(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119836416 A
(43)申请公布日 2025.04.15

(21)申请号 202380059040.0
(22)申请日 2023.06.16
(30)优先权数据
63/366,484 2022.06.16 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.02.11
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/068555 2023.06.16
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/245150 EN 2023.12.21
(71)申请人 普莱鲁德疗法有限公司
地址 美国
(72)发明人 萨拉·波利 安德鲁·W·贝斯金 安德鲁·保罗·库姆斯
(74)专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司 11219
专利代理师 刘慧 金海霞
(51)Int.Cl.
C07D 261/20(2006.01)
C07D 413/04(2006.01)
C07D 413/12(2006.01)
C07D 417/12(2006.01)
A61K 31/423(2006.01)
A61K 31/4245(2006.01)
A61K 31/428(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

权利要求书12页 说明书98页

(54)发明名称

具有泛素连接酶结合部分的靶向KAT6的化合物

(57)摘要

本申请提供了包含靶蛋白结合部分和E3泛素连接酶结合部分的双官能化合物,以及相关使用方法。

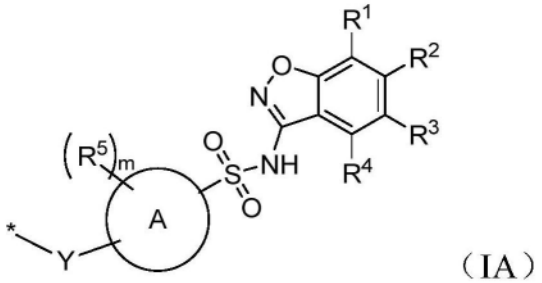
CN 119836416 A

1.一种式(I)化合物：

ULM-PTM　　(I)

或其药学上可接受的盐或溶剂化物，

其中PTM为式IA的部分：



（IA）

其中

Y为共价键或连接PTM和ULM的化学部分；

*为与ULM的连接点；

环A为C_6-C_{10}元芳基或5-10元杂芳基；

R^1为H或任选地被甲基取代的5-6元杂芳基；

R^2为H或任选地被以下取代的-$(C(R^8)_2)_n$-(5-9元杂芳基)：卤素、C_1-C_3烷基、-CH_2OH或-OH；

R^3为H或卤素、C_1-C_4烷基、环丙基、卤代烷基、C_1-C_4烷氧基或卤代烷氧基；

R^4为H或卤素、C_1-C_4烷基、环丙基、C_1-C_4烷氧基或-O-环丙基；

每个R^5独立地为H、卤素、氧代、-OH、-CN、-NO_2、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_2-C_6炔基、$C_{0-}C_1$烷芳基、$C_{0-}C_1$烷杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基、-OR^a、-SR^a、-NR^cR^d、-NR^aR^c、-C(O)R^b、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^cR^d、-S(O)R^b、-S(O)$_2NR^cR^d$、-S(O)(=NR^b)R^b、-SF_5、-P(O)R^bR^b、-P(O)(OR^b)(OR^b)、-B(OR^d)(OR^c)或-S(O)$_2R^b$；

每个R^a独立地为H、-C(O)R^b、-C(O)OR^c、-C(O)NR^cR^d、-C(=NR^b)NR^bR^c、-C(=NOR^b)NR^bR^c、-C(=NCN)NR^bR^c、-P(OR^c)$_2$、-P(O)R^cR^b、-P(O)OR^cOR^b、-S(O)R^b、-S(O)NR^cR^d、-S(O)$_2R^b$、-S(O)$_2NR^cR^d$、SiR^b_3、-C_1-C_{10}烷基、-C_2-C_{10}烯基、-C_2-C_{10}炔基、芳基、环烷基、环烯基、杂芳基、杂环烷基或杂环烯基；

每个R^b独立地为H、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_2-C_6炔基、芳基、环烷基、环烯基、杂芳基、杂环烷基或杂环烯基；

每个R^c或R^d独立地为H、-C_1-C_{10}烷基、-C_2-C_6烯基、-C_2-C_6炔基、-OC_1-C_6烷基、-O-环烷基、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基；或

R^c和R^d与其两者均连接的原子一起形成单环或多环杂环烷基，或单环或多环杂环烯基；

每个R^8独立地为H、卤素或C_1-C_4烷基；

m为0、1、2、3或4；

n为0或1；并且

ULM为与Cereblon E3泛素连接酶结合的小分子E3泛素连接酶结合部分。

2.根据权利要求1所述的化合物，其中Y为连接PTM和ULM的化学部分。

3.根据权利要求1或权利要求2所述的化合物，其中R^1为H。

4.根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中R^2为H。

5.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R^2为任选地被以下取代的-(C(R^8)$_2$)$_n$-(5-9元杂芳基):卤素、C_1-C_3烷基、-CH_2OH或-OH。

6.根据权利要求5所述的化合物,其中R^2为任选地被以下取代的-(C(R^8)$_2$)$_n$-(5-6元杂芳基):卤素、C_1-C_3烷基、-CH_2OH或-OH。

7.根据权利要求6所述的化合物,其中所述5-6元杂芳基为吡唑、吡咯、吡啶或哒嗪。

8.根据权利要求6所述的化合物,其中所述5-6元杂芳基为吡唑。

9.根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中n为0。

10.根据权利要求1至8中任一项所述的化合物,其中n为1。

11.根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中R^3为H。

12.根据权利要求1至10中任一项所述的化合物,其中R^3为卤素。

13.根据权利要求1至10中任一项所述的化合物,其中R^3为C_1-C_4烷基。

14.根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中R^4为H。

15.根据权利要求1至13中任一项所述的化合物,其中R^4为C_1-C_4烷基。

16.根据权利要求1至13中任一项所述的化合物,其中R^4为C_1-C_4烷氧基。

17.根据权利要求16所述的化合物,其中R^4为甲氧基。

18.根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中环A为C_6-C_{10}芳基。

19.根据权利要求18所述的化合物,其中环A为苯基。

20.根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中每个R^5为H。

21.根据权利要求1至19中任一项所述的化合物,其中至少一个R^5为H。

22.根据权利要求1至19中任一项所述的化合物,其中每个R_5为C_1-C_4烷氧基。

23.根据权利要求1至19中任一项所述的化合物,其中至少一个R_5为C_1-C_4烷氧基。

24.根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中m为0。

25.根据权利要求1至23中任一项所述的化合物,其中m为1。

26.根据权利要求1至23中任一项所述的化合物,其中m为2。

27.根据权利要求1至23中任一项所述的化合物,其中m为3。

28.根据权利要求1至23中任一项所述的化合物,其中m为4。

29.根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中每个R^8为H。

30.根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中Y由下式表示:

-(A)$_q$-,

其中:

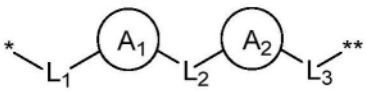
q为1至14的整数;

每个A独立地选自由以下组成的组:$CR^{1a}R^{1b}$、O、S、SO、SO_2、NR^{1c}、SO_2NR^{1c}、$SONR^{1c}$、SO(=NR^{1c})、SO(=NR^{1c})NR^{1d}、$CONR^{1c}$、$NR^{1c}CONR^{1d}$、$NR^{1c}C(O)O$、$NR^{1c}SO_2NR^{1d}$、CO、CR^{1a}=CR^{1b}、C≡C、$SiR^{1a}R^{1b}$、$P(O)R^{1a}$、$P(O)OR^{1a}$、$(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}O(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}S(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}NR^{1c}(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、$NR^{1c}C$(=NCN)$NR^{1d}$、$NR^{1c}C$(=NCN)、$NR^{1c}C$(=$CNO_2$)$NR^{1d}$、任选地被0-6个$R^{1a}$或$R^{1b}$基团取代的3-11元环烷基、任选地被0-6个$R^{1a}$或$R^{1b}$基团取代的3-11元杂环基、任选地被0-6个$R^{1a}$或$R^{1b}$基团取代的芳基或任选地被0-6个$R^{1a}$或$R^{1b}$基团取代的杂芳基,

其中R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}和R^{1e}各自独立地为-H、-卤代、-C_1-C_8烷基、-O-C_1-C_8烷基、-C_1-C_6卤代烷基、-S-C_1-C_8烷基、-NHC_1-C_8烷基、-N(C_1-C_8烷基)2、3-11元环烷基、芳基、杂芳基、3-11元杂环基、-O-(3-11元环烷基)、-S-(3-11元环烷基)、NH-(3-11元环烷基)、N(3-11元环烷基)$_2$、N-(3-11元环烷基)(C_1-C_8烷基)、-OH、-NH_2、-SO_2C_1-C_8烷基、-SO_2-芳基、-SO_2-杂芳基、SO(NH)C_1-C_8烷基、P(O)(OC_1-C_8烷基)(C_1-C_8烷基)、-P(O)(OC_1-C_8烷基)$_2$、-C≡C-C_1-C_8烷基、-C≡CH、-CH=CH(C_1-C_8烷基)、-C(C_1-C_8烷基)=CH(C_1-C_8烷基)、-C(C_1-C_8烷基)=C(C_1-C_8烷基)$_2$、-Si(OH)$_3$、-Si(C_1-C_8烷基)$_3$、-Si(OH)(C_1-C_8烷基)$_2$、-C(O)C_1-C_8烷基、-C(O)OC_1-C_8烷基、-CO_2H、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-NO_2、-SF_5、-SO_2NHC_1-C_8烷基、-SO_2N(C_1-C_8烷基)$_2$、-SO(NH)NHC_1-C_8烷基、-SO(NH)N(C_1-C_8烷基)$_2$、-SONHC_1-C_8烷基、-SON(C_1-C_8烷基)$_2$、-CONHC_1-C_8烷基、-CON(C_1-C_8烷基)$_2$、-N(C_1-C_8烷基)CONH(C_1-C_8烷基)、-N(C_1-C_8烷基)CON(C_1-C_8烷基)$_2$、-NHCONH(C_1-C_8烷基)、-NHCON(C_1-C_8烷基)$_2$、-$NHCONH_2$、-N(C_1-C_8烷基)SO_2NH(C_1-C_8烷基)、-N(C_1-C_8烷基)SO_2N(C_1-C_8烷基)$_2$、-$NHSO_2$NH(C_1-C_8烷基)、-$NHSO_2$N(C_1-C_8烷基)$_2$或-$NHSO_2NH_2$;并且其中R^{1a}或R^{1b}各自独立地可以任选地与其它基团连接以形成任选地被0-4个R^{1e}基团取代的环烷基和/或杂环基部分。

31.根据权利要求30所述的化合物,其中q为1至5的整数。

32.根据权利要求1至29中任一项所述的化合物,其中Y为



其中

**为与PTM的连接点;

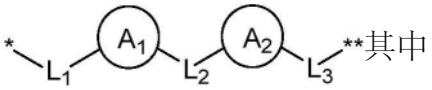
L_1、L_2、和L_3各自独立地为键、$CR^{1a}R^{1b}$、O、S、SO、SO_2、NR^{1c}、SO_2NR^{1c}、$SONR^{1c}$、SO(=NR^{1c})、SO(=NR^{1c})NR^{1d}、$CONR^{1c}$、$NR^{1c}CONR^{1d}$、NR^{1c}C(O)O、$NR^{1c}SO_2NR^{1d}$、CO、CR^{1a}=CR^{1b}、C≡C、Si$R^{1a}R^{1b}$、P(O)R^{1a}、P(O)OR^{1a}、$(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$O$(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$S$(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}NR^{1c}(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、$NR^{1c}$C(=NCN)$NR^{1d}$、$NR^{1c}$C(=NCN)、$NR^{1c}$C(=$CNO_2$)$NR^{1d}$;

环A_1和环A_2各自独立地为任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基、任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基、任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的芳基或任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的杂芳基,

其中R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}和R^{1e}各自独立地为-H、卤素、-C_1-C_8烷基、-O-C_1-C_8烷基、-C_1-C_6卤代烷基、-S-C_1-C_8烷基、-NHC_1-C_8烷基、-N(C_1-C_8烷基)2、3-11元环烷基、芳基、杂芳基、3-11元杂环基、-O-(3-11元环烷基)、-S-(3-11元环烷基)、NH-(3-11元环烷基)、N(3-11元环烷基)$_2$、N-(3-11元环烷基)(C_1-C_8烷基)、-OH、-NH_2、-SH、-SO_2C_1-C_8烷基、-SO_2-芳基、-SO_2-杂芳基、SO(NH)C_1-C_8烷基、P(O)(OC_1-C_8烷基)(C_1-C_8烷基)、-P(O)(OC_1-C_8烷基)$_2$、-C≡C-C_1-C_8烷基、-C≡CH、-CH=CH(C_1-C_8烷基)、-C(C_1-C_8烷基)=CH(C_1-C_8烷基)、-C(C_1-C_8烷基)=C(C_1-C_8烷基)$_2$、-Si(OH)$_3$、-Si(C_1-C_8烷基)$_3$、-Si(OH)(C_1-C_8烷基)$_2$、-C(O)C_1-C_8烷基、-C(O)OC_1-C_8烷基、-CO_2H、-CN、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-NO_2、-SF_5、-SO_2NHC_1-C_8烷基、-SO_2N(C_1-C_8烷基)$_2$、-SO(NH)NHC_1-C_8烷基、-SO(NH)N(C_1-C_8烷基)$_2$、-SONHC_1-C_8烷基、-SON(C_1-C_8烷基)$_2$、-CONHC_1-C_8烷基、-CON(C_1-C_8烷基)$_2$、-N(C_1-C_8烷基)CONH(C_1-C_8烷基)、-N(C_1-C_8烷基)CON(C_1-C_8烷基)$_2$、-NHCONH(C_1-C_8烷基)、-NHCON(C_1-C_8烷基)$_2$、-$NHCONH_2$、-N(C_1-C_8烷基)SO_2NH(C_1-C_8烷基)、-N(C_1-C_8烷基)SO_2N(C_1-C_8烷基)$_2$、-$NHSO_2$NH(C_1-C_8烷基)、-$NHSO_2$N(C_1-C_8烷基)$_2$或-$NHSO_2NH_2$;并且其中R^{1a}或R^{1b}各自独立地可以任选地与其它基团连接以形成任选地被0-4个R^{1e}基团取代的环烷基

和/或杂环基部分。

33.根据权利要求1至29中任一项所述的化合物,其中Y为



其中

**为与PTM的连接点;

L_1为键、$(C(R^{10})_2)_p$或CO;

L_2为键、$(C(R^{10})_2)_p$或CO;

L_3为键、$(C(R^{10})_2)_p$或CO;

p为1、2、3或4;

每个R^{10}独立地为H或C_1-C_4烷基;

环A_1为3-7元环烷基、4-10元杂环烷基、芳基或杂芳基;并且

环A_2为3-7元环烷基、4-10元杂环烷基、芳基或杂芳基。

34.根据权利要求33所述的化合物,其中L_3为键。

35.根据权利要求33或权利要求34所述的化合物,其中L_1为键。

36.根据权利要求33至35中任一项所述的化合物,其中L_2为$(C(R^{10})_2)_p$。

37.根据权利要求33至36中任一项所述的化合物,其中环A_1为4-10元杂环烷基。

38.根据权利要求37所述的化合物,其中环A_1为哌嗪基、吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基或氮杂双环烷基。

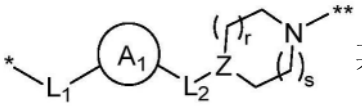
39.根据权利要求37所述的化合物,其中环A_1为哌啶基或吡咯烷基。

40.根据权利要求33至39中任一项所述的化合物,其中环A_2为4-10元杂环烷基。

41.根据权利要求40所述的化合物,其中环A_2为哌嗪基、吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、二氮杂螺烷基或氮杂双环烷基。

42.根据权利要求40所述的化合物,其中环A_2为哌嗪基或二氮杂螺壬烷基。

43.根据权利要求33所述的化合物,其中Y为



其中

r为0、1或2;

s为0、1或2;并且

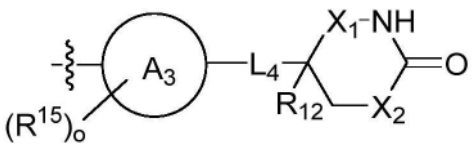
Z为N或CR^{10}。

44.根据权利要求43所述的化合物,其中r为1。

45.根据权利要求43或权利要求44所述的化合物,其中s为1。

46.根据权利要求43至45中任一项所述的化合物,其中Z为N。

47.根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中ULM为



其中:

为与Y或PTM的连接点;

环A_3为单环、双环或三环芳基、杂芳基或杂环基团，

L_4为键、-O-、-S-、-NR^a-、-$C(R^a)_2$-、-C(O)NR^a-；

X_1为CH_2、CO、CH＝CH(当X_2＝CO时)或N＝CH(当X_2＝CO时)；

X_2为CH_2、CO、CH＝CH(当X_1＝CO时)或N＝CH(当X_1＝CO时)；

R^{12}为H、任选取代的C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷基、-CN、-OR^a、-OR^b或-SR^b；

每个R^{15}独立地为H、卤素、氧代、-OH、-CN、-NO_2、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_2-C_6炔基、C_0-C_1烷芳基、C_0-C_1烷杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基、-OR^a、-SR^a、-NR^cR^d、-NR^aR^c、-C(O)R^b、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^cR^d、-S(O)R^b、-S(O)$_2NR^cR^d$、-S(O)(＝NR^b)R^b、-SF_5、-P(O)R^bR^b、-P(O)(OR^b)(OR^b)、-B(OR^d)(OR^c)或-S(O)$_2R^b$；

每个R^a独立地为H、-C(O)R^b、-C(O)OR^c、-C(O)NR^cR^d、-C(＝NR^b)NR^bR^c、-C(＝NOR^b)NR^bR^c、-C(＝NCN)NR^bR^c、-P(OR^c)$_2$、-P(O)R^cR^b、-P(O)OR^cOR^b、-S(O)R^b、-S(O)NR^cR^d、-S(O)$_2R^b$、-S(O)$_2NR^cR^d$、SiR^b_3、-C_1-C_{10}烷基、-C_2-C_{10}烯基、-C_2-C_{10}炔基、芳基、环烷基、环烯基、杂芳基、杂环烷基或杂环烯基；

每个R^b独立地为H、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_2-C_6炔基、芳基、环烷基、环烯基、杂芳基、杂环烷基或杂环烯基；

每个R^c或R^d独立地为H、-C_1-C_{10}烷基、-C_2-C_6烯基、-C_2-C_6炔基、-OC_1-C_6烷基、-O-环烷基、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基；或

R^c和R^d与其两者均连接的原子一起形成单环或多环杂环烷基，或单环或多环杂环烯基；并且

o为1、2、3、4或5。

48.根据权利要求47所述的化合物，其中环A_3为双环杂环基团。

49.根据权利要求47或权利要求48所述的化合物，其中L_4为键。

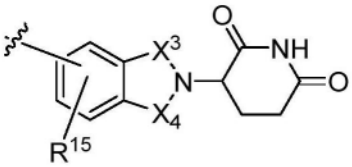
50.根据权利要求47至49中任一项所述的化合物，其中R^{12}为H。

51.根据权利要求47至50中任一项所述的化合物，其中每个R^{15}为H。

52.根据权利要求47至51中任一项所述的化合物，其中X_1为CO。

53.根据权利要求47至52中任一项所述的化合物，其中X_2为CH_2。

54.根据权利要求47所述的化合物，其中ULM为



其中：

～为与Y或PTM的连接点；

X_3为CH_2、CO、CH＝CH(当X_4＝CO时)或N＝CH(当X_4＝CO时)；并且

X_4为CH_2、CO、CH＝CH(当X_3＝CO时)或N＝CH(当X_3＝CO时)。

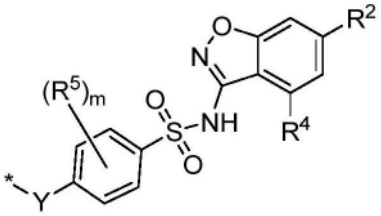
55.根据权利要求54所述的化合物，其中X_3为CH_2。

56.根据权利要求54所述的化合物，其中X_3为CO。

57.根据权利要求54所述的化合物，其中X_4为CH_2。

58.根据权利要求54所述的化合物，其中X_4为CO。

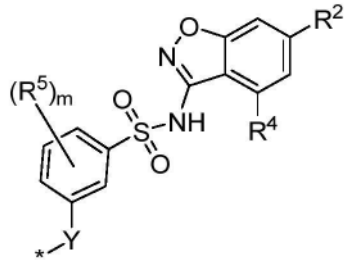
59.根据权利要求1所述的化合物,其中PTM为式IA-1化合物



（IA-1）

或其药学上可接受的盐。

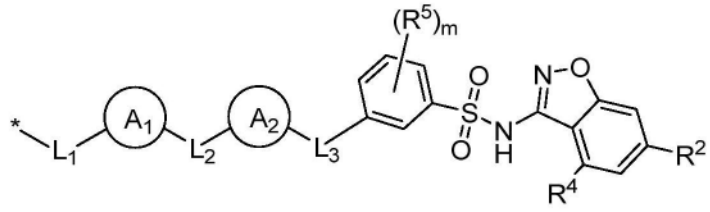
60.根据权利要求1所述的化合物,其中PTM为式IA-2化合物



（IA-2）

或其药学上可接受的盐。

61.根据权利要求1所述的化合物,其中PTM为式IA-3化合物



（IA-3）;

或其药学上可接受的盐;其中

L_1为键、$(C(R^{10})_2)_p$或CO;

L_2为键、$(C(R^{10})_2)_p$或CO;

L_3为键、$(C(R^{10})_2)_p$或CO;

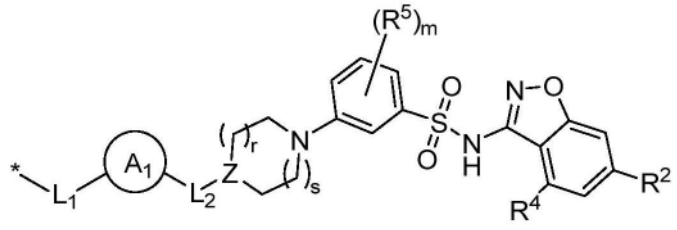
p为1、2、3或4;

每个R^{10}独立地为H或C_1-C_4烷基;

环A_1为3-7元环烷基、4-10元杂环烷基、芳基或杂芳基;并且

环A_2为3-7元环烷基、4-10元杂环烷基、芳基或杂芳基。

62.根据权利要求1所述的化合物,其中PTM为式IA-4化合物



（IA-4）

或其药学上可接受的盐;其中

L_1为键、$(C(R^{10})_2)_p$或CO;

L_2为键、$(C(R^{10})_2)_p$或CO;

p为1、2、3或4;

每个R^{10}独立地为H或C_1-C_4烷基;

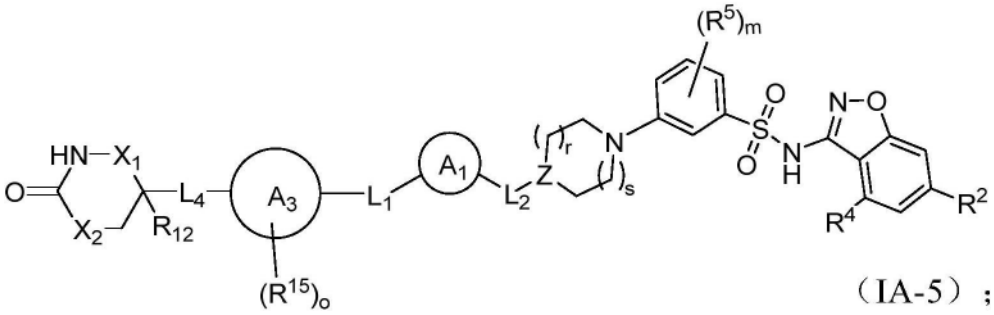
环A_1为3-7元环烷基、4-10元杂环烷基、芳基或杂芳基;

r为0、1或2;

s为0、1或2;并且

Z为N或CR^{10}。

63.根据权利要求1所述的化合物,其中PTM-ULM为式IA-5化合物



（IA-5）;

或其药学上可接受的盐;其中

L_1为键、$(C(R^{10})_2)_p$或CO;

L_2为键、$(C(R^{10})_2)_p$或CO;

p为1、2、3或4;

每个R^{10}独立地为H或C_1-C_4烷基;

环A_1为3-7元环烷基、4-10元杂环烷基、芳基或杂芳基;

r为0、1或2;

s为0、1或2;并且

Z为N或CR^{10};

环A_3为单环、双环或三环芳基、杂芳基或杂环基团;

L_4为键、-O-、-S-、$-NR^a-$、$-C(R^a)_2-$、-C(O)NR^a-;

X_1为CH_2、CO、CH=CH(当X_2=CO时)或N=CH(当X_2=CO时);

X_2为CH_2、CO、CH=CH(当X_1=CO时)或N=CH(当X_1=CO时);

R^{12}为H、D、任选取代的C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷基、-CN、$-OR^a$、$-OR^b$或$-SR^b$;

每个R^{15}独立地为H、卤素、氧代、-OH、-CN、$-NO_2$、$-C_1$-C_6烷基、$-C_2$-C_6烯基、$-C_2$-C_6炔基、C_0-C_1烷芳基、C_0-C_1烷杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-NR^cR^d$、$-NR^aR^c$、-C(O)R^b、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^cR^d、-S(O)R^b、$-S(O)_2NR^cR^d$、-S(O)(=NR^b)R^b、$-SF_5$、-P(O)R^bR^b、-P(O)(OR^b)(OR^b)、-B(OR^d)(OR^c)或$-S(O)_2R^b$;

每个R^a独立地为H、-C(O)R^b、-C(O)OR^c、-C(O)NR^cR^d、-C(=NR^b)NR^bR^c、-C(=NOR^b)NR^bR^c、-C(=NCN)NR^bR^c、$-P(OR^c)_2$、-P(O)R^cR^b、-P(O)OR^cOR^b、-S(O)R^b、-S(O)NR^cR^d、$-S(O)_2R^b$、$-S(O)_2NR^cR^d$、SiR^b_3、$-C_1$-C_{10}烷基、$-C_2$-C_{10}烯基、$-C_2$-C_{10}炔基、芳基、环烷基、环烯基、杂芳基、杂环烷基或杂环烯基;

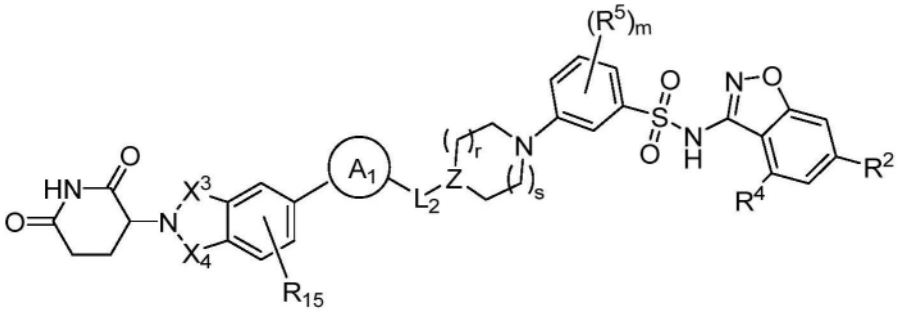
每个R^b独立地为H、$-C_1$-C_6烷基、$-C_2$-C_6烯基、$-C_2$-C_6炔基、芳基、环烷基、环烯基、杂芳基、杂环烷基或杂环烯基;

每个R^c或R^d独立地为H、$-C_1$-C_{10}烷基、$-C_2$-C_6烯基、$-C_2$-C_6炔基、$-OC_1$-C_6烷基、-O-环烷基、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基;或

R^c和R^d与其两者均连接的原子一起形成单环或多环杂环烷基,或单环或多环杂环烯基;并且

o为1、2、3、4或5。

64.根据权利要求63所述的化合物,其中PTM-ULM为式IA-6化合物



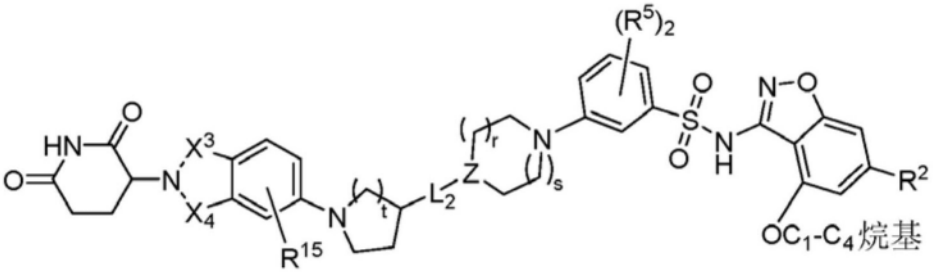
(IA-6);

或其药学上可接受的盐;其中

X_3为CH_2、CO、CH=CH(当X_4=CO时)或N=CH(当X_4=CO时);并且

X_4为CH_2、CO、CH=CH(当X_3=CO时)或N=CH(当X_3=CO时)。

65.根据权利要求63或权利要求64所述的化合物,其中PTM-ULM为式IA-7化合物



(IA-7);

或其药学上可接受的盐;其中

t为1或2。

66.根据权利要求1所述的化合物,其中每个R^5独立地为H、卤素、氰基、C_1-C_4烷基、卤代烷基、环丙基、C_1-C_4烷氧基、卤代烷氧基,-O-环丙基、-CH_2-O-CH_3、-C(O)OCH_3或-C(O)N(H)CH_3。

67.根据权利要求1所述的化合物,其为:

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯磺酰胺;

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(4-(3-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)丙基)哌嗪-1-基)苯磺酰胺;

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(4-(2-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)苯磺酰胺;

3-[4-[7-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基]哌嗪-1-基]-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺;

3-[7-[[1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]吡咯烷-3-基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基]-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺;

3-[3-[[4-[9-(2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶并[2,3-b]吲哚-6-基]哌嗪-1-基]甲基]吡咯烷-1-基]-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺;

3-[4-[[1-[[1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌啶-4-基]甲基]哌啶-4-基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺;

3-[4-[6-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]-6-氮杂螺[3.4]辛-2-基]哌嗪-1-基]-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺;

3-[4-[2-[1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]吡咯烷-3-基]乙基]哌嗪-1-基]-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺;

3-[4-[[1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]吡咯烷-3-基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺;

3-[6-[[1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]吡咯烷-3-基]甲基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基]-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺;

或其药学上可接受的盐。

68.根据权利要求1所述的化合物,其为:

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-3-甲基吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯磺酰胺;

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-3-氟吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯磺酰胺;

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(2-(((3S)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)苯磺酰胺;

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(8-(((3S)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯磺酰胺;

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-(((3S)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯磺酰胺;

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(4-(2-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)苯磺酰胺;

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吗啉-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯磺酰胺;

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(4-((7-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯磺酰胺;

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(9-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一-3-基)苯磺酰胺;

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-3,3-二甲基哌嗪-1-基)苯磺酰胺;

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-(6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-6-氮杂螺[3.4]辛-2-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯磺酰胺;

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(3-((4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)苯磺酰胺;

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-羰基)哌嗪-1-基)苯磺酰胺;

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-(((3S)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-2,6-二甲氧基苯磺酰胺;

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-(((3S)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-2-甲氧基苯磺酰胺;

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-(((3R)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-2-甲氧基苯磺酰胺;

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-(((S)-1-(2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯磺酰胺;

5-(4-((4-(3-(N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)氨磺酰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶酰胺;

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-(((3S)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-2-甲氧基苯磺酰胺;

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-(((3S)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-2-甲氧基苯磺酰胺;

3-[4-[[1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-4-基]哌啶-4-基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺;

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯磺酰胺;

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯磺酰胺;

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-(((3R)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯磺酰胺;

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(4-((((S)-1-(2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)氨基)哌啶-1-基)苯磺酰胺;

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-((1-(((S)-1-(2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)(甲基)氨基)苯磺酰胺;

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-((1-(((S)-1-(2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)氨基)苯磺酰胺;

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(9-(((3S)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一-3-基)苯磺酰胺;

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-((3aS,6aS)-5-(((S)-1-(2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)苯磺酰胺;

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-5-(7-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-2-甲氧基苯磺酰胺;

N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯磺酰胺;

或其药学上可接受的盐。

69.根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其呈药学上可接受的盐的形式。

70.一种药物组合物,其包含根据前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

71.一种治疗有需要的受试者的癌症或实体瘤的方法,所述方法包含向所述受试者施用根据权利要求1至69中任一项所述的化合物或根据权利要求70所述的药物组合物。

72.根据权利要求71所述的方法,其中所述癌症选自由以下组成的组:肺癌、间皮瘤、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头颈癌、皮肤或眼内黑色素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛门区癌、胃癌、肝癌、结肠癌、乳腺癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金氏病、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、血液系统恶性病、慢性或急性白血病、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)肿瘤、原发性CNS淋巴瘤、脊髓轴肿

瘤、胶质母细胞瘤、脑干胶质瘤、垂体腺瘤以及前述癌症中的两种或更多种癌症的组合。

73.根据权利要求71所述的方法,其中所述实体瘤选自由以下组成的组:乳腺、肺、结肠、脑、前列腺、胃、胰腺、卵巢、黑色素瘤、内分泌、子宫、睾丸、血液系统和膀胱。

74.根据权利要求73所述的方法,其中所述实体瘤选自由以下组成的组:乳腺、肺、前列腺、胰腺、血液系统和卵巢。

75.根据权利要求71所述的方法,其中所述癌症为乳腺癌。

76.根据权利要求75所述的方法,其中所述乳腺癌为ER+乳腺癌。

77.根据权利要求75所述的方法,其中所述乳腺癌为ER+HER2-乳腺癌。

78.根据权利要求75所述的方法,其中所述乳腺癌为局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌。

79.根据权利要求71所述的方法,其中所述癌症为肺癌。

80.根据权利要求79所述的方法,其中所述肺癌为非小细胞肺癌。

81.根据权利要求79所述的方法,其中所述肺癌为局部晚期或转移性非小细胞肺癌。

82.根据权利要求71所述的方法,其中所述癌症为前列腺癌。

83.根据权利要求82所述的方法,其中所述前列腺癌为去势抵抗性前列腺癌。

84.根据权利要求82所述的方法,其中所述前列腺癌为局部晚期或转移性去势抵抗性前列腺癌。

85.一种降解KAT6蛋白的方法,所述方法包含使所述KAT6蛋白与根据权利要求1至69中任一项所述的化合物或根据权利要求70所述的药物组合物接触。

具有泛素连接酶结合部分的靶向KAT6的化合物

[0001] 相关申请交叉引用

[0002] 本申请要求于2022年6月16日提交的美国临时申请第63/366,484号的权益,所述美国临时申请的全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本说明书提供了包含靶蛋白结合部分和E3泛素连接酶结合部分的双官能化合物,以及相关使用方法。所述双官能化合物可用作靶向KAT6蛋白的调节剂,所述调节剂被根据本公开的双官能化合物降解和/或以其它方式抑制。

背景技术

[0004] 通过染色质重塑对转录进行表观遗传控制是一种重要的调控机制,其最终影响许多蛋白质的功能表达。表观遗传调控因子的异常是人类疾病的诱因,并且被认为是许多癌症的主要致癌因素。组蛋白的调节在此过程中起着至关重要的作用,并且表观遗传调控因子通过如乙酰化和甲基化等各种翻译后修饰来修饰组蛋白,从而改变例如染色质可及性。组蛋白乙酰化由组蛋白乙酰转移酶(HAT)催化,并且此类表观遗传调控因子的失调与转录改变和癌症有关(1,2)。

[0005] 乙酰转移酶的MYST家族与若干种类型的癌症有关,并且含有保守催化结构域(MYST结构域)。赖氨酸乙酰转移酶6a(KAT6A、MOZ、MYST3)是此家族的成员,促进组蛋白乙酰化,并且与赖氨酸乙酰转移酶6b(KAT6B)旁系同源(3,4)。据报道,KAT6A乙酰化组蛋白H3的赖氨酸9(H3K9ac)、赖氨酸14(H3K14ac)(4)和赖氨酸23(H3K23ac)(5),尽管对这些位点和其它潜在底物的功能依赖性仍然知之甚少。除了组蛋白外,据报道KAT6A还乙酰化非组蛋白,如p53(6),但其在调控非组蛋白底物中的作用尚不清楚。KAT6A可以与生长抑制剂家族成员5(ING5)、含有1、2或3的溴结构域和PHD指(BRPF1、BRPF2、BRPF3)以及myst/Esa1相关因子6(EAF6)形成蛋白复合物,这可能会增强其基因调控能力(4,7)。从机制上讲,KAT6A与细胞过程的调控有关,如衰老、细胞周期进程和造血干细胞维持(4,7,8)。

[0006] 更最近,KAT6A被证明通过其HAT结构域在KAT6A扩增的乳腺癌细胞系中在表观遗传学上调控雌激素受体α(ERα)表达。KAT6A的缺失与体外增殖减少和体内肿瘤生长相关,并且其过表达与雌激素受体阳性(ER+)乳腺癌的较差临床结果相关(9)。据报道,KAT6A抑制剂在ER+管腔亚型(ER/PR+/HER2-)中显示出更高的敏感性(10)。KAT6A被认为是乳腺癌、脑癌、血液系统癌症、妇科癌症和其它癌症的致癌物质(5,9,11,12)。

[0007] KAT6A在许多类型的癌症中经常发生改变,最常见的是通过拷贝数扩增或复发性染色体易位。其位于复发性扩增的染色体8p11-12扩增子内,在许多癌症中观察到KAT6A扩增,包括乳腺癌、肺癌、前列腺癌、血癌、膀胱癌、子宫癌、子宫内膜癌、卵巢癌、食道癌、头颈癌、胃癌、结肠癌和其它癌症(9,13,14)。特别是在血液系统癌症中,复发性重新分布会导致若干种融合蛋白,如KAT6A-CBP、KAT6A-p300、KAT6A-TIF2、KAT6A-NcoA3和KAT6A-LEUTX(7)。最近,KAT6A被认为对MLL重排的AML的生长很重要(11)。

[0008] 到目前为止,只有一种靶向KAT6A的小分子抑制剂(PF-07248144,1期,辉瑞公司(Pfizer))正在进行临床试验,以研究作为单一药剂或与氟维司群(fulvestrant)或来曲唑(letrozole)+帕博西尼(palbociclib,NCT04606446)组合对于局部晚期或转移性ER+/HER2-乳腺癌、去势抵抗性前列腺癌和非小细胞肺癌的效果(15)。目前尚不清楚传统KAT6A小分子抑制剂是否可以以选择性的方式释放靶向这些或其它癌症的全部潜力。因此,探索靶向蛋白质降解(TPD)方法来开发强效和选择性KAT6A降解剂可以增强依赖KAT6A以生长、增殖或存活的癌症的治疗窗口。

[0009] 鉴于KAT在如癌症等疾病中的既定作用,需要这些蛋白质的新调节剂。

[0010] 参考文献:

[0011] 1.Nair SS,Kumar R.Chromatin remodeling in cancer:a gateway to regulate gene transcription.Mol Oncol.2012;6(6):611-9.

[0012] 2.Farria A,Li W,Dent SY.KATs in cancer:functions and therapies.Oncogene.2015;34(38):4901-13.

[0013] 3.Avvakumov N,Côté J.The MYST family of histone acetyltransferases and their intimate links to cancer.Oncogene.2007;26(37):5395-407.

[0014] 4.Su J,Wang X,Bai Y,Sun M,Yao Y,Duan Y.The role of MOZ/KAT6A in hematological malignancies and advances in MOZ/KAT6A inhibitors.Pharmacol Res.2021;174:105930.

[0015] 5.Lv D,Jia F,Hou Y,Sang Y,Alvarez AA,Zhang W,et al.Histone Acetyltransferase KAT6A Upregulates PI3K/AKT Signaling through TRIM24 Binding.Cancer Res.2017;77(22):6190-201.

[0016] 6.Rokudai S,Laptenko O,Arnal SM,Taya Y,Kitabayashi I,Prives C.MOZ increases p53 acetylation and premature senescence through its complex formation with PML.Proc Natl Acad Sci U S A.2013;110(10):3895-900.

[0017] 7.Huang F,Abmayr SM,Workman JL.Regulation of KAT6 Acetyltransferases and Their Roles in Cell Cycle Progression,Stem Cell Maintenance,and Human Disease.Mol Cell Biol.2016;36(14):1900-7.

[0018] 8.Sheikh BN,Phipson B,El-Saafin F,Vanyai HK,Downer NL,Bird MJ,et al.MOZ(MYST3,KAT6A)inhibits senescence via the INK4A-ARF pathway.Oncogene.2015;34(47):5807-20.

[0019] 9.Yu L,Liang Y,Cao X,Wang X,Gao H,Lin SY,et al.Identification of MYST3 as a novel epigenetic activator of ERα frequently amplified in breast cancer.Oncogene.2017;36(20):2910-8.

[0020] 10.Sharma S,Chung J,Uryu S,Rickard A,Nady N,Khan S,et al.Abstract 1130:First-in-class KAT6A/KAT6B inhibitor CTx-648(PF-9363)demonstrates potent anti-tumor activity in ER+breast cancer with KAT6A dysregulation.Cancer Research.2021;81(13_Supplement):1130-.

[0021] 11.Yan F,Li J,Milosevic J,Petroni R,Liu S,Shi Z,et al.KAT6A and ENL Form an Epigenetic Transcriptional Control Module to Drive Critical

Leukemogenic Gene-Expression Programs.Cancer Discov.2022;12(3):792-811.

[0022] 12.Liu W,Zhan Z,Zhang M,Sun B,Shi Q,Luo F,et al.KAT6A,a novel regulator ofβ-catenin,promotes tumorigenicity and chemoresistance in ovarian cancer by acetylating COP1.Theranostics.2021;11(13):6278-92.

[0023] 13.Saglam O,Tang Z,Tang G,Medeiros LJ,Toruner GA.KAT6A amplifications are associated with shorter progression-free survival and overall survival in patients with endometrial serous carcinoma.PLoS One.2020;15(9):e0238477.

[0024] 14.Cerami E,Gao J,Dogrusoz U,Gross BE,Sumer SO,Aksoy BA,et al.The cBio cancer genomics portal:an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data.Cancer Discov.2012;2(5):401-4.

[0025] 15.ClinicalTrials.gov.NCT04606446:Study of PF-07248144 in Advanced or Metastatic Solid Tumors(KAT6)Bethesda(MD):National Library of Medicine(US);2020[Available from:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04606446.

