



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110062759 B

(45) 授权公告日 2022.05.24

(21) 申请号 201780069396.7

(22) 申请日 2017.09.13

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110062759 A

(43) 申请公布日 2019.07.26

(30) 优先权数据
62/393,904 2016.09.13 US(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.05.09(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/051282 2017.09.13(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/052945 EN 2018.03.22(73) 专利权人 密执安大学评议会
地址 美国密歇根州(72) 发明人 王绍梦 胡杨 秦冲 徐福明
胡建涛 周冰 陈舟
爱斯特尔·费尔南德斯-萨拉斯
白龙川 堂娜·麦凯克伦(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 周瑞

(51) Int.Cl.
C07D 498/14 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)(56) 对比文件
US 2016/0058872 A1, 2016.03.03
WO 2012151512 A2, 2012.11.08
WO 2014159392 A1, 2014.10.02
WO 2015160845 A2, 2015.10.22
Armin Walser, et al.. Triazolobenzo-
and Triazolothienodiazepines as Potent
Antagonists of Platelet Activating
Factor.《Journal of Medicinal Chemistry》
.1991, 第34卷 (第3期), 1209-1221.

审查员 王凌霄

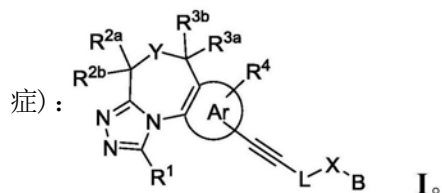
权利要求书13页 说明书124页 附图12页

(54) 发明名称

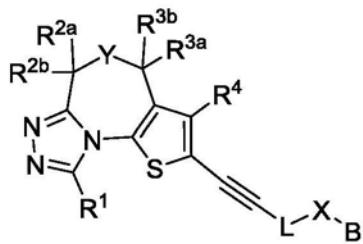
作为BET蛋白降解剂的稠合的1,4-氧氮杂草

(57) 摘要

本公开提供了由式I表示的化合物及其药学上可接受的盐、水合物和溶剂化物, 其中 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、Ar、L、X、Y和B如本说明书中所定义。本公开还提供了式I的化合物, 其用于治疗响应于BET溴结构域的降解的病况或病症 (例如癌



1. 具有式II结构的化合物：



II,

或其药学上可接受的盐，

其中：

R¹选自由氢和C₁₋₄烷基组成的组；

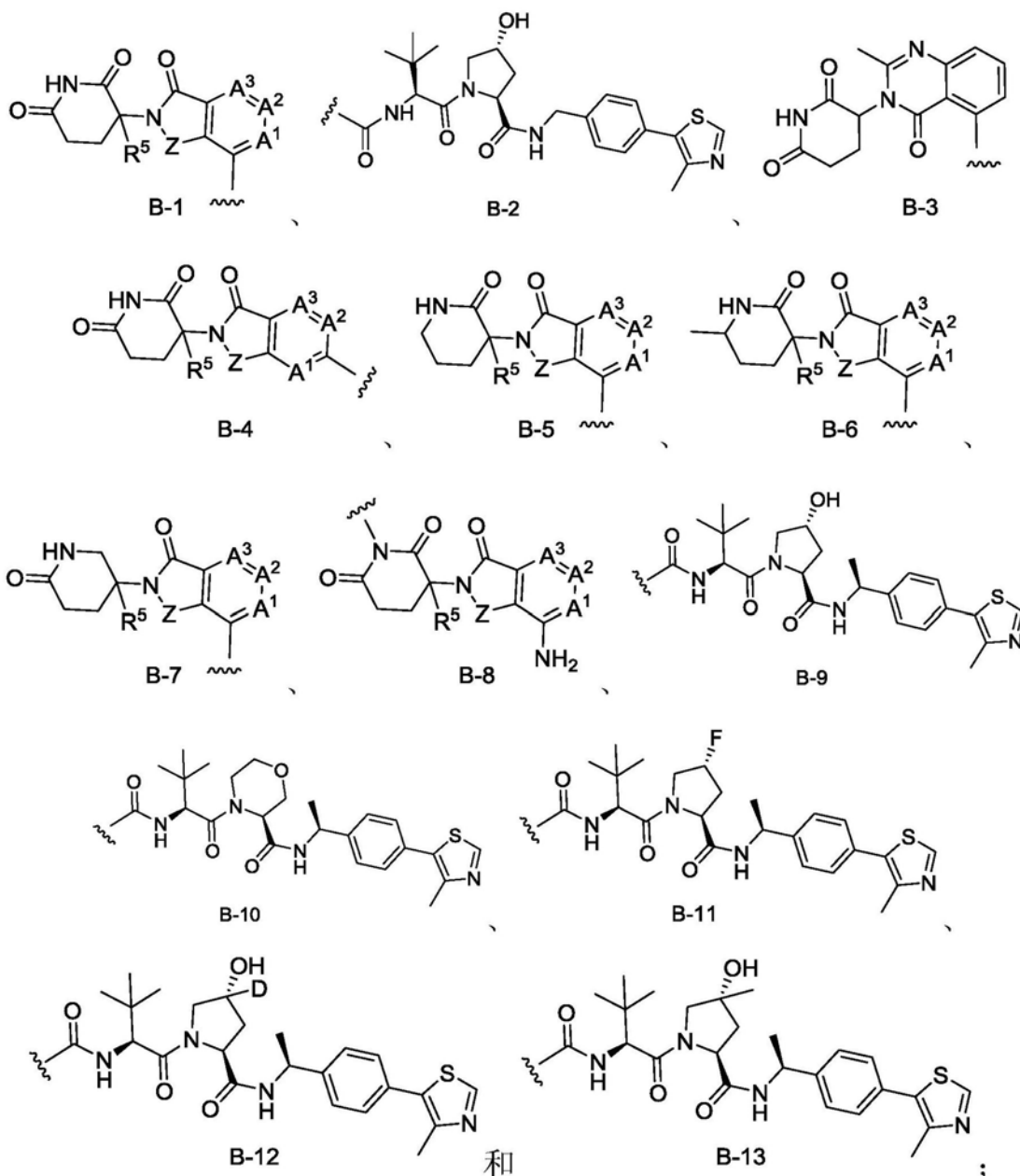
R^{2a}和R^{2b}各自独立地选自由氢、C₁₋₄烷基组成的组；

R^{3a}和R^{3b}各自独立地选自由氢和C₁₋₄烷基组成的组；

R⁴是被一个C₆-C₁₄芳基取代的C₁-C₄烷基；

Y是-O-；

B选自由以下组成的组：



L选自自由 C_1 - C_{12} 亚烷基、3至12元亚杂烷基、-A- $(CH_2)_m$ -W- $(CH_2)_n$ -、- $(CH_2)_m$ -W- $(CH_2)_u$ -O- $(CH_2)_v$ -和- $(CH_2)_m$ -W- $[(CH_2)_w-O]_x$ - $(CH_2)_v$ -组成的组；或者

L不存在；

A选自自由5元亚杂芳基和6元亚杂芳基组成的组；或者

A不存在；

W选自自由亚苯基、5元亚杂芳基、6元亚杂芳基、4至6元亚杂环基和4至6元亚环烷基组成的组；

m是0、1、2、3、4、5、6或7；

n是0、1、2、3、4、5、6、7或8；

u是0、1、2或3；

v是1、2、3或4；

每个w独立地为2、3或4；

x是2、3或4；

X选自由 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{2c})-$ 、 $-C(=O)N(R^{2d})-$ 、 $-N(R^{2e})C(=O)CH_2O-$ 和 $-N(R^{2f})C(=O)CH_2N(R^{2g})-$ 组成的组；或者

X不存在；

其中， $-N(R^{2e})C(=O)CH_2O-$ 和 $-N(R^{2f})C(=O)CH_2N(R^{2g})-$ 的羧酰胺氮原子和 $-C(=O)N(R^{2d})-$ 的碳原子与L连接；

R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 和 R^{2g} 各自独立地选自自由氢和 C_{1-4} 烷基组成的组；

Z选自由 $-CH_2$ 和 $-C(=O)-$ 组成的组；

R^5 选自自由氢、甲基和氟组成的组；

A^1 选自由 $-C(R^{16a})=$ 和 $-N=$ 组成的组；

A^2 选自由 $-C(R^{16b})=$ 和 $-N=$ 组成的组；

A^3 选自由 $-C(R^{16c})=$ 和 $-N=$ 组成的组；

R^{16a} 选自自由氢、卤素和 C_{1-4} 烷基组成的组；

R^{16b} 选自自由氢、卤素和 C_{1-4} 烷基组成的组；并且

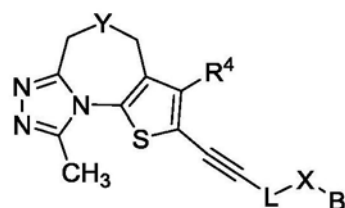
R^{16c} 选自自由氢、卤素和 C_{1-4} 烷基组成的组。

2. 根据权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 R^{3a} 和 R^{3b} 是氢。

3. 根据权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 R^1 是 C_{1-4} 烷基。

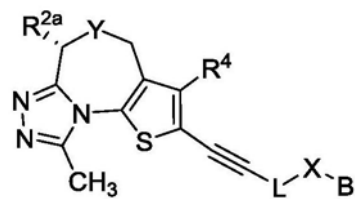
4. 根据权利要求3所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 R^1 是甲基。

5. 根据权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其具有式III：



III。

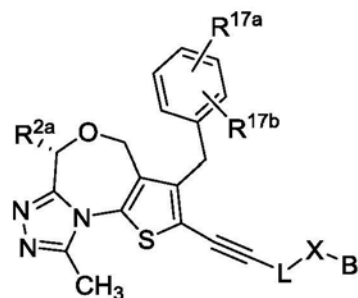
6. 根据权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其具有式V：



V,

其中 R^{2a} 是 C_{1-4} 烷基。

7. 根据权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其具有式VI：



VI,

其中：

R^{2a} 选自自由氢和 C_{1-3} 烷基组成的组;并且

R^{17a} 和 R^{17b} 各自独立地选自自由氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基和卤素组成的组。

8. 根据权利要求7所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{17a} 和 R^{17b} 各自独立地选自自由氢和卤素组成的组。

9. 根据权利要求1-8中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中L是 C_{1-12} 亚烷基。

10. 根据权利要求9所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中L选自自由 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2(CH_2)_2CH_2-$ 、 $-CH_2(CH_2)_3CH_2-$ 、 $-CH_2(CH_2)_4CH_2-$ 、 $-CH_2(CH_2)_5CH_2-$ 和 $-CH_2(CH_2)_6CH_2-$ 组成的组。

11. 根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中L是3元至12元亚杂烷基。

12. 根据权利要求11所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中:

L是 $-(CH_2)_oO-(CH_2CH_2O)_p-(CH_2)_q-$;

o是1、2或3;

p是0、1、2、3、4或5;并且

q是1、2或3。

13. 根据权利要求12所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中L选自自由以下组成的组:

$-CH_2OCH_2CH_2-$

$-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、

$-CH_2O(CH_2CH_2O)CH_2CH_2-$

$-CH_2O(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2-$ 、

$-CH_2O(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_2-$ 、

$-CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2-$ 、

$-CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2-$ 、

$-CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2CH_2-$ 、

$-CH_2CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2CH_2-$ 和

$-CH_2CH_2CH_2O(CH_2)_4OCH_2CH_2CH_2-$ 。

14. 根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中L是 $-(CH_2)_m-W-(CH_2)_n-$ 。

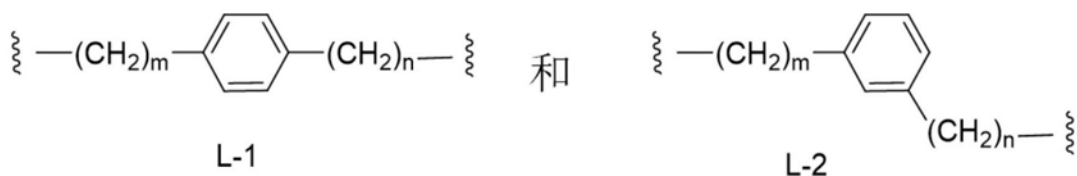
15. 根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中L是 $-(CH_2)_m-W-(CH_2)_u-O-(CH_2)_v-$ 。

16. 根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中W是亚苯基。

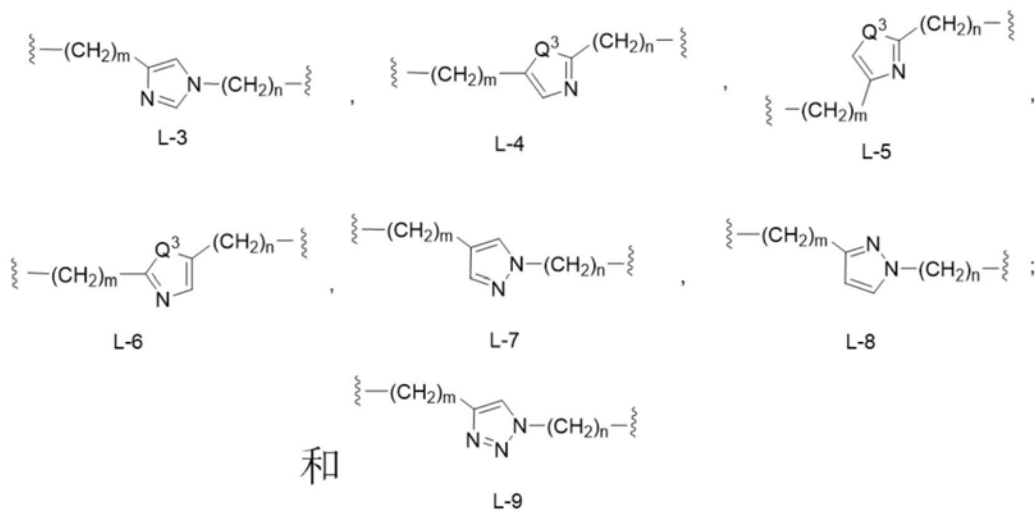
17. 根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中W是5-元亚杂芳基。

18. 根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中W是6元亚杂芳基。

19. 根据权利要求16所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中L选自自由以下组成的组:



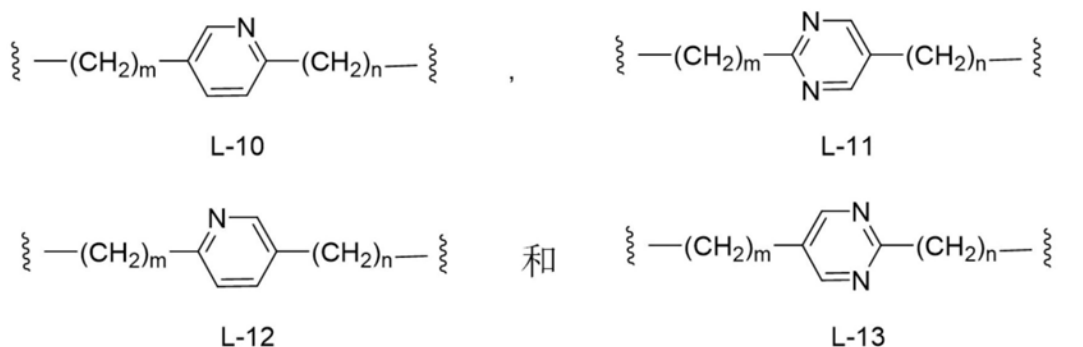
20. 根据权利要求17所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中L选自由以下组成的组:



Q^3 选自由-O-、-S-和-N(R^6)-组成的组;并且

R^6 选自由氢和 C_{1-4} 烷基组成的组。

21. 根据权利要求18所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中L选自由以下组成的组:



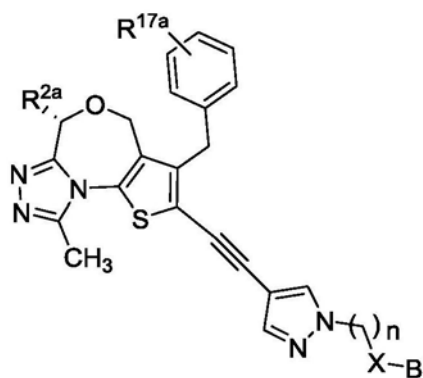
22. 根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中m是0。

23. 根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中n是1、2、3、4或5。

24. 根据权利要求20或21所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中L选自由L-4、L-7、L-10和L-12组成的组。

25. 根据权利要求24所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中L选自由L-7和L-10组成的组。

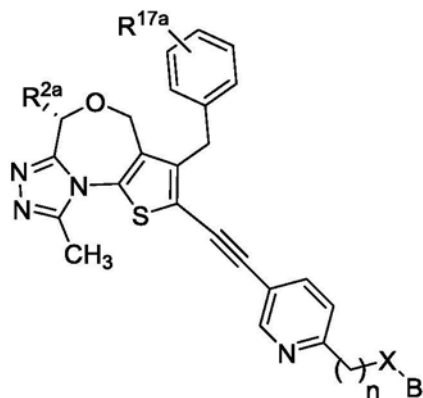
26. 根据权利要求7所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有式VII:



VII,

其中n是2、3、4或5。

27. 根据权利要求7所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有式VIII:



VIII,

其中n是2、3、4或5。

28. 根据权利要求26或27所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2a}是氢。

29. 根据权利要求26或27所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2a}是甲基。

30. 根据权利要求26或27所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X选自自由-C≡C-、-CH₂-、-O-和-N(H)-组成的组。

31. 根据权利要求30所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X是-C≡C-。

32. 根据权利要求30所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X是-CH₂-。

33. 根据权利要求30所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X是-O-。

34. 根据权利要求30所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X是-N(H)-。

35. 根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中B是B-1。

36. 根据权利要求35所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中A¹是-C(R^{16a})=,并且R^{16a}选自自由氢和卤素组成的组。

37. 根据权利要求35所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中A²是-C(R^{16b})=,并且R^{16b}选自自由氢和卤素组成的组。

38. 根据权利要求35所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中A³是-C(R^{16c})=,并且R^{16c}选自自由氢和卤素组成的组。

39. 根据权利要求35所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中Z是-CH₂-。

40. 根据权利要求35所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中Z是-C(=O)-。

41. 根据权利要求35所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵是氢。

42. 根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中B是B-2。

43. 根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中B是B-3。

44. 根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其选自:

4-((2-((3-((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)丙-2-炔-1-基)氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

4-(2-(2-((3-((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)丙-2-炔-1-基)氧基)乙氧基)乙氧基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

4-((2-(2-((3-((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)丙-2-炔-1-基)氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

4-((2-(2-(2-((3-((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)丙-2-炔-1-基)氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

4-((15-((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-14-炔-1-基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

4-((2-(4-((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

4-((4-(4-((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)丁基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

4-(((5-((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

4-((2-(2-(4-((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

4-((3-(4-((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)丙基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

3-(4-((4-(4-((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)丁基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

4-(5-(5-((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-咪唑-2-基)戊-1-炔-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)

异吡啶啉-1,3-二酮;

3-(4-((4-(4-((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-咪唑-1-基)丁基)氨基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

4-(5-(4-((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吡啶啉-1,3-二酮;

3-(4-(5-(5-((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

4-((4-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)丁基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吡啶啉-1,3-二酮;

3-(4-((4-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)丁基)氨基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(4-(5-(4-((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(4-(5-(4-((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(4-(5-(4-((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-咪唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

4-(5-(4-((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-咪唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吡啶啉-1,3-二酮;

3-(4-(5-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

4-(4-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)丁氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吡啶啉-1,3-二酮;

3-(4-((4-(5-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)丁基)氨基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(4-((4-(5-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]

氧氮杂草-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)丁基)氨基)-6-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(4-(5-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡啶-1-基)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

4-(5-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡啶-1-基)戊-1-炔-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

3-(4-(5-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-咪唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

4-(5-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡啶-1-基)戊基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

3-(4-(5-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡啶-1-基)戊-1-炔-1-基)-7-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(4-(4-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡啶-1-基)丁氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(5-((4-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡啶-1-基)丁基)氨基)-2-甲基-4-氧代喹啉-3(4H)-基)哌啶-2,6-二酮;

4-((1-(3-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡啶-1-基)丙基)哌啶-4-基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

4-((1-(2-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

4-(4-(2-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡啶-1-基)乙基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

3-(4-(((1-(2-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡啶-1-基)乙基)-1H-咪唑-4-基)甲基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

4-(4-(3-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡啶-1-基)丙基)哌啶-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

3-(4-((4-((4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(4-(((1-(2-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

4-(4-(4-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)丁基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

3-(4-(((1-(3-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)丙基)-1H-咪唑-4-基)甲基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(4-(5-(6-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)吡啶-3-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(4-(5-(5-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(4-(5-(5-(((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(4-(5-(6-(((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)吡啶-3-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(4-(2-(2-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)乙氧基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

4-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

4-((4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)甲氧基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

4-((2-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

4-((3-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)丙基)氨基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

4-((5-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)戊基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

3-(4-((3-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)丙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(4-(5-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-甲基哌啶-2,6-二酮;

3-(4-(5-(4-(((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(4-(5-(4-(((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(5-(5-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(4-((1-(3-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)丙基)哌啶-4-基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(4-((2-(2-(2-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(4-(3-(2-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)乙氧基)丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(4-(3-(2-(2-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)乙氧基)乙氧基)丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

3-(4-(3-(2-(2-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)乙氧基)乙氧基)丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。

45. 根据权利要求44所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其选自3-(4-(5-(4-(((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮和3-

(4-(5-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮组成的组。

46. 一种药物组合物,其包含权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体。

47. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐在制备用于治疗疾病或病况的药物中的用途,其中所述疾病或病况是癌症、慢性自身免疫性病况、炎性病况、败血症或病毒感染。

48. 根据权利要求47所述的用途,其中所述疾病或病况是癌症。

49. 根据权利要求48所述的用途,其中所述癌症选自由急性单核细胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病混合谱系白血病、NUT-中线癌、多发性骨髓瘤、小细胞肺癌、神经母细胞瘤、伯基特淋巴瘤、宫颈癌、食道癌、卵巢癌、结直肠癌、前列腺癌和乳腺癌组成的组。

50. 根据权利要求47所述的用途,其中所述药物与可用于治疗所述疾病或病况的第二治疗剂一起施用。

51. 根据权利要求46所述的药物组合物,其用于治疗癌症、慢性自身免疫性病况、炎性病况、败血症或病毒感染。

52. 根据权利要求51所述的药物组合物,其用于治疗癌症。

53. 根据权利要求52所述的药物组合物,其中所述癌症选自由急性单核细胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病混合谱系白血病、NUT-中线癌、多发性骨髓瘤、小细胞肺癌、神经母细胞瘤、伯基特淋巴瘤、宫颈癌、食道癌、卵巢癌、结直肠癌、前列腺癌和乳腺癌组成的组。

54. 根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其用于治疗癌症、慢性自身免疫性病况、炎性病况、败血症或病毒感染。

55. 根据权利要求54所述的化合物,其用于治疗癌症。

56. 根据权利要求55所述的化合物,其中所述癌症选自由急性单核细胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病混合谱系白血病、NUT-中线癌、多发性骨髓瘤、小细胞肺癌、神经母细胞瘤、伯基特淋巴瘤、宫颈癌、食道癌、卵巢癌、结直肠癌、前列腺癌和乳腺癌组成的组。

57. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐用于制造用于治疗癌症、慢性自身免疫性病况、炎性病况、败血症或病毒感染的药物的用途。

58. 根据权利要求57所述的用途,其用于治疗癌症。

59. 根据权利要求58所述的用途,其中所述癌症选自由急性单核细胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病混合谱系白血病、NUT-中线癌、多发性骨髓瘤、小细胞肺癌、神经母细胞瘤、伯基特淋巴瘤、宫颈癌、食道癌、卵巢癌、结直肠癌、前列腺癌和乳腺癌组成的组。

60. 一种试剂盒,其包括权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,以及用于对患有癌症、慢性自身免疫性病况、炎性病况、败血症或病毒感染的患者施用所述化合物,或其药学上可接受的盐的说明书。

61. 根据权利要求60所述的试剂盒,其中所述患者患有癌症。

62. 根据权利要求61所述的试剂盒,其中所述癌症选自由急性单核细胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病混合谱系白血病、NUT-中线癌、多发性骨髓瘤、小细胞肺癌、神经母细胞瘤、伯基特淋巴瘤、宫颈癌、食道癌、卵巢癌、结直肠癌、前列腺癌和乳腺癌组成的组。

63. 根据权利要求60所述的试剂盒,其还包含一种或多种另外的治疗剂。

64. 根据权利要求48所述的用途,其中患者的细胞含有生物标记。

65. 根据权利要求64所述的用途,其中所述生物标记是MCL-1和BCL-X_L的共同过表达。

66. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于降低有此需要的患者的细胞内的BET溴结构域蛋白的药物中的用途。

作为BET蛋白降解剂的稠合的1,4-氧氮杂茺

技术领域

[0001] 本公开提供了BET溴结构域蛋白降解剂和治疗病况和疾病的治疗方法,在所述病况和疾病中,一种或多种BET溴结构域的降解提供有益效果。

背景技术

[0002] 真核生物的基因组在细胞的细胞核内高度组织化。双螺旋DNA的长链缠绕组蛋白的八聚体(通常包括组蛋白H2A、H2B、H3和H4的两个拷贝)以形成核小体,然后核小体被进一步压缩,以形成高度凝聚的染色质结构。可能有一系列不同的凝聚状态,而且这种结构的紧密密度在细胞周期期间变化。染色质结构在调节基因转录方面发挥关键作用,从高度凝缩的染色质不能有效地发生基因转录。染色质结构由对组蛋白(特别是组蛋白H3和H4)的一系列翻译后修饰控制。这些修饰包括乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化和SUMO化。

[0003] 组蛋白乙酰化通常与基因转录的激活相关联,因为修饰通过改变静电学性质而减弱DNA与组蛋白八聚体的相互作用。除了该物理变化之外,特定的蛋白质与组蛋白内乙酰化赖氨酸残基结合以读取表观遗传编码。在组蛋白的情况下,通常但不排他地,溴结构域是蛋白质内与乙酰化赖氨酸残基结合的小的(大约110个氨基酸)独特的结构域。存在一个已知含有溴结构域的约50种蛋白质的家族,其在细胞内具有一系列的功能。

[0004] 含溴结构域蛋白(“BET溴结构域”或“BET溴结构域蛋白”)的BET家族包括四种蛋白质,即BRD2、BRD3、BRD4和BRD-t,其含有串联的溴结构域,串联的溴结构域能够与两个非常靠近的乙酰化赖氨酸残基结合,从而增加相互作用的特异性。BRD2和BRD3沿着转录活跃的基因与组蛋白关联,并且可能参与促进转录延伸,而BRD4可能参与将pTEF-β复合体招募到可诱导基因,导致RNA聚合酶的磷酸化和转录输出增加。BRD4或BRD3还可以与NUT(睾丸中的核蛋白)融合,形成新的融合致癌基因,BRD4-NUT或BRD3-NUT,其是上皮瘤的一种高度恶性形式。数据表明,BRD-NUT融合蛋白有助于癌变。BRD-t仅在睾丸和卵巢中表达。据报道,所有家族成员都在控制或执行细胞周期方面具有一些功能,并且已经证明在细胞分裂期间保持与染色体复合,这表明在维持表观遗传记忆中的作用。此外,作为病毒复制过程的一部分,一些病毒利用这些蛋白质将它们的基因组束缚到宿主细胞染色质上。

[0005] BET蛋白质的讨论可以在WO 2012/075456、WO 2012/075383和WO 2011/054864中找到。BET溴结构域抑制剂例如I-BET-151和I-BET-762的讨论可以在Delmore等人,Cell 146:904-917 (2011) 和Seal等人,Bioorg.Med.Chem.Lett.22:2968-2972 (2012) 中找到。

[0006] BET溴结构域的小分子抑制剂对于其中BET溴结构域具有一定作用的疾病和病况(包括癌症)的治疗具有治疗潜力。BET溴结构域抑制剂公开于以下美国专利中:US 8044042、US 8476260、US 8114995、US 8557984和US 8580957;以下美国专利申请公开中:US 20120059002、US 20120208800、US 2012202799、US 2012252781、US 20130252331、US 20140011862、US 20130184264、US 2013079335、US 20140011862、US 20140005169、US 20130331382、US 20130281450、US 20130281399、US 20120157428、US 20100286127、US 20140256706和US 2015/0246923;和以下国际申请中:WO 1998011111、WO 2006129623、WO

2008092231、WO 2009084693、WO 2009158404、WO 2010123975、WO 2011054843、WO 2011054844、WO 2011054845、WO 2011054846、WO 2011054848、WO 2011143651、WO 2011143660、WO 2011143669、WO 2011161031、WO 2012075383、WO 2012116170、WO 2012151512、WO 2012174487、WO 2013024104、WO 2013027168、WO 2013030150、WO 2013033268、WO 2013097601和WO 2014164596。

[0007] 基于邻苯二甲酰亚胺的药物，例如沙利度胺 (thalidomide) 或来那度胺 (lenalidomide)，与蛋白质降解装置结合，例如cereblon (CRBN; 泛素E3连接酶复合物的一部分)。这可能促进两种对疾病进展至关重要的转录因子 (IKZF1和IKZF3) 的募集，导致药物诱导的泛素化和蛋白酶体介导的降解。参见，例如Ito等人, Science 327:1345-1350 (2010) 和Winter等人, Science 348:1376-1381 (2015)。

[0008] 高亲和力和VHL配体，参见Bondeson等人, Nat. Chem. Biol. 11:611-617 (2015)，可以将靶蛋白募集到E3泛素连接酶，导致药物诱导的泛素化和降解。参见，例如van Hagen等人, Nucleic Acids Research 38:1922-1931 (2010)；Buckley等人, J. Am. Chem. Soc. 134:4465-4468 (2012)；Buckley等人, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 51:11463-11467 (2012)；Lipkowitz和Weissman, Nat Rev Cancer 11:629-643 (2011)；以及Zengerle等人, ACS Chem. Biol. 10:1770-1777 (2015)。

[0009] 一直需要用于治疗 and/或预防对BET溴结构域活性的失调 (例如抑制) 和/或BET溴结构域蛋白的降解有响应的癌症和其他疾病的新试剂，例如小分子。

发明内容

[0010] 在一个方面，本公开提供了由下式I-VIII或XIV-XVIII中的任意一种表示的化合物，及其药学上可接受的盐和溶剂化物，统称为“本公开的化合物”。本公开的化合物是BET溴结构域蛋白降解剂，因此可用于治疗或预防其中BET溴结构域 (例如BRD2、BRD3、BRD4、BRD-t或其同种型或突变体) 的降解提供有益效果的疾病或病况。

[0011] 在另一方面，本公开提供了由下式IX表示的合成中间体，及其药学上可接受的盐和溶剂化物，统称为“本公开的中间体”。本公开的中间体可用于制备具有式I-VIII或XIV-XVIII的BET溴结构域蛋白降解剂。

[0012] 在另一方面，本公开提供了通过向有此需要的个体 (例如人) 施用治疗有效量的本公开化合物来治疗或预防病况或疾病的方法。目标疾病或病况可通过降解BET溴结构域蛋白来治疗或预防，例如癌症、慢性自身免疫性疾病、炎性病况、增殖性疾病、败血症或病毒感染。还提供了预防受试者中不需要的增殖细胞的增殖 (如癌症) 的方法，所述方法包括向具有发展以不需要的增殖细胞为特征的病况的风险的受试者施用治疗有效量的本公开的化合物。在一些实施方案中，本公开的化合物通过诱导这些细胞的凋亡而减少不需要的细胞的增殖。

[0013] 在另一方面，本公开提供了治疗患有癌症的患者的方法，其包括向有此需要的患者施用治疗有效量的本公开化合物，其中所述患者的细胞含有生物标记，例如MCL1的过表达、BCL-X_L的过表达或MCL-1和BCL-X_L的共同过表达。

[0014] 在另一个方面，本公开提供了减少有此需要的个体的细胞内的BET溴结构域蛋白的方法，所述方法包括向个体施用本公开的化合物。

[0015] 在另一个方面,本公开提供了降解个体中的BET溴结构域蛋白的方法,其包括向个体施用有效量的至少一种本公开的化合物。

[0016] 在另一个方面,本公开提供了一种药物组合物,其包含本公开的化合物和赋形剂和/或药学上可接受的载体。

[0017] 在另一个方面,本公开提供了一种组合物,其包含本公开的化合物和赋形剂和/或药学上可接受的载体,其用于治疗或预防其中BET溴结构域蛋白的降解提供有益效果的疾病或病况,例如癌症。

[0018] 在另一个方面,本公开提供了一种组合物,其包括:(a) 本公开的化合物;(b) 第二治疗活性剂;和(c) 任选地赋形剂和/或药学上可接受的载体。

[0019] 在另一个方面,本公开提供了本公开的化合物,其用于治疗或预防目标疾病或病况,例如癌症。

[0020] 在另一个方面,本公开提供了本公开的化合物用于制备用于治疗目标疾病或病况(例如癌症)的药物的用途。

[0021] 在另一个方面,本公开提供了一种试剂盒,其包括本公开的化合物,以及任选地,包含可用于治疗目标疾病或病况的第二治疗剂的包装的组合物,和包装插页,所述包装插页包含用于治疗疾病或病况(例如癌症)的使用说明书。

[0022] 在另一个方面,本公开提供了制备本公开的化合物的方法。

[0023] 本公开的另外的实施方案和优点将部分地在下面的描述中阐述,并将由该描述得到,或者可以通过本公开的实践而得知。本公开的实施例和优点可以通过所附权利要求中特别指出的要素和组合来实现和获得。

[0024] 应该理解的是,前面的概述和下面的详细描述都只是示例和解释性的,并且并不限制所请求保护的本发明。

附图说明

[0025] 图1是描绘蛋白质印迹的图示,蛋白质印迹显示:与化合物A相比,化合物18和19诱导RS4;11细胞中BRD2和BRD4蛋白的降解。

[0026] 图2是描绘蛋白质印迹的图示,蛋白质印迹显示:与化合物A相比,化合物(Cpd.) 18和19诱导MOLM-13细胞中BRD2和BRD4蛋白的降解。

[0027] 图3是线图,其显示:化合物7和11诱导SCID小鼠中RS4;11异种移植肿瘤的肿瘤消退;

[0028] 图4是线图,其显示:化合物16、18、22和48诱导SCID小鼠中RS4;11异种移植肿瘤的肿瘤消退;

[0029] 图5是线图,其显示:化合物18诱导WHIM24乳腺癌PDX模型的肿瘤消退。

[0030] 图6是线图,其显示:化合物22在每隔一天给药方案下诱导RS4;11异种移植模型的肿瘤消退。

[0031] 图7是线图,其显示:化合物22在单剂量或每周给药方案下诱导RS4;11异种移植模型的肿瘤消退。

[0032] 图8是线图,其显示:化合物22诱导MV4;11异种移植模型的肿瘤消退。

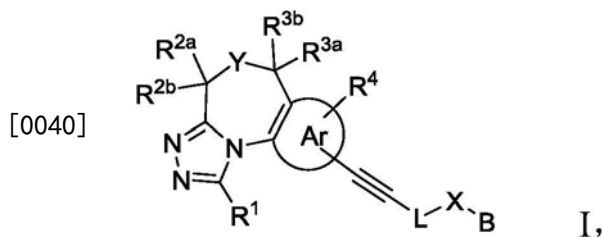
[0033] 图9是线图,其显示:化合物17、22和65诱导MV4;11异种移植模型的肿瘤消退。

- [0034] 图10是线图,其显示:化合物22诱导WHIM24乳腺癌PDX模型的肿瘤消退。
- [0035] 图11是线图,其显示:化合物22诱导MDA-MB-468TNBC模型的肿瘤消退。
- [0036] 图12是线图,其显示:化合物22诱导MDA-MB-231TNBC模型的肿瘤消退。
- [0037] 图13是线图,其显示:MDA-MB-231TNBC模型中由化合物22引起的动物体重变化。

具体实施方式

[0038] 本公开的化合物降解BET溴结构域蛋白。

[0039] 在一个实施方案中,本公开化合物是由式I表示的化合物:



[0041] 及其药学上可接受的盐或水合物,

[0042] 其中:

[0043] R^1 选自自由氢和任选取代的 C_{1-4} 烷基组成的组;

[0044] R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地选自自由氢、任选取代的 C_{1-4} 烷基和(烷氧基羰基)烷基组成的组,或者

[0045] R^{2a} 和 R^{2b} 与它们所连接的碳原子一起形成3元至6元环烷基;

[0046] R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地选自自由氢和任选取代的 C_{1-4} 烷基组成的组;或者

[0047] R^{3a} 和 R^{3b} 与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的3元至6元环烷基;

[0048] R^4 选自自由氢、卤素、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{2-4} 烯基、任选取代的 C_{2-4} 炔基、芳烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基、 $-NR^{6a}R^{6b}$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^{8a}$ 、 $-S(=O)R^{8b}$ 、 $-S(=O)_2R^{8c}$ 、 $-C(=O)R^9$ 、(杂芳基)烷基和烷氧基烷基组成的组;

[0049] R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立地选自自由氢、任选取代的 C_{1-6} 烷基、芳烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基和甲酰胺基(carboxamido)组成的组;或者

[0050] R^{6a} 和 R^{6b} 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的4元至8元杂环基;

[0051] R^7 选自自由氢、任选取代的 C_{1-4} 烷基、芳烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基、烷基羰基和甲酰胺基组成的组;

[0052] R^{8a} 选自自由任选取代的 C_{1-4} 烷基、芳烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基和任选取代的5元至14元杂芳基组成的组;

[0053] R^{8b} 选自自由任选取代的 C_{1-4} 烷基、芳烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基和任选取代的5元至14元杂芳基组成的组;

[0054] R^{8c} 选自自由任选取代的 C_{1-4} 烷基、芳烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基和氨基组成的组;

[0055] R^9 选自由氢、任选取代的 C_{1-4} 烷基、芳烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基、烷氧基和氨基组成的组；

[0056] Y选自由-O-、-S-和-NR¹⁰-组成的组；

[0057] R^{10} 选自由氢、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基、(C_{3-6} 环烷基) C_{1-4} 烷基、芳烷基、(烷氧基羰基)烷基、-C(=O) R^{11} 、-SO₂ R^{12} 、-C(=O)-OR¹³和-C(=O)-NR^{14a}R^{14b}组成的组；


[0058] R^{11} 选自由任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基和芳烷基组成的组；

[0059] R^{12} 选自由任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基和芳烷基组成的组；

[0060] R^{13} 选自由任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基和芳烷基组成的组；

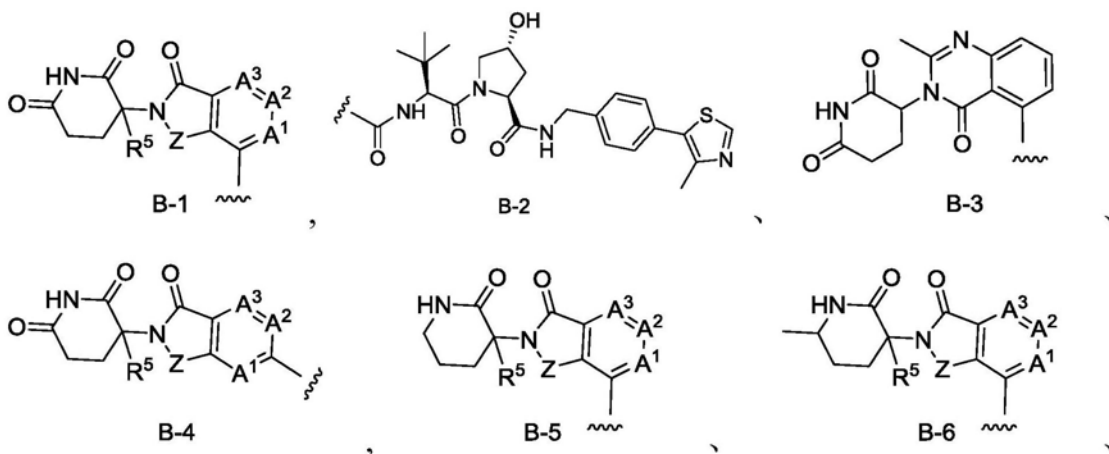
[0061] R^{14a} 和 R^{14b} 各自独立地选自由氢、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基和芳烷基组成的组；或者

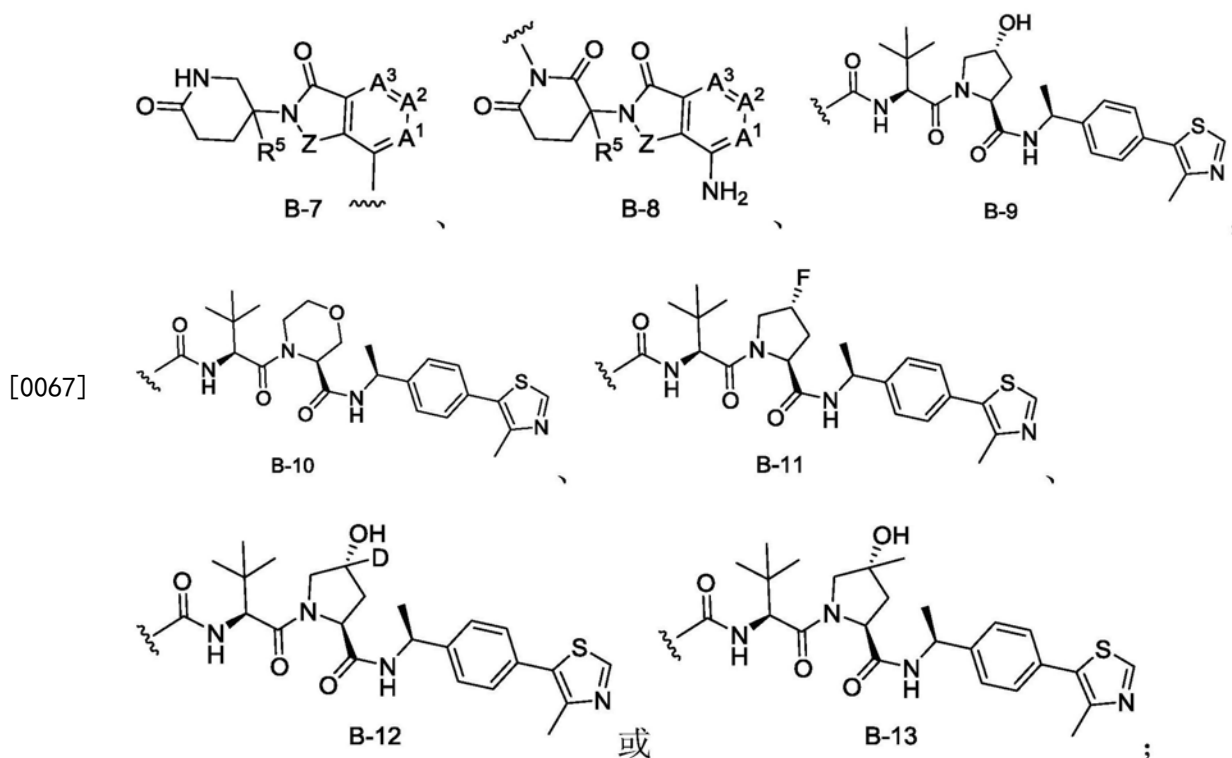
[0062] R^{14a} 和 R^{14b} 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的4元至8元杂环基；

[0063]  是耦合的噻吩基或耦合的苯基基团，其中耦合的苯基基团另外被 R^{15} 取代；

[0064] R^{15} 选自由氢、卤素、 C_{1-4} 烷基和烷氧基组成的组；

[0065] B是E3泛素连接酶蛋白的配体的一价基团，例如B是：





[0068] L选自亚烷基、亚杂烷基、 $-A-(CH_2)_m-W-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-W-(CH_2)_u-O-(CH_2)_v-$ 和 $-(CH_2)_m-W-[(CH_2)_w-O]_x-(CH_2)_v-$ 组成的组；或者

[0069] L不存在；

[0070] A选自5元亚杂芳基和6元亚杂芳基组成的组；或者

[0071] A不存在；

[0072] W选自亚苯基、5元亚杂芳基、6元亚杂芳基、亚杂环基和亚环烷基组成的组；

[0073] m是0、1、2、3、4、5、6或7；

[0074] n是0、1、2、3、4、5、6、7或8；

[0075] u是0、1、2或3；

[0076] v是1、2、3或4；

[0077] 每个w独立地为2、3或4；

[0078] x是2、3或4；

[0079] X选自 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{2c})-$ 、 $-C(=O)N(R^{2d})-$ 、 $-N(R^{2e})C(=O)CH_2O-$ 和 $-N(R^{2f})C(=O)CH_2N(R^{2g})-$ 组成的组；或者

[0080] X不存在；

[0081] 其中， $-N(R^{2e})C(=O)CH_2O-$ 和 $-N(R^{2f})C(=O)CH_2N(R^{2g})-$ 的羧酰胺氮原子和 $-C(=O)N(R^{2d})-$ 的碳原子与L连接；

[0082] R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 和 R^{2g} 各自独立地选自氢和 C_{1-4} 烷基组成的组；

[0083] Z选自 $-CH_2-$ 和 $-C(=O)-$ 组成的组；

[0084] R^5 选自氢、甲基和氟组成的组；

[0085] A^1 选自 $-C(R^{16a})=$ 和 $-N=$ 组成的组；

[0086] A^2 选自 $-C(R^{16b})=$ 和 $-N=$ 组成的组；

[0087] A^3 选自 $-C(R^{16c})=$ 和 $-N=$ 组成的组；

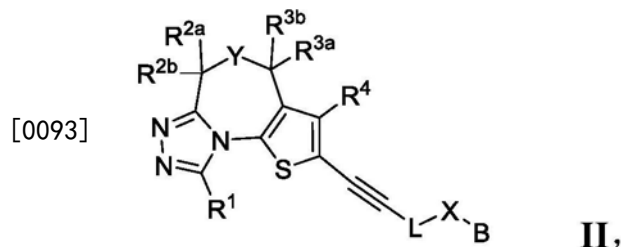
[0088] R^{16a} 选自由氢、卤素和 C_{1-4} 烷基组成的组；

[0089] R^{16b} 选自由氢、卤素和 C_{1-4} 烷基组成的组；并且

[0090] R^{16c} 选自由氢、卤素和 C_{1-4} 烷基组成的组。

[0091] 在另一个实施方案中，本公开化合物是由式I表示的化合物，其中B选自由B-1、B-2和B-3组成的组，并且L选自由亚烷基、亚杂烷基、 $-A-(CH_2)_m-W-(CH_2)_n-$ 和 $-(CH_2)_m-W-(CH_2)_u-O-(CH_2)_v-$ 组成的组。

[0092] 在另一个实施方案中，本公开化合物是由式II表示的化合物：



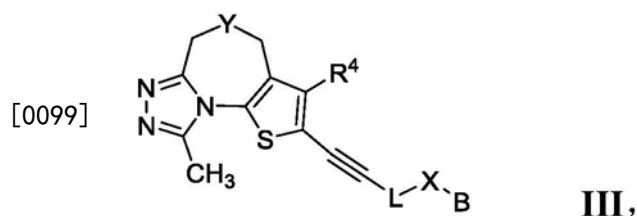
[0094] 及其药学上可接受的盐或水合物，其中 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、L、X、Y和B如关于式I所定义。

[0095] 在另一个实施方案中，本公开化合物是由式I或式II表示的化合物，及其药学上可接受的盐或水合物，其中 R^{3a} 和 R^{3b} 是氢。

[0096] 在另一个实施方案中，本公开化合物是由式I或式II表示的化合物，及其药学上可接受的盐或水合物，其中 R^1 是 C_{1-4} 烷基。在另一个实施方案中， R^1 是甲基，或其药学上可接受的盐或水合物。

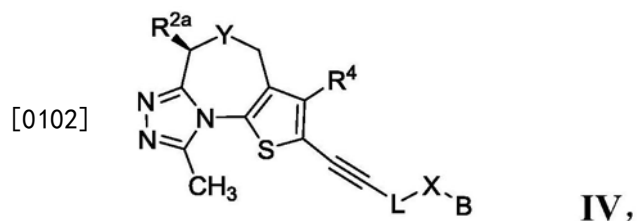
[0097] 在另一个实施方案中，本公开化合物是由式I或式II表示的化合物，及其药学上可接受的盐或水合物，其中 R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地选自由氢和 C_{1-4} 烷基组成的组。

[0098] 在另一个实施方案中，本公开化合物是由式III表示的化合物：



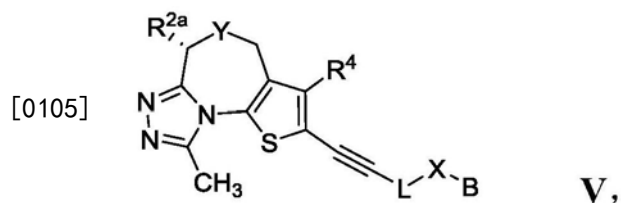
[0100] 及其药学上可接受的盐或水合物，其中 R^4 、L、X、Y和B如关于式I所定义。

[0101] 在另一个实施方案中，本公开化合物是由式IV表示的化合物：



[0103] 及其药学上可接受的盐或水合物，其中 R^{2a} 是 C_{1-4} 烷基，并且 R^4 、L、X、Y，和B如关于式I所定义。

[0104] 在另一个实施方案中，本公开化合物是由式V表示的化合物，

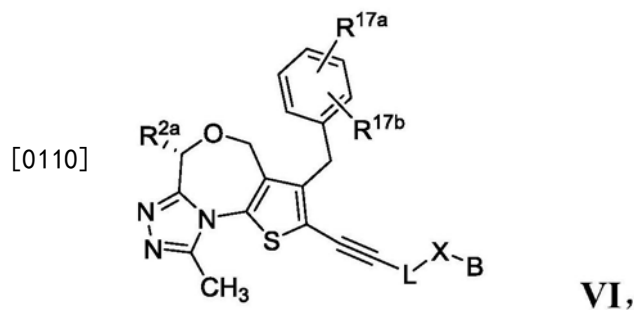


[0106] 及其药学上可接受的盐或水合物,其中 R^{2a} 是 C_{1-4} 烷基,并且 R^4 、L、X、Y,和B如关于式I所定义。

[0107] 在另一个实施方案中,本发明化合物是由式I-V中任意一种所表示的化合物,及其药学上可接受的盐或水合物,其中 R^4 选自由卤素、 C_{1-4} 烷基、任选的 C_{2-4} 烯基、任选取代的 C_{2-4} 炔基、芳烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基组成的组。在另一个实施方案中, R^4 是芳烷基。

[0108] 在另一个实施方案中,本发明化合物是由式I-V中任意一种所表示的化合物,及其药学上可接受的盐或水合物,Y是 $-O-$ 。在另一个实施方案中,Y是 $-N(H)-$ 。

[0109] 在另一个实施方案中,本公开化合物是由式VI表示的化合物:

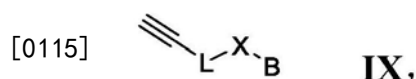


[0111] 及其药学上可接受的盐和水合物,其中 R^{2a} 选自由氢和 C_{1-3} 烷基组成的组;

[0112] R^{17a} 和 R^{17b} 各自独立地选自由氢、 C_{1-4} 烷基、卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基和卤素组成的组;并且L、X和B如关于式I所定义。

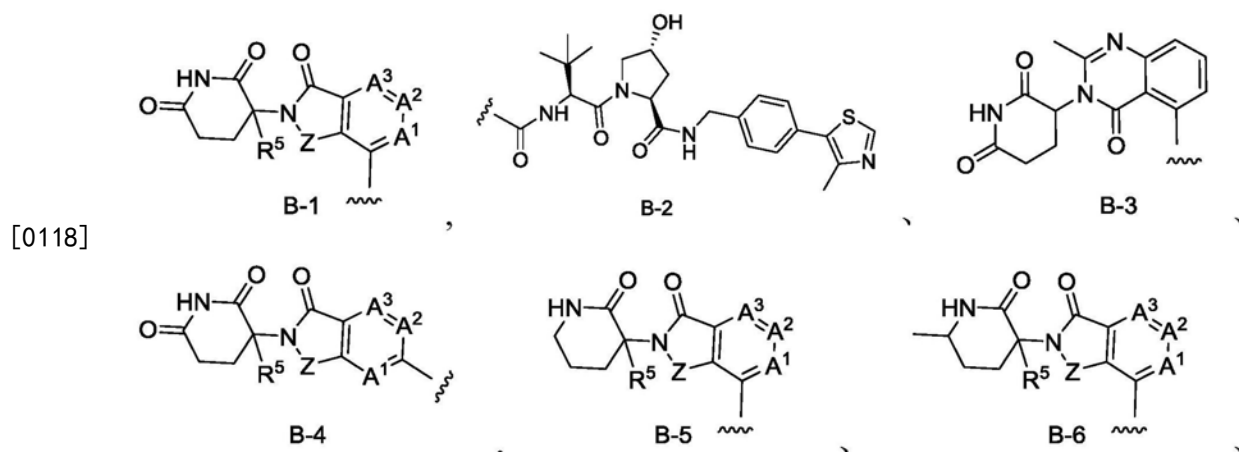
[0113] 本公开的中间体可以用于制备本公开的化合物。

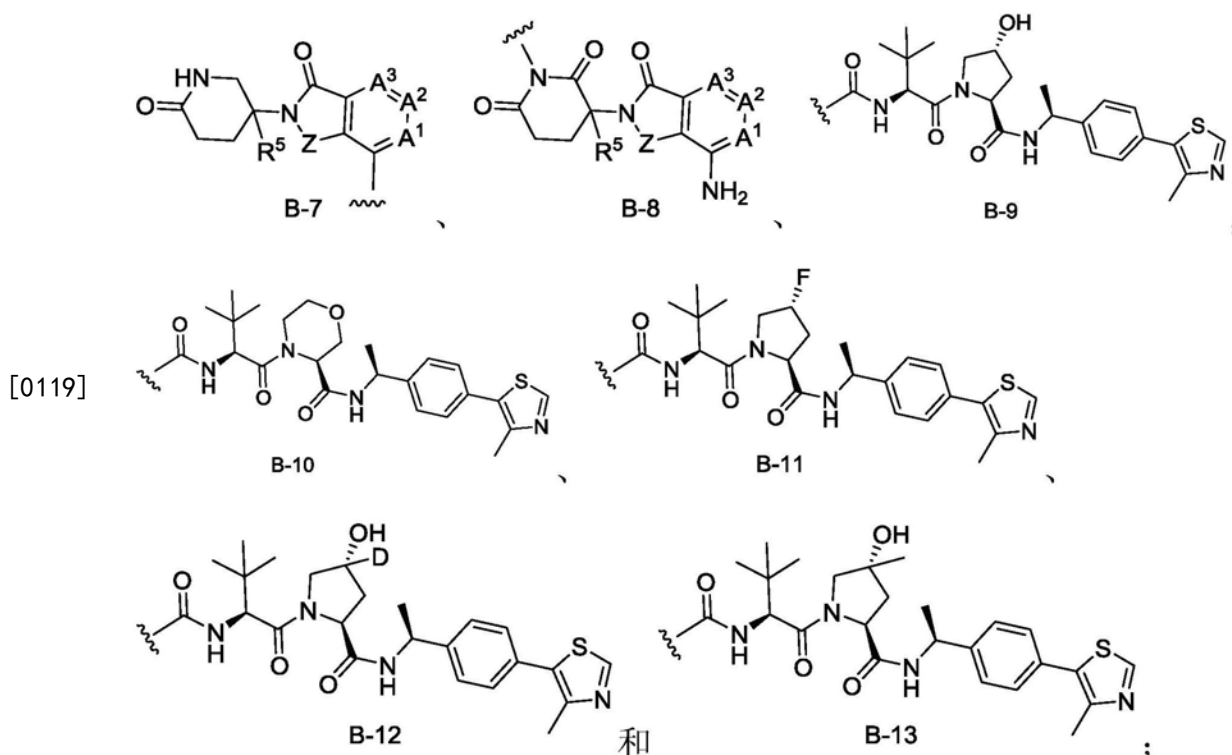
[0114] 在一个实施方案中,本公开的中间体是由式IX表示的化合物:



[0116] 及其药学上可接受的盐和水合物,其中:

[0117] B选自由以下组成的组:





[0120] L选自亚烷基、亚杂烷基、-A-(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-W-(CH₂)_u-O-(CH₂)_v-和-(CH₂)_m-W-[(CH₂)_w-O]_x-(CH₂)_v-组成的组；

[0121] A选自5元亚杂芳基和6元亚杂芳基组成的组；或者

[0122] A不存在；

[0123] W选自亚苯基、5元亚杂芳基、6元亚杂芳基、亚杂环基和亚环烷基组成的组；

[0124] m是0、1、2、3、4、5、6或7；

[0125] n是0、1、2、3、4、5、6、7或8；

[0126] u是0、1、2或3；

[0127] v是1、2、3或4；

[0128] 每个w独立地为2、3或4；

[0129] x是2、3或4；

[0130] X选自-C≡C-、-CH₂-、-O-、-N(R^{2c})-、-C(=O)N(R^{2d})-、-N(R^{2e})C(=O)CH₂O-和-N(R^{2f})C(=O)CH₂N(R^{2g})-组成的组；或者

[0131] X不存在；

[0132] 其中，-N(R^{2e})C(=O)CH₂O-和-N(R^{2f})C(=O)CH₂N(R^{2g})-的羧酰胺氮原子和-C(=O)N(R^{2d})-的碳原子与L连接；

[0133] R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}、R^{2f}和R^{2g}各自独立地选自氢和C₁₋₄烷基组成的组；

[0134] Z选自-CH₂-和-C(=O)-组成的组；

[0135] R⁵选自氢、甲基和氟组成的组；

[0136] A¹选自-C(R^{16a})=和-N=组成的组；

[0137] A²选自-C(R^{16b})=和-N=组成的组；

[0138] A³选自-C(R^{16c})=和-N=组成的组；

[0139] R^{16a}选自氢、卤素和C₁₋₄烷基组成的组；

[0140] R^{16b} 选自由氢、卤素和 C_{1-4} 烷基组成的组；并且

[0141] R^{16c} 选自由氢、卤素和 C_{1-4} 烷基组成的组。

[0142] 在另一个实施方案中，本公开的化合物是由式I-VI中的任一种表示的化合物，并且本公开的中间体是由式IX表示的化合物，及其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中L是 C_{1-12} 亚烷基。在另一个实施方案中，L选自由 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2(CH_2)_2CH_2-$ 、 $-CH_2(CH_2)_3CH_2-$ 、 $-CH_2(CH_2)_4CH_2-$ 、 $-CH_2(CH_2)_5CH_2-$ 和 $-CH_2(CH_2)_6CH_2-$ 组成的组。

[0143] 在另一个实施方案中，本公开的化合物是由式I-VI中的任一种表示的化合物，及其药学上可接受的盐或溶剂化物，并且本公开的中间体是由式IX表示的化合物，及其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中，L是3元至12元亚杂烷基。在另一个实施方案中，L是 $-(CH_2)_o-(CH_2CH_2O)_p-(CH_2)_q-$ ；o是1、2或3；p是0、1、2、3、4或5；并且q是1、2或3。

