



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116783180 A

(43) 申请公布日 2023. 09. 19

(21) 申请号 202180083722.6

(22) 申请日 2021.10.14

(30) 优先权数据

63/091,875 2020.10.14 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.06.12

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/055102 2021.10.14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/081925 EN 2022.04.21

(71) 申请人 C4医药公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 C·G·纳斯维舒克 J·A·亨德森

M·穆斯塔基姆 A·C·古德

D·普罗亚

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

专利代理师 陈文平

(51) Int.Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 471/06 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61K 31/553 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

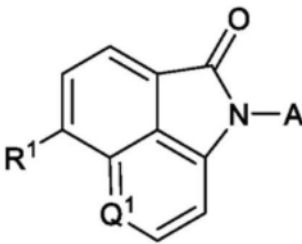
权利要求书14页 说明书215页
序列表6页 附图2页

(54) 发明名称

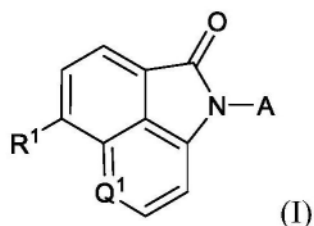
用于降解IKZF2或IKZF4的三环配体

(57) 摘要

提供降解IKZF2和/或IKZF4的三环化合物用于医学治疗,包括异常细胞增殖,包括癌症、炎症病症、神经变性病症或自身免疫病症。

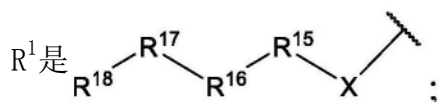


1. 下式化合物:



或其药学上可接受的盐;

其中:



Q^1 是 CH 或 N;

X 选自键、烷基、脂族基、杂环 (其可通过环中的 C 和/或 N 键合)、芳基、杂芳基、双环、 $-NR^{27}-$ 、 $-NR^{10}-$ 、 $-CR^{40}R^{41}-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(NR^{27})-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 和 $-S-$; 在化学价允许以形成稳定化合物的情况下, 其每一个任选被 1、2、3 或 4 个独立选自非氢 R^{40} 的取代基取代;

R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 在每次出现时独立选自键、烷基、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)NR^{27}-$ 、 $-NR^{27}C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{27}-$ 、 $-NR^{10}-$ 、 $-C(R^{40}R^{41})-$ 、双环、烯烃、炔烃、卤代烷基、烷氧基、芳基、杂环、脂族基、环烷基、杂脂族基和杂芳基; 在化学价允许以形成稳定化合物的情况下, 其每一个任选被 1、2、3 或 4 个独立选自 R^{40} 的取代基取代; 并且其中 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 中不超过两个被选择为键;

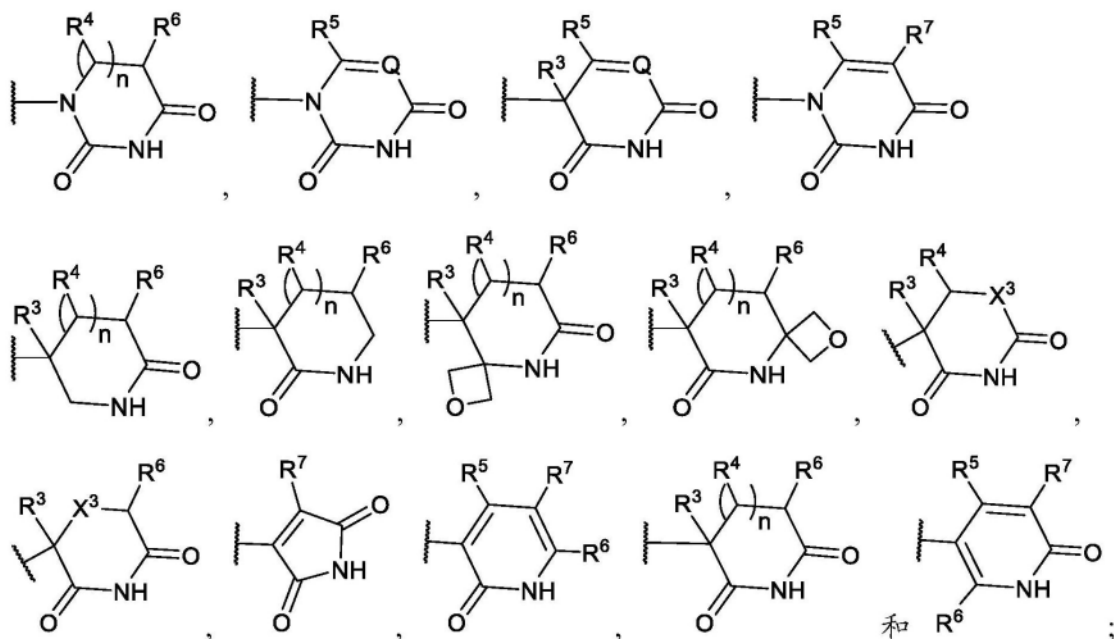
R^{18} 选自氢、卤素、氰基、 $-C(O)R^{27}$ 、 $-C(O)OR^{27}$ 、烷基、 $-C(O)NR^{10}R^{27}$ 、 $-NR^{27}C(O)R^{27}$ 、 $-NR^{10}R^{27}$ 、 $-OR^{27}$ 、 $-SR^{27}$ 、烯烃、炔烃、卤代烷基、烷氧基、芳基、杂环、脂族基、杂脂族基和杂芳基; 在化学价允许以形成稳定化合物的情况下, 其每一个任选被 1、2、3 或 4 个独立选自 R^{40} 的取代基取代; 并且其中 X、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 如本领域技术人员已知提供在环境使用条件和所需的保存期限内稳定的 R^1 部分的组合选择;

R^{27} 在每次出现时独立选自氢、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、烯烃、炔烃、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、脂族基和杂脂族基;

R^{40} 在每次出现时独立地选自氢、脂族基、杂脂族基、氰基、硝基、烷基、卤素、卤代烷基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 和 $-NR^{10}R^{11}$;

R^{41} 是脂族基、芳基、杂芳基或氢;

A 选自:



n 是0、1或2；

X^3 是 NR^{10} 、 $NR^{6'}$ 、O或S；

Q是 CR^7 或N；

R^3 是氢、烷基、卤素或卤代烷基；

或 R^3 和 R^6 结合以形成1或2碳连接；

或 R^3 和 R^4 结合以形成1、2、3或4碳连接；

或 R^3 和与 R^3 相邻的 R^4 基团结合以形成双键。

R^4 和 R^5 独立选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 和 $-NR^{10}R^{11}$ ；

R^6 和 R^7 独立选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 和 $-NR^{10}R^{11}$ ；

$R^{6'}$ 是氢、烷基或卤代烷基；

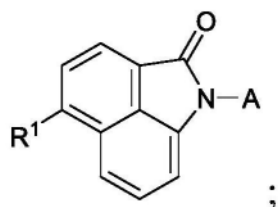
或 R^3 和 $R^{6'}$ 结合以形成1或2碳连接。

每个 R^{10} 和 R^{11} 独立选自氢、脂族基、烷基、卤代烷基、杂环、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-S(O)R^{12}$ 和 $-SO_2R^{12}$ ；

每个 R^{12} 独立选自氢、烷基、卤代烷基、杂环、芳基、杂芳基、 $-NR^{13}R^{14}$ 和 OR^{13} ；和

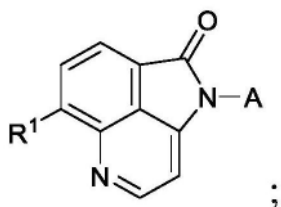
每种情况的 R^{13} 和 R^{14} 独立选自氢、烷基和卤代烷基。

2. 根据权利要求1所述的化合物，具有下式：



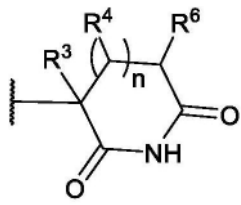
或其药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求1所述的化合物，具有下式：

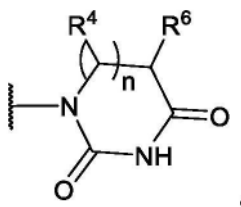


或其药学上可接受的盐。

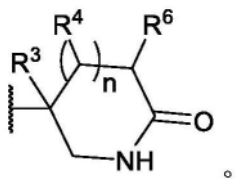
4. 根据权利要求1-3任一项所述的化合物, 其中A是



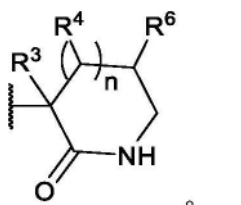
5. 根据权利要求1-3任一项所述的化合物, 其中A是



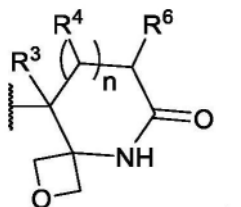
6. 根据权利要求1-3任一项所述的化合物, 其中A是



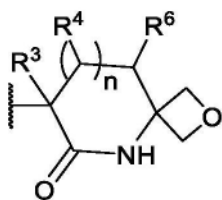
7. 根据权利要求1-3任一项所述的化合物, 其中A是



8. 根据权利要求1-3任一项所述的化合物, 其中A是



9. 根据权利要求1-3任一项所述的化合物, 其中A是



10. 根据权利要求1-9任一项所述的化合物,其中n是1。

11. 根据权利要求10所述的化合物,其中R⁴是氢。

12. 根据权利要求10所述的化合物,其中R⁴是烷基。

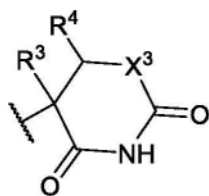
13. 根据权利要求10所述的化合物,其中R⁴是卤素。

14. 根据权利要求1-4或6-10任一项所述的化合物,其中R³和R⁴结合以形成1、2、3或4碳连接。

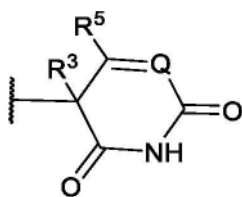
15. 根据权利要求1-9任一项所述的化合物,其中n是0。

16. 根据权利要求1-9任一项所述的化合物,其中n是2。

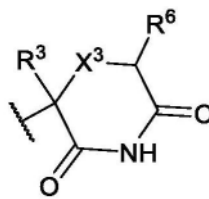
17. 根据权利要求1-3任一项所述的化合物,其中A是



18. 根据权利要求1-3任一项所述的化合物,其中A是



19. 根据权利要求1-3任一项所述的化合物,其中A是



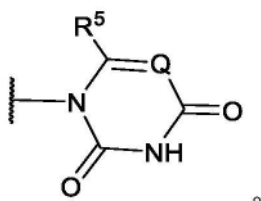
20. 根据权利要求17-19任一项所述的化合物,其中R³是氢。

21. 根据权利要求17-19任一项所述的化合物,其中R³是烷基。

22. 根据权利要求17-19任一项所述的化合物,其中R³是卤代烷基。

23. 根据权利要求17-19任一项所述的化合物,其中R³是甲基。

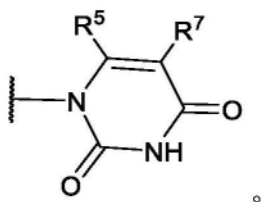
24. 根据权利要求1-3任一项所述的化合物,其中A是



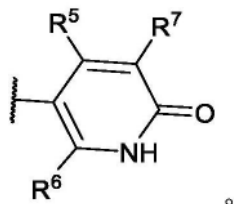
25. 根据权利要求18或权利要求24所述的化合物,其中Q是N。

26. 根据权利要求18或权利要求24所述的化合物,其中Q是CH。

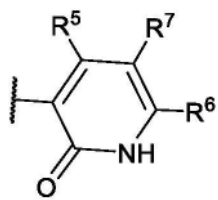
27. 根据权利要求1-3任一项所述的化合物,其中A是



28. 根据权利要求1-3任一项所述的化合物,其中A是



29. 根据权利要求1-3任一项所述的化合物,其中A是



30. 根据权利要求28或权利要求29所述的化合物,其中R⁶是氢。

31. 根据权利要求28或权利要求29所述的化合物,其中R⁶是烷基。

32. 根据权利要求28或权利要求29所述的化合物,其中R⁶是卤代烷基。

33. 根据权利要求28或权利要求29所述的化合物,其中R⁶是卤素。

34. 根据权利要求28或权利要求29所述的化合物,其中R⁶是NR¹⁰R¹¹。

35. 根据权利要求28或权利要求29所述的化合物,其中R⁶是OR¹⁰。

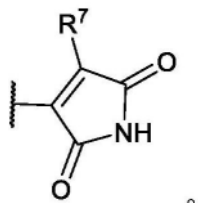
36. 根据权利要求27-35任一项所述的化合物,其中R⁵是氢。

37. 根据权利要求27-35任一项所述的化合物,其中R⁵是烷基。

38. 根据权利要求27-35任一项所述的化合物,其中R⁵是卤代烷基。

39. 根据权利要求27-35任一项所述的化合物,其中R⁵是卤素。

40. 根据权利要求1-3任一项所述的化合物,其中A是



41. 根据权利要求27-40任一项所述的化合物,其中R⁷是氢。

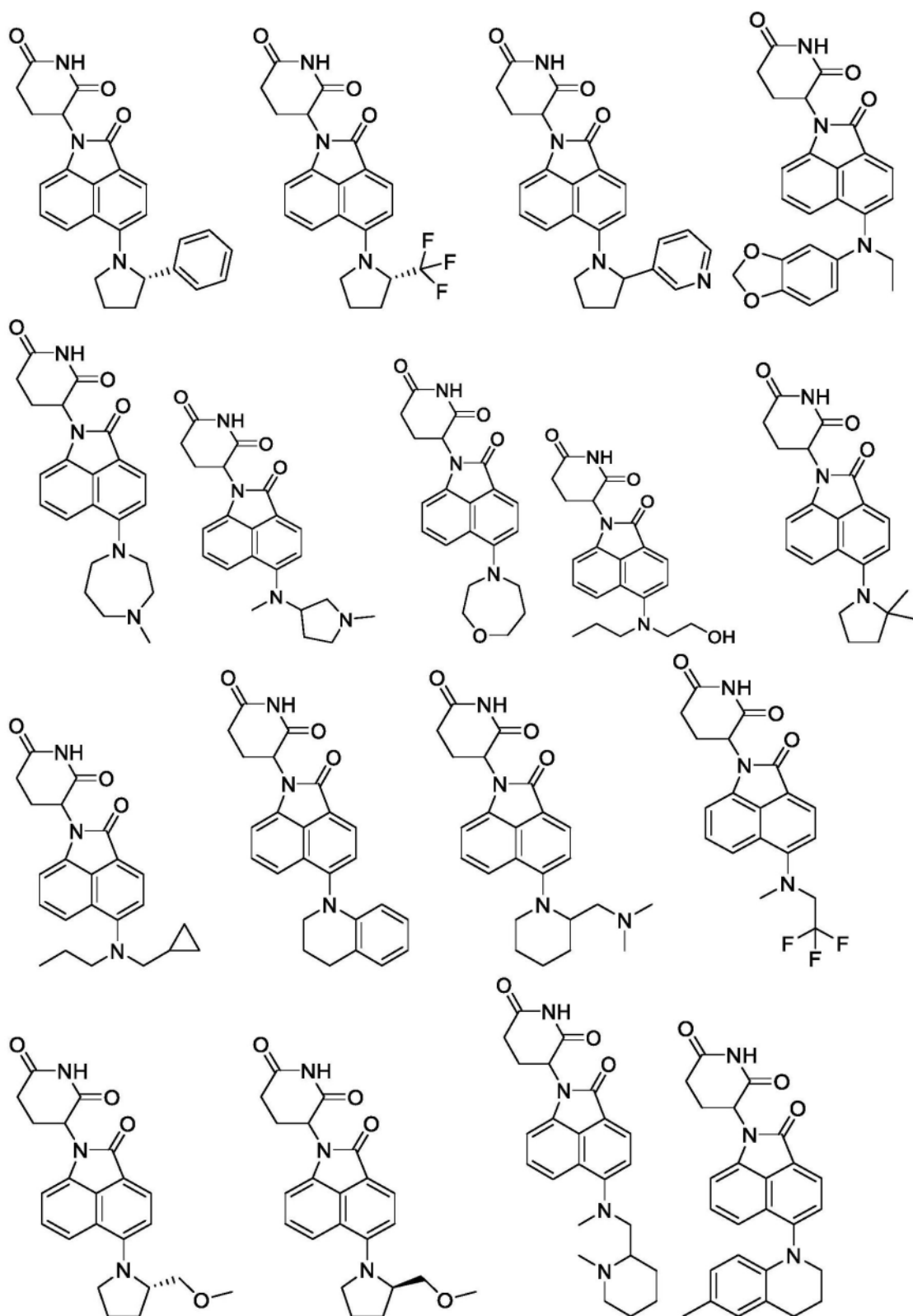
42. 根据权利要求27-40任一项所述的化合物,其中R⁷是烷基。

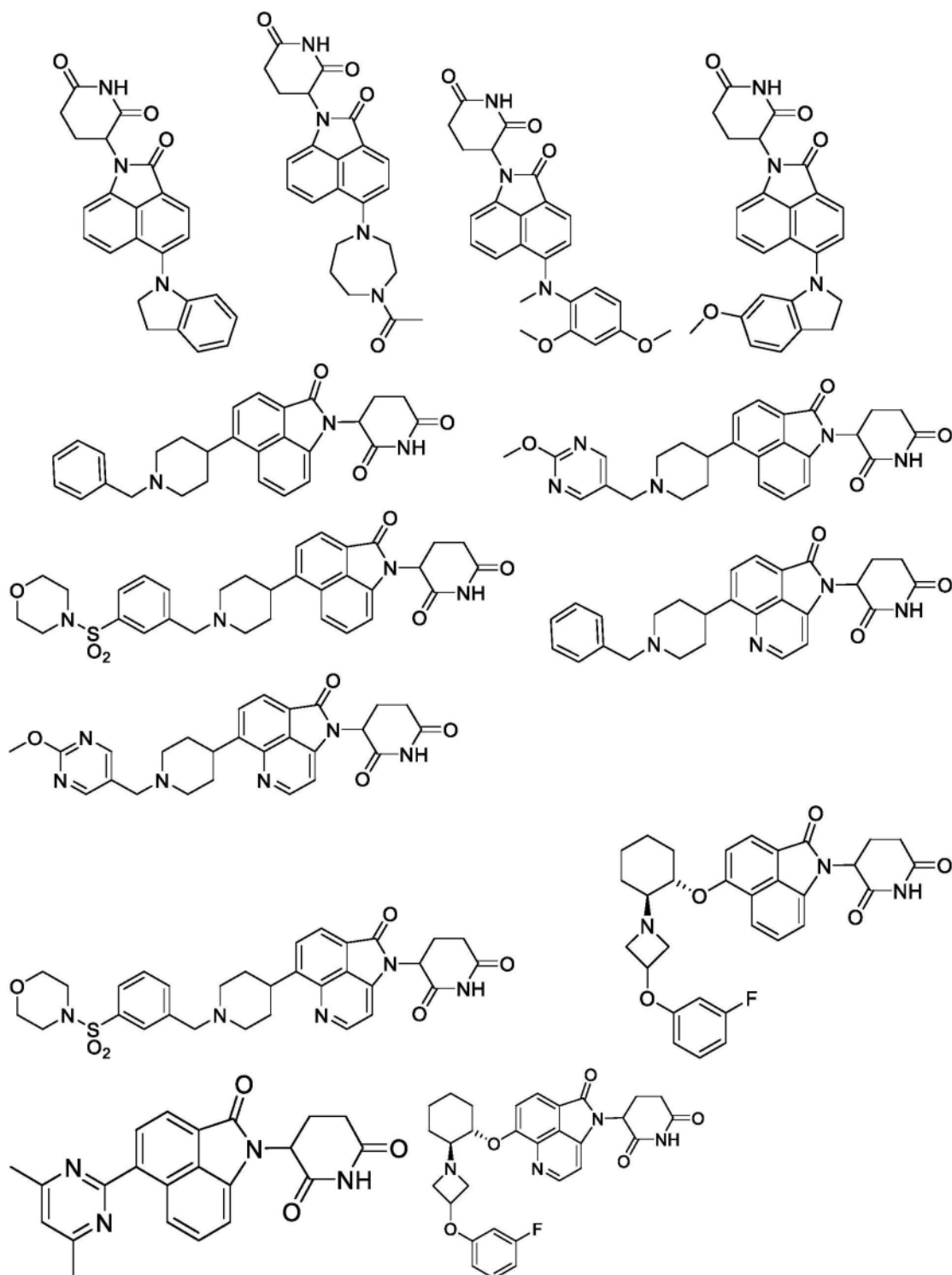
43. 根据权利要求27-40任一项所述的化合物,其中R⁷是卤代烷基。

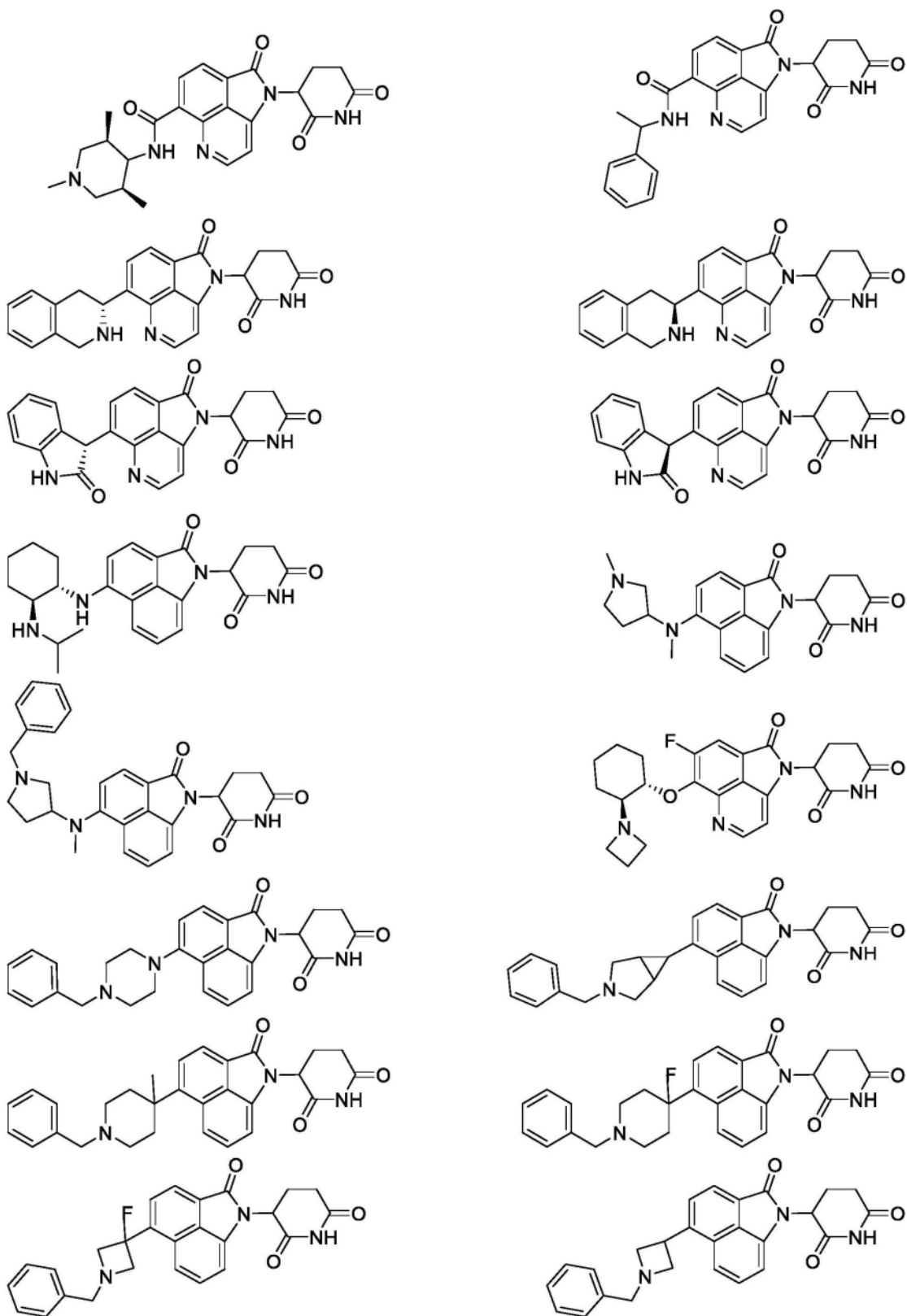
44. 根据权利要求27-40任一项所述的化合物,其中R⁷是卤素。

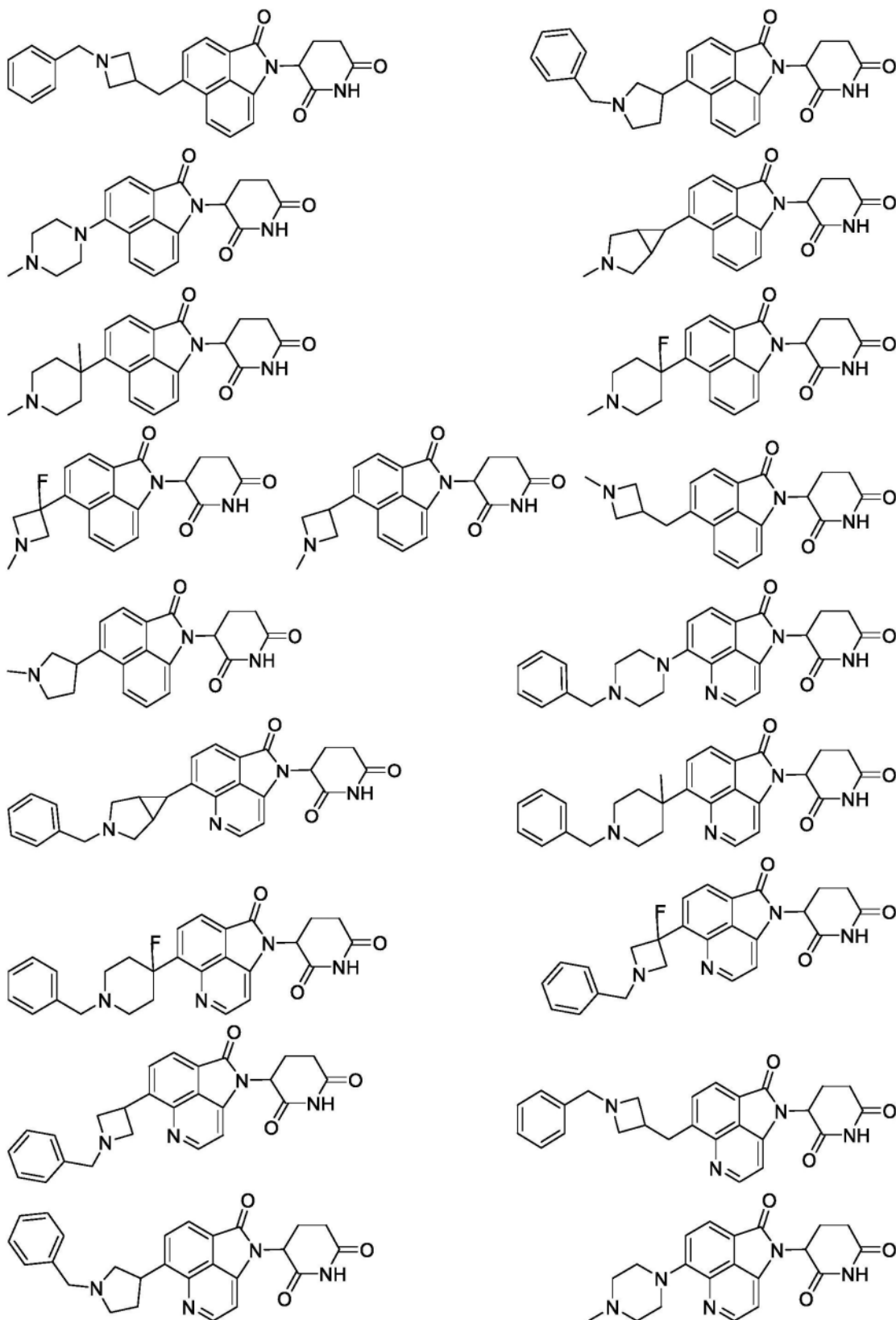
45. 根据权利要求1-44任一项所述的化合物,其中X是烷基。
46. 根据权利要求1-44任一项所述的化合物,其中X是杂环。
47. 根据权利要求1-44任一项所述的化合物,其中X是芳基。
48. 根据权利要求1-44任一项所述的化合物,其中X是杂芳基。
49. 根据权利要求1-44任一项所述的化合物,其中X是双环。
50. 根据权利要求1-44任一项所述的化合物,其中X是 $\text{-NR}^{27}\text{-}$ 。
51. 根据权利要求1-44任一项所述的化合物,其中X是 $\text{-NR}^{10}\text{-}$ 。
52. 根据权利要求1-44任一项所述的化合物,其中X是 $\text{-CR}^{40}\text{R}^{41}\text{-}$ 。
53. 根据权利要求1-44任一项所述的化合物,其中X是 -O- 。
54. 根据权利要求1-44任一项所述的化合物,其中X是 -C(O)- 。
55. 根据权利要求1-44任一项所述的化合物,其中X是 $\text{-C(NR}^{27})\text{-}$ 。
56. 根据权利要求1-44任一项所述的化合物,其中X是 -C(S)- 。
57. 根据权利要求1-44任一项所述的化合物,其中X是 -S(O)- 。
58. 根据权利要求1-44任一项所述的化合物,其中X是 $\text{-S(O)}_2\text{-}$ 。
59. 根据权利要求1-44任一项所述的化合物,其中X是 -S- 。
60. 根据权利要求1-44任一项所述的化合物,其中X是键。
61. 根据权利要求1-60任一项所述的化合物,其中 R^{15} 是键。
62. 根据权利要求1-60任一项所述的化合物,其中 R^{15} 是烷基。
63. 根据权利要求1-60任一项所述的化合物,其中 R^{15} 是杂环基。
64. 根据权利要求1-60任一项所述的化合物,其中 R^{15} 是芳基。
65. 根据权利要求1-60任一项所述的化合物,其中 R^{15} 是杂芳基。
66. 根据权利要求1-60任一项所述的化合物,其中 R^{15} 是双环。
67. 根据权利要求1-60任一项所述的化合物,其中 R^{15} 是卤代烷基。
68. 根据权利要求1-67任一项所述的化合物,其中 R^{16} 是烷基。
69. 根据权利要求1-67任一项所述的化合物,其中 R^{16} 是杂环基。
70. 根据权利要求1-67任一项所述的化合物,其中 R^{16} 是芳基。
71. 根据权利要求1-67任一项所述的化合物,其中 R^{16} 是杂芳基。
72. 根据权利要求1-67任一项所述的化合物,其中 R^{16} 是双环。
73. 根据权利要求1-67任一项所述的化合物,其中 R^{16} 是卤代烷基。
74. 根据权利要求1-67任一项所述的化合物,其中 R^{16} 是 $\text{-S(O)}_2\text{-}$ 。
75. 根据权利要求1-67任一项所述的化合物,其中 R^{16} 是 -C(O)- 。
76. 根据权利要求1-67任一项所述的化合物,其中 R^{16} 是 -C(O)O- 。
77. 根据权利要求1-67任一项所述的化合物,其中 R^{16} 是 -OC(O)- 。
78. 根据权利要求1-67任一项所述的化合物,其中 R^{16} 是 -O- 。
79. 根据权利要求1-67任一项所述的化合物,其中 R^{16} 是 $\text{-NR}^{10}\text{-}$ 。
80. 根据权利要求1-67任一项所述的化合物,其中 R^{16} 是键。
81. 根据权利要求1-79任一项所述的化合物,其中 R^{17} 是键。
82. 根据权利要求1-80任一项所述的化合物,其中 R^{17} 是烷基。
83. 根据权利要求1-80任一项所述的化合物,其中 R^{17} 是杂环基。

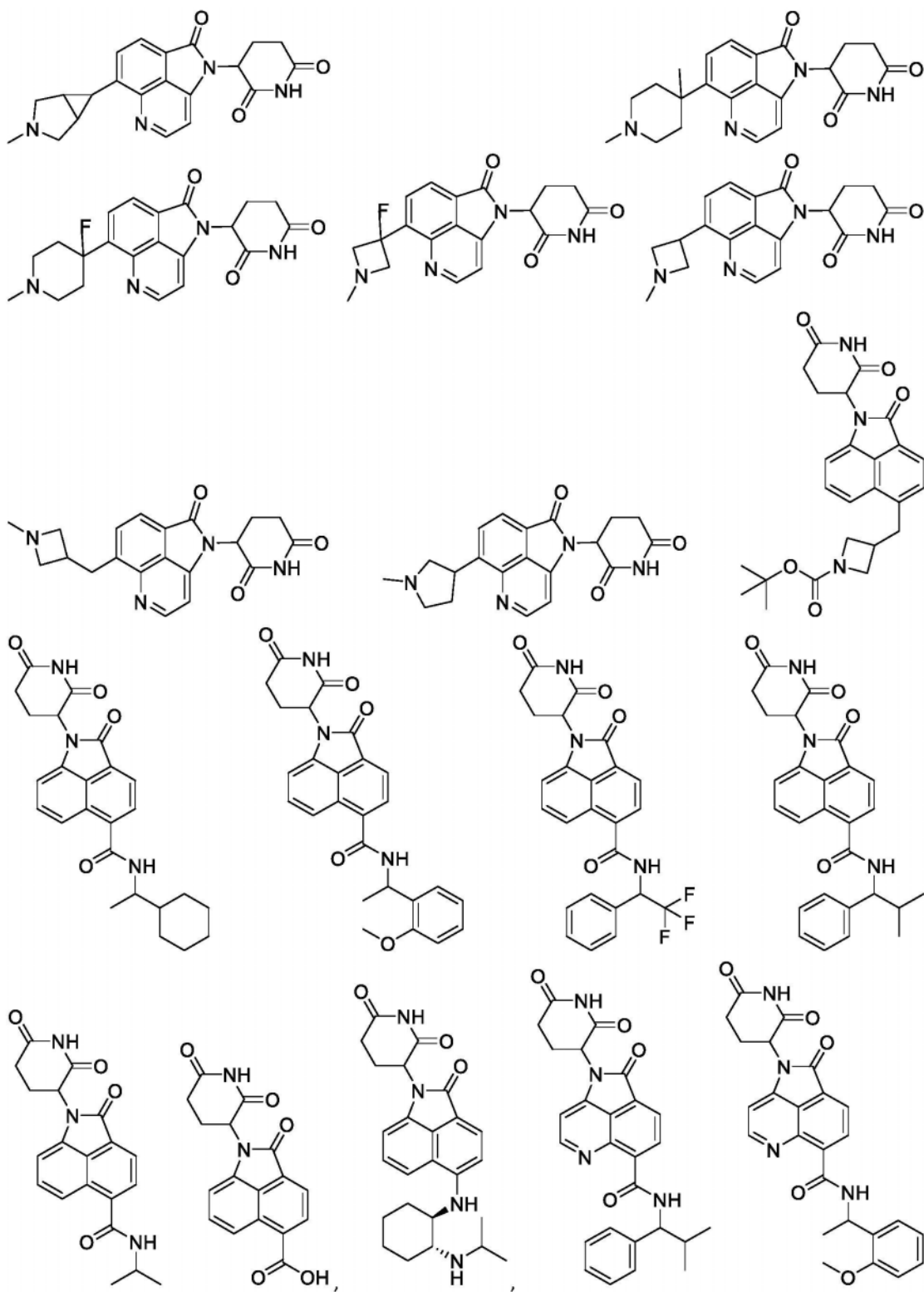
84. 根据权利要求1-80任一项所述的化合物,其中 R^{17} 是芳基。
85. 根据权利要求1-80任一项所述的化合物,其中 R^{17} 是杂芳基。
86. 根据权利要求1-80任一项所述的化合物,其中 R^{17} 是双环。
87. 根据权利要求1-80任一项所述的化合物,其中 R^{17} 是卤代烷基。
88. 根据权利要求1-87任一项所述的化合物,其中 R^{18} 是氢。
89. 根据权利要求1-87任一项所述的化合物,其中 R^{18} 是卤素。
90. 根据权利要求1-87任一项所述的化合物,其中 R^{18} 是 $-C(O)R^{27}$ 。
91. 根据权利要求1-87任一项所述的化合物,其中 R^{18} 是 $-C(O)OR^{27}$ 。
92. 根据权利要求1-87任一项所述的化合物,其中 R^{18} 是 $-C(O)NR^{10}R^{27}$ 。
93. 根据权利要求1-87任一项所述的化合物,其中 R^{18} 是 $-NR^{27}C(O)R^{27}$ 。
94. 根据权利要求1-87任一项所述的化合物,其中 R^{18} 是 $-NR^{10}R^{27}$ 。
95. 根据权利要求1-87任一项所述的化合物,其中 R^{18} 是 $-OR^{27}$ 。
96. 根据权利要求1-87任一项所述的化合物,其中 R^{18} 是芳基,在化学价允许以形成稳定化合物的情况下,所述芳基任选被1、2、3或4个独立选自 R^{40} 的取代基取代。
97. 根据权利要求1-87任一项所述的化合物,其中 R^{18} 是杂环,在化学价允许以形成稳定化合物的情况下,所述杂环任选被1、2、3或4个独立选自 R^{40} 的取代基取代。
98. 根据权利要求1-87任一项所述的化合物,其中 R^{18} 是杂芳基,在化学价允许以形成稳定化合物的情况下,所述杂芳基任选被1、2、3或4个独立选自 R^{40} 的取代基取代。
99. 根据权利要求1-98任一项所述的化合物,其中 R^{10} 和 R^{11} 独立选自氢、烷基和 $-C(O)R^{12}$ 。
100. 根据权利要求1-99任一项所述的化合物,其中 R^{12} 是 $-NR^{13}R^{14}$ 或 OR^{13} 。
101. 根据权利要求1-100任一项所述的化合物,其中 R^{13} 和 R^{14} 独立选自氢和烷基。
102. 化合物,选自:

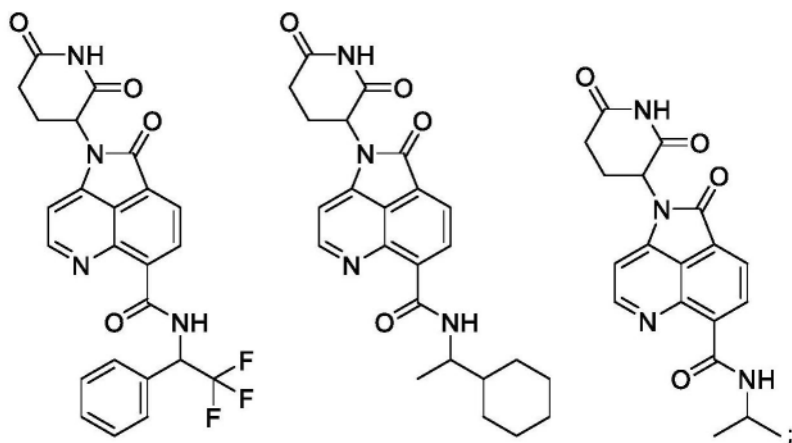












或其药学上可接受的盐。

103. 药物组合物,其包含根据权利要求1-102任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

104. 治疗人的由羟脑苷酯、IKZF2和/或IKZF4介导的病症的方法,其包括向有此需要的人施用有效剂量的根据权利要求1-102任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或组合物。

105. 根据权利要求104所述的方法,其中所述病症由IKZF2或IKZF4介导。

106. 根据权利要求104或105所述的方法,其中所述病症是癌症或肿瘤。

107. 根据权利要求104或105所述的方法,其中所述病症是免疫性、自身免疫性或炎症性病症。

108. 根据权利要求104或105所述的方法,其中所述病症是血液系统恶性肿瘤。

109. 根据权利要求104或105所述的方法, 其中所述病症是小细胞肺癌、非小细胞肺癌、黑色素瘤、乳腺癌、三阴性乳腺癌、多发性骨髓瘤、白血病、慢性骨髓性白血病、急性骨髓性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、慢性成淋巴细胞性白血病或骨髓增生异常综合征。

110. 用于制备治疗人的由羟脑苷酯、IKZF2和/或IKZF4介导的病症的药物的化合物,其中所述化合物选自权利要求1-102的任一项或其药学上可接受的盐或组合物。

111. 根据权利要求110所述的化合物, 其中所述病症由Ikaros或Aiolos介导。

112. 根据权利要求110或111所述的化合物, 其中所述病症是癌症或肿瘤。

113. 根据权利要求110或111所述的化合物,其中所述病症是免疫性、自身免疫性或炎症性病症。

114. 根据权利要求110或111所述的化合物,其中所述病症是血液系统恶性肿瘤。

115. 根据权利要求110或111所述的化合物,其中所述病症是小细胞肺癌、非小细胞肺癌、黑色素瘤、乳腺癌、三阴性乳腺癌、多发性骨髓瘤、白血病、慢性骨髓性白血病、急性骨髓性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、慢性成淋巴细胞性白血病或骨髓增生异常综合征。

116. 化合物在治疗人的由羟脑苷酯、IKZF2和/或IKZF4介导的病症中的用途,其中所述化合物选自权利要求1-102的任一项或其药学上可接受的盐或组合物。

117. 根据权利要求116所述的用途,其中所述病症由Ikaros或Aiolos介导。

118. 根据权利要求116或117所述的用途,其中所述病症是癌症或肿瘤。

119. 根据权利要求116或117所述的用途,其中所述病症是免疫性、自身免疫性或炎性

病症。

120. 根据权利要求116或117所述的用途,其中所述病症是血液系统恶性肿瘤。

121. 根据权利要求116或117所述的用途,其中所述病症是小细胞肺癌、非小细胞肺癌、黑色素瘤、乳腺癌、三阴性乳腺癌、多发性骨髓瘤、白血病、慢性骨髓性白血病、急性骨髓性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、慢性成淋巴细胞性白血病或骨髓增生异常综合征。

用于降解IKZF2或IKZF4的三环配体

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年10月14日提交的美国临时申请号63/091,875的权益,该申请的全部内容出于所有目的而通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本发明提供了用于通过泛素蛋白酶体途径降解IKZF2(Helios)和/或IKZF4(Eos)的三环羟脑苷酯结合剂用于治疗由这些转录因子介导的医学病症。

[0004] 通过引用并入

[0005] 创建于2021年10月14日并且大小为3.94KB的名为“16010-057W01_SequenceListing_ST25.txt”的文本文件的全部内容通过引用并入本文。

背景技术

[0006] 蛋白质降解是维持细胞稳态的高度调节和必不可少的过程。选择性鉴别和去除受损、错误折叠或过量的蛋白质通过泛素-蛋白酶体途径(UPP)实现。UPP是调节几乎所有细胞过程的核心,所述细胞过程包括抗原加工、细胞凋亡、细胞器的生物发生、细胞周期、DNA转录和修复、分化和发育、免疫应答和炎症、神经和肌肉退化、神经网络的形态发生、细胞表面受体、离子通道和分泌途径的调节、对压力和细胞外调节剂的应答、核糖体生物发生和病毒感染。

[0007] 通过E3泛素连接酶将多个泛素分子共价连接到末端赖氨酸残基标志着蛋白质被蛋白酶体降解,其中蛋白质被消化成小肽并最终消化成其作为新蛋白质的构建块的组成氨基酸。缺陷型蛋白酶体降解与多种临床疾病有关,包括阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、肌肉萎缩症、心血管疾病和癌症等。

[0008] Ikaros(—IKZF”)家族是一系列锌指蛋白转录因子,其对于某些生理过程,特别是淋巴细胞发育是重要的(参见Fan,Y.和Lu,D.—The Ikaros family of zinc-finger proteins”Acta Pharmaceutica Sinica B,2016,6:513-521)。Ikaros(—IKZF1”)于1992年被首次发现(参见Georgopoulos,K.等.—Ikaros,an early lymphoid-specific transcription factor and a putative mediator for T cell commitment”Science,1992,258:802-812),并且在随后的二十年中已经鉴定了四种另外的同源物:Helios(—IKZF2”)、Aiolos(—IKZF3”)、Eos(—IKZF4”)和Pegasus(—IKZF5”) (参见John,L.B.,和Ward,A.C.The Ikaros gene family:transcriptional regulators of hematopoiesis and immunity”Mol Immunol,2011,48:1272-1278)。每个同源基因可以通过可变剪接产生几种蛋白亚型,理论上允许通过各种同源物的不同组合产生大量蛋白复合物。在该家族的成员中高度保守的是在C-末端处的一组两个Cys₂His₂锌指基序,其介导蛋白家族的各个成员之间的蛋白相互作用。在N-末端处存在多达4个锌指基序用于识别DNA序列,其中这些N-末端锌指的数目由于可变剪接而变化。没有这些N-末端锌指的亚型显示出对转录激活的显性负作用(参见Winandy,S.等.—A dominant mutation in the Ikaros gene leads to

rapid development of leukemia and lymphoma"Cell,1995,83:289-299)。

[0009] Ikaros蛋白家族的各种成员在体内的分布显著不同。Ikaros、Helios和Aiolos主要存在于淋巴样细胞及其相应的祖细胞中,其中Ikaros还在脑中检测到,并且Ikaros和Helios还在红细胞中检测到。Eos和Pegasus更广泛地散布,并且发现于骨骼肌、肝、脑和心脏中(参见Perdomo,J.等.—Eos and Pegasus,two members of the Ikaros family of proteins with distinct DNA binding activities:J Biol Chem,2000,275:38347-38354;Schmitt,C.等.—Aiolos and Ikaros:regulators of lymphocyte development, homeostasis and lymphoproliferation"Apoptosis,2002,7:277-284;Yoshida,T.和Georgopoulos,K.—Ikaros fingers on lymphocyte differentiation"Int J Hematol, 2014,100:220-229)。

[0010] 调节性T细胞(Treg)是T细胞的专门亚群,其抑制免疫应答以维持稳态、自身耐受性和自身免疫性(PMID:20672742)。Treg可以抑制T细胞增殖和细胞因子产生。存在许多Treg亚群。

[0011] Treg通过消耗IL-2、限制IL-2表达和上调CTLA4以抑制抗原呈递细胞(APC)来抑制CD4⁺和CD8⁺T细胞。Treg还产生细胞因子(IL-10、IL-35和TGF- β)以抑制效应T细胞活化,以及分泌粒酶和/或穿孔素以破坏效应细胞。此外,Treg在肿瘤微环境中由ATP产生腺苷,其可以阻止优化的T细胞活化。

[0012] Treg对攻击肿瘤或癌症的其它T细胞起拮抗作用。在癌症环境中,过量的Treg活性可阻止免疫系统破坏癌细胞。在自身免疫性疾病中,太少的Treg可允许其它自身免疫细胞攻击机体的自身组织。多发性骨髓瘤患者循环中Treg的百分比显著高于健康人,且具有高Treg的多发性骨髓瘤患者活得更短。

[0013] Treg是表达FoxP₃(叉头盒P₃)的CD4⁺T细胞亚群,FoxP₃是转录因子,其是调节T细胞发育和功能的调节途径的主要调节剂。FoxP₃是天然Treg细胞(nTreg)和适应性/诱导的T调节细胞(a/iTreg)的标志物。多项研究表明FoxP₃在癌症发展中起重要作用。

[0014] IKZF2和IKZF4选择性地Treg细胞中表达,但不在效应细胞或记忆细胞中表达。FoxP₃/IKZF4/CtBP1形成抑制Treg中的基因表达(IL2、IFN γ)并维持其抑制特征的抑制性复合物。敲低Treg中的IKZF4消除了细胞抑制免疫应答的能力并实现了部分效应子功能。Mir-17靶向IKZF4用于降解并且其过表达减少Treg的抑制活性。缺乏miR-17的Treg表现出增加的抑制。用小鼠FoxP₃反义寡核苷酸处理的同基因荷瘤小鼠显著减弱肿瘤生长。变得更清楚的是,IKZF4通过与FoxP₃相互作用在控制Treg的许多抑制功能中起关键作用。

[0015] IKZF2通过与IKZF4不同的机制调节Treg分化。表达FoxP₃的Treg中的IKZF2敲除经由STAT5(其调节FoxP₃)促进抑制特性的丧失(伴随IL-2的增加)和T效应细胞因子的表达。与IKZF4敲除类似,IKZF2敲除在炎性肠病模型中不能预防自身免疫性疾病。IKZF2在白血病干细胞中高度表达并促进白血病发生。IKZF2调节白血病干细胞中自我更新转录因子HOXA9和MYC的染色质可及性并维持表达。IKZF2通过抑制包含C/EBP基序的骨髓分化基因的可及性来抑制骨髓分化。

[0016] 与IKZF1和IKZF3不同,提示IKZF4可作为T_H1基因的正调节物。已表明IKZF4表达与T_H1基因在转录和蛋白质水平上的表达相关。因此,IKZF4在T_H1分化和功能的调节中可具有与IKZF1和IKZF3相反的作用。此外,与IKZF1和IKZF3不同,IKZF4可负调节T_H17分化。同样,

IKZF4似乎与 T_{FH} 细胞中IKZF1和IKZF3的功能相反。

[0017] IKZF2和IKZF4尚未且可能不能被常规小分子抑制剂药物选择性靶向。

[0018] 关于能够选择性降解IKZF2和/或IKZF4的药物的鉴定和使用的研究和进展很少。

[0019] Novartis在临床试验中具有IKZF2/4蛋白降解剂。参见Adcock,等,Novartis AG, WO 2020/012334; Beckwith,等,Novartis AG, WO 2020/012337; Visser,等,Novartis AG, WO 2019/038717; 和Binazzi,等,Novartis AG, WO 2020/128972。

[0020] Dana Farber Cancer Institute还在该一般领域中提交了专利申请:Gray,等, Dana-Farber Cancer Institute, WO 2020/006264; 和Verano,等, Dana Farber Cancer Institute, WO 2020/117759, 和WO 2021/087093。Bristol-Myers Squibb公司也已经提交了IKZF2降解剂,例如WO2021/101919和WO2021/194914。

[0021] Ionis Pharmaceuticals和Astra Zeneca已经报道了靶向FoxP₃并且抑制调节T细胞的免疫抑制功能并且在同基因小鼠中产生抗肿瘤作用的高亲和力寡核苷酸(AZD8701)(AACR Annual Meeting Abst5561;2018年4月)。

[0022] 由C4 Therapeutics, Inc.提交的PCT/US2019/24094和PCT/US2020/02678公开了用于降解Ikaros的羟脑苷酯结合剂(IKZF1/3)。

[0023] 由Calico Life Sciences LLC和AbbVie Inc提交的WO2021/127586描述了与各种羟脑苷酯配体共价结合的PTPN1和PTPN2配体。

[0024] 尽管进行了这些努力,仍然需要催化锌指蛋白如IKZF2和IKZF4的选择性降解的化合物用于医学治疗,包括用于治疗涉及异常细胞增殖的病症,包括肿瘤和癌症。

[0025] 发明概述

[0026] 已经发现某些三环戊二酰亚胺化合物可以降解IKZF2和/或IKZF4。此外,在某些实施方案中,相比IKZF1或IKZF3,这些三环化合物选择性地降解IKZF2和/或IKZF4。因此,提供了新的三环化合物,其可以以有效量施用于宿主,通常为人,以治疗对选择性降解IKZF2和/或IKZF4的药物有响应的医学病症,包括例如异常细胞增殖,包括癌症、炎性病症、神经变性病和自身免疫病症。本发明包括所述的IKZF2和/或IKZF4降解剂及其药学上可接受的盐以及它们的用途和制备。

[0027] 在某些实施方案中,在标准的HiBiT生物发光测定中,本发明的三环化合物对IKZF2和/或IKZF4的体外降解选择性超过IKZF1和/或IKZF3至少约1.5、2、3、5或甚至10倍。

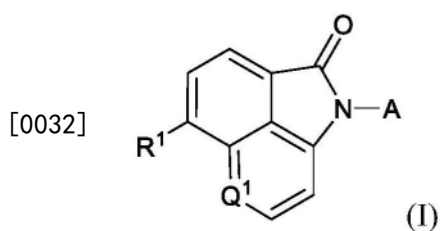
[0028] 在某些实施方案中,通过选择性降解IKZF2和/或IKZF4,本文所述的三环戊二酰亚胺或其药学上可接受的盐可用于治疗由于Treg细胞和/或降低宿主对疾病的正常免疫应答的其它相关细胞因子和介质的存在而处于免疫抑制环境中的疾病。在一个非限制性实施方案中,可以测试宿主活检的生物标志物FoxP₃或IL-10、IL-35或TGFβ的上调,以确定最佳疗法。

[0029] 本文所公开的所选化合物、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的组合物可用于治疗由IKZF2或IKZF4介导的病症,例如实体瘤如肺癌,包括小细胞肺癌或非小细胞肺癌(例如PD-1或PD-L1难治的那些)、黑色素瘤(例如PD-1或PD-L1难治的那些)、乳腺癌(包括三阴性乳腺癌)或造血系统恶性肿瘤如多发性骨髓瘤、白血病、急性髓性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓增生异常综合征或其它目标适应症。在某些实施方案中,所述癌症是具有增加的FoxP₃ CD4⁺细胞的CLL。已知Jurkat细胞(T-ALL)表达

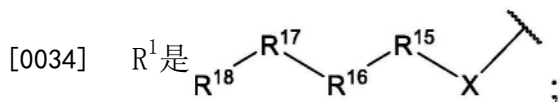
IKZF2和IKZF4,并且因此这些化合物可用于治疗T-ALL。由IKZF2或IKZF4介导的癌症的其它实例包括T细胞白血病、T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、髓样白血病、鼻咽癌、微卫星稳定的结肠直肠癌、胸腺瘤和类癌。

[0030] 在某些实施方案中,向有需要的宿主施用IKZF2和/或IKZF4的选择性降解剂与另一种活性剂(例如,检查点抑制剂、CAR-T疗法、靶向抗体、抗体药物缀合物或用于所治疗的癌症或异常细胞增殖的其他标准护理疗法)组合。在某些实施方案中,患者患有在免疫检查点抑制剂疗法上进展的癌症,具有高肿瘤负荷,超过约60或65岁或具有增加的Treg标志物数目。当与另一种治疗免疫抑制的化合物或生物制品组合使用时,其可导致CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、B细胞、NK细胞、巨噬细胞或树突细胞的活化和效应子功能增强。

[0031] 本发明提供式I化合物:



[0033] 或其药学上可接受的盐、N-氧化物、同位素衍生物或前药,其任选在药学上可接受的载体中以形成组合物;



[0035] Q^1 是CH或N;

[0036] X选自键、烷基、脂族基、杂环(其可通过环中的C和/或N键合)、芳基、杂芳基、双环、-NR²⁷-、-NR¹⁰-、-CR⁴⁰R⁴¹-、-O-、-C(O)-、-C(NR²⁷)-、-C(S)-、-S(O)-、-S(O)₂-和-S-;在化学价允许以形成稳定化合物的情况下,其每一个任选被1、2、3或4个独立选自非氢R⁴⁰的取代基取代;

[0037] R¹⁵、R¹⁶和R¹⁷在每次出现时独立选自键、烷基、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-SO₂-、-S(O)-、-C(S)-、-C(O)NR²⁷-、-NR²⁷C(O)-、-O-、-S-、-NR²⁷-、-NR¹⁰-、-C(R⁴⁰R⁴¹)-、双环、烯烃、炔烃、卤代烷基、烷氧基、芳基、杂环、脂族基、环烷基、杂脂族基和杂芳基;在化学价允许以形成稳定化合物的情况下,其每一个任选被1、2、3或4个独立选自R⁴⁰的取代基取代;并且其中R¹⁵、R¹⁶和R¹⁷中不超过两个被选择为键;

[0038] R¹⁸选自氢、卤素、氰基、-C(O)R²⁷、-C(O)OR²⁷、烷基、-C(O)NR¹⁰R²⁷、-NR²⁷C(O)R²⁷、-NR¹⁰R²⁷、-OR²⁷、-SR²⁷、烯烃、炔烃、卤代烷基、烷氧基、芳基、杂环、脂族基、杂脂族基和杂芳基;在化学价允许以形成稳定化合物的情况下,其每一个任选被1、2、3或4个独立选自R⁴⁰的取代基取代;并且其中X、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷和R¹⁸如本领域技术人员已知以组合选择以提供在使用的环境条件和所需的保存期限(例如至少约2、3、4、5或6个月或更长)下稳定的R¹部分;典型地,选择X、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷和R¹⁸使得不超过1、2或3个杂原子可以顺序连接;

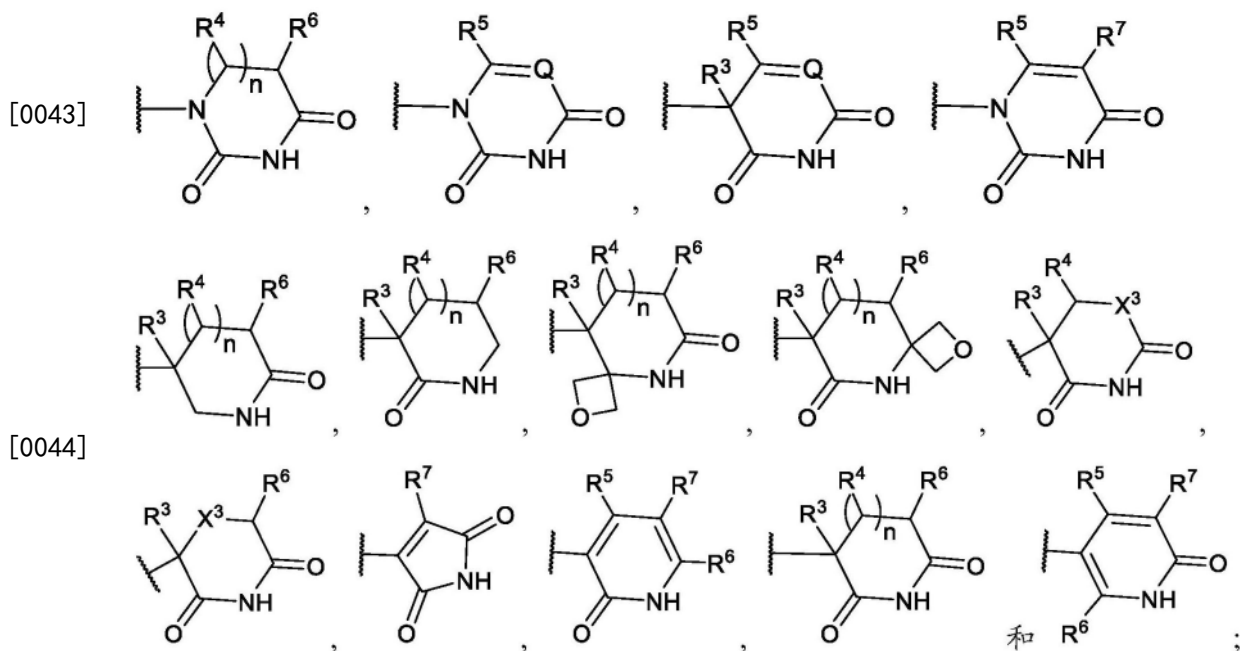
[0039] R²⁷在每次出现时独立选自氢、烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、烯烃、炔烃、芳基、杂芳基、杂环、环烷基、脂族基和杂脂族基;

[0040] R⁴⁰在每次出现时独立地选自氢、脂族基、杂脂族基、氰基、硝基、烷基、卤素(具体包

括F、Cl、Br)、卤代烷基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 和 $-NR^{10}R^{11}$;

[0041] R^{41} 是脂族基、芳基、杂芳基或氢;

[0042] A选自:



[0045] n 是0、1或2;

[0046] X^3 是 NR^{10} 、 $NR^{6'}$ 、O或S;

[0047] Q 是 CR^7 或N;

[0048] R^3 是氢、烷基、卤素或卤代烷基;

[0049] 或 R^3 和 R^6 结合以形成1或2碳连接;

[0050] 或 R^3 和 R^4 结合以形成1、2、3或4碳连接;

[0051] 或 R^3 和与 R^3 相邻的 R^4 基团结合以形成双键。

[0052] R^4 和 R^5 独立选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 和 $-NR^{10}R^{11}$;

[0053] R^6 和 R^7 独立选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 和 $-NR^{10}R^{11}$;

[0054] $R^{6'}$ 是氢、烷基或卤代烷基;

[0055] 或 R^3 和 $R^{6'}$ 结合以形成1或2碳连接。

[0056] 每个 R^{10} 和 R^{11} 独立选自氢、脂族基、烷基、卤代烷基、杂环、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-S(O)R^{12}$ 和 $-SO_2R^{12}$;

[0057] 每个 R^{12} 独立选自氢、烷基、卤代烷基、杂环、芳基、杂芳基、 $-NR^{13}R^{14}$ 和 OR^{13} ;和

[0058] 每种情况的 R^{13} 和 R^{14} 独立选自氢、烷基和卤代烷基。

[0059] 由这些组合产生的变量、取代基、实施方案和化合物的每种组合被认为是具体和单独公开的,因为如本领域技术人员所已知,这样的描述仅是为了方便说明,而不旨在仅描述化合物的属或甚至亚属,而是提供在使用的的环境条件和所需的保存期限(例如至少约2、3、4、5或6个月或更长)下为稳定化合物的下文每种物质。

[0060] 在某些实施方案中,本文所述的化合物结合羟脑苷酯,增加羟脑苷酯与IKZF2或

IKZF4之间的相互作用并导致蛋白质随后在蛋白酶体中的泛素化和降解。

[0061] 因此,在一些实施方案中,基于该发现,提供了用于治疗患有由IKZF2或IKZF4介导的病症的患者的化合物和方法,所述病症在某些实施方案中是淋巴样病症。在某些实施方案中,所述病症是白血病。在某些实施方案中,所述病症是淋巴性白血病。在某些实施方案中,所述病症是成淋巴细胞性白血病。在一些实施方案中,所述病症是血液系统恶性肿瘤,例如多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征如5q-综合征、急性成淋巴细胞性白血病、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、髓样白血病、急性髓样白血病、慢性髓样白血病或慢性淋巴细胞性白血病。在另一个实施方案中,施用本发明的所选化合物以实现免疫调节和减少血管生成。

[0062] 在其它实施方案中,呈现了用于治疗病症的化合物和方法,所述病症包括但不限于良性生长、赘生物、肿瘤、癌症、异常细胞增殖、免疫病症、炎症病症、移植物抗宿主排斥、病毒感染、细菌感染、基于淀粉样蛋白的蛋白病、蛋白病或纤维化病症。此外,下文描述可用有效量的本文所述化合物治疗的其它病症。

[0063] 在某些实施方案中,本文所述的任何化合物以约为同位素的天然丰度(即富集)的量具有至少一个所需的原子取代。

[0064] 从下文的详细描述和权利要求中,本发明的其它特征和优点将是显而易见的。

[0065] 因此,本发明包括至少以下特征:

[0066] (a) 如本文所述的式I化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物(包括氘代衍生物)或前药;

[0067] (b) 如本文所述的式I化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药,其用于治疗由IKZF2或IKZF4介导的病症;

[0068] (c) 一种治疗有需要的患者(通常为人)的方法,包括施用有效量的如本文所述的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中所述患者患有本文所述的病症,例如由IKZF2或IKZF4介导的病症;

[0069] (d) 一种治疗有需要的患者(通常为人)的方法,包括施用有效量的如本文所述的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中所述患者患有血液系统恶性肿瘤,如多发性骨髓瘤、白血病、成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、急性髓性白血病、慢性髓性白血病、霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤;

[0070] (e) 一种治疗有需要的患者(通常为人)的方法,包括施用有效量的如本文所述的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中所述患者患有实体恶性肿瘤,诸如非小细胞肺癌、小细胞肺癌、乳腺癌、黑色素瘤、前列腺癌、结肠癌、胰腺癌;或通常表现出免疫抑制环境的癌症;

[0071] (f) 一种治疗有需要的患者(通常为人)的方法,包括施用有效量的如本文所述的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中所述患者患有实体恶性肿瘤,诸如非小细胞肺癌、小细胞肺癌、乳腺癌、黑色素瘤、前列腺癌、结肠癌、胰腺癌;或通常表现出免疫抑制环境的癌症,并且其中所述患者还施用抗PD-1或抗PD-L1试剂;

[0072] (g) 有效量的如本文所述的式I化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药在治疗患有本文所述的任一种病症(包括由IKZF2或IKZF4介导的那些)的患者(通常为人)中的用途;

[0073] (h) 如本文所述的式I化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药在制备用于治疗对所述化合物敏感的医学病症的药物中的用途,如本文进一步所述;

[0074] (i) 一种制备用于治疗宿主中的本文所述的病症的药物的方法,其特征在于在制备中使用式I化合物;

[0075] (j) 如本文所述的式I化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药,其用于治疗宿主中的癌症(包括本文所述的任何癌症);

[0076] (k) 如本文所述的式I化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药在制备用于治疗癌症(包括本文所述的任何癌症)的药物中的用途;