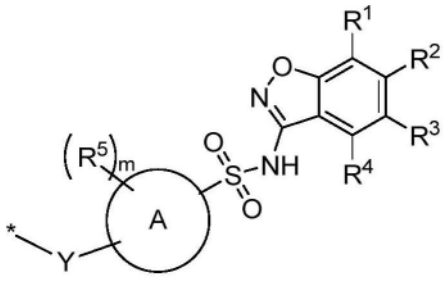
发明内容

[0026] 本公开涉及式(I)化合物:

[0027] ULM-PTM (I)

[0028] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,

[0029] 其中PTM为式IA的部分:

[0030] 

（IA）

[0031] 其中

[0032] Y为共价键或连接PTM和ULM的化学部分;

[0033] *为与ULM的连接点;

[0034] 环A为C_6-C_{10}元芳基或5-10元杂芳基;

[0035] R^1为H、D或任选地被甲基取代的5-6元杂芳基;

[0036] R^2为H、D或任选地被以下取代的-$(C(R^8)_2)_n$-(5-9元杂芳基):卤素、C_1-C_3烷基、-CH_2OH或-OH;

[0037] R^3为H、D或卤素、C_1-C_4烷基、环丙基、卤代烷基、C_1-C_4烷氧基或

[0038] 卤代烷氧基;

[0039] R^4为H、D或卤素、C_1-C_4烷基、环丙基、C_1-C_4烷氧基或-O-环丙基;

[0040] 每个R^5独立地为H、卤素、氧代、-OH、-CN、-NO_2、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_2-C_6炔基、C_0-C_1烷芳基、C_0-C_1烷杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基、-OR^a、-SR^a、-NR^cR^d、-NR^aR^c、-C(O)R^b、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^cR^d、-S(O)R^b、-S(O)$_2NR^cR^d$、-S(O)(=NR^b)R^b、-SF_5、-P(O)R^bR^b、-P(O)(OR^b)(OR^b)、-B(OR^d)(OR^c)或-S(O)$_2R^b$;

[0041] 每个R^a独立地为H、-C(O)R^b、-C(O)OR^c、-C(O)NR^cR^d、-C(=NR^b)NR^bR^c、-C(=NOR^b)NR^bR^c、-C(=NCN)NR^bR^c、-P(OR^c)$_2$、-P(O)R^cR^b、-P(O)OR^cOR^b、-S(O)R^b、-S(O)NR^cR^d、-S(O)$_2R^b$、-S(O)$_2NR^cR^d$、SiR^b_3、-C_1-C_{10}烷基、-C_2-C_{10}烯基、-C_2-C_{10}炔基、芳基、环烷基、环烯基、杂芳基、杂环烷基或杂环烯基;

[0042] 每个R^b独立地为H、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_2-C_6炔基、芳基、环烷基、环烯基、杂芳基、杂环烷基或杂环烯基;

[0043] 每个R^c或R^d独立地为H、-C_1-C_{10}烷基、-C_2-C_6烯基、-C_2-C_6炔基、-OC_1-C_6烷基、-O-环烷基、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基;或

[0044] R^c和R^d与其两者均连接的原子一起形成单环或多环杂环烷基,或单环或多环杂环烯基;

[0045] 每个R^8独立地为H、D、卤素或C_1-C_4烷基;

[0046] m为0、1、2、3或4;

[0047] n为0或1;并且

[0048] ULM为与Cereblon E3泛素连接酶结合的小分子E3泛素连接酶结合部分。

[0049] 本文还考虑、描述并涵盖了式I化合物的立体异构体和其药用盐和立体异构体。描述了使用式I化合物的方法以及包括式I化合物的药物组合物。

具体实施方式

[0050] 除非另外定义,否则本文中使用的所有技术术语和科学术语的含义与本公开所述的领域的普通技术人员通常理解的含义相同。本说明书中所用的术语仅用于描述特定实施例,并非旨在限制本公开。

[0051] 在提供值范围时,应当理解,在本公开内涵盖了每个中间值,至下限单位的十分之一,除非上下文另有明确规定(例如在含有多个碳原子的基团的情况下,在这种情况下,提供了落入该范围内的每个碳原子数),在该范围的上限和下限之间,以及在该所述范围内的任何其它所述值或中间值。可以独立地包括在较小范围内的这些较小范围的上限和下限也涵盖在本公开内,遭受在所述范围内的任何特别排除的限制。当所述范围包括限制之一或两者时,排除这两个所包括的限制中任一的范围也包括在本公开中。

[0052] 下述术语用于描述本公开。在其中术语在本文中没有具体定义的情况下,所述术语给予由普通技术人员在描述本公开中其使用的背景下应用所述术语的领域公认含义。

[0053] 如本文和权利要求中使用的冠词“一个(a)”和“一种(an)”在本文中用于指冠词的一个或多于一个(例如,至少一个)语法对象,除非上下文另有明确说明。举例来说,“一个要素”意指一个要素或多于一个要素。

[0054] 术语“共同施用(co-administration)”和“共同施用(co-administering)”或“组合疗法”可以指代同时施用(同时施用两种或更多种治疗剂)和时变施用(在与施用另外的一种或多种治疗剂不同的时间施用一种或多种治疗剂)两者,只要治疗剂在一定程度上同时存在于患者中,优选地以有效量存在于患者中。在某些优选的方面,本文所描述的本发明的化合物中的一种或多种化合物与至少一种另外的生物活性剂(尤其包括抗癌剂的生物活性药剂)组合共同施用。在特别优选的方面,化合物的共同施用产生协同活性和/或疗法,包括抗癌活性。

[0055] 在上下文中,除非另外说明,否则如本文所使用的,术语“化合物”是指本文所公开的任何具体化合物,并且包括其互变异构体、区域异构体、几何异构体,以及在适用的情况下,立体异构体,包括其光学异构体(对映异构体)和其它立体异构体(非对映异构体),以及药学上可接受的盐和其衍生物,包括前药和/或其氘代形式(在适用的情况下)。考虑的氘代小分子是其中药物分子中含有的一个或多个氢原子已被氘取代的那些。

[0056] 在其在上下文中的使用内,术语化合物一般指单一化合物,但也可包括其它化合物,例如立体异构体、区域异构体和/或光学异构体(包括外消旋混合物)以及所公开化合物的特定对映异构体或富含对映异构体的混合物。在上下文中,该术语还指已进行修饰以促进化合物对活性部位的施用和递送的化合物的前药形式。应注意,在描述本文化合物中,尤其描述了许多取代基以及与其相关的变量。普通技术人员应理解,本文所述的分子是如下文一般描述的稳定化合物。

[0057] 术语“泛素连接酶”是指促进泛素向特定底物蛋白质的转移以靶向底物蛋白质从而进行降解的蛋白质家族。例如,E3泛素连接酶蛋白,其单独地或与E2泛素缀合酶结合引起泛素附接到靶蛋白上的赖氨酸,并随后靶向特异性蛋白底物以通过蛋白酶体进行降解。因此,单独地或与E2泛素缀合酶复合的E3泛素连接酶负责将泛素转移到靶向蛋白。一般而言,泛素连接酶涉及多泛素化,使得第二泛素附接于第一泛素;第三泛素附接于第二泛素,如此等等。多泛素化将蛋白质标记用于被蛋白酶体降解。然而,存在一些泛素化事件,其限于单泛素化,其中仅单个泛素通过泛素连接酶添加底物分子。单泛素化的蛋白不靶向用于降解的蛋白酶体,而是可以例如通过与具有能够结合泛素的结构域的其它蛋白质结合来改变其细胞位置或功能。更复杂的是,泛素的不同赖氨酸可被E3靶向以制备链。最常见的赖氨酸是泛素链上的Lys48。这是用于制备被蛋白酶体识别的聚泛素的赖氨酸。

[0058] 如本文所使用的,除非另有说明,否则术语“烷基”本身或作为另一个取代基的一部分意指具有至多十二个碳原子的直链或支链烃基。在一些实施例中,指定碳原子的数量(即,C_{1-8}意指一至八个碳)。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基等。烷基可以为任选取代的,如本文所提供的。在一些实施例中,烷基为C_{1-6}烷基;在一些实施例中,其为C_{1-4}烷基。

[0059] 当在本文中使用碳原子范围,例如C_1-C_6时,涵盖了所有范围以及单独的碳原子数。例如,“C_1-C_3”包括C_{1-3}、C_{1-2}、C_{2-3}、C_1、C_2和C_3。

[0060] 如与本文所定义的取代基结合使用的,术语“任选取代的”意指取代基可以但不一定被一个或多个合适的官能团或如本文所提供的其它取代基取代。例如,取代基可以任选地被以下中的一者或多者取代:卤代、氰基、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤代(C_{1-6})烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代(C_{1-6}烷氧基)、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}烷基氨基、NH_2、NH(C_{1-6}烷基)、N(C_{1-6}烷基)$_2$、NH(C_{1-6}烷氧基)、N(C_{1-6}烷氧基)$_2$、—C(O)NHC_{1-6}烷基、—C(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、—C(O)NH_2、—C(O)C_{1-6}烷基、—C(O)$_2C_{1-6}$烷基、—NHCO(C_{1-6}烷基)、—N(C_{1-6}烷基)CO(C_{1-6}烷基)、—S(O)C_{1-6}烷基、—S(O)$_2C_{1-6}$烷基、氧代、6-12元芳基、苄基、吡啶基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基或其它5至12元杂芳基。在一些实施例中,上述任选的取代基中的每个任选的取代基本身任选地被一或两个基团取代。

[0061] 如本文所使用的,术语“环烷基”是指3-12元环烷基,并且包括桥联(例如,金刚烷)和螺环(例如,螺[3.5]壬烷)。环烷基可以是完全饱和或部分不饱和的。术语“环烷基”还包

括多个稠环体系(例如,包含2个、3个或4个环的环体系),其中单个环烷基环(如上文所定义的)可以与一个或多个选自以下的基团稠合以形成多个稠环体系:杂环、碳环、芳基或杂芳基。此类多个稠环体系可以任选地被多个稠环的碳环或杂环部分上的一个或多个(例如1个、2个、3个或4个)氧代基团取代。当价数要求允许时,多个稠环体系的环可以通过稠合,螺环和桥键相互连接。应当理解,多个稠环体系的各个环可以相对于彼此以任何顺序连接。还应理解,多个稠环体系(如上文针对环烷基所定义的)的连接点可以在环烷基环的任何位置处。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环庚基、环己基、环庚基、环辛基、茚基、双环[2.2.1]庚基、双环[3.1.1]庚基、双环[4.1.0]庚基、螺[3.3]庚基和螺[3.4]辛基。在一些实施例中,环烷基为3-7元环烷基。

[0062] 如本文所使用的,术语“烯基”是指含有至少一个碳-碳双键的C_{2}-C_{12}烷基。在一些实施例中,烯基为任选取代的。在一些实施例中,烯基为C_{2}-C_{6}烯基。

[0063] 如本文所使用的,术语“炔基”是指含有至少一个碳-碳三键的C_{2}-C_{12}烷基。在一些实施例中,烯基为任选取代的。在一些实施例中,炔基为C_{2}-C_{6}炔基。

[0064] 术语“烷氧基”、“烷基氨基”和“烷硫基”以其常规含义使用,并且是指通过氧原子(“氧基”)、氨基(amino group)(“氨基(amino)”)或硫基连接到分子其余部分的那些烷基。术语“烷基氨基”包括单烷基氨基/二烷基氨基,烷基部分可以相同或不同。

[0065] 术语“卤代”或“卤素”本身或作为另一个取代基的一部分,意指氟、氯、溴或碘原子。

[0066] 术语“杂烷基”是指其中一个或多个碳原子已被选自S、O、P和N的杂原子取代的烷基。示例性杂烷基包括烷基醚、仲烷基胺和叔烷基胺、烷基酰胺、烷基硫化物等。所述基团可以是末端基团或桥接基团。如本文所使用的,当在桥接基团的上下文中使用时提及正链是指连接桥接基团的两个末端位置的原子的直接链。

[0067] 如本文所使用的,术语“芳基”是指单个全碳芳香族环或多个稠合全碳环体系,其中至少一个环是芳香族的。例如,在某些实施例中,芳基具有6至12个碳原子。芳基包括苯基。芳基还包括具有约9至12个碳原子的多个稠环体系(例如,包含2、3或4个环的环体系),其中至少一个环是芳香族的并且其中其它环可以是芳香族或非芳香族的。此类多个稠环体系任选地被在多个稠环体系的任何碳环部分上的一个或多个(例如1个、2个或3个)氧代基团取代。当价数要求允许时,多个稠环体系的环可以通过稠合,螺环和桥键相互连接。应理解,多个稠环体系(如上文所定义的)的连接点可以在芳香族环的任何位置处。芳基的实例包括但不限于苯基、茚基、萘基、1,2,3,4-四氢萘基等。

[0068] 如本文所使用的,术语“杂芳基”是指环中具有至少一个除碳以外的原子的单个芳香族环,其中所述原子选自由氧、氮和硫组成的组;“杂芳基”还包括具有至少一个此类芳香族环的多个稠环体系,下文将进一步描述所述多个稠环体系。因此,“杂芳基”包括约1至6个碳原子和约1至4个选自由氧、氮和硫组成的组的杂原子的单个芳香族环。如果环是芳香族的,则硫和氮原子也可以氧化形式存在。示例性杂芳基环体系包括但不限于吡啶基、嘧啶基、噁唑基或呋喃基。“杂芳基”还包括多个稠环体系(例如,包含2、3或4个环的环体系),其中如上文所定义的,杂芳基与选自以下的一个或多个环稠合以形成多个稠环体系:杂芳基(以形成例如萘啶基,如1,8-萘啶基)、杂环(以形成例如1,2,3,4-四氢萘啶基,如1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶基)、碳环(以形成例如5,6,7,8-四氢喹啉基)和芳基(以形成例如吲唑基)。

因此,杂芳基(单个芳香族环或多个稠环体系)在杂芳基环内具有约1-20个碳原子和约1-6个杂原子。杂芳基(单个芳香族环或多个稠环体系)在杂芳基环内也可以具有约5至12个或约5至10个成员。多个稠环体系可以任选地被稠环的碳环或杂环部分上的一个或多个(例如1、2、3或4)氧代基团取代。当价数要求允许时,多个稠环体系的环可以通过稠合,螺环和桥键相互连接。应当理解,多个稠环体系的各个环可以相对于彼此以任何顺序连接。还应理解,多个稠环体系(如上文针对杂芳基所定义的)的连接点可以在杂芳基环的任何位置处。还应理解,杂芳基或杂芳基多个稠环体系的连接点可以在杂芳基环的任何合适的原子处,包括碳原子和杂原子(例如,氮)。示例性杂芳基包括但不限于吡啶基、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基、噻吩基、吲哚基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、呋喃基、噁二唑基、噻二唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、吲唑基、喹喔啉基、喹唑基、5,6,7,8-四氢异喹啉基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、硫茚基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、喹唑啉基-4(3H)-酮、三唑基、4,5,6,7-四氢-1H-吲唑和3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑。在一个实施例中,术语“杂芳基”是指含有至少一个杂原子的单个芳香族环。例如,所述术语包括5元和6元单环芳香族环,所述单环芳香族环包括一个或多个杂原子。杂芳基的非限制性实例包括但不限于吡啶基、呋喃基、噻唑、嘧啶、噁唑和噻二唑。

[0069] 如本文所使用的,术语“杂环基”或“杂环”是指单个饱和或部分不饱和的环,其中具有至少一个除碳以外的原子,其中所述原子选自由氧、氮和硫组成的组;所述术语还包括具有至少一个此类饱和或部分不饱和的环的多个稠环体系,下文将进一步描述所述多个稠环体系。因此,所述术语包括在环中有约1至6个碳原子和约1至3个选自由氧、氮和硫组成的组的杂原子的单个饱和或部分不饱和的环(例如,3、4、5、6或7元环)。所述环可以被一个或多个(例如,1个、2个或3个)氧代基团取代,并且硫和氮原子也可以以其氧化形式存在。示例性杂环包括但不限于氮杂环丁烷基、四氢呋喃基和哌啶基。术语“杂环”还包括多个稠环体系(例如,包含2、3或4个环的环体系),其中单个杂环环(如上文所定义的)可以与一个或多个选自以下的基团稠合以形成多个稠环体系:杂环(以形成例如1,8-十氢萘啶基)、碳环(以形成例如十氢喹啉基)和芳基。因此,杂环(单个饱和或单个部分不饱和的环或多个稠环体系)在杂环环内具有约2-20个碳原子和1-6个杂原子。此类多个稠环体系可以任选地被多个稠环的碳环或杂环部分上的一个或多个(例如1个、2个、3个或4个)氧代基团取代。当价数要求允许时,多个稠环体系的环可以通过稠合,螺环和桥键相互连接。应当理解,多个稠环体系的各个环可以相对于彼此以任何顺序连接。因此,杂环(单个饱和或单个部分不饱和环或多个稠环体系)在杂环环体系内具有约3-20个原子,包括约1-6个杂原子。还应理解,多个稠环体系(如上文针对杂环基所定义的)的连接点可以在杂环环的任何位置处。还应理解,杂环或杂环多个稠环体系的连接点可以在杂环环的任何合适的原子处,包括碳原子和杂原子(例如,氮)。在一个实施例中,术语杂环包括C_{2-20}杂环。在一个实施例中,术语杂环包括C_{2-7}杂环。在一个实施例中,术语杂环包括C_{2-5}杂环。在一个实施例中,术语杂环包括C_{2-4}杂环。示例性杂环包括但不限于氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、高哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、四氢呋喃基、二氢噁唑基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、1,2,3,4-四氢喹啉基、苯并噁嗪基、二羟基噁唑基、色满基、1,2-二氢吡啶基、2,3-二氢苯并呋喃基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、1,4-苯并二噁烷基、螺[环丙烷-1,1’-异吲哚啉基]-3’-酮、异吲哚啉基-1-酮、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷基、咪唑烷-2-酮、N-甲基哌啶、咪唑烷、吡唑烷、丁内

酰胺、戊内酰胺、咪唑烷酮、乙内酰脲、二氧戊环、邻苯二甲酰亚胺、1,4-二噁烷、硫代吗啉、硫代吗啉-S-氧化物、硫代吗啉-S,S-氧化物、吡喃、3-吡咯啉、硫代吡喃、吡喃酮、四氢噻吩、奎宁环、托品烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷、(1R,5S)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷、(1s,4s)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷、(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.2]辛烷和吡咯烷-2-酮。在一个实施例中,术语“杂环”是指具有至少一个杂原子的单环、饱和或部分不饱和的3-8元环。例如,所述术语包括具有至少一个杂原子的单环、饱和或部分不饱和的4、5、6或7元环。杂环的非限制性实例包括氮杂环丙烷、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌啶、哌嗪、环氧乙烷、吗啉和硫代吗啉。如本文所使用的,术语“9或10元杂环”是指具有至少一个杂原子的部分不饱和的或芳香族稠合双环体系。例如,术语9或10元杂环包括具有与含有一个或多个杂原子的5元或6元饱和、部分不饱和的或芳香族环稠合的苯并环的双环体系。

[0070] 如本文所使用的,术语“杂原子”意指包括氧(O)、氮(N)、硫(S)和硅(Si)。在可行的情况下,氮和硫可以以氧化形式存在。

[0071] 如本文所使用的,术语“手性”是指具有镜像配偶体不可叠加特性的分子,而术语“非手性”是指可叠加在其镜像配偶体上的分子。

[0072] 如本文所使用的,术语“立体异构体”是指具有相同化学组成,但原子或基团在空间中的布置不同的化合物,例如,对映异构体、非对映异构体、互变异构体。

[0073] 贯穿本说明书使用术语“患者”或“受试者”来描述动物,优选地人或驯养动物,向所述动物提供用根据本公开的组合物进行的治疗,包括预防性治疗。对于特定动物(例如人类患者)特异性的那些感染、状况或疾病状态的治疗,术语患者指该特定动物,包括驯养动物如犬或猫或者农场动物如马、牛、绵羊等。一般而言,在本公开中,除非另有说明或由该术语使用的上下文暗示,否则术语患者指人类患者。

[0074] 术语“有效”用于描述化合物、组合物或组分的量,当在其预期用途的上下文内使用时,所述量实现预期结果。术语有效包含在本申请中另外描述或使用的所有其它有效量或有效浓度项。

[0075] “药学上可接受的”意指经过联邦政府或州政府的监管机构或除了美国之外的国家中的对应机构批准的或可由所述机构批准的,或者在美国药典(U.S.Pharmacopoeia)或其它公认药典中列出的供动物中(例如,人中)使用的。

[0076] “药学上可接受的盐”是指药学上可接受的并且具有母体化合物的期望药理活性的本公开化合物的盐。具体地,此类盐是无毒的,可以是无机或有机酸加成盐和碱加成盐。具体地,此类盐包括:(1)酸加成盐,所述酸加成盐由如以下等无机酸形成:盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等;或由如以下等有机酸形成:乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基双环[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、3-苯丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、十二烷基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等;或(2)在以下情况时形成的盐:母体化合物中存在的酸性质子被金属离子(例如,碱金属离子、碱土离子或铝离子)替代;或与如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡糖胺等有机碱配位。仅举例来说,盐进一步包括钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵等;并且

当化合物含有碱性官能团时,包括无毒有机或无机酸的盐,如盐酸盐、氢溴酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、马来酸盐、草酸盐等。

[0077] “药学上可接受的赋形剂”是指添加到药理组合物中或在其它方面用作媒剂、载体或稀释剂以促进药剂的施用并且与其相容的无毒的、生物学上可耐受的并且在其它方面在生物学上适合于向受试者施用的物质,如惰性物质。赋形剂的实例包括碳酸钙、磷酸钙、各种糖和各种类型的淀粉、纤维素衍生物、明胶、植物油以及聚乙二醇。

[0078] “溶剂化物”是指式I化合物与一个或多个溶剂分子的物理缔合。

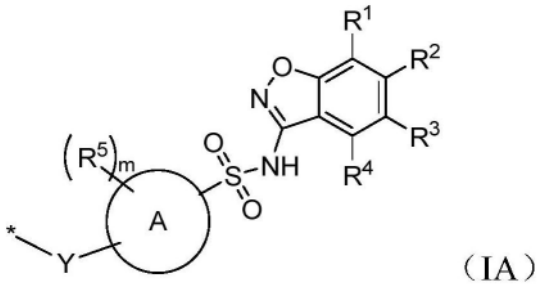
[0079] 在一个实施例中,“治疗(treating)”或治疗“(treatment)”任何疾病或病症是指改善疾病或病症(即,阻止或减少疾病或其临床症状中的至少一种临床症状的发展)。在另一个实施例中,“治疗(treating)”或治疗“(treatment)”是指改善受试者可能无法辨别的至少一个物理参数。在又另一个实施例中,“治疗(treating)”或治疗“(treatment)”是指在物理上(例如,不可辨别的症状稳定)、生理上(例如,物理参数稳定)或两者上调节疾病或病症。在又另一个实施例中,“治疗(treating)”或治疗“(treatment)”是指延迟疾病或病症的发作。

[0080] 在一个实施例中,本公开涉及式(I)化合物:

[0081] ULM-PTM (I)

[0082] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,

[0083] 其中PTM为式IA的部分:

[0084] 

(IA)

[0085] 其中

[0086] Y为共价键或连接PTM和ULM的化学部分;

[0087] *为与ULM的连接点;

[0088] 环A为C_6-C_{10}元芳基或5-10元杂芳基;

[0089] R^1为H、D或任选地被甲基取代的5-6元杂芳基;

[0090] R^2为H、D或任选地被以下取代的-$(C(R^8)_2)_n$-(5-9元杂芳基):卤素、C_1-C_3烷基、-CH_2OH或-OH;

[0091] R^3为H、D或卤素、C_1-C_4烷基、环丙基、卤代烷基、C_1-C_4烷氧基或

[0092] 卤代烷氧基;

[0093] R^4为H、D或卤素、C_1-C_4烷基、环丙基、C_1-C_4烷氧基或-O-环丙基;

[0094] 每个R^5独立地为H、卤素、氧代、-OH、-CN、-NO_2、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_2-C_6炔基、C_0-C_1烷芳基、C_0-C_1烷杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基、-OR^a、-SR^a、-NR^cR^d、-NR^aR^c、-$C(O)R^b$、-$OC(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^cR^d$、-$S(O)R^b$、-$S(O)_2NR^cR^d$、-$S(O)(=NR^b)R^b$、-SF_5、-$P(O)R^bR^b$、-$P(O)(OR^b)(OR^b)$、-$B(OR^d)(OR^c)$或-$S(O)_2R^b$;

[0095] 每个R^a独立地为H、-$C(O)R^b$、-$C(O)OR^c$、-$C(O)NR^cR^d$、-$C(=NR^b)NR^bR^c$、-$C(=NOR^b)$

NR^bR^c、-C(=NCN)NR^bR^c、-P(OR^c)$_2$、-P(O)R^cR^b、-P(O)OR^cOR^b、-S(O)R^b、-S(O)NR^cR^d、-S(O)$_2R^b$、-S(O)$_2NR^cR^d$、SiR^b_3、-C_1-C_{10}烷基、-C_2-C_{10}烯基、-C_2-C_{10}炔基、芳基、环烷基、环烯基、杂芳基、杂环烷基或杂环烯基;

[0096] 每个R^b独立地为H、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_2-C_6炔基、芳基、环烷基、环烯基、杂芳基、杂环烷基或杂环烯基;

[0097] 每个R^c或R^d独立地为H、-C_1-C_{10}烷基、-C_2-C_6烯基、-C_2-C_6炔基、-OC_1-C_6烷基、-O-环烷基、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基;或

[0098] R^c和R^d与其两者均连接的原子一起形成单环或多环杂环烷基,或单环或多环杂环烯基;

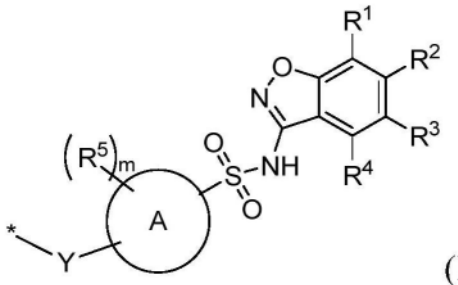
[0099] 每个R^8独立地为H、D、卤素或C_1-C_4烷基;

[0100] m为0、1、2、3或4;

[0101] n为0或1;并且

[0102] ULM为与Cereblon E3泛素连接酶结合的小分子E3泛素连接酶结合部分。

[0103] 在一些实施例中,式I化合物包括靶向蛋白质的部分(PTM)。在一些实施例中,式I化合物中的PTM为式IA的部分

[0104] 

(IA)。

[0105] 根据本公开,式IA中的Y为共价键或连接PTM和ULM的化学部分。在一些实施例中,式IA中的Y为连接PTM和ULM的化学部分。在其它实施例中,式IA中的Y为共价键。

[0106] 根据本公开,式IA中的环A为C_6-C_{10}元芳基或5-10元杂芳基。在一些实施例中,式IA中的环A为C_6-C_{10}元芳基。在一些实施例中,式IA中的环A为苯基。在其它实施例中,式IA中的环A为5-10元杂芳基。

[0107] 根据本公开,式IA中的R^1为H、D或任选地被甲基取代的5-6元杂芳基。在一些实施例中,式IA中的R^1为H。在一些实施例中,式IA中的R^1为D。在其它实施例中,式IA中的R^1为任选地被甲基取代的5-6元杂芳基。

[0108] 根据本公开,式IA中的R^2为H、D或任选地被以下取代的-(C(R^8)$_2$)$_n$-(5-9元杂芳基):卤素、C_1-C_3烷基、-CH_2OH或-OH。在一些实施例中,式IA中的R^2为H。在一些实施例中,式IA中的R^2为D。在其它实施例中,式IA中的R^2为任选地被以下取代的-(C(R^8)$_2$)$_n$-(5-9元杂芳基):卤素、C_1-C_3烷基、-CH_2OH或-OH。

[0109] 在又其它实施例中,式IA中的R^2为H或任选地被以下取代的-(C(R^8)$_2$)$_n$-(5-6元杂芳基):卤素、C_1-C_3烷基、-CH_2OH或-OH。在一些实施例中,当式IA中的R^2为-(C(R^8)$_2$)$_n$-(5-6元杂芳基)时,所述5-6元杂芳基为吡唑、吡咯、吡啶或哒嗪。在一些实施例中,当式IA中的R^2为-(C(R^8)$_2$)$_n$-(5-6元杂芳基)时,所述5-6元杂芳基为吡唑。

[0110] 根据本公开,式IA中的R^8为H、D、卤素或C_1-C_4烷基。在一些实施例中,式IA中的R^8为H。在一些实施例中,式IA中的R^8为D。在其它实施例中,式IA中的R^8为卤素。在其它实施例中,

式IA中的R^8为C_1-C_4烷基。

[0111] 根据本公开,式IA中的n为0或1。在一些实施例中,式IA中的n=0。在其它实施例中,式IA中的n=1。

[0112] 根据本公开,式IA中的R^3为H、D、卤素、C_1-C_4烷基、环丙基、卤代烷基、C_1-C_4烷氧基或卤代烷氧基。在一些实施例中,式IA中的R^3为H。在一些实施例中,式IA中的R^3为D。在一些实施例中,式IA中的R^3为卤素。在一些实施例中,式IA中的R^3为C_1-C_4烷基。在其它实施例中,式IA中的R^3为环丙基。在其它实施例中,式IA中的R^3为C_1-C_4卤代烷基。在其它实施例中,式IA中的R^3为C_1-C_4烷氧基。在其它实施例中,式IA中的R^3为卤代烷氧基。

[0113] 根据本公开,式IA中的R^4为H、D、卤素、C_1-C_4烷基、环丙基、C_1-C_4烷氧基或-O-环丙基。在一些实施例中,式IA中的R^4为H。在一些实施例中,式IA中的R^4为D。在一些实施例中,式IA中的R^4为卤素。在一些实施例中,式IA中的R^4为C_1-C_4烷基。在其它实施例中,式IA中的R^4为环丙基。在其它实施例中,式IA中的R^4为C_1-C_4烷氧基。在其它实施例中,R^4为-O-环丙基。在其它实施例中,式IA中的R^4为甲氧基。

[0114] 根据本公开,式IA中的每个R^5独立地为H、卤素、氧代、-OH、-CN、-NO_2、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_2-C_6炔基、C_0-C_1烷芳基、C_0-C_1烷杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基、-OR^a、-SR^a、-NR^cR^d、-NR^aR^c、-C(O)R^b、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^cR^d、-S(O)R^b、-S(O)$_2NR^cR^d$、-S(O)(=NR^b)R^b、-SF_5、-P(O)R^bR^b、-P(O)(OR^b)(OR^b)、-B(OR^d)(OR^c)或-S(O)$_2R^b$;

[0115] 每个R^a独立地为H、-C(O)R^b、-C(O)OR^c、-C(O)NR^cR^d、-C(=NR^b)NR^bR^c、-C(=NOR^b)NR^bR^c、-C(=NCN)NR^bR^c、-P(OR^c)$_2$、-P(O)R^cR^b、-P(O)OR^cOR^b、-S(O)R^b、-S(O)NR^cR^d、-S(O)$_2R^b$、-S(O)$_2NR^cR^d$、SiR^b_3、-C_1-C_{10}烷基、-C_2-C_{10}烯基、-C_2-C_{10}炔基、芳基、环烷基、环烯基、杂芳基、杂环烷基或杂环烯基;

[0116] 每个R^b独立地为H、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_2-C_6炔基、芳基、环烷基、环烯基、杂芳基、杂环烷基或杂环烯基;

[0117] 每个R^c或R^d独立地为H、-C_1-C_{10}烷基、-C_2-C_6烯基、-C_2-C_6炔基、-OC_1-C_6烷基、-O-环烷基、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基;或

[0118] R^c和R^d与其两者均连接的原子一起形成单环或多环杂环烷基,或单环或多环杂环烯基;

[0119] 根据本公开,式IA中的每个R^5独立地为H、D、卤素、氰基、C_1-C_4烷基、卤代烷基、环丙基、C_1-C_4烷氧基、卤代烷氧基,-O-环丙基、-CH_2-O-CH_3、-C(O)OCH_3或-C(O)N(H)CH_3。在一些实施例中,式IA中的至少一个R^5为H。在一些实施例中,式IA中的每个R^5为D。在一些实施例中,式IA中的至少一个R^5为卤素。在一些实施例中,式IA中的每个R_5为C_1-C_4烷氧基。在一些实施例中,式IA中的至少一个R^5为C_1-C_4烷氧基。

[0120] 在其它实施例中,式IA中的至少一个R^5为氟。在其它实施例中,式IA中的至少一个R^5为氰基。在其它实施例中,式IA中的至少一个R^5为C_1-C_4烷基。在其它实施例中,式IA中的至少一个R^5为卤代烷基。在其它实施例中,式IA中的至少一个R^5为环丙基。在其它实施例中,式IA中的至少一个R^5为卤代烷氧基。在其它实施例中,式IA中的至少一个R^5为-O-环丙基。在其它实施例中,式IA中的至少一个R^5为-CH_2-O-CH_3。在其它实施例中,式IA中的至少一个R^5为-C(O)OCH_3。在其它实施例中,式IA中的至少一个R^5为-C(O)N(H)CH_3。

[0121] 根据本公开,式IA中的m为0、1、2、3或4。在一些实施例中,m为0。在一些实施例中,

式IA中的m＝1。在其它实施例中,式IA中的m＝2。在其它实施例中,式IA中的m＝3。在其它实施例中,式IA中的m＝4。

[0122] 根据本公开,ULM为与Cereblon E3泛素连接酶结合的小分子E3泛素连接酶结合部分。在一些实施例中,ULM为如本文所描述的部分。

[0123] 用于连接PTM和ULM部分的化学部分在本领域中是已知的。在本领域中,这些部分有时被称为“接头”。在一些实施例中,式IA中的Y为本领域已知的用于连接PTM和ULM的化学部分。

[0124] 在一些实施例中,式IA中的Y为用于连接PTM和ULM的化学部分,如美国专利申请公开第2019/0300521号中所描述的,所述美国专利申请公开的全部内容通过引用并入本文。

[0125] 在其它实施例中,式IA中的Y为用于连接PTM和ULM的化学部分,如美国专利申请公开第2019/0255066号中所描述的,所述美国专利申请公开的全部内容通过引用并入本文。

[0126] 在其它实施例中,式IA中的Y为用于连接PTM和ULM的化学部分,如WO 2019/084030中所描述的,所述文献的全部内容通过引用并入本文。

[0127] 在其它实施例中,式IA中的Y为用于连接PTM和ULM的化学部分,如WO 2019/084026中所描述的,所述文献的全部内容通过引用并入本文。

[0128] 在一些实施例中,式IA中的Y为由下式表示的化学结构单元:

[0129] $-(A)_q-$,

[0130] 其中:

[0131] q为1至14的整数;

[0132] 每个A独立地选自由以下组成的组:$CR^{1a}R^{1b}$、O、S、SO、SO_2、NR^{1c}、SO_2NR^{1c}、$SONR^{1c}$、$SO(=NR^{1c})$、$SO(=NR^{1c})NR^{1d}$、$CONR^{1c}$、$NR^{1c}CONR^{1d}$、$NR^{1c}C(O)O$、$NR^{1c}SO_2NR^{1d}$、CO、$CR^{1a}=CR^{1b}$、C≡C、$SiR^{1a}R^{1b}$、$P(O)R^{1a}$、$P(O)OR^{1a}$、$(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、$-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}O(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、$-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}S(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、$-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}NR^{1c}(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、$NR^{1c}C(=NCN)NR^{1d}NR^{1c}C(=NCN)$、$NR^{1c}C(=CNO_2)NR^{1d}$、任选地被0-6个$R^{1a}$或$R^{1b}$基团取代的3-11元环烷基、任选地被0-6个$R^{1a}$或$R^{1b}$基团取代的3-11元杂环基、任选地被0-6个$R^{1a}$或$R^{1b}$基团取代的芳基或任选地被0-6个$R^{1a}$或$R^{1b}$基团取代的杂芳基,

[0133] 并且R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}和R^{1e}各自独立地为-H、D、-卤代、$-C_1-C_8$烷基、$-C_1-C_6$卤代烷基、$-O-C_1-C_8$烷基、$-S-C_1-C_8$烷基、$-NHC_1-C_8$烷基、$-N(C_1-C_8$烷基$)_2$、3-11元环烷基、芳基、杂芳基、3-11元杂环基、-O-(3-11元环烷基)、-S-(3-11元环烷基)、NH-(3-11元环烷基)、$N(3-11$元环烷基$)_2$、N-(3-11元环烷基)(C_1-C_8烷基)、-OH、$-NH_2$、-SH、$-SO_2C_1-C_8$烷基、$-SO_2-$芳基、$-SO_2-$杂芳基、$SO(NH)C_1-C_8$烷基、$P(O)(OC_1-C_8$烷基$)(C_1-C_8$烷基$)$、$-P(O)(OC_1-C_8$烷基$)_2$、$-C≡C-C_1-C_8$烷基、-C≡CH、$-CH=CH(C_1-C_8$烷基$)$、$-C(C_1-C_8$烷基$)=CH(C_1-C_8$烷基$)$、$-C(C_1-C_8$烷基$)=C(C_1-C_8$烷基$)_2$、$-Si(OH)_3$、$-Si(C_1-C_8$烷基$)_3$、$-Si(OH)(C_1-C_8$烷基$)_2$、$-C(O)C_1-C_8$烷基、$-C(O)OC_1-C_8$烷基、$-CO_2H$、-CN、$-CF_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、$-NO_2$、$-SF_5$、$-SO_2NHC_1-C_8$烷基、$-SO_2N(C_1-C_8$烷基$)_2$、$-SO(NH)NHC_1-C_8$烷基、$-SO(NH)N(C_1-C_8$烷基$)_2$、$-SONHC_1-C_8$烷基、$-SON(C_1-C_8$烷基$)_2$、$-CONHC_1-C_8$烷基、$-CON(C_1-C_8$烷基$)_2$、$-N(C_1-C_8$烷基$)CONH(C_1-C_8$烷基$)$、$-N(C_1-C_8$烷基$)CON(C_1-C_8$烷基$)_2$、$-NHCONH(C_1-C_8$烷基$)$、$-NHCON(C_1-C_8$烷基$)_2$、$-NHCONH_2$、$-N(C_1-C_8$烷基$)SO_2NH(C_1-C_8$烷基$)$、$-N(C_1-C_8$烷基$)SO_2N(C_1-C_8$烷基$)_2$、$-NHSO_2NH(C_1-C_8$烷基$)$、$-NHSO_2N(C_1-C_8$烷基$)_2$或$-NHSO_2NH_2$;或,在上下文允许的情况下,R^{1a}或R^{1b}与其它基团连接或彼此连接,以形成任选地被0-4个R^{1e}基团取代的

环烷基和/或杂环基部分。

[0134] 在这些实施例中,q表示连接的A基团的数量。例如,当q=1时,-$(A)_q$-为-A_1-;当q=2时,-$(A)_q$-为-A_1-A_2-;当q=3时,-$(A)_q$-为-A_1-A_2-A_3-;当q=4时,-$(A)_q$-为-A_1-A_2-A_3-A_4-;当q=5时,-$(A)_q$-为-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-;当q=6时,-$(A)_q$-为-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-;当q=7时,-$(A)_q$-为-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-;当q=8时,-$(A)_q$-为-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-;当q=9时,-$(A)_q$-为-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-;当q=10时,-$(A)_q$-为-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-A_{10}-;当q=11时,-$(A)_q$-为-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-A_{10}-A_{11}-;当q=12时,-$(A)_q$-为-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-A_{10}-A_{11}-A_{12}-;当q=13时,-$(A)_q$-为-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-A_{10}-A_{11}-A_{12}-A_{13}-;并且当q=14时,-$(A)_q$-为-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-A_{10}-A_{11}-A_{12}-A_{13}-A_{14}-。

[0135] 在一些实施例中,q=4,并且式IA中的Y为由下式表示的化学部分:-A_1-A_2-A_3-A_4-,其中A_{1-4}中的每一个独立地选自由以下组成的组:O、S、SO、SO_2、NR^{1c}、SO_2NR^{1c}、$SONR^{1c}$、SO(=NR^{1c})、SO(=NR^{1c})NR^{1d}、$CONR^{1c}$、$NR^{1c}CONR^{1d}$、$NR^{1c}C(O)O$、$NR^{1c}SO_2NR^{1d}$、CO、CR^{1a}=CR^{1b}、C≡C、$SiR^{1a}R^{1b}$、$P(O)R^{1a}$、$P(O)OR^{1a}$、$(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}O(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}S(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}NR^{1c}(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、任选取代的3-11元环烷基、3-11元杂环基、芳基和杂芳基;

[0136] 其中R^{1a}和R^{1b}各自独立地选自由以下组成的组:-H、D、卤代、-C_1-C_8烷基、-O-C_1-C_8烷基、-C_1-C_6卤代烷基、-S-C_1-C_8烷基、-NHC_1-C_8烷基、-N(C_1-C_8烷基)2、3-11元环烷基、芳基、杂芳基、3-11元杂环基、-O-(3-11元环烷基)、-S-(3-11元环烷基)、NH-(3-11元环烷基)、N(3-11元环烷基)$_2$、N-(3-11元环烷基)(C_1-C_8烷基)、-OH、-NH_2、-SH、-SO_2C_1-C_8烷基、-SO_2-芳基、-SO_2-杂芳基、SO(NH)C_1-C_8烷基、P(O)(OC_1-C_8烷基)(C_1-C_8烷基)、-P(O)(OC_1-C_8烷基)$_2$、-C≡C-C_1-C_8烷基、-C≡CH、-CH=CH(C_1-C_8烷基)、-C(C_1-C_8烷基)=CH(C_1-C_8烷基)、-C(C_1-C_8烷基)=C(C_1-C_8烷基)$_2$、-Si(OH)$_3$、-Si(C_1-C_8烷基)$_3$、-Si(OH)(C_1-C_8烷基)$_2$、-C(O)C_1-C_8烷基、-C(O)OC_1-C_8烷基、-CO_2H、-CN、-NO_2、-SF_5、-SO_2NHC_1-C_8烷基、-SO_2N(C_1-C_8烷基)$_2$、-SO(NH)NHC_1-C_8烷基、-SO(NH)N(C_1-C_8烷基)$_2$、-$SONHC_1$-C_8烷基、-SON(C_1-C_8烷基)$_2$、-$CONHC_1$-C_8烷基、-CON(C_1-C_8烷基)$_2$、-N(C_1-C_8烷基)CONH(C_1-C_8烷基)、-N(C_1-C_8烷基)CON(C_1-C_8烷基)$_2$、-NHCONH(C_1-C_8烷基)、-NHCON(C_1-C_8烷基)$_2$、-$NHCONH_2$、-N(C_1-C_8烷基)SO_2NH(C_1-C_8烷基)、-N(C_1-C_8烷基)SO_2N(C_1-C_8烷基)$_2$、-$NHSO_2NH$(C_1-C_8烷基)、-$NHSO_2N$(C_1-C_8烷基)$_2$或-$NHSO_2NH_2$;并且

[0137] R^{1c}和R^{1d}各自独立地选自以下组成的组:H、D、任选取代的C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂环烷基、芳基或杂芳基。

[0138] 在其它实施例中,q=3,并且式IA中的Y为由下式表示的化学部分:-A_1-A_2-A_3-,其中A_{1-3}中的每一个独立地选自由以下组成的组:O、S、SO、SO_2、NR^{1c}、SO_2NR^{1c}、$SONR^{1c}$、SO(=NR^{1c})、SO(=NR^{1c})NR^{1d}、$CONR^{1c}$、$NR^{1c}CONR^{1d}$、$NR^{1c}C(O)O$、$NR^{1c}SO_2NR^{1d}$、CO、CR^{1a}=CR^{1b}、C≡C、$SiR^{1a}R^{1b}$、$P(O)R^{1a}$、$P(O)OR^{1a}$、$(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}O(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}S(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}NR^{1c}(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、任选取代的3-11元环烷基、3-11元杂环基、芳基和杂芳基;

[0139] 其中R^{1a}和R^{1b}各自独立地选自由以下组成的组:-H、D、卤素、-C_1-C_8烷基、-O-C_1-C_8烷基、-C_1-C_6卤代烷基、-S-C_1-C_8烷基、-NHC_1-C_8烷基、-N(C_1-C_8烷基)2、3-11元环烷基、芳基、杂芳基、3-11元杂环基、-O-(3-11元环烷基)、-S-(3-11元环烷基)、NH-(3-11元环烷基)、N(3-

11元环烷基)$_2$、N-(3-11元环烷基)(C_1-C_8烷基)、-OH、-NH_2、-SH、-SO_2C_1-C_8烷基、-SO_2-芳基、-SO_2-杂芳基、SO(NH)C_1-C_8烷基、P(O)(OC_1-C_8烷基)(C_1-C_8烷基)、-P(O)(OC_1-C_8烷基)$_2$、-C≡C-C_1-C_8烷基、-C≡CH、-CH=CH(C_1-C_8烷基)、-C(C_1-C_8烷基)=CH(C_1-C_8烷基)、-C(C_1-C_8烷基)=C(C_1-C_8烷基)$_2$、-Si(OH)$_3$、-Si(C_1-C_8烷基)$_3$、-Si(OH)(C_1-C_8烷基)$_2$、-C(O)C_1-C_8烷基、-C(O)OC_1-C_8烷基、-CO_2H、-CN、-NO_2、-SF_5、-SO_2NHC_1-C_8烷基、-SO_2N(C_1-C_8烷基)$_2$、-SO(NH)NHC_1-C_8烷基、-SO(NH)N(C_1-C_8烷基)$_2$、-$SONHC_1$-C_8烷基、-SON(C_1-C_8烷基)$_2$、-$CONHC_1$-C_8烷基、-CON(C_1-C_8烷基)$_2$、-N(C_1-C_8烷基)CONH(C_1-C_8烷基)、-N(C_1-C_8烷基)CON(C_1-C_8烷基)$_2$、-NHCONH(C_1-C_8烷基)、-NHCON(C_1-C_8烷基)$_2$、-$NHCONH_2$、-N(C_1-C_8烷基)SO_2NH(C_1-C_8烷基)、-N(C_1-C_8烷基)SO_2N(C_1-C_8烷基)$_2$、-$NHSO_2NH$(C_1-C_8烷基)、-$NHSO_2$N(C_1-C_8烷基)$_2$或-$NHSO_2NH_2$;并且

[0140] R^{1c}和R^{1d}各自独立地选自以下组成的组:H、D、任选取代的C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂环烷基、芳基或杂芳基。

[0141] 在其它实施例中,q=2,并且式IA中的Y为由下式表示的化学部分:-A_1-A_2-,其中A_{1-2}中的每一个独立地选自由以下组成的组:O、S、SO、SO_2、NR^{1c}、SO_2NR^{1c}、$SONR^{1c}$、SO(=NR^{1c})、SO(=NR^{1c})NR^{1d}、$CONR^{1c}$、$NR^{1c}CONR^{1d}$、NR^{1c}C(O)O、$NR^{1c}SO_2NR^{1d}$、CO、CR^{1a}=CR^{1b}、C≡C、$SiR^{1a}R^{1b}$、P(O)R^{1a}、P(O)OR^{1a}、($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-4}$、-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-4}$O($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-4}$、-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-4}$S($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-4}$、-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-4}$$NR^{1c}$($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-4}$、任选取代的3-11元环烷基、3-11元杂环基、芳基和杂芳基;