[0144] 在另一个实施方案中，本公开的化合物是由式I-VI中的任一种表示的化合物，及其药学上可接受的盐或溶剂化物，并且本公开的中间体是由式IX表示的化合物，及其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中L选自由以下组成的组： $-CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2O(CH_2CH_2O)CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2O(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2O(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2CH_2-$ 和 $-CH_2CH_2CH_2O(CH_2)_4OCH_2CH_2CH_2-$ 。

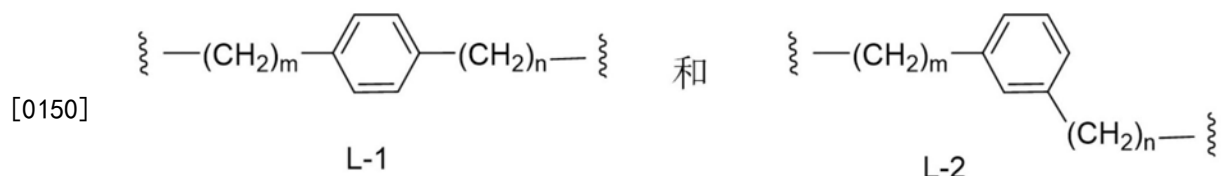
[0145] 在另一个实施方案中，本公开的化合物是由式I-VI中的任一种表示的化合物，及其药学上可接受的盐或溶剂化物，并且本公开的中间体是由式IX表示的化合物，及其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中L是 $-(CH_2)_m-W-(CH_2)_n-$ ，即，A不存在。在另一个实施方案中，W是亚苯基。在另一个实施方案中，W是5元亚杂芳基。在另一个实施方案中，W是6元亚杂芳基。在另一个实施方案中，其中m是0。在另一个实施方案中，其中n是1、2、3、4或5。

[0146] 在另一个实施方案中，本发明化合物是由式I-VI中任意一种所表示的化合物，及其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中L是 $-A-(CH_2)_m-W-(CH_2)_n-$ ，其中A选自由5元亚杂芳基和6元亚杂芳基组成的组。在另一个实施方案中，W是亚苯基。在另一个实施方案中，W是5元亚杂芳基。在另一个实施方案中，W是6元亚杂芳基。在另一个实施方案中，W是亚杂环基。在另一个实施方案中，W是亚环烷基。在另一个实施方案中，其中m是1、2或。在另一个实施方案中，其中n是1、2、3或4。

[0147] 在另一个实施方案中，本公开的化合物是由式I-VI中的任一种表示的化合物，及其药学上可接受的盐或溶剂化物，并且本公开的中间体是由式IX表示的化合物，及其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中L是 $-(CH_2)_m-W-(CH_2)_u-O-(CH_2)_v-$ 。在另一个实施方案中，W是亚苯基。在另一个实施方案中，W是5元亚杂芳基。在另一个实施方案中，W是6元亚杂芳基。

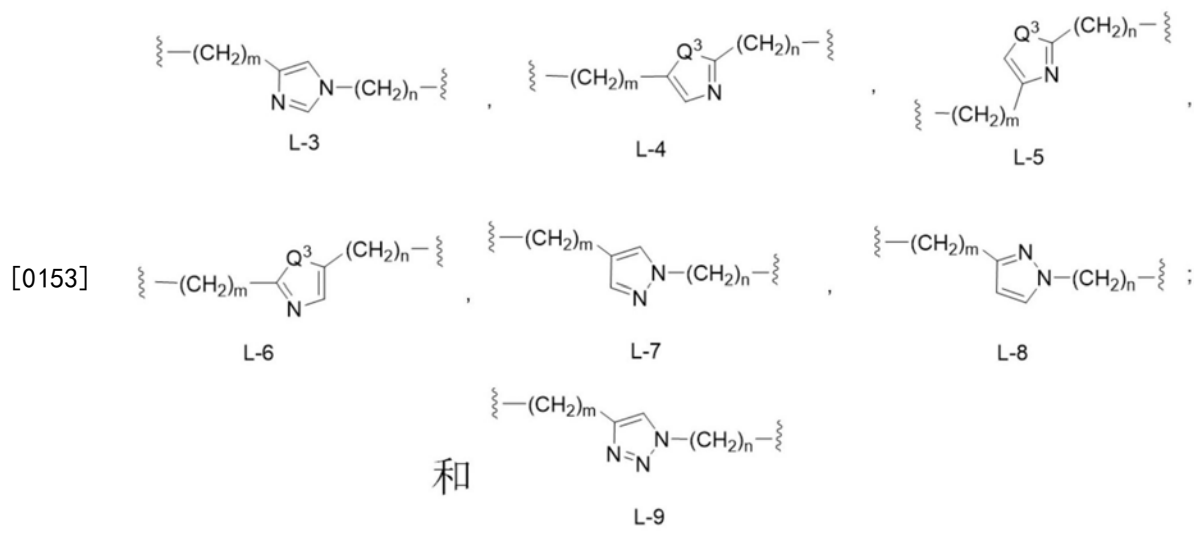
[0148] 在另一个实施方案中，本公开的化合物是由式I-VI中的任一种表示的化合物，及其药学上可接受的盐或溶剂化物，并且本公开的中间体是由式IX表示的化合物，及其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中L是 $-(CH_2)_m-W-[(CH_2)_w-O]_x-(CH_2)_v-$ 。在另一个实施方案中，W是亚苯基。在另一个实施方案中，W是5元亚杂芳基。在另一个实施方案中，W是6元亚杂芳基。

[0149] 在另一个实施方案中，本公开的化合物是由式I-VI中的任一种表示的化合物，及其药学上可接受的盐或溶剂化物，并且本公开的中间体是由式IX表示的化合物，及其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中L选自由以下组成的组：



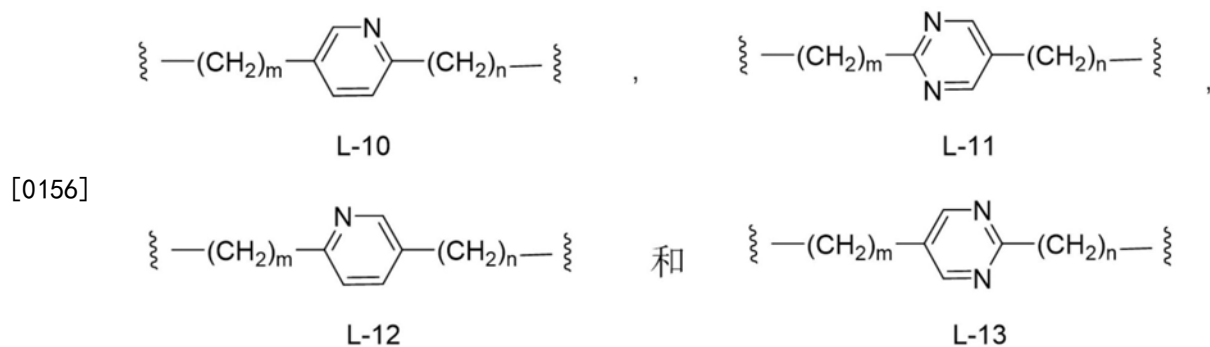
[0151] 在另一个实施方案中,m是0。在另一个实施方案中,n是1、2、3、4或5。在另一个实施方案中,L是L-1。在另一个实施方案中,L是L-2。

[0152] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是由式I-VI中的任一种表示的化合物,及其药学上可接受的盐或溶剂化物,并且本公开的中间体是由式IX表示的化合物,及其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中L选自由以下组成的组:



[0154] Q^3 选自由-O-、-S-和-N(R^6)-组成的组;并且 R^6 选自由氢和 C_{1-4} 烷基组成的组。在另一个实施方案中,m是0。在另一个实施方案中,n是1、2、3、4或5。在另一个实施方案中,n是2、3或4。在另一个实施方案中,L是L-3。在另一个实施方案中,L是L-4。在另一个实施方案中,L是L-5。在另一个实施方案中,L是L-6。在另一个实施方案中,L是L-7。在另一个实施方案中,L是L-8。在另一个实施方案中,L是L-9。

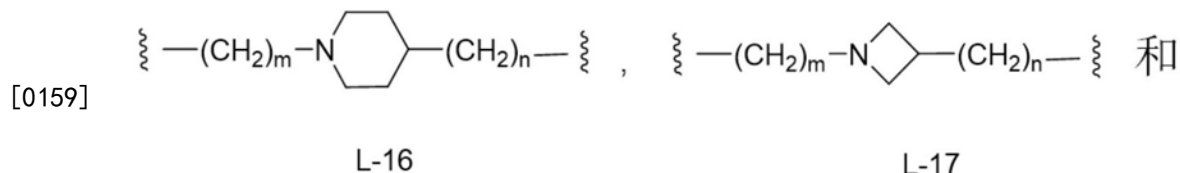
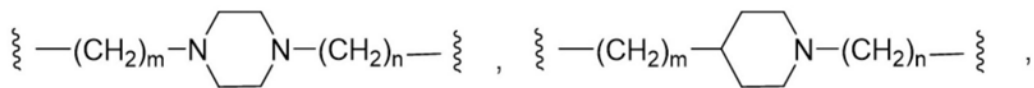
[0155] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是由式I-VI中的任一种表示的化合物,及其药学上可接受的盐或溶剂化物,并且本公开的中间体是由式IX表示的化合物,及其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中L选自由以下组成的组:



[0157] 在另一个实施方案中,m是0。在另一个实施方案中,n是1、2、3、4或5。在另一个实施方案中,n是2、3或4。在另一个实施方案中,L是L-10。在另一个实施方案中,L是L-11。在另一

个实施方案中,L是L-12。在另一个实施方案中,L是L-13。

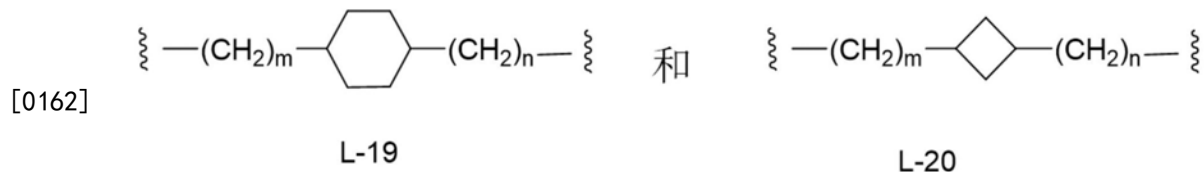
[0158] 在另一个实施方案中,本发明化合物是由式I-VI中任意一种所表示的化合物,及其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中L选自由以下组成的组:



L-18

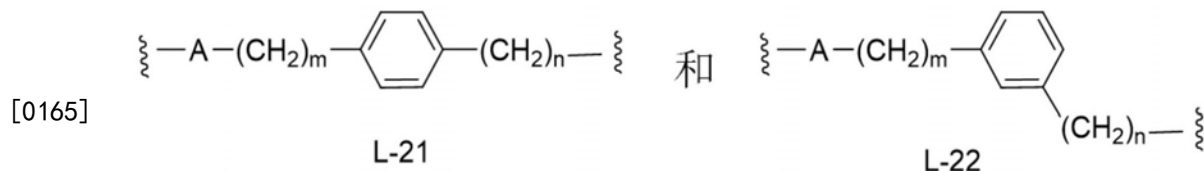
[0160] 在另一个实施方案中,m是1、2或3。在另一个实施方案中,n是0、1、2、3或4。在另一个实施方案中,n是0、1或2。在另一个实施方案中,L是L-14。在另一个实施方案中,L是L-15。在另一个实施方案中,L是L-16。在另一个实施方案中,L是L-17。在另一个实施方案中,L是L-18。

[0161] 在另一个实施方案中,本发明化合物是由式I-VI中任意一种所表示的化合物,及其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中L选自由以下组成的组:



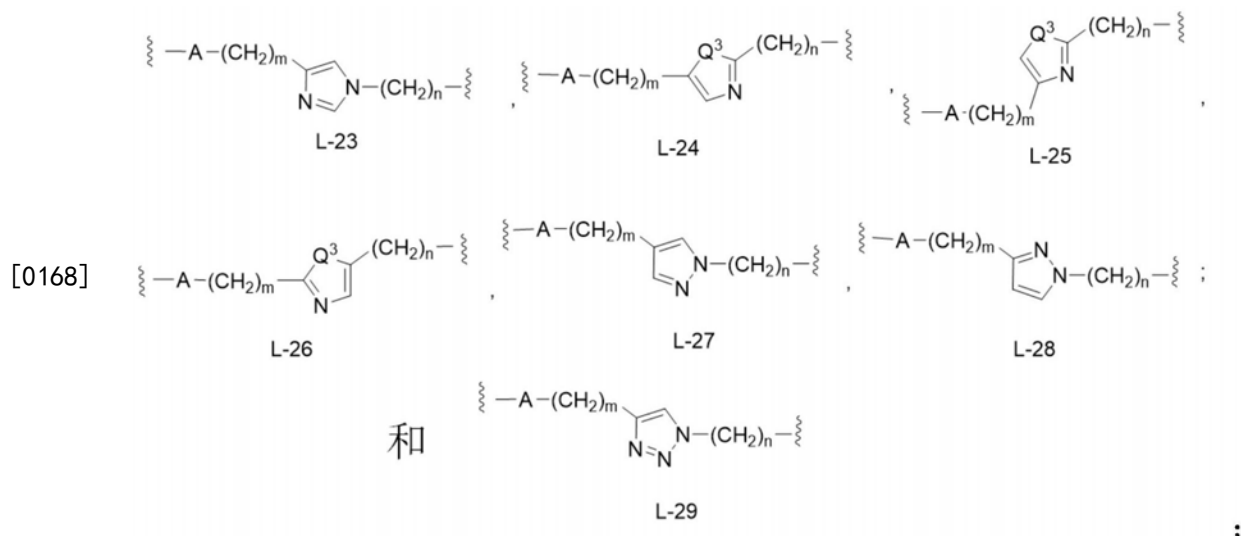
[0163] 在另一个实施方案中,m是1、2或3。在另一个实施方案中,n是0、1、2、3或4。在另一个实施方案中,n是1或2。在另一个实施方案中,L是L-19。在另一个实施方案中,L是L-20。

[0164] 在另一个实施方案中,本发明化合物是由式I-VI中任意一种所表示的化合物,及其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中L选自由以下组成的组:



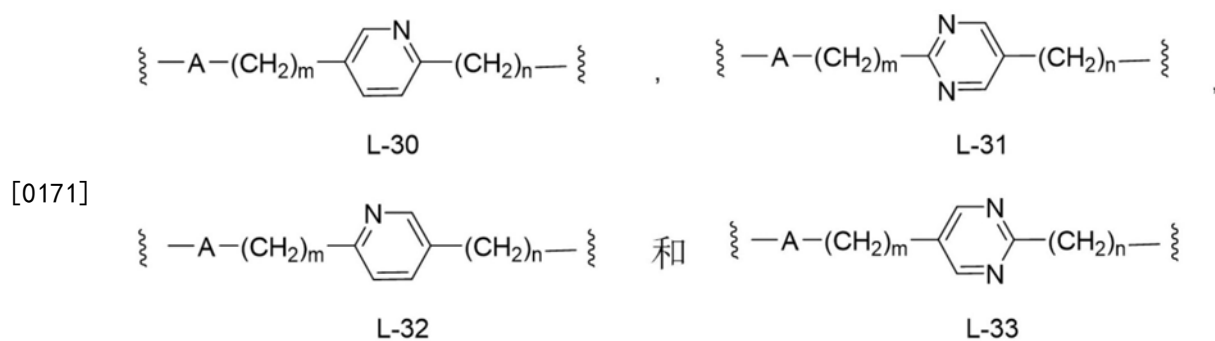
[0166] 在另一个实施方案中,m是1、2或3。在另一个实施方案中,n是1、2、3、4或5。在另一个实施方案中,L是L-21。在另一个实施方案中,L是L-22。在一个实施方案中,A是5元亚杂芳基。在一个实施方案中,A是6元亚杂芳基。

[0167] 在另一个实施方案中,本发明化合物是由式I-VI中任意一种所表示的化合物,及其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中L选自由以下组成的组:



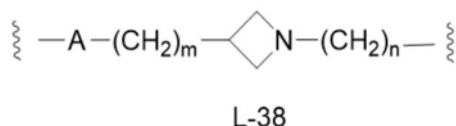
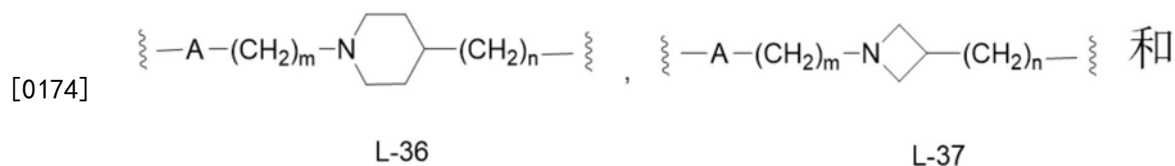
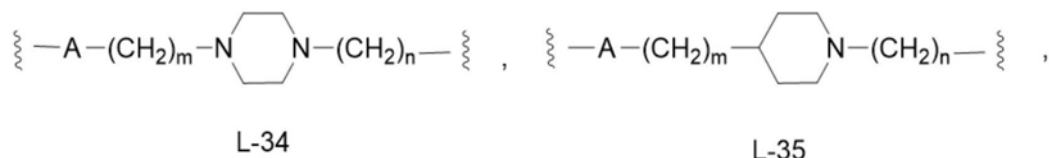
[0169] Q^3 选自由-O-、-S-和-N(R^6)-组成的组;并且 R^6 选自由氢和 C_{1-4} 烷基组成的组。在另一个实施方案中,m是1、2或3。在另一个实施方案中,n是1、2、3或4。在另一个实施方案中,n是2、3或4。在另一个实施方案中,L是L-23。在另一个实施方案中,L是L-24。在另一个实施方案中,L是L-25。在另一个实施方案中,L是L-26。在另一个实施方案中,L是L-27。在另一个实施方案中,L是L-28。在另一个实施方案中,L是L-29。在一个实施方案中,A是5元亚杂芳基。在一个实施方案中,A是6元亚杂芳基。

[0170] 在另一个实施方案中,本发明化合物是由式I-VI中任意一种所表示的化合物,及其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中L选自由以下组成的组:



[0172] 在另一个实施方案中,m是1、2或3。在另一个实施方案中,n是1、2、3或4。在另一个实施方案中,n是2、3或4。在另一个实施方案中,L是L-30。在另一个实施方案中,L是L-31。在另一个实施方案中,L是L-32。在另一个实施方案中,L是L-33。在另一个实施方案中,A是5元亚杂芳基。在另一个实施方案中,A是6元亚杂芳基。

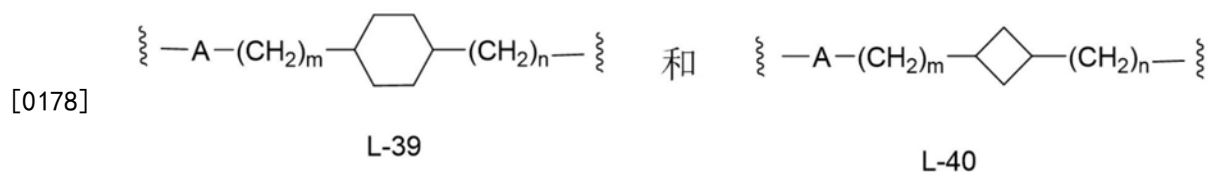
[0173] 在另一个实施方案中,本发明化合物是由式I-VI中任意一种所表示的化合物,及其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中L选自由以下组成的组:



[0175] 在另一个实施方案中,m是1、2或3。在另一个实施方案中,n是0、1、2、3或4。在另一个实施方案中,n是0、1或2。在另一个实施方案中,L是L-34。在另一个实施方案中,L是L-35。在另一个实施方案中,L是L-36。

[0176] 在另一个实施方案中,L是L-37。在另一个实施方案中,L是L-38。在另一个实施方案中,A是5元亚杂芳基。在另一个实施方案中,A是6元亚杂芳基。

[0177] 在另一个实施方案中,本发明化合物是由式I-VI中任意一种所表示的化合物,及其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中L选自由以下组成的组:

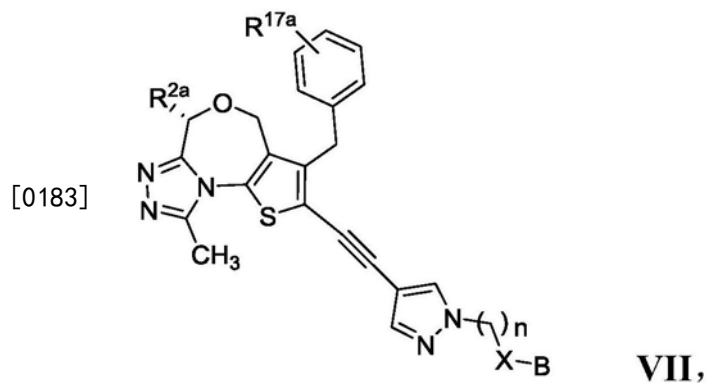


[0179] 在另一个实施方案中,m是1、2或3。在另一个实施方案中,n是0、1、2、3或4。在另一个实施方案中,n是1或2。在另一个实施方案中,L是L-39。

[0180] 在另一个实施方案中,L是L-40。在另一个实施方案中,A是5元亚杂芳基。在另一个实施方案中,A是6元亚杂芳基。

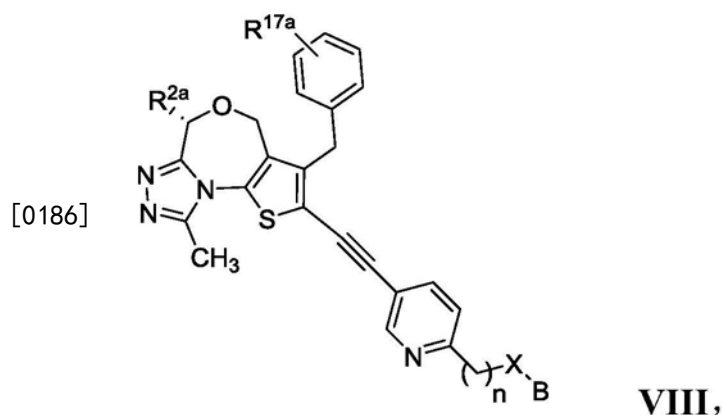
[0181] 在另一个实施方案中,在另一个实施方案中,本公开的化合物是由式I-VI中的一种表示的化合物,及其药学上可接受的盐或溶剂化物,并且本公开的中间体是由式IX表示的化合物,及其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中L是 $\text{---(CH}_2\text{)}_m\text{---W---(CH}_2\text{)}_u\text{---O---(CH}_2\text{)}_v\text{---}$;W选自由5元亚杂芳基和6元亚杂芳基组成的组;m是0、1、2、3、4、5、6或7;u是0;并且v是1、2、3或4。在另一个实施方案中,m是0。

[0182] 在另一个实施方案中,本公开化合物是由式VII表示的化合物,



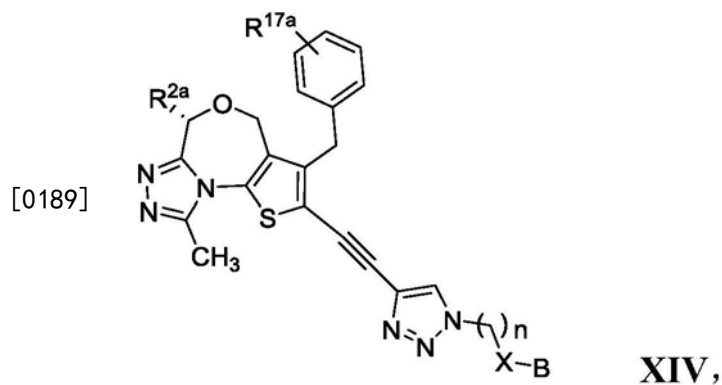
[0184] 及其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n是2、3、4或5,并且R^{2a}、R^{17a}、X和B如关于式VI所定义。

[0185] 在另一个实施方案中,本公开化合物是由式VIII表示的化合物:



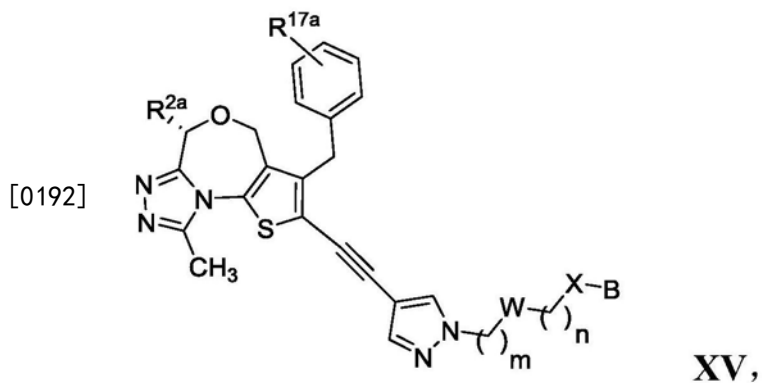
[0187] 及其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n是2、3、4或5,并且R^{2a}、R^{17a}、X和B如关于式VI所定义。

[0188] 在另一个实施方案中,本公开化合物是由式XIV表示的化合物:



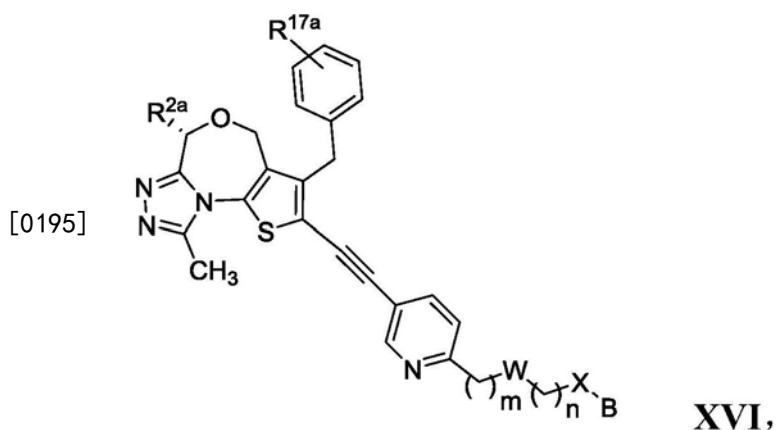
[0190] 及其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n是2、3、4或5,并且R^{2a}、R^{17a}、X和B如关于式VI所定义。

[0191] 在另一个实施方案中,本公开化合物是由式XV表示的化合物:



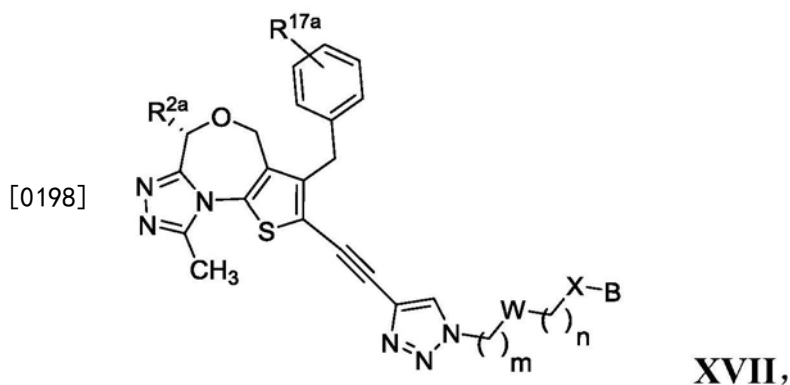
[0193] 及其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m是2、3或4,n是0、1或2,W是5元亚杂芳基、6元亚杂芳基、亚杂环基或亚环烷基,并且 R^{2a} 、 R^{17a} 、X和B如关于式VI所定义。在另一个实施方案中,W是5元亚杂芳基。在另一个实施方案中,W是6元亚杂芳基。在另一个实施方案中,W是亚杂环基。在另一个实施方案中,W是亚环烷基。

[0194] 在另一个实施方案中,本公开化合物是由式XVI表示的化合物:



[0196] 及其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m是2、3或4,n是0、1或2,W是5元亚杂芳基、6元亚杂芳基、亚杂环基或亚环烷基,并且 R^{2a} 、 R^{17a} 、X和B如关于式VI所定义。在另一个实施方案中,W是5元亚杂芳基。在另一个实施方案中,W是6元亚杂芳基。在另一个实施方案中,W是亚杂环基。在另一个实施方案中,W是亚环烷基。

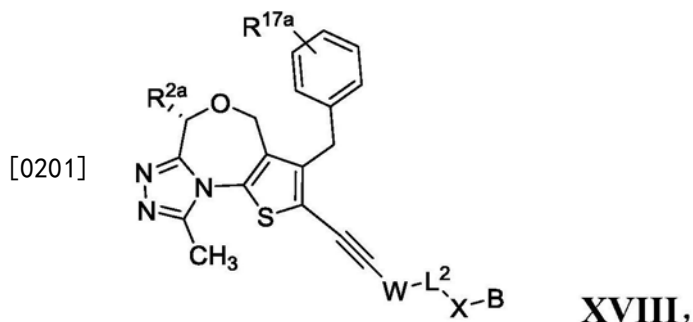
[0197] 在另一个实施方案中,本公开化合物是由式XVII表示的化合物:



[0199] 及其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m是2、3或4,n是0、1或2,W是5元亚杂芳基、6元亚杂芳基、亚杂环基或亚环烷基,并且 R^{2a} 、 R^{17a} 、X和B如关于式VI所定义。在另一个实施方案中,W是5元亚杂芳基。在另一个实施方案中,W是6元亚杂芳基。在另一个实施方案中,

W是亚杂环基。在另一个实施方案中,W是亚环烷基。

[0200] 在另一个实施方案中,本公开化合物是由式XVIII表示的化合物:

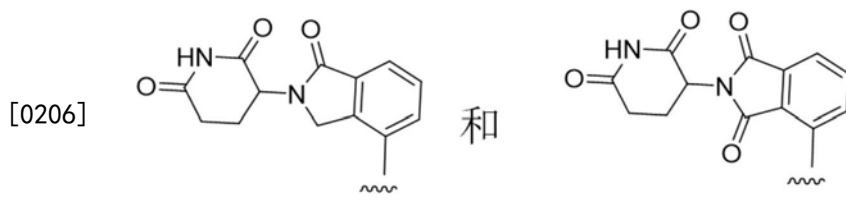


[0202] 及其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中L²是亚杂烷基,W选自由5元亚杂芳基和6元亚杂芳基组成的组,并且R^{2a}、R^{17a}、X和B如关于式VI所定义。

[0203] 在另一个实施方案中,本公开化合物是由式VII、VIII或XIV-XVIII中的任一种表示的化合物,及其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^{2a}是氢。在另一个实施方案中,R^{2a}是甲基。

[0204] 在另一个实施方案中,本公开化合物是由式VII、VIII或XIV-XVIII中的任一种表示的化合物,及其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X选自由-C≡C-、-CH₂-、-O-和-N(H)-组成的组。在另一个实施方案中,X是-C≡C-。在另一个实施方案中,X是-CH₂-。在另一个实施方案中,X是-O-。在另一个实施方案中,X是-N(H)-。

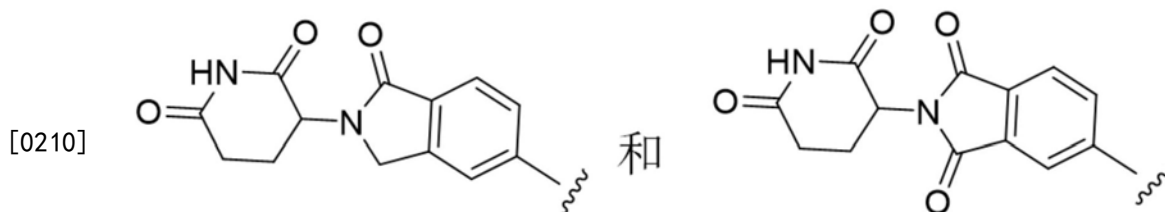
[0205] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是由式I-VIII或XIV-XVIII中的任一种表示的化合物,及其药学上可接受的盐或溶剂化物,并且本公开的中间体是由式IX表示的化合物,及其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中B是B-1。在另一个实施方案中,A¹是-C(R^{16a})=,并且R^{16a}选自由氢和卤素组成的组。在另一个实施方案中,A²是-C(R^{16b})=,并且R^{16b}选自由氢和卤素组成的组。在另一个实施方案中,A³是-C(R^{16c})=,并且R^{16c}选自由氢和卤素组成的组。在另一个实施方案中,A¹是-N=,A²是-C(R^{16b})=,并且A³是-C(R^{16c})=。在另一个实施方案中,A¹是-C(R^{16a})=,A²是-N=,并且A³是-C(R^{16c})=。在另一个实施方案中,A¹是-C(R^{16a})=,A²是-C(R^{16b})=,并且A³是-N=。在另一个实施方案中,Z是-CH₂-。在另一个实施方案中,Z是-C(=O)-。在另一个实施方案中,R⁵是氢。在另一个实施方案中,B-1选自由以下组成的组:



[0207] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是由式I-VIII或XIV-XVIII中的任一种表示的化合物,及其药学上可接受的盐或溶剂化物,并且本公开的中间体是由式IX表示的化合物,及其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中B是B-2。

[0208] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是由式I-VIII或XIV-XVIII中的任一种表示的化合物,及其药学上可接受的盐或溶剂化物,并且本公开的中间体是由式IX表示的化合物,及其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中B是B-3。

[0209] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是由式I-VIII或XIV-XVIII中的任一种表示的化合物,及其药学上可接受的盐或溶剂化物,并且本公开的中间体是由式IX表示的化合物,及其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中B是B-4。在另一个实施方案中, A^1 是 $-C(R^{16a})=$,并且 R^{16a} 选自由氢和卤素组成的组。在另一个实施方案中, A^2 是 $-C(R^{16b})=$,并且 R^{16b} 选自由氢和卤素组成的组。在另一个实施方案中, A^3 是 $-C(R^{16c})=$,并且 R^{16c} 选自由氢和卤素组成的组。在另一个实施方案中, A^1 是 $-N=$, A^2 是 $-C(R^{16b})=$,并且 A^3 是 $-C(R^{16c})=$ 。在另一个实施方案中, A^1 是 $-C(R^{16a})=$, A^2 是 $-N=$,并且 A^3 是 $-C(R^{16c})=$ 。在另一个实施方案中, A^1 是 $-C(R^{16a})=$, A^2 是 $-C(R^{16b})=$,并且 A^3 是 $-N=$ 。在另一个实施方案中,Z是 $-CH_2-$ 。在另一个实施方案中,Z是 $-C(=O)-$ 。在另一个实施方案中, R^5 是氢。在另一个实施方案中,B-4选自由以下组成的组:



[0211] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是由式I-VIII或XIV-XVIII中的任一种表示的化合物,及其药学上可接受的盐或溶剂化物,并且本公开的中间体是由式IX表示的化合物,及其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中B是B-5。在另一个实施方案中, A^1 是 $-C(R^{16a})=$,并且 R^{16a} 选自由氢和卤素组成的组。在另一个实施方案中, A^2 是 $-C(R^{16b})=$,并且 R^{16b} 选自由氢和卤素组成的组。在另一个实施方案中, A^3 是 $-C(R^{16c})=$,并且 R^{16c} 选自由氢和卤素组成的组。在另一个实施方案中, A^1 是 $-N=$, A^2 是 $-C(R^{16b})=$,并且 A^3 是 $-C(R^{16c})=$ 。在另一个实施方案中, A^1 是 $-C(R^{16a})=$, A^2 是 $-N=$,并且 A^3 是 $-C(R^{16c})=$ 。在另一个实施方案中, A^1 是 $-C(R^{16a})=$, A^2 是 $-C(R^{16b})=$,并且 A^3 是 $-N=$ 。在另一个实施方案中,Z是 $-CH_2-$ 。在另一个实施方案中,Z是 $-C(=O)-$ 。在另一个实施方案中, R^5 是氢。

[0212] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是由式I-VIII或XIV-XVIII中的任一种表示的化合物,及其药学上可接受的盐或溶剂化物,并且本公开的中间体是由式IX表示的化合物,及其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中B是B-6。在另一个实施方案中, A^1 是 $-C(R^{16a})=$,并且 R^{16a} 选自由氢和卤素组成的组。在另一个实施方案中, A^2 是 $-C(R^{16b})=$,并且 R^{16b} 选自由氢和卤素组成的组。在另一个实施方案中, A^3 是 $-C(R^{16c})=$,并且 R^{16c} 选自由氢和卤素组成的组。在另一个实施方案中, A^1 是 $-N=$, A^2 是 $-C(R^{16b})=$,并且 A^3 是 $-C(R^{16c})=$ 。在另一个实施方案中, A^1 是 $-C(R^{16a})=$, A^2 是 $-N=$,并且 A^3 是 $-C(R^{16c})=$ 。在另一个实施方案中, A^1 是 $-C(R^{16a})=$, A^2 是 $-C(R^{16b})=$,并且 A^3 是 $-N=$ 。在另一个实施方案中,Z是 $-CH_2-$ 。在另一个实施方案中,Z是 $-C(=O)-$ 。在另一个实施方案中, R^5 是氢。

[0213] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是由式I-VIII或XIV-XVIII中的任一种表示的化合物,及其药学上可接受的盐或溶剂化物,并且本公开的中间体是由式IX表示的化合物,及其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中B是B-7。在另一个实施方案中, A^1 是 $-C(R^{16a})=$,并且 R^{16a} 选自由氢和卤素组成的组。在另一个实施方案中, A^2 是 $-C(R^{16b})=$,并且 R^{16b} 选自由氢和卤素组成的组。在另一个实施方案中, A^3 是 $-C(R^{16c})=$,并且 R^{16c} 选自由氢和卤素组成

的组。在另一个实施方案中, A^1 是 $-N=$, A^2 是 $-C(R^{16b})=$, 并且 A^3 是 $-C(R^{16c})=$ 。在另一个实施方案中, A^1 是 $-C(R^{16a})=$, A^2 是 $-N=$, 并且 A^3 是 $-C(R^{16c})=$ 。在另一个实施方案中, A^1 是 $-C(R^{16a})=$, A^2 是 $-C(R^{16b})=$, 并且 A^3 是 $-N=$ 。在另一个实施方案中, Z 是 $-CH_2-$ 。在另一个实施方案中, Z 是 $-C(=O)-$ 。在另一个实施方案中, R^5 是氢。

[0214] 在另一个实施方案中, 本公开的化合物是由式 I-VIII 或 XIV-XVIII 中的任一种表示的化合物, 及其药学上可接受的盐或溶剂化物, 并且本公开的中间体是由式 IX 表示的化合物, 及其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 B 是 B-8。在另一个实施方案中, A^1 是 $-C(R^{16a})=$, 并且 R^{16a} 选自由氢和卤素组成的组。在另一个实施方案中, A^2 是 $-C(R^{16b})=$, 并且 R^{16b} 选自由氢和卤素组成的组。在另一个实施方案中, A^3 是 $-C(R^{16c})=$, 并且 R^{16c} 选自由氢和卤素组成的组。在另一个实施方案中, A^1 是 $-N=$, A^2 是 $-C(R^{16b})=$, 并且 A^3 是 $-C(R^{16c})=$ 。在另一个实施方案中, A^1 是 $-C(R^{16a})=$, A^2 是 $-N=$, 并且 A^3 是 $-C(R^{16c})=$ 。在另一个实施方案中, A^1 是 $-C(R^{16a})=$, A^2 是 $-C(R^{16b})=$, 并且 A^3 是 $-N=$ 。在另一个实施方案中, Z 是 $-CH_2-$ 。在另一个实施方案中, Z 是 $-C(=O)-$ 。在另一个实施方案中, R^5 是氢。

[0215] 在另一个实施方案中, 本公开的化合物是由式 I-VIII 或 XIV-XVIII 中的任一种表示的化合物, 及其药学上可接受的盐或溶剂化物, 并且本公开的中间体是由式 IX 表示的化合物, 及其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 B 是 B-9。

[0216] 在另一个实施方案中, 本公开的化合物是由式 I-VIII 或 XIV-XVIII 中的任一种表示的化合物, 及其药学上可接受的盐或溶剂化物, 并且本公开的中间体是由式 IX 表示的化合物, 及其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 B 是 B-10。

[0217] 在另一个实施方案中, 本公开的化合物是由式 I-VIII 或 XIV-XVIII 中的任一种表示的化合物, 及其药学上可接受的盐或溶剂化物, 并且本公开的中间体是由式 IX 表示的化合物, 及其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 B 是 B-11。

[0218] 在另一个实施方案中, 本公开的化合物是由式 I-VIII 或 XIV-XVIII 中的任一种表示的化合物, 及其药学上可接受的盐或溶剂化物, 并且本公开的中间体是由式 IX 表示的化合物, 及其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 B 是 B-12。

[0219] 在另一个实施方案中, 本公开的化合物是由式 I-VIII 或 XIV-XVIII 中的任一种表示的化合物, 及其药学上可接受的盐或溶剂化物, 并且本公开的中间体是由式 IX 表示的化合物, 及其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 B 是 B-13。

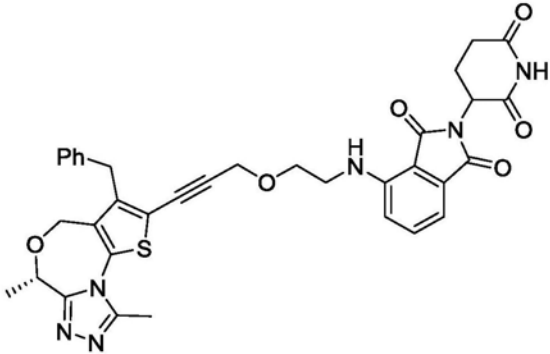
[0220] 在另一个实施方案中, 本公开的化合物是表 1 的化合物, 及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0221] 在另一个实施方案中, 本公开的化合物是表 1A 的化合物, 及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

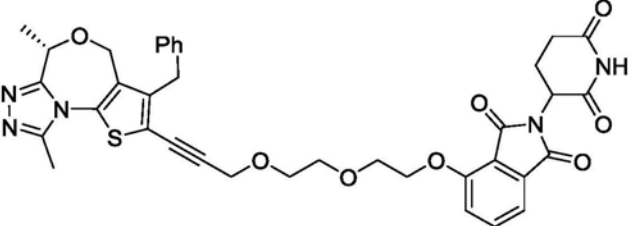
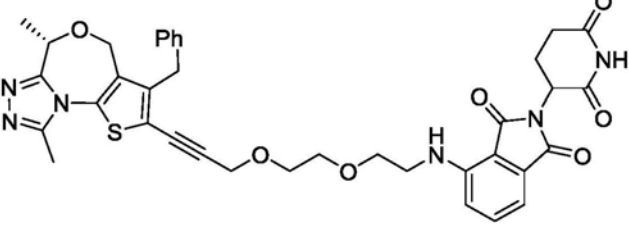
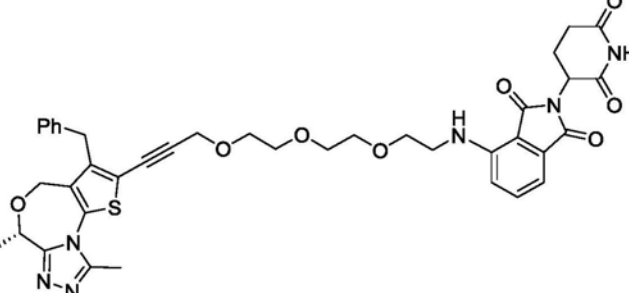
[0222] 在另一个实施方案中, 本公开的化合物是表 1 和 1A 的化合物, 及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0223] 表 1

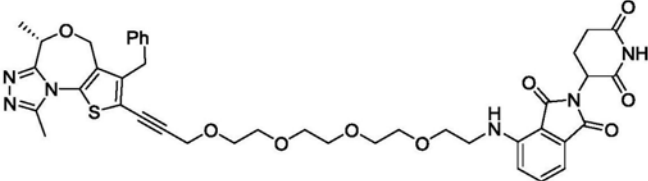
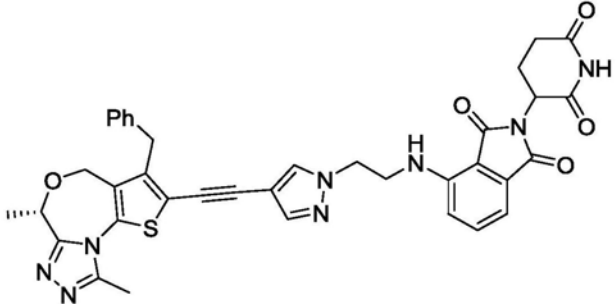
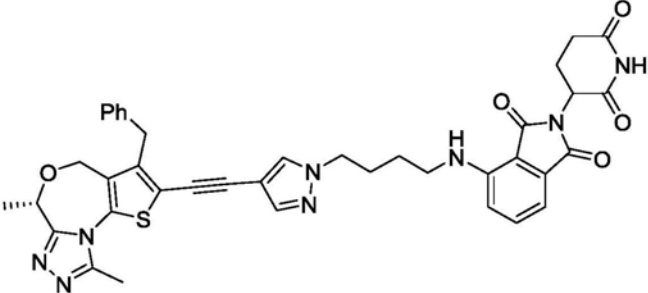
[0224]

化合物 编号 (Cpd. No.)	结构	名称
1		4-((2-((3-((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)丙-2-炔-1-基)氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二

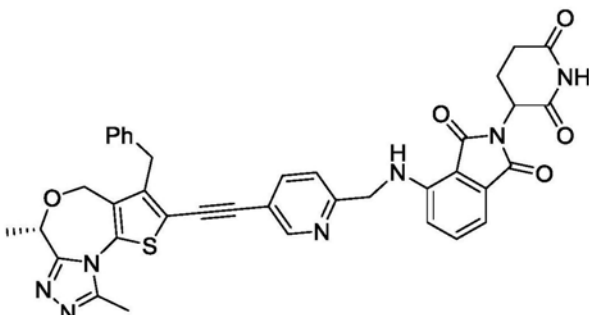
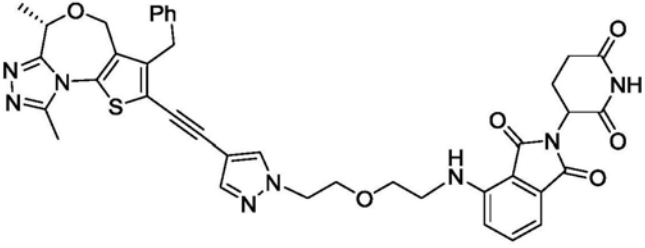
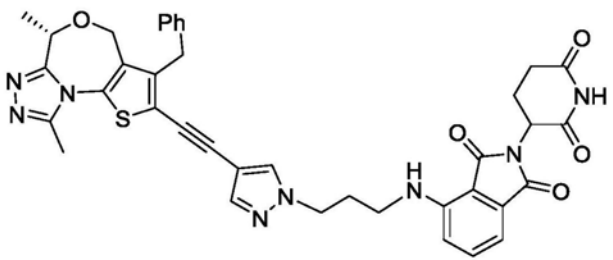
[0225]

		酮
2		4-(2-(2-((3-((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)丙-2-炔-1-基)氧基)乙氧基)乙氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
3		4-((2-(2-((3-((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)丙-2-炔-1-基)氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
4		4-((2-(2-(2-((3-((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)丙-2-炔-1-基)氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉

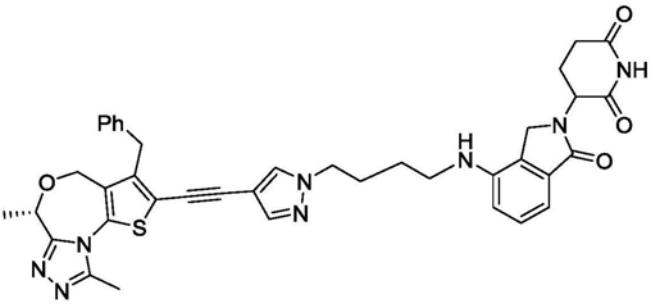
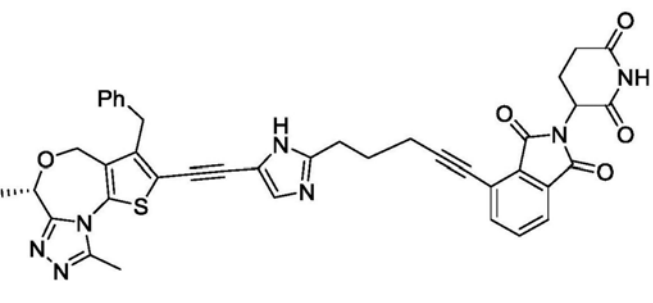
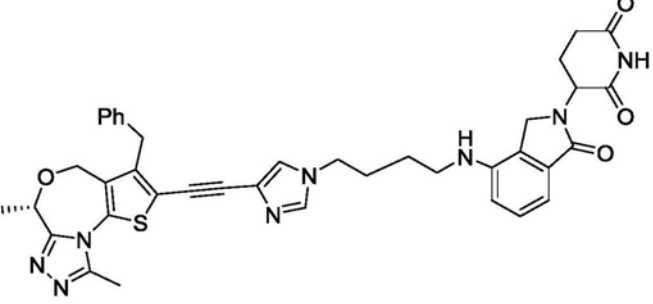
[0226]

		-1,3-二酮
5		4-((15-((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-14-炔-1-基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
6		4-((2-(4-(((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
7		4-((4-(4-(((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)丁基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

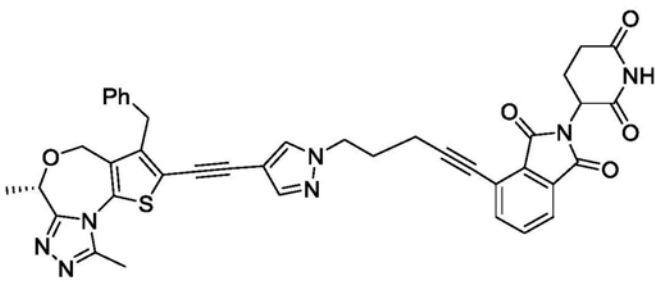
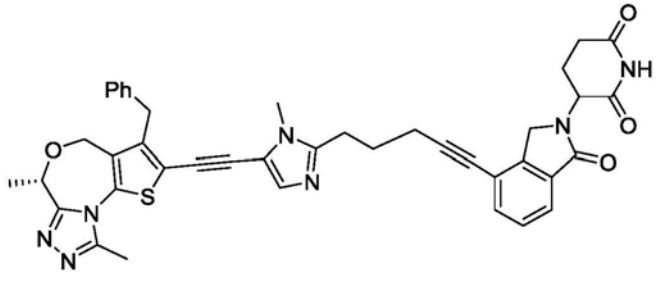
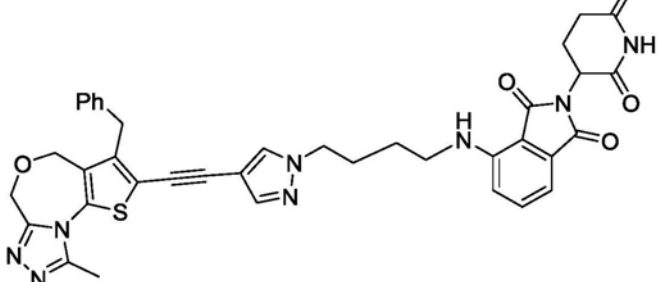
[0227]

8		<p>4-(((5-(((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮</p>
9		<p>4-((2-(2-(4-(((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮</p>
10		<p>4-((3-(4-(((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)丙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮</p>

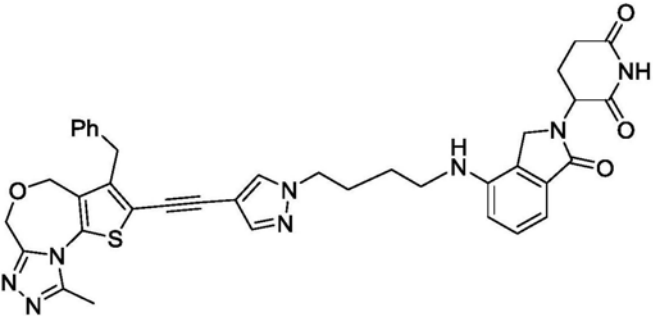
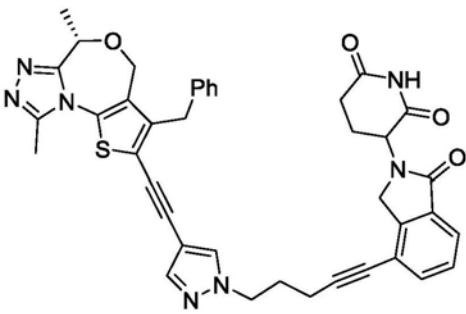
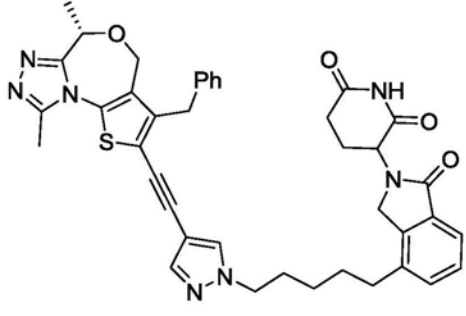
[0228]

11		<p>3-(4-((4-(4-(((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)丁基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮</p>
12		<p>4-(5-(5-(((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-咪唑-2-基)戊-1-炔-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮</p>
13		<p>3-(4-((4-(4-(((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-咪唑-1-基)丁基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮</p>

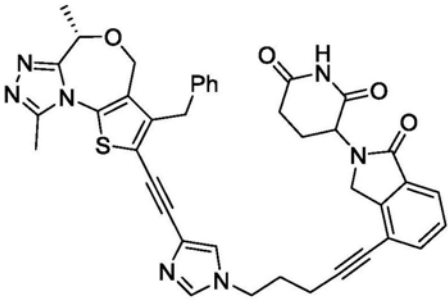
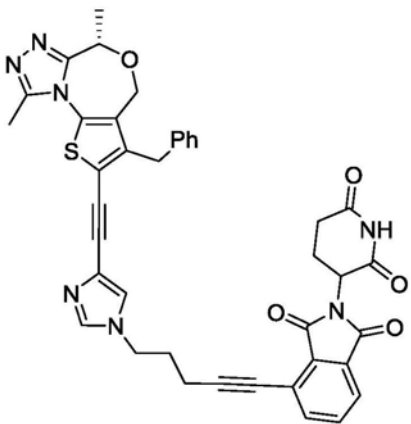
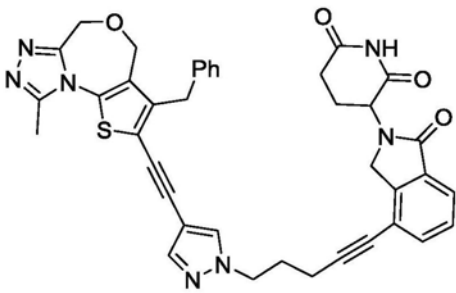
[0229]

14		4-(5-(4-(((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
15		3-(4-(5-(5-(((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
16		4-((4-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)丁基)氨基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

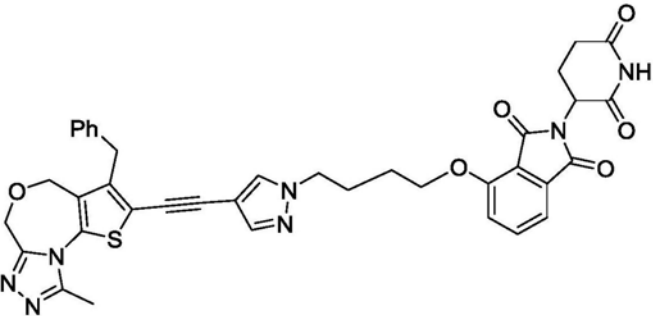
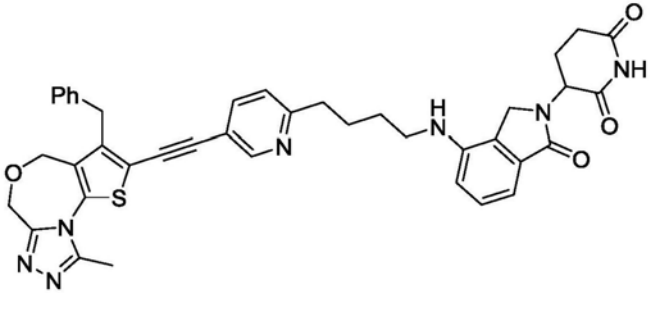
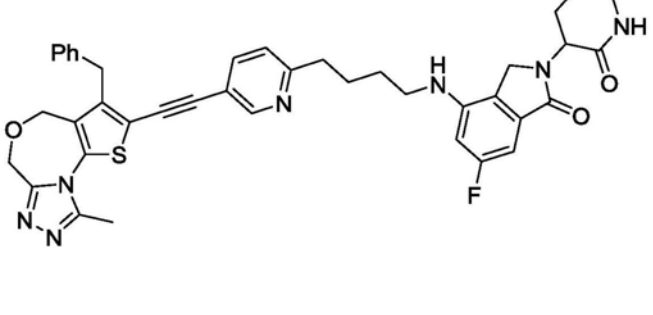
[0230]

17		3-(4-((4-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)丁基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
18		3-(4-(5-(4-(((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
19		3-(4-(5-(4-(((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

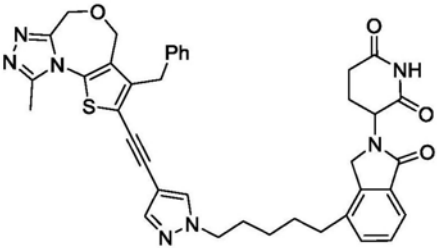
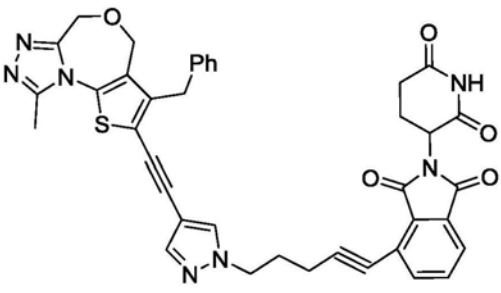
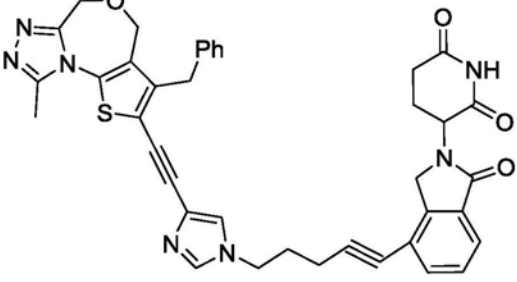
[0231]

20		3-(4-(5-(4-(((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-咪唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
21		4-(5-(4-(((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-咪唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
22		3-(4-(5-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

