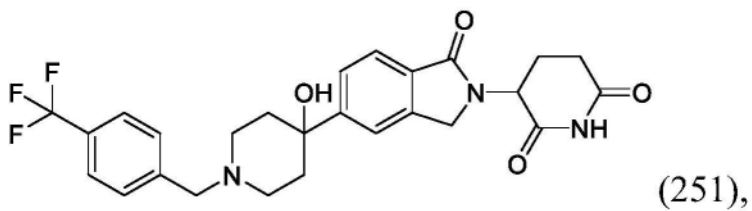
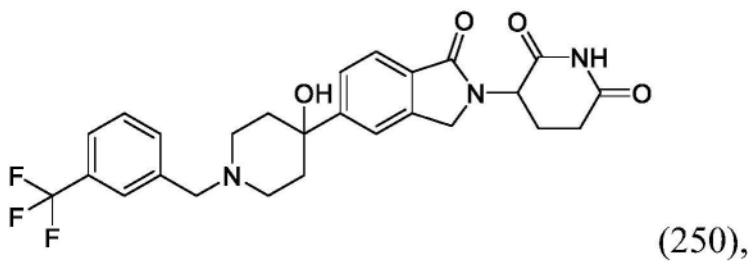
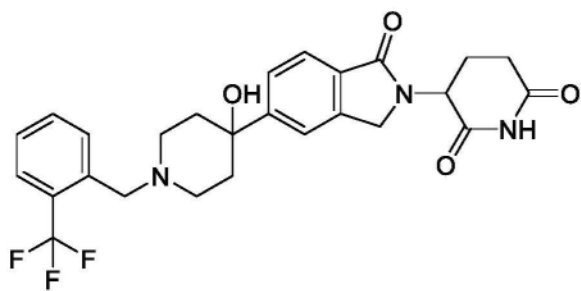


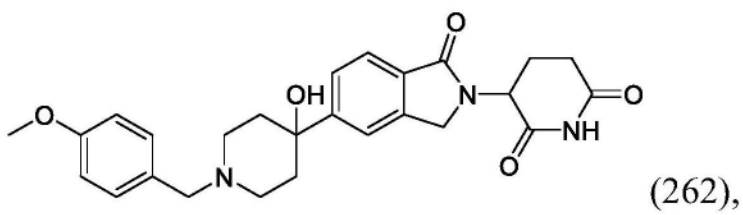
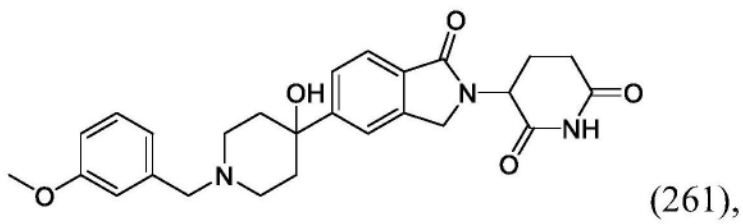
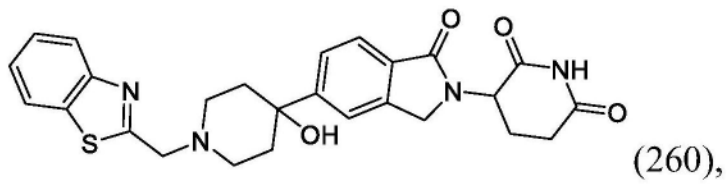
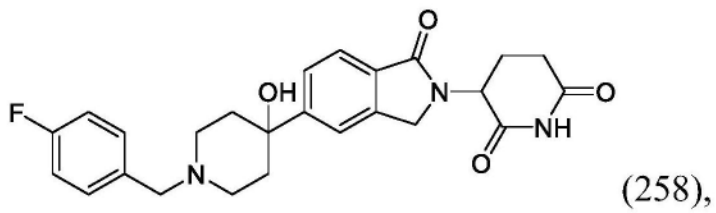
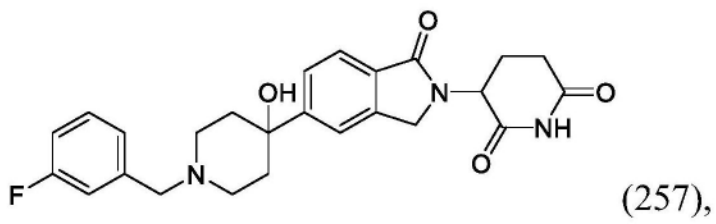
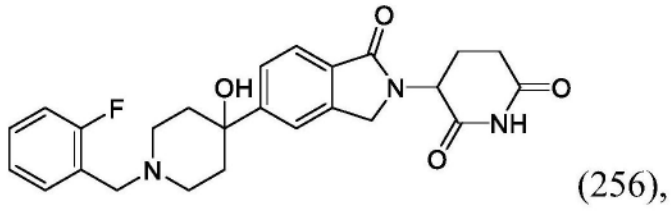
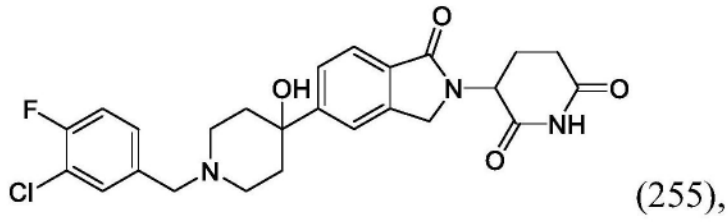
(241),

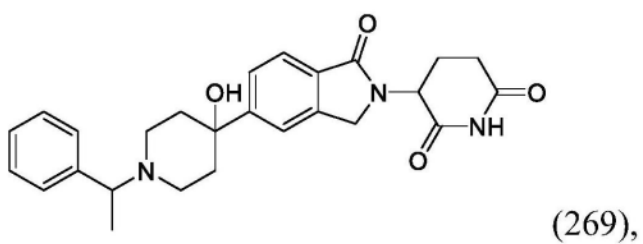
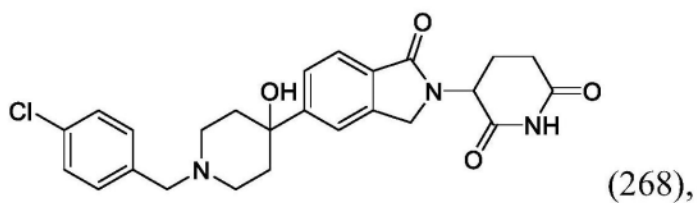
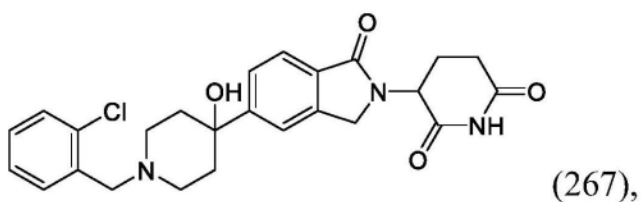
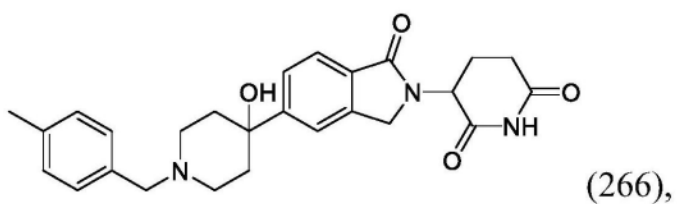
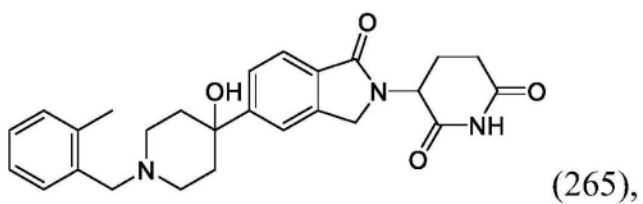
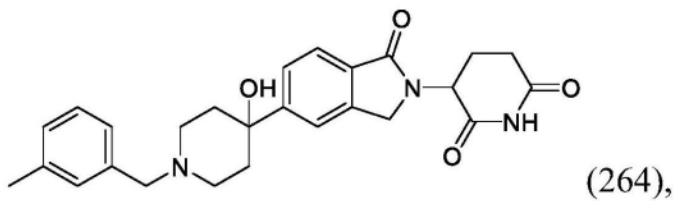
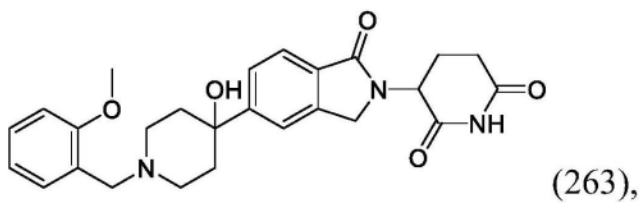


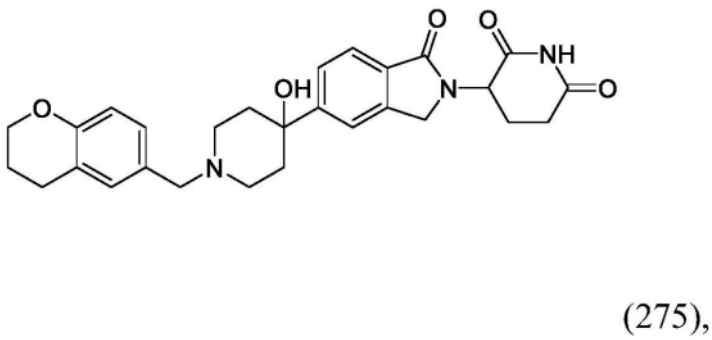
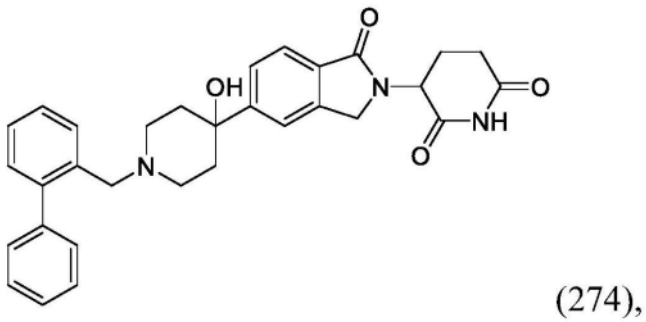
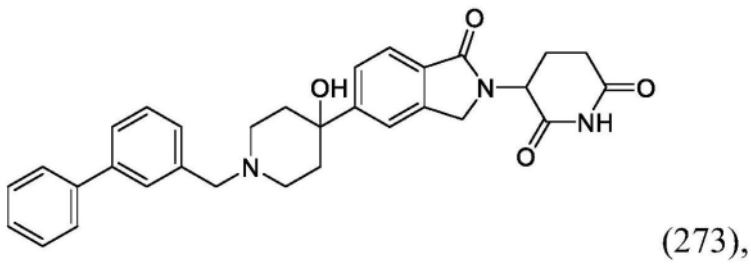
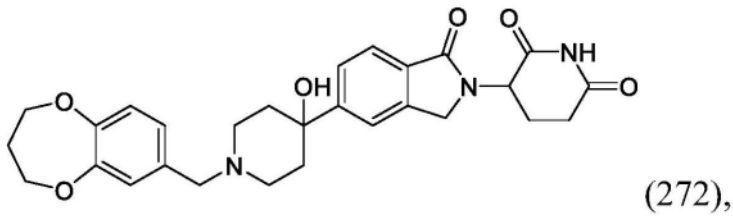
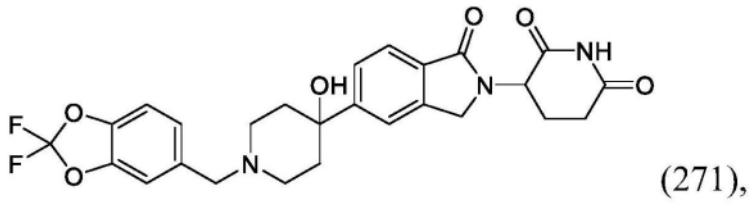
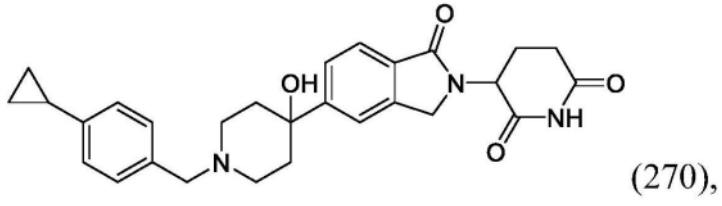
(242),

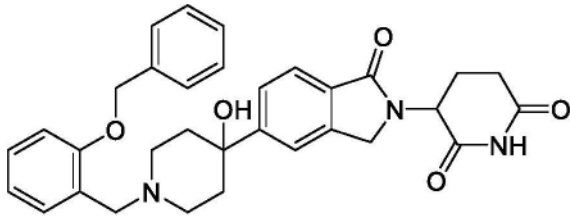




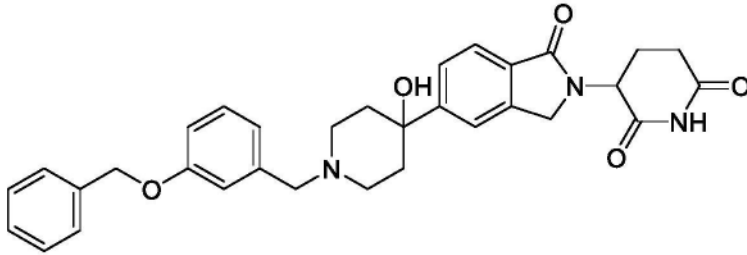




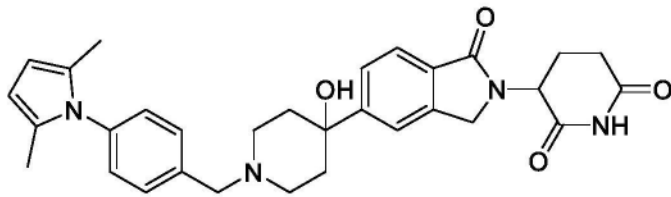




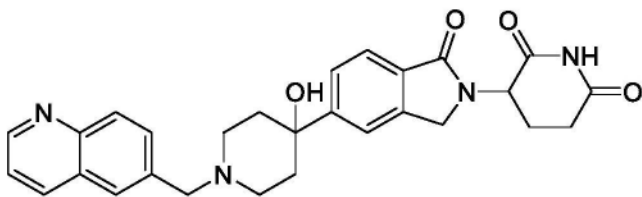
(276),



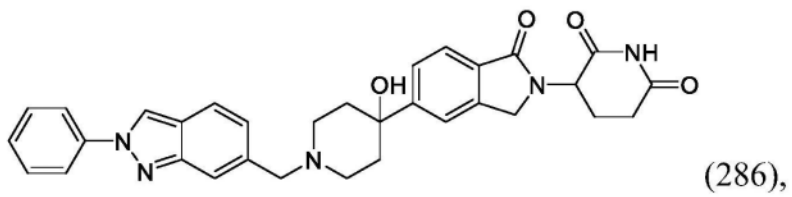
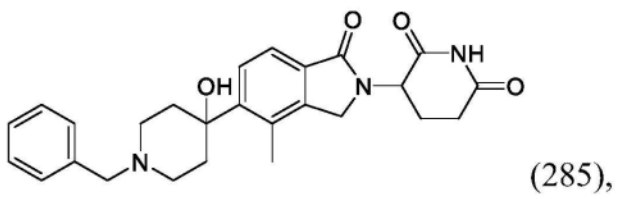
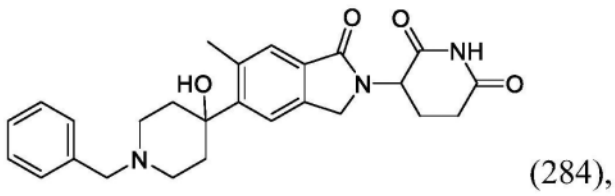
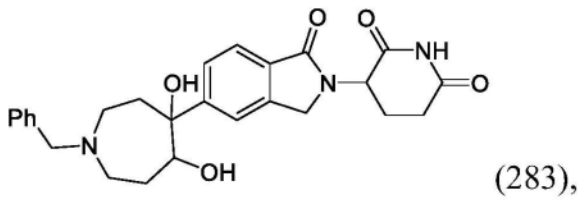
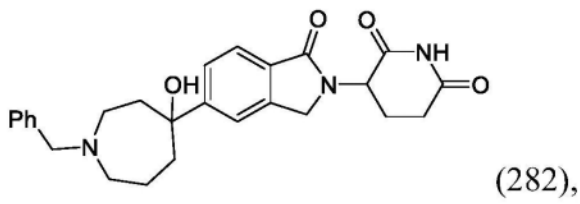
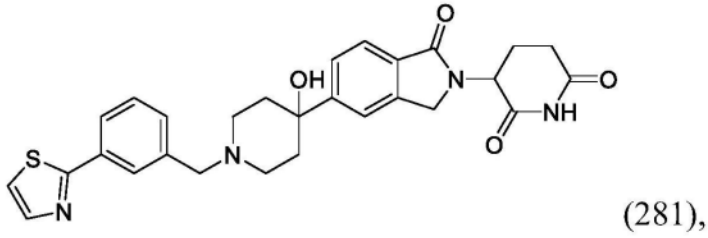
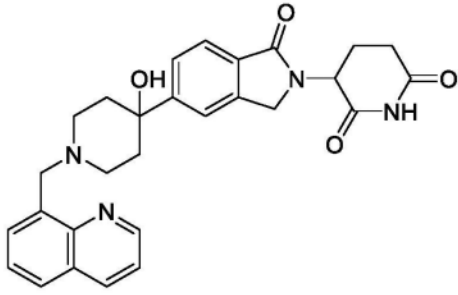
(277),

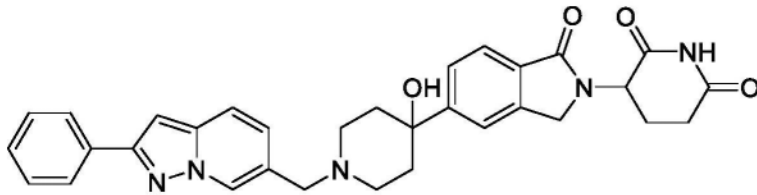


(278),



(279),





或其药学上可接受的盐、水

(287)

合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

24. 根据权利要求1到23中任一项所述的化合物,其为药学上可接受的盐的形式。

25. 一种药物组合物,其包含治疗有效量的权利要求1-23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,以及药学上可接受的载体。

26. 根据权利要求25所述的药物组合物,其中所述化合物为共晶形式。

27. 一种治疗疾病或病症的方法,所述疾病或病症与IKZF2 (Helios) 相关且将受益于IKZF2降解,所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的权利要求1-23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

28. 根据权利要求27所述的方法,其中所述疾病或病症是癌症。

29. 根据权利要求28所述的方法,其中所述癌症是T细胞白血病或T细胞淋巴瘤。

30. 根据权利要求28所述的方法,其中所述癌症是霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤。

31. 根据权利要求28所述的方法,其中所述癌症是骨髓性白血病。

32. 根据权利要求28所述的方法,其中所述癌症是非小细胞肺癌 (NSCLC)。

33. 根据权利要求28所述的方法,其中所述癌症是黑色素瘤。

34. 根据权利要求28所述的方法,其中所述癌症是三阴性乳腺癌 (TNBC)。

35. 根据权利要求28所述的方法,其中所述癌症是鼻咽癌 (NPC)。

36. 根据权利要求28所述的方法,其中所述癌症是微卫星稳定的结肠直肠癌 (mssCRC)。

37. 根据权利要求28所述的方法,其中所述癌症为胸腺瘤。

38. 根据权利要求28所述的方法,其中所述癌症为类癌。

39. 根据权利要求28所述的方法,其中所述癌症为胃肠间质瘤 (GIST)。

## HELIOS的小分子降解剂及其使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 根据35 U.S.C. §119 (e), 本申请要求2019年10月30日提交的美国临时申请号:62/928,139、2020年6月5日提交的美国临时申请号:63/035,272和2020年7月2日提交的美国临时申请号:63/047,411的优先权,这些申请的每一个通过引用的方式整体并入本文。

[0003] 政府许可权

[0004] 本发明是在政府的支持下,由美国国立卫生研究院 (NIH) 授予的R01CA21460803号基金资助下完成的。政府对这项发明有一定的权利。

### 背景技术

[0005] 酰亚胺分子(例如沙利度胺及其类似物)与Cereblon (CRBN) 结合,Cereblon是普遍表达的cullin环连接酶4 (CUL4) -RBX1-DDB1-CRBN (CUL4CRBN) E3连接酶的底物衔接子(Kronke et al., Science 343:301-305 (2014); Ito et al., Science 327:1345-1350 (2010))。这导致新底物(即Ikaros (IKZF1) 和Aiolos (IKZF3))的募集、泛素化和随后的蛋白酶体降解,但不包括IKZF锌指转录因子家族的任何其他成员。预计酰亚胺类似物CC-885在诱导Helios降解方面具有一定活性,但也诱导关键翻译终止因子GSPT1的降解(Matyskiela et al., Nature 535:252-257 (2016))。

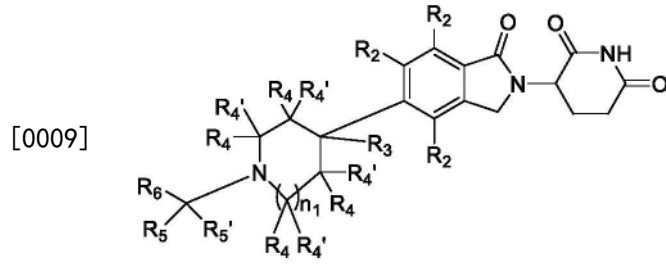
[0006] Helios (IKZF2) 是IKZF家族的成员,是T细胞活性和功能的关键调节因子。Helios的基因缺失导致增强的抗肿瘤免疫反应(Kim et al., Science 350:334-339 (2015))。值得注意的是,Helios在调节性T细胞中高度表达(Elkord et al., Expert Opin. Biol. Ther. 12:1423-1425 (2012)),所述调节性T细胞是限制效应T细胞活性的T细胞亚群。调节性T细胞中Helios的选择性缺失导致抑制活性的丧失和效应T细胞功能的获得(Najagawa et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 113:6248-6253 (2016); Yates et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 115:2162-2167 (2018))。因此,Helios是限制Tregs中T细胞效应子功能的关键因素。

[0007] 还报道了在慢性病毒感染(Crawford et al., Immunity 40:289-302 (2014), Doering et al., Immunity 37:1130-1144 (2012); Scott-Browne et al., Immunity 45:1327-1340 (2016))和肿瘤(Martinez et al., Immunity 42:265-278 (2015); Mognol et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 114:E2776-E2785 (2017); Pereira et al., J. Leukoc. Biol. 102:601-615 (2017); Singer et al., Cell 166:1500-1511 (2016); Schietinger et al., Immunity 45:389-401 (2016))的情况下,以及在功能障碍的嵌合抗原受体 (CAR) T细胞中(Long et al., Nat. Med. 21:581-590 (2015)) 16), Helios表达在“耗尽的”T细胞中上调。据报道,Helios和各种剪接异构体的过表达或异常表达出现在几种血液恶性肿瘤中,包括T细胞白血病和淋巴瘤(Nakase et al., Exp. Hematol. 30:313-317 (2002); Tabayashi et al., Cancer Sci. 98:182-188 (2007); Asanuma et al., Cancer Sci. 104:1097-1106 (2013))。此外,在混合谱系白血病 (MLL) 驱动的髓样白血病模型中敲除Helios有效地抑制了增殖并增加了细胞死亡(Park et al., J. Clin. Invest. 125:1286-

1298 (2015); Park et al., Cell Stem Cell 24:153-165 (2019))。

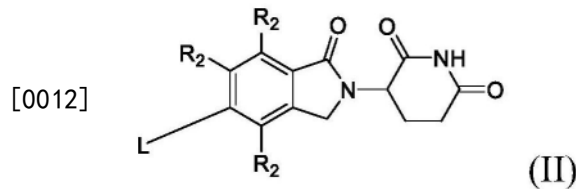
## 发明内容

[0008] 本发明的第一方面涉及具有由式 (I) 表示的结构化合物,或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体:



[0010] 其中 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_4'$ 、 $R_5$ 、 $R_5'$ 、 $R_6$ 和 $n_1$ 如本文所定义。

[0011] 本发明的第二方面涉及具有由式 (II) 表示的结构化合物,或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体:



[0013] 其中L和 $R_2$ 如本文所定义。

[0014] 本发明的另一方面涉及一种药物组合物,其包括治疗有效量的式 (I) 或 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,以及药学上可接受的载体。在一些实施方案中,药物组合物包含该化合物的共晶。

[0015] 本发明的另一方面涉及治疗将受益于IKZF2 (Helios) 降解的疾病或病症的方法。

[0016] 在一些实施方案中,所述疾病或病症是癌症。在一些实施方案中,所述癌症是T细胞白血病、T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、髓样白血病、非小细胞肺癌 (NSCLC)、黑色素瘤、三阴性乳腺癌 (TNBC)、鼻咽癌 (NPC)、微卫星稳定型结肠直肠癌 (mssCRC)、胸腺瘤或类癌。

[0017] 如工作实施例所示,本发明化合物显示出IKZF2 (Helios) 的有效降解。

[0018] 尽管不打算受任何特定操作理论的束缚,但据信本发明的化合物可通过使调节性T细胞承担效应性T细胞的功能,并通过拯救衰竭T细胞或CAR-T细胞中的效应性T细胞功能来增强抗肿瘤免疫反应。

## 附图说明

[0019] 图1A-图1C是本发明化合物36、72和79的细胞IKZF2降解绿色荧光蛋白 (GFP) 测定的图,其中 $IC_{50}$ 值显示了细胞渗透性和化合物在细胞中降解IKZF2的能力的组合效应。

## 具体实施方式

[0020] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本文主题所属领域的技术人员通常理解的含义相同的含义。如在说明书和所附权利要求中所使用的,除非有相

反的说明,否则下列术语具有所示的含义,以便于理解本发明。

[0021] 如在说明书和所附权利要求书中所使用的,单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指代物,除非上下文另有明确规定。因此,例如,“一种组合物”包括两种或多种这种组合物的混合物,“一种抑制剂”包括两种或多种这种抑制剂的混合物,等等。

[0022] 除非另有说明,术语“大约”是指由术语“大约”修饰的特定值的10%以内(例如,在5%、2%或1%之内)。

[0023] 与“包括”、“包含”或“特征在于”同义的过渡术语“包括”是包含性的或开放式的,并且不排除另外的、未记载的元素或方法步骤。当在杂环结构中杂原子数的上下文中使用时,它表示杂环基团的杂原子数最少。相比之下,过渡短语“由...组成”排除了权利要求中未指定的任何元素、步骤或成分。过渡短语“基本上由...组成”将权利要求的范围限制为特定的材料或步骤“以及那些实质上不影响所要求保护的发明的基本和新颖特征的材料或步骤”。

[0024] 关于本发明的化合物,在以下术语在本文用于进一步描述它们的程度上,适用以下定义。

[0025] 如本文所用,术语“烷基”是指饱和的直链或支链单价烃基。在一个实施方案中,烷基是 $C_1-C_{18}$ 基团。在其他实施方案中,烷基是 $C_0-C_6$ 、 $C_0-C_5$ 、 $C_0-C_3$ 、 $C_1-C_{12}$ 、 $C_1-C_8$ 、 $C_1-C_6$ 、 $C_1-C_5$ 、 $C_1-C_4$ 或 $C_1-C_3$ 基团(其中 $C_0$ 烷基是指键)。烷基的例子包括甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、异丙基、1-丁基、2-甲基-1-丙基、2-丁基、2-甲基-2-丙基、1-戊基、正戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基、3,3-二甲基-2-丁基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基和十二烷基。在一些实施方案中,烷基是 $C_1-C_3$ 烷基。在一些实施方案中,烷基是 $C_1-C_2$ 烷基或甲基。

[0026] 如本文所用,术语“亚烷基”是指将分子的其余部分连接到基团上的直链或支链二价烃链,所述基团仅由碳和氢组成,不含不饱和键并且具有1至12个碳原子,例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基等。亚烷基链可以通过单键连接到分子的其余部分,并通过单键连接到基团。在一些实施方案中,亚烷基包含1至8个碳原子( $C_1-C_8$ 亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含1至5个碳原子( $C_1-C_5$ 亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含1至4个碳原子( $C_1-C_4$ 亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含1至3个碳原子( $C_1-C_3$ 亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含1至2个碳原子( $C_1-C_2$ 亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含一个碳原子( $C_1$ 亚烷基)。

[0027] 如本文所用,术语“烯基”是指具有至少一个碳-碳双键的直链或支链单价烃基。烯基包括具有“顺式”和“反式”取向,或者“E”和“Z”取向的基团。在一个例子中,烯基是 $C_2-C_{18}$ 基团。在其它实施方案中,烯基是 $C_2-C_{12}$ 、 $C_2-C_{10}$ 、 $C_2-C_8$ 、 $C_2-C_6$ 或 $C_2-C_3$ 基团。例子包括乙烯基(ethenyl或vinyl)、丙-1-烯基、丙-2-烯基、2-甲基丙-1-烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、丁-1,3-二烯基、2-甲基丁-1,3-二烯基、己-1-烯基、己-2-烯基、己-3-烯基、己-4-烯基和己-1,3-二烯基。

[0028] 如本文所用,术语“炔基”是指具有至少一个碳-碳三键的直链或支链单价烃基。在一个例子中,炔基是 $C_2-C_{18}$ 基团。在其它例子中,炔基是 $C_2-C_{12}$ 、 $C_2-C_{10}$ 、 $C_2-C_8$ 、 $C_2-C_6$ 或 $C_2-C_3$ 。例子包括乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基和丁-3-炔基。

[0029] 本文使用的术语“烷氧基(alkoxyl或alkoxy)”是指如上定义的烷基,其上连接有氧基,并且所述氧基是连接点。代表性的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、叔丁氧基等。“醚”是通过氧共价连接的两个烃基。因此,使烷基成为醚的烷基的取代基是或类似于烷氧基,例如可以由-O-烷基、-O-烯基和-O-炔基之一表示。

[0030] 如本文所用,术语“卤素”(或“卤代”或“卤化物”)指氟、氯、溴或碘。

[0031] 如本文所用,术语“环状基团”广义上指单独使用或作为更大部分的一部分使用的任何基团,包含饱和、部分饱和或芳环体系,例如碳环(环烷基、环烯基)、杂环(杂环烷基、杂环烯基)、芳基和杂芳基。环状基团可具有一个或多个(例如稠合的)环体系。因此,例如,环状基团可以包含一个或多个碳环、杂环、芳基或杂芳基。

[0032] 如本文所用,术语“碳环”(也称为“碳环基”)是指单独使用或作为较大部分的一部分使用的基团,其包含具有3至20个碳原子的饱和、部分不饱和或芳环体系,其单独或作为较大部分(例如,烷基碳环基团)的一部分。术语碳环基包括单环、双环、三环、稠环、桥环和螺环体系及其组合。在一个实施方案中,碳环基包括3至15个碳原子( $C_3-C_{15}$ )。在一个实施方案中,碳环基包括3至12个碳原子( $C_3-C_{12}$ )。在另一个实施方案中,碳环基包括 $C_3-C_8$ 、 $C_3-C_{10}$ 或 $C_5-C_{10}$ 。在另一个实施方案中,碳环基作为单环,包括 $C_3-C_8$ 、 $C_3-C_6$ 或 $C_5-C_6$ 。在一些实施方案中,碳环基作为双环,包括 $C_7-C_{12}$ 。在另一个实施方案中,碳环基作为螺环体系,包括 $C_5-C_{12}$ 。单环碳环基的代表性例子包括环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊基-1-烯基、1-环戊基-2-烯基、1-环戊基-3-烯基、环己基、全氘代环己基、1-环己基-1-烯基、1-环己基-2-烯基、1-环己基-3-烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基、苯基和环十二烷基;具有7至12个环原子的双环碳环基包括[4,3]、[4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]环体系,例如双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、萘和双环[3.2.2]壬烷。螺环碳环基的代表性例子包括螺环[2.2]戊烷、螺环[2.3]己烷、螺环[2.4]庚烷、螺环[2.5]辛烷和螺环[4.5]癸烷。术语碳环基包括本文定义的芳基环体系。术语碳环基也包括环烷基环(例如,饱和或部分不饱和的单、双或螺碳环)。术语碳环基团还包括与一个或多个(例如1、2或3个)不同的环状基团(例如芳基或杂环)稠合的碳环,其中基团或连接点在碳环环上。

[0033] 因此,术语碳环也包括碳环基烷基基团,如本文所用,其是指式 $-R^c$ -碳环基的基团,其中 $R^c$ 是亚烷基链。术语碳环也包括碳环基烷氧基基团,如本文所用,其指通过式 $-O-R^c$ -碳环基的氧原子键合的基团,其中 $R^c$ 是亚烷基链。

[0034] 如本文所用,术语“芳基”单独使用或作为更大部分的一部分使用(例如,“芳烷基”,其中烷基上的末端碳原子是连接点,例如,苄基)、“芳烷氧基”,其中氧原子是连接点,或“芳氧基烷基”,其中连接点在芳基上),是指包括单环、双环或三环碳环体系的基团,其包括稠环,其中该体系中至少一个环是芳族的。在一些实施方案中,芳烷氧基是苯氧基。术语“芳基”可以与术语“芳基环”互换使用。在一个实施方案中,芳基包括具有6-18个碳原子的基团。在另一个实施方案中,芳基包括具有6-10个碳原子的基团。芳基的例子包括苯基、萘基、蒽基、联苯基、菲基、并四苯基、1,2,3,4-四氢萘基、1H-茛基、2,3-二氢-1H-茛基、萘啶基等,它们可以被一个或多个本文所述的取代基取代或独立取代。一种特殊的芳基是苯基。在一些实施方案中,芳基包括与一个或多个(例如,1、2或3个)不同的环状基团(例如,碳环或杂环)稠合的芳基环,其中基团或连接点在芳基环上。

[0035] 因此,术语芳基包括芳烷基基团(例如,苄基),如上所述,它是指式 $--R^c$ -芳基的基

团,其中R<sup>c</sup>是亚烷基链,例如亚甲基或亚乙基。在一些实施方案中,芳烷基基团是任选取代的苜基。术语芳基也包括芳烷氧基基团,本文使用的芳烷氧基是指通过式--O—R<sup>c</sup>--芳基的氧原子键合的基团,其中R<sup>c</sup>是亚烷基链,例如亚甲基或亚乙基。

[0036] 如本文所用,术语“杂环基”是指“碳环基”,其单独使用或作为更大部分的一部分使用,包含饱和、部分不饱和或芳环体系,其中一个或多个(例如,1、2、3或4个)碳原子已经被杂原子(例如,O、N、N(O)、S、S(O)或S(O)<sub>2</sub>)取代。术语杂环基包括单环、双环、三环、稠环、桥环和螺环体系及其组合。在一些实施方案中,杂环基是指3至15元杂环基环体系。在一些实施方案中,杂环基是指3至12元杂环基环体系。在一些实施方案中,杂环基是指饱和环体系,例如3至12元饱和杂环基环体系。在一些实施方案中,杂环基是指杂芳基环体系,例如5至14元杂芳基环体系。术语杂环基也包括C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>杂环烷基,它是含有3-8个碳和一个或多个(1、2、3或4个)杂原子的饱和或部分不饱和的单、双或螺环体系。

[0037] 在一些实施方案中,杂环基包括3-12个环原子,并且包括单环、双环、三环和螺环体系,其中环原子是碳,1-5个环原子是杂原子,例如氮、硫或氧。在一些实施方案中,杂环基包括具有一个或多个选自氮、硫或氧的杂原子的3-至7-元单环。在一些实施方案中,杂环基包括具有一个或多个选自氮、硫或氧的杂原子的4-至6-元单环。在一些实施方案中,杂环基包括3元单环。在一些实施方案中,杂环基包括4元单环。在一些实施方案中,杂环基包括5-6元单环。在一些实施方案中,杂环基包括0至3个双键。在任一前述实施方案中,杂环基包括1、2、3或4个杂原子。任何氮或硫杂原子可以任选被氧化(例如,NO、SO、SO<sub>2</sub>),并且任何氮杂原子可以任选被季铵化(例如,[NR<sub>4</sub>]<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>、[NR<sub>4</sub>]<sup>+</sup>OH<sup>-</sup>)。杂环基的代表性例子包括环氧乙烷基、氮丙啶基、硫杂丙啶基、氮杂环丁啶基、氧杂环丁啶基、噻吩基、1,2-二噻吩基、1,3-二噻吩基、吡咯烷基、二氢-1H-吡咯基、二氢呋喃基、四氢吡喃基、二氢噻吩基、四氢噻吩基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、1,1-二氧化-硫代吗啉基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、六氢噻喃基、六氢嘧啶基、噁嗪烷基(oxazinanyl)、噁嗪基(thiazinanyl)、噁吨基(thioxanyl)、高哌嗪基(homopiperazinyl)、高哌啶基(homopiperidinyl)、氮杂环庚烷基(azepanyl)、氧杂环庚烷基(oxepanyl)、硫杂环庚烷基(thiepanyl)、氧氮杂基(oxazepinyl)、氧杂氮杂环庚烷基(oxazepanyl)、二氮杂环庚烷基(diazepanyl)、1,4-二氮杂环庚烷基、二氮杂基(diazepinyl)、硫氮杂基(thiazepinyl)、硫氮杂环庚烷基(thiazepanyl)、四氢硫代吡喃基、唑烷基、噻唑基、异噻唑基、1,1-二氧硫代噻唑啉基、唑烷基、咪唑烷基、4,5,6,7-四氢[2H]吡唑基、四氢苯并咪唑基、4,5,6,7-四氢苯并[d]咪唑基、1,6-二氢咪唑基[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶基、噻嗪基、噻吩基、噁嗪基、噁二嗪基、噁二嗪基、二噻嗪基、二噁嗪基、噁噻嗪基、噻三嗪基、噁三嗪基、二噻二嗪基、咪唑啉基、二氢嘧啶基、四氢嘧啶基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、吡啶基、噻吡喃基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧杂蒾基、1,3-二氧杂戊环基、吡啶啉基、吡啶烷基、二噻烷基、二硫杂蒾基、嘧啶壬基、嘧啶二壬基、嘧啶-2,4-二酮基、哌嗪壬基、哌嗪二壬基、吡啶烷基咪唑基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚基、6-氮杂双环[3.1.1]庚基、3-氮杂双环[4.1.0]庚基、氮杂双环[2.2.2]己基、2-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、2-氮杂双环[2.2.2]辛基、8-氮杂双环[2.2.2]辛基、7-氧杂双环[2.2.1]庚烷、氮杂螺环[3.5]壬基、氮杂螺环[2.5]辛基、氮杂螺环[4.5]癸基、1-氮杂螺[4.5]癸烷-2-基、氮杂螺[5.5]十一烷基、四氢吡啶基、八氢吡啶基、四氢异吡啶基、四氢吡唑基、1,1-二氧六环氢化吡喃基。含有硫或

氧原子和1-3个氮原子的5元杂环的例子是噻唑基,包括噻唑-2-基和噻唑-2-基氮氧化物,噻二唑基,包括1,3,4-噻二唑-5-基和1,2,4-噻二唑-5-基,唑基,例如唑-2-基,和噁二唑基,例如1,3,4-噁二唑-5-基,和1,2,4-噁二唑-5-基。含有2-4个氮原子的5元环杂环的例子包括咪唑基,如咪唑-2-基;三唑基,例如1,3,4-三唑-5-基;1,2,3-三唑-5-基、1,2,4-三唑-5-基和四唑基,例如1H-四唑-5-基。苯并稠合5元杂环基的代表性例子是苯并噁唑-2-基、苯并噻唑-2-基和苯并咪唑-2-基。6-元杂环基的例子包括1-3个氮原子和任选的硫或氧原子,例如吡啶基,如吡啶-2-基、吡啶-3-基和吡啶-4-基;嘧啶基,例如嘧啶-2-基和嘧啶-4-基;三嗪基,例如1,3,4-三嗪-2-基和1,3,5-三嗪-4-基;哒嗪基,特别是哒嗪-3-基和吡嗪基。吡啶氮氧化物和哒嗪氮氧化物以及吡啶基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、哒嗪基和1,3,4-三嗪-2-基是杂环基的其他例子。在一些实施方案中,杂环基团包括与一个或多个(例如,1、2或3个)不同的环状基团(例如,碳环或杂环)稠合的杂环,其中基团或连接点在杂环上,并且在一些实施方案中,其中连接点是杂环中包含的杂原子。

[0038] 因此,术语杂环包括氮杂环基,如本文所用,其指含有至少一个氮的杂环基,其中杂环基与分子其余部分的连接点是通过杂环基中的氮原子。氮杂环基的代表性例子包括1-吗啉基、1-哌啶基、1-哌嗪基、1-吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑啉基和咪唑烷基。术语杂环也包括C-杂环基,如本文所用,它指含有至少一个杂原子的杂环基,其中杂环基与分子其余部分的连接点是通过杂环基中的碳原子。碳杂环基的代表性例子包括2-吗啉基、2-或3-或4-哌啶基、2-哌嗪基和2-或3-吡咯烷基。术语杂环也包括杂环基烷基基团,如上所述,它是指式 $-R^c$ -杂环基的基团,其中 $R^c$ 是亚烷基链。术语杂环还包括杂环基烷氧基,如本文所用,它是指通过式 $-O-R^c$ -杂环基的氧原子键合的基团,其中 $R^c$ 是亚烷基链。

[0039] 如本文所用,术语“杂芳基”单独使用或作为更大的一部分使用(例如,“杂芳基烷基”(也称为“杂芳烷基”)或“杂芳基烷氧基”(也称为“杂芳烷氧基”),是指具有5至14个环原子的单环、双环或三环体系,其中至少一个环是芳族的并含有至少一个杂原子。在一个实施方案中,杂芳基包括5-6元单环芳族基团,其中一个或多个环原子是氮、硫或氧。杂芳基基团的代表性例子包括噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、噻二唑基、噁二唑基、四唑基、噻三唑基、噁三唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、四嗪基、四唑基[1,5-b]哒嗪基、嘌呤基、去氮杂嘌呤基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、苯并咪唑基、吡啶基、1,3-噻唑-2-基、1,3,4-三唑-5-基、1,3-噁唑-2-基、1,3,4-噁二唑-5-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,3,4-噻二唑-5-基、1H-四唑-5-基、1,2,3-三唑-5-基和吡啶-2-基氮氧化物。术语“杂芳基”还包括其中杂芳基稠合至一个或多个环状(例如碳环基或杂环基)环的基团,其中基团或连接点在杂芳基环上。非限制性的例子包括吡啶基、吡啶基、异吡啶基、苯并噻吩基、苯并硫代苯基、亚甲二氧基苯基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并二氧杂唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、喹喔啉基、4H-喹啉基、吡唑基、吡啶基、苯并噻基、吩噻嗪基、苯并噁嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基和吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。杂芳基可以是单环、双环或三环的。在一些实施方案中,杂芳基包括与一个或多个(例如1、2或3个)不同的环状基团(例如碳环或杂环)稠合的杂芳基环,其中基团或连接点在杂芳基环上,并且在一些实施方案中,其中连接点是杂环中包含的杂原子。

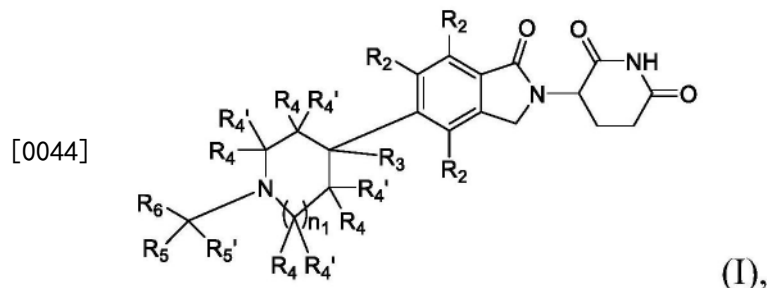
[0040] 因此,术语杂芳基包括N-杂芳基,如本文所用,其是指如上定义的含有至少一个氮

的杂芳基基团,其中杂芳基基团与分子其余部分的连接点是通过杂芳基基团中的氮原子。术语杂芳基也包括C-杂芳基基团,如本文所用,指如上定义的杂芳基基团,并且其中杂芳基与分子其余部分的连接点是通过杂芳基基团中的碳原子。术语杂芳基也包括杂芳基烷基基团,如上文所公开的,其是指式-R<sup>c</sup>-杂芳基的基团,其中R<sup>c</sup>是如上所定义的亚烷基链。术语杂芳基也包括杂芳基烷氧基(或杂芳基烷氧基)基团,如本文所用,其指通过式-O-R<sup>c</sup>-杂芳基的氧原子键合的基团,其中R<sup>c</sup>是如上定义的亚烷基。

[0041] 除非另有说明,并且在没有对任何特定基团进一步定义的程度,本文所述的任何基团可以是取代的或未取代的。如本文所用,术语“取代的”广义上指所有允许的取代基,隐含的条件是此类取代是根据取代原子和取代基的允许化合价确定的,并且该取代产生稳定的化合物,即,一种不会自发发生转化(如重排、环化、消除等)的化合物。代表性的取代基包括卤素、羟基和任何其它含有任意数量碳原子(例如,1-14个碳原子)的有机基团,并且其可以包括一个或多个(例如,1、2、3或4)杂原子(例如氧、硫和氮),以线性、支化或环状结构形式分组。

[0042] 在未针对任何特定基团另行公开的范围内,取代基的代表性例子可以包括烷基、取代的烷基(例如,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>)、烷氧基(例如,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>)、取代的烷氧基(例如,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>)、卤代烷基(例如,CF<sub>3</sub>)、烯基(例如,C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>)、取代的烯基(例如,C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>)、炔基(例如,C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>)、取代的炔基(例如,C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>)、环(例如,C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>、C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)、取代的环(例如,C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>、C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)、碳环(例如,C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>、C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)、取代的碳环(例如,C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>、C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)、杂环(例如,C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>、C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)、取代的杂环(例如,C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>、C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)、芳基(例如,苄基和苯基)、取代的芳基(例如,取代的苄基或苯基)、杂芳基(例如,吡啶基或嘧啶基)、取代的杂芳基(例如,取代的吡啶基或嘧啶基)、芳烷基(例如,苄基)、取代的芳烷基(例如,取代的苄基)、卤素、羟基、芳氧基(例如,C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>、C<sub>6</sub>)、取代的芳氧基(例如,C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>、C<sub>6</sub>)、烷硫基(例如,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)、取代的烷硫基(例如,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)、芳硫基(例如,C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>、C<sub>6</sub>)、取代的芳硫基(例如,C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>、C<sub>6</sub>)、氰基、羰基、取代的羰基、羧基、取代的羧基、氨基、取代的氨基、酰氨基、取代的酰氨基、硫代基(thio)、取代的硫代基、亚磺酰基、取代的亚磺酰基、磺酰基、取代的磺酰基、亚磺酰亚胺、取代的亚磺酰亚胺、磺酰胺、取代的磺酰胺、脲、取代的脲、氨基甲酸酯、取代的氨基甲酸酯、氨基酸和肽基。

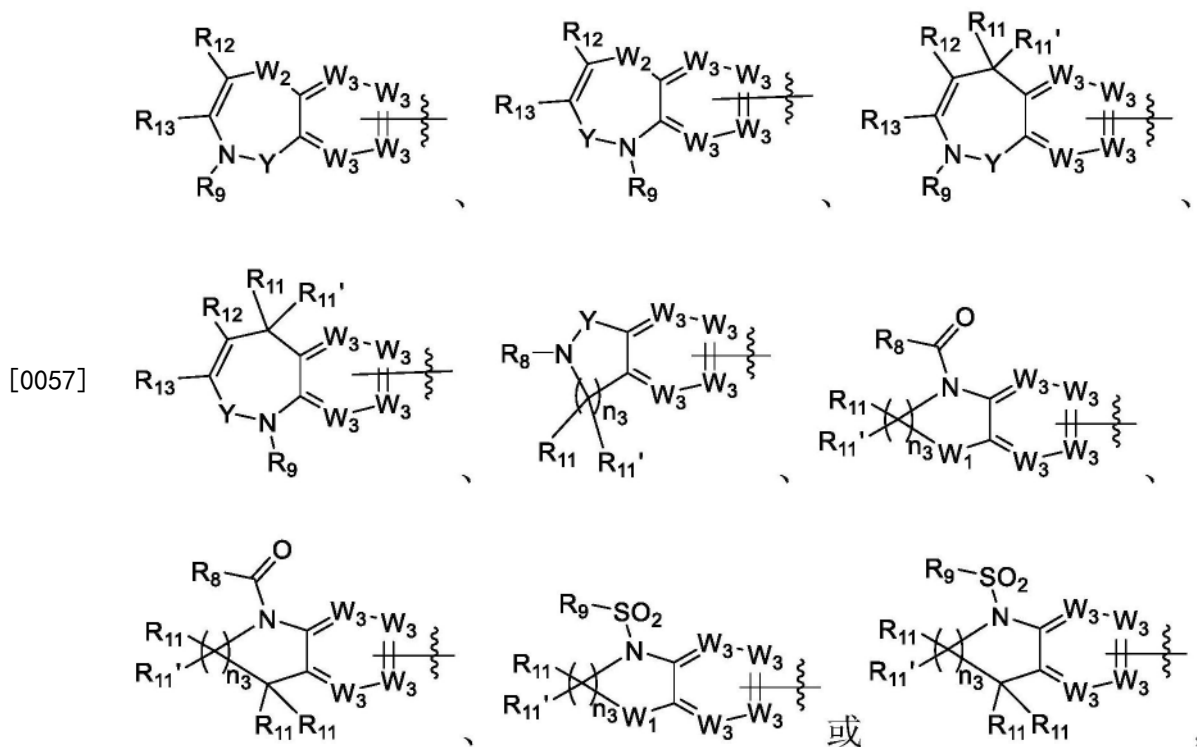
[0043] 在一方面,本发明的化合物由式(I)表示:



[0045] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中:

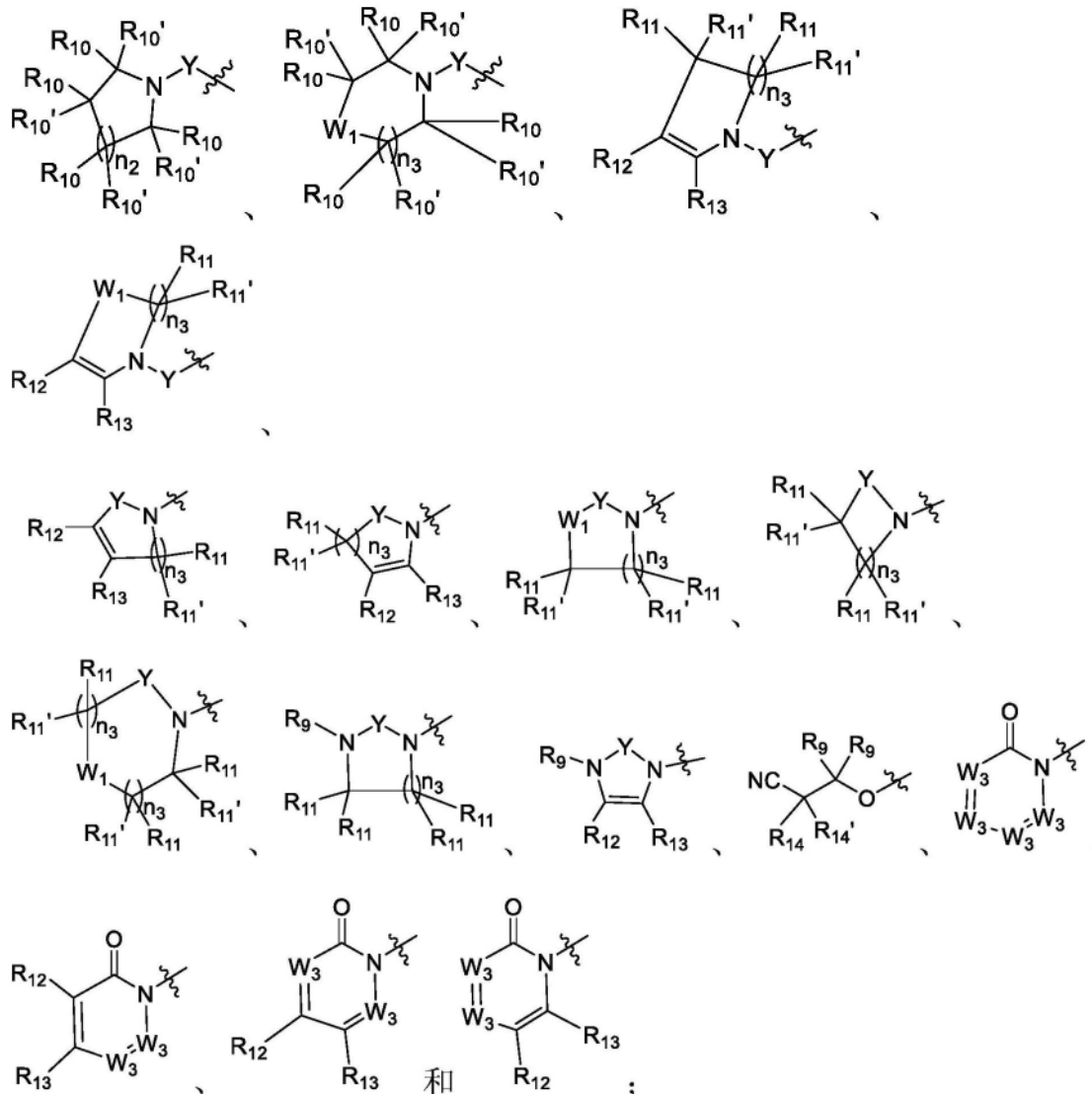
[0046] 每个R<sub>2</sub>独立地选自由氢、氨基、氰基、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基组成的组;

- [0047]  $R_3$ 选自自由氢、氨基、羟基、氰基、卤素、 $(C_1-C_6)$ 烷基和 $(C_1-C_6)$ 卤代烷基组成的组；或
- [0048]  $R_2$ 和 $R_3$ 与它们所连接的原子一起形成 $(C_3-C_7)$ 环烷基或4至7元杂环烷基，其中所述环烷基、杂环烷基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代；
- [0049] 每个 $R_4$ 和 $R_4'$ 独立地选自自由氢、羟基、氨基、酰氨基、羰基、氰基、卤素、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $(C_1-C_6)$ 羟烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基、4至7元杂环烷基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基、单环和/或双环5至10元杂芳基、 $(C_2-C_6)$ 烯基和 $(C_2-C_6)$ 炔基组成的组；其中所述烷基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代，或
- [0050]  $R_3$ 和 $R_4$ 与它们所连接的原子一起形成 $(C_3-C_7)$ 环烷基或4至7元杂环烷基，或
- [0051]  $R_4$ 和 $R_4'$ 与它们所连接的不同碳原子一起形成螺 $(C_3-C_7)$ 环烷基或4至7元杂环烷基，或
- [0052]  $R_4$ 和 $R_4'$ 在不同的碳原子上时，与它们所连接的原子一起形成 $(C_3-C_7)$ 环烷基或4至7元杂环烷基，或
- [0053]  $R_4$ 和 $R_4'$ 位于相邻原子上时，与它们所连接的原子一起形成 $(C_6-C_{10})$ 芳基或5或6元杂芳基；其中所述环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代；
- [0054]  $R_5$ 和 $R_5'$ 独立地选自自由氢、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_2-C_6)$ 烯基、 $(C_2-C_6)$ 炔基、 $(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $(C_1-C_6)$ 羟烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基、4至7元杂环烷基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基和单环和/或双环5至10元杂芳基组成的组；其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代；
- [0055]  $R_6$ 是任选取代的芳基或杂芳基，或 $R_7$ -取代的芳基或 $R_7$ -取代的杂芳基；其中所述 $R_7$ -取代的芳基或 $R_7$ -取代的杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代，
- [0056] 或者 $R_6$ 是：



[0058] 条件是当 $R_6$ 是任选取代的芳基或杂芳基时, $R_4$ 和 $R_4'$ 中的至少一个独立地选自由炔基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基和单环和/或双环的5至10元杂芳基组成的组;其中所述炔基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

[0059]  $R_7$ 选自由如下组成的组: $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-SO_2NR_8R_9$ 、 $-S(O)(=NH)R_9$ 、 $-OR_8$ 、 $-N(R_8R_9)$ 、 $-N(R_9)C(O)R_8$ 、 $-N(R_9)SO_2R_9$ 、 $-N(R_9)C(O)N(R_9)_2$ 、 $-P(O)(R_9)_2$ 、 $-N(R_9)S(O)_2N(R_9)_2$ 、



[0060]  $R_8$ 选自由 $(C_6-C_{10})$ 芳基和单环和/或双环的5至10元杂芳基组成的组;其中所述芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

[0061] 每个 $R_9$ 独立地选自由氢、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基、4至7元杂环烷基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基和单环和/或双环5至10元杂芳基组成的组;其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

[0062] 每个 $R_{10}$ 和 $R_{10}'$ 独立地选自由如下组成的组:氢、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基、4至7元杂环烷基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基、单环和/或双环5至10元杂芳基、卤素、氰基、 $-N(R_9)_2$ 、 $-OR_9$ 、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $(C_1-C_6)$ 卤代烷氧基、 $(C_2-C_6)$ 链烯基和 $(C_2-C_6)$ 炔基,条件是,至少一个 $R_{10}$ 和一个 $R_{10}'$ 当连接到相同的碳原子上时,形成螺4至7元杂环或3至7元碳环,或者当连接到不同的碳原子上时,形成杂环或碳环,并且其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、

芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代；

[0063] 每个 $R_{11}$ 和 $R_{11}'$ 独立地选自自由如下组成的组：氢、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基、4至7元杂环烷基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基、单环和/或双环5至10元杂芳基、卤素、氰基、 $-N(R_9)_2$ 、 $-OR_9$ 、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $(C_1-C_6)$ 卤代烷氧基、 $(C_2-C_6)$ 烯基和 $(C_2-C_6)$ 炔基；其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代，或

[0064]  $R_{11}$ 和 $R_{11}'$ 与它们所连接的相同碳原子一起形成螺 $(C_3-C_7)$ 环烷基或4至7元杂环烷基，或

[0065]  $R_{11}$ 和 $R_{11}'$ ，当在不同的碳原子上时，与它们所连接的原子一起形成 $(C_3-C_7)$ 环烷基或4至7元杂环烷基；其中所述环烷基或杂环烷基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代；

[0066]  $R_{12}$ 和 $R_{13}$ ，与它们所连接的碳原子一起形成 $(C_6-C_{10})$ 芳基，或单环或双环的5至10元杂芳基，其中所述芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代；

[0067]  $R_{14}$ 和 $R_{14}'$ 与它们所连接的相同碳原子一起形成螺环4至7元杂环烷基，或 $(C_3-C_7)$ 环烷基；其中所述环烷基或杂环烷基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代；

[0068]  $R_{15}$ 独立地选自自由如下组成的组：烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、环烷基、杂环烷基、羟基、烷氧基、环烷氧基、杂环烷氧基、卤代烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、芳烷氧基、烷炔氧基、氨基、烷基氨基、环烷基氨基、杂环烷基氨基、芳氨基、杂芳氨基、芳烷基氨基、N-烷基-N-芳基氨基、N-烷基-N-杂芳基氨基、N-烷基-N-芳烷基氨基、羟烷基、氨基烷基、烷硫基、卤代烷硫基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、杂环烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、环烷基氨基磺酰基、杂环烷基氨基磺酰基、芳基氨基磺酰基、杂芳基氨基磺酰基、N-烷基-N-芳基氨基磺酰基、N-烷基-N-杂芳基氨基磺酰基、甲酰基、烷基羰基、卤代烷基羰基、烯基羰基、炔基羰基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、氨基、烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、杂环烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、芳烷基磺酰基氨基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、杂环烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、芳烷基磺酰基氨基、氨基羰基、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、杂芳基氨基羰基、N-烷基-N-芳基氨基羰基、N-烷基-N-杂芳基氨基羰基、氰基、硝基、叠氮基、膦基、磷酰基(包括氧化膦和膦酸酯)、环状缩醛、含有至少一个氮原子并通过氮原子、芳基、杂芳基连接的4至7元杂环烷基，并且其中两个相邻的 $R_{15}$ 与各自连接的相应原子一起形成芳基、杂芳基、5-8元环烷基或5-8元杂环烷基；

[0069]  $W_1$ 选自自由-O-、-S-和 $-NR_9$ -组成的组；

[0070]  $W_2$ 选自自由-O-、-S-、 $-SO_2$ -、 $-C(O)$ -和 $-NR_9$ -组成的组；

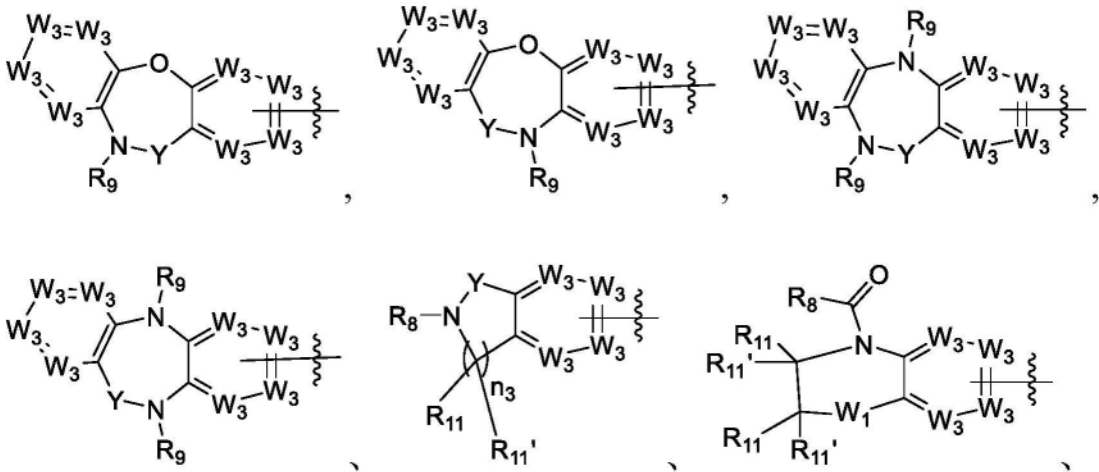
[0071] 每个 $W_3$ 独立地选自自由氮、 $CR_{11}$ 和作为连接点的碳原子组成的组；

[0072] Y选自自由 $-SO_2$ -和 $-C(O)$ -组成的组；

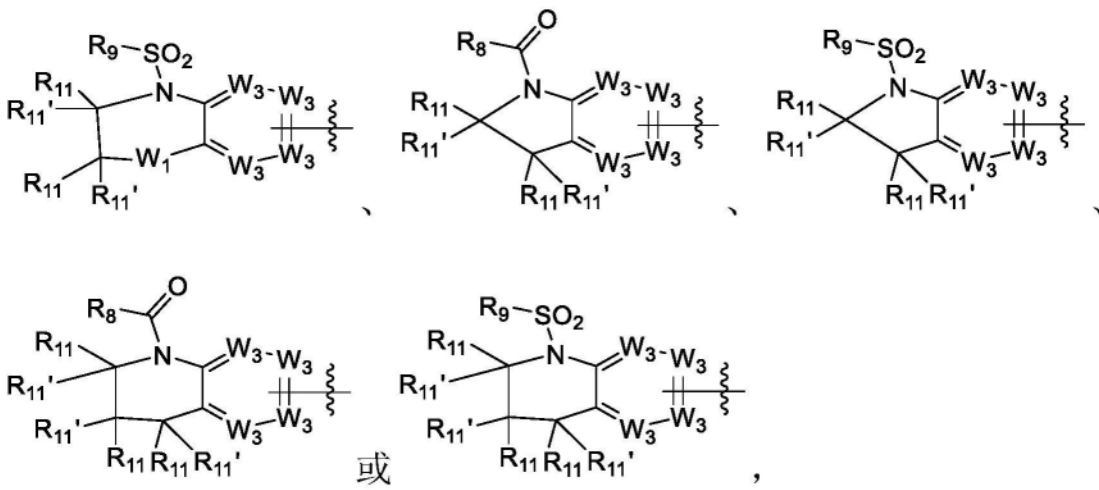
[0073]  $n_1$ 是0、1或2；

[0074]  $n_2$ 是0、1、2或3；和

- [0075]  $n_3$ 独立地是1、2或3。
- [0076] 在一些实施方案中,化合物由式I或其药学上可接受的盐或立体异构体表示,其中:
- [0077]  $R_2$ 是氢、卤素或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;
- [0078]  $R_3$ 选自由氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基组成的组;
- [0079] 每个 $R_4$ 和 $R_4'$ 独立地选自由氢、酰氨基、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基、单环和/或双环5至10元杂芳基和(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基组成的组;其中所述烷基、炔基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代,或
- [0080]  $R_4$ 和 $R_4'$ 与它们所连接的相同碳原子一起形成螺(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基或4至7元杂环烷基,或
- [0081]  $R_4$ 和 $R_4'$ ,当在不同的碳原子上时,与它们所连接的原子一起形成(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基或4至7元杂环烷基;其中所述环烷基或杂环烷基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;
- [0082]  $R_5$ 和 $R_5'$ 独立地选自由氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)羟烷基组成的组;其中所述烷基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;
- [0083]  $R_6$ 是任选取代的芳基或杂芳基,或 $R_6$ 是 $R_7$ -取代的芳基或 $R_7$ -取代的杂芳基;其中所述 $R_7$ -取代的芳基或 $R_7$ -取代的杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;
- [0084] 或者 $R_6$ 是:

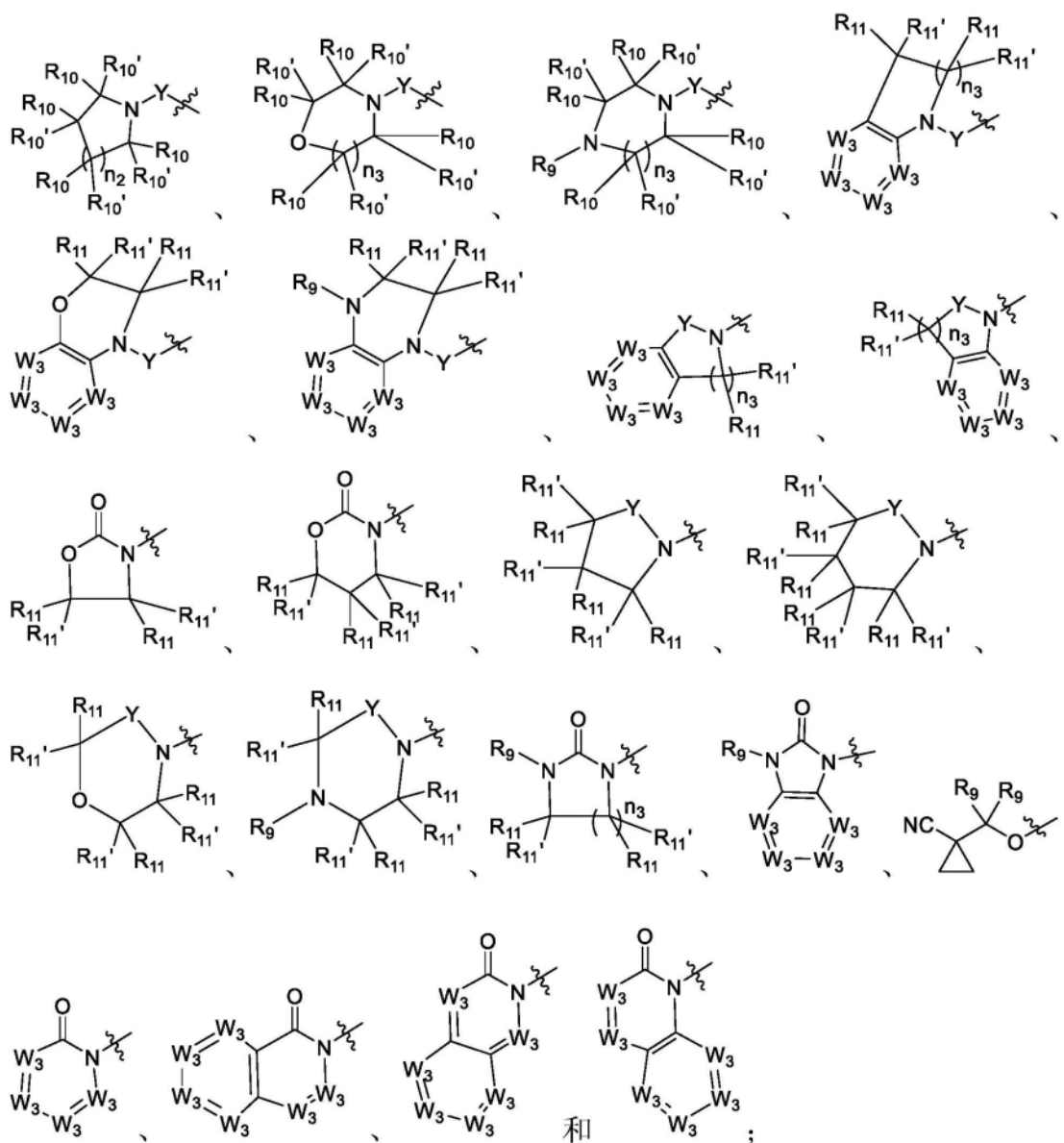


[0085]



[0086] 条件是当 $R_6$ 是任选取代的芳基或杂芳基时, $R_4$ 或 $R_4'$ 中的至少一个独立地选自由炔基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基和单环和/或双环的5至10元杂芳基组成的组;其中所述炔基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

[0087]  $R_7$ 选自由如下组成的组: $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-SO_2NR_8R_9$ 、 $-S(O)(=NH)R_9$ 、 $-OR_8$ 、 $-N(R_8R_9)$ 、 $-N(R_9)C(O)R_8$ 、 $-N(R_9)SO_2R_9$ 、 $-N(R_9)C(O)N(R_9)_2$ 、 $-P(O)(R_9)_2$ 、 $-N(R_9)S(O)_2N(R_9)_2$ 、



[0088]  $R_8$  选自自由  $(C_6-C_{10})$  芳基和单环和/或双环的5至10元杂芳基组成的组;其中所述芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

[0089] 每个 $R_9$ 独立地选自自由氢、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基、4至7元杂环烷基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基和单环和/或双环5至10元杂芳基组成的组;其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

[0090] 每个 $R_{10}$ 和 $R_{10}'$ 独立地选自自由氢、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基、单环和/或双环5至10元杂芳基和卤素组成的组,条件是至少一个 $R_{10}$ 和一个 $R_{10}'$ 当连接到相同的碳原子上时形成螺环4至7元杂环或3-7元碳环,或者当连接到不同的碳原子上时形成4至7元杂环或3-7元碳环,其中所述烷基、杂环或碳环进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

[0091] 每个 $R_{11}$ 和 $R_{11}'$ 独立地选自自由氢、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基、单环和/或双环5至10元杂芳基和卤素组成的组;其中所述烷基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代,或

[0092]  $R_{11}$ 和 $R_{11}'$ 与它们所连接的相同碳原子一起形成螺 $(C_3-C_7)$ 环烷基或4至7元杂环烷

基,或

[0093]  $R_{11}$ 和 $R_{11}'$ ,当在不同的碳原子上时,与它们所连接的原子一起形成( $C_3$ - $C_7$ )环烷基或4至7元杂环烷基;其中所述环烷基或杂环烷基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

[0094]  $R_{12}$ 和 $R_{13}$ ,与它们所连接的碳原子一起形成( $C_6$ - $C_{10}$ )芳基,或单环或双环的5至10元杂芳基,其中所述芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

[0095]  $R_{14}$ 和 $R_{14}'$ 与它们所连接的相同碳原子一起形成螺环4至7元杂环烷基,或( $C_3$ - $C_7$ )环烷基;其中所述环烷基或杂环烷基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

[0096]  $W_1$ 选自由-O-、-S-和-NR<sub>9</sub>-组成的组;

[0097]  $W_2$ 选自由-O-、-S-和-NR<sub>9</sub>-组成的组;

[0098] 每个 $W_3$ 独立地选自由氮、CR<sub>11</sub>和作为连接点的碳原子组成的组;

[0099] Y选自由-SO<sub>2</sub>-和-C(O)-组成的组;

[0100]  $n_1$ 是0、1或2;

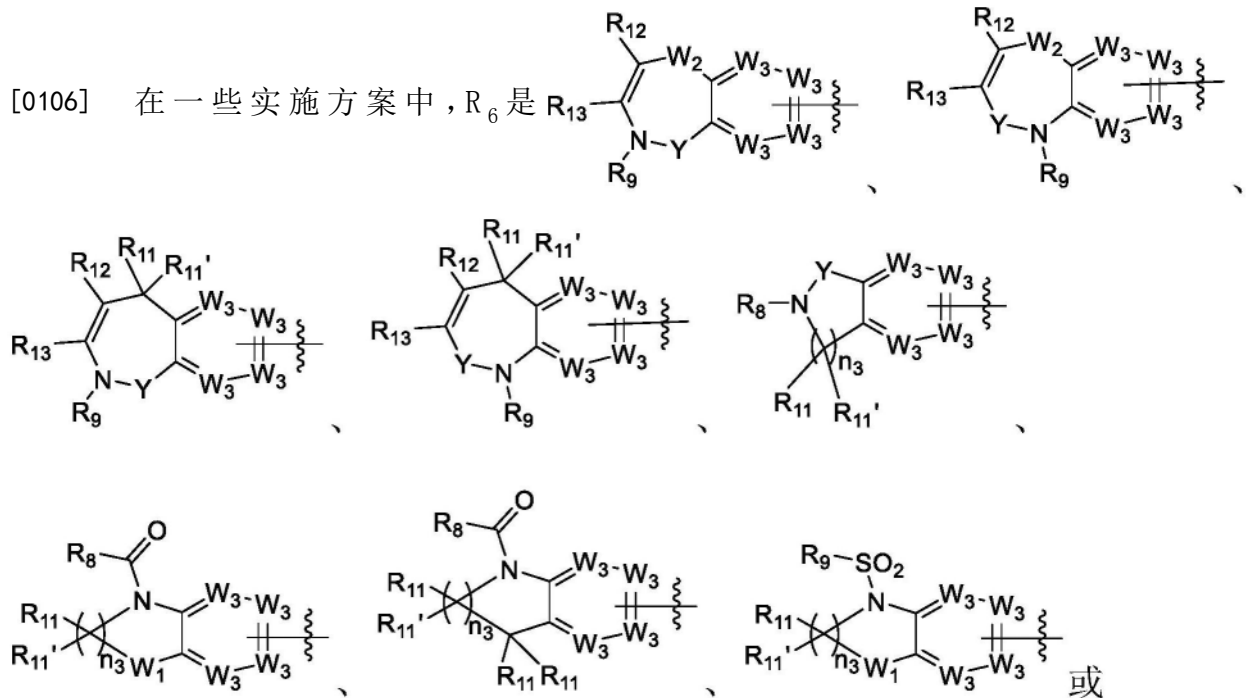
[0101]  $n_2$ 是0、1、2或3;和

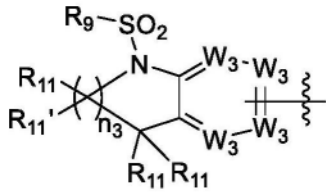
[0102]  $n_3$ 独立地是1、2或3。

[0103] 在一些实施方案中, $R_2$ 是氢。

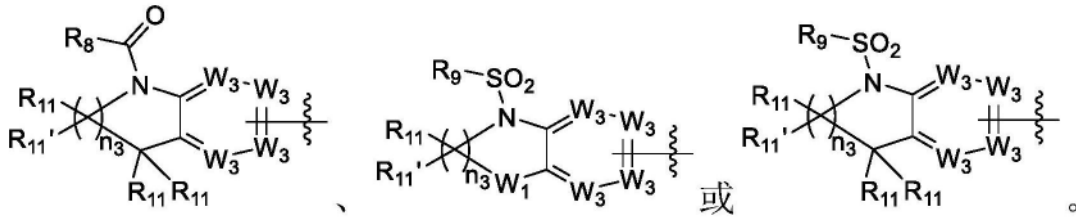
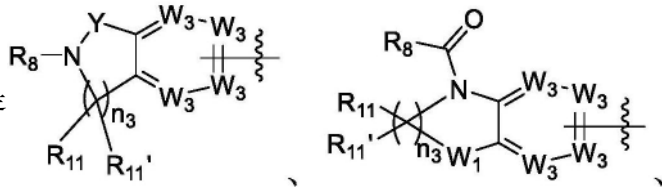
[0104] 在一些实施方案中, $R_3$ 独立地选自由氨基、羟基、氰基、卤素、( $C_1$ - $C_6$ )烷基和( $C_1$ - $C_6$ )卤代烷基组成的组。

[0105] 在一些实施方案中, $R_5$ 和 $R_5'$ 独立地是氢或甲基。



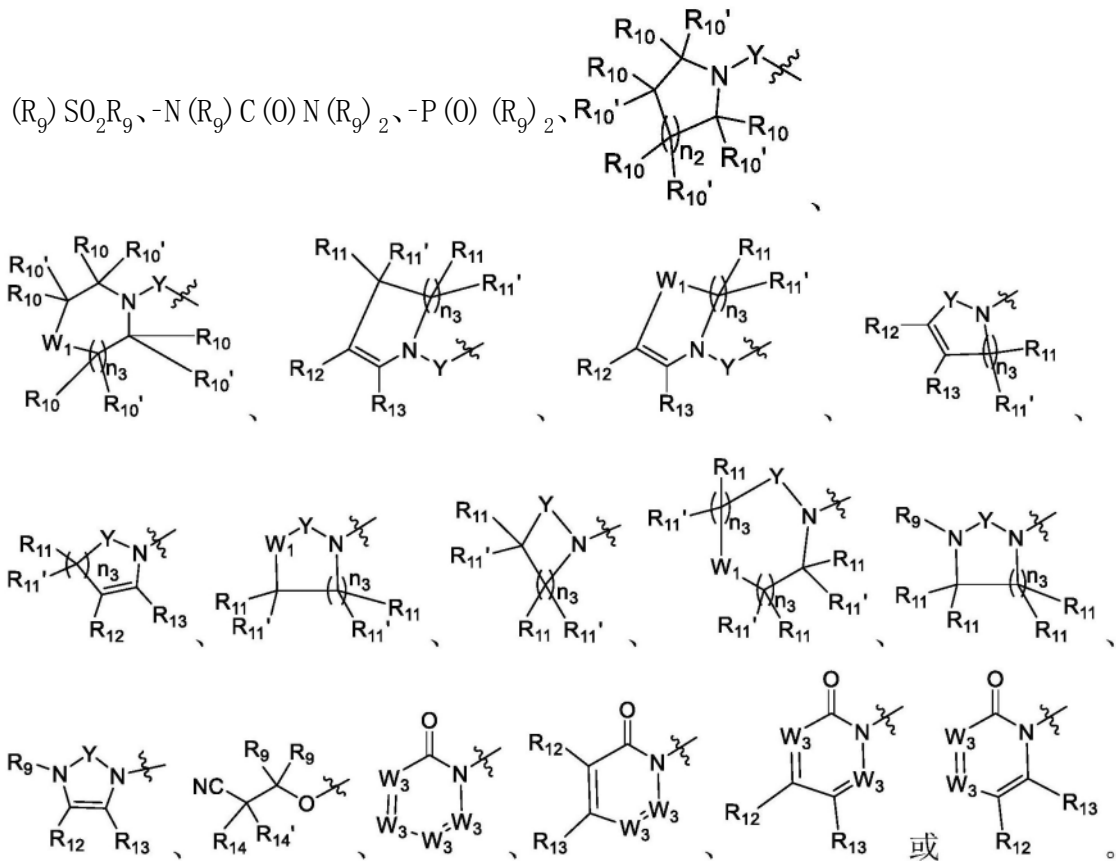


[0107] 在一些实施方案中,  $R_6$  是

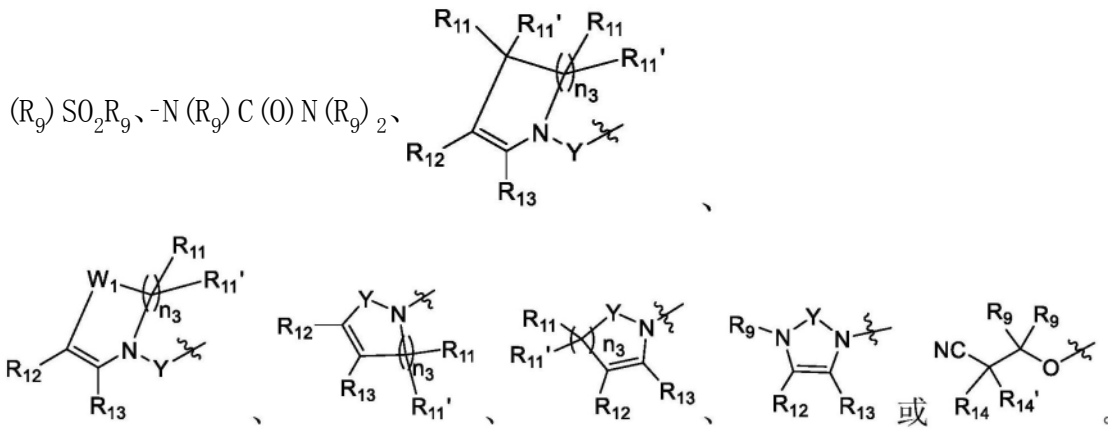


[0108] 在一些实施方案中,  $R_6$  是  $R_7$ -取代的芳基或  $R_7$ -取代的杂芳基; 其中所述  $R_7$ -取代的芳基或  $R_7$ -取代的杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的  $R_{15}$  基团取代。

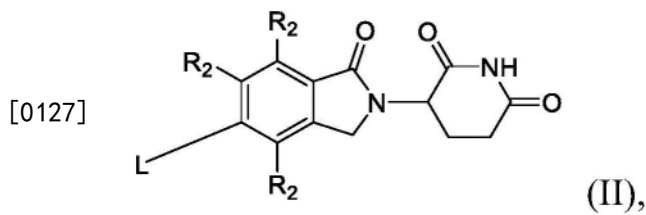
[0109] 在一些实施方案中,  $R_7$  是  $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-SO_2NR_8R_9$ 、 $-OR_8$ 、 $-N(R_8R_9)$ 、 $-N(R_9)C(O)R_8$ 、 $-N$



[0110] 在一些实施方案中,  $R_7$  是  $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-SO_2NR_8R_9$ 、 $-OR_8$ 、 $-N(R_8R_9)$ 、 $-N(R_9)C(O)R_8$ 、 $-N$



- [0111] 在一些实施方案中,  $W_1$  是  $-O-$ 。
- [0112] 在一些实施方案中,  $W_1$  是  $-NR_9-$ 。
- [0113] 在一些实施方案中,  $W_3$  是氮。
- [0114] 在一些实施方案中,  $W_3$  是  $CR_{11}$ 。
- [0115] 在一些实施方案中,  $W_3$  是作为连接点的碳原子。
- [0116] 在一些实施方案中,  $Y$  是  $-SO_2-$ 。
- [0117] 在一些实施方案中,  $Y$  是  $-C(O)-$ 。
- [0118] 在一些实施方案中,  $n_1$  是 0。
- [0119] 在一些实施方案中,  $n_1$  是 1。
- [0120] 在一些实施方案中,  $n_1$  是 2。
- [0121] 在一些实施方案中,  $n_2$  是 0。
- [0122] 在一些实施方案中,  $n_2$  是 1。
- [0123] 在一些实施方案中,  $n_2$  是 2。
- [0124] 在一些实施方案中,  $n_2$  是 3。
- [0125] 在一些实施方案中, 每个  $R_2$  是氢,  $R_3$  是氢或羟基,  $R_4$  和  $R_4'$  每个是氢、卤素或  $(C_1-C_6)$  烷基,  $R_5$  和  $R_5'$  每个是氢, 并且  $n_1$  是 1。
- [0126] 在第二方面, 本发明的化合物由式 (II) 表示:



[0128] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体, 其中:

[0129]  $L$  选自由如下组成的组:



[0135]  $R_4$ 和 $R_4'$ 与它们所连接的相同碳原子一起形成螺(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基或4至7元杂环烷基,或

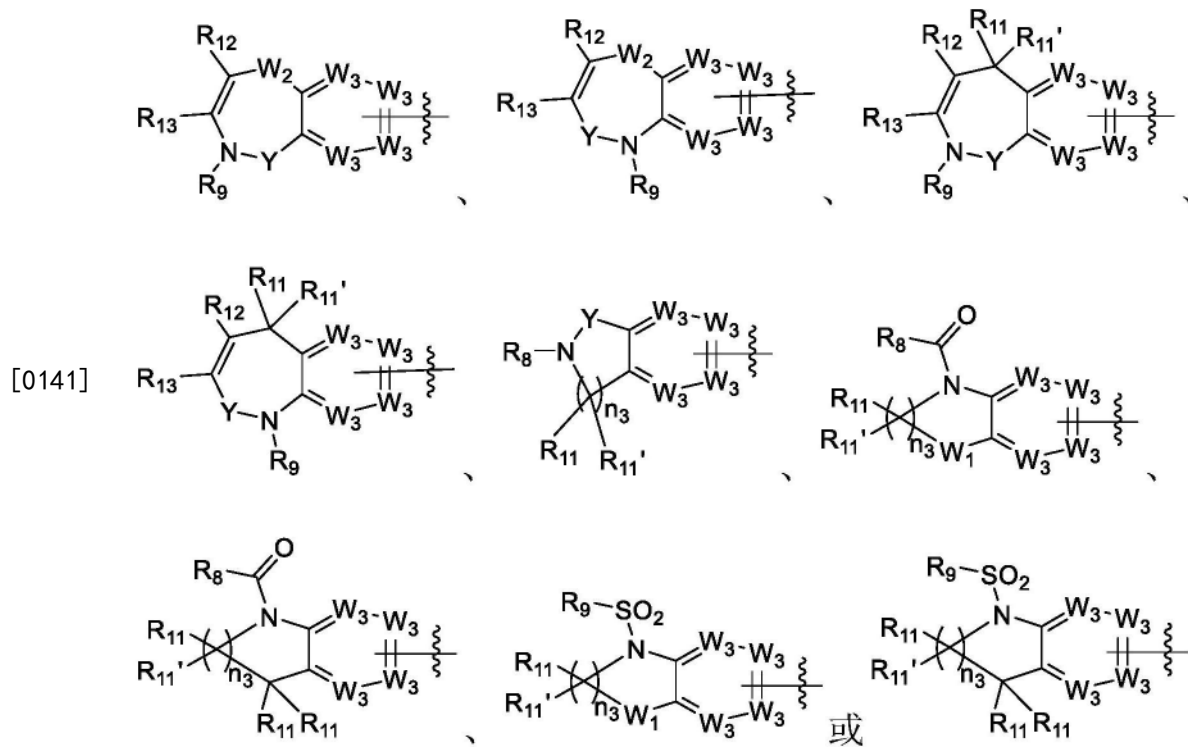
[0136]  $R_4$ 和 $R_4'$ 在不同的碳原子上时,与它们所连接的原子一起形成(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基或4至7元杂环烷基,或

[0137]  $R_4$ 和 $R_4'$ 位于相邻原子上时,与它们所连接的原子一起形成(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基或5或6元杂芳基;其中所述环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

[0138]  $R_5$ 和 $R_5'$ 独立地选自由氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)卤代烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)羟烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基、4至7元杂环烷基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基和单环和/或双环5至10元杂芳基组成的组;其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

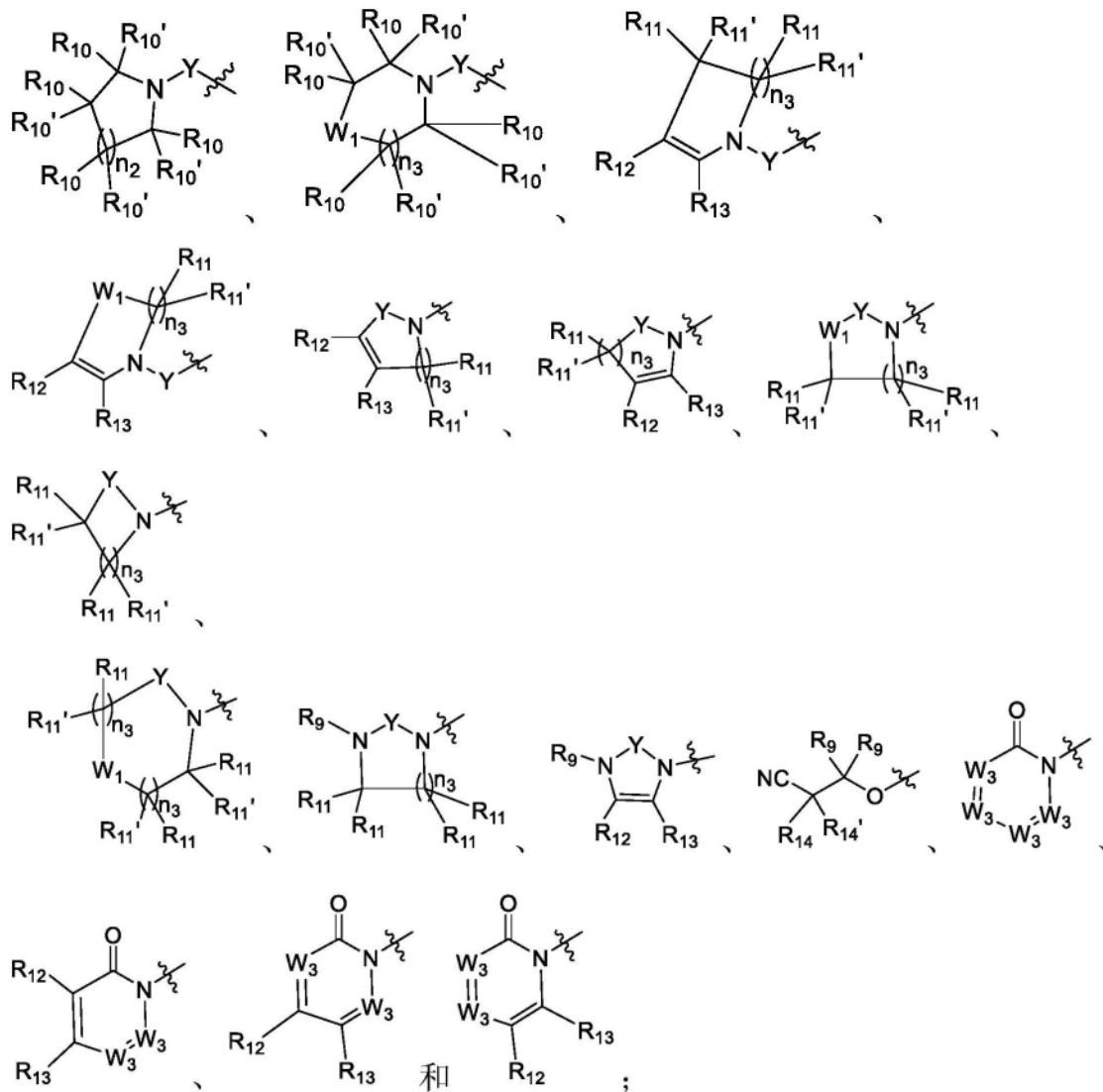
[0139]  $R_6$ 是任选取代的芳基或杂芳基,或 $R_6$ 是 $R_7$ -取代的芳基或 $R_7$ -取代的杂芳基;其中所述 $R_7$ -取代的芳基或 $R_7$ -取代的杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

[0140] 或者 $R_6$ 是:



[0142] 条件是当 $R_6$ 是任选取代的芳基或杂芳基时, $R_4$ 或 $R_4'$ 中的至少一个独立地选自由炔基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基和单环和/或双环的5至10元杂芳基组成的组;其中所述炔基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

[0143]  $R_7$ 选自自由如下组成的组: -C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-S(O)(=NH)R<sub>9</sub>、-OR<sub>8</sub>、-N(R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)、-N(R<sub>9</sub>)C(O)R<sub>8</sub>、-N(R<sub>9</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>、-N(R<sub>9</sub>)C(O)N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>、-P(O)(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>、-N(R<sub>9</sub>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>、



[0144]  $R_8$  选自由  $(C_6-C_{10})$  芳基和单环和/或双环的5至10元杂芳基组成的组；其中所述芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的  $R_{15}$  基团取代；

[0145] 每个  $R_9$  独立地选自由氢、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  卤代烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基、4至7元杂环烷基、 $(C_6-C_{10})$  芳基和单环和/或双环5至10元杂芳基组成的组；其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的  $R_{15}$  基团取代；

[0146] 每个  $R_{10}$  和  $R_{10}'$  独立地选自由如下组成的组：氢、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  卤代烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基、4至7元杂环烷基、 $(C_6-C_{10})$  芳基、单环和/或双环5至10元杂芳基、卤素、氰基、 $-N(R_9)_2$ 、 $-OR_9$ 、 $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  卤代烷氧基、 $(C_2-C_6)$  链烯基和  $(C_2-C_6)$  炔基，条件是，至少一个  $R_{10}$  和一个  $R_{10}'$  当连接到相同的碳原子上时，形成螺4至7元杂环或3至7元碳环，或者当连接到不同的碳原子上时，形成杂环或碳环，并且其中所述烷基、环烷基、杂环或碳环进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的  $R_{15}$  基团取代；

[0147] 每个  $R_{11}$  和  $R_{11}'$  独立地选自由如下组成的组：氢、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  卤代烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基、4至7元杂环烷基、 $(C_6-C_{10})$  芳基、单环和/或双环5至10元杂芳基、卤素、氰基、 $-N(R_9)_2$ 、 $-OR_9$ 、 $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  卤代烷氧基、 $(C_2-C_6)$  烯基和  $(C_2-C_6)$  炔基；其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的  $R_{15}$

基团取代,或

[0148]  $R_{11}$ 和 $R_{11}'$ 与它们所连接的相同碳原子一起形成螺( $C_3$ - $C_7$ )环烷基或4至7元杂环烷基,或

[0149]  $R_{11}$ 和 $R_{11}'$ ,当在不同的碳原子上时,与它们所连接的原子一起形成( $C_3$ - $C_7$ )环烷基或4至7元杂环烷基;其中所述环烷基或杂环烷基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

[0150]  $R_{12}$ 和 $R_{13}$ ,与它们所连接的碳原子一起形成( $C_6$ - $C_{10}$ )芳基,或单环或双环的5至10元杂芳基,其中所述芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

[0151]  $R_{14}$ 和 $R_{14}'$ 与它们所连接的相同碳原子一起形成螺环4至7元杂环烷基,或( $C_3$ - $C_7$ )环烷基;其中所述环烷基或杂环烷基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

[0152]  $R_{15}$ 独立地选自由如下组成的组:烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、环烷基、杂环烷基、羟基、烷氧基、环烷氧基、杂环烷氧基、卤代烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、芳烷氧基、烷炔氧基、氨基、烷基氨基、环烷基氨基、杂环烷基氨基、芳氨基、杂芳基氨基、芳烷基氨基、N-烷基-N-芳基氨基、N-烷基-N-杂芳基氨基、N-烷基-N-芳烷基氨基、羟烷基、氨基烷基、烷硫基、卤代烷硫基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、杂环烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、环烷基氨基磺酰基、杂环烷基氨基磺酰基、芳基氨基磺酰基、杂芳基氨基磺酰基、N-烷基-N-芳基氨基磺酰基、N-烷基-N-杂芳基氨基磺酰基、甲酰基、烷基羰基、卤代烷基羰基、烯基羰基、炔基羰基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、氨基、烷基磺酰基氨基、卤代烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、杂环烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、芳烷基磺酰基氨基、烷基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、杂环烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、芳烷基磺酰基氨基、氨基羰基、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、杂芳基氨基羰基、N-烷基-N-芳基氨基羰基、N-烷基-N-杂芳基氨基羰基、氰基、硝基、叠氮基、膦基、磷酰基(包括氧化膦和膦酸酯)、环状缩醛、含有至少一个氮原子并通过氮原子、芳基、杂芳基连接的4至7元杂环烷基,并且其中两个相邻的 $R_{15}$ 与各自连接的相应原子一起形成芳基、或杂芳基、或5-8元环烷基或5-8元杂环烷基;

[0153]  $R_{21}$ 选自由 $R_6$ 、( $C_6$ - $C_{10}$ )芳基和单环和/或双环的5至10元杂芳基组成的组;其中所述芳基或杂芳基任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{25}$ 基团取代;

[0154]  $R_{22}$ 选自由烷基、卤代烷基、( $C_3$ - $C_7$ )环烷基、4至7元杂环烷基、( $C_6$ - $C_{10}$ )芳基和单环和/或双环5至10元杂芳基组成的组;其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

[0155]  $R_{23}$ 选自由氨基、羟基、氰基、卤素、( $C_1$ - $C_6$ )烷基和( $C_1$ - $C_6$ )卤代烷基组成的组,或

[0156]  $R_{23}$ 和 $R_4$ 与它们所连接的原子一起形成( $C_3$ - $C_7$ )环烷基或4至7元杂环烷基,或

[0157]  $R_{23}$ 和 $R_2$ 与它们所连接的原子一起形成( $C_3$ - $C_7$ )环烷基或4至7元杂环烷基,其中所述环烷基、杂环烷基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

[0158]  $R_{24}$ 选自由-N( $R_9$ )<sub>2</sub>和4至7元杂环基烷基组成的组,其中所述杂环基烷基包含至少一个氮原子并通过该氮原子连接;

[0159]  $R_{25}$ 独立地选自由如下组成的组： $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_2-C_6)$ 烯基、 $(C_2-C_6)$ 炔基、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $(C_1-C_6)$ 卤代烷氧基、 $-C(O)R_{26}$ 、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)OR_{26}$ 、 $-C(O)NR_{26}R_{27}$ 、 $-NR_{26}C(O)R_{27}$ 、 $-NR_{26}C(O)OR_{27}$ 、 $-S(O)pNR_{26}R_{27}$ 、 $-S(O)pR_{28}$ 、 $(C_1-C_6)$ 羟烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-O(CH_2)_{1-3}CN$ 、 $-(CH_2)_{1-3}CN$ 、 $-(CR_{29}R_{29}')$ CN、 $-NH_2$ 、CN、 $-O(CH_2)_{0-3}(C_6-C_{10})$ 芳基、金刚烷基、 $-O(CH_2)_{0-3}$ 、包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5或6元杂芳基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基、单环和/或双环5至10元杂芳基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基和4至7元杂环烷基；其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代；或者

[0160] 其中两个 $R_{25}$ 基团在相邻原子上时，与它们所连接的原子一起形成芳基或5或6元杂芳基，任选被一个或多个 $R_{15}$ 基团取代；或者

[0161] 其中两个 $R_{25}$ 基团与它们所连接的原子一起形成 $(C_5-C_7)$ 环烷基环，或5至7元杂环烷基环，任选被一个或多个 $R_{15}$ 取代；

[0162]  $R_{26}$ 和 $R_{27}$ 独立地选自由氢和烷基组成的组；

[0163]  $R_{28}$ 选自由 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基、4至7元杂环烷基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基和单环和/或双环5至10元杂芳基组成的组；其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代；

[0164] 每个 $R_{29}$ 和 $R_{29}'$ 独立地选自由 $R_4$ 组成的组，条件是 $R_{29}$ 和 $R_{29}'$ 中的至少一个与它们所连接的相同碳原子一起形成螺环 $(C_3-C_7)$ 环烷基；或者

[0165]  $R_{29}$ 和 $R_{29}'$ ，当在相邻碳原子上时，与它们所连接的原子一起形成 $(C_3-C_7)$ 环烷基；其中所述环烷基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代； $W_1$ 选自由 $-O-$ 、 $-S-$ 和 $-NR_9-$ 组成的组；

[0166]  $W_2$ 选自由 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(O)-$ 和 $-NR_9-$ 组成的组；