[0142] 其中R^{1a}和R^{1b}各自独立地选自由以下组成的组:-H、D、卤素、-C_1-C_8烷基、-O-C_1-C_8烷基、-C_1-C_6卤代烷基、-S-C_1-C_8烷基、-NHC_1-C_8烷基、-N(C_1-C_8烷基)2、3-11元环烷基、芳基、杂芳基、3-11元杂环基、-O-(3-11元环烷基)、-S-(3-11元环烷基)、NH-(3-11元环烷基)、N(3-11元环烷基)$_2$、N-(3-11元环烷基)(C_1-C_8烷基)、-OH、-NH_2、-SH、-SO_2C_1-C_8烷基、-SO_2-芳基、-SO_2-杂芳基、SO(NH)C_1-C_8烷基、P(O)(OC_1-C_8烷基)(C_1-C_8烷基)、-P(O)(OC_1-C_8烷基)$_2$、-C≡C-C_1-C_8烷基、-C≡CH、-CH=CH(C_1-C_8烷基)、-C(C_1-C_8烷基)=CH(C_1-C_8烷基)、-C(C_1-C_8烷基)=C(C_1-C_8烷基)$_2$、-Si(OH)$_3$、-Si(C_1-C_8烷基)$_3$、-Si(OH)(C_1-C_8烷基)$_2$、-C(O)C_1-C_8烷基、-C(O)OC_1-C_8烷基、-CO_2H、-CN、-NO_2、-SF_5、-SO_2NHC_1-C_8烷基、-SO_2N(C_1-C_8烷基)$_2$、-SO(NH)NHC_1-C_8烷基、-SO(NH)N(C_1-C_8烷基)$_2$、-$SONHC_1$-C_8烷基、-SON(C_1-C_8烷基)$_2$、-$CONHC_1$-C_8烷基、-CON(C_1-C_8烷基)$_2$、-N(C_1-C_8烷基)CONH(C_1-C_8烷基)、-N(C_1-C_8烷基)CON(C_1-C_8烷基)$_2$、-NHCONH(C_1-C_8烷基)、-NHCON(C_1-C_8烷基)$_2$、-$NHCONH_2$、-N(C_1-C_8烷基)SO_2NH(C_1-C_8烷基)、-N(C_1-C_8烷基)SO_2N(C_1-C_8烷基)$_2$、-$NHSO_2NH$(C_1-C_8烷基)、-$NHSO_2$N(C_1-C_8烷基)$_2$或-$NHSO_2NH_2$;并且

[0143] R^{1c}和R^{1d}各自独立地选自以下组成的组:H、D、任选取代的C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂环烷基、芳基或杂芳基。

[0144] 在其它实施例中,q=1,并且式IA中的Y为由下式表示的化学部分:-A_1-,其中A_1选自由以下组成的组:O、S、SO、SO_2、NR^{1c}、SO_2NR^{1c}、$SONR^{1c}$、SO(=NR^{1c})、SO(=NR^{1c})NR^{1d}、$CONR^{1c}$、$NR^{1c}CONR^{1d}$、NR^{1c}C(O)O、$NR^{1c}SO_2NR^{1d}$、CO、CR^{1a}=CR^{1b}、C≡C、$SiR^{1a}R^{1b}$、P(O)R^{1a}、P(O)OR^{1a}、($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-4}$、-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-4}$O($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-4}$、-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-4}$S($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-4}$、-($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-4}$$NR^{1c}$($CR^{1a}R^{1b}$)$_{1-4}$、任选取代的3-11元环烷基、3-11元杂环基、芳基和杂芳基;

[0145] 其中R^{1a}和R^{1b}各自独立地选自由以下组成的组:-H、D、-卤代、-C_1-C_8烷基、-O-C_1-C_8烷基、-C_1-C_6卤代烷基、-S-C_1-C_8烷基、-NHC_1-C_8烷基、-N(C_1-C_8烷基)2、3-11元环烷基、芳基、杂芳基、3-11元杂环基、-O-(3-11元环烷基)、-S-(3-11元环烷基)、NH-(3-11元环烷基)、N(3-11元环烷基)$_2$、N-(3-11元环烷基)(C_1-C_8烷基)、-OH、-NH_2、-SH、-SO_2C_1-C_8烷基、-SO_2-芳

基、SO(NH)C_1-C_8烷基、P(O)(OC_1-C_8烷基)(C_1-C_8烷基)、-P(O)(OC_1-C_8烷基)$_2$、-C≡C-C_1-C_8烷基、-C≡CH、-CH=CH(C_1-C_8烷基)、-C(C_1-C_8烷基)=CH(C_1-C_8烷基)、-C(C_1-C_8烷基)=C(C_1-C_8烷基)$_2$、-Si(OH)$_3$、-Si(C_1-C_8烷基)$_3$、-Si(OH)(C_1-C_8烷基)$_2$、-C(O)C_1-C_8烷基、-C(O)OC_1-C_8烷基、-CO_2H、-CN、-NO_2、-SF_5、-SO_2NHC_1-C_8烷基、-SO_2N(C_1-C_8烷基)$_2$、-SO(NH)NHC_1-C_8烷基、-SO(NH)N(C_1-C_8烷基)$_2$、-$SONHC_1$-C_8烷基、-SON(C_1-C_8烷基)$_2$、-$CONHC_1$-C_8烷基、-CON(C_1-C_8烷基)$_2$、-N(C_1-C_8烷基)CONH(C_1-C_8烷基)、-N(C_1-C_8烷基)CON(C_1-C_8烷基)$_2$、-NHCONH(C_1-C_8烷基)、-NHCON(C_1-C_8烷基)$_2$、-$NHCONH_2$、-N(C_1-C_8烷基)SO_2NH(C_1-C_8烷基)、-N(C_1-C_8烷基)SO_2N(C_1-C_8烷基)$_2$、-$NHSO_2NH$(C_1-C_8烷基)、-$NHSO_2$N(C_1-C_8烷基)$_2$或-$NHSO_2NH_2$;并且

[0146] R^{1c}和R^{1d}各自独立地选自以下组成的组:H、D、任选取代的C_{1-4}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}杂环烷基、芳基或杂芳基。

[0147] 在一些实施例中,式IA中的Y为共价键,任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基、任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-、-$(CR^{1a}$=$CR^{1b})$-、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-,其中A为O、S或NR^{1c}、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-,其中A为O、S或NR^{1c}、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-,其中A为O、S或NR^{1c}、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-$(CR^{1a}$=$CR^{1b})$-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-$(CR^{1a}$=$CR^{1b})$-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-,其中A为O、S或NR^{1c}、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(C≡C)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(C≡C)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-,其中A为O、S或NR^{1c}、-(C≡C)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-,其中A为O、S或NR^{1c}、-(C≡C)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-、-(任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-、-(任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-A-、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-A-、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-A-,其中A为O、S或NR^{1c}、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-,其中A为O、S或NR^{1c}、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-,其中A为O、S或NR^{1c}、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-,其中A为O、S或NR^{1c}、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-A-,其中A为O、S或NR^{1c}、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-,其中A为O、S或NR^{1c}、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-,其中A为O、S或NR^{1c}、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-,其中A为O、S或NR^{1c}、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-,其中每个A独立地为O、S或NR^{1c}、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-,其中每个A独立地为O、S或NR^{1c}、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-,其中A为O、S或NR^{1c}、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-,其中A为O、S或NR^{1c}、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO),其中A为O、S或NR^{1c}、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-$(CR^{1a}$=$CR^{1b})$-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-,其中A为O、S或NR^{1c}、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(C≡C)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-,其中A为O、S或NR^{1c}、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-,其中A为O、S或NR^{1c}、-

$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-(任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-,其中A为O、S或NR^{1c}、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-,其中A为O、S或NR^{1c}、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-(任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-,其中A为O、S或NR^{1c}、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-A-(CO)-,其中每个A独立地为O、S或NR^{1c}、-(任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-CO-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-,其中A为O、S或NR^{1c}、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-,其中A为O、S或NR^{1c}、-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-,其中A为O、S或NR^{1c}、-(任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-或-(任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-。

[0148] 在一些实施例中,式IA中的Y为-CR^{1a}=CR^{1b}-,例如,-CH=CH-。

[0149] 在一些实施例中,式IA中的Y为$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$,例如$(CH_2)_{1-5}$-、-CH_2-、-$CH_2CH_2CH_2$-等。

[0150] 在一些实施例中,式IA中的Y为-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-,其中A为O、S或NR^{1c},例如,-$(CH_2)_{1-5}$-O-、-$(CH_2)_{1-5}$-S-、-$(CH_2)_{1-5}$-NH-或-$(CH_2)_{0-2}$-$(C(CH_3)_2)$-$(CH_2)_{0-2}$-O-。

[0151] 在其它实施例中,式IA中的Y为-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-,其中A为O、S或NR^{1c},例如,-$(CH_2)_{1-5}$-O-$(CH_2)_{1-5}$-、-$(CH_2)_{1-5}$-S-$(CH_2)_{1-5}$-、-$(CH_2)_{1-5}$-NH-$(CH_2)_{1-5}$-。

[0152] 在一些实施例中,式IA中的Y为-(C≡C)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$,例如,-(C≡C)-$(CH_2)_2$-等。

[0153] 在一些实施例中,式IA中的Y为-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-,例如,-CH_2-环丁基-。

[0154] 在一些实施例中,式IA中的Y为-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$,例如,-CH_2-环丁基-CH_2-等。

[0155] 在一些实施例中,式IA中的Y为--$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$,例如,-CH_2-氮杂环丁烷基-CH_2-。

[0156] 在一些实施例中,式IA中的Y为-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-,例如,-CH_2-氮杂环丁烷基-。

[0157] 在一些实施例中,式IA中的Y为-(任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-,例如,-氮杂环丁烷基-CH_2-、-吡咯烷基-CH_2-和-哌啶基-CH_2-等。

[0158] 在一些实施例中,式IA中的Y为$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-,其中A为O、S或NR^{1c},例如,-CH_2-环丙基-CH_2-O-等。

[0159] 在一些实施例中,式IA中的Y为-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-,其中A为O、S或NR^{1c},例如,-CH_2-哌啶基-CH_2CH_2-O-等。

[0160] 在一些实施例中,式IA中的Y为$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-A-,其中A为O、S或NR^{1c},例如,-CH_2-氮杂环丁烷基-O-等。

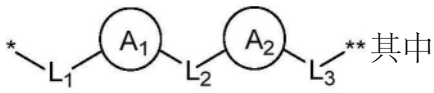
[0161] 在一些实施例中,式IA中的Y为$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基)-,其中A为O、S或NR^{1c},例如,-CH_2-O-氮杂环丁烷基-、-CH_2-NH-氮杂环丁烷基-等。

[0162] 在其它实施例中,式IA中的Y为$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基)-,其中A为O、S或NR^{1c},如-CH_2-O-环丁烯-、-CH_2-NH-环丁烯-等。

[0163] 在一些实施例中,式IA中的Y为$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-,其中A为O、S或NR^{1c},

例如,-CH_2-O-CH_2CH_2-O-。

[0164] 在一些实施例中,式IA中的Y为

[0165] 其中

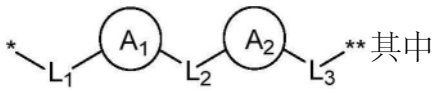
[0166] **为与PTM的连接点;

[0167] L_1、L_2、和L_3各自独立地为键、$CR^{1a}R^{1b}$、O、S、SO、SO_2、NR^{1c}、SO_2NR^{1c}、$SONR^{1c}$、$SO(=NR^{1c})$、$SO(=NR^{1c})NR^{1d}$、$CONR^{1c}$、$NR^{1c}CONR^{1d}$、$NR^{1c}C(O)O$、$NR^{1c}SO_2NR^{1d}$、CO、$CR^{1a}=CR^{1b}$、C≡C、$SiR^{1a}R^{1b}$、$P(O)R^{1a}$、$P(O)OR^{1a}$、$(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、$-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}O(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、$-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}S(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、$-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}NR^{1c}(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$、$NR^{1c}C(=NCN)NR^{1d}$、$NR^{1c}C(=NCN)$、$NR^{1c}C(=CNO_2)NR^{1d}$;

[0168] 环A_1和环A_2各自独立地为任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元环烷基、任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的3-11元杂环基、任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的芳基或任选地被0-6个R^{1a}或R^{1b}基团取代的杂芳基,

[0169] 其中R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}和R^{1e}各自独立地为-H、D、-卤代、-C_1-C_8烷基、-O-C_1-C_8烷基、-C_1-C_6卤代烷基、-S-C_1-C_8烷基、-NHC_1-C_8烷基,-N(C_1-C_8烷基)2、3-11元环烷基、芳基、杂芳基、3-11元杂环基、-O-(3-11元环烷基)、-S-(3-11元环烷基)、NH-(3-11元环烷基)、N(3-11元环烷基)$_2$、N-(3-11元环烷基)(C_1-C_8烷基)、-OH、$-NH_2$、-SH、$-SO_2C_1$-C_8烷基、$-SO_2$-芳基、$-SO_2$-杂芳基、SO(NH)C_1-C_8烷基、P(O)(OC_1-C_8烷基)(C_1-C_8烷基)、-P(O)(OC_1-C_8烷基)$_2$、-C≡C-C_1-C_8烷基、-C≡CH、-CH=CH(C_1-C_8烷基)、-C(C_1-C_8烷基)=CH(C_1-C_8烷基)、-C(C_1-C_8烷基)=C(C_1-C_8烷基)$_2$、-Si(OH)$_3$、-Si(C_1-C_8烷基)$_3$、-Si(OH)(C_1-C_8烷基)$_2$、-C(O)C_1-C_8烷基、-C(O)OC_1-C_8烷基、$-CO_2H$、-CN、$-CF_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、$-NO_2$、$-SF_5$、$-SO_2NHC_1$-C_8烷基、$-SO_2N$(C_1-C_8烷基)$_2$、-SO(NH)NHC_1-C_8烷基、-SO(NH)N(C_1-C_8烷基)$_2$、-$SONHC_1$-C_8烷基、-SON(C_1-C_8烷基)$_2$、-$CONHC_1$-C_8烷基、-CON(C_1-C_8烷基)$_2$、-N(C_1-C_8烷基)CONH(C_1-C_8烷基)、-N(C_1-C_8烷基)CON(C_1-C_8烷基)$_2$、-NHCONH(C_1-C_8烷基)、-NHCON(C_1-C_8烷基)$_2$、$-NHCONH_2$、-N(C_1-C_8烷基)SO_2NH(C_1-C_8烷基)、-N(C_1-C_8烷基)SO_2N(C_1-C_8烷基)$_2$、$-NHSO_2NH$(C_1-C_8烷基)、$-NHSO_2N$(C_1-C_8烷基)$_2$或$-NHSO_2NH_2$;并且其中R^{1a}或R^{1b}各自独立地可以任选地连接到其它基团以形成任选地被0-4个R^{1e}基团取代的环烷基和/或杂环基部分。

[0170] 在一些实施例中,式IA中的Y为

[0171] 其中

[0172] **为与PTM的连接点;

[0173] L_1为键、$(C(R^{10})_2)_p$或CO;

[0174] L_2为键、$(C(R^{10})_2)_p$或CO;

[0175] L_3为键、$(C(R^{10})_2)_p$或CO;

[0176] 每个p独立地为1、2、3或4;

[0177] 每个R^{10}独立地为H、D或C_1-C_4烷基;

[0178] 环A_1为3-7元环烷基、4-10元杂环烷基、芳基或杂芳基;并且

[0179] 环A_2为3-7元环烷基、4-10元杂环烷基、芳基或杂芳基。

[0180] 根据本公开,L_1为键、$(C(R^{10})_2)_p$或CO。在一些实施例中,L_1为键。在一些实施例中,L_1为$(C(R^{10})_2)_p$。在其它实施例中,L_1为CO。

[0181] 根据本公开，L_2为键、$(C(R^{10})_2)_p$或CO。在一些实施例中，L_2为键。在一些实施例中，L_2为$(C(R^{10})_2)_p$。在其它实施例中，L_2为CO。

[0182] 根据本公开，L_3为键、$(C(R^{10})_2)_p$或CO。在一些实施例中，L_3为键。在一些实施例中，L_3为$(C(R^{10})_2)_p$。在其它实施例中，L_3为CO。

[0183] 根据本公开，每个p独立地为1、2、3或4。在一些实施例中，每个p为1。在一些实施例中，至少一个p为1。在一些实施例中，每个p为2。在一些实施例中，至少一个p为2。在其它实施例中，每个p为3。在其它实施例中，至少一个p为3。在其它实施例中，每个p为4。在其它实施例中，至少一个p为4。

[0184] 根据本公开，每个R^{10}独立地为H、D或C_1-C_4烷基。在一些实施例中，每个R^{10}为H。在一些实施例中，至少一个R^{10}为H。在一些实施例中，每个R^{10}为D。在一些实施例中，至少一个R^{10}为D。在其它实施例中，每个R^{10}为C_1-C_4烷基。在其它实施例中，至少一个R^{10}为C_1-C_4烷基。在其它实施例中，每个R^{10}为甲基或乙基。在其它实施例中，至少一个R^{10}为甲基或乙基。

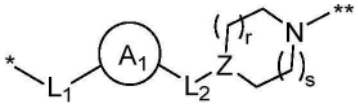
[0185] 根据本公开，环A_1为3-7元环烷基、4-10元杂环烷基、芳基或杂芳基。在一些实施例中，环A_1为3-7元环烷基。在一些实施例中，环A_1为4-10元杂环烷基。在其它实施例中，环A_1为芳基。在其它实施例中，环A_1为杂芳基。

[0186] 在一些实施例中，环A_1为哌嗪基、吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基或氮杂双环烷基。在其它实施例中，环A_1为哌啶或吡咯烷基。

[0187] 根据本公开，环A_2为3-7元环烷基、4-10元杂环烷基、芳基或杂芳基。在一些实施例中，环A_2为3-7元环烷基。在一些实施例中，环A_2为4-10元杂环烷基。在其它实施例中，环A_2为芳基。在其它实施例中，环A_2为杂芳基。

[0188] 在一些实施例中，环A_2为哌嗪基、吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、二氮杂螺烷基或氮杂双环烷基。在其它实施例中，环A_2为哌嗪基或二氮杂螺壬烷基。

[0189] 在一些实施例中，式IA中的Y为

[0190]  其中

[0191] L_1、L_2和环A_1如本文所定义；

[0192] r为0、1或2；

[0193] s为0、1或2；并且

[0194] Z为N或CR^{10}；并且

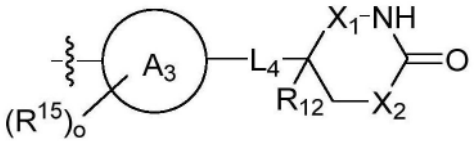
[0195] R^{10}如本文所定义。

[0196] 根据本公开，r为0、1或2。在一些实施例中，r为0。在一些实施例中，r为1。在其它实施例中，r为2。

[0197] 根据本公开，s为0、1或2。在一些实施例中，s为0。在一些实施例中，s为1。在其它实施例中，s为2。

[0198] 根据本公开，Z为N或CR^{10}。在一些实施例中，Z为N。在其它实施例中，Z为CR^{10}。

[0199] 根据本公开，式I中的ULM为

[0200] 

[0201] 其中：

[0202] ～为与Y或PTM的连接点；

[0203] 环A_3为单环、双环或三环芳基、杂芳基或杂环基团，

[0204] L_4为键、-O-、-S-、-NR^a-、-$C(R^a)_2$-、-C(O)NR^a-；

[0205] X_1为CH_2、CO、CH=CH(当X_2=CO时)或N=CH(当X_2=CO时)；

[0206] X_2为CH_2、CO、CH=CH(当X_1=CO时)或N=CH(当X_1=CO时)；

[0207] R^{12}为H、D、任选取代的C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷基、-CN、-OR^a、-OR^b或-SR^b；

[0208] 每个R^{15}独立地为H、D、卤素、氧代、-OH、-CN、-NO_2、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_2-C_6炔基、$C_{0-}C_1$烷芳基、$C_{0-}C_1$烷杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基、-OR^a、-SR^a、-NR^cR^d、-NR^aR^c、-C(O)R^b、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^cR^d、-S(O)R^b、-S(O)$_2NR^cR^d$、-S(O)(=NR^b)R^b、-SF_5、-P(O)R^bR^b、-P(O)(OR^b)(OR^b)、-B(OR^d)(OR^c)或-S(O)$_2R^b$；

[0209] 每个R^a独立地为H、D、-C(O)R^b、-C(O)OR^c、-C(O)NR^cR^d、-C(=NR^b)NR^bR^c、-C(=NOR^b)NR^bR^c、-C(=NCN)NR^bR^c、-P(OR^c)$_2$、-P(O)R^cR^b、-P(O)OR^cOR^b、-S(O)R^b、-S(O)NR^cR^d、-S(O)$_2R^b$、-S(O)$_2NR^cR^d$、SiR^b_3、-C_1-C_{10}烷基、-C_2-C_{10}烯基、-C_2-C_{10}炔基、芳基、环烷基、环烯基、杂芳基、杂环烷基或杂环烯基；

[0210] 每个R^b独立地为H、D、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_2-C_6炔基、芳基、环烷基、环烯基、杂芳基、杂环烷基或杂环烯基；

[0211] 每个R^c或R^d独立地为H、D、-C_1-C_{10}烷基、-C_2-C_6烯基、-C_2-C_6炔基、-OC_1-C_6烷基、-O-环烷基、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基；或

[0212] R^c和R^d与其两者均连接的原子一起形成单环或多环杂环烷基，或单环或多环杂环烯基；并且

[0213] o为1、2、3、4或5。

[0214] 根据本公开，环A_3为单环、双环或三环芳基、杂芳基或杂环基团。在一些实施例中，环A_3为单环、双环或三环芳基。在其它实施例中，环A_3为单环、双环或三环杂芳基。在其它实施例中，环A_3为单环、双环或三环杂环基团。

[0215] 在一些实施例中，环A_3为双环杂环基团。在一些实施例中，环A_3为异吲哚啉基。在其它实施例中，环A_3为异吲哚啉-1-酮基。在其它实施例中，环A_3为异吲哚啉-3-酮基。在其它实施例中，环A_3为异吲哚啉-1,3-二酮基。

[0216] 根据本公开，每个R^{15}独立地为H、D、卤素、氧代、-OH、-CN、-NO_2、-C_1-C_6烷基、-C_2-C_6烯基、-C_2-C_6炔基、$C_{0-}C_1$烷芳基、$C_{0-}C_1$烷杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基、-OR^a、-SR^a、-NR^cR^d、-NR^aR^c、-C(O)R^b、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^cR^d、-S(O)R^b、-S(O)$_2NR^cR^d$、-S(O)(=NR^b)R^b、-SF_5、-P(O)R^bR^b、-P(O)(OR^b)(OR^b)、-B(OR^d)(OR^c)或-S(O)$_2R^b$。

[0217] 在一些实施例中，每个R^{15}为H。在一些实施例中，至少一个R^{15}为H。在一些实施例中，每个R^{15}为D。在一些实施例中，至少一个R^{15}为D。在一些实施例中，每个R^{15}为C_1-C_6烷基。在一些实施例中，至少一个R^{15}为C_1-C_6烷基。在一些实施例中，每个R^{15}为甲基或乙基。在一些实施例中，至少一个R^{15}为甲基或乙基。

[0218] 在其它实施例中,每个R^{15}独立地选自卤素、氧代、-OH、-CN、-NO_2、-C_2-C_6烯基、-C_2-C_6炔基、C_0-C_1烷芳基、C_0-C_1烷杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基、-OR^a、-SR^a、-NR^cR^d、-NR^aR^c、-C(O)R^b、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^cR^d、-S(O)R^b、-S(O)$_2NR^cR^d$、-S(O)(=NR^b)R^b、-SF_5、-P(O)R^bR^b、-P(O)(OR^b)(OR^b)、-B(OR^d)(OR^c)或-S(O)$_2R^b$。

[0219] 根据本公开,o为1、2、3、4或5。在一些实施例中,o为1。在一些实施例中,o为2。在其它实施例中,o为3。在其它实施例中,o为4。在其它实施例中,o为5。

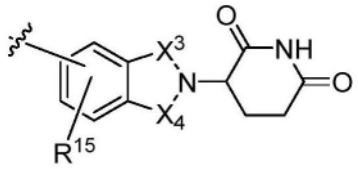
[0220] 根据本公开,L_4为键、-O-、-S-、-NR^a-、-C(R^a)$_2$-、-C(O)NR^a-。在一些实施例中,L_4为键。在一些实施例中,L_4为-O-。在其它实施例中,L_4为-S-。在其它实施例中,L_4为-NR^a-。在其它实施例中,L_4为-C(R^a)$_2$-。在其它实施例中,L_4为-C(O)NR^a-。

[0221] 根据本公开,X_1为CH_2、CO、CH=CH(当X_2=CO时)或N=CH(当X_2=CO时)。在一些实施例中,X_1为CH_2。在一些实施例中,X_1为CO。在其它实施例中,X_1为CH=CH(当X_2=CO时)。在其它实施例中,X_1为N=CH(当X_2=CO时)。

[0222] 根据本公开,X_2为CH_2、CO、CH=CH(当X_1=CO时)或N=CH(当X_1=CO时)。在一些实施例中,X_2为CH_2。在一些实施例中,X_2为CO。在其它实施例中,X_2为CH=CH(当X_1=CO时)。在其它实施例中,X_2为N=CH(当X_1=CO时)。

[0223] 根据本公开,R^{12}为H、D、任选取代的C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤代烷基、-CN、-OR^a、-OR^b或-SR^b。在一些实施例中,R^{12}为H。在一些实施例中,R^{12}为D。在一些实施例中,R^{12}为任选取代的C_{1-4}烷基。在其它实施例中,R^{12}为C_{1-4}烷氧基。在其它实施例中,R^{12}为C_{1-4}卤代烷基。在其它实施例中,R^{12}为-CN。在其它实施例中,R^{12}为-OR^a。在其它实施例中,R^{12}为-OR^b。在其它实施例中,R^{12}为-SR^b。

[0224] 根据本公开,式I中的ULM为

[0225] 

[0226] 其中:

[0227] ∿∿∿为与Y或PTM的连接点;

[0228] R^{15}如本文所定义;

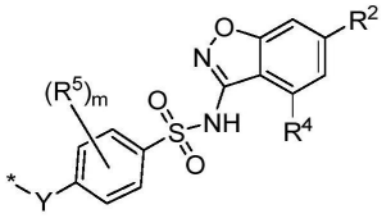
[0229] X_3为CH_2、CO、CH=CH(当X_4=CO时)或N=CH(当X_4=CO时);并且

[0230] X_4为CH_2、CO、CH=CH(当X_3=CO时)或N=CH(当X_3=CO时)。

[0231] 根据本公开,X_3为CH_2、CO、CH=CH(当X_4=CO时)或N=CH(当X_4=CO时)。在一些实施例中,X_3为CH_2。在一些实施例中,X_3为CO。在其它实施例中,X_3为CH=CH(当X_4=CO时)。在其它实施例中,X_3为N=CH(当X_4=CO时)。

[0232] 根据本公开,X_4为CH_2、CO、CH=CH(当X_3=CO时)或N=CH(当X_3=CO时)。在一些实施例中,X_4为CH_2。在一些实施例中,X_4为CO。在其它实施例中,X_4为CH=CH(当X_3=CO时)。在其它实施例中,X_4为N=CH(当X_3=CO时)。

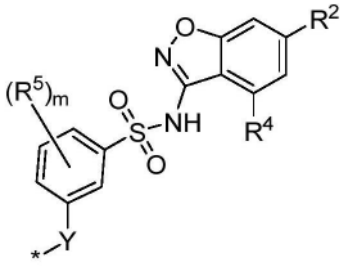
[0233] 根据本公开,PTM为式IA-1化合物

[0234] 

（IA-1）

[0235] 或其药学上可接受的盐;其中R^2、R^4、$(R^5)_m$和Y如本文所定义。

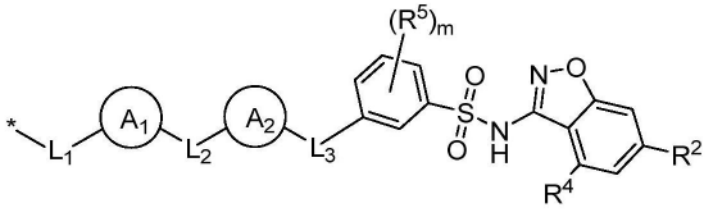
[0236] 根据本公开,PTM为式IA-2化合物

[0237] 

（IA-2）

[0238] 或其药学上可接受的盐;其中R^2、R^4、$(R^5)_m$和Y如本文所定义。

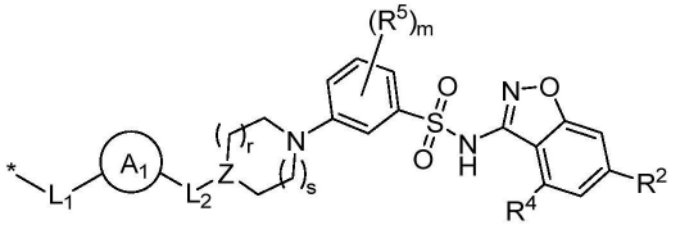
[0239] 根据本公开,PTM为式IA-3化合物

[0240] 

（IA-3）;

[0241] 或其药学上可接受的盐;其中R^2、R^4、$(R^5)_m$、L_1、L_2、L_3、环A_1和环A_2如本文所定义。

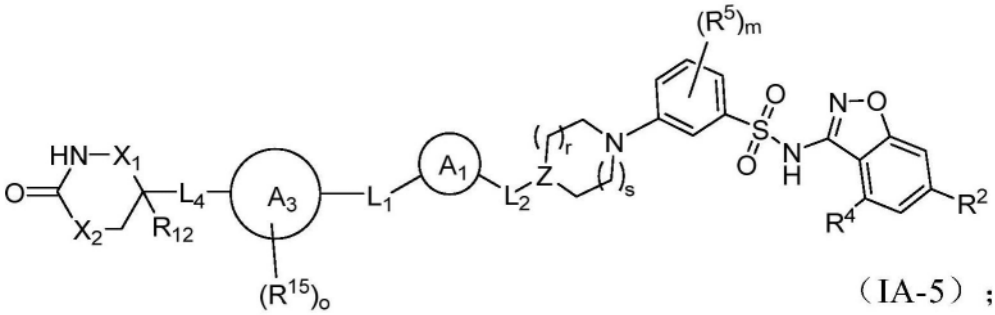
[0242] 根据本公开,PTM为式IA-4化合物

[0243] 

（IA-4）

[0244] 或其药学上可接受的盐;其中R^2、R^4、$(R^5)_m$、L_1、L_2、Z、r、s和环A_1如本文所定义。

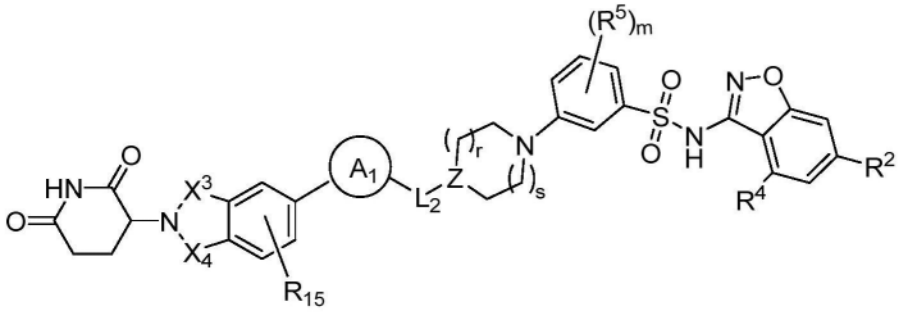
[0245] 根据本公开,PTM为式IA-5化合物

[0246] 

（IA-5）;

[0247] 或其药学上可接受的盐;其中R^2、R^4、$(R^5)_m$、L_1、L_2、L_4、Z、r、s、环A_1、环A_3、$(R^{15})_o$、R^{12}、X_1和X_2如本文所定义。

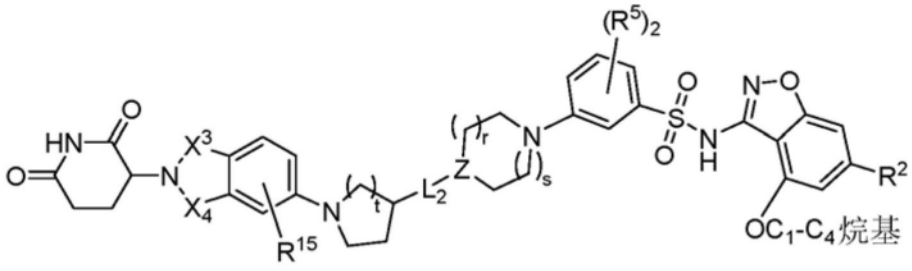
[0248] 根据本公开,PTM为式IA-6化合物

[0249] 

（IA-6）；

[0250] 或其药学上可接受的盐；其中R^2、R^4、$(R^5)_m$、L_2、L_4、Z、r、s、环A_1、R^{15}、X_3和X_4如本文所定义。

[0251] 根据本公开，PTM为式IA-7化合物

[0252] 

（IA-7）；

[0253] 或其药学上可接受的盐；其中R^2、R^5、L_2、Z、r、s、R^{15}、X_3和X_4如本文所定义，并且其中t为1或2。

[0254] 根据本公开，t为1或2。在一些实施例中，t为1。在其它实施例中，t为2。

[0255] 在一些实施例中，根据权利要求所述的化合物为

[0256] N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯磺酰胺；

[0257] N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(4-(3-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)丙基)哌嗪-1-基)苯磺酰胺；

[0258] N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(4-(2-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)苯磺酰胺；

[0259] 3-[4-[7-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基]哌嗪-1-基]-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺；

[0260] 3-[7-[[1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]吡咯烷-3-基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基]-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺；

[0261] 3-[3-[[4-[9-(2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶并[2,3-b]吲哚-6-基]哌嗪-1-基]甲基]吡咯烷-1-基]-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺；

[0262] 3-[4-[[1-[[1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌啶-4-基]甲基]哌啶-4-基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺；

[0263] 3-[4-[6-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]-6-氮杂螺[3.4]辛-2-基]哌嗪-1-基]-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺;

[0264] 3-[4-[2-[1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]吡咯烷-3-基]乙基]哌嗪-1-基]-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺;

[0265] 3-[4-[[1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]吡咯烷-3-基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺;

[0266] 3-[6-[[1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]吡咯烷-3-基]甲基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基]-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺;

[0267] 或其药学上可接受的盐。

[0268] 在一些实施例中,根据权利要求所述的化合物为

[0269] N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-3-甲基吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯磺酰胺;

[0270] N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-3-氟吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯磺酰胺;

[0271] N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(2-(((3S)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)苯磺酰胺;

[0272] N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(8-(((3S)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯磺酰胺;

[0273] N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-(((3S)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯磺酰胺;

[0274] N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(4-(2-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)苯磺酰胺;

[0275] N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吗啉-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯磺酰胺;

[0276] N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(4-((7-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯磺酰胺;

[0277] N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(9-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一-3-基)苯磺酰胺;

[0278] N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-3,3-二甲基哌嗪-

1-基)苯磺酰胺;

[0279] N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-(6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-6-氮杂螺[3.4]辛-2-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯磺酰胺;

[0280] N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(3-((4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)苯磺酰胺;

[0281] N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-羰基)哌嗪-1-基)苯磺酰胺;

[0282] N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-(((3S)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-2,6-二甲氧基苯磺酰胺;

[0283] N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-(((3S)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-2-甲氧基苯磺酰胺;

[0284] N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-(((3R)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-2-甲氧基苯磺酰胺;

[0285] N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-(((S)-1-(2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯磺酰胺;

[0286] 5-(4-((4-(3-(N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)氨磺酰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶酰胺;

[0287] N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-(((3S)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-2-甲氧基苯磺酰胺;

[0288] N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-(((3S)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-2-甲氧基苯磺酰胺;

[0289] 3-[4-[[1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-4-基]哌啶-4-基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺;

[0290] N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯磺酰胺;

[0291] N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯磺酰胺;

[0292] N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-(((3R)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂

螺[3.5]壬-2-基)苯磺酰胺;

[0293] N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(4-((((S)-1-(2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)氨基)哌啶-1-基)苯磺酰胺;

[0294] N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-((1-(((S)-1-(2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)(甲基)氨基)苯磺酰胺;

[0295] N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-((1-(((S)-1-(2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)氨基)苯磺酰胺;

[0296] N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(9-(((3S)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一-3-基)苯磺酰胺;

[0297] N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-((3aS,6aS)-5-(((S)-1-(2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)苯磺酰胺;

[0298] N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-5-(7-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-2-甲氧基苯磺酰胺;

[0299] N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯磺酰胺;

[0300] 或其药学上可接受的盐。

[0301] 将显而易见的是,本发明的化合物,包括本文所描述的所有亚类,可以具有多个立体中心。因此,存在化合物(以及本文所描述的亚类)的多种立体异构体(对映异构体和非对映异构体)。本公开考虑并涵盖了本公开所涵盖的任何化合物的每种立体异构体以及所述立体异构体的混合物。

[0302] 本公开的化合物(包括本文所描述的所有亚类)的药学上可接受的盐和溶剂化物也处于本公开的范围内。

[0303] 本公开还考虑了本公开的化合物(包括本文所描述的所有亚类)的同位素变体。同位素包括具有相同原子序数但具有不同质量数的那些原子。例如,氢的同位素为氚和氘。

[0304] 药物组合物和施用方法

[0305] 本发明的药物组合物通常被调配成将治疗有效量的本公开的化合物以活性成分或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物的形式提供。在需要时,药物组合物含有其药学上可接受的盐和/或配位复合物以及一种或多种药学上可接受的赋形剂、载体(包括惰性固体稀释剂和填充剂)、稀释剂(包括无菌水溶液和各种有机溶剂)、渗透增强剂、增溶剂和佐剂。

[0306] 本发明的药物组合物可以单独施用或与一种或多种其它药剂组合施用,所述其它药剂也通常以药物组合物的形式施用。在需要时,本发明的一种或多种化合物以及其它药

剂可以混合成制剂,或者两种组分可以被调配成单独的制剂以便单独或同时组合使用。

[0307] 在一些实施例中,本发明的药物组合物中提供的一种或多种化合物的浓度小于100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%或0.0001%(或通过以上任何两个数字限定的范围内并且包括以上任何两个数字的数字)w/w、w/v或v/v。

[0308] 在一些实施例中,本发明的一种或多种化合物的浓度大于90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19.75%、19.50%、19.25%、19%、18.75%、18.50%、18.25%、18%、17.75%、17.50%、17.25%、17%、16.75%、16.50%、16.25%、16%、15.75%、15.50%、15.25%、15%、14.75%、14.50%、14.25%、14%、13.75%、13.50%、13.25%、13%、12.75%、12.50%、12.25%、12%、11.75%、11.50%、11.25%、11%、10.75%、10.50%、10.25%、10%、9.75%、9.50%、9.25%、9%、8.75%、8.50%、8.25%、8%、7.75%、7.50%、7.25%、7%、6.75%、6.50%、6.25%、6%、5.75%、5.50%、5.25%、5%、4.75%、4.50%、4.25%、4%、3.75%、3.50%、3.25%、3%、2.75%、2.50%、2.25%、2%、1.75%、1.50%、1.25%、1%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%或0.0001%(或通过以上任何两个数字限定的范围内并且包括以上任何两个数字的数字)w/w、w/v或v/v。

[0309] 在一些实施例中,本发明的一种或多种化合物的浓度在大约0.0001%至大约50%、大约0.001%至大约40%、大约0.01%至大约30%、大约0.02%至大约29%、大约0.03%至大约28%、大约0.04%至大约27%、大约0.05%至大约26%、大约0.06%至大约25%、大约0.07%至大约24%、大约0.08%至大约23%、大约0.09%至大约22%、大约0.1%至大约21%、大约0.2%至大约20%、大约0.3%至大约19%、大约0.4%至大约18%、大约0.5%至大约17%、大约0.6%至大约16%、大约0.7%至大约15%、大约0.8%至大约14%、大约0.9%至大约12%、大约1%至大约10%w/w、w/v或v/v的范围内。

[0310] 在一些实施例中,本发明的一种或多种化合物的浓度在大约0.001%至大约10%、大约0.01%至大约5%、大约0.02%至大约4.5%、大约0.03%至大约4%、大约0.04%至大约3.5%、大约0.05%至大约3%、大约0.06%至大约2.5%、大约0.07%至大约2%、大约0.08%至大约1.5%、大约0.09%至大约1%、大约0.1%至大约0.9%w/w、w/v或v/v的范围内。

[0311] 在一些实施例中,本发明的一种或多种化合物的量等于或小于10g、9.5g、9.0g、8.5g、8.0g、7.5g、7.0g、6.5g、6.0g、5.5g、5.0g、4.5g、4.0g、3.5g、3.0g、2.5g、2.0g、1.5g、1.0g、0.95g、0.9g、0.85g、0.8g、0.75g、0.7g、0.65g、0.6g、0.55g、0.5g、0.45g、0.4g、0.35g、0.3g、0.25g、0.2g、0.15g、0.1g、0.09g、0.08g、0.07g、0.06g、0.05g、0.04g、0.03g、0.02g、0.01g、0.009g、0.008g、0.007g、0.006g、0.005g、0.004g、0.003g、0.002g、0.001g、0.0009g、

0.0008g、0.0007g、0.0006g、0.0005g、0.0004g、0.0003g、0.0002g或0.0001g(或通过以上任何两个数字限定的范围内并且包括以上任何两个数字的数字)。

[0312] 在一些实施例中,本发明的一种或多种化合物的量大于0.0001g、0.0002g、0.0003g、0.0004g、0.0005g、0.0006g、0.0007g、0.0008g、0.0009g、0.001g、0.0015g、0.002g、0.0025g、0.003g、0.0035g、0.004g、0.0045g、0.005g、0.0055g、0.006g、0.0065g、0.007g、0.0075g、0.008g、0.0085g、0.009g、0.0095g、0.01g、0.015g、0.02g、0.025g、0.03g、0.035g、0.04g、0.045g、0.05g、0.055g、0.06g、0.065g、0.07g、0.075g、0.08g、0.085g、0.09g、0.095g、0.1g、0.15g、0.2g、0.25g、0.3g、0.35g、0.4g、0.45g、0.5g、0.55g、0.6g、0.65g、0.7g、0.75g、0.8g、0.85g、0.9g、0.95g、1g、1.5g、2g、2.5、3g、3.5、4g、4.5g、5g、5.5g、6g、6.5g、7g、7.5g、8g、8.5g、9g、9.5g或10g(或通过以上任何两个数字限定的范围内并且包括以上任何两个数字的数字)。

[0313] 在一些实施例中,本发明的一种或多种化合物的量在0.0001-10g、0.0005-9g、0.001-8g、0.005-7g、0.01-6g、0.05-5g、0.1-4g、0.5-4g或1-3g的范围内。

[0314] 根据本发明的化合物在广泛的剂量范围内有效。例如,在治疗成人时,0.01至1000mg每天、0.5至100mg每天、1至50mg每天以及5至40mg每天的剂量是可以使用的剂量的实例。示例性剂量为10至30mg每天。确切剂量将取决于施用途径、化合物施用形式、要治疗的受试者、要治疗的受试者的体重以及主治医师的偏好和经验。

[0315] 本发明的药物组合物通常含有本发明的活性成分(例如,本公开的化合物)或其药学上可接受的盐和/或配位复合物以及一种或多种药学上可接受的赋形剂、载体(包括但不限于惰性固体稀释剂和填充剂)、稀释剂、无菌水溶液和各种有机溶剂、渗透增强剂、增溶剂和佐剂。

[0316] 下文描述了非限制性示例性药物组合物和其制备方法。

[0317] 用于口服施用的药物组合物。

[0318] 在一些实施例中,本发明提供了一种用于口服施用的药物组合物,其含有本发明的化合物和适于口服施用的药物赋形剂。

[0319] 在一些实施例中,本发明提供了一种用于口服施用的固体药物组合物,其含有:(i)有效量的本发明的化合物;任选地(ii)有效量的第二药剂;以及(iii)适于口服施用的药物赋形剂。在一些实施例中,所述组合物进一步含有:(iv)有效量的第三药剂。

[0320] 在一些实施例中,所述药物组合物可以是适于口服消耗的液体药物组合物。适于口服施用的本发明的药物组合物可以离散剂型呈现,如胶囊、扁囊剂或片剂、或各自含有预定量的呈粉剂或颗粒剂形式的活性成分的液体或气溶胶喷雾剂、溶液、或水性或非水性液体中的悬浮液、水包油乳剂或油包水液体乳剂。此类剂型可以通过任何药剂学方法制备,但是所有方法都包括将活性成分与载体缔合的步骤,所述载体构成一种或多种必需成分。通常,组合物通过使活性成分与液体载体或细粉状固体载体或两者均匀且紧密混合,并且然后在必要时使产品成形为期望的呈现形式来制备。例如,可以通过压缩或模制任选地用一种或多种辅助成分来制备片剂。压制片剂可以通过在合适的机器中压制任选地与赋形剂如但不限于粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂和/或表面活性剂或分散剂混合的呈自由流动形式(如粉剂或颗粒剂)的活性成分来制备。模制片剂可以通过在合适的机器中对用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物进行模制来制备。

[0321] 本发明进一步涵盖包含活性成分的无水药物组合物和剂型,因为水可能促进一些化合物的降解。例如,在药物领域中,可以添加水(例如,5%),作为模拟长期储存的手段,以确定调配物随时间推移的特性,如存放期或稳定性。本发明的无水药物组合物和剂型可以使用无水或水分含量低的成分以及低水分或低湿度条件来制备。如果预期在制造、包装和/或储存期间会与水分和/或潮湿发生实质性接触,则可以使含有乳糖的本发明的药物组合物和剂型不含水。可以以使无水药物组合物的无水性质得以维持的方式来制备和储存无水药物组合物。因此,无水组合物可以使用已知防止暴露于水的材料进行包装,使得所述组合物可以包括在合适的规定试剂盒中。合适的包装的实例包括但不限于密封箔、塑料等、单位剂量容器、泡罩包装和条带包装。