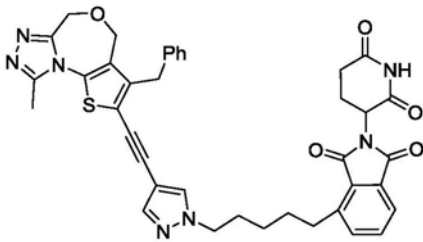
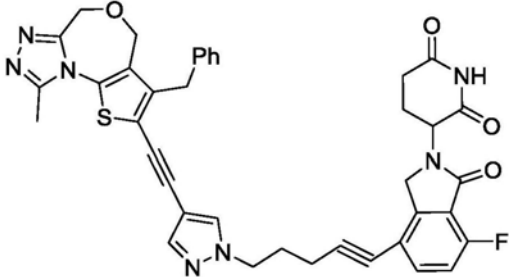
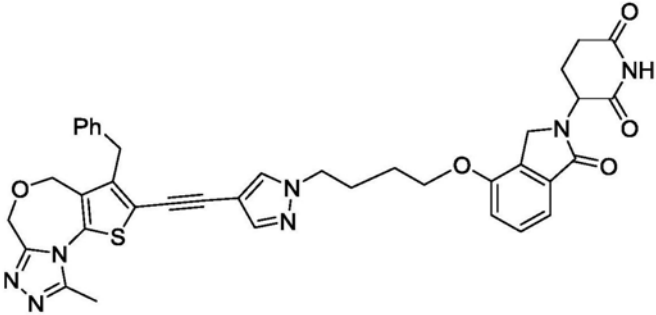
[0232]

45		4-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)丁氧基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
46		3-(4-((4-(5-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)丁基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
47		3-(4-((4-(5-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)丁基)氨基)-6-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

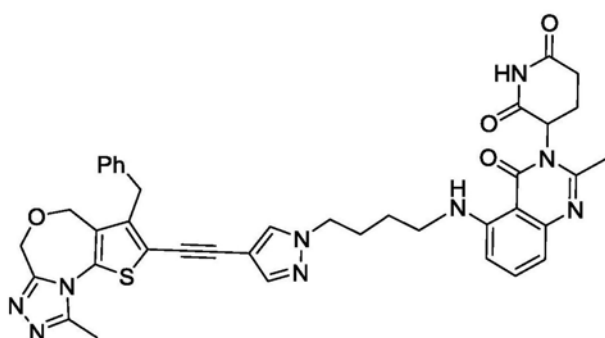
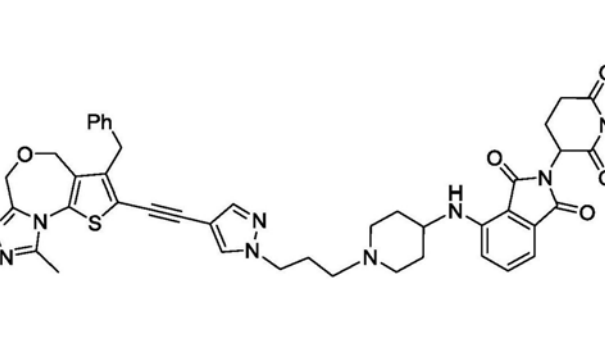
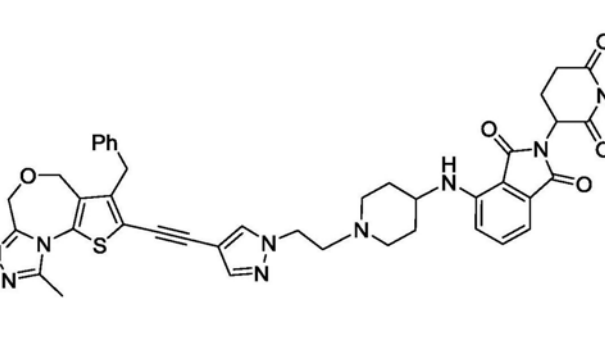
[0233]

48		3-(4-(5-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
49		4-(5-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
50		3-(4-(5-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-咪唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

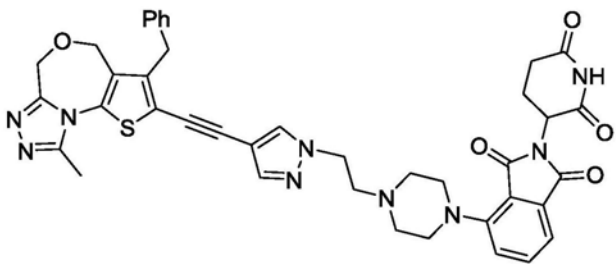
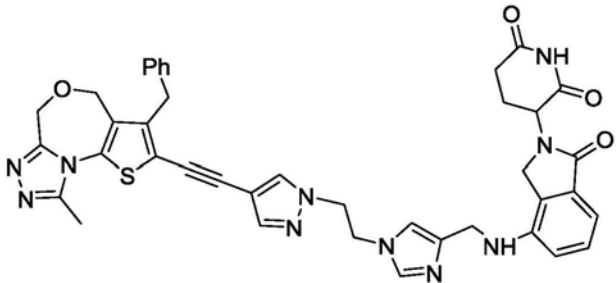
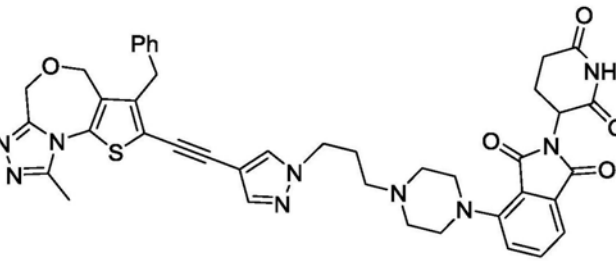
[0234]

51		4-(5-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)戊基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
52		3-(4-(5-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-7-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
65		3-(4-(4-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)丁氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0235]

66		3-((4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)丁基)氨基)-2-甲基-4-氧代喹啉-3(4H)-基)哌啶-2,6-二酮
67		4-((1-(3-((4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)丙基)哌啶-4-基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
68		4-((1-(2-((4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)乙基)哌啶-4-基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

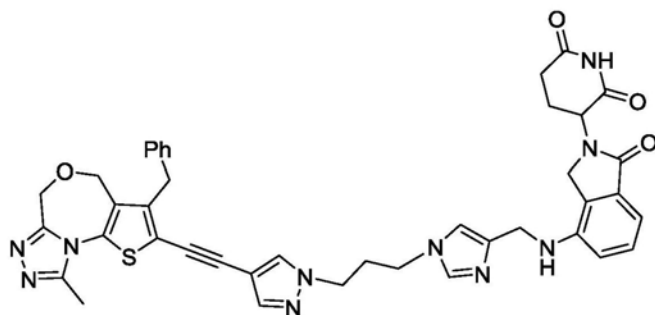
[0236]

69		4-(4-(2-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
70		3-(4-(((1-(2-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1H-咪唑-4-基)甲基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
71		4-(4-(3-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)丙基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

72		<p>3-(4-(((4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮</p>
73		<p>3-(4-(((1-(2-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮</p>
74		<p>4-(4-(4-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)丁基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮</p>

[0238]

75



3-(4-(((1-(3-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)丙基)-1H-咪唑-4-基)甲基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

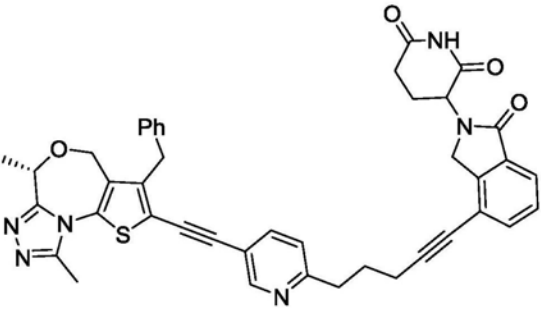
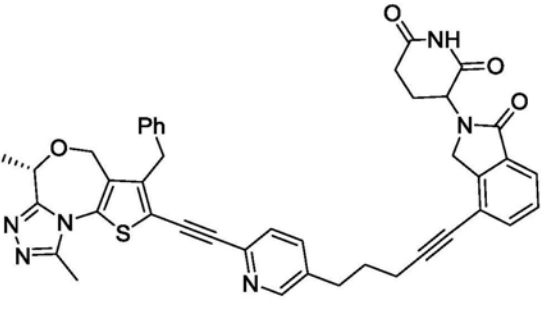
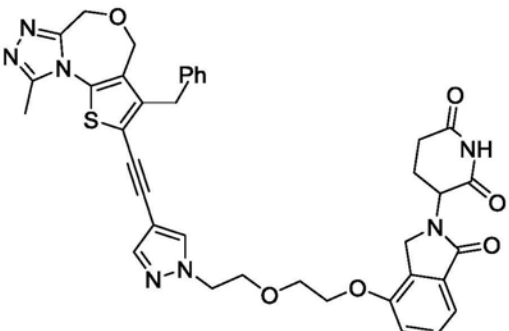
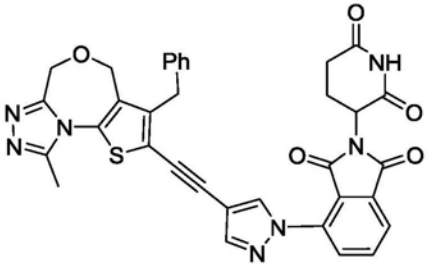
[0239]

表1A

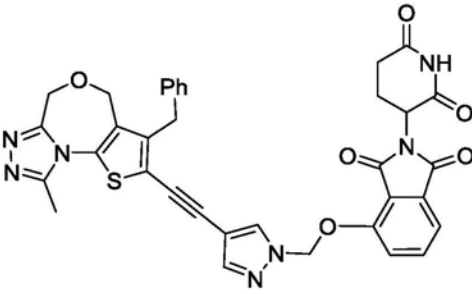
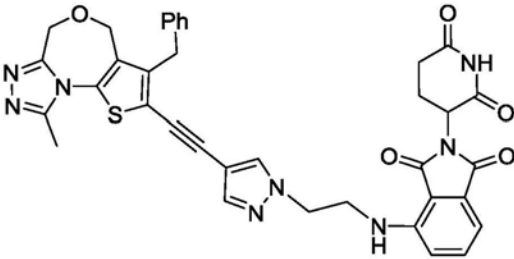
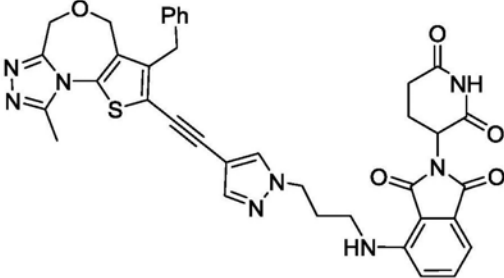
[0240]

化合物编号	结构	名称
76		3-(4-(5-(6-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)吡啶-3-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
77		3-(4-(5-(5-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

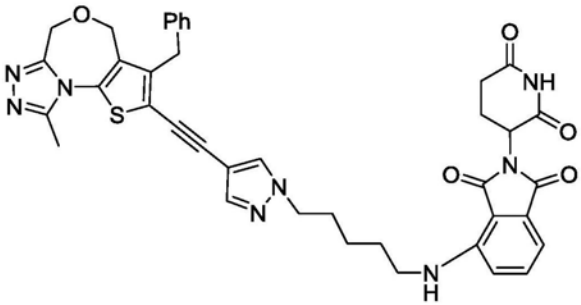
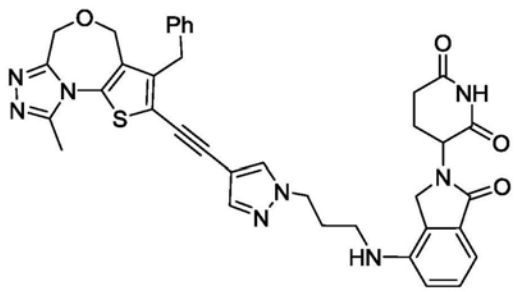
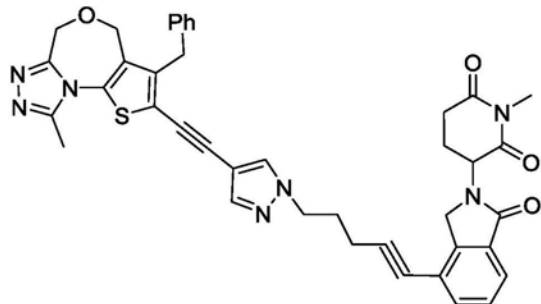
[0241]

78		3-(4-(5-(5-(((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
79		3-(4-(5-(6-(((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)吡啶-3-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
80		3-(4-(2-(2-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)乙氧基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
81		4-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶

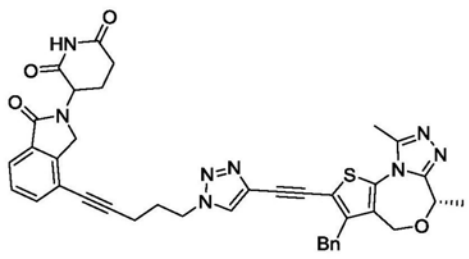
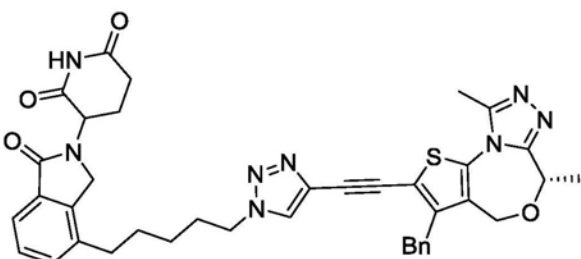
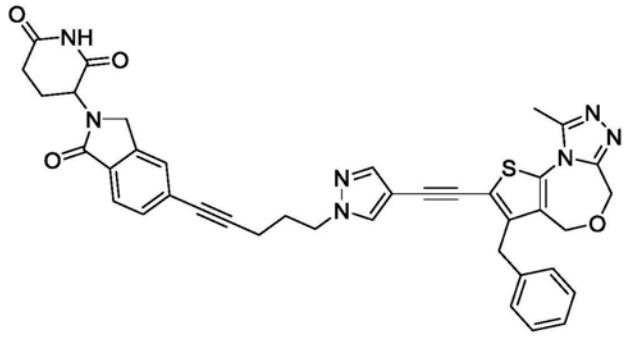
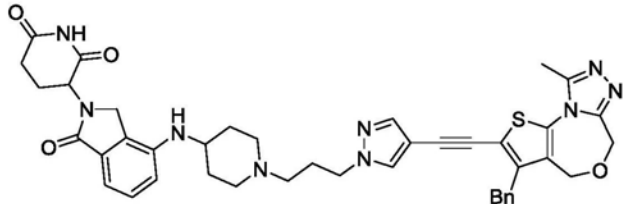
[0242]

		-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
82		4-((4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)甲氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
83		4-((2-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
84		4-((3-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)丙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0243]

85		<p>4-((5-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡啶-1-基)戊基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮</p>
86		<p>3-(4-((3-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡啶-1-基)丙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮</p>
87		<p>3-(4-(5-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡啶-1-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-甲基哌啶-2,6-二酮</p>

[0244]

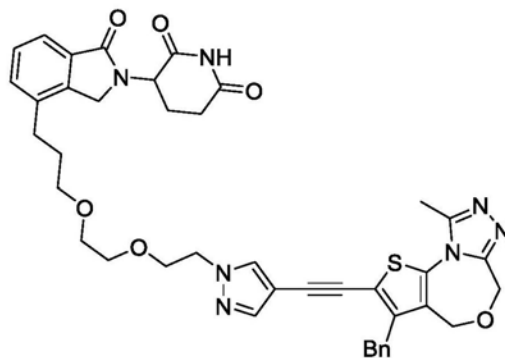
88		<p>3-(4-(5-(4-(((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮</p>
89		<p>3-(4-(5-(4-(((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮</p>
90		<p>3-(5-(5-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮</p>
91		<p>3-(4-((1-(3-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-</p>

[0245]

		基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)丙基)哌啶-4-基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
92		3-(4-((2-((2-((4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
93		3-(4-(3-(2-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)乙氧基)丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
94		3-(4-(3-(2-(2-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)乙氧基)乙氧基)丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0246]

95



3-(4-(3-(2-(2-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-c][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)乙氧基)乙氧基)丙基)-1-氧代异𠵼啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

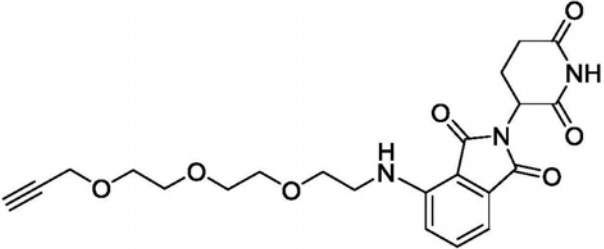
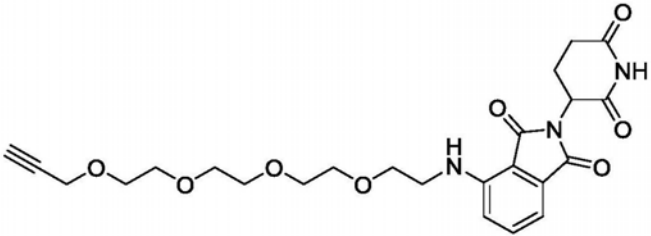
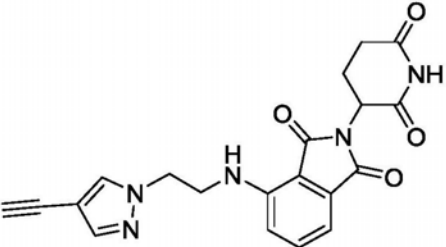
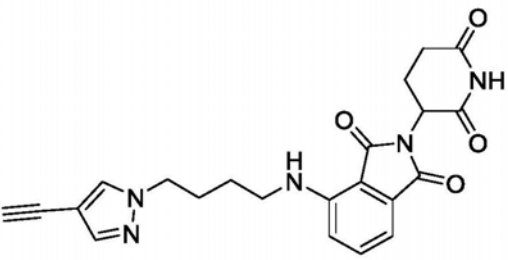
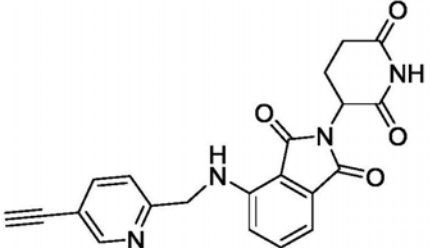
[0247] 在另一个实施方案中,本公开的中间体是表2的化合物,及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0248] 表2

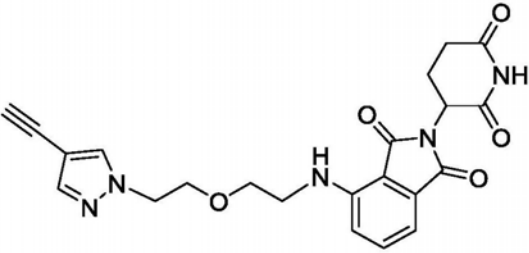
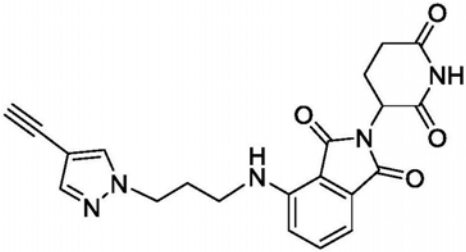
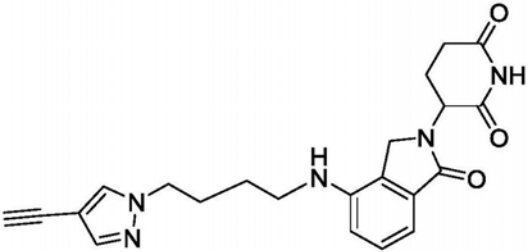
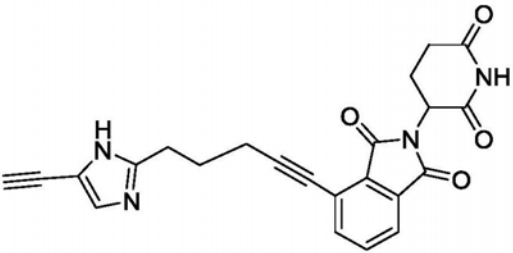
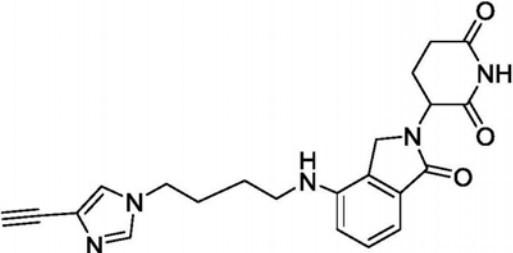
[0249]

化合物编号	结构
23	
24	
25	

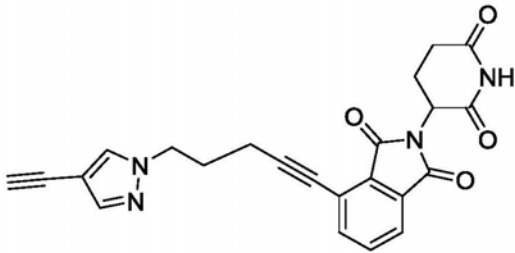
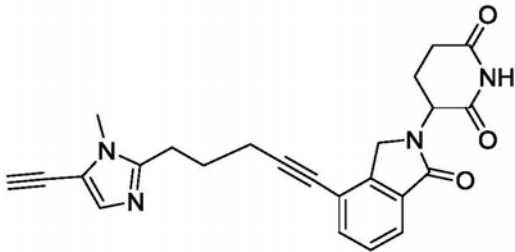
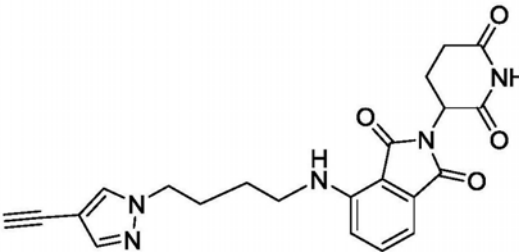
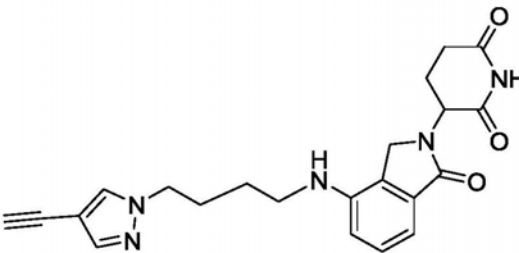
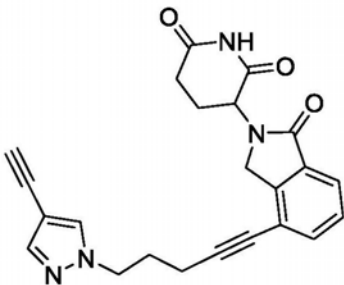
[0250]

26	
27	
28	
29	
30	

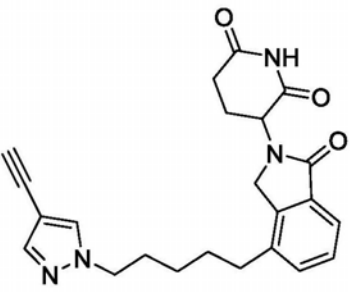
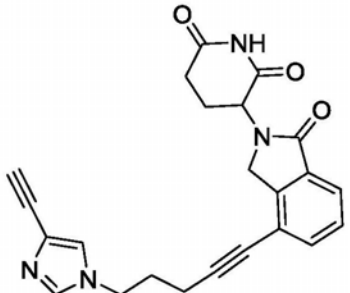
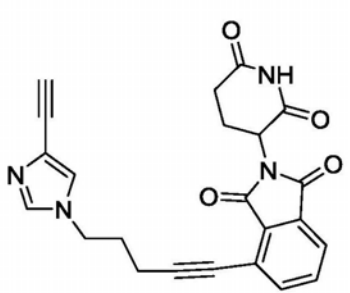
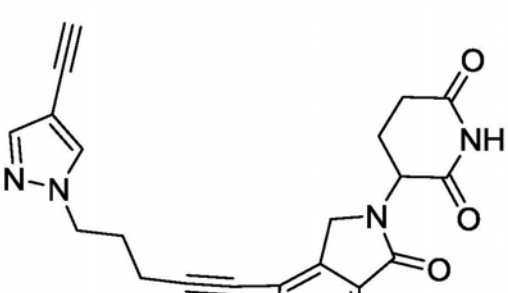
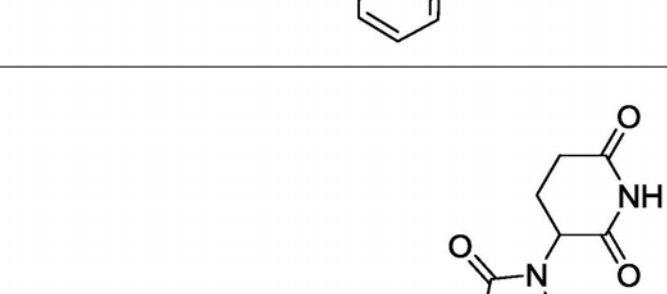
[0251]

31	
32	
33	
34	
35	

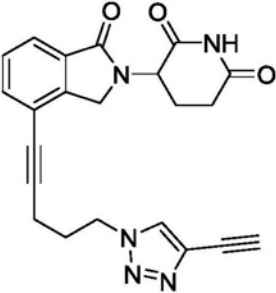
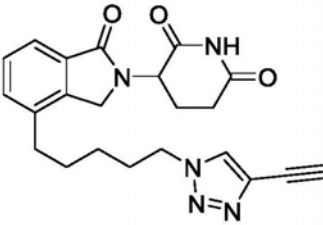
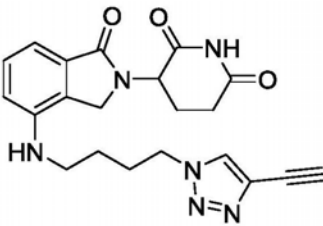
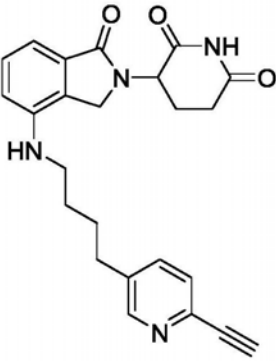
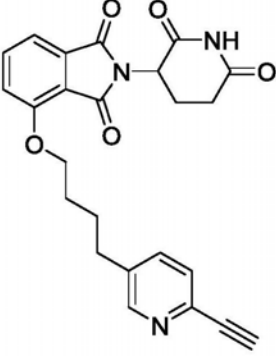
[0252]

36	
37	
38	
39	
40	

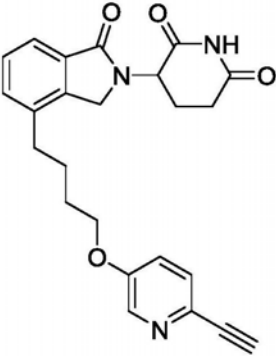
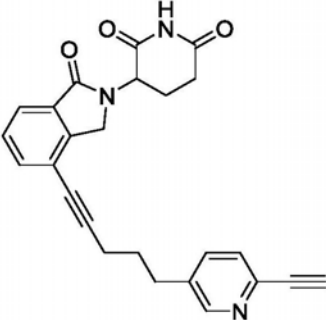
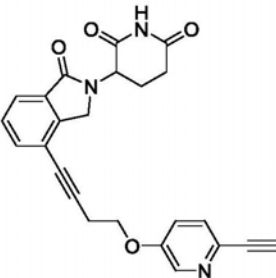
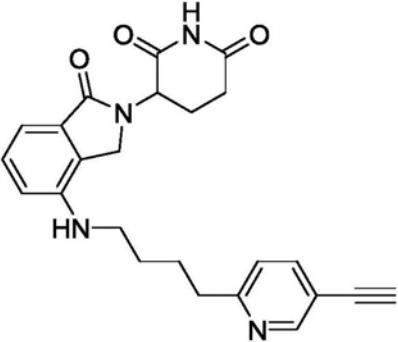
[0253]

41	
42	
43	
44	
53	

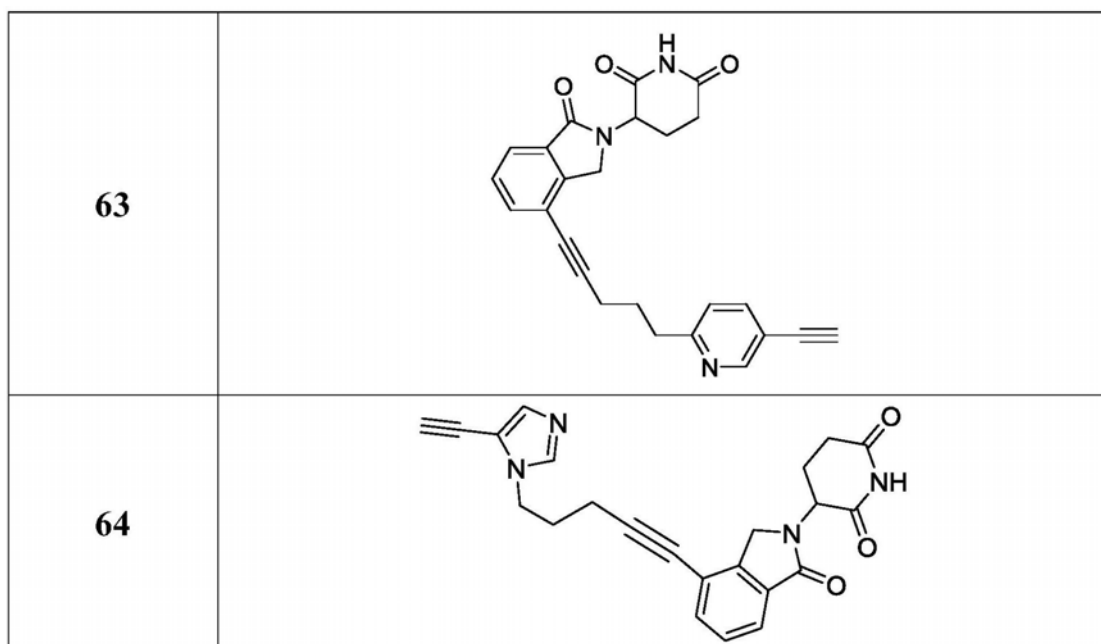
[0254]

54	
55	
56	
57	
58	

[0255]

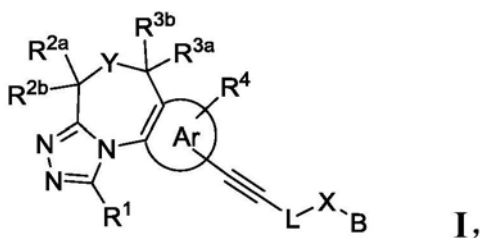
59	 <chem>O=C1CC(=O)N(C1c2ccccc2)CCOC3=CC=CC=C3C#C</chem>
60	 <chem>O=C1CC(=O)N(C1c2ccccc2)CC#CCC3=CC=CC=C3C#C</chem>
61	 <chem>O=C1CC(=O)N(C1c2ccccc2)CC#CCOC3=CC=CC=C3C#C</chem>
62	 <chem>O=C1CC(=O)N(C1c2ccccc2)CC#CCC3=CC=CC=C3C#CNC4CC4</chem>

[0256]



[0257] 在另一个实施方案中,本公开提供了制备具有式I的化合物的多种方法。在另一个实施方案中,本公开提供了制备具有式I的化合物或其药学上可接受的盐或水合物的方法(方法A):

[0258]



[0259] 其中:

[0260] R^1 选自自由氢和任选取代的 C_{1-4} 烷基组成的组;

[0261] R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地选自自由氢、任选取代的 C_{1-4} 烷基和(烷氧基羰基)烷基组成的组,或者

[0262] R^{2a} 和 R^{2b} 与它们所连接的碳原子一起形成3元至6元环烷基;

[0263] R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地选自自由氢和任选取代的 C_{1-4} 烷基组成的组;或者

[0264] R^{3a} 和 R^{3b} 与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的3元至6元环烷基;

[0265] R^4 选自自由氢、卤素、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{2-4} 烯基、任选取代的 C_{2-4} 炔基、芳烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基、 $-NR^{6a}R^{6b}$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^{8a}$ 、 $-S(=O)R^{8b}$ 、 $-S(=O)_2R^{8c}$ 、 $-C(=O)R^9$ 、(杂芳基)烷基和烷氧基烷基组成的组;

[0266] R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立地选自自由氢、任选取代的 C_{1-6} 烷基、芳烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基和甲酰胺基组成的组;或者

[0267] R^{6a} 和 R^{6b} 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的4元至8元杂环基;

[0268] R^7 选自自由氢、任选取代的 C_{1-4} 烷基、芳烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基、烷基羰基和甲酰胺基

组成的组；

[0269] R^{8a} 选自由任选取代的 C_{1-4} 烷基、芳烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基和任选取代的5元至14元杂芳基组成的组；

[0270] R^{8b} 选自由任选取代的 C_{1-4} 烷基、芳烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基和任选取代的5元至14元杂芳基组成的组；

[0271] R^{8c} 选自由任选取代的 C_{1-4} 烷基、芳烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基和氨基组成的组；

[0272] R^9 选自由氢、任选取代的 C_{1-4} 烷基、芳烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基、烷氧基和氨基组成的组；

[0273] Y选自由-O-、-S-和-NR¹⁰-组成的组；

[0274] R^{10} 选自由氢、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基、(C_{3-6} 环烷基) C_{1-4} 烷基、芳烷基、(烷氧基羰基)烷基、C(=O) R^{11} 、-SO₂ R^{12} 、-C(=O)-OR¹³和-C(=O)-NR^{14a}R^{14b}组成的组；


[0275] R^{11} 选自由任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基和芳烷基组成的组；

[0276] R^{12} 选自由任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基和芳烷基组成的组；

[0277] R^{13} 选自由任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基和芳烷基组成的组；

[0278] R^{14a} 和 R^{14b} 各自独立地选自由氢、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基和芳烷基组成的组；或者

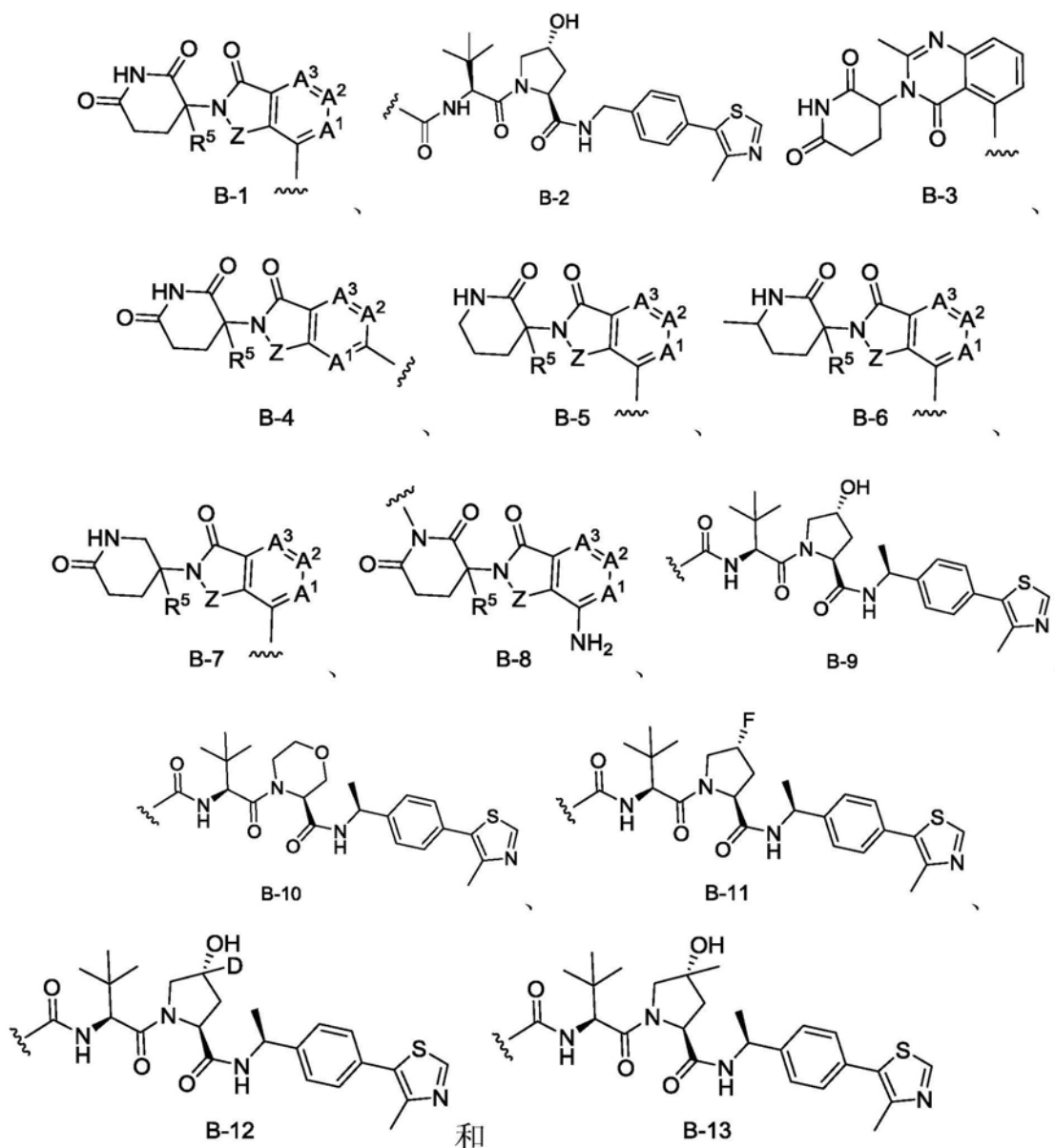
[0279] R^{14a} 和 R^{14b} 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的4元至8元杂环基；

[0280]  是稠合的噻吩基或稠合的苯基基团，其中稠合的苯基基团另外被 R^{15} 取代；

[0281] R^{15} 选自由氢、卤素、 C_{1-4} 烷基和烷氧基组成的组；

[0282] B是E3泛素连接酶蛋白的配体的一价基团，例如B是：

[0283]



[0284] L选自亚烷基、亚杂烷基、 $-A-(CH_2)_m-W-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-W-(CH_2)_u-O-(CH_2)_v-$ 和 $-(CH_2)_m-W-[(CH_2)_w-O]_x-(CH_2)_v-$ 组成的组；

[0285] A选自5元亚杂芳基和6元亚杂芳基组成的组；或者

[0286] A不存在；

[0287] W选自亚苯基、5元亚杂芳基、6元亚杂芳基、亚杂环基和亚环烷基组成的组；

[0288] m是0、1、2、3、4、5、6或7；

[0289] n是0、1、2、3、4、5、6、7或8；

[0290] u是0、1、2或3；

[0291] v是1、2、3或4；

[0292] 每个w独立地为2、3或4；

[0293] x是2、3或4；

[0294] X选自 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{2c})-$ 、 $-C(=O)N(R^{2d})-$ 、 $-N(R^{2e})C(=O)CH_2O-$ 和 $-N(R^{2f})C(=O)CH_2N(R^{2g})-$ 组成的组；或者

[0295] X不存在；

[0296] 其中， $-N(R^{2e})C(=O)CH_2O-$ 和 $-N(R^{2f})C(=O)CH_2N(R^{2g})-$ 的羧酰胺氮原子和 $-C(=O)N(R^{2d})-$ 的碳原子与L连接；

[0297] R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 和 R^{2g} 各自独立地选自由氢和 C_{1-4} 烷基组成的组；

[0298] Z选自由 $-CH_2$ 和 $-C(=O)-$ 组成的组；

[0299] R^5 选自由氢、甲基和氟组成的组；

[0300] A^1 选自由 $-C(R^{16a})=$ 和 $-N=$ 组成的组；

[0301] A^2 选自由 $-C(R^{16b})=$ 和 $-N=$ 组成的组；

[0302] A^3 选自由 $-C(R^{16c})=$ 和 $-N=$ 组成的组；

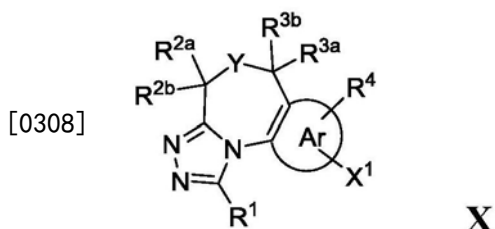
[0303] R^{16a} 选自由氢、卤素和 C_{1-4} 烷基组成的组；

[0304] R^{16b} 选自由氢、卤素和 C_{1-4} 烷基组成的组；并且

[0305] R^{16c} 选自由氢、卤素和 C_{1-4} 烷基组成的组，

[0306] 所述方法包括：

[0307] (1) 使具有式X的化合物与具有式IX的化合物反应，例如偶联：



[0309] 其中：

[0310] X^1 选自由Br和I组成的组；

[0311] R^1 选自由氢和任选取代的 C_{1-4} 烷基组成的组；

[0312] R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地选自由氢、任选取代的 C_{1-4} 烷基和(烷氧基羰基)烷基组成的组，或者

[0313] R^{2a} 和 R^{2b} 与它们所连接的碳原子一起形成3元至6元环烷基；

[0314] R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地选自由氢和任选取代的 C_{1-4} 烷基组成的组；或者

[0315] R^{3a} 和 R^{3b} 与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的3元至6元环烷基；

[0316] R^4 选自由氢、卤素、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{2-4} 烯基、任选取代的 C_{2-4} 炔基、芳烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基、 $-NR^{6a}R^{6b}$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^{8a}$ 、 $-S(=O)R^{8b}$ 、 $-S(=O)_2R^{8c}$ 、 $-C(=O)R^9$ 、(杂芳基)烷基和烷氧基烷基组成的组；

[0317] R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立地选自由氢、任选取代的 C_{1-6} 烷基、芳烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基和甲酰胺基组成的组；或者

[0318] R^{6a} 和 R^{6b} 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的4元至8元杂环基；

[0319] R^7 选自由氢、任选取代的 C_{1-4} 烷基、芳烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基、烷基羰基和甲酰胺基组成的组；

[0320] R^{8a} 选自由任选取代的 C_{1-4} 烷基、芳烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环

烷基、任选取代的3元至14元杂环基和任选取代的5元至14元杂芳基组成的组；

[0321] R^{8b} 选自由任选取代的 C_{1-4} 烷基、芳烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基和任选取代的5元至14元杂芳基组成的组；

[0322] R^{8c} 选自由任选取代的 C_{1-4} 烷基、芳烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基和氨基组成的组；

[0323] R^9 选自由氢、任选取代的 C_{1-4} 烷基、芳烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基、烷氧基和氨基组成的组；

[0324] Y选自由-O-、-S-和-NR¹⁰-组成的组；

[0325] R^{10} 选自由氢、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基、(C_{3-6} 环烷基) C_{1-4} 烷基、芳烷基、(烷氧基羰基)烷基、-C(=O) R^{11} 、-SO₂ R^{12} 、-C(=O)-OR¹³和-C(=O)-NR^{14a}R^{14b}组成的组；


[0326] R^{11} 选自由任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基和芳烷基组成的组；

[0327] R^{12} 选自由任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基和芳烷基组成的组；

[0328] R^{13} 选自由任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基和芳烷基组成的组；

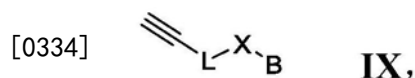
[0329] R^{14a} 和 R^{14b} 各自独立地选自由氢、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基和芳烷基组成的组；或者

[0330] R^{14a} 和 R^{14b} 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的4元至8元杂环基；

[0331]  Ar 是稠合的噻吩基或稠合的苯基基团，其中稠合的苯基基团另外被 R^{15} 取代；并且

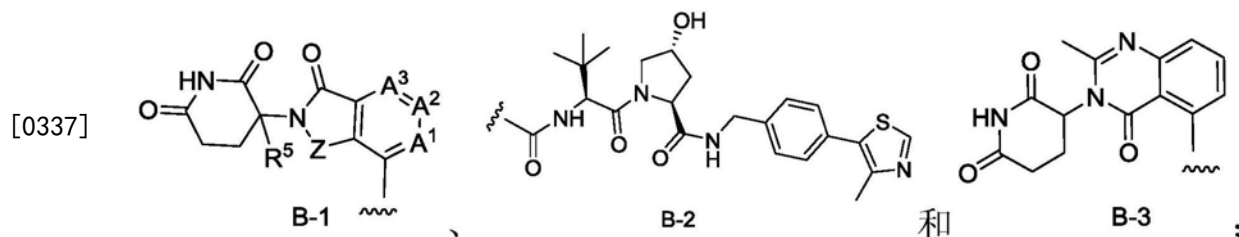
[0332] R^{15} 选自由氢、卤素、 C_{1-4} 烷基和烷氧基组成的组；

[0333] 式IX为：



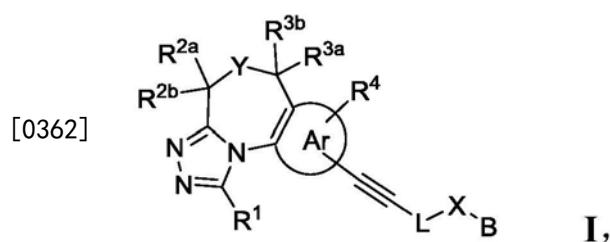
[0335] 其中：

[0336] B选自由以下组成的组：



[0338] L选自由亚烷基、亚杂烷基、-A-(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-W-(CH₂)_u-O-(CH₂)_v-和-(CH₂)_m-W-[(CH₂)_w-O]_x-(CH₂)_v-组成的组；

- [0339] A选自由5元亚杂芳基和6元亚杂芳基组成的组；或者
- [0340] A不存在；
- [0341] W选自由亚苯基、5元亚杂芳基、6元亚杂芳基、亚杂环基和亚环烷基组成的组；
- [0342] m是0、1、2、3、4、5、6或7；
- [0343] n是0、1、2、3、4、5、6、7或8；
- [0344] u是0、1、2或3；
- [0345] v是1、2、3或4；
- [0346] 每个w独立地为2、3或4；
- [0347] x是2、3或4；
- [0348] X选自由 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{2c})-$ 、 $-C(=O)N(R^{2d})-$ 、 $-N(R^{2e})C(=O)CH_2O-$ 和 $-N(R^{2f})C(=O)CH_2N(R^{2g})-$ 组成的组；或者
- [0349] X不存在；
- [0350] 其中， $-N(R^{2e})C(=O)CH_2O-$ 和 $-N(R^{2f})C(=O)CH_2N(R^{2g})-$ 的羧酰胺氮原子和 $-C(=O)N(R^{2d})-$ 的碳原子与L连接；
- [0351] R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{2f} 和 R^{2g} 各自独立地选自由氢和 C_{1-4} 烷基组成的组；
- [0352] Z选自由 $-CH_2$ 和 $-C(=O)-$ 组成的组；
- [0353] R^5 选自由氢、甲基和氟组成的组；
- [0354] A^1 选自由 $-C(R^{16a})=$ 和 $-N=$ 组成的组；
- [0355] A^2 选自由 $-C(R^{16b})=$ 和 $-N=$ 组成的组；
- [0356] A^3 选自由 $-C(R^{16c})=$ 和 $-N=$ 组成的组；
- [0357] R^{16a} 选自由氢、卤素和 C_{1-4} 烷基组成的组；
- [0358] R^{16b} 选自由氢、卤素和 C_{1-4} 烷基组成的组；并且
- [0359] R^{16c} 选自由氢、卤素和 C_{1-4} 烷基组成的组，以及
- [0360] (2) 分离具有式I的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物。
- [0361] 在另一个实施方案中，本公开提供了制备具有式I的化合物或其药学上可接受的盐或水合物的方法(方法B)：



- [0363] 其中：
- [0364] R^1 选自由氢和任选取代的 C_{1-4} 烷基组成的组；
- [0365] R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地选自由氢、任选取代的 C_{1-4} 烷基和(烷氧基羰基)烷基组成的组，或者
- [0366] R^{2a} 和 R^{2b} 与它们所连接的碳原子一起形成3元至6元环烷基；
- [0367] R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地选自由氢和任选取代的 C_{1-4} 烷基组成的组；或者
- [0368] R^{3a} 和 R^{3b} 与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的3元至6元环烷基；
- [0369] R^4 选自由氢、卤素、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{2-4} 烯基、任选取代的 C_{2-4} 炔

基、芳烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基、 $-NR^{6a}R^{6b}$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^{8a}$ 、 $-S(=O)R^{8b}$ 、 $-S(=O)_2R^{8c}$ 、 $-C(=O)R^9$ 、(杂芳基)烷基和烷氧基烷基组成的组；

[0370] R^{6a} 和 R^{6b} 各自独立地选自由氢、任选取代的 C_{1-6} 烷基、芳烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基和甲酰胺基组成的组；或者

[0371] R^{6a} 和 R^{6b} 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的4元至8元杂环基；

[0372] R^7 选自由氢、任选取代的 C_{1-4} 烷基、芳烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基、烷基羰基和甲酰胺基组成的组；

[0373] R^{8a} 选自由任选取代的 C_{1-4} 烷基、芳烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基和任选取代的5元至14元杂芳基组成的组；

[0374] R^{8b} 选自由任选取代的 C_{1-4} 烷基、芳烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基和任选取代的5元至14元杂芳基组成的组；

[0375] R^{8c} 选自由任选取代的 C_{1-4} 烷基、芳烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基和氨基组成的组；

[0376] R^9 选自由氢、任选取代的 C_{1-4} 烷基、芳烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基、烷氧基和氨基组成的组；

[0377] Y选自由-O-、-S-和 $-NR^{10}$ -组成的组；

[0378] R^{10} 选自由氢、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基、(C_{3-6} 环烷基) C_{1-4} 烷基、芳烷基、(烷氧基羰基)烷基、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-C(=O)-OR^{13}$ 和 $-C(=O)-NR^{14a}R^{14b}$ 组成的组；


[0379] R^{11} 选自由任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基和芳烷基组成的组；

[0380] R^{12} 选自由任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基和芳烷基组成的组；

[0381] R^{13} 选自由任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基和芳烷基组成的组；

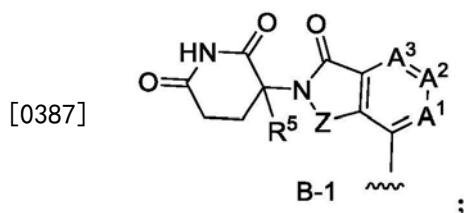
[0382] R^{14a} 和 R^{14b} 各自独立地选自由氢、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基和芳烷基组成的组；或者

[0383] R^{14a} 和 R^{14b} 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的4元至8元杂环基；

[0384]  是稠合的噻吩基或稠合的苯基基团，其中稠合的苯基基团另外被 R^{15} 取代；

[0385] R^{15} 选自由氢、卤素、 C_{1-4} 烷基和烷氧基组成的组；

[0386] B为：



[0388] L是-W-(CH₂)_n-;

[0389] W选自由亚苯基、5元亚杂芳基和6元亚杂芳基组成的组;

[0390] n是1、2、3、4、5、6、7或8;

[0391] X是-N(H)-;

[0392] Z选自由-CH₂和-C(=O)-组成的组;

[0393] R⁵选自由氢、甲基和氟组成的组;

[0394] A¹选自由-C(R^{16a})=和-N=组成的组;

[0395] A²选自由-C(R^{16b})=和-N=组成的组;

[0396] A³选自由-C(R^{16c})=和-N=组成的组;

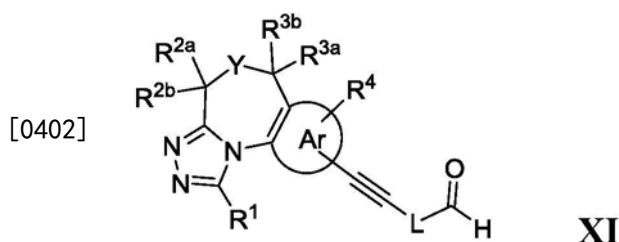
[0397] R^{16a}选自由氢、卤素和C₁₋₄烷基组成的组;

[0398] R^{16b}选自由氢、卤素和C₁₋₄烷基组成的组;并且

[0399] R^{16c}选自由氢、卤素和C₁₋₄烷基组成的组,

[0400] 所述方法包括:

[0401] (1) 使具有式XI的化合物与具有式XII的化合物或其药学上可接受的盐或水合物缩合:



[0403] 其中:

[0404] R¹选自由氢和任选取代的C₁₋₄烷基组成的组;

[0405] R^{2a}和R^{2b}各自独立地选自由氢、任选取代的C₁₋₄烷基和(烷氧基羰基)烷基组成的组,或者

[0406] R^{2a}和R^{2b}与它们所连接的碳原子一起形成3元至6元环烷基;

[0407] R^{3a}和R^{3b}各自独立地选自由氢和任选取代的C₁₋₄烷基组成的组;或者

[0408] R^{3a}和R^{3b}与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的3元至6元环烷基;

[0409] R⁴选自由氢、卤素、任选取代的C₁₋₄烷基、任选取代的C₂₋₄烯基、任选取代的C₂₋₄炔基、芳烷基、任选取代的C₆₋₁₄芳基、任选取代的C₃₋₁₂环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基、-NR^{6a}R^{6b}、-OR⁷、-SR^{8a}、-S(=O)R^{8b}、-S(=O)₂R^{8c}、-C(=O)R⁹、(杂芳基)烷基和烷氧基烷基组成的组;

[0410] R^{6a}和R^{6b}各自独立地选自由氢、任选取代的C₁₋₆烷基、芳烷基、任选取代的C₆₋₁₄芳基、任选取代的C₃₋₁₂环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基和甲酰胺基组成的组;或者

[0411] R^{6a} 和 R^{6b} 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的4元至8元杂环基；

[0412] R^7 选自由氢、任选取代的 C_{1-4} 烷基、芳烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基、烷基羰基和甲酰胺基组成的组；

[0413] R^{8a} 选自由任选取代的 C_{1-4} 烷基、芳烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基和任选取代的5元至14元杂芳基组成的组；

[0414] R^{8b} 选自由任选取代的 C_{1-4} 烷基、芳烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基和任选取代的5元至14元杂芳基组成的组；

[0415] R^{8c} 选自由任选取代的 C_{1-4} 烷基、芳烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基和氨基组成的组；

[0416] R^9 选自由氢、任选取代的 C_{1-4} 烷基、芳烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基、烷氧基和氨基组成的组；

[0417] Y选自由-O-、-S-和-NR¹⁰-组成的组；

[0418] R^{10} 选自由氢、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基、(C_{3-6} 环烷基) C_{1-4} 烷基、芳烷基、(烷氧基羰基)烷基、-C(=O) R^{11} 、-SO₂ R^{12} 、-C(=O)-OR¹³和-C(=O)-NR^{14a}R^{14b}组成的组；


[0419] R^{11} 选自由任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基和芳烷基组成的组；

[0420] R^{12} 选自由任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基和芳烷基组成的组；

[0421] R^{13} 选自由任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基和芳烷基组成的组；

[0422] R^{14a} 和 R^{14b} 各自独立地选自由氢、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基和芳烷基组成的组；或者

[0423] R^{14a} 和 R^{14b} 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的4元至8元杂环基；

[0424]  Ar 是稠合的噻吩基或稠合的苯基基团，其中稠合的苯基基团另外被 R^{15} 取代；

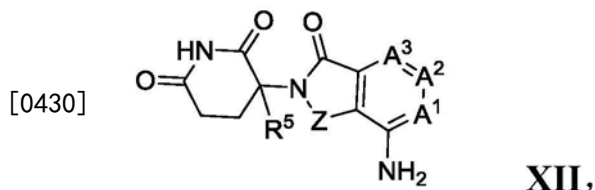
[0425] R^{15} 选自由氢、卤素、 C_{1-4} 烷基和烷氧基组成的组；

[0426] L是-W-(CH₂)_n-；

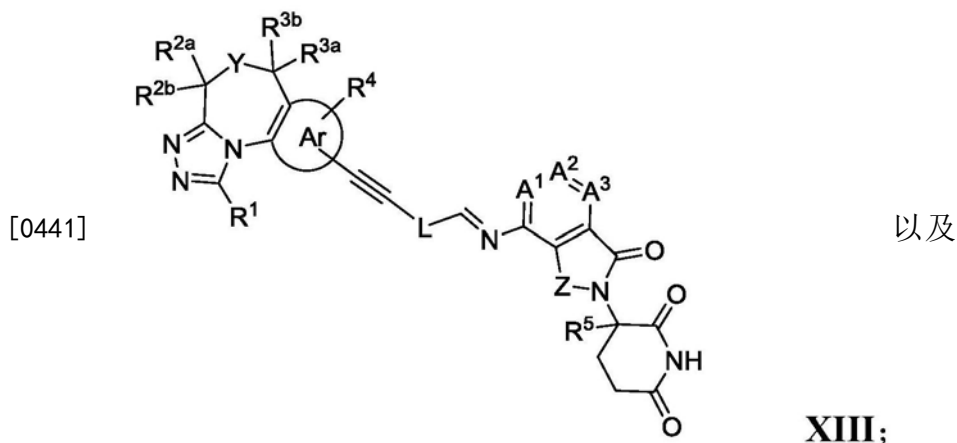
[0427] W选自由亚苯基、5元亚杂芳基和6元亚杂芳基组成的组；并且

[0428] n是0、1、2、3、4、5、6或7；

[0429] 式XII为：

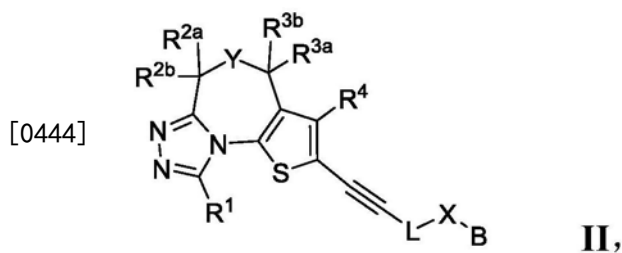


- [0431] 其中：
- [0432] Z选自 $-\text{CH}_2$ 和 $-\text{C}(=\text{O})$ 组成的组；
- [0433] R^5 选自自由氢、甲基和氟组成的组；
- [0434] A^1 选自自由 $-\text{C}(\text{R}^{16a})=$ 和 $-\text{N}=$ 组成的组；
- [0435] A^2 选自自由 $-\text{C}(\text{R}^{16b})=$ 和 $-\text{N}=$ 组成的组；
- [0436] A^3 选自自由 $-\text{C}(\text{R}^{16c})=$ 和 $-\text{N}=$ 组成的组；
- [0437] R^{16a} 选自自由氢、卤素和 C_{1-4} 烷基组成的组；
- [0438] R^{16b} 选自自由氢、卤素和 C_{1-4} 烷基组成的组；并且
- [0439] R^{16c} 选自自由氢、卤素和 C_{1-4} 烷基组成的组，
- [0440] 得到具有式XIII的化合物：



[0442] (2) 还原具有式XIII的化合物，得到具有式I的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0443] 在另一个实施方案中，本公开提供了制备由式II表示的化合物及其药学上可接受的盐或水合物的方法，例如方法A或方法B：



[0445] 其中 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、L、X、Y和B如关于式I所定义。

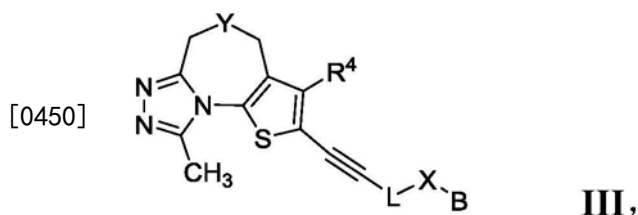
[0446] 在另一个实施方案中，本公开提供了制备由式I或式II表示的化合物及其药学上可接受的盐或水合物的方法，例如方法A或方法B，其中 R^{3a} 和 R^{3b} 是氢。