[0167] 每个 $W_3$ 独立地选自由氮、 $CR_{11}$ 和作为连接点的碳原子组成的组；

[0168] Y选自由 $-SO_2-$ 和 $-C(O)-$ 组成的组；

[0169]  $n_1$ 独立地是0、1或2；

[0170]  $n_2$ 是0、1、2或3；

[0171]  $n_3$ 独立地是1、2或3；

[0172]  $n_6$ 和 $n_6'$ 独立地是0、1、2、3、4或5，条件是 $n_6$ 和 $n_6'$ 不能都是0；

[0173]  $n_7$ 是1或2；和

[0174] p是0、1或2。

[0175] 在一些实施方案中，化合物由式II或其药学上可接受的盐或立体异构体表示，其中：

[0176] 每个 $R_2$ 是氢、卤素或 $(C_1-C_6)$ 烷基；

[0177]  $R_3$ 选自由氢、卤素、 $(C_1-C_6)$ 烷基和 $(C_1-C_6)$ 卤代烷基组成的组；

[0178] 每个 $R_4$ 和 $R_4'$ 独立地选自由氢、酰氨基、卤素、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基、单环和/或双环5至10元杂芳基和 $(C_2-C_6)$ 炔基组成的组；其中所述烷基、炔基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代，或 $R_4$ 和 $R_4'$ 与它们所连接的相同碳原子一起形成螺 $(C_3-C_7)$ 环烷基或4至7元杂环烷基，或

[0179]  $R_4$ 和 $R_4'$ ，当在不同的碳原子上时，与它们所连接的原子一起形成 $(C_3-C_7)$ 环烷基或4至7元杂环烷基；其中所述环烷基、杂环烷基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不

同的 $R_{15}$ 基团取代;

[0180]  $R_5$ 和 $R_5'$ 独立地选自由氢、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 卤代烷基和 $(C_1-C_6)$ 羟烷基组成的组;其中所述烷基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;每个 $R_9$ 独立地选自由氢、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基、4至7元杂环烷基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基和单环和/或双环5至10元杂芳基组成的组;其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

[0181]  $R_{21}$ 选自由 $R_6$ 、 $(C_6-C_{10})$ 芳基和单环和/或双环的5至10元杂芳基组成的组;其中所述烷基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

[0182]  $R_{22}$ 选自由烷基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基和单环和/或双环的5至10元杂芳基组成的组;其中所述烷基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

[0183]  $R_{23}$ 选自由卤素、 $(C_1-C_6)$ 烷基和 $(C_1-C_6)$ 卤代烷基组成的组;

[0184]  $R_{24}$ 选自由 $-N(R_9)_2$ 和4至12元杂环基烷基组成的组,其中所述杂环基烷基包含至少一个氮原子并通过该氮原子连接;

[0185]  $R_{25}$ 独立地选自由如下组成的组: $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $(C_1-C_6)$ 卤代烷氧基、 $-C(O)NR_{26}R_{27}$ 、 $-NR_{26}C(O)R_{27}$ 、 $-S(O)_pNR_{26}R_{27}$ 、 $-S(O)_pR_{28}$ 、卤素、 $-O(CH_2)_{1-3}CN$ 、 $-NH_2$ 、 $CN$ 、 $-(CR_{29}R_{29}')$ 、 $CN$ 、 $-O(CH_2)_{0-3}$ 、包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5或6元杂芳基、 $(C_6-C_{10})$ 芳基、单环和/或双环5至10元杂芳基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基和4至7元杂环烷基,其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代,或

[0186] 两个 $R_{25}$ 基团在相邻原子上时,与它们所连接的原子一起形成芳基或5或6元杂芳基,任选被一个或多个 $R_{15}$ 基团取代或者两个 $R_{25}$ 基团与它们所连接的原子一起形成 $(C_5-C_7)$ 环烷基,或5至7元杂环烷基,任选被一个或多个 $R_{15}$ 基团取代;

[0187]  $R_{26}$ 和 $R_{27}$ 独立地选自由氢和烷基组成的组;

[0188]  $R_{28}$ 选自由 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $(C_3-C_7)$ 环烷基和 $(C_6-C_{10})$ 芳基组成的组;其中所述烷基、环烷基或芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

[0189] 每个 $R_{29}$ 和 $R_{29}'$ 独立地选自由 $R_4$ 组成的组,条件是至少一个 $R_{29}$ 和一个 $R_{29}'$ 与它们所连接的相同碳原子一起形成螺环 $(C_3-C_5)$ 环烷基,或者

[0190]  $R_{29}$ 和 $R_{29}'$ ,当在相邻碳原子上时,与它们所连接的原子一起形成 $(C_3-C_5)$ 环烷基,其进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的 $R_{15}$ 基团取代;

[0191]  $n_1$ 独立地是0、1或2。

[0192]  $n_6$ 和 $n_6'$ 独立地是0、1、2、3、4或5,条件是 $n_6$ 和 $n_6'$ 不能都是0;

[0193]  $n_7$ 是1或2;

[0194]  $p$ 是0、1或2;并且

[0195]  $W_1$ 选自由 $-O-$ 和 $-NR_9-$ 组成的组。

[0196] 在一些实施方案中, $R_3$ 独立地选自由氨基、羟基、氰基、卤素、 $(C_1-C_6)$ 烷基和 $(C_1-C_6)$ 卤代烷基组成的组。

[0197] 在一些实施方案中, $R_{23}$ 选自由氨基、羟基、氰基、卤素、 $(C_1-C_6)$ 烷基和 $(C_1-C_6)$ 卤代烷基组成的组。

[0198] 在某些实施方案中,  $n_1$  是1。

[0199] 在某些实施方案中,  $n_2$  是0、1或2。

[0200] 在某些实施方案中,  $n_3$  是1或2。

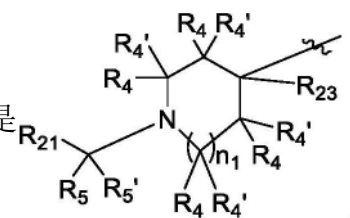
[0201] 在某些实施方案中,  $p$  是2。

[0202] 在一些实施方案中, 每个  $R_2$  是氢。

[0203] 在一些实施方案中,  $R_{21}$  是取代的  $C_6$  芳基, 条件是所述芳基被至少两个  $R_{25}$  取代, 并且条件是两个  $R_{25}$  当在相邻原子上时形成被至少一个  $(C_6-C_{10})$  芳基取代的5或6元杂环基, 或任选且独立地被一个或多个  $R_{15}$  取代的单环或双环5至10元杂芳基, 或

[0204]  $R_{21}$  是取代的5或6元杂芳基, 条件是所述杂芳基被至少两个  $R_{25}$  取代, 并且条件是两个  $R_{25}$  当在相邻原子上时形成  $C_6$  芳基, 或被至少一个  $(C_6-C_{10})$  芳基取代的5或6元杂芳基, 或任选和独立地被一个或多个  $R_{15}$  取代的单环或双环5至10元杂芳基。

[0205] 在一些实施方案中,  $R_2$  是氢,  $R_3$  是氢或羟基,  $R_4$  和  $R_4'$  每个是氢、卤素或  $C(1-6)$  烷基,  $R_5$  和  $R_5'$  每个是氢, 并且  $n_1$  是1。

[0206] 在一些实施方案中, L 是   $R_2$  是氢,  $R_4$  和  $R_4'$  各自是氢、卤素或

$(C_1-C_6)$  烷基, 并且  $R_5$  和  $R_5'$  各自是氢。

[0207] 在一些实施方案中,  $R_{23}$  是羟基, 并且  $n_1$  是1或2。

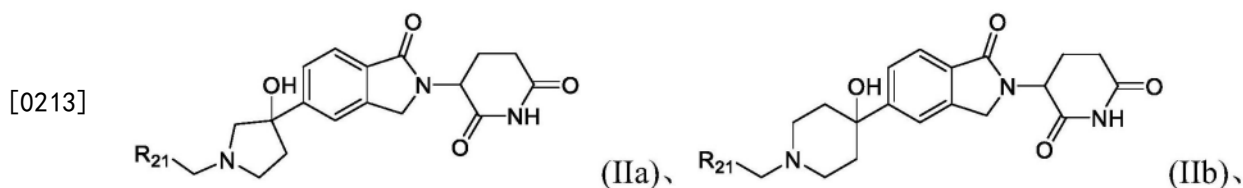
[0208] 在一些实施方案中,  $R_{21}$  是取代的  $C_6$  芳基, 条件是所述芳基被至少两个  $R_{25}$  取代, 并且条件是两个  $R_{25}$  当在相邻原子上时形成被至少一个  $(C_6-C_{10})$  芳基取代的5或6元杂芳基, 或任选且独立地被一个或多个  $R_{15}$  取代的单环或双环5至10元杂芳基, 或

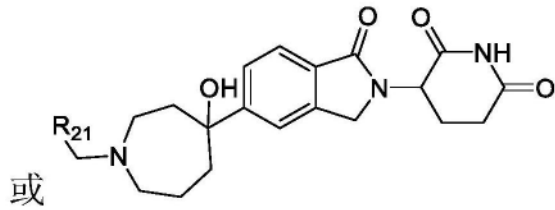
[0209]  $R_{21}$  是取代的5或6元杂芳基, 条件是所述杂芳基被至少两个  $R_{25}$  取代, 并且条件是这两个  $R_{25}$  当在相邻原子上时形成  $C_6$  芳基, 或被至少一个  $(C_6-C_{10})$  芳基取代的5或6元杂芳基, 或任选和独立地被一个或多个  $R_{15}$  取代的单环或双环5至10元杂芳基; 并且

[0210]  $n_1$  是1。

[0211] 在一些实施方案中,  $R_{21}$  是  $(C_6-C_{10})$  芳基, 或单环或双环的5至10元杂芳基; 其中所述芳基或杂芳基任选且独立地被一个或多个相同或不同的  $R_{25}$  基团取代;  $R_{25}$  独立地选自自由如下组成的组:  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  卤代烷基、 $(C_1-C_6)$  卤代烷氧基、卤素、 $CN$ 、 $-O(CH_2)(C_6-C_{10})$  芳基、 $-O(CH_2)$ -包含1-3个选自O、N和S的杂原子的5或6元杂芳基、 $(C_6-C_{10})$  芳基、单环和/或双环5-至10元杂芳基、 $(C_3-C_7)$  环烷基和4-至7元杂环烷基, 其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步任选且独立地被一个或多个相同或不同的  $R_{15}$  基团取代; 并且  $n_1$  是1。

[0212] 在一些实施方案中, 式II的化合物由式IIa、IIb或IIc表示:



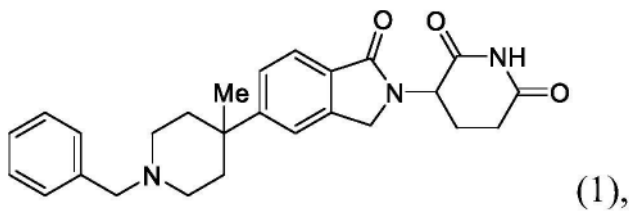


或其药学上可接受的盐或立体异构体。

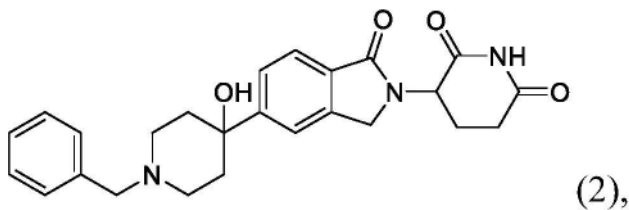
[0214] 在一些实施方案中,  $R_{21}$  是取代的  $C_6$  芳基, 条件是所述芳基被至少两个  $R_{25}$  取代, 并且条件是这两个  $R_{25}$  当在相邻原子上时形成被至少一个 ( $C_6$ - $C_{10}$ ) 芳基取代的 5 或 6 元杂芳基, 或任选且独立地被一个或多个  $R_{15}$  取代的单环或双环 5 至 10 元杂芳基, 或

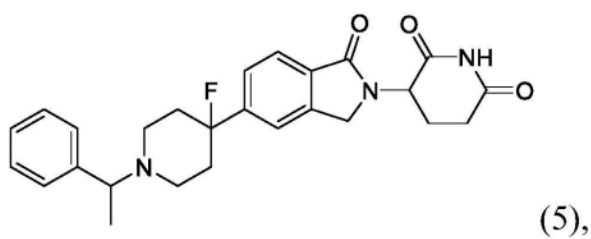
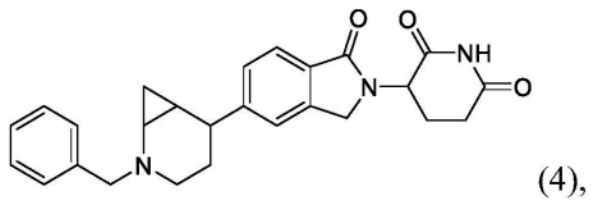
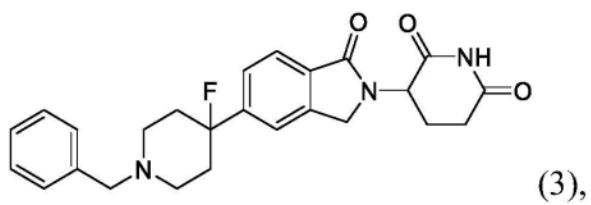
[0215]  $R_{21}$  是取代的 5 或 6 元杂芳基, 条件是所述杂芳基被至少两个  $R_{25}$  取代, 并且条件是这两个  $R_{25}$  当在相邻原子上时形成  $C_6$  芳基, 或被至少一个 ( $C_6$ - $C_{10}$ ) 芳基取代的 5 或 6 元杂芳基, 或任选和独立地被一个或多个  $R_{15}$  取代的单环或双环 5 至 10 元杂芳基。

[0216] 本发明的代表性化合物具有以下结构:

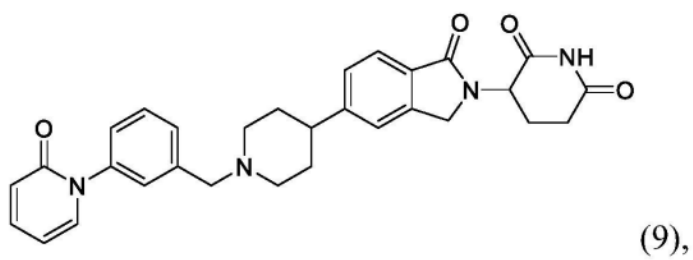
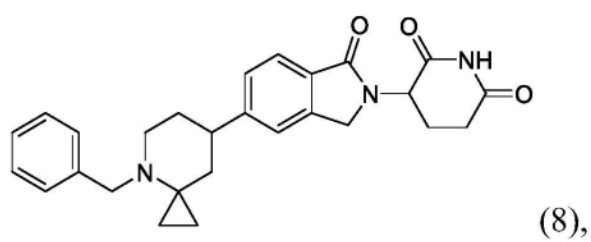
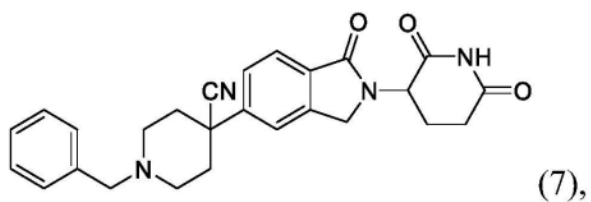
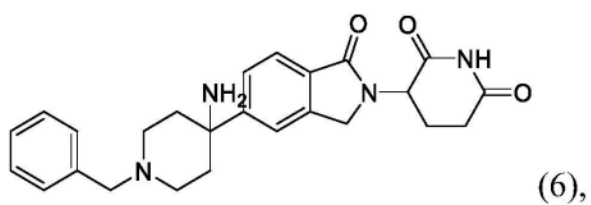


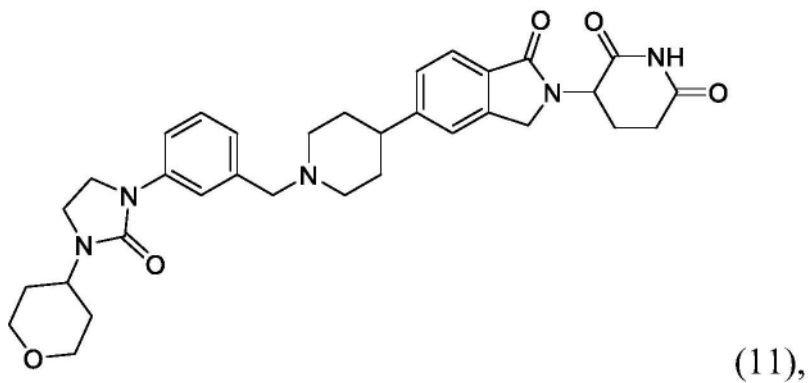
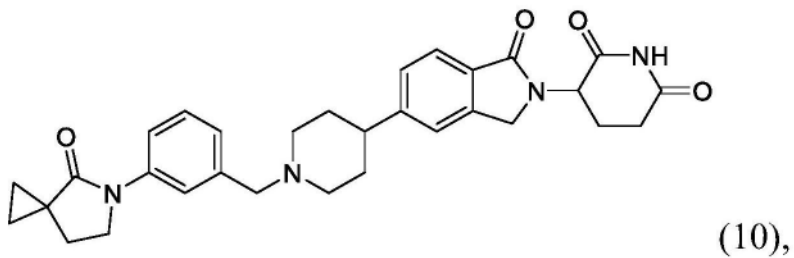
[0217]



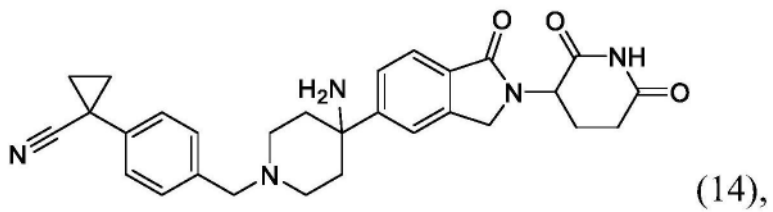
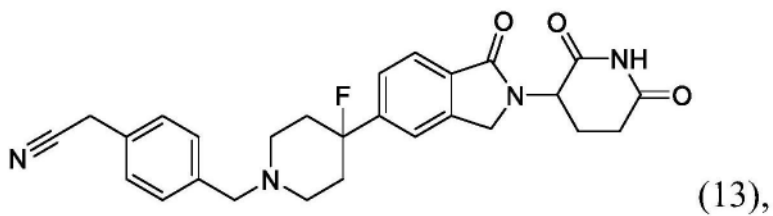
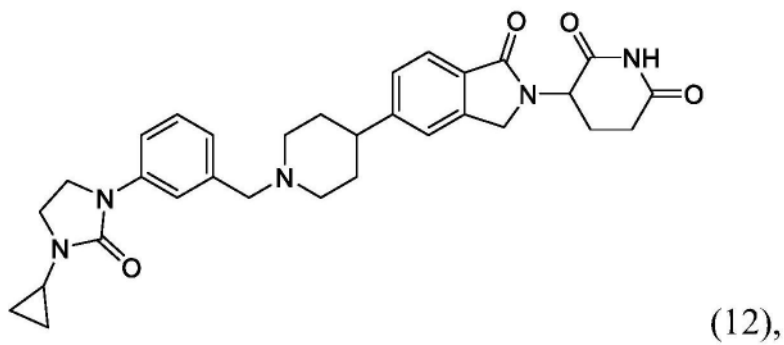


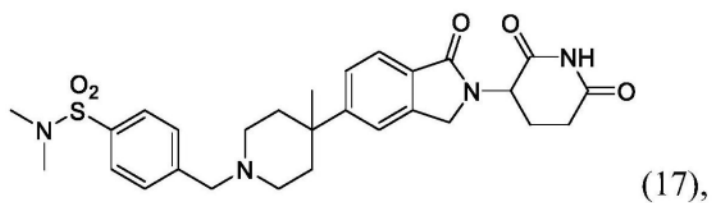
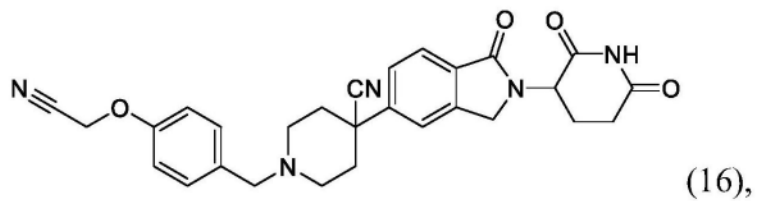
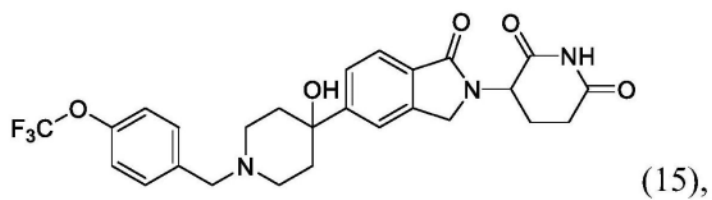
[0218]



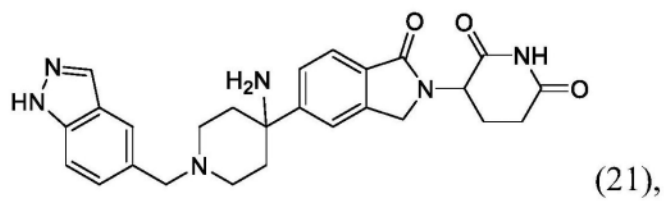
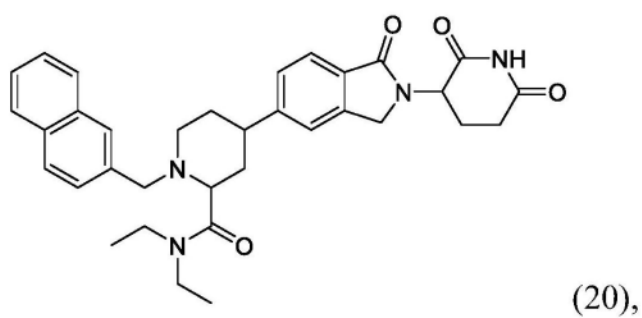
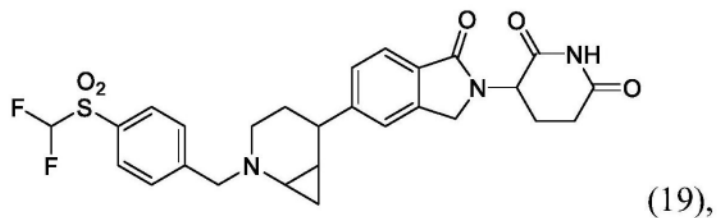
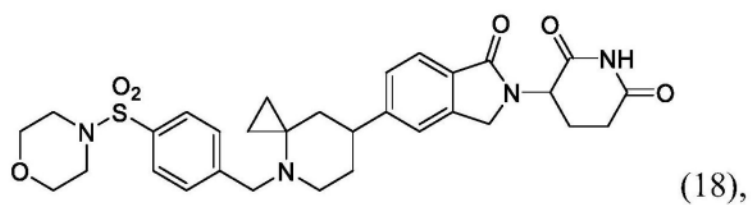


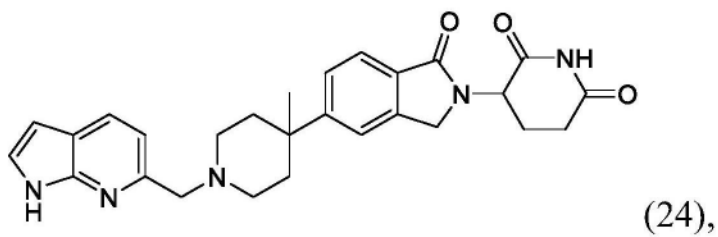
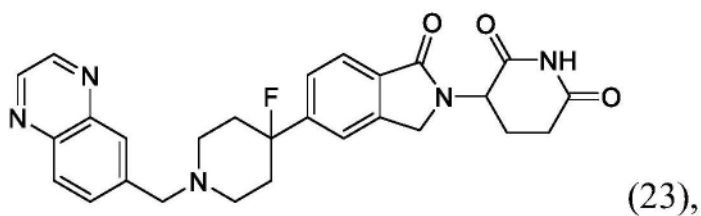
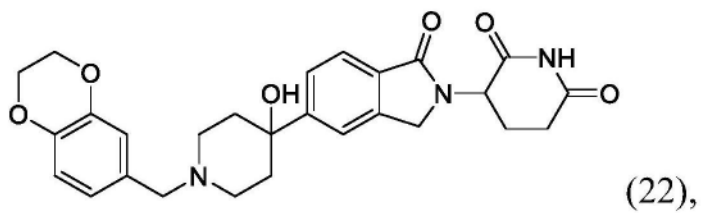
[0219]



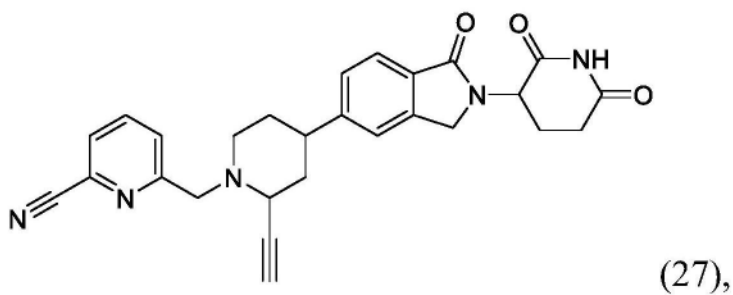
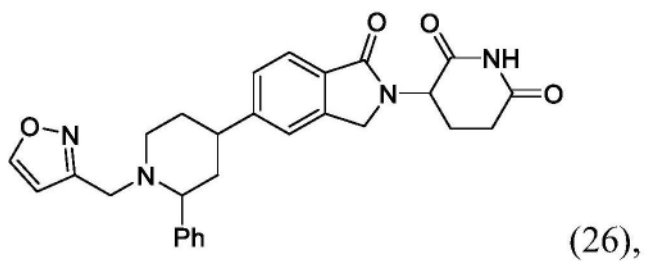
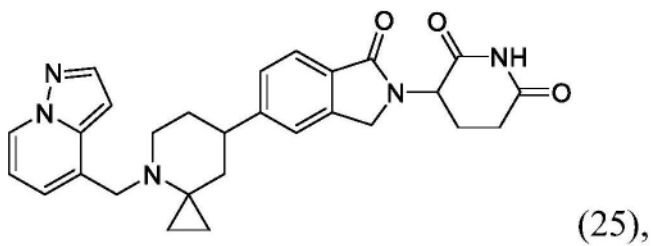


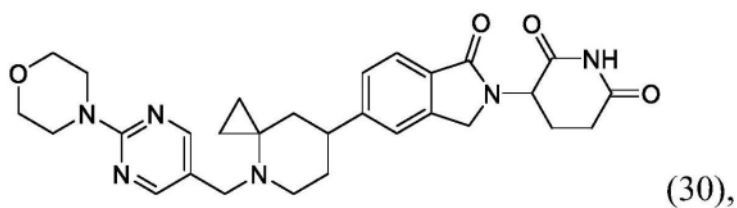
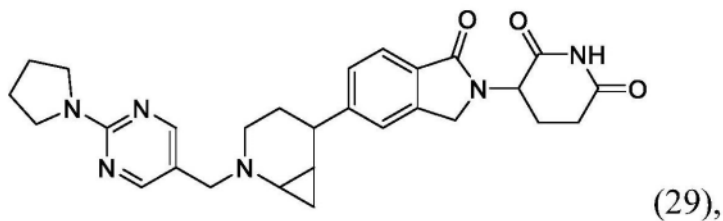
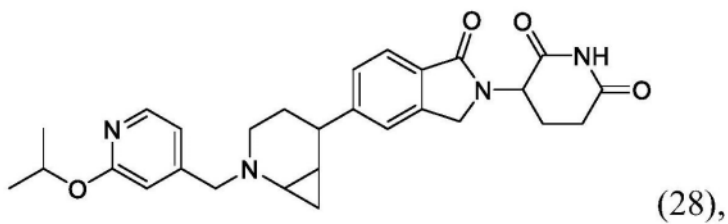
[0220]



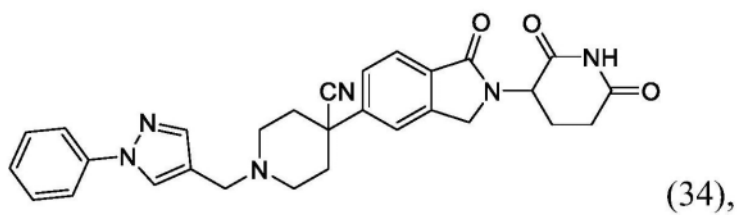
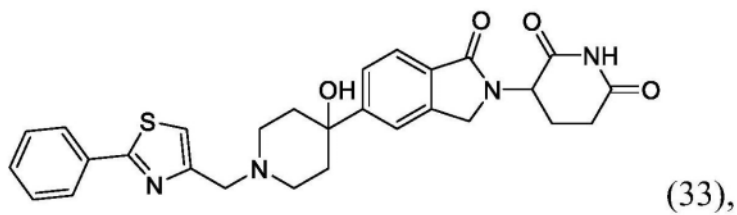
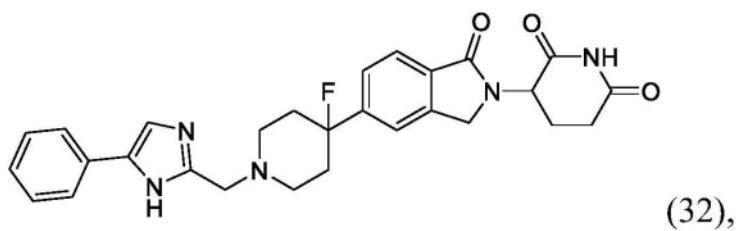
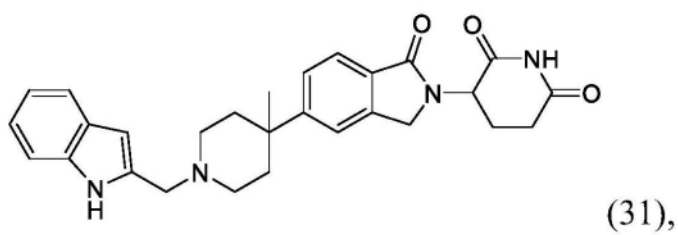


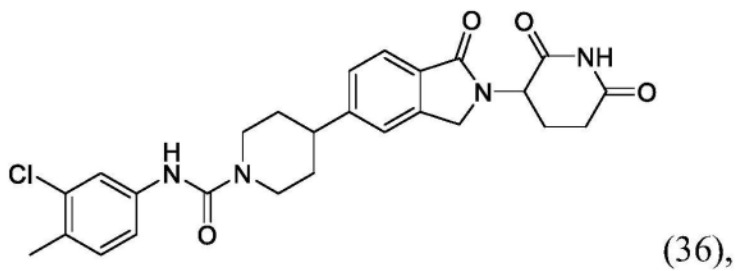
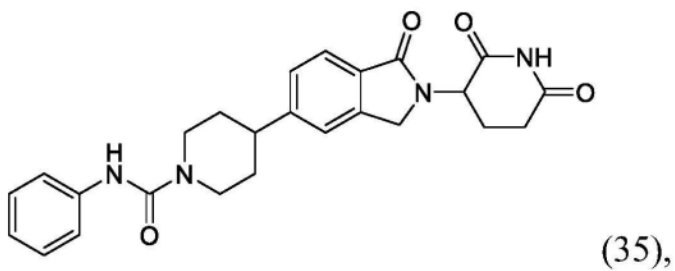
[0221]



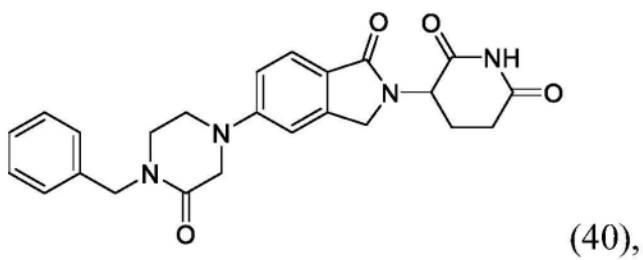
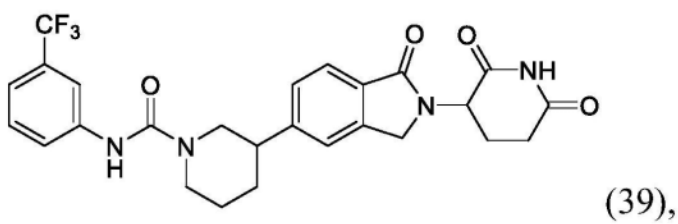
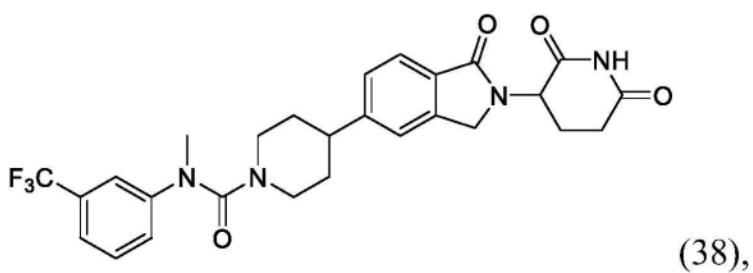
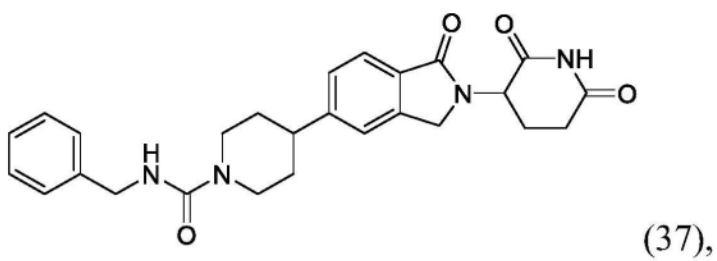


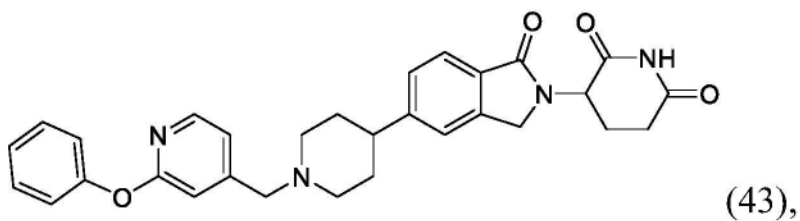
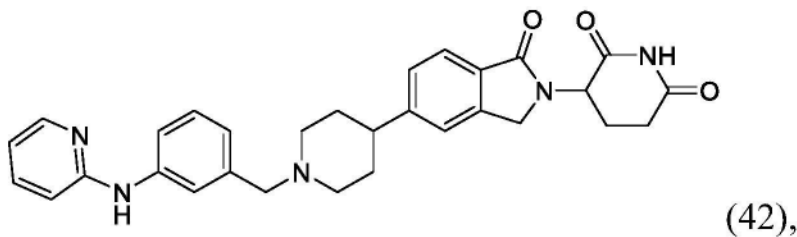
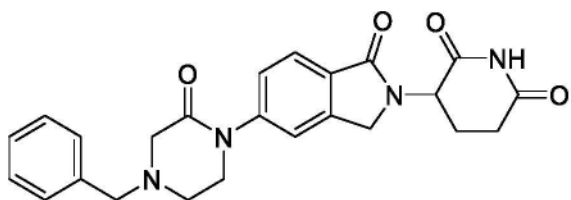
[0222]



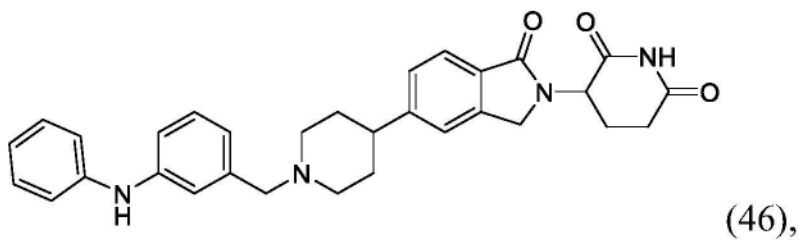
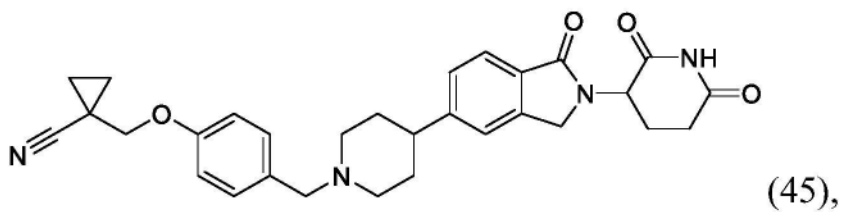
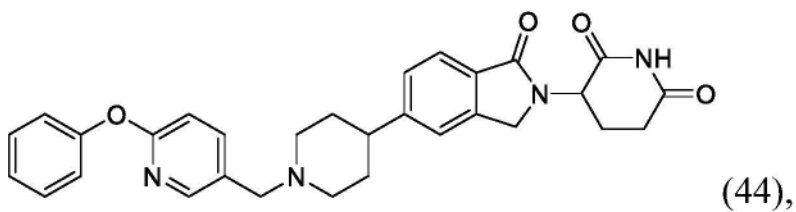


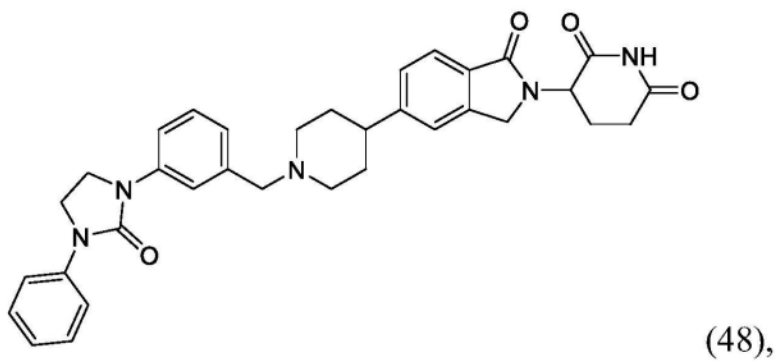
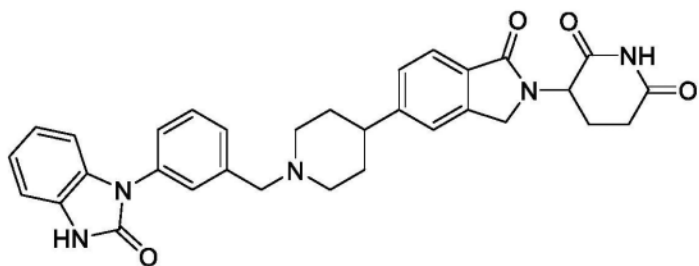
[0223]



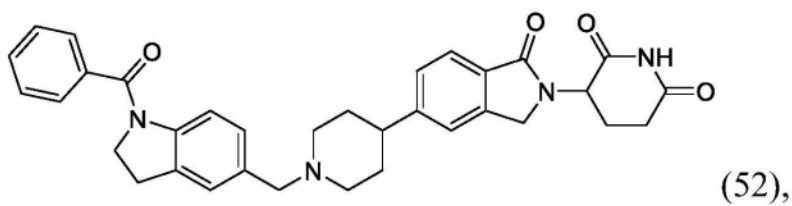
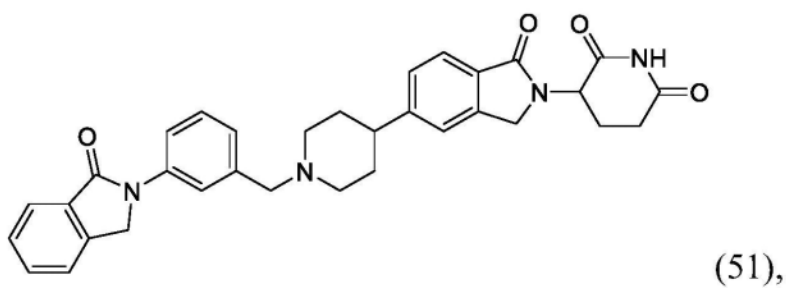
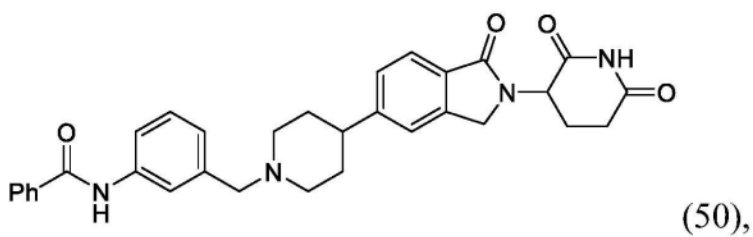
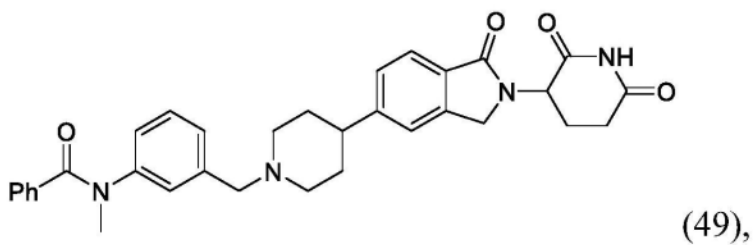


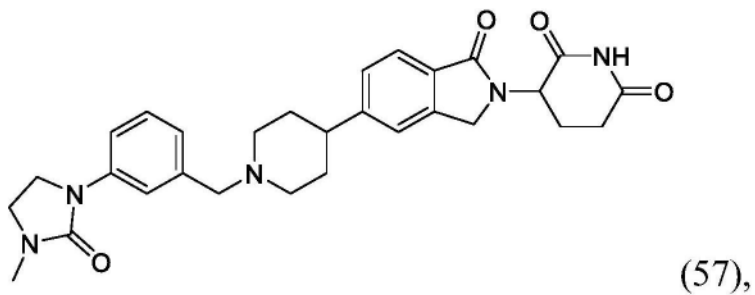
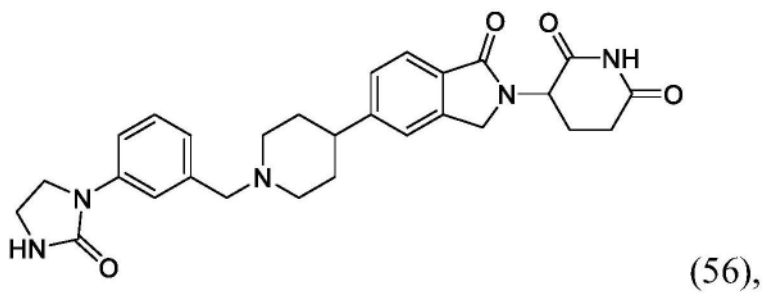
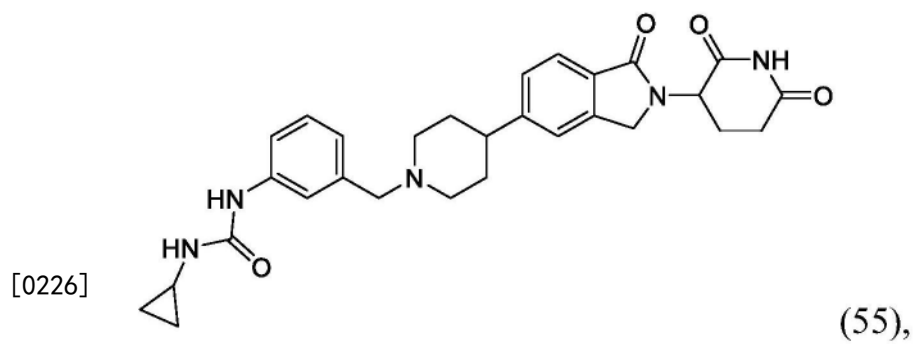
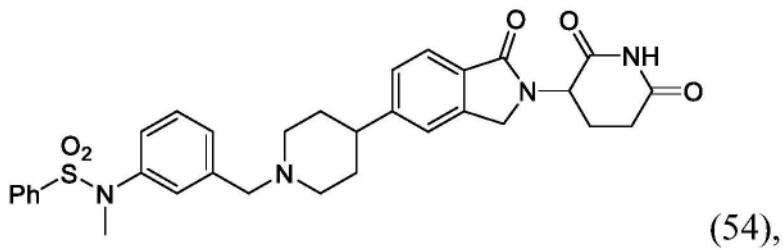
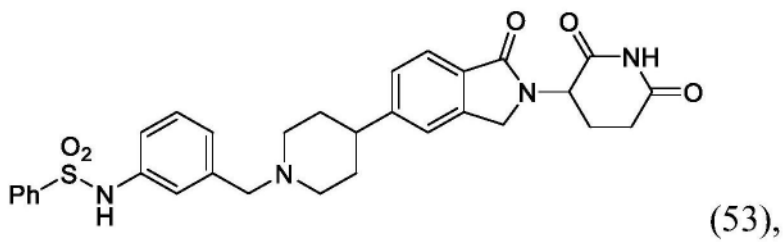
[0224]

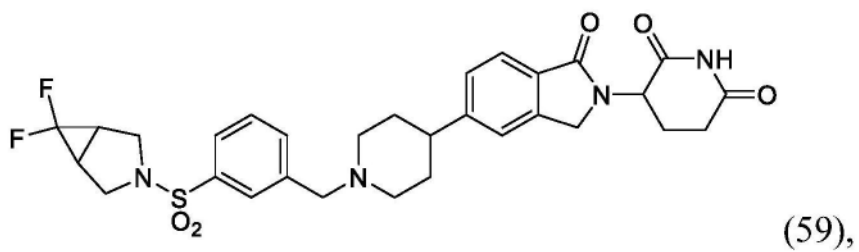
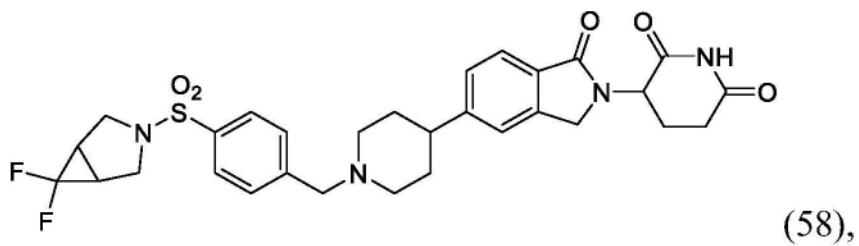




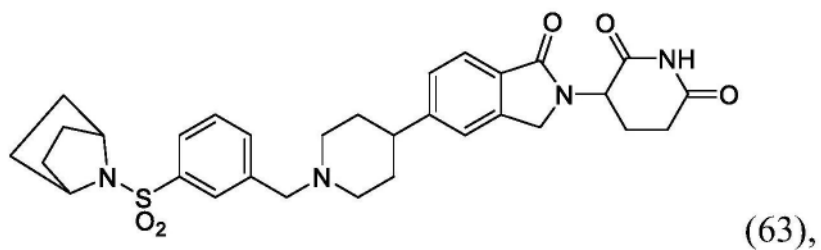
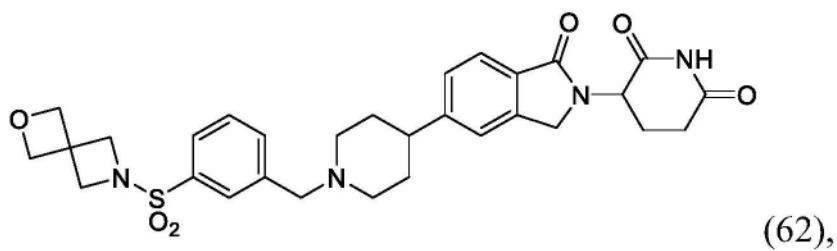
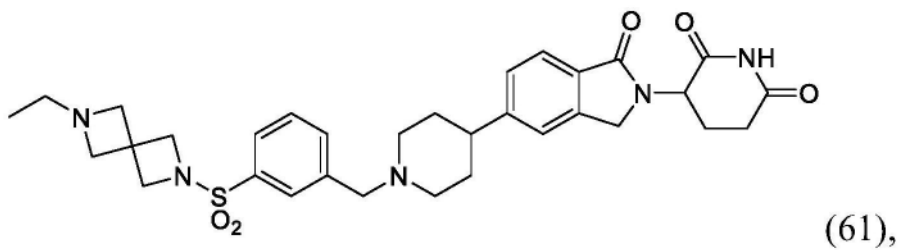
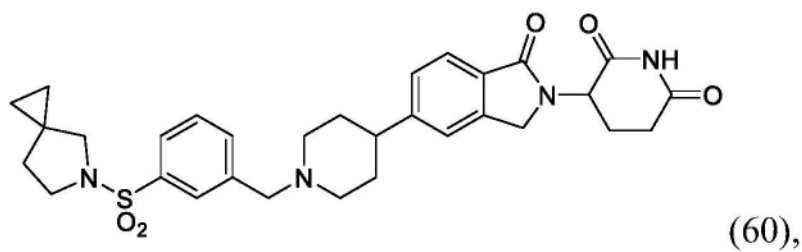
[0225]

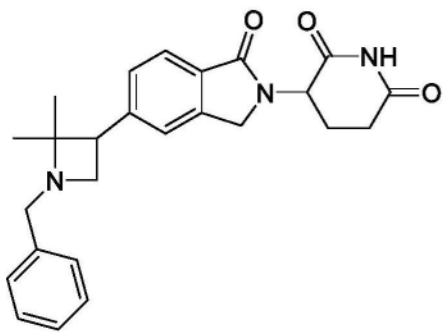
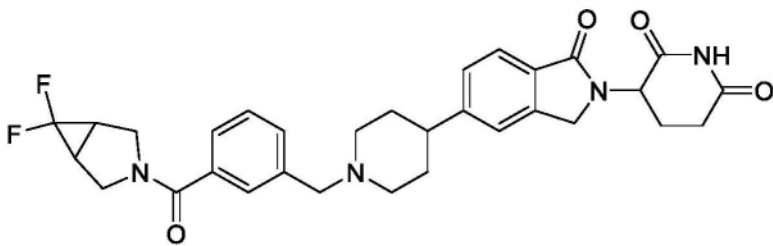