[0322] 根据常规药物配混技术,可以将活性成分与药物载体紧密混合。载体可以取决于对于施用而言所期望的制备形式而采用各种形式。在制备口服剂型的组合物时,在口服液体制剂(如悬浮液、溶液和酏剂)或气雾剂的情况下,可以采用任何常用的药物介质作为载体,例如水、乙二醇、油、醇、调味剂、防腐剂、着色剂等;或者在口服固体制剂的情况下,可以使用如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、造粒剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂等载体,在一些实施例中不使用乳糖。例如,在固体口服制剂的情况下,合适的载体包括粉剂、胶囊剂和片剂。如果期望的话,可以通过标准的水性或非水性技术来对片剂进行包衣。

[0323] 适于在药物组合物和剂型中使用的粘合剂包括但不限于玉米淀粉、马铃薯淀粉或其它淀粉、明胶、天然和合成胶(如阿拉伯胶、海藻酸钠、海藻酸、其它海藻酸盐、粉末状黄芪胶、瓜尔豆胶)、纤维素和其衍生物(例如,乙基纤维素、乙酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠)、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、预胶凝化淀粉、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素以及其混合物。

[0324] 适于在本文公开的药物组合物和剂型中使用的填充剂的实例包括但不限于滑石、碳酸钙(例如,颗粒剂或粉剂)、微晶纤维素、粉末状纤维素、葡萄糖结合剂(dextrates)、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨醇、淀粉、预胶凝化淀粉以及其混合物。

[0325] 可以在本发明的组合物中使用崩解剂以提供在暴露于水性环境时崩解的片剂。崩解剂过多可能产生可能在瓶中崩解的片剂。崩解剂过少可能不足以使崩解发生,并且可能因此改变一种或多种活性成分从剂型中释放的速率和程度。因此,可以使用足够量(不会因过少或过多而不利地改变一种或多种活性成分的释放)的崩解剂以形成本文公开的化合物的剂型。所用崩解剂的量可以基于调配物类型和施用模式而发生变化并且可以容易为本领域的普通技术人员所辨别。药物组合物中可以使用约0.5至约15重量%的崩解剂或约1至约5重量%的崩解剂。可以用于形成本发明的药物组合物和剂型的崩解剂包括但不限于琼脂、海藻酸、碳酸钙、微晶纤维素、交联羧甲纤维素钠、交联聚维酮、波拉克林钾(polacrilin potassium)、羟基乙酸淀粉钠、马铃薯或木薯淀粉、其它淀粉、预胶凝化淀粉、其它淀粉、粘土、其它藻胶、其它纤维素、胶类或其混合物。

[0326] 可以用于形成本发明的药物组合物和剂型的润滑剂包括但不限于硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、轻质矿物油、甘油、山梨醇、甘露醇、聚乙二醇、其它二醇、硬脂酸、月桂基硫酸钠、滑石、氢化植物油(例如,花生油、棉籽油、向日葵油、芝麻油、橄榄油、玉米油以及大豆油)、硬脂酸锌、油酸乙酯、月桂酸乙酯、琼脂或其混合物。另外的润滑剂包括例如合成硅胶、合成二氧化硅的凝结气溶胶或其混合物。任选地,可以以小于药物组合物的约1重量%的量

添加润滑剂。

[0327] 当口服施用需要水性悬浮液和/或酏剂时,可以将其中的活性成分与各种甜味剂或调味剂、着色剂或染料以及(如果需要的话)乳化剂和/或悬浮剂以及此类稀释剂(如水、乙醇、丙二醇、甘油和其各种组合)混合。

[0328] 片剂可以是未包衣的或者可以通过已知技术进行包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收并且由此在较长时段内提供持续作用。例如,可以采用如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯等时延材料。用于口服使用的调配物还可以以硬明胶胶囊的形式呈现,其中活性成分与惰性固体稀释剂(例如,碳酸钙、磷酸钙或高岭土)混合,或者以软明胶胶囊的形式呈现,其中活性成分与水或油介质(例如,花生油、液体石蜡或橄榄油)混合。

[0329] 可以用于形成本发明的药物组合物和剂型的表面活性剂包括但不限于亲水性表面活性剂、亲油性表面活性剂和其混合物。也就是说,可以采用亲水性表面活性剂的混合物,可以采用亲油性表面活性剂的混合物,或者可以采用至少一种亲水性表面活性剂和至少一种亲油性表面活性剂的混合物。

[0330] 合适的亲水表面活性剂的HLB值通常可以为至少10,而合适的亲油性表面活性剂的HLB值通常可以为或小于约10。用于表征非离子型两亲性化合物的相对亲水性和疏水性的经验参数是亲水亲油平衡("HLB"值)。HLB值较低的表面活性剂的亲油性或疏水性更强并且在油中的溶解度更大,而HLB值较高的表面活性剂的亲水性更强并且在水溶液中的溶解度更大。

[0331] 亲水性表面活性剂通常被认为是HLB值大于约10的那些化合物,以及HLB尺度通常不适用的阴离子型、阳离子型或两性离子型化合物。类似地,亲油性(例如,疏水性)表面活性剂是HLB值等于或小于约10的化合物。然而,表面活性剂的HLB值仅仅是通常用于实现工业、药物和化妆品乳剂的调配的粗略指导。

[0332] 亲水性表面活性剂可以是离子型或非离子型表面活性剂。合适的离子型表面活性剂包括但不限于烷基铵盐;夫西地酸盐;氨基酸、寡肽和多肽的脂肪酸衍生物;氨基酸、寡肽和多肽的甘油酯衍生物;卵磷脂和氢化卵磷脂;溶血卵磷脂和氢化溶血卵磷脂;磷脂和其衍生物;溶血磷脂和其衍生物;肉碱脂肪酸酯盐;烷基硫酸盐;脂肪酸盐;多库酯钠;酰基乳酸酯;单酸甘油酯和二酸甘油酯的单乙酰化和二乙酰化酒石酸酯;琥珀酰化单酸甘油酯和二酸甘油酯;单酸甘油酯和二酸甘油酯的柠檬酸酯;以及其混合物。

[0333] 在上述组内,离子型表面活性剂包括,例如:卵磷脂、溶血卵磷脂、磷脂、溶血磷脂和其衍生物;肉碱脂肪酸酯盐;烷基硫酸盐;脂肪酸盐;多库酯钠;酰基乳酸盐;单酸甘油酯和二酸甘油酯的单乙酰化和二乙酰化酒石酸酯;琥珀酰化单酸甘油酯和二酸甘油酯;单酸甘油酯和二酸甘油酯的柠檬酸酯;以及其混合物。

[0334] 离子型表面活性剂可以是以下的电离形式:卵磷脂、溶血卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰甘油、磷脂酸、磷脂酰丝氨酸、溶血磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰乙醇胺、溶血磷脂酰甘油、溶血磷脂酸、溶血磷脂酰丝氨酸、PEG-磷脂酰乙醇胺、PVP-磷脂酰乙醇胺、脂肪酸乳酸酯、硬脂酰-2-乳酸酯、硬脂酰乳酸酯、琥珀酰化单酸甘油酯、单酸甘油酯/二酸甘油酯的单乙酰化/二乙酰化酒石酸酯、单酸甘油酯/二酸甘油酯的柠檬酸酯、胆酰肌氨酸、己酸酯、辛酸酯、癸酸酯、月桂酸酯、肉豆蔻酸酯、棕榈酸酯、油酸酯、蓖麻酸酯、亚油酸酯、亚麻酸酯、硬脂酸酯、十二烷基硫酸酯、十四烷基硫酸酯、多库酯、月桂酰肉碱、棕榈酰肉碱、肉豆

蔻酰肉碱以及其盐和混合物。

[0335] 亲水性非离子型表面活性剂可以包括但不限于烷基葡糖苷;烷基麦芽糖苷;烷基硫代葡萄糖苷;月桂酸聚乙二醇甘油酯;聚氧化烯烷基醚,如聚乙二醇烷基醚;聚氧化烯烷基酚,如聚乙二醇烷基酚;聚氧化烯烷基酚脂肪酸酯,如聚乙二醇脂肪酸单酯和聚乙二醇脂肪酸二酯;聚乙二醇甘油脂肪酸酯;聚甘油脂肪酸酯;聚氧化烯山梨醇酐脂肪酸酯,如聚乙二醇山梨醇酐脂肪酸酯;具有由甘油酯、植物油、氢化植物油、脂肪酸和甾醇组成的组中的至少一个成员的多元醇的亲水性酯交换产物;聚氧乙烯甾醇、其衍生物和类似物;聚氧乙烯化维生素和其衍生物;聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物;以及其混合物;聚乙二醇山梨醇酐脂肪酸酯和具有由三酸甘油酯、植物油和氢化植物油组成的组中的至少一个成员的多元醇的亲水性酯交换产物。多元醇可以是甘油、乙二醇、聚乙二醇、山梨醇、丙二醇、季戊四醇或糖。

[0336] 其它亲水性非离子型表面活性剂包括但不限于PEG-10月桂酸酯、PEG-12月桂酸酯、PEG-20月桂酸酯、PEG-32月桂酸酯、PEG-32二月桂酸酯、PEG-12油酸酯、PEG-15油酸酯、PEG-20油酸酯、PEG-20二油酸酯、PEG-32油酸酯、PEG-200油酸酯、PEG-400油酸酯、PEG-15硬脂酸酯、PEG-32二硬脂酸酯、PEG-40硬脂酸酯、PEG-100硬脂酸酯、PEG-20二月桂酸酯、PEG-25三油酸甘油酯、PEG-32二油酸酯、PEG-20甘油月桂酸酯、PEG-30甘油月桂酸酯、PEG-20甘油硬脂酸酯、PEG-20甘油油酸酯、PEG-30甘油油酸酯、PEG-30甘油月桂酸酯、PEG-40甘油月桂酸酯、PEG-40棕榈仁油、PEG-50氢化蓖麻油、PEG-40蓖麻油、PEG-35蓖麻油、PEG-60蓖麻油、PEG-40氢化蓖麻油、PEG-60氢化蓖麻油、PEG-60玉米油、PEG-6癸酸/辛酸甘油酯、PEG-8癸酸/辛酸甘油酯、聚甘油-10月桂酸酯、PEG-30胆固醇、PEG-25植物甾醇、PEG-30大豆甾醇、PEG-20三油酸酯、PEG-40山梨醇酐油酸酯、PEG-80山梨醇酐月桂酸酯、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、POE-9十二烷基醚、POE-23十二烷基醚、POE-10油烯基醚、POE-20油烯基醚、POE-20硬脂基醚、生育酚PEG-100琥珀酸酯、PEG-24胆固醇、聚甘油-10油酸酯、吐温40、吐温60、蔗糖单硬脂酸酯、蔗糖单月桂酸酯、蔗糖单棕榈酸酯、PEG 10-100壬基酚系列、PEG 15-100辛基酚系列和泊洛沙姆。

[0337] 仅举例来说,合适的亲油性表面活性剂包括:脂肪醇;甘油脂肪酸酯;乙酰化甘油脂肪酸酯;低级醇脂肪酸酯;丙二醇脂肪酸酯;脱水山梨醇脂肪酸酯;聚乙二醇脱水山梨醇脂肪酸酯;甾醇和甾醇衍生物;聚氧乙烯化甾醇和甾醇衍生物;聚乙二醇烷基醚;糖酯;糖醚;单酸甘油酯和二酸甘油酯的乳酸衍生物;具有由甘油酯、植物油、氢化植物油、脂肪酸和甾醇组成的组中的至少一个成员的多元醇的疏水性酯交换产物;以及其混合物。在该组内,优选的亲油性表面活性剂包括甘油脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯和其混合物,或者是具有由植物油、氢化植物油和三酸甘油酯组成的组中的至少一个成员的多元醇的疏水性酯交换产物。

[0338] 在一个实施例中,组合物可以包括增溶剂,以确保本发明的化合物的良好增溶和/或溶解并使本发明的化合物的沉淀最小化。这对于非口服使用的组合物(例如,注射用组合物)来说尤其重要。还可以添加增溶剂以增加亲水性药物和/或如表面活性剂等其它组分的溶解度或使组合物保持作为稳定或均匀的溶液或分散液。

[0339] 合适的增溶剂的实例包括但不限于以下:醇和多元醇,如乙醇、异丙醇、丁醇、苯甲醇、乙二醇、丙二醇、丁二醇和其异构体、甘油、季戊四醇、山梨醇、甘露醇、还氧二元醇、二甲

基异山梨醇、聚乙二醇、聚丙二醇、聚乙烯醇、羟丙基甲基纤维素和其它纤维素衍生物、环糊精和环糊精衍生物;平均分子量为约200至约6000的聚乙二醇醚,如四氢糠醇PEG醚(糖原质)或甲氧基PEG;酰胺和其它含氮化合物,如2-吡咯烷酮、2-哌啶酮、ε-己内酰胺、N-烷基吡咯烷酮、N-羟基烷基吡咯烷酮、N-烷基哌啶酮、N-烷基己内酰胺、二甲基乙酰胺和聚乙烯吡咯烷酮;酯,如丙酸乙酯、柠檬酸三丁酯、乙酰柠檬酸三乙酯、乙酰柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、丁酸乙酯、三醋精、丙二醇单乙酸酯、丙二醇二乙酸酯、ε-己内酯和其异构体、δ-戊内酯和其异构体、β-丁内酯和其异构体;以及本领域中已知的其它增溶剂,如二甲基乙酰胺、二甲基异山梨醇、N-甲基吡咯烷酮、辛酸单甘油酯、二乙二醇单乙醚和水。

[0340] 还可以使用增溶剂的混合物。实例包括但不限于三醋精、柠檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、N-羟乙基吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基环糊精、乙醇、聚乙二醇200-100、糖原质、还氧二元醇、丙二醇和二甲基异山梨醇。特别优选的增溶剂包括山梨醇、甘油、三醋精、乙醇、PEG-400、糖原质和丙二醇。

[0341] 可以包括的增溶剂的量没有特别限制。给定增溶剂的量可以限于本领域的技术人员可以容易地确定的生物可接受的量。在一些情况下,可能有利的是,包括量远超过生物可接受量的增溶剂,例如以使药物的浓度最大化,其中在向受试者提供组合物之前使用如蒸馏或蒸发等常规技术去除过量的增溶剂。因此,按药物和其它赋形剂的组合重量计,增溶剂(如果存在的话)的重量比可以是10重量%、25重量%、50重量%、100重量%或至多约200重量%。如果需要,也可以使用非常少量的增溶剂,如5%、2%、1%或甚至更少。典型地,增溶剂可以以约1重量%到约100重量%,更典型地约5重量%到约25重量%的量存在。

[0342] 所述组合物可以进一步包括一种或多种药学上可接受的添加剂和赋形剂。此类添加剂和赋形剂包括但不限于防粘剂、消泡剂、缓冲剂、聚合物、抗氧化剂、防腐剂、螯合剂、粘度调节剂、张力调节剂(tonicifier)、香味剂、着色剂、增味剂、遮光剂、悬浮剂、粘合剂、填充剂、增塑剂、润滑剂和其混合物。

[0343] 另外,可以将酸或碱掺入组合物中以促进加工、增强稳定性或实现其它目的。药学上可接受的碱的实例包括氨基酸、氨基酸酯、氢氧化铵、氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸氢钠、氢氧化铝、碳酸钙、氢氧化镁、硅酸镁铝、合成硅酸铝、合成水方解石(hydrocalcite)、氢氧化镁铝、二异丙基乙胺、乙醇胺、乙二胺、三乙醇胺、三乙胺、三异丙醇胺、三甲胺、三(羟甲基)氨基甲烷(TRIS)等。同样适合的是作为药学上可接受的酸的盐的碱,所述药学上可接受的酸如乙酸、丙烯酸、己二酸、藻酸、甲磺酸、氨基酸、抗坏血酸、苯甲酸、硼酸、丁酸、碳酸、柠檬酸、脂肪酸、甲酸、富马酸、葡萄糖酸、氢醌磺酸(hydroquinosulfonic acid)、异抗坏血酸、乳酸、马来酸、草酸、对溴苯磺酸、丙酸、对甲苯磺酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、单宁酸、酒石酸、巯基乙酸、甲苯磺酸、尿酸等。还可以使用多质子酸的盐,如磷酸钠、磷酸氢二钠和磷酸二氢钠。当碱是盐时,阳离子可以是任何方便且药学上可接受的阳离子,如铵、碱金属、碱土金属等。实例可以包括但不限于钠、钾、锂、镁、钙和铵。

[0344] 合适的酸是药学上可接受的有机酸或无机酸。合适的无机酸的实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、硼酸、磷酸等。适合的有机酸的实例包括乙酸、丙烯酸、己二酸、藻酸、甲磺酸、氨基酸、抗坏血酸、苯甲酸、硼酸、丁酸、碳酸、柠檬酸、脂肪酸、甲酸、富马酸、葡

葡糖酸、氢醌磺酸、异抗坏血酸、乳酸、马来酸、甲磺酸、草酸、对溴苯磺酸、丙酸、对甲苯磺酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、单宁酸、酒石酸、巯基乙酸、甲苯磺酸、尿酸等。

[0345] 用于注射的药物组合物。

[0346] 在一些实施例中,本发明提供了一种用于注射的药物组合物,其含有本发明的化合物和适于注射的药物赋形剂。组合物中的药剂的组分和量如本文所描述的。

[0347] 可以掺入本发明的新型组合物以通过注射施用的形式包括具有芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油以及酏剂、甘露醇、右旋糖或无菌水溶液和类似药物媒剂的水性或油悬浮液或乳剂。

[0348] 盐水中的水溶液也通常用于注射。还可以采用乙醇、甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等(和其适合的混合物)、环糊精衍生物和植物油。可以例如通过使用如卵磷脂等包衣,通过在分散剂的情况下保持所需的粒度并且通过使用表面活性剂来保持适当的流动性。对微生物作用的防止可以通过各种抗细菌剂和抗真菌剂(例如,对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞(thimerosal)等)来实现。

[0349] 通过将本发明的化合物以所需的量根据需要与以上枚举的各种其它成分一起掺入适当的溶剂中,然后进行过滤灭菌来制备无菌可注射溶液。通常,通过将各种灭菌的活性成分掺入到无菌媒剂中来制备分散液,所述无菌媒剂含有基础分散介质以及来自以上枚举的成分的所需其它成分。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉剂的情况下,某些令人期望的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术,所述技术产生活性成分的粉剂并且由其先前经过无菌过滤的溶液产生任何另外的期望成分。

[0350] 用于局部(例如,经皮)递送的药物组合物。

[0351] 在一些实施例中,本发明提供了一种用于经皮递送的药物组合物,其含有本发明的化合物和适于经皮递送的药物赋形剂。

[0352] 本发明的组合物可以被调配成适于局部(local)或局部(topical)施用的呈固体、半固体或液体形式的制剂,如凝胶、水溶性胶状物、霜剂、洗剂、悬浮液、泡沫、粉剂、浆液、软膏剂、溶液、油、糊剂、栓剂、喷雾剂、乳剂、盐水溶液、基于二甲亚砜(DMSO)的溶液。通常,密度较高的载体能够提供长时间暴露于活性成分的区域。相比之下,溶液调配物可以使活性成分更直接地暴露于所选区域。

[0353] 药物组合物还可以包含合适的固相或凝胶相载体或赋形剂,所述固相或凝胶相载体或赋形剂是使治疗性分子跨皮肤的角质层渗透性屏障的渗透增加或帮助跨皮肤的角质层渗透性屏障递送治疗性分子的化合物。对于在局部调配物领域受过训练的技术人员而言,存在许多这些渗透增强性分子。

[0354] 此类载体和赋形剂的实例包括但不限于湿润剂(例如,尿素)、二醇(例如,丙二醇)、醇(例如,乙醇)、脂肪酸(例如,油酸)、表面活性剂(例如,肉豆蔻酸异丙酯和十二烷基硫酸钠)、吡咯烷酮、甘油单月桂酸酯、亚砜、萜烯(例如,薄荷醇)、胺、酰胺、烷烃、烷醇、水、碳酸钙、磷酸钙、各种糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶和如聚乙二醇等聚合物。

[0355] 在本发明的方法中使用的另一种示例性调配物采用经皮递送装置(“贴剂”)。此类经皮贴剂可以用于以受控的量提供本发明化合物的连续或不连续输注,无论是有还是没有另一种药剂。

[0356] 用于递送药剂的经皮贴剂的构造和用途在本领域中是众所周知的。参见例如美国

专利第5,023,252号、第4,992,445号和第5,001,139号。此类贴剂可以被构造成用于药剂的连续、脉冲式或按需递送。

[0357] 用于吸入的药物组合物。

[0358] 用于吸入或吹入的组合物包括药学上可接受的水性或有机溶剂中的溶液和悬浮液或其混合物以及粉剂。液体或固体组合物可以含有如上所述的合适的药学上可接受的赋形剂。优选地,组合物通过口或鼻呼吸途径施用以产生局部或全身作用。可以通过使用惰性气体来雾化优选地药学上可接受的溶剂中的组合物。可以直接从雾化装置中吸入雾化溶液,或者雾化装置可以附接到面罩塞条或间歇正压呼吸机。可以从以适当方式递送调配物的装置优选地口服或经鼻施用溶液、悬浮液或粉剂组合物。

[0359] 其它药物组合物。

[0360] 药物组合物还可以由本文所述的组合物和适于舌下、经颊、直肠、骨内、眼内、鼻内、硬膜外或椎管内施用的一种或多种药学上可接受的赋形剂制备。此类药物组合物的制备在本领域中是众所周知的。参见例如Anderson,Philip O.;Knoben,James E.;Troutman,William G编辑,《临床药物数据手册(Handbook of Clinical Drug Data)》,第十版,麦格劳-希尔出版社(McGraw-Hill),2002;Pratt和Taylor编辑,《药物作用原理(Principles of Drug Action)》,第三版,纽约的丘吉尔利文斯通出版社(Churchill Livingston,New York),1990;Katzung编辑,《基础与临床药理学(Basic and Clinical Pharmacology)》,第九版,麦格劳-希尔出版社,20037ybg;Goodman和Gilman编辑,《治疗学的药理学基础(The Pharmacological Basis of Therapeutics)》,第十版,麦格劳-希尔出版社,2001;《雷明顿氏药物科学(Remingtons Pharmaceutical Sciences)》,第20版,利平科特·威廉斯和威尔金斯出版社(Lippincott Williams&Wilkins.),2000;《马丁代尔大药典(Martindale,The Extra Pharmacopoeia)》,第三十二版(伦敦的医药出版社(The Pharmaceutical Press,London),1999);所有参考文献均通过引用整体并入本文。

[0361] 本发明的化合物或药物组合物的施用可以通过能够将化合物递送到作用部位的任何方法来实现。这些方法包括口服途径、十二指肠内途径、肠胃外注射(包括静脉内、动脉内、皮下、肌内、血管内、腹膜内或输注)、局部(例如,经皮应用)、直肠施用、通过导管或支架进行的局部递送或通过吸入。化合物还可以脂肪内或鞘内施用。

[0362] 在一些实施例中,本发明的化合物或药物组合物通过静脉内注射施用。

[0363] 所施用的化合物的量将取决于所治疗的受试者、病症或病状的严重程度、施用速率、化合物的处置和处方医师的判断。然而,无论是以单剂量还是以分剂量,有效剂量都在约0.001到约100mg每kg体重每天,优选地约1到约35mg/kg/天的范围内。对于70kg的人,这将相当于约0.05到7g/天,优选地约0.05到约2.5g/天。在一些情况下,低于上述范围的下限的剂量水平可能超过足够量,而在其它情况下,可以采用仍更大的剂量,而不会引起任何有害的副作用,例如通过将此类较大剂量分成若干个小剂量以供全天施用。

[0364] 在一些实施例中,本发明的化合物以单剂量施用。

[0365] 通常,此类施用将通过注射,例如静脉内注射施用,以快速引入药剂。然而,可以视情况使用其它途径。本发明的化合物的单剂量还可以用于治疗急性病状。

[0366] 在一些实施例中,本发明的化合物以多剂量施用。可以约每天一次、每天两次、每天三次、每天四次、每天五次、每天六次或每天六次以上进行给药。可以约每月一次、每两周

一次、每周一次或每隔一天一次进行给药。在另一个实施例中,本发明的化合物和另一种药剂约每天一次到约每天6次一起施用。在另一个实施例中,本发明的化合物和药剂的施用持续少于约7天。在又另一实施例中,施用持续多于约6天、10天、14天、28天、两个月、六个月或一年。在一些情况下,实现连续给药,并且连续给药持续所需时长。

[0367] 本发明的化合物的施用可以持续所需时长。在一些实施例中,本发明的化合物的施用持续多于1、2、3、4、5、6、7、14或28天。在一些实施例中,本发明的化合物的施用持续少于28、14、7、6、5、4、3、2或1天。在一些实施例中,本发明的化合物持续长期施用,例如以治疗慢性效应。

[0368] 有效量的本发明的化合物可以通过具有类似效用的任何公认的施用模式(包括直肠、经颊、鼻内和经皮途径),通过动脉内注射、静脉内、腹腔内、肠胃外、肌内、皮下、口服、局部或作为吸入剂以单剂量或多剂量施用。

[0369] 本发明的组合物还可以通过浸渍或包衣装置(例如,支架)或动脉插入式圆柱形聚合物来递送。此类施用方法可以例如有助于预防或改善如气囊血管成形术等手术后的再狭窄。在不受理论束缚的情况下,本发明的化合物可以减缓或抑制动脉壁中的平滑肌细胞的有助于再狭窄的迁移和增殖。本发明的化合物可以例如通过从支架的支柱、支架移植物、移植物或支架的盖或鞘进行局部递送来施用。在一些实施例中,本发明的化合物与基质混合。此类基质可以是聚合物基质并且可以用于使化合物与支架结合。适用于这种用途的聚合物基质包括例如内酯类聚酯或共聚酯,如聚交酯、聚己内酯乙交酯(polycaprolactonglycolide)、聚原酸酯、聚酸酐、聚氨基酸、多糖、聚磷腈、聚(醚-酯)共聚物(例如,PEO-PLLA)、聚二甲基硅氧烷、聚(乙烯-乙酸乙烯酯)、丙烯酸酯类聚合物或共聚物(例如,聚羟乙基甲基丙烯酸甲酯、聚乙烯吡咯烷酮)、氟化聚合物(如聚四氟乙烯和纤维素酯)。适合的基质可以是非降解的或者可以随着时间推移而降解,从而释放一种或多种化合物。本发明的化合物可以通过各种方法(如浸涂/旋涂、喷涂、浸涂和/或刷涂)应用于支架的表面。化合物可以在溶剂中应用,并且可以允许溶剂蒸发,从而在支架上形成化合物层。可替代地,化合物可以定位于支架或移植物的主体中,例如微通道或微孔中。当被植入时,化合物从支架的主体扩散出来,以与动脉壁接触。此类支架可以通过将制造成含有此类微孔或微通道的支架浸入本发明的化合物于适合溶剂中的溶液中,然后使溶剂蒸发来制备。支架的表面上的多余的药物可以通过另外的短暂溶剂洗涤来去除。在又其它实施例中,本发明的化合物可以共价连接到支架或移植物上。可以使用共价接头,所述共价接头在体内降解,从而释放本发明的化合物。可以将任何生物不稳定的连接,如酯、酰胺或酸酐连接,用于此类目的。另外,本发明的化合物可以从血管成形术期间使用的球囊进行血管内施用。还可以通过本发明的调配物的心包或外膜应用来进行化合物的血管外施用,以减少再狭窄。

[0370] 例如在以下参考文献中公开了可以如所描述的那样使用的各种支架装置,所有参考文献均特此通过引用并入:美国专利第5451233号;美国专利第5040548号;美国专利第5061273号;美国专利第5496346号;美国专利第5292331号;美国专利第5674278号;美国专利第3657744号;美国专利第4739762号;美国专利第5195984号;美国专利第5292331号;美国专利第5674278号;美国专利第5879382号;美国专利第6344053号。

[0371] 本发明的化合物可以按剂量施用。本领域中已知的是,由于受试者间化合物药代动力学存在可变性,所以给药方案的个体化对于最佳疗法来说是必要的。可以根据本公开

通过常规实验发现本发明的化合物的给药。

[0372] 当本发明的化合物以包含一种或多种药剂的组合物的形式施用,并且所述药剂的半衰期比本发明的化合物的半衰期短时,可以相应地调整所述药剂和本发明的化合物的单位剂型。

[0373] 本发明的药物组合物可以是例如呈适于以片剂、胶囊剂、丸剂、粉剂、缓释调配物、溶液、悬浮液的形式口服施用,适于以无菌溶液、悬浮液或乳剂的形式肠胃外注射,适于以软膏剂或霜剂形式局部施用或适于以栓剂形式直肠施用的形式。药物组合物可以呈适于单次施用精确剂量的单位剂型。所述药物组合物将包括常规药物载体或赋形剂和作为活性成分的根据本发明的化合物。此外,所述药物组合物可以包括其它药剂(medicinal agent或pharmaceutical agent)、载体、佐剂等。

[0374] 示例性肠胃外施用形式包括活性化合物于无菌水溶液,例如丙二醇水溶液或葡萄糖水溶液中的溶液或悬浮液。如果需要,可以适当地缓冲此类剂型。

[0375] 使用方法

[0376] 所述方法通常包含向受试者施用治疗有效量的本发明的化合物。本发明的化合物组合的治疗有效量可以根据预期应用(体外或体内)或本领域普通技术人员可以容易地确定的正在治疗的受试者和疾状(例如,受试者的体重和年龄、疾状的严重程度、施用方式等)而发生变化。所述术语还适用于将在靶细胞中诱导特定应答(例如,靶蛋白质的增殖减少或活性下调)的剂量。具体剂量将根据所选择的具体化合物、所遵循的给药方案、其是否与其它化合物组合施用、施用定时、施用组织以及其被承载的物理递送系统而发生变化。

[0377] 在某个实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包含双特异性式化合物或其药学上可接受的盐。

[0378] 在某个实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包含双特异性式化合物,用于降解细胞中的靶蛋白。

[0379] 在某个实施例中,一种降解靶蛋白的方法,所述方法包含向细胞施用治疗有效量的双特异性化合物或药学上可接受的盐,其中所述化合物对于降解靶蛋白是有效的。

[0380] 如本文所使用的,除非另外说明,否则“异常细胞生长”或“癌症”是指独立于正常调控机制(例如,失去接触抑制)的细胞生长。这包括以下异常生长:(1)通过表达突变的酪氨酸激酶或受体酪氨酸激酶的过表达而增殖的肿瘤细胞(肿瘤);(2)发生异常酪氨酸激酶激活的其它增殖性疾病的良性和恶性细胞;(3)通过受体酪氨酸激酶增殖的任何肿瘤;(4)通过异常丝氨酸/苏氨酸激酶激活增殖的任何肿瘤;(5)发生异常丝氨酸/苏氨酸激酶激活的其它增殖性疾病的良性和恶性细胞;(6)通过异常信号传导、代谢、表观遗传和转录机制增殖的任何肿瘤;以及(7)信号传导、代谢、表观遗传和转录机制异常的其它增殖性疾病的良性和恶性细胞。

[0381] 为了方便起见,本文可以使用某些众所周知的缩略语,包括:雌激素受体阳性(ER+)、人表皮生长因子受体2阴性(HER2-)、非小细胞肺癌(NSCLC)和去势抵抗性前列腺癌(CRPC)。

[0382] 另外的实施例涉及治疗患者体内的异常细胞生长的方法。另外的实施例涉及一种治疗患者体内的异常细胞生长的方法,所述方法包含向所述患者施用一定量的本文所描述的有效治疗异常细胞生长的化合物。

[0383] 在其它实施例中,异常细胞生长为癌症。

[0384] 在一些实施例中,其中所述癌症选自由以下组成的组:肺癌、间皮瘤、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头颈癌、皮肤或眼内黑色素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛门区癌、胃癌、肝癌、结肠癌、乳腺癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、血液系统恶性病、慢性或急性白血病、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)肿瘤、原发性CNS淋巴瘤、脊髓轴肿瘤、胶质母细胞瘤、脑干胶质瘤、垂体腺瘤或前述癌症中的两种或更多种癌症的组合。

[0385] 另外的实施例涉及治疗患者的实体瘤的方法。一些实施例涉及治疗患者的实体瘤,包含向所述患者施用一定量的本文所描述的有效治疗实体瘤的化合物。

[0386] 在一个实施例中,实体瘤为乳腺、肺、结肠、脑、前列腺、胃、胰腺、卵巢、黑色素瘤、内分泌、子宫、睾丸或膀胱。

[0387] 在一个实施例中,实体瘤为乳腺、肺、前列腺、胰腺或卵巢。

[0388] 在一个实施例中,癌症为乳腺癌。

[0389] 在一个实施例中,乳腺癌为ER+乳腺癌。

[0390] 在一个实施例中,乳腺癌为ER+HER2-乳腺癌。

[0391] 在一个实施例中,乳腺癌为局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌。

[0392] 在一个实施例中,肺癌为非小细胞肺癌。

[0393] 在一个实施例中,肺癌为局部晚期或转移性非小细胞肺癌。

[0394] 在一个实施例中,前列腺癌为去势抵抗性前列腺癌。在一个实施例中,前列腺癌为局部晚期或转移性去势抵抗性前列腺癌。

[0395] 另外的实施例涉及治疗患者的血液系统肿瘤的方法。一些实施例涉及治疗患者的血液系统肿瘤,所述方法包含向所述患者施用一定量的本文所描述的有效治疗血液系统肿瘤的化合物。

[0396] 在一个实施例中,血液系统肿瘤为白血病、淋巴瘤或多发性骨髓瘤。

[0397] 在一个实施例中,血液系统肿瘤为白血病或淋巴瘤。

[0398] 另外的实施例涉及治疗患者的癌症的方法,所述方法包含向所述患者施用一定量的本文所描述的有效治疗癌症的化合物。在一个实施例中,癌症为乳腺、肺、结肠、脑、前列腺、胃、胰腺、卵巢、黑色素瘤、内分泌、子宫、睾丸、膀胱或血液系统。

[0399] 在一个实施例中,癌症为乳腺、肺、前列腺、胰腺、卵巢或血液系统。

[0400] 在一个实施例中,癌症为乳腺、肺、前列腺、胰腺或卵巢。在一个实施例中,癌症为乳腺癌。

[0401] 在一个实施例中,乳腺癌为ER+乳腺癌。

[0402] 在一个实施例中,乳腺癌为ER+HER2-乳腺癌。

[0403] 在一个实施例中,乳腺癌为局部晚期或转移性ER+HER2-乳腺癌。

[0404] 在一个实施例中,肺癌为非小细胞肺癌。

[0405] 在一个实施例中,肺癌为局部晚期或转移性非小细胞肺癌。

[0406] 在一个实施例中,前列腺癌为去势抵抗性前列腺癌。在一个实施例中,前列腺癌为

局部晚期或转移性去势抵抗性前列腺癌。

[0407] 在一个实施例中,癌症为血液系统。

[0408] 在一个实施例中,血液系统肿瘤为白血病或淋巴瘤。

[0409] 另外的实施例涉及治疗患者的癌症的方法,所述方法包含向所述患者施用一定量的本文所描述的化合物,所述化合物与选自由以下组成的组的抗肿瘤药剂组合治疗癌症是有效的:有丝分裂抑制剂、烷基化剂、抗代谢物、嵌入抗生素、生长因子抑制剂、辐射、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物应答调节剂、抗体、细胞毒素、抗激素和抗雄激素。

[0410] 更多实施例涉及用于治疗患者的癌症的药物组合物,所述药物组合物包含一定量的本文所描述的有效治疗癌症的化合物和药学上可接受的载体。

[0411] 另外的实施例涉及治疗患者,特别是人的癌症的方法,所述方法包含向所述患者施用有效治疗癌症的一定量的本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在此方法的一个实施例中,所述癌症包括但不限于肺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头颈癌、皮肤或眼内黑色素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛门区癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金氏病、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)肿瘤、原发性CNS淋巴瘤、脊髓轴肿瘤、脑干胶质瘤、垂体腺瘤或前述癌症中的一种或多种癌症的组合。

[0412] 在一个实施例中,所述方法包含包含向患者施用有效治疗所述癌症实体瘤的一定量的本文所描述的化合物。在一个优选实施例中,实体瘤为乳腺癌、肺癌、结肠癌、脑癌、前列腺癌、胃癌、胰腺癌、卵巢癌、皮肤癌(黑色素瘤)、内分泌癌、子宫癌、睾丸癌和膀胱癌。

[0413] 在所述方法的另一个实施例中,所述癌症为良性增殖性疾病,包括但不限于牛皮癣、良性前列腺肥大或再狭窄。

[0414] 一些实施例涉及一种治疗患者的癌症的方法,所述方法包含向所述患者施用一定量的本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,所述化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药与选自由以下组成的组的抗肿瘤药剂组合治疗癌症是有效的:有丝分裂抑制剂、烷基化剂、抗代谢物、嵌入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物应答调节剂、抗体、细胞毒素、抗激素和抗雄激素。

[0415] 另外的实施例涉及一种用于治疗患者(并且特别是人)的癌症的药物组合物,所述药物组合物包含一定量的本文所描述的有效治疗癌症的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药和药学上可接受的载体。在所述组合物的一个实施例中,所述癌症包括但不限于肺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头颈癌、皮肤或眼内黑色素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛门区癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金氏病、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)肿瘤、原发性CNS淋巴瘤、脊髓轴肿瘤、脑干胶质瘤、垂体腺瘤或前述癌症中的一种或多种癌症的组合。在所述药物组合物的另一个实施例中,所述异常细胞生长为良性增殖性疾病,包括但不限于牛皮癣、良性前列腺肥大或

再狭窄。

[0416] 另外的实施例涉及一种治疗患者的癌症的方法,所述方法包含向所述患者施用一定量的本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物,所述化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物与选自由以下组成的组的另一种抗肿瘤药剂组合治疗癌症是有效的:有丝分裂抑制剂、烷基化剂、抗代谢物、嵌入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物应答调节剂、抗体、细胞毒素、抗激素和抗雄激素。一些实施例考虑了一种用于治疗异常细胞生长的药物组合物,其中所述组合物包括本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物,所述化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物有效治疗异常细胞生长,以及选自由以下组成的组的另一种抗肿瘤药剂:有丝分裂抑制剂、烷基化剂、抗代谢物、嵌入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物应答调节剂、抗体、细胞毒素、抗激素和抗雄激素。

[0417] 又更多的实施例涉及一种治疗患者(包括人)的与血管生成相关的病症的方法,所述方法包含向所述患者施用一定量的本文所描述的化合物,如上文所定义的,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,所述化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药与上文所列的一种或多种抗肿瘤药剂组合治疗所述病症是有效的。此类病症包括恶性肿瘤,如黑色素瘤;眼部病症,如年龄相关性黄斑变性、推测的眼部组织胞浆菌病综合征和由增殖性糖尿病视网膜病变引起的视网膜新生血管;类风湿性关节炎;骨质流失病症,如骨质疏松症、佩吉特氏病(Paget's disease)、恶性病的体液性高钙血症、从肿瘤转移到骨的高钙血症以及由糖皮质激素治疗引起的骨质疏松症;冠状动脉再狭窄;以及某些微生物感染,包括与选自以下的微生物病原体相关的微生物感染:腺病毒、汉坦病毒(hantavirus)、伯氏疏螺旋体(Borrelia burgdorferi)、耶尔森氏菌(Yersinia spp.)、百日咳杆菌(Bordetella pertussis)和A族链球菌(group A Streptococcus)。

[0418] 本公开的化合物以及包含所述化合物的药物组合物可以单独或与医学疗法组合施用以治疗所描述疾病中的任何疾病。医学疗法包括例如外科手术和放射疗法(例如,γ辐射、中子束放射疗法、电子束放射疗法、质子疗法、近距离疗法、全身放射性同位素)。

[0419] 在其它方面中,本公开的化合物以及包含所述化合物的药物组合物可以单独或与一种或多种其它药剂组合施用以治疗所描述疾病中的任何疾病。

[0420] 在其它方法中,本公开的化合物以及包含所述化合物的药物组合物可以与核受体药剂的激动剂组合施用。

[0421] 在其它方法中,本公开的化合物以及包含所述化合物的药物组合物可以与核受体药剂的拮抗剂组合施用。

[0422] 在其它方法中,本公开的化合物以及包含所述化合物的药物组合物可以与抗增殖剂组合施用。

[0423] 组合疗法

[0424] 为了治疗癌症和其它增殖性疾病,本发明的化合物可以与化疗剂、核受体的激动剂或拮抗剂或其它抗增殖剂组合使用。本发明的化合物还可以与医学疗法如手术或放射疗法,例如γ-放射、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组合使用。合适的化疗剂的实例包括以下中的任一项:阿巴瑞克(abarelix)、阿地白介素(aldesleukin)、阿仑单抗(alemtuzumab)、阿利维A酸(alitretinoin)、别嘌呤醇

(allopurinol)、全反式视黄酸、六甲蜜胺、阿那曲唑(anastrozole)、三氧化二砷、天冬酰胺酶、阿扎胞苷(azacitidine)、苯达莫司汀(bendamustine)、贝伐单抗(bevacizumab)、贝沙罗汀(bexarotene)、博来霉素(bleomycin)、硼替佐比(bortezombi)、硼替佐米(bortezomib)、静脉内白消安(busulfan intravenous)、口服白消安、卡普睾酮(calusterone)、卡培他滨(capecitabine)、卡铂(carboplatin)、卡氮芥(carmustine)、西妥昔单抗(cetuximab)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、顺铂(cisplatin)、克拉屈滨(cladribine)、氯法拉滨(clofarabine)、环磷酰胺、阿糖胞苷、氮烯唑胺(dacarbazine)、放线菌素D(dactinomycin)、达特肝素钠(dalteparin sodium)、达沙替尼(dasatinib)、柔红霉素(daunorubicin)、地西他滨(decitabine)、地尼白介素(denileukin)、地尼白介素(denileukin diftitox)、右雷佐生(dexrazoxane)、多西他赛(docetaxel)、多柔比星(doxorubicin)、屈他雄酮丙酸酯(dromostanolone propionate)、依库丽单抗(eculizumab)、表柔比星(epirubicin)、埃罗替尼(erlotinib)、雌氮芥(estramustine)、磷酸依托泊苷(etoposide phosphate)、依托泊苷(etoposide)、依西美坦(exemestane)、枸橼酸芬太尼(fentanyl citrate)、非格司亭(filgrastim)、氟尿苷(floxuridine)、氟达拉滨(fludarabine)、氟尿嘧啶(fluorouracil)、氟维司群(fulvestrant)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他滨(gemcitabine)、吉妥单抗(gemtuzumab ozogamicin)、醋酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、醋酸组氨瑞林(histrelin acetate)、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、伊达比星(idarubicin)、异环磷酰胺(ifosfamide)、甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate)、干扰素α2a、伊立替康(irinotecan)、二甲苯磺酸拉帕替尼(lapatinib ditosylate)、来那度胺(lenalidomide)、来曲唑(letrozole)、甲酰四氢叶酸(leucovorin)、醋酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、氮芥(meclorethamine)、醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)、美法仑(melphalan)、巯嘌呤(mercaptopurine)、甲氨蝶呤(methotrexate)、甲氧沙林(methoxsalen)、丝裂霉素C(mitomycin C)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、诺龙(nandrolone)、苯丙酸盐(phenpropionate)、奈拉滨(nelarabine)、巯诺莫单抗(nofetumomab)、奥沙利铂(oxaliplatin)、紫杉醇(paclitaxel)、帕米膦酸二钠(pamidronate)、帕比司他(panobinostat)、帕尼单抗(panitumumab)、培门冬酶(pegaspargase)、聚乙二醇非格司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二钠(pemetrexed disodium)、喷司他丁(pentostatin)、哌泊溴烷(pipobroman)、普卡霉素(plicamycin)、丙卡巴肼(procarbazine)、奎纳克林(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、利妥昔单抗(rituximab)、鲁索替尼(ruxolitinib)、索拉非尼(sorafenib)、链脲菌素(streptozocin)、舒尼替尼(sunitinib)、马来酸舒尼替尼(sunitinib maleate)、三苯氧胺(tamoxifen)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊苷(teniposide)、睾内酯(testolactone)、沙利度胺(thalidomide)、硫鸟嘌呤(thioguanine)、噻替派(thiotepa)、拓扑替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫单抗(tositumomab)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、维A酸(tretinoin)、乌拉莫司汀(uracil mustard)、戊柔比星(valrubicin)、长春碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、长春瑞滨(vinorelbine)、伏立诺他(vorinstat)和唑来磷酸(zoledronate)。

[0425] 一些实施例涉及一种治疗患者的癌症的方法(并且涉及一种用于治疗癌症的药物

组合物),其包含一定量的本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物,与一定量的一种或多种选自以下的物质组合:抗血管生成剂、信号转导抑制剂(例如,抑制控制细胞生长、分化和存活的基本过程的调控分子在细胞内传递的方式)和抗增殖剂,所述量共同有效治疗所述异常细胞生长。

[0426] 抗血管生成剂,如MMP-2(基质金属蛋白酶2)抑制剂、MMP-9(基质金属蛋白酶9)抑制剂和COX-II(环氧合酶II)抑制剂可以与本文所描述的化合物结合用于本文所描述的方法和药物组合物。