[0447] 在另一个实施方案中，本公开提供了制备由式I或式II表示的化合物及其药学上可接受的盐或水合物的方法，例如方法A或方法B，其中 R^1 是 C_{1-4} 烷基。在另一个实施方案中， R^1 是甲基，或其药学上可接受的盐或水合物。

[0448] 在另一个实施方案中，本公开提供了制备由式I或式II表示的化合物及其药学上可接受的盐或水合物的方法，例如方法A或方法B，其中 R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地选自自由氢和 C_{1-4} 烷基组成的组。

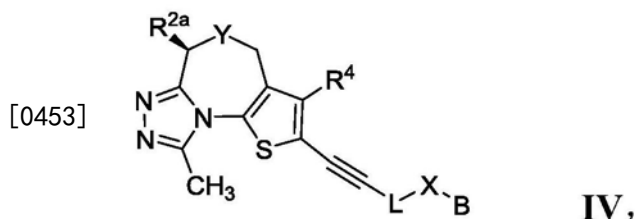
[0449] 在另一个实施方案中，本公开提供了制备由式III表示的化合物及其药学上可接

受的盐或水合物的方法,例如方法A或方法B:



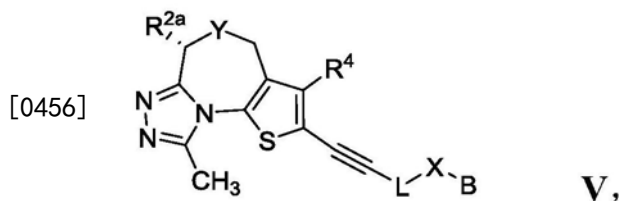
[0451] 其中 R^4 、L、X、Y和B如关于式I所定义。

[0452] 在另一个实施方案中,本公开提供了制备由式IV表示的化合物及其药学上可接受的盐或水合物的方法,例如方法A或方法B:



[0454] 其中 R^{2a} 是 C_{1-4} 烷基,并且 R^4 、L、X、Y和B如关于式I所定义。

[0455] 在另一个实施方案中,本公开提供了制备由式V表示的化合物及其药学上可接受的盐或水合物的方法,例如方法A或方法B:

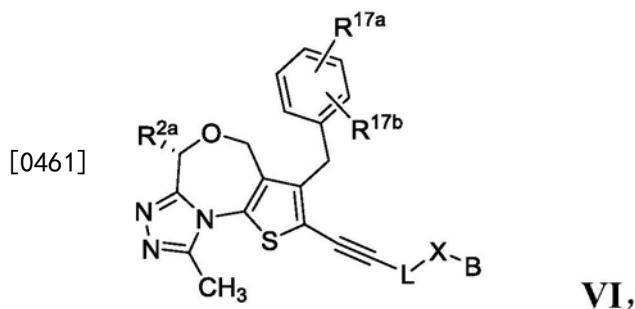


[0457] 其中 R^{2a} 是 C_{1-4} 烷基,并且 R^4 、L、X、Y和B如关于式I所定义。

[0458] 在另一个实施方案中,本公开提供了制备由式I至V中任一种表示的化合物及其药学上可接受的盐或水合物的方法,例如方法A或方法B,其中 R^4 选自由卤素、 C_{1-4} 烷基、任选的 C_{2-4} 烯基、任选取代的 C_{2-4} 炔基、芳烷基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、3元至14元杂环基、任选取代的5元至14元杂芳基组成的组。在另一个实施方案中, R^4 是芳烷基。

[0459] 在另一个实施方案中,本公开提供了制备由式I至V中任一种表示的化合物及其药学上可接受的盐或水合物(Y是-O-)的方法,例如方法A或方法B。在另一个实施方案中,Y是-N(H)-。

[0460] 在另一个实施方案中,本公开提供了制备由式VI表示的化合物及其药学上可接受的盐和水合物的方法,例如方法A或方法B:



[0462] 其中 R^{2a} 选自由氢和 C_{1-3} 烷基组成的组; R^{17a} 和 R^{17b} 各自独立地选自由氢、 C_{1-4} 烷基、卤

代烷基、 C_{1-4} 烷氧基和卤素组成的组；并且L、X和B如关于式I所定义。

[0463] 在另一个实施方案中，本公开提供了制备由式I至VI中任一种表示的化合物的方法，例如方法A或方法B，其中L是 C_{1-12} 亚烷基。在另一个实施方案中，L选自由 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2(CH_2)_2CH_2-$ 、 $-CH_2(CH_2)_3CH_2-$ 、 $-CH_2(CH_2)_4CH_2-$ 、 $-CH_2(CH_2)_5CH_2-$ 和 $-CH_2(CH_2)_6CH_2-$ 组成的组。

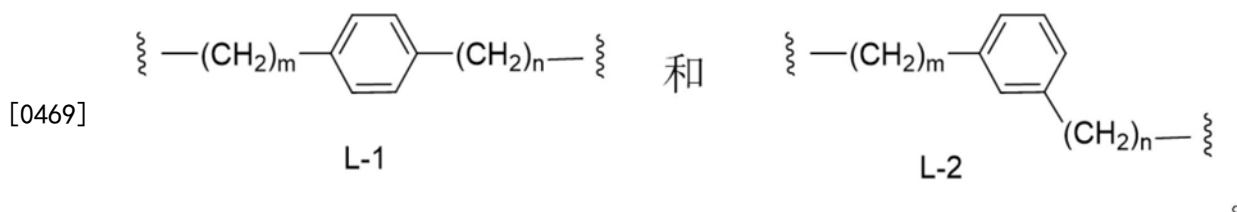
[0464] 在另一个实施方案中，本公开提供了制备由式I至VI中任一种表示的化合物的方法，例如方法A或方法B，其中，L是3元至12元亚杂烷基。在另一个实施方案中，L是 $-(CH_2)_o-O-(CH_2CH_2O)_p-(CH_2)_q-$ ；o是1、2或3；p是0、1、2、3、4或5；并且q是1、2或3。

[0465] 在另一个实施方案中，本公开提供了制备由式I至VI中任一种表示的化合物的多种方法，例如方法A或方法B，其中L选自由以下组成的组： $-CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2O(CH_2CH_2O)CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2O(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2O(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2CH_2-$ 和 $-CH_2CH_2CH_2O(CH_2)_4OCH_2CH_2CH_2-$ 。

[0466] 在另一个实施方案中，本公开提供了制备由式I至VI中任一种表示的化合物的方法，例如方法A或方法B，其中L是 $-(CH_2)_m-W-(CH_2)_n-$ 。在另一个实施方案中，W是亚苯基。在另一个实施方案中，W是5元亚杂芳基。在另一个实施方案中，W是6元亚杂芳基。在另一个实施方案中，其中m是0。在另一个实施方案中，其中n是1、2、3、4或5。

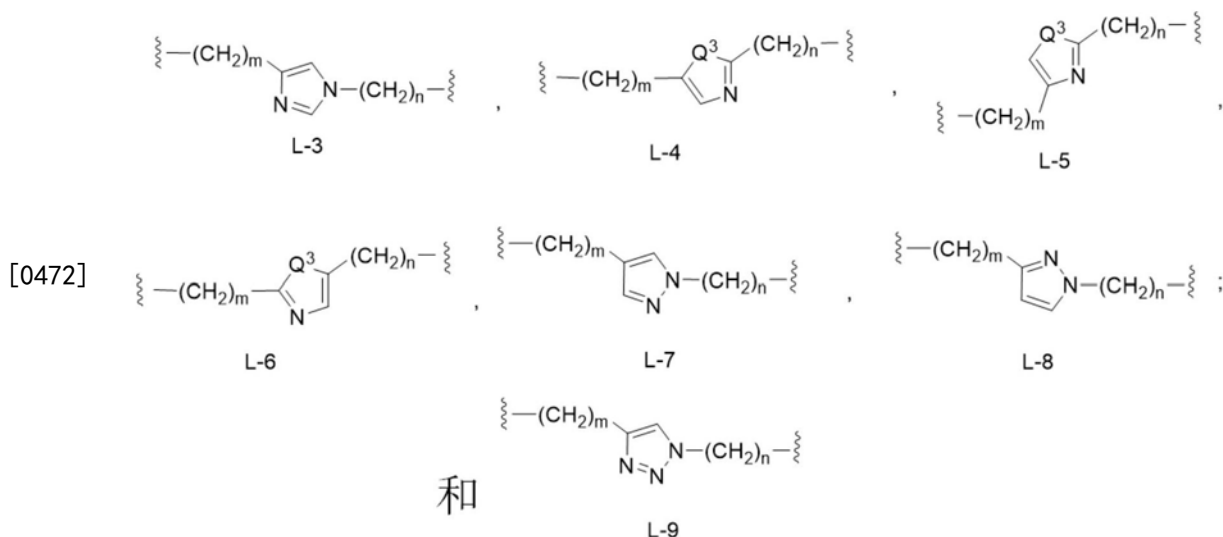
[0467] 在另一个实施方案中，本公开提供了制备由式I至VI中任一种表示的化合物的方法，例如方法A或方法B，其中L是 $-(CH_2)_m-W-(CH_2)_u-O-(CH_2)_v-$ 。在另一个实施方案中，W是亚苯基。在另一个实施方案中，W是5元亚杂芳基。在另一个实施方案中，W是6元亚杂芳基。

[0468] 在另一个实施方案中，本公开提供了制备由式I至VI中任一种表示的化合物的方法，例如方法A或方法B，其中L选自由以下组成的组：



[0470] 在另一个实施方案中，其中m是0。在另一个实施方案中，其中n是1、2、3、4或5。

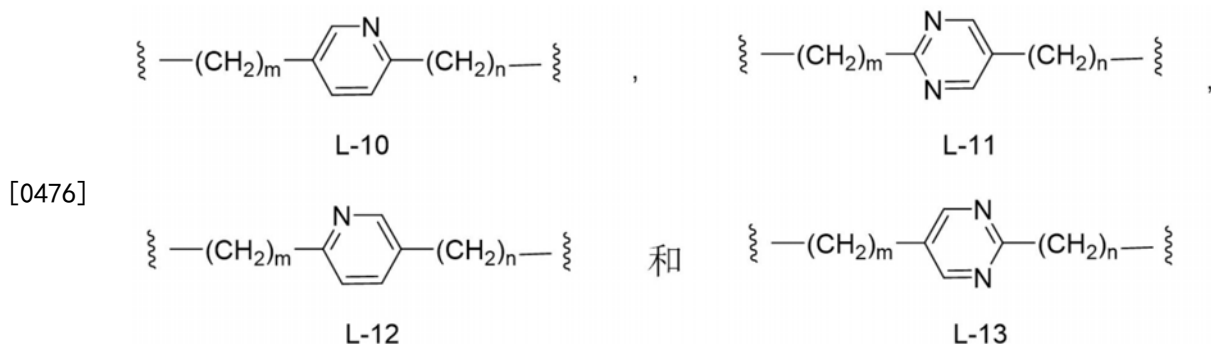
[0471] 在另一个实施方案中，本公开提供了制备由式I至VI中任一种表示的化合物的方法，例如方法A或方法B，其中L选自由以下组成的组：



[0473] Q^3 选自由-O-、-S-和-N(R^6)-组成的组；并且 R^6 选自由氢和 C_{1-4} 烷基组成的组。在另一个实施方案中，其中m是0。在另一个实施方案中，其中n是1、2、3、4或5。在另一个实施方案中，L是L-3。在另一个实施方案中，L是L-4。

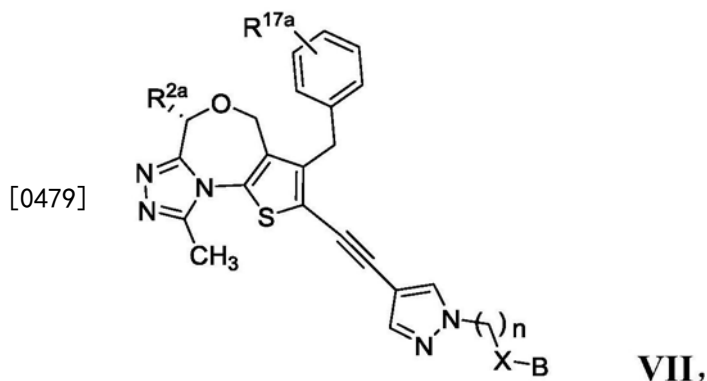
[0474] 在另一个实施方案中，L是L-5。在另一个实施方案中，L是L-6。在另一个实施方案中，L是L-7。在另一个实施方案中，L是L-8。在另一个实施方案中，L是L-9。

[0475] 在另一个实施方案中，本公开提供了制备由式I至VI中任一种表示的化合物的方法，例如方法A或方法B，其中L选自由以下组成的组：



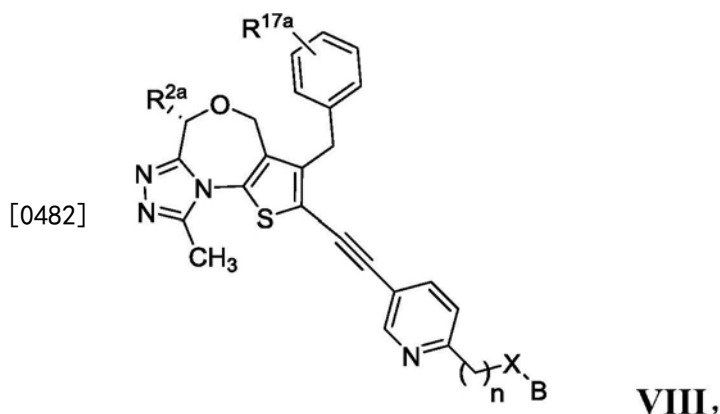
[0477] 在另一个实施方案中，其中m是0。在另一个实施方案中，其中n是1、2、3、4或5。在另一个实施方案中，L是L-10。在另一个实施方案中，L是L-11。在另一个实施方案中，L是L-12。在另一个实施方案中，L是L-13。

[0478] 在另一个实施方案中，本公开提供了制备由式VII表示的化合物及其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法，例如方法A或方法B：



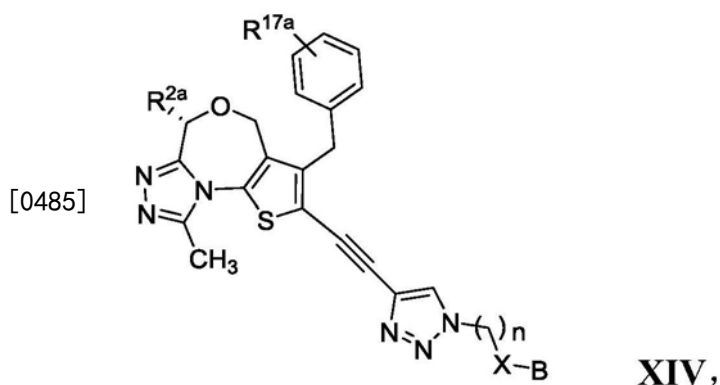
[0480] 其中n是2、3、4或5,并且 R^{2a} 、 R^{17a} 、X和B如关于式VI所定义。

[0481] 在另一个实施方案中,本公开提供了制备由式VIII表示的化合物及其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法,例如方法A或方法B:



[0483] 其中n是2、3、4或5,并且 R^{2a} 、 R^{17a} 、X和B如关于式VI所定义。

[0484] 在另一个实施方案中,本公开提供了制备由式XIV表示的化合物及其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法,例如方法A或方法B:



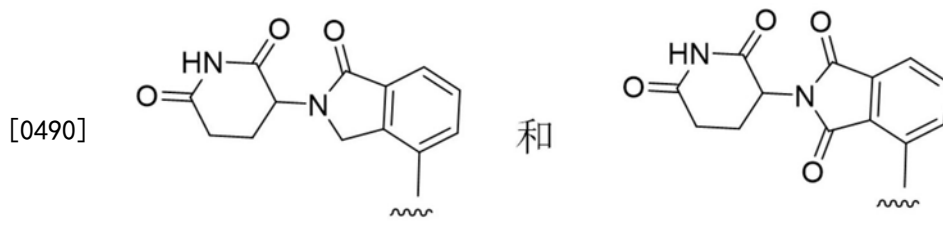
[0486] 其中n是2、3、4或5,并且 R^{2a} 、 R^{17a} 、X和B如关于式VI所定义。

[0487] 在另一个实施方案中,本公开提供了制备由式VII、式VIII或式XIV表示的化合物及其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法,例如方法A或方法B,其中 R^{2a} 是氢。在另一个实施方案中, R^{2a} 是甲基。

[0488] 在另一个实施方案中,本公开提供了制备由式VII、式VIII或式XIV表示的化合物及其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法,例如方法A或方法B,其中X选自由 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 和 $-N(H)-$ 组成的组。在另一个实施方案中,X是 $-C\equiv C-$ 。在另一个实施方案中,X是-

CH_2^- 。在另一个实施方案中,X是 $-\text{O}-$ 。在另一个实施方案中,X是 $-\text{N}(\text{H})-$ 。

[0489] 在另一个实施方案中,本公开提供了制备由式I-VIII或XIV中任一种表示的化合物的方法,例如方法A或方法B,其中B是B-1。在另一个实施方案中, A^1 是 $-\text{C}(\text{R}^{16a})=$,并且 R^{16a} 选自由氢和卤素组成的组。在另一个实施方案中, A^2 是 $-\text{C}(\text{R}^{16b})=$,并且 R^{16b} 选自由氢和卤素组成的组。在另一个实施方案中, A^3 是 $-\text{C}(\text{R}^{16c})=$,并且 R^{16c} 选自由氢和卤素组成的组。在另一个实施方案中, A^1 是 $-\text{N}=$, A^2 是 $-\text{C}(\text{R}^{16b})=$,并且 A^3 是 $-\text{C}(\text{R}^{16c})=$ 。在另一个实施方案中, A^1 是 $-\text{C}(\text{R}^{16a})=$, A^2 是 $-\text{N}=$,并且 A^3 是 $-\text{C}(\text{R}^{16c})=$ 。在另一个实施方案中, A^1 是 $-\text{C}(\text{R}^{16a})=$, A^2 是 $-\text{C}(\text{R}^{16b})=$,并且 A^3 是 $-\text{N}=$ 。在另一个实施方案中,Z是 $-\text{CH}_2-$ 。在另一个实施方案中,Z是 $-\text{C}(=\text{O})-$ 。在另一个实施方案中, R^5 是氢。在另一个实施方案中,B-1选自由以下组成的组:



[0491] 在另一个实施方案中,本公开提供了制备由式I-VIII或XIV中任一种表示的化合物的方法,例如方法A,其中B是B-2。

[0492] 在另一个实施方案中,本公开提供了制备由式I-VIII或XIV中任一种表示的化合物及其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法,例如方法A,其中B是B-3。

[0493] 本公开的化合物降解BET溴结构域蛋白并且可用于各种疾病和病况的治疗或预防。特别地,本公开的化合物可用于治疗或预防其中BET溴结构域蛋白降解提供有益效果的疾病或病况的方法,所述疾病或病况例如,癌症和增殖性疾病。本公开的治疗性方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的本公开的化合物。本公开的方法还包括向个体施用除了本公开的化合物之外的第二治疗剂。所述第二治疗剂选自这样的药物,该药物已知可用于治疗使有此需要的个体遭受折磨的疾病或病况,例如,已知可用于治疗特定的癌症的化学治疗剂和/或放射。在一个实施方案中,第二治疗剂是MCL-1抑制剂。在另一个实施方案中,第二治疗剂是BCL-X_L抑制剂,例如ABT-199 (venetoclax)。

[0494] 本公开的化合物的盐、水合物和溶剂化物也可以在本文所公开的方法中使用。本公开还包括本公开的化合物的所有可能的立体异构体和几何异构体以包括外消旋化合物和光学活性异构体。当期望本公开的化合物为单一对映体时,它可以通过拆分最终产物或通过从异构体纯的起始原料立体定向合成或使用手性助剂来获得,例如,参见Z. Ma等人, *Tetrahedron: Asymmetry*, 8 (6), 第883-888页 (1997)。拆分最终产物、中间体或起始原料可通过本领域中已知的任何合适的方法来实现。此外,在本公开的化合物可能有互变异构体的情况下,本公开旨在包括化合物的所有互变异构形式。

[0495] 本公开涵盖本公开化合物的盐的制备和使用。如本文所用,药物的“药学上可接受的盐”是指本公开的化合物的盐或两性离子形式。本公开的化合物的盐可在化合物的最终分离和纯化期间制备或单独通过使化合物与具有合适的阳离子的酸反应制得。本公开的化合物的药学上可接受的盐可以用药学上可接受的酸形成的酸加成盐。可用于形成药学上可接受的盐的酸的实例包括无机酸如硝酸、硼酸、盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸,以及有机酸如

草酸、马来酸、琥珀酸和柠檬酸。本公开的化合物的盐的非限制性实例包括,但不限于,盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、2-羟基乙烷磺酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐(glycerolphosphate)、半硫酸盐(hemisulfate)、庚酸盐、己酸盐、甲酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、抗坏血酸盐、羟乙基磺酸盐、水杨酸盐、甲磺酸盐、均三甲苯磺酸盐(mesitylenesulfonate)、亚萘基磺酸盐(naphthylenesulfonate)、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、三氯乙酸、三氟乙酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、葡萄糖酸盐、甲磺酸盐、乙烷二磺酸盐、苯磺酸盐和对甲苯磺酸盐。此外,本公开的化合物中可用的氨基团可以用以下季铵化:甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物;二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸盐;癸基、月桂基、肉豆蔻基和甾醇基氯化物、溴化物和碘化物;和苄基和苄乙基溴化物。根据上述,本文出现的本公开的化合物的任何指代旨在包括本公开的化合物以及它们的药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物的化合物。

[0496] 本公开涵盖本公开化合物的溶剂化物的制备和使用。溶剂化物通常不显著改变所述化合物的生理活性或毒性,因此可以用作药理学等效物。如本文所用的术语“溶剂化物”是本公开的化合物与溶剂分子的化合(combination)、物理缔合和/或溶剂化,诸如,例如二溶剂化物、单溶剂化物或半溶剂化物,其中溶剂分子与本公开化合物的比例分别为约2:1、约1:1或约1:2。该物理缔合涉及不同程度的离子和共价键合,包括氢键键合。在某些情况下,可以分离溶剂化物,例如当一个或多个溶剂分子结合到结晶固体的晶格中时。因此,“溶剂化物”涵盖溶液相和可分离的溶剂化物。本公开的化合物可以作为具有药学上可接受的溶剂如水、甲醇和乙醇的溶剂化形式存在,并且意图是本公开包括本公开化合物的溶剂化和非溶剂化形式。溶剂化物的一种类型是水合物。“水合物”涉及其中溶剂分子是水的溶剂化物的特定亚组(subgroup)。溶剂化物通常可以作为药理学等效物。溶剂化物的制备在本领域中是已知的。参见,例如,M.Caira等人,J.Pharmaceut.Sci.,93(3):601-611(2004),其描述了用乙酸乙酯和用水制备氟康唑的溶剂化物。溶剂化物、半溶剂化物、水合物等的类似制备由van Tonder等人,AAPS Pharm.Sci.Tech.,5(1):Article 12(2004)和A.L.Bingham等人,Chem.Commun.603-604(2001)描述。制备溶剂化物的典型的非限制性的过程将涉及在高于20℃至约25℃的温度下将本公开的化合物溶解于期望溶剂(有机的、水或其混合物)中,然后以足以形成晶体的速度冷却该溶液,并用已知的方法(例如,过滤)分离晶体。分析技术如红外光谱法可用于确认溶剂化物的晶体中溶剂的存在。

[0497] 本公开提供了作为BET溴结构域蛋白降解剂用于治疗其中BET溴结构域蛋白的降解具有有益效果的多种疾病和病况的本公开化合物。通常,本公开化合物与BET溴结构域的结合亲和力(IC_{50})小于100 μ M,例如,小于50 μ M、小于25 μ M、小于5 μ M、小于约1 μ M、小于约0.5 μ M或小于约0.1 μ M。在一个实施方案中,本公开涉及一种治疗患有疾病或病况的个体的方法,在所述疾病或病况中BET溴结构域蛋白的降解提供有益效果,所述方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的本公开的化合物。

[0498] 由于本公开的化合物是一种或多种BET溴结构域蛋白的降解剂,因此一些由BET溴结构域蛋白介导的疾病和病况可以通过采用这些化合物治疗。因此,本公开大体上涉及一

种用于治疗患有疾病或病况或具有患该疾病或病况风险的动物例如人类中的该疾病或病况的方法,所述疾病或病况响应于BRD2、BRD3、BRD4、BRD-t或其同种型或突变体的降解,所述方法包括向所述动物施用有效量的一种或多种本公开的化合物。在一个实施方案中,所述病况或病症响应于BRD4的降解。

[0499] 本公开还涉及降解有此需要的动物中的BET溴结构域蛋白的方法,所述方法包括向所述动物施用有效量的至少一种本公开的化合物。

[0500] 本公开的方法可以通过施用作为净化合物或作为药物组合物的本公开的化合物来完成。本公开的化合物的药物组合物或净化合物的施用可以在目标疾病或病况发作期间或者之后进行。通常,所述药物组合物是无菌的,并且不含有施用时会导致不良反应的毒性、致癌性或诱变化合物。还提供了试剂盒,其包含本公开的化合物和任选地可用于治疗其中BET溴结构域的降解提供有益效果的疾病和病况的第二治疗剂,它们单独或一起包装,以及具有使用这些活性剂的用法说明的插页。

[0501] 在一个实施方案中,本公开的化合物与可用于治疗其中BET溴结构域蛋白的降解提供有益效果的疾病或病况的第二治疗剂联合施用。所述第二治疗剂不同于本公开的化合物。本公开的化合物和第二治疗剂可以同时或依次施用以达到期望效果。此外,本公开的化合物和第二治疗剂可以以单个组合物或两个单独的组合物施用。

[0502] 以提供所需的治疗效果的量施用第二治疗剂。每种第二治疗剂的有效剂量范围是本领域中已知的,并且在这样已建立的范围内对此需要的个体施用所述第二治疗剂。

[0503] 本公开的化合物和第二治疗剂可以作为单个单位剂量一起施用或作为多单位剂量分开施用,其中本公开的化合物在第二治疗剂之前施用,或反之亦然。可以施用一个或多个剂量的本公开的化合物和/或一个或多个剂量的第二治疗剂。因此,本公开的化合物可以与一种或多种第二治疗剂例如但不限于抗癌剂联合使用。

[0504] 可由本公开的方法治疗的疾病和病况包括但不限于癌症和其他增殖性病症、炎性疾病、败血症、自身免疫性疾病和病毒感染。在一个实施方案中,用本公开的化合物或包含本公开的化合物的药物组合物治疗人类患者,其中以足以降解所述患者中的BET溴结构域蛋白的量施用所述化合物。

[0505] 在一个实施方案中,由本公开的化合物治疗或预防的疾病是癌症。在另一个实施方案中,本公开提供了在有此需要的受试者中治疗或预防癌症的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的本公开的化合物。虽然不限于特定机制,但在一些实施方案中,本公开的化合物可通过降解BET溴结构域蛋白来治疗或预防癌症。可治疗的癌症的实例包括,但不限于表3的癌症中的任意一种或多种。

[0506] 表3

[0507]

肾上腺癌	淋巴上皮瘤
腺泡细胞癌	淋巴瘤
听神经瘤	急性淋巴细胞性白血病
肢端雀斑样痣性黑素瘤	急性骨髓性白血病
肢端汗腺瘤	慢性淋巴细胞性白血病
急性嗜酸性粒细胞白血病	肝癌
急性红白血病	小细胞肺癌
急性淋巴性白血病	非小细胞肺癌
急性巨核细胞白血病	MALT 淋巴瘤
急性单核细胞白血病	恶性纤维组织细胞瘤
急性早幼粒细胞白血病	恶性外周神经鞘瘤
腺癌	恶性蛛网膜瘤
腺样囊性癌	套细胞淋巴瘤
腺瘤	边缘区 B 细胞淋巴瘤
腺瘤样牙源性肿瘤	肥大细胞白血病
腺鳞癌	纵隔生殖细胞瘤
脂肪组织肿瘤	乳腺髓样癌
肾上腺皮质癌	甲状腺髓样癌、
成人 T 细胞白血病/淋巴瘤	髓母细胞瘤
侵袭性 NK 细胞白血病	黑素瘤、
艾滋病相关淋巴瘤	脑膜瘤、
肺泡横纹肌肉瘤	默克尔细胞癌
腺泡状软组织肉瘤	间皮瘤
成釉细胞纤维瘤	转移性尿路上皮癌
间变性大细胞淋巴瘤	混合苗勒氏管肿瘤
未分化甲状腺癌	粘液瘤

[0508]

血管免疫母细胞 T 细胞淋巴瘤、	多发性骨髓瘤
错构瘤	肌肉组织肿瘤
血管肉瘤	蕈样肉芽肿
星形细胞瘤	粘液样脂肪肉瘤
非典型畸胎横纹肌样瘤	粘液瘤
B 细胞慢性淋巴细胞性白血病	粘液肉瘤
B 细胞幼淋巴细胞白血病	鼻咽癌
B 细胞淋巴瘤	神经鞘瘤
基底细胞癌	神经母细胞瘤
胆道癌	神经纤维瘤
膀胱癌	神经瘤
母细胞瘤	结节性黑色素瘤
骨癌	眼癌
布伦纳瘤	少突星形细胞瘤
布朗瘤	少突胶质细胞
伯基特淋巴瘤	嗜酸细胞瘤
乳腺癌	视神经鞘脑膜瘤
脑癌	视神经瘤
癌	口腔癌
原位癌	骨肉瘤
癌肉瘤	卵巢癌
软骨瘤	潘科斯特瘤
牙骨质瘤	乳头状甲状腺癌
髓样肉瘤	副神经节瘤
软骨瘤	松果体母细胞瘤
脊索瘤	成松果体细胞瘤
绒毛膜癌	垂体细胞瘤

[0509]

脉络丛乳头状瘤	垂体腺瘤
肾的透明细胞肉瘤	垂体瘤
颅咽管瘤	浆细胞瘤
皮肤 T 细胞淋巴瘤	多胚瘤
子宫颈癌	前体 T 淋巴细胞淋巴瘤
结直肠癌	原发性中枢神经系统淋巴瘤
Degos 病	原发性渗出性淋巴瘤
促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤	原发性腹膜癌
弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	前列腺癌
胚胎发育不良性神经上皮瘤、	胰腺癌
无性细胞瘤	咽癌
胚胎癌	腹膜假性粘液瘤
内分泌腺肿瘤	肾细胞癌
内胚窦瘤	肾髓质癌
肠病相关性 T 细胞淋巴瘤	视网膜母细胞瘤
食管癌	横纹肌瘤
寄生胎	横纹肌肉瘤
纤维瘤	里希特转变
纤维肉瘤	直肠癌
滤泡性淋巴瘤	肉瘤
滤泡甲状腺癌	神经鞘瘤
神经节细胞瘤	精原细胞瘤
胃肠道肿瘤	塞尔托利细胞瘤
生殖细胞瘤	性索性腺间质瘤
妊娠性绒毛膜癌	印戒细胞癌
巨细胞纤维母细胞瘤	皮肤癌
骨的巨细胞瘤	小蓝圆细胞肿瘤

[0510]

胶质瘤	小细胞癌
胶质母细胞瘤	软组织肉瘤
神经胶质瘤	生长抑素瘤
脑胶质瘤病	烟尘疣
胰高血糖素瘤	脊柱肿瘤
性腺胚细胞瘤	脾边缘区淋巴瘤
粒层细胞瘤	鳞状细胞癌
两性母细胞瘤	滑膜肉瘤
胆囊癌	塞扎病
胃癌	小肠癌
毛细细胞白血病	鳞状细胞癌
血管母细胞瘤	胃癌
头颈部肿瘤	T 细胞淋巴瘤
血管外皮细胞瘤	睾丸癌
血液学恶性肿瘤	卵泡膜细胞瘤
肝母细胞瘤	甲状腺癌
肝脾 T 细胞淋巴瘤	移行细胞癌
霍奇金淋巴瘤	咽喉癌
非霍奇金淋巴瘤	脐尿管癌
浸润性小叶癌	泌尿生殖器癌
肠癌症	尿路上皮癌
肾癌	眼色素层黑素瘤
喉癌	子宫癌
恶性雀斑样痣	疣状癌
致死中线癌	视觉通路神经胶质瘤
白血病	外阴癌
莱迪希细胞瘤	阴道癌

[0511]	脂肪肉瘤	瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症
	肺癌	沃辛瘤
	淋巴管瘤	维尔姆斯瘤
	淋巴管肉瘤	

[0512] 在另一个实施方案中,癌症是白血病,例如选自急性单核细胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病和混合谱系白血病 (MLL) 的白血病。在另一个实施方案中,癌症是NUT-中线癌。在另一个实施方案中,癌症是多发性骨髓瘤。在另一个实施方案中,癌症是肺癌如小细胞肺癌 (SCLC)。在另一个实施方案中,癌症是神经母细胞瘤。在另一个实施方案中,癌症是伯基特淋巴瘤。在另一个实施方案中,癌症是宫颈癌。在另一个实施方案中,癌症是食道癌。在另一个实施方案中,癌症是卵巢癌。在另一个实施方案中,癌症是结直肠癌。在另一个实施方案中,癌症是前列腺癌。在另一个实施方案中,癌症是乳腺癌。在另一个实施方案中,癌症是三阴性乳腺癌 (TNBC)。

[0513] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种治疗良性增殖性病症,诸如,但不限于,良性软组织肿瘤、骨肿瘤、脑和脊髓肿瘤、眼睑和眼眶肿瘤、肉芽肿、脂肪瘤、脑膜瘤、多发性内分泌肿瘤、鼻息肉、垂体瘤、泌乳素瘤、脑假瘤、脂溢性角化病、胃息肉、甲状腺结节、胰腺的囊性肿瘤、血管瘤、声带结节、息肉和囊肿、Castleman病、慢性藏毛病、皮肤纤维瘤、毛发囊肿 (pilar cyst)、化脓性肉芽肿和幼年性息肉综合征的方法。

[0514] 本公开的化合物也可以通过需要对这种治疗的哺乳动物特别是人类施用有效量的本公开的化合物来治疗感染性和非感染性炎症事件和自身免疫性和其他炎性疾病。使用本文所述的化合物和方法治疗的自身免疫性和炎性疾病、病症和症状的实例包括炎性骨盆疾病、尿道炎、皮肤晒伤、鼻窦炎、肺炎、脑炎、脑膜炎、心肌炎、肾炎、骨髓炎、肌炎、肝炎、胃炎、肠炎、皮炎、牙龈炎、阑尾炎 (appendicitis)、胰腺炎、胆囊炎 (cholecystitis)、无丙种球蛋白血症、牛皮癣、过敏症、克罗恩氏病 (Crohn's disease)、肠易激综合症、溃疡性结肠炎、斯耶格伦氏病 (Sjogren's disease)、组织移植排斥、移植器官的超急性排斥、哮喘、过敏性鼻炎、慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、自身免疫性多腺体疾病 (也称为自身免疫性多腺综合征)、自身免疫性脱发、恶性贫血、肾小球肾炎、皮肤肌炎、多发性硬化、硬皮病、血管炎、自身免疫性溶血性和血小板减少的状态、古德帕斯彻综合征 (Goodpasture's syndrome)、动脉粥样硬化、阿狄森氏病 (Addison's disease)、帕金森氏病 (Parkinson's disease)、阿尔茨海默氏病 (Alzheimer's disease)、I型糖尿病、脓毒性休克、系统性红斑狼疮 (SLE)、类风湿性关节炎、牛皮癣关节炎、幼年型关节炎、骨关节炎、慢性特发性血小板减少性紫癜、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis)、特应性皮炎、退行性关节病、白癜风、自身免疫功能减退 (autoimmune hypopituitarism)、格林-巴利综合症 (Guillain-Barre syndrome)、白塞氏病 (Behcet's disease)、硬皮病 (scleroderma)、蕈样肉芽肿、急性炎症反应 (如急性呼吸窘迫综合征和局部缺血/再灌注损伤) 和格雷夫斯病 (Graves' disease)。

[0515] 在另一个实施方案中,本公开提供通过对需要这种治疗的哺乳动物特别是人类施用有效量的本公开的化合物来治疗全身性炎症反应综合征,诸如LPS诱导的内毒素休克和/

或细菌引起的败血症的方法。

[0516] 在另一个实施方案中,本公开提供了用于治疗病毒感染和疾病的方法。使用本文所述的化合物和方法治疗的病毒感染和疾病的实例包括基于附加体的DNA病毒,包括但不限于,人乳头状瘤病毒、疱疹病毒、Epstein-Barr病毒、人类免疫缺陷病毒、乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒。

[0517] 在另一个实施方案中,本公开提供了通过对需要这种治疗的受试者施用治疗有效量的本公开化合物来体内调节上述疾病特别是癌症、炎症疾病和/或病毒疾病中的蛋白甲基化、基因表达、细胞增殖、细胞分化和/或细胞凋亡的治疗方法。

[0518] 在另一个实施方案中,本公开提供了通过使细胞与本公开的化合物接触来调节内源或异源启动子活性的方法。

[0519] 在另一个实施方案中,本公开为患有癌症例如三阴性乳腺癌(“TNBC”)、白血病、去势抵抗性前列腺癌(“CRPC”)的患者提供了个性化医疗程序,并且涵盖为个体癌症患者选择成功结果的可能性最高的治疗选择。在另一方面,本公开涉及使用一项(或多项)测定来预测患有癌症例如TNBC、白血病或CRPC的患者的治疗结果,例如有利响应或治疗成功的可能性。

[0520] 在另一个实施方案中,本公开提供了选择患者(例如人类受试者)以用本公开化合物治疗癌症的方法,包括从患者获得生物样品例如血细胞,测试来自患者的生物样品中是否存在生物标记,以及如果生物样品含有生物标记则选择该患者进行治疗。在另一个实施方案中,所述方法还包括如果生物样品含有生物标记,则向患者施用治疗有效量的本公开化合物。生物标记的实例包括但不限于MCL-1的过表达、BCL-X_L的过表达以及MCL-1和BCL-X_L的共同过表达。

[0521] 在另一个实施方案中,本公开提供了预测患有癌症(例如TNBC、白血病或CRPC)的患者的治疗结果的方法,包括从患者获得生物样品,测试来自患者的生物样品中是否存在生物标记,例如MCL-1的过表达、BCL-X_L的过表达以及MCL-1和BCL-X_L的共同过表达,其中检测到生物标记表明患者将对施用治疗有效量的本公开化合物有利地作出响应。有利的响应包括但不限于血液学响应,例如患者血细胞计数的正常化—白细胞、红细胞和血小板(可通过简单的血液测试来检测);细胞遗传学响应,例如,患者中费城染色体阳性细胞数量的减少或消失(可通过标准实验室方法检测)和/或分子响应,例如,患者中异常BCR-ABL蛋白的数量减少或消失(可通过PCR测定检测)。

[0522] 在另一个实施方案中,本公开提供了治疗癌症(例如TNBC、白血病或CRPC)的方法,其包括向患有癌症的患者(例如人类受试者)施用治疗有效量的本公开化合物,在所述患者中患者的细胞含有生物标记,例如MCL-1的过表达、BCL-X_L的过表达以及MCL-1和BCL-X_L的共同过表达。在一个实施方案中,在确定患者细胞含有生物标记后,选择该患者以用本公开化合物进行治疗。

[0523] 在另一个实施方案中,治疗患有癌症的患者的方法包括从患者获得生物样品,确定生物样品是否含有MCL-1和BCL-X_L的共同过表达,以及如果生物样品含有MCL-1和BCL-X_L的共同过表达,则向患者施用治疗有效量的本公开化合物。在另一个实施方案中,所述方法还包括施用治疗有效量的MCL-1抑制剂、治疗有效量的BCL-X_L抑制剂或治疗有效量的MCL-1抑制剂和BCL-X_L抑制剂。

[0524] 如本文所用的术语“生物标记”是指可以在患者体内或者在获自患者的生物样品中检测和/或定量的任意生物化合物,例如蛋白质、蛋白质片段、肽、多肽、核酸等。此外,生物标记可以是整个完整的分子,或者它可以是其一部分或片段。在一个实施方案中,测量生物标记的表达水平。可以例如通过检测生物标记的蛋白质或RNA(例如mRNA)水平来测量生物标记的表达水平。在一些实施方案中,可以例如通过抗体或其他特异性结合剂来检测或测量生物标记的部分或片段。在一些实施方案中,生物标记的可测量方面与患者的给定状态相关,例如癌症的具体阶段。对于在蛋白质或RNA水平检测的生物标记,此类可测量方面可包括例如患者中或获自患者的生物样品中生物标记的存在、不存在或浓度(即表达水平)。对于在核酸水平检测的生物标记,此类可测量方面可包括例如生物标记的等位基因形式或生物标记的突变类型、速率和/或程度,本文也称为突变状态。

[0525] 对于基于蛋白质或RNA的表达水平检测的生物标记,在不同表型状态之间测量的表达水平可以认为是不同的,例如,如果不同组中生物标记的平均或中值表达水平被计算为是统计显著性的。统计显著性的常见检测法尤其包括t检验、ANOVA、Kruskal-Wallis、Wilcoxon, Mann-Whitney、微阵列显著性分析、优势比等等。单独或组合的生物标记提供了一位受试者属于一种表型状态还是另一种表型状态的相对可能性测度。因此,它们尤其可用作疾病的标记,并作为具体治疗方案将可能导致有益的患者结果的指标。

[0526] 在一个实施方案中,生物标记是MCL-1、BCL-X_L或MCL-1和BCL-X_L。在另一个实施方案中,MCL-1、BCL-X_L或MCL-1和BCL-X_L的可测量方面是过表达状态,例如MCL-1和BCL-X_L的共同过表达。

[0527] 因此,在本公开的某些方面,生物标记是MCL-1、BCL-X_L或MCL-1和BCL-X_L,与另一种表型状态(例如正常未患病的患者或患有癌症但不具有携带突变的细胞的患者)相比,其差异地存在于一种表型状态的受试者中(例如患有癌症(例如TNBC)的患者,伴有MCL-1和BCL-X_L的共同过表达)。

[0528] 除了单独的生物化合物,例如MCL-1、BCL-X_L之外,本文所用的术语“生物标记”意在包括多种生物化合物的组或集合。例如,MCL-1和BCL-X_L的组合可包含生物标记。因此,“生物标记”可包含一种、两种、三种、四种、五种、六种、七种、八种、九种、十种、十五种、二十种、二十五种、三十种或更多种生物化合物。

[0529] 可以使用本领域已知的许多方法中的任意方法来确定患者中生物标记的表达水平或突变状态。本领域已知的用于定量特定蛋白质和/或检测患者或生物样品中MCL-1和/或BCL-X_L过表达的任意方法均可用于本公开的方法中。实例包括,但不限于,PCR(聚合酶链式反应)或RT-PCR、Northern印迹、Western印迹、ELISA(酶联免疫吸附测定)、RIA(放射免疫测定)、RNA表达的基因芯片分析、免疫组织化学或免疫荧光(参见,例如,Slagle等人Cancer 83:1401(1998))。本公开的某些实施方案包括测定生物标记RNA表达(转录)的方法。本公开的其他实施方案包括确定生物样品中蛋白质表达的方法。参见,例如Harlow等人, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY, (1988) 和 Ausubel 等人, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York 3rd Edition, (1995)。对于northern印迹或RT-PCR分析,使用无RNase技术从肿瘤组织样品中分离RNA。这些技术在本领域中是公知的。

[0530] 当在患者体内进行定量时,蛋白质例如MCL-1或其变体的表达水平可以通过施用

与MCL-1特异性结合的抗体(参见,例如,美国公开申请号2006/0127945)并确定结合程度来确定。抗体可以被可检测地标记,例如用放射性同位素如碳-11、氮-13、氧-15和氟-18标记。然后可以通过正电子发射断层扫描(PET)检测该标记。

[0531] 在本公开的一个实施方案中,从患者获得生物样品,并测定活组织检查中的细胞以确定生物标记表达或突变状态。

[0532] 在本公开的一个实施方案中,使用PET成像来确定生物标记表达。

[0533] 在本公开的另一个实施方案中,进行肿瘤细胞样品中生物标记转录的Northern印迹分析。Northern分析是用于检测和/或定量样品中mRNA水平的标准方法。最初,从样品中分离RNA,使用Northern印迹分析进行测定。在分析中,首先通过在变性条件下的琼脂糖凝胶电泳中通过大小来分离RNA样品。然后将RNA转移到膜上,交联并与标记的探针杂交。通常,Northern杂交涉及在体外聚合放射性标记的DNA或非同位素标记的DNA,或产生作为杂交探针的寡核苷酸。通常,在探针杂交之前对保持RNA样品的膜进行预杂交或封闭,以防止探针包被膜,从而减少非特异性背景信号。杂交后,通常通过几次更换缓冲液洗涤后除去未杂交的探针。洗涤和杂交条件的严格性可由本领域普通技术人员设计、选择和实施。使用被可检测地标记的探针和合适的检测方法完成检测。放射性标记和非放射性标记的探针及其用途是本领域熟知的。所测定的生物标记的存在和/或相对表达水平可以使用例如光密度测定法来量化。

[0534] 在本公开的另一个实施方案中,使用RT-PCR来测定生物标记表达和/或突变状态。RT-PCR允许实时检测靶基因的PCR扩增的进程。检测本公开生物标记的表达和/或突变状态所需的引物和探针的设计在本领域普通技术人员的技能范围内。RT-PCR可用于确定肿瘤组织样品中编码本公开生物标记的RNA的水平。在本公开的一个实施方案中,在无RNAse条件下从生物样品中分离RNA,然后通过用逆转录酶处理转化成DNA。用于将RNA逆转录酶转化为DNA的方法是本领域熟知的。在以下参考文献中提供了PCR的描述: Mullis等人, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 51:263 (1986); EP 50,424; EP 84,796; EP 258,017; EP 237,362; EP 201,184; 美国专利号4,683,202; 4,582,788; 4,683,194。

[0535] RT-PCR探针取决于用于PCR的DNA聚合酶的5'-3'核酸酶活性,以水解与靶扩增子(生物标记基因)杂交的寡核苷酸。RT-PCR探针是这样的寡核苷酸,其在5'末端连接有荧光报告染料并在3'末端偶联有猝灭剂部分(或反之亦然)。设计这些探针以与PCR产物的内部区域杂交。在未杂交状态下,氟和猝灭分子邻近阻止了探针的荧光信号的检测。在PCR扩增期间,当聚合酶复制其上结合有RT-PCR探针的模板时,聚合酶的5'-3'核酸酶活性切割探针。这使荧光和猝灭染料分离,并且不再发生FRET。因此,荧光在每个循环中以与探针切割量成比例的方式增加。可以使用常规和传统技术使用商购设备随时间测量或跟踪反应发出的荧光信号。

[0536] 在本公开的又一个实施方案中,通过western印迹分析检测由生物标记编码的蛋白质的表达。western印迹(也称为免疫印迹)是在给定的组织匀浆或提取物样品中检测蛋白质的方法。它使用凝胶电泳按质量分离变性的蛋白质。然后将蛋白质从凝胶中转移到膜上(例如硝酸纤维素或聚偏二氟乙烯(PVDF)),在那里使用特异性结合蛋白质的一抗检测蛋白质。然后可以通过与可检测标记(例如,生物素、辣根过氧化物酶或碱性磷酸酶)缀合的二抗检测结合的抗体。检测到二级标记信号表明存在蛋白质。

[0537] 在本公开的又一个实施方案中,通过酶联免疫吸附测定(ELISA)检测由生物标记编码的蛋白质的表达。在本公开的一个实施方案中,“夹心ELISA”包括用捕获抗体包被板;添加样品,其中存在的任意抗原与捕获抗体结合;添加也结合抗原的检测抗体;添加与检测抗体结合的酶联二抗;以及添加底物,该底物被二抗上的酶转化成可检测形式。检测到来自二抗的信号表明存在生物标记抗原蛋白质。

[0538] 在本公开的又一个实施方案中,通过使用基因芯片或微阵列评估生物标记的表达。这些技术在本领域普通技术人员的能力范围内。

[0539] 如本文所用的术语“生物样品”是指适于检测生物标记(例如MCL-1和/或BCL-X_L表达状态)的来自患者的任意组织或流体。有用的生物样品的实例包括但不限于活检组织和/或细胞,例如实体瘤、淋巴腺、发炎组织、病况或疾病中涉及的组织 and/或细胞、血液、血浆、浆液、脑脊髓液、唾液、尿液、淋巴液、脑脊髓液等。其他合适的生物样品对于相关领域的普通技术人员来说是熟悉的。可以使用本领域已知的任意技术来分析生物样品的生物标记表达和/或突变,并且可以使用完全在临床医师的普通知识范围内的技术获得生物样品。在本公开的一个实施方案中,生物样品包含血细胞。

[0540] 本公开针对患有癌症的患者的个性化医疗提供了以下具体实施方案:

[0541] 实施方案I:一种治疗患有癌症的患者的方法,所述方法包括向患者施用治疗有效量的本公开化合物,其中所述患者的细胞含有生物标记,并且所述生物标记是MCL-1的过表达、BCL-X_L的过表达或MCL-1和BCL-X_L的共同过表达。

[0542] 实施方案II:一种治疗患有癌症的患者的方法,所述方法包括:

[0543] (a) 确定来自患者的生物样品中MCL-1、BCL-X_L或MCL-1和BCL-X_L的表达水平,并且当确定所述表达水平高于对照样品(例如来自正常未患病患者的样品或来自患有癌症但不过表达MCL-1、BCL-X_L或MCL-1和BCL-X_L的患者的样品)的表达水平时,

[0544] (b) 向患者施用治疗有效量的本公开化合物。

[0545] 实施方案III:一种治疗患者的过表达MCL-1、BCL-X_L或MCL-1和BCL-X_L的癌症的方法,所述方法包括向患者施用治疗有效量的本公开化合物。

[0546] 实施方案IV:实施方案I-III中任一项的方法,其中向患者施用至少一种另外的抗癌剂。

[0547] 实施方案V:实施方案IV的方法,其中所述至少一种另外的抗癌剂是BCL-X_L抑制剂,例如ABT-199。

[0548] 实施方案V:实施方案IV的方法,其中所述至少一种另外的抗癌剂是MCL-1抑制剂。

[0549] 实施方案VI:一种治疗患有TNBC的人类患者的方法,所述方法包括:

[0550] (a) 从患者获取生物样品;

[0551] (b) 确定生物样品是否共同过表达MCL-1和BCL-X_L;以及

[0552] (c) 如果生物样品显示MCL-1和BCL-X_L的共同过表达,则向患者施用治疗有效量的本公开化合物。

[0553] 在本公开的方法中,对此需要的人类施用治疗有效量的、通常按照药学实践配制的本公开的化合物。是否指示这样的治疗取决于个体情况并进行医疗评估(诊断),所述医疗评估(诊断)考虑所存在的体征、症状和/或机能障碍,发展特定体征、症状和/或机能障碍的风险以及其它因素。

[0554] 本公开的化合物可以通过任意合适的途径施用,例如通过口服、经颊、吸入、舌下、直肠、阴道、通过腰椎穿刺脑池内或鞘内、经尿道、经鼻、经皮(即透皮)或肠胃外(包括静脉内、肌内、皮下、冠状动脉内、皮内、乳房内、腹膜内、关节内、鞘内、眼球后、肺内注射和/或在特定位点外科手术植入)施用。肠胃外施用可以使用针和注射器或使用高压技术来完成。

[0555] 药物组合物包括其中本公开的化合物以有效量施用以实现其预期目的的那些。由个体医生考虑所诊断的病况或疾病来决定确切的制剂、施用途径和剂量。可以单独地调整剂量和间隔以提供足以维持治疗效果的本公开化合物的水平。

[0556] 本公开化合物的毒性和治疗功效可通过在细胞培养物或实验动物中进行的标准药理学操作来确定,例如,用于确定化合物的最大耐受剂量(MTD),其定义为在动物中不导致毒性的最高剂量。最大耐受剂量和治疗效果(例如,抑制肿瘤生长)之间的剂量比是治疗指数。根据所采用的剂型和所利用的施用途径,剂量可以在此范围内变化。治疗有效量的确定在本领域技术人员的能力范围内,特别是根据本文提供的详细的公开内容。

[0557] 需要在治疗中使用的本公开化合物的治疗有效量随待治疗的病况的性质、期望活性的时间长度以及患者的年龄和病况而变化,最终由主治医生决定。可以单独地调整剂量和时间间隔以提供足以维持所需的治疗效果的BET溴结构域蛋白降解剂的血浆水平。所需剂量可方便地以单剂量施用,或以多剂量以适当的时间间隔施用,例如以每天一、二、三、四或更多个亚剂量。常常期望或需要多剂量。例如,本公开的化合物可以以如下频率施用:以四天的时间间隔按每日一剂递送四个剂量($q4d \times 4$);以三天的时间间隔按每日一剂递送四个剂量($q3d \times 4$);以五天的时间间隔每日递送一剂($qd \times 5$);每周一个剂量持续三周($qwk3$);五个日剂量(five daily doses),休息两天,再五个日剂量($5/2/5$);或者,为适合情况而确定的任何剂量方案。

[0558] 在本公开的方法中使用的本公开的化合物可以以每剂约0.005至约500mg的量,每剂约0.05至约250mg的量,或每剂约0.5至约100mg的量施用。例如,本公开的化合物可以每剂约0.005、0.05、0.5、5、10、20、30、40、50、100、150、200、250、300、350、400、450或500mg的量施用,包括0.005和500mg之间的所有剂量。

[0559] 含有本公开化合物的组合物或含有该化合物的组合物的组合物的剂量可以是约1ng/kg至约200mg/kg、约1 μ g/kg至约100mg/kg或约1mg/kg至约50mg/kg。组合物的剂量可以是任何剂量,包括但不限于约1 μ g/kg。组合物的剂量可以是任何剂量,包括但不限于,约1 μ g/kg、约10 μ g/kg、约25 μ g/kg、约50 μ g/kg、约75 μ g/kg、约100 μ g/kg、约125 μ g/kg、约150 μ g/kg、约175 μ g/kg、约200 μ g/kg、约225 μ g/kg、约250 μ g/kg、约275 μ g/kg、约300 μ g/kg、约325 μ g/kg、约350 μ g/kg、约375 μ g/kg、约400 μ g/kg、约425 μ g/kg、约450 μ g/kg、约475 μ g/kg、约500 μ g/kg、约525 μ g/kg、约550 μ g/kg、约575 μ g/kg、约600 μ g/kg、约625 μ g/kg、约650 μ g/kg、约675 μ g/kg、约700 μ g/kg、约725 μ g/kg、约750 μ g/kg、约775 μ g/kg、约800 μ g/kg、约825 μ g/kg、约850 μ g/kg、约875 μ g/kg、约900 μ g/kg、约925 μ g/kg、约950 μ g/kg、约975 μ g/kg、约1mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约15mg/kg、约20mg/kg、约25mg/kg、约30mg/kg、约35mg/kg、约40mg/kg、约45mg/kg、约50mg/kg、约60mg/kg、约70mg/kg、约80mg/kg、约90mg/kg、约100mg/kg、约125mg/kg、约150mg/kg、约175mg/kg、约200mg/kg或更多。上述剂量是一般情况的示例,但是存在其中较高或较低剂量有优势的个别情况,并且这些都在本公开的范围之内。在实践中,医生确定最适于个体患者的实际施用方案,其可以随着具体患者的年龄、体重和反应而变化。

[0560] 如上所述,本公开的化合物可以与第二治疗活性剂联合施用。在一些实施方案中,第二治疗剂是表观遗传药物。如本文所用,术语“表观遗传药物”是指靶向表观遗传调节子的治疗剂。表观遗传调节子的实例包括组蛋白赖氨酸甲基转移酶、组蛋白精氨酸甲基转移酶、组蛋白去甲基化酶、组蛋白去乙酰化酶、组蛋白乙酰化酶和DNA甲基转移酶。组蛋白去乙酰化酶抑制剂包括,但不限于,伏立诺他(vorinostat)。

[0561] 在另一个实施方案中,化疗剂或其他抗增殖剂可以与本公开的化合物联合以治疗增殖性疾病和癌症。可以与本公开的化合物联合使用的疗法和抗癌剂的实例包括外科手术、放射疗法(例如,伽马辐射、中子束放射疗法、电子束放射疗法、质子疗法、近距离放射疗法和全身放射性同位素)、内分泌疗法、生物反应调节剂(例如,干扰素、白细胞介素、肿瘤坏死因子(TNF)、热疗和冷冻疗法、减弱任何不良效应(例如,止吐)的试剂以及任何其他经过批准的化疗药物。

[0562] 抗增殖化合物的实例包括,但不限于,芳香酶抑制剂;抗雌激素药;抗雄激素药;促性激素释放素激动剂;拓扑异构酶I抑制剂;拓扑异构酶II抑制剂;微管活性剂;烷基化剂;类维生素A,类胡萝卜素或生育酚;环氧合酶抑制剂;MMP抑制剂;mTOR抑制剂;抗代谢药;铂族(platin)化合物;甲硫氨酸氨基肽酶抑制剂;双膦酸盐;抗增殖抗体;类肝素酶抑制剂;Ras致癌同种型的抑制剂;端粒酶抑制剂;蛋白酶体抑制剂;在血液学恶性肿瘤的治疗中使用的化合物;Flt-3抑制剂;Hsp90抑制剂;驱动蛋白纺锤体蛋白抑制剂;MEK抑制剂;抗肿瘤抗生素;亚硝基脲;靶向/降低蛋白质或脂质激酶活性的化合物,靶向/降低蛋白质或脂质磷酸酶活性的化合物,或另外的任何抗血管生成化合物。

[0563] 非限制性示例性芳香酶抑制剂包括,但不限于,类固醇,如阿他美坦(atamestane)、依西美坦(exemestane)和福美坦(formestane),和非甾族化合物,如氨鲁米特(aminoglutethimide)、罗谷亚胺(roglethimide)、吡鲁米特(pyridoglutethimide)、曲洛司坦(trilostane)、睾内酯、酮康唑(ketokonazole)、伏氯唑(vorozole)、法偈唑(fadrozole)、阿那曲唑(anastrozole)和来曲唑(letrozole)。

[0564] 非限制性抗雌激素药包括,但不限于,他莫昔芬(tamoxifen)、氟维司群(fulvestrant)、雷洛昔芬(raloxifene)和盐酸雷洛昔芬。抗雄激素药包括,但不限于比卡鲁胺(bicalutamide)。促性激素释放素激动剂包括,但不限于,阿巴瑞克(abarelix)、戈舍瑞林(goserelin)和醋酸戈舍瑞林。

[0565] 示例性的拓扑异构酶I抑制剂包括但不限于拓扑替康、吉马替康、伊立替康,喜树碱及其类似物、9-硝基喜树碱和大分子喜树碱缀合物PNU-166148。拓扑异构酶II抑制剂包括但不限于蒽环类,如阿霉素、柔红霉素、表阿霉素、伊达比星和奈莫柔比星;蒽醌类,如米托蒽醌和洛索蒽醌;和鬼臼毒素类(podophillotoxines),如依托泊苷和替尼泊苷。