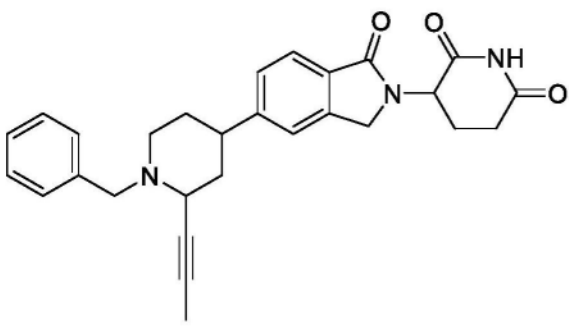
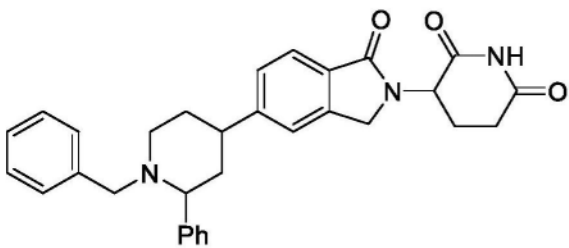
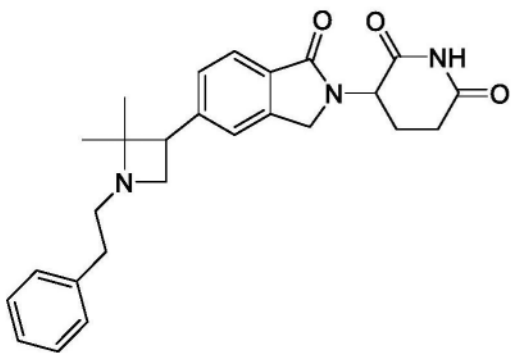


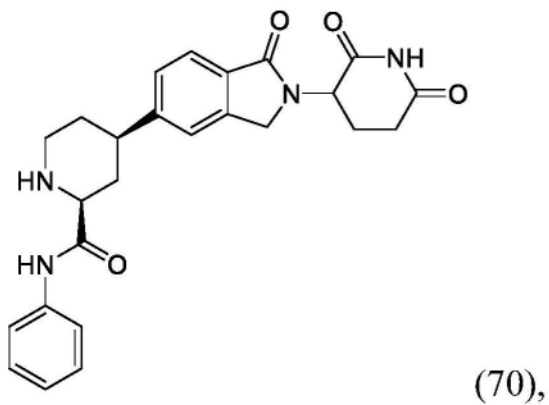
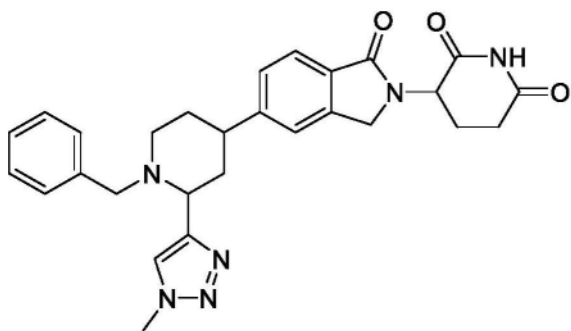
[0227]



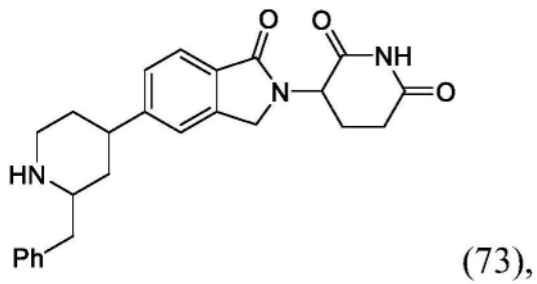
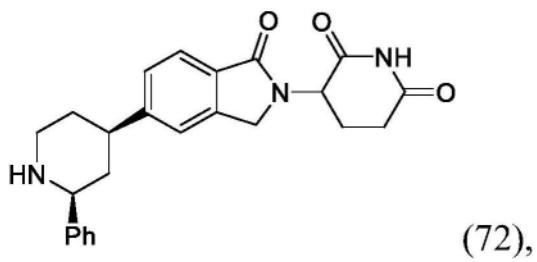
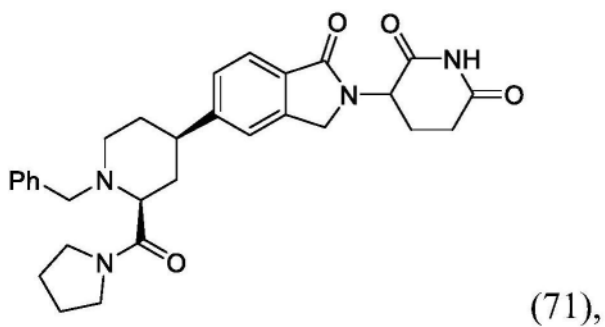


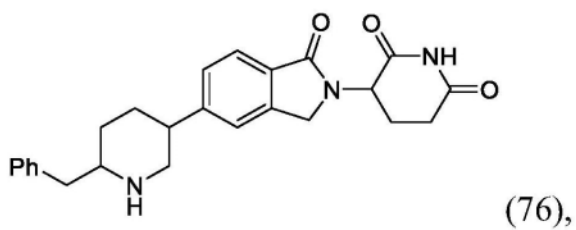
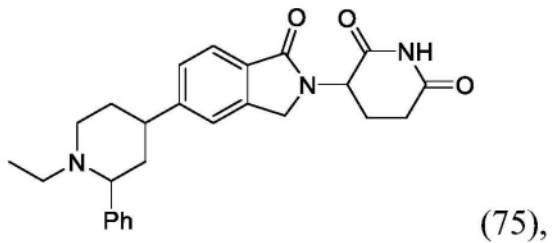
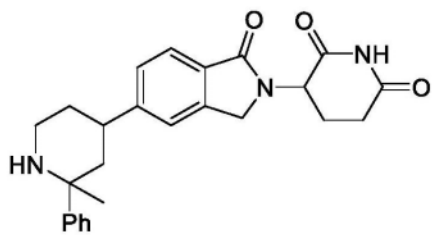
[0228]



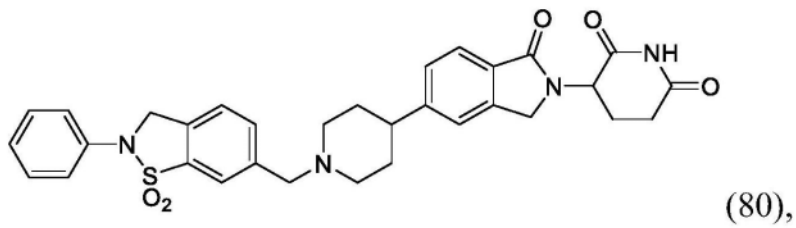
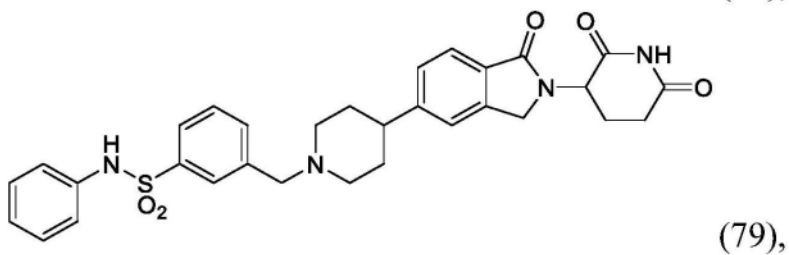
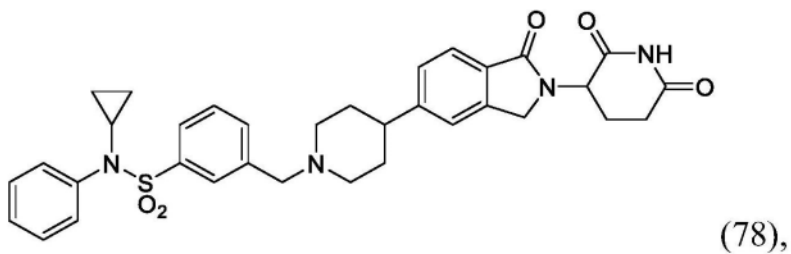
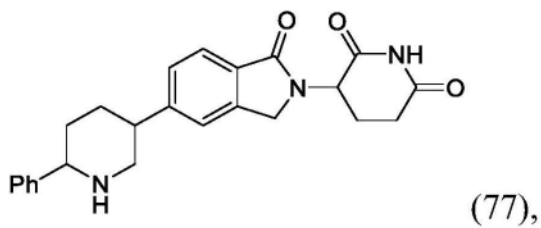


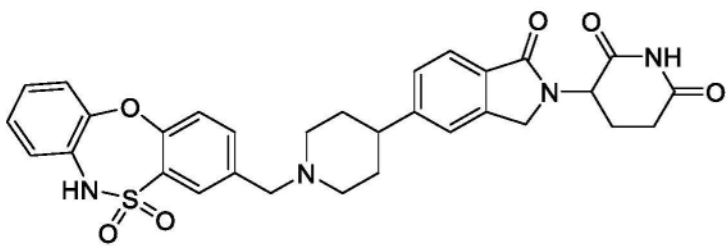
[0229]



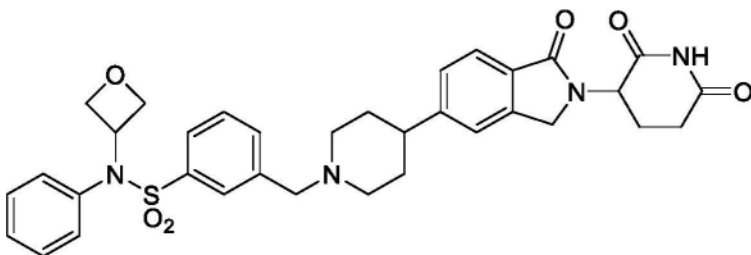


[0230]



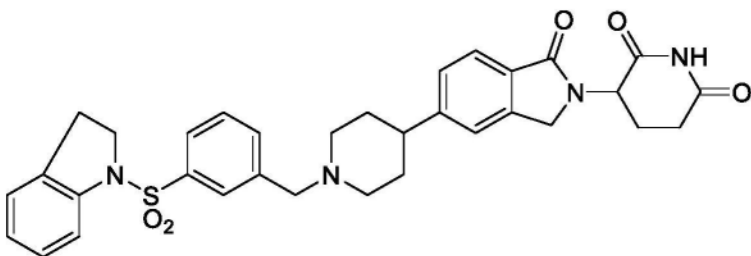


(81),

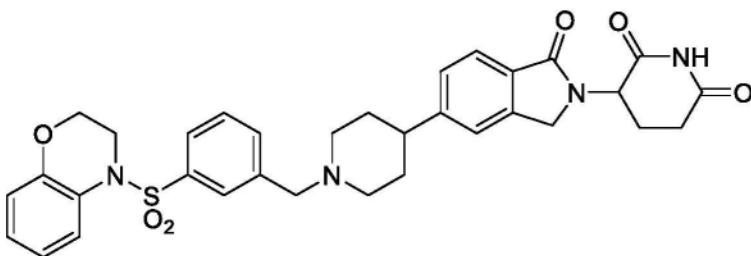


(82),

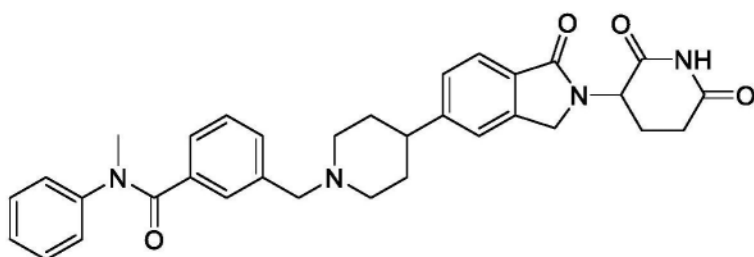
[0231]



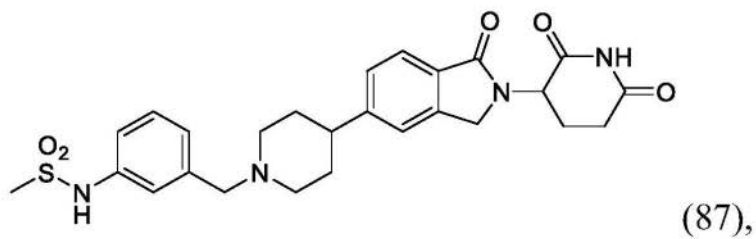
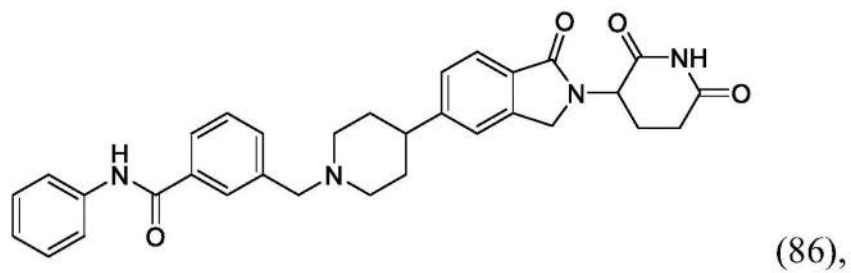
(83),



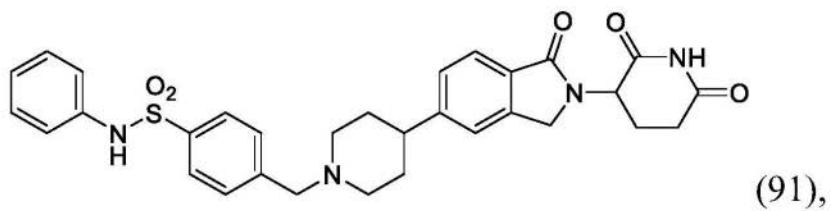
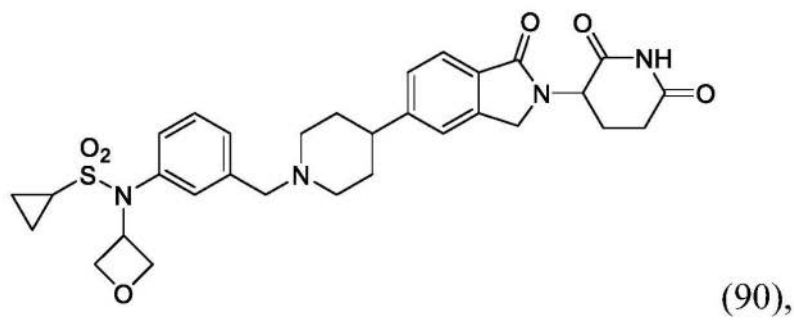
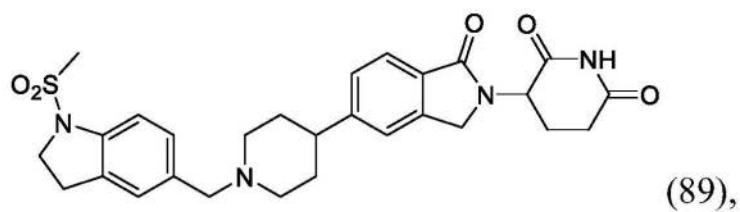
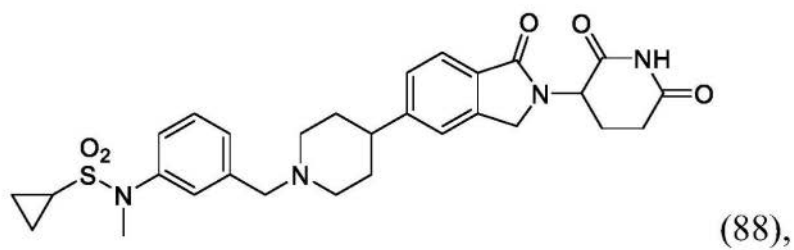
(84),

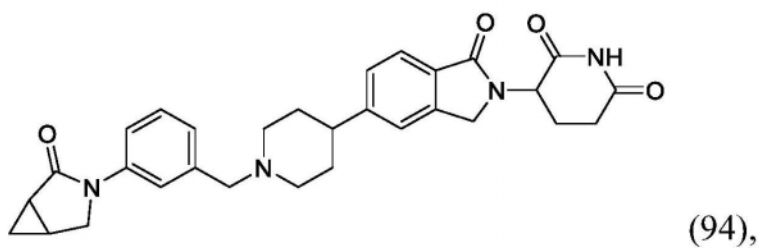
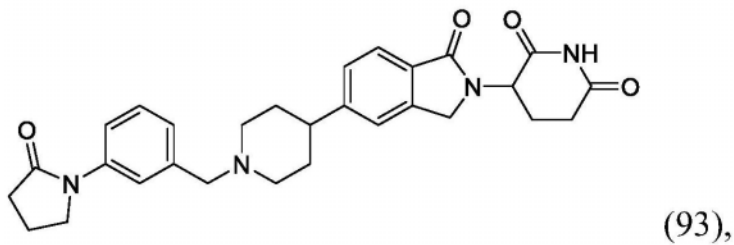
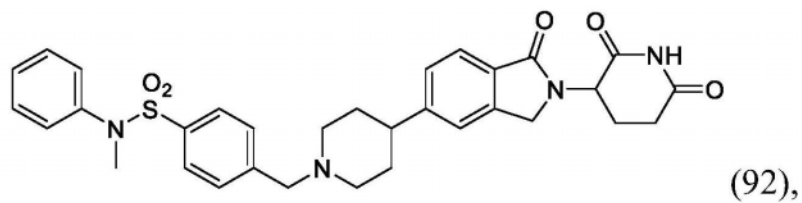


(85),

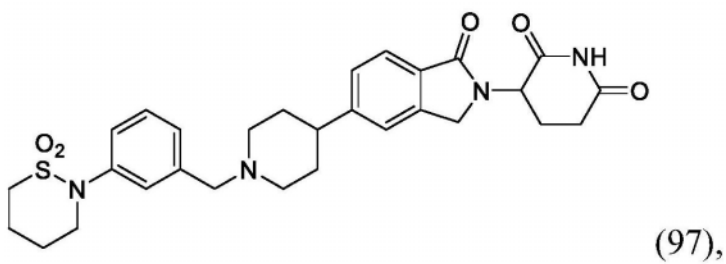
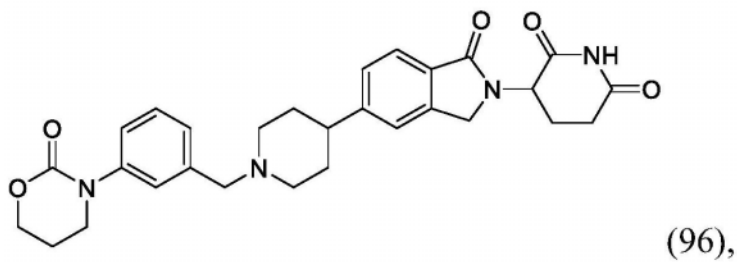
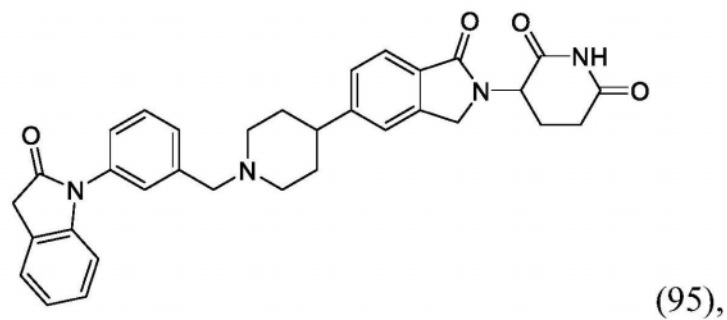


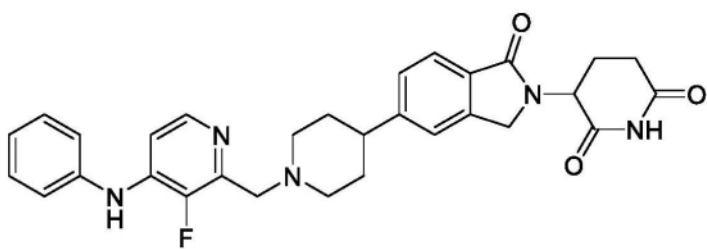
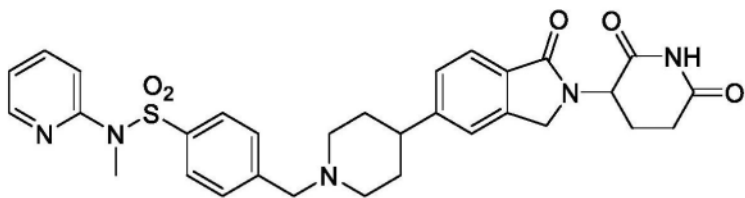
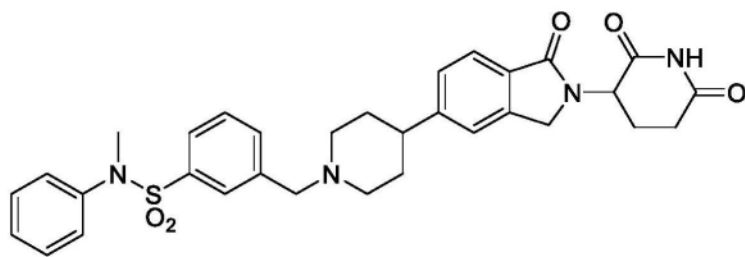
[0232]



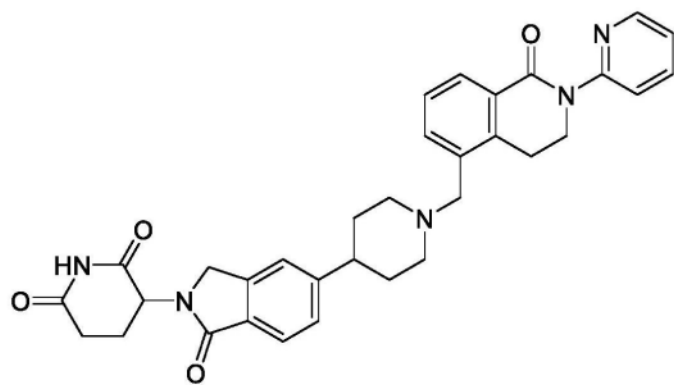
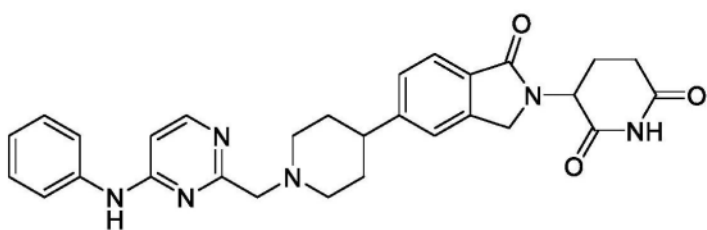
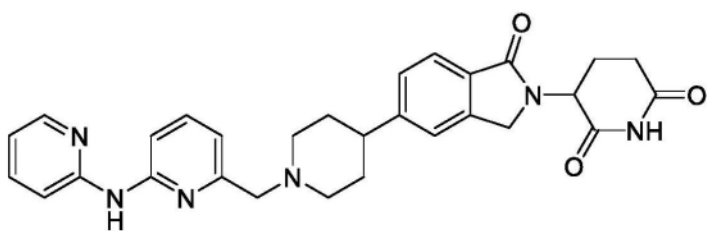


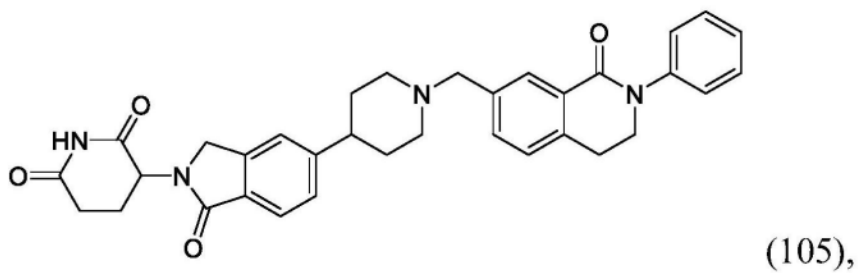
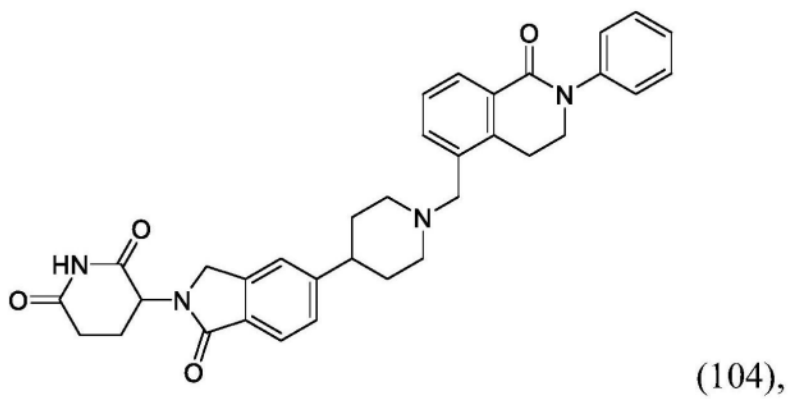
[0233]



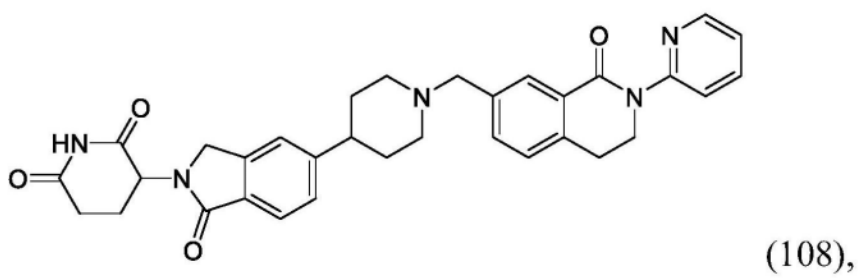
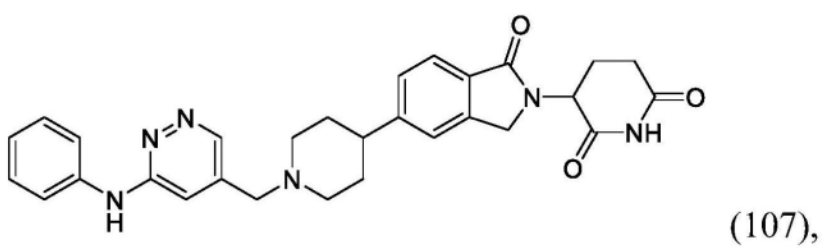
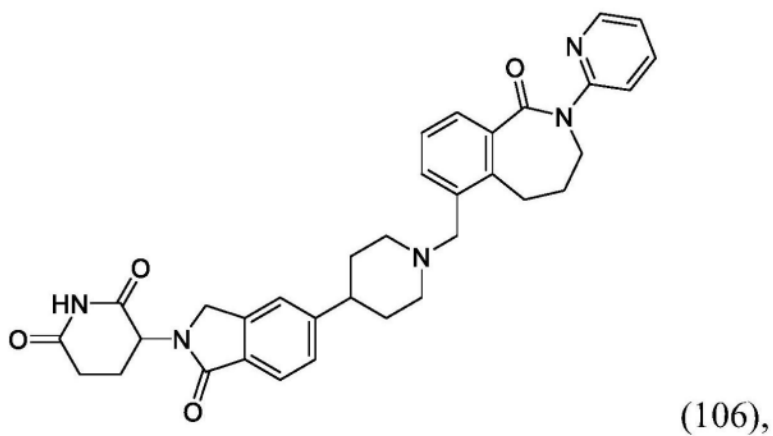


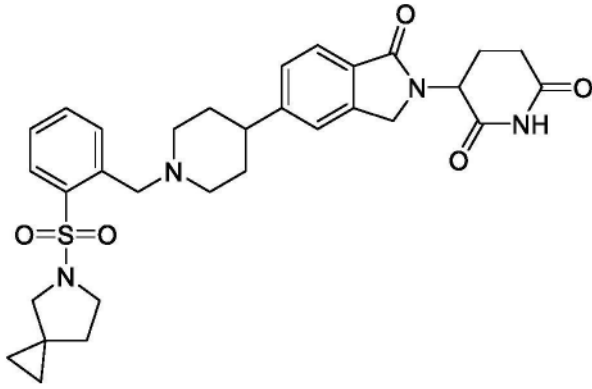
[0234]



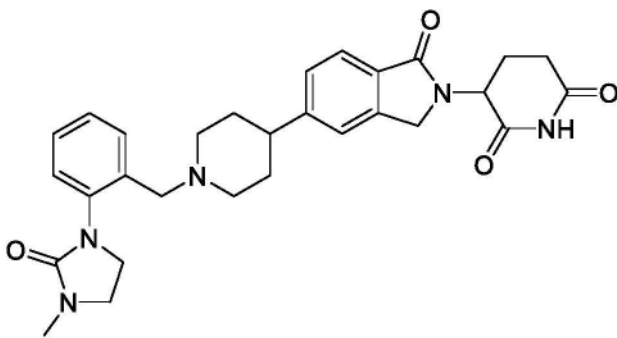
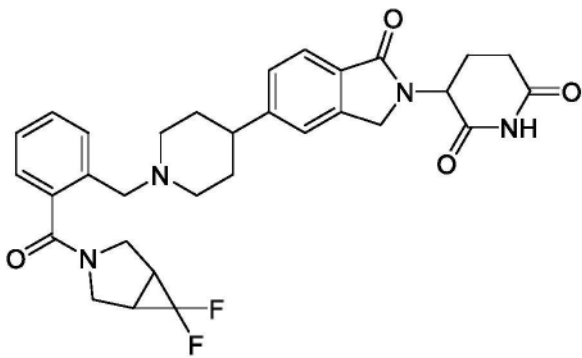
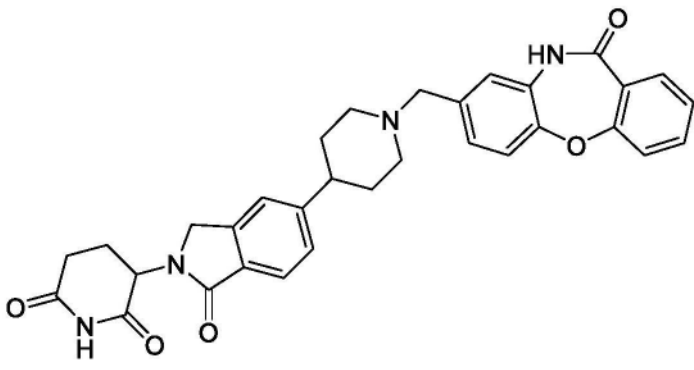


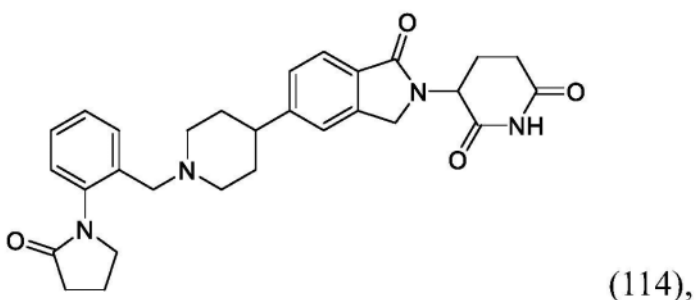
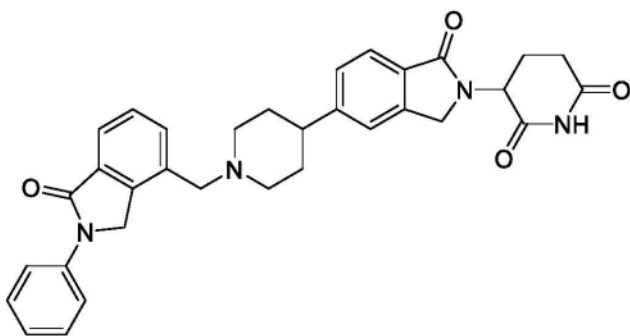
[0235]



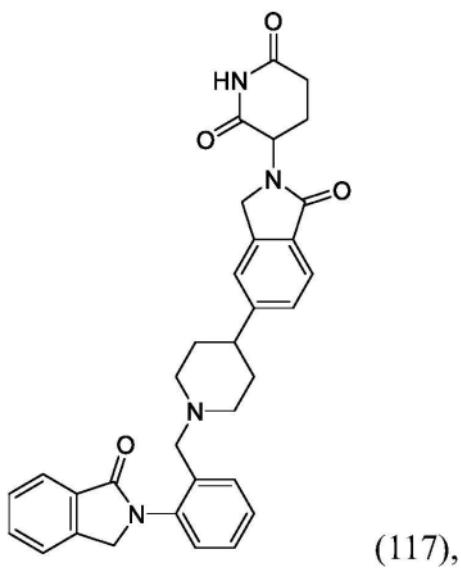
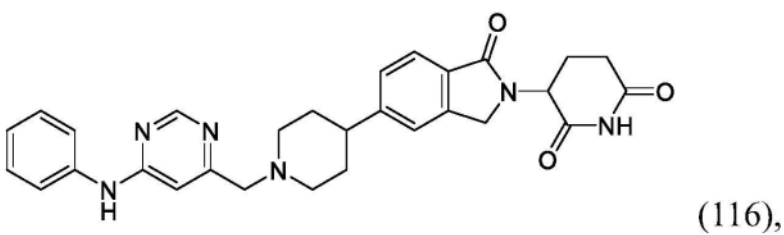
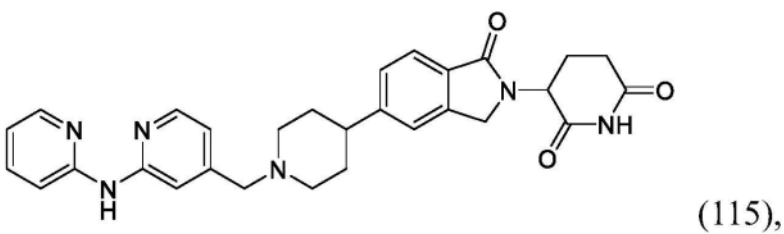


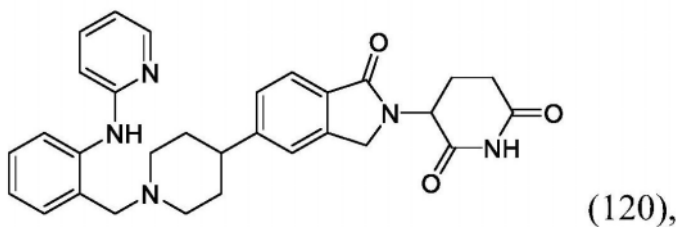
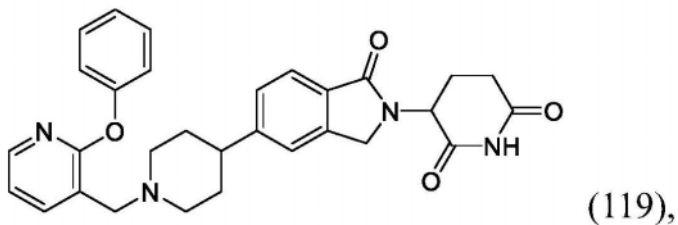
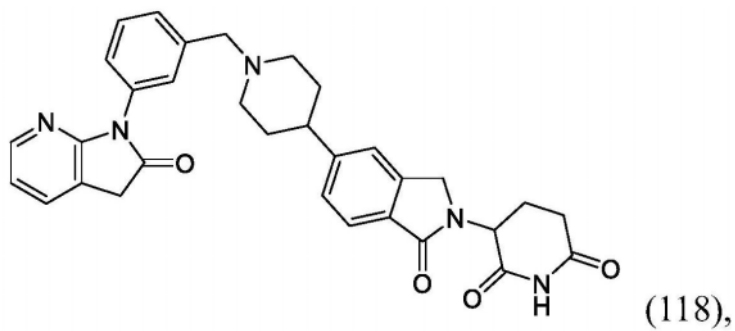
[0236]



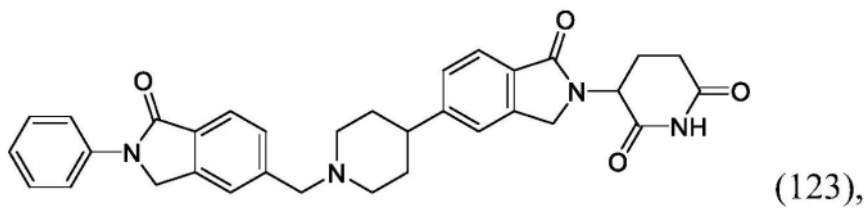
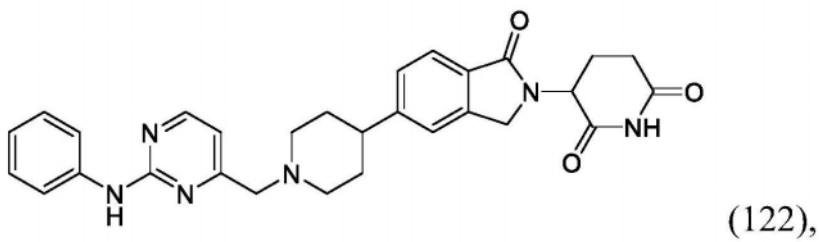
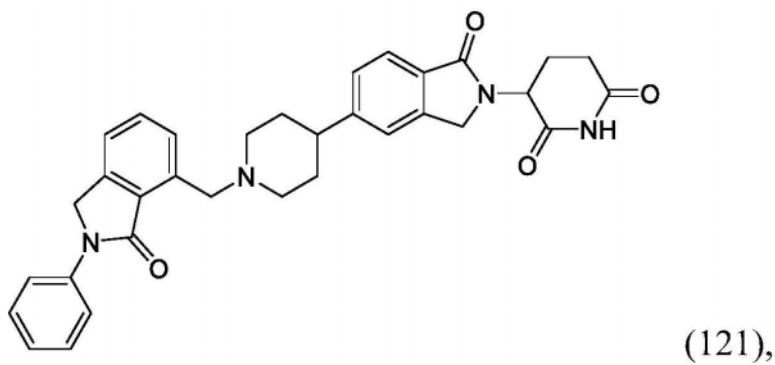


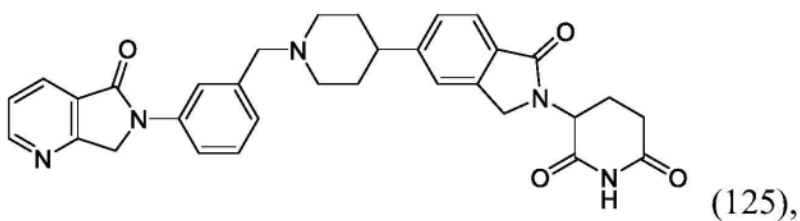
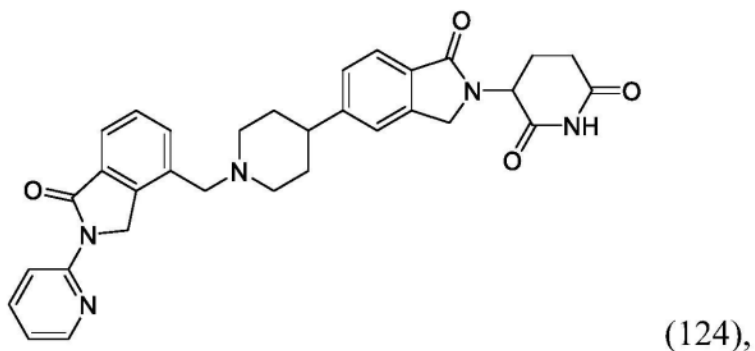
[0237]



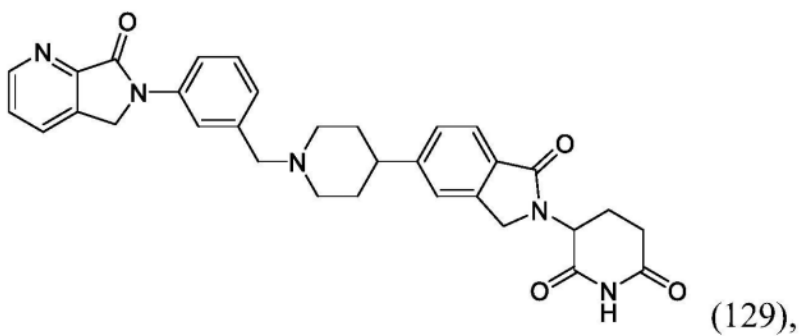
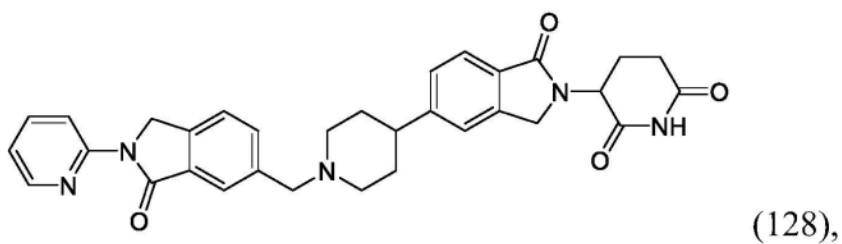
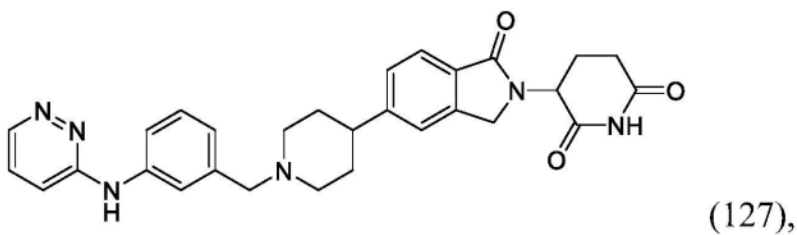
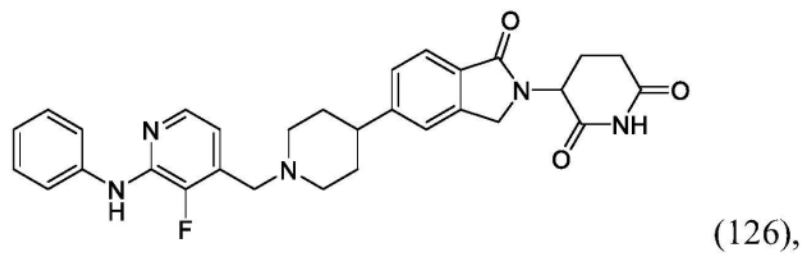


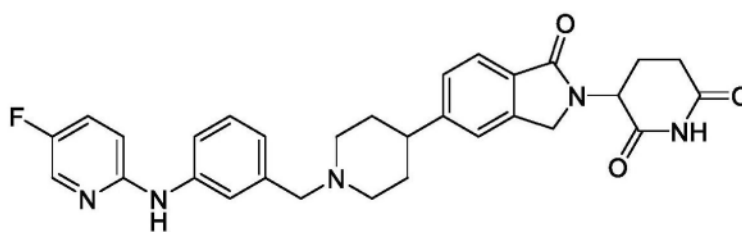
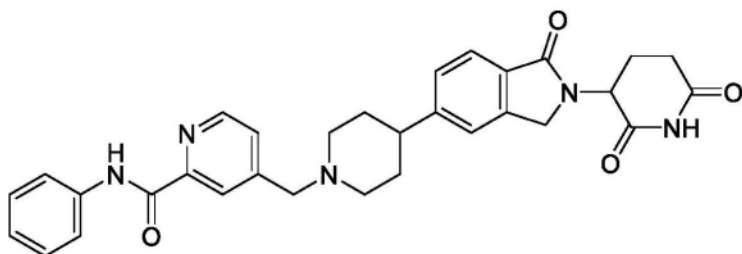
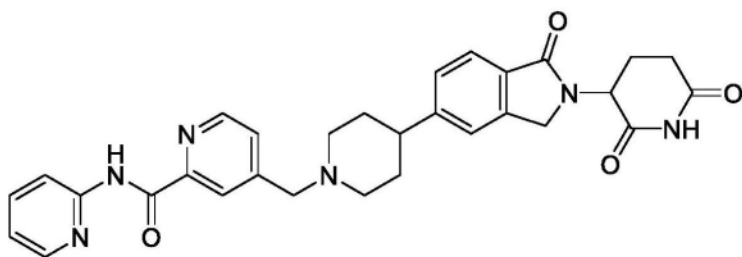
[0238]



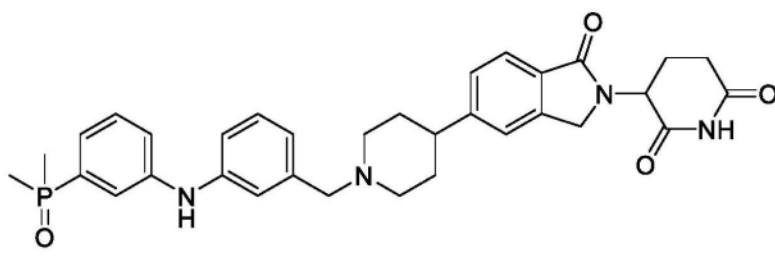
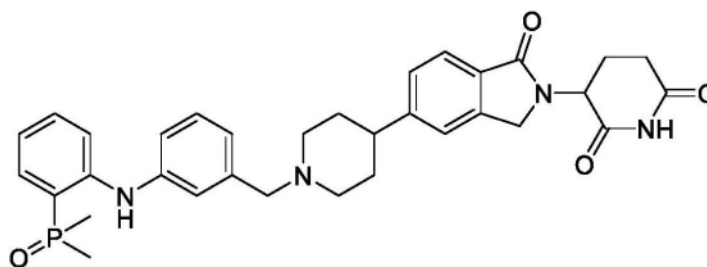
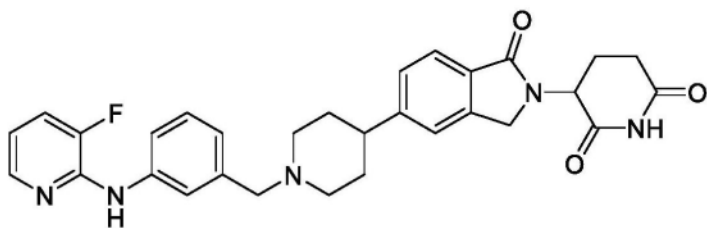


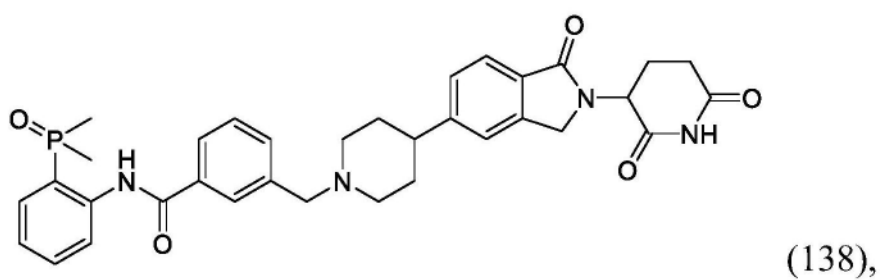
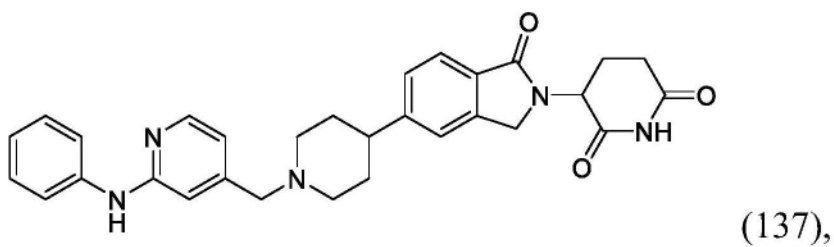
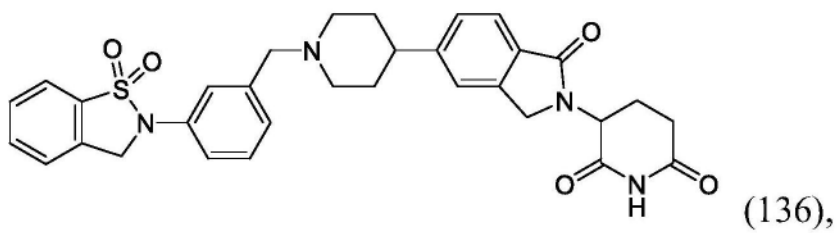
[0239]



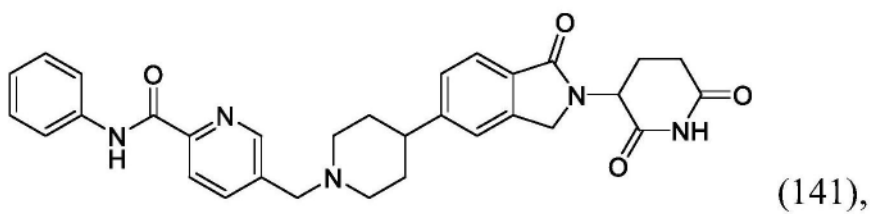
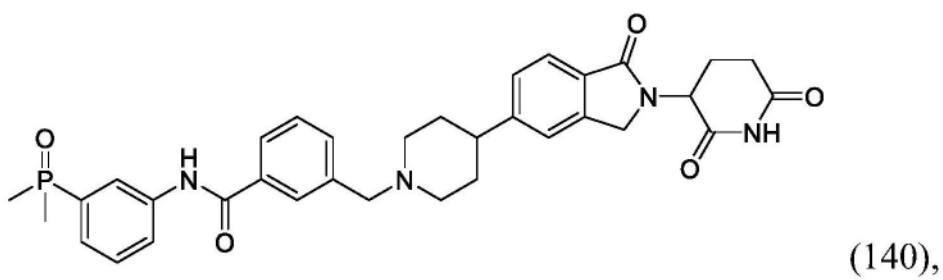
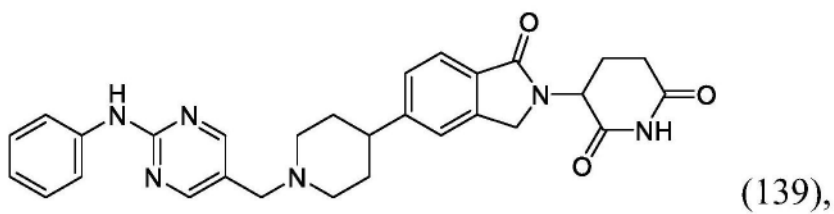