[0077] (l) 一种制备用于治疗宿主中的癌症(包括本文所述的任何癌症)的药物的方法,其特征在于在制备中使用式I化合物;

[0078] (m) 如本文所述的式I化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药,其用于治疗宿主中的肿瘤(包括本文所述的任何肿瘤);

[0079] (n) 如本文所述的式I化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药在制备用于治疗肿瘤(包括本文所述的任何肿瘤)的药物中的用途;

[0080] (o) 一种制备用于治疗宿主中的肿瘤(包括本文所述的任何肿瘤)的药物的方法,其特征在于在制备中使用式I化合物;

[0081] (p) 如本文所述的式I化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药,其用于治疗宿主中的免疫性、自身免疫性、炎性、神经变性或纤维化病症;

[0082] (q) 如本文所述的式I化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药在制备用于治疗免疫性、自身免疫性、炎性、神经变性或纤维化病症的药物中的用途;

[0083] (r) 一种制备用于治疗宿主中的免疫性、自身免疫性、炎性、神经变性或纤维化病症的药物的方法,其特征在于在制备中使用式I化合物;

[0084] (s) 如本文所述的式I化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药,其用于治疗血液系统恶性肿瘤,如多发性骨髓瘤、白血病、成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤;

[0085] (t) 如本文所述的式I化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药,其用于治疗实体恶性肿瘤,如非小细胞肺癌、小细胞肺癌、乳腺癌、黑色素瘤、前列腺癌、结肠癌、胰腺癌;或通常表现出免疫抑制环境的癌症;

[0086] (u) 如本文所述的式I化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药在制备用于治疗血液系统恶性肿瘤如多发性骨髓瘤、白血病、成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤的药物中的用途;

[0087] (v) 一种制备用于治疗血液系统恶性肿瘤如多发性骨髓瘤、白血病、成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、急性髓性白血病、慢性髓性白血病、霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤的药物的方法;

[0088] (w) 一种药物组合物,其包含治疗宿主有效量的本文所述的式I化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药以及药学上可接受的载体或稀释剂;

[0089] (x) 如本文所述的化合物,其作为对映异构体或非对映异构体(如相关)的混合物,包括外消旋物;

[0090] (y) 如本文所述的化合物,其为对映体或非对映体(如相关)富集形式,包括分离的对映体或非对映体(即大于85、90、95、97、或99%纯);和

[0091] (z) 一种制备含有有效量的如本文所述的式I化合物的治疗产品的方法。

附图说明

[0092] 图1是显示可与中间体3-(5-溴-2-氧代苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮一起使用以添加一系列R¹基团的合成的非限制性实例的合成方案。

[0093] 图2是显示可与中间体1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-5-甲醛衍生物一起使用以官能化一系列R¹基团的合成的非限制性实例的合成方案。

[0094] 图3是本发明的IKZF2/4降解化合物的代表性式。

[0095] 发明详述

[0096] 定义

[0097] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语都具有与本发明所属领域技术人员通常所理解的相同的含义。在说明书中,单数形式也包括复数,上下文另有明确规定除外。尽管类似于或等同于本文描述的那些方法和材料均可用于本申请的实施或试验中,但下文描述了合适的方法和材料。本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献均通过引用并入本文。本文引用的参考文献不被认为是要求保护的申请的现有技术。在发生冲突的情况下,以本说明书(包括定义)为准。另外,材料、方法和实例仅是示意性的而不在限制。

[0098] 使用标准命名法描述化合物。除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语都具有与本发明所属领域技术人员通常所理解的相同的含义。

[0099] 在本文所述的每种化合物的某些实施方案中,化合物可呈外消旋物、对映异构体、对映异构体的混合物、非对映异构体、非对映异构体的混合物、互变异构体、N-氧化物或异构体的形式,如旋转异构体,除非上下文明确排除,否则就如同每一个都被明确描述。

[0100] 术语“一个/一种(a/an)”不表示数量的限制,而是表示存在至少一个所提及的项目。术语“或”指的是一和/或”。除非本文另有指示,否则值的范围的记载仅旨在用作一个单独地提及落入该范围内的每个单独的值的速记方法,并且每个单独的值并入本说明书中就好像其在本文中被一个一个单独地记载一样。所有范围的端点均包括在此范围内并可独立地组合。除非本文另有指示或与上下文明显矛盾,否则本文描述的所有方法都可以合适的顺序进行。除非另有声明,否则实例或示例性语言(例如,一如”)的使用仅旨在更好地示意本发明而不对本发明的范围构成限制。

[0101] 本发明包括本文所述的化合物,其具有原子的至少一个所需同位素取代,以高于该同位素的天然丰度的量,即富集。同位素为原子序数相同但质量数不同的原子,即质子数相同但中子数不同的原子。如果使用同位素取代,通常的取代是至少一个氘取代氢。

[0102] 更一般地,可结合到本发明的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、氟和氯的同位素,分别如²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、¹⁸F、³⁵S和³⁶Cl。在一个非限制性实施方案中,同位素标记的化合物可用于代谢研究(用例如¹⁴C)、反应动力学研究(用例如²H或³H)、检测或成像技术如正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机断层扫描(SPECT),包括药物或底物组织分布测定,或用于患者的放射治疗。此外,本发明化合物中存在的任何氢原子可

被¹⁸F原子取代,该取代对于PET和SPECT研究可能特别理想。本发明的同位素标记的化合物及其前药通常可通过实施方案中或实施例中公开的程序和下文所述的制备方法通过用容易获得的同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备。

[0103] 作为一般实例而非限制,氢的同位素,例如氘(²H)和氚(³H)可用于所述结构中实现所需结果的任何地方。可替代地或另外地,可以使用碳的同位素,例如¹³C和¹⁴C。

[0104] 同位素取代,例如氘取代,可以是部分的或完全的。部分氘取代指的是至少一个氢被氘取代。在某些实施方案中,在任何目标位置处一种同位素以90、95或99%或更多地富集于该同位素。在一个非限制性实施方案中,氘以90、95或99%富集于所需的位置处。

[0105] 在一个非限制性实施方案中,可在本文所述的任何化合物中提供氘原子对氢原子的取代。例如,当任何基团为或含有(例如通过取代)甲基、乙基或甲氧基时,烷基残基可以是氘代的(在非限制性实施方案中,CDH₂、CD₂H、CD₃、CH₂CD₃、CD₂CD₃、CHDCH₂D、CH₂CD₃、CHDCHD₂、OCDH₂、OCD₂H或OCD₃等)。在某些其他实施方案中,当两个取代基组合形成环时,未取代的碳可以是氘代的。在某些实施方案中,至少一个氘位于具有在化合物体内代谢期间断裂的键的原子上,或者是远离代谢键的一个、两个或三个原子(例如,其可称为α、β或γ,或伯、仲或叔同位素效应)。

[0106] 本发明的化合物可与溶剂(包括水)形成溶剂化物。因此,在一个非限制性实施方案中,本发明包括本文所述的化合物的溶剂化形式。术语“溶剂化物”是指本发明的化合物(包括其盐)与一种或多种溶剂分子的分子复合物。溶剂的非限制性实例为水、乙醇、异丙醇、二甲基亚砜、丙酮和其他常见的有机溶剂。术语“水合物”是指包含本发明的化合物和水的分子复合物。根据本发明的药学上可接受的溶剂化物包括其中溶剂可被同位素取代(例如,D₂O、d₆-丙酮、d₆-DMSO)的那些。溶剂化物可呈液体或固体形式。

[0107] 不在两个字母或符号之间的破折号(“-”)用于指示取代基的连接点。例如,-(C=O)NH₂通过酮(C=O)基团的碳连接。

[0108] “烷基”为支链或直链饱和脂族烃基团。在一个非限制性实施方案中,烷基基团含有1至约12个碳原子,更通常1至约6个碳原子或1至约4个碳原子。在一个非限制性实施方案中,烷基含有1至约8个碳原子。在某些实施方案中,烷基为C₁-C₂、C₁-C₃、C₁-C₄、C₁-C₅或C₁-C₆。如本文所用的特定范围指示具有所述范围的每一成员的烷基基团,所述范围的每一成员被描述为独立的物质。例如,如本文所用的术语C₁-C₆烷基指示具有1、2、3、4、5或6个碳原子的直链或支链烷基基团并且旨在意指这些中的每一个被描述为独立的物质。例如,如本文所用的术语C₁-C₄烷基指示具有1、2、3或4个碳原子的直链或支链烷基基团并且旨在意指这些中的每一个被描述为独立的物质。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、叔戊基、新戊基、正己基、2-甲基戊烷、3-甲基戊烷、2,2-二甲基丁烷和2,3-二甲基丁烷。

[0109] “烯基”是具有一个或多个碳-碳双键的直链或支链脂族烃基团,所述碳-碳双键可存在于沿链的稳定点处。如本文所用的特定范围指示具有所述范围的每一成员的烯基基团,所述范围的每一成员被描述为独立的物质,如上文针对烷基部分所描述。在一个非限制性实施方案中,烯基含有2至约12个碳原子,更通常2至约6个碳原子或2至约4个碳原子。在某些实施方案中,烯基是C₂、C₂-C₃、C₂-C₄、C₂-C₅或C₂-C₆。烯基基团的实例包括但不限于乙烯基、丙烯基、烯丙基、丙烯基、丁烯基和4-甲基丁烯基。术语“烯基”还体现了一顺式”和一反

式”烯基几何形状,或替代地,“E”和“Z”烯基几何形状。术语“烯基”还包括具有至少一个不饱和点的环烷基或碳环基团。

[0110] “炔基”为具有一个或多个碳-碳三键的支链或直链脂族烃基团,所述碳-碳三键可出现在沿链的任何稳定点处。如本文所用的特定范围指示具有所述范围的每一成员的炔基基团,所述范围的每一成员被描述为独立的物质,如上文针对烷基部分所描述。在一个非限制性实施方案中,炔基含有2至约12个碳原子,更通常2至约6个碳原子或2至约4个碳原子。在某些实施方案中,炔基是 C_2 、 C_2-C_3 、 C_2-C_4 、 C_2-C_5 或 C_2-C_6 。炔基的实例包括但不限于乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基和5-己炔基。

[0111] “卤代”和“卤素”独立地是氟、氯、溴或碘。

[0112] “卤代烷基”为被1个或多个上述卤素原子、至多最大许可卤素原子数所取代的支链或直链烷基基团。卤代烷基的实例包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基和二氯丙基。“全卤代烷基”意指所有氢原子均被替换为卤素原子的烷基基团。实例包括但不限于三氟甲基和五氟乙基。

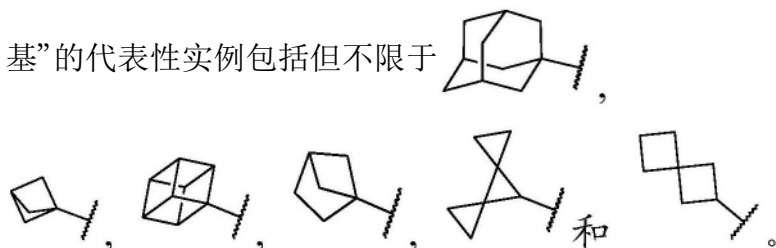
[0113] 如本文所用,“芳基”是指在芳族环系(“ C_{6-14} 芳基”)中提供有6-14个环碳原子和零个杂原子的单环状或多环状(例如,双环状或三环状) $4n+2$ 芳族环系(例如,在环状阵列中共用6、10或14个 π 电子)的基团。在一些实施方案中,芳基基团具有6个环碳原子(“ C_6 芳基”;例如,苯基)。在一些实施方案中,芳基基团具有10个环碳原子(“ C_{10} 芳基”;例如,萘基如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方案中,芳基基团具有14个环碳原子(“ C_{14} 芳基”;例如,蒽基)。“芳基”还包括其中如上文定义的芳基环与一个或多个环烷基或杂环基团耦合的环系,其中连接基团或连接点位于芳基环上,并且在这种情况下,碳原子数仍然指定芳基环系中的碳原子数。一个或多个耦合的环烷基或杂环基团可以是4至7元饱和或部分不饱和环烷基或杂环基团。

[0114] “芳基烷基”是指被如本文定义的芳基取代的如本文定义的烷基或被如本文定义的烷基取代的如本文定义的芳基。

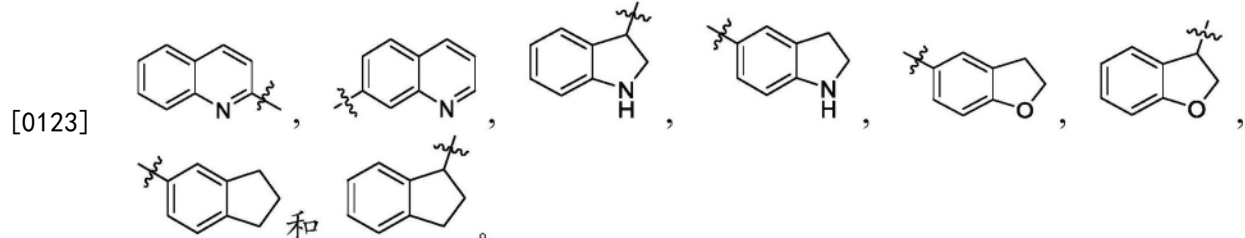
[0115] 术语“杂环”表示饱和和部分饱和的含杂原子的环基团,其中存在1、2、3或4个独立选自氮、硫、硼、有机硅和氧的杂原子。杂环可包含单环3-10元环以及5-16元双环环系(其可包括桥接、稠合和螺-稠合双环环系)。其不包括含有-O-O-、-O-S-或-S-S-部分的环。饱和杂环基团的实例包括含有1至4个氮原子的饱和3至6元杂单环基团[例如吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、吡咯啉基、哌嗪基];含有1至2个氧原子和1至3个氮原子的饱和3至6元杂单环基团[例如吗啉基];含有1至2个硫原子和1至3个氮原子的饱和3至6元杂单环基团[例如噻唑烷基]。部分饱和的杂环基团的实例包括但不限于二氢噻吩基、二氢吡喃基、二氢呋喃基和二氢噻唑基。部分饱和的和饱和的杂环基团的实例包括但不限于吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、吡咯啉基、吡唑烷基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、噻唑烷基、二氢噻吩基、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烷基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、异色满基、色满基、1,2-二氢喹啉基、1,2,3,4-四氢-异喹啉基、1,2,3,4-四氢-喹啉基、2,3,4,4a,9,9a-六氢-1H-3-氮杂-茛基、5,6,7-三氢-1,2,4-三唑并[3,4-a]异喹啉基、3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪基、苯并[1,4]二噁烷基、2,3-二氢-1H-1 λ^1 -苯并[d]异噻唑-6-基、二氢吡喃

基”)。示例性的 C_{3-6} 环烷基包括但不限于环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)等。示例性的 C_{3-8} 环烷基包括但不限于上述 C_{3-6} 环烷基以及环庚基(C_7)、环庚烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、环辛烯基(C_8)等。示例性的 C_{3-10} 环烷基包括但不限于上述 C_{3-8} 环烷基以及环壬基(C_9)、环壬烯基(C_9)、环癸基(C_{10})、环癸烯基(C_{10})等。如前述实例所示,在某些实施方案中,环烷基可为饱和的或可包含一个或多个碳-碳双键。术语“环烷基”还包括环系统,其中如上定义的环境基环与一个杂环、芳基或杂芳基环稠合,其中连接点在环境基环上,并且在这种情况下,碳数继续表示碳环系统中的碳数。术语“环烷基”还包括环系统,其中如上定义的环境基环具有螺环杂环、芳基环或杂芳基环,其中连接点在环境基环上,并且在这种情况下,碳数继续表示碳环系统中的碳原子数。术语“环烷基”还包括在非芳族环中含有5至14个碳原子和零个杂原子的双环或多环稠合、桥连或螺环系统。环烷基

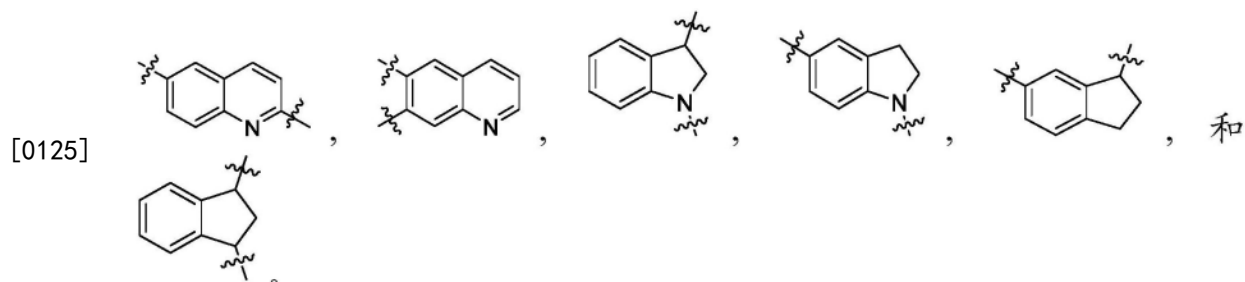
基”的代表性实例包括但不限于



[0122] 术语“双环”是指其中两个环稠合在一起并且每个环独立地选自碳环、杂环、芳基和杂芳基的环系统。双环的非限制性实例包括:



[0124] 当术语“双环”在二价残基如 R^{15} 、 R^{16} 或 R^{17} 的上下文中使用时,连接点可以在不同的环上或在相同的环上。在某些实施方案中,两个连接点都在同一个环上。在某些实施方案中,两个连接点都在不同的环上。双环的非限制性实例包括:



[0126] “剂型”是指活性剂的给药单位。剂型的实例包括片剂、胶囊剂、注射剂、混悬剂、液体剂、乳剂、植入剂、颗粒剂、球剂、乳膏剂、软膏剂、栓剂、可吸入剂型、透皮剂型、口腔、舌下、局部、凝胶、粘膜等。剂型”还可包括植入物,例如光学植入物。

[0127] 如本文所用,“内源性”是指来自生物体、细胞、组织或系统或在生物体、细胞、组织或系统内部产生的任何材料。

[0128] 如本文所用,术语“外源的”是指从生物体、细胞、组织或系统引入或产生于生物

体、细胞、组织或系统之外的任何材料。

[0129] 如本文所用,术语“调节”是指在没有治疗或化合物的情况下与个体的反应水平相比介导个体的反应水平的可检测增加或减少,和/或与其他方面相同但未治疗的个体的反应水平进行比较。该术语包括扰乱和/或影响天然信号或反应,从而在个体、优选人中介导有益的治疗反应。

[0130] 化合物的一肠胃外”给药包括例如皮下(s.c.)、静脉内(i.v.)、肌肉内(i.m.)或胸骨内注射,或输注技术。

[0131] 如本文所用,“一药物组合物”是包含至少一种活性剂如本文所述的选定活性化合物和至少一种其他物质如载体的组合物。“一药物组合”是至少两种活性剂的组合,它们可以组合在单一剂型中或一起提供在单独的剂型中,并附有活性剂被一起用于治疗本文所述的任何疾病的说明。

[0132] 如本文所用,“一药学上可接受的盐”是所公开的化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其无机和有机、酸或碱加成盐而被修饰,其具有生物学上可接受的无毒性。本发明化合物的盐可以通过常规化学方法从含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,此类盐可以通过将这些化合物的游离酸形式与化学计量量的适当碱(例如Na、Ca、Mg或K的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等)反应,或通过使这些化合物的游离碱形式与化学计量量的适当酸反应来制备。此类反应通常在水或有机溶剂中或在两者的混合物中进行。通常,在可行的情况下,典型的非水介质如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。本发明化合物的盐还包括化合物和化合物盐的溶剂化物。

[0133] 药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基的无机或有机酸盐如胺;酸性残基的碱金属盐或有机盐如羧酸;诸如此类。药学上可接受的盐包括常规的无毒盐和由例如无毒无机酸或有机酸形成的母体化合物的季铵盐。例如,常规的无毒酸盐包括衍生自无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等的那些;以及由有机酸如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、帕莫酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸、羟乙磺酸、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$,其中n为0-4等,或使用产生相同抗衡离子的不同酸。可以在例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,Mack Publishing Company,Easton,Pa.,第1418(1985)页中找到其他合适盐的列表。

[0134] 术语“载体”是指使用或递送活性剂的稀释剂、赋形剂或载体。

[0135] “一药学上可接受的赋形剂”是指可用于制备药物组合物/组合的赋形剂,该药物组合物/组合通常是安全的,并且在生物学上或其他方面均不适合施用于宿主,通常是人。在某些实施方案中,使用可用于兽医用途的赋形剂。

[0136] “一患者”或“一宿主”或“一个体”是需要治疗本文具体描述的任何病症的人类或非人类动物。通常,宿主是人类。“一宿主”可替代地指例如哺乳动物、灵长类动物(例如人)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠、鱼、鸟等。

[0137] 本发明的药物组合物/组合的“一治疗有效量”是指当给予宿主时有效提供治疗益处例如症状的改善或疾病本身的减轻或减轻的量。

[0138] 在某些实施方案中,“一前药”是在体内(例如在哺乳动物或人中)代谢或化学转化为母体分子的母体分子的形式。前药的非限制性实例包括酯、酰胺(例如伯胺或仲胺)、碳酸

酯、氨基甲酸酯、磷酸酯、缩酮、亚胺、噁唑烷和噻唑烷。前药可设计以在pH改变时(例如在胃或肠中)或在酶(例如酯酶或酰胺酶)的作用下释放母体分子。

[0139] 在某些实施方案中,一稳定的”意指小于10%、5%、3%或1%的化合物在环境条件下降解以及至少3、4、5或6个月的保存期限。在某些实施方案中,在环境条件下储存的化合物在约室温下储存并暴露于空气和小于约40%、50%、60%或70%的相对湿度。在某些实施方案中,在环境条件下储存的化合物在约室温下在惰性气体(如氩气或氮气)下储存。通常,本文所述的部分不具有多于一个或两个彼此直接结合的杂原子,除非该部分是杂芳族的。

[0140] 贯穿本公开,本发明的各个方面可以以范围格式呈现。应当理解,范围格式的描述仅仅是为了方便,不应理解为对本发明范围的限制。应该认为对范围的描述已经具体公开了所有可能的子范围以及该范围内的各个数值。例如,对诸如从1到6的范围的描述应被认为具有具体公开的子范围,例如从1到3、从1到4、从1到5、从2到4、从2到6、从3到6等,以及该范围内的单个数字,例如1、2、2.7、3、4、5、5.3和6。无论范围的广度如何,这都适用。

[0141] II. 本发明的化合物

[0142] “烷基”的实施方案

[0143] 在某些实施方案中,一烷基”是 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_9 烷基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_7 烷基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_2 烷基。

[0144] 在某些实施方案中,一烷基”具有一个碳。

[0145] 在某些实施方案中,一烷基”具有两个碳。

[0146] 在某些实施方案中,一烷基”具有三个碳。

[0147] 在某些实施方案中,一烷基”具有四个碳。

[0148] 在某些实施方案中,一烷基”具有五个碳。

[0149] 在某些方案中,一烷基”具有六个碳。

[0150] 一烷基”的非限制性实例包括:甲基、乙基、丙基、丁基、戊基和己基。

[0151] 一烷基”的其他非限制性实例包括:异丙基、异丁基、异戊基和异己基。

[0152] 一烷基”的其他非限制性实例包括:仲丁基、仲戊基和仲己基。

[0153] 一烷基”的其他非限制性实例包括:叔丁基、叔戊基和叔己基。

[0154] 一烷基”的其他非限制性实例包括:新戊基、3-戊基和活性戊基。

[0155] “卤代烷基”的实施方案

[0156] 在某些实施方案中,一卤代烷基”是 C_1 - C_{10} 卤代烷基、 C_1 - C_9 卤代烷基、 C_1 - C_8 卤代烷基、 C_1 - C_7 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_5 卤代烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基和 C_1 - C_2 卤代烷基。

[0157] 在某些实施方案中,一卤代烷基”具有一个碳。

[0158] 在某些实施方案中,一卤代烷基”具有一个碳和一个卤素。

[0159] 在某些实施方案中,一卤代烷基”具有一个碳和两个卤素。

[0160] 在某些实施方案中,一卤代烷基”具有一个碳和三个卤素。

[0161] 在某些实施方案中,一卤代烷基”具有两个碳。

[0162] 在某些实施方案中,一卤代烷基”具有三个碳。

[0163] 在某些实施方案中,一卤代烷基”具有四个碳。

[0164] 在某些实施方案中,一卤代烷基”具有五个碳。

[0165] 在某些实施方案中,一卤代烷基”具有六个碳。

[0166] 一卤代烷基”的非限制性实例包括:, , 和 。

[0167] 一卤代烷基”的其他非限制性实例包括:, , ,
, , , , , , , 和 。

[0168] 一卤代烷基”的其他非限制性实例包括:, , 和 。

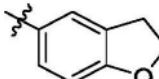
[0169] 一卤代烷基”的其他非限制性实例包括:, , 和 。

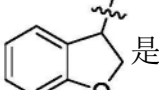
[0170] “芳基”的实施方案

[0171] 在某些实施方案中,一芳基”是6碳芳族基团(苯基)。

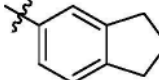
[0172] 在某些实施方案中,一芳基”是10碳芳族基团(萘基)。

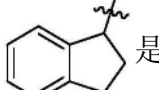
[0173] 在某些实施方案中,一芳基”是稠合至杂环的6碳芳族基团,其中连接点是芳环。一芳基”的非限制性实例包括二氢吡咯、四氢喹啉、四氢异喹啉和二氢苯并呋喃,其中每个基团的连接点在芳环上。

[0174] 例如,是一芳基”基团。

[0175] 然而,是一杂环”基团。

[0176] 在某些实施方案中,一芳基”是稠合至环烷基的6碳芳族基团,其中连接点是芳环。一芳基”的非限制性实例包括二氢茚和四氢萘,其中每个基团的连接点在芳环上。

[0177] 例如,是一芳基”基团。

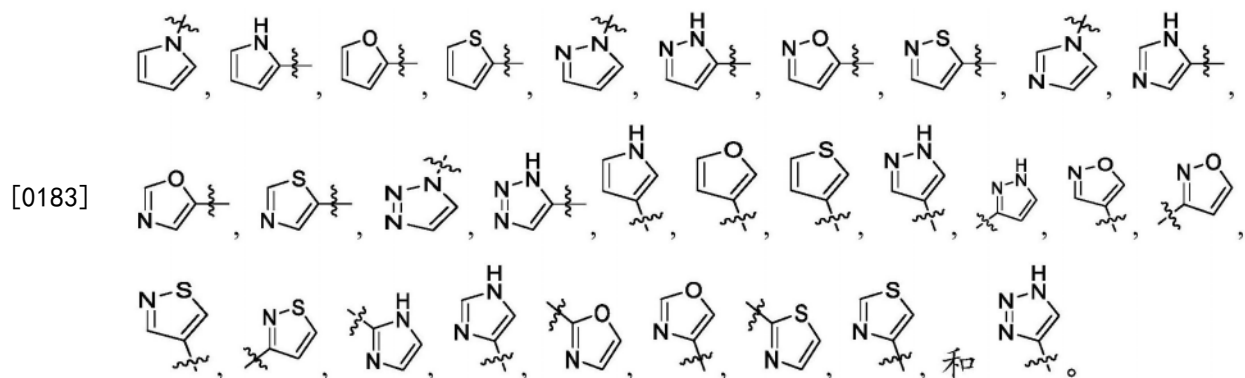
[0178] 然而,是一环烷基”基团。

[0179] “杂芳基”的实施方案

[0180] 在某些实施方案中,一杂芳基”是含有1、2、3或4个氮原子的5元芳族基团。

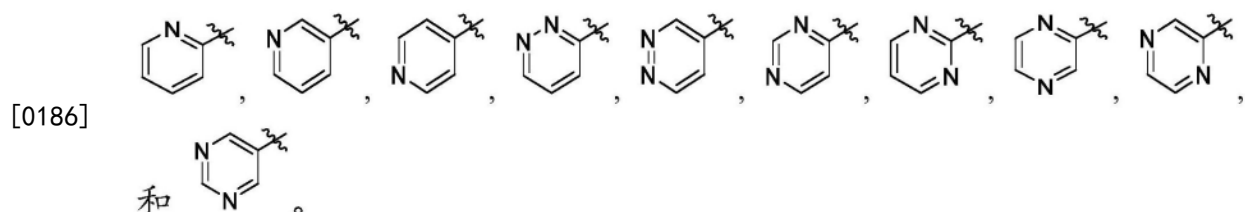
[0181] 5元一杂芳基”的非限制性实例包括吡咯、呋喃、噻吩、吡啶、咪唑、三唑、四唑、异噻唑、噁唑、噁二唑、噁三唑、异噻唑、噻唑、噻二唑和噻三唑。

[0182] 5元一杂芳基”基团的其他非限制性实例包括:



[0184] 在某些实施方案中，“一杂芳基”是含有1、2或3个氮原子的6元芳族基团（即吡啶基、哒嗪基、三嗪基、嘧啶基和吡嗪基）。

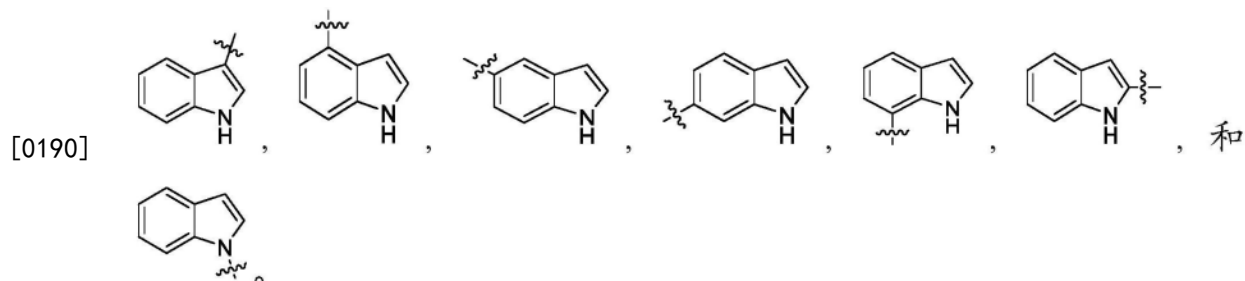
[0185] 具有1或2个氮原子的6元“一杂芳基”基团的非限制性实例包括：



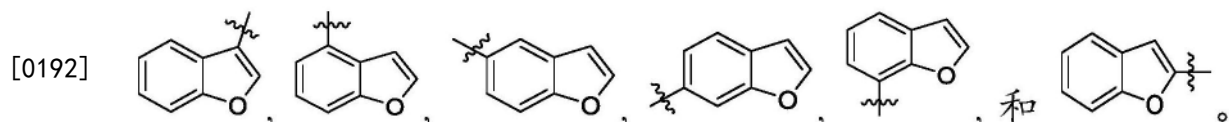
[0187] 在某些实施方案中，“一杂芳基”是含有1或2个选自氮、氧和硫的原子的9元双环芳族基团。

[0188] 双环的“一杂芳基”的非限制性实例包括吲哚、苯并呋喃、异吲哚、吲唑、苯并咪唑、氮杂吲哚、氮杂吲唑、嘌呤、异苯并呋喃、苯并噻吩、苯并异噻唑、苯并噻唑和苯并噻吩。

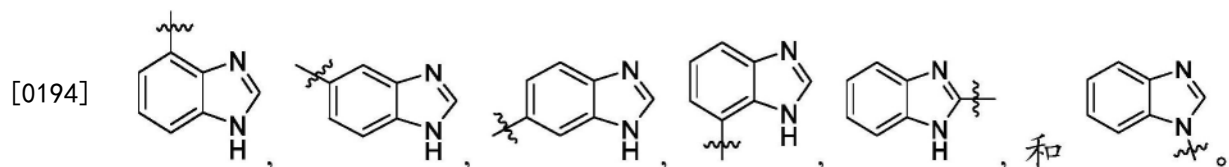
[0189] 双环的“一杂芳基”基团的其他非限制性实例包括：



[0191] 双环的“一杂芳基”基团的其他非限制性实例包括：



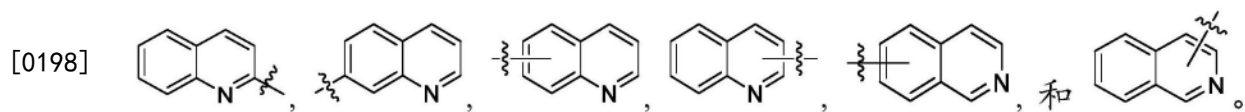
[0193] 双环的“一杂芳基”基团的其他非限制性实例包括：



[0195] 在某些实施方案中，“一杂芳基”是含有1或2个选自氮、氧和硫的原子的10元双环芳族基团。

[0196] 双环的一杂芳基”的非限制性实例包括喹啉、异喹啉、喹喔啉、酞嗪、喹唑啉、肉啉和蔡啶。

[0197] 双环的一杂芳基”的其他非限制性实例包括：



[0199] “环烷基”的实施方案

[0200] 在某些实施方案中，“一环烷基”是 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_5 环烷基、 C_3 - C_4 环烷基、 C_4 - C_8 环烷基、 C_5 - C_8 环烷基或 C_6 - C_8 环烷基。

[0201] 在某些实施方案中，“一环烷基”具有三个碳。

[0202] 在某些实施方案中，“一环烷基”具有四个碳。

[0203] 在某些实施方案中，“一环烷基”具有五个碳。

[0204] 在某些实施方案中，“一环烷基”具有六个碳。

[0205] 在某些实施方案中，“一环烷基”具有七个碳。

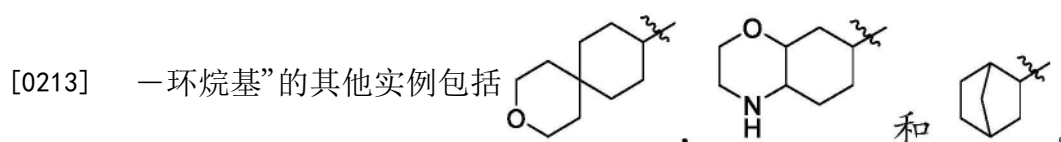
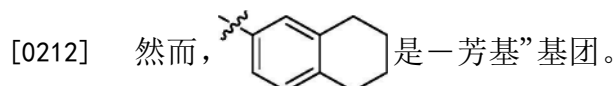
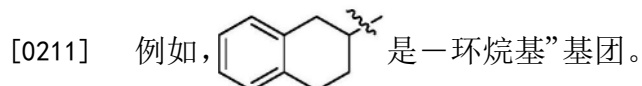
[0206] 在某些实施方案中，“一环烷基”具有八个碳。

[0207] 在某些实施方案中，“一环烷基”具有九个碳。

[0208] 在某些实施方案中，“一环烷基”具有十个碳。

[0209] “一环烷基”的非限制性实例包括：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基和环癸基。

[0210] “一环烷基”的其他非限制性实例包括二氢茚和四氢萘，其中每个基团的连接点在环烷基环上。



[0214] “杂环”的实施方案

[0215] 在某些实施方案中，“一杂环”是指具有一个氮和3、4、5、6、7或8个碳原子的环状环。

[0216] 在某些实施方案中，“一杂环”是指具有一个氮和一个氧以及3、4、5、6、7或8个碳原子的环状环。

[0217] 在某些实施方案中，“一杂环”是指具有两个氮和3、4、5、6、7或8个碳原子的环状环。

[0218] 在某些实施方案中，“一杂环”是指具有一个氧和3、4、5、6、7或8个碳原子的环状环。

[0219] 在某些实施方案中，“一杂环”是指具有一个硫和3、4、5、6、7或8个碳原子的环状环。

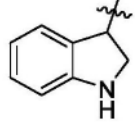
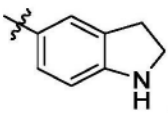
[0220] “一杂环”的非限制性实例包括氮丙啶、环氧乙烷、硫杂环丁烷、氮杂环丁烷、1,3-二氮杂环丁烷、氧杂环丁烷和硫杂环丁烷。

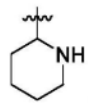
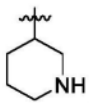
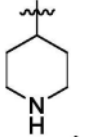
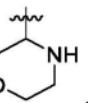
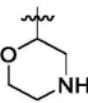
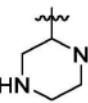
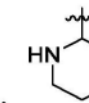
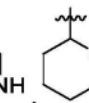
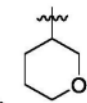
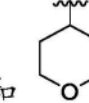
[0221] “一杂环”的其他非限制性实例包括吡咯烷、3-吡咯啉、2-吡咯啉、吡唑烷和咪唑烷。

[0222] “一杂环”的其他非限制性实例包括四氢呋喃、1,3-二氧戊环、四氢噻吩、1,2-氧杂硫杂环戊烷和1,3-氧杂硫杂环戊烷。

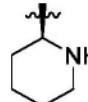
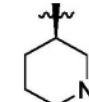
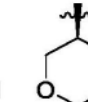
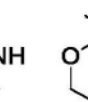
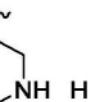
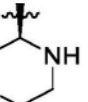
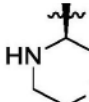
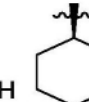
[0223] “一杂环”的其他非限制性实例包括哌啶、哌嗪、四氢吡喃、1,4-二噁烷、噻烷、1,3-二噻烷、1,4-二噻烷、吗啉和硫代吗啉。

[0224] “一杂环”的其他非限制性实例包括二氢吡咯、四氢喹啉、四氢异喹啉和二氢苯并呋喃,其中每个基团的连接点在杂环上。

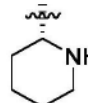
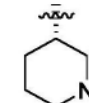
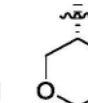
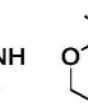
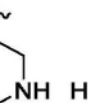
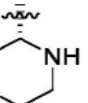
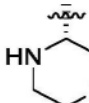
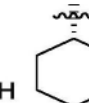
[0225] 例如,  是“一杂环”基团。然而,  是“芳基”基团。“一杂环”的非限制性实例还包括:

[0226] , , , , , , , ,  和 .

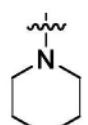
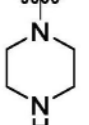
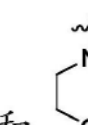
[0227] “一杂环”的其他非限制性实例包括:

[0228] , , , , , , , 和 .

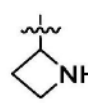
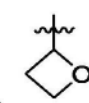
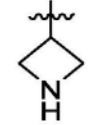
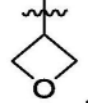
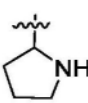
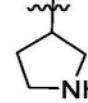
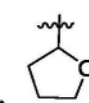
[0229] “一杂环”的其他非限制性实例包括:

[0230] , , , , , , , 和 .

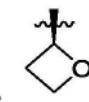
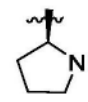
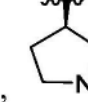
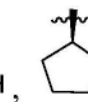
[0231] “一杂环”的非限制性实例还包括:

[0232] , , 和 .

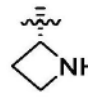
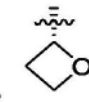
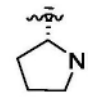
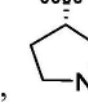
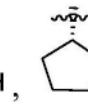
[0233] “一杂环”的非限制性实例还包括:

[0234] , , , , , , , 和 .

[0235] “一杂环”的其他非限制性实例包括:

[0236] , , , , , 和 .

[0237] “一杂环”的其他非限制性实例包括:

[0238] , , , , , 和 .

[0239] 任选的取代基

[0240] 在某些实施方案中,本文所述的可被1、2、3或4个取代基取代的部分被一个取代基取代。

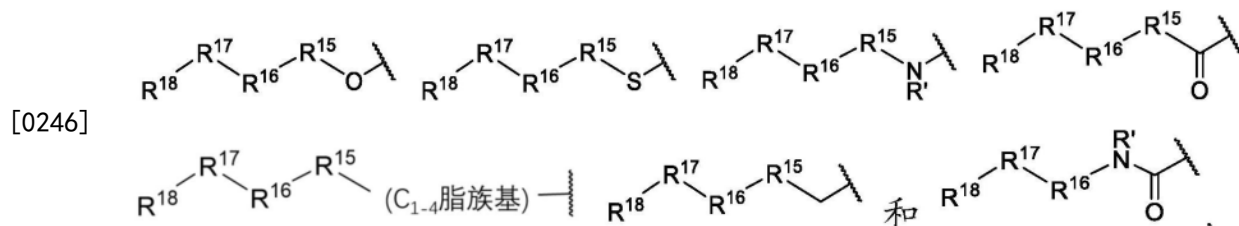
[0241] 在某些实施方案中,本文所述的可被1、2、3或4个取代基取代的部分被两个取代基取代。

[0242] 在某些实施方案中,本文所述的可被1、2、3或4个取代基取代的部分被三个取代基取代。

[0243] 在某些实施方案中,本文所述的可被1、2、3或4个取代基取代的部分被四个取代基取代。

[0244] R^1 的实施方案

[0245] 在某些实施方案中, R^1 选自:



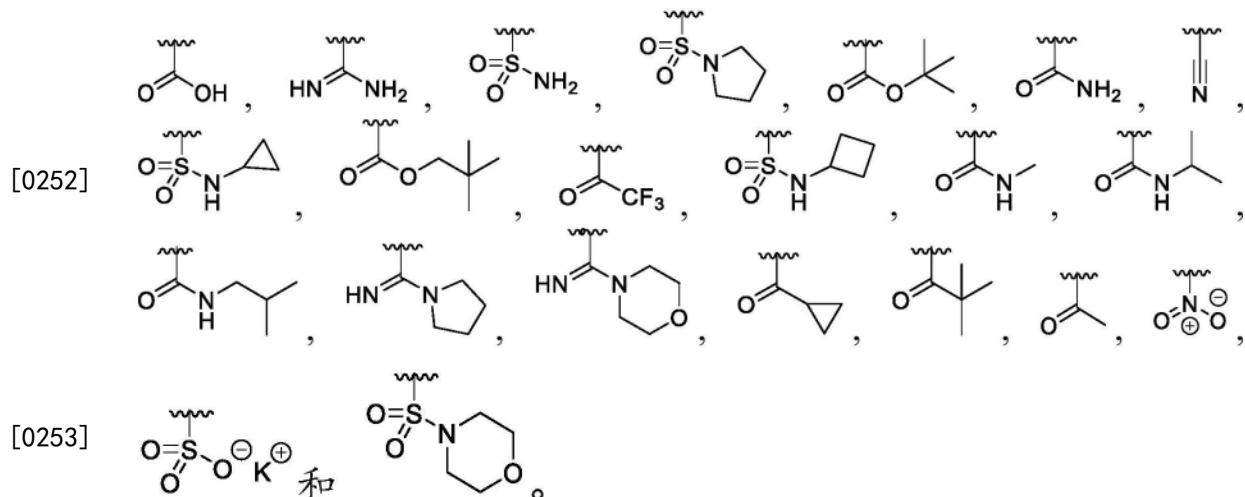
[0247] 其中每个 R' 独立选自氢、烷基、卤代烷基、芳基、杂环和杂芳基。

[0248] 在某些实施方案中, R^1 是任选被1或2个选自 R' 的取代基取代的杂环基团。

[0249] 在某些实施方案中, R^1 是具有一个或两个氮原子的6元杂环基团。

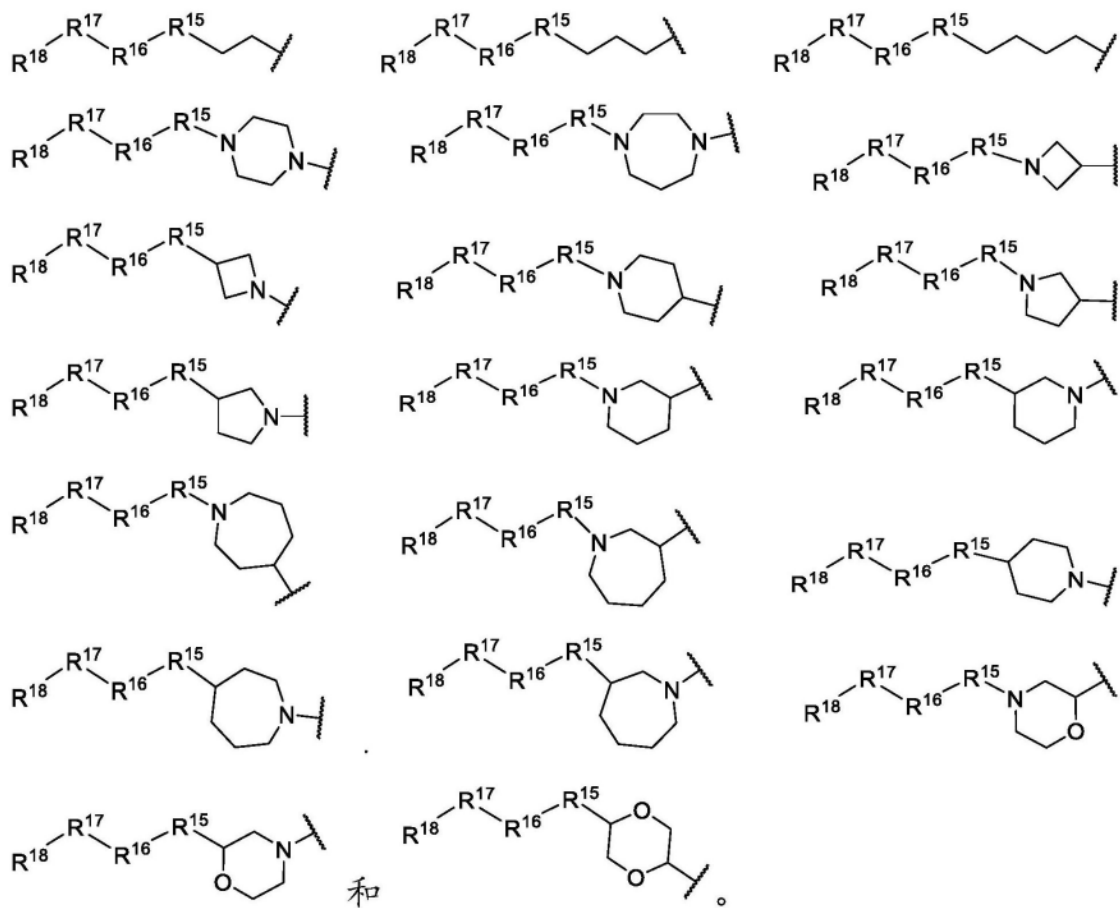
[0250] 在某些实施方案中, R^1 是具有一个或两个氧原子的6元杂环基团。

[0251] 在某些实施方案中, R^1 选自:

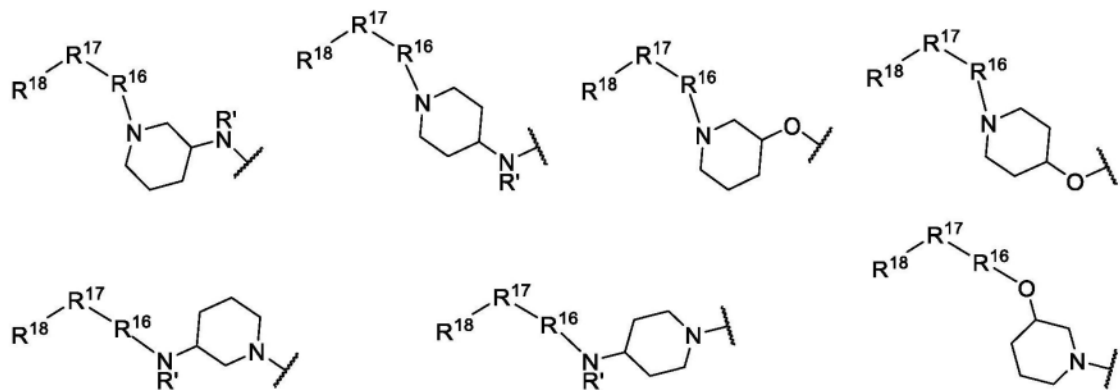


[0254] 在某些实施方案中, R^1 选自:

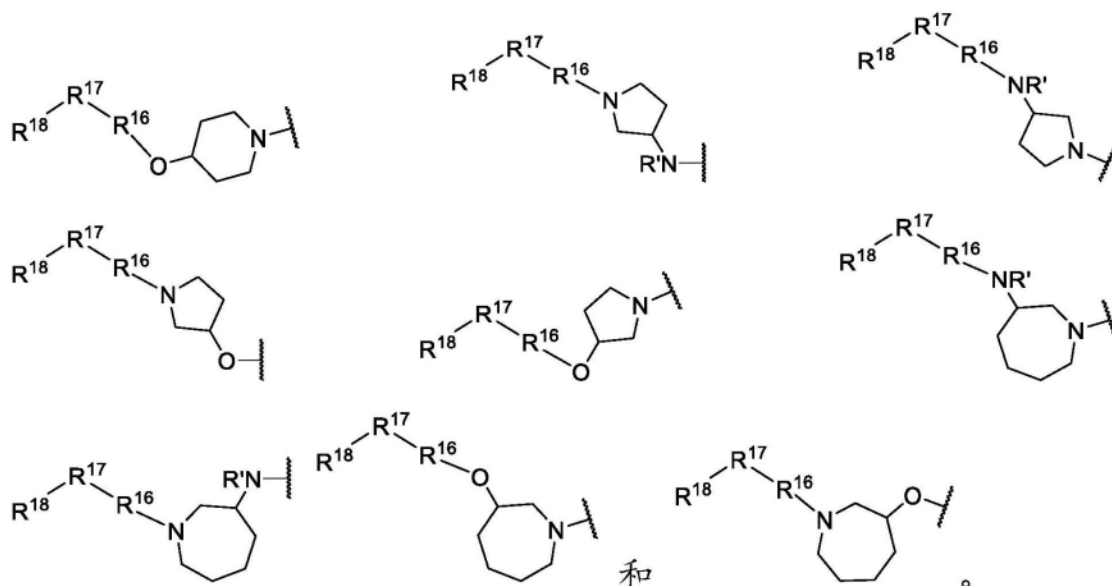
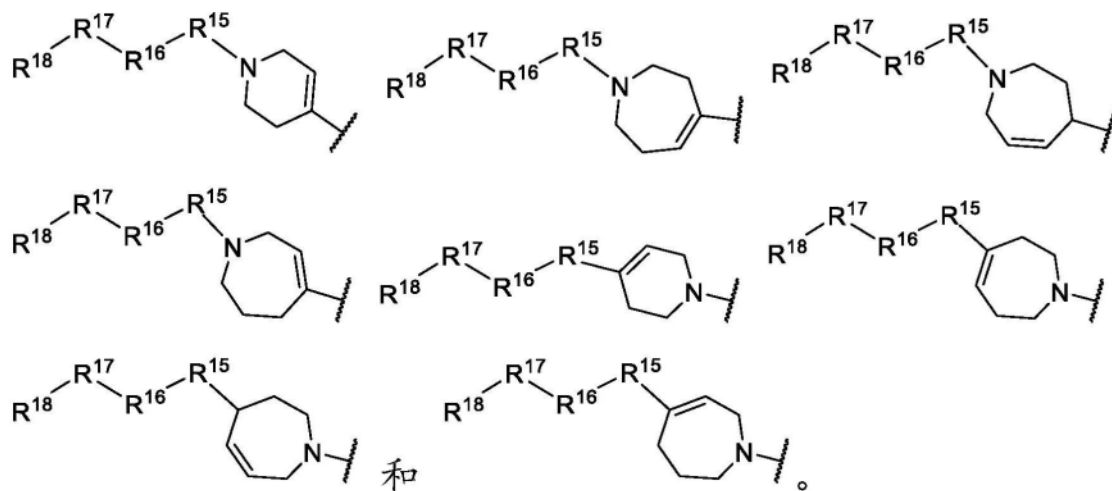
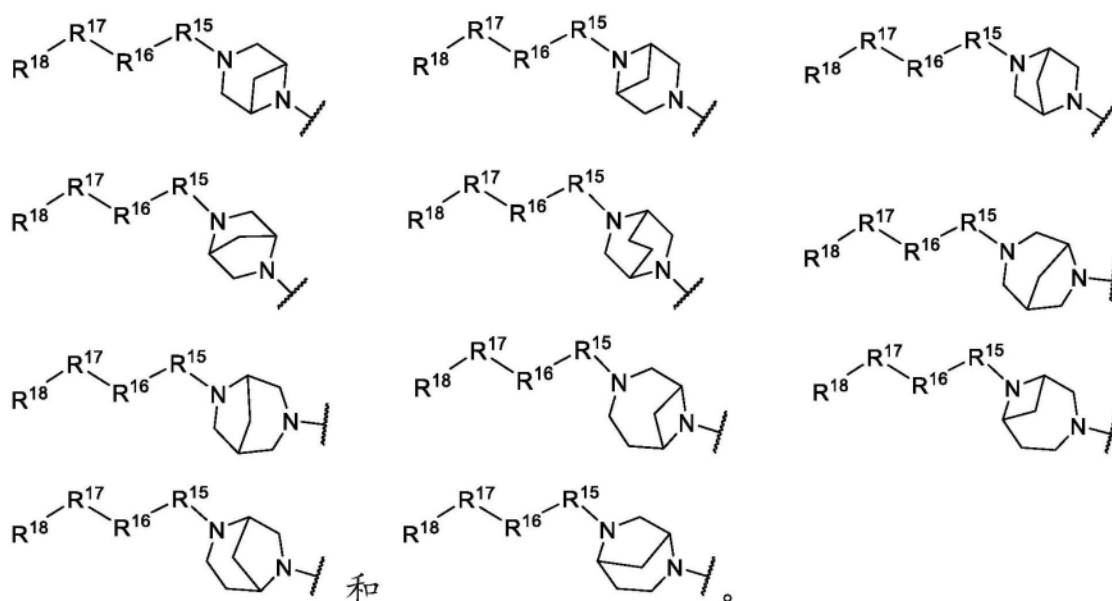
[0255]

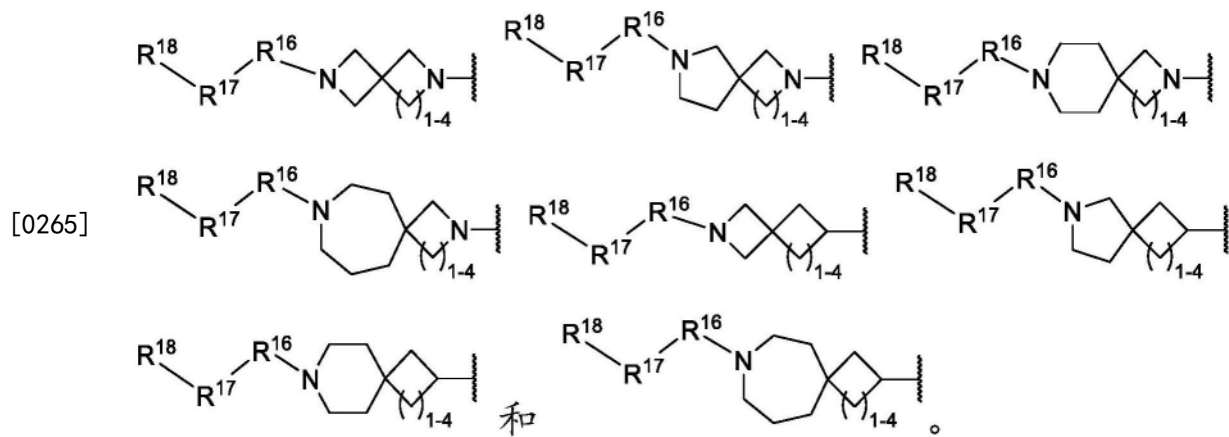
[0256] 在某些实施方案中, R¹选自:

[0257]

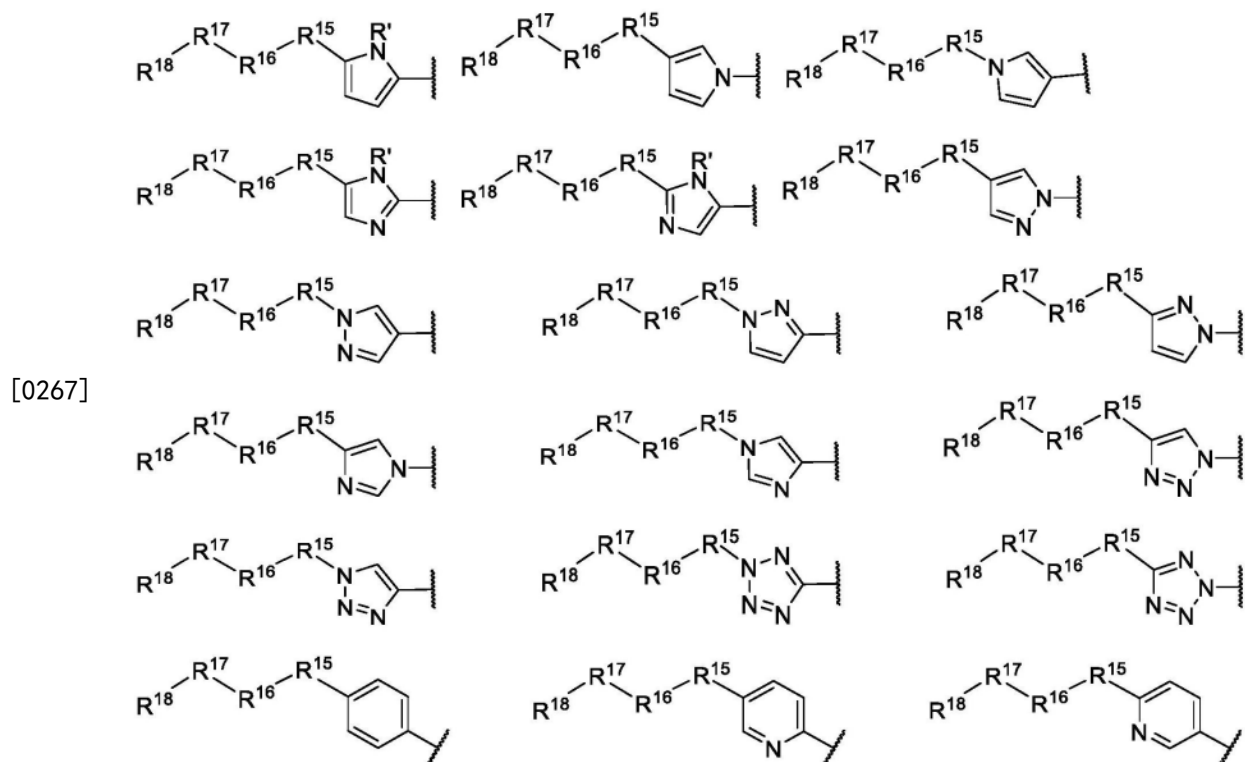


[0258]

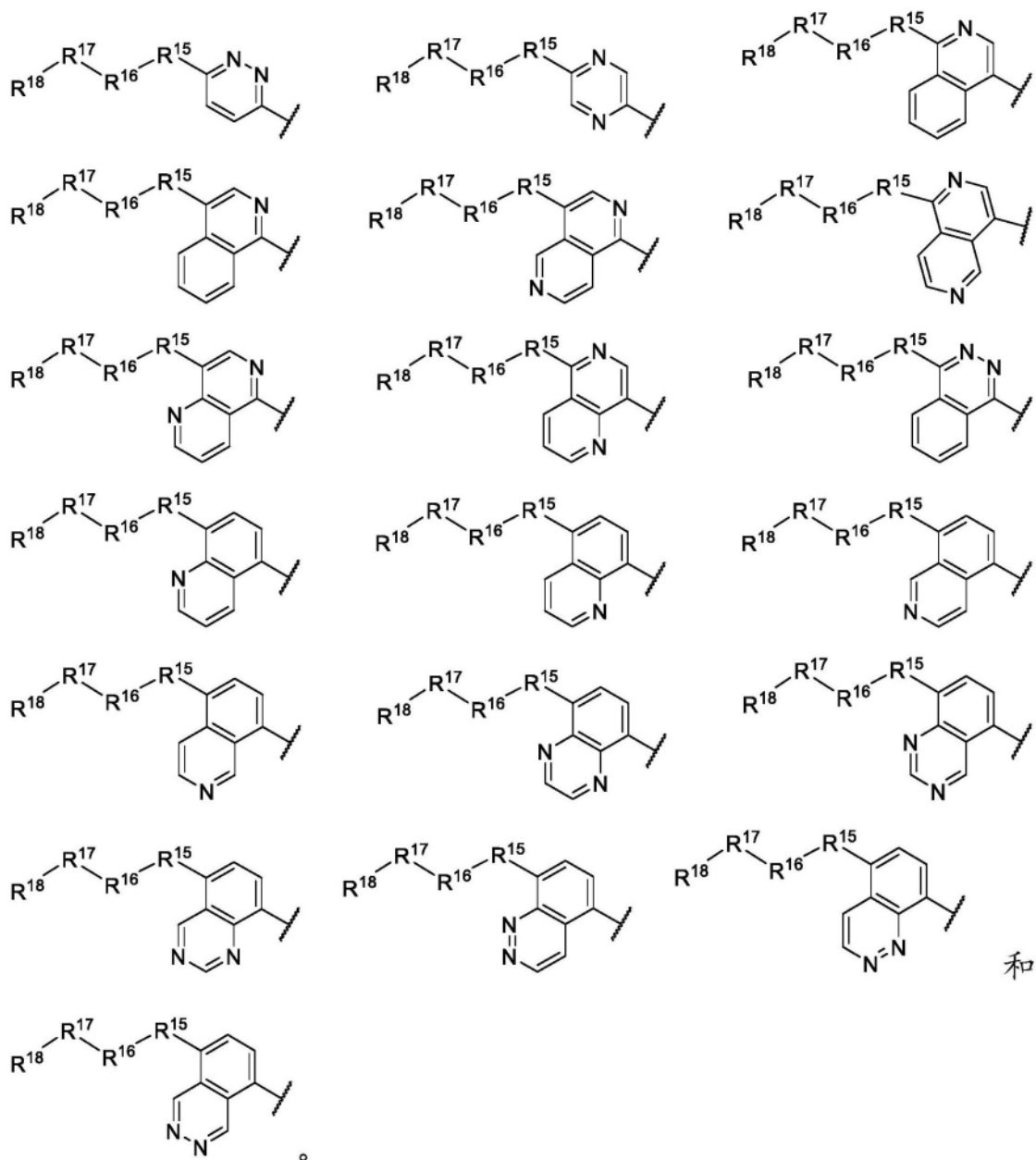
[0259] 在某些实施方案中, R¹选自:[0261] 在某些实施方案中, R¹选自:[0264] 在某些实施方案中, R¹选自:



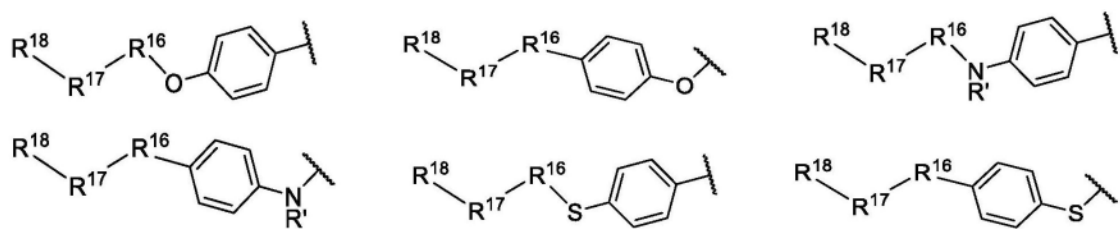
[0266] 在某些实施方案中, R^1 选自:

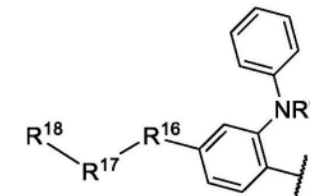
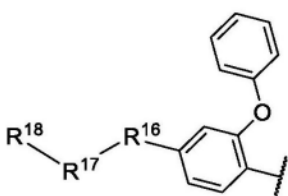
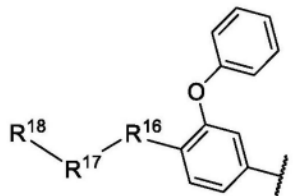
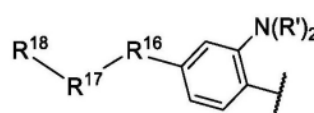
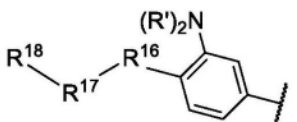
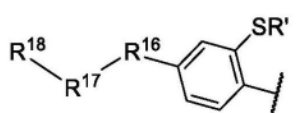
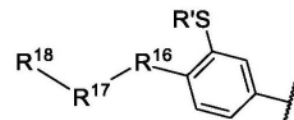
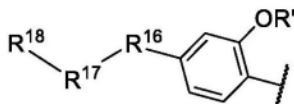
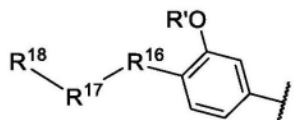
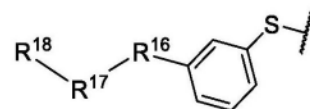
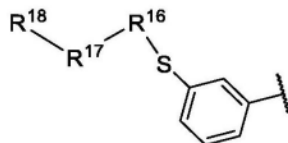
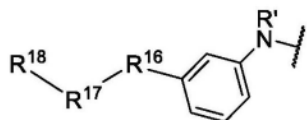
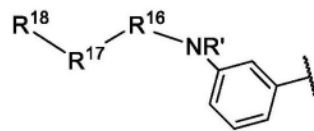
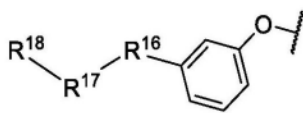
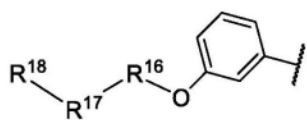