[0427] 酪氨酸激酶抑制剂也可以与本文所描述的化合物组合。

[0428] VEGF抑制剂(例如,舒尼替(sutent)和阿西替尼(axitinib))也可以与本文所描述的化合物组合使用。

[0429] ErbB2受体抑制剂可以与本文所描述的化合物组合施用。各种其它化合物(如苯乙烯衍生物)也被证明具有酪氨酸激酶抑制特性,并且一些酪氨酸激酶抑制剂已被鉴定为erbB2受体抑制剂。

[0430] 表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂可以与本发明的化合物组合施用。PI3K抑制剂(如PI3Kα或PI3Kβ抑制剂)可以与本发明的化合物组合施用。

[0431] 雷帕霉素(rapamycin,mTOR)抑制剂的哺乳动物靶标可以与本发明的化合物组合施用。

[0432] c-Met抑制剂可以与本发明的化合物组合施用。

[0433] CDK抑制剂可以与本发明的化合物组合施用。

[0434] MEK抑制剂可以与本发明的化合物组合施用。

[0435] PARP抑制剂可以与本发明的化合物组合施用。

[0436] JAK抑制剂可以与本发明的化合物组合施用。

[0437] 程序性死亡1蛋白(PD-1)的拮抗剂可以与本发明的化合物组合施用。

[0438] 程序性死亡配体1(PD-L1)的拮抗剂可以与本发明的化合物组合施用。

[0439] 可以与本文所描述的化合物一起使用的其它抗增殖剂包括酶法呢基蛋白转移酶的抑制剂和受体酪氨酸激酶PDGFr的抑制剂。

[0440] 本文所描述的化合物也可以与可用于治疗异常细胞生长或癌症的其它药剂一起使用,包括但不限于能够增强抗肿瘤免疫应答的药剂,如CTLA4(细胞毒性淋巴细胞抗原4)抗体,以及能够阻断CTLA4的其它药剂;以及抗增殖剂,如其它法呢基蛋白转移酶抑制剂,例如法呢基蛋白转移酶。

[0441] 本文所描述的化合物可以作为单一疗法应用,或可以涉及一种或多种其它抗肿瘤物质,例如选自例如以下的物质:有丝分裂抑制剂、烷基化剂、抗代谢物、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、嵌入抗生素、酶和抗激素。

[0442] 本文所描述的化合物可以单独使用或与多种抗癌剂或支持性护理剂中的一种或多种组合使用。例如,本文所描述的化合物可以与细胞毒性剂一起使用。一些实施例还考虑将本文所描述的化合物与激素疗法一起使用。另外,一些实施例提供本文所描述的化合物单独或与一种或多种支持性护理产品组合,例如,选自由以下组成的组的产品:非格司亭(优保津(Neupogen))、昂丹司琼(ondansetron(枢复宁(Zofran))、法安明(Fragmin)、普罗克瑞(Procrit)、阿乐喜(Aloxi)、阿瑞吡坦(Emend)或其组合。此类结合治疗可以通过同时、

顺序或单独地将治疗的各个组分给药的方式来实现。

[0443] 本文所描述的化合物可以与抗肿瘤剂、烷基化剂、抗代谢物、抗生素、植物源性抗肿瘤剂、喜树碱衍生物、酪氨酸激酶抑制剂、抗体、干扰素和/或生物应答调节剂一起使用。在此方面,以下是可以与本文所描述的化合物一起使用的次级药剂的实例的非限制性列表。

[0444] 本发明的化合物可以使用文献中已知的多种制备反应制备。以下方案提供了关于制备本发明的化合物的一般指导。本领域技术人员将理解,可以使用有机化学的一般知识来修改或优化方案中所示的制备以制备本发明的各种化合物。用于制备本发明的化合物的实例合成方法在下面的方案中提供。

[0445] 提供以下实例来说明本公开内描述的一些概念。虽然实例被认为提供了实施例,但不应被认为限制了本文所描述的更一般的实施例。

[0446] 实例

[0447] 通用合成程序

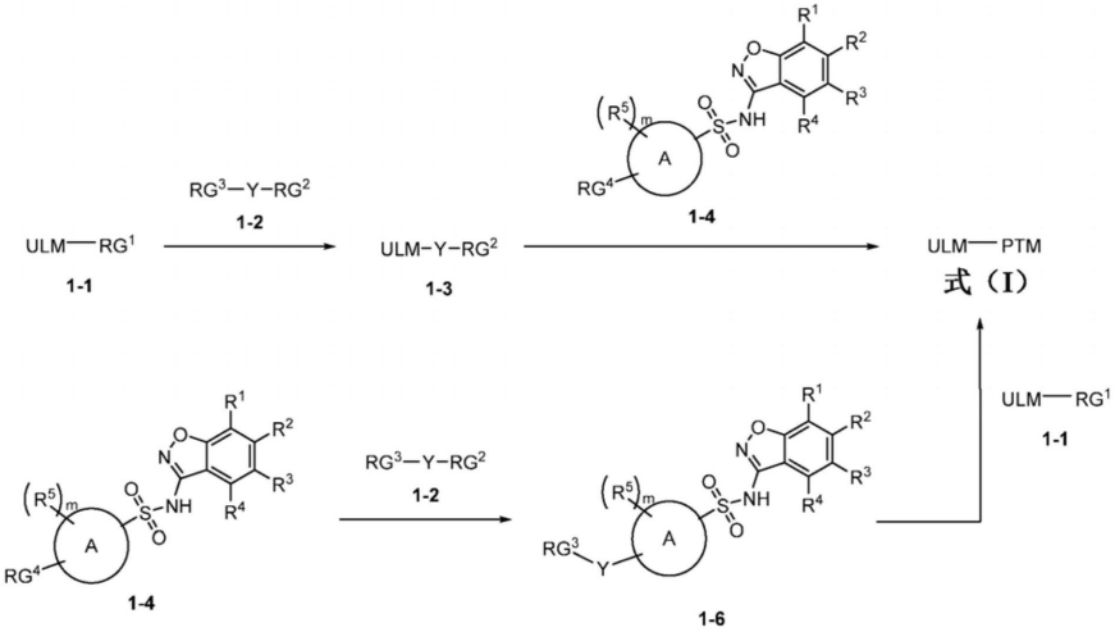
[0448] 本发明的化合物可以使用下文所描述的通用程序制备。本文所描述的化合物可以根据以下合成方案和通用合成程序制备。

[0449] 式(I)化合物可以使用例如方案I中所示的顺序合成。使用适当的合成方法(如但不限于S_NAr反应、铃木偶联(Suzuki coupling)、斯蒂尔偶联(Stille coupling)、布赫瓦尔德-哈特维希反应(Buchwald-Hartwig reaction)、光延反应(Mitsunobu reaction)、威廉姆逊醚合成(Williamson ether synthesis)、酰胺偶联或还原胺化)将任选保护的化合物1-1(其中RG^1为反应性基团,如但不限于卤素(例如,F、Cl、Br、I)、羟基、醛、硼酸、硼酸酯、三烷基锡、羧酸或胺)与任选保护的化合物1-2(其中RG^2和RG^3各自独立地为反应性基团,如但不限于卤素(例如,F、Cl、Br、I)、羟基、醛、硼酸、硼酸酯、三烷基锡、羧酸或胺)偶联可以产生化合物1-3。使用适当的合成方法(如但不限于S_NAr反应、铃木偶联、斯蒂尔偶联、布赫瓦尔德-哈特维希反应、光延反应、威廉姆逊醚合成、酰胺偶联或还原胺化)将化合物1-3与任选保护的化合物1-4(其中RG^4为反应性基团,如卤素(例如,F、Cl、Br、I)、羟基、醛、硼酸、硼酸酯、三烷基锡、羧酸或胺)偶联可以产生式(I)化合物。

[0450] 可替代地,合成可以通过使用上文所提及的适当的合成方法将任选保护的化合物1-4与任选保护的化合物1-2偶联以产生化合物1-6,并且随后使用上文所提及的适当的合成方法将1-6与任选保护的化合物1-1反应以产生式(I)化合物来实现。

[0451] 方案I

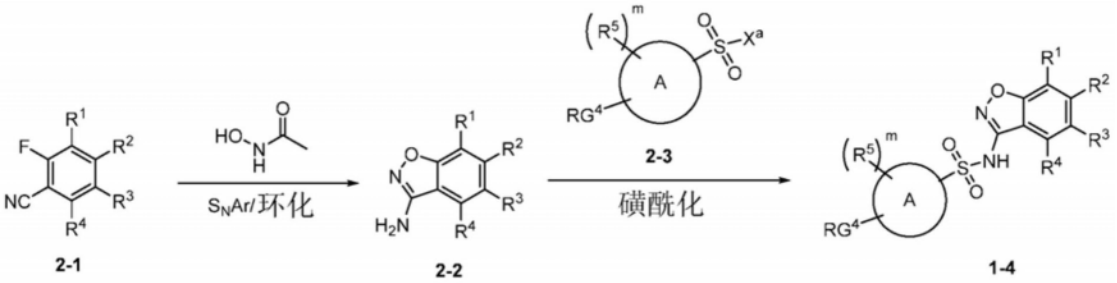
[0452]



[0453] 用于合成式(I)化合物的中间体可以如方案II所描述的制备。在存在碱(如K_2CO_3)的情况下,腈2-1与N-羟基乙酰胺的反应可以提供苯并[d]异噁唑2-2。胺2-2可以在标准磺酰化条件下(例如,在存在碱(如KOtBu、LiHMDS或吡啶)的情况下)用磺酰卤化物2-3磺酰化,其中X^a为卤素(例如,F、Cl或Br)以产生化合物1-4。

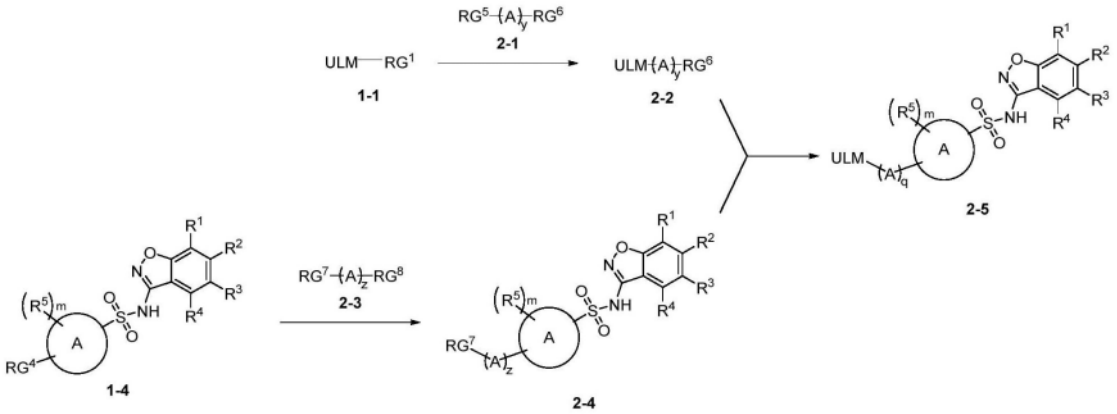
[0454] 方案II

[0455]



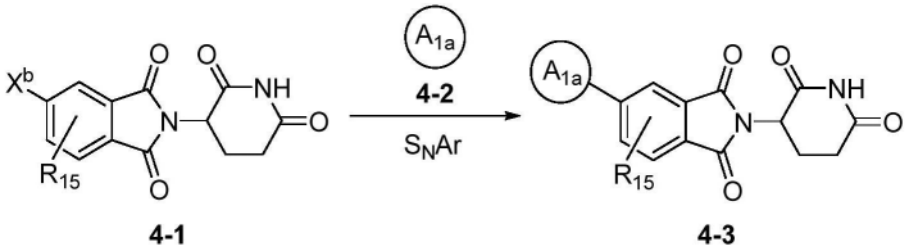
[0456] 式(I)化合物可以如方案III所描述的制备。使用适当的合成方法(如但不限于S_NAr反应、铃木偶联、斯蒂尔偶联、布赫瓦尔德-哈特维希反应、光延反应、威廉姆逊醚合成、酰胺偶联或还原胺化)将任选保护的化合物1-1与化合物2-1(其中RG^5和RG^6各自独立地为反应性基团,如但不限于卤素(例如,F、Cl、Br、I)、羟基、醛、硼酸、硼酸酯、三烷基锡、羧酸或胺,并且y为0至14的整数)偶联可以产生化合物2-2。使用适当的合成方法(如但不限于S_NAr反应、铃木偶联、斯蒂尔偶联、布赫瓦尔德-哈特维希反应、光延反应、威廉姆逊醚合成、酰胺偶联或还原胺化)的任选保护的1-4与化合物2-3(其中RG^7和RG^8各自独立地为反应性基团,如但不限于卤素(例如,F、Cl、Br、I)、羟基、醛、硼酸、硼酸酯、三烷基锡、羧酸或胺,并且z为0至14的整数,并且y和z的和为1至14的整数)的反应可以产生化合物2-4。使用适当的合成方法(如但不限于S_NAr反应、铃木偶联、斯蒂尔偶联、布赫瓦尔德-哈特维希反应、光延反应、威廉姆逊醚合成、酰胺偶联或还原胺化)将化合物2-2与2-4偶联可以产生化合物2-5。

[0457] 方案III

[0458] 

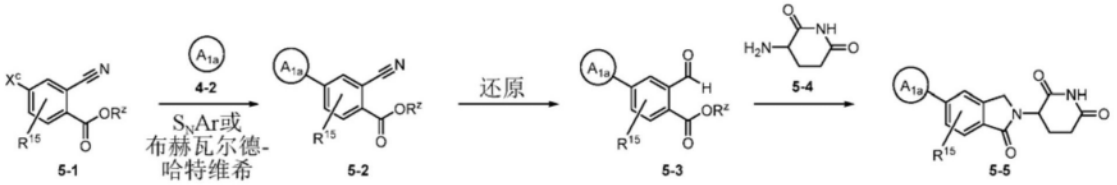
[0459] 用于制备式I化合物的中间体可以根据方案IV中描述的途径合成。在标准S_NAr条件下,任选地在存在碱(例如,DIPEA)的情况下,将沙利度胺4-1(其中X^b为卤素(例如,F或Cl)或拟卤素(例如,OTf或OMs))与化合物4-2(其中环A_{1a}为任选保护的含氮3-11元杂环基,所述杂环基任选地被反应性基团取代,所述反应性基团如但不限于卤素(例如,F、Cl、Br、I)、羟基、醛、硼酸、硼酸酯、三烷基锡、羧酸或胺)反应可以产生化合物4-3。

[0460] 方案IV

[0461] 

[0462] 用于制备式I化合物的中间体可以根据方案V中描述的途径合成。在标准S_NAr条件下,任选地在存在碱(例如,DIPEA)的情况下或在标准布赫瓦尔德-哈特维希胺化条件下(例如,在存在钯催化剂(如XPhos Pd G2或BrettPhos Pd G3)和碱(如K_3PO_4或叔丁醇钠)的情况下),将化合物5-1(其中X^c为卤素(例如,F、Cl或Br)或拟卤素(例如,OTf或OMs)并且R^z为C_1-C_4烷基)与化合物4-2偶联可以产生化合物5-2。在适当条件(例如,雷尼镍)下还原腈5-2可以产生醛5-3。在标准条件下,如添加适当的酸(例如,AcOH)和还原剂(例如,三乙酰氧基硼氢化钠),并且然后添加碱(例如,DIPEA),化合物5-3与胺5-4的还原胺化和环化可以产生化合物5-5。

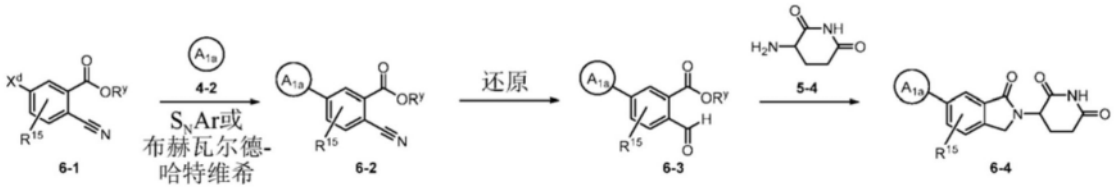
[0463] 方案V

[0464] 

[0465] 用于制备式I化合物的中间体可以根据方案VI中描述的途径合成。在标准S_NAr条件下,任选地在存在碱(例如,DIPEA)的情况下或在标准布赫瓦尔德-哈特维希胺化条件下(例如,在存在钯催化剂(如XPhos Pd G2或BrettPhos Pd G3)和碱(如K_3PO_4或叔丁醇钠)的情况下),将化合物6-1(其中X^d为卤素(例如,F、Cl或Br)或拟卤素(例如,OTf或OMs)并且R^y为C_1-C_4烷基)与化合物4-2偶联可以产生化合物6-2。在适当条件(例如,雷尼镍)下还原腈6-2

可以产生醛6-3。在标准条件下,如添加适当的酸(例如,AcOH)和还原剂(例如,三乙酰氧基硼氢化钠),并且然后添加碱(例如,DIPEA),化合物6-3与胺5-4的还原胺化和环化可以产生化合物6-4。

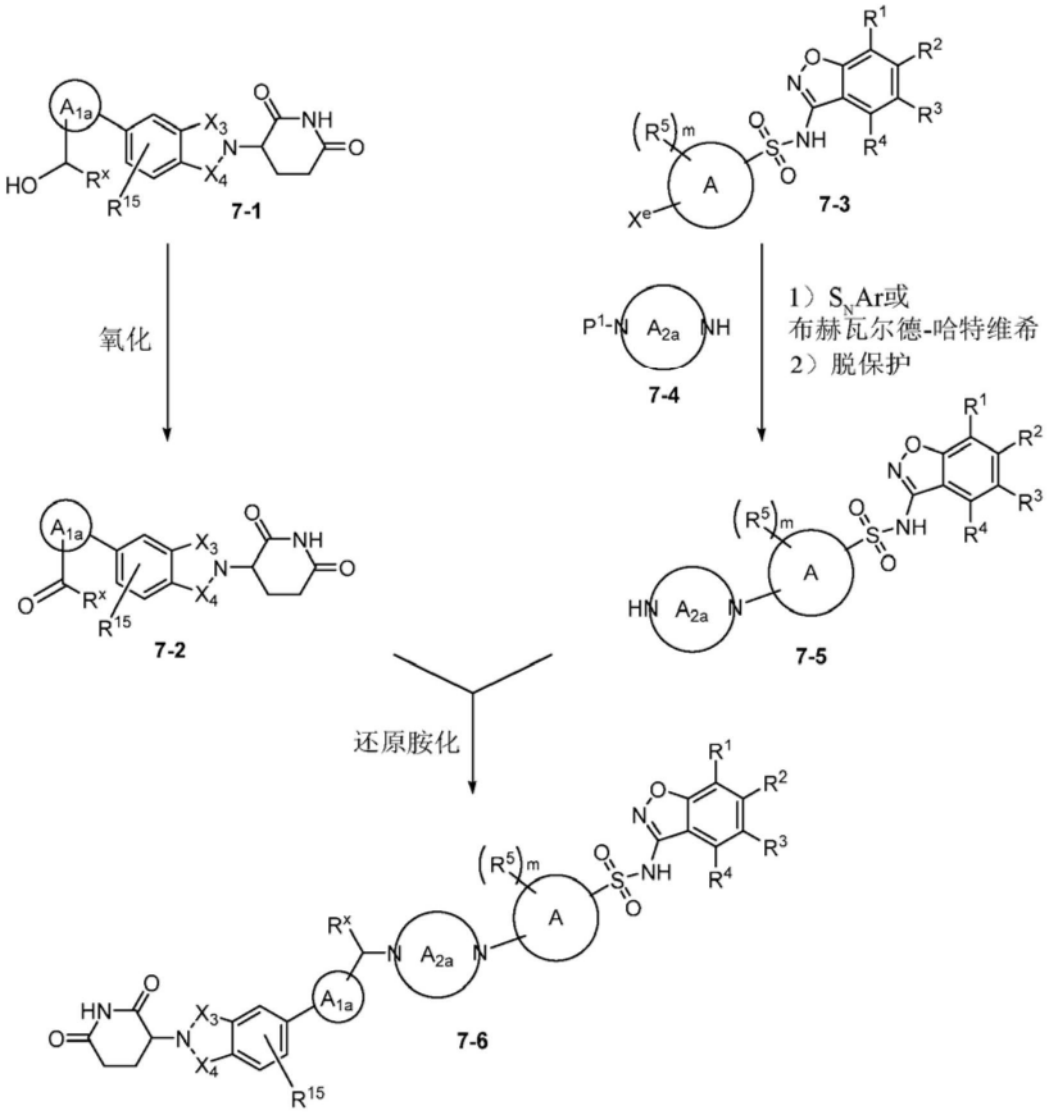
[0466] 方案VI

[0467] 

[0468] 可以如方案VII所描述的制备式(I)化合物。在标准条件下,如在存在氧化剂(例如,戴斯-马丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)、2-碘酰基苯甲酸或SO_3·吡啶)的情况下,并且任选地在存在碱(例如,$NaHCO_3$或Et_3N)的情况下氧化醇7-1(其中R^x为H或C_1-C_4烷基)可以产生化合物7-2。在标准S_NAr条件下,任选地在存在碱(例如,DIPEA)的情况下或在标准布赫瓦尔德-哈特维希胺化条件下(例如,在存在钯催化剂(如BrettPhos Pd G3)和碱(如叔丁醇钠)的情况下),将化合物7-3(其中X^e为卤素(例如,F、Cl、Br或I)或拟卤素(例如,OMs或OTf))与化合物7-4(其中A_{2a}为3-11元二氮杂环基,并且P^1为适当的氮保护基团(例如,Boc、Cbz、Bn、PMB或乙酰基))偶联,并且随后进行脱保护可以产生化合物7-5。在还原胺化的标准条件下(例如,在存在还原剂(如三乙酰氧基硼氢化钠或氰基硼氢化钠)和任选地酸(如乙酸)的情况下),化合物7-2与胺7-5反应可以产生化合物7-6。

[0469] 方案VII

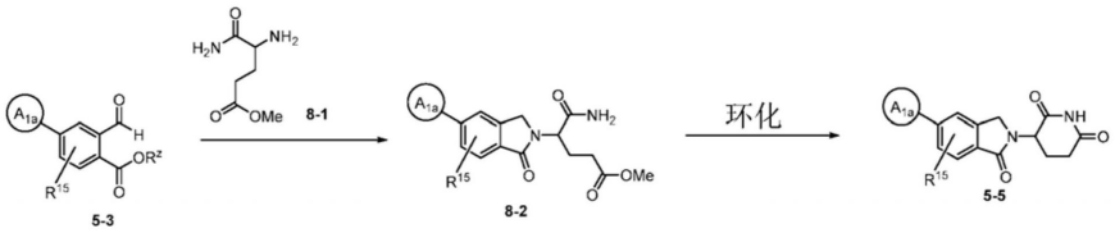
[0470]



[0471] 用于制备式I化合物的中间体可以根据方案VIII中描述的途径合成。化合物5-3可以通过还原胺化和与化合物8-1(其在标准条件下任选地富集对映异构体,如在存在适当的酸(例如,乙酸)和还原剂(例如,三乙酰氧基硼氢化钠),并且然后存在碱(例如N,N-二异丙基乙胺)的情况下)的环化转化为化合物8-2。在存在碱(例如,叔丁醇钾)的情况下8-2的环化可以产生化合物5-5。

[0472] 方案VIII

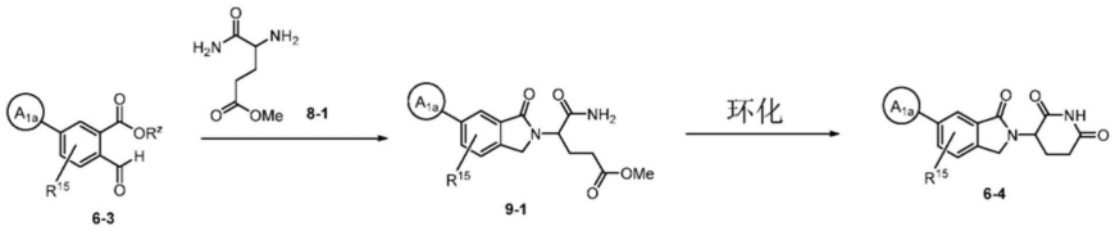
[0473]



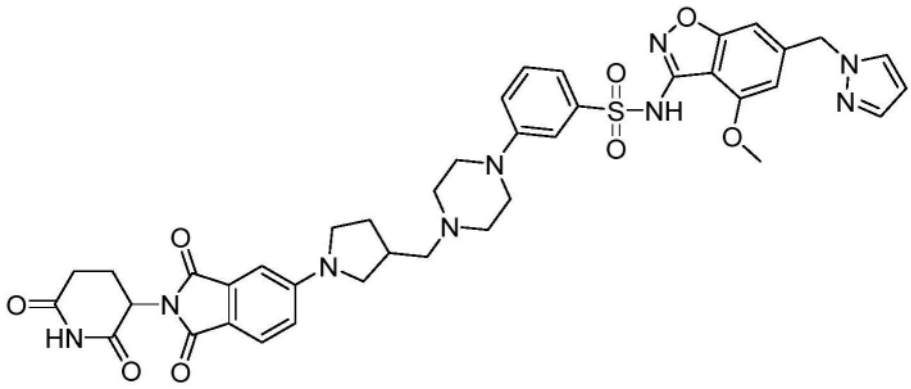
[0474] 用于制备式I化合物的中间体可以根据方案IX中描述的途径合成。化合物6-3可以通过还原胺化和与化合物8-1(其在标准条件下任选地富集对映异构体,如在存在适当的酸(例如,乙酸)和还原剂(例如,三乙酰氧基硼氢化钠),并且然后存在碱(例如N,N-二异丙基乙胺)的情况下)的环化转化为化合物9-1。在存在碱(例如,叔丁醇钾)的情况下9-1的环化

可以产生化合物6-4。

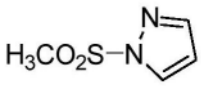
[0475] 方案IX

[0476] 

[0477] 实例1.N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯磺酰胺

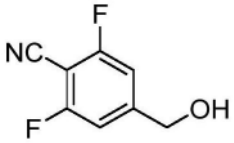
[0478] 

[0479] 步骤1:1-(甲基磺酰基)-1H-吡唑

[0480] 

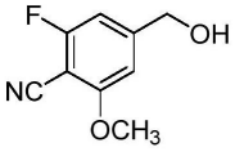
[0481] 在0℃下向吡唑(10.0g,147mmol)于DCM(100mL)中的溶液添加三乙胺(41.0mL,294mmol)和甲磺酰氯(17.1mL,220mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用饱和氯化铵水溶液(50mL)和水(50mL)稀释。将层分离,并且将水层用DCM(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩以产生呈淡黄色油形式的标题化合物(21.4g,146mmol,99.3%产率)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.06(d,J=2.7Hz,1H),7.85(d,J=1.7Hz,1H),6.48(dd,J=2.6,1.7Hz,1H),3.34(s,3H)。

[0482] 步骤2:2,6-二氟-4-(羟甲基)苄腈

[0483] 

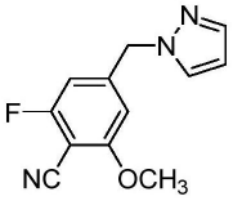
[0484] 在0℃下向2,6-二氟-4-甲酰基苄腈(5.00g,29.9mmol)于乙醇(100mL)中的溶液中添加硼氢化钠(1.13g,29.9mmol)。将反应液在0℃下搅拌2小时。添加水(10mL)和1N HCl(60mL)。将混合物在减压下部分浓缩并用EtOAc(50mL)稀释。将层分离,并且将水层用EtOAc(50ml×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩以产生呈淡黄色固体形式的标题化合物(5.2g,31mmol,定量产率)。将此材料在不进行进一步纯化的情况下直接用于下一步骤。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.32(d,J=9.3Hz,2H),5.67(t,J=5.7Hz,1H),4.59(d,J=5.7Hz,2H)。

[0485] 步骤3:2-氟-4-(羟甲基)-6-甲氧基苄腈

[0486] 

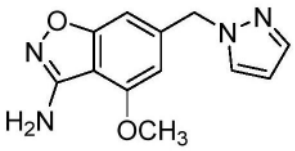
[0487] 向2,6-二氟-4-(羟甲基)苄腈(4.7g,28mmol)于甲醇(100mL)中的溶液中添加甲醇钠(6.01g,111mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物在0℃下用1N HCl酸化到pH约3。将混合物浓缩并用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗材料通过硅胶色谱法(0-80% EtOAc/庚烷)纯化以产生呈淡黄色固体形式的标题化合物(4.3g,24mmol,84%产率)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ6.90-6.69(m,2H),4.75(d,J=4.7Hz,2H),3.96(s,3H)。

[0488] 步骤4:2-氟-6-甲氧基-4-(吡唑-1-基甲基)苄腈

[0489] 

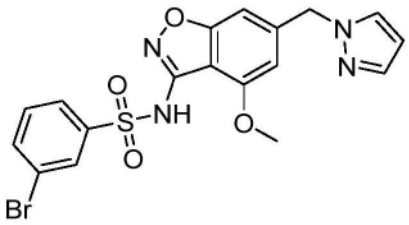
[0490] 向2-氟-4-(羟甲基)-6-甲氧基苄腈(4.1g,23mmol)于乙腈(80mL)中的经搅拌的溶液中添加Cs_2CO_3(14.75g,45.26mmol)和1-甲基磺酰基-吡唑(4.96g,33.9mmol)。将所得混合物在70℃下搅拌2小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,并且然后浓缩。将粗材料通过硅胶柱色谱法(20-70% EtOAc/庚烷)纯化以产生呈黄色固体形式的标题化合物(4.1g,18mmol,79%产率)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.61(d,J=1.7Hz,1H),7.47(d,J=2.3Hz,1H),6.57-6.51(m,2H),6.37(t,J=2.1Hz,1H),5.35(s,2H),3.90(s,3H)。$C_{12}H_{11}FN_3O[M+H]^+$的LCMS计算值:m/z=232.1;实测值:232.2。

[0491] 步骤5:4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-胺

[0492] 

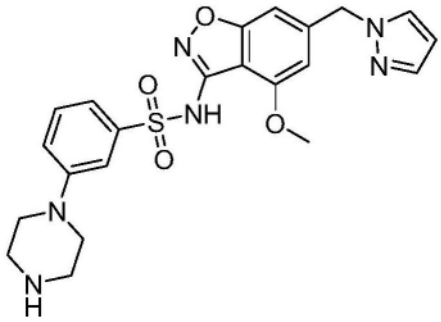
[0493] 向2-氟-6-甲氧基-4-(吡唑-1-基甲基)苄腈(3.9g,17mmol)于DMF(45mL)和水(15mL)中的经搅拌的溶液中添加N-羟基乙酰胺(3.8g,51mmol)和K_2CO_3(14.0g,101mmol)。将所得混合物在70℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温并用水(450mL)和EtOAc(450mL)稀释。将层分离,并且将有机层用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗材料通过硅胶色谱法(20-70% EtOAc/庚烷)纯化以产生呈白色固体形式的标题化合物(2.9g,12mmol,70%产率)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.57(d,J=1.7Hz,1H),7.43(d,J=2.3Hz,1H),6.78(s,1H),6.39(s,1H),6.32(t,J=2.1Hz,1H),5.38(s,2H),4.65(s,2H),3.89(s,3H)。$C_{12}H_{13}N_4O_2[M+H]^+$的LCMS计算值:m/z=245.1;实测值:245.1。

[0494] 步骤6:N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-溴-苯磺酰胺

[0495] 

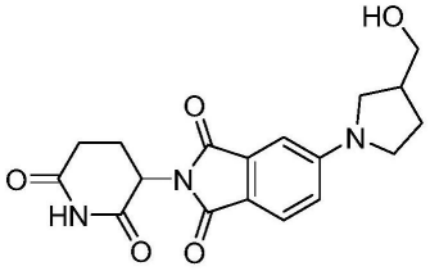
[0496] 向4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-胺(210mg,0.86mmol)和3-溴苯磺酰氯(548mg,2.14mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加叔丁醇钾tert(578mg,5.15mmol)。在60℃下加热1小时后,将混合物冷却至室温,并且添加1N HCl(15mL)。将有机相分离,并且将水相用EtOAc(3×15mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并且通过硅胶色谱法(0-8% MeOH/DCM)纯化以产生呈棕色固体形式的标题化合物(400mg,0.87mmol,定量)。$C_{18}H_{16}BrN_4O_4S[M+H]^+$的LCMS计算值:m/z=463.0;实测值:462.8。

[0497] 步骤7:N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(哌嗪-1-基)苯磺酰胺

[0498] 

[0499] 将3-溴-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺(62.0mg,0.134mmol)、1-哌嗪甲酸叔丁酯(29.9mg,0.161mmol)、BrettPhos Pd G3(18.2mg,0.0201mmol,CAS1470372-59-8)和叔丁醇钠(77.1mg,0.803mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的溶液在100℃下在氮气气氛下搅拌3小时。冷却至室温后,将混合物浓缩,并且添加TFA(3mL)。将混合物浓缩并通过C18柱上的制备型HPLC(2-40% MeCN/0.1% TFA(水溶液))纯化以产生呈无色固体TFA盐形式的标题化合物(30mg,0.064mmol,48%产率)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.86(s,1H),8.73(s,2H),7.88(d,J=2.3Hz,1H),7.57-7.40(m,4H),7.29(dt,J=7.9,2.1Hz,1H),6.84(s,1H),6.76(s,1H),6.30(t,J=2.1Hz,1H),5.45(s,2H),3.88(s,3H),3.42-3.34(m,4H),3.29-3.21(m,3H)。$C_{22}H_{25}N_6O_4S[M+H]^+$的LCMS计算值:m/z=469.2;实测值:468.9。

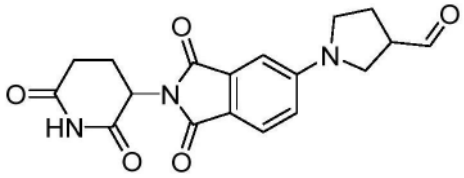
[0500] 步骤8:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[3-(羟甲基)吡咯烷-1-基]异吲哚-1,3-二酮

[0501] 

[0502] 向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚-1,3-二酮(12.0g,43.4mmol)和吡咯

烷-3-基甲醇(4.39g,43.4mmol)于NMP(120mL)中的溶液中添加二异丙基乙胺(21.5mL,130mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温并用水(150mL)和EtOAc(200mL)稀释。将层分离,并且将水层用EtOAc(3×200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×150mL)洗涤并浓缩。将粗材料通过硅胶色谱法(EtOAc)纯化以产生呈黄色固体形式的标题化合物(10.4g,28.4mmol,65.3%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.06(s,1H),7.64(d,J=8.4Hz,1H),6.89(d,J=2.0Hz,1H),6.80(m 1H),5.05(m,1H),4.75(m,1H),3.51-3.37(m,5H),3.19m,1H),2.94-2.81(m,1H),2.59(m,2H),2.45(m,1H),2.04(m,2H),1.87-1.74(m,1H)。$C_{18}H_{20}N_3O_5$[M+H]$^+$的LCMS计算值:m/z=358.1;实测值:358.3。

[0503] 步骤9:1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-甲醛

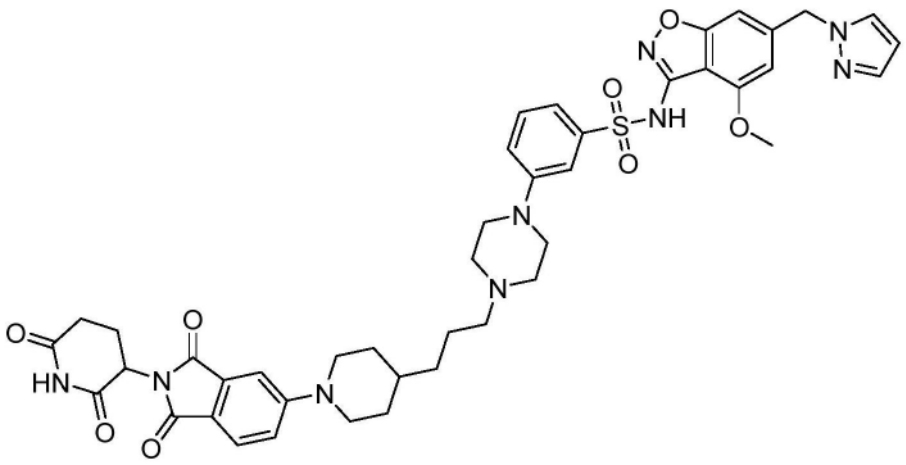
[0504] 

[0505] 向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[3-(羟甲基)吡咯烷-1-基]异吲哚-1,3-二酮(5.2mg,0.015mmol)于DCM(0.5mL)中的溶液中添加$NaHCO_3$(2.44mg,0.0291mmol)和戴斯-马丁高碘烷(12.3mg,0.0291mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用DCM(2mL)稀释并用1:1$NaHCO_3$/$Na_2S_2O_3$溶液(3mL)洗涤。将有机相分离,并且将水相用DCM(3×3mL)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥并浓缩为呈黄色固体形式的标题化合物(5.1mg,0.015mmol,定量),其在不进行任何进一步纯化的情况下直接用于下一步骤。$C_{18}H_{18}N_3O_5$[M+H]$^+$的LCMS计算值:m/z=356.1;实测值:355.9。

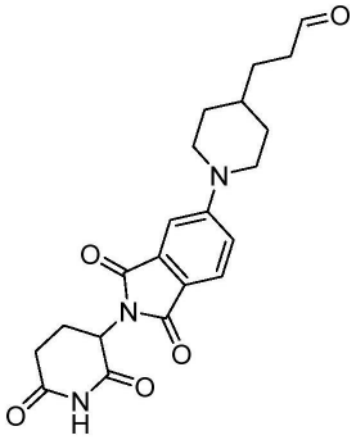
[0506] 步骤10:N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯磺酰胺

[0507] 向N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]-3-哌嗪-1-基苯磺酰胺(6.84mg,0.0117mmol,来自步骤7)和1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]吡咯烷-3-甲醛(4.69mg,0.0132mmol)于甲醇(1mL)中的溶液中添加乙酸(5滴)和氰基硼氢化钠(7.38mg,0.117mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时,用水(0.5mL)和MeCN(3mL)稀释,并且通过C18柱上的制备型HPLC(5-50% MeCN/0.1%TFA(水溶液))纯化以产生呈黄色固体TFA盐形式的标题化合物(3.0mg,0.0037mmol,32%产率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.09(s,1H),10.89(s,1H),7.88(d,J=2.3Hz,1H),7.70(d,J=8.4Hz,1H),7.62-7.56(m,1H),7.54-7.43(m,3H),7.34(dd,J=7.9,2.5Hz,1H),6.95(d,J=2.1Hz,1H),6.89-6.82(m,2H),6.77(s,1H),6.31(t,J=2.1Hz,1H),5.45(s,2H),5.07(dd,J=12.7,5.3Hz,1H),3.97-3.83(m,5H),3.80-3.63(m,6H),3.24(t,J=8.8Hz,7H),2.98-2.77(m,2H),2.65-2.54(m,1H),2.35-2.19(m,1H),2.09-1.94(m,1H),1.94-1.75(m,1H)。$C_{40}H_{42}N_9O_8S$[M+H]$^+$的LCMS计算值:m/z=808.2;实测值:808.2。

[0508] 实例2.N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(4-(3-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)丙基)哌嗪-1-基)苯磺酰胺

[0509] 

[0510] 步骤1:3-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)丙醛

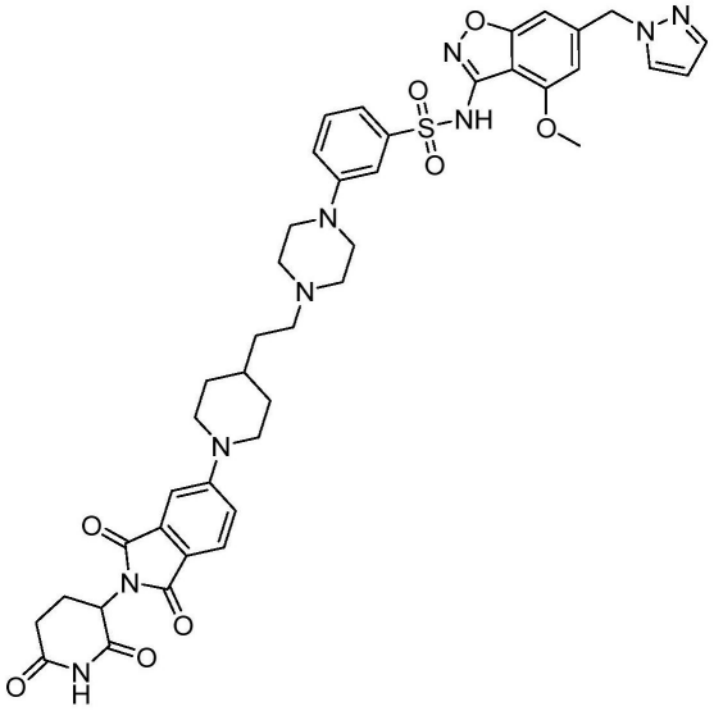
[0511] 

[0512] 根据类似于实例1,步骤8和9的程序合成标题化合物。$C_{21}H_{24}N_3O_5[M+H]^+$的LCMS计算值:m/z=398.2;实测值:398.0。

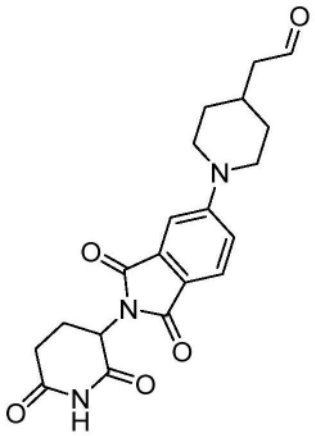
[0513] 步骤2:N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(4-(3-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)丙基)哌嗪-1-基)苯磺酰胺

[0514] 根据类似于实例1,步骤10的程序合成标题化合物。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ 11.08(s,1H),10.87(s,1H),9.55(s,1H),7.88(d,J=2.3Hz,1H),7.66(d,J=8.5Hz,1H),7.58-7.54(m,1H),7.52-7.42(m,3H),7.35-7.21(m,3H),6.84(d,J=0.9Hz,1H),6.77(s,1H),6.30(t,J=2.1Hz,1H),5.45(s,2H),5.07(dd,J=12.7,5.4Hz,1H),4.13-4.03(m,2H),3.88(s,3H),3.67-3.57(m,3H),3.21-2.81(m,9H),2.64-2.54(m,1H),2.06-1.96(m,1H),1.85-1.67(m,4H),1.67-1.49(m,1H),1.33-1.10(m,5H)。$C_{43}H_{48}N_9O_8S[M+H]^+$的LCMS计算值:m/z=850.3;实测值:850.4。

[0515] 实例3.N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(4-(2-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)苯磺酰胺

[0516] 

[0517] 步骤1:2-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)乙醛

[0518] 

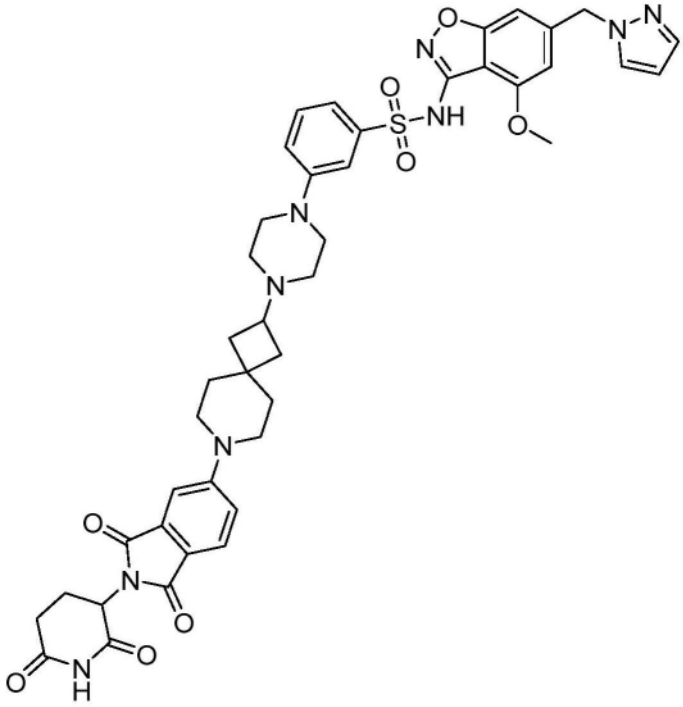
[0519] 根据类似于实例1,步骤8和9的程序合成标题化合物以产生呈黄色固体形式的标题化合物(7.3mg,0.019mmol,定量),其在不进行任何进一步纯化的情况下直接用于下一步骤。$C_{20}H_{22}N_3O_5$[M+H]$^+$的LCMS计算值:m/z=384.1;实测值:383.9。

[0520] 步骤2:N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(4-(2-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)苯磺酰胺

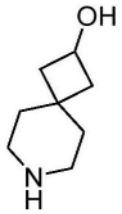
[0521] 根据类似于实例1,步骤10的程序合成标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ 11.08(s,1H),10.87(s,1H),9.59(s,1H),7.88(d,J=2.2Hz,1H),7.67(d,J=8.5Hz,1H),7.58-7.53(m,1H),7.52-7.42(m,3H),7.37-7.21(m,3H),6.83(s,1H),6.76(s,1H),6.30(t,J=2.1Hz,1H),5.45(s,2H),5.07(dd,J=12.7,5.4Hz,1H),4.08(d,J=13.0Hz,3H),3.88(s,4H),3.63(d,J=11.3Hz,2H),3.29-2.78(m,8H),2.64-2.54(m,1H),2.10-1.96(m,1H),1.78(d,J=12.6Hz,2H),1.70-1.57(m,3H),1.34-1.11(m,3H)。$C_{42}H_{46}N_9O_8S$[M+H]$^+$的LCMS计