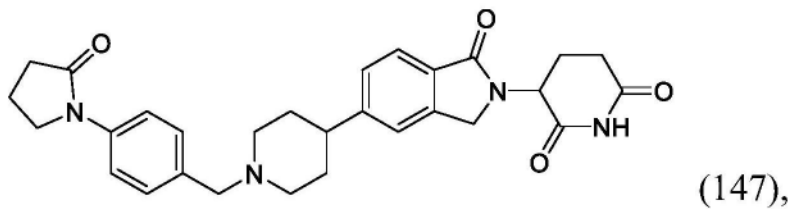
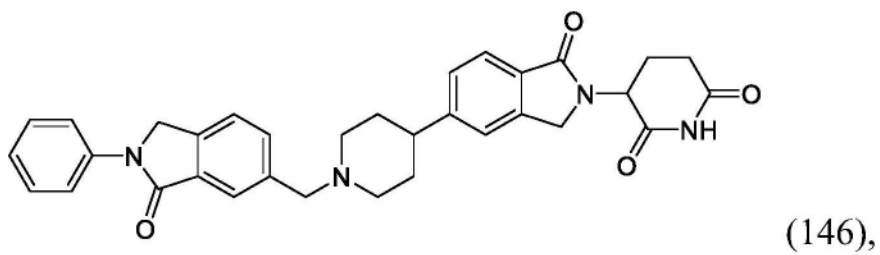
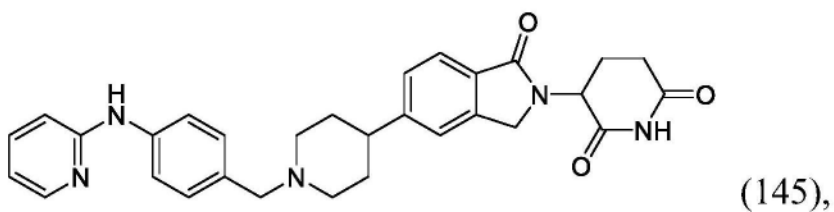
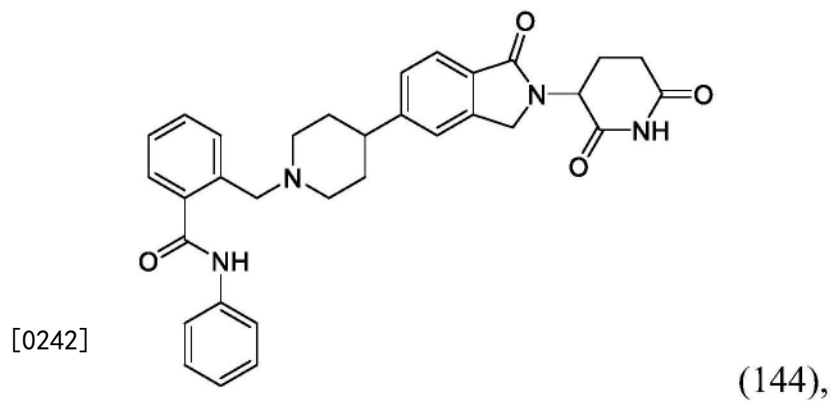
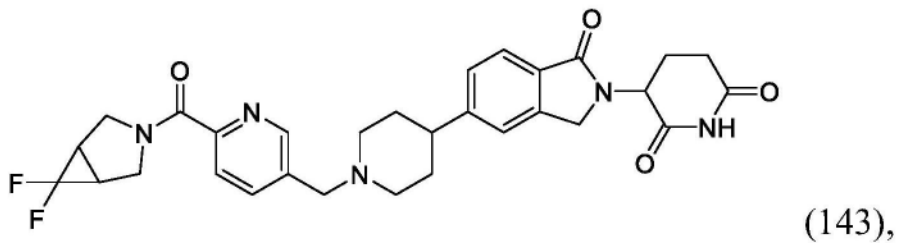
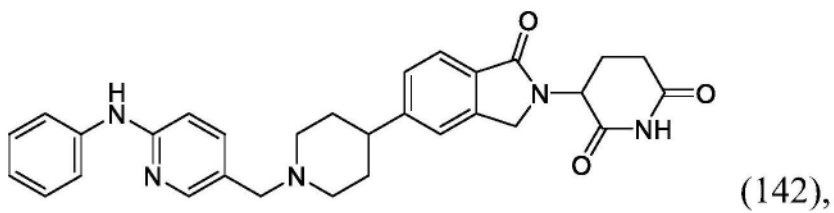
[0240]

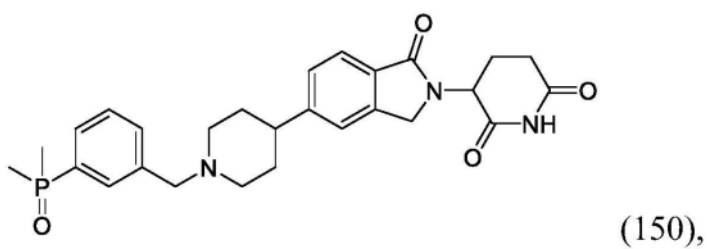
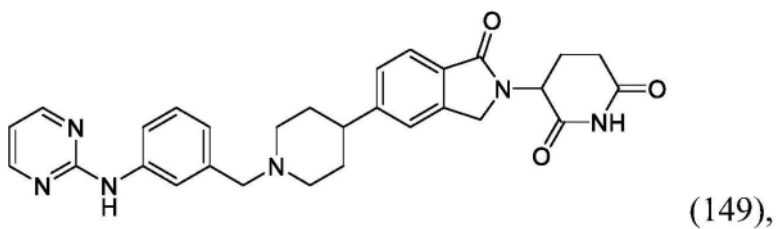
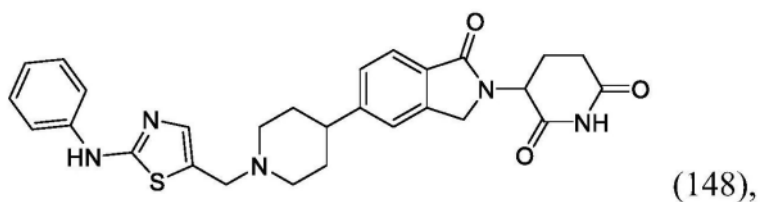




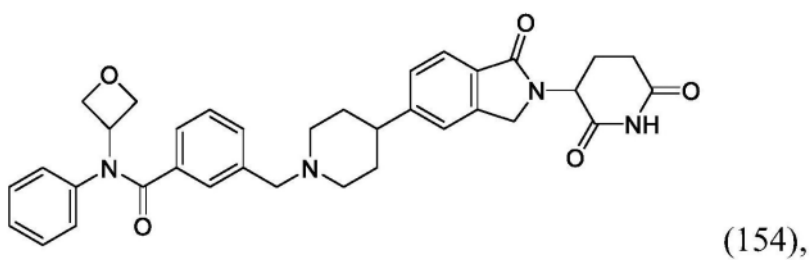
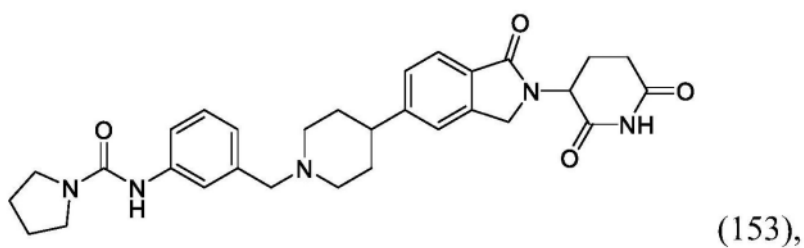
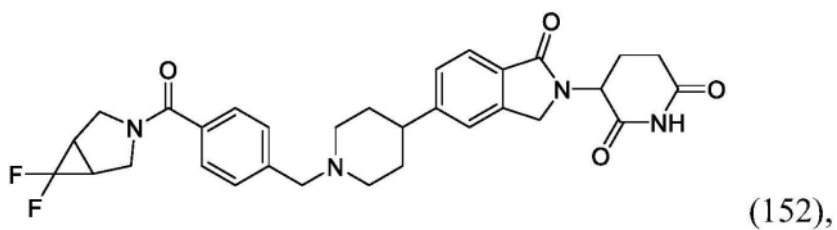
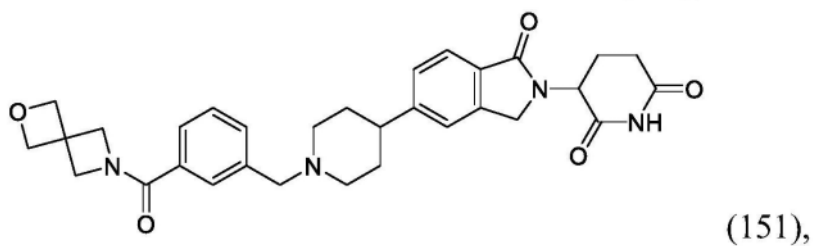
[0241]

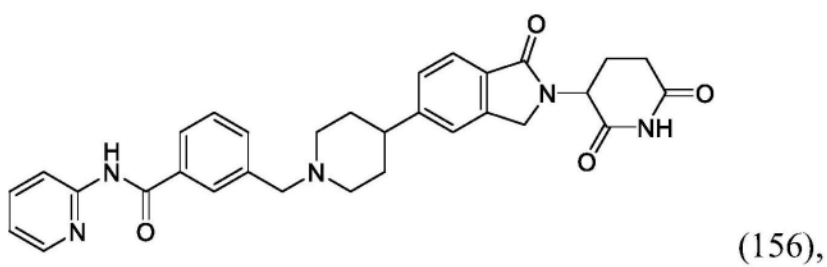
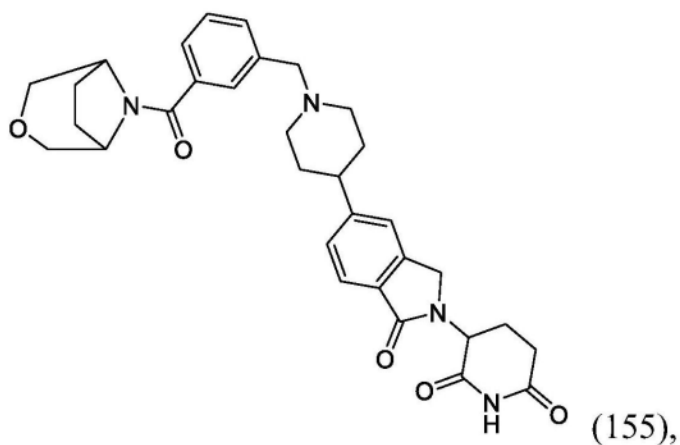




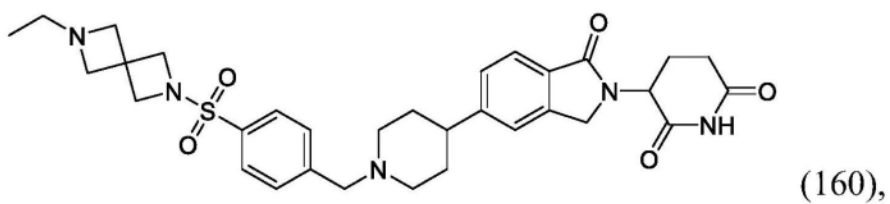
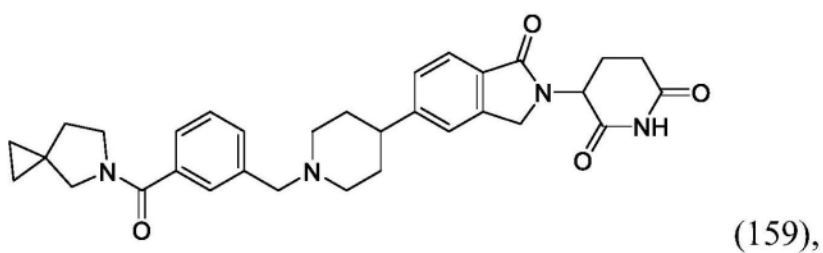
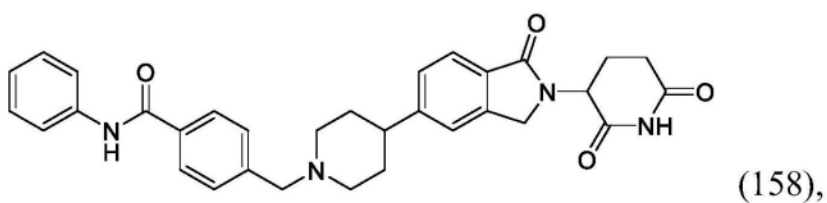
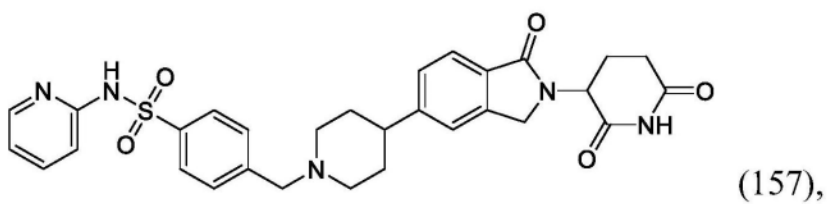


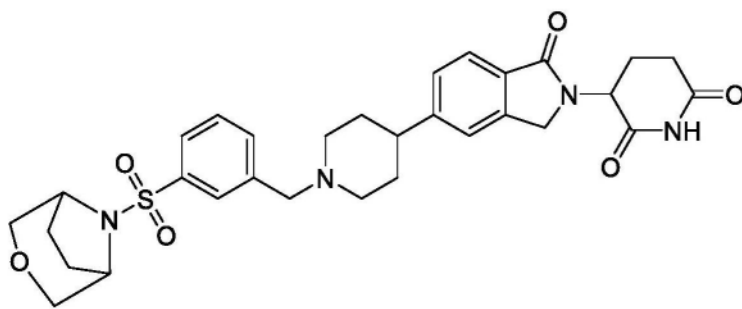
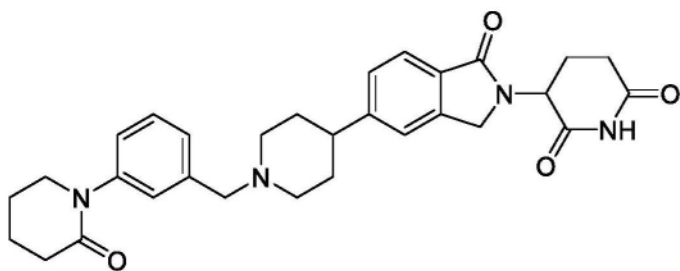
[0243]



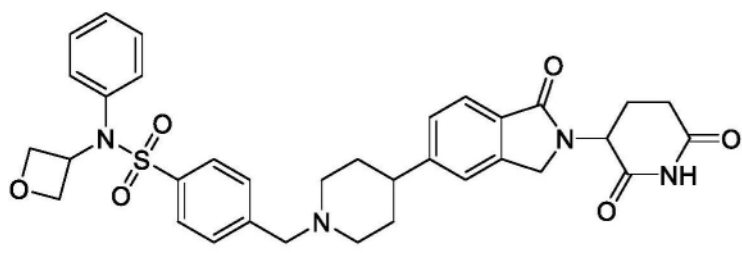
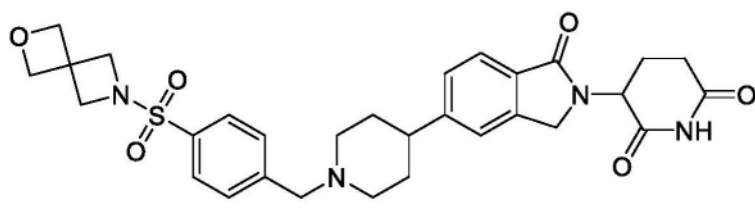
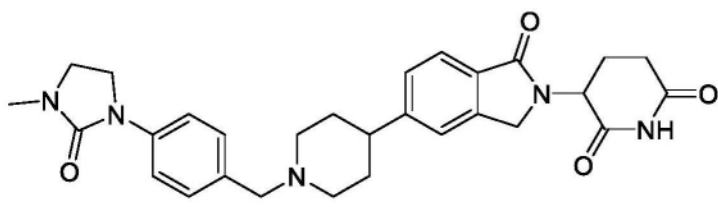


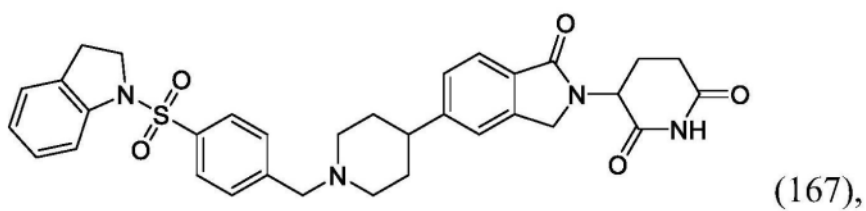
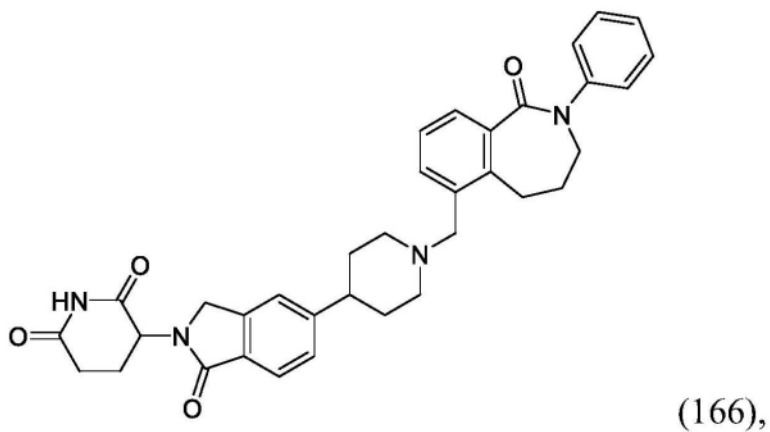
[0244]



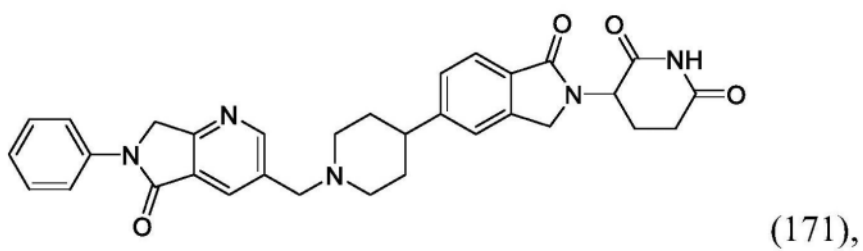
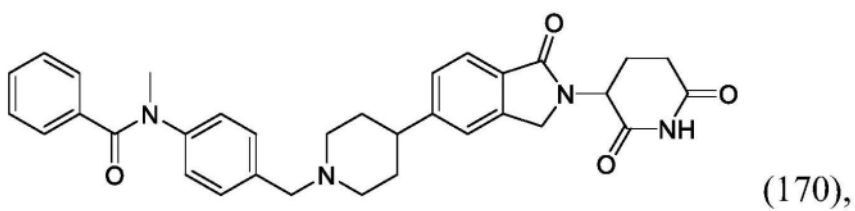
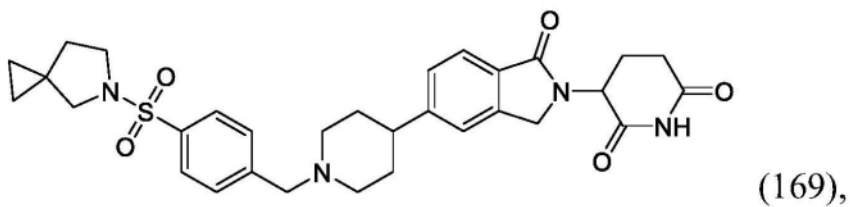
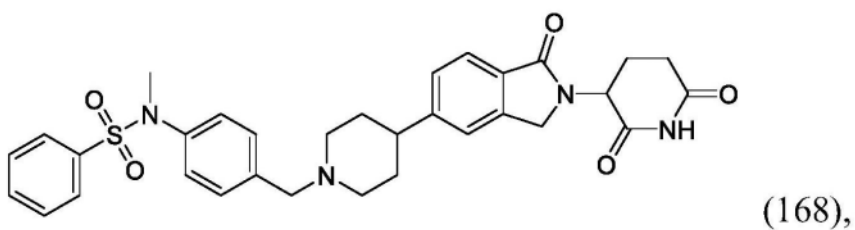


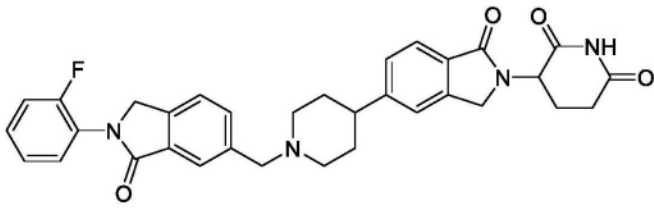
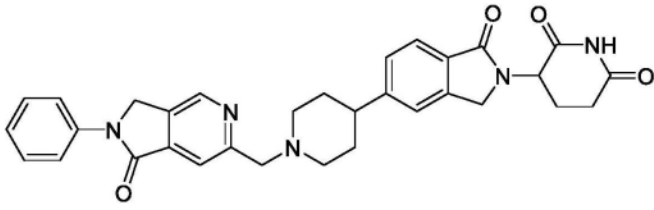
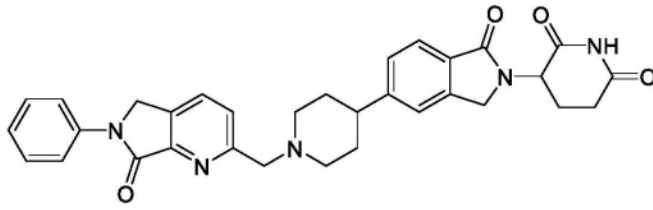
[0245]



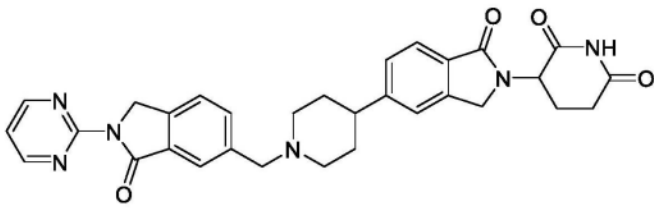
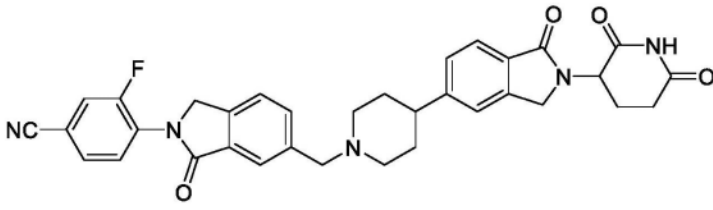
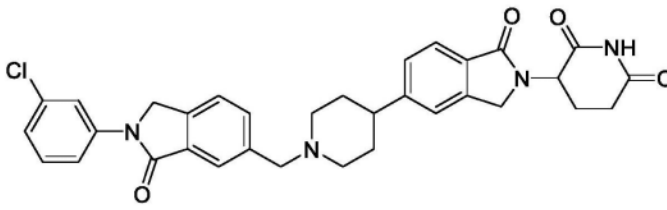
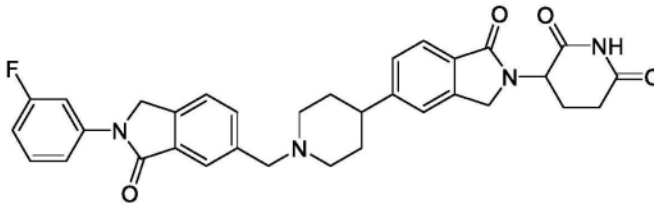


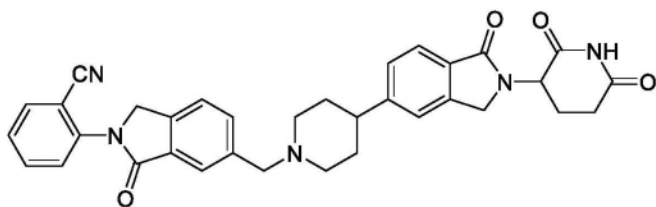
[0246]



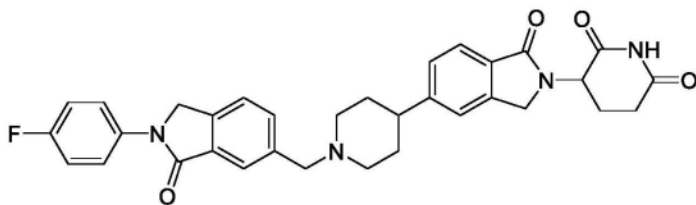


[0247]

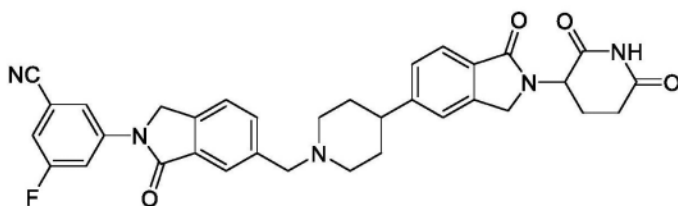




(179),

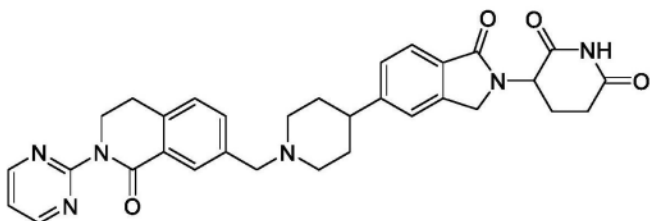


(180),

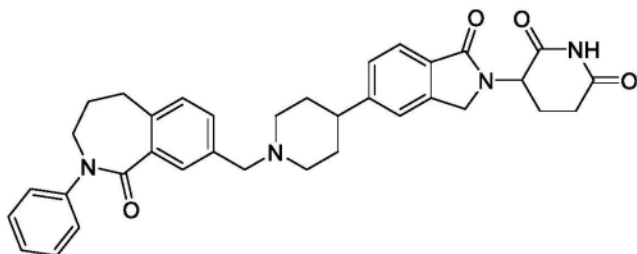


(181),

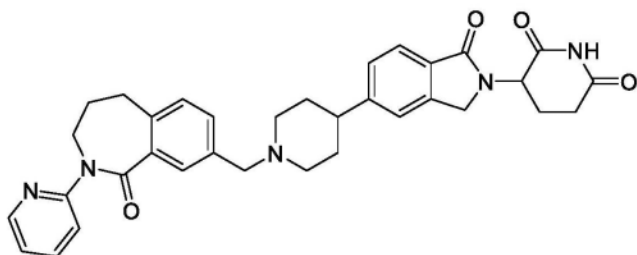
[0248]



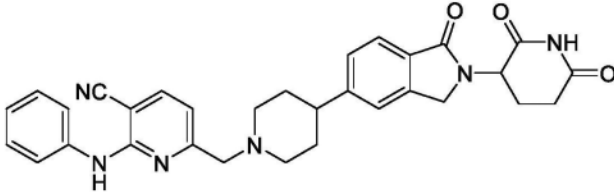
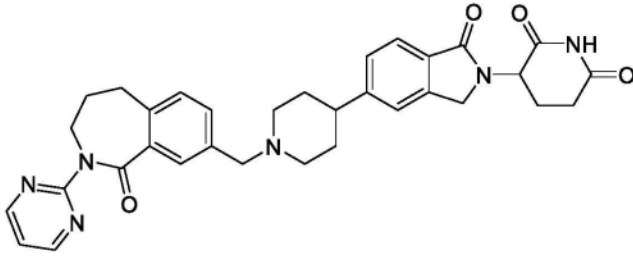
(182),



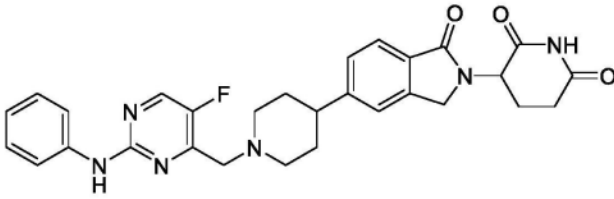
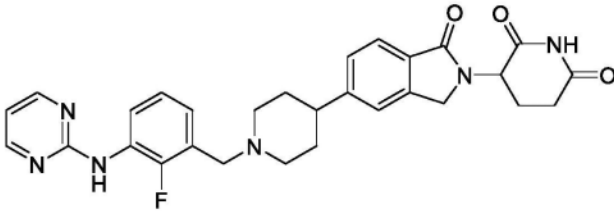
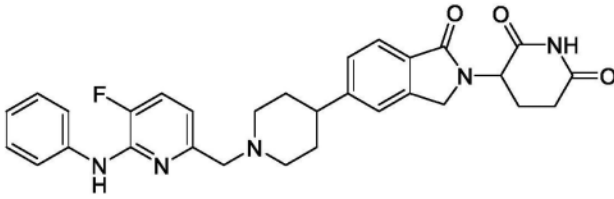
(183),



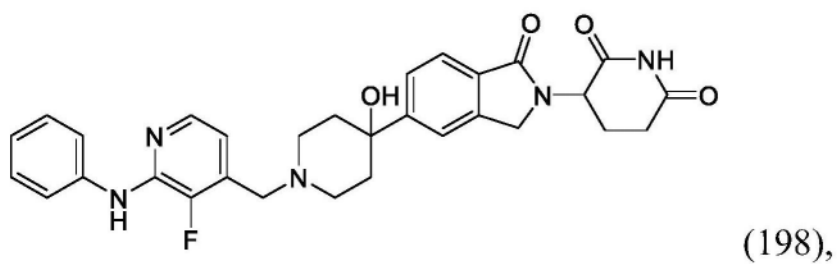
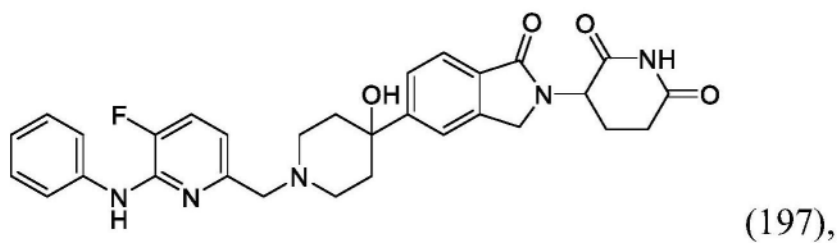
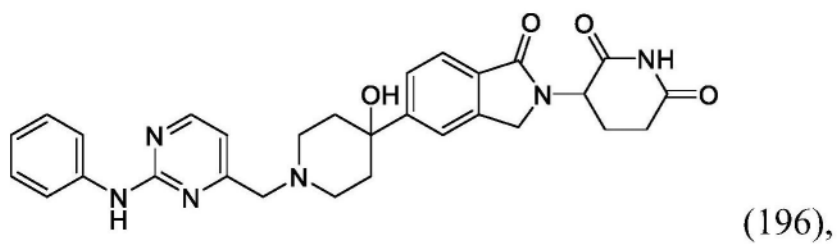
(184),



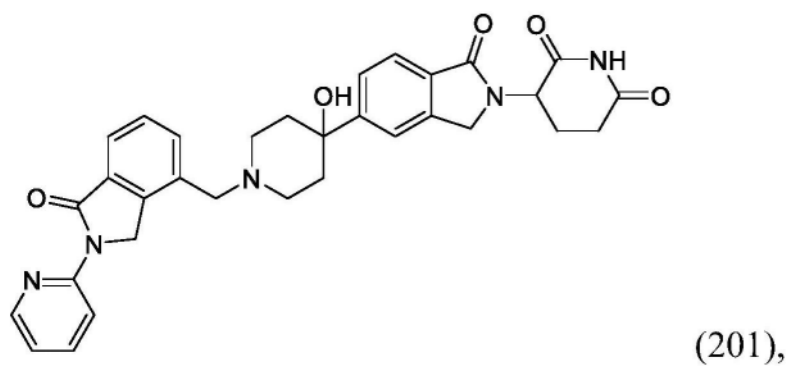
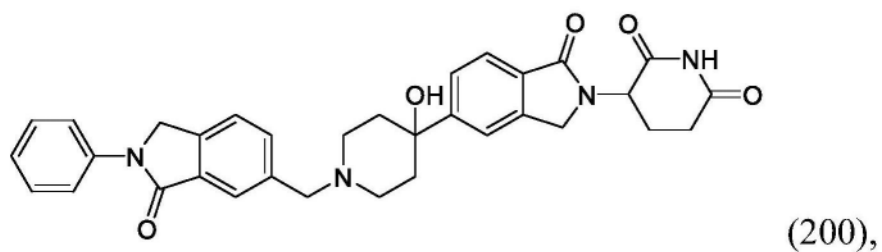
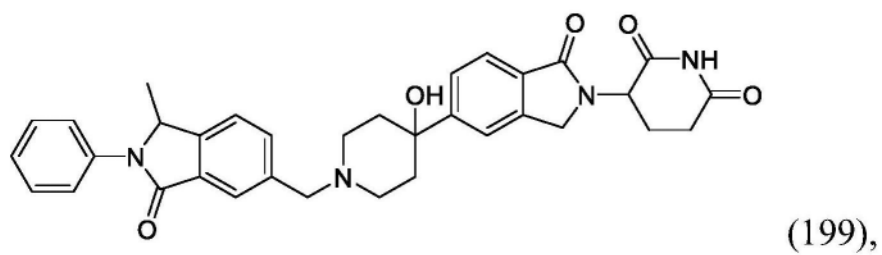
[0249]

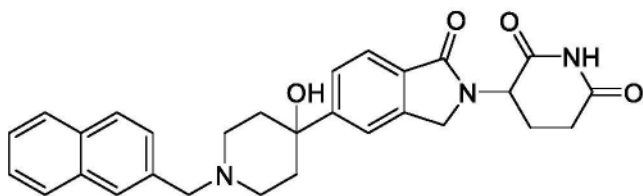
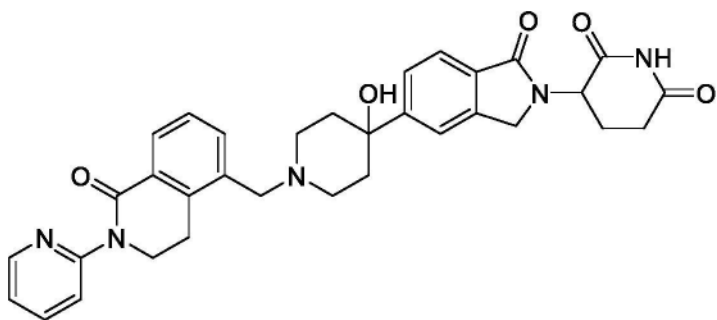




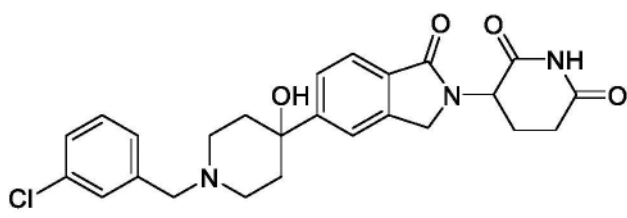
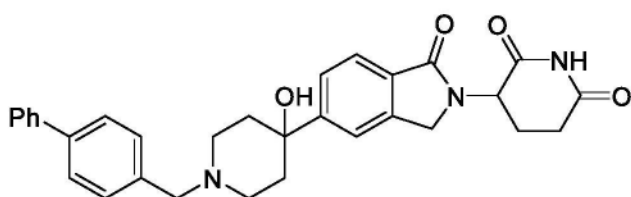
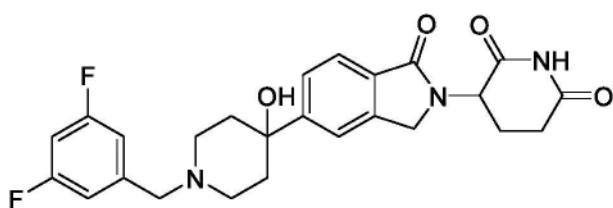
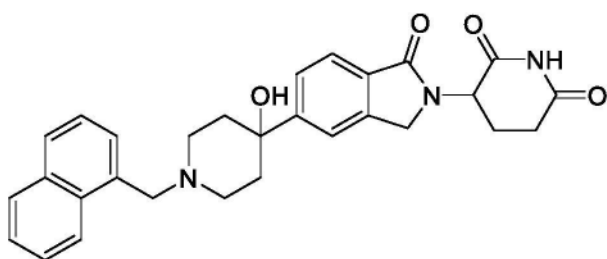


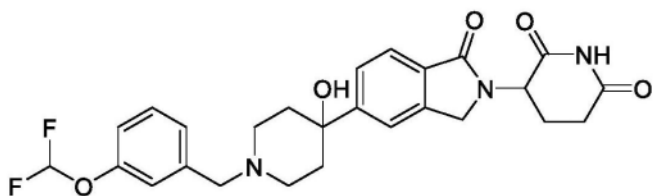
[0251]



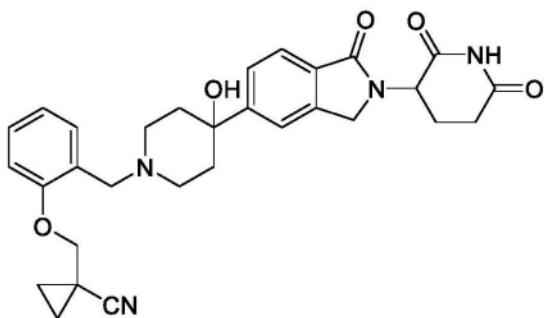


[0252]

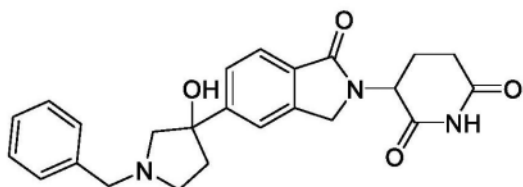




(208),

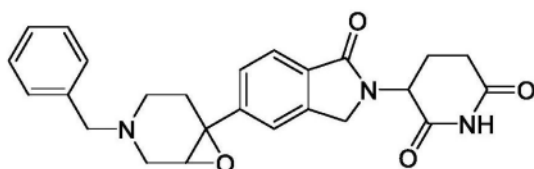


(209),

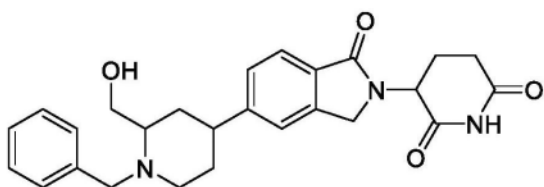


[0253]

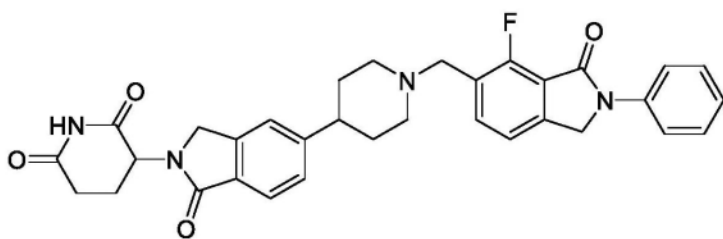
(210),



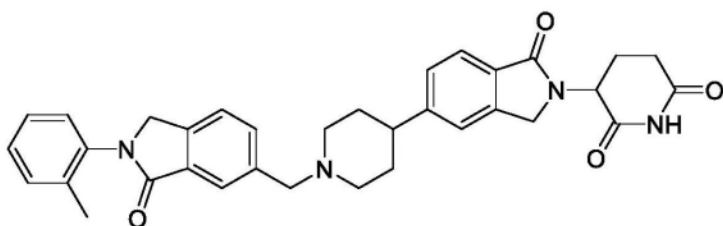
(211),



(212),

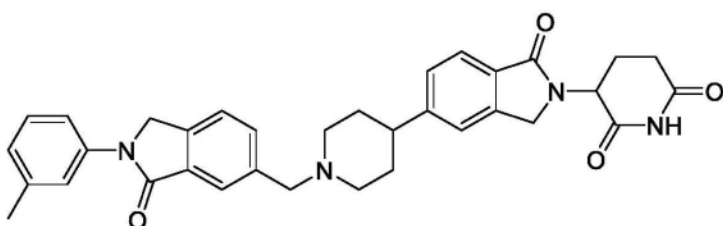


(213),

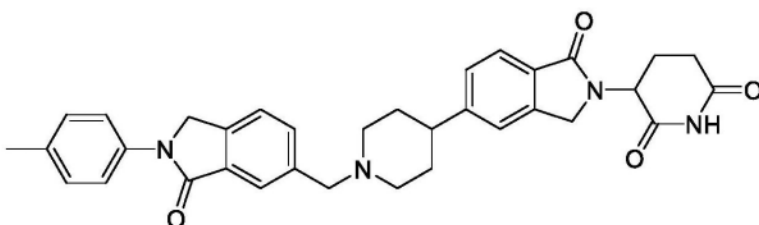


(214),

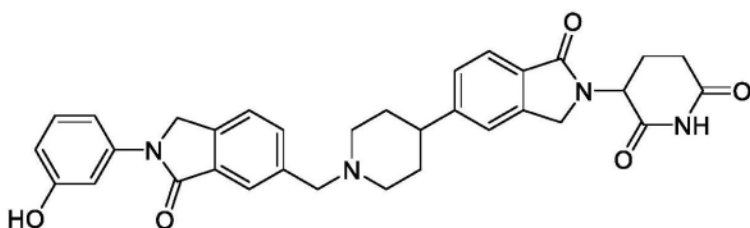
[0254]



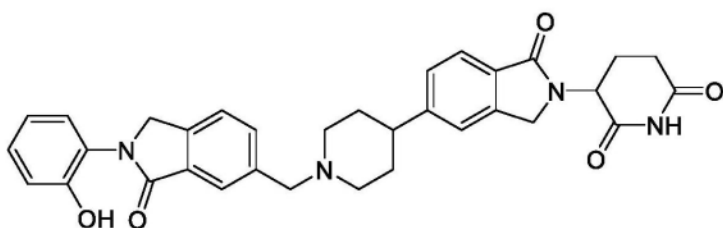
(215),



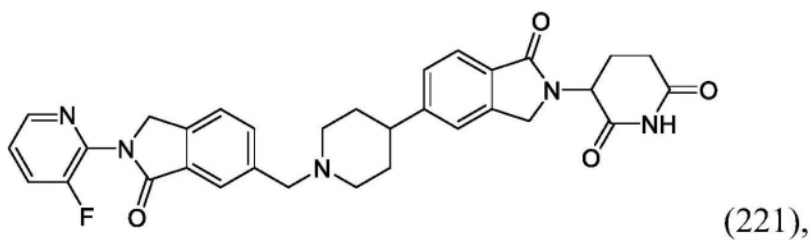
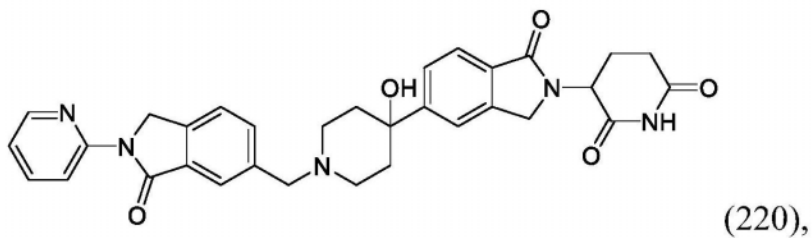
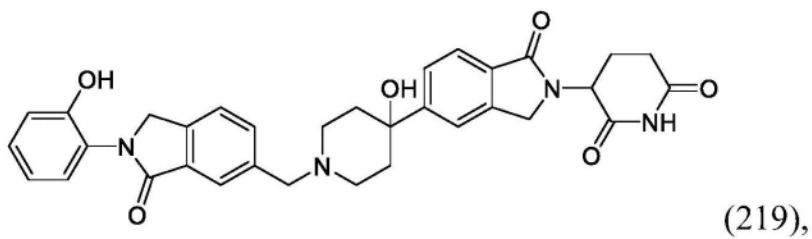
(216),



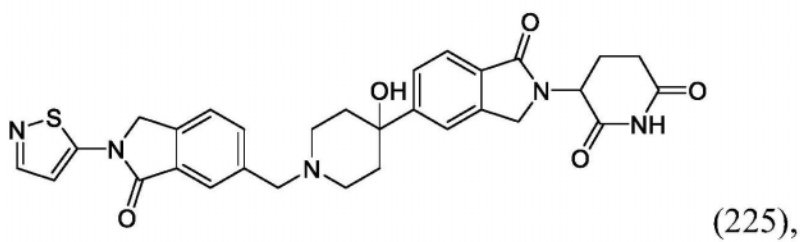
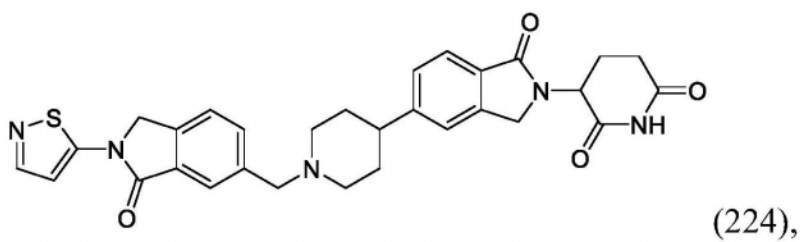
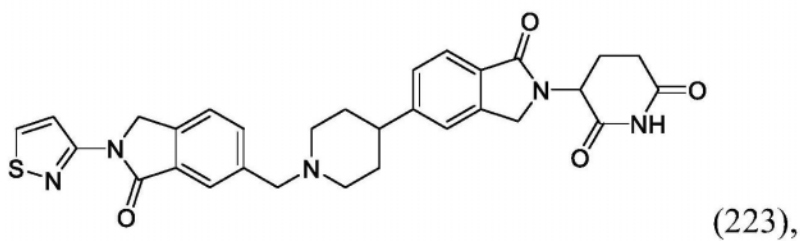
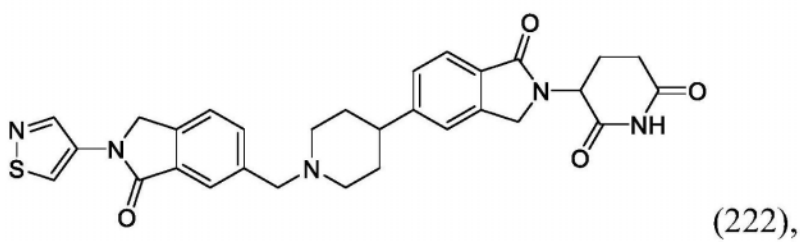
(217),

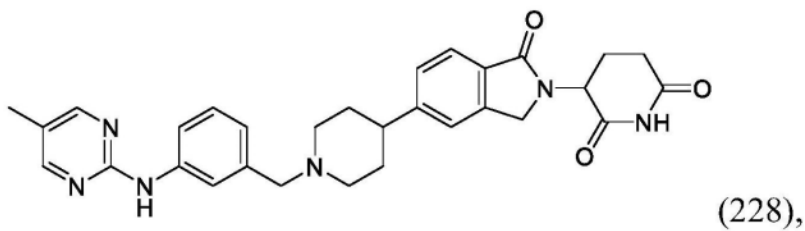
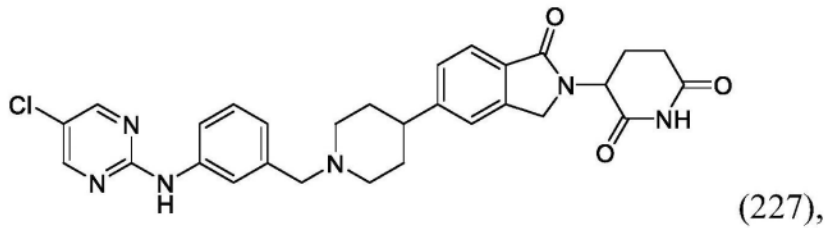
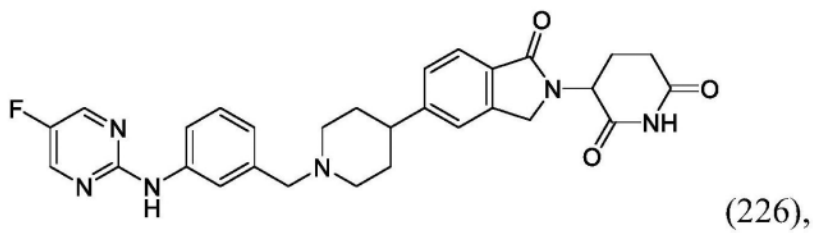


(218),

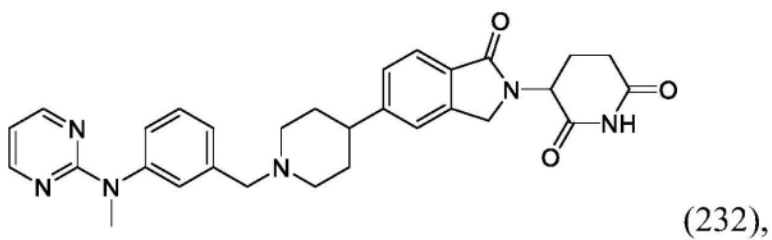
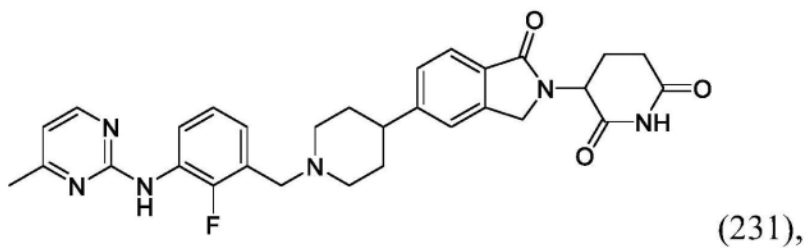
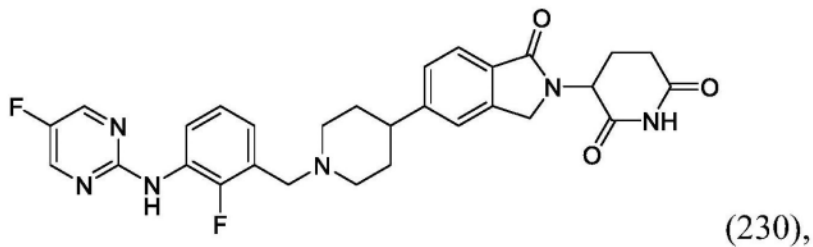
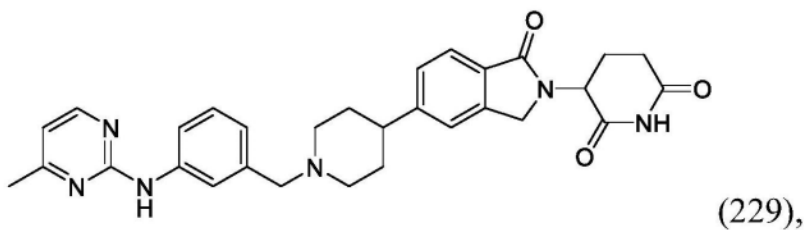