[0268]

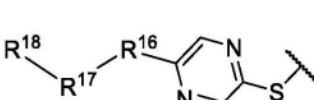
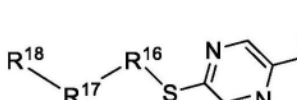
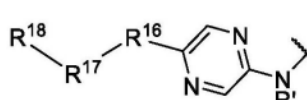
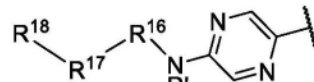
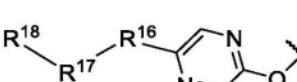
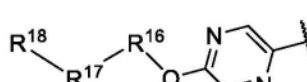
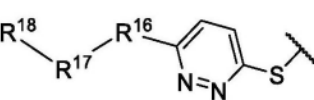
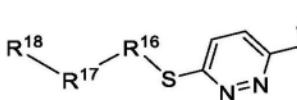
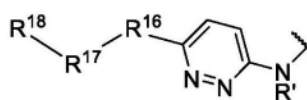
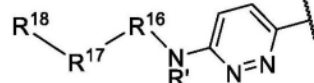
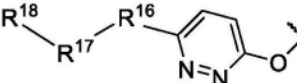
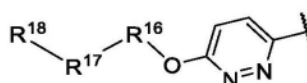
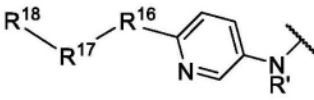
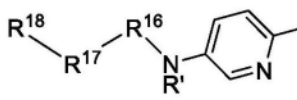
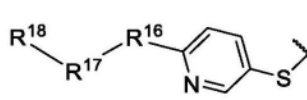
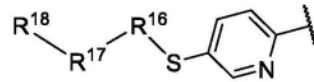
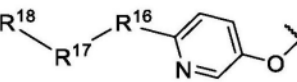
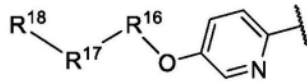
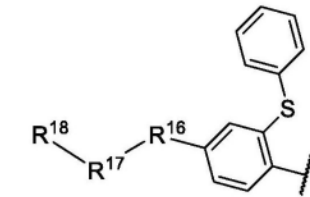
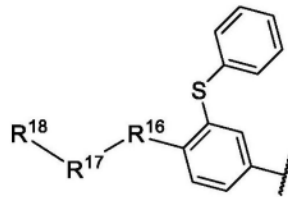
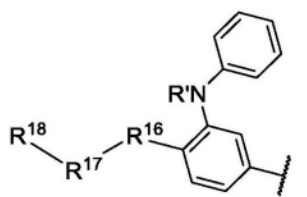
[0269] 在某些实施方案中, R^1 选自:

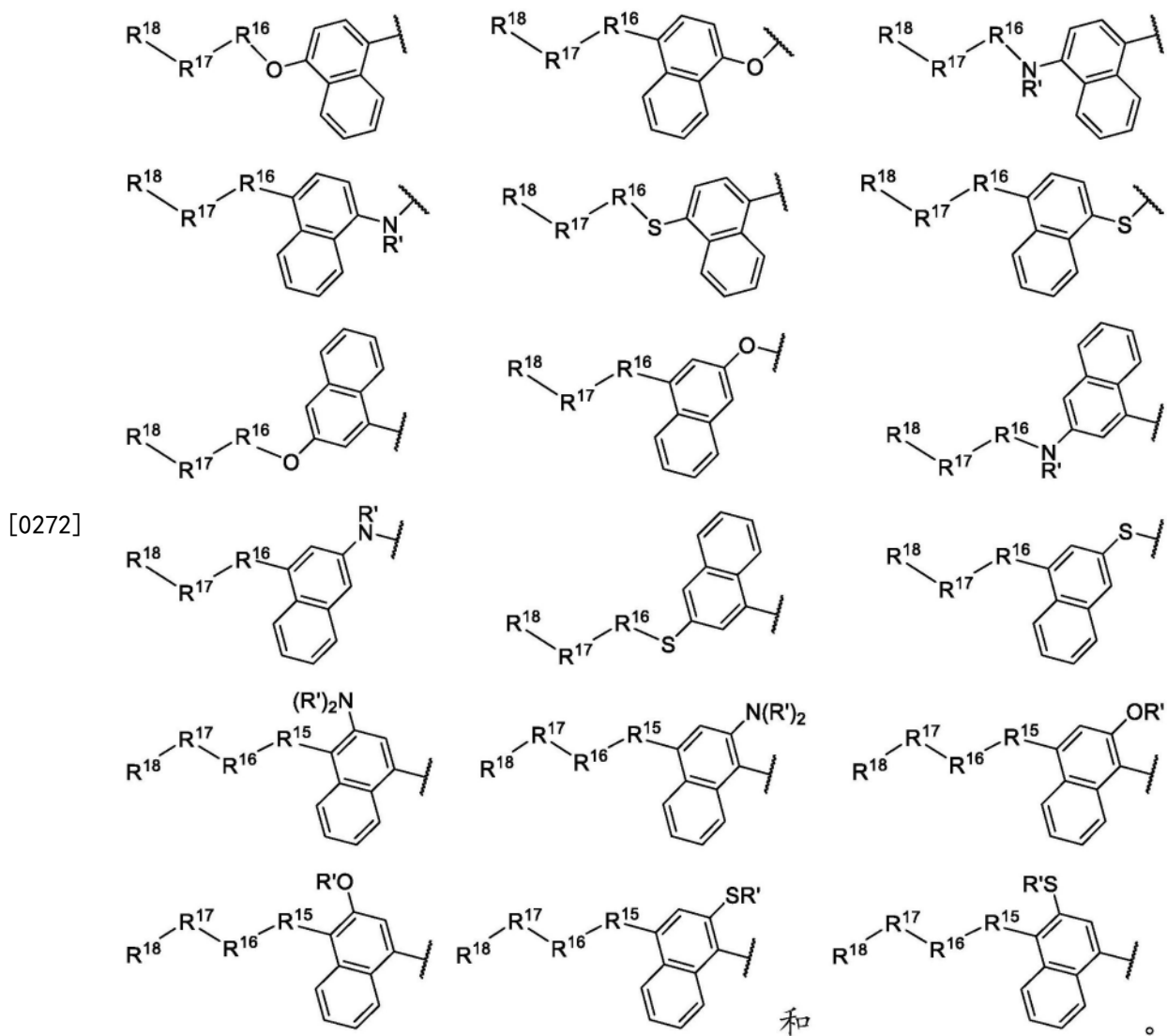
[0270]



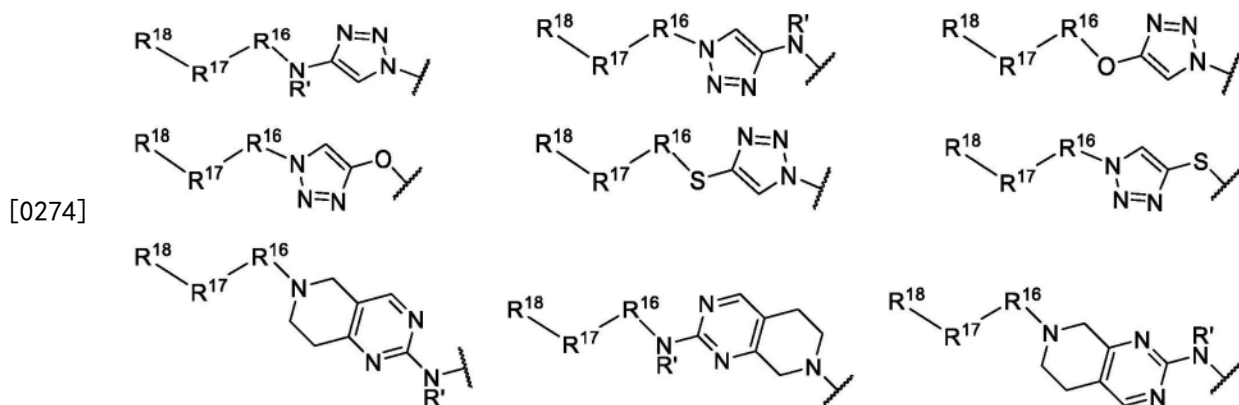


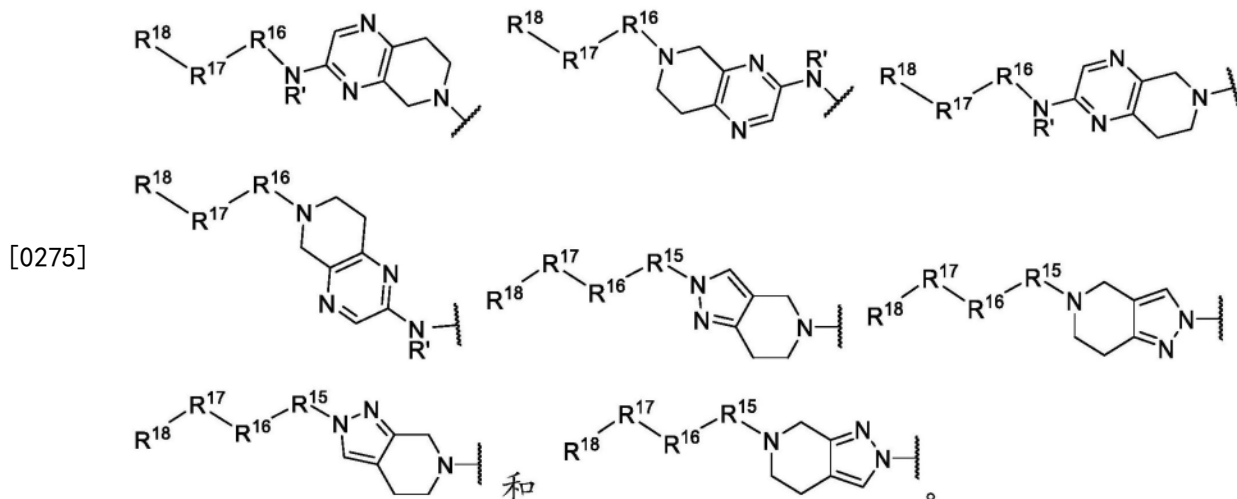
[0271]



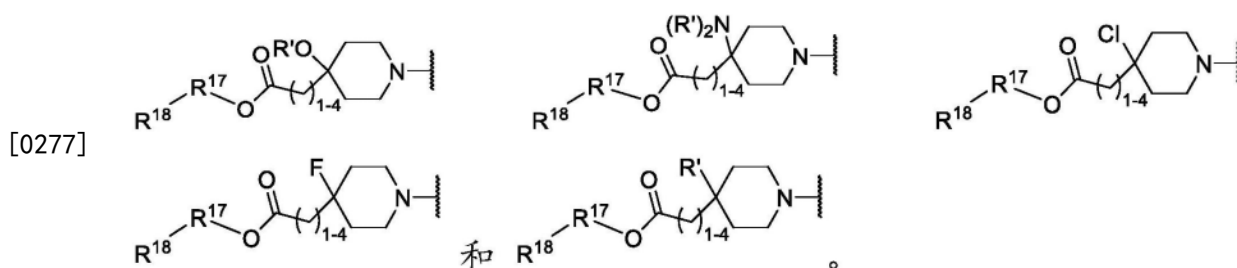


[0273] 在某些实施方案中, R^1 选自:

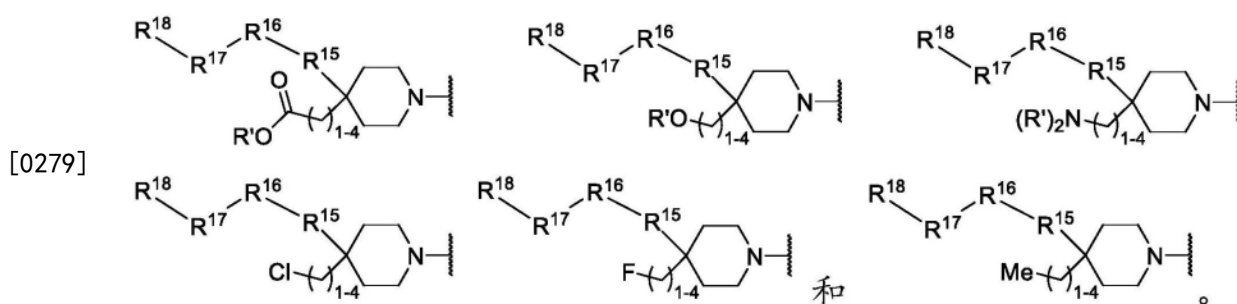




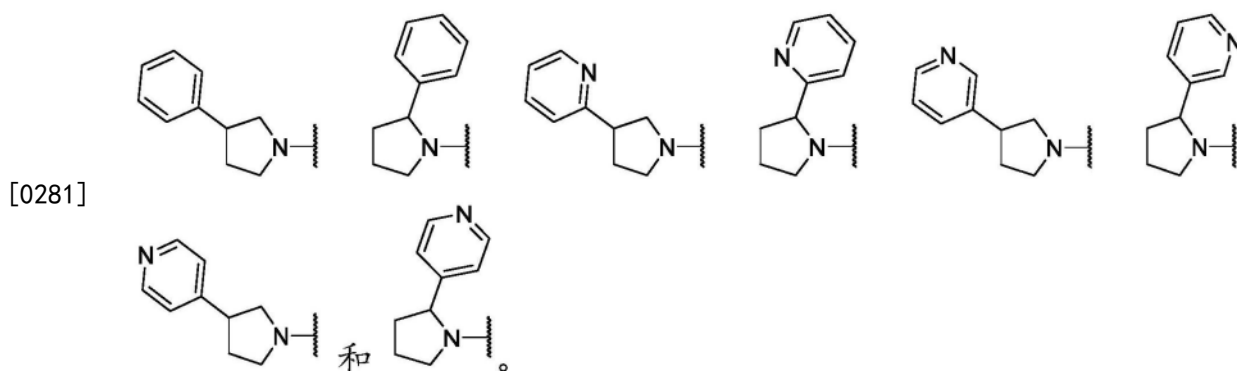
[0276] 在某些实施方案中, R^1 选自:



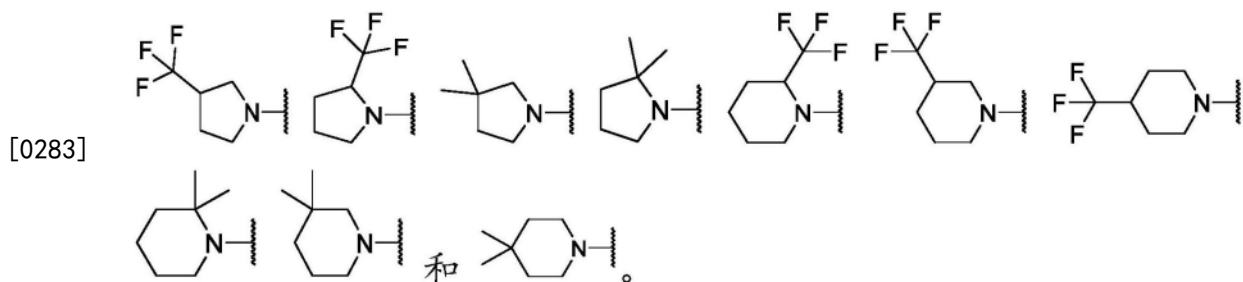
[0278] 在某些实施方案中, R^1 选自:



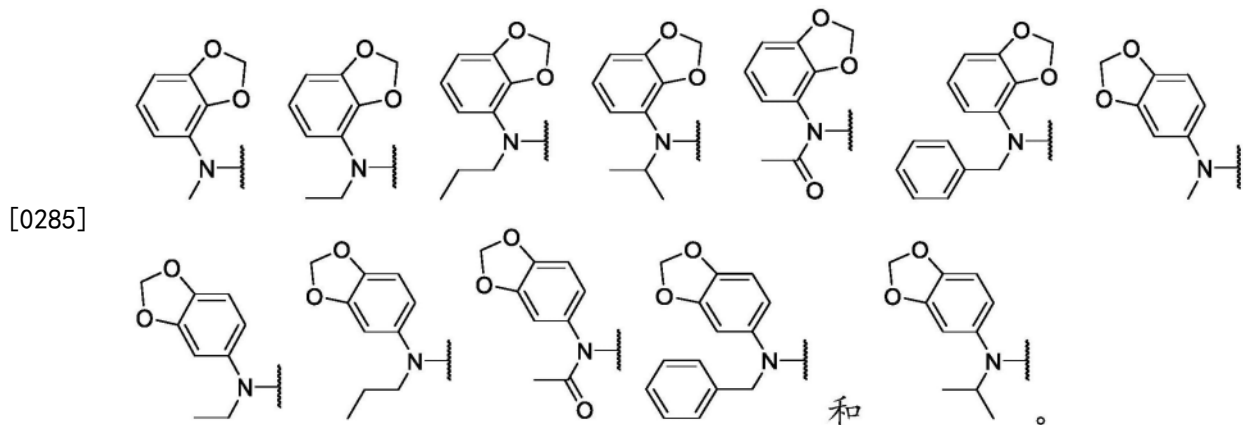
[0280] 在某些实施方案中, R^1 选自: 在某些实施方案中, R^1 选自:



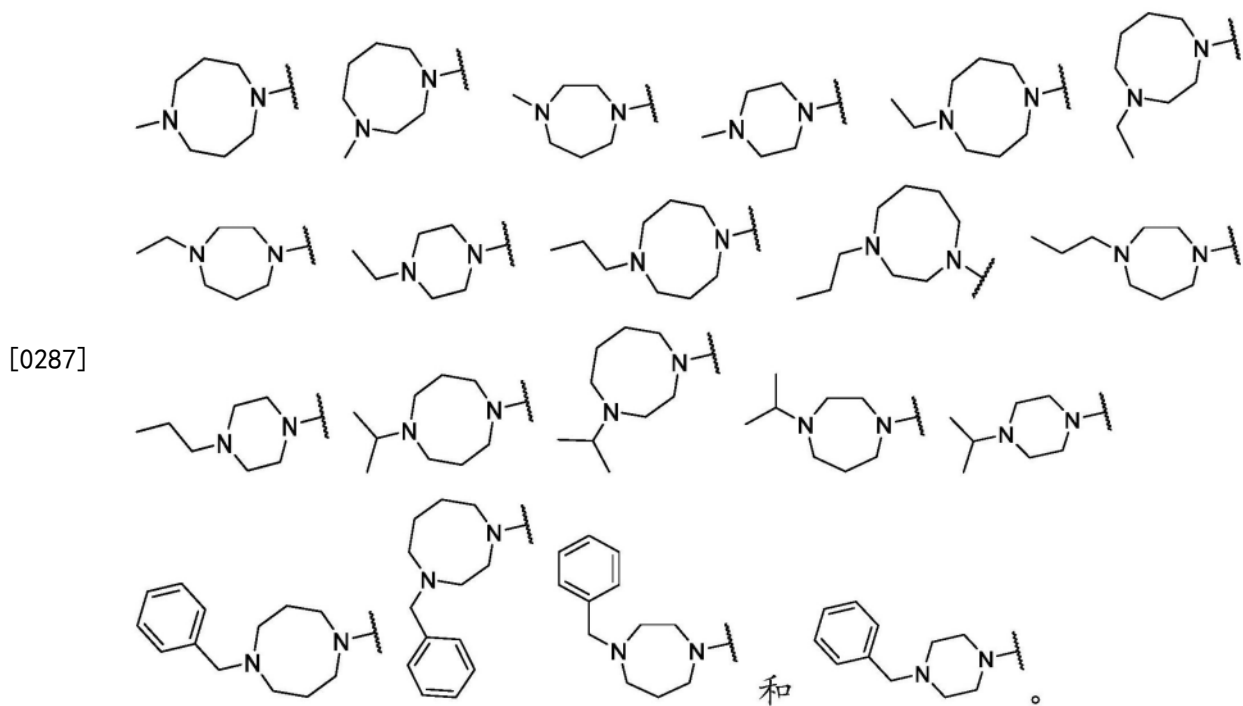
[0282] 在某些实施方案中, R^1 选自:



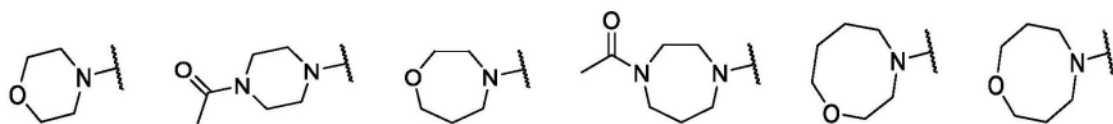
[0284] 在某些实施方案中, R^1 选自:



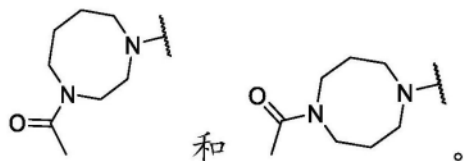
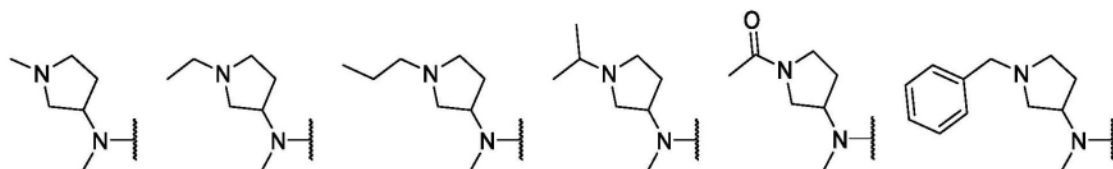
[0286] 在某些实施方案中, R^1 选自:



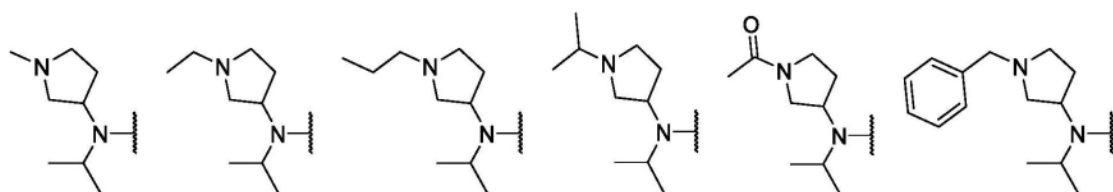
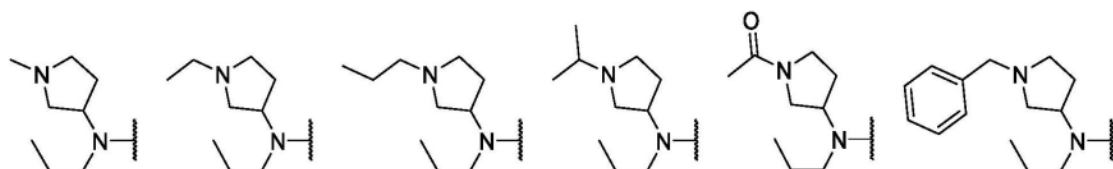
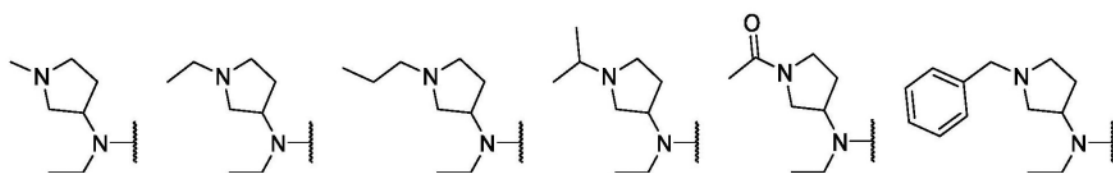
[0288] 在某些实施方案中, R^1 选自:



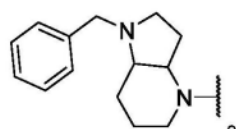
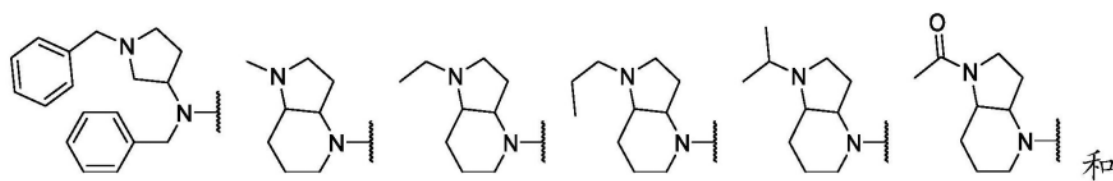
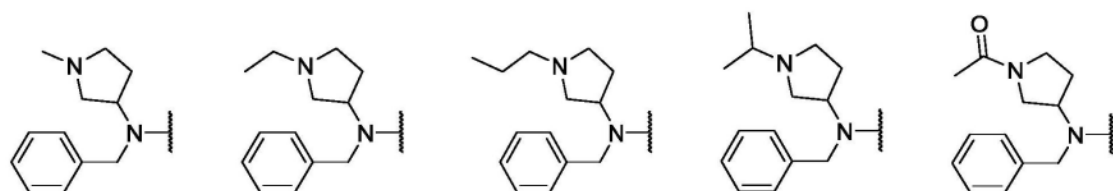
[0289]

[0290] 在某些实施方案中, R^1 选自:

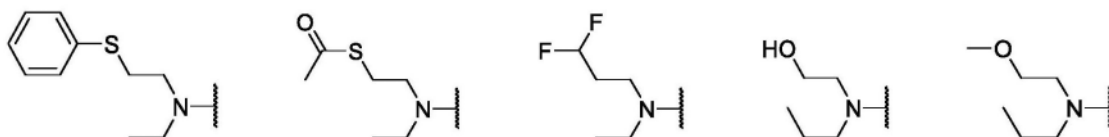
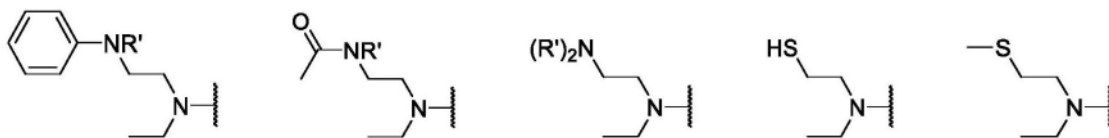
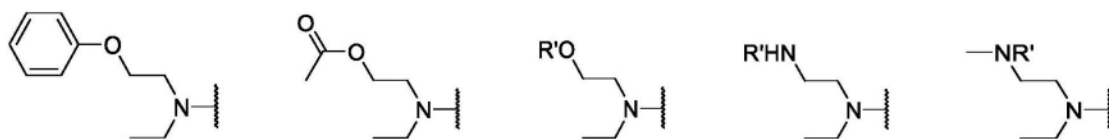
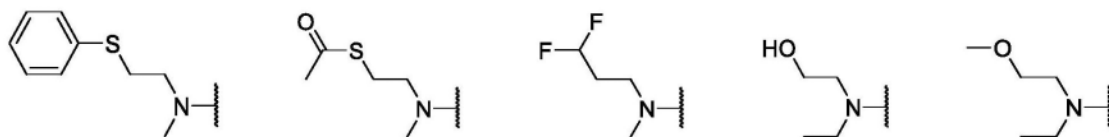
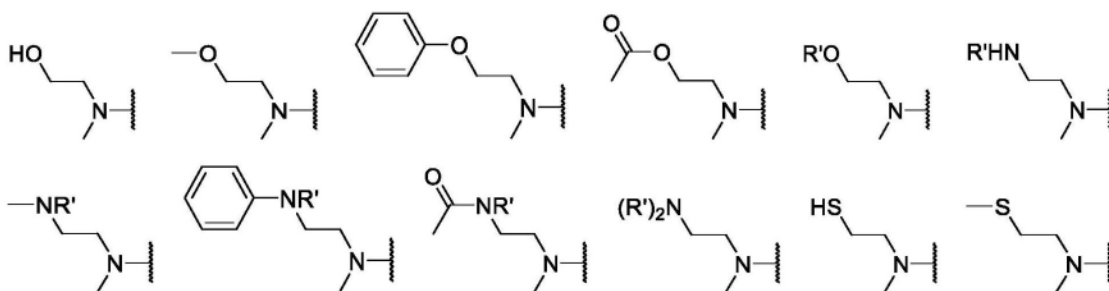
[0291]



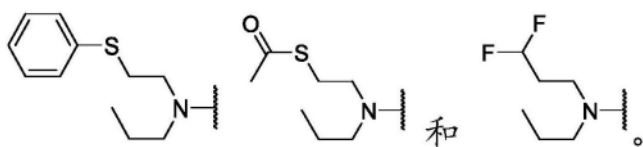
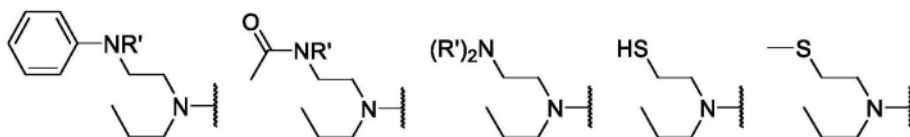
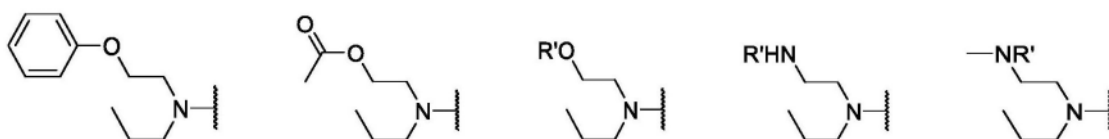
[0292]

[0293] 在某些实施方案中, R^1 选自:

[0294]

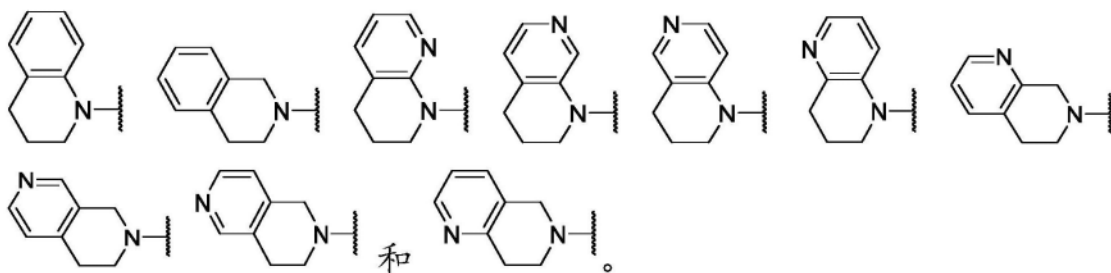


[0295]

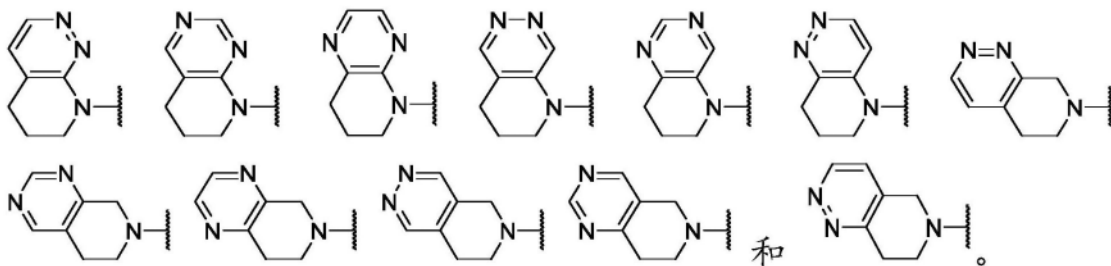
[0296] 在某些实施方案中, R^1 选自:



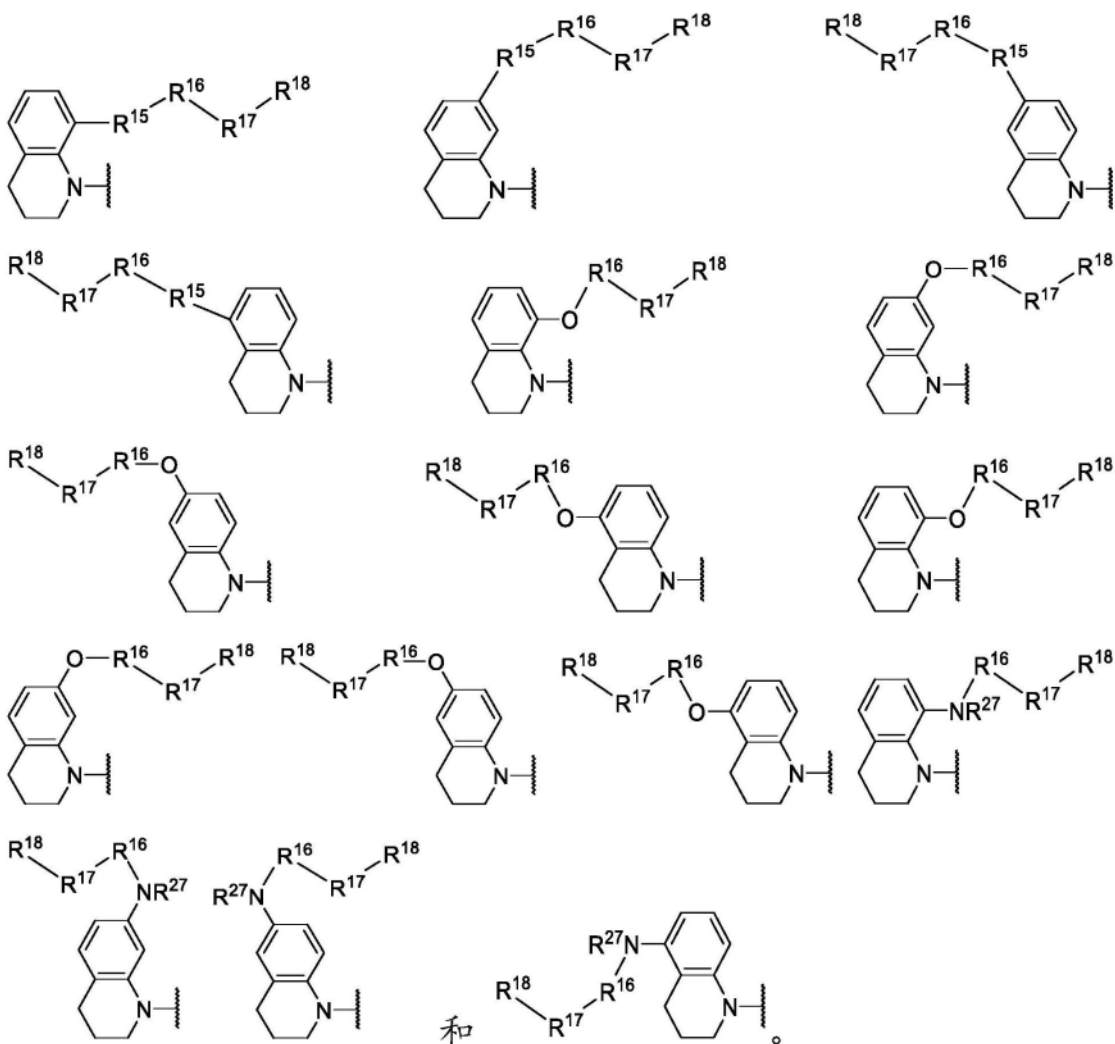
[0300]

[0301] 在某些实施方案中, R^1 选自:

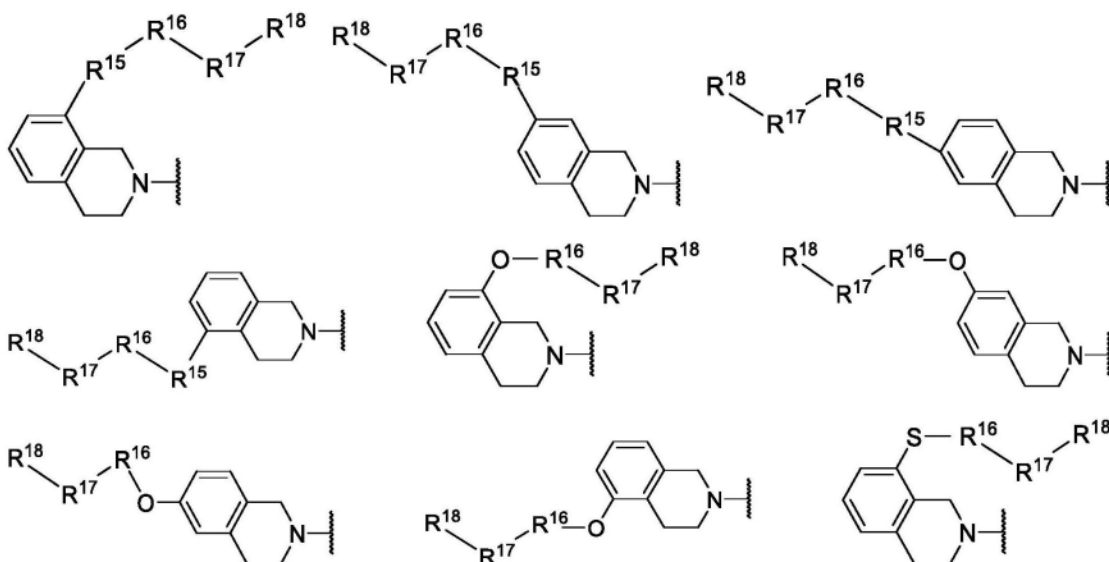
[0302]

[0303] 在某些实施方案中, R^1 选自:

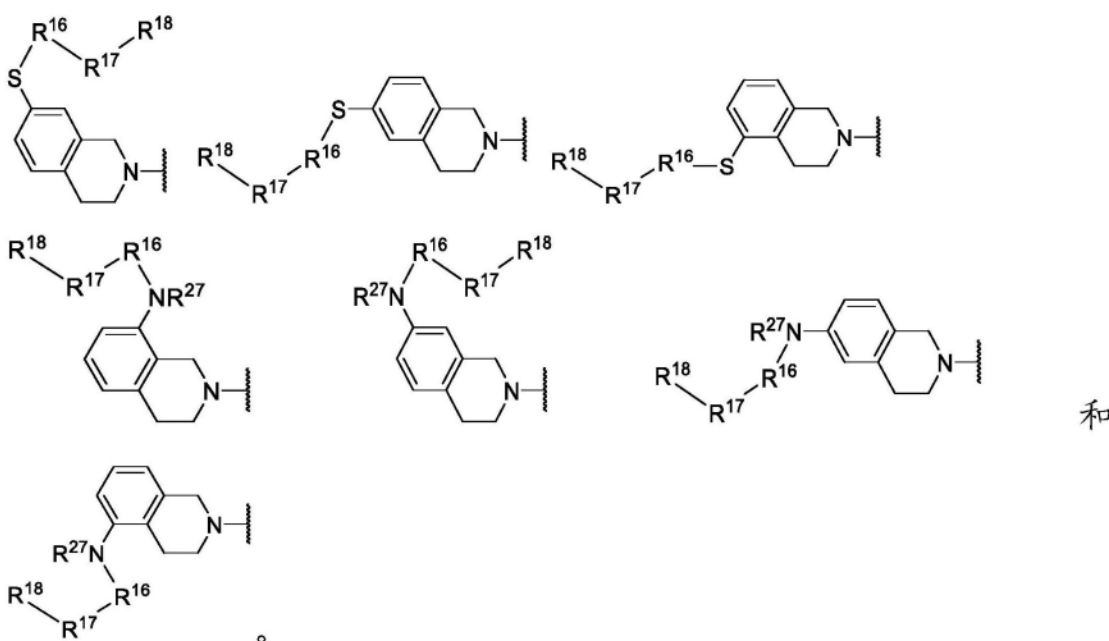
[0304]

[0305] 在某些实施方案中, R^1 选自:

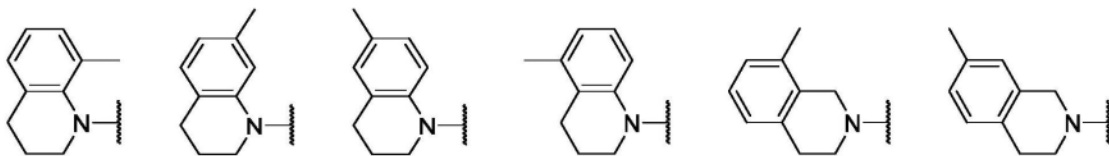
[0306]



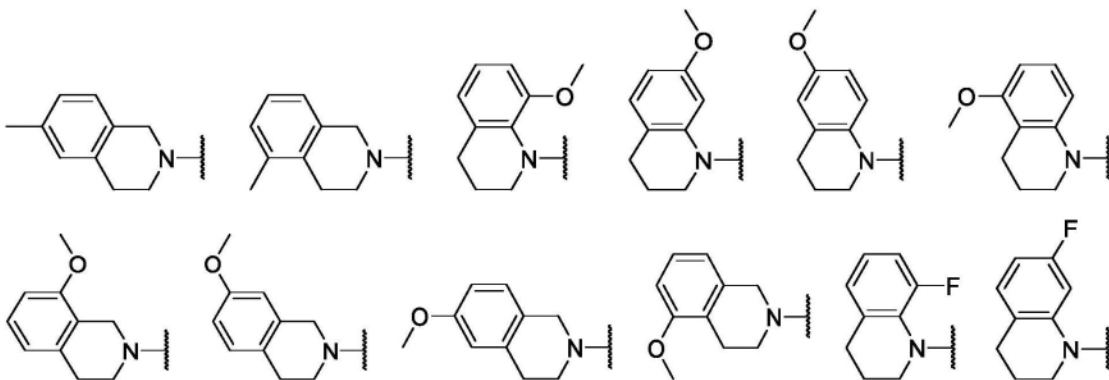
[0307]



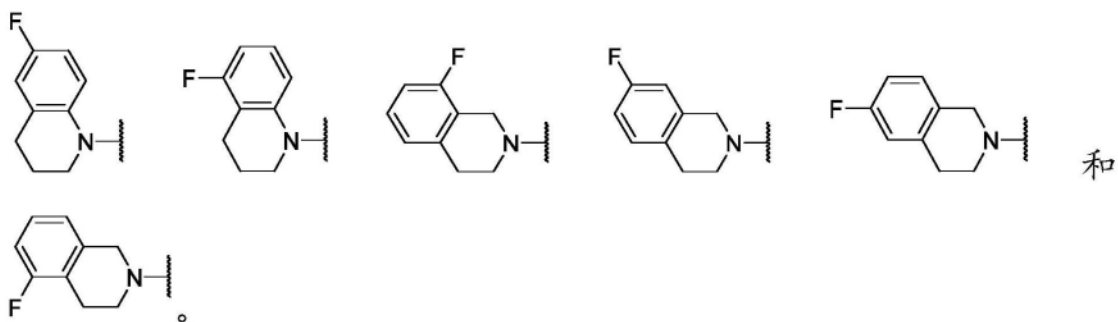
和

[0308] 在某些实施方案中, R^1 选自:

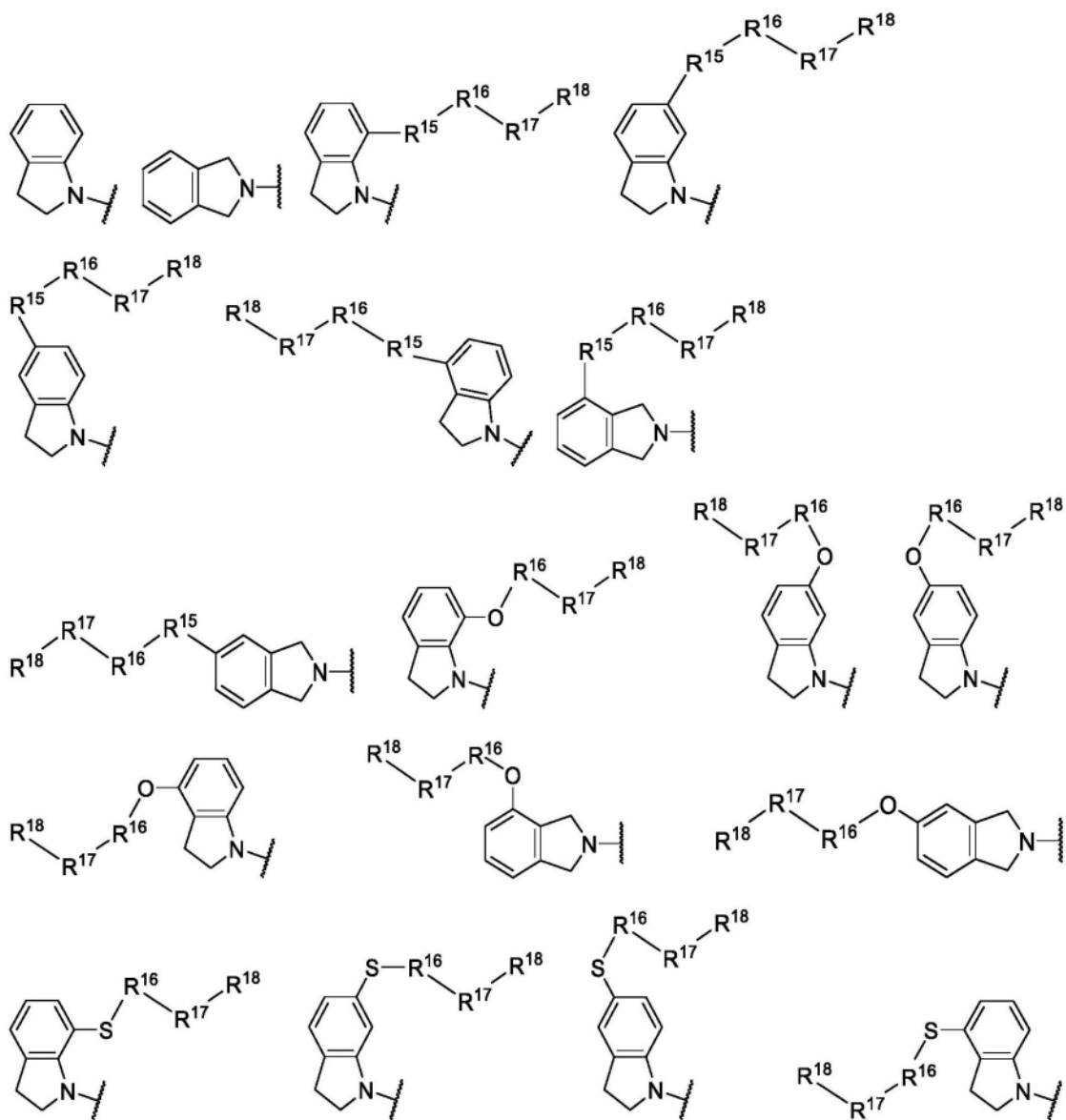
[0309]

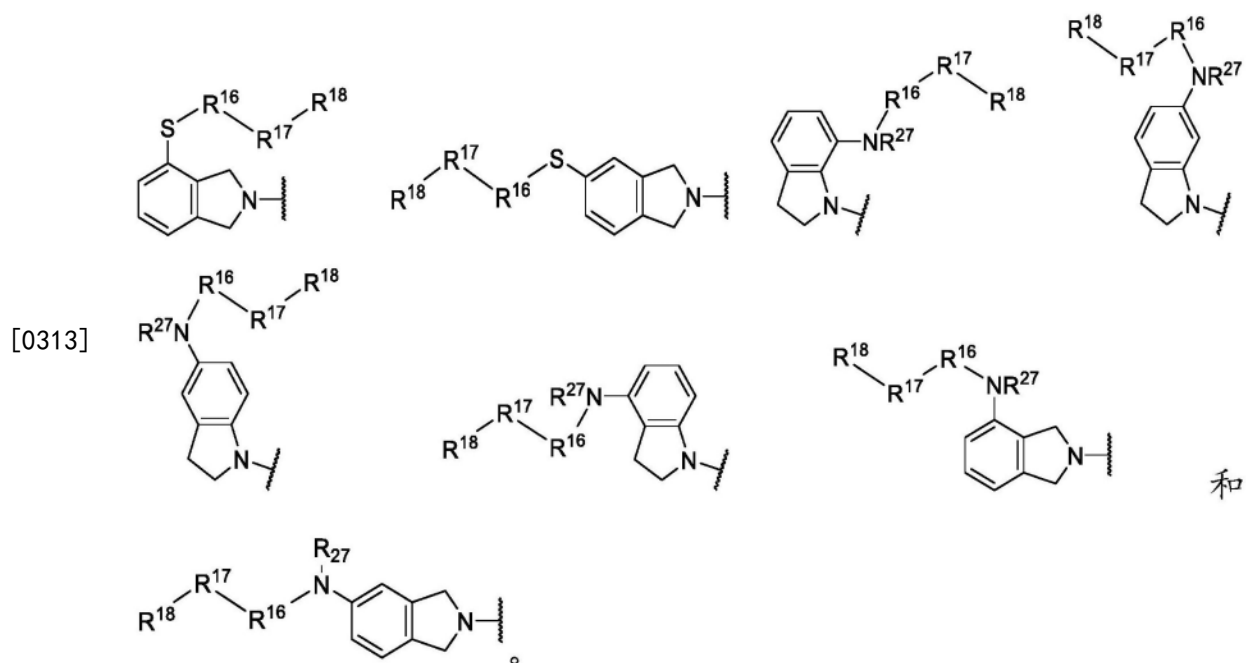


[0310]

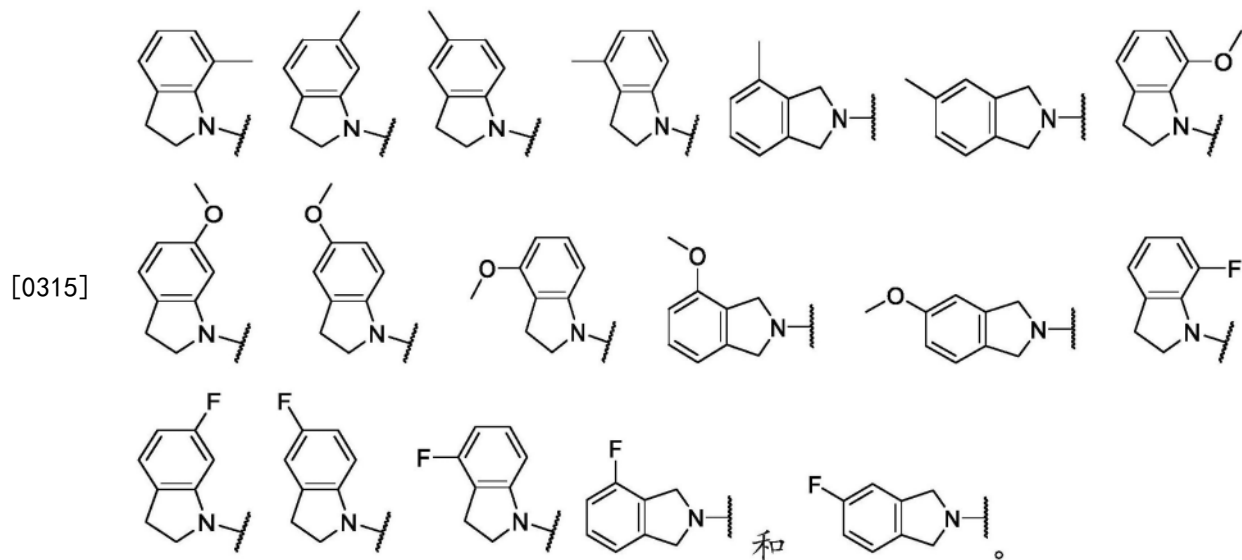
[0311] 在某些实施方案中, R^1 选自:

[0312]

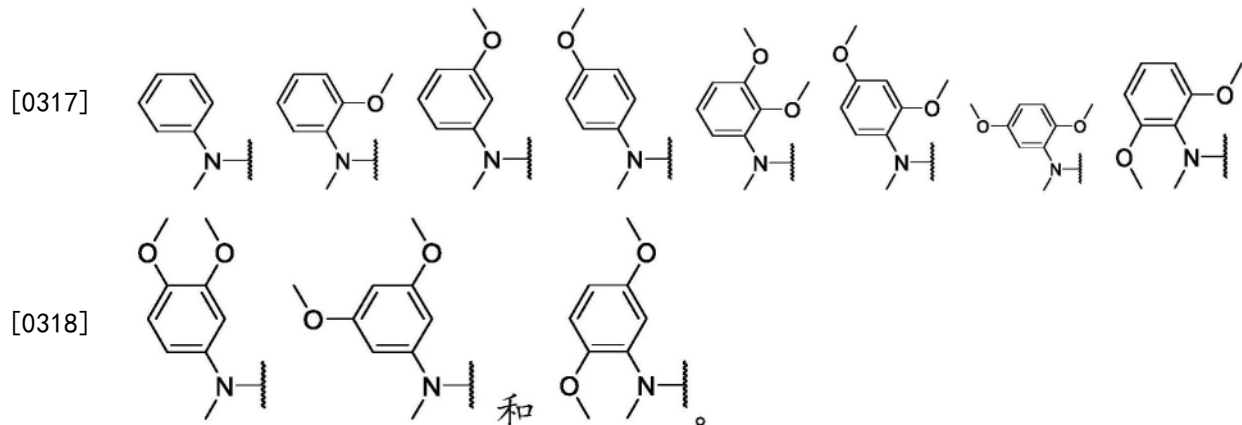




[0314] 在某些实施方案中, R^1 选自:

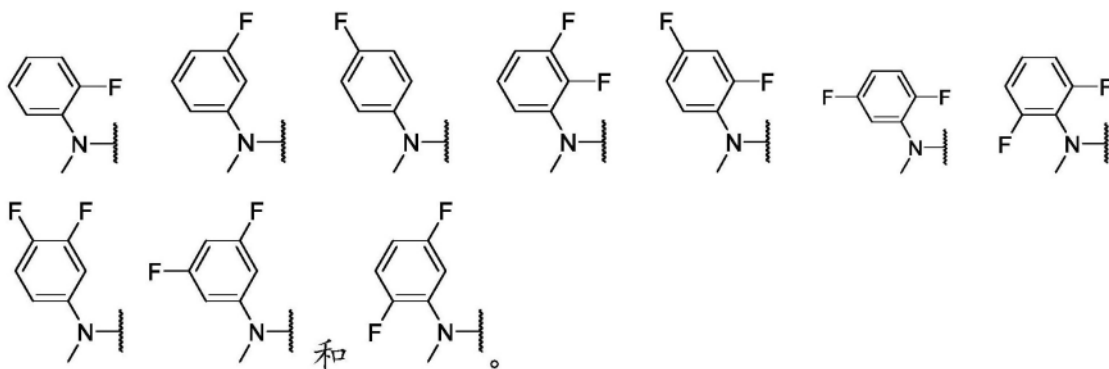


[0316] 在某些实施方案中, R^1 选自:

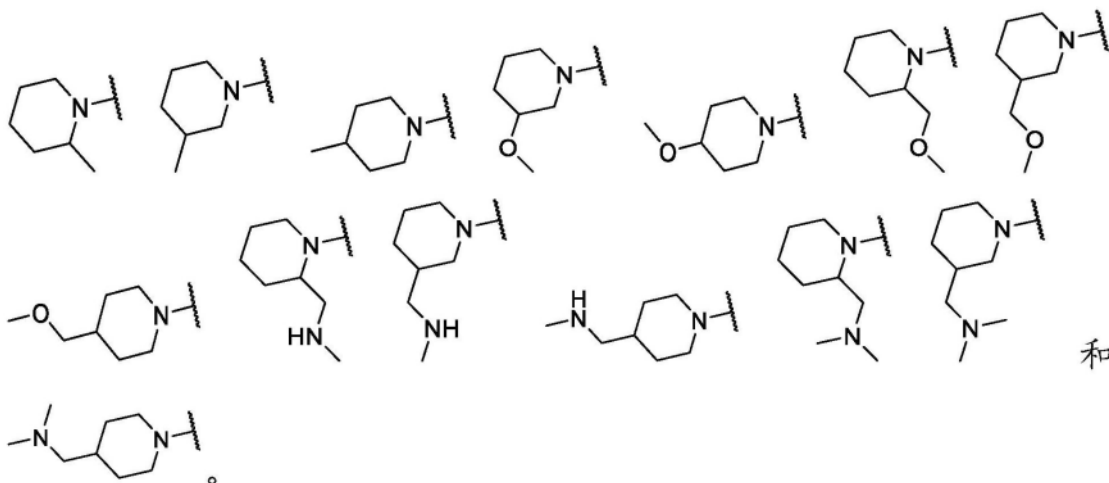


[0319] 在某些实施方案中, R^1 选自:

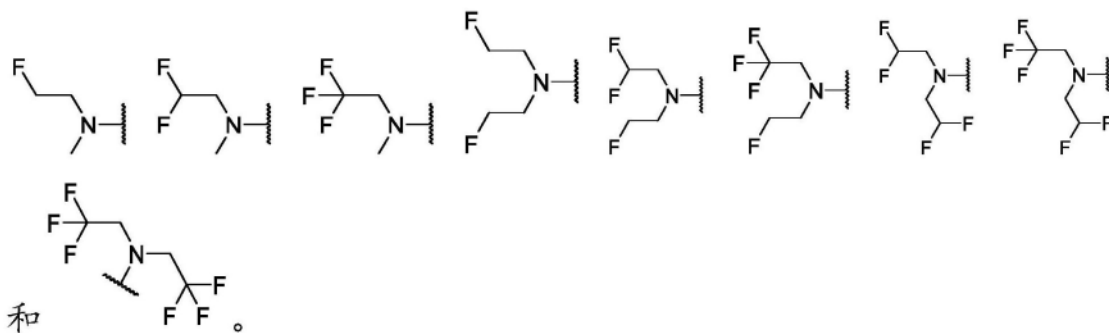
[0320]

[0321] 在某些实施方案中, R^1 选自:

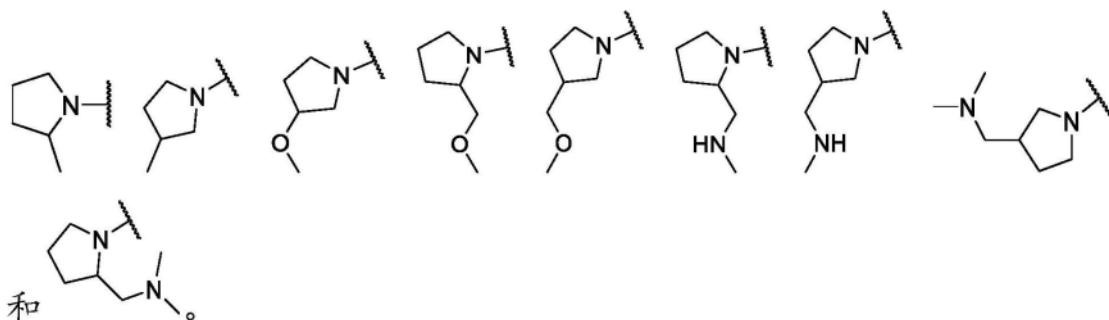
[0322]

[0323] 在某些实施方案中, R^1 选自:

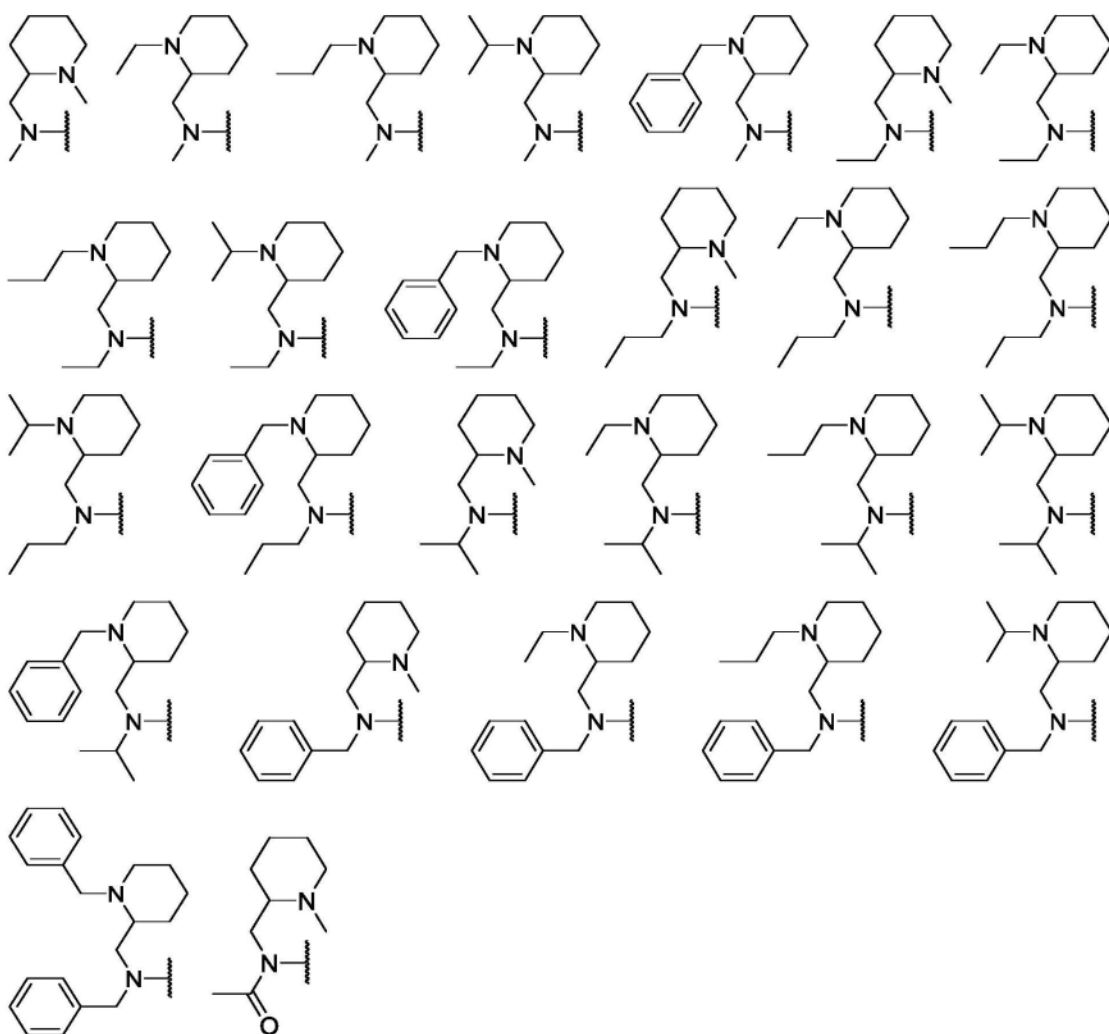
[0324]

[0325] 在某些实施方案中, R^1 选自:

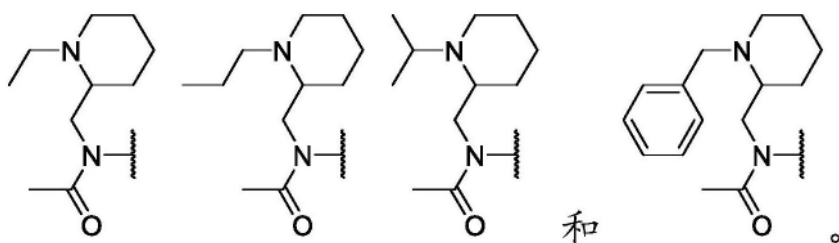
[0326]

[0327] 在某些实施方案中, R^1 选自:

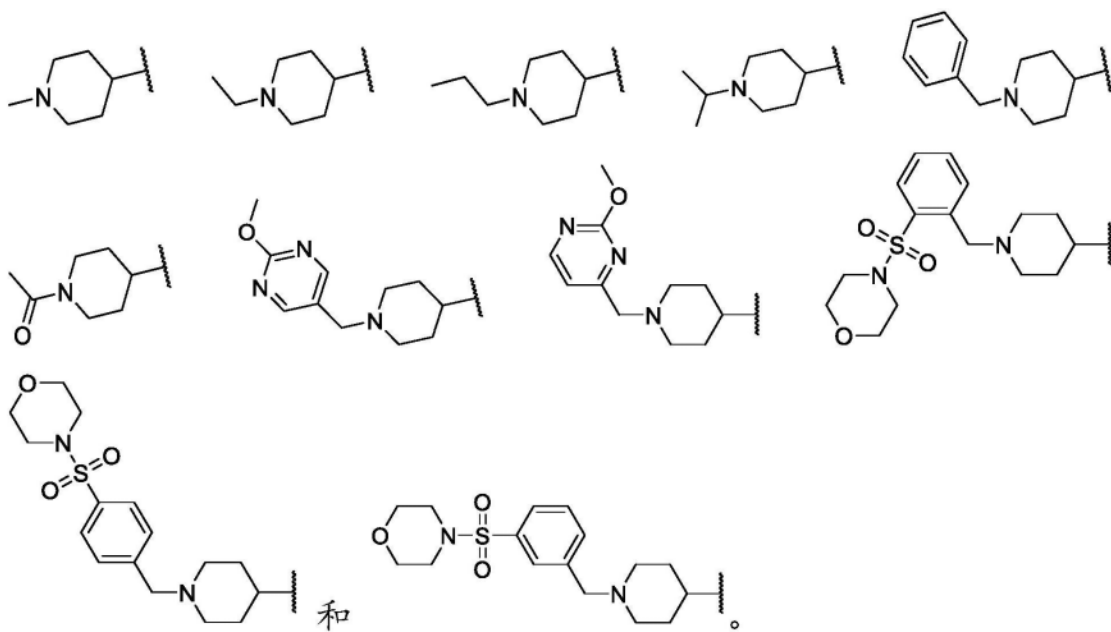
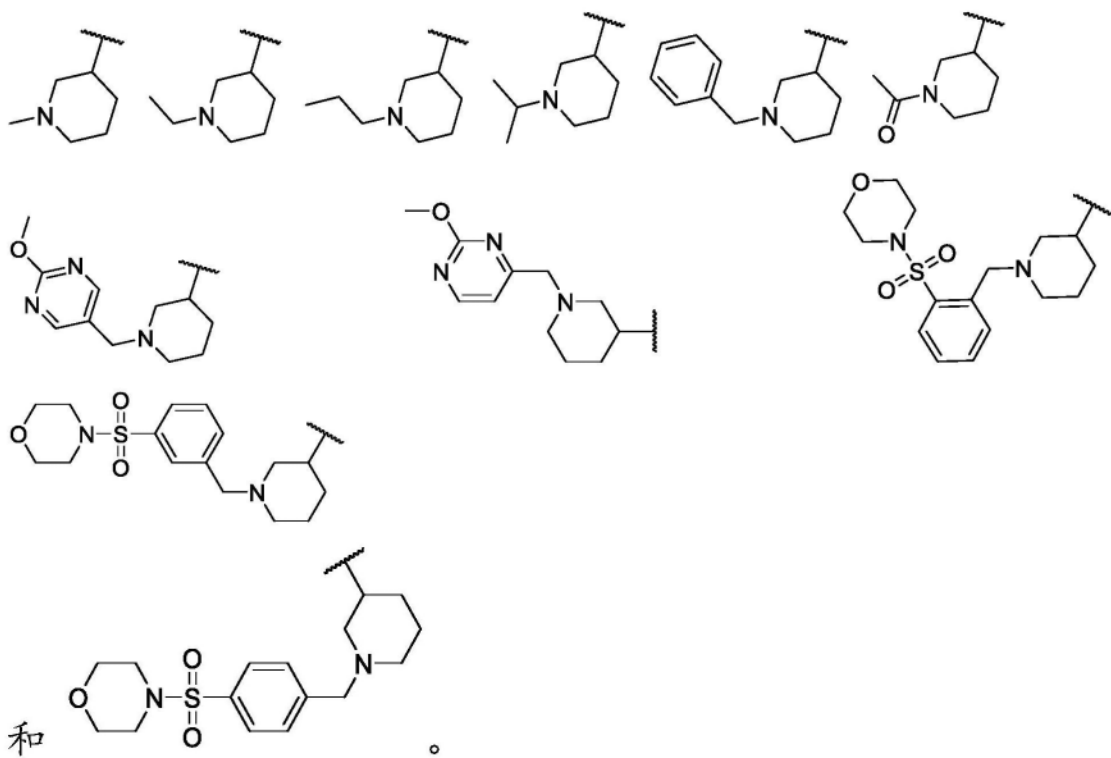
[0328]

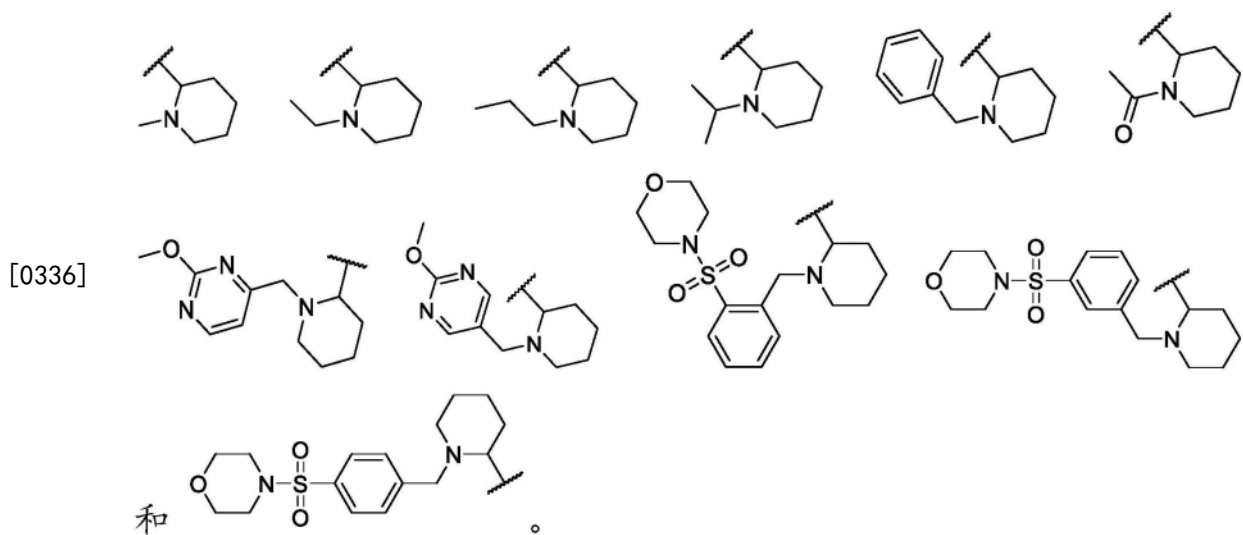


[0329]

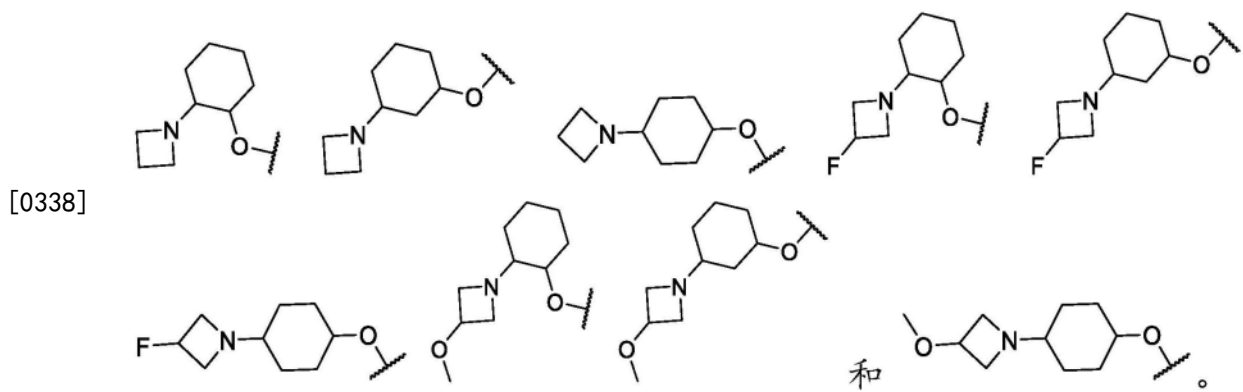
[0330] 在某些实施方案中, R^1 选自:

[0331]

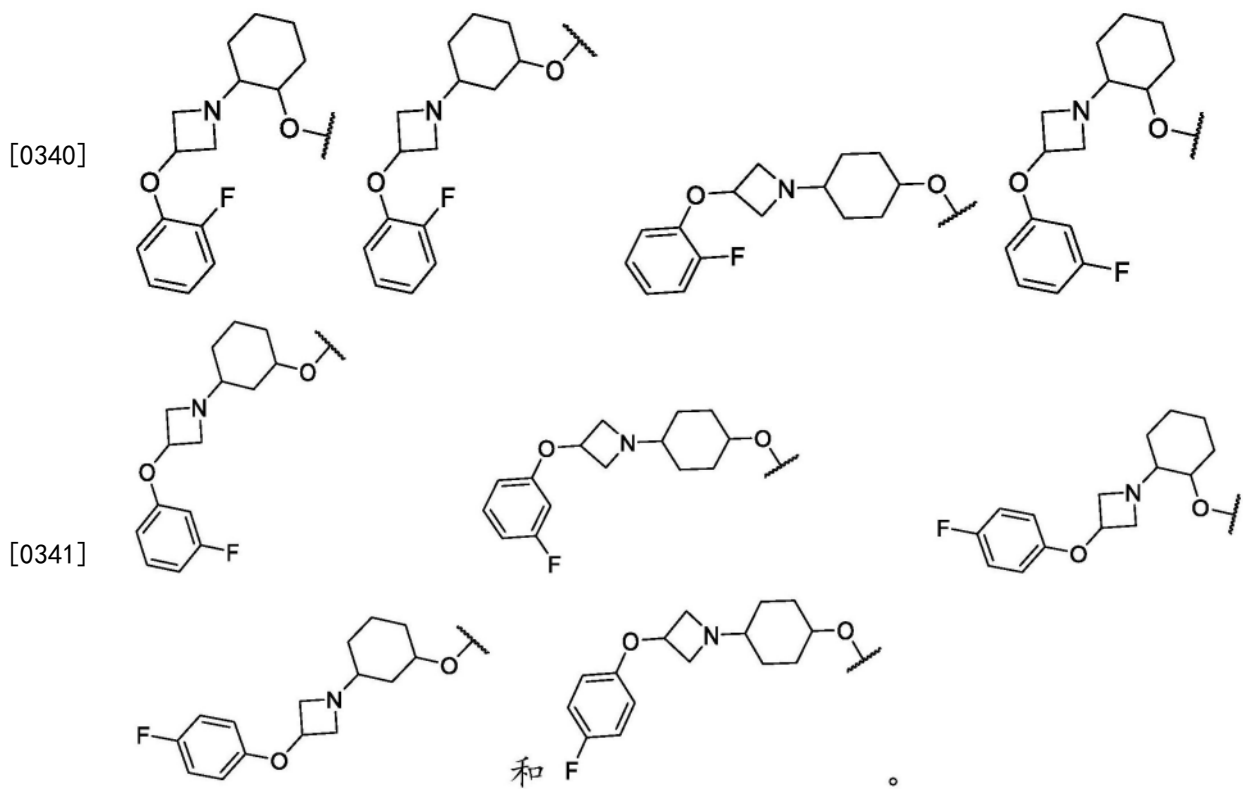
[0332] 在某些实施方案中, R^1 选自:[0335] 在某些实施方案中, R^1 选自:



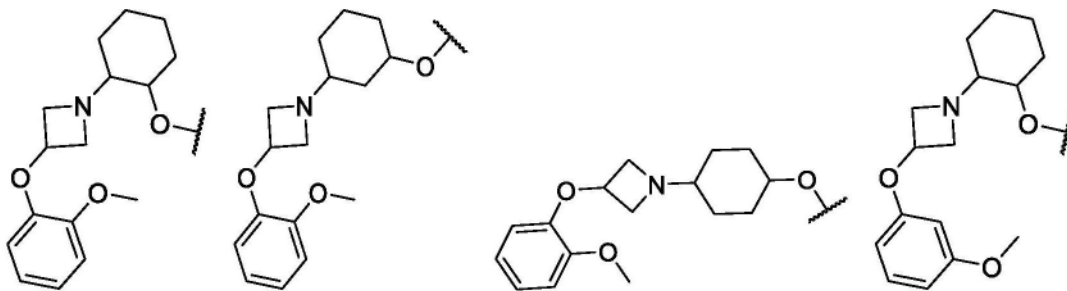
[0337] 在某些实施方案中, R^1 选自:



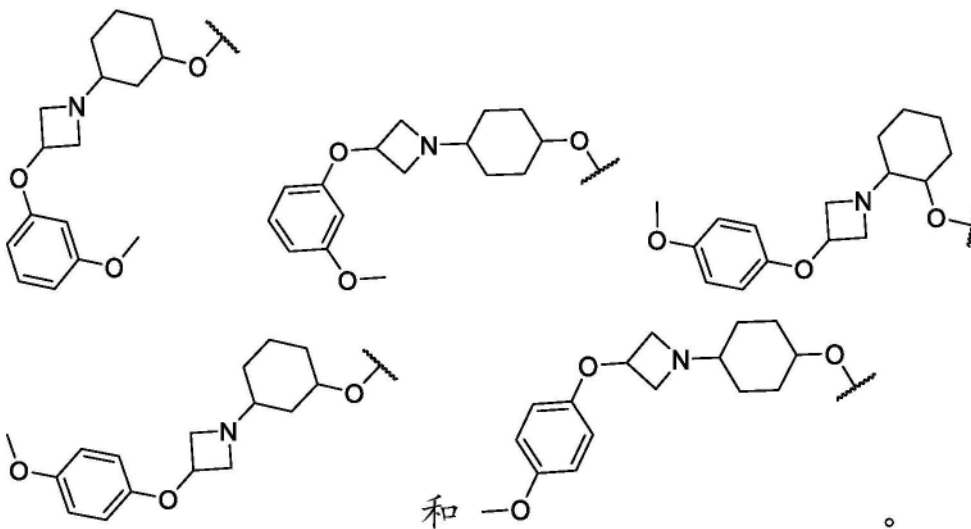
[0339] 在某些实施方案中, R^1 选自:



[0342] 在某些实施方案中, R^1 选自:

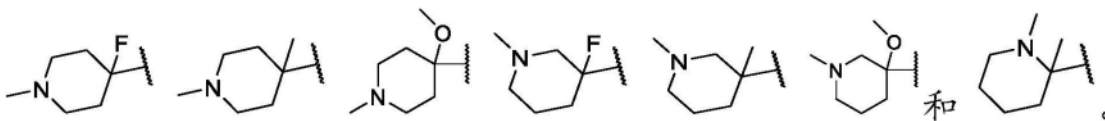


[0343]

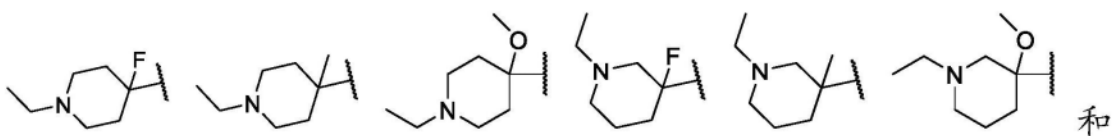


[0344] 在某些实施方案中, R^1 选自:

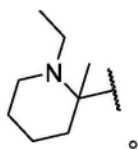
[0345]



[0346] 在某些实施方案中, R^1 选自:

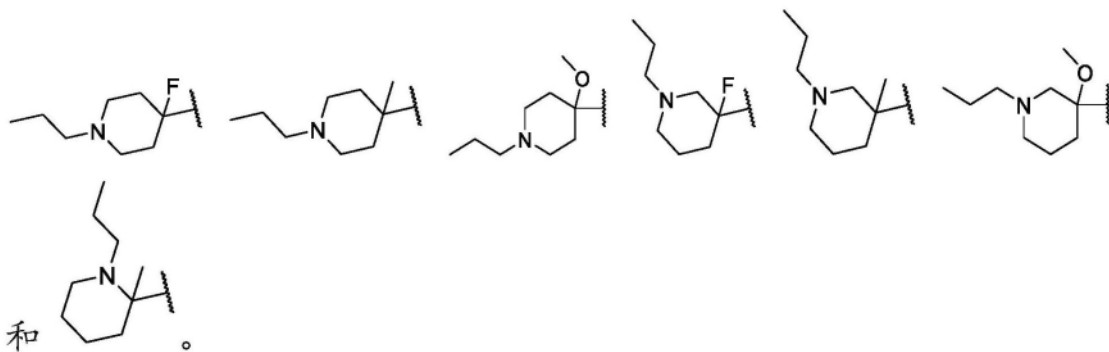


[0347]

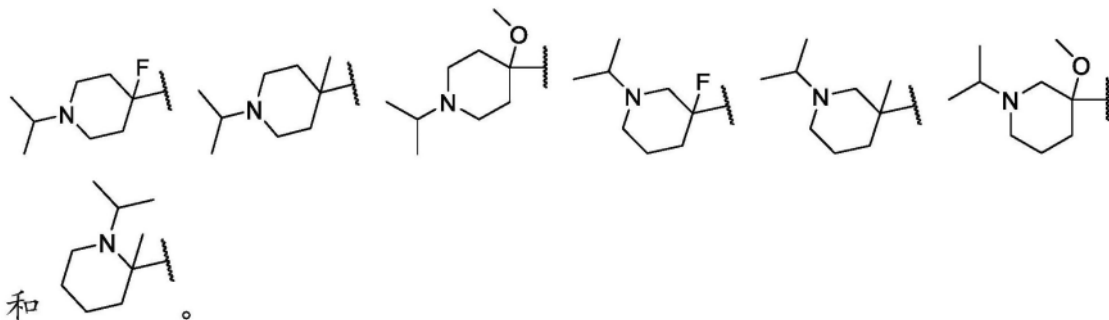


[0348] 在某些实施方案中, R^1 选自:

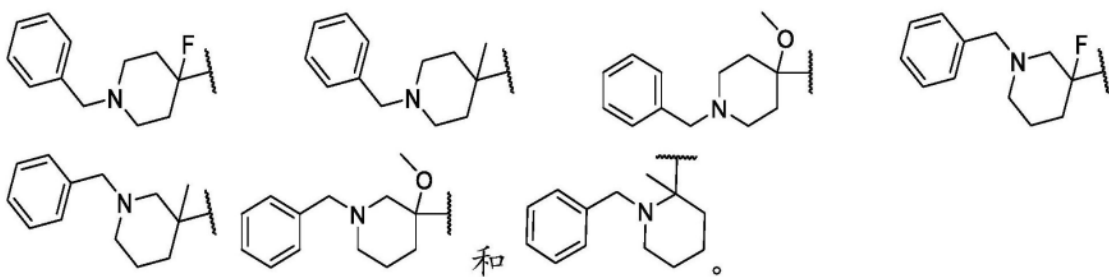
[0349]

[0350] 在某些实施方案中, R^1 选自:

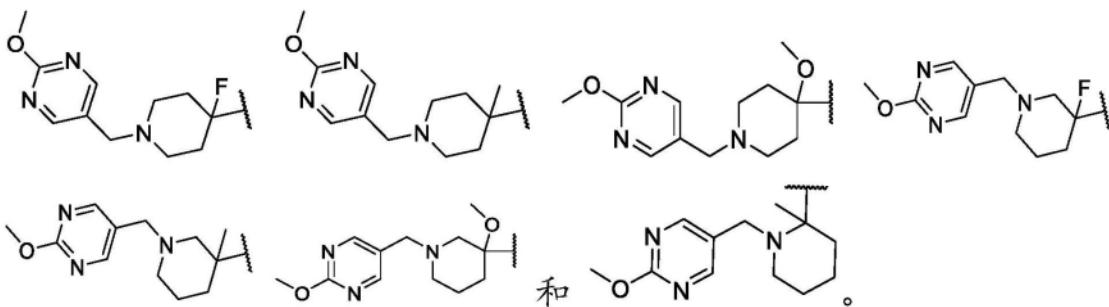
[0351]

[0352] 在某些实施方案中, R^1 选自:

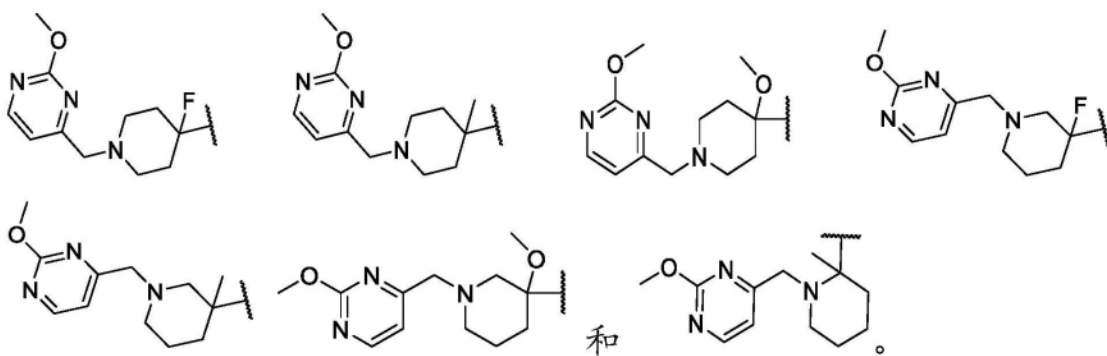
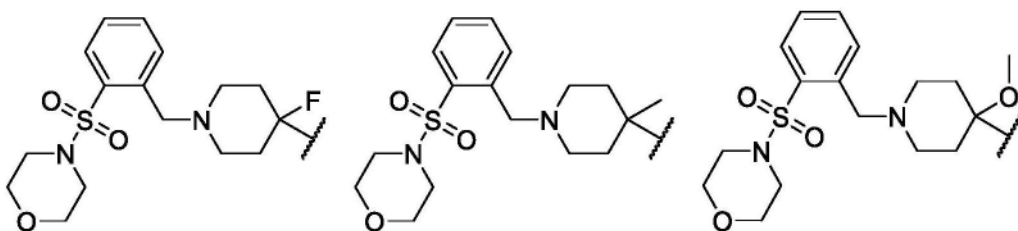
[0353]

[0354] 在某些实施方案中, R^1 选自:

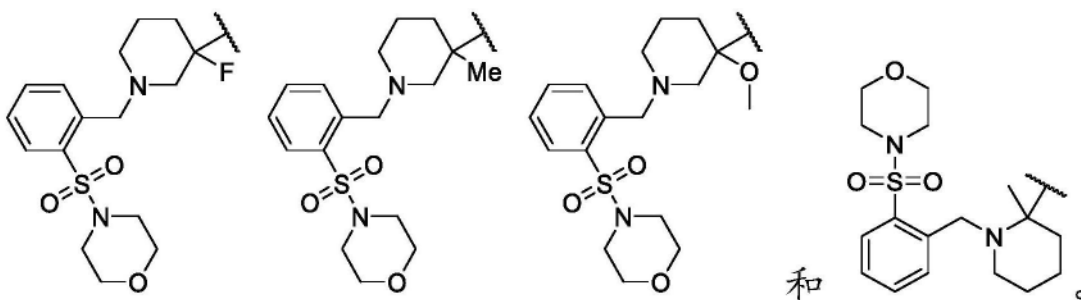
[0355]

[0356] 在某些实施方案中, R^1 选自:

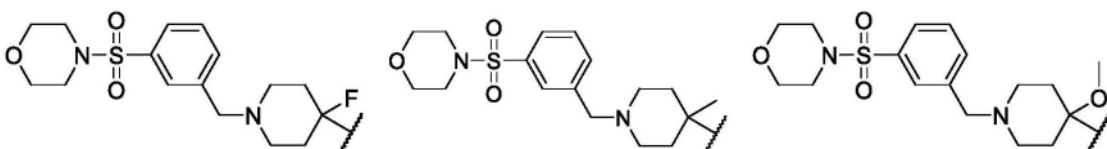
[0357]

[0358] 在某些实施方案中, R^1 选自:

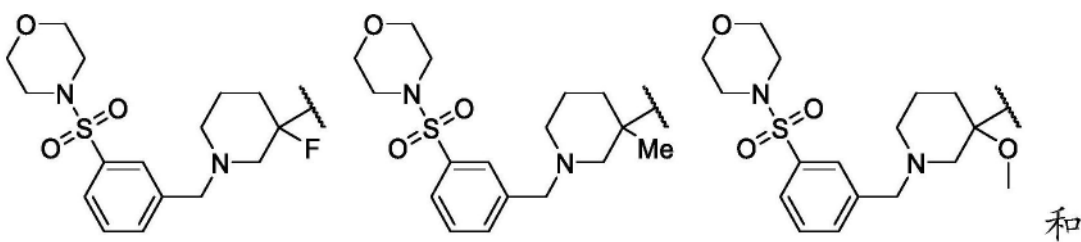
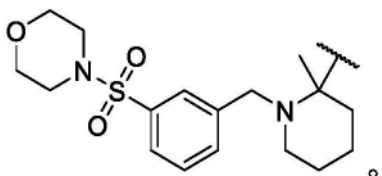
[0359]

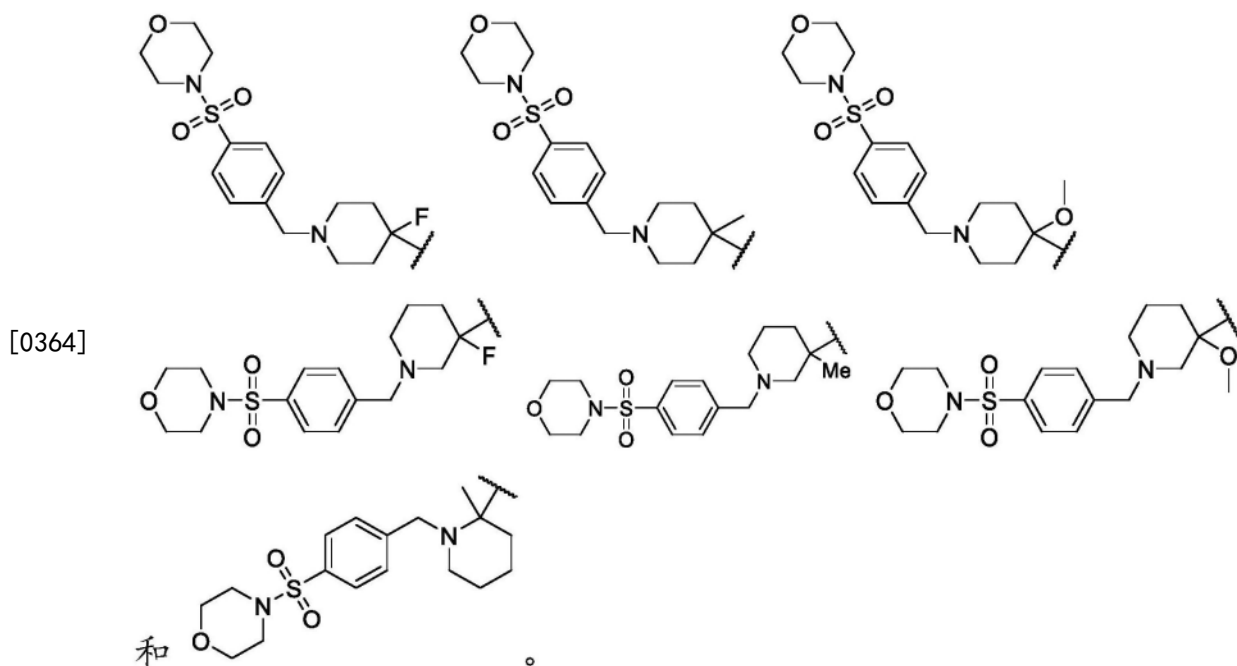
[0360] 在某些实施方案中, R^1 选自:

[0361]

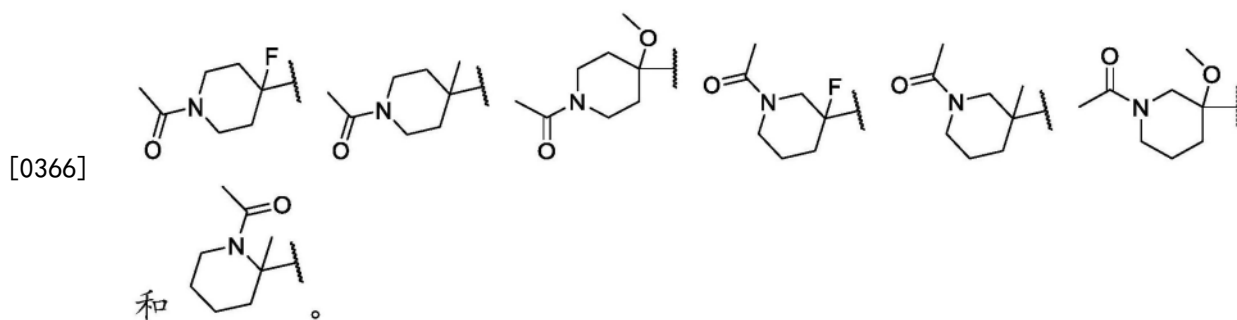


[0362]

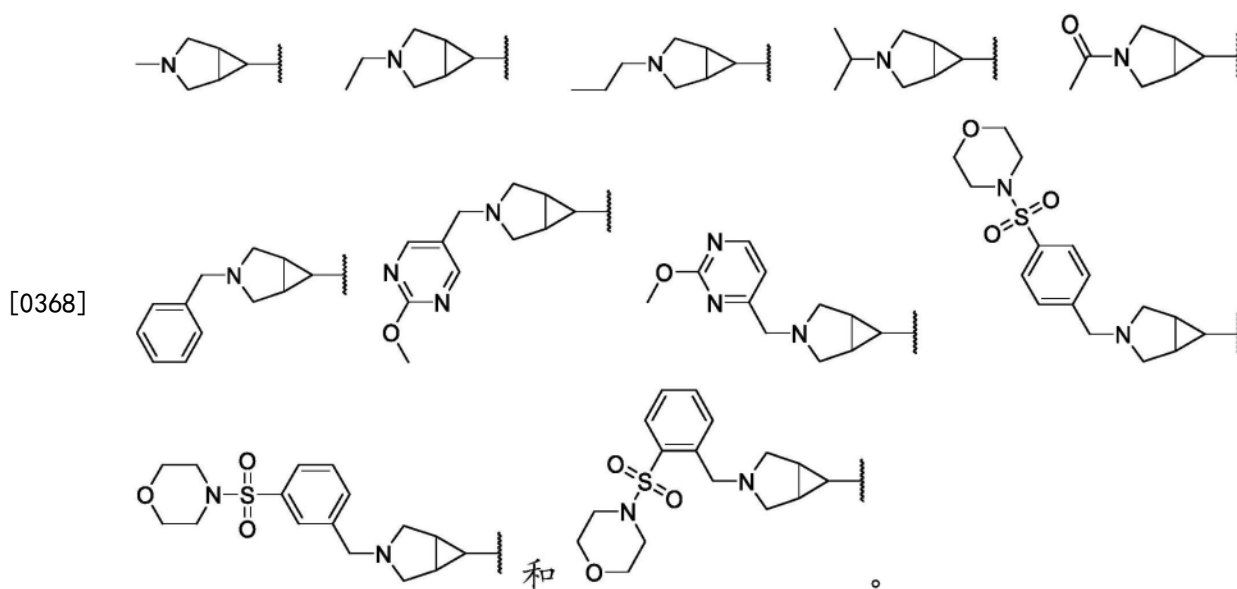
[0363] 在某些实施方案中, R^1 选自:



[0365] 在某些实施方案中, R^1 选自:

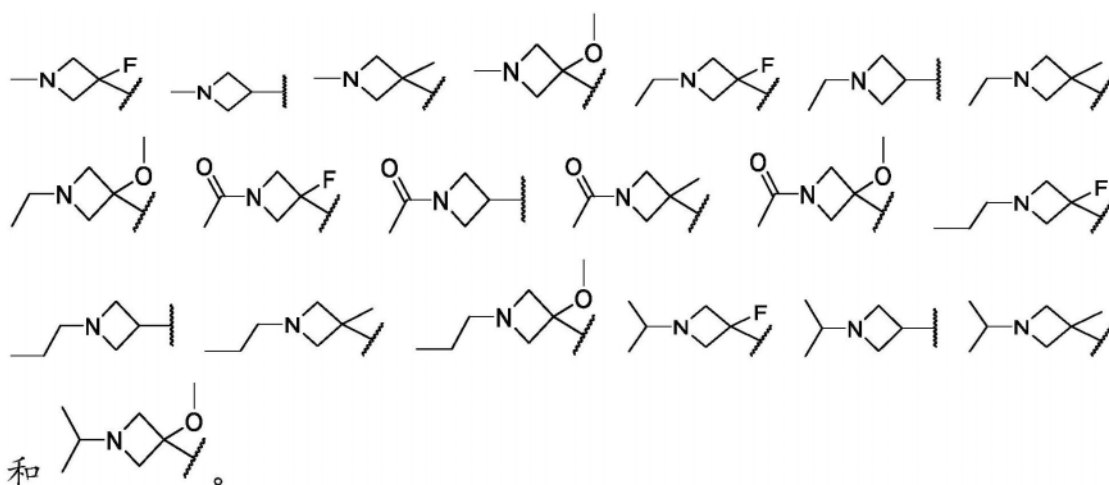


[0367] 在某些实施方案中, R^1 选自:

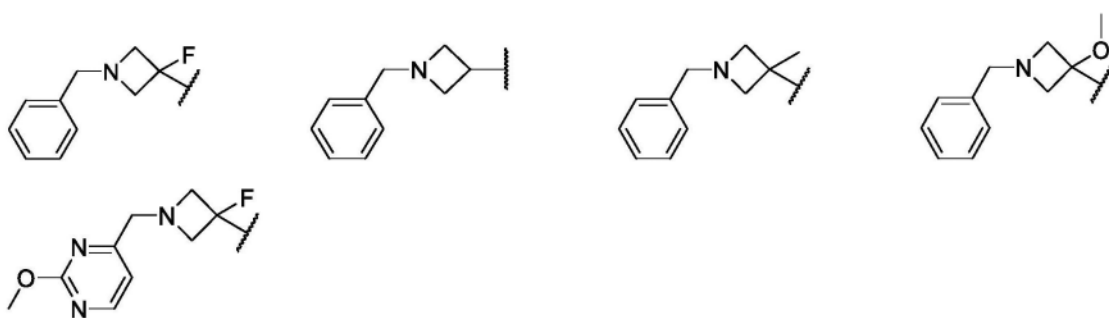


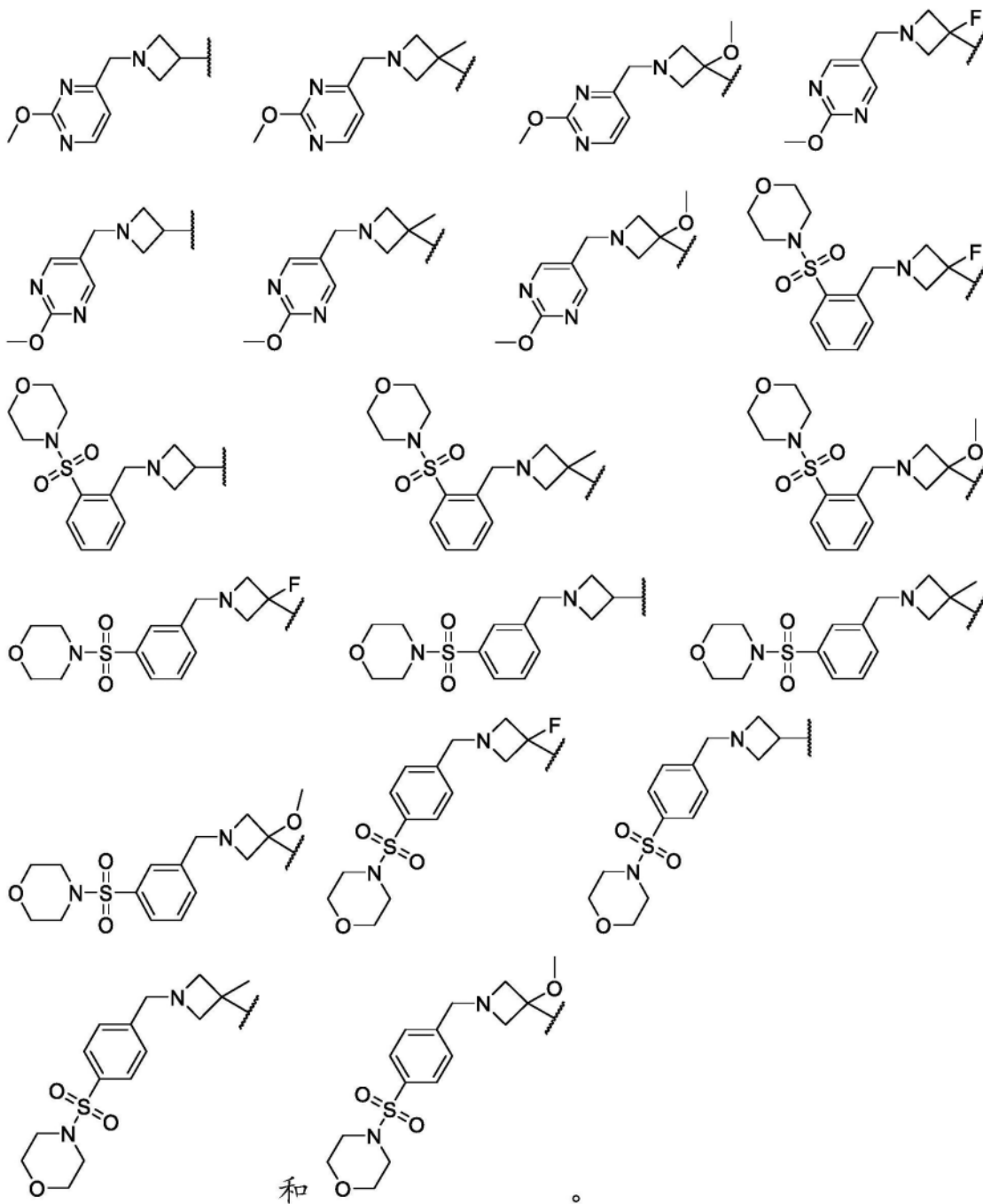
[0369] 在某些实施方案中, R^1 选自:

[0370]

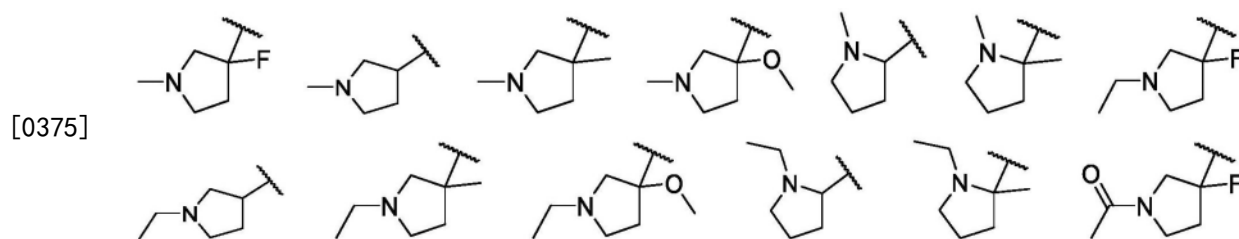
[0371] 在某些实施方案中, R^1 选自:

[0372]

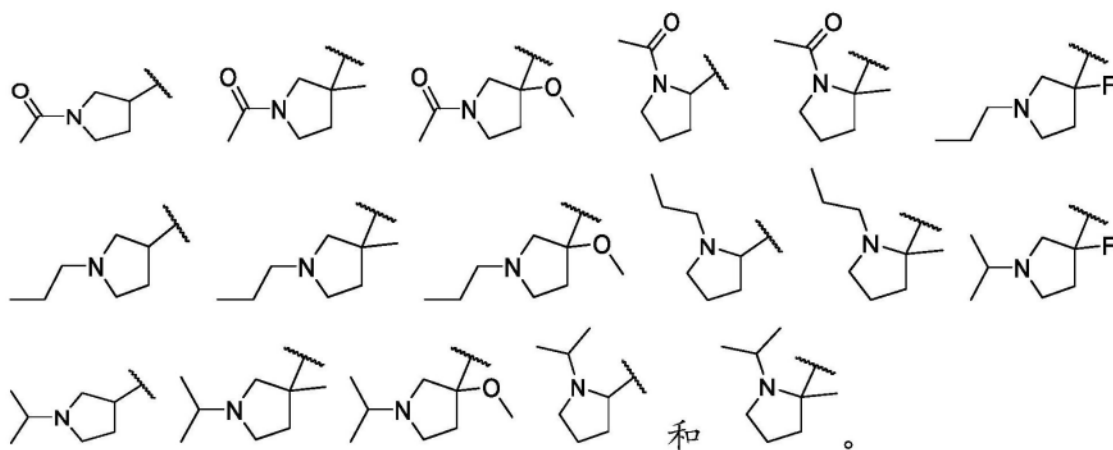




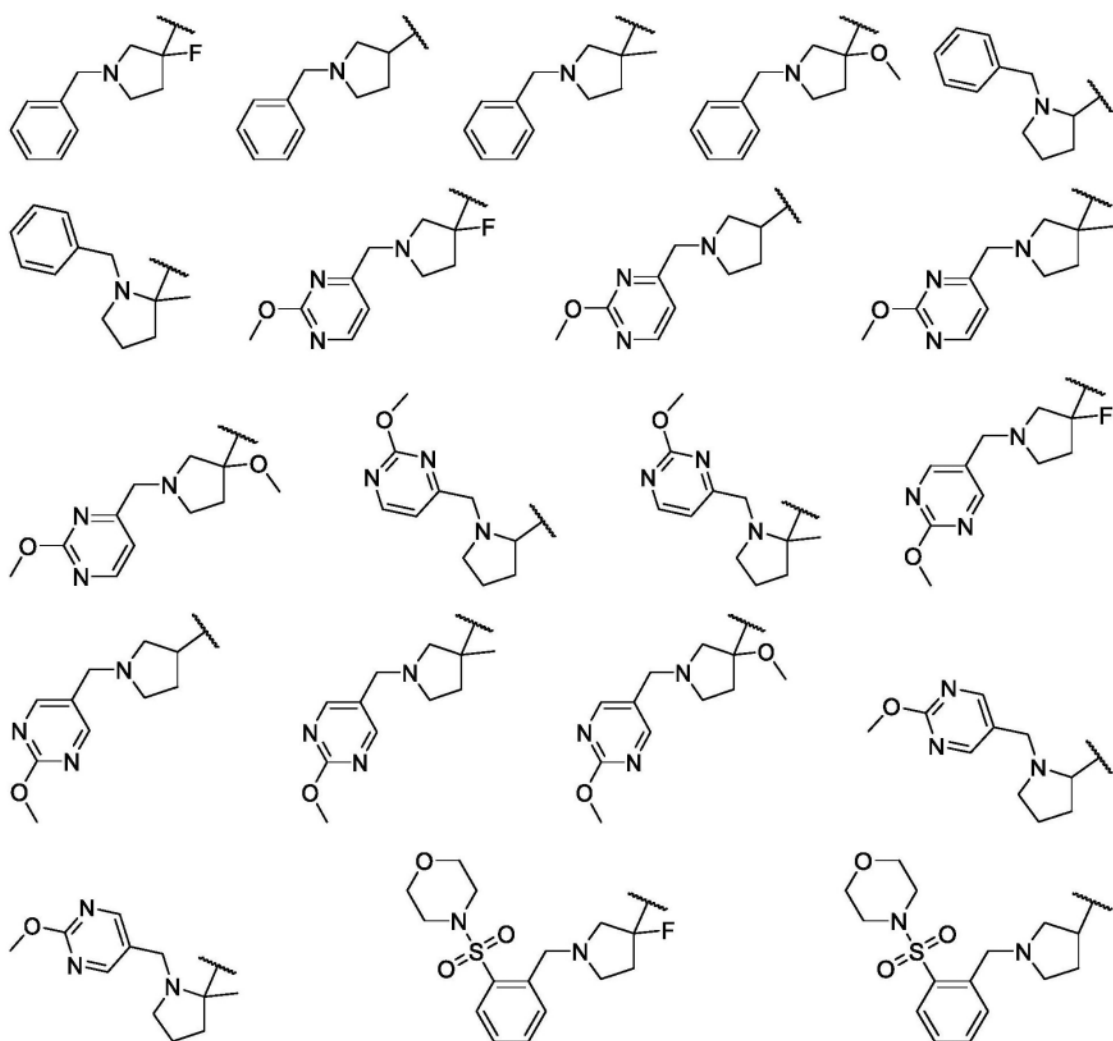
[0374] 在某些实施方案中, R^1 选自:

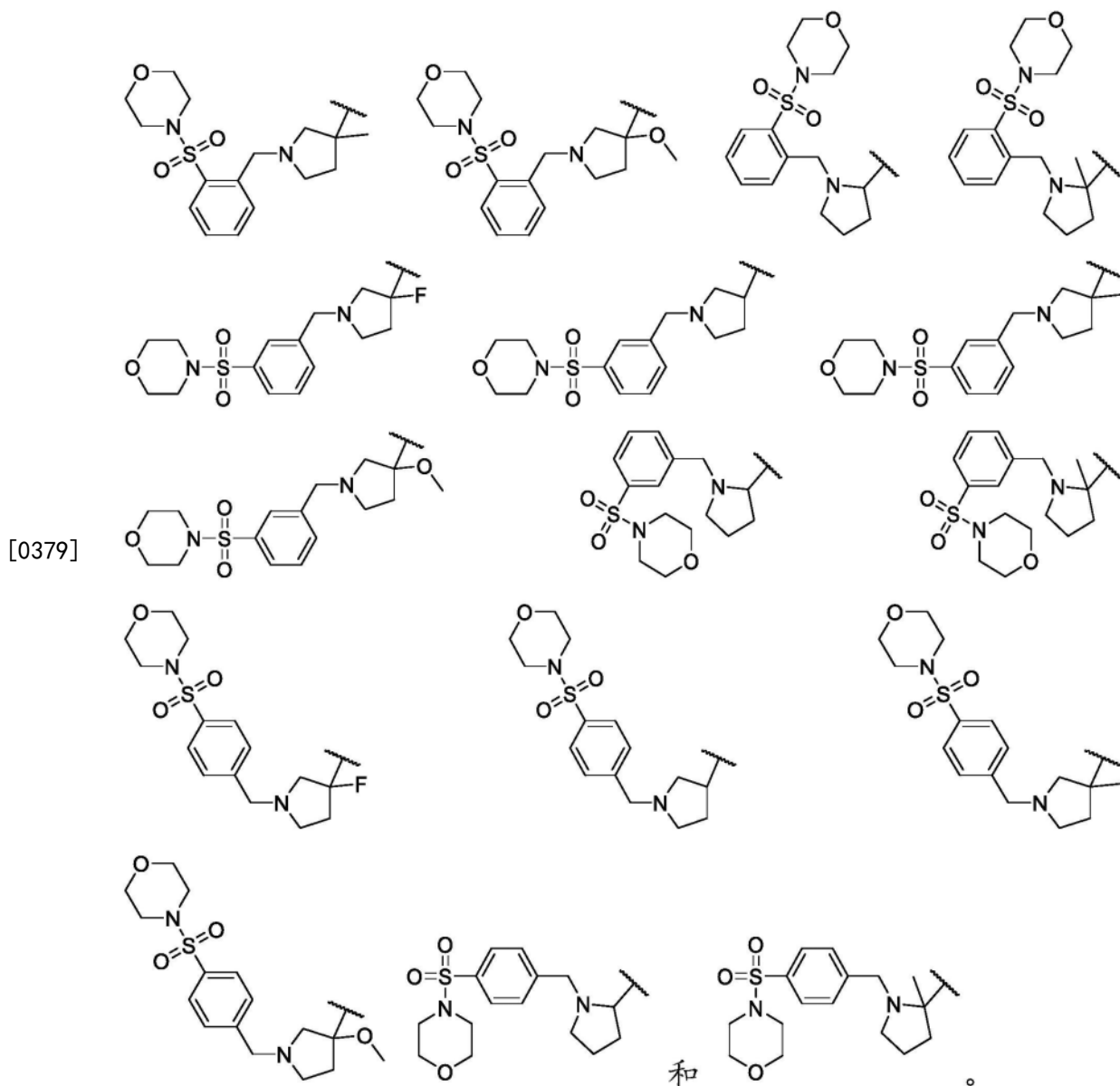


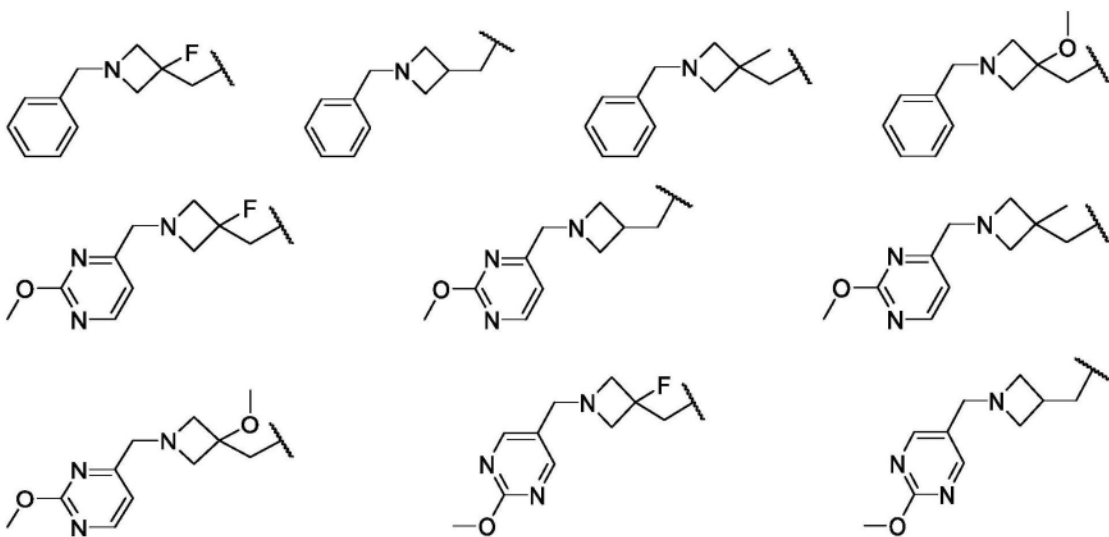
[0376]

[0377] 在某些实施方案中, R^1 选自:

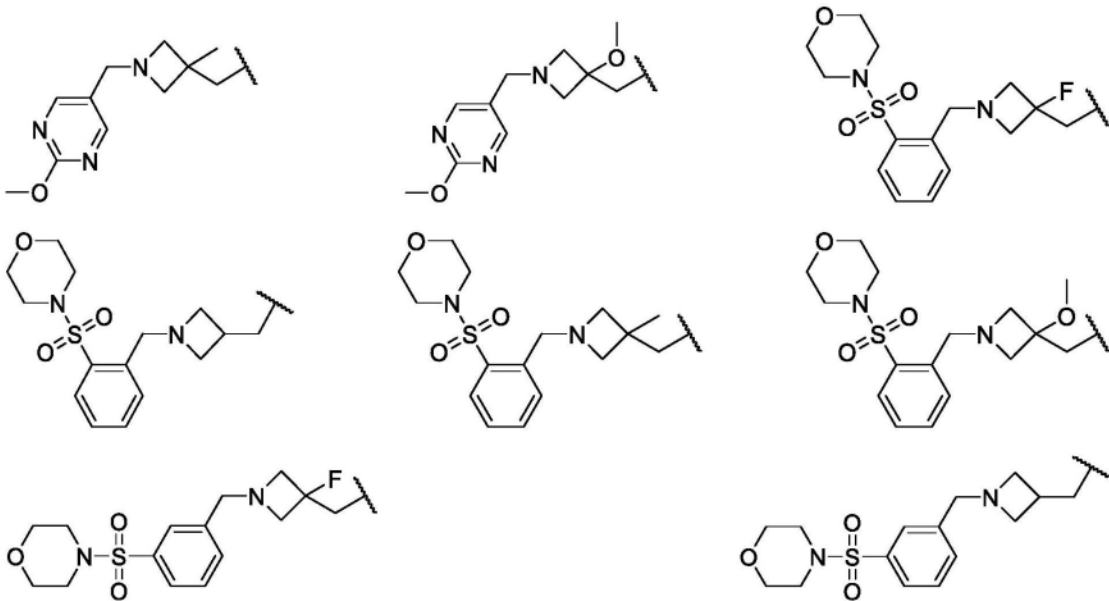
[0378]



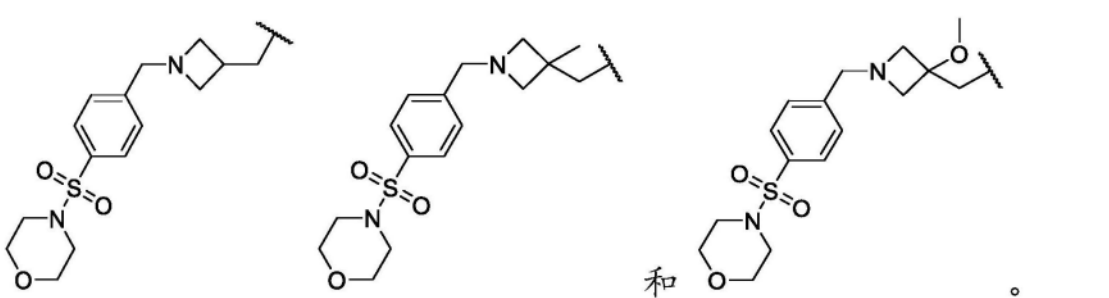




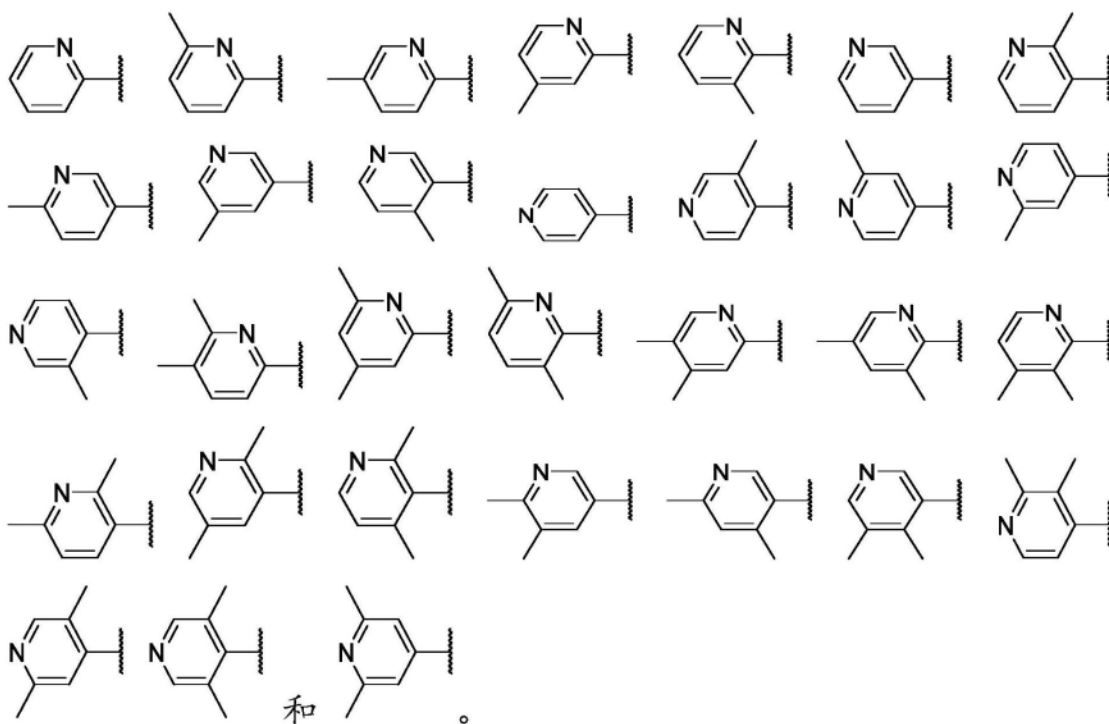
[0384]



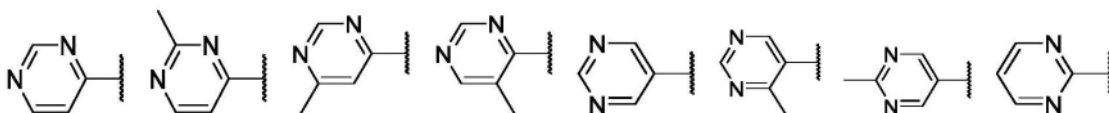
[0385]

[0386] 在某些实施方案中, R^1 选自:

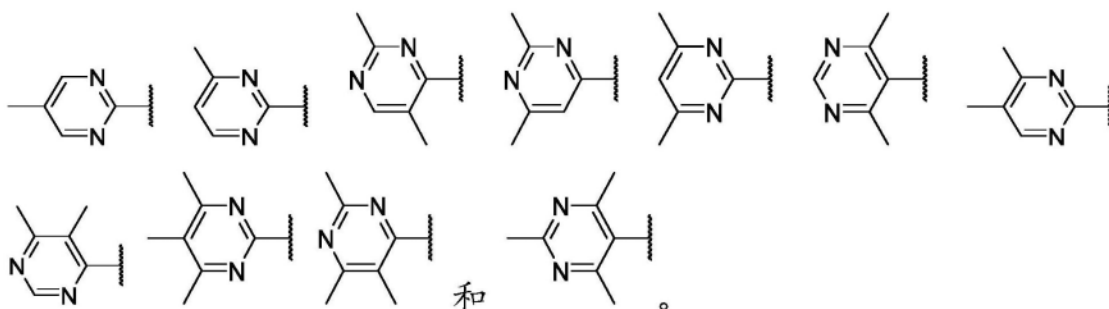
[0387]

[0388] 在某些实施方案中, R^1 选自:

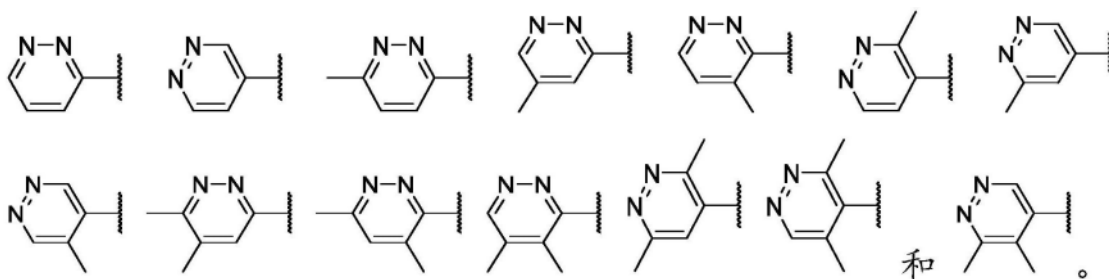
[0389]



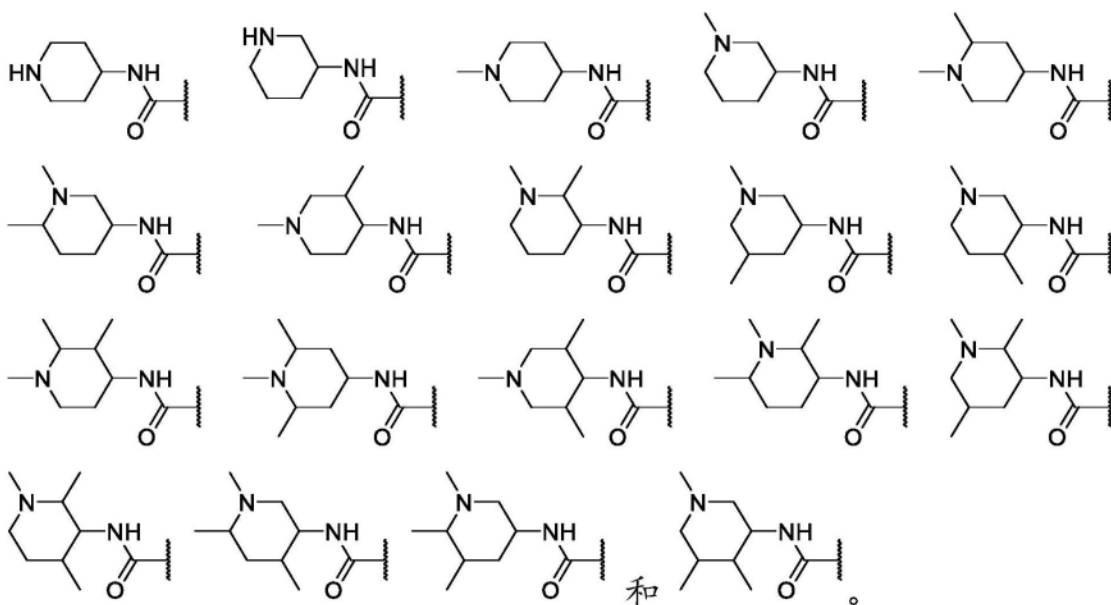
[0390]

[0391] 在某些实施方案中, R^1 选自:

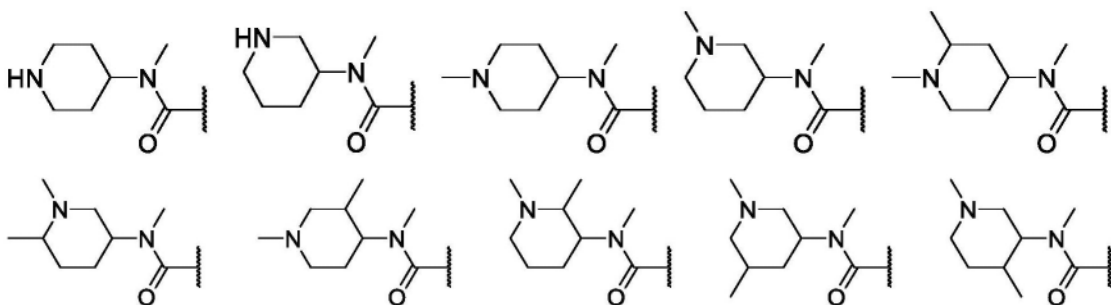
[0392]

[0393] 在某些实施方案中, R^1 选自:

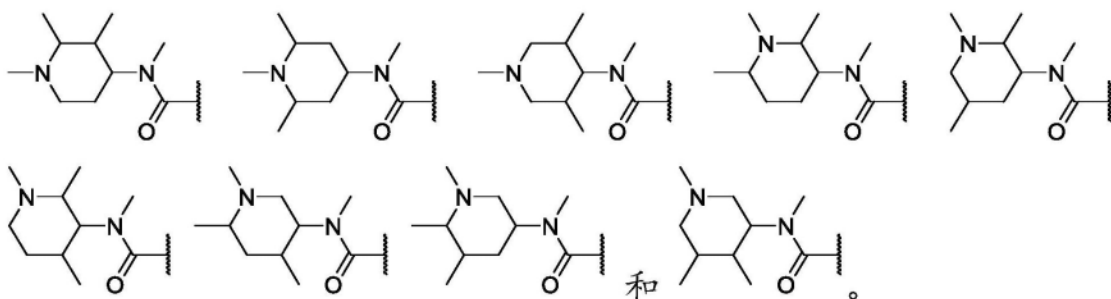
[0394]

[0395] 在某些实施方案中, R^1 选自:

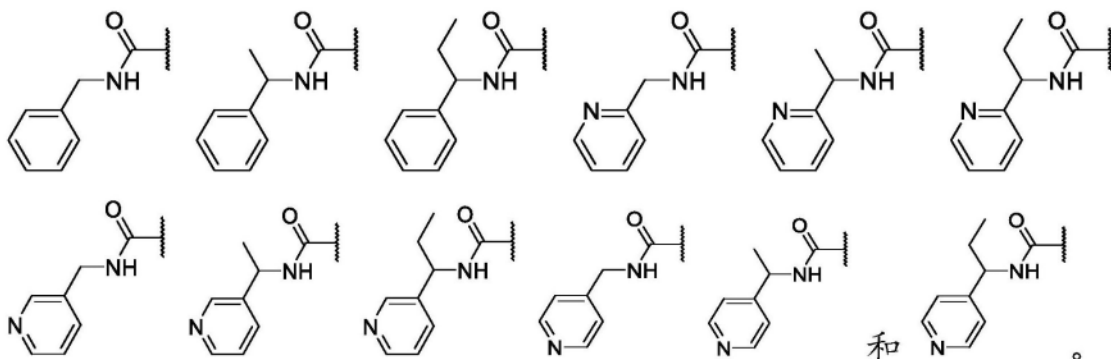
[0396]

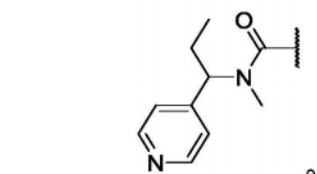
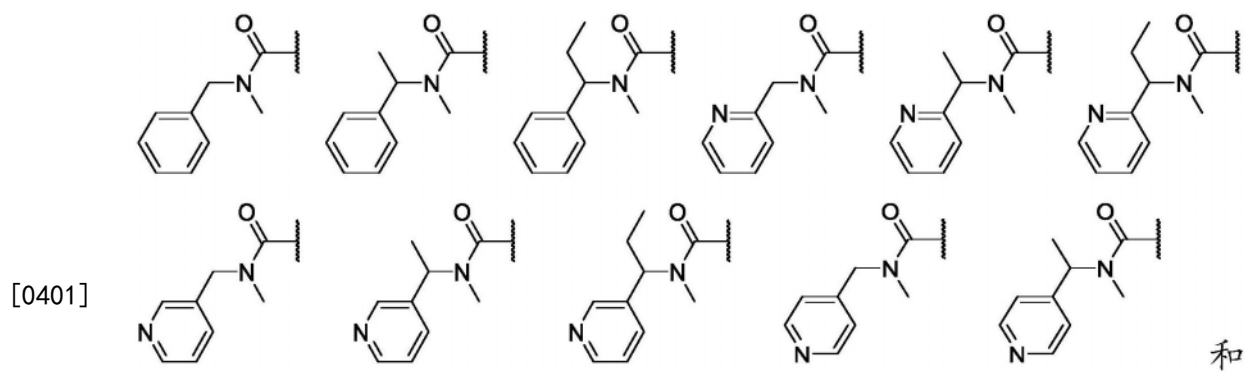