[0566] 微管活性剂包括微管稳定化化合物、微管去稳定化化合物和微管聚合抑制剂,包括但不限于紫杉烷类,如紫杉醇和多西他赛;长春花生物碱,如长春碱、硫酸长春碱、长春新碱、硫酸长春新碱和长春瑞滨;圆皮海绵内酯(discodermolides);秋水仙碱和埃博霉素及其衍生物。

[0567] 示例性的非限制性的烷基化剂包括环磷酰胺、异环磷酰胺、美法仑和亚硝基脲,如卡莫司汀和洛莫司汀。

[0568] 示例性的非限制性的环氧合酶抑制剂包括Cox-2抑制剂、5-烷基取代的2-芳基氨

基苯基乙酸和衍生物,如塞来考昔(celecoxib)、罗非考昔(rofecoxib)、艾托考昔(etoricoxib)、伐地考昔(valdecoxib)或5-烷基-2-芳基氨基苯基乙酸,例如罗美昔布(lumiracoxib)。

[0569] 示例性的非限制性的基质金属蛋白酶抑制剂(“MMP抑制剂”)包括胶原拟肽和非拟肽抑制剂、四环素衍生物、巴马司他、马立马司他、普琳司他、美他司他(metastat)、BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270B和AAJ996。

[0570] 示例性的非限制性的mTOR抑制剂包括抑制雷帕霉素(mTOR)的哺乳动物靶标并具有抗增殖活性的化合物,如西罗莫司(sirolimus)、依维莫司(everolimus)、CCI-779和ABT578。

[0571] 示例性的非限制性的抗代谢物包括5-氟尿嘧啶(5-FU)、卡培他滨、吉西他滨、DNA去甲基化合物,例如5-氮杂胞苷和地西他滨,甲氨蝶呤和依达曲沙,以及叶酸拮抗剂,如培美曲塞。

[0572] 示例性的非限制性的铂族化合物包括卡铂、顺-铂(cis-platin)、顺铂(cisplatin)和奥沙利铂。

[0573] 示例性的非限制性的甲硫氨酸氨基肽酶抑制剂包括bengamide或其衍生物和PPI-2458。

[0574] 示例性的非限制性的二膦酸盐包括依替膦酸(etridonic acid)、氯膦酸、替鲁膦酸、帕米膦酸、阿仑膦酸、伊班膦酸、利塞膦酸和唑来膦酸。

[0575] 示例性的非限制性的抗增殖性抗体包括曲妥单抗、曲妥单抗-DM1、西妥昔单抗、贝伐单抗、利妥昔单抗、PR064553和2C4。术语“抗体”包括完整的单克隆抗体、多克隆抗体、由至少两种完整的抗体形成的多特异性抗体和抗体片段,只要它们表现出期望的生物学活性。

[0576] 示例性的非限制性的类肝素酶抑制剂包括靶向、降低或抑制硫酸肝素降解的化合物,如PI-88和OGT2115。

[0577] 如本文所使用的术语“Ras致癌同种型的抑制剂”,如H-Ras、K-Ras或N-Ras是指靶向、降低或抑制Ras的致癌活性的化合物,例如,法呢基(farnesyl)转移酶抑制剂,例如L-744832、DK8G557、替吡法尼(tipifarnib)和洛那法尼(lonafarnib)。

[0578] 示例性的非限制性的端粒酶抑制剂包括靶向、降低或抑制端粒酶活性的化合物,例如抑制端粒酶受体的化合物,例如端粒抑素(telomestatin)。

[0579] 示例性的非限制性的蛋白酶抑制剂包括靶向、降低或抑制蛋白酶体的活性的化合物,包括但不限于硼替佐米(bortezomid)。

[0580] 如本文所用的短语“在血液学恶性肿瘤的治疗中使用的化合物”包括FMS-样酪氨酸激酶抑制剂,其是靶向、降低或抑制FMS-样酪氨酸激酶受体(Flt-3R)的活性的化合物;干扰素、1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶(ara-c)和白消安(bisulfan);和ALK抑制剂,其是靶向、降低或抑制间变性淋巴瘤激酶的化合物。

[0581] 示例性的非限制性的Flt-3抑制剂包括PKC412、米哚妥林、星孢菌素衍生物、SU11248和MLN518。

[0582] 示例性的非限制性的HSP90抑制剂包括靶向、降低或抑制HSP90的固有ATP酶活性的化合物;或经由泛素蛋白酶体途径降解、靶向、降低或抑制HSP90客户蛋白的化合物。靶

向、降低或抑制HSP90的固有ATP酶活性的化合物特别是抑制HSP90的ATP酶活性的化合物、蛋白质或抗体,例如17-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素(17AAG)、格尔德霉素衍生物;其他格尔德霉素相关的化合物;根赤壳菌素和HDAC抑制剂。

[0583] 如本文所用的短语“靶向/降低蛋白质或脂质激酶活性;或靶向/降低蛋白质或脂质磷酸酶活性的化合物;或另外的任何抗血管生成的化合物”包括蛋白酪氨酸激酶和/或丝氨酸和/或苏氨酸激酶抑制剂或脂质激酶抑制剂,例如a) 靶向、降低或抑制血小板衍生生长因子受体(PDGFR)的活性的化合物,诸如靶向、降低或抑制PDGFR的活性的化合物,如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物,例如伊马替尼、SU101、SU6668和GFB-111;b) 靶向、降低或抑制成纤维细胞生长因子受体(FGFR)的活性的化合物;c) 靶向、降低或抑制胰岛素样生长因子受体I(IGF-IR)的活性的化合物,诸如靶向、降低或抑制IGF-IR的活性的化合物;d) 靶向、降低或抑制Trk受体酪氨酸激酶家族的活性的化合物,或肝配蛋白B4抑制剂;e) 靶向、降低或抑制Axl受体酪氨酸激酶家族的活性的化合物;f) 靶向、降低或抑制Ret受体酪氨酸激酶的活性的化合物;g) 靶向、降低或抑制Kit/SCFR受体酪氨酸激酶的活性的化合物,如伊马替尼;h) 靶向、降低或抑制c-Kit受体酪氨酸激酶的活性的化合物,如伊马替尼;i) 靶向、降低或抑制c-Abl家族成员、其基因-融合产物(例如Bcr-Abl激酶)和突变体的活性的化合物,如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物,如伊马替尼或尼洛替尼;PD180970;AG957;NSC 680410;PD173955;或达沙替尼;j) 靶向、降低或抑制蛋白激酶C(PKC)和丝氨酸/苏氨酸激酶的Raf家族的成员,MEK、SRC、JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt的成员,和Ras/MAPK家族成员,和/或细胞周期蛋白依赖性激酶家族(CDK)的成员的活性的化合物,如在美国专利号5093330中公开的星孢菌素衍生物,如米哚妥林;进一步的化合物的实例包括UCN-01、沙芬戈(safingol)、BAY 43-9006、苔藓毒素1、哌立福辛;伊莫福新;RO 318220和RO 320432;GO 6976;Isis 3521;LY333531/LY379196;异喹啉化合物;法尼基转移酶抑制剂;PD184352或QAN697,或AT7519;k) 靶向、降低或抑制蛋白质-酪氨酸激酶的活性的化合物,如甲磺酸伊马替尼或酪氨酸磷酸化抑制剂,如酪氨酸磷酸化抑制剂A23/RG-50810;AG 99;酪氨酸磷酸化抑制剂AG 213;酪氨酸磷酸化抑制剂AG 1748;酪氨酸磷酸化抑制剂AG 490;酪氨酸磷酸化抑制剂B44;酪氨酸磷酸化抑制剂B44(+)对映体;酪氨酸磷酸化抑制剂AG 555;AG 494;酪氨酸磷酸化抑制剂AG 556,AG957和阿达斯汀(adaphostin)(4-[(2,5-二羟基苯基)甲基]氨基)-苯甲酸金刚烷基酯;NSC 680410,阿达斯汀;l) 靶向、降低或抑制受体酪氨酸激酶的表皮生长因子家族(作为均聚或异聚二聚体的EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4)和它们的突变体的活性的化合物,如CP 358774、ZD 1839、ZM 105180;曲妥珠单抗、西妥昔单抗、吉非替尼、厄洛替尼、OSI-774、CL-1033、EKB-569、GW-2016、抗体E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3和E7.6.3,和7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物;以及m) 靶向、降低或抑制c-Met受体的活性的化合物。

[0584] 靶向、降低或抑制蛋白质或脂质磷酸酶活性的示例性化合物包括磷酸酶1、磷酸酶2A或CDC25的抑制剂,例如冈田酸或其衍生物。

[0585] 另外的抗血管生成化合物包括具有与蛋白或脂质激酶抑制无关的另一活性机制的化合物,例如,沙利度胺和TNP-470。

[0586] 另外的非限制性的示例性化疗化合物(其中的一种或多种可以与本公开的BET溴结构域降解剂联合使用)包括:柔红霉素、阿霉素、Ara-C、VP-16、替尼泊苷、米托蒽醌、伊达比星、卡铂、PKC412、6-巯基嘌呤(6-MP)、磷酸氟达拉滨、奥曲肽、SOM230、FTY720、6-硫鸟嘌呤

呤、克拉屈滨、6-巯基嘌呤、喷司他丁、羟基脲、2-羟基-1H-异吲哚-1,3-二酮衍生物、1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪或其药学上可接受的盐、1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪琥珀酸酯、血管抑素、内皮抑素、邻氨基苯甲酸酰胺、ZD4190、ZD6474、SU5416、SU6668、贝伐单抗、rhuMAb、rhuFab、macugon；FLT-4抑制剂、FLT-3抑制剂、VEGFR-2IgG1抗体、RPI 4610、贝伐单抗、吡吩姆钠、阿奈可他、曲安西龙、氢化可的松、11- α -表氢皮质醇(11- α -epihydrocortisol)、皮甾酮(cortex olone)、17 α -羟孕酮、皮质酮、去氧皮质酮、睾酮、雌酮、地塞米松、氟轻松、植物生物碱、激素化合物和/或拮抗剂、生物反应调节剂、例如淋巴因子或干扰素、反义寡核苷酸或寡核苷酸衍生物、shRNA和siRNA。

[0587] 第二治疗剂的其它实例(其中的一种或多种也可以与本公开的BET溴结构域降解剂联合)包括但不限于：用于阿尔茨海默病的治疗，如多奈哌齐(donepezil)和利凡斯的明(rivastigmine)；用于帕金森氏病的治疗，如L-DOPA/卡比多巴、恩他卡朋、罗毗尼洛(ropinrole)、普拉克索、溴隐亭、培高利特、三己芬迪(trihexephendyl)和金刚烷胺；用于治疗多发性硬化(MS)的剂，诸如 β 干扰素(例如，**AVONEX®**和**REBIF®**)、乙酸格拉替雷(glatiramer acetate)和米托蒽醌；用于哮喘的治疗，例如沙丁胺醇和孟鲁司特；用于治疗精神分裂症的试剂，如再普乐、维思通、思瑞康和氟哌啶醇；抗炎剂，如皮质类固醇、TNF阻断剂、IL-1RA、硫唑嘌呤、环磷酰胺和柳氮磺吡啶；免疫调节剂，包括免疫抑制剂，如环孢菌素、他克莫司、雷帕霉素、霉酚酸酯(mycophenolate mofetil)、干扰素、皮质类固醇、环磷酰胺、硫唑嘌呤和柳氮磺吡啶；神经营养因子，诸如乙酰胆碱酯酶抑制剂、MAO抑制剂、干扰素、抗惊厥剂、离子通道阻断剂、利鲁唑或抗帕金森氏剂；用于治疗心血管疾病的剂，诸如 β -阻断剂、ACE抑制剂、利尿药、硝酸盐、钙通道阻断剂或他汀类药物；用于治疗肝病的剂，例如皮质类固醇、考来烯胺、干扰素和抗病毒剂；用于治疗血液疾病的剂，如皮质类固醇、抗白血病剂，或生长因子；或用于治疗免疫缺陷性病症的剂，诸如 γ 球蛋白。

[0588] 如本领域中所描述地制备和施用上述第二治疗活性剂(其中的一种或多种可以与本公开的化合物联合使用)。

[0589] 本公开的化合物通常与就预期施用途和标准药物实践而选择的药物载体混合施用。使用一种或多种生理学上可接受的载体以常规方式配制根据本公开使用的药物组合物，所述生理学上可接受的载体包括有利于本公开化合物的加工的赋形剂和/或助剂。

[0590] 可以例如通过常规的混合、溶解、制粒、制锭(dragee-making)、乳化、包封、包埋或冻干工艺制造这些药物组合物。适当的制剂取决于所选择的施用途。当治疗有效量的本公开化合物以口服施用时，组合物通常是片剂、胶囊、粉末、溶液或酞剂的形式。当以片剂形式施用时，组合物还可以包含固体载体，如明胶或佐剂。片剂、胶囊和粉剂含有约0.01%至约95%，优选约1%至约50%的本公开化合物。当以液体形式施用时，可以加入液体载体，例如水、石油、或动物或植物来源的油。组合物的液体形式可以进一步含有生理盐水溶液、右旋糖或其它糖类溶液或二醇类。当以液体形式施用时，该组合物含有按重量计约0.1%至约90%，优选约1%至约50%的本公开化合物。

[0591] 当通过静脉内、皮肤或皮下注射施用治疗有效量的本公开化合物时，组合物是无热原的、肠胃外可接受的水溶液的形式。适当考虑pH、等渗性、稳定性等的这种肠胃外可接受溶液的制备在本领域的技术范围内。用于静脉内、皮肤或皮下注射的优选的组合物通常包含等渗溶媒。

[0592] 本公开的化合物可以很容易地与本领域中公知的药学上可接受的载体组合。在一个实施方案中,提供了这样的药物组合物,其包含本公开的化合物或其药学上可接受的盐或水合物,和药学上可接受的载体。标准药物载体在Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 第19版.1995中描述。这样的载体使活性剂能够配制成片剂、丸剂、糖衣丸、胶囊、液体、凝胶、糖浆、浆液,悬浮液等,用于由待治疗的患者口服摄取。用于口服使用的药物制剂可以通过将本公开的化合物添加到固体赋形剂中,任选研磨所得的混合物,并加工颗粒的混合物,在加入合适的助剂后(如果需要的话),以获得片剂或糖衣丸芯而获得。合适的赋形剂包括,例如,填料和纤维素制品。如果需要的话,可以加入崩解剂。

[0593] 本公开的化合物可被配制成通过注射例如通过推注(bolus injection)或连续输注肠胃外施用。用于注射的制剂可以以单位剂量形式存在,例如,在安瓿或多剂量容器中,添加有防腐剂。该组合物可以采取这样的形式,如悬浮液、溶液或在油性或水性溶媒中的乳剂,并且可以包含配制剂如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。

[0594] 用于肠胃外施用的药物组合物包括水溶性形式的活性剂的水溶液。此外,本公开化合物的悬浮液可以制备成适当的油性注射悬浮液。合适的亲脂性溶剂或溶媒包括脂肪油或合成脂肪酸酯。水性注射悬浮液可含有增加悬浮液粘度的物质。任选地,悬浮液还可以包含合适的稳定剂或增加化合物的溶解度并允许制备高度浓缩溶液的试剂。可选地,本公开的组合物可以是在使用前用合适的溶媒例如无菌无热原水重构的粉末形式。

[0595] 本公开的化合物还可以配制在直肠组合物中,诸如栓剂或保留灌肠剂,例如含有常规栓剂基质。除了先前描述的制剂,本公开的化合物还可以配制成储库制剂(a depot preparation)。这样的长效制剂可通过植入(例如,皮下或肌内)或通过肌内注射施用。因此,例如,本公开的化合物可以用合适的聚合材料或疏水材料(例如,作为在可接受的油中的乳剂)或离子交换树脂配制。

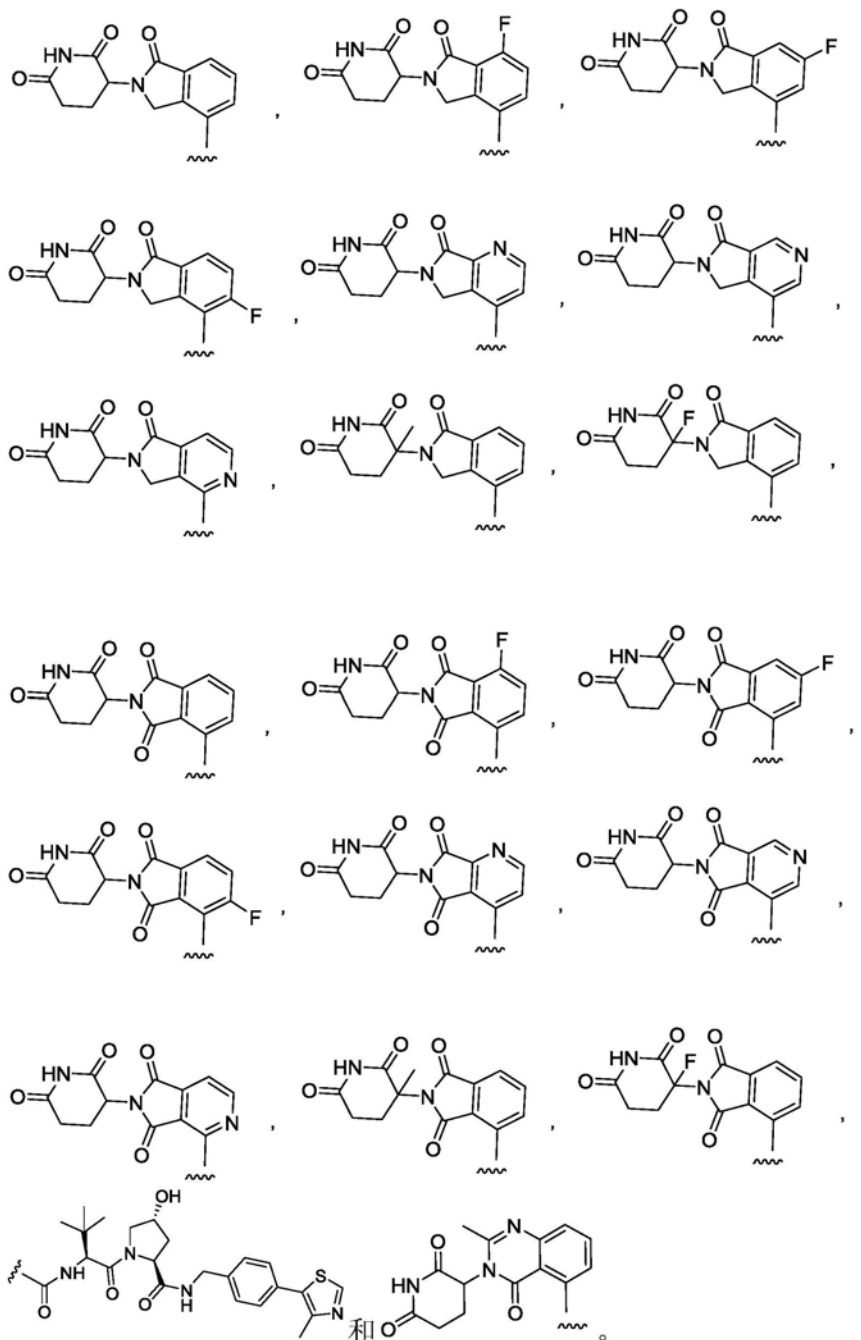
[0596] 特别地,本公开的化合物可以以含赋形剂如淀粉或乳糖的片剂形式,或者以单独或与赋形剂混合的胶囊或胚珠的形式,或以包含调味剂或着色剂的酏剂或悬浮液的形式口服、向颊或舌下施用。这种液体制剂可以用药学上可接受的添加剂,例如悬浮剂来制备。本公开的化合物也可以肠胃外注射,例如,静脉内、肌内、皮下或冠脉内。对于肠胃外施用,本公开的化合物通常以无菌水溶液的形式使用,所述无菌水溶液可以含有其它物质,例如盐或单糖,如甘露糖醇或葡萄糖,以使溶液与血液等渗。

[0597] 在另一个实施方案中,本公开提供了试剂盒,其包含以有利于本公开化合物(或包括本公开化合物的组合物)用于实施本公开方法的方式封装的本公开化合物(或包括本公开化合物的组合物)。在一个实施方案中,所述试剂盒包括包装在容器例如密封的瓶子或器皿中的本公开化合物(或包括本公开化合物的组合物),具有被固定到容器或被包括在所述试剂盒中的标签,所述标签描述使用该化合物或组合物来实施本公开的方法。在一个实施方案中,所述化合物或组合物被包装在单位剂型中。所述试剂盒还可以包括适于根据预期施用途径施用组合物的装置。

[0598] 本文所用的术语“BET溴结构域”或“BET溴结构域蛋白”或“BET”是指BRD2、BRD3、BRD4和BRD-t或其同种型或突变体中的一种或多种。

[0599] “E3泛素连接酶蛋白配体的一价基团”衍生自从母体E3泛素连接酶蛋白配体上除

去氢或其他合适的原子例如Br、I或基团例如-OH。除去氢原子或其他合适的原子或基团有助于母体E3泛素连接酶蛋白配体与BET溴结构域抑制剂的连接,以得到具有式I的异双功能化合物。在一个实施方案中,从母体E3泛素连接酶蛋白配体的任意合适的-NH₂基团除去氢原子。在另一个实施方案中,从母体E3泛素连接酶蛋白配体的任意合适的-OH基团除去氢原子。在另一个实施方案中,从母体E3泛素连接酶蛋白配体的任意合适的-N(H)-基团除去氢原子。在另一个实施方案中,从母体E3泛素连接酶蛋白配体的任意合适的-CH₃、CH₂-、-CH=基团除去氢原子。在另一个实施方案中,从母体E3泛素连接酶蛋白配体的任意合适的-OH基团除去氢原子。在另一个实施方案中,从母体E3泛素连接酶蛋白配体的任意合适的芳基或杂芳基基团除去Br或I原子。E3泛素连接酶蛋白配体的示例性非限制性一价基团包括:



白配体”是指结合例如抑制E3泛素连接酶蛋白(包括von Hippel-Lindau蛋白(VHL))的化合物。E3泛素连接酶蛋白的配体是本领域普通技术人员已知的。E3泛素连接酶蛋白的示例性非限制性配体包括基于邻苯二甲酰亚胺的药物,例如沙利度胺。

[0602] 术语“其中BET溴结构域蛋白的降解提供有益效果的疾病或病况”涉及这样的疾病或病况,其中BRD2、BRD3、BRD4和BRD-t中的至少一种和/或BRD2、BRD3、BRD4和BRD-t中至少一种的活动对于例如该疾病或病况或已知可通过BET溴结构域抑制剂或降解剂进行治疗的疾病或病况的发作、进展、表达是重要的或必要的。这类病况的实例包括,但不限于,癌症、慢性自身免疫性疾病、炎性疾病、增殖性疾病、败血症和病毒感染。本领域的普通技术人员能够容易地确定一种化合物是否治疗由任意特定细胞类型的BET溴结构域介导的疾病或病况,例如,通过可方便地用于评估特定化合物的活性的测定法。

[0603] 术语“第二治疗剂”是指不同于本公开的化合物并且已知治疗目标疾病或病况的治疗剂。例如当目标疾病或病况是癌症时,第二治疗剂可以是已知的化学治疗药物如紫杉酚,或例如放射物。

[0604] 术语“疾病”或“病况”表示这样的障碍和/或异常,其通常被认为是病理性的状况或功能,并且其自身可以以特定体征、症状和/或机能障碍的形式表现出来。如下所述,本公开的化合物是BET溴结构域蛋白的降解剂,并可以用于治疗或预防其中BET溴结构域的降解提供有益效果的疾病和病况。

[0605] 如本文所用,术语“治疗”(“treat”、“treating”、“treatment”等)是指消除、减少或改善疾病或病况和/或与之相关联的症状。虽然不排除,然而治疗疾病或病况不要求完全消除疾病、病况或与之相关联的症状。术语“治疗”和同义词考虑对需要这种治疗的受试者施用治疗有效量的本公开的化合物。治疗可以根据症状定向,例如,以抑制症状。它可以在短时间内起效、在中期内对症或者可以是长期治疗,例如在维持治疗的背景中。

[0606] 如本文所用,术语“预防”(“prevent”、“preventing”和“prevention”)是指预防疾病或病况和/或其伴随症状的发作或阻止受试者获得疾病的方法。如本文所用,“预防”还包括延迟疾病和/或其伴随症状的发作并降低受试者获得疾病的风险。术语“预防”可以包括“预防性治疗”,其是指在没有再患疾病或病况或没有疾病或病况的复发但有此风险或对此敏感的受试者中,降低再患疾病或病况或先前控制的疾病或病况的复发的可能性。

[0607] 如本文所使用的术语“治疗有效量”或“有效剂量”是指当通过本公开的方法施用时,足够向有此需要的个体有效地递送用于治疗目标病况或疾病的(多种)活性成分的(多种)活性成分的量。在癌症或其他增殖病症的情况下,治疗有效量的剂可减少(即,减缓到一定程度并优选停止)不需要的细胞增殖;减少癌细胞的数目;减少肿瘤尺寸;抑制(即,减缓到一定程度并优选停止)癌细胞浸润到周围器官中;抑制(即,减缓到一定程度并优选停止)肿瘤转移;在一定程度上抑制肿瘤生长;减少靶细胞中的BET溴结构域信号传导;和/或在一定程度上减轻与癌症相关的一种或多种症状。所施用的化合物或组合物在一定程度上阻止生长和/或杀死现有的癌细胞,它可以是抑制细胞生长的和/或细胞毒性的。

[0608] 术语“容器”是指因此适合于储存、运输、分配和/或处理药物产品的任何容器和闭包。

[0609] 术语“插页(insert)”是指伴随药物产品的信息,其提供如何施用该产品的描述,以及使医生、药剂师和患者能够就该产品的使用做出明智决定所需的安全性和有效性数

据。包装插页通常被视为药物产品的“标签”。

[0610] “并行施用”、“联合施用”、“同时施用”和类似短语指对待治疗的受试者并行施用两种或更多种剂。关于“并行”，其是指同时或在不同的时间点以任意顺序依次施用每种剂。但是，如果不同时施用，其意思是按顺序并以充分接近的时间对个体施用它们，以提供所需的治疗效果，并且可以一齐起效。例如，本公开的化合物可以与第二治疗剂同时或在不同的时间点以任意顺序依次施用。本公开的化合物和第二治疗剂可以以任意适当的形式和通过任意合适的途径分别施用。当本公开的化合物和第二治疗剂不并行施用时，应当理解的是，它们可以以任意顺序对此需要的受试者施用。例如，本公开的化合物可以在对有需要的个体施用第二治疗剂治疗程序（例如，放射治疗）之前（例如，5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周前）、同时或之后（例如5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周后）施用。在各种实施方案中，本公开的化合物和第二治疗剂以1分钟间隔、10分钟间隔、30分钟间隔、小于1小时间隔、1小时间隔、1小时至2小时间隔、2小时至3小时间隔、3小时至4小时间隔、4小时至5小时间隔、5小时至6小时间隔、6小时至7小时间隔、7小时至8小时间隔、8小时至9小时间隔、9小时至10小时间隔、10小时至11小时间隔、11个小时至12小时间隔，不超过24小时间隔或不超过48小时间隔施用。在一个实施方案中，该组合疗法的组分以约1分钟至约24小时间隔施用。

[0611] 除非另有说明，否则在描述本公开的背景中（特别是在权利要求书的背景中）术语“一”、“该”以及类似指示物的使用应被解释为涵盖单数和复数。除非本文另外指出，否则本文中数值范围的叙述仅旨在用作单独提及落入该范围内的每个单独的数值的速记方法，并且每个单独的数值均被并入本说明书中，如同其在本文中单独列举一样。除非另有声明，否则本文所提供的任何和所有实施例或示例性语言（例如，“如”）的使用旨在更好地说明本公开而不是对本公开范围的限制。说明书中的任何语言都不应被解释为指示任意非要求保护的要素对于本公开的实施是必要的。

[0612] 如本文所用的术语“约”包括所记载的数 $\pm 10\%$ 。因此，“约10”表示9至11。

[0613] 在本公开中，单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“卤素”是指-Cl、-F、-Br或-I。

[0614] 在本公开中，单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“硝基”是指-NO₂。

[0615] 在本公开中，单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“氰基”是指-CN。

[0616] 在本公开中，单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“羟基”是指-OH。

[0617] 在本公开中，单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“烷基”是指含有一到二十个碳原子的未取代直链或支链脂族烃（即C₁₋₂₀烷基）或者含有指定碳原子数的未取代直链或支链脂族烃，例如，C₁烷基如甲基，C₂烷基如乙基，C₃烷基如丙基或异丙基，C₁₋₃烷基如甲基、乙基、丙基或异丙基等。在一个实施方案中，烷基是C₁₋₁₀烷基。在另一个实施方案中，烷基是C₁₋₆烷基。在另一个实施方案中，烷基是C₁₋₄烷基。在另一个实施方案中，烷基是直链C₁₋₁₀烷基。在另一个实施方案中，烷基是支链C₃₋₁₀烷基。在另一个实施方案中，烷基是直链C₁₋₆烷基。在另一个实施方案中，烷基是支链C₃₋₆烷基。在另一个实施方案中，烷基是直链C₁₋₄烷基。在另一个实施方案中，烷基是支链C₃₋₄烷基。在另一个实施方案中，烷基是直链或支链

C₃₋₄烷基。非限制性的示例性C₁₋₁₀烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、异丁基、3-戊基、己基、庚基、辛基、壬基和癸基。非限制性的示例性C₁₋₄烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基和异丁基。

[0618] 在本公开中,单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“杂烷基”是指含有三至三十个链原子的未取代直链或支链脂族烃(即3元至30元杂烷基)或者含有指定碳原子数的未取代直链或支链脂族烃,其中至少一个-CH₂-被至少一个-O-、-N(H)-或-S-取代。所述-O-、-N(H)-或-S-可以独立地位于脂族烃链的任意内部位置,只要每个-O-、-N(H)-或-S-基团被至少两个-CH₂-基团分开。在一个实施方案中,一个-CH₂-基团被一个-O-基团取代。在另一个实施方案中,两个-CH₂-基团被两个-O-基团取代。在另一个实施方案中,三个-CH₂-基团被三个-O-基团取代。在另一个实施方案中,四个-CH₂-基团被四个-O-基团取代。非限制性示例性杂烷基包括:

[0619] -CH₂OCH₃;

[0620] -CH₂OCH₂CH₂CH₃;

[0621] -CH₂CH₂CH₂OCH₃;

[0622] -CH₂OCH₂CH₂OCH₃;以及

[0623] -CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃。

[0624] 在本公开中,在本文单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“亚烷基”是指烷基的二价形式。在一个实施方案中,亚烷基是C₁₋₁₂烷基的二价形式。在一个实施方案中,亚烷基是C₁₋₁₀烷基的二价形式。在一个实施方案中,亚烷基是C₁₋₈烷基的二价形式。在一个实施方案中,亚烷基是C₁₋₆烷基的二价形式。在另一个实施方案中,亚烷基是C₁₋₄烷基的二价形式。非限制性示例性亚烷基包括:

[0625] -CH₂-、

[0626] -CH₂CH₂-、

[0627] -CH₂CH₂CH₂-、

[0628] -CH₂(CH₂)₂CH₂-、

[0629] -CH(CH₂)₃CH₂-、

[0630] -CH₂(CH₂)₄CH₂-、

[0631] -CH₂(CH₂)₅CH₂-、

[0632] -CH₂CH(CH₃)CH₂-以及

[0633] -CH₂C(CH₃)₂CH₂-。

[0634] 在本公开中,在本文单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“亚杂烷基”是指杂烷基的二价形式。在一个实施方案中,亚杂烷基是3元至12元杂烷基的二价形式。在另一个实施方案中,亚杂烷基是3元至10元杂烷基的二价形式。在另一个实施方案中,亚杂烷基是3元至8元杂烷基的二价形式。在另一个实施方案中,亚杂烷基是3元至6元杂烷基的二价形式。在另一个实施方案中,亚杂烷基是3元至4元杂烷基的二价形式。在另一个实施方案中,亚杂烷基是下式的基团:-(CH₂)_o-O-(CH₂CH₂O)_p-(CH₂)_q-,其中o是2或3;p是0、1、2、3、4、5、6或7;并且q是2或3。在另一个实施方案中,亚杂烷基是下式的基团:-(CH₂)_r-O-(CH₂)_s-(CH₂)_t-,其中r是2、3或4;s是3、4或5;并且t是2或3。非限制性示例性亚杂烷基包括:

[0635] -CH₂OCH₂-;

[0636] $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$;

[0637] $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

[0638] $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

[0639] $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$; 以及

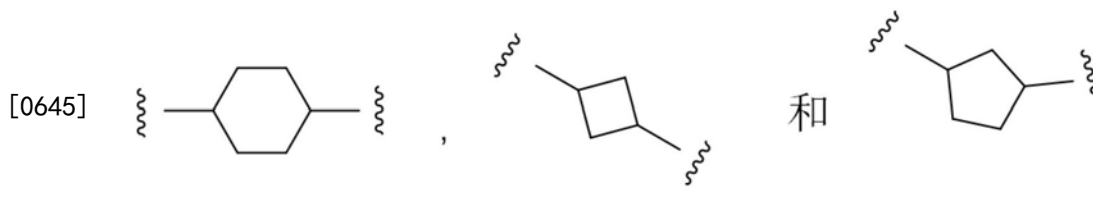
[0640] $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 。

[0641] 在本公开中,单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“任选取代的烷基”是指如上定义的烷基未被取代或被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代:硝基、卤代烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、烷硫基、磺酰氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、羧基、羧烷基和环烷基等。在一个实施方案中,任选取代的烷基被两个取代基取代。在另一个实施方案中,任选取代的烷基被一个取代基取代。非限制性示例性任选取代的烷基包括 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NO}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COPh}$ 和 $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_{11}$ 。

[0642] 在本公开中,单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“环烷基”是指含有具有3至12个碳原子的1至3个环的饱和和部分不饱和(含有一个或两个双键)环状脂族烃(即 C_{3-12} 环烷基)或含有具有指定碳原子数的1至3个环的饱和和部分不饱和环状脂族烃。在一个实施方案中,环烷基具有两个环。在一个实施方案中,环烷基具有一个环。在另一个实施方案中,环烷基选自 C_{3-8} 环烷基。在另一个实施方案中,环烷基选自 C_{3-6} 环烷基。非限制性的示例性的环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、降冰片基(norbornyl)、十氢化萘(decalin)、金刚烷基、环己烯基和环戊烯基、环己烯基。

[0643] 在本公开中,单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“任选取代的环烷基”是指如上定义的环境基未被取代或被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代:卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、烷硫基、甲酰胺基、磺酰氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、羧基、羧烷基、烷基、任选取代的环烷基、烯基、炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、烷氧基烷基、(氨基)烷基、(甲酰胺基)烷基、巯基烷基和(杂环基)烷基。在一个实施方案中,任选取代的环烷基被两个取代基取代。在另一个实施方案中,任选取代的环烷基被一个取代基取代。

[0644] 在本公开中,在本文单独使用或作为另一基团的一部分的术语“亚环烷基”是指任选取代的环烷基的二价形式。在一个实施方案中,亚杂环基是4元亚环烷基。在另一个实施方案中,亚杂环基是5元亚环烷基。在另一个实施方案中,亚杂环基是6元亚环烷基。非限制性示例性亚杂环基包括:



[0646] 在本公开中,单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“烯基”是指含有一个、两个或三个碳-碳双键的、如上定义的烷基。在一个实施方案中,烯基选自 C_{2-6} 烯基基团。在另一个实施方案中,烯基选自 C_{2-4} 烯基基团。非限制性的示例性烯基包括乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、仲丁烯基、戊烯基和己烯基。

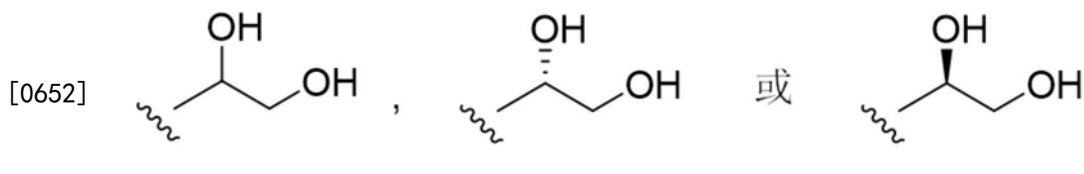
[0647] 在本公开中,在本文单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“任选取代的烯基”是指如上定义的烯基未被取代或被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代:卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、烷硫基、甲酰胺基、磺酰氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、羧基、羧烷基、烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基或杂环基。

[0648] 在本公开中,单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“炔基”是指含一至三个碳-碳三键的、如上定义的烷基。在一个实施方案中,炔基具有一个碳-碳三键。在一个实施方案中,炔基选自 C_{2-6} 炔基基团。在另一个实施方案中,炔基选自 C_{2-4} 炔基基团。非限制性的示例性的炔基包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、2-丁炔基、戊炔基和己炔基。

[0649] 在本公开中,在本文单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“任选取代的炔基”是指如上定义的炔基未被取代或被独立地选自以下的一个、两个或三个取代基取代:卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、烷硫基、甲酰胺基、磺酰氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、羧基、羧烷基、烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基或杂环基。

[0650] 在本公开中,单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“卤代烷基”是指被一个或多个氟、氯、溴和/或碘原子取代的烷基。在一个实施方案中,所述烷基被一个、两个或三个氟和/或氯原子取代。在另一个实施方案中,卤代烷基选自 C_{1-4} 卤代烷基基团。非限制性的示例性的卤代烷基包括氟甲基、2-氟乙基、二氟甲基、三氟甲基、五氟乙基、1,1-二氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、4,4,4-三氟丁基和三氯甲基基团。

[0651] 在本公开中,单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“羟烷基”是指被一个或多个例如一个、两个或三个羟基取代的烷基。在一个实施方案中,羟烷基为单羟基烷基基团,即被一个羟基基团取代的。在另一个实施方案中,羟烷基是二羟基烷基,即,被两个羟基基团取代的,例如,



[0653] 在另一个实施方案中,羟烷基选自 C_{1-4} 羟烷基。非限制性的示例性羟烷基包括羟甲基、羟乙基、羟丙基和羟丁基基团,如1-羟乙基、2-羟乙基、1,2-二羟基乙基、2-羟丙基、3-羟丙基、3-羟丁基、4-羟丁基、2-羟基-1-甲基丙基和1,3-二羟基丙-2-基。

[0654] 在本公开中,单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“烷氧基”是指连接到末端氧原子的任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基或任选取代的炔基。在一个实施方案中,烷氧基选自 C_{1-4} 烷氧基。在另一个实施方案中,烷氧基选自连接到末端氧原子的 C_{1-4} 烷基,例如,甲氧基、乙氧基和叔丁氧基。

[0655] 在本公开中,单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“烷硫基”是指由任选取代的烷基取代的硫原子。在一个实施方案中,烷硫基选自 C_{1-4} 烷硫基。非限制性的示例性烷硫基包括 $-SCH_3$ 和 $-SCH_2CH_3$ 。

[0656] 在本公开中,单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“烷氧基烷基”是指被烷氧基取代的烷基。非限制性的示例性烷氧基烷基包括甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙

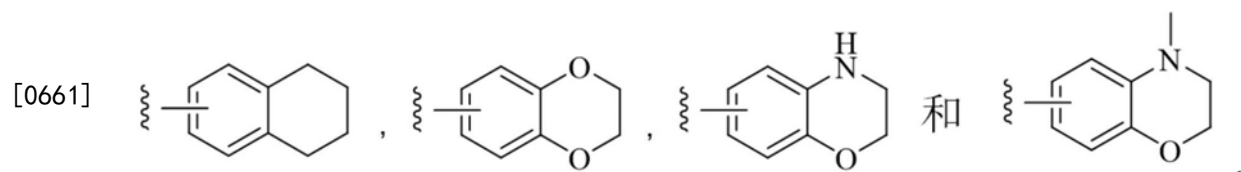
基、甲氧基丁基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、乙氧基丁基、丙氧基甲基、异丙氧基甲基、丙氧基乙基、丙氧基丙基、丁氧基甲基、叔丁氧基甲基、异丁氧基甲基、仲丁氧基甲基和戊氧基甲基。

[0657] 在本公开中,单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“卤代烷氧基”指的是连接到末端氧原子的卤代烷基。非限制性的示例性卤代烷氧基包括氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基和2,2,2-三氟乙氧基。

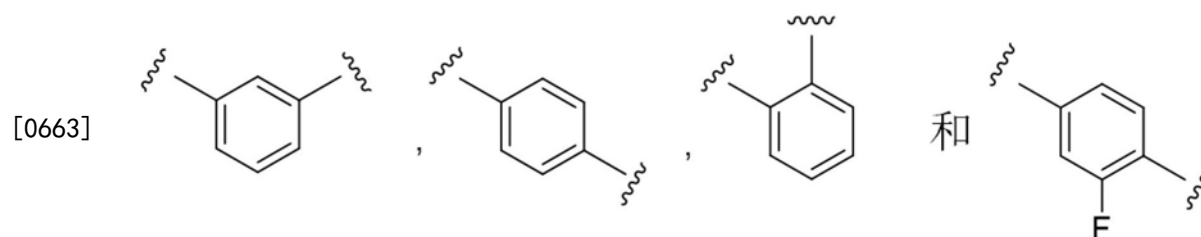
[0658] 在本公开中,单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“芳基”是指具有6至14个碳原子的单环或双环芳环体系(即, C_6-C_{14} 芳基)。非限制性的示例性芳基包括苯基(简称为“Ph”)、萘基、菲基、蒽基、茚基、䓬基(azuleny)、联苯基、亚联苯基和芴基。在一个实施方案中,芳基选自苯基或萘基。

[0659] 在本公开中,在本文单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“任选取代的芳基”是指如上定义的芳基未被取代或被独立地选自以下的一个至五个取代基取代:卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、烷硫基、甲酰胺基、磺酰氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、羧基、羧烷基、烷基、任选取代的环烷基、烯基、炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、烷氧基烷基、(氨基)烷基、(甲酰胺基)烷基、巯基烷基或(杂环基)烷基。

[0660] 在一个实施方案中,任选取代的芳基为任选取代的苯基。在一个实施方案中,任选取代的苯基具有四个取代基。在另一个实施方案中,任选取代的苯基具有三个取代基。在另一个实施方案中,任选取代的苯基具有两个取代基。在另一个实施方案中,任选取代的苯基具有一个取代基。非限制性的示例性取代的芳基包括2-甲基苯基、2-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、4-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、2,6-二氟苯基、2,6-二氯苯基、2-甲基-3-甲氧基苯基、2-乙基-3-甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二甲基苯基、3,5-二甲氧基、4-甲基苯基、2-氟-3-氯苯基和3-氯-4-氟苯基。术语任选取代的芳基旨在包括具有稠合的任选取代的环烷基和稠合的任选取代的杂环环的基团。非限制性实例包括:



[0662] 在本公开中,在本文单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“亚苯基”是指任选取代的苯基的二价形式。非限制性实例包括:



[0664] 在本公开中,单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“芳氧基”指的是连接到末端氧原子的任选取代的芳基。非限制性的示例性芳氧基是 $PhO-$ 。

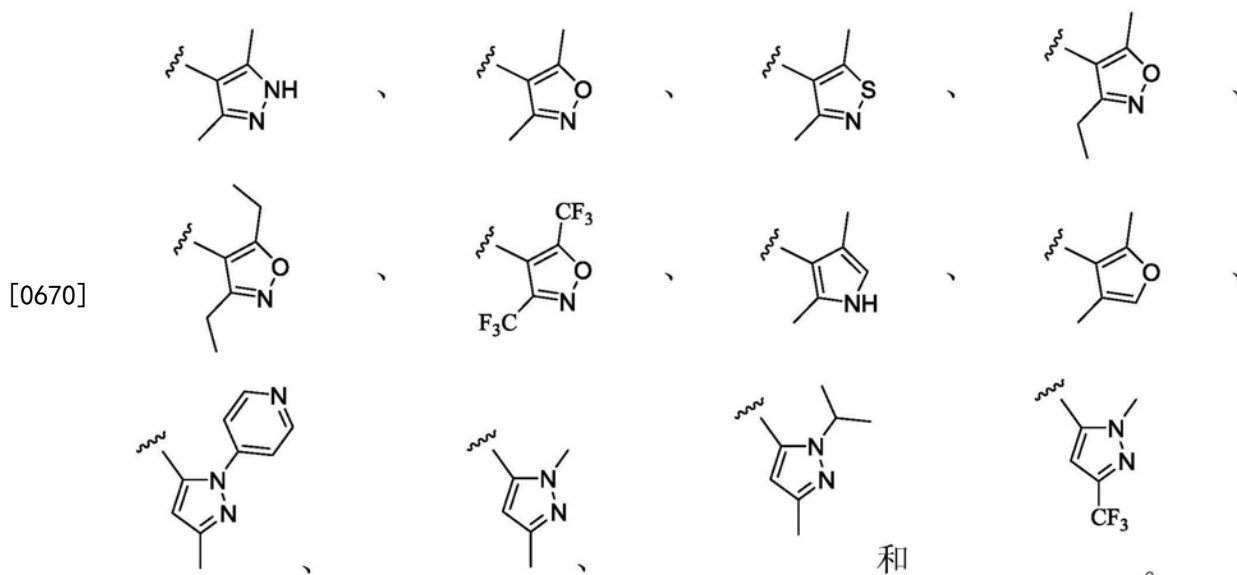
[0665] 在本公开中,单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“芳烷氧基”是指连接到末端氧原子的芳烷基。非限制性的示例性芳烷氧基是 $\text{PhCH}_2\text{O}-$ 。

[0666] 在本公开中,术语“杂芳基”或“杂芳族”是指具有5至14个环原子的单环和双环芳族环体系(即, $\text{C}_5\text{-C}_{14}$ 杂芳基),其中所述环之一的至少一个碳原子被独立地选自由氧、氮和硫组成的组的杂原子替换。在一个实施方案中,杂芳基含有1、2、3或4个独立地选自由氧、氮和硫组成的组的杂原子。在一个实施方案中,杂芳基具有三个杂原子。在另一个实施方案中,杂芳基具有两个杂原子。在另一个实施方案中,杂芳基具有一个杂原子。非限制性的示例性杂芳基包括噻吩基、苯并[b]噻吩基、萘并[2,3-b]噻吩基、噻蒎基(thianthrenyl)、呋喃基、苯并呋喃基、吡喃基、异苯并呋喃基、苯并噁唑基、色烯基(chromenyl)、咕吨基(xanthenyl)、2H-吡咯基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、异吡啶基、3H-吡啶基、吡啶基、吡唑基、嘌呤基、异嘌呤基、喹啉基、喹啉基、酞嗪基、萘啶基(naphthyridinyl)、噌啉基(cinnolinyl)、喹唑啉基、蝶啶基、4aH-呋唑基、呋唑基、 β -呋喃基、菲啶基、吡啶基、嘧啶基、菲咯啉(phenanthrolinyl)、吩嗪基(phenazinyl)、噻唑基、异噻唑基、苯酚并噻唑基(phenothiazolyl)、异噻唑基、呋咕基(furazanyl)和吩噁嗪(phenoxazinyl)。在一个实施方案中,所述杂芳基选自噻吩基(例如,噻吩-2-基和噻吩-3-基)、呋喃基(例如,2-呋喃基和3-呋喃基)、吡咯基(例如,1H-吡咯-2-基和1H-吡咯-3-基)、咪唑基(例如,2H-咪唑-2-基和2H-咪唑-4-基)、吡唑基(例如,1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基和1H-吡唑-5-基)、吡啶基(例如,吡啶-2-基、吡啶-3-基和吡啶-4-基)、嘧啶基(例如,嘧啶-2-基、嘧啶-4-基和嘧啶-5-基)、噻唑基(例如,噻唑-2-基、噻唑-4-基和噻唑-5-基)、异噻唑基(例如,异噻唑-3-基、异噻唑-4-基和异噻唑-5-基)、噁唑基(例如,噁唑-2-基、噁唑-4-基和噁唑-5-基)、异噁唑基(例如,异噁唑-3-基、异噁唑-4-基和异噁唑-5-基)和吡唑基(例如,1H-吡唑-3-基)。术语“杂芳基”还旨在包括可能的N-氧化物。非限制性的示例性N-氧化物是吡啶基N-氧化物。

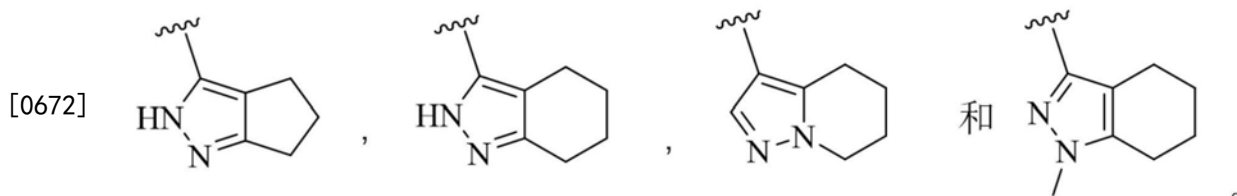
[0667] 在一个实施方案中,杂芳基是5元或6元杂芳基。在一个实施方案中,所述杂芳基是5元杂芳基,即杂芳基为具有5个环原子的单环芳香环体系,其中环的至少一个碳原子被独立地选自氮、氧和硫的杂原子替换。非限制性的示例性5元杂芳基包括噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基和异噁唑基。

[0668] 在另一个实施方案中,杂芳基是6元杂芳基,例如,杂芳基是具有6个环原子的单环芳环体系,其中环的至少一个碳原子被替换为氮原子。非限制性的示例性6元杂芳基包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基和哒嗪基。

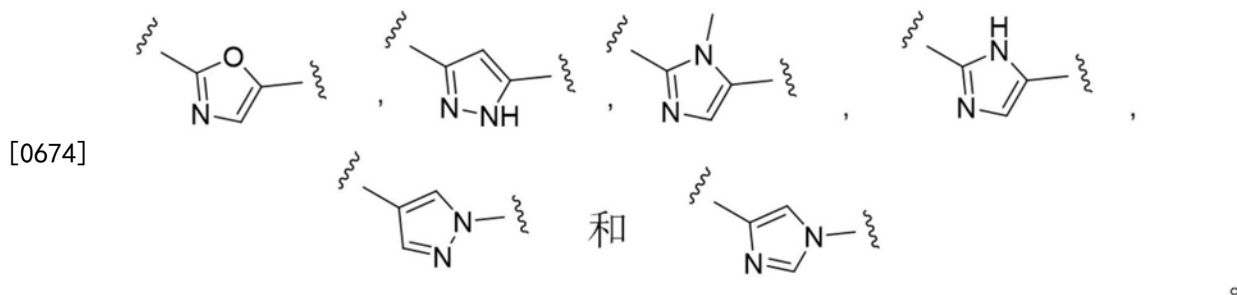
[0669] 在本公开中,单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“任选取代的杂芳基”是指如上定义的杂芳基未被取代或被独立地选自以下的一个至四个取代基(例如一个或两个取代基)取代:卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、烷硫基、甲酰胺基、磺酰氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、羧基、羧烷基、烷基、任选取代的环烷基、烯基、炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、烷氧基烷基、(氨基)烷基、(甲酰胺基)烷基、巯基烷基或(杂环基)烷基。在一个实施方案中,任选取代的杂芳基具有一个取代基。任何可用的碳或氮原子均可以被取代。非限制性的示例性任选取代的5元杂芳基包括但不限于:



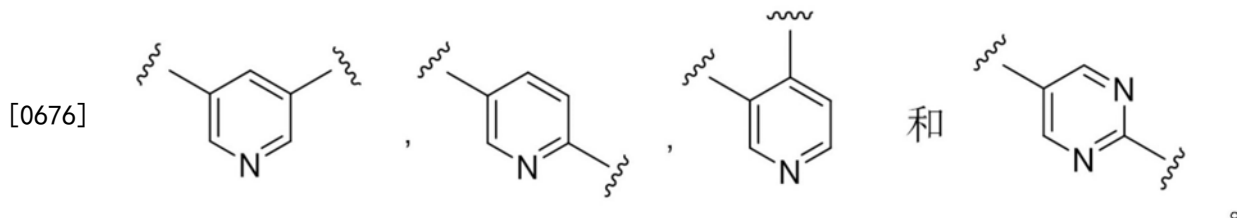
[0671] 术语任选取代的杂芳基也旨在包括具有稠合的任选取代的环烷基和稠合的任选取代的杂环环的基团。非限制性示例包括：



[0673] 在本公开中,在本文单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“亚杂芳基”是指任选取代的杂芳基的二价形式。在一个实施方案中,亚杂芳基是5元亚杂芳基。5元亚杂芳基的非限制性实例包括:



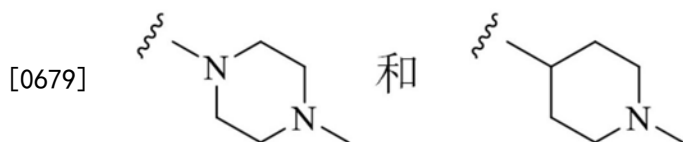
[0675] 在一个实施方案中,亚杂芳基是6元亚杂芳基。6元亚杂芳基的非限制性实例包括:



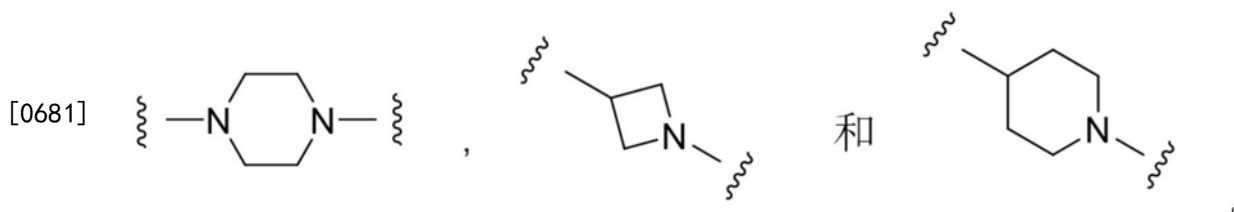
[0677] 在本公开中,单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“杂环”或“杂环基”是指饱和的和部分不饱和的(例如,含有一个或两个双键)的环状基团,其含有一个、两个或三个、具有三至十四个环成员(即,3至14元杂环基)的环,其中所述环之一的至少一个碳原子被替换为杂原子。每个杂原子独立地选自氧、硫(包括亚砷和砷)和/或氮原子组成的组,

其可以被氧化或季铵化。术语“杂环基”旨在包括其中环-CH₂-被替换为-C(=O)-的基团,例如,环状脲基,如2-咪唑啉酮和环酰胺基团,如β-内酰胺、γ-内酰胺、δ-内酰胺、ε-内酰胺和哌嗪-2-酮。术语“杂环基”还旨在包括具有稠合的任选取代的芳基的基团,例如,二氢吲哚基,苯并二氢吡喃-4-基。在一个实施方案中,杂环基基团选自含有一个环和一个或两个氧和/或氮原子的5-或6-元环状基团。杂环基可通过任意可用的碳或氮原子任选地与分子的其余部分连接。非限制性的示例性杂环基团包括二氧杂环己烷基(dioxanyl)、四氢吡喃基、2-氧代吡咯烷-3-基、哌嗪-2-酮、哌嗪-2,6-二酮、2-咪唑啉酮、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、吡咯烷基和二氢吲哚基。

[0678] 在本公开中,在本文单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“任选取代的杂环基”是指如上定义的杂环基未被取代或被独立地选自以下的一个至四个取代基取代:卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳氧基、芳烷基氧基、烷基硫基、甲酰胺基、磺酰氨基、烷基羰基、烷氧基羰基、CF₃C(=O)-、芳基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、羧基、羧烷基、烷基、任选取代的环烷基、烯基、炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、烷氧基烷基、(氨基)烷基、(甲酰胺基)烷基、硫基烷基或(杂环基)烷基。取代可以发生在任何可用的碳或氮原子或两者上。非限制性的示例性任选取代的杂环基包括:



[0680] 在本发明中,在本文单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“亚杂环基”是指任选取代的杂环基基团的二价形式。取代可以在任意可用的碳原子或氮原子上发生。在一个实施方案中,亚杂环基是4元亚杂环基。在另一个实施方案中,亚杂环基是5元亚杂环基。在另一个实施方案中,亚杂环基是6元亚杂环基。非限制性示例性亚杂环基包括:

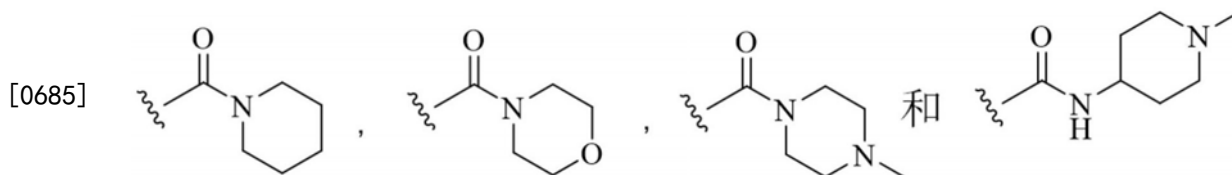


[0682] 在本公开中,单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“氨基”是指-NR^{10a}R^{10b},其中R^{10a}和R^{10b}各自独立地为氢、烷基、羟烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基,或者R^{10a}和R^{10b}一起形成3元至8元任选取代的杂环基。非限制性的示例性氨基包括-NH₂和-N(H)(CH₃)。

[0683] 在本公开中,单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“(氨基)烷基”是指被氨基取代的烷基。非限制性的示例性氨基烷基包括-CH₂CH₂NH₂和-CH₂CH₂N(H)CH₃、-CH₂CH₂N(CH₃)₂和-CH₂N(H)环丙基。

[0684] 在本公开中,单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“甲酰胺基”是指式-C(=O)NR^{9a}R^{9b}的基团,其中R^{9a}和R^{9b}各自独立为氢、任选取代的烷基、羟烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基,或者R^{9a}和R^{9b}与它们所连接的氮一起形成3元至8元任选取代的杂环基。在一个实施方案中,R^{9a}和R^{9b}各自独立地为氢或

任选取代的烷基。在一个实施方案中, R^{9a} 和 R^{9b} 与它们所连接的氮一起形成3元至8元任选取代的杂环基。非限制性的示例性甲酰胺基基团包括, 但不限于 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CON}(\text{H})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{H})\text{Ph}$ 、



[0686] 在本公开中, 单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“磺酰氨基”是指式 $-\text{SO}_2\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ 的基团, 其中 R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立为氢、任选取代的烷基或任选取代的芳基, 或者 R^{8a} 和 R^{8b} 与它们所连接的氮一起形成3元至8元杂环基。非限制性的示例性磺酰氨基包括 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$ 和 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})\text{Ph}$ 。

[0687] 在本公开中, 单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“烷基羰基”是指被烷基取代的羰基, 即 $-\text{C}(=\text{O})-$ 。非限制性的示例性烷基羰基是 $-\text{COCH}_3$ 。