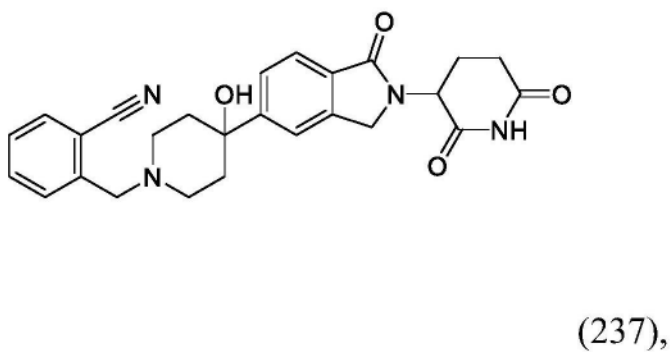
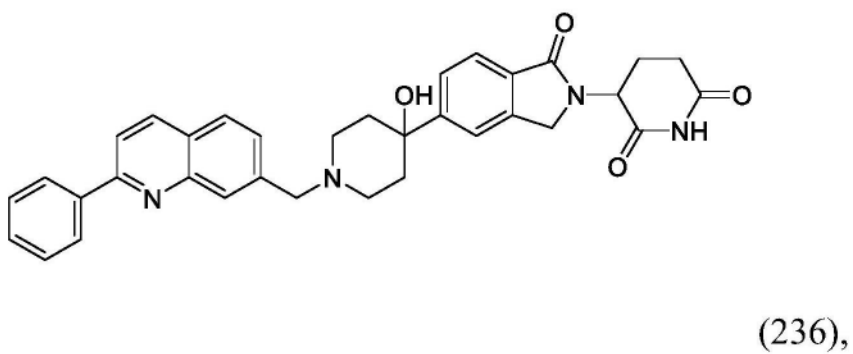
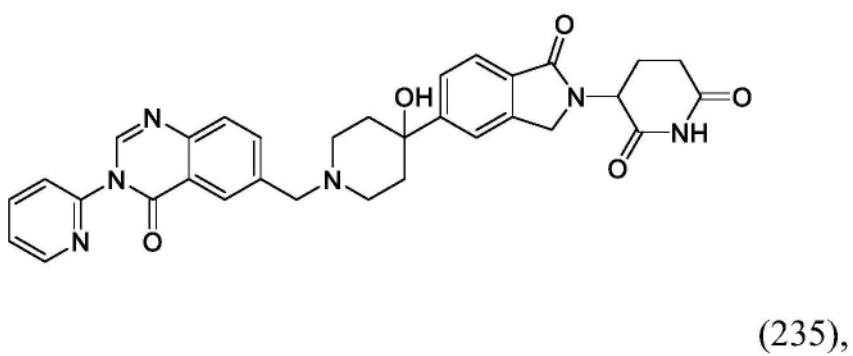
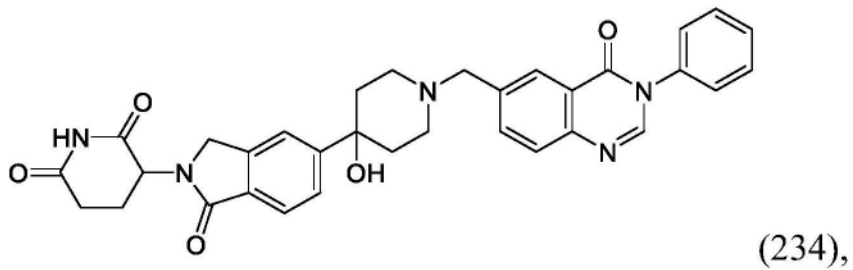
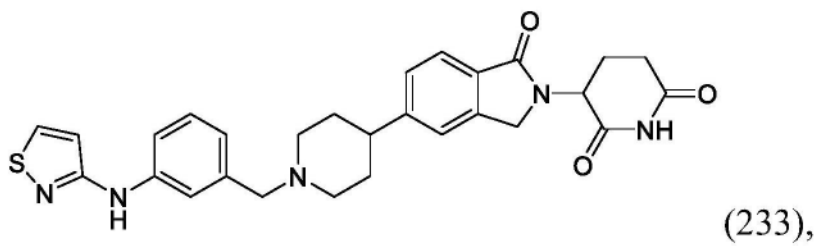
[0255]

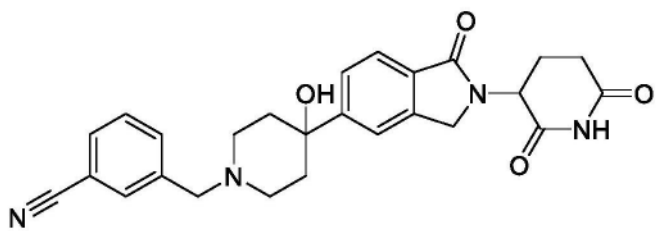




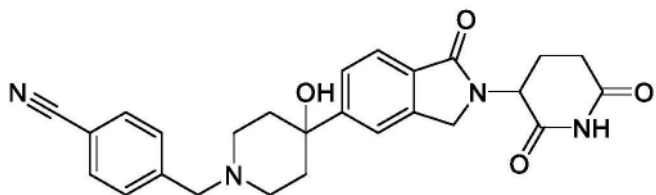
[0256]





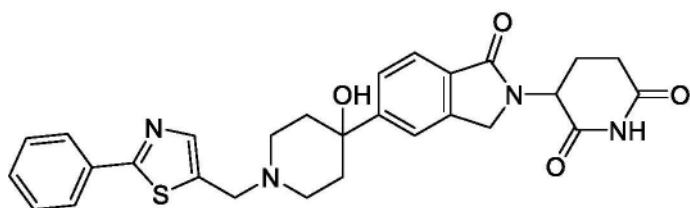


(238),

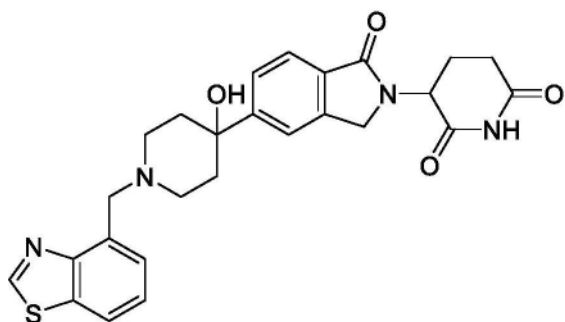


(239),

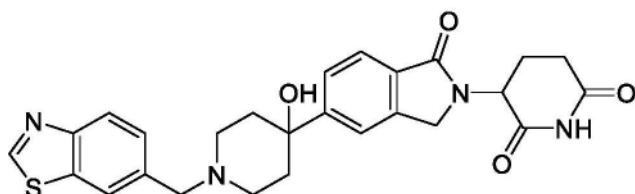
[0258]



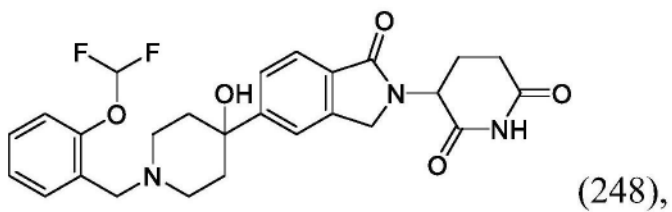
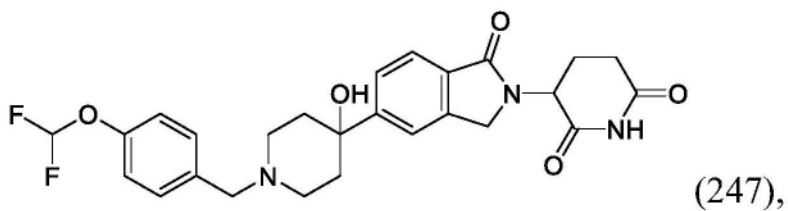
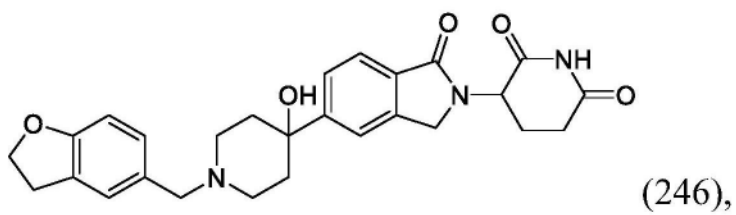
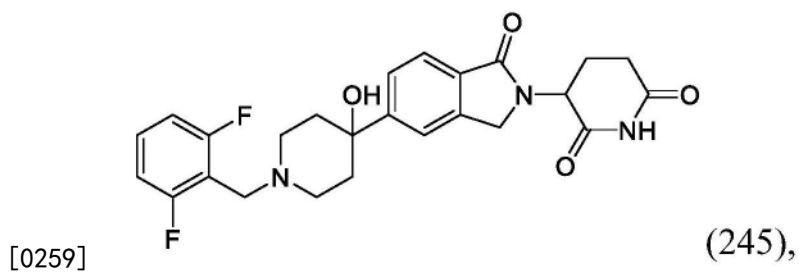
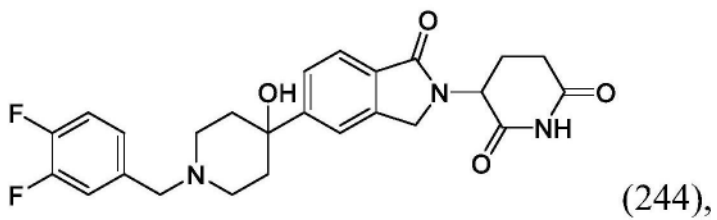
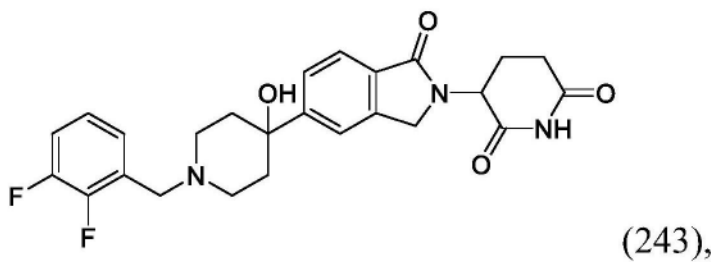
(240),

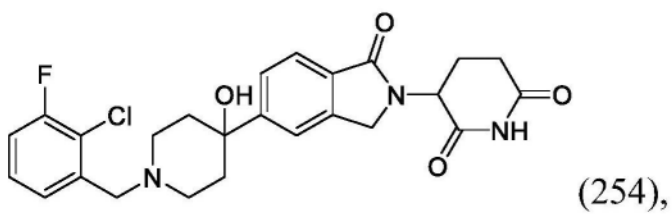
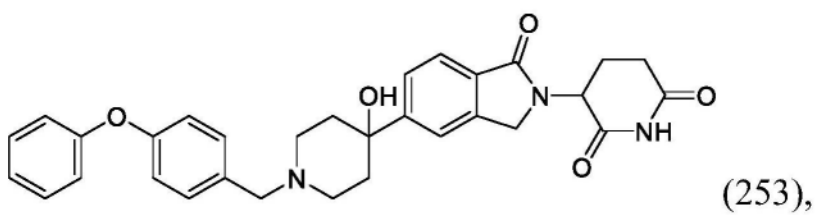
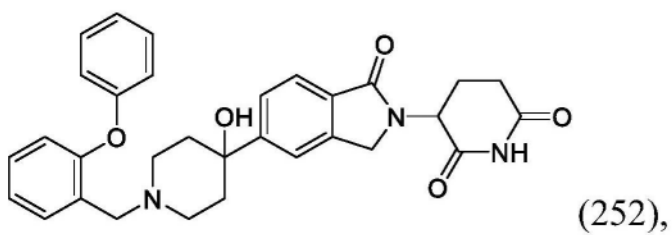
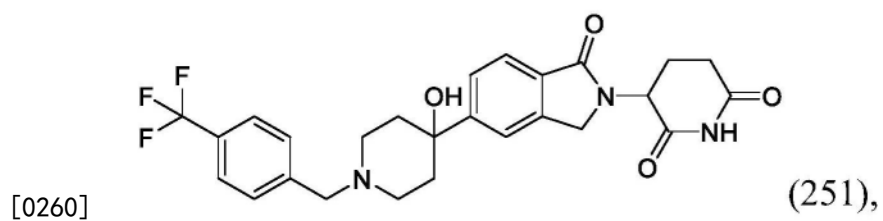
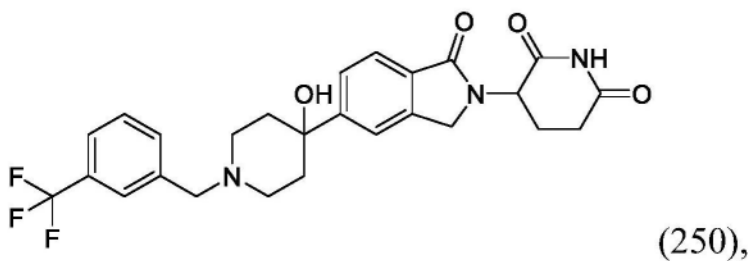
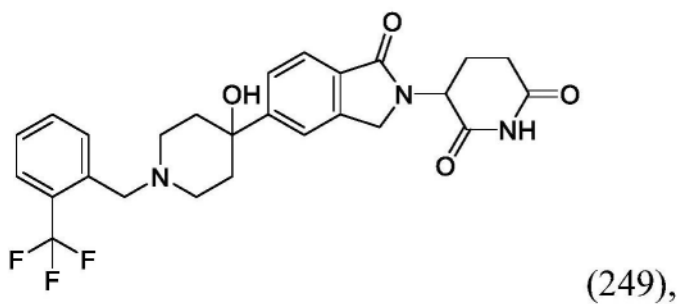


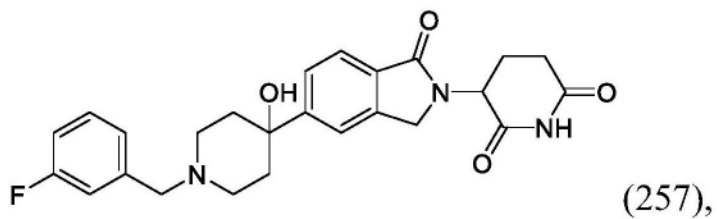
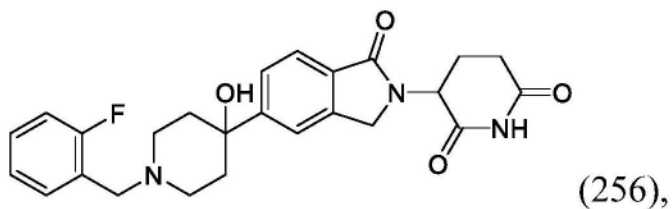
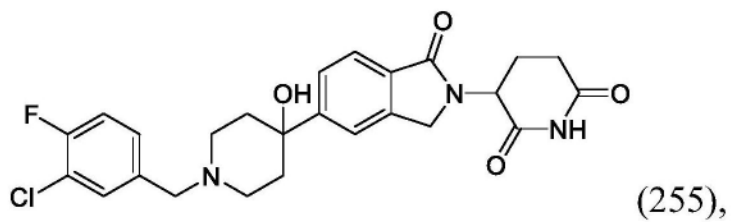
(241),



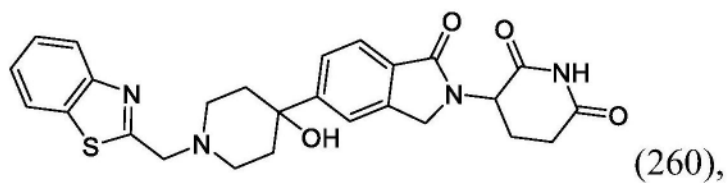
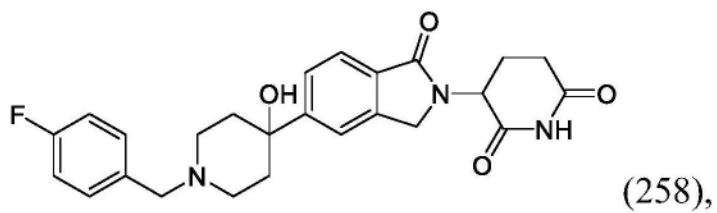
(242),

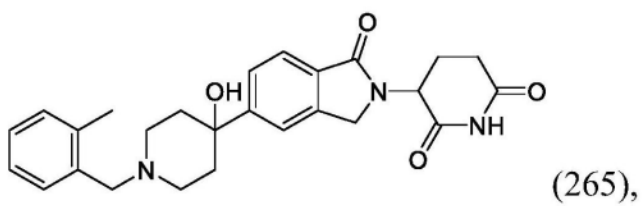
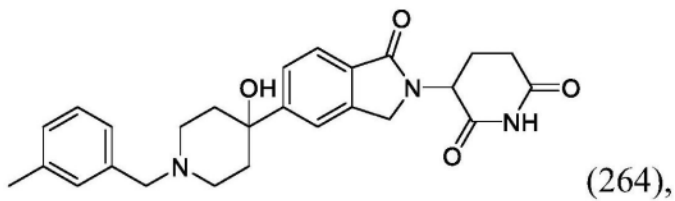
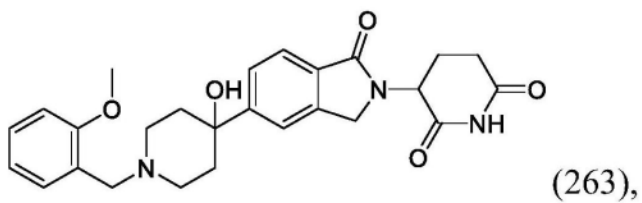




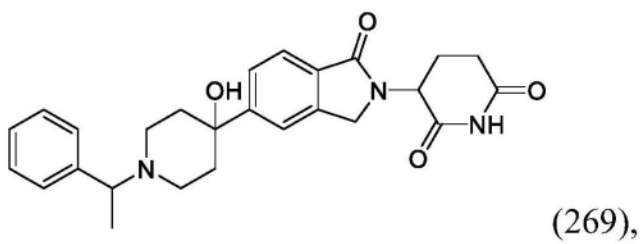
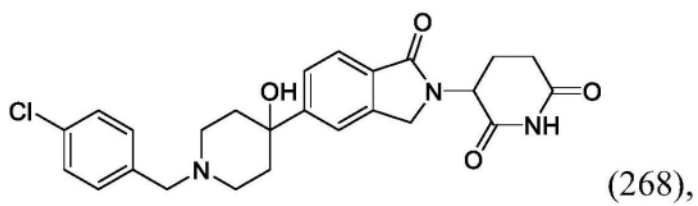
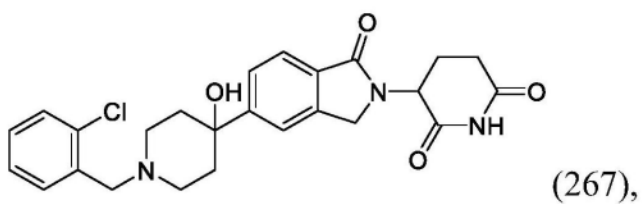
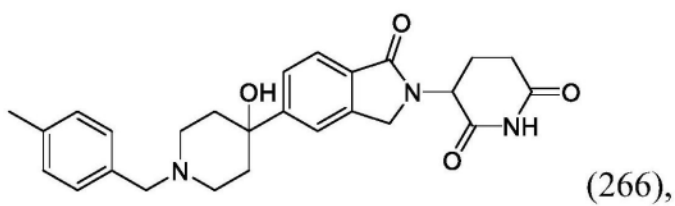


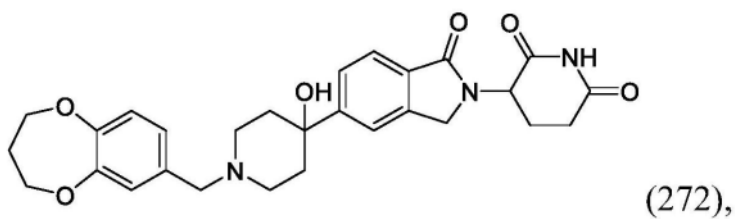
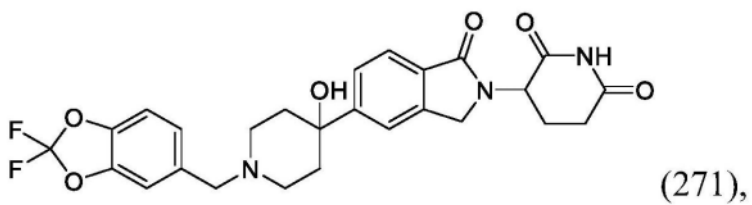
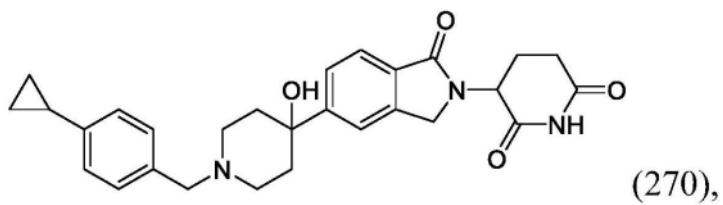
[0261]



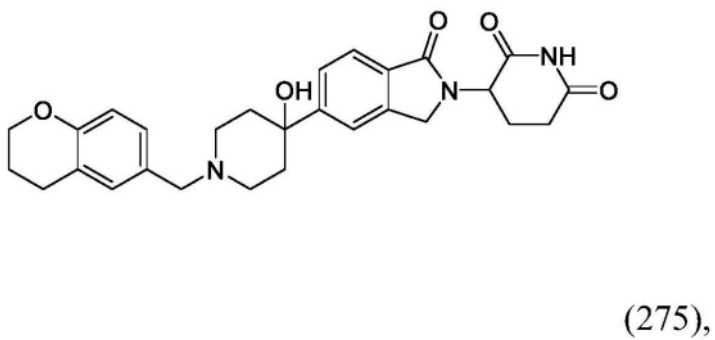
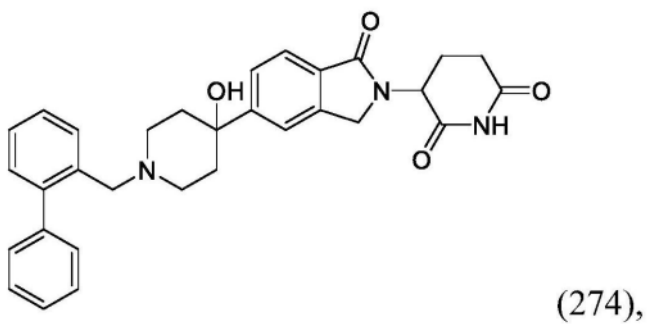
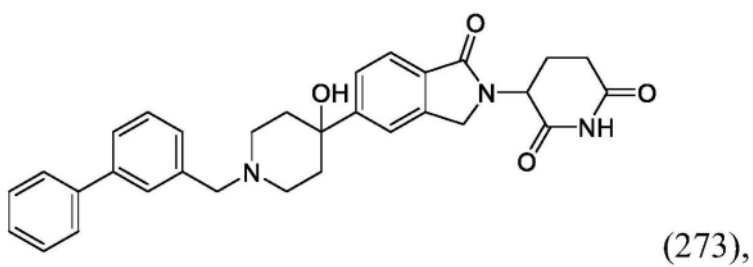


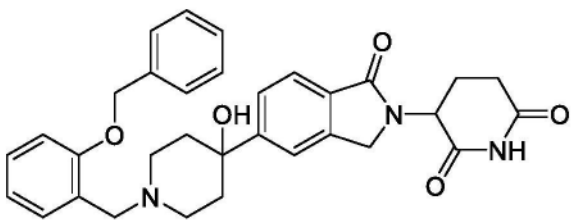
[0262]



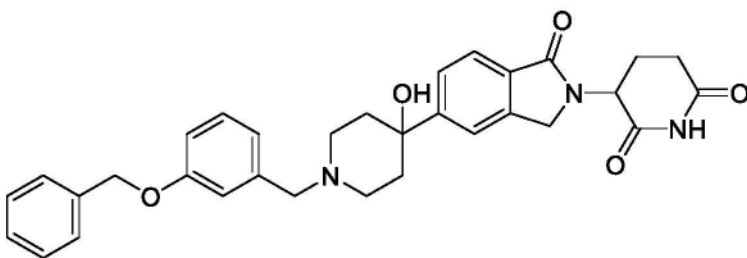


[0263]



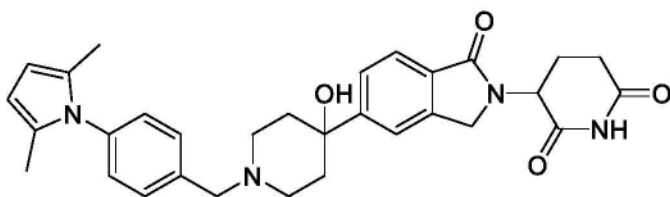


(276),

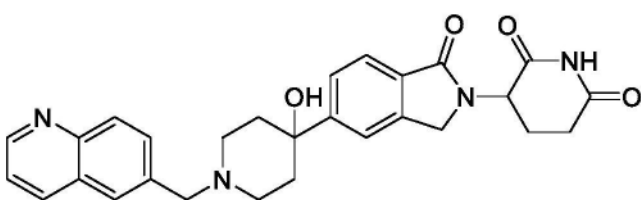


(277),

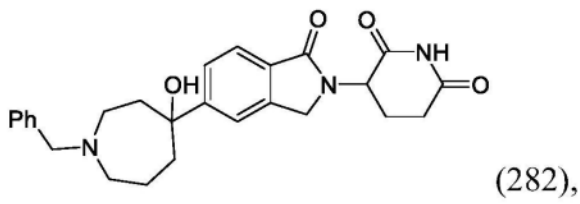
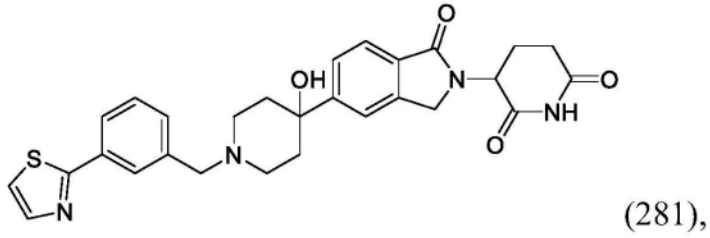
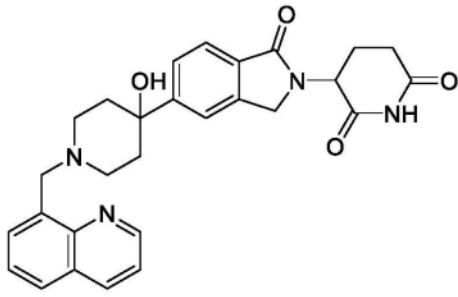
[0264]



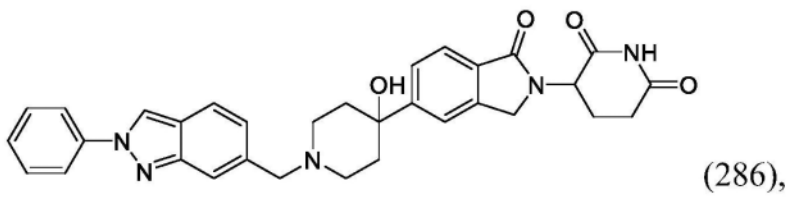
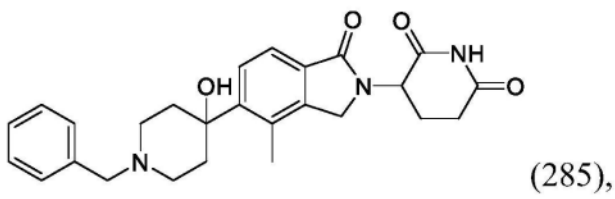
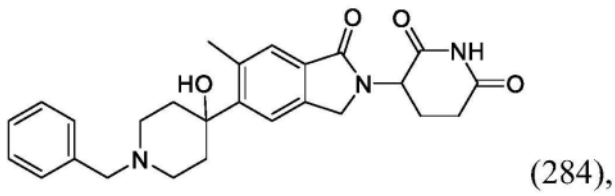
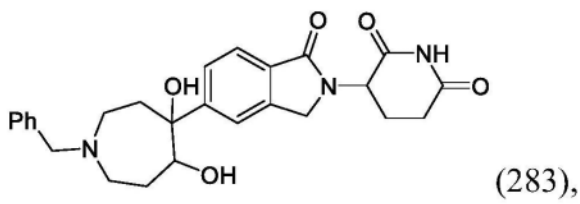
(278),

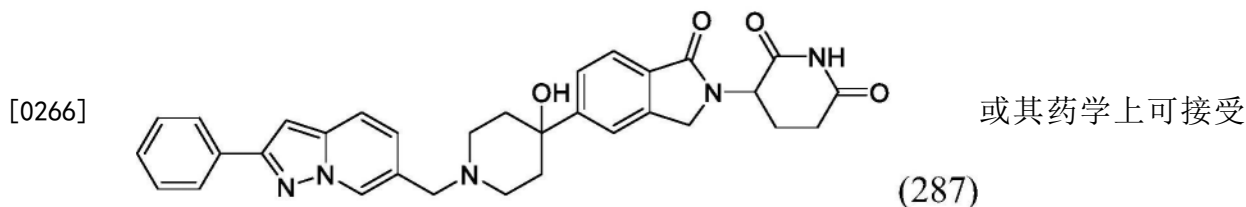


(279),



[0265]





的盐或立体异构体。

[0267] 化合物9-12、18、26-27、42-64、67-69、78-202、209、213-218、221-224和226-233包含在式I中。化合物1-8、13-17、19-25、28-41、65-66、70-77、203-208、210-212、219-220、225、234-258和260-287包含在式II中。

[0268] 本发明的化合物可以是以游离酸或游离碱或药学上可接受的盐的形式。如本文所用，如本文所用，在盐的上下文中，术语“药学上可接受的”是指不消除化合物的生物学活性或性质的化合物的盐，并且相对无毒，即，盐形式的化合物可以施用于受试者，而不会引起不希望的生物学效应(如头晕或胃部不适)或以有害的方式与包含它的组合物的任何其它组分相互作用。术语“药学上可接受的盐”是指通过本发明的化合物与合适的酸或碱反应获得的产物。本发明化合物的药学上可接受的盐的例子包括衍生自合适的无机碱的那些，如锂、钠、钾、钙、镁、铁、铜、铝、锌和锰盐。药学上可接受的无毒酸加成盐的例子是与无机酸形成的氨基的盐，例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘化物、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡聚糖盐、蔗糖盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、4-甲基苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐等。本发明的某些化合物可以与各种有机碱如赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺或二甲双胍形成药学上可接受的盐。合适的碱盐包括铝、钙、锂、镁、钾、钠或锌盐。

[0269] 本发明的化合物可以具有至少一个手性中心，并因此可以是立体异构体的形式，如本文所用，其包括单个化合物的所有异构体，这些异构体的不同之处仅在于其原子在空间中的取向不同。术语立体异构体包括镜像异构体(包括化合物的(R-)或(S-)构型的对映异构体)、化合物的镜像异构体的混合物(对映异构体的物理混合物和外消旋物或外消旋混合物)、化合物的几何(顺式/反式或E/Z,R/S)异构体和具有一个以上手性中心但彼此不是镜像的化合物的异构体(非对映异构体)。化合物的手性中心可能在体内发生差向异构化；因此，对于这些化合物来说，以(R-)形式施用的化合物被认为等同于以(S-)形式施用的化合物。因此，本发明的化合物可以以单独异构体的形式制备和使用，并且基本上不含其他异构体，或者以各种异构体的混合物的形式，例如，立体异构体的外消旋混合物。

[0270] 在一些实施方案中，所述化合物是同位素衍生物，因为它具有至少一个原子的期望的同位素取代，其取代度高于同位素的自然丰度，即，被富集。在一个实施方案中，该化合物包括氘或多个氘原子。用较重的同位素(例如氘(即<sup>2</sup>H))替代，可提供由于更高的代谢稳定性而产生的某些治疗优势，例如体内半衰期增加或剂量需求减少，因此在某些情况下可能是有利的。

[0271] 式(I)和(II)的化合物也可以是N-氧化物、结晶形式(也称为多晶型物)、具有相同类型活性的化合物的活性代谢物、前药、互变异构体的形式，以及化合物与药学上可接受的溶剂例如水、乙醇等的非溶剂化以及溶剂化(例如水合)形式。

[0272] 本发明的化合物可以通过在不同条件下结晶来制备,并且可以作为该化合物的一种或多种多晶型物的组合存在。例如,可以使用不同的溶剂,或不同的溶剂混合物进行重结晶,通过在不同温度下进行结晶,或使用各种冷却模式(从结晶期间的非常快非常慢的冷却)来鉴定和/或制备不同的多晶型物。多晶型物也可以通过加热或融化所述化合物,然后逐渐或快速冷却来获得。多晶型物的存在可以通过固体探针NMR光谱、IR光谱、差示扫描量热法、粉末X射线衍射图和/或其他已知技术来确定。

[0273] 在一些实施方案中,药物组合物包含本发明化合物的共晶体。这里使用的术语“共晶体”是指化学计量的多组分系统,包括本发明的化合物和共晶体形成剂,其中本发明的化合物和共晶体形成剂通过非共价相互作用连接。这里使用的术语“共晶体形成剂”是指能够与本发明的化合物形成分子间相互作用并与其共结晶的化合物。共晶体形成剂的代表性例子包括苯甲酸、琥珀酸、富马酸、戊二酸、反肉桂酸、2,5-二羟基苯甲酸、乙醇酸、反式-2-己酸、2-羟基己酸、乳酸、山梨酸、酒石酸、阿魏酸、辛二酸、吡啶甲酸、水杨酸、马来酸、糖精、4,4'-联吡啶对氨基水杨酸、烟酰胺、尿素、异烟酰胺、甲基-4-羟基苯甲酸酯、己二酸、对苯二甲酸、间苯二酚、连苯三酚、间苯三酚、羟基喹啉、异烟肼、茶碱、腺嘌呤、可可碱、非那西丁、非那宗(phenazone)、依托茶碱和苯巴比妥。

#### [0274] 合成方法

[0275] 另一方面,本发明涉及制备本发明化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体的方法。广义而言,本发明的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体可以通过已知适用于制备化学相关化合物的任何方法来制备。结合各种工作实施例中描述的合成方案,将更好地理解本发明的化合物,所述合成方案说明了制备本发明化合物的非限制性方法。

#### [0276] 药物组合物

[0277] 本发明的另一方面涉及一种药物组合物,其包括治疗有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,以及药学上可接受的载体。本领域已知的术语“药学上可接受的载体”是指适于向哺乳动物施用本发明化合物的药学上可接受的材料、组合物或载体。合适的载体可以包括,例如,液体(水性和非水性的,及其组合)、固体、封装材料、气体及其组合(例如,半固体)和气体,其功能是将化合物从一个器官或身体的一部分运送或输送到另一个器官或身体的另一部分。载体是“可接受的”,意思是对制剂的其它成分呈生理惰性并与之相容,且对受试者或患者无害。根据制剂的类型,组合物还可以包括一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0278] 广义而言,本发明的化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体可以按照常规的药学实践如常规混合、溶解、制粒、制糖衣丸、磨细、乳化、胶囊化、包埋和压缩方法(参见,例如,Remington:The Science and Practice of Pharmacy(第20版),ed.A.R.Gennaro,Lippincott Williams&Wilkins,2000 and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology,eds.J.Swarbrick and J.C.Boylan,1988-1999,Marcel Dekker,New York)配制成给定类型的组合物。制剂的类型取决于施用方式,所述施用方式可以包括肠内(例如,口服、含服、舌下和直肠)、肠胃外(例如,皮下(s.c.)、静脉注射(i.v.)、肌内注射(i.m.)、和胸骨内注射、或输注技术、眼内、动脉内、髓内、鞘内、心室内、透皮、真皮内、阴道内、腹膜内、粘膜、鼻腔、气管内滴注、支气管滴注和吸

入)和局部(例如透皮)。一般来说,最合适的施用途径取决于多种因素,包括例如药剂的性质(例如,其在胃肠道环境中的稳定性)和/或受试者的状况(例如,受试者是否能够耐受口服给药)。例如,肠胃外的(例如,静脉内)施用也是有利的,因为例如在单剂量治疗和/或急性病症的情况下,化合物可以相对快速地施用。

[0279] 在一些实施方案中,所述化合物被配制用于口服或静脉施用(例如,全身静脉注射)。

[0280] 因此,本发明的化合物可以配制成固体组合物(例如,粉末、片剂、可分散颗粒、胶囊、扁囊剂和栓剂)、液体组合物(例如,化合物溶解于其中的溶液、化合物固体颗粒分散于其中的悬浮液、乳液和含有脂质体、胶束或纳米颗粒的溶液、糖浆和酞剂);半固体组合物(例如,凝胶、悬浮液和乳膏);和气体(例如,气溶胶组合物的推进剂)。化合物也可以配制成用于快速、中间或延长释放。

[0281] 口服固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这样的固体剂型中,活性化合物与载体(如柠檬酸钠或磷酸二钙)和另外的载体或赋形剂如a)填充剂或增量剂(如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸),b)粘合剂(如甲基纤维素、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶),c)湿润剂(如甘油),d)崩解剂(如交联聚合物(例如,交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠、淀粉乙醇酸钠、琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠),e)溶液阻滞剂(如石蜡),f)吸收促进剂(如季铵化合物),g)润湿剂(如鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯),h)吸收剂(如高岭土和膨润土),和i)润滑剂(如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠)及其混合物混合。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型也可以包括缓冲剂。类似类型的固体组合物也可用作软和硬填充明胶胶囊中的填充剂,使用诸如乳糖或乳糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以用包衣和壳(如肠溶衣和其它包衣)来制备。它们可以进一步包含遮光剂。

[0282] 在一些实施方案中,本发明的化合物可以配制在硬或软明胶胶囊中。可以使用的代表性赋形剂包括预胶化淀粉、硬脂酸镁、甘露醇、硬脂酰富马酸钠、无水乳糖、微晶纤维素和交联羧甲基纤维素钠。明胶壳可以包括明胶、二氧化钛、氧化铁和着色剂。

[0283] 口服液体剂型包括溶液剂、混悬剂、乳剂、微乳剂、糖浆剂和酞剂。除了化合物之外,液体剂型可以包含本领域常用的水性或非水性载体(取决于化合物的溶解度),例如水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯及其混合物。口服组合物还可包括赋形剂,如润湿剂、悬浮剂、着色剂、甜味剂、调味剂和加香剂。

[0284] 用于肠胃外施用的注射制剂可包括无菌水溶液或油质悬浮液。它们可以根据标准技术使用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂来配制。无菌注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液、悬浮液或乳剂,例如在1,3-丁二醇中的溶液。可接受的载体和溶剂包括水、林格氏溶液、U.S.P.和等渗氯化钠溶液。此外,无菌固定油通常用作溶剂或悬浮介质。为此,可以使用任何温和的固定油,包括合成甘油一酯或甘油二酯。此外,脂肪酸(如油酸)用于制备注射剂。可注射制剂可被灭菌,例如,通过细菌保留过滤器过滤,或通过以无菌固体组合物的形式掺入灭菌剂,其可在使用前溶解或分散在无菌水或

其它无菌注射介质中。该化合物的效果可以通过减缓其吸收来延长,这可以通过使用水溶性差的液体悬浮液或结晶或无定形材料来实现。该化合物从肠胃外施用制剂中的延长吸收也可以通过将该化合物悬浮在油性载体中来实现。

[0285] 在某些实施方案中,本发明的化合物可以以局部而非全身的方式施用,例如,通过将缀合物直接注射到器官中,通常以贮库制剂或持续释放制剂的形式。在具体实施方案中,长效制剂通过植入(例如皮下或肌内)或肌内注射施用。可注射贮库形式是通过在可生物降解的聚合物中形成该化合物的微胶囊基质来制备的,所述可生物降解的聚合物例如,聚交酯-聚乙交酯、聚(原酸酯)和聚(酸酐)。化合物的释放速率可以通过改变化合物与聚合物的比例和所用特定聚合物的性质来控制。可注射贮库制剂也是通过将化合物包裹在与身体组织相容的脂质体或微乳剂中来制备的。此外,在其他实施方案中,化合物在靶向药物递送系统中递送,例如在涂有器官特异性抗体的脂质体中。在这样的实施方案中,脂质体靶向器官并被器官选择性吸收。

[0286] 所述成分可以配制成用于颊内或舌下施用,其例子包括片剂、锭剂和凝胶。

[0287] 本发明的化合物可以配制成用于吸入施用。适于吸入施用的各种形式包括气溶胶、薄雾或粉末。药物组合物可以通过使用合适的推进剂(例如,二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适的气体),以气雾剂形式,从加压包装或喷雾器中递送。在一些实施方案中,加压气雾剂的剂量单位可以通过提供阀门以递送经计量的量来确定。在一些实施方案中,例如用于吸入器或吹入器的包含明胶的胶囊和药筒(cartridge)可以被配制成包含化合物和合适的粉末基质(如乳糖或淀粉)的粉末混合物。

[0288] 本发明的化合物可配制成用于局部施用,如本文所用,其是指通过本发明的制剂对表皮进行皮内施用。这些类型的组合物通常是软膏、糊剂、乳膏、洗液、凝胶、溶液和喷雾剂的形式。

[0289] 用于配制局部应用的化合物的载体的代表性例子包括溶剂(例如,醇、多元醇、水)、乳膏、洗液、软膏、油、膏药、脂质体、粉末、乳液、微乳液和缓冲溶液(例如,低渗或缓冲盐水)。乳膏,例如,可以使用饱和或不饱和脂肪酸(如硬脂酸、棕榈酸、油酸、棕榈油酸、鲸蜡醇或油醇)来配制。乳膏也可以含有非离子表面活性剂,如聚氧乙烯(40)硬脂酸酯。

[0290] 在一些实施方案中,局部制剂还可以包括赋形剂,其一个例子是渗透增强剂。这些药剂能够将药理活性化合物输送通过角质层并进入表皮或真皮,优选地,具有很少或没有全身吸收。已经评价了多种化合物在提高药物渗透过皮肤的速率方面的效力。参见,例如, *Percutaneous Penetration Enhancers*, Maibach H.I. and Smith H.E. (eds.), CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla. (1995), 其调查了各种皮肤渗透增强剂的使用和测试,以及 *Buyuktimkin et al., Chemical Means of Transdermal Drug Permeation Enhancement in Transdermal and Topical Drug Delivery Systems*, Gosh T.K., Pfister W.R., Yum S.I. (Eds.), Interpharm Press Inc., Buffalo Grove, Ill. (1997)。渗透增强剂的代表性例子包括甘油三酯(例如,大豆油)、芦荟组合物(例如,芦荟凝胶)、乙醇、异丙醇、十八烷基苯基聚乙二醇、油酸、聚乙二醇400、丙二醇、N-癸基甲基亚砷、脂肪酸酯(例如,肉豆蔻酸异丙酯、月桂酸甲酯、甘油单油酸酯和丙二醇单油酸酯)和N-甲基吡咯烷酮。

[0291] 可以包含在局部制剂以及其他类型制剂中的其他赋形剂的代表性例子(在它们相容的程度上)包括防腐剂、抗氧化剂、保湿剂、润肤剂、缓冲剂、增溶剂、皮肤保护剂和表面活

性剂。合适的防腐剂包括醇、季胺、有机酸、对羟基苯甲酸酯和酚类。合适的抗氧化剂包括抗坏血酸及其酯、亚硫酸氢钠、丁基化羟基甲苯、丁基化羟基茴香醚、生育酚和螯合剂如乙二胺四乙酸和柠檬酸。合适的保湿剂包括甘油、山梨醇、聚乙二醇、尿素和丙二醇。合适的缓冲剂包括柠檬酸、盐酸和乳酸缓冲剂。合适的增溶剂包括季铵氯化物、环糊精、苯甲酸苄酯、卵磷脂和聚山梨醇酯。合适的皮肤保护剂包括维生素E油、尿囊素 (allatoin)、二甲基硅油、甘油、凡士林和氧化锌。

[0292] 透皮制剂通常采用透皮施用装置和透皮施用贴片,其中化合物被配制成亲脂性乳液或缓冲水溶液,溶解和/或分散在聚合物或粘合剂中。贴片可以构造成用于连续、脉动式 (pulsatile) 或按需递送药剂。化合物的透皮递送可以通过离子电渗贴片来完成。透皮贴片可以提供化合物的受控递送,其中通过使用速率控制膜或通过化合物捕获在聚合物基质或凝胶中来减缓吸收速率。吸收增强剂可用于增加吸收,其例子包括可吸收的药学上可接受的溶剂,其有助于通过皮肤。

[0293] 眼科制剂包括滴眼剂。

[0294] 用于直肠施用的制剂包括灌肠剂、直肠凝胶、直肠泡沫、直肠气雾剂和滞留灌肠剂,其可包含常规栓剂基质(如可可脂或其他甘油酯),以及合成聚合物(如聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇)等。用于直肠或阴道施用的组合物也可以配制成栓剂,其可以通过将化合物与合适的非刺激性载体和赋形剂(如可可脂、脂肪酸甘油酯的混合物、聚乙二醇、栓剂蜡及其组合)混合来制备,所有这些物质在环境温度下是固体,但在体温下是液体,因此在直肠或阴道腔中熔化并释放化合物。

[0295] 剂量

[0296] 如本文所用,术语“治疗有效量”是指本发明化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体的量,其在患有涉及IKZF2(Helios)的疾病或病症的患者中有效产生所需的治疗反应,并将受益于IKZF2降解。因此,术语“治疗有效量”包括本发明化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体的量,其在施用,在待治疗的疾病或病症中诱导积极的改变,或足以防止疾病或病症的发展或进展,或在一定程度上减轻受试者中所治疗的疾病或病症的一种或多种症状,或其简单地杀死或抑制患病细胞的生长,或降低患病细胞中IKZF2的量。

[0297] 所述化合物的总日剂量及其用法可根据标准医学实践决定,例如,由主治医师运用合理的医学判断。任何特定受试者的具体的治疗有效剂量将取决于多种因素,包括以下因素:被治疗的疾病或病症及其严重性(例如,其现状);所用化合物的活性;使用的具体成分;受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;施用时间、施用途径和所用化合物的排泄率;治疗的持续时间;与特定化合物联合或同时使用的药物;和医学领域众所周知的类似因素(参见,例如,Hardman et al., eds., Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Edition, McGraw-Hill Press, 155-173, 2001)。

[0298] 本发明的化合物可以在很宽的剂量范围内有效。在一些实施方案中,总日剂量(例如,对于成年人)可以在约0.001至约1600mg、0.01至约1000mg、0.01至约500mg、约0.01至约100mg、约0.5至约100mg、1至约100-400mg/天、约1至约50mg/天、约5至约40mg/天的范围内,并且在其他实施方案中约10至约30mg/天。根据化合物每天施用的次数,可以将单个剂量配制成包含所需的剂量。举例来说,胶囊可以用约1至约200mg的化合物(例如1、2、2.5、3、

4、5、10、15、20、25、50、100、150和200mg)配制。在一些实施方案中,化合物可以以每天约0.01mg至约200mg/kg体重的剂量给药。在一些实施方案中,每天一次或多次0.1至100,例如每天1至30mg/kg的剂量可能是有效的。举例来说,口服施用的合适剂量可以在每天1-30mg/kg体重的范围内,静脉内施用的合适剂量可以在每天1-10mg/kg体重的范围内。

#### [0299] 使用方法

[0300] 在一些方面,本发明旨在治疗涉及IKZF2的疾病或病症的方法,所述方法需要向有需要的受试者施用治疗有效量的式(I)和/或(II)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0301] 广义地说,可以用本发明的化合物治疗的疾病或病症涉及IKZF2或相对于非病理状态而言其他功能异常的IKZF2活性。“疾病”通常被认为是受试者的健康状况,其中受试者不能保持体内平衡,并且其中如果疾病没有改善,则受试者的健康继续恶化。相比之下,受试者的“病症”是指受试者能够保持体内平衡,但受试者的健康状况不如没有病症时的健康状况好的健康状况。如果不治疗,病症不一定会导致受试者健康状况的进一步下降。在一些实施方案中,式(I)和(II)的化合物可用于治疗细胞增殖性疾病和病症(例如,癌症或良性肿瘤)。如本文所用,术语“细胞增殖性疾病或病症”是指以细胞生长失调或异常或两者兼有为特征的病况,包括非癌性疾病如肿瘤、癌前疾病、良性肿瘤和癌症。

[0302] 本文使用的术语“受试者”(或“患者”)包括动物王国中易患或患有所述疾病或病症的所有成员。在一些实施方案中,受试者是哺乳动物,例如,人类或非人类哺乳动物。这些方法也适用于伴侣动物,如狗和猫,以及家畜,如牛、马、绵羊、山羊、猪和其他家养和野生动物。根据本发明“需要”治疗的受试者可能“患有或疑似患有”特定疾病或病症,受试者可能已被确诊或以其他方式呈现有足够的数量的风险因素或足够数量或组合的体征或症状,使得医学专业人员可以诊断或怀疑该受试者患有该疾病或病症。因此,患有和疑似患有特定疾病或病症的受试者不一定是两个不同的群体。

[0303] 可以用本发明的化合物治疗的非癌性(例如,细胞增生性)疾病或病症的示例性类型包括炎性疾病和病症、自身免疫性疾病、神经退行性疾病、心脏病、病毒性疾病、慢性和急性肾脏疾病或损伤、代谢性疾病以及过敏性和遗传性疾病。