[0397]

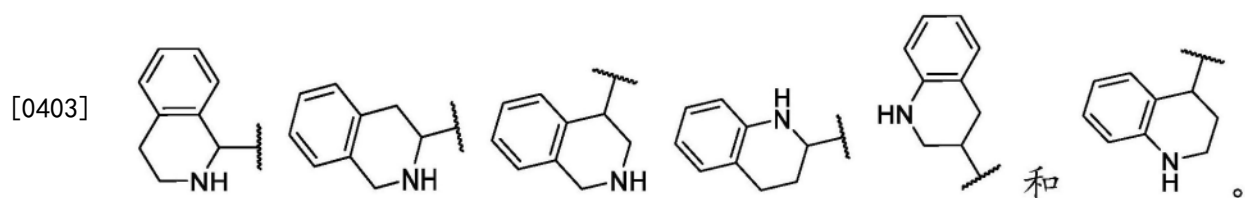
[0398] 在某些实施方案中, R^1 选自:

[0399]

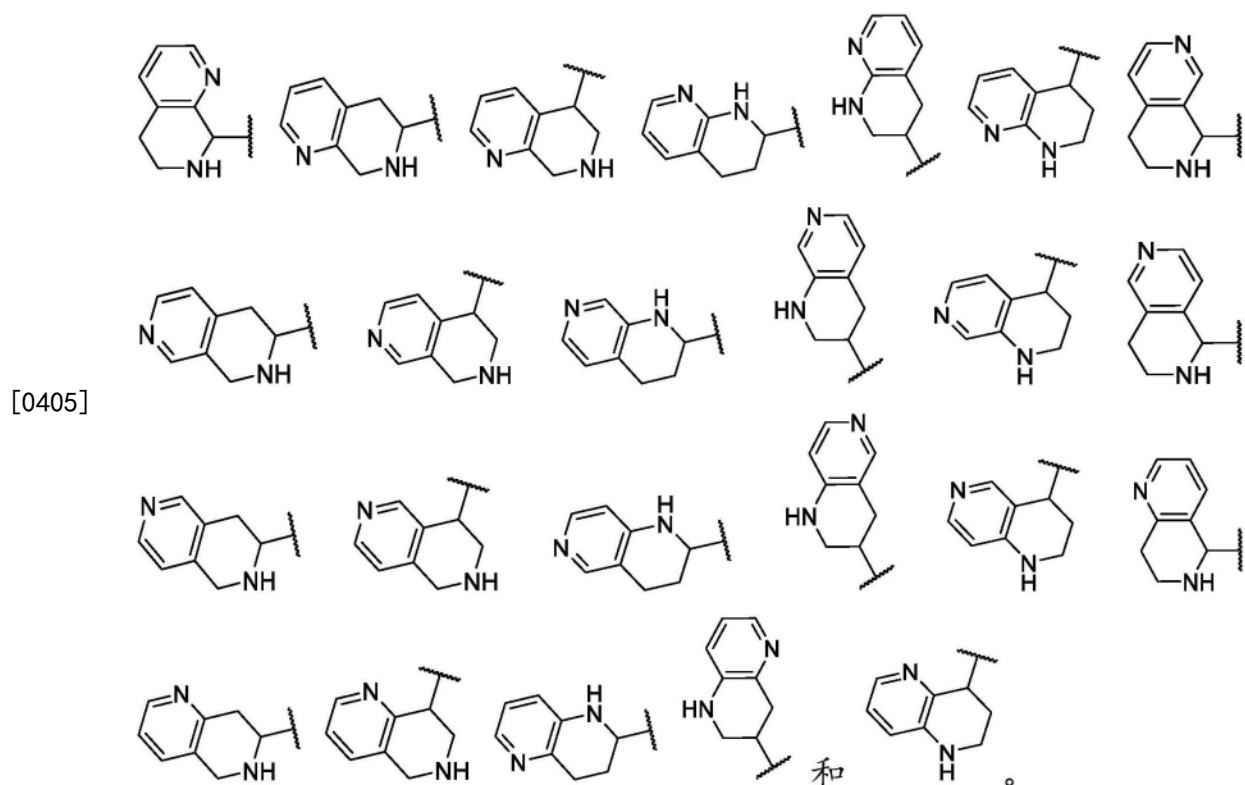
[0400] 在某些实施方案中, R^1 选自:



[0402] 在某些实施方案中, R^1 选自:

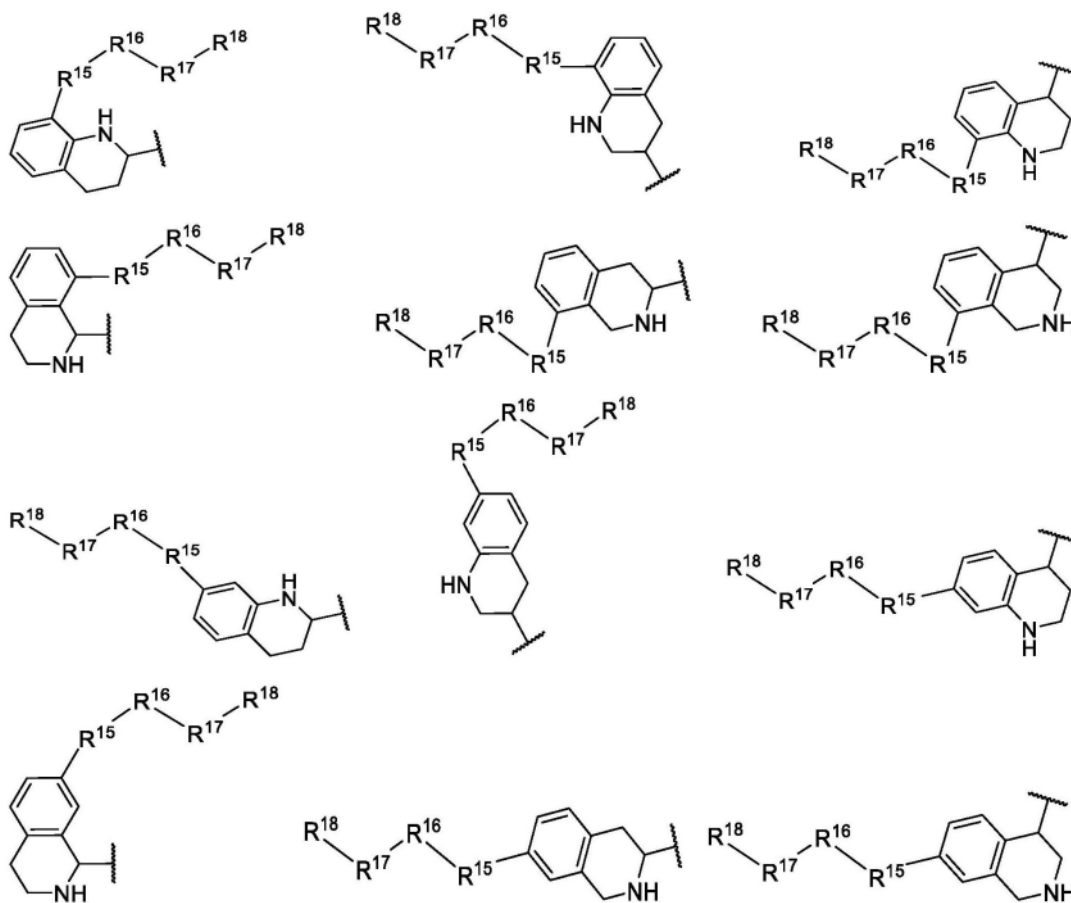


[0404] 在某些实施方案中, R^1 选自:

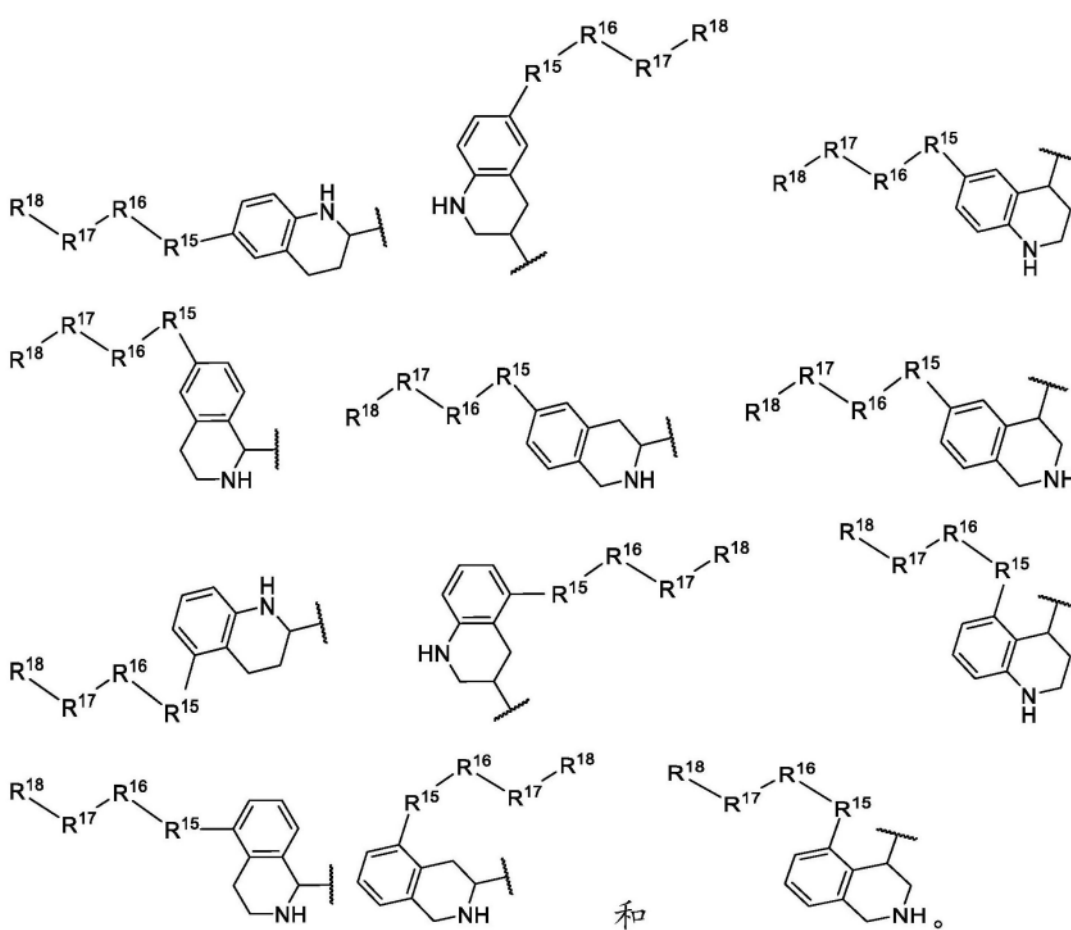


[0406] 在某些实施方案中, R^1 选自:

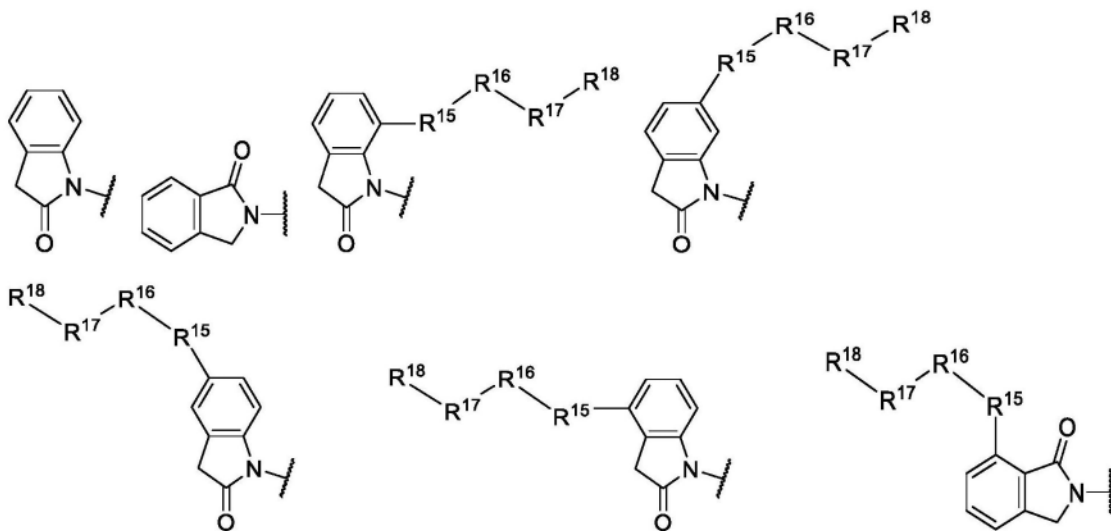
[0407]



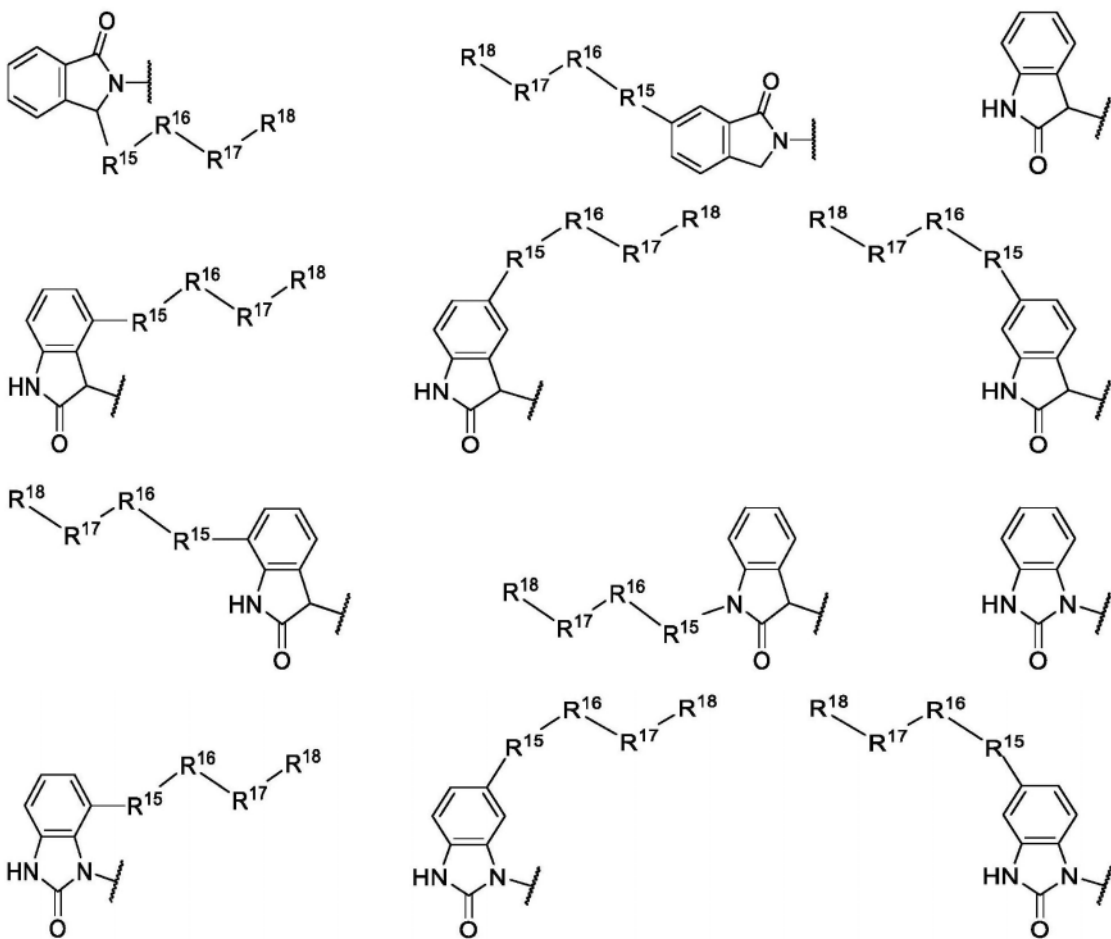
[0408]



[0409] 在某些实施方案中, R^1 选自:

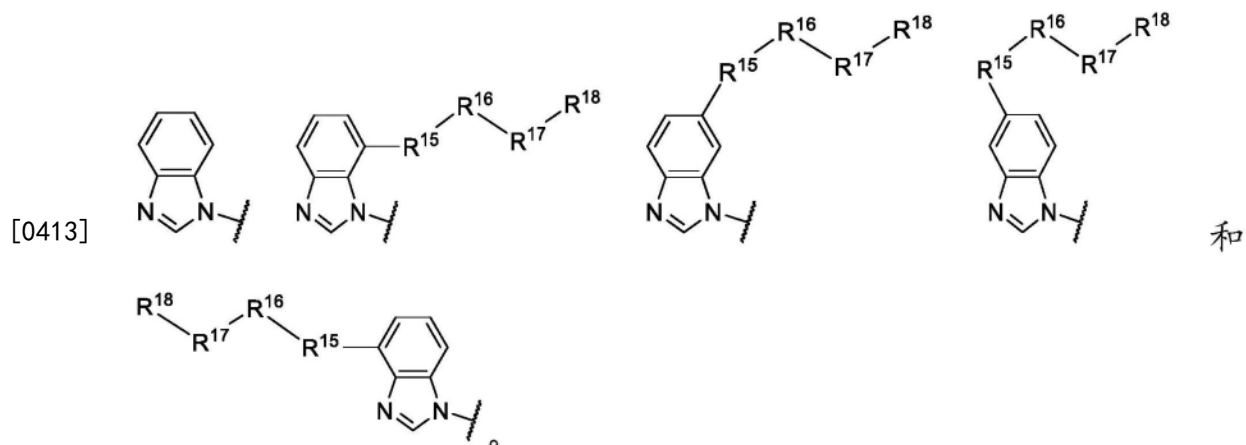


[0410]

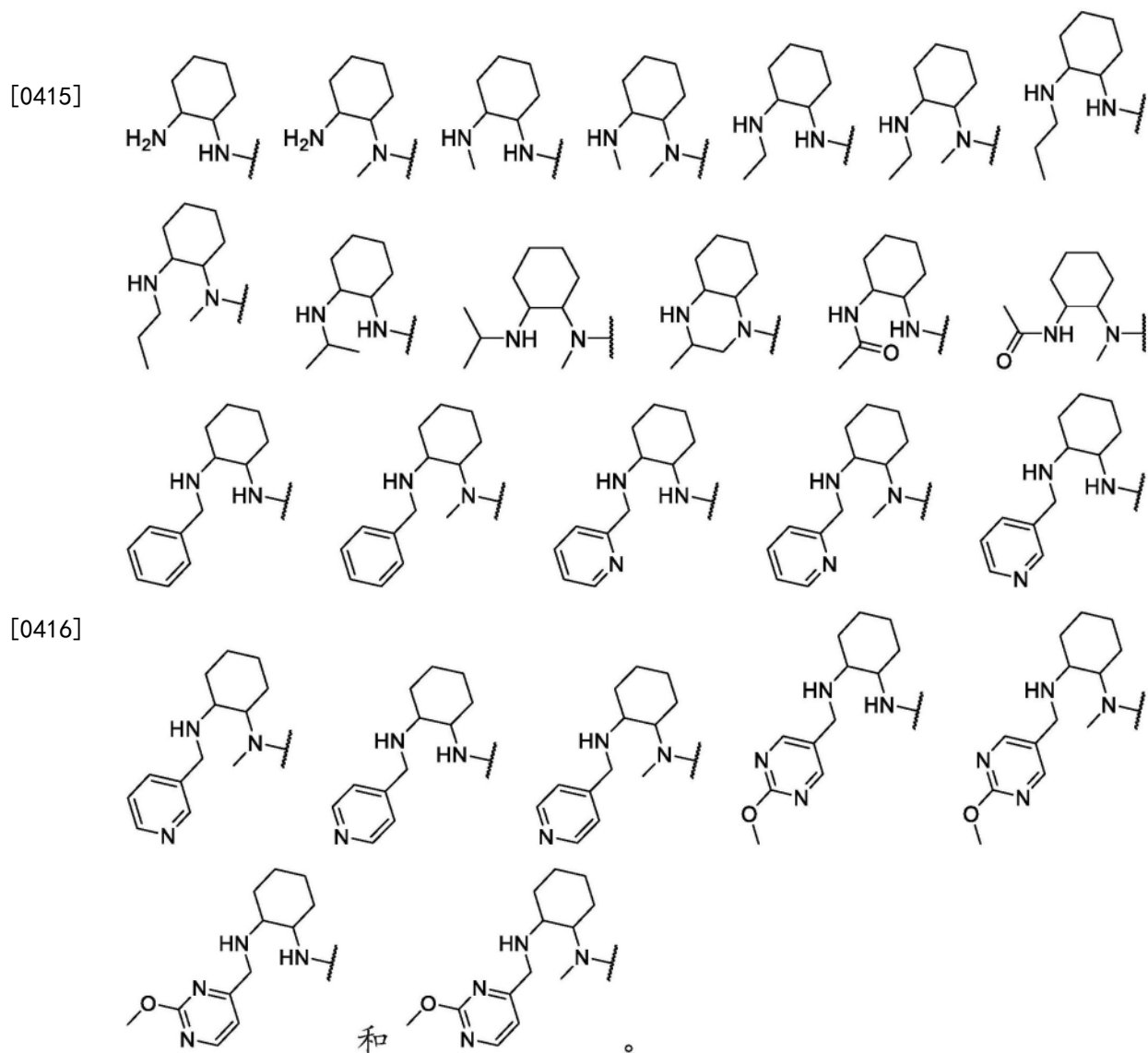


[0411]

[0412] 在某些实施方案中, R^1 选自:

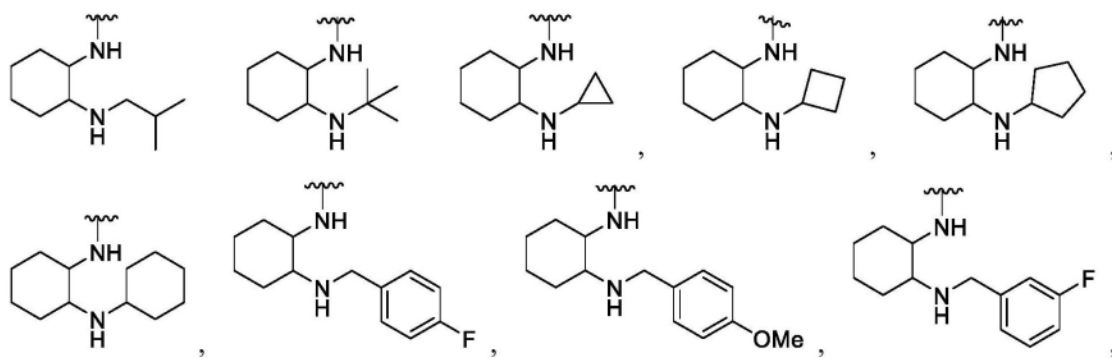


[0414] 在某些实施方案中, R^1 选自:

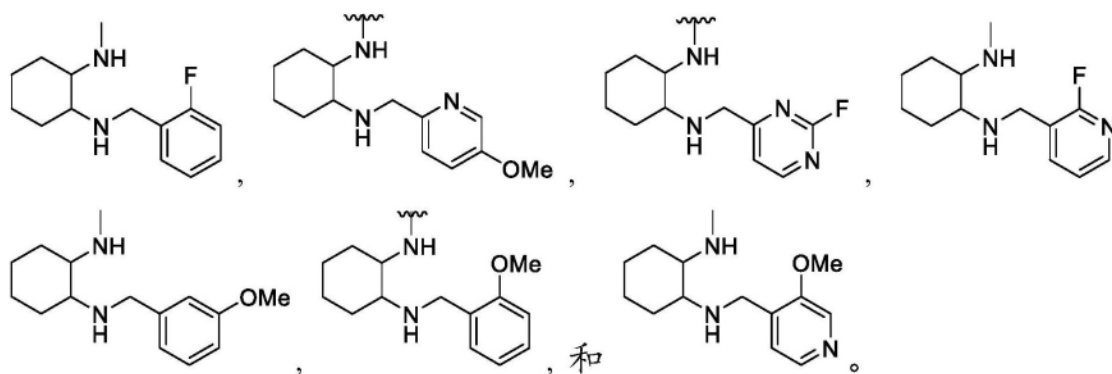


[0417] 在某些实施方案中, R^1 选自:

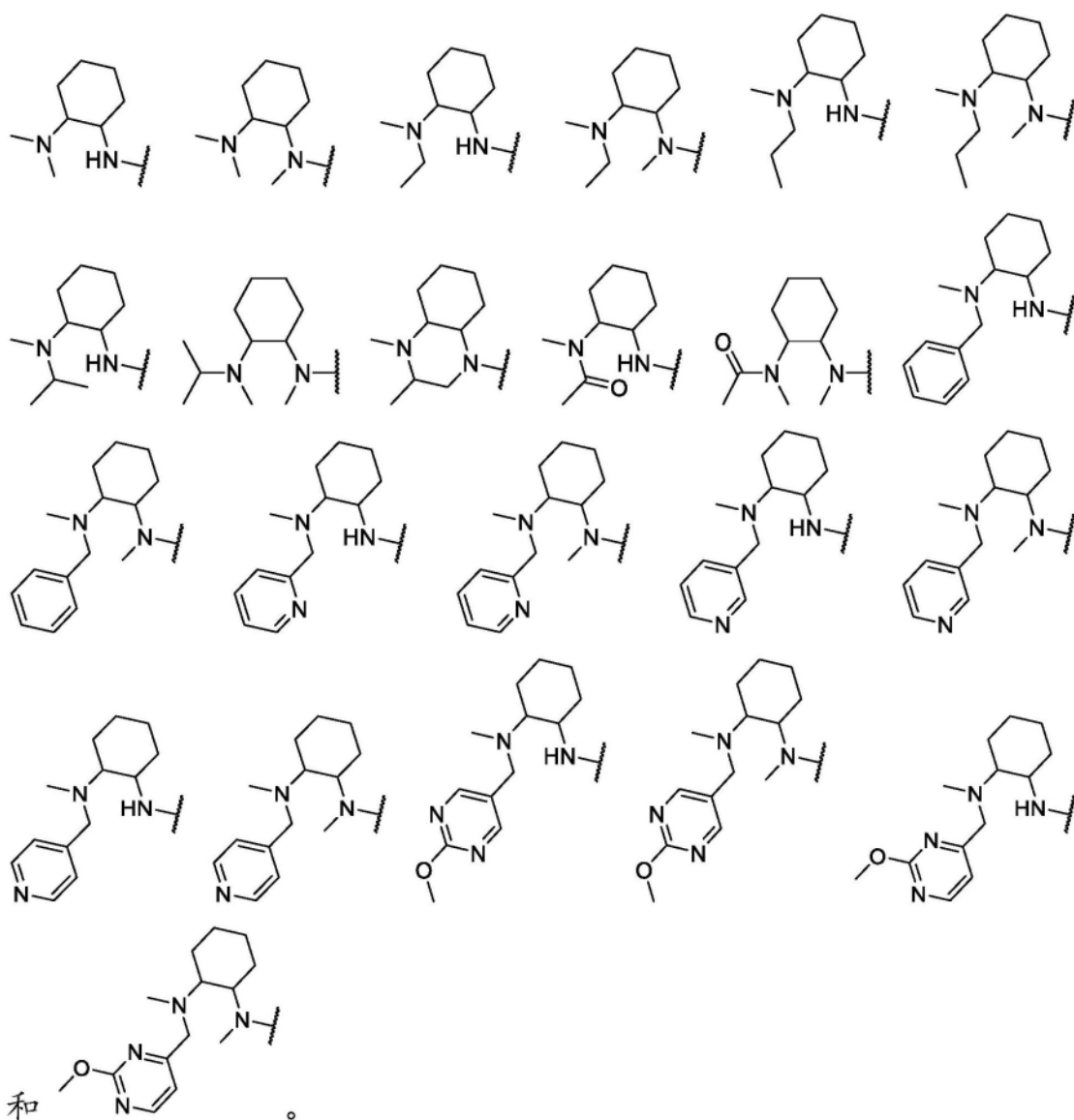
[0418]

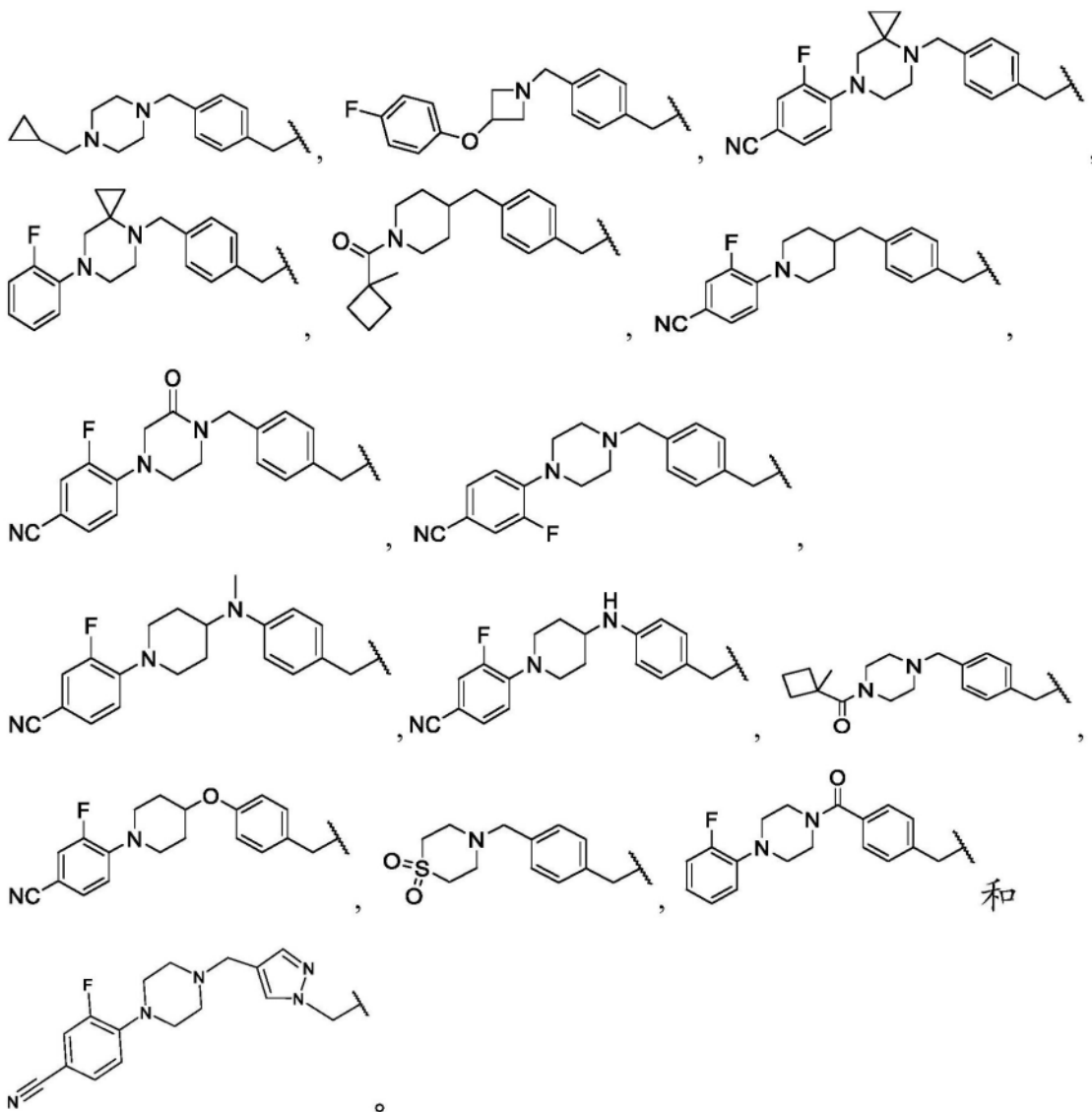


[0419]

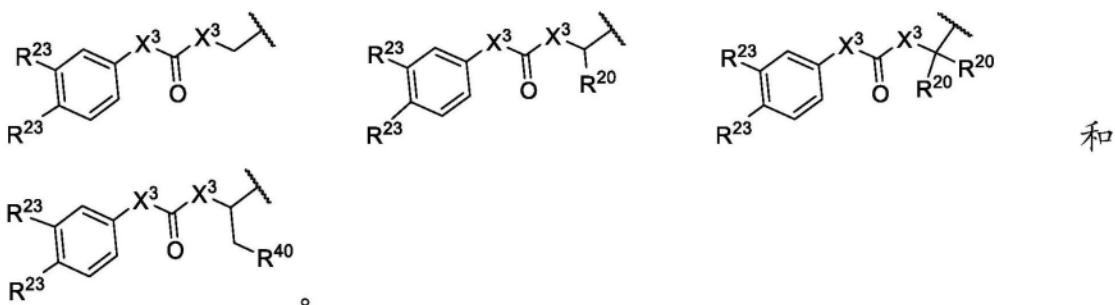
[0420] 在某些实施方案中, R^1 选自:

[0421]

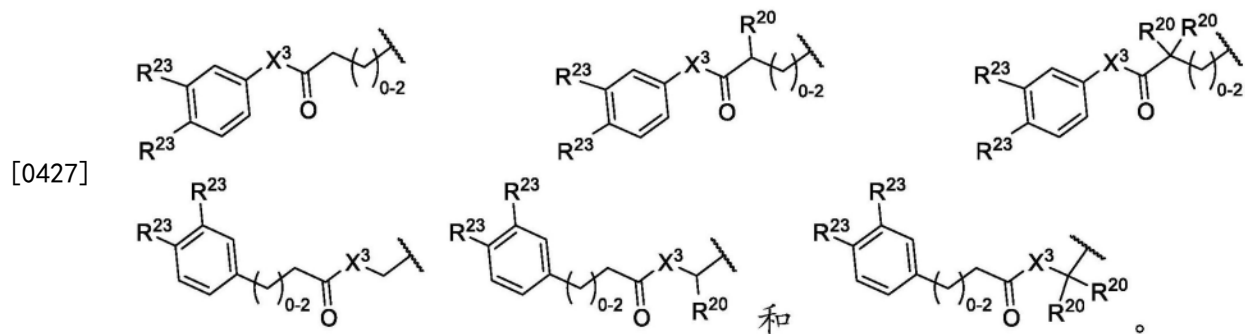
[0422] 在某些实施方案中, R^1 选自:



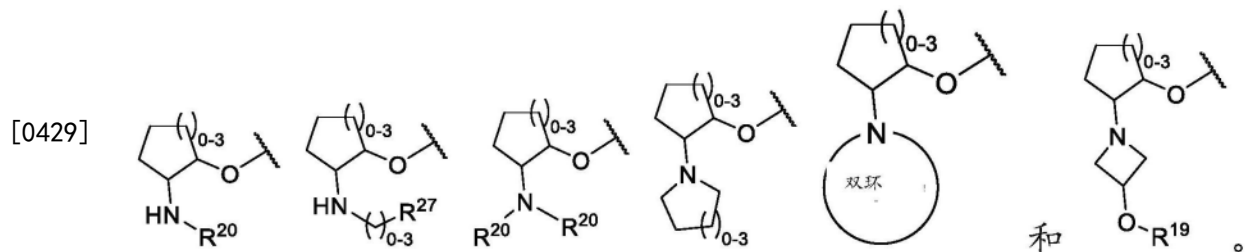
[0424] 在某些实施方案中, R^1 选自:



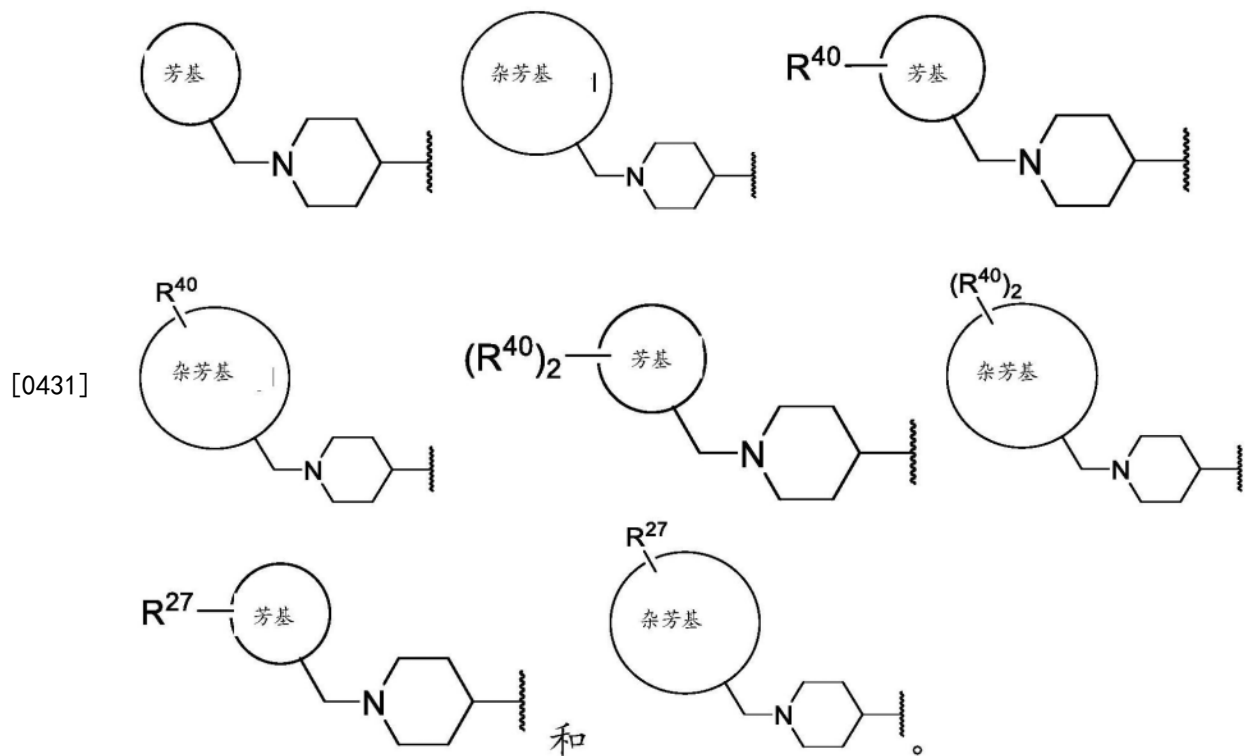
[0426] 在某些实施方案中, R^1 选自:



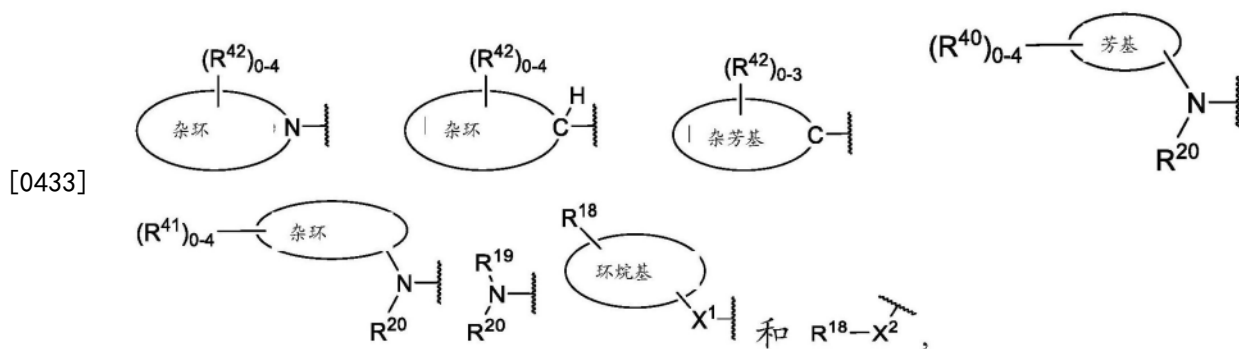
[0428] 在某些实施方案中, R^1 选自:



[0430] 在某些实施方案中, R^1 选自:



[0432] 在某些实施方案中, R^1 选自:



[0434] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0435] R⁴²是氢、烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、脂族基或杂脂族基；

[0436] X^1 是 NR^{19} 、0 或 S;

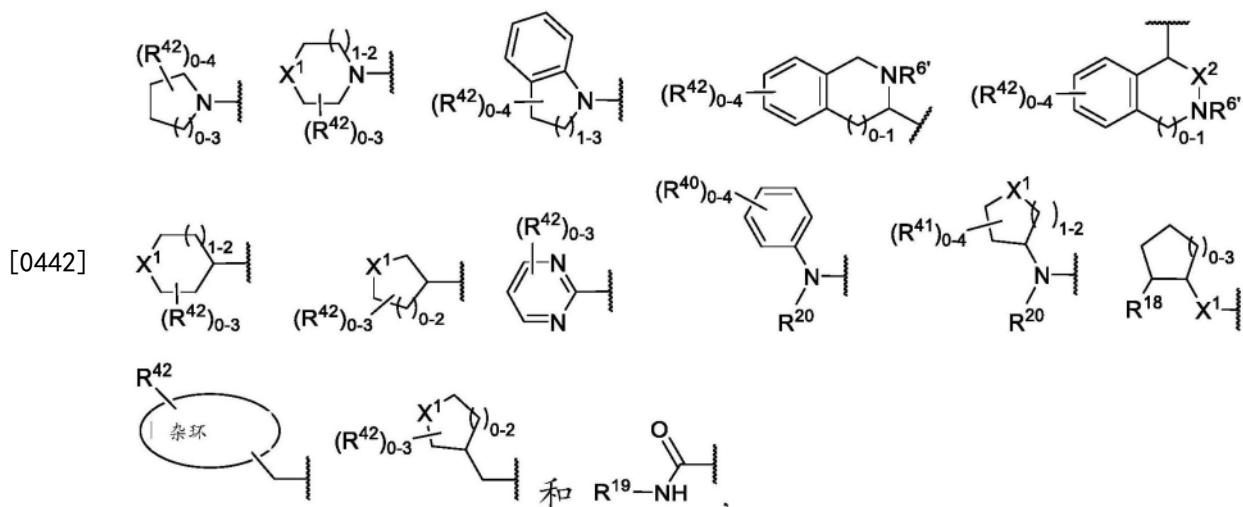
[0437] X^2 是 CH_2 或 $C(0)$;

[0438] R^{19} 选自烷基、氢、 $-C(O)NR^{10}R^{27}$ 、 $-C(O)OR^{27}$ 、 $-C(O)R^{27}$ 、烯烃、炔烃、卤代烷基、烷氧基、芳基、杂环、脂族基、杂脂族基、杂芳基；在化合价允许的情况下，其每一个任选被1、2、3或4个独立选自 R^{40} 的取代基取代，以形成稳定化合物；

[0439] R^{20} 是脂族基, 包括烷基; 和

[0440] R^{23} 是氢、烷基、卤素或卤代烷基。

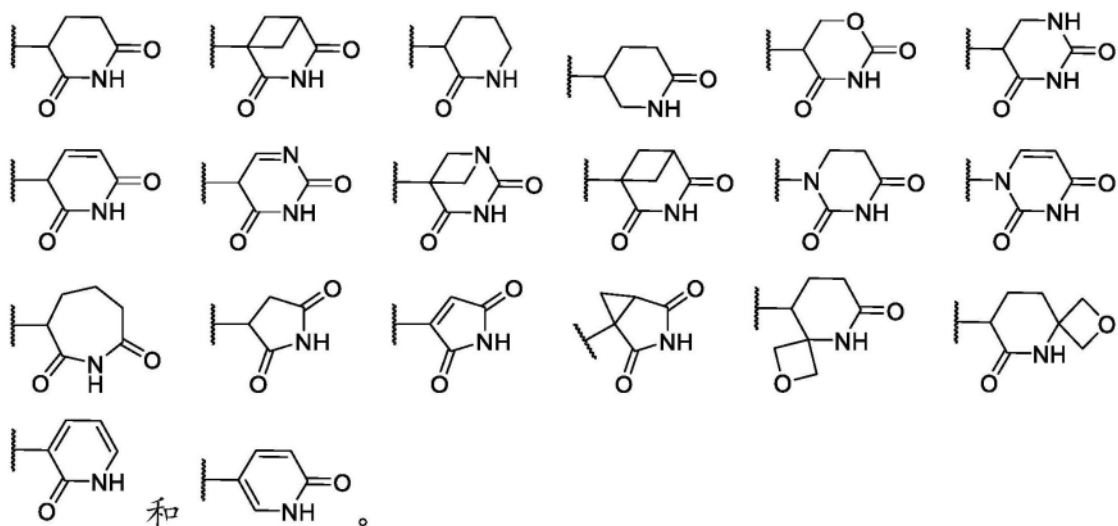
[0441] 在某些实施方案中, R^1 选自:



[0443] 或其药学上可接受的盐。

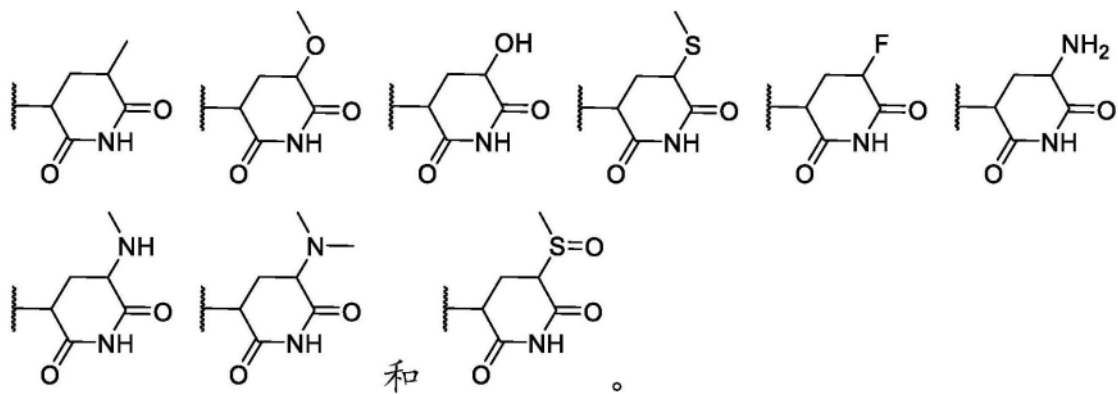
[0444] A的非限制性实施方案:在某些实施方案中,A选自:

[0445]



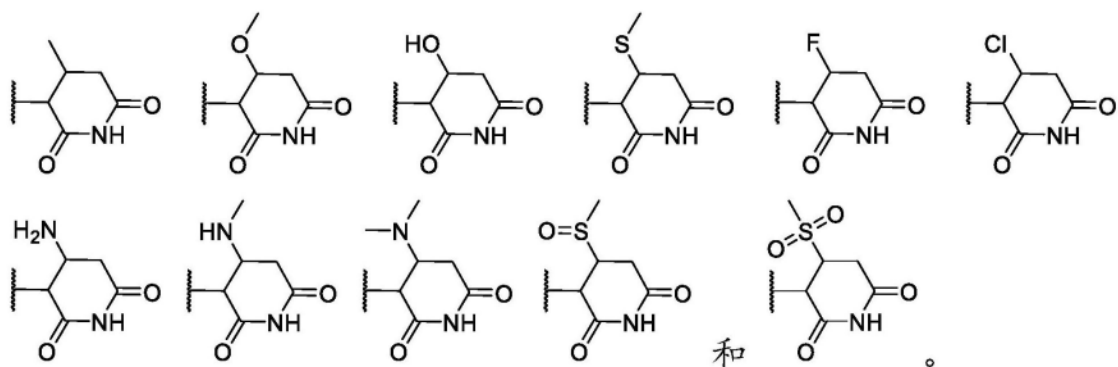
[0446] 在某些实施方案中,A选自:

[0447]

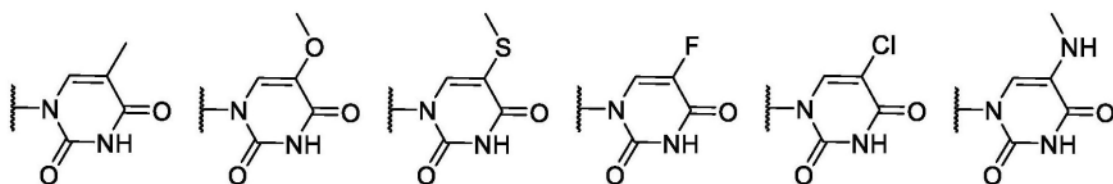


[0448] 在某些实施方案中,A选自:

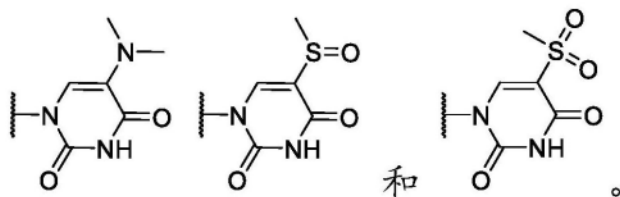
[0449]



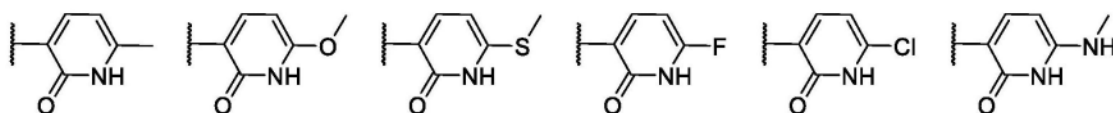
[0450] 在某些实施方案中,A选自:



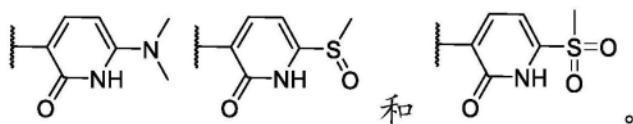
[0451]



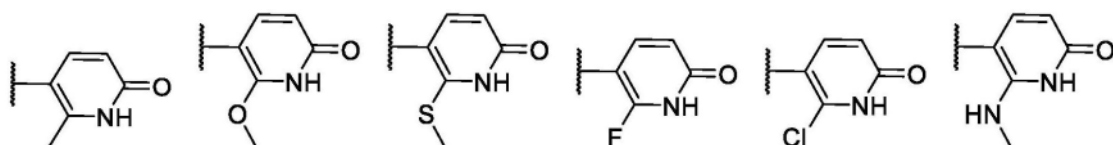
[0452] 在某些实施方案中,A选自:



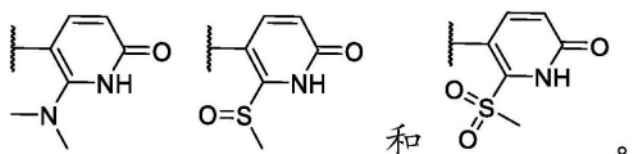
[0453]



[0454] 在某些实施方案中,A选自:

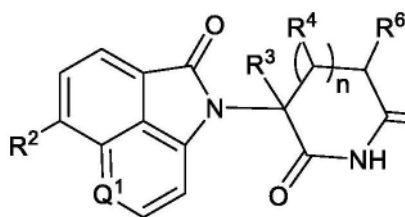


[0455]



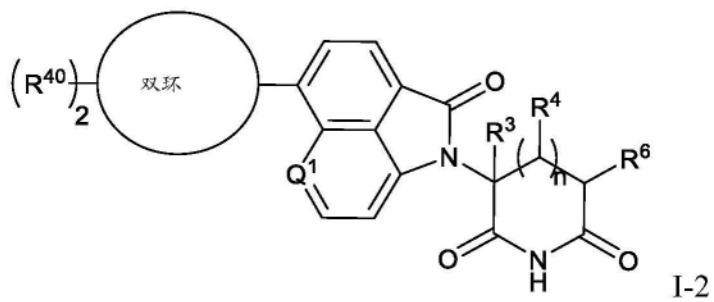
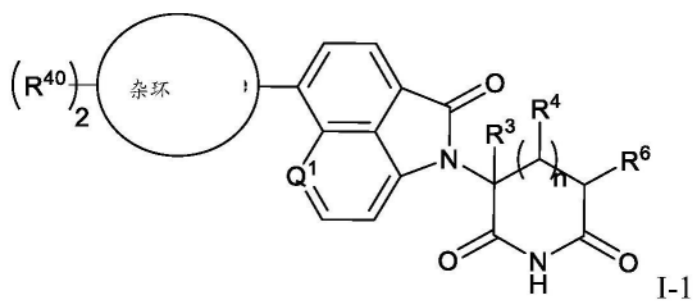
[0456] 在某些实施方案中,式I化合物具有下式:

[0457] 或其药学上可接受的盐,其中:

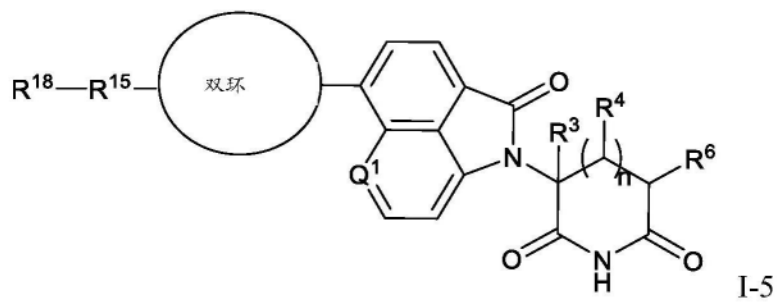
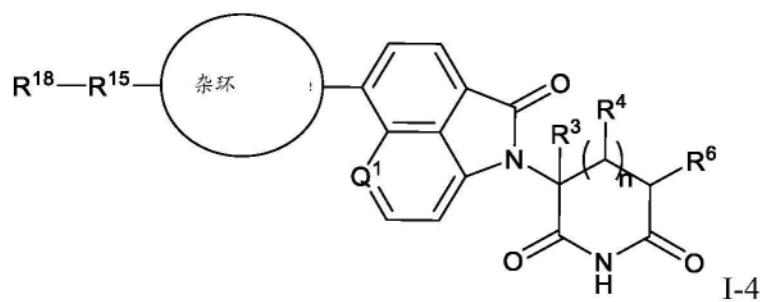
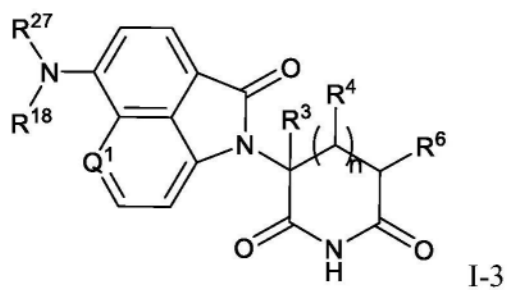
[0458] R^2 是 $R^{18}-R^{17}-R^{16}-R^{15}-X^4$ 和

[0459] X^4 选自烷基、脂族基、芳基、杂芳基、二环、 $-NR^{27}-$ 、 $-NR^{10}-$ 、 $-CR^{40}R^{41}-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(NR^{27})-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S-$ 、通过哌啶环中的N与三环键合的哌啶、具有2,3或4个杂原子的6元杂环和具有1,2,3或4个杂原子的4,5或7元杂环;在化合价允许的情况下,其每一个任选被1,2,3或4个独立选自非氢 R^{40} 的取代基取代,以形成稳定的化合物。

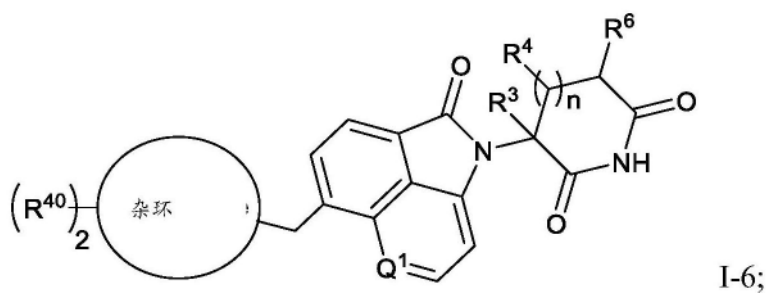
[0460] 在某些实施方案中,本发明的化合物选自:



[0461]

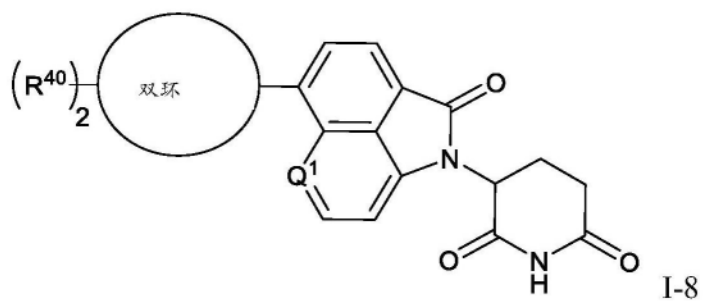
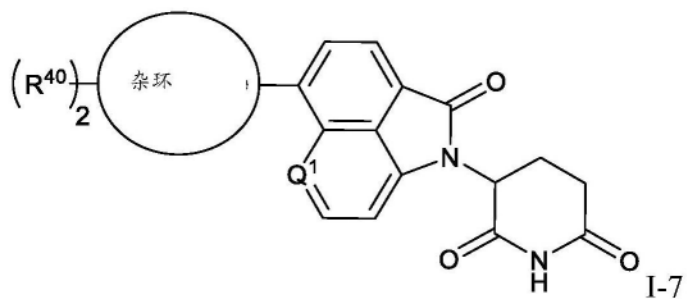


[0462]

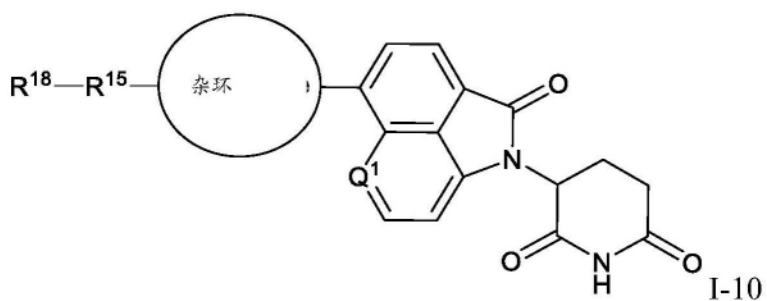
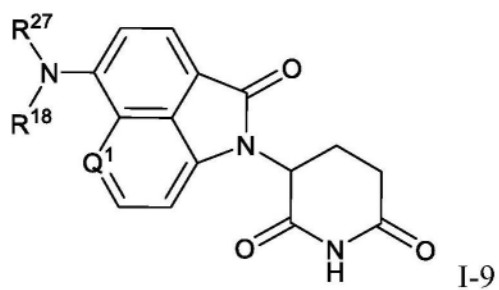


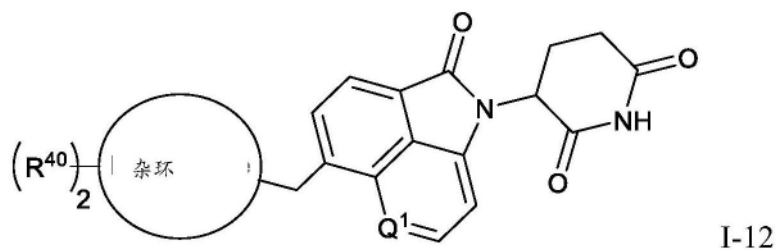
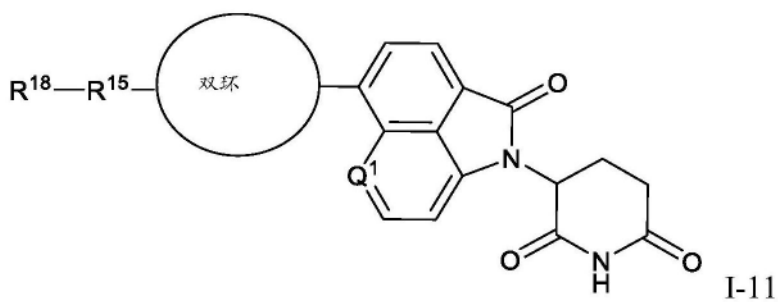
[0463] 或其药学上可接受的盐。

[0464] 在某些实施方案中,本发明的化合物选自:



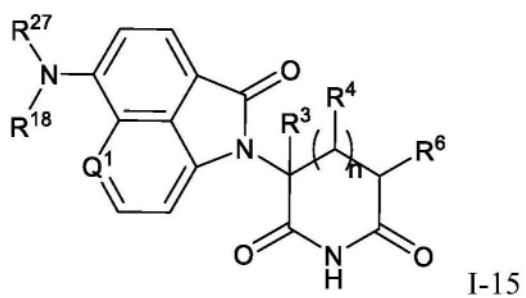
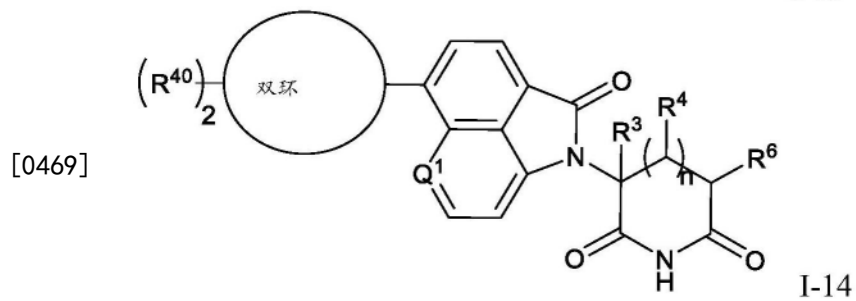
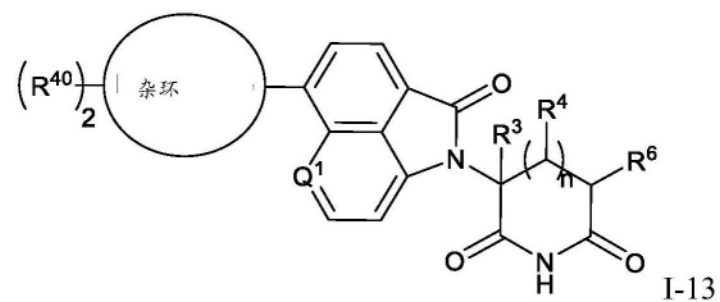
[0465]

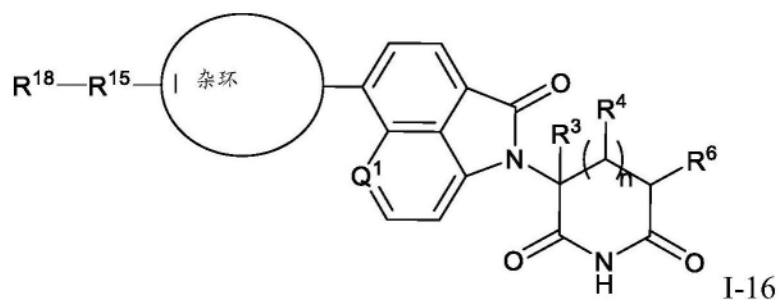




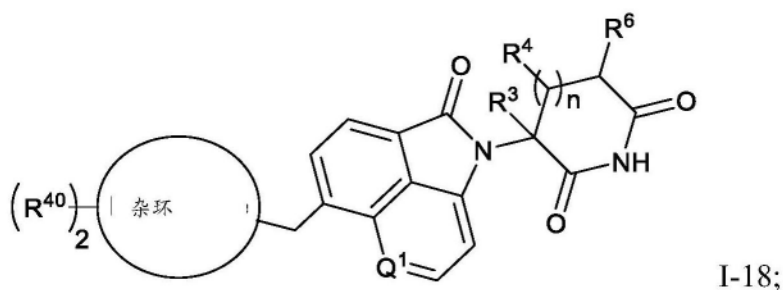
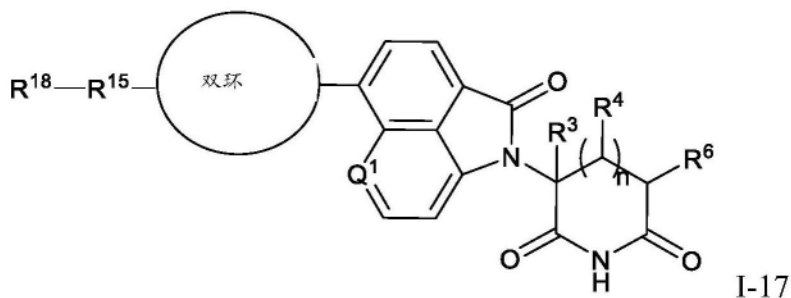
[0467] 或其药学上可接受的盐。