算值:m/z＝836.3;实测值:836.3。

[0522] 实例4.3-[4-[7-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基]哌嗪-1-基]-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺

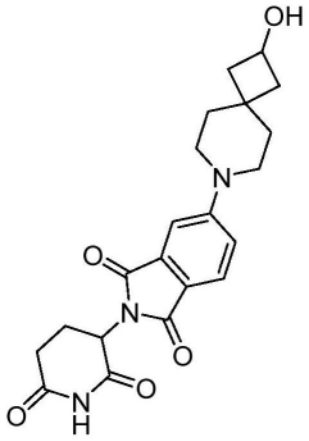
[0523] 

[0524] 步骤1:7-氮杂螺[3.5]壬-2-醇

[0525] 

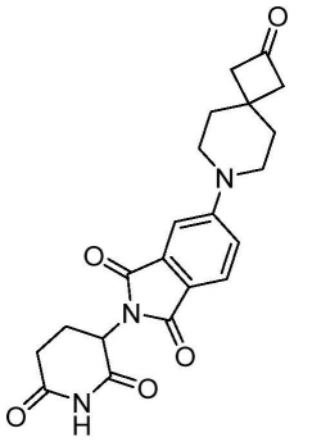
[0526] 在0℃下向2-羟基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(134mg,0.554mmol)于DCM(1.6mL)中的溶液中添加三氟乙酸(0.40mL,5.2mmol)。将反应液在室温下搅拌2小时。将反应混合物浓缩以产生呈TFA盐形式的7-氮杂螺[3.5]壬-2-醇,其在不进行进一步纯化的情况下即可继续进行。$C_8H_{16}NO[M+H]^+$的LCMS计算值:m/z＝142.1;实测值:142.1。

[0527] 步骤2:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-羟基-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)异吲哚-1,3-二酮

[0528] 

[0529] 将2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-氟-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(163mg,0.590mmol)、7-氮杂螺[3.5]壬-2-醇(188mg,来自步骤1)和N,N-二异丙基乙胺(0.411mL,2.36mmol)于NMP(2mL)中的溶液在100℃下搅拌24小时。将反应液冷却至室温并用水(20mL)和EtOAc稀释。将层分离,并且将水层用EtOAc(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将粗材料通过硅胶色谱法(20-100% EtOAc/庚烷)纯化以产生呈黄色粘性油形式的标题化合物(231mg,0.581mmol,98.5%产率)。$C_{21}H_{24}N_3O_5$[M+H]$^+$的LCMS计算值:m/z=398.2;实测值:398.1。

[0530] 步骤3:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)异吲哚-1,3-二酮

[0531] 

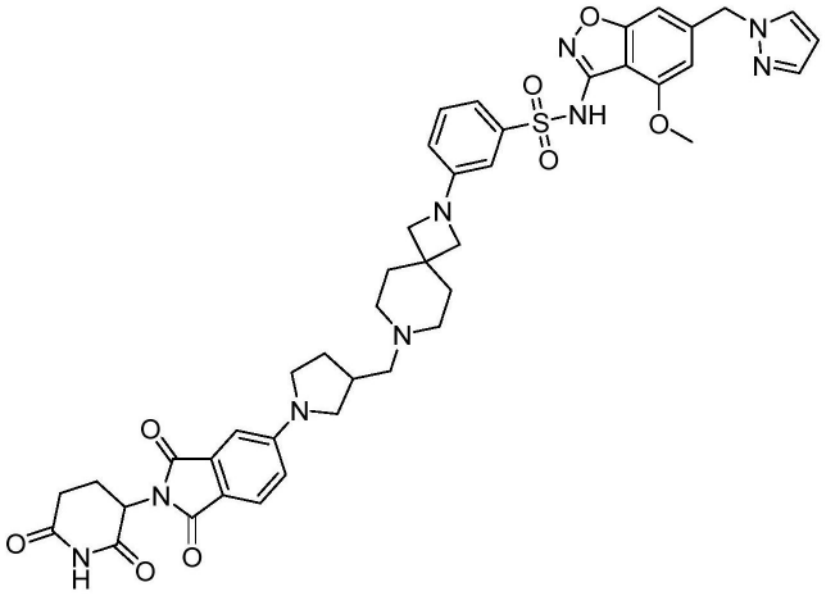
[0532] 根据类似于实例1,步骤9的程序合成标题化合物。$C_{21}H_{22}N_5O_5$[M+H]$^+$的LCMS计算值:m/z=396.2;实测值:395.9。

[0533] 步骤4:3-[4-[7-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基]哌嗪-1-基]-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺

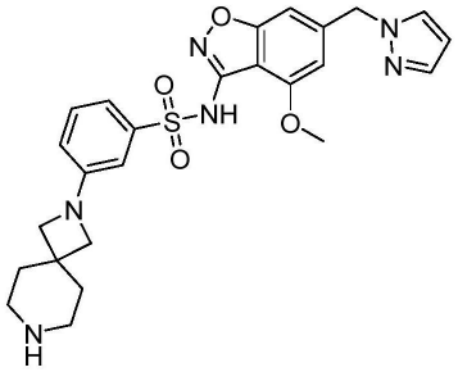
[0534] 向N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]-3-哌嗪-1-基苯磺酰胺(6.0mg,0.010mmol,来自实例1,步骤7)和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)异吲哚-1,3-二酮(4.07mg,0.0103mmol)于DMSO(1mL)中的溶液中添加三乙酰氧基硼氢化钠(4.37mg,0.0206mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。通过C18柱上的制备型HPLC(5-50% MeCN/0.1% TFA(水溶液))纯化产生呈黄色固体TFA盐形式的标题化合物(8.5mg,0.010mmol,97%产率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.09(s,1H),10.91(s,1H),

9.94(s,1H),7.88(d,J＝2.2Hz,1H),7.67(d,J＝8.5Hz,1H),7.59-7.55(m,1H),7.53-7.41(m,3H),7.38-7.22(m,3H),6.84(s,1H),6.77(s,1H),6.30(t,J＝2.1Hz,1H),5.45(s,2H),5.07(dd,J＝12.8,5.4Hz,1H),3.91-3.85(m,6H),3.58-3.47(m,4H),3.47-3.36(m,3H),3.10-2.92(m,4H),2.91-2.80(m,1H),2.63-2.53(m,1H),2.30-2.17(m,2H),2.03(q,J＝7.7,7.0Hz,3H),1.70-1.56(m,3H)。$C_{43}H_{46}N_9O_8S[M+H]^+$的LCMS计算值:m/z＝848.3;实测值:848.3。

[0535] 实例5.3-[7-[[1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]吡咯烷-3-基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基]-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺

[0536] 

[0537] 步骤1:3-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺

[0538] 

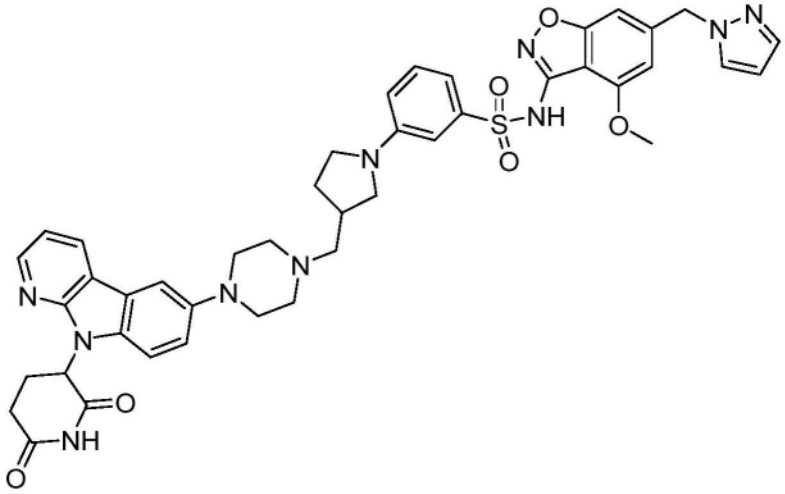
[0539] 根据类似于实例1,步骤7的程序合成标题化合物。$C_{25}H_{29}N_6O_4S[M+H]^+$的LCMS计算值:m/z＝509.2;实测值:509.1。

[0540] 步骤2:3-[7-[[1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]吡咯烷-3-基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基]-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺

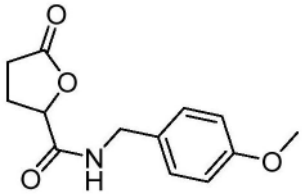
[0541] 根据类似于实例4,步骤4的程序合成标题化合物。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.08(s,1H),10.83(s,1H),9.18(s,1H),7.88(d,J＝2.3Hz,1H),7.70(d,J＝8.4Hz,1H),7.50(d,

J＝1.8Hz,1H),7.39(t,J＝7.9Hz,1H),7.31-7.22(m,1H),7.00-6.92(m,2H),6.85(d,J＝6.6Hz,2H),6.76(s,1H),6.67(dd,J＝8.0,2.4Hz,1H),6.31(t,J＝2.1Hz,1H),5.45(s,2H),5.07(dd,J＝12.7,5.4Hz,1H),3.87(s,3H),3.75-3.69(m,4H),3.42(d,J＝8.6Hz,3H),3.32-3.16(m,4H),3.13-2.96(m,2H),2.96-2.75(m,2H),2.66-2.54(m,2H),2.34-2.21(m,1H),2.15(d,J＝13.6Hz,2H),2.08-1.88(m,4H),1.87-1.71(m,1H)。$C_{43}H_{46}N_9O_8S[M+H]^+$的LCMS计算值:m/z＝848.3;实测值:848.5。

[0542] 实例6.3-[3-[[4-[9-(2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶并[2,3-b]吲哚-6-基]哌嗪-1-基]甲基]吡咯烷-1-基]-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺

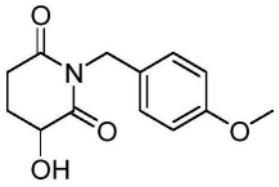
[0543] 

[0544] 步骤1:N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-氧代氧杂环戊烷-2-甲酰胺

[0545] 

[0546] 在0℃下向5-氧代氧杂环戊烷-2-甲酸(1.00g,7.69mmol)中缓慢添加亚硫酰氯(3.5mL,48mmol)。将混合物在85℃下搅拌3小时,并且然后在室温下搅拌16小时。将混合物浓缩。在10℃下将所得残余物溶解在DCM(10mL)中,并且逐滴添加4-甲氧基苄胺(1.60g,11.7mmol)和三乙胺(0.950g,9.39mmol)于DCM(4mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌1.5小时。添加水(5.0mL),并且将混合物用DCM(3×3.0mL)萃取。将合并的有机层用0.5M HCl(5.0mL)和盐水(5.0mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(1:1石油醚/乙酸乙酯)纯化以产生呈白色固体形式的标题化合物(0.850g,3.41mmol,44.4%产率)。$C_{13}H_{16}NO_4[M+H]^+$的LCMS计算值:m/z＝250.1;实测值:250.1。

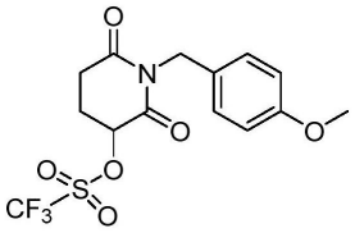
[0547] 步骤2:3-羟基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]哌啶-2,6-二酮

[0548] 

[0549] 在-78℃下向N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-氧代氧杂环戊烷-2-甲酰胺(2.60g,

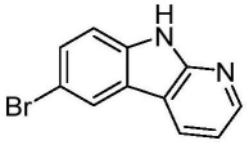
10.4mmol)于THF(30mL)的溶液中逐滴添加叔丁醇钾(1.18g,10.5mmol)于THF(15mL)中的溶液。将反应液在-78℃下搅拌1小时,并且然后在-40℃下搅拌1.5小时。将反应液用饱和NH_4Cl(水溶液)淬灭并用EtOAc(2×30mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗材料通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc/己烷)纯化以产生呈白色固体形式的标题化合物(1.65g,6.62mmol,63.4%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.37-7.29(m,2H),6.87-6.78(m,2H),4.88(s,2H),4.20(dd,J=5.6,12.6Hz,1H),3.78(s,3H),3.54(d,J=43.4Hz,1H),2.89(ddd,J=2.6,4.8,18.0Hz,1H),2.64(ddd,J=5.4,13.7,18.1Hz,1H),2.32(dtd,J=2.5,5.5,12.9Hz,1H),1.88(dtd,J=4.8,12.8,13.8Hz,1H)。

[0550] 步骤3:1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,6-二氧代哌啶-3-基]三氟甲烷磺酸酯

[0551] 

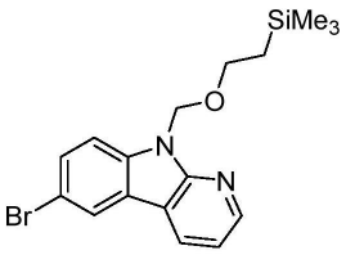
[0552] 在0℃下向3-羟基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]哌啶-2,6-二酮(300mg,1.20mmol)于DCM(6mL)中的溶液中添加吡啶(300μL,3.71mmol)。逐滴添加三氟甲磺酸酐(330μL,1.55mmol)。将反应液在0℃下搅拌1.5小时。将反应混合物温热至室温并浓缩。将粗材料通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc/己烷)纯化以产生标题化合物(300mg,0.787mmol,65.4%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.39-7.31(m,2H),6.86-6.78(m,2H),5.29(dd,J=11.5,5.6Hz,1H),4.89(s,2H),3.78(s,3H),2.99(dt,J=18.0,4.5Hz,1H),2.73(ddd,J=18.0,12.4,5.6Hz,1H),2.47-2.36(m,1H),2.39-2.25(m,1H)。

[0553] 步骤4:6-溴-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚

[0554] 

[0555] 向9H-吡啶并[2,3-b]吲哚(5.00g,29.7mmol)于THF(30mL)中的溶液中添加N-溴琥珀酰亚胺(5.56g,31.2mmol)。将反应液在室温下搅拌2小时。将反应液用水(20mL)稀释并用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将粗材料通过硅胶色谱法(20% EtOAc/己烷)纯化以产生呈白色固体形式的标题化合物(6.80g,27.5mmol,92.6%)。$C_{11}H_8BrN_2[M+H]^+$的LCMS计算值:m/z=247.0;实测值:247.0。

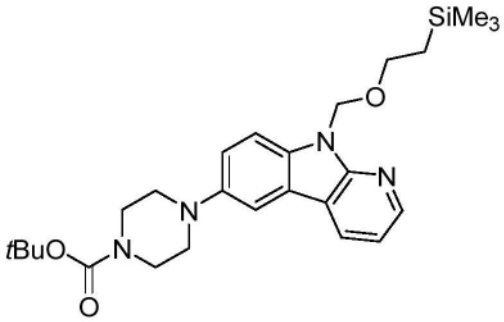
[0556] 步骤5:2-[(6-溴吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)甲氧基]乙基-三甲基硅烷

[0557] 

[0558] 在0℃下向6-溴-9H-吡啶并[2,3-b]吲哚(4.10g,16.6mmol)于DMF(50mL)中的溶液中添加氢化钠(1.33g,33.2mmol)。将反应液搅拌10分钟,并且然后添加2-(三甲基甲硅烷

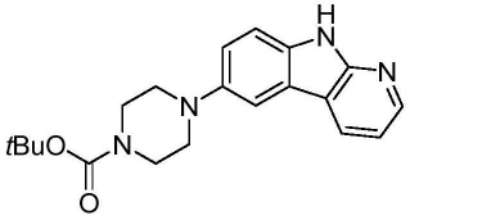
基)乙氧基甲基氯(5.53g,33.2mmol)。将反应液在室温下搅拌16小时。将反应液用EtOAc(30mL)稀释并用水(3×30mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将粗材料通过制备型TLC(25% EtOAc/石油醚)纯化以产生呈黄色油形式的标题化合物(5.20g,13.8mmol,83.0%)。$C_{17}H_{22}BrN_2OSi[M+H]^+$的LCMS计算值:m/z=377.1;实测值:377.1。

[0559] 步骤6:4-[9-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡啶并[2,3-b]吲哚-6-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0560] 

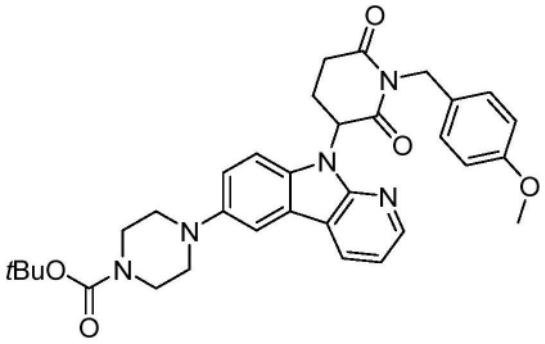
[0561] 向1-哌嗪甲酸叔丁酯(4.94g,26.5mmol)、1,1'-联萘-2,2'-二苯基膦(632mg,1.33mmol)、碳酸铯(16.5mL,39.8mmol)和2-[(6-溴吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)甲氧基]乙基-三甲基硅烷(5.00g,13.3mmol)于甲苯(50mL)中的溶液中添加乙酸钯(II)(1.21gg,1.33mmol)。将反应液在80℃下搅拌16小时。将反应液冷却至室温并浓缩。将粗材料通过硅胶色谱法纯化以产生呈黄色油形式的标题化合物(3.80g,7.42mmol,56.0%)。$C_{26}H_{39}N_4O_3Si[M+H]^+$的LCMS计算值:m/z=483.3;实测值:483.3

[0562] 步骤7:4-(9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-6-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0563] 

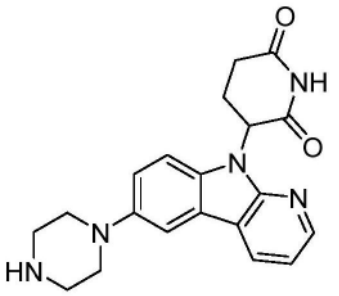
[0564] 向4-[9-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡啶并[2,3-b]吲哚-6-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(4.00g,8.29mmol)于THF(3mL)中的溶液中添加四丁基氟化铵(4.72g,41.4mmol)。将反应液在室温下搅拌3小时。将反应液用盐水(50mL)和EtOAc(30mL)稀释。将层分离,并且将水层用EtOAc(2×30mL)萃取。将合并的有机层浓缩并通过硅胶色谱法(50% EtOAc/石油醚)纯化以产生标题化合物(1.90g,4.85mmol,58.6%)。$C_{20}H_{25}N_4O_2[M+H]^+$的LCMS计算值:m/z=353.2;实测值:353.3。

[0565] 步骤8:4-[9-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,6-二氧代哌啶-3-基]吡啶并[2,3-b]吲哚-6-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0566] 

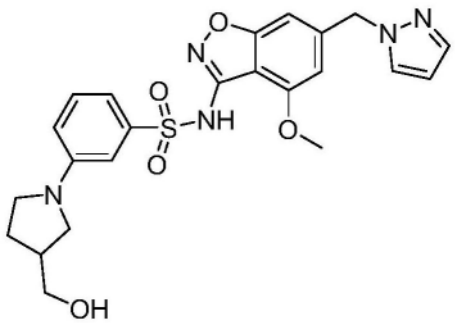
[0567] 在0℃下向4-(9H-吡啶并[2,3-b]吲哚-6-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.50g,4.26mmol)和18-冠-6(1.69g,6.38mmol)于THF(10mL)中的溶液中逐滴添加双(三甲基甲硅烷基)酰胺钠(1.56g,8.51mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时。添加[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,6-二氧代哌啶-3-基]三氟甲磺酸酯(3.25g,8.51mmol,来自步骤3)并将反应液在0℃下搅拌3小时。将反应液温热至室温并浓缩。将粗材料通过C18柱上的制备型HPLC纯化以产生标题化合物(1.10g,1.88mmol,44.3%)。$C_{33}H_{38}N_5O_5$[M+H]$^+$的LCMS计算值:m/z=584.3;实测值:584.4。

[0568] 步骤9:3-(6-哌嗪-1-基吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮

[0569] 

[0570] 向4-[9-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,6-二氧代哌啶-3-基]吡啶并[2,3-b]吲哚-6-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.00g,1.71mmol)于甲苯(5mL)中的溶液中逐滴添加甲磺酸(1.00mL,1.71mmol)。将反应液在110℃下搅拌3小时。将反应液冷却至室温并浓缩。将粗材料通过制备型HPLC纯化以产生标题化合物(98.3mg,0.237mmol,13.8%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.13(s,1H),8.45-8.43(m,2H),7.80(s,1H),7.48(s,1H),7.23(s,2H),5.99(s,1H),3.11-3.04(m,10H),2.68(s,1H),2.31-2.29(m,1H),2.09(s,1H)。$C_{20}H_{22}N_5O_2$[M+H]$^+$的LCMS计算值:m/z=364.2;实测值:364.3。

[0571] 步骤10:3-[3-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺

[0572] 

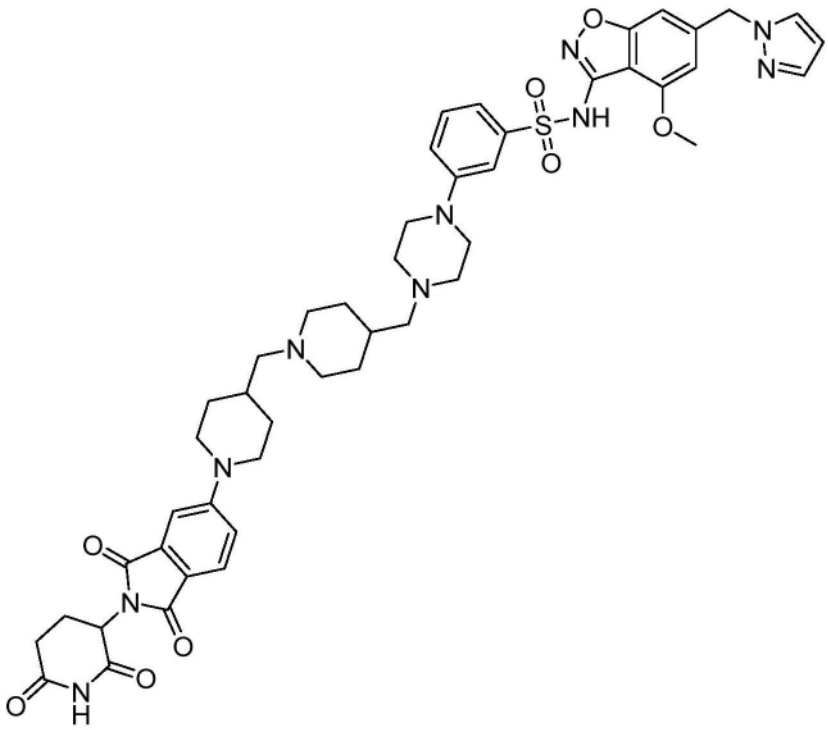
[0573] 根据类似于实例1,步骤7的程序合成标题化合物。$C_{23}H_{26}N_5O_5S$[M+H]$^+$的LCMS计算

值:m/z＝484.2;实测值:484.0。

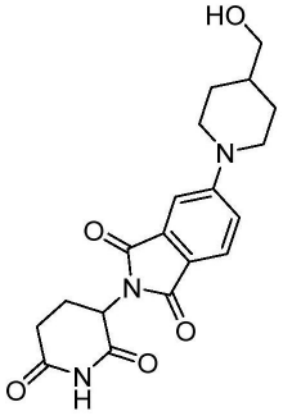
[0574] 步骤11:3-[3-[[4-[9-(2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶并[2,3-b]吲哚-6-基]哌嗪-1-基]甲基]吡咯烷-1-基]-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺

[0575] 向3-[3-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺(16.0mg,0.0331mmol)和Et_3N(0.0415mL,0.331mmol)于DMSO(0.4mL)中的溶液中添加三氧化硫吡啶(15.8mg,0.0993mmol)于DMSO(0.4mL)中的溶液。将反应液在室温下搅拌1小时。添加3-(6-哌嗪-1-基吡啶并[2,3-b]吲哚-9-基)哌啶-2,6-二酮(13.6mg,0.0331mmol)于MeCN(0.4mL)和乙酸(0.0284mL,0.496mmol)中的溶液。将反应液搅拌0.5小时。添加三乙酰氧基硼氢化钠(28.1mg,0.132mmol),并且将反应液继续搅拌1小时。将反应液用MeCN稀释,过滤,并且通过制备型HPLC(20.5-40.5% MeCN/0.1%TFA(水溶液))纯化以产生呈黄色固体TFA盐形式的标题化合物(5.90mg,0.00700mmol,21.3%产率)。$C_{43}H_{45}N_{10}O_6S$ $[M+H]^+$的LCMS计算值:m/z＝829.3;实测值:828.9。

[0576] 实例7.3-[4-[[1-[[1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌啶-4-基]甲基]哌啶-4-基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺

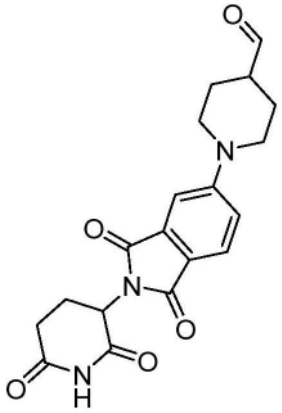
[0577] 

[0578] 步骤1:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-(羟甲基)哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮

[0579] 

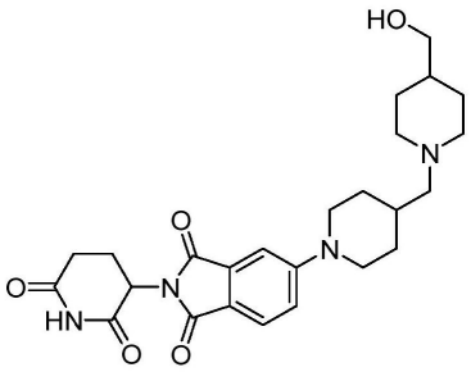
[0580] 根据类似于实例1,步骤8的程序合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ 11.06(s,1H),7.64(d,J=8.6Hz,1H),7.44-7.01(m,2H),5.06(dd,J=12.9,5.4Hz,1H),4.06(d,J=13.0Hz,2H),3.28-3.14(m,3H),2.90(ddd,J=19.3,18.6,8.4Hz,3H),2.70-2.54(m,2H),2.01(dd,J=8.9,3.7Hz,1H),1.78-1.60(m,3H),1.26-1.09(m,2H)。$C_{19}H_{22}N_3O_5$ [M+H]$^+$的LCMS计算值:m/z=372.2;实测值:372.3。

[0581] 步骤2:1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌啶-4-甲醛

[0582] 

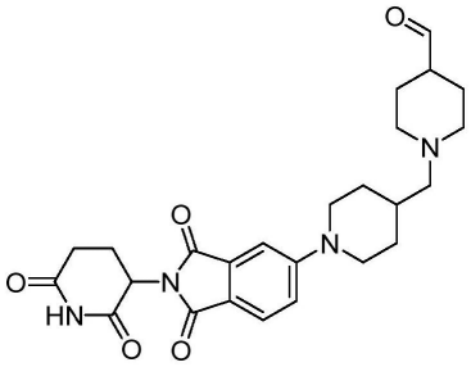
[0583] 向Et_3N(0.702mL,5.04mmol)于DMSO(5.6mL)中的溶液中添加三氧化硫吡啶(267mg,1.68mmol)。然后,逐滴添加2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-(羟甲基)哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮(208mg,0.560mmol)于DMSO(0.5mL)中的溶液。将反应液在室温下搅拌1小时。将材料通过硅胶色谱法(0-4% MeOH/DCM)直接纯化以产生标题化合物(200mg,0.542mmol,96.8%)。$C_{19}H_{20}N_3O_5$[M+H]$^+$的LCMS计算值:m/z=370.2;实测值:370.1。

[0584] 步骤3:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-[[4-(羟甲基)哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-基]-异吲哚-1,3-二酮

[0585] 

[0586] 根据类似于实例4,步骤4的程序合成标题化合物并分离为TFA盐。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.08(s,1H),8.83(s,1H),7.68(d,J=8.6Hz,1H),7.36(d,J=2.3Hz,1H),7.27(dd,J=8.7,2.3Hz,1H),5.09(d,J=5.3Hz,1H),4.09(d,J=13.2Hz,2H),3.53(d,J=11.9Hz,2H),3.28(d,J=5.7Hz,2H),3.12-2.75(m,7H),2.66-2.53(m,1H),2.24-1.93(m,2H),1.82(d,J=13.4Hz,4H),1.60(s,2H),1.54-1.35(m,2H),1.34-1.13(m,2H)。$C_{25}H_{33}N_4O_5$[M+H]$^+$的LCMS计算值:m/z=469.2;实测值:469.3。

[0587] 步骤4:1-[[1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌啶-4-基]甲基]哌啶-4-甲醛

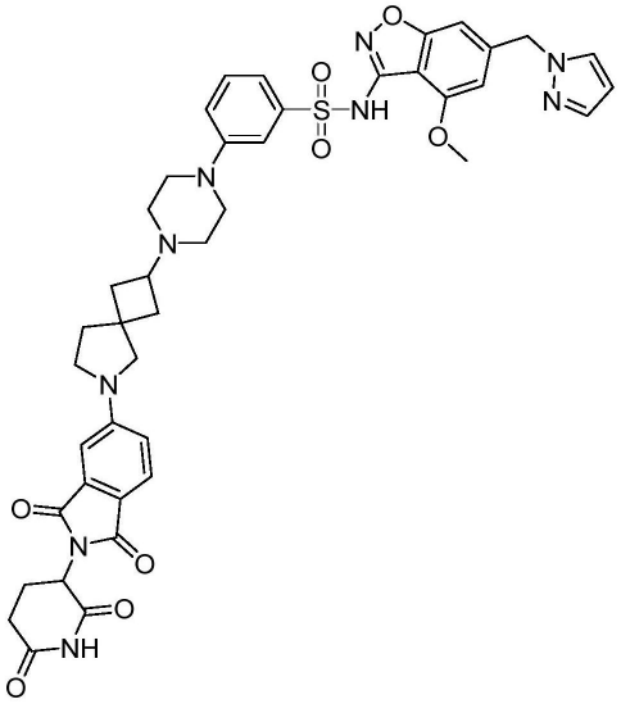
[0588] 

[0589] 向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[4-[[4-(羟甲基)哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-基]-异吲哚-1,3-二酮(10.0mg,0.0172mmol,来自步骤3)于DMSO(0.5mL)中的溶液中添加2-碘氧基苯甲酸(16.0mg,0.0257mmol)。将反应液在50℃下搅拌0.5小时。在不进行任何进一步纯化的情况下将混合物直接用作下一步的溶液。$C_{25}H_{31}N_4O_5$[M+H]$^+$的LCMS计算值:m/z=467.2;实测值:467.1。

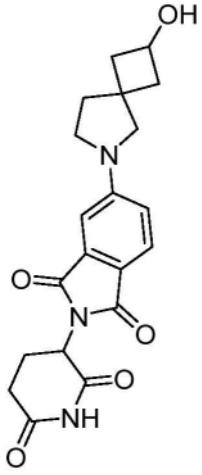
[0590] 步骤5:3-[4-[[1-[[1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]哌啶-4-基]甲基]哌啶-4-基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺

[0591] 根据类似于实例4,步骤4的程序合成标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.09(s,1H),10.89(s,1H),9.89(s,1H),9.17(s,1H),7.88(d,J=2.2Hz,1H),7.68(d,J=8.5Hz,1H),7.55(s,1H),7.54-7.41(m,2H),7.39-7.23(m,3H),6.83(s,1H),6.76(s,1H),6.30(t,J=2.1Hz,1H),5.45(s,2H),5.07(dd,J=12.8,5.4Hz,1H),4.10(d,J=12.8Hz,2H),3.88(s,3H),3.73-3.51(m,8H),3.36-3.07(m,8H),3.06-2.80(m,7H),2.64-2.52(m,1H),2.30-1.92(m,3H),1.84(d,J=12.8Hz,2H),1.63-1.36(m,2H)。$C_{47}H_{55}N_{10}O_8S$[M+H]$^+$的LCMS计算值:m/z=919.4;实测值919.7。

[0592] 实例8.3-[4-[6-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]-6-氮杂螺[3.4]辛-2-基]哌嗪-1-基]-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺

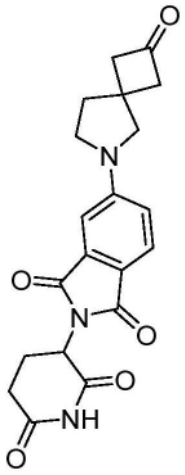
[0593] 

[0594] 步骤1:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-羟基-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)异吲哚-1,3-二酮

[0595] 

[0596] 根据类似于实例1,步骤8的程序合成标题化合物。$C_{20}H_{22}N_3O_5[M+H]^+$的LCMS计算值:m/z＝384.2;实测值384.1。

[0597] 步骤2:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-氧代-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)异吲哚-1,3-二酮

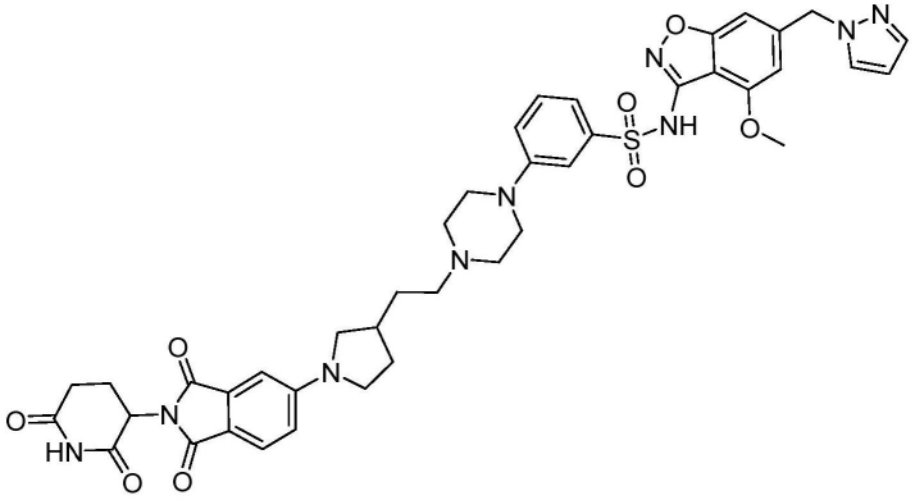
[0598] 

[0599] 根据类似于实例7,步骤4的程序合成标题化合物。$C_{20}H_{20}N_3O_5[M+H]^+$的LCMS计算值:m/z＝382.1;实测值382.0。

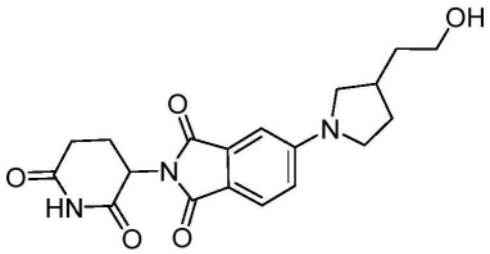
[0600] 步骤3:3-[4-[6-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]-6-氮杂螺[3.4]辛-2-基]哌嗪-1-基]-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺

[0601] 根据类似于实例4,步骤4的程序合成标题化合物。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.08(s,1H),10.85(s,1H),10.12(s,1H),7.88(d,J＝2.3Hz,1H),7.68(d,J＝8.4Hz,1H),7.57(s,1H),7.53-7.42(m,3H),7.33(d,J＝7.5Hz,1H),6.92(d,J＝2.2Hz,1H),6.84(s,1H),6.81(dd,J＝8.9,2.4Hz,1H),6.77(s,1H),6.31(t,J＝2.1Hz,1H),5.45(s,2H),5.06(dd,J＝12.6,5.4Hz,1H),4.01-3.82(m,5H),3.51-3.37(m,8H),3.20-2.98(m,4H),2.97-2.81(m,1H),2.64-2.54(m,1H),2.36(d,J＝8.1Hz,4H),2.14-1.94(m,2H)。$C_{42}H_{44}N_9O_8S[M+H]^+$的LCMS计算值:m/z＝834.3;实测值834.6。

[0602] 实例9.3-[4-[2-[1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]吡咯烷-3-基]乙基]哌嗪-1-基]-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺

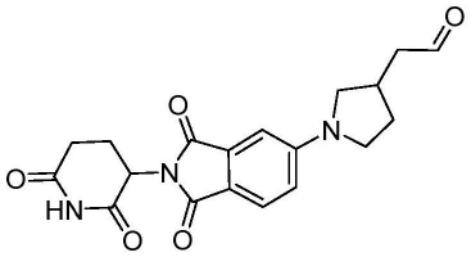
[0603] 

[0604] 步骤1:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[3-(2-羟乙基)吡咯烷-1-基]异吲哚-1,3-二酮

[0605] 

[0606] 根据类似于实例1,步骤8的程序合成标题化合物。$C_{19}H_{22}N_3O_5$[M+H]$^+$的LCMS计算值:m/z＝372.2;实测值372.1。

[0607] 步骤2:2-[1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]吡咯烷-3-基]乙醛

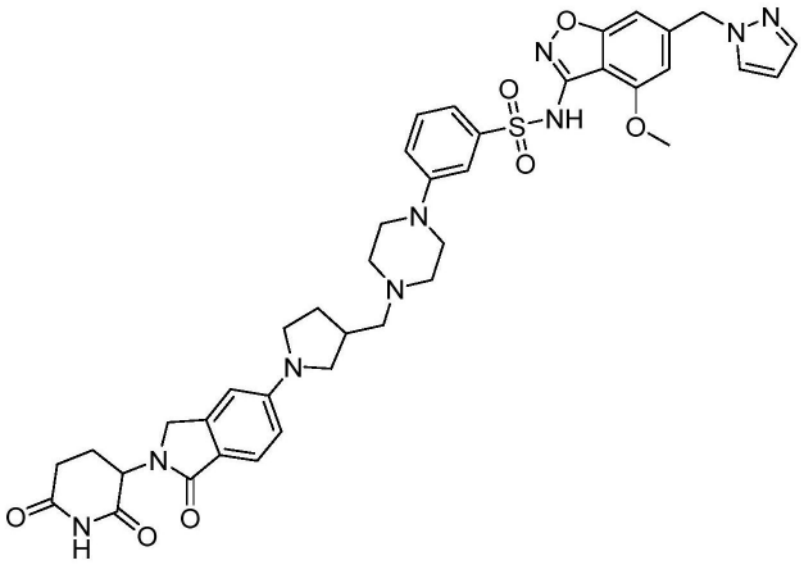
[0608] 

[0609] 根据类似于实例1,步骤9的程序合成标题化合物。$C_{19}H_{20}N_3O_5$[M+H]$^+$的LCMS计算值:m/z＝370.1;实测值370.1。

[0610] 步骤3:3-[4-[2-[1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]吡咯烷-3-基]乙基]哌嗪-1-基]-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺

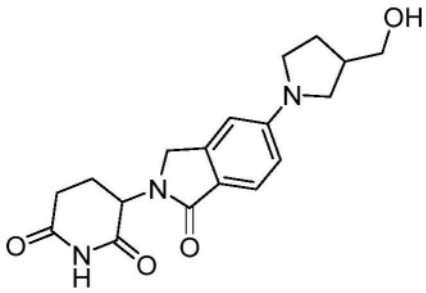
[0611] 根据类似于实例1,步骤10的程序合成标题化合物。$C_{41}H_{44}N_9O_8S$[M+H]$^+$的LCMS计算值:m/z＝822.3;实测值822.2。

[0612] 实例10.3-[4-[[1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]吡咯烷-3-基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺

[0613] 

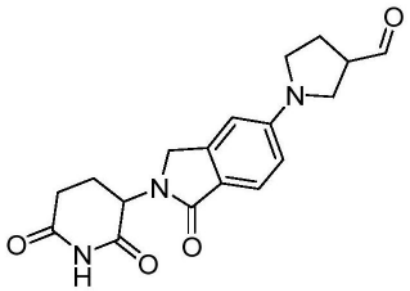
[0614] 步骤1:3-[6-[3-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-3-氧代-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二

酮

[0615] 

[0616] 将3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(40.0mg,0.124mmol)、吡咯烷-3-基甲醇(14.4mg,0.142mmol)、BrettPhos Pd G3(8.98mg,0.00991mmol,CAS1470372-59-8)和叔丁醇钠(59.5mg,0.619mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的溶液在90℃下搅拌1小时。将混合物冷却至室温,并且添加TFA(5滴)、H_2O(0.5mL)和MeOH(3mL)。将混合物过滤并通过C18柱上的制备型HPLC(5-50%MeCN/0.1% TFA(水溶液))纯化以产生呈无色固体TFA盐形式的标题化合物(22.7mg,0.0661mmol,53.4%产率)。$C_{18}H_{22}N_3O_4$[M+H]$^+$的LCMS计算值:m/z=344.2;实测值344.1。

[0617] 步骤2:1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]吡咯烷-3-甲醛

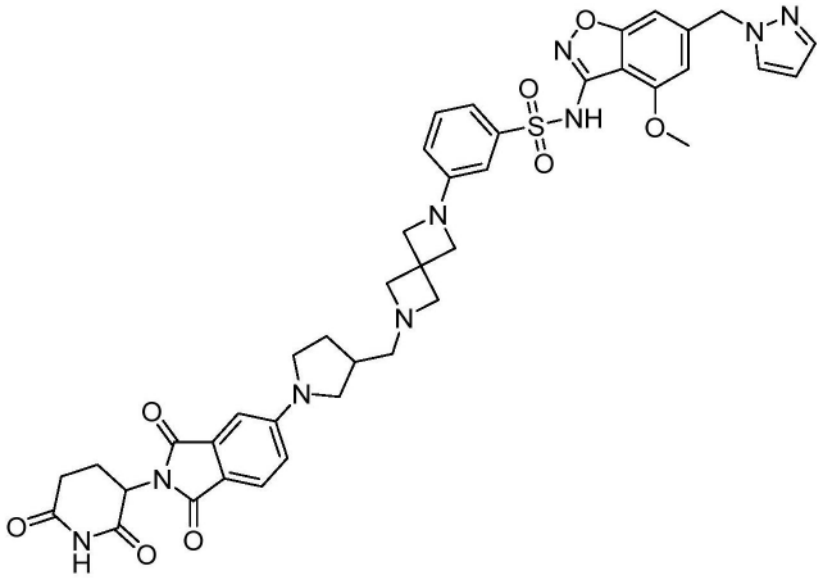
[0618] 

[0619] 根据类似于实例7,步骤4的程序合成标题化合物。$C_{18}H_{20}N_3O_4$[M+H]$^+$的LCMS计算值:m/z=342.1;实测值342.1。

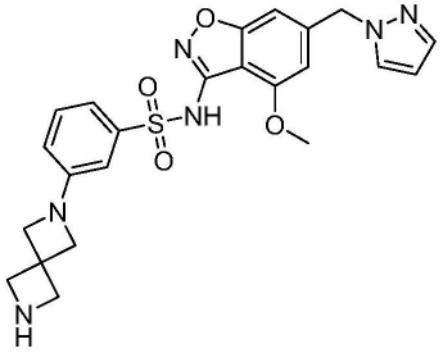
[0620] 步骤3:3-[4-[[1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-3H-异吲哚-5-基]吡咯烷-3-基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺

[0621] 根据类似于实例4,步骤4的程序合成标题化合物。$C_{40}H_{44}N_9O_7S$[M+H]$^+$的LCMS计算值:m/z=794.3;实测值794.2。

[0622] 实例11.3-[6-[[1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]吡咯烷-3-基]甲基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基]-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺

[0623] 

[0624] 步骤1:3-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺

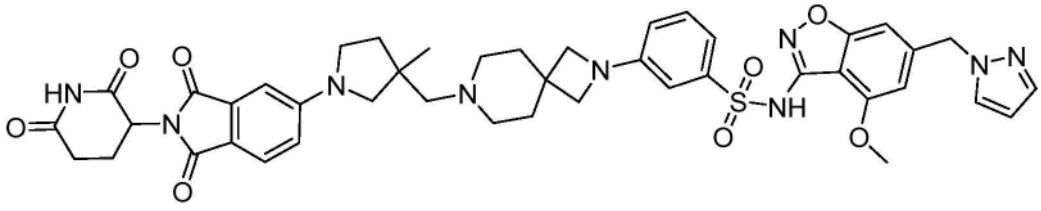
[0625] 

[0626] 根据类似于实例1,步骤7的程序合成标题化合物。$C_{23}H_{25}N_6O_4S[M+H]^+$的LCMS计算值:m/z=481.2;实测值480.9。

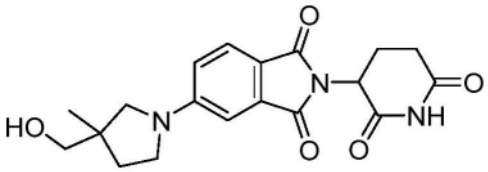
[0627] 步骤2:3-[6-[[1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]吡咯烷-3-基]甲基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基]-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺

[0628] 根据类似于实例1,步骤10的程序合成标题化合物。$C_{41}H_{42}N_9O_8S[M+H]^+$的LCMS计算值:m/z=820.3;实测值:820.2。