[0304] 特定非癌性疾病和病症的代表性例子包括类风湿性关节炎、斑秃、淋巴组织增生性病况、自身免疫性血液病症(例如,溶血性贫血、再生障碍性贫血、无汗性外胚层发育不良、纯红细胞性贫血和特发性血小板减少症)、胆囊炎、肢端肥大症、类风湿性脊椎炎、骨关节炎、痛风、硬皮病、脓毒症、脓毒性休克、泪腺炎、蛋白相关周期性综合征(CAPS)、内毒素休克、子宫内膜炎、革兰氏阴性脓毒症、干燥性角膜结膜炎、中毒性休克综合征、哮喘、成人呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺疾病、慢性肺部炎症、慢性移植排斥、化脓性汗腺炎、炎症性肠病、克罗恩病、白塞氏综合征、系统性红斑狼疮、肾小球性肾炎、多发性硬化症、幼年型糖尿病、自身免疫性葡萄膜视网膜炎、自身免疫性血管炎、甲状腺炎、爱迪生氏病、扁平苔藓、阑尾炎、大疱性天疱疮、寻常型天疱疮、叶状天疱疮、副肿瘤性天疱疮、重症肌无力、免疫球蛋白A肾病、桥本氏病、干燥综合征、白癜风、韦格纳肉芽肿病、肉芽肿性睾丸炎、自身免疫性卵巢炎、结节病、风湿性心脏炎、强直性脊柱炎、格雷夫斯病、自身免疫性血小板减少性紫癜、银屑病、银屑病关节炎、湿疹、疱疹性皮炎、溃疡性结肠炎、胰腺纤维化、肝炎、肝纤维化、CD14介导的脓毒症、非CD14介导的脓毒症、急性和慢性肾病、肠易激综合征、发热、再狭窄、

宫颈炎、中风和缺血性损伤、神经损伤、急性和慢性疼痛、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、慢性心力衰竭、充血性心力衰竭、急性冠状动脉综合征、恶病质、疟疾、急性和慢性心力衰竭、充血性心力衰竭、急性冠状动脉综合征、恶病质、疟疾、麻风病、利什曼病、莱姆病、雷特氏综合征、急性滑膜炎、肌肉退化、滑囊炎、肌腱炎、腱鞘炎、椎间盘突出、破裂或脱垂综合征、骨硬化、鼻腔鼻窦炎、血栓形成、矽肺、肺肌病、骨吸收疾病(如骨质疏松症)、纤维肌痛、AIDS和其他病毒性疾病(如带状疱疹、单纯疱疹I或II、流感病毒和巨细胞病毒)、I型和II糖尿病、肥胖症、胰岛素抵抗和糖尿病性视网膜病变、22q11.2缺失综合征、Angelman综合征、Canavan病、腹腔疾病、Charcot-Marie-Tooth病、色盲、Cri du chat、唐氏综合征、囊性纤维化、杜兴氏肌营养不良、血友病、Klinefelter综合征、神经纤维瘤病、苯丙酮尿症、Prader-Willi综合征、镰状细胞病、Tay-Sachs病、Turner综合征、尿素循环障碍、地中海贫血、中耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、肺炎、葡萄膜炎、多发性肌炎、直肠炎、间质性肺纤维化、皮炎、动脉粥样硬化、动脉硬化、肌萎缩性侧索硬化、血管性痴呆、静脉曲张、阴道炎、抑郁症和婴儿猝死综合征。

[0305] 在其他实施方案中,该方法针对治疗患有癌症的受试者。概括地说,本发明的化合物可有效治疗癌(实体瘤,包括原发性和转移性肿瘤)、肉瘤、黑素瘤和血液学癌症(影响血液(包括淋巴细胞、骨髓和/或淋巴结)的癌症),如白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤。包括成人肿瘤/癌症和儿童肿瘤/癌症。癌症可以是血管化的,或者还没有实质上血管化的,或者是非血管化的肿瘤。

[0306] 癌症的代表性例子包括肾上腺皮质癌、AIDS相关性癌症(例如,卡波西氏和AIDS相关的淋巴瘤)、阑尾癌、儿童癌(例如,儿童小脑星形细胞瘤、儿童脑星形细胞瘤)、基底细胞癌、皮肤癌(非黑色素瘤)、胆管癌、肝外胆管癌、肝内胆管癌、膀胱癌、尿膀胱癌、脑癌(例如,胶质瘤和胶质母细胞瘤(如脑干胶质瘤、妊娠滋养细胞肿瘤胶质瘤、小脑星形细胞瘤、脑星形细胞瘤/恶性胶质瘤、室管膜瘤、髓母细胞瘤、幕上原始神经外胚瘤、视觉通路和下丘脑胶质瘤)、乳腺癌、支气管腺瘤/类癌、类癌瘤、神经系统癌(例如,中枢神经系统癌症、中枢神经系统淋巴瘤)、宫颈癌、慢性骨髓增生性疾病、结肠直肠癌(例如,结肠癌、直肠癌)、真性红细胞增多症、淋巴瘤、蕈样真菌病、Sezary综合征、子宫内膜癌、食道癌、颅外生殖细胞瘤、性腺外生殖细胞瘤、肝外胆管癌、眼癌、眼内黑色素瘤、视网膜母细胞瘤、胆囊癌、胃肠癌(例如,胃癌、小肠癌、胃肠道类癌、胃肠道间质瘤(GIST))、生殖细胞瘤、卵巢生殖细胞瘤、头颈癌、霍奇金淋巴瘤、白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、肝细胞癌、下咽癌、眼内黑色素瘤、眼癌、胰岛细胞瘤(内分泌胰腺)、肾癌(例如,肾母细胞瘤、透明细胞肾细胞癌)、肝癌、肺癌(例如,非小细胞肺癌和小细胞肺癌)、Waldenstrom氏巨球蛋白瘤、黑色素瘤、眼内(眼)黑色素瘤、默克尔细胞癌、间皮瘤、伴隐匿性原发性转移性鳞状颈癌、多发性内分泌瘤(MEN)、骨髓增生异常综合征、原发性血小板增多症、骨髓增生异常/骨髓增生性疾病、鼻咽癌、神经母细胞瘤、口腔癌(例如,口腔癌、唇癌、口腔癌、舌癌、口咽癌、喉癌、咽癌)、卵巢癌(例如,卵巢上皮癌、卵巢生殖细胞瘤、卵巢低恶性潜能肿瘤)、胰腺癌、胰岛细胞胰腺癌、副鼻窦和鼻腔癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、鼻咽癌、嗜铬细胞瘤、松果体细胞瘤、垂体肿瘤、浆细胞瘤/多发性骨髓瘤、胸膜肺母细胞瘤、前列腺癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、子宫癌(例如,子宫内膜癌、子宫肉瘤、子宫体癌)、鳞状细胞癌、睾丸癌、胸腺瘤、胸腺癌、甲状腺癌、肾盂和输尿管及其他泌尿器官的移行细胞癌、尿道癌、妊娠滋养细胞肿瘤、阴道癌和外阴癌。

[0307] 可用本发明化合物治疗的肉瘤包括软组织癌和骨癌,其代表性例子包括骨肉瘤或成骨肉瘤(骨)(例如,尤因氏肉瘤)、软骨肉瘤(软骨)、平滑肌肉瘤(平滑肌)、横纹肌肉瘤(骨骼肌)、间皮肉瘤或间皮瘤(体腔的膜性内层)、纤维肉瘤(纤维组织)、血管肉瘤或血管内皮瘤(血管)、脂肪肉瘤(脂肪组织)、神经胶质瘤或星形细胞瘤(发现于大脑中的神经源性结缔组织)、粘液肉瘤(原始胚胎结缔组织)、和间叶或混合中胚叶肿瘤(混合结缔组织类型)。

[0308] 在一些实施方案中,本发明的方法能够治疗患有血液系统、肝、脑、肺、结肠、胰腺、前列腺、卵巢、乳房、皮肤和子宫内膜的细胞增殖性疾病或病症的受试者。

[0309] 如本文所用,“血液系统的细胞增殖性疾病或病症”包括淋巴瘤、白血病、髓样肿瘤、肥大细胞肿瘤、骨髓发育不良、良性单克隆丙种球蛋白病、淋巴瘤样丘疹病、真性红细胞增多症、慢性髓细胞白血病、特发性髓样化生、和原发性血小板增多症。因此,血液学癌症的代表性例子可以包括多发性骨髓瘤、淋巴瘤(包括T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、套细胞淋巴瘤(MCL)和ALK+间变性大细胞淋巴瘤(例如,选自弥漫性大B细胞淋巴瘤的B细胞非霍奇金淋巴瘤(例如,生发中心B细胞样弥漫性大B细胞淋巴瘤或活化B细胞样弥漫性大B细胞淋巴瘤)、伯基特淋巴瘤/白血病、套细胞淋巴瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤/Waldenstrom巨球蛋白血症、转移性胰腺癌、难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤、和复发的B细胞非霍奇金淋巴瘤、儿童淋巴瘤以及淋巴细胞和皮肤来源的淋巴瘤,例如,小淋巴细胞淋巴瘤、白血病(包括儿童白血病)、毛细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、急性粒细胞白血病、急性髓细胞白血病(例如,急性单核细胞白血病)、慢性淋巴细胞白血病、小淋巴细胞白血病、慢性粒细胞白血病、慢性髓细胞白血病和肥大细胞白血病、髓样肿瘤和肥大细胞肿瘤。

[0310] 如本文所用,“肝脏的细胞增殖性疾病或病症”包括影响肝脏的所有形式的细胞增殖性疾病。肝脏的细胞增殖性疾病可以包括肝癌(例如,肝细胞癌、肝内胆管癌和肝母细胞瘤)、肝的癌前或癌前状态、肝脏的良性生长或损伤、肝脏的恶性生长或损伤以及除肝脏以外的身体组织和器官中的转移性损伤。大脑细胞增殖性疾病可包括肝脏的增生、化生、发育异常、肝细胞癌、肝内胆管癌(胆管癌)、血管肉瘤(angiosarcoma)、内皮肉瘤(hemangiosarcoma)、肝母细胞瘤和继发性肝癌(转移性肝癌)。

[0311] 如本文所用,“脑的细胞增殖性疾病或病症”包括影响脑的所有形式的细胞增殖性疾病。大脑的细胞增殖性疾病可以包括脑癌(例如,胶质细胞瘤、胶质母细胞瘤、脑膜瘤、垂体腺瘤、前庭神经鞘瘤和原始神经外胚层肿瘤(髓母细胞瘤))、脑的癌前或癌前期病况、脑的良性生长或病变、脑的恶性生长或病变以及除脑以外的身体组织和器官的转移性病变。大脑的细胞增殖性疾病可能包括大脑的增生、化生和发育不良。

[0312] 如本文所用,“肺的细胞增殖性疾病或病症”包括影响肺细胞的所有形式的细胞增殖性疾病。肺的细胞增殖性疾病包括肺癌、肺的癌前和癌前期病况、肺的良性生长或病变、肺的增生、化生和发育不良以及除肺以外的身体组织和器官的转移性病变。肺癌包括所有形式的肺的癌症,例如,恶性肺肿瘤、原位癌、典型类癌瘤和非典型类癌瘤。肺癌包括小细胞肺癌(“SLCL”)、非小细胞肺癌(“NSCLC”)、腺癌、小细胞癌、大细胞癌、鳞状细胞癌和间皮瘤。肺癌可包括“疤痕癌”、细支气管癌、巨细胞癌、梭形细胞癌和大细胞神经内分泌癌。肺癌还包括具有组织学和超微结构异质性的肺肿瘤(例如,混合细胞类型)。在一些实施方案中,本

发明的化合物可用于治疗非转移性或转移性肺癌(例如,NSCLC、ALK阳性NSCLC、含有ROS1重排的NSCLC、肺腺癌和鳞状细胞肺癌)。

[0313] 如本文所用,“结肠的细胞增殖性疾病或病症”包括影响结肠细胞的所有形式的细胞增殖性疾病,包括结肠癌、结肠癌前或癌前期病况、结肠腺瘤性息肉和结肠异时病变。结肠癌包括散发性和遗传性结肠癌、恶性结肠瘤、原位癌、典型类癌瘤和非典型类癌瘤、腺癌、鳞状细胞癌和鳞状细胞癌。结肠癌可能与遗传性综合征有关,如遗传性非息肉病性结肠直肠癌、常见的腺瘤性息肉病、MYH相关的息肉病、Gardner氏综合征、Peutz-Jeghers综合征、Turcot氏综合征和青少年息肉病。结肠的细胞增殖性疾病也可以以结肠的增生、化生或发育不良为特征。

[0314] 如本文所用,“胰腺的细胞增殖性疾病或病症”包括影响胰腺细胞的所有形式的细胞增殖性疾病。胰腺的细胞增殖性疾病可包括胰腺癌、胰腺的癌前或癌前期病况、胰腺的增生、胰腺的发育不良、胰腺的良性生长或病变、胰腺的恶性生长或病变以及除胰腺之外的身体组织和器官的转移性病变。胰腺癌包括所有形式的胰腺癌,包括导管腺癌、腺鳞癌、多形性巨细胞癌、粘液腺癌、破骨细胞样巨细胞癌、粘液性囊腺癌、腺泡癌、未分类的大细胞癌、小细胞癌、胰腺母细胞瘤、乳头状肿瘤、粘液性囊腺瘤、乳头状囊性肿瘤和浆液性囊腺瘤,以及具有组织学和超微结构异质性的胰腺肿瘤(例如,混合细胞类型)。

[0315] 如本文所用,“前列腺的细胞增殖性疾病或病症”包括影响前列腺的所有形式的细胞增殖性疾病。前列腺的细胞增殖性疾病可包括前列腺癌、前列腺的癌前或癌前期病况、前列腺的良性生长或病变、前列腺的恶性生长或病变,以及除前列腺之外的体内组织和器官的转移性病变。前列腺细胞增生性疾病可能包括前列腺增生、化生和发育不良。

[0316] 如本文所用,“卵巢的细胞增殖性疾病或病症”包括影响卵巢细胞的所有形式的细胞增殖性疾病。卵巢的细胞增殖性疾病可包括卵巢的癌前或癌前期病况、卵巢的良性生长或病变、卵巢癌以及除卵巢之外的体内组织和器官的转移性病变。卵巢的细胞增殖性疾病可能包括卵巢增生、化生和发育不良。

[0317] 如本文所用,“乳腺的细胞增殖性疾病或病症”包括影响乳腺细胞的所有形式的细胞增殖性疾病。乳腺的细胞增殖性疾病可以包括乳腺癌、乳腺的癌前或癌前期病况、乳腺的良性生长或病变以及除乳腺之外的身体组织和器官中的转移性病变。乳腺的细胞增殖性疾病可能包括乳腺增生、化生和发育不良。

[0318] 如本文所用,“皮肤的细胞增殖性疾病或病症”包括影响皮肤细胞的所有形式的细胞增殖性疾病。皮肤的细胞增殖性疾病可以包括皮肤的癌前或癌前期病况、皮肤的良性生长或病变、黑色素瘤、恶性黑色素瘤或皮肤的其他恶性生长或病变,以及除皮肤之外的身体组织和器官中的转移性病变。皮肤的细胞增殖性疾病可能包括皮肤增生、化生和发育不良。

[0319] 如本文所用,“子宫内膜的细胞增殖性疾病或病症”包括影响子宫内膜细胞的所有形式的细胞增殖性疾病。子宫内膜的细胞增殖性疾病可包括子宫内膜的癌前或癌前期病况、子宫内膜的良性生长或病变、子宫内膜癌以及除子宫内膜之外的体内组织和器官的转移性病变。子宫内膜的细胞增殖性疾病可能包括子宫内膜的增生、化生和发育不良。

[0320] 在一些实施方案中,本发明的化合物可用于治疗T细胞白血病或T细胞淋巴瘤。

[0321] 在一些实施方案中,本发明的化合物可用于治疗霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤。

- [0322] 在一些实施方案中,本发明的化合物可用于治疗髓系白血病。
- [0323] 在一些实施方案中,本发明的化合物可用于治疗非小细胞肺癌 (NSCLC)。
- [0324] 在一些实施方案中,本发明的化合物可用于治疗黑色素瘤。
- [0325] 在一些实施方案中,本发明的化合物可用于治疗三阴性乳腺癌 (TNBC)。
- [0326] 在一些实施方案中,本发明的化合物可用于治疗鼻咽癌 (NPC)。
- [0327] 在一些实施方案中,本发明的化合物可用于治疗微卫星稳定的结直肠癌 (mssCRC)。
- [0328] 在一些实施方案中,本发明的化合物可用于治疗胸腺瘤。
- [0329] 在一些实施方案中,本发明的化合物可用于治疗类癌。
- [0330] 在一些实施方案中,本发明的化合物可用于治疗胃肠间质瘤 (GIST)。
- [0331] 本发明的化合物及其药学上可接受的盐和立体异构体可施用于患者,例如,癌症患者,作为单一疗法或通过联合疗法。治疗可以是“前/一线”,即,作为没有接受过先前抗癌治疗方案的患者的初始治疗,单独或与其他治疗组合;或“二线”,作为对已经经历过先前抗癌治疗方案的患者的治疗,单独或与其它治疗组合;或作为“三线”、“四线”等治疗,单独治疗或与其他治疗联合治疗。治疗也可以给予那些先前治疗不成功或部分成功但对特定治疗变得无反应或不耐受的患者。也可以作为辅助治疗来给予治疗,即,以在当前未检测到疾病的患者中或在手术切除肿瘤之后防止癌症的再次发生。因此,在一些实施方案中,所述化合物可以给予已经接受过先前治疗(例如化疗、放射免疫治疗、外科治疗、免疫治疗、放射治疗、靶向治疗或其任意组合)的患者。
- [0332] 本发明的方法可能需要以单剂量或多剂量(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、10、15、20或更多剂量)向患者施用本发明的化合物或其药物组合物。例如,施用频率可以从每天一次到大约每八周一一次。在一些实施方案中,施用的频率范围约为每天一次,持续1、2、3、4、5或6周,在其他实施方案中需要至少一个28天的周期,其包括3周(21天)的每天施用,然后是7天的休息期。在其他实施方案中,所述化合物可以在两天半的过程中每天给药两次(BID)(总共5次剂量),或者在两天的过程中每天施用一次(QD)(总共2次剂量)。在其他实施方案中,所述化合物可以在五天内每天施用一次(QD)。
- [0333] 组合疗法
- [0334] 本发明的化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体可以与至少一种其它活性剂(例如,抗癌剂)或疗法组合或同时使用,用于治疗疾病和病症。术语“组合”和“同时”在本文中是指药剂共同施用,其包括基本上同时施用,通过相同或单独的剂型,和通过相同或不同的施用模式,或顺序施用,例如,作为相同治疗方案的一部分,或者通过连续治疗方案。因此,如果连续施用,在开始施用第二种药剂时,在某些情况下,两种药剂中的第一种仍可以在治疗部位以有效浓度检测到。可以确定顺序和时间间隔,使得它们可以一起起作用(例如,协同作用以提供比以其他方式施用时增加的益处)。例如,可以同时施用或在不同的时间点以任何顺序依次施用药剂;然而,如果不同时施用,它们可以在足够接近的时间内施用,以提供期望的治疗效果,这可以是协同方式。因此,这些术语不限于在完全相同的时间施用活性剂。
- [0335] 在一些实施方案中,治疗方案可包括将本发明的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体与一种或多种已知用于治疗疾病或病症

(例如癌症)的其他治疗药剂组合施用。另外的抗癌治疗剂的剂量可以与已知或推荐的剂量相同或甚至更低。参见,Hardman et al.,eds.,Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics,10th ed.,McGraw-Hill,New York,2001;Physician's Desk Reference,60th ed.,2006。例如,可与本发明化合物联合使用的抗癌剂是本领域已知的。参见,例如,美国专利9,101,622(其中第5.2节)和美国专利9,345,705B2(其中第12-18栏)。另外的抗癌药剂和治疗方案的代表性例子包括放射疗法、化学疗法(例如,有丝分裂抑制剂、血管生成抑制剂、抗激素、自噬抑制剂、烷化剂、嵌入抗生素(intercalating antibiotics)、生长因子抑制剂、抗雄激素、信号转导途径抑制剂、抗微管剂、铂配位络合物、HDAC抑制剂、蛋白酶体抑制剂和拓扑异构酶抑制剂)、免疫调节剂、治疗性抗体(例如,单特异性和双特异性抗体)和CAR-T疗法。

[0336] 在一些实施方案中,本发明的化合物和另外的抗癌治疗药剂可以间隔小于5分钟、间隔小于30分钟、间隔小于1小时、间隔约1小时、间隔约1至约2小时、间隔约2小时至约3小时、间隔约3小时至约4小时、间隔约4小时至约5小时,间隔约5小时至约6小时,间隔约6小时至约7小时,间隔约7小时至约8小时,间隔约8小时至约9小时,间隔约9小时至约10小时,间隔约10小时至约11小时,间隔约11小时至约12小时,间隔约12小时至18小时,间隔18小时至24小时,间隔24小时至36小时,间隔36小时至48小时,间隔48小时至52小时,间隔52小时至60小时,间隔60小时至72小时,间隔72小时至84小时,间隔84小时至96小时,或间隔96小时至120小时施用。两种或更多种抗癌治疗剂可以在同一次患者就诊中施用。

[0337] 在一些实施方案中,循环施用本发明的化合物和另外的治疗药剂(例如,抗癌治疗剂)。举例来说,在癌症治疗的情况下,循环治疗包括施用一种抗癌治疗剂一段时间,随后施用第二种抗癌治疗剂一段时间,并重复这种顺序施用,即,该周期,以减少对一种或两种抗癌疗法的耐药性的发展,避免或减少一种或两种抗癌疗法的副作用,和/或提高疗法的疗效。在一个实施例中,循环疗法包括施用第一种抗癌治疗剂一段时间,随后施用第二种抗癌治疗剂一段时间,任选地,随后施用第三种抗癌治疗剂一段时间等,并重复这种顺序施用(即,该循环),以便减少对所述抗癌剂之一的耐药性的发展,避免或减少所述抗癌剂之一的副作用,和/或提高所述抗癌剂的疗效。

[0338] 在一些实施方案中,并且取决于所治疗的特定癌症,本发明的化合物可以与至少一种其他抗癌药剂组合使用,所述抗癌药剂例如紫杉醇(例如,卵巢癌、乳腺癌、肺癌、卡波济肉瘤、宫颈癌和胰腺癌)、拓扑替康(例如,卵巢癌和肺癌)、伊立替康(例如,结肠癌和小细胞肺癌)、依托泊苷(例如,睾丸癌、肺癌、淋巴瘤和非淋巴细胞白血病)、长春新碱(例如,白血病)、亚叶酸(例如,结肠癌)、奥曲肽(例如,卵巢癌)、柔红霉素(例如,急性髓细胞性白血病(AML)、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、慢性髓细胞性白血病(CML)和卡波西肉瘤)、曲妥珠单抗(例如,乳腺癌、胃癌和食道癌)、利妥昔单抗(例如,非霍奇金淋巴瘤)、西妥昔单抗(例如,结肠直肠癌、转移性非小细胞肺癌和头颈癌)、帕妥珠单抗(例如,转移性HER2阳性乳腺癌)、阿仑单抗(例如,慢性淋巴细胞白血病(CLL)、皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)和T细胞淋巴瘤)、帕尼单抗(例如,结肠癌和直肠癌)、他莫昔芬(例如,乳腺癌)、氟维司群(例如,乳腺癌)、来曲唑(例如,乳腺癌)、依西美坦(例如,乳腺癌)、氮杂胞苷(例如,骨髓增生异常综合征)、丝裂霉素C(例如,胃肠癌、肛门癌和乳腺癌)、更生霉素(例如,肾母细胞瘤、横纹肌肉瘤、尤因肉瘤、滋养细胞肿瘤、睾丸癌和卵巢癌)、厄洛替尼(例如,非小细胞肺癌和胰腺癌)、

索拉非尼(例如,肾癌和肝癌)、替西罗莫司(例如,肾癌)、硼替佐米(例如,多发性骨髓瘤和套细胞淋巴瘤)、培门冬酶(例如,急性淋巴细胞白血病)、卡博替尼(例如,肝细胞癌,甲状腺髓样癌和肾细胞癌)、可瑞达(例如,宫颈癌、胃癌、肝细胞癌、霍奇金淋巴瘤、黑色素瘤、默克尔细胞癌、非小细胞肺癌、尿路上皮癌和头颈部鳞状细胞癌)、纳武单抗(例如,结直肠癌、肝细胞癌、黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌、小细胞肺癌和尿路上皮癌)和瑞戈非尼(例如大肠癌、胃肠道间质瘤和肝细胞癌)。

### [0339] 医药试剂盒

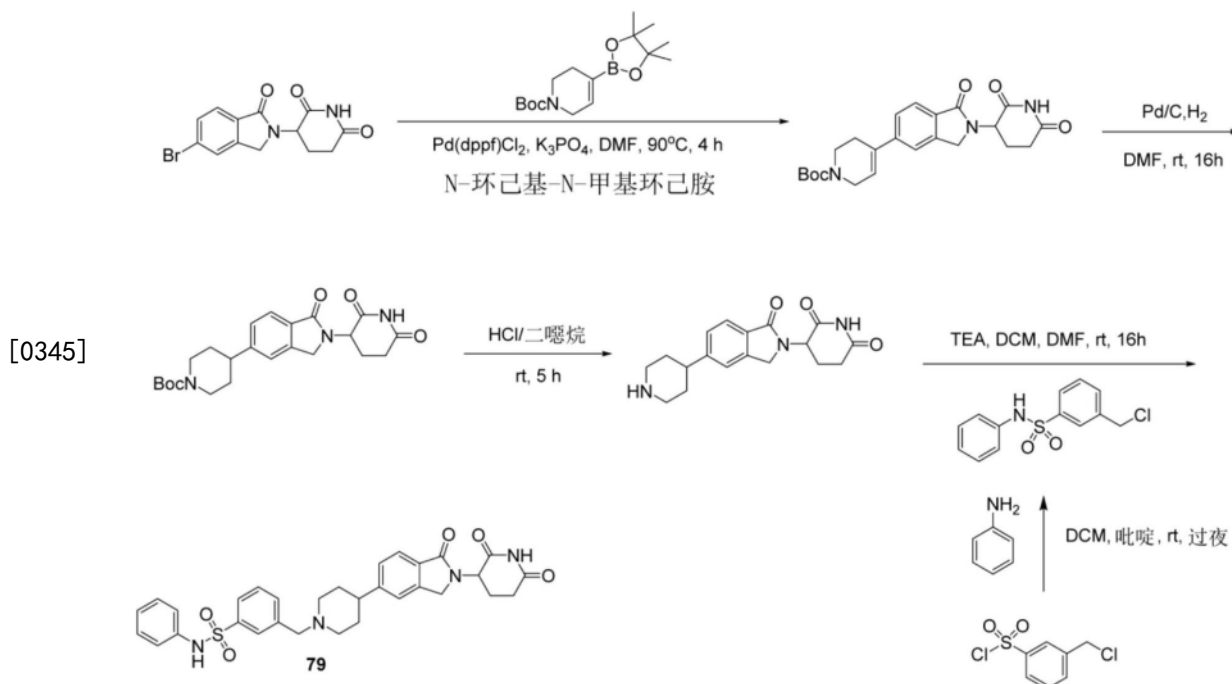
[0340] 本发明的组合物可以组装成试剂盒或药物系统。根据本发明的这一方面的试剂盒或药物系统包括载体或包装,例如盒、纸箱、管等,在其中具有严密限制的一个或多个容器,例如小瓶、管、安瓿或瓶,其包含本发明的化合物,或药物组合物,所述药物组合物包含所述化合物和药学上可接受的载体,其中所述化合物和所述载体可以置于相同的或单独的容器中。本发明的试剂盒或药物系统还可以包括使用所述化合物和组合物的印刷说明书。

[0341] 本发明的这些和其他方面将在考虑以下实施例后得到进一步理解,这些实施例旨在说明本发明的某些特定实施方案,但不旨在限制由权利要求限定的本发明的范围。

### [0342] 实施例

[0343] 本发明的这些和其他方面将在考虑以下实施例后得到进一步理解,这些实施例旨在说明本发明的某些特定实施方案,但不旨在限制由权利要求限定的本发明的范围。

[0344] 实施例1:3-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)甲基)-N-苯基苯磺酰胺(79)的合成-一般方法A



[0346] 4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

[0347] 将3-(6-溴-3-氧代-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(3.0g, 9.3mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(11.5g, 37.3mmol)、磷酸钾(2.0g, 9.3mmol)、[1,1"-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.7g,

1.9mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) (20mL) 中的混合物在90°C 搅拌4小时。然后将反应混合物浓缩, 得到残余物, 然后将其溶解在乙酸乙酯 (EtOAc) (500mL) 中。添加水 (500mL) 并分离各层。在剧烈搅拌下向水相中加入固体氯化钠, 直到NaCl达到饱和 (固体NaCl可见且未溶解)。除去未溶解的NaCl, 水相进一步用四氢呋喃 (THF) (500mL×2) 萃取。将合并的有机层干燥并浓缩, 得到粗产物, 使用硅胶柱色谱法 (石油醚/EtOAc=1:1至100%EtOAc) 将其纯化, 得到标题化合物, 为黄色固体 (1.1g, 36%)。ESI-MS (EI<sup>+</sup>, m/z): 426.3。

[0348] 4-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0349] 向4-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 (1.0g, 2.4mmol) 和10%Pd/C (400mg) 的混合物中加入DMF (10mL)。悬浮液在氢气气氛下在室温 (rt) 下搅拌16小时。然后用二氯甲烷 (DCM) 稀释反应混合物, 过滤并浓缩, 得到标题化合物, 为黄色固体 (1.0g, 91%), 其无需进一步纯化即可使用。ESI-MS (EI<sup>+</sup>, m/z): 428.3。

[0350] 3-(1-氧代-5-(哌啶-4-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0351] 向4-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (1.0g, 2.3mmol) 中加入4.0M HCl/二噁烷 (6mL), 关闭反应容器, 并在室温下搅拌反应2小时。反应混合物在真空下浓缩, 得到黄色固体形式的标题化合物 (1.0g, 100%), 其无需进一步纯化即可使用。ESI-MS (EI<sup>+</sup>, m/z): 328.3。

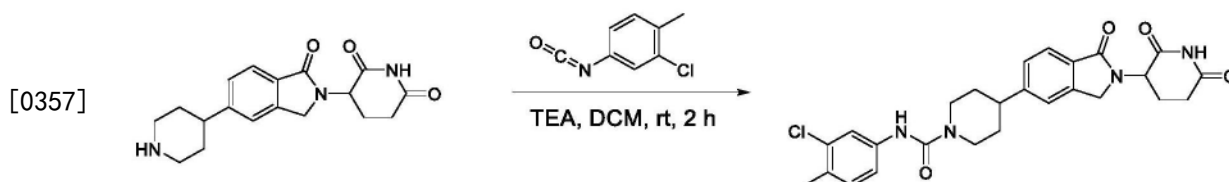
[0352] 3-(氯甲基)-N-苯基苯磺酰胺

[0353] 向苯胺 (46mg, 0.491mmol) 在DCM (4mL) 中的室温溶液中加入吡啶 (35.3mg), 并将反应混合物冷却至0°C。然后加入3-(氯甲基)苯磺酰氯 (100mg, 0.447mmol) 在DCM (2mL) 中的溶液, 并将反应在0°C下搅拌4小时。然后将反应混合物在EtOAc和水之间分配, 通过加入柠檬酸将pH调节至4-5。用水和盐水洗涤合并的有机相, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。粗产物通过柱色谱 (石油醚/EtOAc=3/1) 纯化, 得到标题化合物, 为黄色油状物 (110mg)。LC-MS (EI<sup>-</sup>, m/z): 280。

[0354] 3-((4-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)甲基)-N-苯基苯磺酰胺 (79)

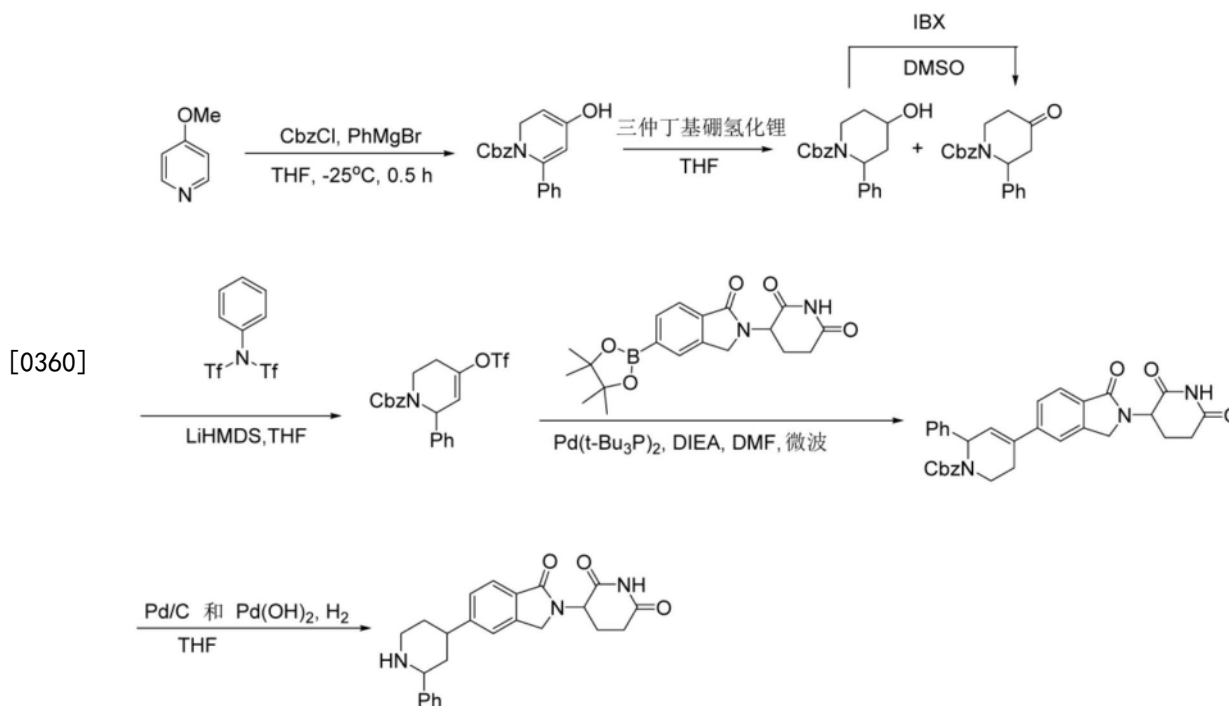
[0355] 向3-(1-氧代-5-(哌啶-4-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (117mg, 0.36mmol)、三乙胺 (TEA) (360mg, 3.6mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液中加入3-(氯甲基)-N-苯基苯磺酰胺 (100mg, 0.36mmol) 在DCM (1mL) 中的溶液, 并将反应混合物在室温下搅拌16小时。然后将反应浓缩, 残余物用制备型HPLC纯化, 得到标题化合物, 为黄色固体 (56.1mg, 32%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ10.9 (s, 1H), 10.24 (br, 1H), 8.16 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 3H), 7.41 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.20 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.00 (t, J=4.0Hz, 1H), 5.0 (dd, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 4.46-4.28 (m, 2H), 3.55 (d, J=8.0Hz, 2H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.78 (d, J=12.0Hz, 2H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.45-2.34 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 3H), 1.77-1.63 (m, 4H)。ESI-MS (EI<sup>+</sup>, m/z): 573.3。

[0356] 实施例2:N-(3-氯-4-甲基苯基)-4-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-1-甲酰胺 (36) 的合成



[0358] 向3-(1-氧代-5-(哌啶-4-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(80mg, 0.25mmol)、TEA(252mg, 10.0mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入2-氯-4-异氰酸根合-1-甲基苯(41mg, 0.25mmol)在DCM(1mL)中的溶液,并将反应混合物在室温下搅拌2小时。然后将混合物浓缩,粗产物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物,为黄色固体(17.1mg, 13%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ11.97(s, 1H), 8.58(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.51(d, J=4.0Hz, 1H), 7.45(d, J=8.0Hz, 1H), 7.38(dd, J=12.0, 8.0Hz, 1H), 7.28(d, J=8.0Hz, 1H), 5.12-5.07(m, 1H), 4.43(d, J=2.0Hz, 1H), 4.30(t, J=4.0Hz, 3H), 2.96-2.90(m, 4H), 2.63(d, J=12.0Hz, 1H), 2.48-2.37(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.04-2.00(m, 1H), 1.85(d, J=12.0Hz, 2H), 1.69-1.60(m, 2H)。ESI-MS(EI<sup>+</sup>, m/z): 495.2。

[0359] 实施例3:3-(1-氧代-5-(2-苯基哌啶-4-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(72)的合成-一般方法B



[0361] 4-羟基-6-苯基吡啶-1(2H)-羧酸苄酯

[0362] 在氮气下,向圆底烧瓶中的无水THF(400mL)中加入PhMgBr(91.63mL, 91.63mmol),并将所得溶液冷却至-25°C。加入4-甲氧基吡啶(10.00g, 91.63mmol),然后加入CbzCl(15.58g, 91.32mmol)。混合物在N<sub>2</sub>下于-25°C搅拌1.5小时。混合物在-25°C下用HCl水溶液(2M, 60mL)淬灭。搅拌15分钟后,混合物用H<sub>2</sub>O(80mL)稀释,用EtOAc(240mL)萃取。浓缩合并的有机层,残余物通过硅胶色谱纯化(石油醚:EtOAc=5:1),得到标题化合物,为白色固体(25g, 89%)。ESI-MS(EI<sup>+</sup>, m/z): 308.10。

[0363] 4-羟基-2-苯基哌啶-1-羧酸苄酯和4-氧代-2-苯基哌啶-1-羧酸苄酯

[0364] 在-25°C和N<sub>2</sub>下,向4-羟基-6-苯基吡啶-1(2H)-羧酸苄酯(20.0g, 65.15mmol)的

THF (400mL) 溶液中滴加三仲丁基硼氢化锂 (162.87mL, 162.87mmol)。混合物在N<sub>2</sub>下于-25℃搅拌3小时。混合物在-25℃下用NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (3%, 400mL) 淬灭, 然后用H<sub>2</sub>O (100mL) 进一步稀释。水相用EtOAc (1.2L) 萃取。浓缩合并的有机层, 残余物通过硅胶色谱纯化, 得到黄色油状的4-羟基-2-苯基哌啶-1-羧酸苄酯 (15.6g, 74%) 和黄色油状的4-氧代-2-苯基哌啶-1-羧酸苄酯 (4g, 20%)。ESI-MS (EI<sup>+</sup>, m/z) : 312.20。

[0365] 向4-羟基-2-苯基哌啶-1-羧酸酯 (15.6g, 50.16mmol) 的DMSO (90mL) 溶液中加入IBX (42.14g, 150.50mmol)。将混合物在60℃搅拌16小时。将混合物过滤, 滤液用H<sub>2</sub>O (450mL) 稀释, 用EtOAc (800mL) 萃取。浓缩合并的有机层, 残余物通过硅胶色谱纯化, 得到黄色油状的4-氧代-2-苯基哌啶-1-羧酸苄酯 (10.5g, 68%)。ESI-MS (EI<sup>+</sup>, m/z) : 310.15。

[0366] 6-苯基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸苄酯

[0367] 在-78℃和N<sub>2</sub>下, 向4-氧代-2-苯基哌啶-1-羧酸苄酯 (1.0g, 3.24mmol) 在THF (45mL) 中的溶液中滴加LiHMDS (9.27mL, 9.27mmol)。将混合物温热至0℃并搅拌1小时, 然后冷却至-78℃。向混合物中加入在THF (45mL) 中的N,N-双(三氟甲基磺酰基)苯胺 (1.72g, 3.55mmol)。让反应混合物缓慢升温至室温, 并在N<sub>2</sub>下搅拌16小时。混合物在0℃用NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (sat. 40mL) 淬灭, 用H<sub>2</sub>O (20mL) 稀释, 并用EtOAc (80mL) 萃取。浓缩合并的有机层, 残留物用硅胶色谱纯化 (石油醚:EtOAc=20:1), 得到黄色油状标题化合物 (0.5g, 35%)。ESI-MS (EI<sup>+</sup>, m/z) : 442.15。

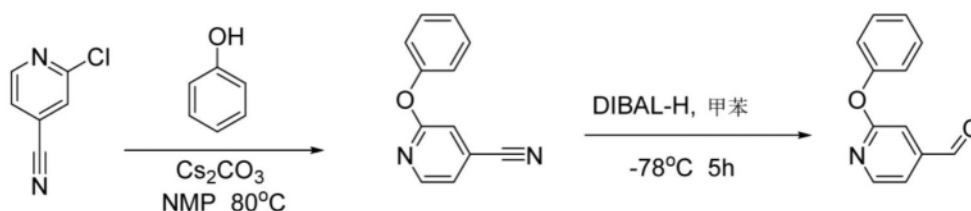
[0368] 4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-6-苯基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸苄酯

[0369] 向化合物6-苯基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸苄酯 (340mg, 0.77mmol) 和3-[3-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮 (238mg, 0.64mmol) 的DMF (4mL) 溶液中加入Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (65mg, 0.13mmol) 和EtNi-Pr<sub>2</sub> (165mg, 1.28mmol)。将反应混合物在110℃下加热, 并在微波反应器中搅拌16小时。然后浓缩反应混合物。将残余物悬浮在DCM (30mL) 中, 然后过滤。浓缩滤液, 残留物首先用硅胶柱色谱 (DCM:MeOH=99:1) 纯化, 然后用制备薄层色谱 (DCM:MeOH=30:1) 纯化, 得到标题化合物, 为黄色固体 (90mg)。ESI-MS (EI<sup>+</sup>, m/z) : 536.30。

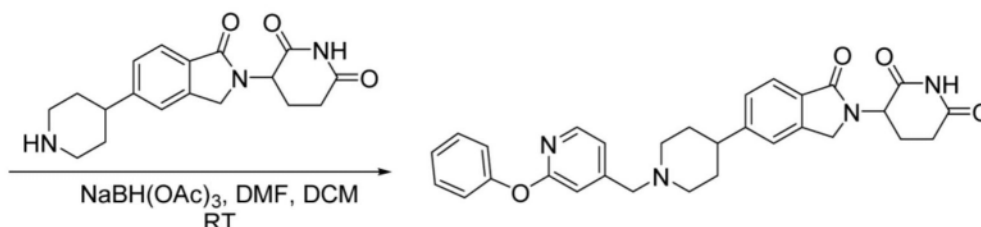
[0370] 3-(1-氧代-5-(2-苯基哌啶-4-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (72)

[0371] 向4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-6-苯基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸苄酯 (80mg, 0.15mmol) 在THF (7mL) 中的溶液中加入10%Pd/C (40mg) 和10%Pd(OH)<sub>2</sub>/C (40mg)。反应混合物在氢气气氛下室温搅拌16小时。然后过滤反应混合物, 浓缩滤液, 得到黄色固体形式的粗产物, 将其通过制备型HPLC纯化, 得到白色固体形式的标题化合物 (4.3mg, 7%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.99 (s, 1H), 9.12 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.11 (d, J=12.0Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.56 (t, J=4.0Hz, 1H), 7.43-7.50 (m, 3H), 5.13-5.09 (m, 1H), 4.48-4.39 (m, 3H), 3.52 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.24-3.20 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.45-2.32 (m, 1H), 2.18-1.96 (m, 5H)。ESI-MS (EI<sup>+</sup>, m/z) : 404.25。

[0372] 实施例4: 3-(1-氧代-5-(1-((2-苯氧基吡啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (43) 的合成



[0373]



[0374] 2-苯氧基异烟腈

[0375] 将苯酚 (6.8g, 72.2mmol) 和  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (35.3g, 108.3mmol) 加入到 2-氯异烟腈 (10g, 72.2mmol) 在 NMP (50mL) 中的溶液中, 并将反应混合物在  $80^\circ\text{C}$  下搅拌 16 小时。然后将反应物用 EtOAc (100mL) 和  $\text{H}_2\text{O}$  (100mL) 分配。分离各层, 将水相用 EtOAc (2x100mL) 萃取。减压浓缩合并的有机相, 残余物通过硅胶柱色谱纯化 (用 DCM/MeOH=50/1 洗脱), 得到标题化合物, 为白色固体 (8.2g, 57.95%)。

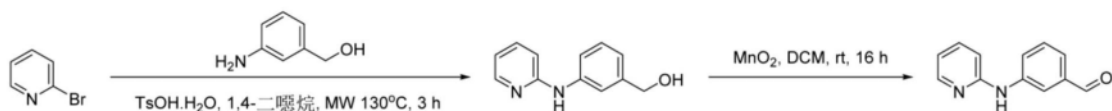
[0376] 2-苯氧基异烟酸醛

[0377] 将 2-苯氧基异烟腈 (500mg, 2.55mmol) 在甲苯 (10mL) 中的溶液在  $-70^\circ\text{C}$  下搅拌 0.5 小时, 然后缓慢加入 DIBAL-H (5mL)。将混合物温热至室温并搅拌 2 小时。用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (aq.) 猝灭反应, 并加入水 (50mL)。将水相用 EtOAc (3x50mL) 萃取。减压浓缩合并的有机相, 残留物通过硅胶柱色谱纯化 (用 DCM/MeOH=30/1 洗脱), 得到标题化合物, 为白色固体 (220mg, 43.4%)。

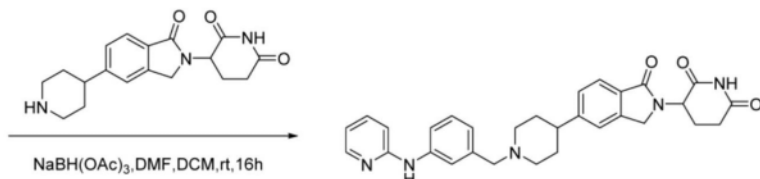
[0378] 3-(1-氧代-5-(1-((2-苯氧基吡啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (43)

[0379] 将 2-苯氧基异烟酸醛 (50mg, 0.25mmol)、3-(1-氧代-5-(哌啶-4-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (82mg, 0.25mmol) 和  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (159mg, 0.75mmol) 在 DMF (3mL) 和 DCM (3mL) 的 1:1 (v:v) 溶液中的悬浮液在室温下搅拌 16 小时。将反应混合物用 EtOAc (50mL) 和水 (25mL) 稀释, 然后将水相用 EtOAc (2x50mL) 萃取。用水 (25mL)、盐水 (25mL) 洗涤合并的有机相, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 然后减压浓缩, 得到粗产物, 将其通过制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物, 为白色固体 (3.0mg, 2.4%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.98 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.08 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46-7.36 (m, 3H), 7.21 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 5.10 (dd,  $J=13.4, 4.8\text{Hz}$ , 1H), 4.42 (d,  $J=17.2\text{Hz}$ , 1H), 4.29 (d,  $J=17.2\text{Hz}$ , 1H), 3.57 (s, 2H), 2.68-2.56 (m, 3H), 2.42-2.30 (m, 2H), 2.18-2.09 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.82-1.67 (m, 4H)。ESI-MS ( $\text{EI}^+$ , m/z): 511.23。

[0380] 实施例 5: 3-(1-氧代-5-(1-(3-(吡啶-2-基氨基)苄基)哌啶-4-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (42) 的合成-一般方法 C



[0381]



[0382] 3-(吡啶-2-基氨基)苯基) 甲醇

[0383] 在微波反应器中,将2-溴吡啶(1.0g,6.3mmol)、(3-氨基苯基)甲醇(0.8g,6.3mmol)和4-甲基苯磺酸水合物(0.1g,0.6mmol)在二噁烷(5mL)中的溶液在130℃加热5分钟。用H<sub>2</sub>O(50mL)稀释反应物,用EtOAc(100mL)萃取。分离各相,减压除去有机相;然后残余物通过硅胶柱色谱纯化(用DCM/MeOH=20/1洗脱),得到标题化合物,为黄色油状物(300mg,23.6%)。

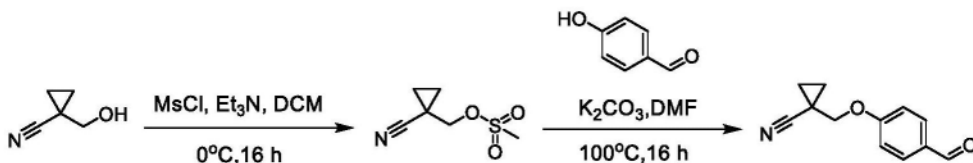
[0384] 3-(吡啶-2-基氨基)苯甲醛

[0385] 将氧化锰(IV)(208mg,24.4mmol)加入到(3-(吡啶-2-基氨基)苯基)甲醇(240mg,1.2mmol)的DCM(10mL)溶液中,反应在室温下搅拌16小时。用H<sub>2</sub>O(50mL)稀释反应物,用EtOAc(2×50mL)萃取。减压浓缩有机相,残余物通过硅胶柱色谱纯化(用DCM/MeOH=20/1洗脱),得到黄色油状标题化合物(180mg,75.6%)。ESI-MS(EI<sup>+</sup>,m/z):199.09。

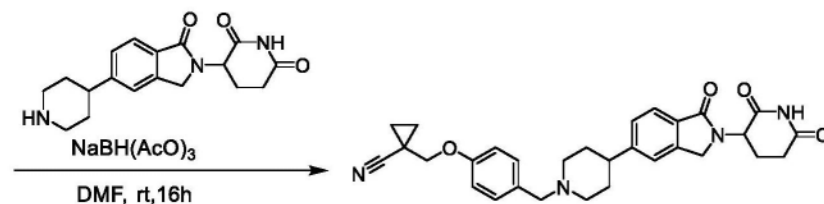
[0386] 3-(1-氧代-5-(1-(3-(吡啶-2-基氨基)苄基)哌啶-4-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(42)

[0387] 使用如化合物43(实施例5)所述的类似方法,将3-(吡啶-2-基氨基)苯甲醛转化成化合物42。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.97(s,1H),8.99(s,1H),8.21-8.11(m,2H),7.72-7.67(m,1H),7.64(d,J=7.8Hz,1H),7.55-7.52(m,2H),7.49(s,1H),7.40(dd,J=7.9,1.4Hz,1H),7.20(t,J=7.8Hz,1H),6.87-6.80(m,2H),6.74-6.71(m,1H),5.10(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.42(d,J=17.2Hz,1H),4.28(d,J=17.2Hz,1H),2.98(d,J=11.5Hz,2H),2.94-2.84(m,1H),2.59(d,J=18.1Hz,2H),2.39(dd,J=13.1,4.5Hz,1H),2.09(t,J=11.3Hz,2H),2.03-1.93(m,1H),1.80-1.67(m,4H)。ESI-MS(EI<sup>+</sup>,m/z):510.35。

[0388] 实施例6:1-((4-((4-(2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)甲基)环丙烷-1-腈(45)的合成-一般方法D