[0688] 在本公开中, 单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“芳基羰基”是指被任选取代的芳基取代的羰基, 即 $-\text{C}(=\text{O})-$ 。非限制性的示例性芳基羰基是 $-\text{COPh}$ 。

[0689] 在本公开中, 单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“烷氧基羰基”是指被烷氧基取代的羰基, 即 $-\text{C}(=\text{O})-$ 。非限制性的示例性烷氧基羰基包括 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OEt}$ 和 $-\text{C}(=\text{O})\text{OtBu}$ 。

[0690] 在本公开中, 单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“烷基磺酰基”是指被任何上述任选取代的烷基取代的磺酰基, 即, $-\text{SO}_2-$ 。非限制性的示例性烷基磺酰基是 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 。

[0691] 在本公开中, 单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“芳基磺酰基”是指被任何上述任选取代的芳基取代的磺酰基, 即, $-\text{SO}_2-$ 。非限制性的示例性芳基磺酰基是 $-\text{SO}_2\text{Ph}$ 。

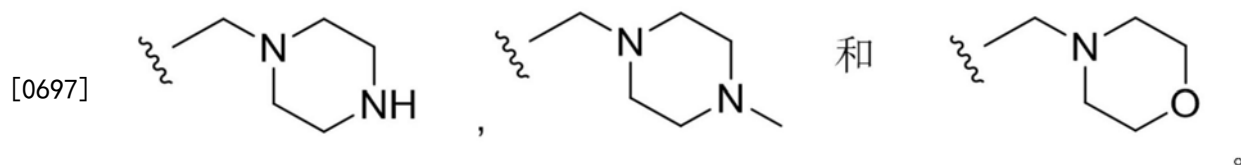
[0692] 在本公开中, 单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“巯基烷基”是指被 $-\text{SH}$ 基团取代的任意上述烷基。

[0693] 在本公开中, 单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“羧基”是指式 $-\text{COOH}$ 的基团。

[0694] 在本公开中, 单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“羧烷基”是指用 $-\text{COOH}$ 取代的任意上述烷基。非限制性的示例性羧烷基是 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 。

[0695] 在本公开中, 单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“芳烷基”或“芳基烷基”是指被一个、两个或三个任选取代的芳基取代的烷基。在一个实施方案中, 任选取代的芳烷基是被一个任选取代的芳基基团取代的 C_{1-4} 烷基。在一个实施方案中, 任选取代的芳烷基是被一个任选取代的芳基取代的 C_1 或 C_2 烷基。在一个实施方案中, 任选取代的芳烷基是被一个任选取代的苯基取代的 C_1 或 C_2 烷基。非限制性的示例性任选取代的芳烷基包括苄基、苯乙基、 $-\text{CHPh}_2$ 、 $-\text{CH}_2(4\text{-F-Ph})$ 、 $-\text{CH}_2(4\text{-Me-Ph})$ 、 $-\text{CH}_2(4\text{-CF}_3\text{-Ph})$ 和 $-\text{CH}(4\text{-F-Ph})_2$ 。

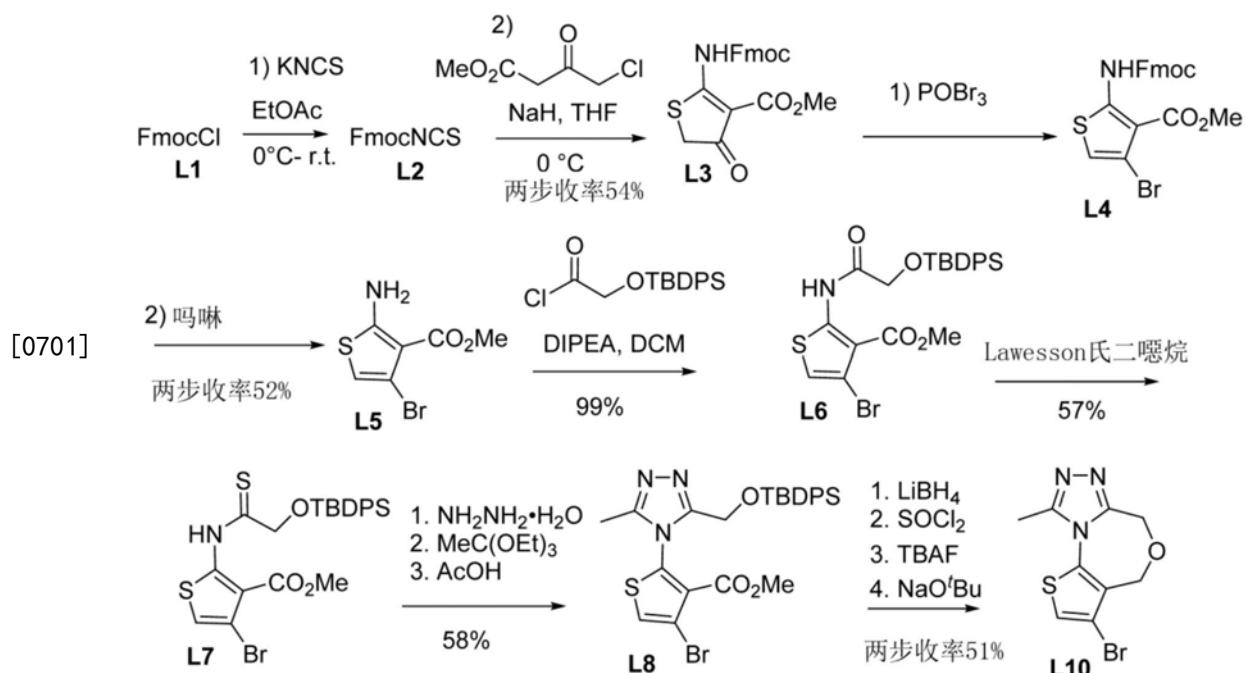
[0696] 在本公开中, 单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“(杂环基) 烷基”是指被任选取代的杂环基取代的烷基。在一个实施方案中, (杂环基) 烷基是被一个任选取代的杂环基团取代的 C_{1-4} 烷基。非限制性的示例性(杂环基) 烷基包括:



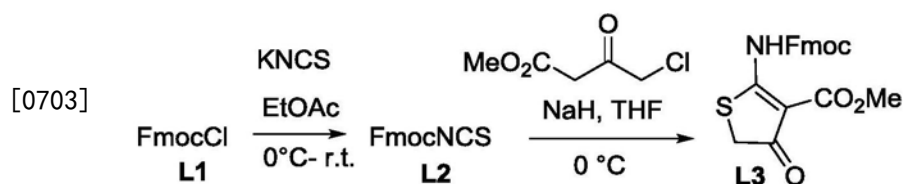
[0698] 实施例

[0699] 实施例1

[0700] 3-溴-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草的合成



[0702] 步骤1:2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-氧代-4,5-二氢噻吩-3-羧酸甲酯的合成。

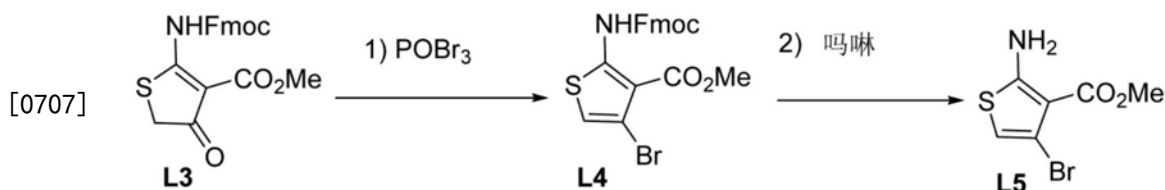


[0704] 将FmocCl (52g, 200mmol) 溶解于EtOAc (200mL) 中。在0℃下将该溶液滴加到无水KSCN (21.4g, 220mmol) 的EtOAc (200mL) 悬浮液中。将反应混合物温热至室温, 并搅拌过夜。过滤反应混合物, 真空蒸发滤液。粗物质的NMR分析显示, 其含有少量溶剂EtOAc。将粗物质用DCM (100mL) 和己烷 (100mL) 处理, 并将所得溶液在真空下蒸发以促进EtOAc的去除。将粗物质称重为52g, 收率92%。

[0705] 在0℃下向NaH (60%, 在矿物油中, 8.8g, 220mmol, 1.2当量) 的THF (200mL) 悬浮液中滴加4-氯-3-氧代丁酸甲酯 (30.1g, 200mmol, 1.1当量) 的THF (50mL) 溶液。加完后, 将反应混合物温热至室温, 并搅拌20分钟。然后将反应混合物冷却至0℃并滴加粗FmocNCS (52g, 184mmol) 的THF (50mL) 溶液。加完后, 通过加入50mL饱和NH₄Cl溶液和50mL水将反应混合物在0℃淬灭。然后在真空下蒸发大部分混合溶剂, 此时开始形成沉淀。然后加入150mL水和

150mL乙酸乙酯。将混合物在室温下搅拌直至其变成均匀的悬浮液。过滤粗混合物并需要偶尔搅拌滤饼以加速过滤过程。将滤饼进一步用水(100mL)和乙酸乙酯(100mL)冲洗。在洗涤过程中偶尔搅拌滤饼以促进过滤。将滤饼转移至烧瓶中并称重56.3g。将该粗产物在高真空下进一步干燥过夜,以除去水和有机溶剂。干燥后,将粗产物称重为44.9g(62%收率),为浅黄色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ11.90(s,1H),7.81(d,J=6.5Hz,2H),7.62(d,J=7.4Hz,2H),7.48-7.38(m,2H),7.37(d,J=6.7Hz,2H),4.59(d,J=6.9Hz,2H),4.37-4.29(m,1H),3.94(s,2H),3.66(s,2H)。

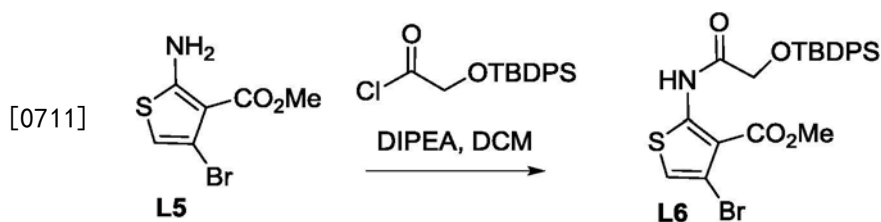
[0706] 步骤2:2-氨基-4-溴噻吩-3-羧酸甲酯的合成



[0708] 向2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-氧代-4,5-二氢噻吩-3-羧酸甲酯(44.9g,114mmol)的二噁烷(250mL)悬浮液中加入POBr₃(39g,137mmol,1.2当量),并将反应混合物加热至100℃。通过TLC监测反应,并且所有原料在不到1小时内消耗完。将反应混合物冷却并倒入冰水混合物中。用EtOAc(3×300mL)萃取反应混合物。用盐水洗涤合并的有机层两次,用Na₂SO₄干燥并浓缩。

[0709] 将残余物溶于DCM(75mL)中并将反应混合物冷却至0℃。缓慢加入吗啉(52mL,5当量),将反应混合物温热至室温并搅拌过夜。将反应混合物过滤并用少量Et₂O冲洗。真空蒸发滤液,将残余物在硅胶上进行色谱分离(纯DCM),得到2-氨基-4-溴噻吩-3-羧酸酯,为灰白色固体(14g,52%两步)。最终产物含有痕量(通过NMR分析~5%)的吗啉-Fmoc加合物。将产品密封并储存在冰箱中。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ6.29(s,1H),6.19(s,2H),3.89(s,3H)。

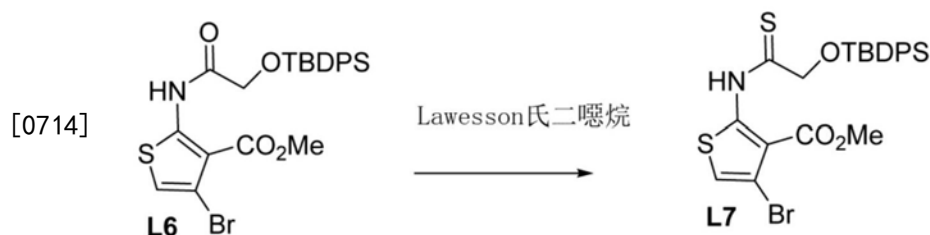
[0710] 步骤3:4-溴-2-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙酰胺基)噻吩-3-羧酸甲酯的合成



[0712] 将2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙酸(6g,19mmol)溶解在DCM(60mL)中并在N₂下将溶液冷却至0℃。加入草酰氯(1.3当量,25mmol,2.1mL),然后加入DMF(0.1mL)。将混合物温热至室温,并再搅拌1h。真空除去所有挥发物,将残余物溶于DCM(10mL)中。在0℃和N₂下将该溶液加入到L5(2.36g,10mmol)在DCM(60mL)和DIPEA(5.2mL,30mmol)中的溶液中。将反应混合物温热至室温,搅拌1小时,然后用饱和NaHCO₃淬灭,用DCM(3×50mL)萃取。将合并的有机层用水洗涤,然后干燥(Na₂SO₄)、过滤,然后浓缩。将油状物在硅胶上进行色谱分离(1:16至1:8乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物,为油状物:(5.3g,99%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ12.30(s,1H),7.83-7.72(m,4H),7.54-7.38(m,6H),6.87(s,1H),4.35(s,2H),3.94(s,3H),1.24(s,9H)。

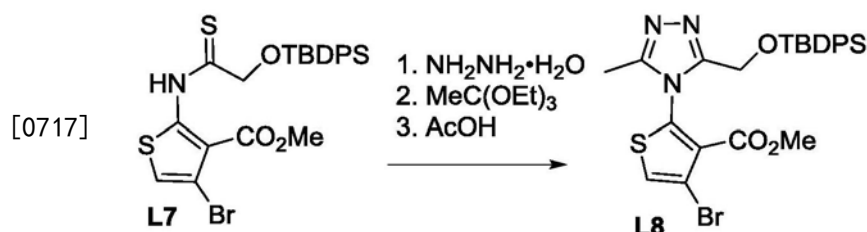
[0713] 步骤4:4-溴-2-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙烷硫代酰胺基)噻吩-3-羧

酸甲酯的合成。



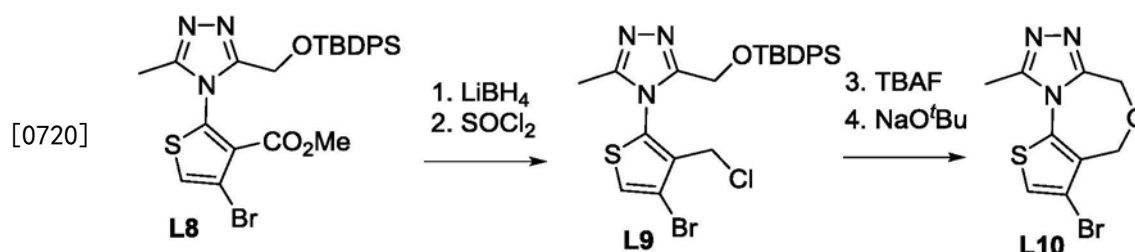
[0715] 向L6 (5.5g, 10mmol) 的二噁烷 (40mL) 溶液中加入Lawesson试剂 (2.4g, 6mmol, 0.6当量), 将反应混合物加热回流。通过TLC监测反应, 并在4-6小时内消耗所有原料。将反应混合物冷却并用水和EtOAc稀释。萃取后, 将有机层合并并用盐水洗涤两次。将有机层干燥并在真空下除去。将残余物在硅胶上进行色谱分离 (1:16至1:8乙酸乙酯/己烷), 得到L7, 为黄色固体 (3.2g, 57%)。

[0716] 步骤5: 4-溴-2-(3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)噻吩-3-羧酸甲酯的合成



[0718] 在室温下, 向L7 (3.2g, 5.7mmol) 的THF (20mL) 溶液中加入一水合肼 (0.55mL, 11.4mmol, 2当量)。将反应混合物搅拌1小时, 然后真空浓缩。将残余物溶于DCM中, 并用水和盐水洗涤。将有机层分离、干燥并浓缩。将残余物溶于乙醇 (10mL) 和THF (2mL) 中, 并加入原乙酸三乙酯 (3.1mL, 3当量)。将反应混合物加热回流1h。真空除去所有挥发物, 并用AcOH (20mL) 处理残余物。将反应混合物加热回流1小时, 然后真空除去溶剂。将残余物用EtOAc处理, 用1M NaOH、饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤。将有机层干燥并浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离 (1:2乙酸乙酯/己烷, 然后是乙酸乙酯, 然后DCM/MeOH 15:1), 得到L8 (1.9g, 58%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.57-7.32 (m, 10H), 4.78 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 4.62 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 0.96 (s, 9H)。

[0719] 步骤6: 3-溴-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草的合成



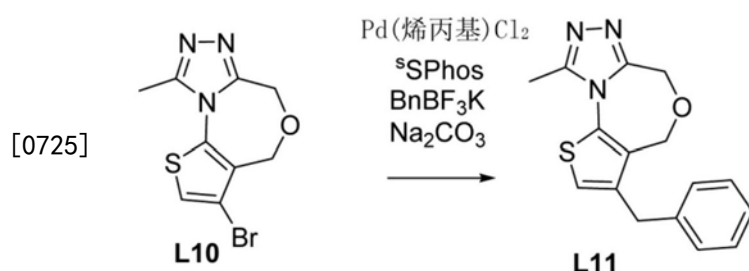
[0721] 步骤1和2: 在0℃下向L8 (1.9g, 3.3mmol) 的THF (20mL) 溶液中加入 LiBH_4 (2M, 在THF中, 3.3mL, 6.6mmol, 2当量) 溶液。加入MeOH (2mL), 将反应混合物温热至室温, 并搅拌12h。除去所有挥发物, 将残余物溶于EtOAc。将有机层用水和盐水洗涤, 然后干燥并浓缩。将残余物溶于DCM (20mL) 中并冷却至0℃。加入亚硫酸氯 (0.72mL, 9.9mmol, 3当量), 并将反应混合物

温热至室温。1小时后,除去所有挥发物,将残余物溶于EtOAc,并用1M Na_2CO_3 和盐水洗涤,干燥并浓缩,得到粗品L9 (1.75g)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.55-7.33 (m, 10H), 4.73 (d, $J=12.6\text{Hz}$, 1H), 4.66 (d, $J=12.6\text{Hz}$, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 0.99 (s, 9H)。

[0722] 步骤3和4:向L9 (1.75g, 3.1mmol) 的THF (10mL) 溶液中加入TBAF (3.1mL, 3.1mmol, 1M, 在THF中) 溶液。将溶液搅拌1小时,然后加入到NaOtBu (595mg, 6.2mmol, 2当量) 在tBuOH (40mL) 中的80℃的热溶液中。将反应混合物搅拌5分钟,然后冷却。真空除去所有溶剂,将残余物溶于EtOAc和水中。将有机层用盐水洗涤、干燥并浓缩。通过HPLC纯化残余物,得到L10的TFA盐 (667mg, 四步收率51%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.55 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 2.81 (s, 3H)。

[0723] 实施例2

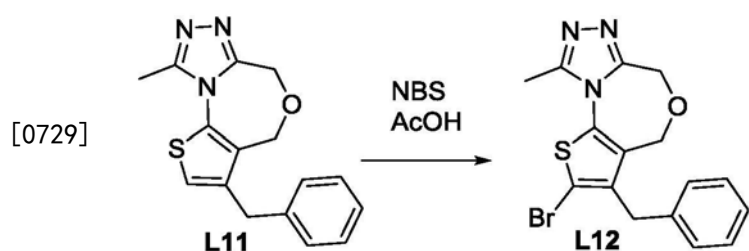
[0724] 3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草的合成



[0726] 在 N_2 下,向烧瓶中加入L10 (210mg, 0.74mmol)、苄基三氟硼酸钾 (293mg, 1.48mmol)、Pd(dppf) Cl_2 (60mg, 0.07mmol)、二噁烷 (6mL) 和 Na_2CO_3 溶液 (2M, 3mL)。将反应混合物在100℃油浴中加热1小时。将反应混合物用EtOAc萃取,并将有机层用盐水洗涤、干燥并浓缩。将残余物通过HPLC纯化,得到L11 (166mg, 76%收率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.30 (m, 3H), 7.20 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.75 (s, 3H)。

[0727] 实施例3

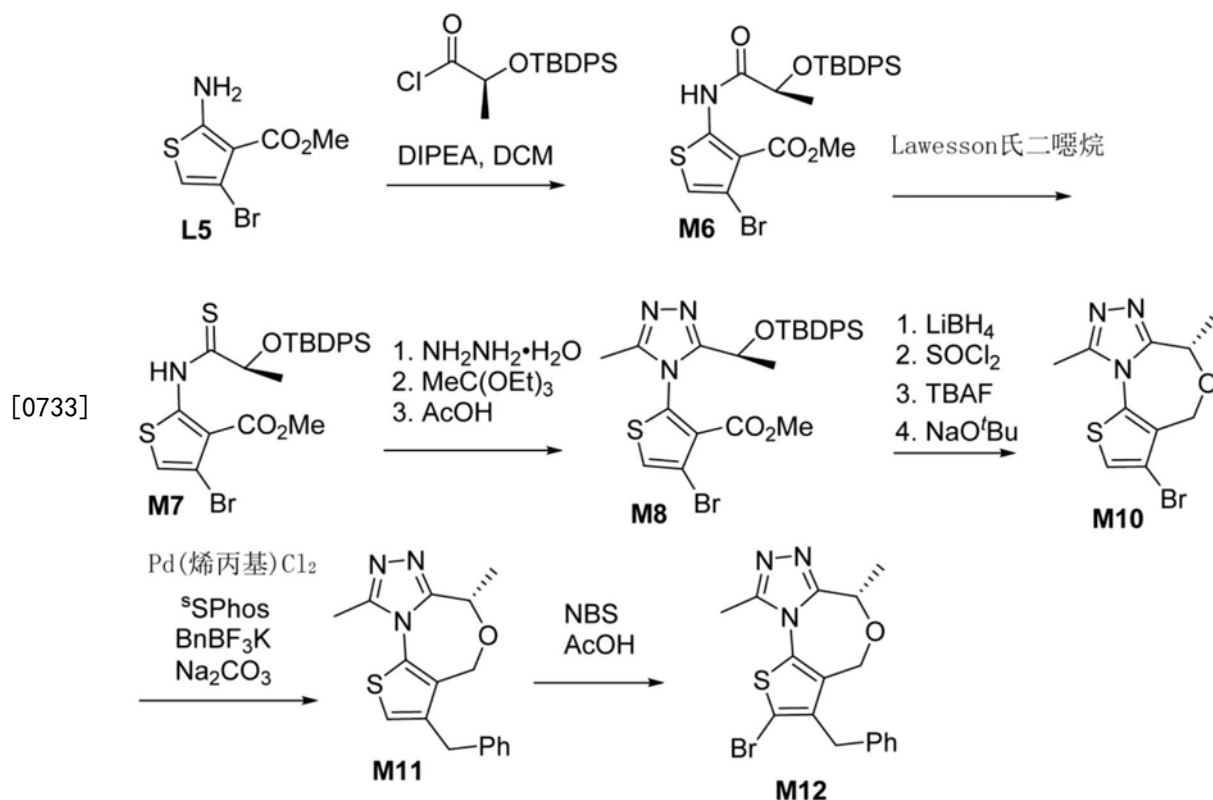
[0728] 3-苄基-2-溴-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草的合成



[0730] 向L11TFA盐 (166mg, 0.53mmol) 在DCM (4mL) 和AcOH (1mL) 中的溶液中加入NBS (94mg, 0.6mmol) 并将反应混合物搅拌1小时。将反应混合物蒸发并通过HPLC纯化,得到L12, 为固体 (126mg, 63%)。ESI-MS: 375.94。

[0731] 实施例4

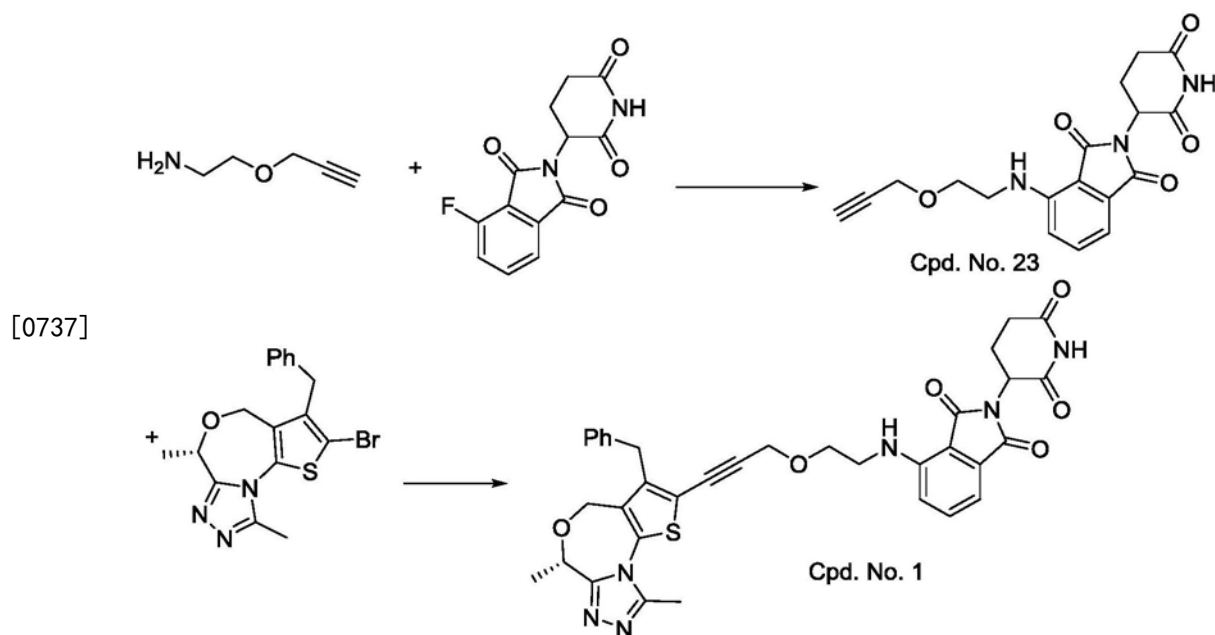
[0732] (S)-3-苄基-2-溴-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草的合成



[0734] 按照实施例1-3中所述的相同合成方法,使用L5和(S)-2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)丙酰氯作为起始原料制备M12。ESI-MS:390.3

[0735] 实施例5

[0736] 4-((2-((3-((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)丙-2-炔-1-基)氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成



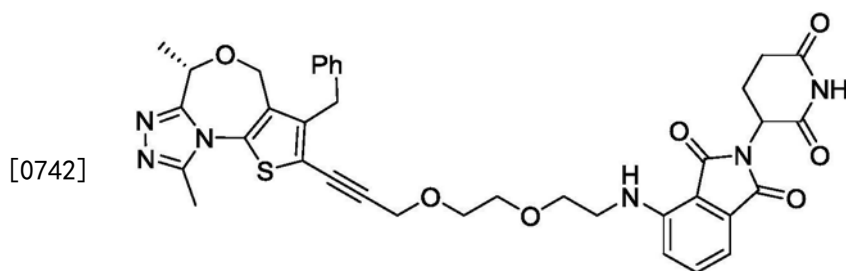
[0738] 步骤1:向2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙烷-1-胺(99mg,1mmol)和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟异吲哚啉-1,3-二酮(276mg,1mmol)在DMF(1mL)中的溶液中加入DIPEA(0.35mL,

2mmol)。将反应混合物在90℃加热12小时。将反应混合物冷却并用EtOAc和盐水处理。将有机层分离、干燥并蒸发。将残余物进行HPLC纯化,得到2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-((2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙基)氨基)异吡啶-1,3-二酮(25mg,7%收率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.01(s,1H),7.53(t,J=7.8Hz,1H),7.14(d,J=7.1Hz,1H),6.96(d,J=8.6Hz,1H),4.94(dd,J=11.2,5.3Hz,1H),4.24(s,2H),3.80(t,J=4.9Hz,2H),3.53(t,J=5.0Hz,2H),2.88(dd,J=25.7,11.5Hz,1H),2.77(ddd,J=16.3,13.2,3.6Hz,2H),2.49(s,1H),2.23-2.05(m,1H)。ESI-MS:(M+H) 356.07。

[0739] 步骤2:向Schlenk管中加入CuI(3.8mg)、Pd(Ph₃P)₂Cl₂(7mg)、M12(10mg,0.025mmol)和化合物23(21mg)、THF(1mL)和Et₃N(0.25mL)。将反应混合物在70℃加热12小时。将反应混合物冷却并用EtOAc和盐水处理。将有机层分离、干燥并蒸发。将残余物进行HPLC纯化,得到标题化合物(6mg,36%收率)。¹H NMR(400MHz,MeOD) δ7.53(t,J=7.6Hz,1H),7.29-7.21(m,2H),7.20-7.16(m,3H),7.09(d,J=8.5Hz,1H),7.02(d,J=7.2Hz,1H),5.02(dd,J=11.8,5.6Hz,1H),4.69-4.65(m,1H),4.59-4.49(m,2H),4.05(dd,J=15.8,4.2Hz,1H),3.93(d,J=15.6Hz,1H),3.82(t,J=5.1Hz,2H),3.55(t,J=5.2Hz,2H),2.90-2.69(m,3H),2.75(s,3H),2.10-2.03(m,1H),1.65(d,J=6.6Hz,3H)。ESI-MS:665.02。

[0740] 实施例6

[0741] 3-(4-((2-(2-((3-((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)丙-2-炔-1-基)氧基)乙氧基)乙基)氨基)-1-氧代异吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成



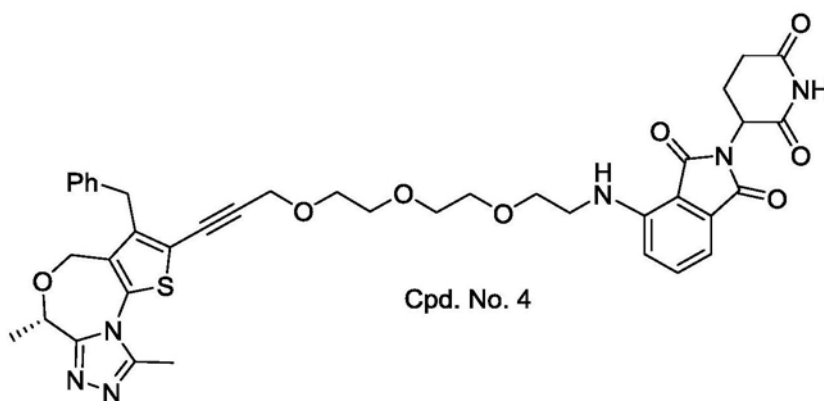
Cpd. No. 3

[0743] 使用实施例5中对化合物1描述的方法制备化合物3。¹H NMR(400MHz,MeOD) δ7.53(t,J=7.8Hz,1H),7.32-7.24(m,2H),7.19-7.09(m,3H),7.09(d,J=8.5Hz,1H),7.05-6.96(m,1H),5.02(dd,J=12.4,5.3Hz,1H),4.82(d,J=15.3Hz,1H),4.63-4.56(m,1H),4.56(d,J=15.3Hz,1H),4.51(s,2H),4.13-4.04(m,1H),3.98(d,J=15.4Hz,1H),3.82-3.63(m,6H),3.48(t,J=5.3Hz,3H),2.87-2.64(m,6H),2.08-2.02(m,1H),1.64(d,J=6.5Hz,3H)。ESI-MS:709.08。

[0744] 实施例7

[0745] 4-((2-(2-(2-((3-((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)丙-2-炔-1-基)氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吡啶-1,3-二酮的合成

[0746]



[0747] 使用实施例5中对化合物1描述的方法制备化合物4。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.57-7.49 (m, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 7.20-7.10 (m, 3H), 7.08 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.02 (dd, J=7.0, 2.9Hz, 1H), 5.02 (dd, J=12.4, 5.5Hz, 2H), 4.82 (d, J=15.4Hz, 1H), 4.64-4.60 (m, 1H), 4.58 (d, J=15.4Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.08 (d, J=15.4Hz, 1H), 3.99 (d, J=15.7Hz, 1H), 3.79-3.61 (m, 10H), 3.49 (t, J=5.2Hz, 2H), 2.85-2.62 (m, 6H), 2.14-2.02 (m, 1H), 1.64 (d, J=6.5Hz, 3H)。ESI-MS: 753.23。

[0748] 实施例8

[0749] 4-((15-((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-14-炔-1-基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

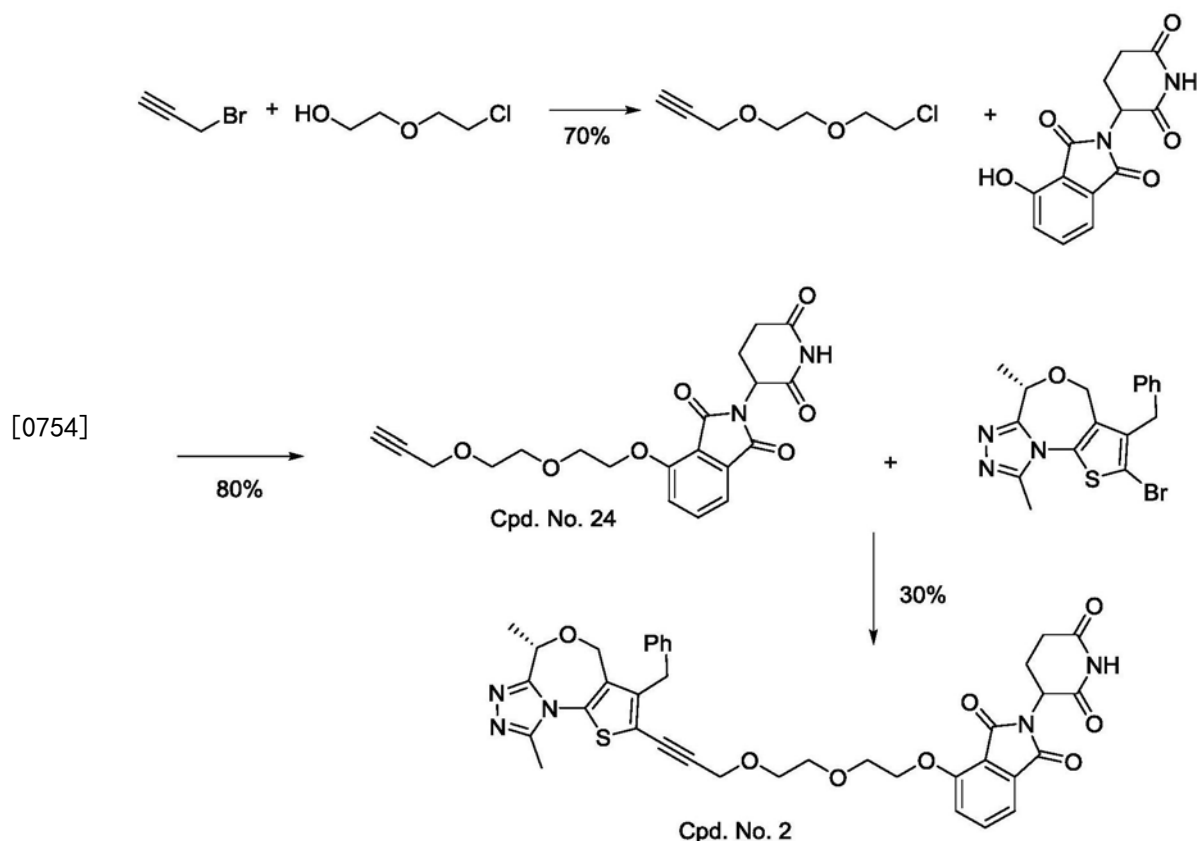
[0750]



[0751] 使用实施例5中对化合物1描述的方法制备化合物5。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.57-7.51 (m, 1H), 7.29 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.21 (t, J=7.5Hz, 3H), 7.08 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.03 (dd, J=12.5, 5.5Hz, 2H), 4.82-4.78 (m, 1H), 4.68-4.62 (m, 1H), 4.62-4.53 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.09 (d, J=15.7Hz, 1H), 4.00 (d, J=15.6Hz, 1H), 3.79-3.57 (m, 14H), 3.49 (t, J=5.2Hz, 2H), 2.92-2.60 (m, 6H), 2.17-2.03 (m, 1H), 1.63 (d, J=6.5Hz, 3H)。ESI-MS: 797.14。

[0752] 实施例9

[0753] 3-(4-(2-(2-((3-((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)丙-2-炔-1-基)氧基)乙氧基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成



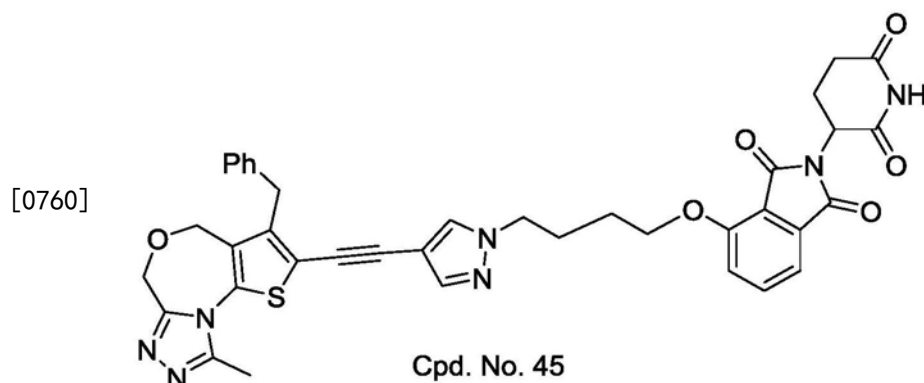
[0755] 步骤1:在-20℃和N₂下,将氯代聚(乙氧基)乙醇(2.49g,20mmol)滴加到NaH(60%在矿物油中,1.6g,40mmol)在THF(50mL)中的悬浮液中。冷却至-78℃后,滴加炔丙基溴溶液(3.6mL,20mmol),将混合物回流2小时。蒸发THF溶剂,将残余物溶解于DCM中,用水洗涤。将有机层分离、干燥并蒸发。将残余物通过色谱法(二氯甲烷)纯化,得到3-(2-(2-氯乙氧基)乙氧基)丙-1-炔,收率为70%。

[0756] 步骤2:向3-(2-(2-氯乙氧基)乙氧基)丙-1-炔(81mg,0.5mmol)、2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-4-羟基异吡啶啉-1,3-二酮(70mg,0.25mmol)的DMF(2mL)溶液中加入K₂CO₃(50mg)和KI(10mg)。将反应混合物在70℃下搅拌12小时,然后溶解于乙酸乙酯和水中。将有机层分离、干燥并蒸发。将残余物通过色谱法纯化(DCM:EtOAc 2:1),得到化合物24(80mg,80%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.69(dd,J=8.4,7.4,Hz,1H),7.48(d,J=7.3Hz,1H),7.32-7.27(m,1H),5.00-4.96(m,1H),4.43-4.32(m,2H),4.22(s,2H),3.99-3.90(m,2H),3.85-3.80(m,2H),3.74-3.70(m,2H),2.99-2.71(m,3H),2.52(s,1H),2.14-2.10(m,1H)。ESI-MS:401.10。

[0757] 步骤3:向Schlenk管中加入CuI(3.8mg)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(7mg)、M12(20mg,0.05mmol)和化合物24(40mg)、THF(2mL)和Et₃N(0.5mL)。将反应混合物在70℃加热12小时。将反应混合物冷却并用EtOAc和盐水处理。将有机层分离、干燥并蒸发。将残余物进行HPLC纯化,得到标题化合物。¹H NMR(400MHz,MeOD) δ7.74-7.70(m,1H),7.44-7.30(m,2H),7.27-7.20(m,5H),5.08(dd,J=12.6,5.0Hz,1H),4.65-4.60(m,1H),4.56(d,J=13.6Hz,1H),4.50(s,2H),4.36-4.32(m,2H),4.08(d,J=15.5Hz,1H),3.99(d,J=15.6Hz,1H),3.92-3.88(m,2H),3.80-3.75(m,2H),3.74-3.70(m,2H),2.91-2.65(m,6H),2.11-1.98(m,1H),1.64(d,J=5.1Hz,3H)。ESI-MS:710.02。

[0758] 实施例10

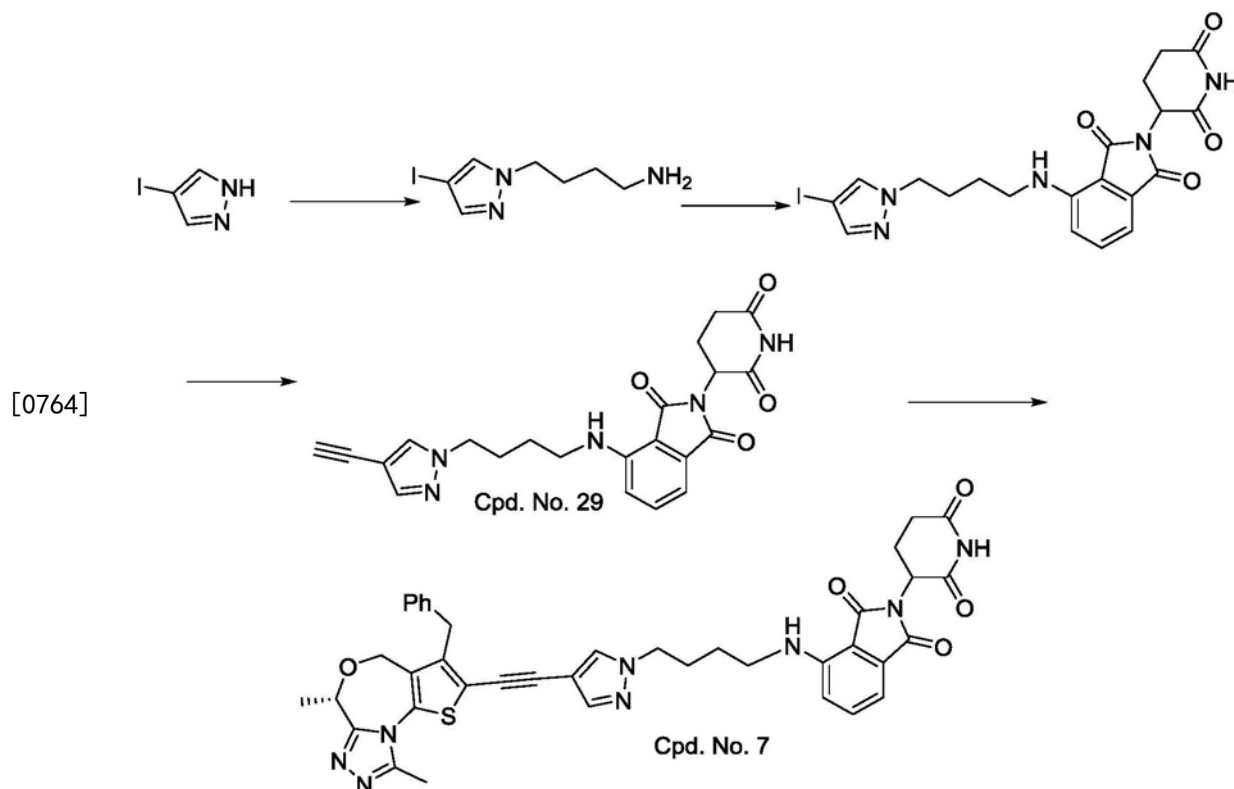
[0759] 4-(4-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)丁氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成



[0761] 使用实施例9中对化合物2描述的方法制备化合物45。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.06 (s, 1H), 7.76 (dd, $J=8.5, 7.3$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.43-7.33 (m, 2H), 7.35-7.14 (m, 5H), 5.09 (dd, $J=12.4, 5.3$ Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.35 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.25 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 2.89-2.66 (m, 6H), 2.22-2.03 (m, 3H), 1.85-1.80 (m, 2H)。ESI-MS: 715.92

[0762] 实施例11

[0763] 4-((2-(4-(((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成



[0765] 步骤1:在0℃下,向4-碘-1H-吡唑(2.4g,12mmol)和三乙胺(1.85mL,13mmol)的DCM(20mL)溶液中加入MsCl(1mL,12.6mmol)。将反应混合物温热至室温,并再搅拌1小时。将反应混合物用饱和NH₄Cl溶液淬灭,用DCM萃取。将有机层分离、用盐水洗涤、干燥并蒸发。将残余物溶于CH₃CN(70mL)中,加入(4-羟基丁基)氨基甲酸叔丁酯(1.89g,10mmol)和Cs₂CO₃(3.9g,12mmol)。将反应混合物加热至回流持续12h。冷却反应后,过滤混合物,蒸发滤液。将残余物溶于EtOAc和水中。将有机层分离、用盐水洗涤、干燥并蒸发。将残余物通过色谱法纯化(EtOAc/己烷:1:2),得到粗品(4-(4-碘-1H-吡唑-1-基)丁基)氨基甲酸叔丁酯(2.3g,53%),将其用DCM(5mL)和TFA(5mL)处理。将反应混合物搅拌12小时。真空除去所有挥发物,将残余物进行HPLC纯化,得到4-(4-碘-1H-吡唑-1-基)丁烷-1-胺。

[0766] 步骤2:向4-(4-碘-1H-吡唑-1-基)丁烷-1-胺(378mg,1mmol)的TFA盐和2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-4-氟异吲哚啉-1,3-二酮(276mg,1mmol)在DMF(1mL)中的溶液中加入DIPEA(0.52mL,3mmol)。将反应混合物在90℃加热12小时。将反应混合物冷却并用EtOAc和盐水处理。将有机层分离、干燥并蒸发。将残余物进行HPLC纯化,得到2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-4-((4-(4-碘-1H-吡唑-1-基)丁基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(122mg,23%收率)。

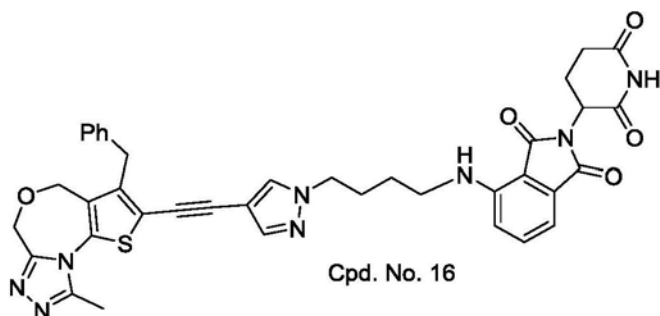
[0767] 步骤3:向Schlenk管中加入CuI(5.3mg)、Pd(Ph₃P)₂Cl₂(20mg)、2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-4-((4-(4-碘-1H-吡唑-1-基)丁基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(100mg,0.2mmol)和乙炔基三甲基硅烷(39.2mg,0.4mmol)、THF(4mL)和Et₃N(1mL)。将反应混合物在40℃加热12小时。将反应混合物冷却并用EtOAc和盐水处理。将有机层分离、干燥并蒸发。将残余物通过色谱法(EtOAc)纯化,得到粗产物,将其溶于THF中,并加入TBAF的THF(1M,0.2mL)溶液。5分钟后,蒸发反应混合物,将残余物进行HPLC纯化,得到化合物29(50mg,60%收率)。ESI-MS:420.13。

[0768] 步骤4:向Schlenk管中加入CuI(3.8mg)、Pd(Ph₃P)₂Cl₂(7mg)、M12(20mg,0.05mmol)和化合物29(42mg,0.1mmol)、THF(2mL)和Et₃N(0.5mL)。将反应混合物在70℃加热12小时。将反应混合物冷却并用EtOAc和盐水处理。将有机层分离、干燥并蒸发。将残余物进行HPLC纯化,得到标题化合物(14g,38%收率)。¹H NMR(400MHz,MeOD) δ7.95(s,1H),7.67(s,1H),7.53(t,J=7.2Hz,1H),7.31(t,J=7.7Hz,2H),7.23-7.18(m,3H),7.02-6.98(m,2H),5.05(dd,J=12.3,5.2Hz,1H),4.82(d,J=15.6Hz,1H),4.66-4.61(m,1H),4.60(d,J=15.6Hz,1H),4.23(t,J=6.7Hz,2H),4.14(d,J=15.7Hz,1H),4.04(d,J=15.4Hz,1H),3.38-3.33(m,2H),2.93-2.60(m,6H),2.14-2.09(m,1H),2.06-1.91(m,2H),1.64-1.59(m,5H)。ESI-MS:729.20。

[0769] 实施例12

[0770] 4-((4-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)丁基)氨基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[0771]

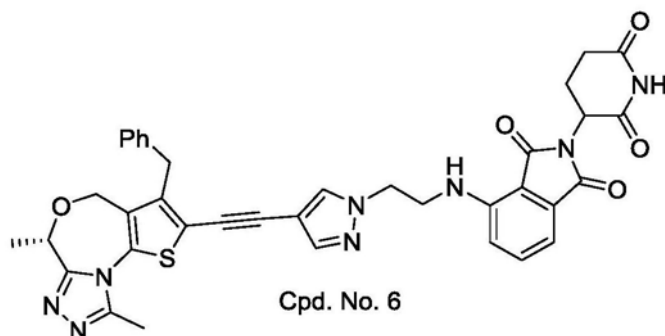


[0772] 使用实施例11中对化合物7描述的方法制备化合物16。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.95 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.33-7.21 (m, 5H), 7.05-7.00 (m, 2H), 5.09-5.01 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.23 (t, J=6.8Hz, 2H), 4.10-4.05 (m, 2H), 2.91-2.65 (m, 6H), 2.14-2.08 (m, 1H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.68-1.57 (m, 2H)。ESI-MS: 715.26。

[0773] 实施例13

[0774] 4-((2-((4-((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[0775]

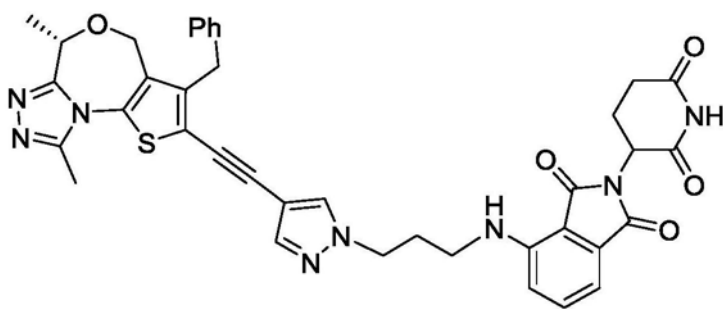


[0776] 使用实施例11中对化合物7描述的方法制备化合物6。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.89 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.47 (dd, J=8.5, 7.2Hz, 1H), 7.29 (dd, J=9.5, 5.6Hz, 2H), 7.25-7.17 (m, 3H), 7.02 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.02 (dd, J=12.4, 5.4Hz, 1H), 4.83 (d, J=9.7Hz, 1H), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.60 (d, J=9.7Hz, 1H), 4.40 (dd, J=13.1, 7.5Hz, 2H), 4.09 (d, J=15.6Hz, 1H), 4.00 (d, J=15.5Hz, 1H), 3.82 (dd, J=13.2, 7.4Hz, 2H), 2.84-2.58 (m, 6H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.64 (d, J=6.6Hz, 3H)。ESI-MS: 701.15。

[0777] 实施例14

[0778] 4-((3-((4-((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)丙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[0779]



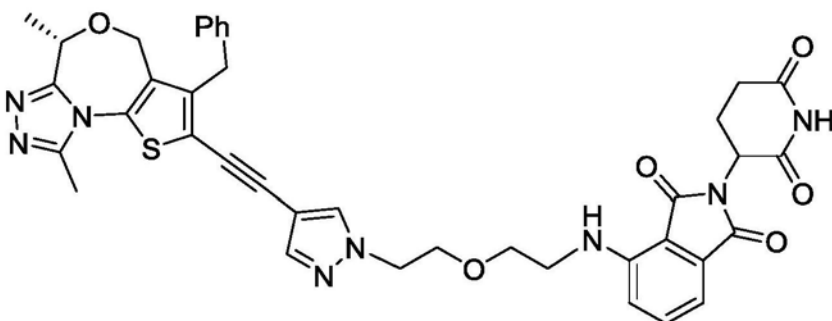
Cpd. No. 10

[0780] 使用实施例11中对化合物7描述的方法制备化合物10。ESI-MS:715.22。

[0781] 实施例15

[0782] 4-((2-(2-(4-(((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[0783]



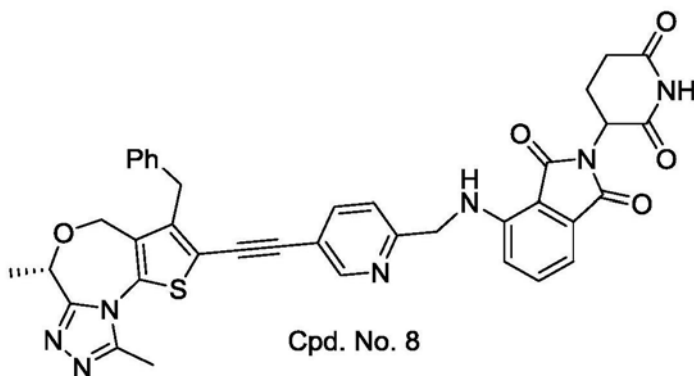
Cpd. No. 9

[0784] 使用实施例11中对化合物7描述的方法制备化合物9。ESI-MS:745.19。

[0785] 实施例16

[0786] 4-(((5-(((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[0787]



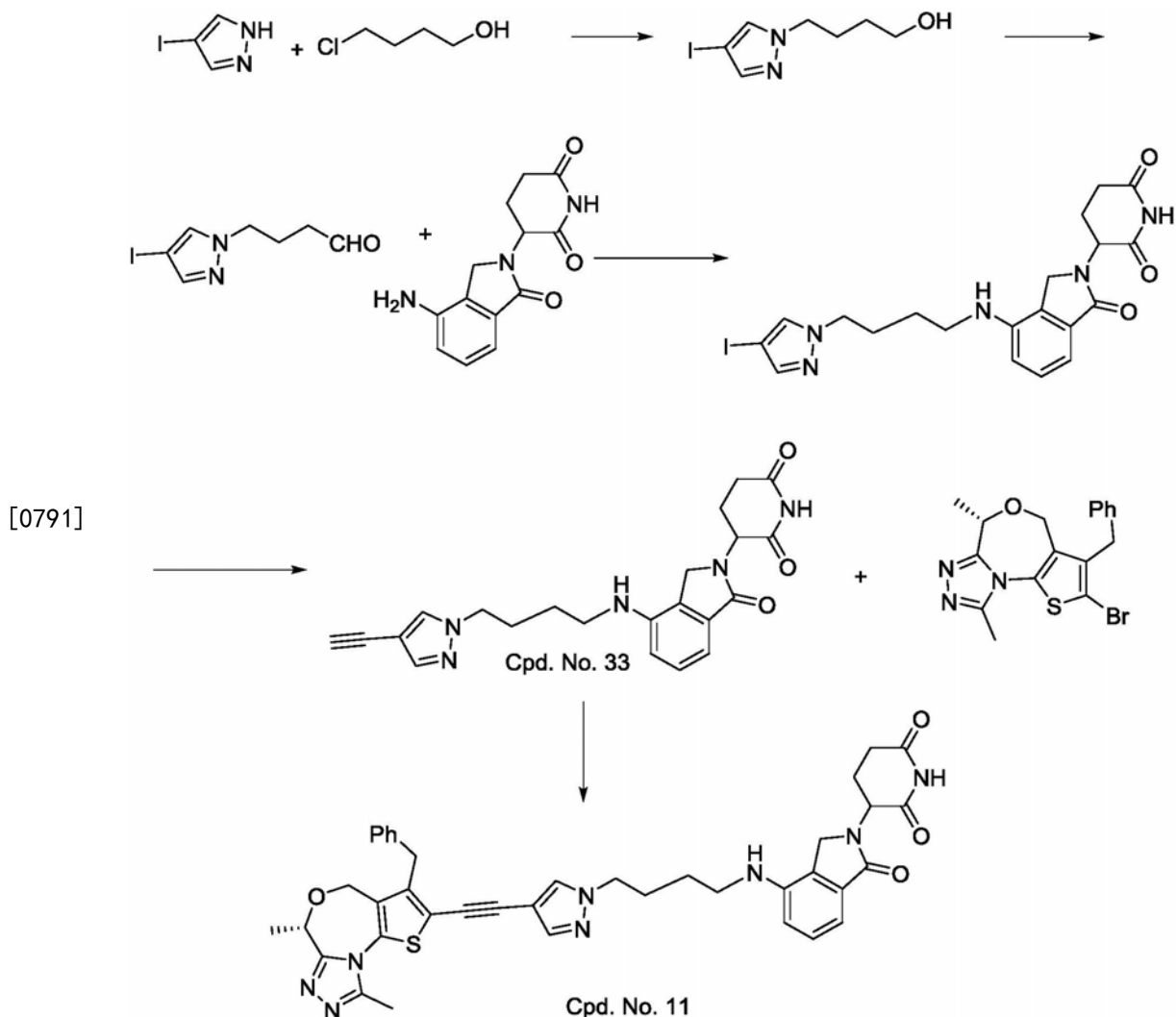
Cpd. No. 8

[0788] 使用实施例11中对化合物7描述的方法制备化合物8。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.68-8.62 (m, 1H), 7.91 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.28-7.18 (m, 5H), 7.10 (d, J=6.9Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.17-5.07 (m, 1H), 4.78-4.55 (m, 4H), 4.20 (d, J=15.2Hz, 1H), 4.11 (d, J=16.1Hz, 1H), 3.04-2.67 (m, 5H), 2.16-2.09 (m, 1H), 1.65 (d, J=

6.5Hz, 3H)。ESI-MS: 698.02。

[0789] 实施例17

[0790] 3-(4-((4-(4-((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)丁基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成



[0792] 步骤1: 向4-碘-1H-吡唑 (3.88g, 20mmol) 的CH₃CN (140mL) 溶液中加入4-氯丁烷-1-醇 (3.3g, 1.3当量)、Cs₂CO₃ (16.4g, 60mmol) 和NaI (600mg)。将反应混合物在50℃加热12小时。过滤反应混合物, 蒸发滤液。将残余物通过色谱法纯化 (EtOAc/己烷: 1:1至EtOAc), 得到4-(4-碘-1H-吡唑-1-基)丁烷-1-醇 (4g, 75%)。

[0793] 步骤2: 向4-(4-碘-1H-吡唑-1-基)丁烷-1-醇 (4g, 15mmol) 在DMSO (24mL) 和Et₃N (16mL) 中的溶液中加入SO₃·吡啶络合物 (7.1g, 45mmol)。将反应混合物搅拌3小时, 然后用水淬灭。用EtOAc萃取反应混合物。将有机层分离、用盐水洗涤、干燥并蒸发。将残余物通过色谱法纯化 (EtOAc/己烷: 1:2至EtOAc), 得到4-(4-碘-1H-吡唑-1-基)丁醛 (2.8g, 73%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.76 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.20 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.48 (t, J=6.9Hz, 2H), 2.18-2.10 (m, 2H)。

[0794] 步骤3: 向4-(4-碘-1H-吡唑-1-基)丁醛 (526mg, 2mmol) 和来那度胺 (520mg, 2mmol)