[0468] 在某些实施方案中,本发明的化合物选自:



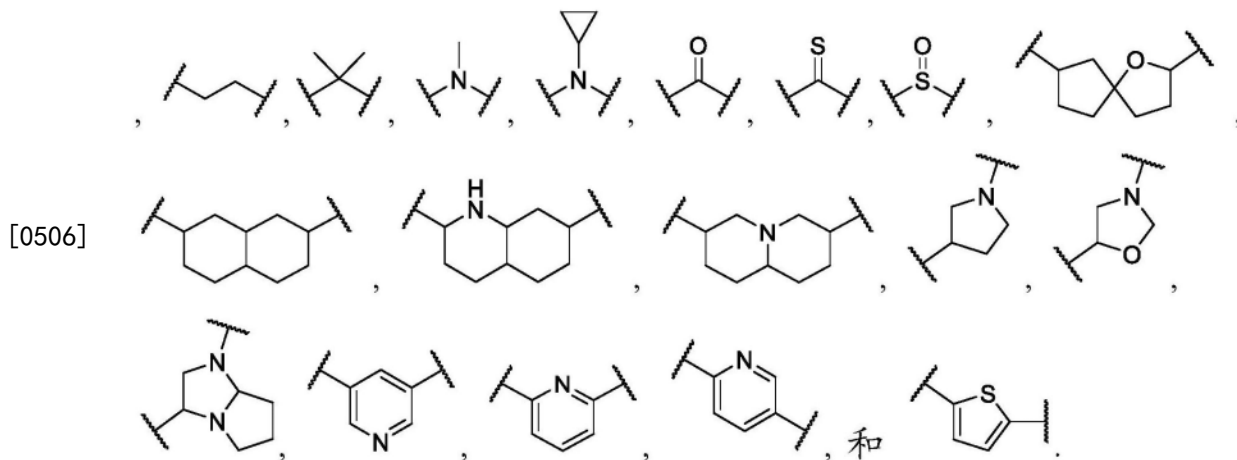


[0470]



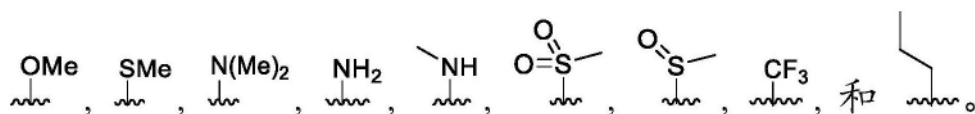
- [0471] 或其药学上可接受的盐。
- [0472] X的实施方案
- [0473] 在某些实施方案中,X是键。
- [0474] 在某些实施方案中,X是氧。
- [0475] 在某些实施方案中,X是硫。
- [0476] 在某些实施方案中,X是-NR²⁷-。
- [0477] 在某些实施方案中,X是-NR¹⁰-。
- [0478] 在某些实施方案中,X是-CR⁴⁰R⁴¹-。
- [0479] 在某些实施方案中,X是-C(O)-。
- [0480] 在某些实施方案中,X是-C(NR²⁷)-。
- [0481] 在某些实施方案中,X是-C(S)-。
- [0482] 在某些实施方案中,X是-S(O)₂-。
- [0483] 在某些实施方案中,X是-C(S)-。
- [0484] 在某些实施方案中,X是-C(S)-。
- [0485] 在某些实施方案中,X是-C(S)-。
- [0486] 在某些实施方案中,X是连接点在1,3方向的5元芳族杂环。
- [0487] 在某些实施方案中,X是连接点在1,2方向的5元芳族杂环。
- [0488] 在某些实施方案中,X是连接点在1,2方向的6元芳族杂环。
- [0489] 在某些实施方案中,X是连接点在1,3方向的6元芳族杂环。

- [0490] 在某些实施方案中,X是连接点在1,4方向的6元芳族杂环。
- [0491] 在某些实施方案中,X是连接点在1,3方向的6元芳族杂环。
- [0492] 在某些实施方案中,X是连接点在1,2方向的5元杂环。
- [0493] 在某些实施方案中,X是连接点在1,3方向的5元杂环。
- [0494] 在某些实施方案中,X是连接点在1,2方向的6元杂环。
- [0495] 在某些实施方案中,X是连接点在1,3方向的6元杂环。
- [0496] 在某些实施方案中,X是连接点在1,4方向的6元杂环。
- [0497] 在某些实施方案中,X是具有一个杂原子的双环杂环。
- [0498] 在某些实施方案中,X是具有两个杂原子的双环杂环。
- [0499] 在某些实施方案中,X是具有一个杂原子的双环杂环,并且一个连接点键合至氮并且一个连接点键合至碳。
- [0500] 在某些实施方案中,X是具有一个杂原子的双环杂环,并且两个连接点均键合至碳。
- [0501] 在某些实施方案中,X是具有两个杂原子的双环杂环,并且两个连接点均键合至氮。
- [0502] 在某些实施方案中,X是具有两个杂原子的双环杂环。
- [0503] 在某些实施方案中,X是稠合的双环烷烃。
- [0504] 在某些实施方案中,X是螺-二环烷烃。
- [0505] 在某些实施方案中,X选自:

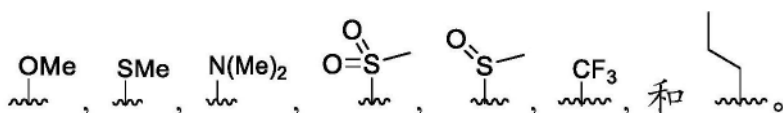


- [0507] R⁴和R⁵的实施方案
- [0508] 在某些实施方案中,R⁴是氢。
- [0509] 在某些实施方案中,R⁴是烷基。
- [0510] 在某些实施方案中,R⁴是氟。
- [0511] 在某些实施方案中,R⁴是氯。
- [0512] 在某些实施方案中,R⁴是溴。
- [0513] 在某些实施方案中,R⁴是卤代烷基。
- [0514] 在某些实施方案中,R⁴是-OR¹⁰。
- [0515] 在某些实施方案中,R⁴是-SR¹⁰。
- [0516] 在某些实施方案中,R⁴是-S(O)R¹²。

- [0517] 在某些实施方案中, R^4 是 $-SO_2R^{12}$ 。
 [0518] 在某些实施方案中, R^4 是 $-NR^{10}R^{11}$ 。
 [0519] 在某些实施方案中, R^5 是氢。
 [0520] 在某些实施方案中, R^5 是烷基。
 [0521] 在某些实施方案中, R^5 是卤代烷基。
 [0522] 在某些实施方案中, R^5 是 $-OR^{10}$ 。
 [0523] 在某些实施方案中, R^5 是 $-SR^{10}$ 。
 [0524] 在某些实施方案中, R^5 是 $-S(O)R^{12}$ 。
 [0525] 在某些实施方案中, R^5 是 $-SO_2R^{12}$ 。
 [0526] 在某些实施方案中, R^5 是 $-NR^{10}R^{11}$ 。
 [0527] 在某些实施方案中, R^4 和 R^5 选自:



- [0528] R^6 和 R^7 的实施方案
 [0529] 在某些实施方案中, R^6 是氢。
 [0530] 在某些实施方案中, R^6 是烷基。
 [0531] 在某些实施方案中, R^6 是氟。
 [0532] 在某些实施方案中, R^6 是氯。
 [0533] 在某些实施方案中, R^6 是溴。
 [0534] 在某些实施方案中, R^6 是卤代烷基。
 [0535] 在某些实施方案中, R^6 是 $-OR^{10}$ 。
 [0536] 在某些实施方案中, R^6 是 $-SR^{10}$ 。
 [0537] 在某些实施方案中, R^6 是 $-S(O)R^{12}$ 。
 [0538] 在某些实施方案中, R^6 是 $-SO_2R^{12}$ 。
 [0539] 在某些实施方案中, R^6 是 $-NR^{10}R^{11}$ 。
 [0540] 在某些实施方案中, R^7 是氢。
 [0541] 在某些实施方案中, R^7 是烷基。
 [0542] 在某些实施方案中, R^7 是氟。
 [0543] 在某些实施方案中, R^7 是氯。
 [0544] 在某些实施方案中, R^7 是溴。
 [0545] 在某些实施方案中, R^7 是卤代烷基。
 [0546] 在某些实施方案中, R^7 是 $-OR^{10}$ 。
 [0547] 在某些实施方案中, R^7 是 $-SR^{10}$ 。
 [0548] 在某些实施方案中, R^7 是 $-S(O)R^{12}$ 。
 [0549] 在某些实施方案中, R^7 是 $-SO_2R^{12}$ 。
 [0550] 在某些实施方案中, R^7 是 $-NR^{10}R^{11}$ 。
 [0551] 在某些实施方案中, R^6 和 R^7 选自:



[0552] R^{10} 和 R^{11} 的实施方案

[0553] 在某些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 是氢。

[0554] 在某些实施方案中, R^{10} 是氢。

[0555] 在某些实施方案中, R^{11} 是氢。

[0556] 在某些实施方案中, R^{10} 是烷基。

[0557] 在某些实施方案中, R^{10} 是甲基。

[0558] 在某些实施方案中, R^{10} 是脂族基。

[0559] 在某些实施方案中, R^{10} 是卤代烷基。

[0560] 在某些实施方案中, R^{10} 是杂环。

[0561] 在某些实施方案中, R^{10} 是芳基。

[0562] 在某些实施方案中, R^{10} 是杂芳基。

[0563] 在某些实施方案中, R^{10} 是 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 。

[0564] 在某些实施方案中, R^{10} 是 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ 。

[0565] 在某些实施方案中, R^{10} 是 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 。

[0566] 在某些实施方案中, R^{11} 是烷基。

[0567] 在某些实施方案中, R^{11} 是甲基。

[0568] 在某些实施方案中, R^{11} 是脂族基。

[0569] 在某些实施方案中, R^{11} 是卤代烷基。

[0570] 在某些实施方案中, R^{11} 是杂环。

[0571] 在某些实施方案中, R^{11} 是芳基。

[0572] 在某些实施方案中, R^{11} 是杂芳基。

[0573] 在某些实施方案中, R^{11} 是 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 。

[0574] 在某些实施方案中, R^{11} 是 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ 。

[0575] 在某些实施方案中, R^{11} 是 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 。

[0576] R^{12} 的实施方案

[0577] 在某些实施方案中, R^{12} 是氢。

[0578] 在某些实施方案中, R^{12} 是烷基。

[0579] 在某些实施方案中, R^{12} 是卤代烷基。

[0580] 在某些实施方案中, R^{12} 是杂环。

[0581] 在某些实施方案中, R^{12} 是芳基。

[0582] 在某些实施方案中, R^{12} 是杂芳基。

[0583] 在某些实施方案中, R^{12} 是 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 。

[0584] 在某些实施方案中, R^{12} 是 OR^{13} 。 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 的实施方案

[0585] 在某些实施方案中, R^{15} 是键。

[0586] 在某些实施方案中, R^{15} 是烷基。

[0587] 在某些实施方案中, R^{15} 是脂族基。

- [0588] 在某些实施方案中, R^{15} 是芳基。
- [0589] 在某些实施方案中, R^{15} 是二环。
- [0590] 在某些实施方案中, R^{15} 是烯烃。
- [0591] 在某些实施方案中, R^{15} 是炔烃。
- [0592] 在某些实施方案中, R^{15} 是卤代烷基。
- [0593] 在某些实施方案中, R^{15} 是烷氧基。
- [0594] 在某些实施方案中, R^{15} 是杂芳基。
- [0595] 在某些实施方案中, R^{15} 是杂环。
- [0596] 在某些实施方案中, R^{15} 是环烷基。
- [0597] 在某些实施方案中, R^{15} 是杂脂族基。
- [0598] 在某些实施方案中, R^{15} 是 $-NR^{27}-$ 。
- [0599] 在某些实施方案中, R^{15} 是 $-NR^{10}$ 。
- [0600] 在某些实施方案中, R^{15} 是 $-CR^{40}R^{41}-$ 。
- [0601] 在某些实施方案中, R^{15} 是氧。
- [0602] 在某些实施方案中, R^{15} 是 $-C(O)-$ 。
- [0603] 在某些实施方案中, R^{15} 是 $-C(S)-$ 。
- [0604] 在某些实施方案中, R^{15} 是硫。
- [0605] 在某些实施方案中, R^{15} 是 $-C(S)-$ 。
- [0606] 在某些实施方案中, R^{15} 是 $-OC(O)-$ 。
- [0607] 在某些实施方案中, R^{15} 是 $-C(O)O-$ 。
- [0608] 在某些实施方案中, R^{15} 是 $-C(O)NR^{27}-$ 。
- [0609] 在某些实施方案中, R^{15} 是 $-NR^{27}C(O)-$ 。
- [0610] 在某些实施方案中, R^{15} 是 $-NR^{10}-$ 。
- [0611] 在某些实施方案中, R^{15} 是连接点在1,2方向的6元芳基。
- [0612] 在某些实施方案中, R^{15} 是连接点在1,3方向的6元芳基。
- [0613] 在某些实施方案中, R^{15} 是连接点在1,4方向的6元芳基。
- [0614] 在某些实施方案中, R^{15} 是连接点在1,2方向的6元芳基。
- [0615] 在某些实施方案中, R^{15} 是连接点在1,2方向的杂芳基。
- [0616] 在某些实施方案中, R^{15} 是连接点在1,2方向的杂芳基。
- [0617] 在某些实施方案中, R^{15} 是连接点在1,2方向的芳基。
- [0618] 在某些实施方案中, R^{16} 是键。
- [0619] 在某些实施方案中, R^{16} 是烷基。
- [0620] 在某些实施方案中, R^{16} 是脂族基。
- [0621] 在某些实施方案中, R^{16} 是芳基。
- [0622] 在某些实施方案中, R^{16} 是二环。
- [0623] 在某些实施方案中, R^{16} 是烯烃。
- [0624] 在某些实施方案中, R^{16} 是炔烃。
- [0625] 在某些实施方案中, R^{16} 是卤代烷基。
- [0626] 在某些实施方案中, R^{16} 是烷氧基。

- [0627] 在某些实施方案中, R^{16} 是杂芳基。
- [0628] 在某些实施方案中, R^{16} 是杂环。
- [0629] 在某些实施方案中, R^{16} 是环烷基。
- [0630] 在某些实施方案中, R^{16} 是杂脂族基。
- [0631] 在某些实施方案中, R^{16} 是 $-NR^{27}-$ 。
- [0632] 在某些实施方案中, R^{16} 是 $-NR^{10}$ 。
- [0633] 在某些实施方案中, R^{16} 是 $-CR^{40}R^{41}-$ 。
- [0634] 在某些实施方案中, R^{16} 是氧。
- [0635] 在某些实施方案中, R^{16} 是 $-C(O)-$ 。
- [0636] 在某些实施方案中, R^{16} 是 $-C(S)-$ 。
- [0637] 在某些实施方案中, R^{16} 是硫。
- [0638] 在某些实施方案中, R^{16} 是 $-C(S)-$ 。
- [0639] 在某些实施方案中, R^{16} 是 $-OC(O)-$ 。
- [0640] 在某些实施方案中, R^{16} 是 $-C(O)O-$ 。
- [0641] 在某些实施方案中, R^{16} 是 $-C(O)NR^{27}-$ 。
- [0642] 在某些实施方案中, R^{16} 是 $-NR^{27}C(O)-$ 。
- [0643] 在某些实施方案中, R^{16} 是 $-NR^{10}-$ 。
- [0644] 在某些实施方案中, R^{16} 是连接点在1,2方向的6元芳基。
- [0645] 在某些实施方案中, R^{16} 是连接点在1,3方向的6元芳基。
- [0646] 在某些实施方案中, R^{16} 是连接点在1,4方向的6元芳基。
- [0647] 在某些实施方案中, R^{16} 是连接点在1,2方向的6元芳基。
- [0648] 在某些实施方案中, R^{16} 是连接点在1,2方向的杂芳基。
- [0649] 在某些实施方案中, R^{16} 是连接点在1,2方向的杂芳基。
- [0650] 在某些实施方案中, R^{16} 是连接点在1,2方向的芳基。
- [0651] 在某些实施方案中, R^{17} 是键。
- [0652] 在某些实施方案中, R^{17} 是烷基。
- [0653] 在某些实施方案中, R^{17} 是脂族基。
- [0654] 在某些实施方案中, R^{17} 是芳基。
- [0655] 在某些实施方案中, R^{17} 是二环。
- [0656] 在某些实施方案中, R^{17} 是烯烃。
- [0657] 在某些实施方案中, R^{17} 是炔烃。
- [0658] 在某些实施方案中, R^{17} 是卤代烷基。
- [0659] 在某些实施方案中, R^{17} 是烷氧基。
- [0660] 在某些实施方案中, R^{17} 是杂芳基。
- [0661] 在某些实施方案中, R^{17} 是杂环。
- [0662] 在某些实施方案中, R^{17} 是环烷基。
- [0663] 在某些实施方案中, R^{17} 是杂脂族基。
- [0664] 在某些实施方案中, R^{17} 是 $-NR^{27}-$ 。
- [0665] 在某些实施方案中, R^{17} 是 $-NR^{10}$ 。

- [0666] 在某些实施方案中, R^{17} 是 $-CR^{40}R^{41}-$ 。
- [0667] 在某些实施方案中, R^{17} 是氧。
- [0668] 在某些实施方案中, R^{17} 是 $-C(O)-$ 。
- [0669] 在某些实施方案中, R^{17} 是 $-C(S)-$ 。
- [0670] 在某些实施方案中, R^{17} 是硫。
- [0671] 在某些实施方案中, R^{17} 是 $-C(S)-$ 。
- [0672] 在某些实施方案中, R^{17} 是 $-OC(O)-$ 。
- [0673] 在某些实施方案中, R^{17} 是 $-C(O)O-$ 。
- [0674] 在某些实施方案中, R^{17} 是 $-C(O)NR^{27}-$ 。
- [0675] 在某些实施方案中, R^{17} 是 $-NR^{27}C(O)-$ 。
- [0676] 在某些实施方案中, R^{17} 是 $-NR^{10}-$ 。
- [0677] 在某些实施方案中, R^{17} 是连接点在1,2方向的6元芳基。
- [0678] 在某些实施方案中, R^{17} 是连接点在1,3方向的6元芳基。
- [0679] 在某些实施方案中, R^{17} 是连接点在1,4方向的6元芳基。
- [0680] 在某些实施方案中, R^{17} 是连接点在1,2方向的6元芳基。
- [0681] 在某些实施方案中, R^{17} 是连接点在1,2方向的杂芳基。
- [0682] 在某些实施方案中, R^{17} 是连接点在1,2方向的杂芳基。
- [0683] 在某些实施方案中, R^{17} 是连接点在1,2方向的芳基。
- [0684] 在某些实施方案中, R^{18} 是氢。
- [0685] 在某些实施方案中, R^{18} 是卤素。
- [0686] 在某些实施方案中, R^{18} 是氰基。
- [0687] 在某些实施方案中, R^{18} 是 $-C(O)OR^{27}$ 。
- [0688] 在某些实施方案中, R^{18} 是烷基。
- [0689] 在某些实施方案中, R^{18} 是 $-C(O)NR^{10}R^{27}$ 。
- [0690] 在某些实施方案中, R^{18} 是 $-NR^{27}C(O)R^{27}$ 。
- [0691] 在某些实施方案中, R^{18} 是 $-NR^{10}R^{27}$ 。
- [0692] 在某些实施方案中, R^{18} 是 SR^{27} 。
- [0693] 在某些实施方案中, R^{18} 是卤代烷基。
- [0694] 在某些实施方案中, R^{18} 是烷氧基。
- [0695] 在某些实施方案中, R^{18} 是芳基。
- [0696] 在某些实施方案中, R^{18} 是杂环。
- [0697] 在某些实施方案中, R^{18} 是脂族基。
- [0698] 在某些实施方案中, R^{18} 是杂脂族基。
- [0699] 在某些实施方案中, R^{18} 是杂芳基。
- [0700] 在某些实施方案中, R^{18} 是 $-OR^{27}$ 。
- [0701] R^{19} 的实施方案
- [0702] 在某些实施方案中, R^{19} 是烷基。
- [0703] 在某些实施方案中, R^{19} 是氢。
- [0704] 在某些实施方案中, R^{19} 是 $-C(O)NR^{10}R^{27}$ 。

[0705] 在某些实施方案中, R^{19} 是 $-C(O)OR^{27}$ 。

[0706] 在某些实施方案中, R^{19} 是 $-C(O)R^{27}$ 。

[0707] 在某些实施方案中, R^{19} 是烯烃。

[0708] 在某些实施方案中, R^{19} 是炔烃。

[0709] 在某些实施方案中, R^{19} 是卤代烷基。

[0710] 在某些实施方案中, R^{19} 是烷氧基。

[0711] 在某些实施方案中, R^{19} 是芳基。

[0712] 在某些实施方案中, R^{19} 是杂环。

[0713] 在某些实施方案中, R^{19} 是脂族基。

[0714] 在某些实施方案中, R^{19} 是杂脂族基。

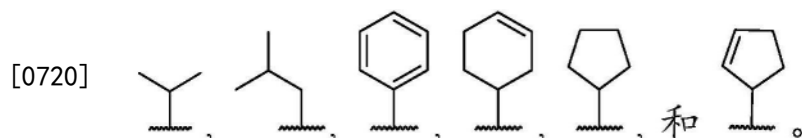
[0715] 在某些实施方案中, R^{19} 是杂芳基。

[0716] R^{20} 的实施方案

[0717] 在某些实施方案中, R^{20} 是脂族基。

[0718] 在某些实施方案中, R^{20} 是烷基。

[0719] 在某些实施方案中, R^{20} 选自:



[0721] R^{23} 的实施方案

[0722] 在某些实施方案中, R^{23} 是氢。

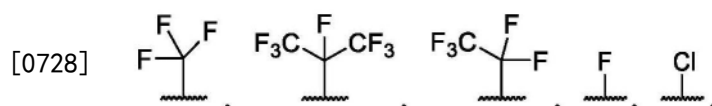
[0723] 在某些实施方案中, R^{23} 是氟。

[0724] 在某些实施方案中, R^{23} 是溴。

[0725] 在某些实施方案中, R^{23} 是氯。

[0726] 在某些实施方案中, R^{23} 是卤代烷基。

[0727] 在某些实施方案中, R^{23} 选自:



[0729] R^{27} 的实施方案

[0730] 在某些实施方案中, R^{27} 是氢。

[0731] 在某些实施方案中, R^{27} 是烷基。

[0732] 在某些实施方案中, R^{27} 是芳基烷基。

[0733] 在某些实施方案中, R^{27} 是杂芳基烷基。

[0734] 在某些实施方案中, R^{27} 是烯烃。

[0735] 在某些实施方案中, R^{27} 是炔烃。

[0736] 在某些实施方案中, R^{27} 是芳基。

[0737] 在某些实施方案中, R^{27} 是杂芳基。

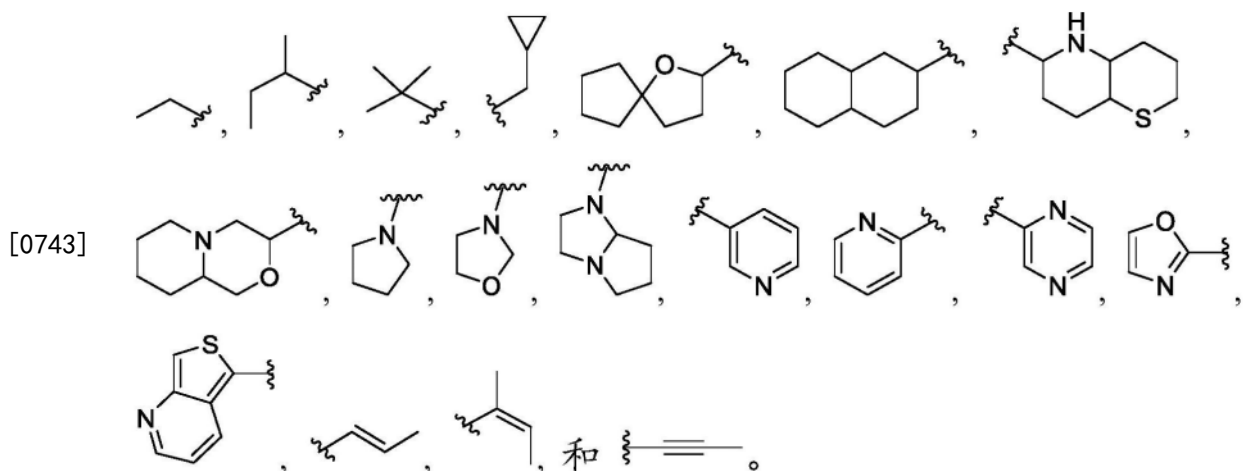
[0738] 在某些实施方案中, R^{27} 是杂环。

[0739] 在某些实施方案中, R^{27} 是环烷基。

[0740] 在某些实施方案中, R^{27} 是脂族基。

[0741] 在某些实施方案中, R^{27} 是杂脂族基。

[0742] 在某些实施方案中, R^{27} 选自:



[0744] R^{40} 的实施方案

[0745] 在某些实施方案中, R^{40} 是氢。

[0746] 在某些实施方案中, R^{40} 是脂族基。

[0747] 在某些实施方案中, R^{40} 是杂脂族基。

[0748] 在某些实施方案中, R^{40} 是氰基。

[0749] 在某些实施方案中, R^{40} 是硝基。

[0750] 在某些实施方案中, R^{40} 是烷基。

[0751] 在某些实施方案中, R^{40} 是氟。

[0752] 在某些实施方案中, R^{40} 是氯。

[0753] 在某些实施方案中, R^{40} 是溴。

[0754] 在某些实施方案中, R^{40} 是卤代烷基。

[0755] 在某些实施方案中, R^{40} 是 $-OR^{10}$ 。

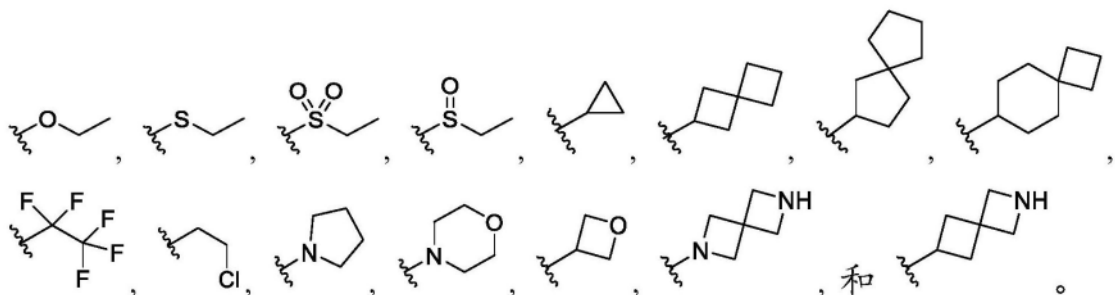
[0756] 在某些实施方案中, R^{40} 是 $-SR^{10}$ 。

[0757] 在某些实施方案中, R^{40} 是 $-S(O)R^{12}$ 。

[0758] 在某些实施方案中, R^{40} 是 $-SO_2R^{12}$ 。

[0759] 在某些实施方案中, R^{40} 是 $-NR^{10}R^{11}$ 。

[0760] 在某些实施方案中, R^{40} 选自:



[0761] R^{41} 的实施方案

[0762] 在某些实施方案中, R^{41} 是脂族基。

[0763] 在某些实施方案中, R^{41} 是杂芳基。

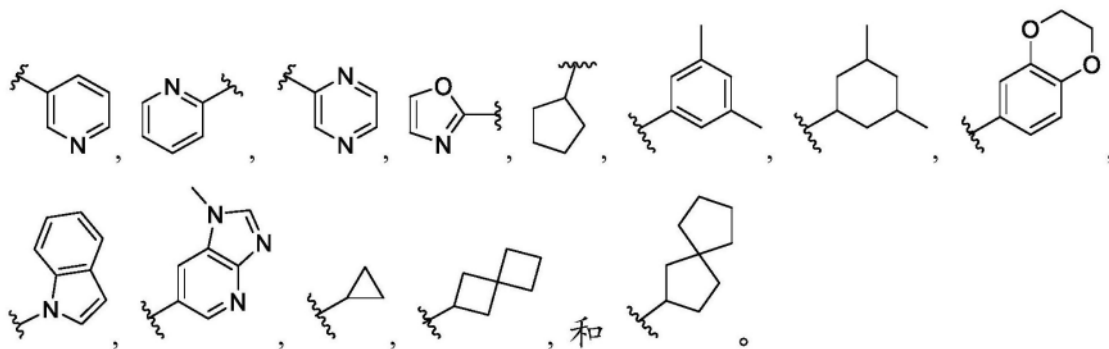
[0764] 在某些实施方案中, R^{41} 是氢。

[0765] 在某些实施方案中, R^{41} 是脂族基。

[0766] 在某些实施方案中, R^{41} 是脂族基。

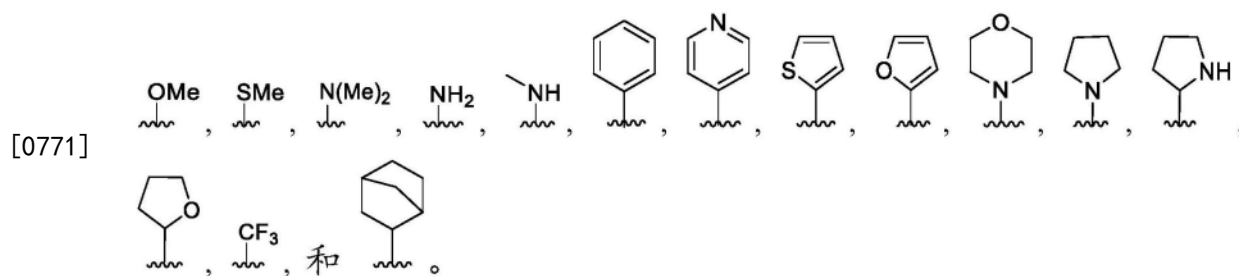
[0767] 在某些实施方案中, R^{41} 是脂族基。

[0768] 在某些实施方案中, R^{41} 选自:



[0769] R^{42} 的实施方案

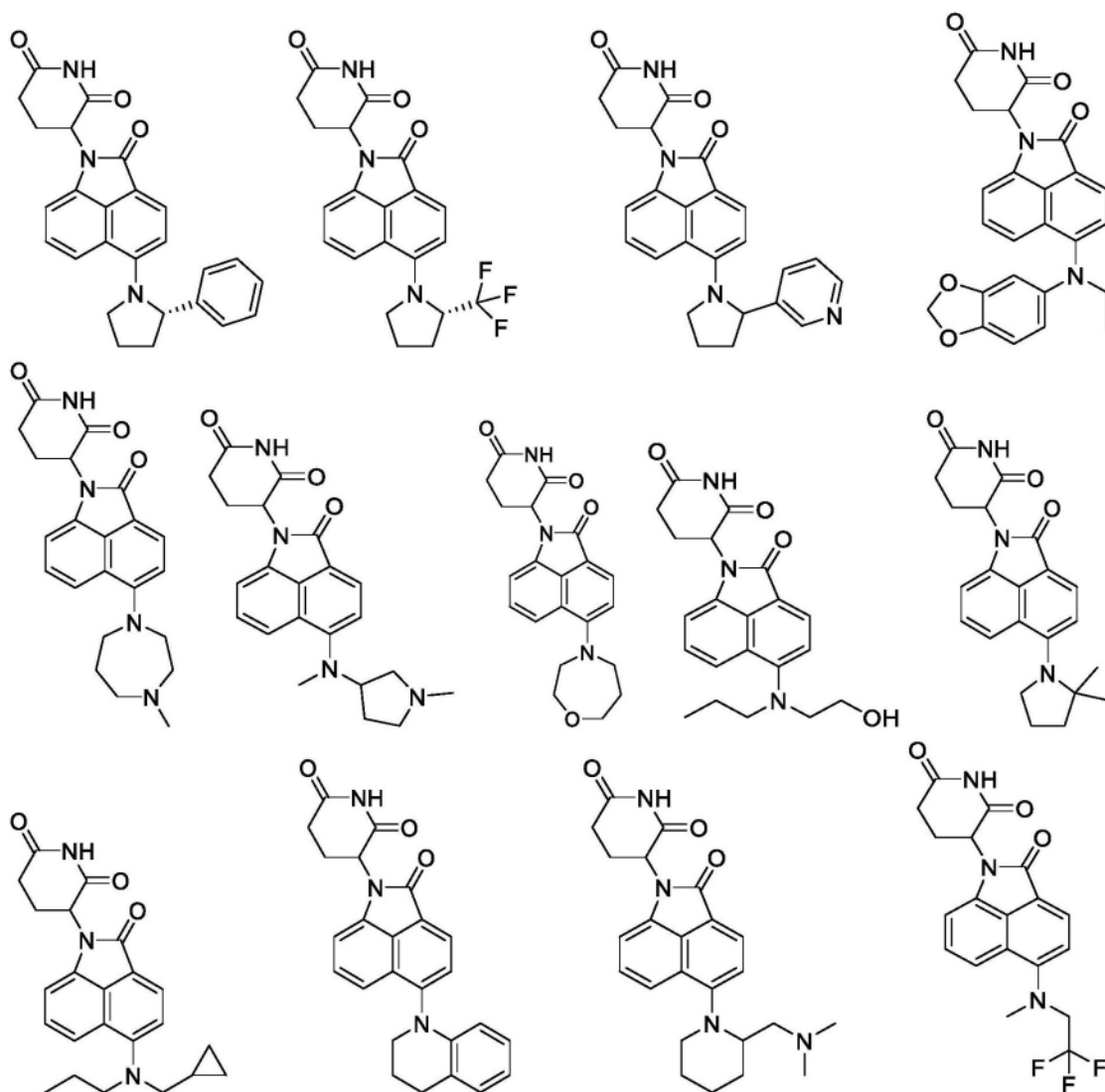
[0770] 在某些实施方案中, R^{42} 选自:



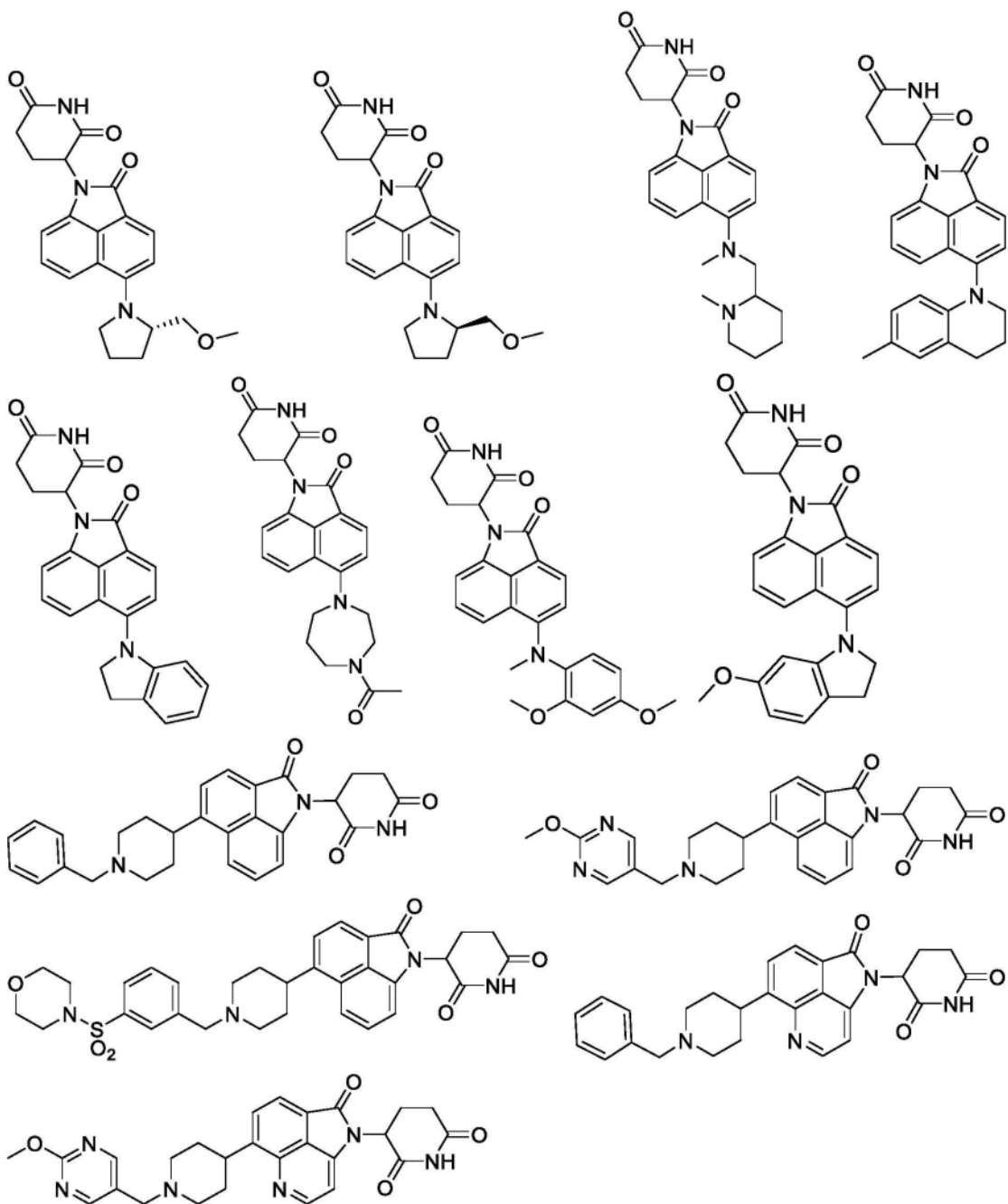
[0772] 式I化合物的非限制性实例

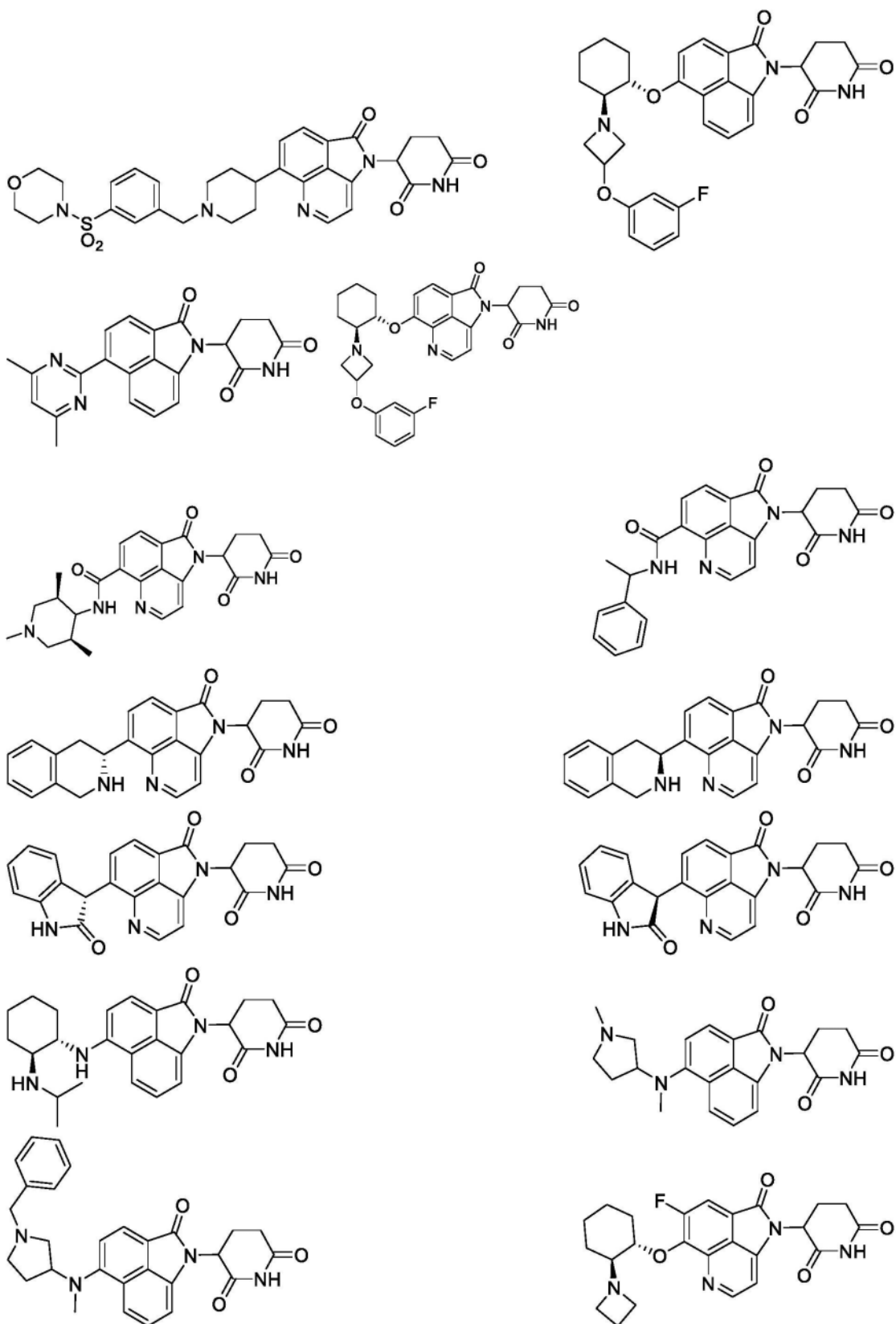
[0773] 式I化合物的代表性实例包括:

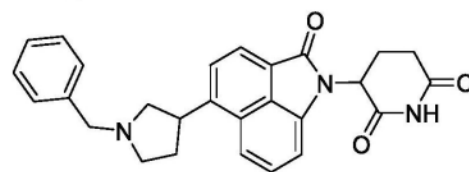
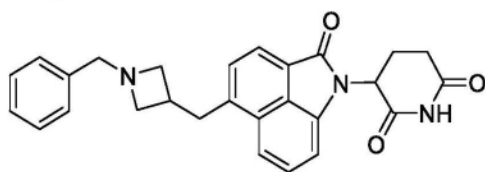
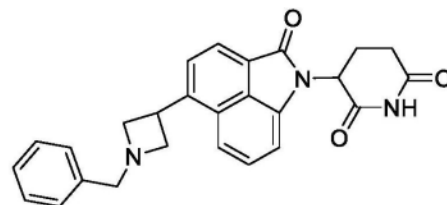
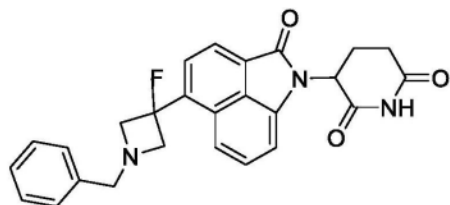
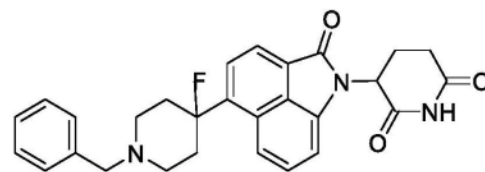
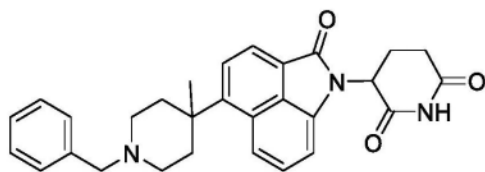
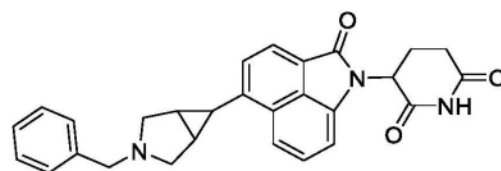
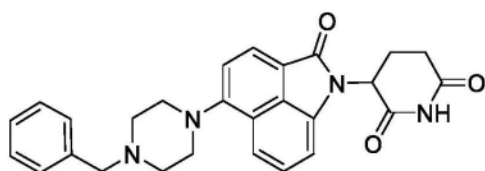
[0774]



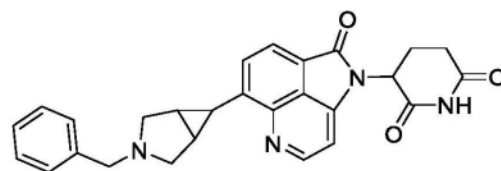
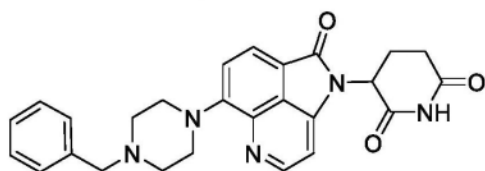
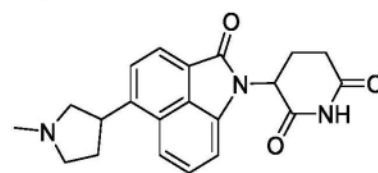
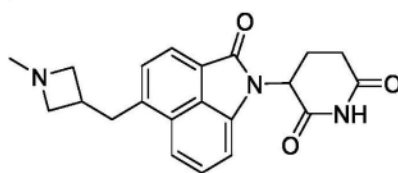
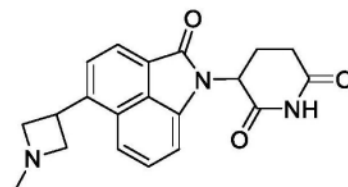
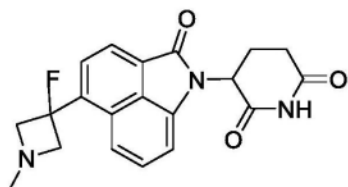
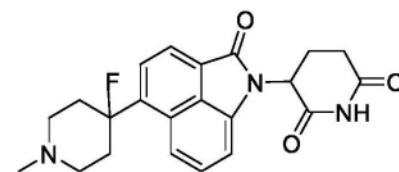
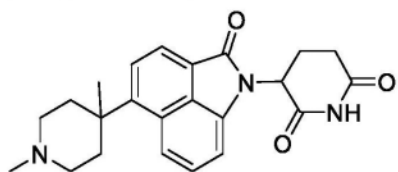
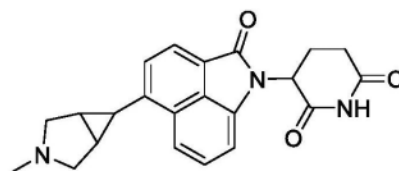
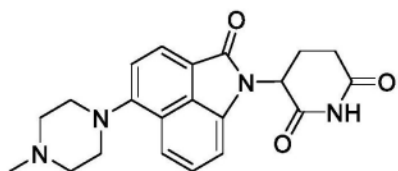
[0775]



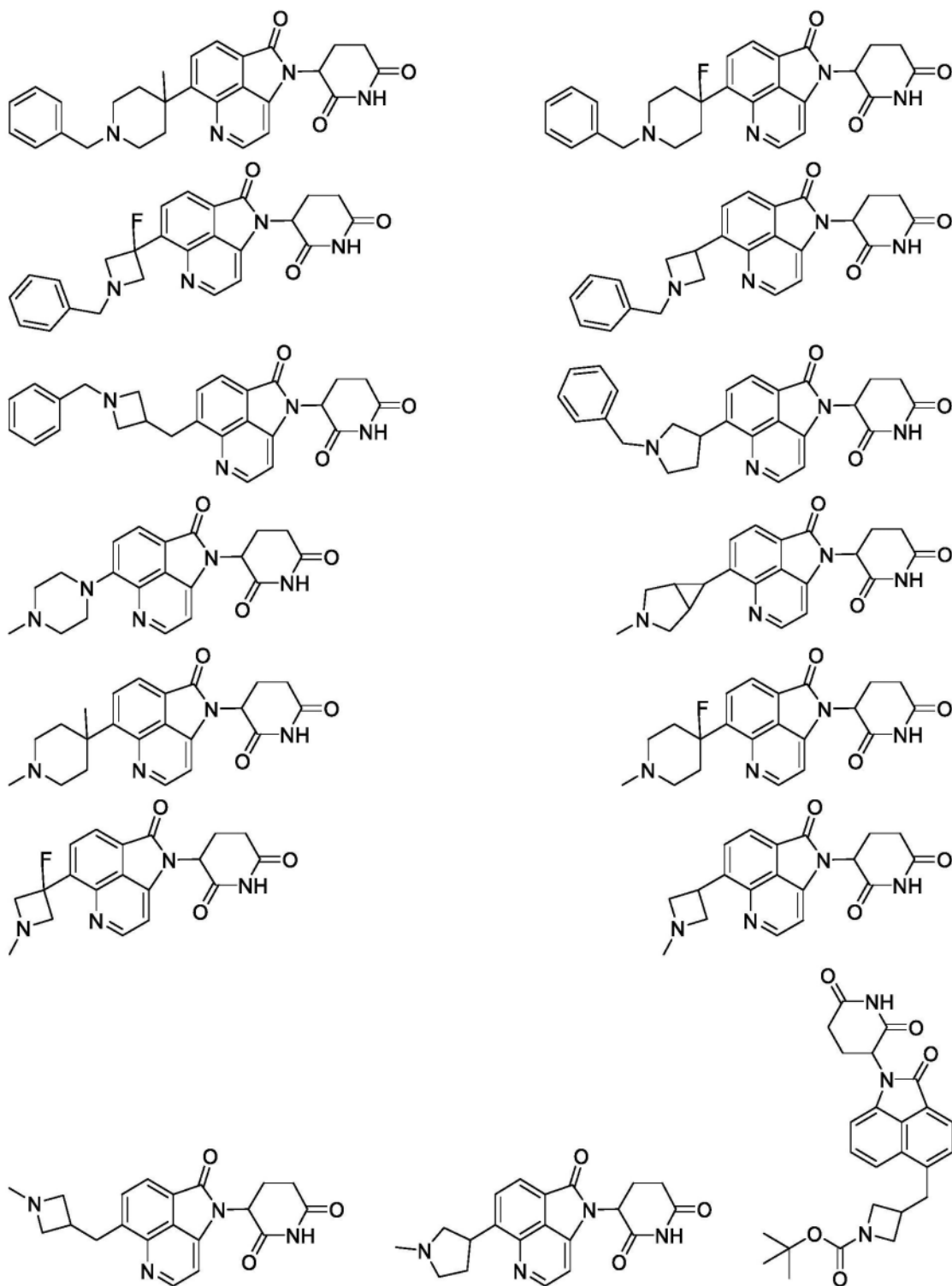




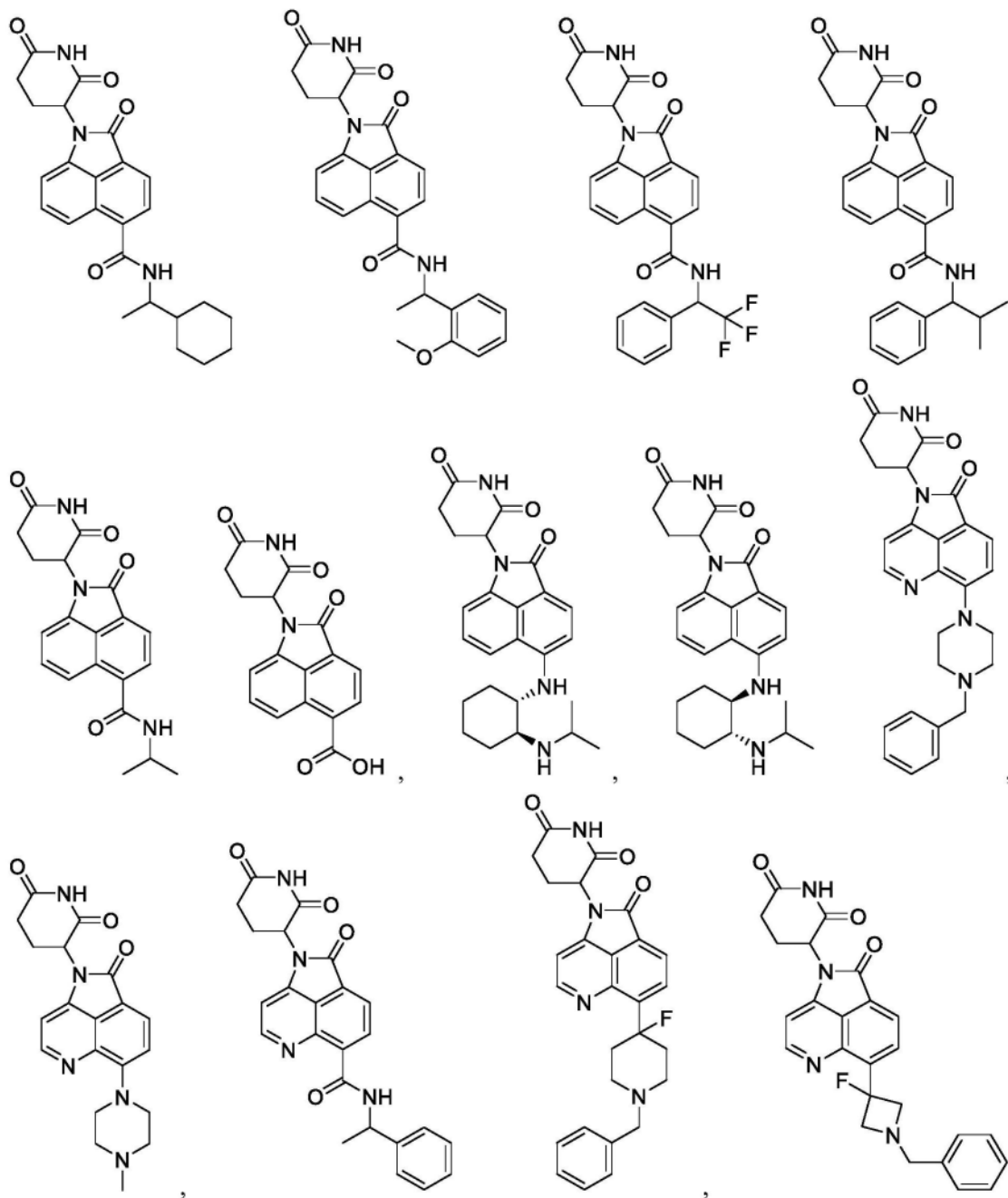
[0777]

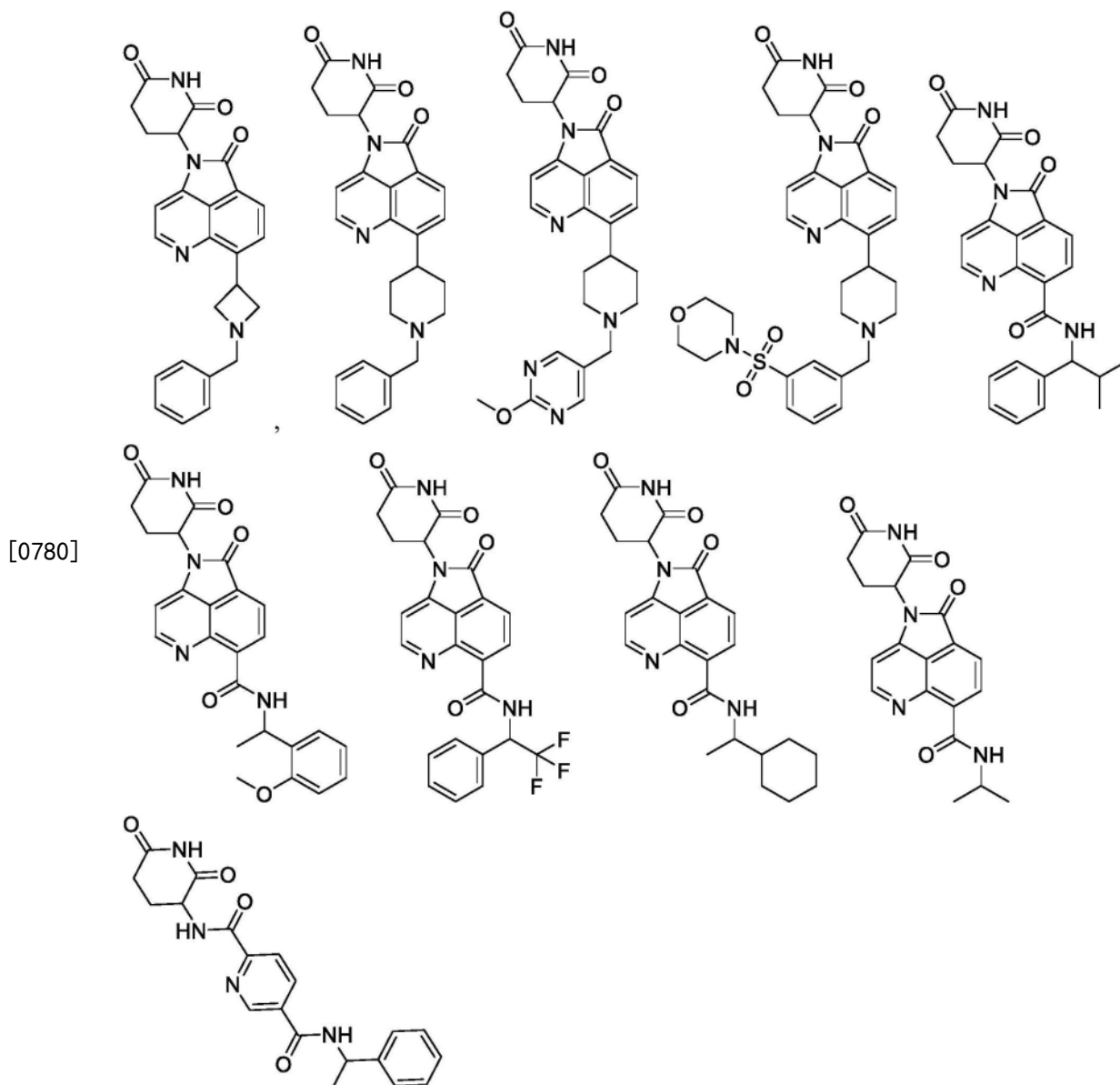


[0778]



[0779]





[0782] 非限制性同位素实施方案

[0783] 在某些实施方案中,化合物被同位素标记。在某些实施方案中,独立地选自 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R' 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{23} 、 R^{27} 、 R^{40} 、 R^{41} 或 R^{42} 的至少一个R基团使用1、2或更多价态允许的同位素进行同位素标记。在某些实施方案中,同位素标记是氘。在某些实施方案中,至少一个氘被放置在一个原子上,该原子具有一个在化合物体内代谢过程中被破坏的键,或者是一个、两个或三个远离代谢键的原子(例如其可被称为 α 、 β 或 γ ,或一级、二级或三级同位素效应)。在另一个实施方案中,同位素标记是 ^{13}C 。在另一个实施方案中,同位素标记是 ^{18}F 。

[0784] III. 治疗方法

[0785] 本文所述的任何三环化合物可以有效量用于治疗有需要的宿主,包括人,任选地在药学上可接受的载体中以治疗本文所述的任何病症。在某些实施方案中,该方法包括施用有效量的如本文所述的活性化合物或其盐,任选地包括药学上可接受的赋形剂、载体或

佐剂(即药学上可接受的组合物),任选地与其他治疗活性剂或药剂组合联用或交替。

[0786] 在某些实施方案中,相比IKZF1和/或IKZF3和/或IKZF5中的一种或多种,本发明的化合物选择性地降解IKZF2和/或IKZF4。

[0787] 在某些实施方案中,由本发明化合物治疗的病症是免疫调节病症。在某些实施方案中,由本发明化合物治疗的病症是由血管生成介导的。在某些实施方案中,由本发明化合物治疗的病症与淋巴系统有关。

[0788] 在某些实施方案中,任选地在如本文所述的药物组合物中的本发明化合物的药用盐用于降解IKZF2或IKZF4,其是影响患者例如人的病症的介质。由本发明的任何化合物提供的蛋白质水平的控制提供了疾病状态或病症的治疗,所述疾病状态或病症通过降低细胞(例如患者的细胞)中的蛋白质水平或通过降低细胞中下游蛋白质的水平经由IKZF2或IKZF4进行调节。在某些实施方案中,该方法包括施用有效量的如本文所述的化合物,任选地包括药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂(即药学上可接受的组合物),任选地与其他治疗活性剂或药剂组合联用或交替。

[0789] 在某些实施方案中,本发明的化合物用于治疗病症,包括但不限于良性生长、瘤、肿瘤、癌症、异常细胞增殖、免疫病症、炎症病症、移植物抗宿主排斥、病毒感染、细菌感染、基于淀粉样蛋白的蛋白质病、蛋白质病或纤维化疾病。

[0790] 当与任何化合物结合使用时,术语“一疾病状态”或“一病症”是指由IKZF2或IKZF4介导的任何疾病状态或病症,例如细胞增殖,或由IKZF2或IKZF4下游的蛋白质介导的任何疾病状态或病症,并且其中此类蛋白质在患者体内的降解可为有需要的患者提供有益的治疗或症状的缓解。在某些情况下,可以治愈疾病状态或病症。

[0791] 在某些实施方案中,可以以有效量使用如本文所述的化合物或其相应的药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药来治疗患有淋巴瘤或淋巴细胞或骨髓细胞增殖障碍或异常的宿主,例如人。例如,可以将本文所述的化合物施用于患有霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤的宿主。例如,宿主可能患有非霍奇金淋巴瘤,例如但不限于:艾滋病相关淋巴瘤;间变性大细胞淋巴瘤;血管免疫母细胞淋巴瘤;母细胞NK-细胞淋巴瘤;伯基特淋巴瘤;伯基特样淋巴瘤(小非裂解细胞淋巴瘤);弥漫性小裂细胞淋巴瘤(DSCCL);慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤;皮肤T细胞淋巴瘤;弥散大B细胞淋巴瘤;肠病型T细胞淋巴瘤;滤泡性淋巴瘤;肝脾 γ - δ T细胞淋巴瘤;淋巴母细胞淋巴瘤;套细胞淋巴瘤;边缘区淋巴瘤;鼻T细胞淋巴瘤;小儿淋巴瘤;外周T细胞淋巴瘤;原发性中枢神经系统淋巴瘤;T细胞白血病;转化淋巴瘤;治疗相关的T细胞淋巴瘤;朗格汉斯细胞组织细胞增生症;或华氏巨球蛋白血症。

[0792] 在另一个实施方案中,可以以有效量使用如本文所述的化合物或其相应的药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药来治疗患有霍奇金淋巴瘤的宿主,例如人,霍奇金淋巴瘤例如但不限于:结节性硬化症经典型霍奇金淋巴瘤(CHL);混合细胞CHL;淋巴细胞耗竭CHL;富含淋巴细胞的CHL;淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤;或结节性淋巴细胞为主的HL。

[0793] 在另一个实施方案中,可以以有效量使用如本文所述的化合物或其相应的药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药来治疗患有免疫调节病症的宿主,例如人。免疫调节病症的非限制性实例包括:关节炎、狼疮、乳糜泻、干燥综合征、风湿性多肌痛、多发性硬化、强直性脊柱炎、1型糖尿病、斑秃、脉管炎和颞动脉炎。

[0794] 在某些实施方案中,用本发明的化合物治疗的病症是与异常细胞增殖相关的病

症。异常细胞增殖,特别是过度增殖,可以由多种因素引起,包括基因突变、感染、暴露于毒素、自身免疫性疾病和良性或恶性肿瘤诱导。

[0795] B细胞、T细胞和/或NK细胞的异常增殖可导致多种疾病,例如癌症、增殖性疾病和炎症/免疫疾病。可以用有效量的如本文所述的化合物治疗患有这些病症的宿主,例如人,以实现症状的减少(姑息剂)或潜在疾病的减少(疾病调节剂)。

[0796] 在某些实施方案中,如本文所述的化合物或其相应的药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药可以有效量用于治疗患有特定B细胞淋巴瘤或增殖性疾病的宿主,例如人,特定B细胞淋巴瘤或增殖性疾病不限于:多发性骨髓瘤;弥漫性大B细胞淋巴瘤;滤泡性淋巴瘤;粘膜-相关淋巴组织淋巴瘤(MALT);小细胞淋巴瘤;弥漫性低分化淋巴瘤;纵隔大B细胞淋巴瘤;淋巴结边缘区B细胞淋巴瘤(NMZL);脾边缘区淋巴瘤(SMZL);血管内大B细胞淋巴瘤;原发性渗出性淋巴瘤;或淋巴瘤样肉芽肿病;B细胞幼淋巴细胞白血病;毛细胞白血病;脾脏淋巴瘤/白血病,无法分类;脾弥漫性红髓小B细胞淋巴瘤;毛细胞白血病变异体;淋巴浆细胞性淋巴瘤;重链病,例如 α 重链病、 γ 重链病、 μ 重链病;浆细胞骨髓瘤;骨孤立性浆细胞瘤;骨外浆细胞瘤;原发性皮肤滤泡中心淋巴瘤;富含T细胞/组织细胞的大B细胞淋巴瘤;与慢性炎症相关的DLBCL;老年人的爱泼斯坦-巴尔病毒(EBV)+DLBCL;原发性纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤;原发性皮肤DLBCL,腿型;ALK+大B细胞淋巴瘤;浆母细胞淋巴瘤;HHV8相关的多中心性大B细胞淋巴瘤;卡斯尔曼病;B细胞淋巴瘤,无法分类,具有介于弥漫性大B细胞淋巴瘤之间的特征;或B细胞淋巴瘤,无法分类,具有介于弥漫性大B细胞淋巴瘤和经典霍奇金淋巴瘤之间的特征。