[0389]



[0390] (1-氰基环丙基) 甲基磺酸甲酯

[0391] 将1-(羟甲基) 环丙烷-1-腈(680mg, 5.15mmol) 在DCM(10mL) 中的溶液冷却至0℃并搅拌10分钟。加入TEA(1.56g, 15.45mmol), 然后将反应在0℃保持1小时。缓慢加入MsCl(1.18g, 10.3mmol), 将反应搅拌16小时。用DCM(20mL) 和水(20mL) 稀释反应混合物, 分离有机相, 用水(20mL) 和盐水(20mL) 洗涤。减压浓缩有机相, 残余物通过硅胶柱色谱纯化(用EtOAc/石油醚=1/5洗脱), 得到标题化合物, 为白色固体(420mg, 46.6%)。

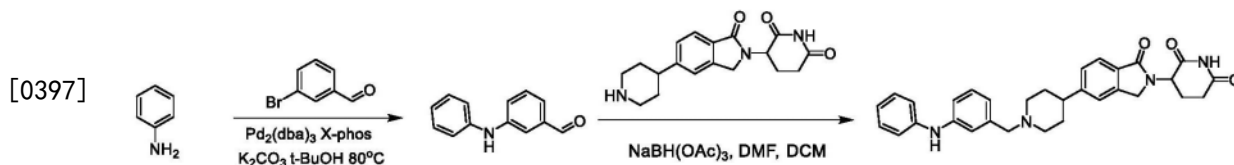
[0392] 1-((4-甲酰基苯氧基) 甲基) 环丙烷-1-腈

[0393] 向苯酚(474mg, 3.89mmol)、(1-氰基环丙基) 甲基磺酸甲酯(680mg, 3.89mmol) 在DMF(20mL) 中的溶液中加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1074mg, 7.78mmol), 并在100℃下搅拌反应物16小时。然后浓缩反应物, 然后用EtOAc(50mL) 稀释残余物, 用水(20mL) 和盐水(20mL) 洗涤有机相。然后减压浓缩有机相, 残留物用硅胶柱色谱纯化(用EtOAc/石油醚=1/3洗脱), 得到标题化合物, 为黄色固体(300mg, 38.4%)。

[0394] 1-((4-((4-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基) 哌啶-1-基) 甲基) 苯氧基) 甲基) 环丙烷-1-腈(45)

[0395] 使用与化合物43(实施例5) 所述类似的程序, 将1-((4-甲酰基苯氧基) 甲基) 环丙烷-1-腈转化为化合物45。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ10.98(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.63(d, J=7.8Hz, 1H), 7.48(s, 1H), 7.38(dd, J=7.9, 1.3Hz, 1H), 7.27(d, J=8.5Hz, 2H), 6.97-6.87(m, 2H), 5.09(dd, J=13.2, 5.1Hz, 1H), 4.45-4.20(m, 2H), 4.00(s, 2H), 3.57(s, 2H), 3.07-2.82(m, 3H), 2.62(dd, J=28.5, 14.3Hz, 3H), 2.37(qd, J=13.4, 4.6Hz, 1H), 2.18(t, J=11.5Hz, 2H), 2.03-1.91(m, 1H), 1.84-1.64(m, 4H), 1.40-1.33(m, 2H), 1.20-1.10(m, 2H). ESI-MS(EI+, m/z): 513.15。

[0396] 实施例7: 3-(1-氧代-5-(1-(3-(苯氨基) 苄基) 哌啶-4-基) 异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮(46) 的合成-一般方法E



[0398] 3-(苯氨基) 苯甲醛

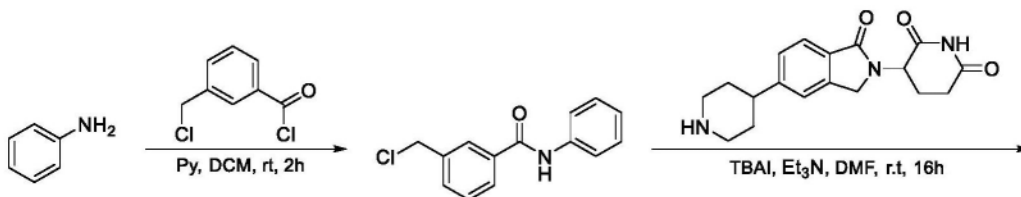
[0399] 将苯胺(1.0g, 10.7mmol)、3-溴苯甲醛(2.0g, 10.7mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(600mg, 0.64mmol)、x-phos(600mg, 1.2mmol) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.0g, 21.4mmol) 在叔丁醇(50mL) 中的溶液在80℃下搅拌过夜。在减压下浓缩反应物, 残余物通过硅胶柱色谱纯化(用石油醚/EtOAc=5/1洗脱), 得到标题化合物, 为黄色固体(400mg, 10%)。

[0400] 3-(1-氧代-5-(1-(3-(苯氨基) 苄基) 哌啶-4-基) 异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮(46)

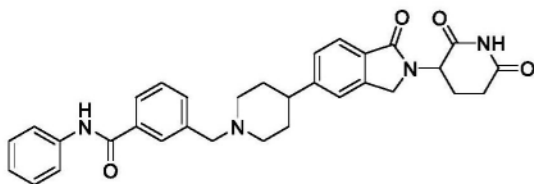
[0401] 使用与化合物43(实施例5) 所述类似的程序, 将3-(苯基氨基) 苯甲醛转化为化合物46。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.98(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.64(d, J=7.9Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.40(d, J=7.8Hz, 1H), 7.20(dt, J=20.1, 7.9Hz, 3H), 7.07(d, J=7.9Hz, 3H), 6.96(d, J=8.1Hz, 1H), 6.85-6.74(m, 2H), 5.10(dd, J=13.3, 5.0Hz, 1H), 4.42(d, J=17.2Hz, 1H), 4.28(d, J=17.3Hz, 1H), 3.46(s, 2H), 2.96(d, J=11.3Hz, 2H), 2.92-2.85(m, 1H), 2.69-

2.55 (m, 2H), 2.45-2.34 (m, 1H), 2.08 (t,  $J=12.0\text{Hz}$ , 2H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.84-1.64 (m, 4H). ESI-MS (EI<sup>+</sup>,  $m/z$ ): 509.25。

[0402] 实施例8:3-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)甲基)-N-苯基苯甲酰胺(86)的合成-一般方法F



[0403]



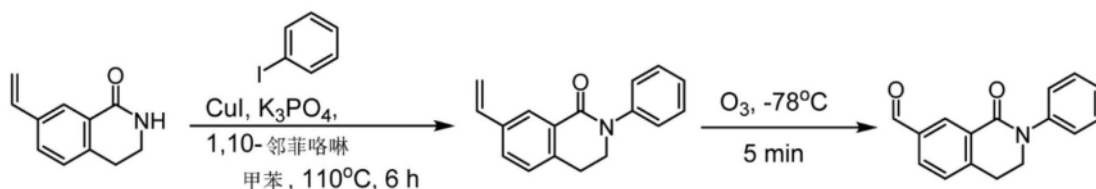
[0404] 3-(氯甲基)-N-苯基苯甲酰胺

[0405] 将吡啶 (261mg, 3.3mmol) 加入苯胺 (100mg, 1.1mmol) 和 3-(氯甲基)苯甲酰氯 (203mg, 1.1mmol) 在 DCM (2mL) 中的溶液中, 并将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物减压浓缩, 并将粗混合物通过硅胶柱色谱 (洗脱石油醚/EtOAc=10/1) 纯化, 得到标题化合物, 为白色固体 (111mg, 53.4%)。

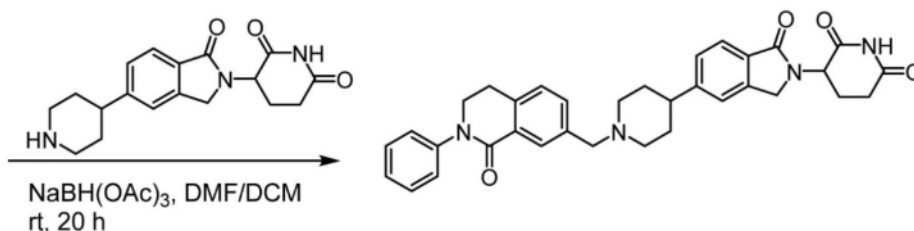
[0406] 3-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)甲基)-N-苯基苯甲酰胺 (86)

[0407] 将 3-(氯甲基)-N-苯基苯甲酰胺 (100mg, 0.41mmol)、3-(1-氧代-5-(哌啶-4-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (133mg, 0.41mmol)、NaI (149mg, 0.41mmol) 和 Et<sub>3</sub>N (414mg, 4.1mmol) 在 DMF (2mL) 中的悬浮液在室温下搅拌 16 小时。通过硅藻土过滤反应混合物, 减压浓缩滤液, 得到粗产物, 将其通过制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物, 为白色固体 (25mg)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.97 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.01-7.86 (m, 2H), 7.77 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.64 (t,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.59-7.48 (m, 2H), 7.38 (dt,  $J=15.6, 7.9\text{Hz}$ , 3H), 7.11 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 5.09 (dd,  $J=13.3, 5.1\text{Hz}$ , 1H), 4.42 (d,  $J=17.3\text{Hz}$ , 1H), 4.29 (d,  $J=17.2\text{Hz}$ , 1H), 3.86 (s, 1H), 3.12 (s, 2H), 2.88 (d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 2H), 2.76 (s, 1H), 2.59 (d,  $J=18.2\text{Hz}$ , 1H), 2.44-2.33 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.82 (d,  $J=14.9\text{Hz}$ , 3H). ESI-MS (EI<sup>+</sup>,  $m/z$ ): 537.24。

[0408] 实施例9:3-(1-氧代-5-(1-((1-氧代-2-苯基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)甲基)哌啶-4-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(105)的合成-一般方法G



[0409]



[0410] 2-苯基-7-乙烯基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮

[0411] 将7-乙烯基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮(800mg, 4.62mmol)、碘苯(1886mg, 9.25mmol)、CuI(351mg, 1.85mmol)、1,10-邻菲咯啉(333mg, 1.85mmol)和 $K_3PO_4$ (2450mg, 11.56mmol)在甲苯(20mL)中的溶液在氮气下于110°C搅拌过夜。反应混合物在EtOAc(50mL)和水(20mL)之间分配,有机相用水(25mL)、盐水(25mL)洗涤,用 $Na_2SO_4$ 干燥,减压浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱纯化(用己烷/EtOAc=10/1洗脱),得到标题化合物,为黄色固体(400mg, 34.7%)。

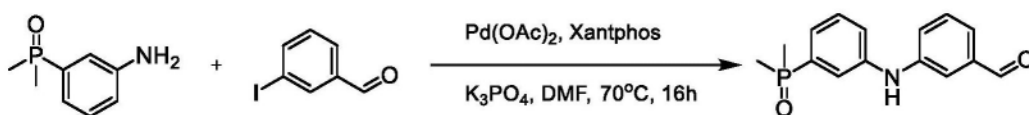
[0412] 1-氧代-2-苯基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲醛

[0413] 将2-苯基-7-乙烯基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮(400mg, 1.60mmol)在DCM(4mL)和MeOH(10mL)的混合物中的溶液在-78°C搅拌5分钟,臭氧鼓泡整个反应。然后真空浓缩反应混合物,残余物通过制备硅胶TLC纯化,得到黄色油状标题化合物(240mg, 24.8%)。

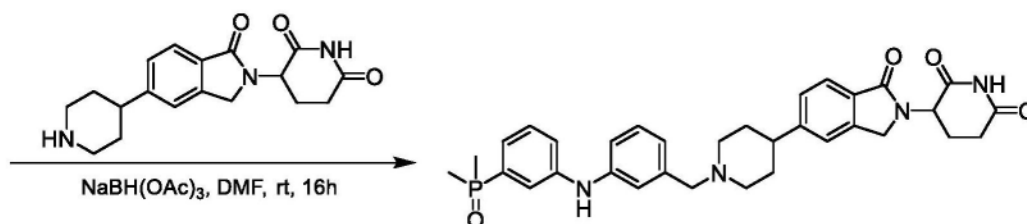
[0414] 3-(1-氧代-5-(1-((1-氧代-2-苯基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)甲基)哌啶-4-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(105)

[0415] 将1-氧代-2-苯基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲醛(100mg, 0.39mmol)、3-(1-氧代-5-(哌啶-4-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(174mg, 0.48mmol)和 $NaBH(OAc)_3$ (169mg, 0.79mmol)在DMF(2mL)和DCM(2mL)的混合物中的溶液室温搅拌过夜。然后将反应混合物浓缩至约2mL(除去大部分DCM)并过滤。通过制备HPLC纯化滤液,得到标题化合物,为白色固体(30mg, 13.3%)。 $^1H$  NMR(400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10.96(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.65-7.61(m, 1H), 7.51-7.47(m, 2H), 7.41(q,  $J=6.3, 4.8$ Hz, 6H), 7.33(d,  $J=7.8$ Hz, 1H), 7.26(tt,  $J=5.8, 2.4$ Hz, 1H), 5.09(dd,  $J=13.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.45-4.23(m, 2H), 3.95(t,  $J=6.4$ Hz, 2H), 3.56(s, 2H), 3.11(t,  $J=6.1$ Hz, 2H), 2.91(dd,  $J=21.5, 11.2$ Hz, 3H), 2.70-2.55(m, 2H), 2.38(qd,  $J=13.1, 4.3$ Hz, 1H), 2.10(t,  $J=11.3$ Hz, 2H), 2.03-1.94(m, 1H), 1.82-1.65(m, 4H)。ESI-MS( $EI^+$ ,  $m/z$ ): 549.28。

[0416] 实施例10:3-(5-(1-(3-((3-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)苄基)哌啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(135)的合成-一般方法H



[0417]



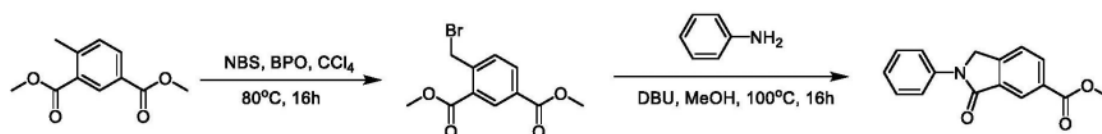
[0418] 3-((3-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)苯甲醛

[0419] 将 3-氨基苯基)二甲基氧化膦(100mg, 0.59mmol)、3-碘代苯甲醛(165mg, 0.71mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(6.6mg, 0.03mmol)、Xantphos(17mg, 0.03mmol)和K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(150mg, 0.71mmol)在DMF(2mL)中的溶液在70°C下搅拌16小时。然后将反应混合物减压浓缩,并通过硅胶柱色谱法(洗脱石油醚/EtOAc=4/1)纯化,得到标题化合物,为白色固体(50mg, 26.4%)。

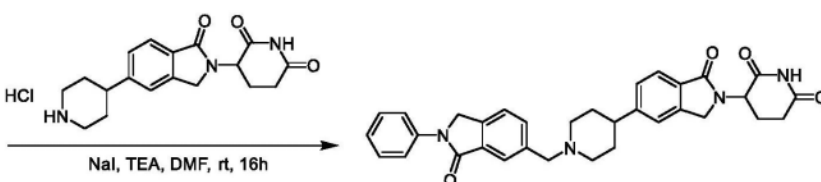
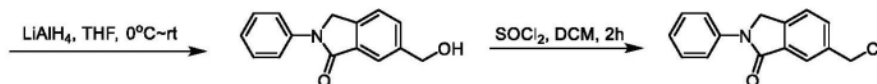
[0420] 3-(5-(1-(3-((3-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)苄基)哌啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(135)

[0421] 使用与化合物43(实施例5)所述类似的步骤,将3-((3-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)苯甲醛转化为化合物135。<sup>1</sup>H NMR:(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.99(s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.64(d, J=7.9Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.48-7.42(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.34(m, 1H), 7.21(t, J=7.8Hz, 2H), 7.17-7.10(m, 2H), 6.99(m, 1H), 6.84(m, 1H), 5.10(m, 1H), 4.42(d, J=17.2Hz, 1H), 4.28(d, J=17.2Hz, 1H), 3.47(s, 2H), 2.96(d, J=10.7Hz, 2H), 2.92-2.85(m, 1H), 2.61(t, J=16.2Hz, 2H), 2.39(m, 1H), 2.13-2.05(m, 2H), 2.02-1.95(m, 1H), 1.74(d, J=16.2Hz, 4H), 1.63(s, 3H), 1.60(s, 3H)。ESI-MS(EI<sup>+</sup>, m/z): 585.26。

[0422] 实施例11:3-(1-氧代-5-(1-((3-氧代-2-苄基异吲哚啉-5-基)甲基)哌啶-4-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(146)的合成-一般方法I



[0423]



[0424] 4-(溴甲基)间苯二甲酸二甲酯

[0425] 将4-甲基间苯二甲酸二甲酯(15.3g,73.48mmol)、NBS(15.69g,88.18mmol)和BPO(1.78g,7.35mmol)在 $\text{CCl}_4$ (210mL)中的溶液在85℃下搅拌16小时。减压除去溶剂,残余物通过硅胶柱色谱纯化(用石油醚/EtOAc=80/1洗脱),得到标题化合物,为黄色固体(10g,48%)。

[0426] 3-氧代-2-苯基异吲哚啉-5-羧酸甲酯

[0427] 将4-(溴甲基)间苯二甲酸二甲酯(10g,34.71mmol)、苯胺(3.23g,34.71mmol)和DBU(10.57g,69.42mmol)在甲醇(200mL)中的溶液在70℃下搅拌16小时。在减压下除去溶剂,得到黄色固体形式的粗标题化合物(5.07g,54.5%),其无需进一步纯化即可使用。

[0428] 6-(羟甲基)-2-苯基异吲哚啉-1-酮

[0429] 在0℃下搅拌3-氧代-2-苯基异吲哚啉-5-羧酸甲酯(5.07g,18.98mmol)在THF(40mL)中的溶液,然后缓慢加入 $\text{LiBH}_4$ (37.96mL,75.92mmol,2M)。在0℃下搅拌5分钟后,将反应物温热至室温并搅拌过夜。反应混合物用DCM/MeOH(200mL,体积比20:1)和水(50mL)分配,分离有机相并用盐水(40mL)洗涤。浓缩有机相,残留物通过硅胶柱色谱纯化(用DCM/MeOH=40/1洗脱),得到标题化合物,为白色固体(3g,66.6%)。

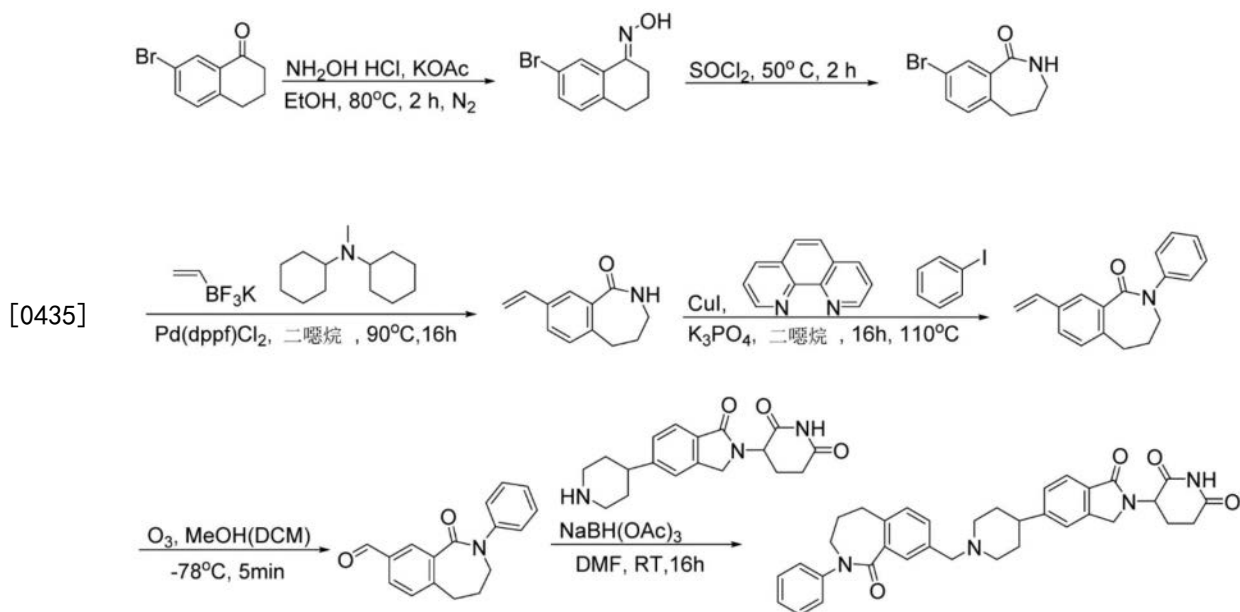
[0430] 6-(氯甲基)-2-苯基异吲哚啉-1-酮

[0431] 将亚硫酸氯(198.87mg,1.67mmol)加入到6-(羟甲基)-2-苯基异吲哚啉-1-酮(100mg,0.42mmol)的DCM(2mL)溶液中。将混合物在室温下搅拌2小时。然后将反应混合物浓缩,得到白色固体形式的粗标题化合物(100mg),其无需进一步纯化即可使用。

[0432] 3-(1-氧-5-(1-((3-氧-2-苯基异吲哚啉-5-基)甲基)哌啶-4-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(146)

[0433] 将6-(氯甲基)-2-苯基异吲哚啉-1-酮(80mg,0.31mmol)、3-(1-氧代-5-(哌啶-4-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(112.9mg,0.31mmol)、NaI(46.53mg,0.31mmol)和TEA(314.12mg,3.1mmol)的DMF(2mL)溶液在室温下搅拌16小时。然后通过制备型HPLC纯化反应混合物,得到标题化合物,为白色固体(16.6mg,9.7%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.00(s,1H),7.94(d,J=8.7Hz,2H),7.76(s,1H),7.69-7.63(m,3H),7.54(s,1H),7.49-7.43(m,3H),7.20(t,J=7.4Hz,1H),5.15-5.10(m,1H),5.04(s,2H),4.44(d,J=17.4Hz,1H),4.30(d,J=17.2Hz,1H),3.67(s,2H),2.98(d,J=11.6Hz,2H),2.75-2.61(m,2H),2.58(d,J=11.8Hz,1H),2.41(dd,J=11.4,5.1Hz,1H),2.15(t,J=11.0Hz,2H),2.05-1.97(m,1H),1.80(s,4H)。

[0434] 实施例12:3-(1-氧代-5-(1-((1-氧代-2-苯基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂环庚烯-8-基)甲基)哌啶-4-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(183)的合成-一般方法J



[0436] 7-溴-3,4-二氢喹-1(2H)-酮肟

[0437] 7-溴-3,4-二氢喹-1(2H)-酮(10.0g, 44.43mmol),  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (3.4g, 48.87mmol) 和  $\text{KOAc}$  (6.54g, 66.64mmol) 的乙醇(200mL)溶液在 $\text{N}_2$ 下于 $80^\circ\text{C}$ 搅拌2小时。浓缩溶液, 过滤固体残余物, 用水洗涤, 干燥, 得到粗标题化合物(14.3g), 其无需进一步纯化即可使用。

[0438] 8-溴-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂卓-1-酮

[0439] 将7-溴-3,4-二氢喹-1(2H)-酮肟(5.00g, 20.83mmol) 在 $\text{SOCl}_2$  (37.5mL) 中的溶液在 $50^\circ\text{C}$ 下搅拌2小时。将反应物浓缩并将残余物冷却至 $0^\circ\text{C}$ 。缓慢加入Sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$ , 然后用EtOAc(200mL)萃取该aq. 悬浮液。分离各层, 干燥有机相, 减压浓缩。由硅胶柱色谱法提纯获得标题化合物(3.6g)。

[0440] 8-乙烯基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂卓-1-酮

[0441] 8-溴-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[C]氮杂卓-1-酮(2.60g, 10.9mmol)、三氟(乙烯基)-硼烷-钾盐(2.93g, 21.8mmol)、N-环己基-N-甲基环己胺(4.26g, 21.8mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (798.6mg, 1.09mmol) 在1,4-二噁烷(50mL)中的溶液在 $\text{N}_2$ 下在 $90^\circ\text{C}$ 搅拌16h。溶液用EtOAc(100mL)和 $\text{H}_2\text{O}$ (30mL)分配。分离有机相, 并用水( $2 \times 30\text{mL}$ )洗涤, 用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 浓缩, 得到粗产物。通过硅胶柱色谱纯化得到标题化合物(2.8g)。

[0442] 2-苯基-8-乙烯基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂卓-1-酮

[0443] 8-乙烯基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂卓-1-酮(800.0mg, 4.28mmol)、碘苯(4.36g, 21.40mmol)、 $\text{CuI}$  (325.1mg, 1.71mmol)、1,10-菲咯啉(308.0mg, 1.71mmol) 和 $\text{K}_3\text{PO}_4$  (2.72g, 12.83mmol) 在1,4-二噁烷(16mL)中的溶液在 $\text{N}_2$ 下在 $110^\circ\text{C}$ 搅拌16小时。溶液用EtOAc(100mL)和 $\text{H}_2\text{O}$ (30mL)分配。分离有机相, 用水( $2 \times 30\text{mL}$ )洗涤, 用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 浓缩, 得到粗产物。通过硅胶柱色谱纯化得到标题化合物(600mg)。

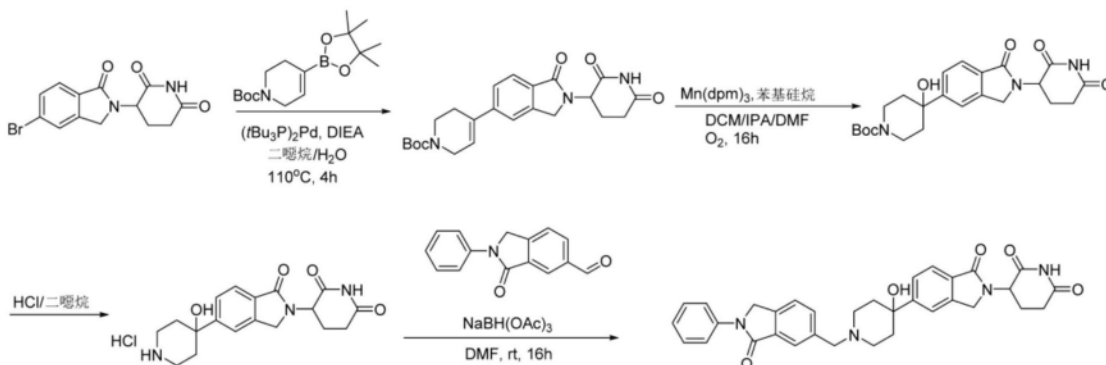
[0444] 1-氧代-2-苯基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂卓-8-甲醛

[0445] 在 $-78^\circ\text{C}$ 下搅拌2-苯基-8-乙烯基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[C]氮杂卓-1-酮(300mg, 1.14mmol) 在MeOH(5mL)中的溶液, 并将臭氧气体鼓入反应混合物中10分钟。然后将反应物温热至室温, 减压浓缩得到残余物。通过硅胶制备TLC(石油醚:EtOAc=1:1)纯化, 得到标题化合物(100mg)。

[0446] 3-(1-氧代-5-(1-((1-氧代-2-苯基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂环庚烯-8-基)甲基)哌啶-4-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(183)

[0447] 使用与化合物43(实施例5)所述类似的程序,将1-氧代-2-苯基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂卓-8-甲醛转化为化合物183。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.96(s,1H),7.63(d,J=7.8Hz,1H),7.54(d,J=1.6Hz,1H),7.52(s,1H),7.46-7.40(m,6H),7.30-7.26(m,2H),5.08(m,J=13.4,5.1Hz,1H),4.42(d,J=17.3Hz,1H),4.28(d,J=17.3Hz,1H),3.56(s,2H),2.98-2.86(m,6H),2.68-2.58(m,2H),2.38(m,J=13.1,4.6Hz,1H),2.16-1.92(m,6H),1.82-1.68(m,4H)。ESI-MS(EI<sup>+</sup>,m/z):577.35。

[0448] 实施例13:3-(5-(4-羟基-1-((3-氧代-2-苯基异吲哚啉-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(200)的合成-一般方法K



[0449]

[0450] 4-(2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

[0451] 将DIEA(4.8g,37.2mmol)和双(三叔丁基膦)钯(1.9g,3.72mmol)加入到3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(6g,18.6mmol)和N-Boc-1,2,5,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯(22.92g,74.4mmol)的1,4-二噁烷/H<sub>2</sub>O(120mL,v:v,20/1)溶液中。在N<sub>2</sub>气氛下,将反应混合物在110°C搅拌4小时。过滤反应混合物,得到澄清的有机溶液。将溶液浓缩得到粗残余物,用DCM/石油醚(1:1)滴定得到固体,过滤并干燥得到粗标题化合物(7.2g,91.1%),其无需进一步纯化即可使用。

[0452] 4-(2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0453] 将苯基硅烷(2.0g,18.3mmol)加入到4-(2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(3.9g,9.2mmol)和Mn(dpm)<sub>3</sub>(2.8g,4.6mmol)在DCM/iPrOH/DMF(60mL,v:v:v,5/5/1)中的溶液中。在O<sub>2</sub>气氛下,将反应混合物在0°C搅拌16小时。然后加入Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>的盐水溶液(20mL),混合物在室温下搅拌2小时。加入盐水(60mL)并分离有机相。用EtOAc(3×100mL)萃取水相。将合并的有机层干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并浓缩得到粗产物,将其通过硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物,为黄色固体(1.5g,36.9%)。

[0454] 3-(5-(4-羟基哌啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐

[0455] 在密封的烧瓶中放入4-(2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(500mg,1.1mmol)和HCl(4.0M在1,4-二噁烷中,5mL)。将悬浮液在室温下搅拌2小时,然后浓缩反应混合物,得到黄色固体形式的粗标题化合物(480mg,定量),其无需进一步纯化即可使用。

[0456] 3-(5-(4-羟基-1-((3-氧代-2-苯基异吲哚啉-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(200)

[0457] 将4-(2-(2,6-二氧代异吲哚啉-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(20.00mg,0.084mmol)、3-(5-(4-羟基哌啶-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(32.02mg,0.084mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(53.60mg,0.24mmol)的DMF(1mL)悬浮液在室温下搅拌16小时。通过LC-MS监测反应显示40%的转化率。将悬浮液过滤,得到澄清的有机相,将其通过制备型HPLC纯化,得到标题化合物,为白色固体(4.4mg,9.2%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.98(s,1H),7.92(s,2H),7.75(s,2H),7.66(s,4H),7.44(s,2H),7.18(s,1H),5.14-5.00(m,4H),4.44(d,J=20.8Hz,1H),4.29(d,J=18.9Hz,1H),3.66(s,2H),3.03-2.80(m,2H),2.66(s,2H),2.42-2.29(m,2H),2.00(d,J=4.5Hz,4H),1.61(d,J=11.5Hz,2H)。ESI-MS(EI<sup>+</sup>,m/z):565.3。

[0458] 实施例14:液相色谱质谱(LCMS)数据

[0459] 使用Shimadzu LC-20AD系列(二元泵和二极管阵列检测器)和安捷伦Poroshell 120EC-C18色谱柱(2.7μm,4.6×50mm)进行反应监测和最终化合物表征。流动相:A:0.05%甲酸盐水溶液(v/v),B:0.05%甲酸乙腈溶液(v/v)。流速:25℃时1mL/min。MS:2020,四极杆LC/MS,离子源:API-ESI,TIC:100~900m/z;干燥气体流量:15L/min;雾化器压力:1.5L/min;干燥气体温度:250℃,Vcap:4500V。

[0460] 表1.本发明化合物的LCMS数据

[0461]

化合物#	质谱计算 值	质谱实测值 (M+H)	化合物#	质谱计算 值	质谱实测值 (M+H)
2	433.2	434.2	99	587.2	588.3
9	510.2	511.4	100	527.2	528.3
10	526.3	527.4	101	510.2	511.3
33	516.2	517.2	102	510.2	511.3
35	446.2	447.2	103	563.3	564.3
36	494.2	495.3	104	562.3	563.3
37	460.2	461.2	105	562.3	563.4
38	528.2	529.2	106	577.3	578.4
40	432.2	433.2	107	510.2	511.3
41	432.2	433.3	108	563.3	564.5
42	509.2	510.3	109	576.2	577.4
43	510.2	511.3	110	550.6	551.3
45	512.2	513.2	111	562.6	563.4
46	508.3	509.2	112	515.3	516.3
48	577.3	578.4	113	548.2	549.4
50	536.2	537.2	114	500.2	501.2
51	548.2	549.4	115	510.2	511.3
53	572.2	573.3	116	510.2	511.2

[0462]

56	501.2	502.3	117	548.2	549.3
57	515.3	516.3	118	549.2	550.5
58	598.2	599.2	119	510.2	511.3
59	598.2	599.4	120	509.2	510.4
60	576.2	577.4	121	548.2	549.2
62	578.2	579.4	122	510.2	511.4
64	562.2	563.3	123	548.2	549.3
67	493.2	494.3	124	549.2	550.3
72	403.2	404.2	125	549.2	550.4
73	417.2	418.1	126	527.2	528.1
79	572.2	573.4	127	510.2	511.1
80	584.2	583.15 (M-H)	128	549.2	550.3
81	586.2	587.4	129	549.2	550.3
84	614.2	615.4	130	538.2	539.4
85	550.3	551.3	131	537.2	538.4
86	536.2	537.3	132	527.2	528.1
87	510.2	511.2	133	527.2	528.3
91	572.2	573.3	134	584.3	585.2
92	586.2	587.4	135	584.3	585.4
93	500.2	501.2	136	584.2	585.3
94	512.2	513.4	137	509.2	510.3

[0463]	95	548.2	549.4	138	612.3	613.3
	96	516.2	517.4	139	510.2	511.3
	97	550.2	551.4	140	612.3	613.4
	98	586.2	587.5	141	537.2	538.4

[0464] 表1.续

	<u>化合物#</u>	<u>质谱计算</u> 值	<u>质谱实测值</u> (M+H)	<u>化合物#</u>	<u>质谱计算</u> 值	<u>质谱实测</u> 值(M+H)
	142	509.2	510.3	187	527.2	528.3
	143	563.2	564.4	188	528.2	529.4
	144	536.2	537.4	190	510.2	511.3
	145	509.2	510.4	191	499.2	500.4
	146	548.2	549.4	193	525.2	526.2
	147	500.2	501.4	195	526.2	527.4
[0465]	148	515.2	516.3	196	526.2	527.2
	149	510.2	511.2	197	543.2	544.3
	150	493.2	494.4	198	543.2	544.2
	151	542.3	543.4	200	564.2	565.4
	152	562.2	563.4	202	579.2	580.2
	153	529.3	530.4	203	483.2	484.2
	154	592.3	593.4	204	483.2	484.2
	155	556.3	557.8	205	469.2	470.2

[0466]

156	537.2	536.30 (M-H)	206	509.2	510.1
157	573.2	574.2	207	467.2	468.2
158	536.2	537.4	208	498.2	500.2
159	540.3	541.5	209	528.2	529.4
160	605.3	606.8	210	419.2	420.5
161	514.3	515.2	211	431.2	432.2
162	592.2	593.4	212	447.2	448.3
163	515.3	516.4	213	566.2	567.4
164	578.2	579.4	214	562.3	563.5
165	628.2	629.4	215	562.3	563.4
166	576.3	577.5	216	562.3	563.4
167	598.2	599.3	217	564.2	656.3
168	586.7	587.2	218	564.2	565.4
169	576.7	577.2	219	580.2	581.2
170	550.3	551.2	220	565.2	566.3
172	549.2	550.3	221	567.2	568.3
173	549.2	550.3	222	555.2	556.3
174	566.2	567.3	223	555.2	556.2
175	566.2	567.4	224	555.2	556.2
176	582.2	583.3	225	571.2	572.3

[0467]	177	591.2	592.4	226	528.2	529.3
	178	550.2	551.4	227	544.2	545.3
	179	573.2	574.3	228	524.3	525.4
	180	566.2	567.4	229	524.3	525.4
	182	564.3	565.4	230	546.2	547.3
	183	576.3	577.4	231	542.2	543.4
	184	577.3	578.4	232	524.3	525.5
	185	578.3	579.3	233	515.2	516.2
	186	534.2	535.4	234	577.2	578.2

[0468] 表1.续

[0469]	化合物#	质谱计算 值	质谱实测值 (M+H)	化合物#	质谱计算 值	质谱实测 值(M+H)
	235	578.2	579.2	258	451.2	452.2
	236	560.2	561.2	260	490.2	491.2
	237	458.2	459.2	261	463.2	464.3
	238	458.2	459.1	262	463.2	464.1
	239	458.2	459.2	263	463.2	464.1
	240	516.2	517.2	264	447.2	448.2
	241	490.2	491.1	265	447.2	448.2
	242	490.2	491.1	266	447.2	448.2
	243	469.2	470.1	267	467.2	468.0

[0470]

244	469.2	470.1	268	467.2	468.1
245	469.2	470.2	269	447.2	448.2
246	475.2	476.2	270	473.2	474.2
247	498.2	500.1	271	513.2	514.2
248	498.2	500.2	272	505.2	506.2
249	501.2	502.2	273	509.2	510.2
250	501.2	502.1	274	509.2	510.1
251	501.2	502.1	275	489.2	490.1
252	525.2	526.2	276	539.2	540.2
253	525.2	526.1	277	539.2	540.2
254	485.2	486.2	278	526.3	527.2
255	485.2	486.2	279	484.2	485.2
256	451.2	452.1	280	484.2	485.2
257	451.2	452.2	281	516.2	517.2

[0471] 实施例15:细胞降解GFP分析

[0472] 将IKZF1、IKZF2、GSPT1亚克隆到哺乳动物pcDNA5/FRT载体(氨苄青霉素和潮霉素B抗性)中,所述载体经修饰以含有MCS-eGFP-P2A-mCherry。使用Flip-In 293系统产生表达eGFP-蛋白融合体和mCherry报告基因的稳定细胞系。将质粒(0.3 $\mu$ g)和pOG44(4.7 $\mu$ g) DNA在100 $\mu$ L含有0.05mg/mL Lipofectamine 2000 (Invitrogen<sup>TM</sup>)的Opti-MEM I (Gibco<sup>®</sup>, Life Technologies<sup>TM</sup>)培养基中预孵育20分钟,并加入到6孔板形式(Falcon<sup>®</sup>, 353046)中,每孔含有1.9mL DMEM培养基的Flip-In 293细胞中。细胞在48小时后增殖,并转移到含50 $\mu$ g/mL潮霉素B(REF 10687010, Invitrogen<sup>TM</sup>)作为选择标记的DMEM培养基中的10cm<sup>2</sup>平板(Corning, 430165)中。在2-3次传代后,使用cycle FACS (FACS Aria<sup>TM</sup> II, BD)富集表达eGFP和mCherry的细胞。

[0473] 在化合物处理前一天,将稳定表达IKZF1、IKZF2或GSPT1GFP融合体和mCherry报道基因的细胞以30-50%的融合度接种于384孔板中,每孔含50 $\mu$ L含10%FBS的FluoroBrite<sup>TM</sup> DMEM培养基(Thermo Fisher Scientific A18967)。使用D300e DigitalDispenser<sup>®</sup>(HP)分配化合物滴定液,标准化为0.5%DMSO,并与细胞一起孵育5小时。

[0474] 使用具有488nm和561nm激光的Acumen® High Content Imager (TP Labtech), 以每孔 $2\mu\text{m} \times 1\mu\text{m}$ 网格的格式, 对分析板进行立即成像。使用CellProfiler™分析结果图像。构建了一系列图像分析步骤(“图像分析管道”)。首先, 将红色和绿色通道对齐并裁剪以瞄准每个孔的中间(以避免在边缘分析大量聚集的细胞)。分别为每个孔的红色和绿色通道计算背景照明函数, 并减去该函数以校正来自各种误差源的384孔板的照明变化。然后对绿色通道应用额外的步骤, 通过选择给定尺寸(30A.U.)和给定斑点形状下的物体, 以抑制大的自动荧光伪影的分析, 并增强细胞特异性荧光的分析。然后在红色通道中识别mCherry阳性细胞, 过滤直径在8-60像素之间的物体, 并使用强度来区分成团的物体。绿色通道然后被分割成GFP阳性和阴性区域, 如果对象的至少40%与GFP阳性区域重叠, 则将该对象标记为GFP阳性。然后计算每个孔中GFP阳性细胞/mCherry阳性细胞的比例, 并重新缩放绿色和红色图像以进行可视化。使用非线性拟合可变斜率模型(GraphPad软件)计算导致5h半降解的浓度( $DC_{50}, 5h$ )。

[0475] 结果显示在图1A-图1C中。他们表明被测试的本发明化合物在细胞中有效降解IKZF2。

#### [0476] 实施例16: HiBit-IKZF2分析

[0477] 通过CRISPR/Cas9介导的HiBit肽标签(Promega™)插入IKZF2基因座的N-末端(Neon™转染系统), 将HiBit蛋白标签系统应用于MOLT4细胞。得到的HiBit-Helios稳定细胞系按照从 $10\mu\text{M}$ 到 $0.00026\mu\text{M}$ 的13点浓度方案, 用下列化合物一式三份处理。在指定的时间点, 使用Nano-Glo® HiBit Lytic Detection System(Promega™)检测处理细胞中HiBit标签的生物发光: 标签的丰度与发光水平成比例。用DMSO标准化后, 绘制剂量-反应曲线(GraphPad Prism), 以确定每种化合物实现50%HiBit-Helios降解的浓度点。计算从最高浓度点到最低浓度点的降解程度(发光范围), 以确定 $D_{\text{max}}$ 。

[0478] 表2. 本发明化合物的IKZF2降解

[0479]

化合物#	<u>D<sub>max</sub></u>	<u>DC<sub>50</sub></u>	化合物#	<u>D<sub>max</sub></u>	<u>DC<sub>50</sub></u>
2	+++	+++	122	+	++
10	+	++	123	++	++
33	+++	+++	124	++	++
42	++	+++	125	++	+++
43	++	+	126	++	++
45	++	++	127	++	++
46	++	+++	128	++	++
48	++	+	129	++	++
50	++	++	130	++	++
51	++	+++	131	++	+
58	+	++	132	++	+++
59	++	+++	133	++	+++
60	++	++	134	++	+++
62	++	+	135	++	++
80	+	+	136	++	+++
84	++	+	137	++	+++
86	++	+++	138	++	+++
91	++	+++	139	++	+

[0480]

92	++	+++	141	++	+
93	++	++	142	++	++
94	++	++	144	++	++
95	++	+++	145	++	+
97	+	++	146	+++	++
98	++	+++	147	++	+
99	+	+	148	++	++
100	++	++	149	++	+++
101	+	++	156	++	+++
102	++	++	157	++	+
103	++	++	158	++	+
104	++	++	161	+	++
105	++	+++	162	++	+++
106	+	++	165	++	+++
108	++	+++	166	++	++
109	+	+	167	++	+++
110	++	++	169	++	+++
111	+	+	170	++	++
113	+	+++	172	+	++
115	++	+++	173	++	++
116	+	+	174	++	+++

[0481]

117	+	+	175	++	+++
118	+	+	176	+++	+
119	+	+	177	++	+++
120	++	++	178	+	++
121	+	+	179	++	+++

[0482]

表2.续

[0483]

化合物#	$D_{max}$	$DC_{50}$	化合物#	$D_{max}$	$DC_{50}$
180	++	++	231	++	+++
182	++	+	232	++	++
183	++	+++	233	++	++
184	++	++	234	+++	+++
185	++	+	235	+++	+++
186	++	+	236	+++	+++
187	++	++	237	++	+++
188	++	+++	238	+++	+++
190	+	+	239	+++	+++
191	++	++	240	+++	+++
193	+++	+++	241	+++	+++
195	++	+++	242	+++	+++
196	+++	+++	243	+++	+++
197	++	+++	244	+++	+++

[0484]

198	+++	+++	245	++	+++
200	+++	+++	246	+++	+++
202	++	+++	247	+++	+++
203	+++	+++	248	+++	+++
204	+++	+++	249	+++	+++
205	+++	+++	250	+++	+++
206	+++	+++	251	+++	+++
207	+++	+++	252	+++	+++
208	+++	+++	253	++	+++
209	++	++	254	+++	+++
210	+	+	255	+++	+++
212	++	+	256	+++	+++
213	++	++	257	+++	+++
214	++	++	258	+++	+++
215	+++	++	260	++	++
216	++	+++	261	+++	+++
217	+++	+++	262	++	++
218	+++	++	263	+++	+++
219	+++	+++	264	+++	+++
220	+++	+++	265	+++	+++
221	++	+++	266	+++	+++

[0485]	222	++	+++	267	+++	+++
	223	++	++	268	+++	+++
	224	+++	+++	269	+++	+++
	225	+++	+++	270	+++	+++
	226	+	++	271	+++	+++
	227	++	+++	272	+++	+++
	228	++	++	273	+++	+++
	229	++	+++	274	++	+++
	230	++	+	275	+++	+++

[0486] 表2.续

[0487]	化合物#	$D_{max}$	$DC_{50}$	化合物#	$D_{max}$	$DC_{50}$
	276	++	+++	279	+++	+++
	277	+++	+++	280	+++	++
	278	+++	++	281	+++	+++

[0488]  $D_{max}$ : “+”是从>30%至<50%；“++”是从>50%至<70%；“+++”是>70%。

[0489]  $DC_{50}$ : “+”是从>30x10<sup>-9</sup>M至<150x10<sup>-9</sup>M；“++”是从>10x10<sup>-9</sup>M至<30x10<sup>-9</sup>M；“+++”是<10x10<sup>-9</sup>M。

[0490] 所有专利出版物和非专利出版物都表明了本发明所属领域技术人员的技能水平。所有这些出版物都通过引用并入本文，如同每个单独的出版物都被具体地和单独地指出通过引用并入本文。

[0491] 尽管本文已经参照特定实施方案描述了本发明，但是应当理解，这些实施方案仅是本发明的原理和应用的说明。因此，应当理解，在不脱离由所附权利要求限定的本发明的精神和范围的情况下，可以对说明性实施方案进行许多修改，并且可以设计出其他配置。

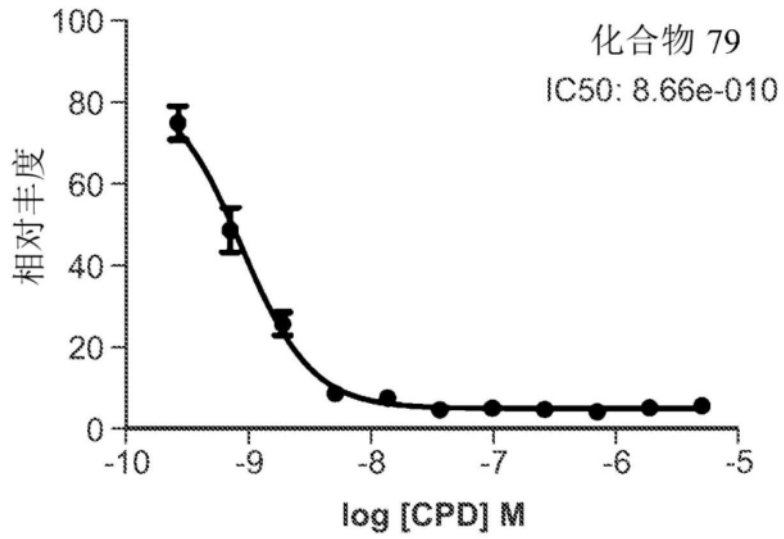


图1A

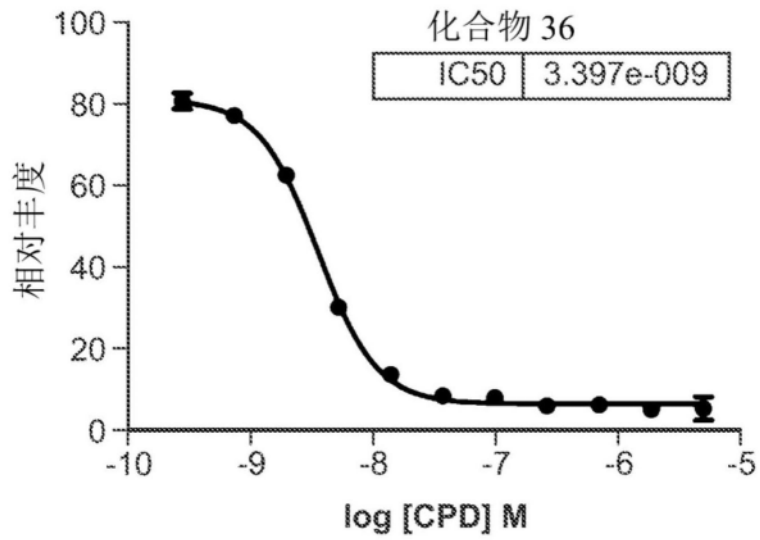


图1B

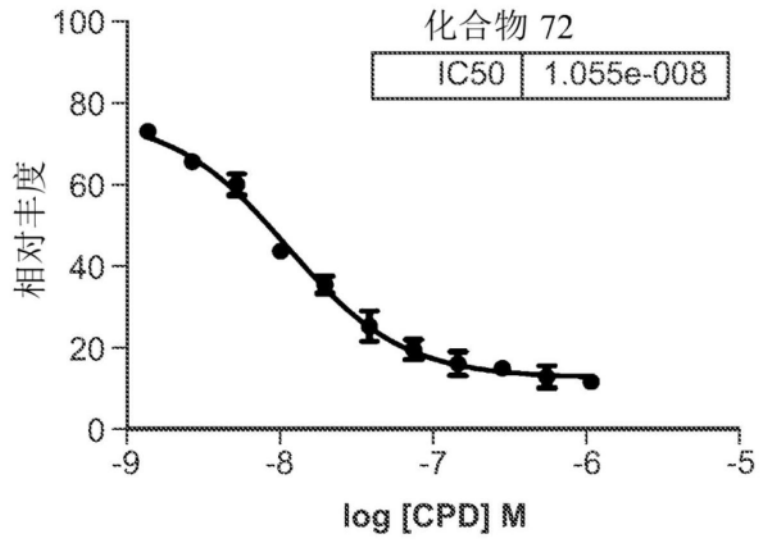


图1C