[0629] 实例12.N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-3-甲基吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯磺酰胺

[0630] 

[0631] 步骤1.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(羟甲基)-3-甲基吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0632] 

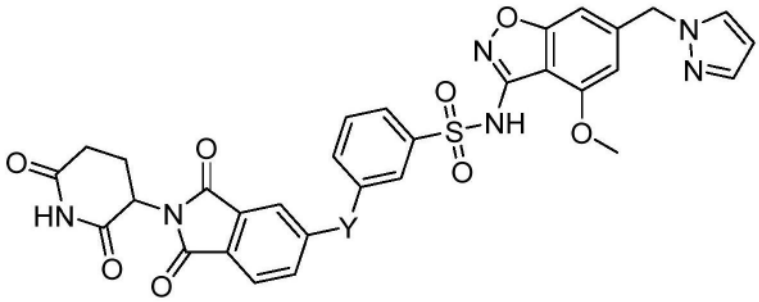
[0633] 通过类似于实例1,步骤8中概述的程序的程序合成标题化合物。$C_{19}H_{22}N_3O_5[M+H]^+$的LC-MS计算值:m/z＝372.2;实测值:372.0。

[0634] 步骤2.N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-3-甲基吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯磺酰胺

[0635] 向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[3-(羟甲基)-3-甲基-吡咯烷-1-基]异吲哚-1,3-二酮(21.9mg,0.0590mmol)和三乙胺(74.0μL,0.531mmol)于DMSO(0.8mL)中的溶液中添加三氧化硫吡啶络合物(28.2mg,0.177mmol)(CAS26412-87-3)于DMSO(0.8mL)中的溶液。将反应混合物搅拌1小时。添加3-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺(30.0mg,0.0590mmol)(来自实例5,步骤1)于MeCN(0.8mL)中的溶液,并且然后添加乙酸(50.6μL,0.885mmol),并且将反应混合物搅拌0.5小时。添加三乙酰氧基硼氢化钠(50.0mg,0.236mmol),并且将反应混合物搅拌1小时。将反应混合物用MeCN稀释,过滤,并且通过C18柱上的制备型HPLC(24.5-44.5% MeCN/0.1% TFA(水溶液))纯化以产生呈黄色固体形式的标题化合物(0.90mg,0.0011mmol,1.7%产率)。$C_{44}H_{48}N_9O_8S[M+H]^+$的LC-MS计算值:m/z＝862.3;实测值:862.2。

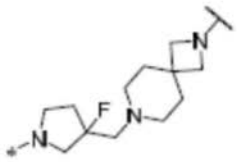
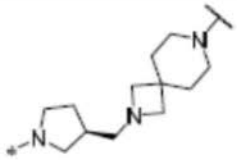
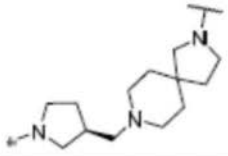
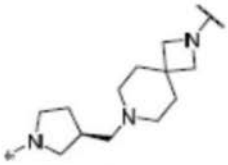
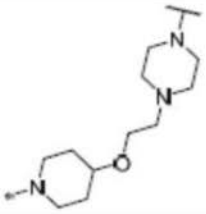
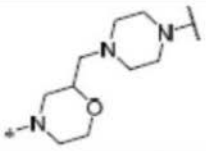
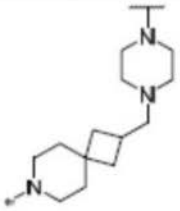
[0636] 实例13-22

[0637] 表1和表2中列出的实例13-22是根据类似于实例1,步骤7-8和实例12,步骤2的程序合成的。表1和表2中的所有实例均制备为TFA盐。在下表1中,*表示与ULM的连接,并且 表示与PTM的环A的连接。

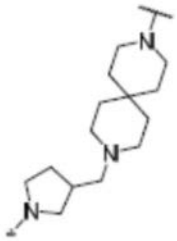
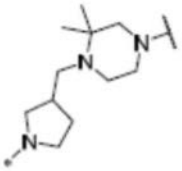
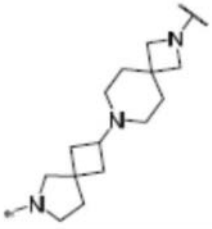
[0638] 

[0639] 表1.实例13-22

[0640]

实例	Y	LCMS $[M+H]^+$
13		866.2
14		848.1
15		862.2
16		848.3
17		852.5
18		824.3
19		862.4

[0641]

实例	Y	LCMS [M+H]+
20		876.5
21		836.5
22		874.5

[0642] 表2.实例13-22

[0643]

实例	化合物名称	NMR
13	*N*-(6-((*1H*-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[*d*]异噁唑-3-基)-3-(7-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-3-氟吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯磺酰胺	--
14	*N*-(6-((*1H*-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[*d*]异噁唑-3-基)-3-(2-(((*3S*)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.34 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H),

[0644]

实例	化合物名称	NMR
	-7-基)苯磺酰胺	7.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.79 – 6.73 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.23 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.99 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.19 – 3.82 (m, 5H), 3.80 (s, 3H), 3.42 – 3.03 (m, 9H), 2.92 – 2.73 (m, 1H), 2.61 – 2.46 (m, 3H), 2.25 – 1.56 (m, 6H)。
15	*N*-(6-((*1H*-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[*d*]异噁唑-3-基)-3-(8-(((*3S*)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯磺酰胺	--
16	*N*-(6-((*1H*-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[*d*]异噁唑-3-基)-3-(7-(((*3S*)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯磺酰胺	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.34 – 7.07 (m, 2H), 6.92 (dt, *J* = 4.4, 2.0 Hz, 2H), 6.82 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.29 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.06 (dd, *J* = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.67 – 3.47 (m, 7H), 3.40 (dt, *J* = 10.2, 7.6 Hz, 2H), 3.16 (dd, *J* = 10.4, 6.7 Hz, 1H), 2.98 – 2.65 (m, 7H), 2.65 – 2.52 (m, 2H), 2.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.01 (ddd, *J* = 10.7, 5.6, 3.3 Hz,

[0645]

实例	化合物名称	NMR
		1H), 1.87 (d, *J* = 6.1 Hz, 4H), 1.78 (dd, *J* = 11.4, 7.2 Hz, 1H)。
17	*N*-(6-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[*d*]异噁唑-3-基)-3-(4-(2-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)氧基)乙基)-哌嗪-1-基)苯磺酰胺	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 3H), 7.36 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.33 – 7.24 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.30 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.07 (dd, *J* = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 – 3.79 (m, 5H), 3.70 – 3.56 (m, 4H), 3.30 – 3.19 (m, 4H), 3.17 – 3.01 (m, 3H), 2.99 – 2.78 (m, 1H), 2.63 – 2.54 (m, 1H), 2.08 – 1.88 (m, 4H), 1.62 – 1.41 (m, 2H)。
18	*N*-(6-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[*d*]异噁唑-3-基)-3-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吗啉-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯磺酰胺	--
19	*N*-(6-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[*d*]异噁唑-3-基)-3-(4-((7-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯磺酰胺	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 3H), 7.36 – 7.21 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.30 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.06 (dd, *J* = 12.8, 5.3 Hz, 1H),

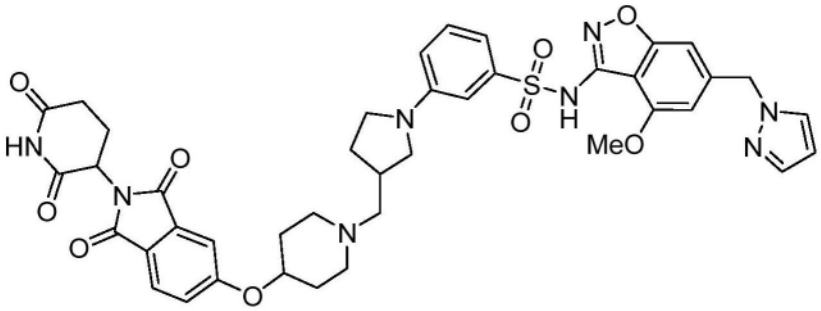
[0646]

实例	化合物名称	NMR
		3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.34 – 3.23 (m, 6H), 3.21 – 2.96 (m, 5H), 2.95 – 2.82 (m, 1H), 2.80 – 2.65 (m, 1H), 2.61 – 2.54 (m, 1H), 2.14 – 1.94 (m, 4H), 1.75 – 1.52 (m, 6H), 1.51 – 1.40 (m, 1H)。
20	*N*-(6-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[*d*]异噁唑-3-基)-3-(9-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一-3-基)苯磺酰胺	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.05 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.89 – 6.82 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.30 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.06 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.79 – 3.67 (m, 2H), 3.44 – 3.40 (m, 2H), 3.35 – 3.28 (m, 2H), 3.27 – 3.16 (m, 6H), 3.15 – 3.00 (m, 2H), 2.98 – 2.75 (m, 2H), 2.65 – 2.54 (m, 2H), 2.32 – 2.16 (m, 1H), 2.10 – 1.97 (m, 1H), 1.88 (d, *J* = 14.3 Hz, 2H), 1.84 – 1.69 (m, 3H), 1.67 – 1.43 (m, 4H)。
21	*N*-(6-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[*d*]异噁唑-3-基)-3-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-3,3-二甲	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.17 (d, *J* = 35.9 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 – 7.40 (m, 4H),

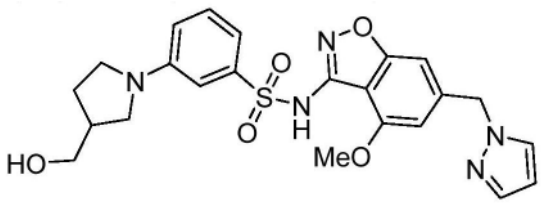
[0647]

实例	化合物名称	NMR
	基哌嗪-1-基)苯磺酰胺	7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.31 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.07 (dd, *J* = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 – 3.71 (m, 4H), 3.40 – 3.02 (m, 7H), 3.00 – 2.69 (m, 3H), 2.65 – 2.54 (m, 2H), 2.41 – 2.20 (m, 1H), 2.12 – 1.96 (m, 1H), 1.94 – 1.74 (m, 1H), 1.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H), 1.38 (s, 3H)。
22	*N*-(6-((1*H* 吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[*d*]异噁唑-3-基)-3-(7-(6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-6-氮杂螺[3.4]辛-2-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯磺酰胺	--

[0648] 实例23.N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(3-((4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)苯磺酰胺

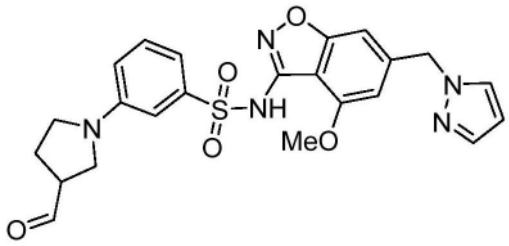
[0649] 

[0650] 步骤1.N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(3-(羟甲基)吡咯烷-1-基)苯磺酰胺

[0651] 

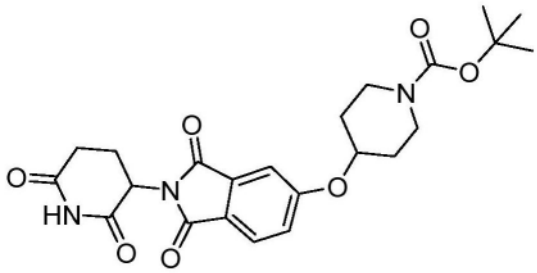
[0652] 使用吡咯烷-3-基甲醇,通过类似于实例1,步骤7中概述的程序的程序合成标题化合物。$C_{23}H_{26}N_5O_5S[M+H]^+$的LC-MS计算值:m/z=484.2;实测值:483.9。

[0653] 步骤2:N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(3-甲酰基吡咯烷-1-基)苯磺酰胺

[0654] 

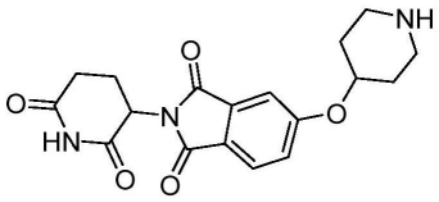
[0655] 通过类似于实例31,步骤2中概述的程序的程序合成标题化合物。$C_{23}H_{24}N_5O_5S$[M+H]$^+$的LC-MS计算值:m/z=482.1;实测值:482.0。

[0656] 步骤3.4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0657] 

[0658] 在0℃下向三苯基膦(8.05g,30.7mmol)于THF(150mL)中的混合物中添加偶氮二甲酸二异丙酯(7.38g,36.5mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时。添加2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(5.00g,18.2mmol)和4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.68g,18.5mmol),并且将反应混合物搅拌16小时。将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(100mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(30-50% EtOAc/石油醚)纯化,产生呈白色固体形式的标题化合物(20.0g,43.7mmol,88.2%产率)。$C_{23}H_{28}N_3O_7$[M+H]$^+$的LC-MS计算值:m/z=458.2;实测值:458.3。

[0659] 步骤4.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(哌啶-4-基氧基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0660] 

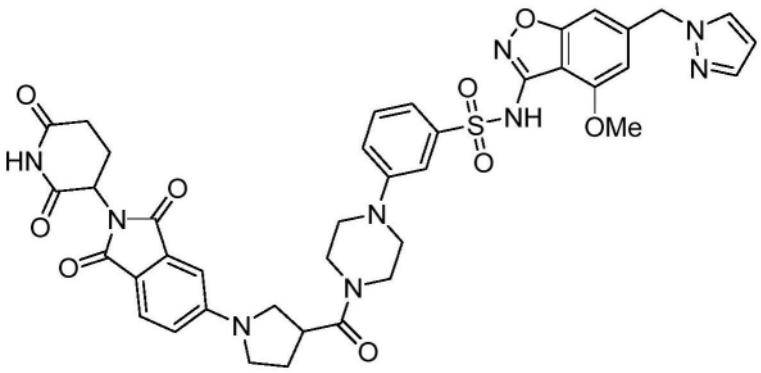
[0661] 向4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]氧基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.00g,10.9mmol)的混合物中添加HCl(55.0mL,220mmol,4N于1,4-二噁烷中)。将反应混合物搅拌16小时。将混合物浓缩以产生呈白色固体HCl盐形式的标题化合物(3.78g,9.78mmol,97.0%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.10(s,1H),8.74(s,1H),7.87-7.85(d,J=8.4Hz,1H),7.57-7.56(m,1H),7.43-7.41(m,1H),5.15-5.10(m,1H),4.98-4.94(m,1H),3.10(m,2H),2.94-2.85(m,1H),2.62-2.55(m,3H),2.16-2.03(m,4H),1.92-1.86(m,2H)。$C_{18}H_{20}N_3O_5$[M+H]$^+$的LC-MS计算值:m/z=358.1;实测值:358.5。

[0662] 步骤5:N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(3-((4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)苯磺酰胺

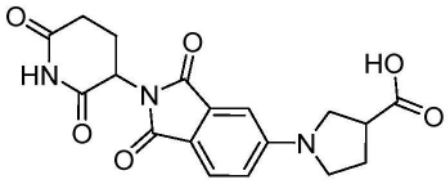
[0663] 向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-哌啶-4-基氧基异吲哚-1,3-二酮(9.83mg,

0.0198mmol)(来自步骤4)于DMSO(0.5mL)中的溶液中添加三乙胺(7mL,0.05mmol)和乙酸(7.5mL,0.13mmol)。将所得混合物添加到3-(3-甲酰基吡咯烷-1-基)-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺(10.0mg,0.0198mmol)于DMSO(0.5mL)和三乙酰氧基硼氢化钠(29mg,0.14mmol)中的溶液中。将反应混合物搅拌15分钟。将混合物用水(0.5mL)和MeCN(3mL)稀释并通过C18柱上的制备型HPLC(5-50% MeCN/0.1% TFA(水溶液))纯化以产生呈无色固体TFA盐形式的标题化合物(3.5mg,0.0043mmol,20%产率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.12(s,1H),10.79(s,1H),9.28(s,1H),7.95-7.84(m,1H),7.59(d,J=2.2Hz,1H),7.49(d,J=1.8Hz,1H),7.48-7.42(m,1H),7.38(t,J=8.0Hz,1H),7.20(d,J=7.7Hz,1H),7.11(s,1H),6.83(s,1H),6.81-6.76(m,1H),6.75(s,1H),6.30(t,J=2.1Hz,1H),5.44(s,2H),5.13(dd,J=12.9,5.4Hz,1H),3.86(s,3H),3.77-3.60(m,1H),3.57-3.48(m,2H),3.36-3.15(m,7H),3.07(t,J=8.4Hz,1H),2.97-2.70(m,2H),2.66-2.53(m,2H),2.43-2.18(m,2H),2.16-1.96(m,3H),1.95-1.70(m,2H)。$C_{41}H_{43}N_8O_9S$[M+H]$^+$的LC-MS计算值:m/z=823.3;实测值:823.4。

[0664] 实例24.N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-羰基)哌嗪-1-基)苯磺酰胺

[0665] 

[0666] 步骤1:1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-甲酸

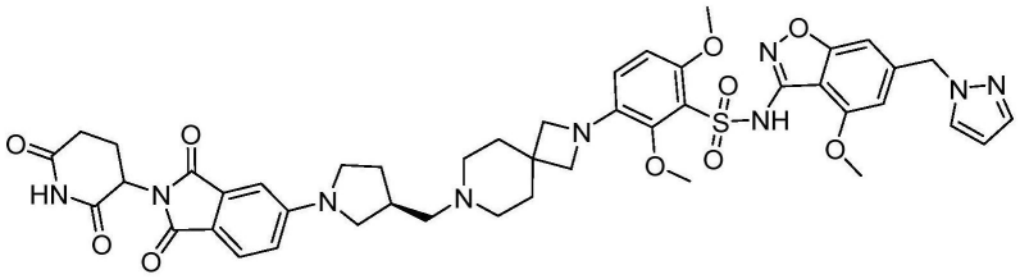
[0667] 

[0668] 向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[3-(羟甲基)吡咯烷-1-基]异吲哚-1,3-二酮(10.9mg,0.0299mmol)于1,2-二氯乙烷(1mL)中的溶液中添加2-碘氧基苯甲酸(55.9mg,0.0901mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌3小时。将混合物用DCM(2mL)稀释,过滤并用1:1饱和$NaHCO_3$/饱和$Na_2S_2O_3$(水溶液)(3mL)洗涤。将层分离,并且将水层用DCM(3×3mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并且浓缩。将粗材料溶解于DMF(1mL)中,并且添加OXONE(18.4mg,0.0299mmol)。将混合物搅拌0.5小时。将混合物用水和DMSO稀释并通过C18柱上的制备型HPLC(5-50% MeCN/0.1% TFA(水溶液))纯化以产生呈黄色固体TFA盐形式的标题化合物(2.0mg,0.0054mmol,18%产率)。$C_{18}H_{18}N_3O_6$[M+H]$^+$的LC-MS计算值:m/z=372.1;实测值:371.8。

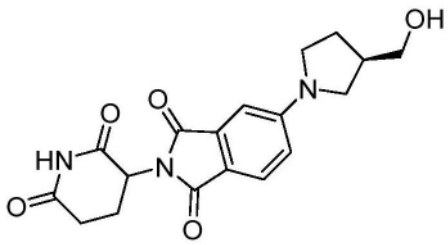
[0669] 步骤2:N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-羰基)哌嗪-1-基)苯磺酰胺

[0670] 向1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基]吡咯烷-3-甲酸(2mg,0.01mmol)于DMF(1mL)中的溶液中添加1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶3-六氟磷酸氧化物(5.3mg,0.011mmol)和N,N-二异丙基乙胺(6mL,0.03mmol)。将反应混合物搅拌15分钟。添加N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]-3-哌嗪-1-基苯磺酰胺(3.8mg,0.011mmol),并且将混合物搅拌2小时。将混合物用水和DMSO稀释并通过C18柱上的制备型HPLC(5-40% MeCN/0.1% TFA(水溶液))纯化以产生呈黄色固体TFA盐形式的标题化合物(1.4mg,0.0017mmol,32%产率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ 11.08(s,1H),10.83(s,1H),7.87(d,J=2.3Hz,1H),7.65(d,J=8.5Hz,1H),7.53-7.34(m,4H),7.31-7.22(m,1H),6.95(d,J=2.0Hz,1H),6.87-6.81(m,2H),6.75(s,1H),6.30(t,J=2.1Hz,1H),5.44(s,2H),5.06(dd,J=12.5,5.2Hz,1H),3.86(s,3H),3.80-3.71(m,2H),3.70-3.60(m,2H),3.60-3.50(m,3H),3.29-3.15(m,5H),2.97-2.80(m,1H),2.57-2.53(m,1H),2.31-2.11(m,3H),2.07-1.94(m,2H)。$C_{40}H_{40}N_9O_9S[M+H]^+$的LC-MS计算值:m/z=822.3;实测值:822.2。

[0671] 实例25.N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-(((3S)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-2,6-二甲氧基苯磺酰胺

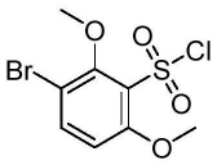
[0672] 

[0673] 步骤1.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((R)-3-(羟甲基)吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0674] 

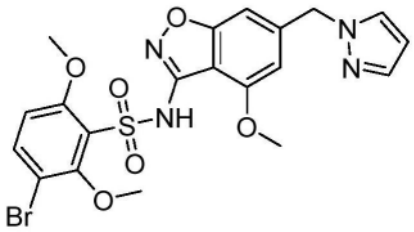
[0675] 使用(R)-吡咯烷-3-基甲醇,通过类似于实例1,步骤8中概述的程序的程序合成标题化合物。$C_{18}H_{20}N_3O_5[M+H]^+$的LC-MS计算值:m/z=358.1;实测值:358.0。

[0676] 步骤2.3-溴-2,6-二甲氧基苯磺酰氯

[0677] 

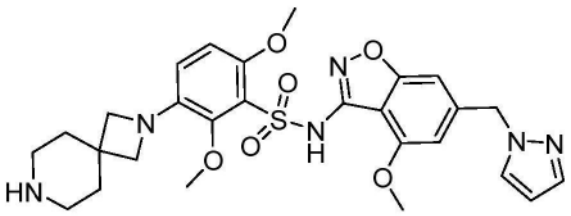
[0678] 在0℃下向2,6-二甲氧基苯-1-磺酰氯(490mg,2.07mmol)于MeCN(10mL)中的溶液中添加N-溴琥珀酰亚胺(405mg,2.28mmol)。将所得混合物在35℃下搅拌3小时。将反应液用水(20mL)淬灭。将所得层分离,并且将水层用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩以产生标题化合物(653mg,2.07mmol,>99%产率)。$C_8H_8BrO_4S[M-Cl]^+$的LC-MS计算值:m/z=278.9;实测值:279.2。

[0679] 步骤3.N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-溴-2,6-二甲氧基苯磺酰胺

[0680] 

[0681] 通过类似于实例1,步骤6中概述的程序的程序合成标题化合物。$C_{20}H_{20}BrN_4O_6S[M+H]^+$的LC-MS计算值:m/z=523.0;实测值:523.4。

[0682] 步骤4.N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-2,6-二甲氧基-3-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯磺酰胺

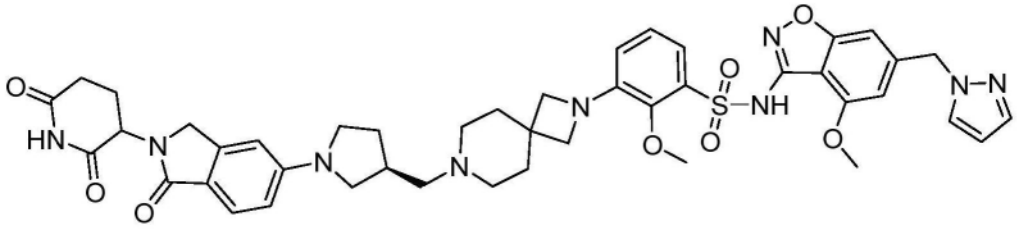
[0683] 

[0684] 使用2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯,通过类似于实例1,步骤7中概述的程序的程序合成标题化合物。$C_{27}H_{33}N_6O_6S[M+H]^+$的LC-MS计算值:m/z=569.2;实测值:569.0。

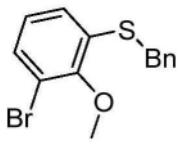
[0685] 步骤5.N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-(((3S)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-2,6-二甲氧基苯磺酰胺

[0686] 通过类似于实例12,步骤2中概述的程序的程序合成标题化合物。$C_{45}H_{50}N_9O_{10}S[M+H]^+$的LC-MS计算值:m/z=908.3;实测值:908.1。

[0687] 实例26.N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-(((3S)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-2-甲氧基苯磺酰胺

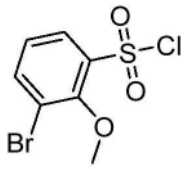
[0688] 

[0689] 步骤1.苄基(3-溴-2-甲氧基苯基)硫烷

[0690] 

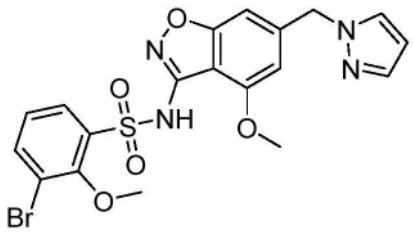
[0691] 向1,3-二溴-2-甲氧基苯(2000mg,7.52mmol)于1,4-二噁烷(40mL)中的溶液中添加苄基硫醇(0.89mL,7.6mmol)、$Pd_2(dba)_3$(180mg,0.261mmol)、XantPhos(220mg,0.38mmol,CAS161265-03-8)和二异丙基乙胺(1.96g,15.2mmol)。将所得混合物在110℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温,并且添加水(40mL)。将混合物用EtOAc(3×40mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩以产生标题化合物,所述标题化合物在不进行进一步纯化的情况下即可继续进行。TLC R_f=0.5(石油醚)。

[0692] 步骤2.3-溴-2-甲氧基苯磺酰氯

[0693] 

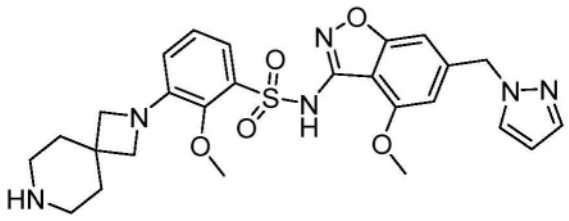
[0694] 在0℃下向苄基(3-溴-2-甲氧基苯基)硫烷(2.33g,7.54mmol)于乙酸(21mL)和水(7mL)中的溶液中添加N-氯代琥珀酰亚胺(4.02g,30.1mmol)。将反应液在室温下搅拌16小时。将反应液用水(20mL)淬灭。将混合物用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩以产生标题化合物,所述标题化合物在不进行进一步纯化的情况下即可使用。TLC R_f=0.4(10% EtOAc/己烷)。

[0695] 步骤3.N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-溴-2-甲氧基苯磺酰胺

[0696] 

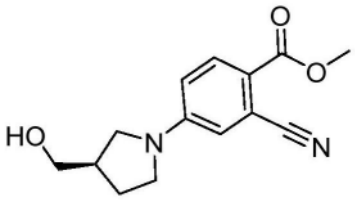
[0697] 通过类似于实例1,步骤6中概述的程序的程序合成标题化合物。$C_{19}H_{18}BrN_4O_5S[M+H]^+$的LC-MS计算值:m/z=493.0;实测值:493.6。

[0698] 步骤4.N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-2-甲氧基-3-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯磺酰胺

[0699] 

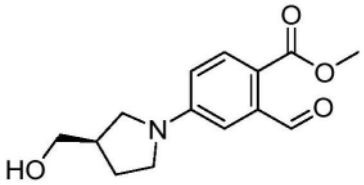
[0700] 通过类似于实例1,步骤7中概述的程序的程序合成标题化合物。$C_{26}H_{31}N_6O_5S[M+H]^+$的LC-MS计算值:m/z=539.2;实测值:539.0。

[0701] 步骤5.(R)-2-氰基-4-(3-(羟甲基)吡咯烷-1-基)苯甲酸甲酯

[0702] 

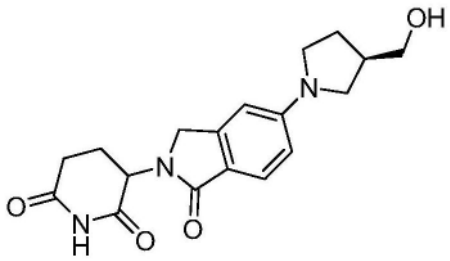
[0703] 向2-氰基-4-氟苯甲酸甲酯(600mg,3.35mmol)和(R)-吡咯烷-3-基甲醇(508mg,5.02mmol)于DMSO(8mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(2.33mL,13.4mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温并用水(15mL)和EtOAc(15mL)稀释。将层分离,并且将水层用EtOAc(3×15mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩以产生呈棕褐色油形式的标题化合物(820mg,3.2mmol,94%产率)。$C_{14}H_{17}N_2O_3$[M+H]$^+$的LC-MS计算值:m/z=261.1;实测值:261.0。

[0704] 步骤6.(R)-2-甲酰基-4-(3-(羟甲基)吡咯烷-1-基)苯甲酸甲酯

[0705] 

[0706] 向(R)-2-氰基-4-(3-(羟甲基)吡咯烷-1-基)苯甲酸甲酯(870mg,3.34mmol)于乙酸(3.82mL,66.9mmol)和吡啶(8.11mL,100mmol)中的溶液中分2批添加一水合次磷酸钠(3.54g,33.4mmol)。添加雷尼镍(589mg,水中的浆料),并且将反应混合物在75℃下搅拌2小时。添加另外的部分的雷尼镍(589mg,水中的浆料),并且将反应混合物在75℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温,通过硅藻土过滤,并且用水(10mL)和EtOAc(10mL)稀释。将层分离,并且将水层用EtOAc(3×15mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,并且浓缩以产生标题化合物,所述标题化合物在不进行进一步纯化的情况下即可继续进行。$C_{14}H_{18}NO_4$[M+H]$^+$的LC-MS计算值:m/z=264.1;实测值:264.1。

[0707] 步骤7.3-(5-((R)-3-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0708] 

[0709] 向(R)-2-甲酰基-4-(3-(羟甲基)吡咯烷-1-基)苯甲酸甲酯

[0710] (880mg,3.34mmol)和3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(660mg,4.01mmol)

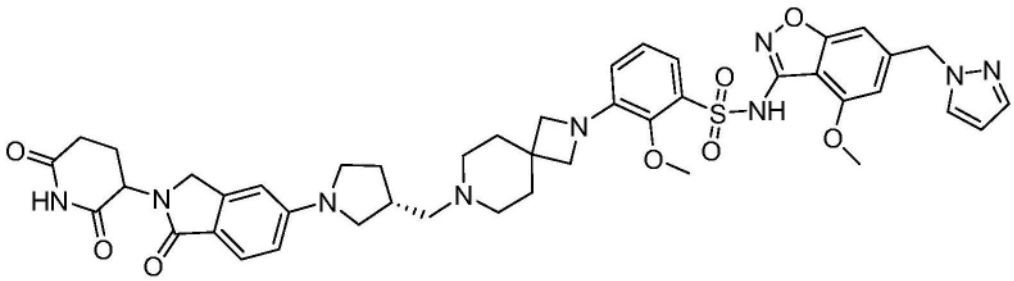
[0711] 于DCM(11mL)和DMF(3.75mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(1.16mL,6.68mmol)。将反应混合物在35℃下搅拌10分钟。添加乙酸(1.91mL,33.4mmol),并且将反应混合物在35℃下搅拌15分钟。将反应混合物冷却至0℃并添加三乙酰氧基硼氢化钠(2.13g,10.0mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应溶液用饱和$NaHCO_3$(水溶液)(50mL)和DCM(30mL)稀释。将层分离,并且将水层用DCM(3×20mL)萃取。将合并的有机层用

盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(0-10% MeOH/DCM)纯化,产生呈白色固体形式的标题化合物(384mg,1.12mmol,33.5%产率)。$C_{18}H_{22}N_3O_4$[M+H]$^+$的LC-MS计算值:m/z=344.2;实测值:344.1。

[0712] 步骤8.N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-(((3S)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-2-甲氧基苯磺酰胺

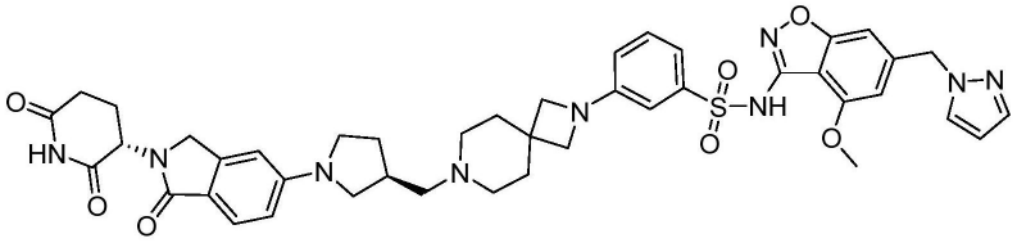
[0713] 通过类似于实例12,步骤2中概述的程序的程序合成标题化合物。$C_{44}H_{50}N_9O_8S$[M+H]$^+$的LC-MS计算值:m/z=864.3;实测值:864.4。

[0714] 实例27.N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-(((3R)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-2-甲氧基苯磺酰胺

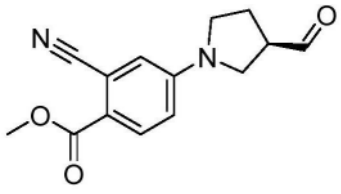
[0715] 

[0716] 通过类似于实例26中概述的程序的程序合成标题化合物。$C_{44}H_{50}N_9O_8S$[M+H]$^+$的LC-MS计算值:m/z=864.3;实测值:864.4。

[0717] 实例28.N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-(((S)-1-(2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯磺酰胺

[0718] 

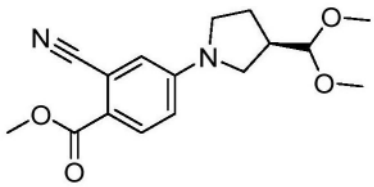
[0719] 步骤1.(R)-2-氰基-4-(3-甲酰基吡咯烷-1-基)苯甲酸甲酯

[0720] 

[0721] 向2-氰基-4-[(3R)-3-(羟甲基)吡咯烷-1-基]苯甲酸甲酯(15.7g,60.1mmol)于DCM(160mL)中的溶液添加戴斯-马丁高碘烷(28.1g,66.1mmol)。将反应混合物在30℃下搅拌2小时。将混合物用10%硫代硫酸钠/8%碳酸氢钠(水溶液)(160ml)淬灭并搅拌1小时。将混合物用水(100ml)稀释并用DCM(150ml)萃取。将水层过滤并用DCM(120ml×2)萃取。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$(水溶液)(200ml×2)和盐水(200ml)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩以产生呈橙色油形式的标题化合物(1.10g,4.26mmol,>99%产率)。$C_{14}H_{15}N_2O_3$[M+H]$^+$的

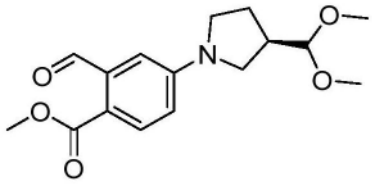
LC-MS计算值:m/z＝259.1;实测值:259.5。

[0722] 步骤2.(R)-2-氰基-4-(3-(二甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)苯甲酸甲酯

[0723] 

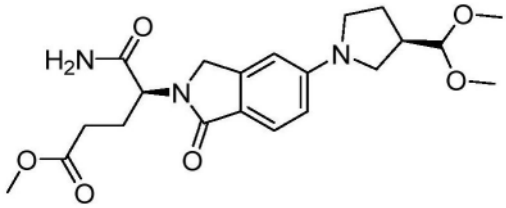
[0724] 向(R)-2-氰基-4-(3-甲酰基吡咯烷-1-基)苯甲酸甲酯(17.4g,67.4mmol)于甲醇(100mL)中的溶液中添加原甲酸三甲酯(36.9mL,337mmol)和对甲苯磺酸(1.28g,6.74mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌1小时。将反应液用10% Na_2CO_3(水溶液)(170ml)淬灭,并且将混合物搅拌15分钟。将反应混合物用水(150ml)稀释并用EtOAc(200ml×3)萃取。将合并的有机层用盐水(300ml)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(0-20% EtOAc/己烷)纯化,产生呈橙色油形式的标题化合物(14.1g,46.3mmol,68.8%产率)。$C_{16}H_{21}N_2O_4[M+H]^+$的LC-MS计算值:m/z＝305.1;实测值:305.6。

[0725] 步骤3.(R)-4-(3-(二甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)-2-甲酰基苯甲酸甲酯

[0726] 

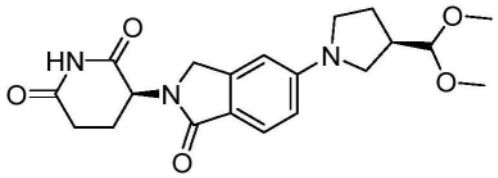
[0727] 通过类似于实例26,步骤4中概述的程序的程序合成标题化合物。$C_{16}H_{22}NO_5[M+H]^+$的LC-MS计算值:m/z＝308.1;实测值:308.6。

[0728] 步骤4.(S)-5-氨基-4-(5-((R)-3-(二甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸甲酯

[0729] 

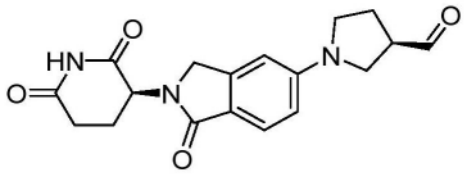
[0730] 向(4S)-4,5-二氨基-5-氧代戊酸甲酯盐酸盐(0.77g,3.9mmol)于DMF(2mL)中的混合物中添加N,N-二异丙基乙胺(1.26g,9.76mmol)。将反应混合物搅拌10分钟。添加4-[(3R)-3-(二甲氧基甲基)-吡咯烷-1-基]-2-甲酰基苯甲酸甲酯(1.00g,3.25mmol)于DCM(10mL)中的溶液,并且然后添加乙酸(0.98g,16mmol)。将反应混合物在40℃下搅拌1小时。添加三乙酰氧基硼氢化钠(1.38g,6.51mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物倒入饱和$NaHCO_3$(水溶液)(30ml)中并用DCM(30ml×3)萃取。将合并的有机层用盐水(25mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(0-75% EtOAc/己烷)纯化,产生呈淡黄色固体形式的标题化合物(900mg,2.15mmol,65.9%产率)。$C_{21}H_{30}N_3O_6[M+H]^+$的LC-MS计算值:m/z＝420.2;实测值:420.6。

[0731] 步骤5.(S)-3-(5-((R)-3-(二甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0732] 

[0733] 在-78℃下向(S)-5-氨基-4-(5-((R)-3-(二甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸甲酯(900mg,2.15mmol)于THF(18mL)中的溶液中逐滴添加叔丁醇钾(253mg,2.25mmol)于THF(5mL)中的溶液。将所得混合物在0℃下搅拌1小时。将反应混合物用1N HCl(9mL)淬灭并在室温下搅拌10分钟。将混合物用饱和$NaHCO_3$(水溶液)调节到pH约6。将混合物用水(40mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩以产生呈淡黄色固体形式的标题化合物(770mg,1.99mmol,92.6%产率)。$C_{20}H_{26}N_3O_5$[M+H]$^+$的LC-MS计算值:m/z=388.2;实测值:388.7。

[0734] 步骤6.(R)-1-(2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-甲醛

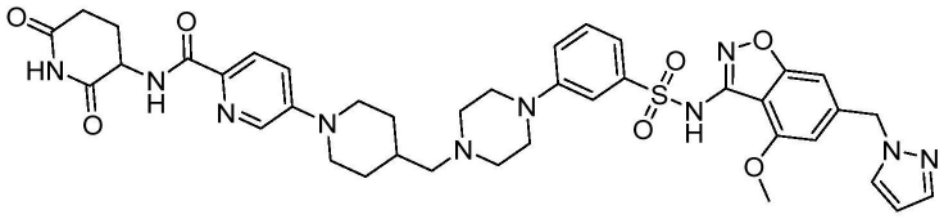
[0735] 

[0736] 在0℃下向(S)-3-(5-((R)-3-(二甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(300mg,0.774mmol)于丙酮(5mL)中的混合物中添加2N HCl(4.50mL,9.00mmol)。将所得混合物搅拌5小时。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$(水溶液)调节到pH约8,用水(30ml)稀释,并且用EtOAc(30ml×5)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩以产生呈淡黄色固体形式的标题化合物(280mg,0.820mmol,>99%产率)。$C_{18}H_{20}N_3O_4$[M+H]$^+$的LC-MS计算值:m/z=342.1;实测值:342.6。

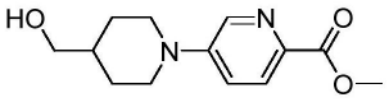
[0737] 步骤7.N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-(((S)-1-(2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯磺酰胺

[0738] 通过类似于实例1,步骤10中概述的程序的程序合成标题化合物。$C_{43}H_{48}N_9O_7S$[M+H]$^+$的LC-MS计算值:m/z=834.3;实测值:834.1。

[0739] 实例29.5-(4-((4-(3-(N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)氨磺酰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶酰胺

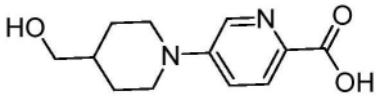
[0740] 

[0741] 步骤1.5-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酸甲酯

[0742] 

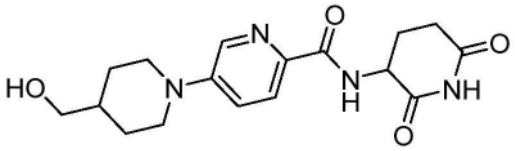
[0743] 向5-氟吡啶-2-甲酸甲酯(0.44mL,3.2mmol)于DMSO(1.6mL)中的溶液中添加碳酸钾(535mg,3.87mmol)和4-哌啶-甲醇(445mg,3.87mmol)。将反应液在110℃下搅拌0.75小时。将反应混合物冷却至室温并倒入水中。将混合物用DCM(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩以产生标题化合物,所述标题化合物在不进行进一步纯化的情况下即可继续进行。$C_{13}H_{19}N_2O_3$[M+H]$^+$的LC-MS计算值:m/z=251.1;实测值:251.0。

[0744] 步骤2.5-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酸

[0745] 

[0746] 向5-[4-(羟甲基)哌啶-1-基]吡啶-2-甲酸甲酯(807mg,3.22mmol)于THF(5mL)中的溶液中添加含氢氧化钠(653mg,16.3mmol)的水(10mL)。将反应液搅拌0.5小时。添加HCl(水溶液)(3.30mL,19.8mmol,6N),并且将反应混合物搅拌5分钟。将反应混合物浓缩以产生呈HCl盐形式的标题化合物,其在不进行进一步纯化的情况下即可继续进行。$C_{12}H_{17}N_2O_3$[M+H]$^+$的LC-MS计算值:m/z=237.1;实测值:237.0。

[0747] 步骤3.N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)吡啶酰胺

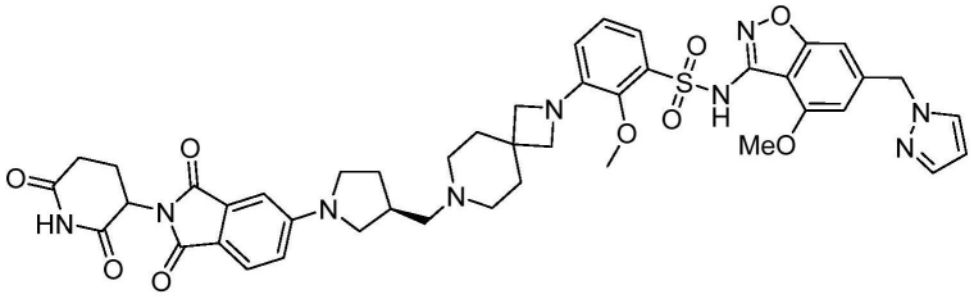
[0748] 

[0749] 向5-[4-(羟甲基)哌啶-1-基]吡啶-2-甲酸(1.50g,5.50mmol)(来自步骤2)于DCM(55mL)中的溶液中添加三乙胺(5.50mL,39.5mmol)。将混合物超声处理以产生精细悬浮液。添加1-[双(二甲基氨基)-亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶3-六氟磷酸氧化物(3.14g,8.25mmol),并且将反应混合物搅拌2分钟。添加3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(1.81g,11.0mmol),并且将反应混合物搅拌1小时。将反应混合物过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(0-10% MeOH/DCM)纯化,产生呈白色固体形式的标题化合物(476mg,1.37mmol,25.0%产率)。$C_{17}H_{23}N_4$[M+H]$^+$的LC-MS计算值:m/z=347.2;实测值:347.1。

[0750] 步骤4.5-(4-((4-(3-(N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)氨磺酰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶酰胺