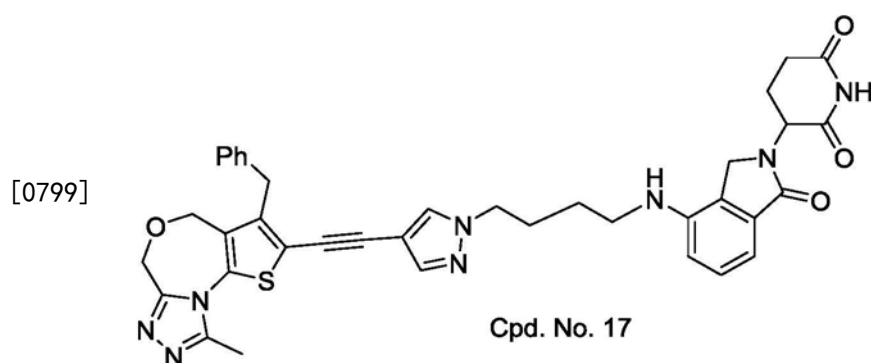
的DCE (20mL) 溶液中加入乙酸 (0.06mL)。搅拌反应20分钟, 然后加入NaHB(OAc)₃ (848mg)。将反应混合物搅拌12小时, 然后用水淬灭。用DCM萃取反应混合物。将有机层分离、用盐水洗涤、干燥并蒸发。将残余物进行HPLC纯化, 得到3-(4-((4-(4-碘-1H-吡唑-1-基)丁基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (420mg, 38%)。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ7.73-7.70 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.80-6.75 (m, 1H), 5.16-5.06 (m, 1H), 4.28-4.20 (m, 2H), 4.22-4.12 (m, 2H), 3.24-3.20 (m, 2H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.20-2.15 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.63-1.58 (m, 2H)。ESI-MS: 508.95。

[0795] 步骤4: 向Schlenk管中加入CuI (9.5mg)、Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (35mg)、3-(4-((4-(4-碘-1H-吡唑-1-基)丁基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (267mg, 0.5mmol) 和乙炔基三甲基硅烷 (98mg, 1mmol)、THF (4mL) 和Et₃N (1mL)。将反应混合物在40℃加热12小时。将反应混合物冷却并用EtOAc和盐水处理。将有机层分离、干燥并蒸发。将残余物通过色谱法 (EtOAc) 纯化, 得到粗产物 (215mg, 90%), 将其溶于THF中, 并加入TBAF的THF (1M, 0.45mL) 溶液。5分钟后, 蒸发反应混合物, 将残余物通过色谱法纯化 (EtOAc), 得到粗产物, 将其通过HPLC进一步纯化, 得到化合物33 (100mg, 55%收率)。ESI-MS: 406.24。

[0796] 步骤5: 向Schlenk管中加入CuI (1.9mg)、Pd₂(dba)₃ (18.3mg)、HP^tBu₃BF₄ (11.6mg)、化合物33 (81mg, 0.2mmol) 和M12 (39mg, 0.1mmol)、THF (4mL) 和HNⁱPr₂ (0.14mL)。将反应混合物在40℃加热12小时。将反应混合物冷却并用EtOAc和盐水处理。将有机层分离、干燥并蒸发。将残余物通过HPLC纯化, 得到化合物11 (25mg, 35%收率)。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ7.94 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 3H), 7.24-7.20 (m, 3H), 7.09 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.16 (dd, J=13.3, 5.2Hz, 1H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.68-4.60 (m, 1H), 4.60 (d, J=15.3Hz, 1H), 4.30 (t, J=10.0Hz, 2H), 4.23 (t, J=6.8Hz, 2H), 4.14 (d, J=15.6Hz, 1H), 4.05 (d, J=15.6Hz, 1H), 3.27-3.20 (m, 2H), 2.98-2.85 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 4H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.24-2.12 (m, 1H), 2.08-1.92 (m, 2H), 1.74-1.54 (m, 5H)。ESI-MS: 715.26。

[0797] 实施例18

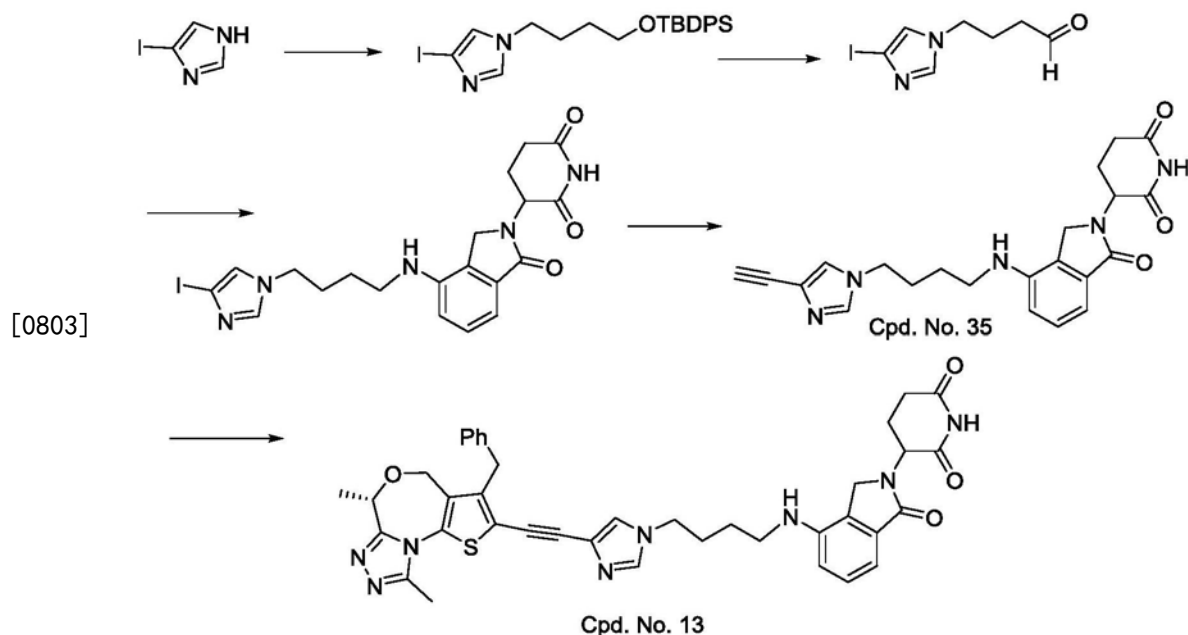
[0798] 3-(4-((4-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)丁基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成



[0800] 使用实施例17中对化合物11描述的方法制备化合物17。

[0801] 实施例19

[0802] 3-(4-((4-(4-((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-咪唑-1-基)丁基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成



[0804] 步骤1:在0℃和N₂下,向4-碘-1H-咪唑(3.88g,20mmol)的THF(140mL)悬浮液中分批加入NaH(960mg,24mmol,1.2当量)。将混合物在0℃下搅拌20分钟,然后加入(4-溴丁氧基)(叔丁基)二苯基硅烷(3.5g,9mmol)。将反应混合物温热至室温,并搅拌1h。将反应混合物加热回流4小时。将反应混合物用水淬灭,并用EtOAc萃取。将残余物通过色谱法纯化(EtOAc/己烷:1:1至EtOAc),得到1-(4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)丁基)-4-碘-1H-咪唑(1g,22%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.70-7.62(m,4H),7.51-7.38(m,6H),7.33(s,1H),6.97(s,1H),3.92(t,J=6.9Hz,2H),3.70(t,J=5.5Hz,2H),1.94-1.83(m,2H),1.57-1.50(m,2H),1.07(s,9H)。

[0805] 步骤2:向1-(4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)丁基)-4-碘-1H-咪唑(1g,2mmol)的THF(8mL)溶液中加入TBAF的THF(1M,2mL)溶液。1小时后,蒸发反应混合物,将残余物通过色谱法(EtOAc)纯化,得到4-(4-碘-1H-咪唑-1-基)丁烷-1-醇(80mg),将其溶解于DMSO(2mL)和Et₃N(1mL)中。然后加入SO₃·吡啶络合物(96mg,0.6mmol)。将反应混合物搅拌1小时,然后用水淬灭。用EtOAc萃取反应混合物。将有机层分离、用盐水洗涤、干燥并蒸发。将残余物通过色谱法纯化(EtOAc/己烷:1:2至EtOAc),得到4-(4-碘-1H-咪唑-1-基)丁醛。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ9.80(s,1H),7.37(s,1H),7.02(s,1H),4.01(t,J=7.0Hz,2H),2.50(t,J=6.9Hz,2H),2.25-2.01(m,2H)。

[0806] 步骤3:向4-(4-碘-1H-咪唑-1-基)丁醛(240mg,0.9mmol)和来那度胺(235mg,0.9mmol)的DCE(10mL)溶液中加入乙酸(0.06mL)。搅拌反应20分钟,然后加入NaHB(OAc)₃(381mg)。将反应混合物搅拌12小时,然后用水淬灭。用DCM萃取反应混合物。将有机层分离、用盐水洗涤、干燥并蒸发。将残余物进行HPLC纯化,得到3-(4-((4-(4-碘-1H-咪唑-1-基)丁基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(320mg,70%)。¹H NMR(400MHz,MeOD) δ8.85(s,1H),7.74(s,1H),7.35(t,J=7.6Hz,1H),7.12(d,J=7.6Hz,1H),6.84(d,J=

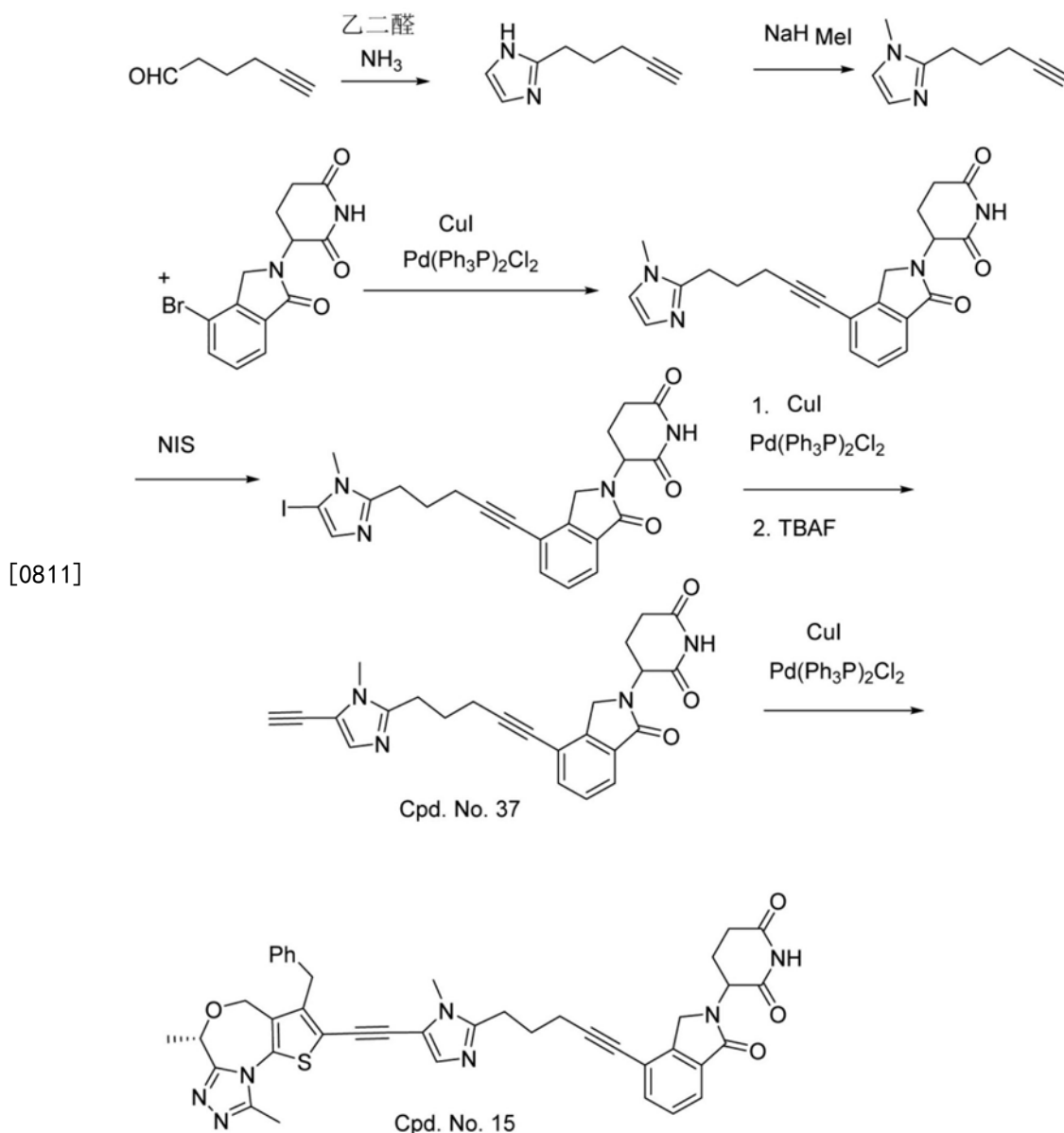
8.0Hz, 1H), 5.18 (dd, $J=13.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.28-4.20 (m, 4H), 3.39-3.30 (m, 2H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.57-2.40 (m, 1H), 2.21-2.15 (m, 1H), 2.09-1.93 (m, 3H), 1.75-1.62 (m, 2H)。ESI-MS: 508.03。

[0807] 步骤4: 向Schlenk管中加入CuI (5.7mg)、Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (21mg)、3-(4-((4-(4-碘-1H-咪唑-1-基)丁基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (150mg, 0.3mmol) 和乙炔基三异丙基硅烷 (109mg, 0.6mmol)、THF (4mL) 和Et₃N (1mL)。将反应混合物在60℃加热12小时。将反应混合物冷却并用EtOAc和盐水处理。将有机层分离、干燥并蒸发。将残余物通过色谱法纯化(DCM:MeOH 9:1), 得到粗产物 (100mg, 0.18mmol), 将其溶于THF中, 并加入TBAF的THF (1M, 0.2mL) 溶液。5分钟后, 蒸发反应混合物, 将残余物通过HPLC纯化, 得到化合物35 (55mg)。ESI-MS: 406.12。

[0808] 步骤5: 向Schlenk管中加入CuI (2mg)、Pd₂(dba)₃ (5.7mg)、HP^tBu₃BF₄ (5.8mg)、化合物35 (20mg, 0.06mmol) 和M12 (10mg, 0.03mmol)、THF (2mL) 和HNⁱPr₂ (0.1mL)。将反应混合物在60℃加热12小时。将反应混合物冷却并用EtOAc和盐水处理。将有机层分离、干燥并蒸发。将残余物通过HPLC纯化, 得到化合物13 (4mg, 22%收率)。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.56 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.31 (s, 3H), 7.23 (s, 3H), 7.10 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.85-4.78 (m, 2H), 4.64 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 4.20 (dd, $J=47.6, 16.2$ Hz, 6H), 2.84 (d, $J=60.0$ Hz, 5H), 2.48 (s, 1H), 2.19 (s, 1H), 2.03 (s, 2H), 1.68 (d, $J=20.0$ Hz, 6H)。ESI-MS: 715.26。

[0809] 实施例20

[0810] 3-(4-(5-(5-(((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂萘-2-基)乙炔基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成



[0812] 步骤1:在0℃下,将己-5-炔醛(2g,15mmol)小心地溶解在氨的甲醇(7M,21.4mL)溶液中。向该混合物中滴加乙二醇(10.87g,40%wt水溶液)。将反应混合物温热至室温,并搅拌12h。浓缩反应混合物,用EtOAc萃取。过滤有机层以除去不溶物。将残余物通过色谱法纯化(DCM/MeOH:9:1),得到2-(戊-4-炔-1-基)-1H-咪唑(1g,50%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 9.10(s,1H),6.99(s,2H),2.91-2.85(m,2H),2.28-2.20(m,2H),2.04-2.00(m,J=10.8Hz,4H)。

[0813] 步骤2:在0℃和N₂下,向2-(戊-4-炔-1-基)-1H-咪唑(1.4g,10mmol)的THF(100mL)溶液中分批加入NaH(600mg,15mmol)。将混合物在0℃下搅拌20分钟,然后加入MeI(0.62mL,10mmol)。将反应混合物温热至室温,并搅拌12h。将反应混合物用水淬灭,并用EtOAc萃取。将残余物通过色谱法纯化(EtOAc/己烷:1:1至EtOAc),得到1-甲基-2-(戊-4-炔-1-基)-1H-咪唑(1.4g,95%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 6.92(s,1H),6.78(s,1H),3.59(s,3H),2.88-2.71(m,2H),2.31-2.11(m,2H),2.14-1.91(m,3H)。

[0814] 步骤3:向Schlenk管中加入CuI(5mg)、Pd(Ph₃P)₂Cl₂(17mg)、1-甲基-2-(戊-4-炔-

1-基)-1H-咪唑(71mg,0.5mmol)和3-(4-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(80mg,0.25mmol)、DMF(1mL)和Et₃N(0.5mL)。将反应混合物在60-70℃加热12小时。将反应混合物冷却并用EtOAc和盐水处理。将有机层分离、干燥并蒸发。将残余物进行HPLC纯化,得到3-(4-(5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(70mg,32%收率)。ESI-MS:724.13。

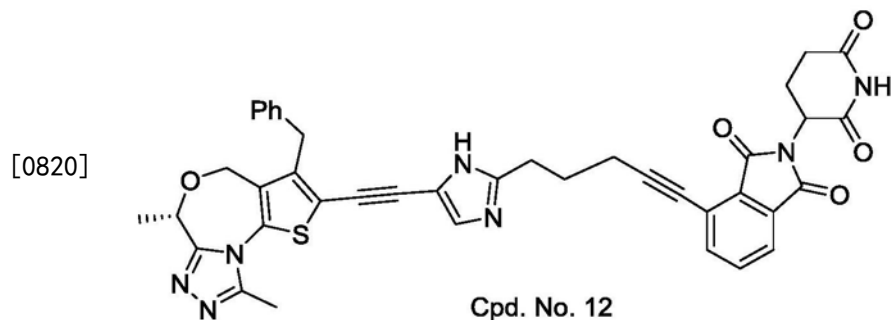
[0815] 步骤4:向3-(4-(5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(96mg,0.25mmol)的乙酸(2mL)溶液中加入NIS(56mg)。将反应搅拌1小时,然后浓缩。将残余物进行HPLC纯化,得到3-(4-(5-(5-碘-1-甲基-1H-咪唑-2-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(36mg,27%)。ESI-MS:517.12。

[0816] 步骤5:向Schlenk管中加入CuI(1mg)、Pd(Ph₃P)₂Cl₂(3.5mg)、3-(4-(5-(5-碘-1-甲基-1H-咪唑-2-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(36mg,0.069mmol)和乙炔基三甲基硅烷(20mg)、THF(2mL)和Et₃N(0.5mL)。将反应混合物在50℃加热12小时。将反应混合物冷却并用EtOAc和盐水处理。将有机层分离、干燥并蒸发。将残余物通过色谱法纯化(DCM:MeOH 9:1),得到粗产物,将其溶于THF中,并加入TBAF的THF(1M、0.1mL)溶液。5分钟后,蒸发反应混合物,将残余物通过HPLC纯化,得到化合物37(20mg,70%)。ESI-MS:406.12。

[0817] 步骤6:向Schlenk管中加入CuI(0.45mg)、Pd₂(dba)₃(1.38mg)、HP^tBu₃BF₄(1.39mg)、化合物37(20mg,0.05mmol)和M12(10mg,0.03mmol)、THF(2mL)和HNⁱPr₂(0.1mL)。将反应混合物在60-70℃加热12小时。将反应混合物冷却并用EtOAc和盐水处理。将有机层分离、干燥并蒸发。将残余物通过HPLC纯化,得到化合物15(9mg,52%收率)。¹H NMR(400MHz,MeOD) δ7.82(s,1H),7.73(dd,J=6.5,1.2Hz,1H),7.64-7.56(m,1H),7.49(t,J=7.6Hz,1H),7.32(t,J=7.4Hz,2H),7.24(dd,J=8.5,6.2Hz,1H),7.19(d,J=7.6Hz,2H),5.21(dd,J=13.3,5.2Hz,1H),4.84(s,1H),4.69(t,J=11.4Hz,1H),4.63(t,J=11.4Hz,1H),4.50(d,J=17.7Hz,1H),4.44(d,J=17.5Hz,1H),4.08-4.00(m,2H),3.81(s,3H),3.22(d,J=7.2Hz,2H),3.01-2.86(m,1H),2.85-2.75(m,4H),2.71(t,J=6.4Hz,2H),2.57-2.43(m,1H),2.24-2.10(m,3H),1.66(d,J=6.5Hz,3H)。ESI-MS:724.13

[0818] 实施例21

[0819] 4-(5-(5-(((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-咪唑-2-基)戊-1-炔-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

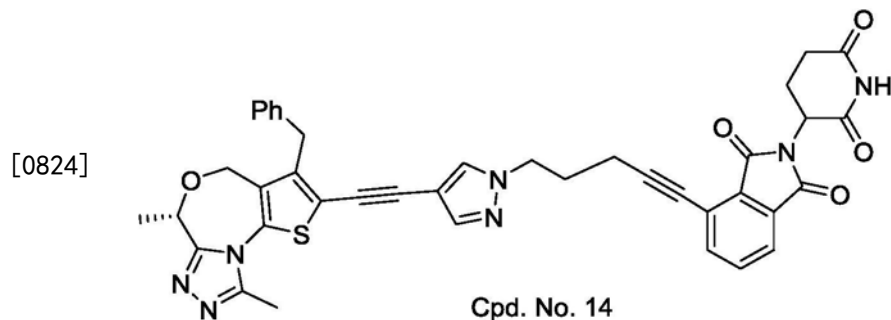


[0821] 使用实施例20中对化合物15描述的方法制备化合物12。¹H NMR(400MHz,MeOD) δ8.18(s,1H),7.78-7.73(m,3H),7.10-6.88(m,5H),5.13-5.08(m,1H),4.67(d,J=15.5Hz,

1H), 4.56-4.50 (m, 1H), 4.43 (dd, J=15.5, 2.9Hz, 1H), 4.00 (dd, J=15.8, 6.3Hz, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.19-3.13 (m, 2H), 2.94-2.80 (m, 3H), 2.80-2.64 (m, 5H), 2.17-2.10 (m, 2H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.59 (d, J=6.5Hz, 3H)。

[0822] 实施例22

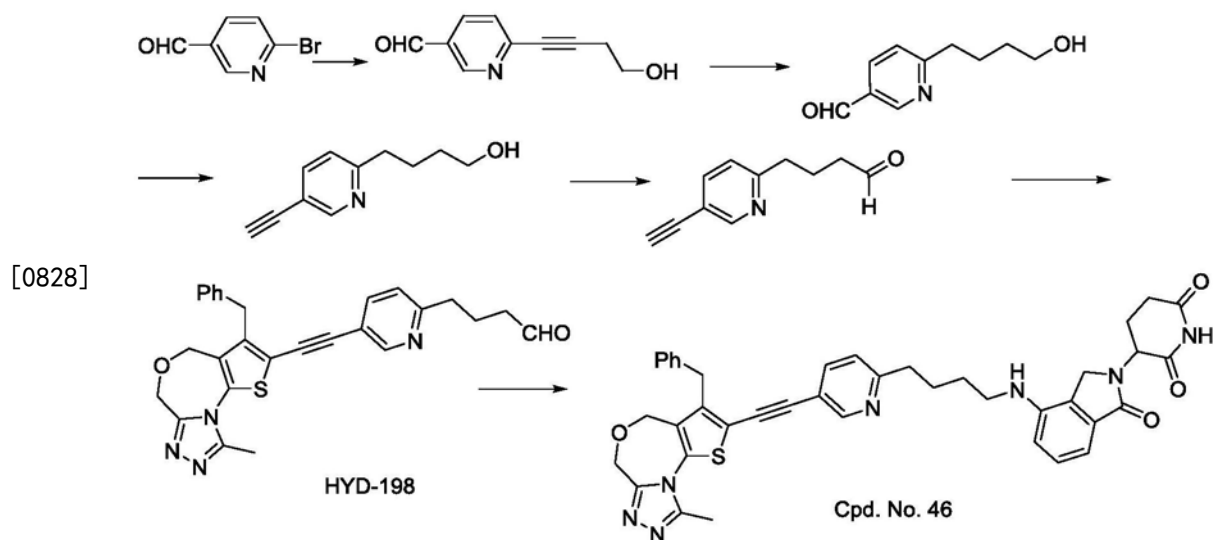
[0823] 4-(5-(4-((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成



[0825] 使用实施例20中对化合物15描述的方法制备化合物14。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.11 (s, 1H), 7.85-7.74 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.34-7.15 (m, 5H), 5.15 (dd, J=11.8, 5.4Hz, 1H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.59 (d, J=15.3Hz, 1H), 4.51 (t, J=6.5Hz, 2H), 4.11 (d, J=15.6Hz, 1H), 4.01 (d, J=15.6Hz, 1H), 2.85-2.66 (m, 6H), 2.50 (t, J=6.5Hz, 2H), 2.25-2.16 (m, 2H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.65 (d, J=6.6Hz, 3H)。

[0826] 实施例23

[0827] 3-(4-((4-(5-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)丁基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成



[0829] 步骤1:向烧瓶中加入CuI (19mg, 0.1mmol)、Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (70mg, 0.1mmol)、6-溴烟碱醛 (1.86g, 10mmol) 和丁-3-炔-1-醇 (1.1mL, 15mmol)、THF (25mL) 和Et₃N (3mL)。将反应混合物在60℃加热12小时。将反应混合物冷却并用EtOAc和盐水处理。将有机层分离、干燥并蒸发。将残余物通过色谱法纯化(EtOAc),得到6-(4-羟基丁-1-炔-1-基)烟碱醛 (1.7g, 99%)

收率)。

[0830] 步骤2:向6-(4-羟基丁-1-炔-1-基)烟碱醛(1.7g,10mmol)的MeOH(50mL)溶液中加入10%Pd/C(200mg)。将反应在H₂气球下搅拌4小时,然后过滤。除去有机溶剂,通过色谱法(EtOAc)纯化残余物,得到6-(4-羟基丁基)烟碱醛(927mg,52%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 10.04(s,1H),8.93(d,J=1.9Hz,1H),8.07(dd,J=8.0,2.1Hz,1H),7.33(d,J=8.0Hz,1H),3.66(t,J=6.4Hz,2H),3.02-2.63(m,4H),1.93-1.73(m,2H),1.68-1.52(m,2H)。

[0831] 步骤3:向6-(4-羟基丁基)烟碱醛(627mg,3.5mmol)和(1-重氮-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(807mg,4.2mmol)在甲醇(50mL)中的溶液中加入K₂CO₃(966mg,7mmol)。将反应混合物搅拌12小时。将反应混合物蒸发并用EtOAc和盐水处理。将有机层分离、干燥并蒸发。将残余物通过色谱法纯化(己烷:EtOAc 2:1),得到4-(5-乙炔基吡啶-2-基)丁烷-1-醇(500mg,80%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.59(s,1H),7.67(dd,J=8.0,1.9Hz,1H),7.12(d,J=7.9Hz,1H),3.65(t,J=6.4Hz,2H),3.18(s,1H),2.87(s,1H),2.84-2.68(m,2H),1.80(dt,J=15.3,7.5Hz,2H),1.61(dt,J=13.4,6.5Hz,2H)。

[0832] 步骤4:将4-(5-乙炔基吡啶-2-基)丁烷-1-醇(400mg,2.3mmol)溶解于DMSO(9mL)和Et₃N(6mL)中。然后加入SO₃·吡啶络合物(1.08g,6.8mmol)。将反应混合物搅拌3小时,然后用水淬灭。用EtOAc萃取反应混合物。将有机层分离、用盐水洗涤、干燥并蒸发。将残余物通过色谱法纯化(EtOAc/己烷:1:2),得到4-(5-乙炔基吡啶-2-基)丁醛(350mg,87%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 9.74(s,1H),8.61(d,J=1.7Hz,1H),7.67(dd,J=8.0,2.2Hz,1H),7.10(d,J=8.0Hz,1H),3.18(s,1H),2.81(t,J=7.2Hz,2H),2.48(t,J=7.2Hz,2H),2.03-1.98(m,2H)。

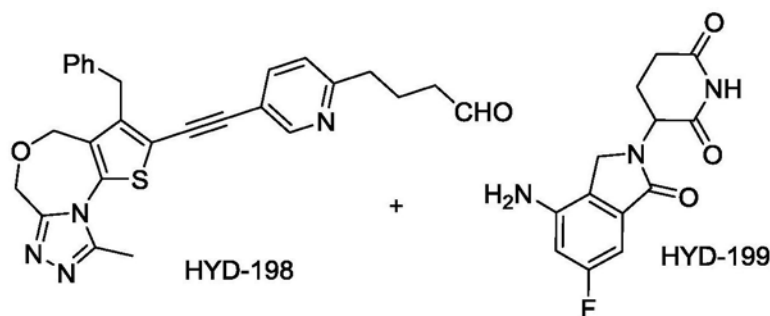
[0833] 步骤5:向Schlenk管中加入CuI(9.5mg)、Pd(Ph₃P)₂Cl₂(35mg)、4-(5-乙炔基吡啶-2-基)丁醛(170mg,1mmol)和L12(180mg,0.5mmol)、THF(6mL)和Et₃N(1.5mL)。将反应混合物在60℃加热12小时。将反应混合物冷却并用EtOAc和盐水处理。将有机层分离、干燥并蒸发。将残余物通过HPLC纯化,得到HYD-198(231mg,92%收率)。¹H NMR(400MHz,MeOD) δ 9.14(s,1H),8.80(s,1H),8.48(dd,J=8.3,1.8Hz,1H),8.29(td,J=8.1,2.0Hz,1H),7.92(d,J=8.4Hz,1H),7.74(t,J=7.6Hz,1H),7.38-7.30(m,3H),7.27-7.20(m,2H),4.80-4.73(m,4H),4.22(s,2H),3.10-2.97(m,2H),2.80(s,3H),2.21-2.07(m,2H),1.86-1.80(m,2H),1.67-1.60(m,2H)。ESI-MS:468.92。

[0834] 步骤6:向HYD-198(46.8mg,0.1mmol)和来那度胺(25.9mg,0.1mmol)的DCE(8mL)溶液中加入乙酸(6mg)。搅拌反应20分钟,然后加入NaHB(OAc)₃(42.4mg)。将反应混合物搅拌12小时,然后用水淬灭。用DCM萃取反应混合物。将有机层分离、用盐水洗涤、干燥并蒸发。将残余物通过HPLC纯化,得到化合物46(8mg,11%)。¹H NMR(400MHz,MeOD) δ 8.65(d,J=1.6Hz,1H),8.03(dd,J=8.2,2.1Hz,1H),7.54(d,J=8.3Hz,1H),7.38-7.22(m,6H),7.09(d,J=7.0Hz,1H),6.80(d,J=7.7Hz,1H),5.16(dd,J=13.3,5.2Hz,1H),4.76(s,2H),4.74(s,2H),4.35-4.22(m,2H),4.18(s,2H),3.28(t,J=6.8Hz,2H),3.00-2.86(m,4H),2.86-2.75(m,5H),2.48-2.38(m,1H),2.25-2.15(m,1H),1.90-1.80(m,2H),1.74-1.64(m,2H)。ESI-MS:711.84。

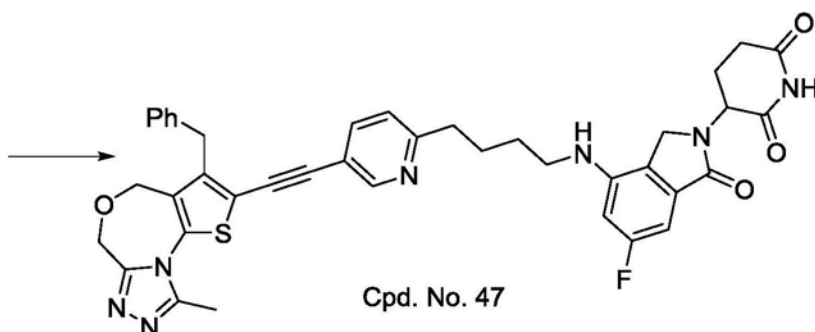
[0835] 实施例24

[0836] 3-(4-((4-(5-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c]

[1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)吡啶-2-基)丁基)氨基)-6-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成



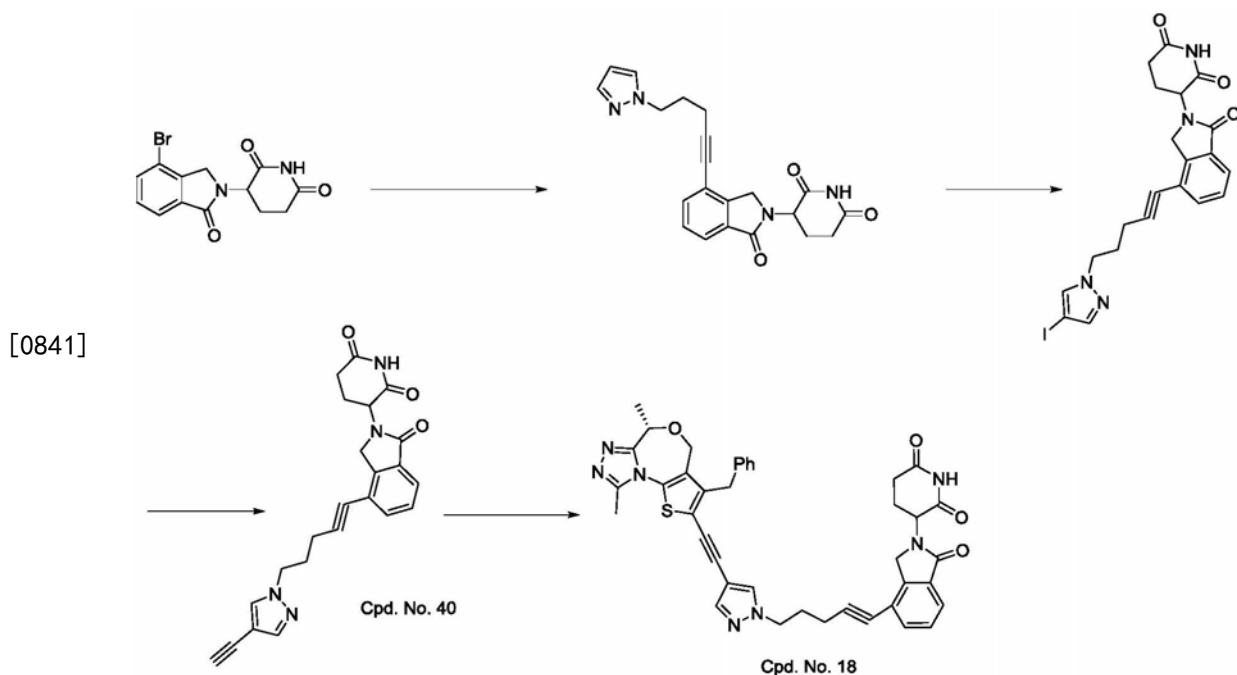
[0837]



[0838] 向HYD-198 (46.8mg, 0.1mmol) 和HYD-199 (27mg, 0.1mmol) 的DCE (8mL) 溶液中加入乙酸 (6mg)。搅拌反应20分钟, 然后加入 $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$ (42.4mg)。将反应混合物搅拌12小时, 然后用水淬灭。用DCM萃取反应混合物。将有机层分离、用盐水洗涤、干燥并蒸发。将残余物通过HPLC纯化, 得到化合物47 (9mg, 12%)。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.62 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.95 (dd, $J=8.1, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.21 (m, 5H), 6.70 (dd, $J=7.6, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.50 (dd, $J=12.2, 2.1\text{Hz}$, 1H), 5.14 (dd, $J=13.2, 5.1\text{Hz}$, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.31-4.19 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.25-3.20 (m, 2H), 2.98-2.87 (m, 3H), 2.87-2.71 (m, 4H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.28-2.14 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 2H), 1.82-1.64 (m, 2H)。ESI-MS: 729.74。

[0839] 实施例25

[0840] 3-(4-(5-(4-(((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡啶-1-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



[0842] 步骤1:向Schlenk管中加入CuI (5.3mg)、Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (20mg)、3-(4-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(100mg,0.31mmol)和1-(戊-4-炔-1-基)-1H-吡唑(50mg,0.37mmol)、DMF(4mL)和Et₃N(1mL)。将反应混合物在80℃加热12小时。将反应混合物冷却并用EtOAc和盐水处理。将有机层分离、干燥并蒸发。将残余物通过色谱法纯化(MeOH/DCM),得到所需产物(82mg,70%收率)。ESI-MS:377.15。

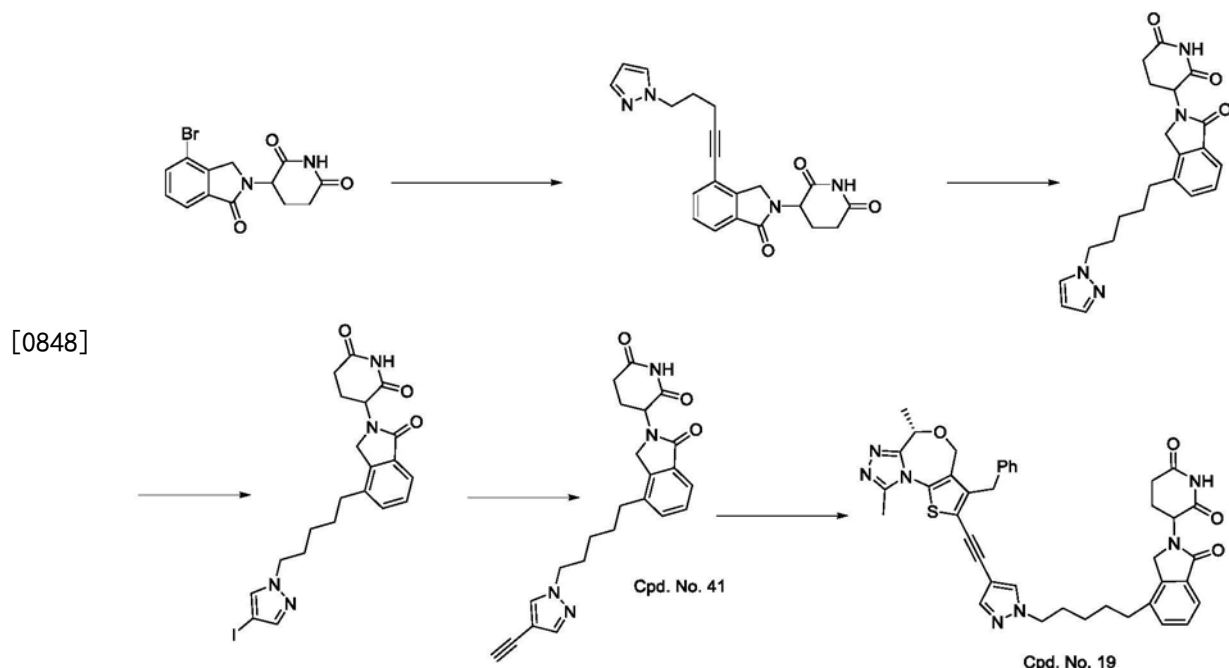
[0843] 步骤2:3-(4-(5-(1H-吡唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(94mg,0.25mmol)的乙酸(2mL)溶液中加入NIS(56mg)。将反应搅拌6小时,然后浓缩。将残余物进行HPLC纯化,得到3-(4-(5-(4-碘-1H-吡唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(113mg,90%)。ESI-MS:503.19。

[0844] 步骤3:向Schlenk管中加入CuI (5.3mg)、Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (20mg)、3-(4-(5-(4-碘-1H-吡唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(100mg,0.2mmol)和乙炔基三甲基硅烷(39.2mg,0.4mmol)、THF(4mL)和Et₃N(1mL)。将反应混合物在40℃加热12小时。将反应混合物冷却并用EtOAc和盐水处理。将有机层分离、干燥并蒸发。将残余物通过色谱法(EtOAc)纯化,得到粗产物,将其溶于THF中,并加入TBAF的THF(1M,0.2mL)溶液。5分钟后,蒸发反应混合物,将残余物进行HPLC纯化,得到化合物40(40mg,50%收率)。ESI-MS:401.11。

[0845] 步骤4:向Schlenk管中加入CuI (3.8mg)、Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (7mg)、M12(20mg,0.05mmol)和化合物40(40mg,0.1mmol)、THF(2mL)和Et₃N(0.5mL)。将反应混合物在70℃加热12小时。将反应混合物冷却并用EtOAc和盐水处理。将有机层分离、干燥并蒸发。将残余物进行HPLC纯化,得到标题化合物(8.5mg,13%收率)。¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ7.92(s,1H),7.82(t,J=7.6Hz,1H),7.66(s,1H),7.63(s,1H),7.58(d,J=7.6Hz,1H),7.44(t,J=7.6Hz,1H),7.34-7.15(m,4H),5.24(dd,J=13.3,5.2Hz,1H),4.74-4.66(m,1H),4.58-4.46(m,3H),4.39-4.26(m,3H),4.13-4.05(m,1H),4.01-3.93(m,1H),2.98-2.73(m,6H),2.51-2.35(m,3H),2.26-2.15(m,3H),1.72(d,J=6.8Hz,3H)。ESI-MS:710.12。

[0846] 实施例26

[0847] 3-(4-(5-(4-((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



[0849] 步骤1:向Schlenk管中加入CuI (5.3mg)、Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (20mg)、3-(4-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (100mg, 0.31mmol) 和1-(戊-4-炔-1-基)-1H-吡唑 (50mg, 0.37mmol)、DMF (4mL) 和Et₃N (1mL)。将反应混合物在80℃加热12小时。将反应混合物冷却并用EtOAc和盐水处理。将有机层分离、干燥并蒸发。将残余物通过色谱法纯化 (MeOH/DCM), 得到所需产物 (82mg, 70%收率)。ESI-MS: 377.15。

[0850] 步骤2:向步骤1的产物 (100mg, 0.266mmol) 的MeOH (2mL) 溶液中加入10% Pd/C。将反应混合物在H₂气球下搅拌4小时, 然后过滤。除去有机溶剂, 得到3-(4-(5-(1H-吡唑-1-基)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (97mg, 95%)。

[0851] 步骤3:3-(4-(5-(1H-吡唑-1-基)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (100mg, 0.26mmol) 的乙酸 (2mL) 溶液中加入NIS (56mg)。将反应搅拌6小时, 然后浓缩。将残余物进行HPLC纯化, 得到3-(4-(5-(4-碘-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (118mg, 90%)。ESI-MS: 507.19。

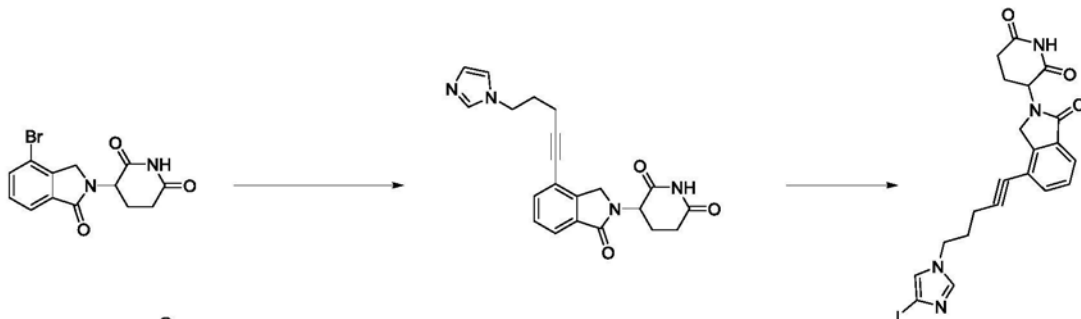
[0852] 步骤4:向Schlenk管中加入CuI (5.3mg)、Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (20mg)、3-(4-(5-(4-碘-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (101mg, 0.2mmol) 和乙炔基三甲基硅烷 (39.2mg, 0.4mmol)、THF (4mL) 和Et₃N (1mL)。将反应混合物在40℃加热12小时。将反应混合物冷却并用EtOAc和盐水处理。将有机层分离、干燥并蒸发。将残余物通过色谱法 (EtOAc) 纯化, 得到粗产物, 将其溶于THF中, 并加入TBAF的THF (1M, 0.2mL) 溶液。5分钟后, 蒸发反应混合物, 将残余物进行HPLC纯化, 得到化合物41 (44mg, 55%收率)。ESI-MS: 405.19。

[0853] 步骤5:向Schlenk管中加入CuI (3.8mg)、Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (7mg)、M12 (20mg, 0.05mmol) 和化合物41 (40mg, 0.1mmol)、THF (2mL) 和Et₃N (0.5mL)。将反应混合物在70℃加热12小时。将反应混合物冷却并用EtOAc和盐水处理。将有机层分离、干燥并蒸发。将残余物进行HPLC

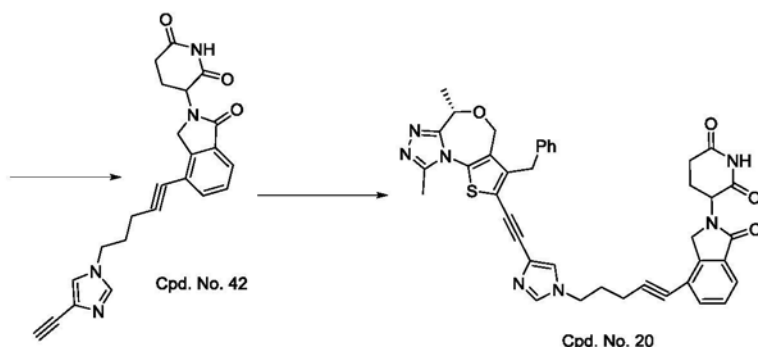
纯化,得到标题化合物(35.7mg,55%收率)。ESI-MS:714.22。

[0854] 实施例27

[0855] 3-(4-(5-(4-((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-咪唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



[0856]



[0857] 步骤1:向Schlenk管中加入CuI (5.3mg)、Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (20mg)、3-(4-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(100mg,0.31mmol)和1-(戊-4-炔-1-基)-1H-咪唑(50mg,0.37mmol)、DMF(4mL)和Et₃N(1mL)。将反应混合物在80℃加热12小时。将反应混合物冷却并用EtOAc和盐水处理。将有机层分离、干燥并蒸发。将残余物通过色谱法纯化(MeOH/DCM),得到3-(4-(5-(1H-咪唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(42mg,36%收率)。ESI-MS:377.22。

[0858] 步骤2:3-(4-(5-(1H-咪唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(100mg,0.26mmol)的乙酸(2mL)溶液中加入NIS(56mg)。将反应搅拌1小时,然后浓缩。将残余物进行HPLC纯化,得到3-(4-(5-(4-碘-1H-咪唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(39mg,30%)。ESI-MS:503.11。

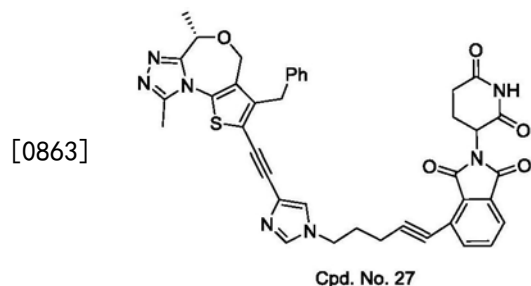
[0859] 步骤3:向Schlenk管中加入CuI (5.3mg)、Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (20mg)、3-(4-(5-(4-碘-1H-咪唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(101mg,0.2mmol)和乙炔基三甲基硅烷(39.2mg,0.4mmol)、THF(4mL)和Et₃N(1mL)。将反应混合物在40℃加热12小时。将反应混合物冷却并用EtOAc和盐水处理。将有机层分离、干燥并蒸发。将残余物通过色谱法(EtOAc)纯化,得到粗产物,将其溶于THF中,并加入TBAF的THF(1M,0.2mL)溶液。5分钟后,蒸发反应混合物,将残余物进行HPLC纯化,得到化合物42(50mg,63%收率)。ESI-MS:401.17。

[0860] 步骤5:向Schlenk管中加入CuI (3.8mg)、Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (7mg)、M12(20mg,0.05mmol)和QCA-047(40mg,0.1mmol)、THF(2mL)和Et₃N(0.5mL)。将反应混合物在70℃加热12小时。将反应混合物冷却并用EtOAc和盐水处理。将有机层分离、干燥并蒸发。将残余物进行HPLC纯

化,得到标题化合物(9.9mg,14%收率)。ESI-MS:710.28。

[0861] 实施例28

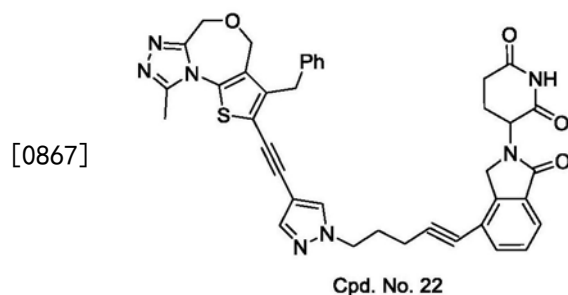
[0862] 4-(5-(4-((S)-3-苄基-6,9-二甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-咪唑-1-基)戊基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮



[0864] 使用实施例27中对化合物20描述的方法制备化合物27。ESI-MS:724.15。

[0865] 实施例29

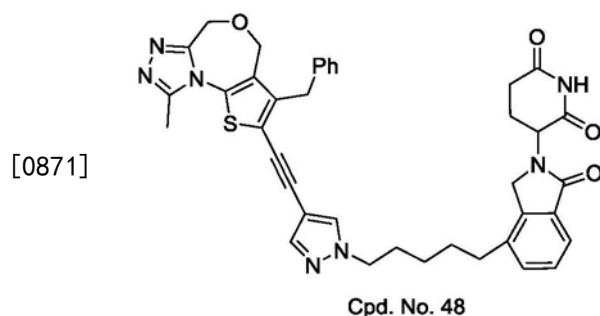
[0866] 3-(4-(5-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



[0868] 使用实施例25中对化合物18描述的方法制备化合物22。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.75 (s, 1H), 7.76 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.29-7.21 (m, 3H), 5.18 (dd, J=13.3, 5.2Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.53 (d, J=7.0Hz, 2H), 4.38 (t, J=6.6Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 2.85-2.70 (m, 6H), 2.60-2.51 (m, 3H), 2.25-2.17 (m, 3H)。ESI-MS:696.21。

[0869] 实施例30

[0870] 3-(4-(5-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

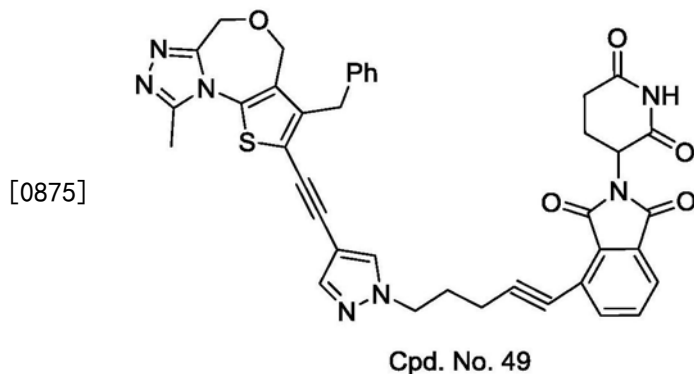


[0872] 使用实施例26中对化合物19描述的方法制备化合物48。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ

8.0 (s, 1H), 7.74 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.38-7.27 (m, 3H), 7.17 (d, J=6.1Hz, 2H), 5.27 (dd, J=13.2, 5.2Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.48-4.40 (m, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 4.16-4.10 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 2.98-2.80 (m, 3H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.45-2.18 (m, 4H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 3H), 1.49-1.32 (m, 2H)。ESI-MS: 700.11。

[0873] 实施例31

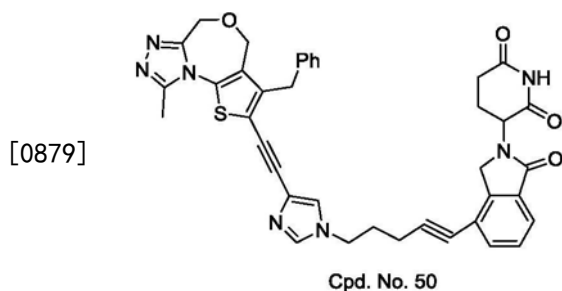
[0874] 4-(5-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮



[0876] 使用实施例25中对化合物18描述的方法制备化合物49。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.77-7.66 (m, 3H), 7.33-7.25 (m, 2H), 7.17 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.97 (dd, J=12.0, 5.0Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.56-4.48 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.89-2.70 (m, 6H), 2.50-2.43 (m, 2H), 2.25-2.17 (m, 4H)。ESI-MS: 710.18。

[0877] 实施例32

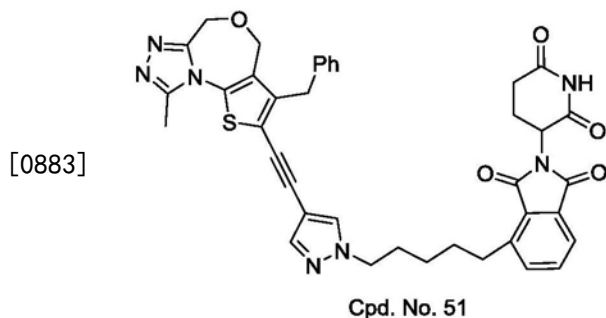
[0878] 3-(4-(5-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-咪唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



[0880] 使用实施例27中对化合物20描述的方法制备化合物50。ESI-MS: 696.10。

[0881] 实施例33

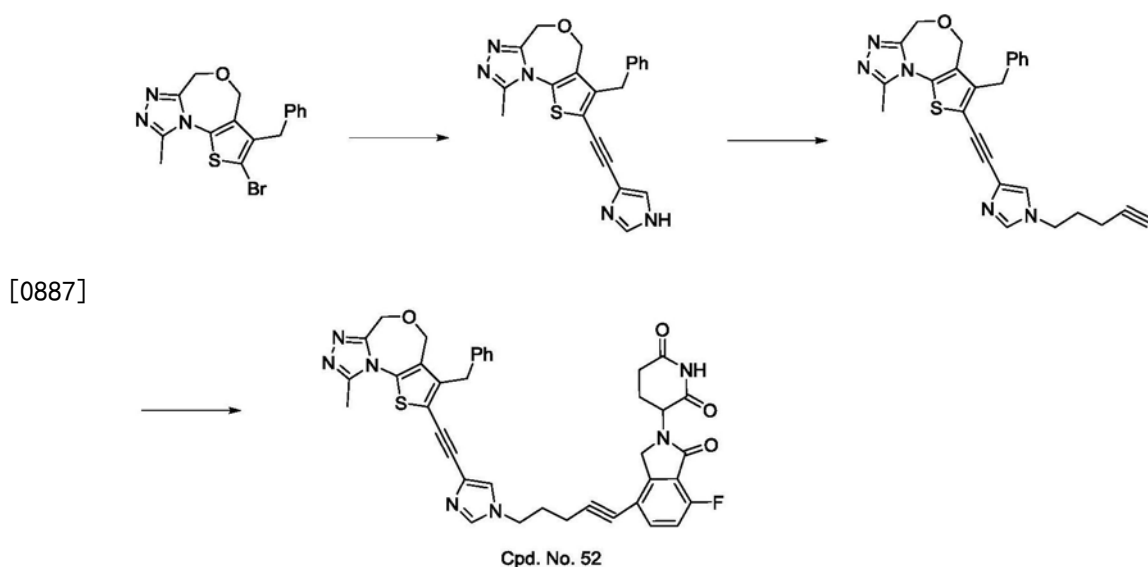
[0882] 4-(5-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮



[0884] 使用实施例26中对化合物19描述的方法制备化合物51。ESI-MS:714.22.