[0797] 在某些实施方案中,如本文所述的化合物或其相应的药学盐、同位素衍生物或前药可以有效量用于治疗患有T细胞或NK细胞淋巴瘤的宿主,例如人,T细胞或NK细胞淋巴瘤例如但不限于:间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性、ALK阴性间变性大细胞淋巴瘤或原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤;血管免疫母细胞淋巴瘤;皮肤T细胞淋巴瘤,例如蕈样真菌病、Sézary综合征、原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤、原发性皮肤CD30+T细胞淋巴瘤增生性疾病;原发性皮肤侵袭性亲表皮CD8+细胞毒性T细胞淋巴瘤;原发性皮肤 γ - δ T细胞淋巴瘤;原发性皮肤小/中CD4+T细胞淋巴瘤和淋巴瘤样丘疹病;成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATLL);母细胞NK细胞淋巴瘤;肠病型T细胞淋巴瘤;血脾 γ - δ T细胞淋巴瘤;淋巴母细胞淋巴瘤;鼻NK/T细胞淋巴瘤;治疗相关的T细胞淋巴瘤;例如实体器官或骨髓移植后出现的淋巴瘤;T细胞幼淋巴细胞白血病;T细胞大颗粒淋巴细胞白血病;NK细胞慢性淋巴增生性疾病;侵袭性NK细胞白血病;儿童期全身性EBV+T细胞淋巴组织增生性疾病(与慢性活动性EBV感染有关);Hydroa痘苗样淋巴瘤;成人T细胞白血病/淋巴瘤;肠病相关T细胞淋巴瘤;肝脾T细胞淋巴瘤;或皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤。

[0798] 在某些实施方案中,如本文所述的化合物或其相应的药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药可用于治疗患有白血病的宿主,例如人。例如,宿主可能患有淋巴细胞或骨髓来源的急性或慢性白血病,例如但不限于:急性淋巴细胞白血病(ALL);急性髓性白血病(AML);慢性淋巴细胞白血病(CLL);慢性粒细胞白血病(CML);幼年型粒单核细胞白血病(JMML);毛细胞白血病(HCL);急性早幼粒细胞白血病(AML的亚型);大颗粒淋巴细胞白血病;或成人T细胞慢性白血病。在一个实施方案中,患者患有急性髓性白血病,例如未分化的AML(M0);成髓细胞白血病(M1;有/没有最小细胞成熟);成髓细胞白血病(M2;细胞成熟);早

幼粒细胞白血病(M3或M3变异[M3V]);粒单核细胞白血病(M4或M4变异伴嗜酸性粒细胞增多[M4E]);单核细胞白血病(M5);红细胞白血病(M6);或巨核细胞白血病(M7)。

[0799] 有许多皮肤病与细胞过度增殖有关。例如,牛皮癣是一种人类皮肤的良性疾病,其特征通常是斑块被增厚的鳞屑覆盖。该疾病是由不明原因的表皮细胞增殖增加引起的。慢性湿疹还与表皮的显著过度增殖有关。由皮肤细胞过度增殖引起的其他疾病包括特应性皮炎、扁平苔藓、疣、寻常型天疱疮、光化性角化病、基底细胞癌和鳞状细胞癌。

[0800] 其他过度增殖性细胞病症包括血管增殖病症、纤维化病症、自身免疫病症、移植物抗宿主排斥、肿瘤和癌症。

[0801] 血管增生性病症包括血管原性病症和血管生成性病症。在血管组织中斑块形成过程中平滑肌细胞的增殖导致例如再狭窄、视网膜病和动脉粥样硬化。细胞迁移和细胞增殖都在动脉粥样硬化病变的形成中起作用。

[0802] 纤维化病症通常是由于细胞外基质的异常形成导致。纤维化病症的实例包括肝硬化和系膜增生性细胞病症。肝硬化的特点是细胞外基质成分增加导致形成肝瘢痕。肝硬化可引起肝硬变等疾病。导致肝瘢痕的细胞外基质增加也可由病毒感染如肝炎引起。脂肪细胞似乎在肝硬化中起主要作用。

[0803] 系膜病是由系膜细胞异常增殖引起的。系膜过度增殖细胞疾病包括各种人类肾脏疾病,例如肾小球肾炎、糖尿病肾病、恶性肾硬化、血栓性微血管病综合征、移植排斥和肾小球病。

[0804] 另一种具有增殖成分的疾病是类风湿性关节炎。类风湿性关节炎通常被认为是一种自身免疫性疾病,其被认为与自身反应性T细胞的活性有关,并且是由针对胶原蛋白和IgE产生的自身抗体引起的。

[0805] 其他可能包括异常细胞增殖成分的疾病包括Bechet综合征、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、缺血性心脏病、透析后综合征、白血病、获得性免疫缺陷综合征、血管炎、脂质组织细胞增生症、感染性休克和一般炎症。

[0806] 可以以有效量使用如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药来治疗患有增殖性疾病的宿主,例如人,增殖性疾病例如骨髓增殖性疾病(MPD)、真性红细胞增多症(PV)、原发性血小板增多症(ET)、骨髓化生伴骨髓纤维化(MMM)、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、嗜酸性粒细胞增多症(HES)、系统肥大细胞病(SMCD)等。在另一个实施方案中,本文提供的化合物可用于治疗原发性骨髓纤维化、真性红细胞增多症后骨髓纤维化、原发性血小板增多症后骨髓纤维化和继发性急性骨髓性白血病。

[0807] 在某些实施方案中,如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药可以有效量用于治疗患有骨髓增生异常综合征(MDS)的宿主,例如人,骨髓增生异常综合征(MDS)例如但不限于:难治性血细胞减少伴单系发育不良、难治性贫血伴环状铁粒幼细胞(RARS)、难治性贫血伴环状铁粒幼细胞-血小板增多症(RARS-t)、难治性血细胞减少伴多系发育异常(RCMD),包括伴多系发育异常的RCMD和环状铁粒幼细胞(RCMD-RS)、伴有过多原始细胞I(RAEB-I)和II(RAEB-II)的难治性闭经、5q-综合征、儿童难治性血细胞减少症等。

[0808] 在一个实施方案中,本发明的化合物可通过直接降解Helios或Eos而提供治疗效果,这可改变Helios或Eos下游蛋白质的转录调控。

[0809] 术语“瘤形成”或“癌症”用于指导致癌性或恶性肿瘤形成和生长的病理过程,即通过细胞增殖生长的异常组织,通常比正常组织更快并在引发新增长的刺激停止之后继续生长。恶性肿瘤显示部分或完全缺乏与正常组织的结构组织和功能协调,大多数侵入周围组织,转移到多个部位,并且在尝试切除后很可能复发并导致患者死亡,除非得到充分治疗。如本文所用,术语“瘤形成”用于描述所有癌性疾病状态并且包括或涵盖与恶性血源性、腹水性和实体瘤相关的病理过程。可由本发明化合物单独或与至少一种另外的抗癌剂组合治疗的示例性癌症包括:鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、肝细胞癌和肾细胞癌、膀胱癌、肠癌、乳房癌、宫颈癌、结肠癌、食道癌、头部癌、肾脏癌、肝脏癌、肺癌、颈部癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌和胃癌;白血病;良性和恶性淋巴瘤,特别是伯基特淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤;良性和恶性黑色素瘤;骨髓增生性疾病;肉瘤,包括尤文氏肉瘤、血管肉瘤、卡波济氏肉瘤、脂肪肉瘤、肌肉瘤、周围神经上皮瘤、滑膜肉瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤、室管膜瘤、胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤、神经节瘤、神经节胶质瘤、成神经管细胞瘤、松果体细胞瘤、脑膜瘤、脑膜肉瘤、纤维神经瘤和神经鞘瘤;肠癌、乳腺癌、前列腺癌、宫颈癌、子宫癌、肺癌、卵巢癌、睾丸癌、甲状腺癌、星形细胞瘤、食道癌、胰腺癌、胃癌、肝癌、结肠癌、黑色素瘤;癌肉瘤、霍奇金病、维尔姆斯瘤和畸胎瘤。可以使用根据本发明的化合物治疗的其他癌症包括,例如T-谱系急性淋巴细胞白血病(T-ALL)、T-谱系淋巴细胞淋巴瘤(T-LL)、外周T-细胞淋巴瘤、成人T-细胞白血病、Pre-BALL、Pre-B淋巴瘤、大B细胞淋巴瘤、伯基茨淋巴瘤、B细胞ALL、费城染色体阳性ALL和费城染色体阳性CML。

[0810] 可以使用根据本发明公开的化合物治疗的其他癌症包括,例如急性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、腺癌、腺肉瘤、肾上腺癌、肾上腺皮质癌、肛门癌、间变性星形细胞瘤、血管肉瘤、阑尾癌、星形细胞瘤、基底细胞癌、B细胞淋巴瘤、胆管癌、膀胱癌、骨癌、骨髓癌、肠癌、脑癌、脑干胶质瘤、乳腺癌、三联(雌激素、孕激素和HER-2)阴性乳腺癌、双阴性乳腺癌(雌激素、孕激素和HER-2中的两种为阴性)、单阴性(雌激素、孕激素和HER-2中的一种为阴性),雌激素受体阳性、HER2阴性乳腺癌、雌激素受体阴性乳腺癌、雌激素受体阳性乳腺癌、转移性乳腺癌、管腔A型乳腺癌、管腔B型乳腺癌、Her2阴性乳腺癌、HER2阳性或阴性乳腺癌、孕激素受体阴性乳腺癌、孕激素受体阳性乳腺癌、复发性乳腺癌、类癌瘤、宫颈癌、胆管癌、软骨肉瘤、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性粒细胞白血病(CML)、结肠癌、结直肠癌、颅咽管瘤、皮肤淋巴瘤、皮肤黑色素瘤、弥漫性星形细胞瘤、导管原位癌(DCIS)、子宫内膜癌、室管膜瘤、上皮样肉瘤、食管癌、尤文肉瘤、肝外胆管癌、眼癌、输卵管癌、纤维肉瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠道癌、胃肠道类癌、胃肠道间质瘤(GIST)、生殖细胞肿瘤多形性胶质母细胞瘤(GBM)、神经胶质瘤、毛细胞白血病、头颈癌、血管内皮瘤、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、浸润性导管癌(IDC)、浸润性小叶癌(ILC)、炎性乳腺癌(IBC)、肠癌、肝内胆管癌、侵袭性/浸润性乳腺癌、胰岛细胞癌、颌骨癌、卡波西肉瘤、肾癌、喉癌、平滑肌肉瘤、软脑膜转移瘤、白血病、唇癌、脂肪肉瘤、肝癌、小叶原位癌、低级别星形细胞瘤、肺癌、淋巴结核、淋巴瘤、男性乳腺癌、髓样癌、髓母细胞瘤、黑色素瘤、脑膜瘤、默克尔细胞癌、间充质软骨肉瘤、间充质、间皮瘤转移性乳腺癌、转移性黑色素瘤转移性颈鳞癌、混合性胶质瘤、单皮性畸胎瘤、口腔癌、粘液癌、黏膜黑色素瘤、多发性骨髓瘤、真菌病、骨髓增生异常综合征、鼻腔癌、鼻咽癌、颈癌、神经母细胞瘤、神经内分泌肿瘤(NET)、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、燕麦细胞癌、眼癌、眼黑色素瘤、少突胶质细胞瘤、口癌、口腔癌、口咽癌、成骨肉

瘤、骨肉瘤、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢生殖细胞肿瘤、卵巢原发性腹膜癌、卵巢性索间质瘤、佩吉特病、胰腺癌、乳头状癌、鼻窦癌、甲状旁腺癌、盆腔癌、阴茎癌、周围神经癌、腹膜癌、咽癌、嗜铬细胞瘤、毛细胞星形细胞瘤、松果体区肿瘤、松果体细胞瘤、垂体瘤、原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、肾细胞癌、肾盂癌、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、软组织肉瘤、骨肉瘤、肉瘤、鼻窦癌、皮肤癌、小细胞肺癌(SCLC)、小肠癌、脊髓癌、脊柱癌、脊髓癌、鳞状细胞癌、胃癌、滑膜肉瘤、T细胞淋巴瘤、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤/胸腺癌、甲状腺癌、舌癌、扁桃体癌、移行细胞癌、输卵管癌、管状癌、未确诊的癌症、输尿管癌、尿道癌、子宫腺癌、子宫癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌、T细胞系急性淋巴细胞白血病(T-ALL)、T细胞系淋巴瘤淋巴瘤(T-LL)、外周T细胞淋巴瘤、成人T细胞白血病、Pre-BALL、Pre-B淋巴瘤、大B细胞淋巴瘤、Burkitts淋巴瘤、B细胞ALL、费城染色体阳性ALL、费城染色体阳性CML、幼年粒单核细胞白血病(JMML)、急性早幼粒细胞白血病(AML的一种亚型)、大颗粒淋巴细胞白血病、成人T细胞慢性白血病、弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤；粘膜相关淋巴组织淋巴瘤(MALT)、小细胞淋巴瘤淋巴瘤、纵隔大B细胞淋巴瘤、淋巴结边缘区B细胞淋巴瘤(NMZL)；脾边缘区淋巴瘤(SMZL)；血管内大B细胞淋巴瘤；原发性渗出性淋巴瘤；或淋巴瘤样肉芽肿病；B细胞幼淋巴细胞白血病；脾淋巴瘤/白血病，无法分类，脾弥漫性红髓小B细胞淋巴瘤；淋巴浆细胞性淋巴瘤；重链病，例如 α 重链病、 γ 重链病、 μ 重链病、浆细胞骨髓瘤、骨孤立性浆细胞瘤；骨外浆细胞瘤；原发性皮肤滤泡中心淋巴瘤、富含T细胞/组织细胞的大B细胞淋巴瘤、与慢性炎症相关的DLBCL；老年人的爱泼斯坦-巴尔病毒(EBV)+DLBCL；原发性纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤；原发性皮肤DLBCL，腿型，ALK+大B细胞淋巴瘤，浆母细胞淋巴瘤；由HHV8相关多中心、引起的大B细胞淋巴瘤，Castleman病；B细胞淋巴瘤，无法分类，具有介于弥漫性大B细胞淋巴瘤之间的特征，或B细胞淋巴瘤，无法分类，具有介于弥漫性大B细胞淋巴瘤和经典霍奇金淋巴瘤之间的特征。在某些实施方案中，该病症是腺样囊性癌。在某些实施方案中，该病症是NUT中线癌。

[0811] 在另一个实施方案中，如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物或前药可以有效量用于治疗患有自身免疫性疾病的宿主，例如人。实例包括但不限于：急性播散性脑脊髓炎(ADEM)；阿狄森氏病；无丙种球蛋白血症；斑秃；肌萎缩侧索硬化症(也叫卢格里克病；运动神经元病)；强直性脊柱炎；抗磷脂综合征；抗合成酶综合征；特应性过敏；特应性皮炎；自身免疫性再生障碍性贫血；自身免疫性关节炎；自身免疫性心肌病；自身免疫性肠病；自身免疫性粒细胞减少症；自身免疫性溶血性贫血；自身免疫性肝炎；自身免疫性甲状旁腺功能减退症；自身免疫性内耳疾病；自身免疫性淋巴增生综合征；自身免疫性心肌炎；自身免疫性胰腺炎；自身免疫性周围神经病变；自身免疫性卵巢功能衰竭；自身免疫性多内分泌综合征；自身免疫性黄体酮皮炎；自身免疫性血小板减少性紫癜；自身免疫性甲状腺疾病；自身免疫性荨麻疹；自身免疫性葡萄膜炎；自身免疫性血管炎；Balo病/Balo同心圆硬化；白塞氏病；伯杰氏病；比克斯塔夫脑炎；布劳综合征；大疱性类天疱疮；癌症；卡斯尔曼病；乳糜泻；恰加斯病；慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病；慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病；慢性阻塞性肺疾病；慢性复发性多灶性骨髓炎；Churg-Strauss综合征；瘢痕性类天疱疮；科根综合征；冷凝集素病；补充成分2缺乏症；接触性皮炎；颅动脉炎；CREST综合征；克罗恩病；库欣综合征；皮肤白细胞碎裂性血管炎；德戈病；Dercum病；疱疹样皮炎；皮炎；1型糖尿病；弥漫性皮肤系统性硬化症；盘状红斑狼疮；德雷斯勒综合征；药物性狼疮；湿疹；

子宫内膜异位症;与附着点炎相关的关节炎;嗜酸性筋膜炎;嗜酸性胃肠炎;嗜酸性肺炎;大疱性表皮松解症;结节性红斑;胎儿成红细胞增多症;基本混合冷球蛋白血症;埃文氏综合征;外在和内在反应性气道疾病(哮喘);骨化纤维发育不良进行性;纤维化肺泡炎(或特发性肺纤维化);胃炎;胃肠道类天疱疮;肾小球肾炎;Goodpasture综合征;格雷夫斯病;吉兰-巴雷综合征(GBS);桥本脑病;桥本氏甲状腺炎;溶血性贫血;过敏性紫癜;妊娠疱疹(妊娠类天疱疮);化脓性汗腺炎;休斯-斯托文综合征;低丙种球蛋白血症;特发性炎性脱髓鞘疾病;特发性肺纤维化;特发性血小板减少性紫癜;IgA肾病;免疫性肾小球肾炎;免疫性肾炎;免疫性肺炎;包涵体肌炎;炎症性肠病;间质性膀胱炎;幼年特发性关节炎又名幼年类风湿性关节炎;川崎病;兰伯特-伊顿肌无力综合征;白细胞碎裂性血管炎;扁平苔藓;地衣硬化症;线性IgA病(LAD);狼疮性肝炎又名自身免疫性肝炎;红斑狼疮;马吉德综合征;显微镜下多血管炎;Miller-Fisher综合征;混合性结缔组织病;morphea;Mucha-Habermann病又名样急性痘疮样苔藓样糠疹;多发性硬化症;重症肌无力;肌炎;梅尼埃病;发作性睡病;视神经脊髓炎(也是德维克病);神经性肌强直;眼瘢痕性类天疱疮;视性眼肌阵挛综合征;奥德氏甲状腺炎;回文风湿病;PANDAS(与链球菌相关的小儿自身免疫性神经精神疾病);副肿瘤性小脑变性;阵发性夜间血红蛋白尿(PNH);帕里·罗姆伯格综合征;扁桃体炎;牧师-特纳综合征;寻常型天疱疮;周围脑脊髓炎;恶性贫血;POEMS综合征;结节性多动脉炎;风湿性多肌痛;多发性肌炎;原发性胆汁性肝硬化;原发性硬化性胆管炎;进行性炎症性神经病;银屑病;银屑病关节炎;纯红细胞再生障碍;坏疽性脓皮病;拉斯穆森脑炎;雷诺现象;瑞特综合征;复发性多软骨炎;不安腿综合征;腹膜后纤维化;风湿热;类风湿关节炎;结节病;精神分裂症;施密特综合征;施尼茨勒综合征;巩膜炎;硬皮病;硬化性胆管炎;血清病;干燥综合征;脊柱关节病;僵硬的人综合症;斯蒂尔病;亚急性细菌性心内膜炎(SBE);苏萨克综合征;斯威特综合征;西德纳姆舞蹈病;交感性眼炎;系统性红斑狼疮;高安氏动脉炎;颞动脉炎(也称为一巨细胞动脉炎);血小板减少症;Tolosa-Hunt综合征;横贯性脊髓炎;溃疡性结肠炎;未分化结缔组织病;无差别的脊柱关节病;荨麻疹性血管炎;血管炎;白癜风;病毒性疾病,例如爱泼斯坦巴尔病毒(EBV)、乙型肝炎、丙型肝炎、HIV、HTLV-1、水痘-带状疱疹病毒(VZV)和人乳头瘤病毒(HPV);或韦格纳肉芽肿。在一些实施方案中,自身免疫病是过敏性疾病,包括来自哮喘、食物过敏、特应性皮炎、慢性疼痛和鼻炎的那些。

[0812] 皮肤接触过敏症和哮喘只是可能与显著发病率相关的免疫反应的两个例子。其他包括特应性皮炎、湿疹、干燥综合征,包括干燥综合征继发的干燥性角结膜炎、斑秃、节肢动物咬伤反应引起的过敏反应、克罗恩病、口疮性溃疡、虹膜炎、结膜炎、角结膜炎、溃疡性结膜炎、溃疡性结膜炎、皮肤全身性红斑狼疮、硬皮病、阴道炎、直肠炎和药疹。这些病症可能导致以下任何一种或多种症状或体征:瘙痒、肿胀、发红、水泡、结痂、溃疡、疼痛、脱屑、开裂、脱发、疤痕或涉及皮肤、眼睛或粘膜的液体渗出。

[0813] 在特应性皮炎和一般的湿疹中,免疫介导的白细胞浸润(特别是单核细胞、淋巴细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞的浸润)进入皮肤对这些疾病的发病机制起重要作用。慢性湿疹还与表皮的显著过度增殖有关。免疫介导的白细胞浸润也发生在皮肤以外的部位,例如哮喘患者的气道和干燥性角结膜炎眼的泪腺。

[0814] 可以以有效量使用如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素变体或前药来治疗患有皮肤病的宿主,例如人,皮肤病例如银屑病(例如寻常型银屑病)、特应性皮

炎、皮疹、皮肤刺激、皮肤过敏(例如接触性皮炎或过敏性接触性皮炎)。例如,某些物质(包括某些药物)在局部使用时会导致皮肤过敏。在一些实施方案中,通过局部施用本领域已知的化合物与本文公开的化合物联用来治疗皮肤病。在一个非限制性实施方案中,本发明的化合物用作治疗接触性皮炎、特应性皮炎、湿疹性皮炎、牛皮癣、干燥综合征,包括继发于干燥综合征的干燥性角结膜炎、斑秃、由于节肢动物咬伤反应引起的过敏反应、克罗恩病、口腔溃疡、虹膜炎、结膜炎、角结膜炎、溃疡性结肠炎、哮喘、过敏性哮喘、皮肤红斑狼疮、硬皮病、阴道炎、直肠炎和药疹的局部药剂。该新方法还可用于减少真菌病等疾病中恶性白细胞对皮肤的浸润。

[0815] 可以使用根据本发明的化合物治疗的病症的疾病状态包括例如哮喘、自身免疫性疾病如多发性硬化症、各种癌症、纤毛病、腭裂、糖尿病、心脏病、高血压、炎症性肠病、智力低下、情绪障碍、肥胖症、屈光不正、不孕症、Angelman综合征、卡纳万病、乳糜泻、Charcot-Marie-Tooth病、囊性纤维化、Duchenne肌营养不良症、血色病、血友病、克氏综合征、神经纤维瘤病、苯丙酮尿症、多囊肾病(PKD1)或2(PKD2) Prader-Willi综合征、镰状细胞病、Tay-Sachs病、特纳综合征。

[0816] 可以通过本发明的化合物治疗的其他疾病状态或病症包括阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化(Lou Gehrig病)、神经性厌食症、焦虑症、动脉粥样硬化、注意力缺陷多动障碍、自闭症、双相情感障碍、慢性疲劳综合征、慢性阻塞性肺病、克罗恩病、冠心病、痴呆症、抑郁症、1型糖尿病、2型糖尿病、癫痫症、吉兰-巴利综合征、肠易激综合征、狼疮、代谢综合征、多发性硬化症、心肌梗塞、肥胖症、强迫症、恐慌症、帕金森病、银屑病、类风湿性关节炎、结节病、精神分裂症、中风、血栓闭塞性脉管炎、图雷特综合征、血管炎。

[0817] 可通过本发明的化合物治疗的其他疾病状态或病症包括铜蓝蛋白血症、II型软骨形成、软骨发育不全、头颅畸形、2型戈谢病、急性间歇性卟啉症、卡纳万病、腺瘤性息肉病、大肠杆菌、ALA脱水酶缺乏症、腺苷酸裂解酶缺乏症、肾上腺生殖器综合征、肾上腺脑白质营养不良、ALA-D卟啉症、ALA脱水酶缺乏症、碱酸尿症、亚历山大病、碱酸中毒、 α 1-抗胰蛋白酶缺乏症、 α -1蛋白酶抑制剂、肺气肿、肌萎缩侧索硬化症、亚历山大病、ALA脱水酶缺乏症、Anderson-Fabry病、雄激素不敏感综合征、贫血性体部血管角化瘤、视网膜血管瘤病(vonHippel-Lindau病) Apert综合征、蛛形纲(马凡综合征)、Stickler综合征、多发性关节松弛症(Ehlers-Danlos综合征#关节松弛型) 共济失调性毛细血管扩张症、Rett综合征、原发性肺动脉高压、Sandhoff病、II型神经纤维瘤病、Beare-Stevenson回状头皮综合征、家族性地中海热、Benjamin综合征、 β -地中海贫血、双侧听性神经纤维瘤病(II型神经纤维瘤病)、因子V Leiden血栓形成倾向、Bloch-Sulzberger综合征(色素失禁症)、Bloom综合征、X连锁铁粒细胞性贫血、Bonnieville-Ullrich综合征(Turner综合征)、Bourneville病(结节性硬化症)、朊病毒病、Birt-Hogg-Dubé综合征、脆性骨病(成骨不全)、大拇指-拇趾综合征(Rubinstein-Taybi综合征)、青铜糖尿病/青铜肝硬化(血色素沉着症)、球脊髓性肌萎缩症(肯尼迪病)、伯格-格鲁茨综合征(脂蛋白脂肪酶缺乏症)、CGD慢性肉芽肿、Campomelic发育不良、生物素酶缺乏症、心肌病(N Noonan综合征)、猫叫样哭泣、CAVD(先天性缺乏输精管)、Caylor心面综合征(CBAVD)、CEP(先天性红细胞生成性卟啉症)、囊性纤维化、先天性甲状腺功能减退症、软骨营养不良综合征(软骨发育不全)、耳椎肥大骨骺发育不良、Lesch-Nyhan综合征、半乳糖血症、Ehlers-Danlos综合征、致死性骨发育不全、Coffin-Lowry综合征、

Cockayne综合征、(家族性腺瘤性息肉病)、先天性红细胞生成性卟啉症、先天性心脏病、高铁血红蛋白血症/先天性高铁血红蛋白血症、软骨发育不全、X连锁铁粒幼细胞性贫血、结缔组织病、鼻锥畸形面部贫血症、地中海贫血(β -地中海贫血)、铜贮积病(Wilson病)、铜转运病(Menkes病)、遗传性粪卟啉症、Cowden综合征、颅面关节障碍(Crouzon综合征)、Creutzfeldt-Jakob病(朊病毒病)、Cockayne综合征、Cowden综合征、Curschmann-Batten-Steinert综合征(肌强直性营养不良)、Beare-Stevenson回状头皮综合征、原发性高草酸尿症、脊椎干骺端发育不良(Strudwick型)、肌营养不良症、杜氏和贝克尔型(DBMD)、亚瑟综合征、退行性神经疾病,包括de Grouchy综合征和Dejerine-Sottas综合征、发育障碍、远端脊髓性肌萎缩、V型、雄激素不敏感综合征、弥漫性球状体硬化症(Krabbe病)、迪乔治氏综合征、双氢睾酮受体缺乏症、雄激素不敏感综合征、唐氏综合征、侏儒症、红细胞生成性原卟啉症、红细胞生成性5-氨基乙酰丙酸合成酶缺乏症、红细胞生成性卟啉症、红细胞生成性原卟啉症、红细胞生成性尿卟啉症、费力德希氏共济失调-家族性突发性多发性浆膜炎、迟发性皮肤卟啉症、家族压力敏感神经病、原发性肺动脉高压(PPH)、胰腺纤维囊性疾病、脆性X综合征、半乳糖血症、遗传性脑疾病、巨细胞肝炎(新生儿血色病)、Gronblad-Strandberg综合征(弹性假黄瘤)、Gunther病(先天性红细胞生成性卟啉症)、血色病、Hallgren综合征、镰状细胞性贫血、血友病、肝红细胞生成性卟啉症(HEP)、Hippel-Lindau病(von Hippel-Lindau病)、亨廷顿病、Hutchinson-Gilford早衰综合征(progeria)、雄激素过多症、低软骨素血症、免疫系统疾病,包括X连锁严重联合免疫缺陷、Insley-Astley综合征、Jackson-Weiss综合征、Joubert综合征、Lesch-Nyhan综合征、Jackson-Weiss综合征、肾脏疾病,包括高草酸尿症、Klinefelter综合征、Kniest发育不良、腔隙性痴呆、Langer-Saldino软骨形成、共济失调毛细血管扩张症、林奇综合征、赖氨酰羟化酶缺乏症、Machado-Joseph病、代谢障碍,包括Kniest发育不良、马凡综合征、运动障碍、Mowat-Wilson综合征、囊性纤维化、Muenke综合征、多发性神经纤维瘤病、Nance-Insley综合征、Nance-Sweeney软骨发育不良、Niemann-Pick病、Noack综合征(Pfeiffer综合征)、Osler-Weber-Rendu病、Peutz-Jeghers综合征、多囊肾病、多骨性纤维发育不良(McCune-Albright综合征)、Peutz-Jeghers综合征、Prader-Labhart-Willi综合征、血色病、原发性高尿酸血症综合征(Lesch-Nyhan综合征)、原发性肺动脉高压、原发性老年退行性痴呆、朊病毒病、早衰(Hutchinson Gilford早衰综合征)、进行性舞蹈病、慢性遗传性(亨廷顿)(亨廷顿病)、进行性肌肉萎缩、脊髓性肌萎缩、丙酸血症、原卟啉症、近端肌强直性营养不良、肺动脉高压、PXE(弹性假黄瘤)、Rb(视网膜母细胞瘤)、Recklinghausen病(I型神经纤维瘤病)、复发性多发性浆膜炎、视网膜疾病、视网膜母细胞瘤、Rett综合征、RFALS3型、Ricker综合征、Riley-Day综合征、Roussy-Levy综合征、严重软骨发育不全伴发育迟缓和黑棘皮病(SADDAN)、Li-Fraumeni综合征、肉瘤、乳腺癌、白血病和肾上腺(SBLA)综合征、晚香玉硬化症(结节性硬化症)、SDAT、SED先天性(先天性脊椎骨骺发育不良)、SED Strudwick(脊椎骨骺发育不良,Strudwick型)、SEDc(先天性脊椎骨骺发育不良)SEMD、Strudwick型(骨椎干骨骺端发育不良,Strudwick型)、Shprintzen综合征、皮肤色素沉着症、Smith-Lemli-Opitz综合征、南非遗传性卟啉症(杂色卟啉症)、婴儿型上行遗传性痉挛性麻痹、言语和交流障碍、鞘脂沉积症、泰-萨克斯病、脊髓小脑性共济失调、Stickler综合征、中风、雄激素不敏感综合征、四氢生物蝶呤缺乏、 β -地中海贫血、甲状腺疾病、巨斑性神经病(遗传性神经病伴压力性麻痹)、Treacher Collins综合征、Triplo X综合

征(三重X综合征)、21三体综合征(唐氏综合征)、X三体综合征、VHL综合征(von Hippel-Lindau病)、视力障碍和失明(**Alström**综合征)、Vrolik病、Waardenburg综合征、Warburg Sjo Fledelius综合征、Wolf-Hirschhorn综合征、Wolff周期性病、Weissenbacher-Zweymüller综合征和色素性干皮病等。

[0818] 在某些实施方案中,提供了一种治疗实体瘤,例如非小细胞肺癌或黑色素瘤的方法,包括向患者施用有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物来治疗多发性骨髓瘤。在另一个实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物,用于治疗实体瘤,例如非小细胞肺癌或黑色素瘤的方法中,其中所述方法包括向患者施用化合物。

[0819] 在某些实施方案中,提供了一种控制多发性骨髓瘤进展的方法,包括向患者施用有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物。在另一个实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物,用于控制多发性骨髓瘤的进展的方法中,其中所述方法包括将所述化合物施用于患者。

[0820] 在某些实施方案中,实体瘤对用抗PD-1试剂的治疗具有抗性。

[0821] 在某些实施方案中,实体瘤难以用抗PD-1试剂治疗。

[0822] 在某些实施方案中,实体瘤对用抗PD-L1试剂的治疗具有抗性。

[0823] 在某些实施方案中,实体瘤难以用抗PD-L1试剂治疗。

[0824] 在一个实施方案中,提供了一种控制多发性骨髓瘤进展的方法,包括向患者施用有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物。在另一个实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物,用于治疗多发性骨髓瘤的方法中,其中所述方法包括将所述化合物施用于患者。

[0825] 在某些实施方案中,提供了一种控制多发性骨髓瘤进展的方法,包括向患者施用有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物。在另一个实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物,用于控制多发性骨髓瘤的进展的方法中,其中所述方法包括将所述化合物施用于患者。

[0826] 在某些实施方案中,提供了一种在患有多发性骨髓瘤的患者中诱导治疗反应的方法,该治疗反应由多发性骨髓瘤的国际统一反应标准(IURC)评估(在Durie B.G.M等的一多发性骨髓瘤的国际统一反应标准”Leukemia 2006,10(10):1-7中描述),包括给予患者有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或其前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物。

[0827] 在另一个实施方案中,提供了一种方法以实现严格的完全反应、完全反应或非常好的部分反应,如由IURC在患有多发性骨髓瘤的患者中对多发性骨髓瘤的评估,包括向患者施用有效量的式I化合物,或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物。

[0828] 在另一个实施方案中,提供了一种方法以在患有多发性骨髓瘤的患者中实现总生

存期、无进展生存期、无事件生存期、处理时间或无病生存期的增加,包括向患者施用有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物。

[0829] 在另一个实施方案中,提供了一种在患有多发性骨髓瘤的患者中实现总生存期增加的方法,包括向患者施用有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物。

[0830] 在另一个实施方案中,提供了一种在患有多发性骨髓瘤的患者中实现无进展生存期增加的方法,该方法包括向患者施用有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物。

[0831] 在另一个实施方案中,提供了一种在患有多发性骨髓瘤的患者中实现无事件生存期增加的方法,该方法包括向患者施用有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物。

[0832] 在另一个实施方案中,提供了一种在患有多发性骨髓瘤的患者中实现进展时间增加的方法,包括向患者施用有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物。

[0833] 在另一个实施方案中,提供了一种在患有多发性骨髓瘤的患者中实现无病生存期增加的方法,包括向患者施用有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物。

[0834] 除了先前未接受过治疗的患者之外,还提供了治疗先前接受过多发性骨髓瘤治疗但对标准疗法无反应的患者。除了未接受手术的患者之外,还提供了其他方法来治疗接受手术以尝试治疗多发性骨髓瘤的患者。除了那些没有接受过移植疗法的患者之外,还提供了治疗先前接受过移植疗法的患者的方法。

[0835] 本文所述的化合物可用于治疗或控制复发性、难治性或耐药性的多发性骨髓瘤。在一些实施方案中,多发性骨髓瘤是原发性、继发性、三次、四次或五次复发。在某些实施方案中,本文所述的化合物可用于减少、维持或消除微小残留病(MRD)。

[0836] 可用本文所述的化合物治疗的多发性骨髓瘤的类型包括但不限于:意义未明的单克隆丙种球蛋白病(MGUS);低危、中危或高危多发性骨髓瘤;新诊断的多发性骨髓瘤,包括低危、中危或高危的新诊断多发性骨髓瘤;符合移植条件和不符合移植条件的多发性骨髓瘤;阴燃(惰性)多发性骨髓瘤(包括低危、中危或高危阴燃型多发性骨髓瘤);活动性多发性骨髓瘤;孤立性浆细胞瘤;浆细胞白血病;中枢神经系统多发性骨髓瘤;轻链骨髓瘤;非分泌性骨髓瘤;免疫球蛋白D骨髓瘤;和免疫球蛋白E骨髓瘤。

[0837] 在一些实施方案中,本文所述的化合物可用于治疗或控制以遗传异常为特征的多发性骨髓瘤,例如但不限于:细胞周期蛋白D易位(例如,t(11;14)(q13;q32);t(6;14)(p21;32);t(12;14)(p13;q32);或t(6;20););MMSET易位(例如t(4;14)(p16;q32);MAF易位(例如t(14;16)(q32;a32);t(20;22);t(16;22)(q11;q13);或t(14;20)(q32;q11);或其他染色体因素(例如17p13或13号染色体的缺失;del(17/17p)、非超二倍体和增益(1q))。

[0838] 在某些实施方案中,提供了一种用于治疗或控制多发性骨髓瘤的方法,包括向患者施用有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中形成组合物,作为诱导疗法。

[0839] 在某些实施方案中,提供了一种用于治疗或控制多发性骨髓瘤的方法,包括向患者施用有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的形式中载体形成组合物,作为巩固疗法。

[0840] 在某些实施方案中,提供了一种用于治疗或控制多发性骨髓瘤的方法,包括向患者施用有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的形式中载体形成组合物,作为维持疗法。

[0841] 在某些实施方案中,多发性骨髓瘤是浆细胞白血病。

[0842] 在某些实施方案中,多发性骨髓瘤是高危多发性骨髓瘤。在一些实施方案中,高危多发性骨髓瘤是复发性或难治性的。在某些实施方案中,高危多发性骨髓瘤在第一次治疗的12个月内复发。在另一个实施方案中,高危多发性骨髓瘤的特征在于遗传异常,例如del(17/17p)和t(14;16)(q32;q32)中的一个或多个。在一些实施方案中,高危多发性骨髓瘤对一种、两种或三种先前治疗复发或难治。

[0843] 在某些实施方案中,多发性骨髓瘤具有p53突变。在某些实施方案中,p53突变是Q331突变。在某些实施方案中,p53突变是R273H突变。在某些实施方案中,p53突变是K132突变。在某些实施方案中,p53突变是K132N突变。在某些实施方案中,p53突变是R337突变。在某些实施方案中,p53突变是R337L突变。在某些实施方案中,p53突变是W146突变。在某些实施方案中,p53突变是S261突变。在某些实施方案中,p53突变是S261T突变。在某些实施方案中,p53突变是E286突变。在某些实施方案中,p53突变是E286K突变。在某些实施方案中,p53突变是R175突变。在某些实施方案中,p53突变是R175H突变。在某些实施方案中,p53突变是E258突变。在某些实施方案中,p53突变是E258K突变。在某些实施方案中,p53突变是A161突变。在某些实施方案中,p53突变是A161T突变。

[0844] 在某些实施方案中,多发性骨髓瘤具有p53的纯合缺失。在某些实施方案中,多发性骨髓瘤具有野生型p53的纯合缺失。在某些实施方案中,多发性骨髓瘤具有野生型p53。

[0845] 在某些实施方案中,多发性骨髓瘤显示一种或多种致癌驱动因子的激活。在某些实施方案中,一种或多种致癌驱动因子选自下组:C-MAF、MAFB、FGFR3、MMset、细胞周期蛋白D1和细胞周期蛋白D。在某些实施方案中,多发性骨髓瘤显示C-MAF的激活。在某些实施方案中,多发性骨髓瘤显示MAFB的激活。在某些实施方案中,多发性骨髓瘤显示FGFR3和MMset的激活。在某些实施方案中,多发性骨髓瘤显示C-MAF、FGFR3和MMset的激活。在某些实施方案中,多发性骨髓瘤显示细胞周期蛋白D1的激活。在某些实施方案中,多发性骨髓瘤显示MAFB和细胞周期蛋白D1的激活。在某些实施方式中,多发性骨髓瘤显示细胞周期蛋白D的激活。

[0846] 在某些实施方式中,多发性骨髓瘤具有一种或多种染色体易位。在某些实施方案中,染色体易位是t(14;16)。在某些实施方案中,染色体易位是t(14;20)。在某些实施方案中,染色体易位是t(4;14)。在某些实施方案中,染色体易位是t(4;14)和t(14;16)。在某些实施方案中,染色体易位是t(11;14)。在某些实施方案中,染色体易位是t(6;20)。在某些实施方案中,染色体易位是t(20;22)。在某些实施方案中,染色体易位是t(6;20)和t(20;22)。在一个实施方案中,染色体易位是t(16;22)。在某些实施方案中,染色体易位是t(14;16)和t(16;22)。在某些实施方案中,染色体易位是t(14;20)和t(11;14)。

[0847] 在某些实施方案中,多发性骨髓瘤具有Q331 p53突变、C-MAF的激活和t(14;16)处的染色体易位。在某些实施方案中,多发性骨髓瘤具有p53的纯合缺失、C-MAF的激活和t

(14;16)处的染色体易位。在某些实施方案中,多发性骨髓瘤具有K132N p53突变、MAFB的激活和t(14;20)处的染色体易位。在某些实施方案中,多发性骨髓瘤具有野生型p53、FGFR3和MMset的激活以及t(4;14)处的染色体易位。在某些实施方案中,多发性骨髓瘤具有野生型p53、C-MAF的激活和t(14;16)处的染色体易位。在某些实施方案中,多发性骨髓瘤具有p53的纯合缺失、FGFR3、MMset和C-MAF的激活以及t(4;14)和t(14;16)处的染色体易位。在某些实施方案中,多发性骨髓瘤具有p53的纯合缺失、细胞周期蛋白D1的激活和t(11;14)处的染色体易位。在某些实施方案中,多发性骨髓瘤具有R337L p53突变、细胞周期蛋白D1的激活和t(11;14)处的染色体易位。在某些实施方案中,多发性骨髓瘤具有W146 p53突变、FGFR3和MMset的激活以及t(4;14)处的染色体易位。在某些实施方案中,多发性骨髓瘤具有S261T p53突变、MAFB的激活和t(6;20)和t(20;22)处的染色体易位。在某些实施方案中,多发性骨髓瘤具有E286K p53突变、FGFR3和MMset的激活以及t(4;14)处的染色体易位。在某些实施方案中,多发性骨髓瘤具有R175H p53突变、FGFR3和MMset的激活以及t(4;14)处的染色体易位。在某些实施方案中,多发性骨髓瘤具有E258K p53突变、C-MAF的激活以及t(14;16)和t(16;22)处的染色体易位。在某些实施方案中,多发性骨髓瘤具有野生型p53、MAFB和细胞周期蛋白D1的激活以及t(14;20)和t(11;14)处的染色体易位。在某些实施方案中,多发性骨髓瘤具有A161T p53突变、细胞周期蛋白D的激活和t(11;14)处的染色体易位。

[0848] 在一些实施方案中,多发性骨髓瘤是适合移植的新诊断多发性骨髓瘤。在其他实施方案中,多发性骨髓瘤是不适合移植的新诊断多发性骨髓瘤。

[0849] 在一些实施方案中,多发性骨髓瘤在初始治疗后表现出早期进展(例如少于12个月)。在其他实施方案中,多发性骨髓瘤在自体干细胞移植后表现出早期进展(例如少于12个月)。在另一个实施方案中,多发性骨髓瘤对来那度胺难治。在另一个实施方案中,多发性骨髓瘤对泊马度胺难治。在一些这样的实施方案中,预测多发性骨髓瘤对泊马度胺难治(例如,通过分子表征)。在另一个实施方案中,多发性骨髓瘤对3次或更多次复发或治疗无效,并且暴露于蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米、卡非佐米、伊沙佐米、奥普佐米或马里佐米)和免疫调节化合物(例如沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、伊伯多胺或阿瓦多胺),或对蛋白酶体抑制剂和免疫调节化合物具有双重耐药性。在其他实施方案中,多发性骨髓瘤对3种或更多种先前疗法复发或难治,包括例如CD38单克隆抗体(CD38 mAb,例如达雷妥尤单抗或伊司妥昔单抗)、蛋白酶体抑制剂(例如硼替佐米、卡非佐米、伊沙佐米或马里佐米)和免疫调节化合物(例如沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、伊伯多胺或阿瓦度胺)或对蛋白酶体抑制剂或免疫调节化合物和CD38mAb具有双重耐药性。在其他实施方案中,多发性骨髓瘤是三重难治性的,例如,多发性骨髓瘤对蛋白酶体抑制剂(例如硼替佐米、卡非佐米、伊沙佐米、奥普佐米或马里佐米)、免疫调节化合物(例如沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、伊伯多胺或阿瓦多胺)和一种其他活性剂难治,如本文所述。

[0850] 在某些实施方案中,提供了一种用于治疗或控制患有肾功能受损或其症状的患者的复发性或难治性多发性骨髓瘤的方法,该方法包括向患者施用有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物。

[0851] 在另一个实施方案中,提供了一种用于治疗或控制体弱患者的复发性或难治性多发性骨髓瘤的方法,包括向患者施用有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物,其中体弱患者的特征在于不

适合诱导治疗或对地塞米松治疗不耐受。在其他实施方案中,体弱患者是老年人,例如大于65岁。

[0852] 在另一个实施方案中,提供一种用于治疗或控制四线复发性或难治性多发性骨髓瘤的方法,包括向患者施用有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物。

[0853] 在另一个实施方案中,提供了一种用于治疗或控制新诊断的、不适合移植的多发性骨髓瘤的方法,包括向患者施用有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物。

[0854] 在另一个实施方案中,提供了一种用于治疗或控制新诊断的、不适合移植的多发性骨髓瘤的方法,包括向患者施用有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物,作为另一疗法或移植后的维持疗法。

[0855] 在另一个实施方案中,提供了一种用于治疗或控制对一种、两种或三种先前治疗复发或难治的高危多发性骨髓瘤的方法,包括向患者施用有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、同位素类似物或前药,任选地在药学上可接受的载体中以形成组合物。

[0856] 在一些实施方案中,待用本文所述的化合物之一治疗的患者在给药前未用多发性骨髓瘤疗法进行治疗。在一些实施方案中,待用本文所述的化合物之一治疗的患者在给药前已通过多发性骨髓瘤疗法进行治疗。在一些实施方案中,待用本文所述的化合物之一治疗的患者已对多发性骨髓瘤疗法产生耐药性。在一些实施方案中,待用本文所述的化合物之一治疗的患者已对一种、两种或三种多发性骨髓瘤疗法产生抗性,其中所述疗法选自CD38抗体(CD38 mAb,例如达雷妥单抗或伊萨妥昔单抗)、蛋白酶体抑制剂(例如硼替佐米、卡非佐米、伊沙佐米或马里佐米)和免疫调节化合物(例如沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、伊伯多胺或阿瓦多胺)。

[0857] 无论患者的年龄如何,本文所述的化合物均可用于治疗患者。在一些实施方案中,个体为18岁或更大。在其他实施方案中,个体超过18岁、25岁、35岁、40岁、45岁、50岁、55岁、60岁、65或70岁。在其他实施方案中,患者小于65岁。在其他实施方案中,患者超过65岁。在某些实施方案中,患者是老年多发性骨髓瘤患者,例如大于65岁的患者。在某些实施方案中,患者是老年多发性骨髓瘤患者,例如大于75岁的患者。

[0858] 据报道,当羟脑苷酯也与沙利度胺样分子(IMiD)新底物蛋白结合时,在关键位置含有甘氨酸的具有 β -发夹转角的某些蛋白(“ γ -环蛋白”或“ γ -环降解决定子”)充当羟脑苷酯的“结构降解决定子”。这种含有“ γ -环降解决定子”的蛋白质通常包括形成具有 α -转角的 β -发夹的小的抗平行 β -片,其中在转角的顶点(位置*i*、*i*+1和*i*+2)具有三个主链氢键受体的几何排列,其中在关键位置(*i*+3)具有甘氨酸残基(参见例如Matyskiela,等,A novel cereblon modulator recruits GSPT1 to the CRL4-CRBN ubiquitin ligase. *Nature* 535,252-257 (2016); Sievers等,Defining the human C2H2 zinc finger degrome targeted by thalidomide analogs through CRBN. *Science* 362,eaat0572 (2018))。这些 γ -环降解决定子已在许多蛋白质中鉴定,包括但不限于Sal-样4 (SALL4)、GSPT1、IKZF1、IKZF3和CK1a, ZFP91、ZNF93等。

[0859] 在一些实施方案中,任选地在如本文所述的药物组合物中的本发明的三环化合物

或其药用盐可以以有效量施用于宿主以降解含有g-环降解决定子的蛋白质,其中所述蛋白选自蛋白激酶、含有C2H2的锌指蛋白、含有RNA识别基序的蛋白、含有锌 β 带的蛋白、含有 β -螺旋桨的蛋白、含有P-环NTP酶的蛋白、含有真正感兴趣的新基因(RING)-指结构域的蛋白、含有SRC同源性3(SH3)-结构域的蛋白、含有免疫球蛋白E-组结构域的蛋白、含有Tudor-结构域的蛋白、含有锌指FYVE/PHD-型的蛋白、含有Ig样结构域的蛋白、含有泛素样结构域的蛋白、含有伴刀豆球蛋白样结构域的蛋白、含有C1结构域的蛋白、含有Pleckstrin同源(PH)结构域的蛋白、含有OB-折叠结构域的蛋白、含有NAD Prossman-折叠结构域的蛋白、含有肌动蛋白样ATP酶结构域的蛋白和含有螺旋-转角-螺旋(HTH)-结构域的蛋白。在一些实施方案中,蛋白激酶、含有C2H2的锌指蛋白、含有RNA识别基序的蛋白、含有锌 β 带的蛋白、含有 β -螺旋桨的蛋白、含有P-环NTP酶的蛋白、含有真正感兴趣的新基因(RING)-指结构域的蛋白、含有Tudor-结构域的蛋白、含有锌指FYVE/PHD-型的蛋白、含有Ig样结构域的蛋白、含有泛素样结构域的蛋白、含有伴刀豆球蛋白样结构域的蛋白、含有C1结构域的蛋白、含有Pleckstrin同源(PH)结构域的蛋白、含有OB-折叠结构域的蛋白、含有NAD Prossman-折叠结构域的蛋白、含有肌动蛋白样ATP酶结构域的蛋白或含有螺旋-转角-螺旋(HTH)-结构域的蛋白被过表达或包含功能获得性突变。

[0860] 在一些实施方案中,降解决定子通过来自ASX基序和ST基序的内部氢键稳定。

[0861] 在一些实施方案中,任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的三环异双官能化合物或其药用盐可以以有效量施用于宿主以降解具有“g-环降解决定子”的蛋白质,其中所述“g-环降解决定子”包含[D/N]XX[S/T]G基序(SEQ ID NO:1),其中D=天冬氨酸,N=天冬酰胺,X可以是任何氨基酸残基,S=丝氨酸,T=苏氨酸,并且G=甘氨酸。在某些实施方案中,含有“g-环降解决定子”的蛋白质包含氨基酸序列DXXSG(SEQ ID NO:2),其中D=天冬氨酸,X可以是任何氨基酸残基,S=丝氨酸,且G=甘氨酸。在另一个实施方案中,含有“g-环降解决定子”的蛋白质包含氨基酸序列NXXSG(SEQ ID NO:3),其中N=天冬酰胺,X可以是任何氨基酸残基,S=丝氨酸,且G=甘氨酸。在另一个实施方案中,含有“g-环降解决定子”的蛋白质包含氨基酸序列DXXTG(SEQ ID NO:4),其中D=天冬氨酸,X可以是任何氨基酸残基,T=苏氨酸,且G=甘氨酸。在另一个实施方案中,含有“g-环降解决定子”的蛋白质包含氨基酸序列NXXTG(SEQ ID NO:5),其中N=天冬酰胺,X可以是任何氨基酸残基,T=苏氨酸,且G=甘氨酸。在一些实施方案中,含有“g-环降解决定子”的蛋白质包含氨基酸序列CXXCG(SEQ ID NO:6),其中C=半胱氨酸,X可以是任何氨基酸残基,且G=甘氨酸。在某些实施方案中,含有“g-环降解决定子”的蛋白质包含氨基酸序列NXXNG(SEQ ID NO:7),其中N=天冬酰胺,X可以是任何氨基酸残基,且G=甘氨酸。

[0862] 在一些实施方案中,任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的三环异双官能化合物或其药用盐可以以有效量施用于宿主以降解具有含有“g-环降解决定子”的C2H2锌指结构域的蛋白质。在一些实施方案中,锌指结构域具有共有序列C-X-X-C-G(SEQ ID NO:8),其中C=半胱氨酸,X=任何氨基酸,且G=甘氨酸。在另一个实施方案中,具有锌指结构域的蛋白质具有共有序列Q-C-X-X-C-G(SEQ ID NO:9),其中C=半胱氨酸,X=任何氨基酸,G=甘氨酸,Q=谷氨酰胺。在另一个实施方案中,锌指结构域具有共有序列Q-C-X₂-C-G-X₃-F-X₅-L-X₂-H-X₃-H(SEQ ID NO:10),其中C=半胱氨酸,X=任何氨基酸,G=甘氨酸,Q=谷氨酰胺,F=苯丙氨酸,L=亮氨酸,且H=组氨酸。在一些实施方案中,所述C2H2锌指结构域

含有X2-C-X2-CG-X2-C-X5 (SEQ ID NO:11), 其中C=半胱氨酸, X=任何氨基酸, 且G=甘氨酸。在一些实施方案中, 含有C2H2锌指结构域的蛋白质被过表达。在一些实施方案中, 含C2H2锌指蛋白的表达与疾病或病症相关, 包括但不限于癌症。

[0863] 例如, 将任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的化合物或其药用盐施用于宿主以降解锌指蛋白, 非典型E3泛素连接酶(ZFP91)。锌指蛋白, 非典型E3泛素连接酶含有Cys2-His2锌指, 并且保护肿瘤细胞存活并通过叉头盒A1 (FOXA1) 去稳定来赋予化学抗性(参见, 例如, Tang, 等. The ubiquitinase ZFP91 promotes tumor cell survival and confers chemoresistance through FOXA1 destabilization, Carcinogenesis, Col.41 (1), Jan.2020)。据信锌指蛋白, 非典型E3泛素连接酶通过非经典NF- κ B途径调节起作用, 并且其过表达导致NF- κ B信号传导途径激活增加, 已经涉及许多癌症, 包括胃癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、前列腺癌、肉瘤和黑色素瘤(参见例如Paschke, ZFP91 zinc finger protein expression pattern in normal tissues and cancers. Oncol Lett.2019;Mar;17 (3) :3599-3606)。在某些实施方案中, 任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的化合物或其药用盐用于降解锌指蛋白, 非典型E3泛素连接酶, 可用于治疗癌症, 包括但不限于胃癌、乳腺癌、结肠癌、肺癌、肾癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、前列腺癌、肉瘤和黑色素瘤。在某些实施方案中, 任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的化合物或其药用盐用于降解锌指蛋白, 非典型E3泛素连接酶以治疗肉瘤、黑色素瘤或胃癌。

[0864] 在另一个实施方案中, 将任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的化合物或其药用盐施用于宿主以降解锌指蛋白276 (ZFP276)。

[0865] 在又一个实施方案中, 将任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的化合物或其药用盐施用于宿主以降解锌指蛋白653 (ZFP653)。锌指蛋白653可以通过与GRIP1和其它p160共激活剂竞争结合SF1而作为转录的更普遍的阻遏物(参见, 例如, Borud等, Cloning and characterization of a novel zinc finger protein that modulates the transcriptional activity of nuclear receptors. Molec. Endocr. 17:2303-2319, 2003)。

[0866] 作为其它实例, 将任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的化合物或其药用盐以有效量施用于宿主以降解锌指蛋白692 (ZFP692)。锌指蛋白692, 也称为AICAR应答元件结合蛋白 (AREBP), 含有Cys2-His2锌指, 并且据信是由体内AMPK调节的肝葡萄糖产生的关键调节剂(参见Shirai等, AICAR response element binding protein (AREBP), a key modulator of hepatic glucose production regulated by AMPK in vivo. Biochem Biophys Res Commun. 2011 Oct 22; 414(2):287-91)。其过表达与通过激活PI3K/AKT途径促进结肠腺癌和转移(参见例如Xing等, Zinc finger protein 692 promotes colon adenocarcinoma cell growth and metastasis by activating the PI3K/AKT pathway. Int J Oncol. 2019 May; 54(5):1691-1703), 以及肺腺癌和肺癌中转移的发展相关。通过短干扰RNA敲低锌指蛋白692表达降低了肺癌细胞中的细胞侵袭并增加细胞凋亡, 并且抑制了异种移植模型中的肺癌肿瘤生长(参见例如Zhang等, ZNF692 promotes proliferation and cell mobility in lung adenocarcinoma. Biochem Biophys Res Commun. 2017 Sep 2; 490(4):1189-1196)。因此, 在某些实施方案中, 任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的化合物或其药学上可接受的盐用于降解锌指蛋白692以治疗肺癌或

结肠癌,包括肺腺癌或肺癌或结肠腺癌。

[0867] 任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的三环化合物或其药用盐也可以以有效量施用于宿主以降解锌指蛋白827(ZFP827)。锌指蛋白827是通过结合核受体并将核小体重塑和组蛋白脱乙酰化(NURD)复合物募集至端粒以诱导同源重组来调节端粒的替代延长(ALT)途径的锌指蛋白(参见例如Conomos,D.,Reddel,R.R.,Pickett,H.A.NuRD-ZNF827 recruitment to telomeres creates a molecular scaffold for homologous recombination.Nature Struct.Molec.Biol.21:760-770,2014)。锌指蛋白827与ALT相关的早幼粒细胞白血病(PML)核体(APB)和其它端粒畸变有关。因此,在某些实施方案中,任选在如本文所述的药物组合物中的本发明化合物或其药用盐用于降解ALT相关病症中的ZNF827,所述ALT相关病症包括但不限于ALT阳性前髓细胞性白血病、骨肉瘤、肾上腺/PNS成神经细胞瘤、乳腺癌、胶质母细胞瘤、结肠直肠癌、胰腺神经内分泌肿瘤(NET)、神经内分泌肿瘤、结肠直肠癌、肝癌、软组织癌、包括平滑肌肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、脂肪肉瘤、胃癌、睾丸癌和甲状腺癌。

[0868] 在其它实施方案中,将任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的三环化合物或其药用盐以有效量施用于宿主以降解E4F转录因子1蛋白(E4F1)。据信E4F转录因子1作为p53的泛素连接酶起作用,并且是p53的关键翻译后调节剂,其在由p53控制的细胞生命或死亡决定中起重要作用(参见例如Le Cam等,The E4F protein is required for mitotic progression during embryonic cell cycles.Molec.Cell.Biol.24:6467-6475,2004)。E4F1过表达与骨髓性白血病细胞的发展有关(参见,例如Hatachi等,E4F1 deficiency results in oxidative stress-mediated cell death of leukemic cells.J Exp Med.2011Jul 4;208(7):1403-1417)。因此,在某些实施方案中,任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的化合物或其药用盐用于降解E4F转录因子1以治疗骨髓源性白血病,包括但不限于急性骨髓性白血病(AML)、未分化AML、具有最小细胞成熟的成髓细胞白血病、具有细胞成熟的成髓细胞白血病、早幼粒细胞白血病、骨髓单核细胞白血病、具有嗜酸性粒细胞增多的骨髓单核细胞白血病、单核细胞白血病、红白血病、巨核细胞白血病、慢性骨髓性白血病(CML)、幼年型骨髓单核细胞白血病(JMML)、慢性骨髓单核细胞白血病(CMML)、骨髓增生性肿瘤,包括例如真性红细胞增多症(PV)、特发性血小板增多症(ET)、骨髓化生伴骨髓纤维化(MMM)、嗜酸细胞增多综合征(HES)、全身性肥大细胞病(SMCD)、骨髓纤维化和原发性骨髓纤维化。E4F1表达对于p53缺陷型癌细胞中的存活也是必需的(参见例如Rodier等,The Transcription Factor E4F1 Coordinates CHK1-Dependent Checkpoint and Mitochondrial Functions.Cell Reports Volume 11,ISSUE 2,P220-233,April 14,2015)。因此,在某些实施方案中,任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的化合物或其药用盐用于降解E4F转录因子1以治疗p53-缺陷相关病症,包括但不限于卵巢癌、小细胞肺癌、胰腺癌、头颈部鳞状细胞癌和三阴性乳腺癌。

[0869] 在另一方面,将任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的三环化合物或其药用盐以有效量施用于宿主以降解锌指蛋白517(ZFP517)。锌指蛋白517已被鉴定为肾上腺皮质癌(ACC)中的致癌驱动剂(参见例如,Rahane等,Establishing a human adrenocortical carcinoma(ACC)-specific gene mutation signature.Cancer Genet.2019;230:1-12)。因此,在某些实施方案中,任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的化合物或其药用

盐用于降解锌指蛋白517以治疗肾上腺皮质癌。

[0870] 在另一方面,将任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的三环化合物或其药用盐以有效量施用于宿主以降解锌指蛋白582(ZFP582)。据信锌指蛋白582参与n DNA损伤应答、增殖、细胞周期控制和肿瘤转化,最值得注意的是宫颈癌、食道癌和结肠直肠癌(参见例如,Huang等,Methylomic analysis identifies frequent DNA methylation of zinc finger protein 582(ZNF582) in cervical neoplasms.PLoS One 7:e41060,2012;Tang等,Aberrant DNA methylation ofPAX1,SOX1 and ZNF582 genes as potential biomarkers for esophageal squamous cell carcinoma.Biomedicine&Pharmacotherapy Volume 120,December 2019,109488;Harada等,Analysis of DNA Methylation in Bowel Lavage Fluid for Detection of Colorectal Cancer.Cancer Prev Res;7(10);1002-10;2014)。因此,在某些实施方案中,任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的化合物或其药学上可接受的盐用于降解锌指蛋白582以治疗癌症,包括但不限于子宫颈癌,包括子宫颈腺癌;食道癌,包括鳞状细胞癌和腺癌;以及结肠直肠癌。

[0871] 在另一个实施方案中,将任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的三环化合物或其药用盐以有效量施用于宿主以降解锌指蛋白654(ZFP654)。

[0872] 或者,将任选在本文所述的药物组合物中的本发明的三环化合物或其药用盐以有效量施用于宿主以降解锌指蛋白787(ZFP787)。

[0873] 任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的三环化合物或其药用盐可以有效量施用于宿主以降解在癌1(HIC1)中超甲基化的蛋白。在癌症1中超甲基化的蛋白在其C-末端一半含有N-末端BTB/POZ蛋白质-蛋白质相互作用结构域和5kruppel样C2H2锌指基序(参见例如Deltour等,The carboxy-terminal end of the candidate tumor suppressor gene HIC-1 is phylogenetically conserved.Biochim.Biophys.Acta 1443:230-232,1998)。在癌症1蛋白基因病症Miller-Dieker综合征中超甲基化的表达(参见例如Grimm等,Isolation and embryonic expression of the novel mouse gene Hic1,the homologue of HIC1,a candidate gene for the Miller-Dieker syndrome.Hum.Molec.Genet.8:697-710,1999)。

[0874] 将任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的三环化合物或其药用盐以有效量施用于宿主以降解癌症2中的超甲基化(HIC2)蛋白。

[0875] 任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的三环化合物或其药用盐可以有效量施用于宿主以降解GDNF-诱导型锌指蛋白1(GZF1)。GDNF-诱导型锌指蛋白1是结合12-bp GZF1应答元件(GRE)并抑制基因转录的转录调节子(参见例如,Morinaga等,GDNF-inducible zinc finger protein 1 is a sequence-specific transcriptional repressor that binds to the HOXA10 gene regulatory region.Nucleic Acids Res.33:4191-4201,2005)。

[0876] 或者,例如,任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的三环化合物或其药用盐可以有效量施用于宿主以降解Odd Skipped相关1(OSR1)蛋白。Odd Skipped相关1蛋白含有3个C2H2-型锌指、一个酪氨酸磷酸化位点和若干个推定的PXXP SH3结合基序(参见例如,Katoh,M.Molecular cloning and characterization of OSR1 on human chromosome 2p24.Int.J.Molec.Med.10:221-225,2002)。

[0877] 在另一方面,将任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的三环化合物或其药用盐以有效量施用于宿主以降解Odd Skipped相关2(OSR2)蛋白。

[0878] 在又一个实施方案中,任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的所选三环化合物或其药用盐可以以有效量施用于宿主以降解SAL样4(SALL4)蛋白。SAL样4蛋白具有3个SAL型C2H2双锌指结构域,其中第二个具有在其C-末端连接的单个C2H2锌指,以及对于脊椎动物SAL样蛋白典型的N-末端C2HC锌指基序。SAL样4蛋白突变与Duane-radial射线综合征的发展有关(参见例如,Borozdin等,SALL4 deletions are a common cause of Okhiro and acro-renal-ocular syndromes and confirm haploinsufficiency as the pathogenic mechanism.J.Med.Genet.41:e1 13,2004)。SAL样4蛋白过表达与多种癌症的促进、生长和转移相关,所述癌症包括肺癌、胃癌、肝癌、肾癌、骨髓增生异常综合征、生殖细胞-性索间质肿瘤(包括无性细胞瘤、卵黄囊肿瘤和绒毛膜癌)和白血病等。因此,在某些实施方案中,任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的化合物或其药用盐用于降解SAL样4蛋白以治疗癌症,包括但不限于胃癌、肝癌、肾癌、骨髓增生异常综合征、生殖细胞-性索间质肿瘤(包括无性细胞瘤、卵黄囊肿瘤和绒毛膜癌)和白血病等。