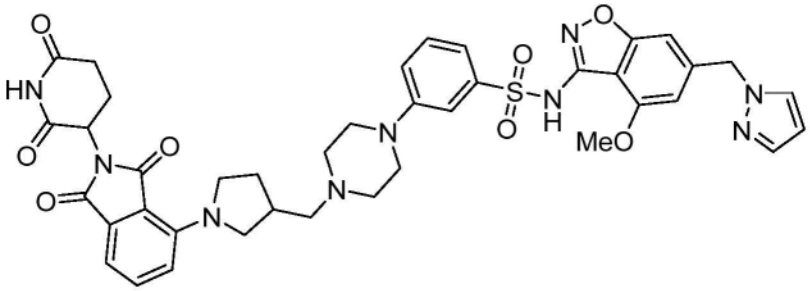
[0751] 通过类似于实例12,步骤2中概述的程序的程序合成标题化合物。$C_{39}H_{45}N_{10}O_7S$[M+H]$^+$的LC-MS计算值:m/z=797.3;实测值:797.2。

[0752] 实例30.N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-(((3S)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-2-甲氧基苯磺酰胺

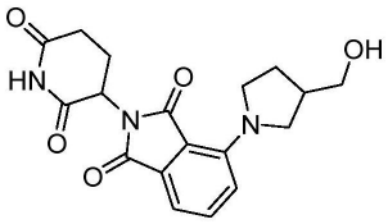
[0753] 

[0754] 使用3-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺(来自实例5,步骤1)和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((R)-3-(羟甲基)吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(来自实例6,步骤1),通过类似于实例12,步骤2中概述的程序的程序合成标题化合物。$C_{44}H_{48}N_9O_9S[M+H]^+$的LC-MS计算值:m/z=878.3;实测值:878.2。

[0755] 实例31.N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯磺酰胺

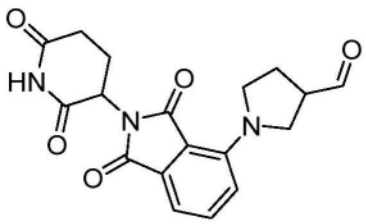
[0756] 

[0757] 步骤1:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(3-(羟甲基)吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0758] 

[0759] 使用2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟异吲哚啉-1,3-二酮,通过类似于实例1,步骤8中概述的程序的程序合成标题化合物。$C_{18}H_{20}N_3O_5[M+H]^+$的LC-MS计算值:m/z=358.1;实测值:358.1。

[0760] 步骤2:1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)吡咯烷-3-甲醛

[0761] 

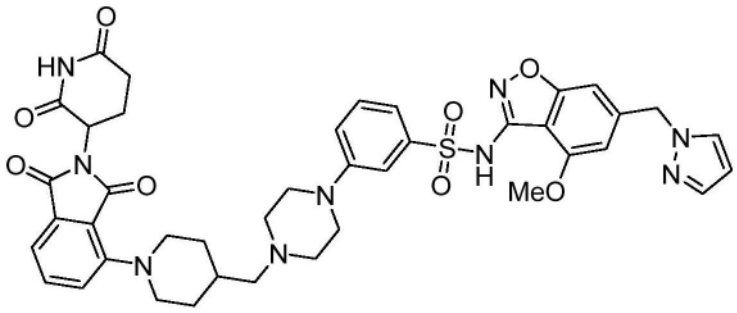
[0762] 向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-[3-(羟甲基)吡咯烷-1-基]异吲哚-1,3-二酮

(8.0mg,0.018mmol)于1,2-二氯乙烷(1mL)中的溶液中添加2-碘氧基苯甲酸(41.8mg,0.0675mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌3小时。将反应混合物用DCM(2mL)稀释,过滤并用1:1饱和$NaHCO_3$/饱和$Na_2S_2O_3$(水溶液)(3mL)洗涤。将层分离,并且将水层用DCM(3×3mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩以产生呈黄色固体形式的标题化合物(7.95mg,0.0224mmol,>99%产率),其在不进行任何进一步纯化的情况下直接用于下一步骤。$C_{18}H_{18}N_3O_5$[M+H]$^+$的LC-MS计算值:m/z=356.1;实测值:356.0。

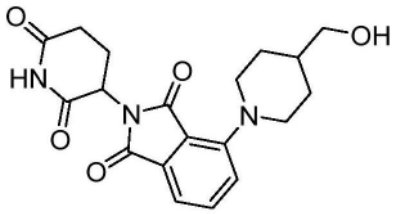
[0763] 步骤3.N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯磺酰胺

[0764] 通过类似于实例1,步骤10中概述的程序的程序合成标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.09(s,1H),10.89(s,1H),9.61(s,1H),7.88(d,J=2.2Hz,1H),7.61(dd,J=8.6,7.0Hz,1H),7.58-7.55(m,1H),7.53-7.42(m,3H),7.36-7.28(m,1H),7.18(dd,J=6.9,1.7Hz,1H),7.12(d,J=8.7Hz,1H),6.83(s,1H),6.76(s,1H),6.30(t,J=2.1Hz,1H),5.44(s,2H),5.07(dd,J=12.8,5.4Hz,1H),3.97-3.82(m,5H),3.78-3.54(m,5H),3.33-3.01(m,7H),2.96-2.71(m,2H),2.65-2.53(m,1H),2.31-2.13(m,1H),2.08-1.90(m,1H),1.86-1.68(m,1H)。$C_{40}H_{42}N_9O_8S$[M+H]$^+$的LC-MS计算值:m/z=808.2;实测值:808.2。

[0765] 实例32.3-[4-[[1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-4-基]哌啶-4-基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺

[0766] 

[0767] 步骤1:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-[4-(羟甲基)哌啶-1-基]异吲哚-1,3-二酮

[0768] 

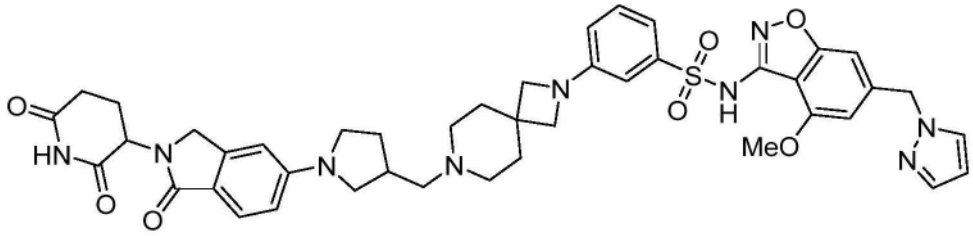
[0769] 通过类似于实例1,步骤8中概述的程序的程序合成标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.10(s,1H),7.57(dd,J=8.4,7.1Hz,1H),7.37(dd,J=7.2,0.8Hz,1H),7.18(dd,J=8.5,0.9Hz,1H),5.05-4.88(m,1H),3.87-3.68(m,2H),3.58(t,J=5.0Hz,2H),2.98-2.61(m,5H),2.18-2.06(m,1H),1.89(d,J=12.6Hz,2H),1.74-1.68(m,1H),1.58-1.40(m,3H)。$C_{19}H_{22}N_3O_5$[M+H]$^+$的LC-MS计算值:m/z=372.2;实测值:372.1。

[0770] 步骤2:3-[4-[[1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-4-基]哌啶-4-基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺

[0771] 通过类似于实例12,步骤2中概述的程序的程序合成标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,

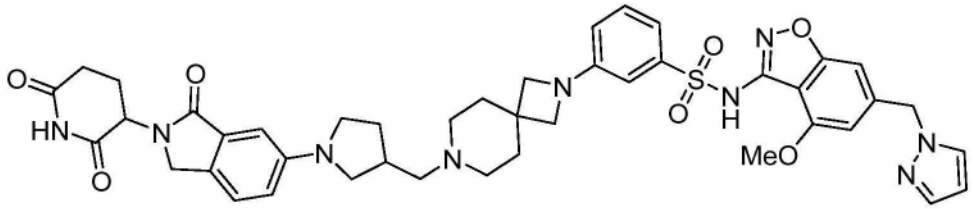
DMSO-d_6)δ11.09(s,1H),10.89(s,1H),9.44(s,1H),7.88(d,J＝2.2Hz,1H),7.71(dd,J＝8.5,7.1Hz,1H),7.57(d,J＝2.4Hz,1H),7.54-7.43(m,3H),7.38-7.31(m,3H),6.84(d,J＝0.9Hz,1H),6.77(d,J＝1.0Hz,1H),6.30(t,J＝2.1Hz,1H),5.45(s,1H),5.09(dd,J＝12.8,5.4Hz,1H),3.90-3.84(m,5H),3.79-3.58(m,4H),3.20-3.13(m,6H),3.01-2.77(m,3H),2.66-2.51(m,2H),2.07-2.01(m,2H),1.91-1.88(m,2H),1.52-1.45(m,2H)。$C_{41}H_{44}N_9O_8S$[M+H]$^+$的LC-MS计算值:m/z＝822.3;实测值:822.5。

[0772] 实例33.N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯磺酰胺

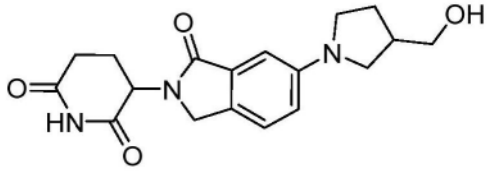
[0773] 

[0774] 通过类似于实例1,步骤10中概述的程序的程序合成标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.95(s,1H),10.83(s,1H),9.13(s,1H),7.88(d,J＝2.3Hz,1H),7.57-7.47(m,1H),7.39(t,J＝7.9Hz,1H),7.31-7.22(m,1H),6.97(t,J＝2.0Hz,1H),6.84(s,1H),6.76(s,1H),6.68-6.62(m,3H),6.30(t,J＝2.1Hz,1H),5.45(s,2H),5.04(dd,J＝13.1,5.1Hz,1H),4.32(d,J＝16.8Hz,1H),4.19(d,J＝16.9Hz,1H),3.86(s,3H),3.72(s,2H),3.68-3.62(m,3H),3.36-3.21(m,5H),3.18-2.94(m,4H),2.94-2.70(m,2H),2.64-2.55(m,1H),2.45-2.31(m,1H),2.30-2.20(m,1H),2.14(d,J＝13.6Hz,2H),2.03-1.88(m,3H),1.86-1.71(m,1H)。$C_{43}H_{48}N_9O_7S$[M+H]$^+$的LC-MS计算值:m/z＝834.3;实测值:834.4。

[0775] 实例34.N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯磺酰胺

[0776] 

[0777] 步骤1.3-(6-(3-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

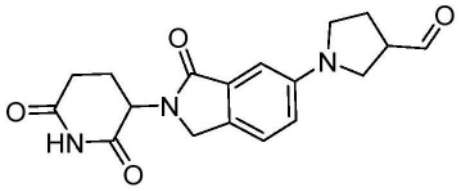
[0778] 

[0779] 向吡咯烷-3-基甲醇(8.49mg,0.0812mmol)和3-(6-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(20.0mg,0.0812mmol)于NMP(1mL)中的溶液中添加

[0780] N,N-二异丙基乙胺(0.040mL,0.23mmol)。将反应混合物在120℃下搅拌过夜。将反应液冷却至室温并用水(30mL)和EtOAc(30mL)稀释。将层分离,并且将水层用EtOAc(3×

25mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(50-100% EtOAc/己烷)纯化,产生呈澄清油形式的标题化合物(26mg,0.076mmol,99%产率)。$C_{18}H_{22}N_3O_4$[M+H]$^+$的LC-MS计算值:m/z=344.2;实测值:344.1。

[0781] 步骤2:1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-甲醛

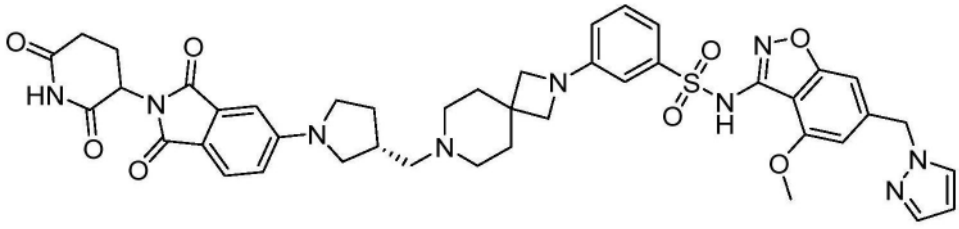
[0782] 

[0783] 通过类似于实例31,步骤2中概述的程序的程序合成标题化合物。$C_{18}H_{20}N_3O_4$[M+H]$^+$的LC-MS计算值:m/z=342.1;实测值:341.9。

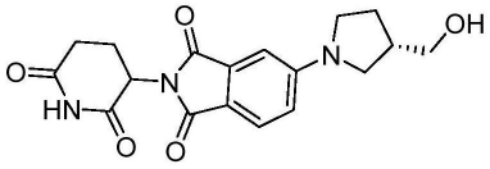
[0784] 步骤3:N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯磺酰胺

[0785] 通过类似于实例1,步骤10中概述的程序的程序合成标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.98(s,1H),10.83(s,1H),9.22(s,1H),7.88(d,J=2.2Hz,1H),7.50(d,J=1.8Hz,1H),7.39(t,J=8.2Hz,2H),7.27(d,J=8.3Hz,1H),6.97(t,J=2.0Hz,1H),6.89-6.80(m,3H),6.76(s,1H),6.72-6.62(m,1H),6.31(t,J=2.1Hz,1H),5.45(s,2H),5.09(dd,J=13.2,5.1Hz,1H),4.33(d,J=16.6Hz,1H),4.20(d,J=16.5Hz,1H),3.87(s,3H),3.72(s,2H),3.65(s,1H),3.63-3.48(m,3H),3.47-3.37(m,1H),3.36-3.20(m,3H),3.18-3.00(m,3H),2.99-2.71(m,2H),2.60(d,J=16.4Hz,1H),2.47-2.30(m,1H),2.30-2.20(m,1H),2.15(d,J=13.8Hz,2H),2.04-1.89(m,3H),1.86-1.71(m,1H)。$C_{43}H_{48}N_9O_7S$[M+H]$^+$的LC-MS计算值:m/z=834.3;实测值:834.4。

[0786] 实例35.N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-(((3R)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯磺酰胺

[0787] 

[0788] 步骤1:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((S)-3-(羟甲基)吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0789] 

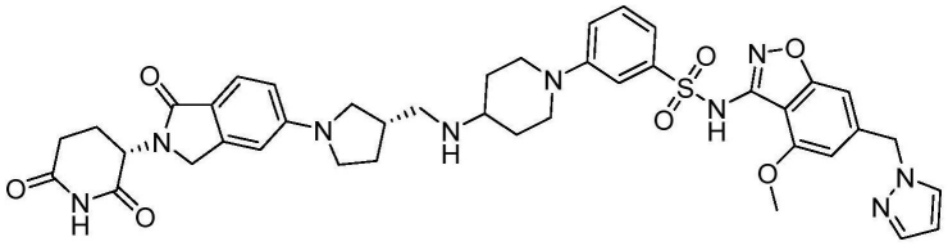
[0790] 使用(S)-吡咯烷-3-基甲醇,通过类似于实例1,步骤8中概述的程序的程序合成标题化合物。$C_{18}H_{20}N_3O_5$[M+H]$^+$的LC-MS计算值:m/z=358.1;实测值:358.0。

[0791] 步骤2:N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(7-

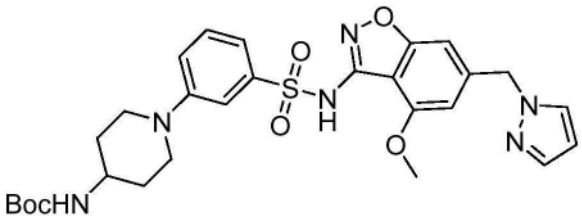
(((3R)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯磺酰胺

[0792] 使用3-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺(来自实例5,步骤1),通过类似于实例12,步骤2中概述的程序的程序合成标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.08(s,1H),10.82(s,1H),9.18(s,1H),7.88(d,J=2.3Hz,1H),7.69(d,J=8.5Hz,1H),7.50(d,J=1.8Hz,1H),7.39(t,J=7.9Hz,1H),7.26(d,J=7.8Hz,1H),7.00-6.92(m,2H),6.88-6.81(m,2H),6.75(s,1H),6.67(dd,J=8.0,2.3Hz,1H),6.30(t,J=2.1Hz,1H),5.45(s,2H),5.06(dd,J=12.7,5.4Hz,1H),3.86(s,3H),3.73-3.70(m,3H),3.56-3.49(m,4H),3.48-3.36(m,1H),3.34-3.15(m,3H),3.14-2.96(m,2H),2.95-2.75(m,2H),2.66-2.54(m,2H),2.34-2.21(m,1H),2.14(d,J=13.5Hz,2H),2.05-1.88(m,3H),1.87-1.73(m,1H)。$C_{43}H_{46}N_9O_8S$[M+H]$^+$的LC-MS计算值:m/z=848.3;实测值:848.5。

[0793] 实例36.N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(4-((((S)-1-(2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)氨基)哌啶-1-基)苯磺酰胺

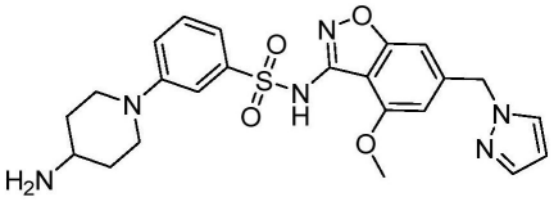
[0794] 

[0795] 步骤1:(1-(3-(N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)氨磺酰基)苯基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

[0796] 

[0797] 向3-溴N-[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]苯磺酰胺(20mg,0.043mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的溶液中添加4-(N-boc-氨基)哌啶(17mg,0.085mmol)、Cs_2CO_3(35.0mg,0.108mmol)和RuPhos Pd G3(7.00mg,8.36μmol)(CAS1445085-77-7)。将混合物用N_2吹扫加热至110℃,持续12小时。将混合物浓缩以产生标题化合物,所述标题化合物在不进行进一步纯化的情况下即可使用。$C_{28}H_{35}N_6O_6S$[M+H]$^+$的LC-MS计算值:m/z=583.2;实测值:583.8。

[0798] 步骤2:N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(4-氨基哌啶-1-基)苯磺酰胺

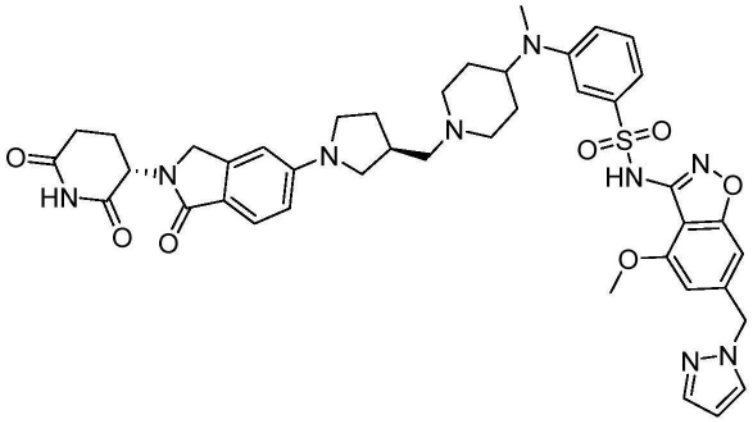
[0799] 

[0800] 向N-[1-[3-[[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]氨磺酰基]苯基]哌啶-4-基]氨基甲酸叔丁酯(90mg,0.15mmol)于DCM(2mL)中的混合物中添加三氟乙酸(2mL)。将所得混合物搅拌1小时。将混合物浓缩,用甲醇(3ml)稀释,过滤并通过C18柱上的制备型HPLC(5-100% MeCN/0.1% TFA(水溶液))纯化以产生呈白色固体TFA盐形式的标题化合物(30mg,0.062mmol,40%产率)。$C_{23}H_{27}N_6O_4S[M+H]^+$的LC-MS计算值:m/z=483.2;实测值:483.6。

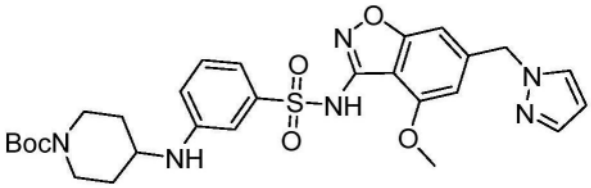
[0801] 步骤3:N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(4-((((S)-1-(2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)氨基)哌啶-1-基)苯磺酰胺

[0802] 使用(R)-1-(2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-甲醛(来自实例28,步骤6),通过类似于实例1,步骤10中概述的程序的程序合成标题化合物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.92(s,1H),10.81(brs,2H),8.48(s,2H),7.85(d,J=4.0Hz,1H),7.52-7.48(m,2H),7.42(t,J=8.0Hz,1H),7.34(d,J=8.0Hz,1H),7.25(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),6.82(s,1H),6.74(s,1H),6.62-6.61(m,1H),6.28(t,J=2.0Hz,1H),5.43(s,2H),5.02(dd,J=12.0,4.0Hz,1H),4.30(d,J=16.0Hz,1H),4.18(d,J=16.0Hz,1H),3.86-3.84(m,4H),3.54-3.50(m,1H),3.32-3.30(m,1H),3.15-3.09(m,2H),2.93-2.87(m,2H),2.83-2.80(m,2H),2.66-2.56(m,2H),2.39-2.28(m,2H),2.24-2.16(m,1H),2.10-2.07(m,2H),1.96-1.93(m,2H),1.86-1.77(m,2H),1.63-1.54(m,2H)。$C_{41}H_{46}N_9O_7S[M+H]^+$的LC-MS计算值:m/z=808.3;实测值:809.0。

[0803] 实例37.N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-((1-(((S)-1-(2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)(甲基)氨基)苯磺酰胺

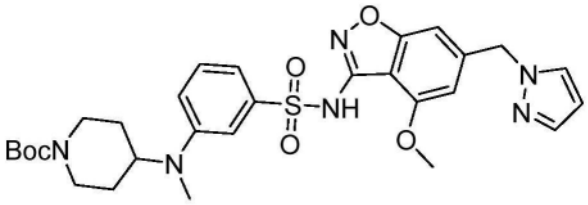
[0804] 

[0805] 步骤1:4-((3-(N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)氨磺酰基)苯基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0806] 

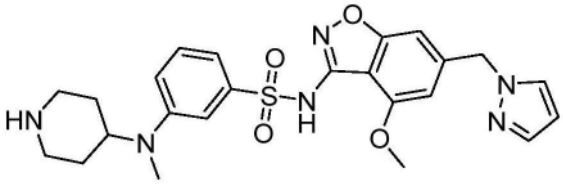
[0807] 通过类似于实例1,步骤7中概述的程序的程序合成标题化合物。$C_{28}H_{35}N_6O_6S[M+H]^+$的LC-MS计算值:m/z=583.2;实测值:583.8。

[0808] 步骤2:4-((3-(N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)氨磺酰基)苯基)(甲基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0809] 

[0810] 向4-[3-[[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]氨磺酰基]苯胺基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.086mmol)于甲醇(1.5mL)中的溶液中添加乙酸(0.1mL)和多聚甲醛(200mg,2.66mmol)。将混合物在30℃下搅拌1小时,然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(90mg,0.43mmol)。将所得混合物在30℃下搅拌2小时。将溶液用水(15ml)稀释并用EtOAc(15mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(20ml)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过制备型TLC(20:1DCM/MeOH,R_f=0.70)纯化以产生呈淡黄色固体形式的标题化合物(15mg,0.025mmol,29%产率)。$C_{29}H_{37}N_6O_6S[M+H]^+$的LC-MS计算值:m/z=597.2;实测值:597.8。

[0811] 步骤3:N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(甲基(哌啶-4-基)氨基)苯磺酰胺

[0812] 

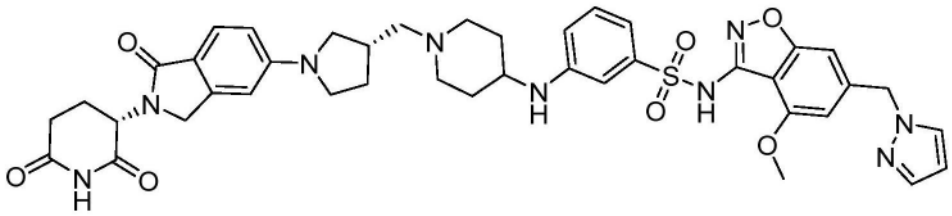
[0813] 向4-[3-[[4-甲氧基-6-(吡唑-1-基甲基)-1,2-苯并噁唑-3-基]氨磺酰基]-N-甲基苯胺基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.168mmol)于DCM(1.5mL)中的溶液中添加三氟乙酸(1.5mL)。将所得混合物搅拌1小时。将混合物浓缩,溶解于DMSO(2ml)中,过滤并通过C18柱上的制备型HPLC(5-100% MeCN/0.1% TFA(水溶液))纯化以产生呈白色固体TFA盐形式的标题化合物(70mg,0.12mmol,68%产率)。$C_{24}H_{29}N_6O_4S[M+H]^+$的LC-MS计算值:m/z=497.2;实测值:497.6。

[0814] 步骤4:N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-((1-(((S)-1-(2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)(甲基)氨基)苯磺酰胺

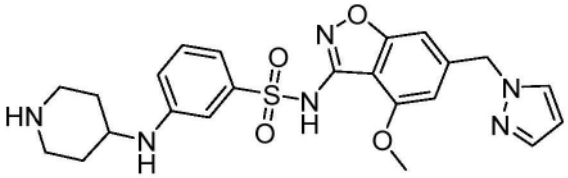
[0815] 使用(R)-1-(2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-甲醛(来自实例28,步骤6),通过类似于实例1,步骤10中概述的程序的程序合成标题化合物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.92(s,1H),10.76(s,1H),9.34(s,1H),7.86(d,J=4.0Hz,1H),7.51(d,J=12.0Hz,1H),7.48(d,J=1.2Hz,1H),7.39(t,J=8.0Hz,1H),7.35(s,1H),

7.25(d,J＝8.0Hz,1H),7.12(dd,J＝12.0,4.0Hz,1H),6.82(s,1H),6.73(s,1H),6.65-6.63(m,2H),6.28(t,J＝4.0Hz,1H),5.43(s,2H),5.02(dd,J＝12.0,4.0Hz,1H),4.30(d,J＝16.0Hz,1H),4.18(d,J＝16.0Hz,1H),4.06-4.00(m,1H),3.84(s,3H),3.68-3.60(m,3H),3.45(d,J＝8.0Hz,1H),3.36-3.26(m,3H),3.17-3.09(m,3H),2.93-2.78(m,2H),2.74(s,3H),2.59-2.55(m,1H),2.40-2.35(m,1H),2.30-2.23(m,1H),2.09-1.92(m,3H),1.83-1.80(m,2H)。$C_{42}H_{48}N_9O_7S$[M+H]$^+$的LC-MS计算值:m/z＝822.3;实测值:822.9。

[0816] 实例38.N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-((1-(((S)-1-(2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)氨基)苯磺酰胺

[0817] 

[0818] 步骤1:N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(哌啶-4-基氨基)苯磺酰胺

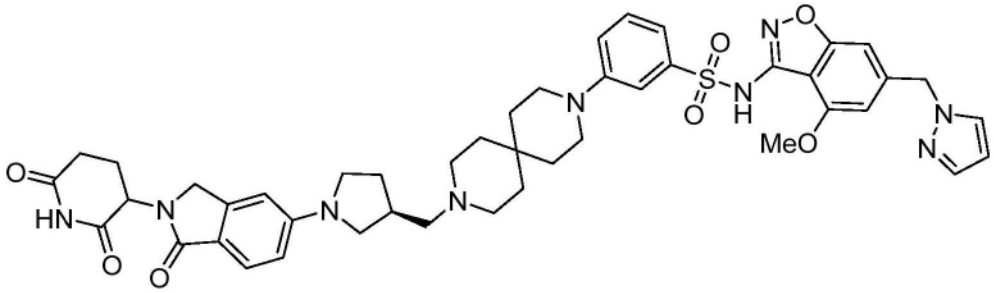
[0819] 

[0820] 向4-((3-(N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)氨磺酰基)苯基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(来自实例37,步骤1)(101mg,0.173mmol)于DCM(2mL)中的混合物中添加三氟乙酸(2mL)。将所得混合物搅拌1小时。将混合物浓缩,溶解于甲醇(3mL)中,过滤并通过C18柱上的制备型HPLC(5-100% MeCN/0.1% TFA(水溶液))纯化以产生呈灰白色固体TFA盐形式的标题化合物(40mg,0.067mmol,39%产率)。$C_{23}H_{27}N_6O_4S$[M+H]$^+$的LC-MS计算值:m/z＝483.2;实测值:483.6。

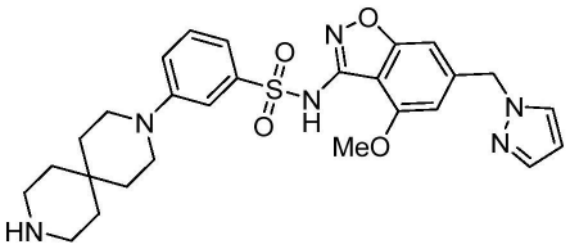
[0821] 步骤2:N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-((1-(((S)-1-(2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)氨基)苯磺酰胺

[0822] 使用(R)-1-(2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-甲醛(来自实例28,步骤6),通过类似于实例1,步骤10中概述的程序的程序合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.92(s,1H),10.72(s,1H),9.42-9.35(m,1H),7.86(dd,J＝2.0,0.4Hz,1H),7.52-7.48(m,2H),7.30-7.26(m,1H),7.23-7.18(m,1H),7.16-7.11(m,1H),6.88-6.84(m,1H),6.81(s,1H),6.74(s,1H),6.65-6.64(m,2H),6.29(t,J＝4.0Hz,1H),5.44(s,2H),5.03(dd,J＝12.0,4.0Hz,1H),4.31(d,J＝20.0Hz,1H),4.19(d,J＝16.0Hz,1H),3.85(s,3H),3.72-3.61(m,3H),3.53-3.43(m,3H),3.35-3.31(m,1H),3.14-3.09(m,3H),2.94-2.85(m,1H),2.84-2.76(m,1H),2.60-2.56(m,1H),2.40-2.33(m,1H),2.29-2.22(m,1H),2.14-2.11(m,1H),2.04-1.76(m,4H),1.68-1.58(m,2H)。$C_{41}H_{46}N_9O_7S$[M+H]$^+$的LC-MS计算值:m/z＝808.3;实测值:809.0。

[0823] 实例39.N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(9-(((3S)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一-3-基)苯磺酰胺

[0824] 

[0825] 步骤1:N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(3,9-二氮杂螺[5.5]十一-3-基)苯磺酰胺

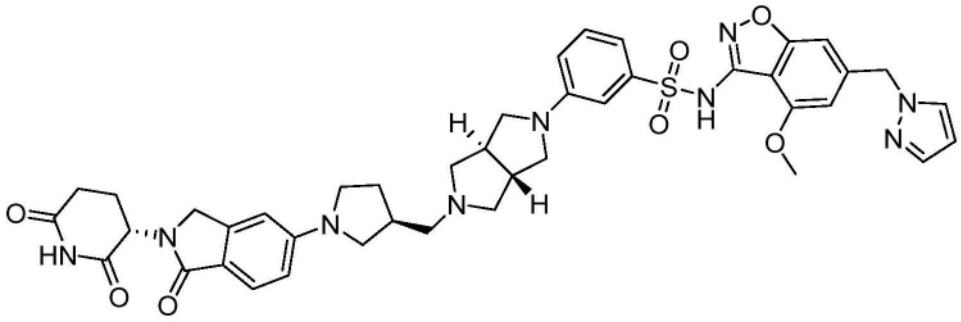
[0826] 

[0827] 通过类似于实例1,步骤8中概述的程序的程序合成标题化合物。$C_{27}H_{33}N_6O_4S[M+H]^+$的LC-MS计算值:m/z=537.2;实测值:537.1。

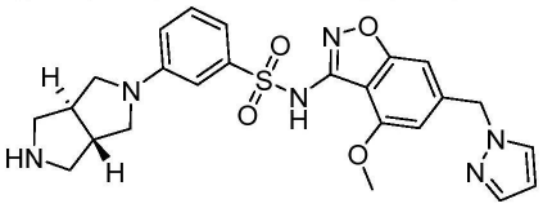
[0828] 步骤2:N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(9-(((3S)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一-3-基)苯磺酰胺

[0829] 使用3-(5-((R)-3-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(来自实例26,步骤5),通过类似于实例12,步骤2中概述的程序的程序合成标题化合物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.86(s,1H),10.70(s,1H),9.15(s,1H),7.80(d,J=2.2Hz,1H),7.47-7.40(m,3H),7.34(t,J=8.0Hz,1H),7.25(d,J=7.6Hz,1H),7.16(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),6.73(d,J=36.2Hz,2H),6.58(dq,J=4.1,2.2Hz,2H),6.23(t,J=2.1Hz,1H),5.38(s,2H),4.97(dd,J=13.2,5.1Hz,1H),4.33-4.08(m,2H),3.79(s,3H),3.59-2.69(m,17H),2.60-2.46(m,1H),2.34-2.06(m,2H),1.94-1.40(m,8H)。$C_{45}H_{52}N_9O_7S[M+H]^+$的LC-MS计算值:m/z=862.4;实测值:862.6。

[0830] 实例40.N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-((3aS,6aS)-5-(((S)-1-(2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)苯磺酰胺

[0831] 

[0832] 步骤1:N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-((3aS,6aS)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)苯磺酰胺

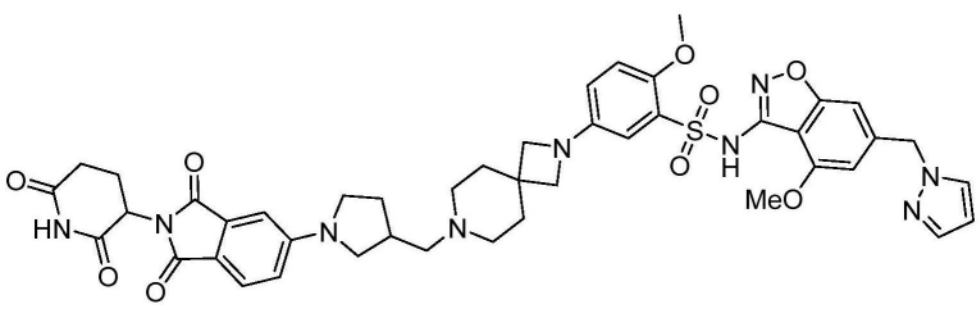
[0833] 

[0834] 使用(3aR,6aR)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯,通过类似于实例36,步骤1-2中概述的程序的程序合成标题化合物。$C_{24}H_{27}N_6O_4S[M+H]^+$的LC-MS计算值:m/z=495.2;实测值:495.6。

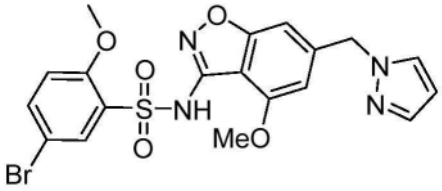
[0835] 步骤3:N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-((3aS,6aS)-5-(((S)-1-(2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)苯磺酰胺

[0836] 使用(R)-1-(2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-甲醛(来自实例28,步骤6),通过类似于实例1,步骤10中概述的程序的程序合成标题化合物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.92(s,1H),7.82(dd,J=1.2,0.4Hz,1H),7.48(d,J=8.0Hz,1H),7.46(dd,J=2.0,0.4Hz,1H),7.17(t,J=8.0Hz,1H),7.06(d,J=8.0Hz,1H),7.02(s,1H),6.62-6.60(m,3H),6.54-6.51(m,2H),6.26(t,J=4.0Hz,1H),5.36(s,2H),5.01(dd,J=12.0,4.0Hz,1H),4.29(d,J=16.0Hz,1H),4.17(d,J=16.0Hz,1H),3.79(s,3H),3.55-3.49(m,2H),3.43-3.37(m,6H),3.26-3.24(m,1H),3.14-3.03(m,5H),2.93-2.84(m,1H),2.66-2.63(m,1H),2.59-2.55(m,1H),2.45-2.28(m,4H),2.20-2.17(m,1H),1.97-1.92(m,1H),1.81-1.74(m,1H)。$C_{42}H_{46}N_9O_7S[M+H]^+$的LC-MS计算值:m/z=820.3;实测值:820.0。

[0837] 实例41.N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-5-(7-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-2-甲氧基苯磺酰胺

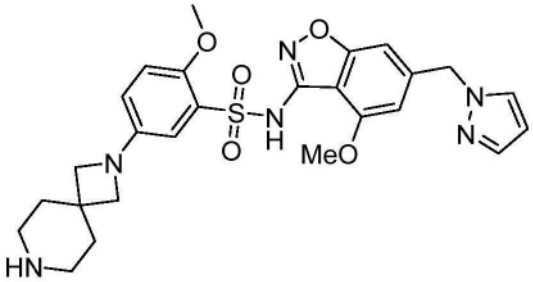
[0838] 

[0839] 步骤1:N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-5-溴-2-甲氧基苯磺酰胺

[0840] 

[0841] 使用5-溴-2-甲氧基苯磺酰氯,通过类似于实例1,步骤6中概述的程序的程序合成标题化合物。$C_{19}H_{18}BrN_4O_5S[M+H]^+$的LC-MS计算值:m/z=493.0;实测值:493.3。

[0842] 步骤2:N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-2-甲氧基-5-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯磺酰胺

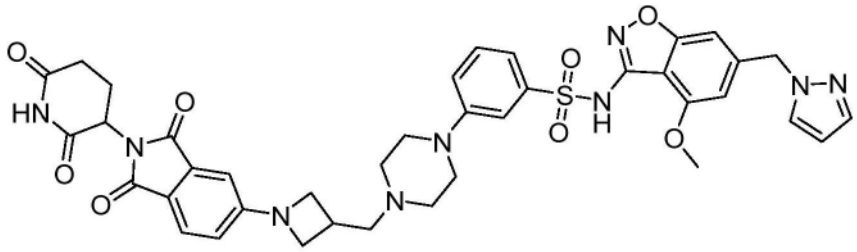
[0843] 

[0844] 通过类似于实例1,步骤7中概述的程序的程序合成标题化合物。$C_{26}H_{31}N_6O_5S[M+H]^+$的LC-MS计算值:m/z=539.2;实测值:539.0。

[0845] 步骤3:N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-5-(7-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)-2-甲氧基苯磺酰胺

[0846] 使用1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-甲醛(来自实例1,步骤9),通过类似于实例1,步骤10中概述的程序的程序合成标题化合物。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.09(s,1H),9.98(s,1H),9.19(s,1H),7.88(d,J=2.2Hz,1H),7.70(d,J=8.4Hz,1H),7.50(d,J=1.8Hz,1H),7.09(d,J=9.0Hz,1H),6.95(d,J=2.1Hz,1H),6.88-6.81(m,3H),6.77(d,J=0.9Hz,1H),6.69(dd,J=8.8,2.9Hz,1H),6.30(t,J=2.1Hz,1H),5.45(s,2H),5.07(dd,J=12.7,5.4Hz,1H),3.87(s,3H),3.82-3.73(m,2H),3.71(s,3H),3.66(s,2H),3.59(s,2H),3.57-3.47(m,3H),3.47-3.36(m,1H),3.35-3.16(m,3H),2.92-2.72(m,2H),2.65-2.55(m,2H),2.33-2.19(m,1H),2.13(d,J=13.7Hz,2H),2.06-1.89(m,3H),1.88-1.74(m,1H)。$C_{44}H_{48}N_9O_9S[M+H]^+$的LC-MS计算值:m/z=878.3;实测值:878.4。

[0847] 实例42.N-(6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-4-甲氧基苯并[d]异噁唑-3-基)-3-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯磺酰胺

[0848] 

[0849] 通过类似于实例1,步骤7-8和实例12,步骤2中概述的程序的程序合成标题化合物。$C_{39}H_{40}N_9O_8S[M+H]^+$的LC-MS计算值:m/z＝794.2;实测值:794.4。

[0850] 实例A.蛋白质印迹KAT6A降解评估

[0851] 通过使用蛋白质印迹测量KAT6A蛋白水平作为KAT6A降解能力的读数来评估化合物的活性。这些研究是在携带KAT6A拷贝数扩增的HCC1954细胞系中进行的。细胞维持住37℃温育箱中,处于5%CO_2下的以下培养基中:RPMI 1640,ATCC©Modification(吉博科公司(Gibco),A10491-01),补充有10%v/v FBS(吉博科公司,26140-079)和1%青霉素链霉素(penicillin streptomycin,吉博科公司,15140-122)。将细胞以300,000个细胞/孔的密度接种在6孔板中并允许温育箱中附着过夜。以期望的最终浓度的1000倍制备溶解于DMSO中的化合物,使得DMSO的最终百分比为0.1%。处理24小时后,用磷酸缓冲盐水(PBS)(康宁公司(Corning),21-040-CV)洗涤细胞,用胰蛋白酶-EDTA(吉博科公司,25200-056号)分离,并且在微量离心机中在完全RPMI培养基中以1500rpm离心5分钟。通过重悬在15uL PBS中从细胞沉淀物中萃取蛋白质,之后添加45uL的由4% SDS、1x蛋白酶和磷酸酶抑制剂以及1mM PMSF组成的裂解缓冲液(细胞信号传导技术公司(Cell Signaling Technology),8553S号)。将裂解物转移到均质器柱(欧米茄生物技术公司(Omega Biotek),HCR003号)中并在12,000rpm下离心1.5分钟。

[0852] 按照制造商的说明,通过BCA测定(赛默科技公司(ThermoScientific),Pierce BCA蛋白测定,23223号,23224号)对均质化的裂解物进行定量。然后将样品在4x莱姆利缓冲液(Laemmli buffer,伯乐公司(Biorad),1610747号)中稀释成1x溶液,将所述溶液在95℃下煮沸5分钟。为了评估KAT6A蛋白表达,将样品在120V下在26孔凝胶(伯乐公司,4-15%标准TGX预制凝胶,5671085号)上运行大约1小时。使用Trans-Blot Turbo转印系统(伯乐公司)将蛋白质转印到低荧光PVDF膜(密理博西格玛公司(Millipore Sigma),IPFL00010号)上。然后,在制造商推荐的条件下,使用iBind Flex蛋白质印迹装置(赛默科技公司,SLF2000),用KAT6A(细胞信号传导技术公司,78462号)和GAPDH(细胞信号传导技术公司,5174S号)一级抗体和荧光标记的次级抗体(莱阔公司(LI-COR),IRDye 800CW山羊抗兔926-32211号;IRDye 680RD山羊抗小鼠926-68070号)探测膜。将膜在水中短暂洗涤并用莱阔公司Odyssey CLx扫描。在将KAT6A表达表示为在DMSO中观察到的表达的百分比之前,使用Image Studio 5.2版评估条带的定量,以将KAT6A表达相对于为GAPDH装载对照归一化。

[0853] 下表3中总结了结果。

[0854] 表3-0.1μM下的KAT6A降解

[0855]

实例	降解%
1	++
2	++

3	+
4	++
5	+++
6	++
7	+++
8	+++
9	+
10	++
11	++

[0856] 在表3中,“+”表示0<降解%≤50的降解%值;“++”表示50<降解%≤75的降解%;并且“+++”表示>75的降解%值。

[0857] 实例B.HiBit KAT6A降解评估

[0858] 通过使用HiBiT系统测量KAT6A蛋白的水平来评估化合物的降解活性。这些研究是在具有HiBit标记的KAT6A的HeLa细胞中进行的。细胞维持在37℃温育箱中,在5% CO_2下在补充有10%v/v FBS(吉博科公司,26140-079)和1%青霉素链霉素的EMEM(美国菌种保藏中心(ATCC),30-2003)中维持。将细胞以2,000个细胞/孔的密度接种在384孔板中。以9点连续稀释添加溶解于DMSO中的化合物。处理18小时后,根据制造商的说明,使用Nano-Glo® HiBiT裂解检测系统(普洛麦格公司(Promega)目录号N3030)测量KAT6A水平。用多模式读板仪(Envision 2105,铂金埃尔默公司(Perkin Elmer))测量发光信号。将发光值相对于为背景和DMSO对照归一化以定量每种条件下的KAT6A。对结果进行分析,并且使用四参数逻辑曲线拟合获得DC_{50}和D_{max}值。表4中总结了结果。

[0859] 表4.HiBit KAT6A降解

[0860]

实例	DC_{50}	D_{max}
1	C	B
2	D	C
3	B	B
4	B	A
5	A	A
6	B	B
7	A	A
8	B	B
9	B	B
10	D	C
11	B	B
12	A	B
13	B	B
14	A	B
15	A	B
16	A	A
17	D	C
18	D	C
19	B	B
20	A	A
21	C	B
22	A	B
23	D	C
24	D	D
25	A	A
26	A	A
27	A	A

[0861]

实例	DC_{50}	D_{max}
28	A	A
29	D	C
30	A	A
31	C	B
32	B	B
33	A	A
34	A	B
35	A	B
36	B	A
37	A	B
38	B	B
39	A	A
40	A	A
41	A	B
42	B	B

[0862] 在表4的DC_{50}列中,“A”表示DC_{50}<10nM;“B”表示10nM≤DC_{50}<100nM;“C”表示100nM≤DC_{50}<1000nM;D表示由于筛选参数,没有计算DC_{50}。在表4的D_{max}列中,“A”表示D_{max}>75%;“B”表示50%<D_{max}≤75%;“C”表示25%<D_{max}≤50%;D表示D_{max}≤25%。

[0863] 虽然我们已经描述了本发明的多个实施例,但显而易见的是,可以改变基本实例以便提供利用本发明的化合物和方法的其它实施例。因此,将了解的是,本发明的范围将由权利要求限定,而不是由已通过举例表示的具体实施例限定。