[0885] 实施例34

[0886] 3-(4-(5-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-咪唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-7-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



[0888] 步骤1:向Schlenk管中加入CuI (5.3mg)、Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (20mg)、L12 (116mg, 0.31mmol) 和4-乙炔基-1H-咪唑 (17.7mg, 0.62mmol)、DMF (4mL) 和Et₃N (1mL)。将反应混合物在80℃加热12小时。将反应混合物冷却并用EtOAc和盐水处理。将有机层分离、干燥并蒸发。将残余物通过色谱法 (MeOH/DCM) 纯化,得到2-((1H-咪唑-4-基)乙炔基)-3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草 (60mg, 50%收率)。ESI-MS: 388.12。

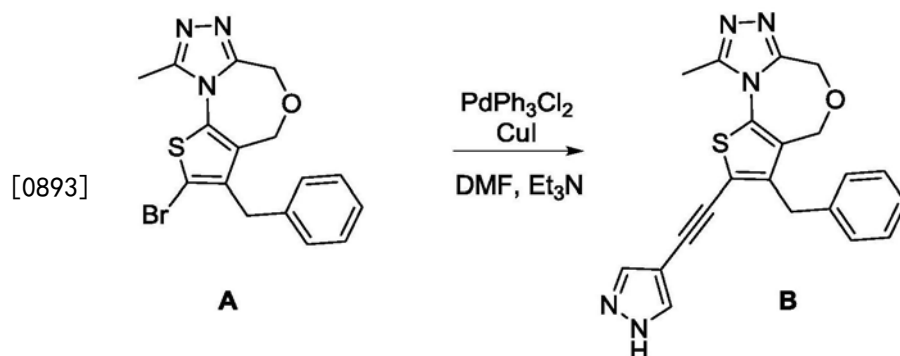
[0889] 步骤2:向2-((1H-咪唑-4-基)乙炔基)-3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草 (100mg, 0.26mmol) 和5-碘戊-1-炔 (151mg, 0.78) 在DMF (2mL) 中的溶液中加入NaH (1mg)。将反应搅拌1小时,然后浓缩。将残余物通过HPLC纯化,得到3-苄基-9-甲基-2-((1-(戊-4-炔-1-基)-1H-咪唑-4-基)乙炔基)-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草 (82mg, 63%收率)。ESI-MS:454.11。

[0890] 步骤3:向Schlenk管中加入CuI (3.8mg)、Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (7mg)、3-苄基-9-甲基-2-((1-(戊-4-炔-1-基)-1H-咪唑-4-基)乙炔基)-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草 (20mg, 0.044mmol) 和3-(7-氟-4-碘-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二

酮 (17mg, 0.044mmol)、TH (2mL) 和 Et_3N (0.5mL)。将反应混合物在 70℃ 加热 12 小时。将反应混合物冷却并用 EtOAc 和盐水处理。将有机层分离、干燥并蒸发。将残余物进行 HPLC 纯化, 得到标题化合物 (7.8mg, 25% 收率)。ESI-MS: 714.20。

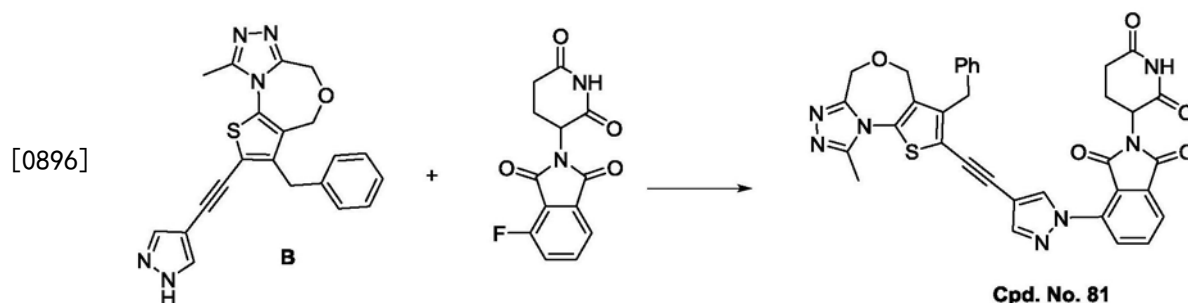
[0891] 实施例 35

[0892] 2-((1H-吡唑-4-基)乙炔基)-3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草的合成



[0894] 向 Schlenk 管中加入 CuI (9.5mg)、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (35mg)、化合物 A (188mg, 0.5mmol)、4-乙炔基-1H-吡唑 (84mg, 1.0mmol)、DMF (2mL) 和 Et_3N (0.5mL)。将反应混合物在 80℃ 加热 12 小时。将反应混合物冷却并用 EtOAc 和盐水处理。将有机层分离、干燥并蒸发。将残余物进行 HPLC 纯化, 得到化合物 B (140mg, 72% 收率)。

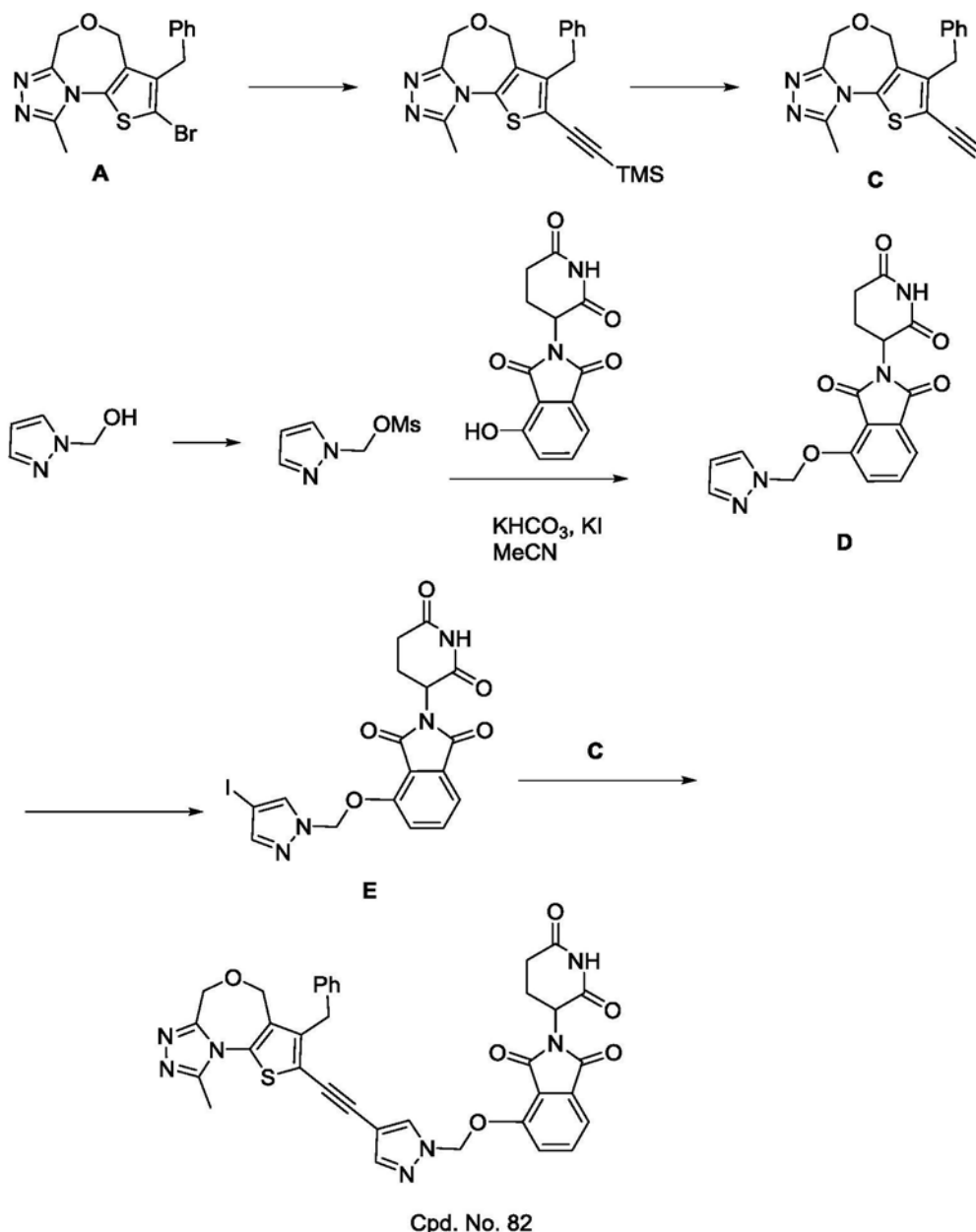
[0895] 4-(4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成



[0897] 向化合物 B 的 TFA 盐 (20mg, 0.05mmol) 和 2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-4-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (20mg, 0.07mmol) 的 DMF (1mL) 溶液中加入 DIPEA (0.52mL, 3mmol)。将反应混合物在 90℃ 加热 12 小时。将反应混合物冷却并用 EtOAc 和盐水处理。将有机层分离、干燥并蒸发。将残余物进行 HPLC 纯化, 得到化合物 81 (5.1mg, 17% 收率)。

[0898] 实施例 36

[0899] 4-((4-((3-苄基-9-甲基-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草-2-基)乙炔基)-1H-吡唑-1-基)甲氧基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成



[0900]

[0901] 向Schlenk管中加入CuI (9.5mg)、Pd (Ph₃P)₂Cl₂ (35mg)、化合物A (188mg, 0.5mmol)、TMS乙炔 (98mg, 1.0mmol)、DMF (2mL) 和Et₃N (0.5mL)。将反应混合物在80℃加热12小时。将反应混合物冷却并用EtOAc和盐水处理。将有机层分离、干燥并蒸发。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 得到TMS中间体。将TMS中间体用2mL无水THF中的TBAF (0.6mmol) 处理15分钟。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 得到化合物C (115mg, 17%收率)。

[0902] 向(1H-吡唑-1-基) 甲醇 (196mg, 2mmol) 的DCE (2mL) 溶液中加入甲磺酰氯 (4mmol)。将混合物在0℃下搅拌10分钟, 然后缓慢加入Et₃N (6mmol)。在室温下搅拌30分钟后, 除去所有挥发物。向残余物中加入3-(4-羟基-1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮 (520mg, 2mmol)、KHCO₃ (400mg, 4mmol)、KI (10mg) 和4mL CH₃CN。将混合物加热回流过夜。将残余物在硅胶上进行色谱分离, 得到化合物D (210mg, 31%收率)。

[0903] 向化合物D (210mg, 0.62mmol) 的乙酸 (4mL) 溶液中加入NIS (321mg, 0.75mmol)。将反应搅拌1小时, 然后浓缩。将残余物通过HPLC纯化, 得到化合物E (156mg, 54%)。ESI-MS:

481.05。

[0904] 向Schlenk管中加入CuI (2mg)、Pd (Ph₃P)₂Cl₂ (4mg)、化合物C (20mg, 0.06mmol)、化合物E (28mg, 0.06mmol)、DMF (2mL) 和Et₃N (0.5mL)。将反应混合物在80℃加热12小时。将反应混合物冷却并用EtOAc和盐水处理。将有机层分离、干燥并蒸发。将残余物进行HPLC纯化, 得到化合物82 (25mg, 64%收率)。ESI-MS: 674.05。

[0905] 实施例37

[0906] 体外活性

[0907] 使用 **CellTiter-Glo®** Luminescent Cell Viability Assay测定本公开的代表性化合物的细胞生长抑制活性。参见表4。将细胞以2,000个细胞/孔的密度接种在具有连续稀释的化合物的384孔白色不透明细胞培养板中, 并在37℃、95%空气和5%CO₂的气氛中孵育4天。使用 **CellTiter-Glo®** Luminescent Cell Viability Assay Kit (Promega, Madison, WI) 根据制造商的说明书测定细胞活力。简而言之, 向每个孔中加入体积与细胞培养基体积相等的 **CellTiter-Glo®** 试剂, 然后将板在室温下孵育10-20分钟。使用Tecan Infinite M1000多模酶标仪 (Tecan, Morrisville, NC) 测量发光信号。使用GraphPad Prism 5软件 (GraphPad Software, La Jolla, CA) 计算半数最大抑制浓度 (IC₅₀)。

[0908] 表4

[0909]

化合物 编号	MDA-MB-231 IC ₅₀ (nM)	MOLM-13 IC ₅₀ (nM)	RS-4,11 IC ₅₀ (nM)
1	1703	804	
2	223	34.6	
3	49	2.6	
4	12.8	0.8	
5	6.1	0.7	
6	64	60	
7	0.8	0.7	0.03
8	1486	118	
9	4.7	1.1	
10	34	2.6	
11	2.3	0.4	
12	>1000	>1000	>1000
13	58	20	1.8
14	9.3	8.7	0.43
15	25	7.5	0.2
16	0.29	0.9	0.10
17	0.21	0.5	0.06
18	1.5	1.0	0.03

[0910]

19	12	2.7	0.06
20	16	3.8	0.7
21	60	15.7	3.0
22	<0.015	0.85	0.11
45	3.2	3.2	<0.1
46	2.4	2.8	<0.1
47	2.3	1.8	<0.1
48	0.33	1.7	0.22
49	5.5	9.6	0.56
50	>100	>10	>1

[0911] 实施例38

[0912] RS4;11和MOLM-13白血病细胞中的BET蛋白降解

[0913] 对于RS4;11细胞(参见图1)和MOLM-13细胞(参见图2),分别用指定浓度的化合物处理细胞2.5小时和3小时。化合物A是((S)-3-苄基-6,9-二甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙炔基)-4H,6H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]氧氮杂草)。参见美国申请号62/295,271的化合物85。

[0914] 将收集的细胞在裂解缓冲液[1%CHAPS,150mM NaCl,20mM Tris-HCl,1mM.EDTA,1mM EGTA和COMPLETE蛋白酶抑制剂(Roche)]中在冰上裂解30分钟。使用Bio-Rad蛋白质测定染料试剂测定蛋白质浓度。在4-20%Novex凝胶(Invitrogen)上分离全肿瘤裂解物(20μg)。将分离的蛋白质转移到PVDF膜(BIO-RAD)上,然后将PVDF膜用5%Blotting-Grade Blocker(BIO-RAD)在室温下印迹1小时。使用的一抗是BRD4兔多克隆抗体[Bethyl Laboratories,Inc,货号#A301]和BRD2抗体。

[0915] 使用BIO-RAD Clarity Western ECL Substrates(BIO-RAD)和HyBlot CL膜(Denville)来显示信号并使用SRX-101A桌面处理器(Konica Minolta)检测。

[0916] 实施例39

[0917] RS4;11异种移植模型

[0918] 化合物制备

[0919] 将化合物7和11溶解于10%PCP[10%PEG400(Sigma)、3%Cremophor(Sigma)和87%PBS(Gibco)]中。在使用前检查药物溶液的pH,并用0.5N NaOH调节至pH 6.5至8.0之间,用于IV(静脉内)施用。

[0920] 细胞培养

[0921] 将RS4;11细胞维持在37℃、95%空气、5%二氧化碳的补充有10%胎牛血清、100单位/ml青霉素和100单位/ml链霉素(GIBCO™,Invitrogen Corp.)的改良MEM(Richter's

Mod.) 中,每周传代两次。

[0922] 异种移植肿瘤细胞注射

[0923] 用胰蛋白酶 (0.05%) -EDTA (0.53mM) (GIBCO™, Invitrogen Corp.) 收获用于异种移植的肿瘤细胞,加入生长培养基并将细胞置于冰上。细胞用1×PBS (GIBCO™, Invitrogen Corp.) 洗涤一次,并重悬于PBS中。在PBS中洗涤后,将细胞重悬于1:1PBS和Matrigel (BD Biosciences, Invitrogen Corp.) 的冰冷混合物中,使最终的Matrigel蛋白浓度为5mg/ml。使用25号针头将0.1ml的 5×10^6 个细胞皮下(s.c.)注射到每只小鼠的侧翼区域。将所有肿瘤接种到SCID小鼠(细胞株:236)C.B-17SCID, Charles River。

[0924] 异种移植肿瘤生长和体重监测

[0925] 使用卡尺以两个维度测量在小鼠中生长的肿瘤的尺寸。肿瘤体积(mm^3) = $(A \times B^2) / 2$, 其中A和B分别是肿瘤长度和宽度(mm)。在治疗期间,每周测量三次肿瘤体积和体重。停止治疗后,每周至少测量一次肿瘤体积和体重。

[0926] 毒性和终点的评估

[0927] 不允许肿瘤超过动物总体重的10%。如果动物有两个或更多肿瘤,则不允许所有肿瘤的总重量超过动物总体重的10%。在实验期结束时或当肿瘤大小接近总体重的10%时,对动物实施安乐死。将表现出严重病态或体重减轻超过20%体重的动物实施安乐死。

[0928] 体内抗肿瘤效力的测定

[0929] 在治疗开始之前,使肿瘤体积增长至100-200 mm^3 ,此时应该已经很好地建立了向肿瘤供应的血管。将具有可接受大小范围内的肿瘤的小鼠随机分成7只小鼠的治疗组。在每周的第1、3和5天以10mg/kg静脉内施用化合物7和11,持续两周。对照组仅接受溶媒。参见图3。在每周的第1、3和5天以5mg/kg静脉内施用化合物16、18、22和48,持续两周。对照组仅接受溶媒。参见图4。

[0930] 使用类似技术在RS4;11和其他异种移植模型中测试本公开的代表性化合物。参见图5-12。图13显示了化合物22在MDA-MB-231TNBC模型中引起的动物体重变化。

[0931] 实施例40

[0932] 在白血病细胞系中的体外测试

[0933] 如实施例35中所述,使用CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay在多种白血病细胞系中测试了化合物18和19。参见表5。

[0934] 表5

[0935]

	IC ₅₀ (nM)	
细胞系	化合物 19	化合物 18
MV4;11	0.46 ± 0.1	0.06 ± 0.006
RS4;11	0.8 ± 0.1	0.004 ± 0.001
MOLM16	0.15 ± 0.06	< 0.01
HL60	0.97 ± 0.08	0.003 ± 0.001
MV4;11	0.46 ± 0.1	0.06 ± 0.006
AML5	0.84 ± 0.14	< 0.01

[0936]

MonoMac6	1.8 ± 0.3	0.014 ± 0.004
AML3	2.44 ± 0.22	0.03 ± 0.006
KG1	3.99 ± 0.18	0.047 ± 0.02
MOLM13	7.6 ± 0.9 nM	0.5 ± 0.03 nM

[0937] 实施例41

[0938] 在三阴性乳腺癌细胞系中的体外测试

[0939] 使用WST-8细胞生长测定法在多种三阴性乳腺癌细胞系中测试了化合物7和18。参见表6。

[0940] 表6

[0941]

	WST-8 细胞生长抑制测定中的 IC ₅₀ (nM)	
细胞系	化合物 7	化合物 18
MDA-MB-231	1.2±0.13	0.76±0.08
MDA-MB-468	2.46±0.07	0.78±0.06
MDA-MB-157	0.29±0.02	0.06±0.01
MDA-MB-474	1.09±0.06	0.31±0.01
HBL100	1.7 ± 0.15	0.84±0.14
MDA-MB-453	1.02±0.03	0.25±0.04
MDA-MB-436	2.24 ± 0.3	1.52±0.21

[0942] 应理解,前述实施方案和示例并非旨在限制本公开的范围,并且本文提出的权利要求旨在涵盖所有实施方案和示例,无论是否在本文中明确呈现。

[0943] 本文引用的所有专利和出版物均通过引用整体并入。

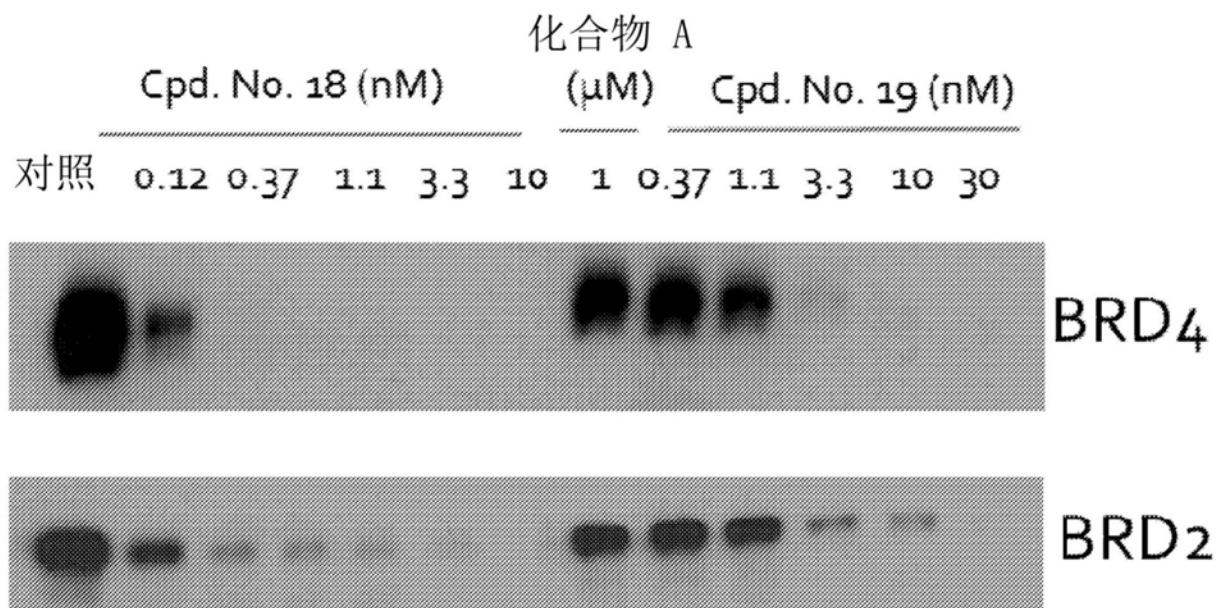


图1

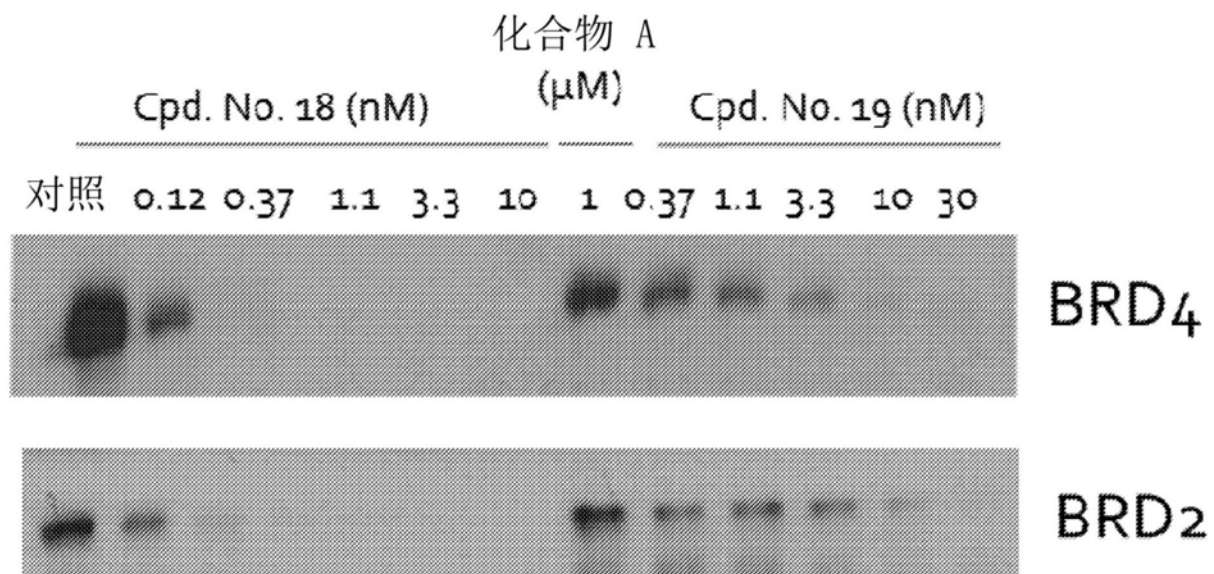


图2

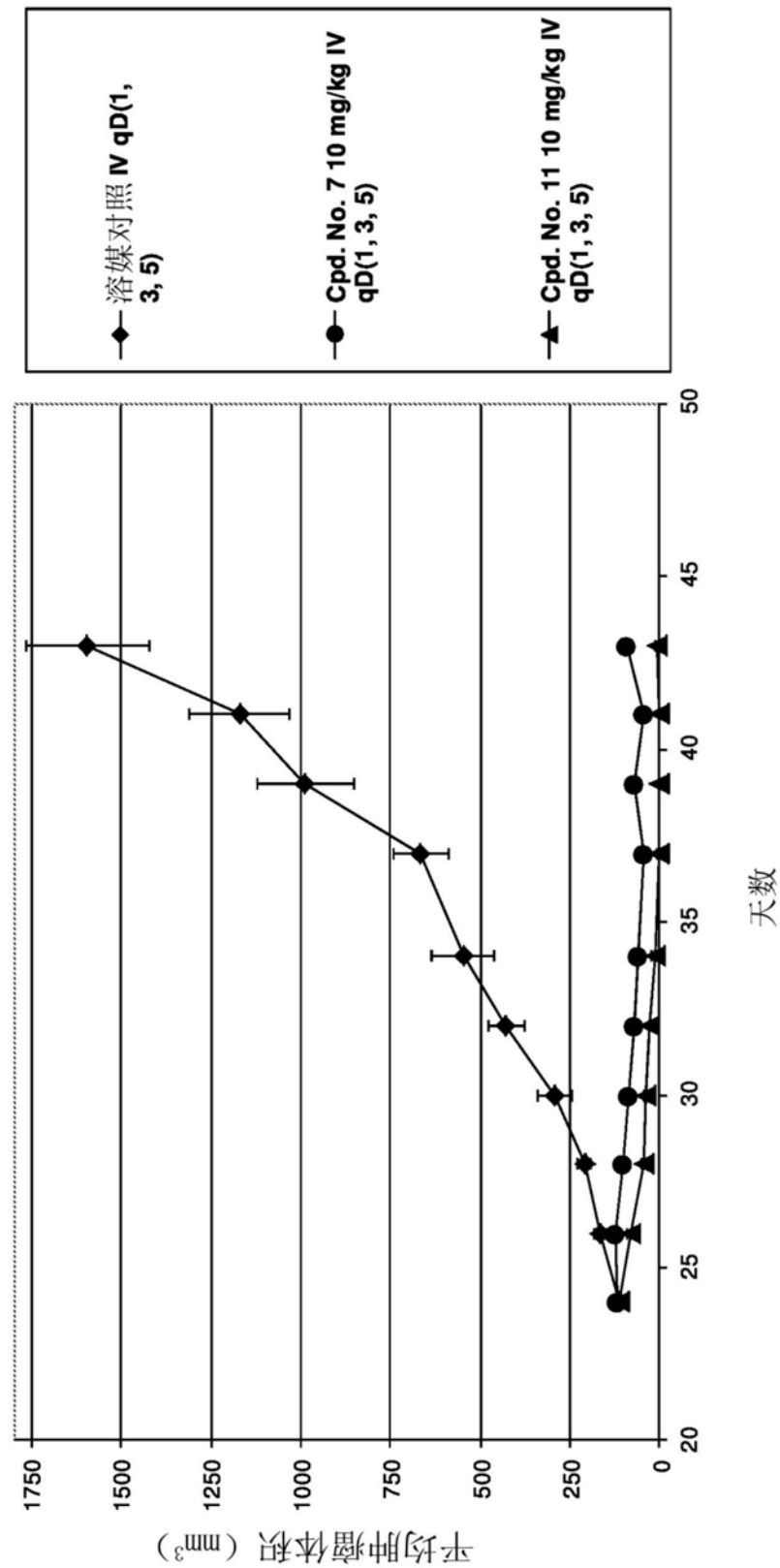


图3

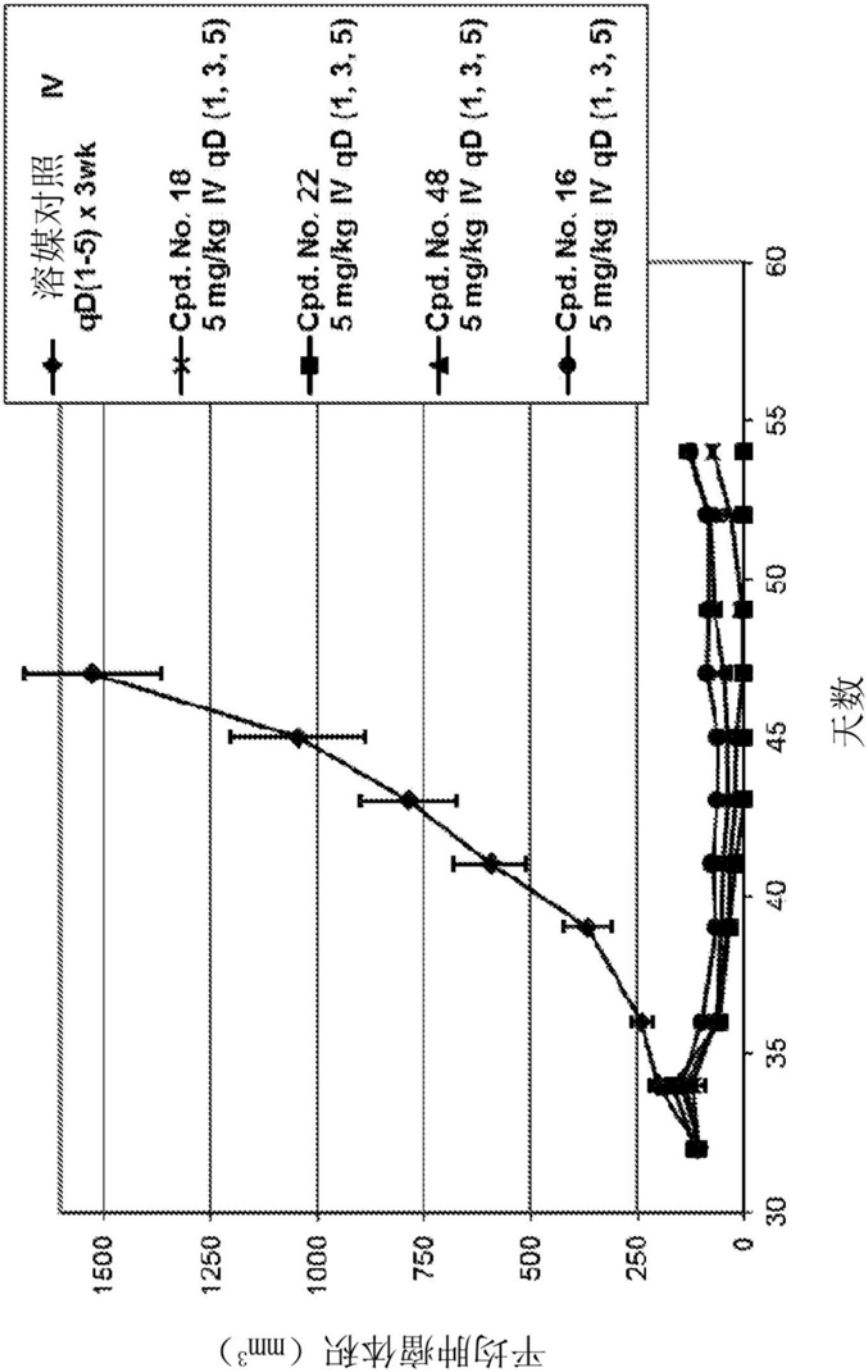


图4

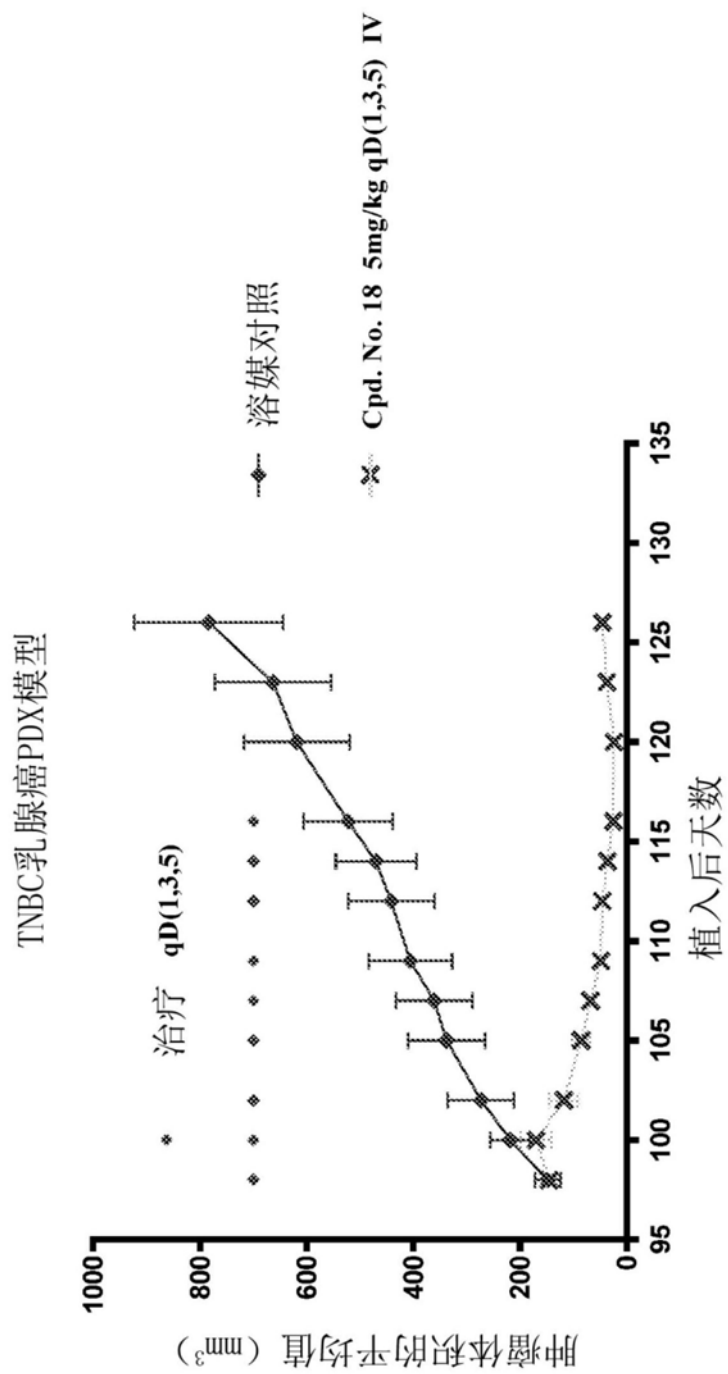


图5

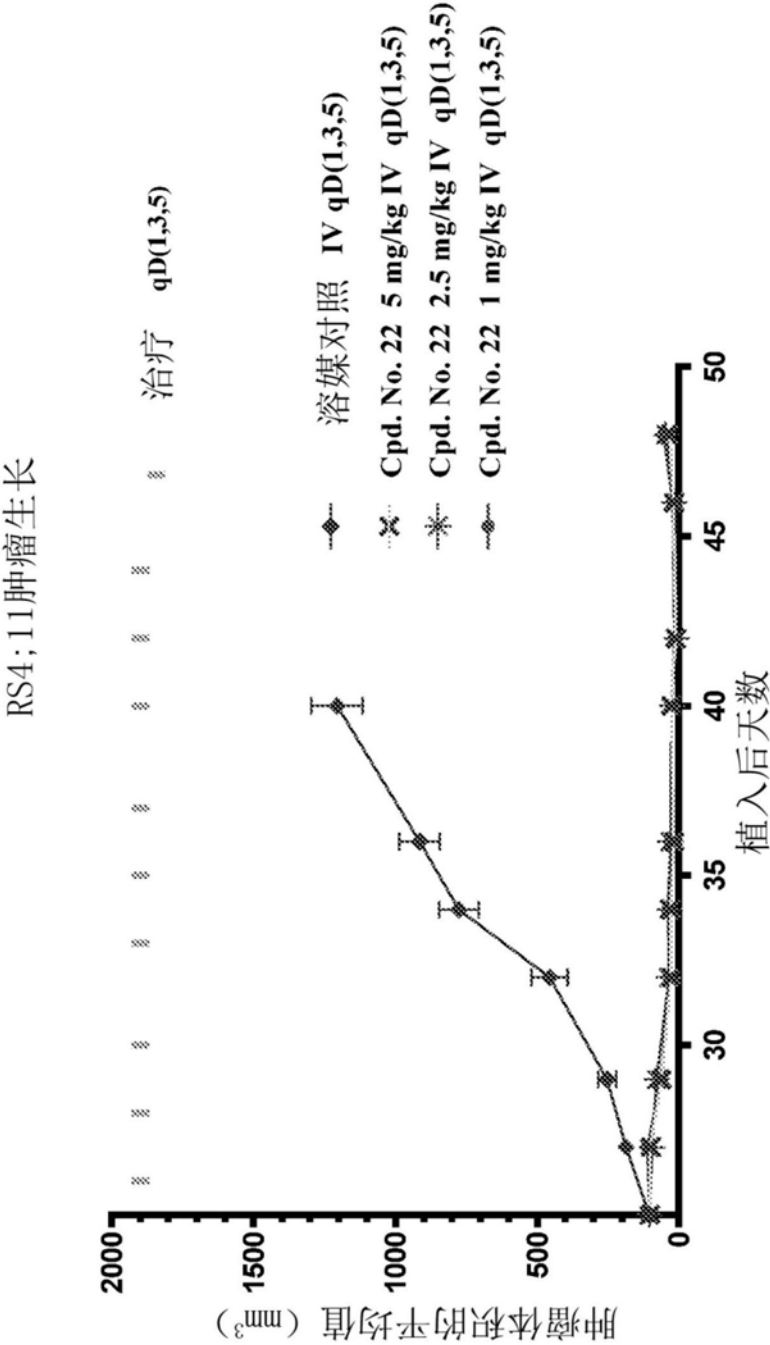


图6

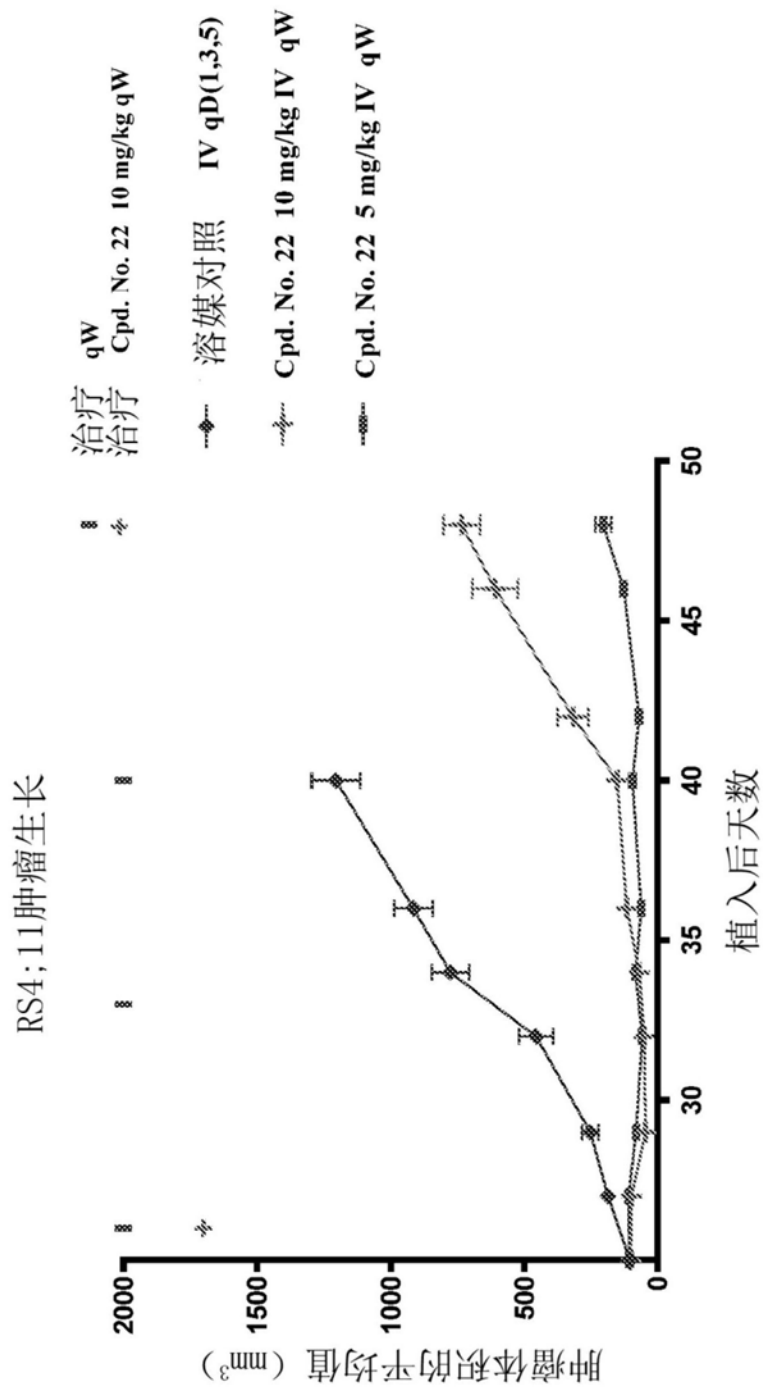


图7

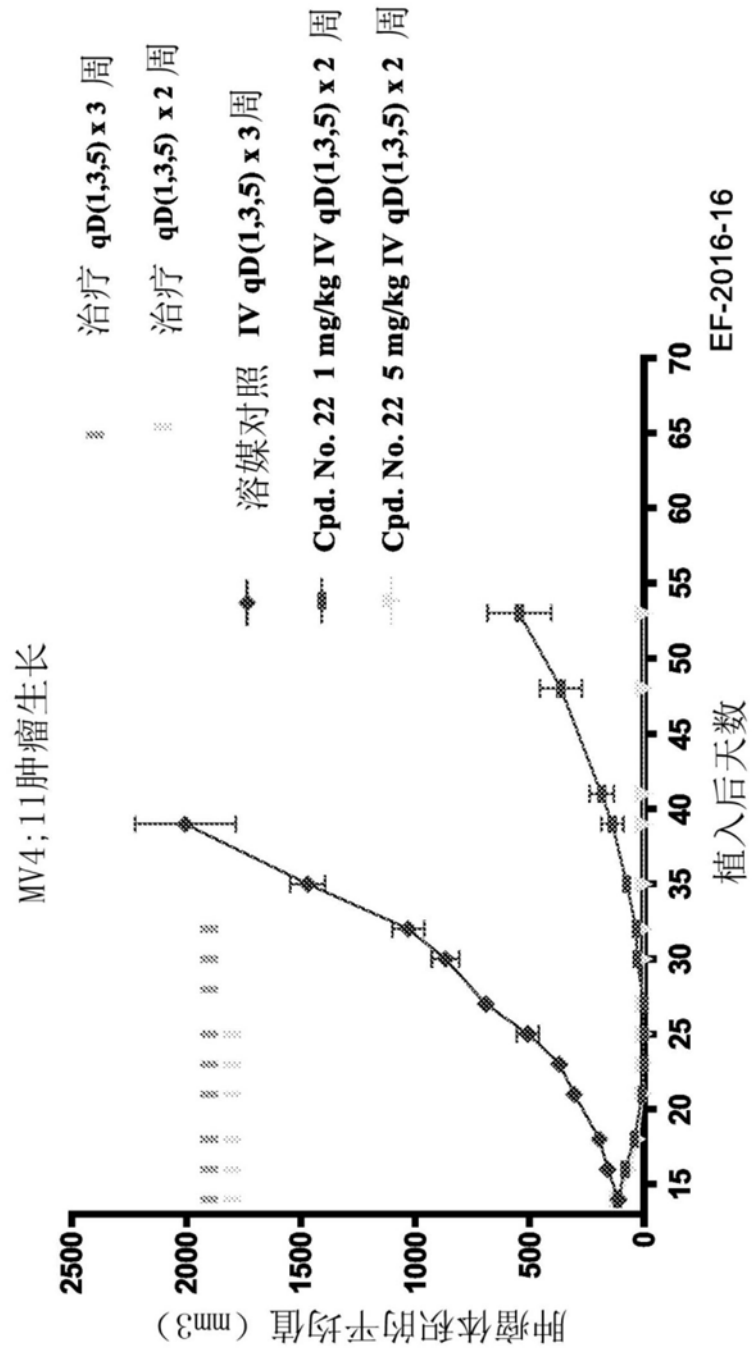


图8

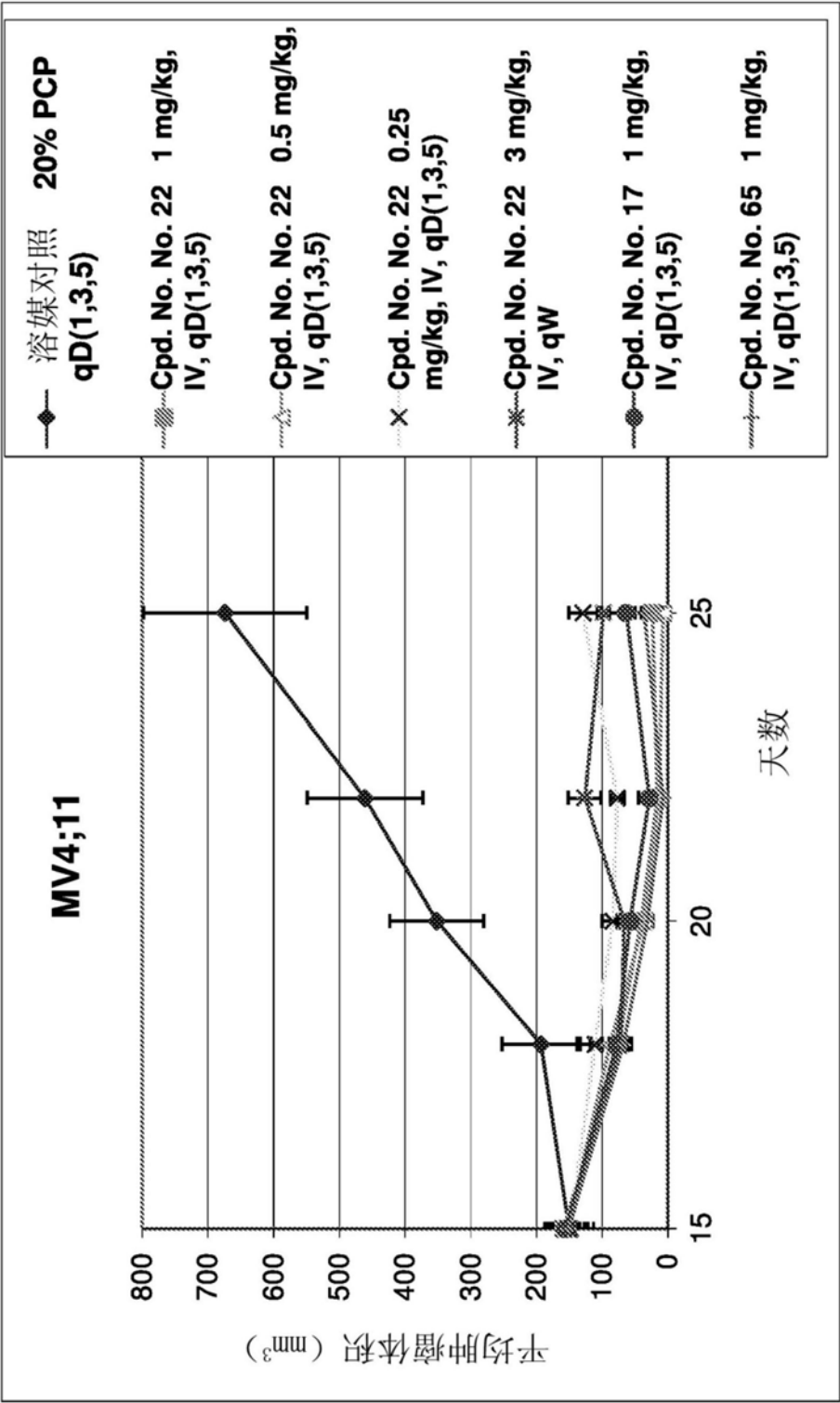


图9

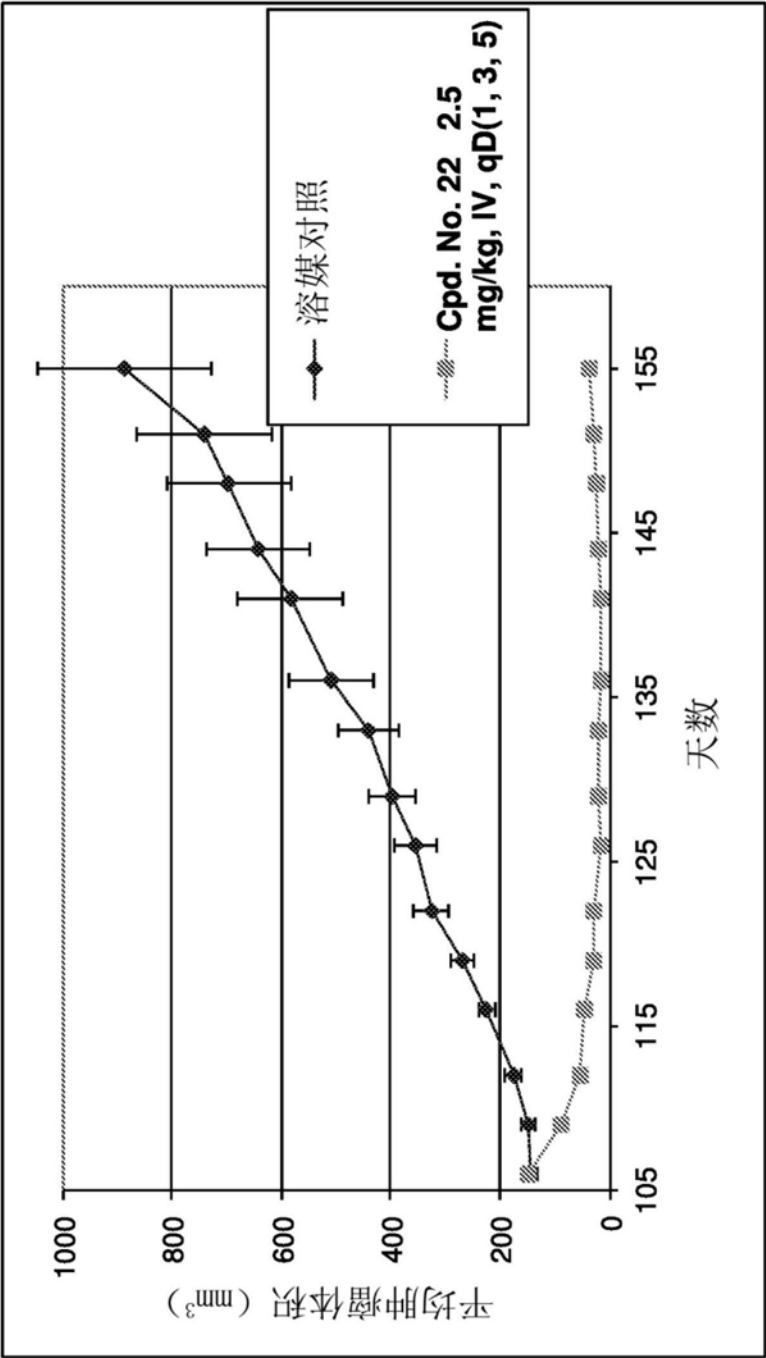


图10

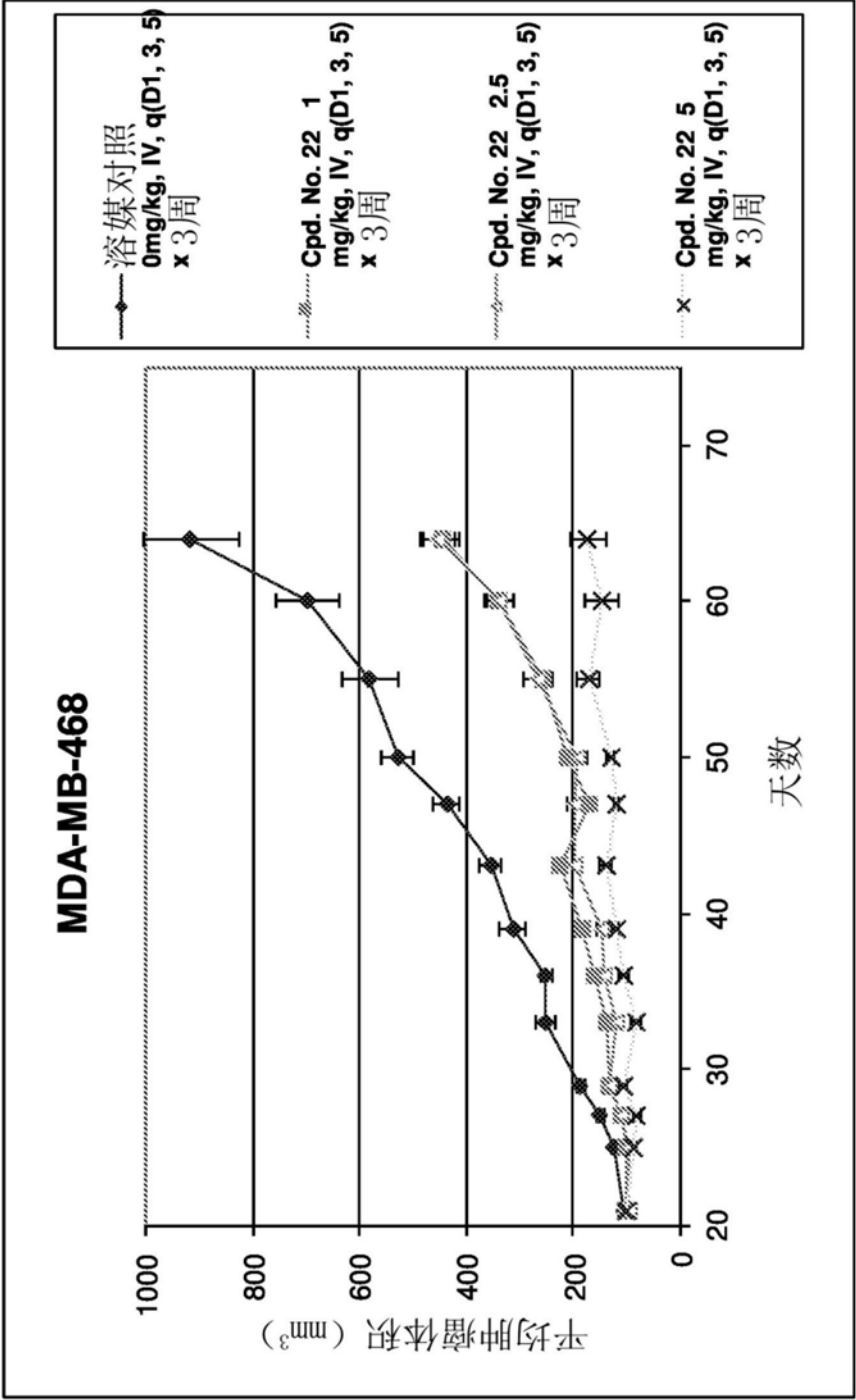


图11

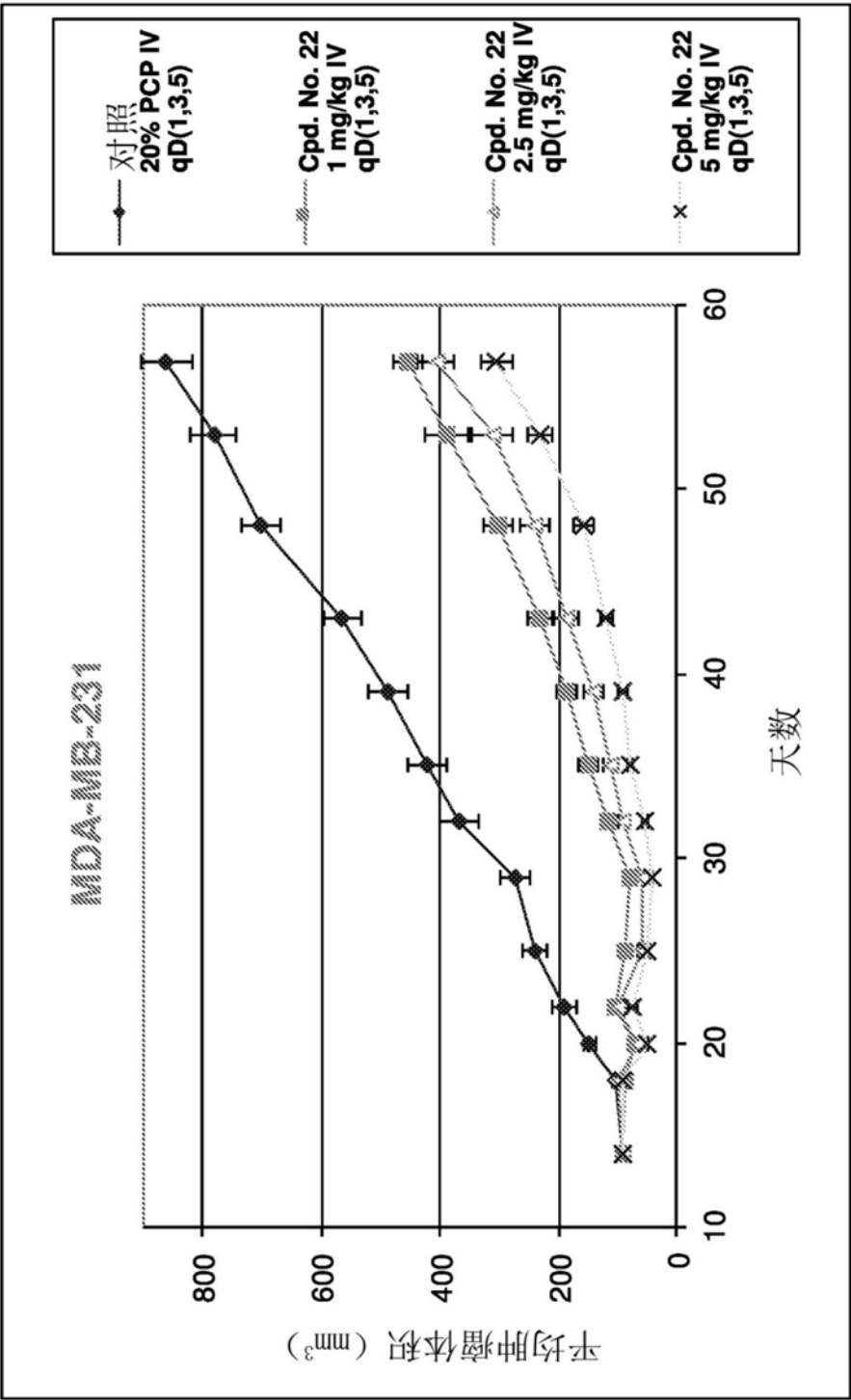


图12

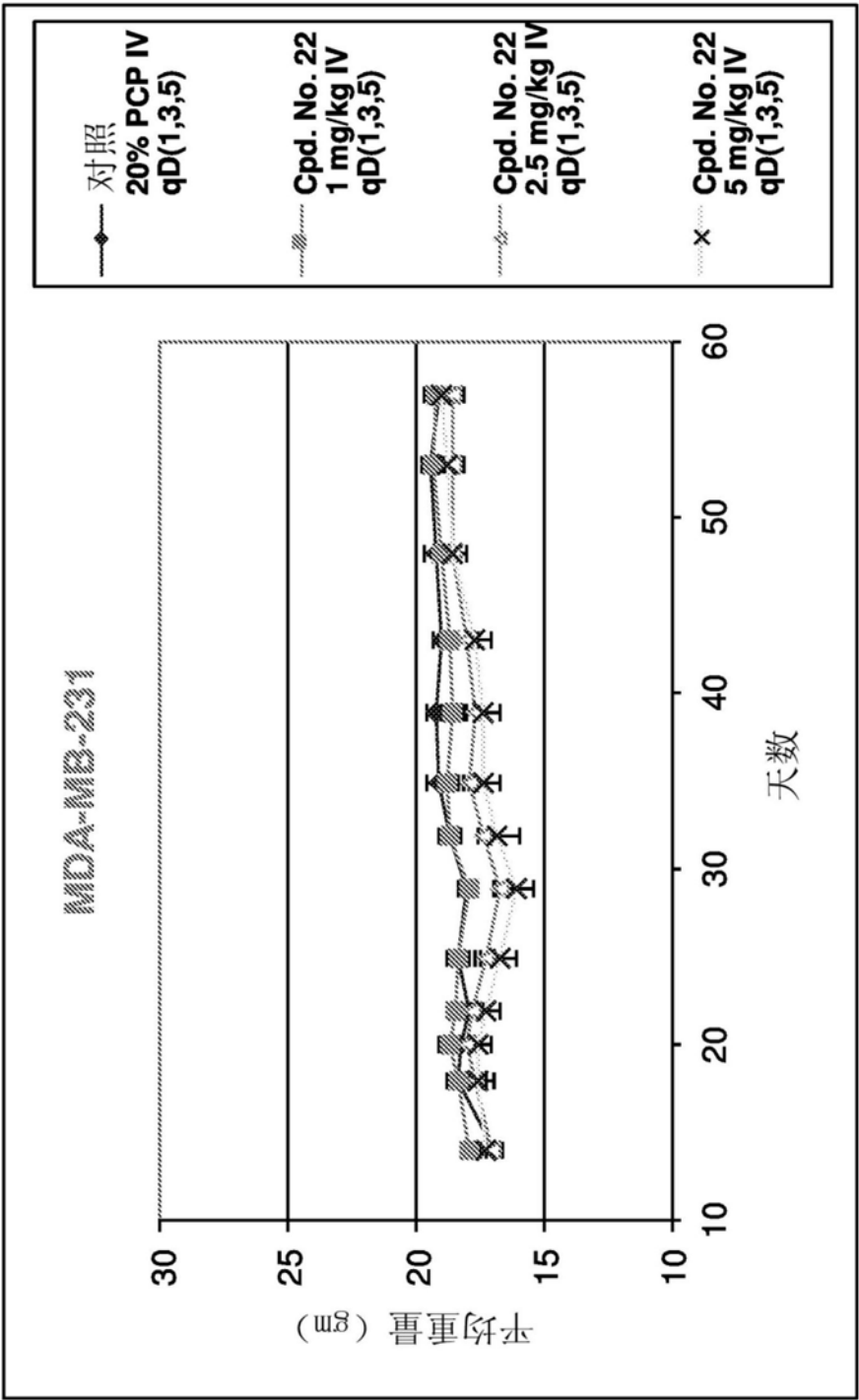


图13