[0879] 任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的所选三环化合物或其药用盐也可以有效量施用于宿主以降解B细胞淋巴瘤6(BCL6)蛋白。B细胞淋巴瘤6含有自主反式阻遏物结构域和2个非邻接区域,包括POZ基序,介导最大反式阻遏活性。B细胞淋巴瘤6基因易位的易位与骨髓增生性疾病如非霍奇金淋巴瘤的发展有关。B细胞淋巴瘤6的过表达防止反应性氧物质的增加并且抑制癌细胞中由化疗剂诱导的细胞凋亡(参见例如,Tahara等,Overexpression of B-cell lymphoma6alters gene expression profile in a myeloma cell line and is associated with decreased DNA damage response.Cancer Sci.2017Aug;108(8):1556-1564;Cardenas等,The expanding role of the BCL6 oncoprotein as a cancer therapeutic target.Clin Cancer Res.2017Feb 15;23(4):885-893)。因此,在某些实施方案中,任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的化合物或其药用盐用于降解B细胞淋巴瘤6以治疗癌症,包括但不限于血液系统或实体瘤,例如但不限于B细胞白血病或淋巴瘤,例如但不限于弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)和ABC-DLBCL亚型、B-急性成淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、乳腺癌和非小细胞肺癌。

[0880] 此外,将任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的所选三环化合物或其药用盐以有效量施用于宿主以降解B细胞淋巴瘤6B(BCL6B)蛋白。B细胞淋巴瘤6B蛋白含有N-末端POZ结构域和5个C-末端锌指基序,并且据信充当转录阻遏物(参见例如,Okabe等,BAZF,a novel Bcl6 homolog,functions as a transcriptional repressor.Molec.Cell.Biol.18:4235-4244,1998)。B细胞淋巴瘤6B蛋白的过表达与生殖细胞肿瘤的发展有关(Ishii等,FGF2 mediates mouse spermatogonial stem cell self-renewal via upregulation of Etv5and Bcl6bthrough MAP2K1 activation.Development 139,1734-1743(2012))。因此,在某些实施方案中,任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的化合物或其药用盐用于降解B细胞淋巴瘤6B以治疗癌症,包括但不限于生殖细胞癌,包括但不限于生殖细胞瘤,包括无性细胞瘤和精原细胞瘤、畸胎瘤、卵黄囊肿瘤和绒毛膜癌。

[0881] 或者,任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的所选三环化合物或其药用盐

可以有效量施用于宿主以降解早期生长应答1 (EGR1) 蛋白。早期生长应答1蛋白直接控制转化生长因子- β -1基因表达,并且已经表明通过调节几种靶基因,包括细胞周期蛋白D2 (CCND2)、p19 (Ink4d) 和Fas,参与前列腺癌细胞以及神经胶质瘤细胞的增殖和存活(参见例如,Virolle等,Egr1 promotes growth and survival of prostate cancer cells: identification of novel Egr1 target genes.J.Biol.Chem.278:11802-11810,2003; Chen等,Inhibition of EGR1 inhibits glioma proliferation by targeting CCND1 promoter.Journal of Experimental & Clinical Cancer Research Volume 36, Article number: 186 (2017))。Egr1赋予凋亡信号抗性的一种机制是Egr1抑制Fas表达的能力,导致对FasL不敏感。因此,在某些实施方案中,任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的化合物或其药用盐用于降解早期生长应答1蛋白以治疗癌症,包括但不限于前列腺癌或神经胶质瘤,包括但不限于毛细胞性星形细胞瘤、弥漫性星形细胞瘤、间变性星形细胞瘤、多形性成胶质细胞瘤。

[0882] 在另一方面,任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的所选三环化合物或其药用盐可以有效量施用于宿主以降解早期生长应答4 (EGR4) 蛋白。早期生长应答4蛋白在羧基末端附近含有3个C2/H2亚型的锌指(参见例如,Crosby等,Neural-specific expression, genomic structure, and chromosomal localization of the gene encoding the zinc-finger transcription factor NGFI-C. Proc. Nat. Acad. Sci. 89: 4739-4743, 1992)。早期生长应答4蛋白的过表达与胆管癌的发展有关(参见例如,Gong等, Gramicidin inhibits cholangiocarcinoma cell growth by suppressing EGR4. Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology, 48:1, 53-59 (2019))。因此,在某些实施方案中,任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的化合物或其药用盐用于降解早期生长应答4蛋白以治疗癌症,包括但不限于胆管癌。

[0883] 在某些方面,任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的所选三环化合物或其药用盐可以有效量施用于宿主以降解Sal样1 (SALL1) 蛋白。

[0884] 在一个实施方案中,任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的所选三环化合物或其药用盐可以有效量施用于宿主以降解Sal样3 (SALL3) 蛋白。SALL3蛋白含有4个双锌指 (DZF) 结构域,每个结构域含有与SAL盒相同或紧密相关的序列,在第二锌指基序中有8个氨基酸的特征性延伸 (stretch)。

[0885] 在又一个实施方案中,任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的所选三环化合物或其药用盐可以有效量施用于宿主以降解肿瘤蛋白p63 (TP63)。肿瘤蛋白p63过表达与肺癌发展和不良预后、口腔癌和头颈癌中的辐射抗性、皮肤的鳞状细胞癌有关(参见例如,Massion等,Significance of p63 amplification and overexpression in lung cancer development and prognosis. Cancer Res. 2003 Nov 1; 63 (21): 7113-21; Moergel等,Overexpression of p63 is associated with radiation resistance and prognosis in oral squamous cell carcinoma. Oral Oncol. 2010 Sep; 46 (9): 667-71)。因此,在某些实施方案中,任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的化合物或其药用盐用于降解肿瘤蛋白p63以治疗癌症,包括但不限于非小细胞肺癌、小细胞肺癌、头颈癌和皮肤鳞状细胞癌。

[0886] 在又一个实施方案中,任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的所选三环化

合物或其药用盐可以以有效量施用于宿主以降解宽间距的含锌指(WIZ)蛋白。

[0887] 任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的所选三环化合物或其药用盐也可以有效量施用于宿主以降解含锌指和BTB结构域的蛋白7A(ZBTB7A)。含锌指和BTB结构域的蛋白7A表达与许多癌症相关,包括前列腺癌、非小细胞肺癌、膀胱癌、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、口腔鳞状细胞癌和肝细胞癌(参见例如,Han等,ZBTB7A Mediates the Transcriptional Repression Activity of the Androgen Receptor in Prostate Cancer.Cancer Res 2019;79:5260-71;Molloy等,ZBTB7A governs estrogen receptor alpha expression in breast cancer.Journal of Molecular Cell Biology,第10卷,第4期,August 2018,页码273-284)。因此,在某些实施方案中,任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的化合物或其药用盐用于降解含锌指和BTB结构域的蛋白7A,用于治疗癌症,包括但不限于前列腺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、口腔鳞状细胞癌、前列腺癌、卵巢癌、神经胶质瘤、膀胱癌和肝细胞癌。

[0888] 在其它方面,任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的所选三环化合物或其药用盐可以有效量施用于宿主以降解含锌指和BTB结构域的蛋白7B(ZBTB7B)。含锌指和BTB结构域的蛋白7B表达与乳腺癌、前列腺癌、尿道上皮癌、宫颈癌和结肠直肠癌有关。因此,在某些实施方案中,任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的化合物或其药用盐用于降解含锌指和BTB结构域的蛋白7B,用于治疗癌症,包括但不限于乳腺癌、前列腺癌、尿道上皮癌、宫颈癌和结肠直肠癌。

[0889] 任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的所选三环化合物或其药用盐可以有效量施用于宿主以降解酪蛋白激酶I, α I(CK1 α 或CK1- α)。CK1- α 是NF- κ -B的双功能调节剂(参见例如,Bidere等,Casein kinase 1-alpha governs antigen-receptor-induced NF-kappa-B activation and human lymphoma cell survival.Nature 458:92-96,2009)。CK1- α 与T细胞受体上的CBM复合物动态缔合以参与细胞因子产生和淋巴细胞增殖。然而,CK1- α 激酶活性通过随后促进CARMA1的磷酸化和失活而具有相反的作用。因此,CK1- α 具有“双重门控”功能,其首先促进然后终止受体诱导的NF- κ -B。ABC DLBCL细胞针对组成型NF- κ -B活性需要CK1- α ,表明CK1- α 起条件性必需恶性肿瘤基因的作用。CK1- α 的表达与伴随5q (del(5q)MDS的耗尽的骨髓增生异常疾病(参见例如,Kronke,等,Lenalidomide induces ubiquitination and degradation of CK1-alpha in del(5q)MDS.Nature 523:183-188, 2015)、结肠直肠癌、乳腺癌、白血病、多发性骨髓瘤、肺癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、非小细胞肺癌和胰腺癌等(参见例如,Richter第,CK1a overexpression correlates with poor survival in colorectal cancer.BMC Cancer.2018;18:140;Jiang等,Casein kinase 1a:biological mechanisms and theranostic potential.Cell Commun Signal.2018; 16:23)有关。因此,在一些实施方案中,任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的化合物或其药用盐用于降解酪蛋白激酶I, α I以治疗癌症,包括但不限于结肠直肠癌、乳腺癌、白血病、多发性骨髓瘤、肺癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、非小细胞肺癌、胰腺癌、骨髓发育不良综合征,包括但不限于5q-综合征、伴有单系发育不良的难治性血细胞减少症、难治性贫血、难治性嗜中性粒细胞减少症和难治性血小板减少症、伴有环形铁粒幼细胞的难治性贫血、伴有多系发育不良的难治性血细胞减少症(RCMD)、伴有过量胚细胞的难治性贫血(REAB) I和 II、伴有转化中过量胚细胞的难治性贫血(RAEB-T)、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、不可分

类的骨髓发育不良、儿童期难治性血细胞减少症(儿童期发育不良)。

[0890] 任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的所选三环化合物或其药用盐也可以有效量施用于宿主以降解具有序列相似性的家族83成员H(FAM83H)。据信FAM83H与肿瘤相关分子如MYC和 β -连环蛋白一起参与人癌症的进展,并且过表达与肺癌、乳腺癌、结肠癌、肝癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、食管癌、神经胶质瘤、肝细胞癌、甲状腺癌、肾细胞癌、骨肉瘤和胃癌相关(参见例如, Kim等, FAM83H is involved in stabilization of P-catenin and progression of osteosarcomas. *Journal of Experimental&Clinical Cancer Research* volume 38, Article number:267(2019))。因此, 在一些实施方案中, 任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的化合物或其药用盐用于降解FAM83H以治疗癌症, 包括但不限于肺癌、乳腺癌、结肠癌、肝癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、食管癌、神经胶质瘤、甲状腺癌、肝癌(包括但不限于肝细胞癌)、肾细胞癌、骨肉瘤和胃癌。

[0891] 或者, 任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的所选三环化合物或其药用盐可以以有效量施用于宿主以降解含锌指和BTB结构域的蛋白16(ZBTB16)。ZBTB16的过表达和易位已与各种血液系统癌症的发展相关, 包括急性早幼粒细胞白血病(参见例如, Zhang等, Genomic sequence, structural organization, molecular evolution, and aberrant rearrangement of promyelocytic leukemia zinc finger gene. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 96:11422-11427, 1999)。因此, 在一些实施方案中, 任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的化合物或其药用盐用于降解ZBTB16以治疗癌症, 包括但不限于血液癌症, 包括但不限于白血病或淋巴瘤, 包括但不限于急性早幼粒细胞白血病、急性成淋巴细胞白血病、成人T细胞淋巴瘤/ATL和Burkitt淋巴瘤。

[0892] 在一个替代实施方案中, 任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的所选三环化合物或其药用盐可以有效量施用于宿主以降解富含AT相互作用结构域的蛋白2(ARID2)。ARID2是PBAF染色质重塑复合物的亚基, 其促进核受体的配体依赖性转录激活(参见例如, Yan等, PBAF chromatin-remodeling complex requires a novel specificity subunit, BAF200, to regulate expression of selective interferon-responsive genes. *Genes Dev.* 19:1662-1667, 2005)。

[0893] 在另一方面, 任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的所选三环化合物或其药用盐可以有效量施用于宿主以降解多溴相关的BAF(PBAF)。PBAF中的突变与滑膜肉瘤和多发性骨髓瘤的发展有关(参见例如, Alfert等, The BAF complex in development and disease. *Epigenetics&Chromatin* volume 12, Article number:19(2019))。因此, 在一些实施方案中, 任选在如本文所述的药物组合物中的本发明的化合物或其药用盐用于降解PBAF以治疗癌症, 包括但不限于滑膜肉瘤和多发性骨髓瘤。

[0894] 在其它实施方案中, 当与羟脑苷酯结合并形成新生变形表面后施用, 本发明的所选三环化合物能够结合许多新底物, 产生“一多药理学”形式。例如, 三环化合物可结合并降解IRAK4、IKZF1和/或IKZF3和/或Aiolos。在其它实例中, 三环化合物在施用能够降解上文或本文命名的两种或更多种蛋白质, 例如SALL4和IKZF1/3或IKZF2/4。

[0895] 在某些实施方案中, 在标准HiBiT生物发光测定中, 本发明的三环化合物对IKZF2和/或IKZF4的体外降解选择性超过IKZF1和/或IKZF3至少约1.5、2、3、5或甚至10倍。HiBiT测定是已在文献中充分描述的公知测定。

[0896] VI.组合疗法

[0897] 所选择的式I化合物或其药学上可接受的盐可以以有效量单独或组合使用以治疗如本文进一步描述的患者。

[0898] 本文描述的所公开化合物可以有效量单独地或与本发明的另一化合物或另一生物活性剂或第二治疗剂组合地使用以治疗患有病症的患者如人,所述病症包括但不限于本文描述的那些。

[0899] 术语“生物活性剂”用于描述非根据本发明选择的化合物的可与本发明的化合物组合或交替使用以实现期望的治疗结果的剂。在某些实施方案中,本发明的化合物和生物活性剂以它们在交叠的时间段内具有体内活性的方式施用,例如,具有时间段交叠的C_{max}、T_{max}、AUC或其他药代动力学参数。在另一个实施方案中,将本发明的化合物和生物活性剂施用于有此需要的患者,它们不具有交叠的药代动力学参数,然而,一种对另一种的治疗功效具有治疗影响。

[0900] 在该实施方案的一个方面,生物活性剂为免疫调节剂,包括但不限于检查点抑制剂,作为非限制性实例,包括PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、CTLA-4抑制剂、LAG-3抑制剂、TIM-3抑制剂、T-细胞活化的V-结构域Ig抑制因子(VISTA)抑制剂、小分子、肽、核苷酸或其他抑制剂。在某些方面,免疫调节剂为抗体,如单克隆抗体。

[0901] 通过与PD-1受体结合来阻断PD-1和PD-L1的相互作用、进而抑制免疫抑制的PD-1抑制剂包括例如纳武单抗(Opdivo)、派姆单抗(Keytruda)、匹地利珠单抗AMP-224(AstraZeneca and MedImmune)、PF-06801591(Pfizer)、MEDI0680(AstraZeneca)、PDR001(Novartis)、REGN2810(Regeneron)、SHR-12-1(Jiangsu Hengrui Medicine Company and Incyte Corporation)、TSR-042(Tesaro)和PD-L1/VISTA抑制剂CA-170(Curis Inc.)。通过与PD-L1受体结合来阻断PD-1和PD-L1的相互作用、进而抑制免疫抑制的PD-L1抑制剂包括例如阿替利珠单抗(Tecentriq)、度伐利尤单抗(AstraZeneca和MedImmune)、KN035(Alphamab)和BMS-936559(Bristol-Myers Squibb)。与CTLA-4结合并抑制免疫抑制的CTLA-4检查点抑制剂包括但不限于伊匹单抗、曲美木单抗(AstraZeneca和MedImmune)、AGEN1884和AGEN2041(Agenus)。LAG-3检查点抑制剂包括但不限于BMS-986016(Bristol-Myers Squibb)、GSK2831781(GlaxoSmithKline)、IMP321(Prima BioMed)、LAG525(Novartis)及PD-1和LAG-3双重抑制剂MGD013(MacroGenics)。TIM-3抑制剂的一个实例为TSR-022(Tesaro)。

[0902] 在某些实施方案中,检查点抑制剂选自纳武单抗/**OPDIVO®**;派姆单抗/**KEYTRUDA®**;和匹地利珠单抗/CT-011、MPDL3280A/RG7446;MEDI4736;MSB0010718C;BMS936559,一种PDL2/1g融合蛋白如AMP 224,或者B7-H3(例如,MGA271)、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG 3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK 1、CHK2、A2aR、B-7家族配体的抑制剂,或其组合。

[0903] 在又一个实施方案中,本文描述的活性化合物之一可与有效量的雌激素抑制剂组合或交替地以有效量施用以治疗雌性生殖系统的异常组织如乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌或子宫癌,所述雌激素抑制剂包括但不限于SERM(选择性雌激素受体调节剂)、SERD(选择性雌激素受体降解剂)、完全雌激素受体降解剂或者另一形式的部分或完全雌激素拮抗剂或激动剂。部分抗雌激素比如雷洛昔芬和他莫昔芬保留了一些雌激素样作用,包括对子宫生

长的雌激素样刺激,以及在一些情况下,在乳腺癌进展过程中的雌激素样作用,其实际上刺激肿瘤生长。相反,氟维司群,一种完全抗雌激素,没有对子宫的雌激素样作用并且在他莫昔芬耐药性肿瘤中是有效的。

[0904] 抗雌激素化合物的非限制性实例在以下中提供:转让给Astra Zeneca的WO 2014/19176;转让给Olema Pharmaceuticals的WO2013/090921、WO 2014/203129、WO 2014/203132和US2013/0178445;美国专利号9,078,871、8,853,423和8,703,810;以及US 2015/0005286、WO 2014/205136和WO 2014/205138。

[0905] 抗雌激素化合物的另外的非限制性实例包括:SERMS如双炔失碳酯、巴多昔芬、broparestriol、氯烯雌醚(chlorotrianisene)、柠檬酸克罗米芬、环芬尼、拉索昔芬、奥美昔芬、雷洛昔芬、他莫昔芬、托瑞米芬和氟维司群;芳香酶抑制剂如氨鲁米特、睾内酯、阿那曲唑、依西美坦、法倔唑、福美司坦和来曲唑;和抗促性腺激素如亮丙瑞林、西曲瑞克、烯丙雌醇、醋酸氯地孕酮、醋酸环丙孕酮、醋酸地马孕酮、地屈孕酮、醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、醋酸诺美孕酮、醋酸炔诺酮、黄体酮和螺内酯。

[0906] 可根据本发明使用的其他雌激素配体见述于美国专利号4,418,068、5,478,847、5,393,763和5,457,117;WO2011/156518;美国专利号8,455,534和8,299,112;美国专利号9,078,871、8,853,423、8,703,810;US 2015/0005286;WO 2014/205138;US2016/0175289;US2015/0258080;WO 2014/191726;WO 2012/084711;WO 2002/013802;WO 2002/004418;WO2002/003992;WO 2002/003991;WO 2002/003990;WO 2002/003989;WO 2002/003988;WO2002/003986;WO 2002/003977;WO 2002/003976;WO 2002/003975;WO 2006/078834;US6821989;US 2002/0128276;US 6777424;US 2002/0016340;US 6326392;US 6756401;US2002/0013327;US 6512002;US 6632834;US 2001/0056099;US 6583170;US 6479535;WO1999/024027;US 6005102;EP 0802184;US 5998402;US 5780497;US 5880137;WO 2012/048058和WO 2007/087684中。

[0907] 在另一个实施方案中,本文描述的活性化合物可与有效量的雄激素(如睾酮)抑制剂组合或交替地以有效量施用以治疗雄性生殖系统的异常组织如前列腺癌或睾丸癌,所述雄激素抑制剂包括但不限于选择性雄激素受体调节剂、选择性雄激素受体降解剂、完全雄激素受体降解剂或者另一形式的部分或完全雄激素拮抗剂。在某些实施方案中,前列腺癌或睾丸癌是雄激素抗性的。

[0908] 抗雄激素化合物的非限制性实例在WO 2011/156518及美国专利号8,455,534和8,299,112中有提供。抗雄激素化合物的另外的非限制性实例包括:恩杂鲁胺、阿帕鲁胺、醋酸环丙孕酮、醋酸氯地孕酮、螺内酯、烯睾丙内酯、屈螺酮、酮康唑、topilutamide、醋酸阿比特龙和西咪替丁。

[0909] 在某些实施方案中,生物活性剂为ALK抑制剂。ALK抑制剂的实例包括但不限于克唑替尼、阿来替尼、色瑞替尼、TAE684 (NVP-TAE684)、GSK1838705A、AZD3463、ASP3026、PF-06463922、恩曲替尼(RXDX-101)和AP26113。

[0910] 在某些实施方案中,生物活性剂为EGFR抑制剂。EGFR抑制剂的实例包括厄洛替尼(Tarceva)、吉非替尼(Iressa)、阿法替尼(Gilotrif)、罗西替尼(CO-1686)、奥希替尼(Tagrisso)、奥莫替尼(Olita)、naquotinib(ASP8273)、纳扎替尼(EGF816)、PF-06747775 (Pfizer)、埃克替尼(BPI-2009)、来那替尼(HKI-272;PB272);艾维替尼(AC0010)、EAI045、

他索替尼 (TH-4000; PR-610)、PF-06459988 (Pfizer)、tesevatinib (XL647; EXEL-7647; KD-019)、transtinib、WZ-3146、WZ8040、CNX-2006 和达克替尼 (PF-00299804; Pfizer)。

[0911] 在某些实施方案中,生物活性剂为 HER-2 抑制剂。HER-2 抑制剂的实例包括曲妥珠单抗、拉帕替尼、恩美曲妥珠单抗和帕妥珠单抗。

[0912] 在某些实施方案中,生物活性剂为 CD20 抑制剂。CD20 抑制剂的实例包括奥妥珠单抗、利妥昔单抗、奥法木单抗、替伊莫单抗、托西莫单抗和奥瑞珠单抗 (ocrelizumab)。

[0913] 在某些实施方案中,生物活性剂为 JAK3 抑制剂。JAK3 抑制剂的实例包括托法替尼。

[0914] 在某些实施方案中,生物活性剂为 BCL-2 抑制剂。BCL-2 抑制剂的实例包括维奈托克 (venetoclax)、ABT-199 (4-[4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[[3-硝基-4-[[[(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]氨基]苯基]磺酰]-2-[(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基]苯甲酰胺)、ABT-737 (4-[4-[[2-(4-氯苯基)苯基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[4-[[[(2R)-4-(二甲基氨基)-1-苯基磺酰丁烷-2-基]氨基]-3-硝基苯基]磺酰苯甲酰胺) (navitoclax)、ABT-263 ((R)-4-(4-((4'-氯-4,4-二甲基-3,4,5,6-四氢-[1,1'-联苯]-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-吗啉代-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-(三氟甲基)磺酰)苯基)磺酰)苯甲酰胺)、GX15-070 (甲磺酸奥巴克拉 (obatoclax mesylate), (2Z)-2-[(5Z)-5-[(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4-甲氧基吡咯-2-亚基]吡啶甲磺酸))、2-甲氧基-抗霉素 A3、YC137 (4-(4,9-二氧化-4,9-二氢萘并[2,3-d]噻唑-2-基氨基)-苯基酯)、pogodin、2-氨基-6-溴-4-(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代乙基)-4H-色烯-3-甲酸乙酯、尼洛替尼-d3、TW-37 (N-[4-[[2-(1,1-二甲基乙基)苯基]磺酰]苯基]-2,3,4-三羟基-5-[[2-(1-甲基乙基)苯基]甲基]苯甲酰胺)、Apogossypolone (ApoG2)、HA14-1、AT101、sabutoclax、藤黄酸或 G3139 (Oblimersen)。

[0915] 在某些实施方案中,生物活性剂为激酶抑制剂。在一个实施方案中,激酶抑制剂选自磷酸肌醇 3-激酶 (PI3K) 抑制剂、布鲁顿氏酪氨酸激酶 (BTK) 抑制剂、或脾酪氨酸激酶 (Syk) 抑制剂或其组合。

[0916] PI3 激酶抑制剂的实例包括但不限于渥曼青霉素 (Wortmannin)、脱甲绿胶霉素、派立福新、艾代拉里斯 (idelalisib)、Pictilisib、Palomid529、ZSTK474、PWT33597、CUDC-907 和 AEZS-136、杜韦利西布 (duvelisib)、GS-9820、BKM120、GDC-0032 (Taselisib) (2-[4-[2-(2-异丙基-5-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-5,6-二氢咪唑并[1,2-d][1,4]苯并氧氮杂-9-基]吡唑-1-基]-2-甲基丙酰胺)、MLN-1117 ((2R)-1-苯氧基-2-丁烷基氢 (S)-甲基膦酸酯; 或甲基(氧代){[(2R)-1-苯氧基-2-丁烷基]氧基}磷)、BYL-719 ((2S)-N1-[4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-4-吡啶基]-2-噻唑基]-1,2-吡咯烷二甲酰胺)、GSK2126458 (2,4-二氟-N-{2-(甲基氧基)-5-[4-(4-哒嗪基)-6-喹啉基]-3-吡啶基}苯磺酰胺) (omipalisib)、TGX-221 ((±)-7-甲基-2-(吗啉-4-基)-9-(1-苯基氨基乙基)-吡啶并[1,2-a]-嘧啶-4-酮)、GSK2636771 (2-甲基-1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苄基)-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酸二盐酸盐)、KIN-193 ((R)-2-((1-(7-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-9-基)乙基)氨基)苯甲酸)、TGR-1202/RP5264、GS-9820 ((S)-1-(4-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-羟基丙烷-1-酮)、GS-1101 (5-氟-3-苯基-2-([S])-1-[9H-嘌呤-6-基氨基]-丙基)-3H-喹唑啉-4-酮)、AMG-319、GSK-2269557、SAR245409 (N-(4-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基)氨基)喹啉-2-基)氨磺酰)苯基)-3-甲氧基-4-甲基苯甲酰胺)、BAY80-

6946 (2-氨基-N-(7-甲氧基-8-(3-吗啉代丙氧基))-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]quinaz)、AS 252424 (5-[1-[5-(4-氟-2-羟基-苯基)-呋喃-2-基]-甲基-(Z)-亚基]-噻唑烷-2,4-二酮)、CZ 24832 (5-(2-氨基-8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-叔-丁基吡啶-3-磺酰胺)、Buparlisib (5-[2,6-二(4-吗啉基)-4-嘧啶基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶胺)、GDC-0941 (2-(1H-吡唑-4-基)-6-[[4-(甲基磺酰)-1-哌嗪基]甲基]-4-(4-吗啉基)噻吩并[3,2-d]嘧啶)、GDC-0980 ((S)-1-(4-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羟基丙烷-1-酮 (也称为RG7422))、SF1126 ((8S,14S,17S)-14-(羧甲基)-8-(3-胍基丙基)-17-(羟甲基)-3,6,9,12,15-五氧代-1-(4-(4-氧代-8-苯基-4H-色烯-2-基)吗啉-4-鎓)-2-氧杂-7,10,13,16-四氮杂十八烷-18-酸酯)、PF-05212384 (N-[4-[[4-(二甲基氨基)-1-哌啶基]羰基]苯基]-N'-[4-(4,6-二-4-吗啉基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲 (gedatolisib)、LY3023414、BEZ235 (2-甲基-2-{4-[3-甲基-2-氧代-8-(噻啉-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]噻啉-1-基]苯基}丙腈) (dactolisib)、XL-765 (N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹啉-2-基)氨磺酰)苯基)-3-甲氧基-4-甲基苯甲酰胺) 和 GSK1059615 (5-[[4-(4-吡啶基)-6-噻啉基]亚甲基]-2,4-噻唑烷二酮)、PX886 ([(3aR,6E,9S,9aR,10R,11aS)-6-[[双(丙-2-烯基)氨基]亚甲基]-5-羟基-9-(甲氧基甲基)-9a,11a-二甲基-1,4,7-三氧代-2,3,3a,9,10,11-六氢茚并[4,5h]异色烯-10-基]乙酸酯 (也称为sonolisib))、LY294002、AZD8186、PF-4989216、pilaralisib、GNE-317、PI-3065、PI-103、NU7441 (KU-57788)、HS 173、VS-5584 (SB2343)、CZC24832、TG100-115、A66、YM201636、CAY10505、PIK-75、PIK-93、AS-605240、BGT226 (NVP-BGT226)、AZD6482、voxtalisib、alpelisib、IC-87114、TGI100713、CH5132799、PKI-402、copanlisib (BAY 80-6946)、XL 147、PIK-90、PIK-293、PIK-294、3-MA (3-甲基腺嘌呤)、AS-252424、AS-604850、apitolisib (GDC-0980;RG7422)。

[0917] BTK抑制剂的实例包括伊布替尼 (也称为PCI-32765) (ImbruvicaTM) (1-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮)、基于二苯胺基嘧啶的抑制剂如AVL-101和AVL-291/292 (N-(3-((5-氟-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺) (Avila Therapeutics) (参见美国专利公开号2011/0117073,其全文并入本文)、达沙替尼 ([N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(6-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基氨基)噻唑-5-甲酰胺]、LFM-A13 (α -氰基- β -羟基- β -甲基-N-(2,5-二溴苯基)丙烯酰胺)、GDC-0834 ([R-N-(3-(6-(4-(1,4-二甲基-3-氧代哌嗪-2-基)苯基氨基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-甲酰胺]、CGI-560 4-(叔-丁基)-N-(3-(8-(苯基氨基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)苯甲酰胺、CGI-1746 (4-(叔-丁基)-N-(2-甲基-3-(4-甲基-6-((4-(吗啉-4-羰基)苯基)氨基)-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)苯基)苯甲酰胺)、CNX-774 (4-(4-((4-((3-丙烯酰胺基苯基)氨基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)苯氧基)-N-甲基吡啶酰胺)、CTA056 (7-苄基-1-(3-(哌啶-1-基)丙基)-2-(4-(吡啶-4-基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-g]噻啉-6(5H)-酮)、GDC-0834 ((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-二甲基-3-氧代哌嗪-2-基)苯基)氨基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-甲酰胺)、GDC-0837 ((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-二甲基-3-氧代哌嗪-2-基)苯基)氨基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-甲酰胺)、HM-71224、ACP-196、ONO-

4059(Ono Pharmaceuticals)、PRT062607(4-((3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)氨基)-2-(((1R,2S)-2-氨基环己基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺盐酸盐)、QL-47(1-(1-丙烯酰吡啶-6-基)-9-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯并[h][1,6]萘啶-2(1H)-酮)和RN486(6-环丙基-8-氟-2-(2-羟甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基}-苯基)-2H-异喹啉-1-酮)及能够抑制BTK活性的其他分子,例如,Akinleye et al,Journal of Hematology&Oncology,2013,6:59中公开的那些BTK抑制剂,其全部内容通过引用并入本文。

[0918] Syk抑制剂包括但不限于Cerdulatinib(4-(环丙基氨基)-2-((4-(4-(乙基磺酰)哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺)、entospletinib(6-(1H-吡唑-6-基)-N-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺)、福坦替尼(fostamatinib) ([6-((5-氟-2-[(3,4,5-三甲氧基苯基)氨基]-4-嘧啶基)氨基)-2,2-二甲基-3-氧代-2,3-二氢-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-基]甲基二氢磷酸盐)、福坦替尼二钠盐((6-((5-氟-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2,2-二甲基-3-氧代-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲基磷酸钠)、BAY 61-3606(2-(7-(3,4-二甲氧基苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基氨基)-烟酰胺HCl)、R09021(6-[(1R,2S)-2-氨基-环己基氨基]-4-(5,6-二甲基-吡啶-2-基氨基)-吡嗪-3-甲酸酰胺)、伊马替尼(Gleevec;4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-N-(4-甲基-3-{[4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)苯甲酰胺)、十字孢碱、GSK143(2-(((3R,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-(对-甲苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺)、PP2(1-(叔-丁基)-3-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺)、PRT-060318(2-(((1R,2S)-2-氨基环己基)氨基)-4-(间-甲苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺)、PRT-062607(4-((3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)氨基)-2-(((1R,2S)-2-氨基环己基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺盐酸盐)、R112(3,3'-((5-氟嘧啶-2,4-二基)双(氮烷二基))二酚)、R348(3-乙基-4-甲基吡啶)、R406(6-((5-氟-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2,2-二甲基-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮)、白皮杉醇(3-羟基白藜芦醇)、YM193306(参见Singh等.Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK) Inhibitors,J.Med.Chem.2012,55,3614-3643)、7-氮杂吡啶、白皮杉醇、ER-27319(参见Singh等.Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK) Inhibitors,J.Med.Chem.2012,55,3614-3643,其全文并入本文)、化合物D(参见Singh等.Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK) Inhibitors,J.Med.Chem.2012,55,3614-3643,其全文并入本文)、PRT060318(参见Singh等.Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK) Inhibitors,J.Med.Chem.2012,55,3614-3643,其全文并入本文)、木犀草素(参见Singh等.Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK) Inhibitors,J.Med.Chem.2012,55,3614-3643,其全文并入本文)、芹菜素(参见Singh等.Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK) Inhibitors,J.Med.Chem.2012,55,3614-3643,其全文并入本文)、槲皮素(参见Singh等.Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK) Inhibitors,J.Med.Chem.2012,55,3614-3643,其全文并入本文)、漆黄素(参见Singh等.Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK) Inhibitors,J.Med.Chem.2012,55,3614-3643,其全文并入本文)、杨梅素(参见Singh等.Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK) Inhibitors,J.Med.Chem.2012,55,3614-

3643,其全文并入本文)、桑黄素(参见Singh等.Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK) Inhibitors,J.Med.Chem.2012,55,3614-3643,其全文并入本文)。

[0919] 在某些实施方案中,生物活性剂为MEK抑制剂。MEK抑制剂是公知的并包括例如曲美替尼/GSK1120212(N-(3-{3-环丙基-5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-6,8-二甲基-2,4,7-三氧代-3,4,6,7-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H-基)苯基}乙酰胺)、司美替尼(selumetinib)(6-(4-溴-2-氯苯胺基)-7-氟-N-(2-羟基乙氧基)-3-甲基苯并咪唑-5-甲酰胺)、pimasertib/AS703026/MSK1935369((S)-N-(2,3-二羟基丙基)-3-((2-氟-4-碘苯基)氨基)异烟酰胺)、XL-518/GDC-0973(1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁烷-3-醇)、瑞法替尼(refametinib)/BAY869766/RDEA119(N-(3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯基氨基)-6-甲氧基苯基)-1-(2,3-二羟基丙基)环丙烷-1-磺酰胺)、PD-0325901(N-[(2R)-2,3-二羟基丙氧基]-3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-苯甲酰胺)、TAK733((R)-3-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮)、MEK162/ARRY438162(5-[(4-溴-2-氟苯基)氨基]-4-氟-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-6-甲酰胺)、R05126766(3-[[3-氟-2-(甲基氨磺酰氨基)-4-吡啶基]甲基]-4-甲基-7-嘧啶-2-基氧基色烯-2-酮)、WX-554、R04987655/CH4987655(3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-5-((3-氧代-1,2-噁嗪烷-2-基)甲基)苯甲酰胺)或AZD8330(2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺)、U0126-EtOH、PD184352(CI-1040)、GDC-0623、BI-847325、考比替尼、PD98059、BIX 02189、BIX 02188、比美替尼、SL-327、TAK-733、PD318088。

[0920] 在某些实施方案中,生物活性剂为Raf抑制剂。Raf抑制剂是已知的并包括例如维罗非尼(Vemurafinib)(N-[3-[[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]羰基]-2,4-二氟苯基]-1-丙烷磺酰胺)、甲苯磺酸索拉非尼(4-[4-[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基]羰基]苯氧基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺4-甲基苯磺酸盐)、AZ628(3-(2-氰基丙烷-2-基)-N-(4-甲基-3-(3-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)苯基)苯甲酰胺)、NVP-BHG712(4-甲基-3-(1-甲基-6-(吡啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺)、RAF-265(1-甲基-5-[2-[5-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基]吡啶-4-基]氧基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]苯并咪唑-2-胺)、2-Bromoaldisine(2-溴-6,7-二氢-1H,5H-吡咯并[2,3-c]氮杂卓-4,8-二酮)、Raf激酶抑制剂IV(2-氯-5-(2-苯基-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)苯酚)、索拉非尼N-氧化物(4-[4-[[[4-氯-3(三氟甲基)苯基]氨基]羰基]氨基]苯氧基)-N-甲基-2-吡啶甲酰胺1-氧化物)、PLX-4720、达拉非尼(GSK2118436)、GDC-0879、RAF265、AZ 628、SB590885、ZM336372、GW5074、TAK-632、CEP-32496、LY3009120和GX818(康奈非尼)。

[0921] 在某些实施方案中,生物活性剂为AKT抑制剂,包括但不限于MK-2206、GSK690693、哌立福新、(KRX-0401)、GDC-0068、曲西立滨、AZD5363、和厚朴酚、PF-04691502和米替福新(一种FLT-3抑制剂),包括但不限于P406、多韦替尼、奎扎替尼(AC220)、Amuvatinib(MP-470)、坦度替尼(MLN518)、ENMD-2076和KW-2449或其组合。

[0922] 在某些实施方案中,生物活性剂为mTOR抑制剂。mTOR抑制剂的实例包括但不限于雷帕霉素及其类似物、依维莫司(Afinitor)、替西罗莫司、利达福莫司(ridaforolimus)、西

罗莫司和地磷莫司(deforolimus)。MEK抑制剂的实例包括但不限于曲美替尼/GSK1120212 (N-(3-{3-环丙基-5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-6,8-二甲基-2,4,7-三氧代-3,4,6,7-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H-基)苯基}乙酰胺)、司美替尼(selumetinib) (6-(4-溴-2-氯苯胺基)-7-氟-N-(2-羟基乙氧基)-3-甲基苯并咪唑-5-甲酰胺)、pimasertib/AS703026/MSK1935369((S)-N-(2,3-二羟基丙基)-3-((2-氟-4-碘苯基)氨基)异烟酰胺)、XL-518/GDC-0973(1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁烷-3-醇)(考比替尼)、瑞法替尼(refametinib)/BAY869766/RDEA119(N-(3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯基氨基)-6-甲氧基苯基)-1-(2,3-二羟基丙基)环丙烷-1-磺酰胺)、PD-0325901(N-[(2R)-2,3-二羟基丙氧基]-3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-苯甲酰胺)、TAK733((R)-3-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-8-甲基吡啶并[2,3d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮)、MEK162/ARRY438162(5-[(4-溴-2-氟苯基)氨基]-4-氟-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-6-甲酰胺)、R05126766(3-[[3-氟-2-(甲基氨磺酰氨基)-4-吡啶基]甲基]-4-甲基-7-嘧啶-2-基氧基色烯-2-酮)、WX-554、R04987655/CH4987655(3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-5-((3-氧代-1,2-噁嗪烷-2-基)甲基)苯甲酰胺)或AZD8330(2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺)。

[0923] 在某些实施方案中,生物活性剂为RAS抑制剂。RAS抑制剂的实例包括但不限于Reolysin和siG12D LODER。

[0924] 在某些实施方案中,生物活性剂为HSP抑制剂。HSP抑制剂包括但不限于格尔德霉素或17-N-烯丙基氨基-17-脱甲氧格尔德霉素(17AAG)和Radicicol。

[0925] 另外的生物活性化合物包括例如依维莫司、曲贝替定、abraxane、TLK 286、AV-299、DN-101、帕唑帕尼、GSK690693、RTA 744、ON 0910.Na、AZD 6244(ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、enzastaurin、凡德他尼、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、FLT-3抑制剂、VEGFR抑制剂、aurora激酶抑制剂、PIK-1调节剂、HDAC抑制剂、c-MET抑制剂、PARP抑制剂、Cdk抑制剂、IGFR-TK抑制剂、抗-HGF抗体、局灶性粘附激酶抑制剂、Map激酶激酶(mek)抑制剂、VEGF trap抗体、培美曲塞、帕尼单抗、氨柔比星、奥戈伏单抗(oregovomab)、Lep-etu、诺拉曲塞、azd2171、巴他布林(batabulin)、atumumab、扎木单抗(zanolimumab)、edotecarin、汉防己甲素、;鲁比替康(rubitecan)、帕托珠利、奥利默森(oblimersen)、替西木单抗、伊匹单抗、棉子酚、Bio 111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO 140、CC 8490、cilengitide、吉马替康、IL13-PE38QQR、INO 1001、IPdR₁ KRX-0402、硫蒽酮(lucanthone)、LY317615、纽迪(neuradiab)、维特斯潘(vitespan)、Rta 744、Sdx 102、他仑帕奈(talampanel)、阿曲生坦(atrasentan)、Xr 311、罗咪酯肽(romidepsin)、ADS-100380、舒尼替尼、5-氟尿嘧啶、伏立诺他(vorinostat)、依托泊苷、吉西他滨、多柔比星、多柔比星脂质体、5'-脱氧-5-氟尿苷、长春新碱、替莫唑胺、ZK-304709、塞利西利;PD0325901、AZD-6244、卡培他滨、L-谷氨酸、N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲酰]-二钠盐七水合物、喜树碱、PEG标记的伊立替康、他莫昔芬、柠檬酸托瑞米芬、阿那曲唑、依西美坦、来曲唑、DES(己烯雌酚)、雌二醇、雌激素、缀合雌激素、贝伐珠单抗、IMC-1C11、CHIR-258);3-[5-(甲基磺酰哌啶甲基)-吡啶基-喹诺酮、瓦他拉尼(vatalanib)、AG-013736、AVE-0005、醋酸戈舍瑞林、醋酸亮丙瑞林、双羟

萘酸曲普瑞林、醋酸甲羟孕酮、己酸羟孕酮、醋酸甲地孕酮、雷洛昔芬、比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特 (nilutamide)、醋酸甲地孕酮、CP-724714; TAK-165、HKI-272、厄洛替尼、拉帕替尼、卡拉替尼 (canertinib)、ABX-EGF 抗体、爱必妥 (erbitux)、EKB-569、PKI-166、GW-572016、Ionaflarnib、BMS-214662、替吡法尼 (tipifarnib); 阿米福汀 (amifostine)、NVP-LAQ824、辛二酰苯胺异羟肟酸、丙戊酸、曲古抑菌素 A、FK-228、SU11248、索拉非尼、KRN951、氨鲁米特、安吡啶、阿那格雷、L-天冬酰胺酶、卡介苗 (BCG)、阿霉素、博来霉素、布舍瑞林、白消安、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸盐、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、柔红霉素、己烯雌酚、表柔比星、氟达拉滨、氟氢可的松、氟甲睾酮、氟他胺、格列卫 (gleevec)、吉西他滨、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、亮丙瑞林、左旋四咪唑、洛莫司汀、氮芥、美法仑、6-巯基嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、尼鲁米特 (nilutamide)、奥曲肽、奥沙利铂、帕米膦酸盐、喷司他丁、普卡霉素、叶吩姆钠 (porfimer)、丙卡巴肼、雷替曲塞、利妥昔单抗、链佐星、替尼泊苷、睾酮、沙利度胺、硫鸟嘌呤、噻替派、维甲酸、长春地辛、13-顺式-视黄酸、苯丙氨酸氮芥、尿嘧啶氮芥、雌氮芥、六甲蜜胺、氟尿苷、5-脱氧尿苷、胞嘧啶阿拉伯糖苷、6-巯基嘌呤、脱氧助间型霉素、骨化三醇、戊柔比星、光神霉素、长春碱、长春瑞滨、拓扑替康、razoxin、马立马司他、COL-3、新伐司他、BMS-275291、角鲨胺、内皮抑素、SU5416、SU6668、EMD121974、白介素-12、IM862、血管抑素、vitaxin、屈洛昔芬、idoxifene、螺内酯、非那雄胺、西咪替丁、曲妥珠单抗、白介素融合毒素 (denileukin diftitox)、吉非替尼、硼替佐米 (bortezomib)、紫杉醇、不含聚氧乙烯蓖麻油的紫杉醇、多西紫杉醇、埃坡霉素 B、BMS-247550、BMS-310705、屈洛昔芬、4-羟基他莫昔芬、哌喷昔芬 (pipendoxifene)、ERA-923、阿佐昔芬、氟维司群、阿考比芬、拉索昔芬、吡哌昔酚 (idoxifene)、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、拓扑替康、PTK787/ZK 222584、VX-745、PD184352、雷帕霉素、40-0- (2-羟乙基)-雷帕霉素、替西罗莫司 (temsirolimus)、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、渥曼青霉素、ZM336372、L-779,450、PEG-非格司亭、达贝泊汀 (darbepoetin)、红细胞生成素、粒细胞集落刺激因子、唑来膦酸、强的松、西妥昔单抗、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、组氨瑞林、PEG化干扰素 α -2a、干扰素 α -2a、PEG化干扰素 α -2b、干扰素 α -2b、阿扎胞苷、PEG-L-天冬酰胺酶、来那度胺、吉妥单抗、氢化可的松、白介素-11、右雷佐生、阿仑单抗、全反式维甲酸、酮康唑、白介素-2、甲地孕酮、免疫球蛋白、氮芥、甲基强的松龙、替伊莫单抗 (ibritumomab tiuxetan)、雄激素、地西他滨、六甲蜜胺、蓓萨罗丁、托西莫单抗、三氧化二砷、可的松、editronate、米托坦、环孢霉素、柔红霉素脂质体、Edwina-天冬酰胺酶、锇89、卡索匹坦、奈妥匹坦、NK-1受体拮抗剂、帕洛诺司琼、阿瑞吡坦、苯海拉明、羟嗪、甲氧氯普胺、劳拉西泮、阿普唑仑、氟哌啶醇、氟哌利多、屈大麻酚、地塞米松、甲基强的松龙、普鲁氯嗪、格拉司琼、昂丹司琼、多拉司琼、托烷司琼、PEG非格司亭、红细胞生成素、依泊汀 α 、达贝泊汀 α 及其混合物。

[0926] 在某些实施方案中，化合物与异环磷酰胺组合施用。

[0927] 在某些实施方案中，生物活性剂选自但不限于甲磺酸伊马替尼 (Gleevec®)、达沙替尼 (Sprycel®)、尼洛替尼 (Tasigna®)、博舒替尼 (Bosulif®)、曲妥珠单抗 (Herceptin®)、曲妥珠单抗-DM1、帕妥珠单抗 (Perjeta™)、拉帕替尼 (Tykerb®)、吉非

替尼(Iressa®)、厄洛替尼(Tarceva®)、西妥昔单抗(Erbitux®)、帕尼单抗(Vectibix®)、凡德他尼(Caprelsa®)、维莫非尼(Zelboraf®)、伏立诺他(Zolinza®)、罗米地辛(Istodax®)、贝沙罗汀(Tagretin®)、阿利维甲酸(Panretin®)、维甲酸(Vesanoid®)、卡非佐米(Kyprolis™)、普拉曲沙(Folotyn®)、贝伐珠单抗(Avastin®)、阿柏西普(Zaltrap®)、索拉非尼(Nexavar®)、舒尼替尼(Sutent®)、帕唑帕尼(Votrient®)、瑞戈非尼(Stivarga®)和卡博替尼(Cometriq™)。

[0928] 在某些方面,生物活性剂为抗炎剂、化学治疗剂、放射治疗剂、另外的治疗剂或免疫抑制剂。

[0929] 合适的化学治疗生物活性剂包括但不限于放射性分子、毒素(也称为细胞毒素或细胞毒性剂),其包括对细胞活力有害的任何剂,以及含有化学治疗化合物的脂质体或其他囊泡。一般的抗癌药物包括:长春新碱(Oncovin®)或长春新碱脂质体(Marqibo®)、柔红霉素(柔红霉素或Cerubidine®)或多柔比星(Adriamycin®)、阿糖胞苷(胞嘧啶阿拉伯糖苷、ara-C或Cytosar®)、L-天冬酰胺酶(Elspar®)或PEG-L-天冬酰胺酶(培门冬酶或Oncaspar®)、依托泊苷(VP-16)、替尼泊苷(Vumon®)、6-巯基嘌呤(6-MP或Purinethol®)、甲氨蝶呤、环磷酰胺(Cytosan®)、泼尼松、地塞米松(地卡特隆)、伊马替尼(Gleevec®)、达沙替尼(Sprycel®)、尼洛替尼(Tasigna®)、博舒替尼(Bosulif®)和普纳替尼(Iclusig™)。

[0930] 另外的合适的化学治疗剂的实例包括但不限于1-去氢睾酮、5-氟尿嘧啶达卡巴嗪、6-巯基嘌呤、6-巯鸟嘌呤、放线菌素D、阿霉素、阿地白介素、烷化剂、别嘌呤钠、六甲蜜胺、氮磷汀、阿那曲唑、安曲霉素(AMC)、抗有丝分裂剂、顺式-二氯二胺铂(II)(DDP)顺铂)、二氨基二氯铂、蒽环类药物、抗生素、抗代谢物、天冬酰胺酶、活BCG(膀胱内)、倍他米松磷酸钠和醋酸倍他米松、比卡鲁胺、硫酸博来霉素、白消安、甲酰四氢叶酸钙、卡奇霉素、卡培他滨、卡铂、洛莫司汀(CCNU)、卡莫司汀(BSNU)、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、秋水仙碱、缀合雌激素、环磷酰胺、Cyclophosphamide、阿糖胞苷、阿糖胞苷、细胞松弛素B、Cytosan、达卡巴嗪、更生霉素、更生霉素(以前为放线菌素)、盐酸柔红霉素、柠檬酸柔红霉素(daunorubicin citrate)、地尼白介素(denileukin diftitox)、右雷佐生、二溴甘露醇、二羟基炭疽菌素二酮、多西他赛、甲磺酸多拉司琼、盐酸多柔比星、屈大麻酚、大肠杆菌L-天冬酰胺酶、吐根素、依托汀-α、欧文氏菌L-天冬酰胺酶、酯化雌激素、雌二醇、雌氮芥磷酸钠、溴化乙锭、乙炔雌二醇、依替膦酸盐、依托泊苷嗜橙菌因子、磷酸依托泊苷、非格司亭、氟尿苷、氟康唑、磷酸氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟他胺、亚叶酸、盐酸吉西他滨、糖皮质激素、醋酸戈舍瑞林、短杆菌肽D、盐酸格拉司琼、羟基脲、盐酸伊达比星、异环磷酰胺、干扰素α-2b、盐酸伊立替康、米曲唑、甲酰四氢叶酸钙、醋酸亮丙瑞林、盐酸左旋咪唑、利多卡因、洛莫司汀、maytansinoid、盐酸氮芥、醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、盐酸美法仑、巯基嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、甲睾酮、光辉霉素、丝裂霉素C、米托坦、米托蒽醌、尼鲁米特、醋酸奥曲肽、盐酸昂丹司琼、紫杉醇、帕米膦酸二钠、喷司他丁、盐酸毛果芸香碱、普利霉素、具有卡莫司汀植入物

的聚苯丙生20、吡吩姆钠、普鲁卡因、盐酸甲基苄肼、普萘洛尔、利妥昔单抗、沙莫司亭、链脲佐菌素、他莫昔芬、紫杉醇、替尼泊苷、替尼泊苷(teniposide)、替尼泊苷(tenoposide)、睾内酯(testolactone)、丁卡因(tetracaine)、噻依派(thioepa)苯丁酸氮芥、硫鸟嘌呤、噻替派、盐酸拓扑替康、柠檬酸托瑞米芬、曲妥珠单抗、维甲酸、戊柔比星、硫酸长春碱、硫酸长春新碱和酒石酸长春瑞滨。

[0931] 在一些实施方案中,本发明的化合物与化学治疗剂(例如,细胞毒性剂或可用于治疗癌症的其他化学化合物)组合施用。化学治疗剂的实例包括烷化剂、抗代谢物、叶酸类似物、嘧啶类似物、嘌呤类似物和相关抑制剂、长春花生物碱、表鬼臼毒素、抗生素、L-天冬酰胺酶、拓扑异构酶抑制剂、干扰素、铂配位络合物、葱二酮取代脲、甲基胍衍生物、肾上腺皮质抑制剂、肾上腺皮质激素、黄体酮、雌激素、抗雌激素、雄激素、抗雄激素和促性腺激素释放激素类似物。还包括5-氟尿嘧啶(5-FU)、亚叶酸钙(LV)、伊立替康、奥沙利铂、卡培他滨、紫杉醇和多西他赛。化学治疗剂的非限制性实例包括烷化剂如噻替派和环磷酰胺;烷基磺酸酯如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡;氯丙啶类如苯佐替啶、卡波醌、美妥替啶和乌瑞替啶(uredopa);亚乙基亚胺类和甲基胍胺类,包括六甲胍胺、曲他胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三羟甲基胍胺;番荔枝内酯(尤其是布拉他辛和布拉他辛酮);喜树碱(包括合成类似物拓扑替康);苔藓抑素;callystatin;CC-1065(包括其阿多来新、卡折来新和比折来新合成类似物);隐藻素类(特别是隐藻素1和隐藻素8);多拉司他汀;倍癌霉素(duocarmycin)(包括合成类似物、KW-2189和CB1-TM1);艾榴塞洛素(eleutherobin);pancratistatin;葡枝珊瑚醇(sarcodictyin);海绵抑素(spongistatin);氮芥类如苯丁酸氮芥、萘氮芥、胆磷酰胺、雌氮芥、异环磷酰胺、双氯乙基甲胺、盐酸氧氮芥、美法仑、新氮芥、苯芥胆甾醇、松龙苯芥、曲磷胺、尿嘧啶氮芥;硝基脲类如卡莫司汀、氯脲菌素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀和雷莫司汀(ranimustine);抗生素类如烯二炔类抗生素(例如,加利车霉素,尤其是加利车霉素 γ 11和加利车霉素 ω 11)(参见例如Agnew, Chem. Int. Ed Engl. 33:183-186(1994));葱环类(dynemicin),包括dynemicin A;双膦酸盐类,如氯膦酸盐;埃斯波霉素;以及新抑癌菌素发色团和相关色蛋白烯二炔类抗生素发色团)、阿克拉霉素、放线菌素、氨苄霉素(authramycin)、氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素C、carabycin、洋红霉素、嗜癌霉素、色霉素(chromomycinis)、放线菌素D、柔红霉素、地托比星、6-重氮基-5-氧代-L-正亮氨酸、**ADRIAMYCIN®**(多柔比星,包括吗啉代多柔比星、氰基吗啉代多柔比星、2-吡咯代多柔比星和脱氧多柔比星)、表柔比星、依索比星、伊达比星、麻西罗霉素、丝裂霉素如丝裂霉素C、霉酚酸诺加霉素(nogalamycin)、橄榄霉素、培洛霉素、potfiromycin、嘌呤霉素、三铁阿霉素、罗多比星、链黑菌素、链脲霉素、杀结核菌素、乌苯美司、净司他汀、佐柔比星;抗代谢物如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物如二甲叶酸、甲氨蝶呤、蝶酰三谷氨酸、三甲曲沙;嘌呤类似物如氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤;嘧啶类似物如安西他滨、阿扎胞苷、6-氮尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、双脱氧尿苷、多西氟尿啶、依诺他滨、氟尿苷;雄激素类如卡鲁睾酮、羟甲雄酮丙酸酯、表硫雄醇、美雄烷、睾内酯;抗肾上腺类如氨鲁米特、曼托坦、曲洛司坦;叶酸补充剂如亚叶酸;醋葡内酯;醛磷酰胺糖苷;氨基酮戊酸;恩尿嘧啶;氨苯吡啶;bestrabucil;比生群;依达曲沙;defofamine;地美可辛;地吡醌;依洛尼塞(elfomithine);醋酸羟吡唑;epothilone;依托格鲁;硝酸镓;羟基脲;香菇多糖;氯尼达明;美登木素生物碱类如美登素和安丝菌素;米托胍脲;米托蒽醌;莫哌达醇

(mopidanmol);二胺硝吡啶;喷司他丁;氮氮氮芥;吡柔比星;洛索萘醌;鬼臼酸(podophyllinic acid);2-乙基酰肼;丙卡巴肼;**PSK®**多糖复合物(JHS Natural Products,Eugene,OR);雷佐生;根霉素;西索菲兰;锗螺胺;细交链孢菌酮酸(tenuazonic acid);三亚胺醌;2,2',2''-三氯三乙胺;单端孢菌素(尤其是T-2霉素、verracurin A、杆孢菌素A和蛇形菌素);乌拉坦;长春地辛;达卡巴嗪;甘露醇氮芥;二溴甘露醇;二溴卫矛醇;哌泊溴烷;gacytosine;阿糖胞苷("Ara-C");环磷酰胺;噻替派;紫杉烷,例如,**TAXOL®**(紫杉醇;Bristol-Myers Squibb Oncology,Princeton,NJ)、**ABRAXANE®**紫杉醇的不含聚氧乙烯蓖麻油的白蛋白工程纳米颗粒制剂(American Pharmaceutical Partners,Schaumburg,IL)和**TAXOTERE®**多西他赛(Rhone-Poulenc Rorer,Antony,France);苯丁酸氮芥;**GEMZAR®**吉西他滨;6-硫鸟嘌呤;巯基嘌呤;甲氨蝶呤;铂配位络合物如顺铂、奥沙利铂和卡铂;长春花碱;铂;依托泊苷(VP-16);异环磷酰胺;米托萘醌;长春新碱;**NAVELBINE®**长春瑞滨;诺安托;替尼泊甙;依达曲沙;柔红霉素;氨基蝶呤;希罗达;伊拜膦酸盐;伊立替康(例如,CPT-11);拓扑异构酶抑制剂RFS 2000;二氟甲基鸟氨酸(DMFO);类视黄醇如视黄酸;卡培他滨;和上述任何物质的药学上可接受的盐、酸或衍生物。两种或多种化学治疗剂可以混合使用以与本发明的化合物组合施用。组合化学疗法的合适给药方案是本领域已知的。例如,组合给药方案见述于Saltz等,Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.18:233a(1999)和Douillard等,Lancet 355(9209):1041-1047(2000)中。

[0932] 可与本文公开的化合物组合施用的另外的治疗剂可包括贝伐珠单抗、苏尼替尼、索拉非尼、2-甲氧基雌二醇或2ME2、finasunate、瓦他拉尼、凡德他尼、aflibercept、伏洛昔单抗、埃达组单抗(MEDI-522)、cilengitide、厄洛替尼、西妥昔单抗、帕尼单抗、吉非替尼、曲妥珠单抗、多韦替尼、芬妥木单抗、atacicept、利妥昔单抗、阿仑单抗、阿地白介素、阿替利珠单抗、托珠单抗、替西罗莫司、依维莫司、卢卡木单抗、达西组单抗、HLL1、huN901-DM1、atiprimod、那他珠单抗、硼替佐米、卡非佐米、马里佐米、坦螺旋霉素、甲磺酸沙奎那韦、利托那韦、甲磺酸奈非那韦、硫酸茚地那韦、贝利司他、帕比司他、马帕木单抗、来沙木单抗、度拉纳明、ABT-737、奥利默森、plitidepsin、talmapimod、P276-00、enzastaurin、tipifarnib、哌立福新、伊马替尼、达沙替尼、来那度胺、沙利度胺、辛伐他汀、塞来昔布、巴多昔芬、AZD4547、利妥木单抗、奥沙利铂(Eloxatin)、PD0332991、瑞博西尼(LEE011)、玻玛西尼(LY2835219)、HDM201、氟维司群(Faslodex)、依西美坦(Aromasin)、PIM447、鲁索替尼(INC424)、BGJ398、耐昔妥珠单抗、培美曲塞(Alimta)和雷莫芦单抗(IMC-1121B)。

[0933] 在某些实施方案中,另外的治疗为单克隆抗体(MAb)。一些MAb会刺激免疫反应,从而破坏癌细胞。与B细胞自然产生的抗体类似,这些MAb可能会“包裹”癌细胞表面,从而引发免疫系统对其的破坏。例如,贝伐珠单抗靶向血管内皮生长因子(VEGF),这是一种由肿瘤细胞和肿瘤微环境中的其他细胞分泌的蛋白质,其可促进肿瘤血管的发育。当与贝伐珠单抗结合时,VEGF不能与其细胞受体相互作用,从而阻止导致新血管生长的信号传导。类似地,西妥昔单抗和帕尼单抗靶向表皮生长因子受体(EGFR),而曲妥珠单抗靶向人表皮生长因子受体2(HER-2)。与细胞表面生长因子受体结合的MAb会阻止靶向受体发送其正常生长促进信号。它们还可能引发细胞凋亡并激活免疫系统以破坏肿瘤细胞。

[0934] 在本发明的一个方面,生物活性剂为免疫抑制剂。免疫抑制剂可为钙调神经磷酸酶抑制剂,例如,环孢素或子囊霉素,例如环孢素A(**NEORAL®**)、FK506(他克莫司)、吡美莫司、mTOR抑制剂,例如,雷帕霉素或其衍生物,例如西罗莫司(**RAPAMUNE®**)、依维莫司(**Certican®**)、替西罗莫司、佐他莫司、优美莫司-7、优美莫司-9、雷帕霉素类似物,例如利达福莫司、硫唑嘌呤、campath 1H、S1P受体调节剂,例如芬戈莫德或其类似物,抗IL-8抗体,霉酚酸或其盐,例如钠盐,或其前药,例如霉酚酸酯(**CELLCEPT®**)、OKT3(**ORTHOCLONE OKT3®**)、泼尼松、**ATGAM®**、**THYMOGLOBULIN®**、布喹那钠、OKT4、T10B9.A-3A、33B3.1、15-脱氧精胍菌素、曲培莫司、来氟米特**ARAVA®**、CTLA4-Ig、抗-CD25、抗-IL2R、巴利昔单抗(**SIMULECT®**)、达利珠单抗(**ZENAPAX®**)、咪唑立宾、甲氨蝶呤、地塞米松、ISAtx-247、SDZ ASM 981(吡美莫司、**Elidel®**)、CTLA4lg(阿巴西普)、贝拉希普、LFA3lg、依那西普(由Immunex以**Enbrel®**出售)、阿达木单抗(**Humira®**)、英夫利昔单抗(**Remicade®**)、抗-LFA-1抗体、那他珠单抗(**Antegren®**)、恩莫单抗、戈利木单抗、抗胸腺细胞免疫球蛋白、西利珠单抗、阿法西普、依法利珠单抗、颇得斯安、美沙拉嗪、阿肠克锭、磷酸可待因、扑炎痛(benorylate)、芬布芬、萘普生、双氯芬酸、依托度酸和吡罗美辛、阿司匹林和布洛芬。

[0935] 在一些实施方案中,生物活性剂为治疗剂,其为用于癌症治疗中的生物制剂如细胞因子(例如,干扰素或白介素(例如,IL-2))。在一些实施方案中,所述生物制剂为抗血管生成剂,如抗-VEGF剂,例如贝伐珠单抗(**AVASTIN®**)。在一些实施方案中,所述生物制剂为基于免疫球蛋白的生物制剂,例如,激动靶标以刺激抗癌反应或拮抗对癌症重要的抗原的单克隆抗体(例如,人源化抗体、完全人抗体、Fc融合蛋白或其功能片段)。这样的剂包括**RITUXAN®**(利妥昔单抗);**ZENAPAX®**(达利珠单抗);**SIMULECT®**(巴利昔单抗);**SYNAGIS®**(帕利珠单抗);**REMICADE®**(英夫利昔单抗);**HERCEPTIN®**(曲妥珠单抗);**MYLOTARG®**(吉妥珠单抗奥佐米星);**CAMPATH®**(阿仑单抗);**ZEVALIN®**(替伊莫单抗);**HUMIRA®**(阿达木单抗);**XOLAIR®**(奥马珠单抗);**BEXXAR®**(托西莫单抗-1-131);**RAPTIVA®**(依法利珠单抗);**ERBITUX®**(西妥昔单抗);**AVASTIN®**(贝伐珠单抗);**TYSABRI®**(那他珠单抗);**ACTEMRA®**(托珠单抗);**VECTIBIX®**(帕尼单抗);**LUCENTIS®**(兰尼单抗);**SOURIS®**(伊库珠单抗);**CIMZIA®**(赛妥珠单抗);**SIMPONI®**(戈利木单抗);**ILARIS®**(卡那单抗);**STELARA®**(乌司奴单抗);**ARZERRA®**(奥法木单抗);**PROLIA®**(地舒单抗);**NUMAX®**(莫维组单抗);**ABTHRAX®**(雷昔库单抗);**BENLYSTA®**(贝利尤单抗);**YERVOY®**(伊匹单抗);**ADCETRIS®**(本妥昔单抗);**PERJETA®**(帕妥珠单抗);**KADCYLA®**(恩美曲妥珠单抗);和**GAZYVA®**(奥妥珠单抗)。还包括抗体-药物缀合物。

[0936] 组合疗法可包括为非药物治疗的治疗剂。例如,除了放射疗法、冷冻疗法、热疗和/

或肿瘤组织的手术切除之外,还可以施用所述化合物。

[0937] 在某些实施方案中,第一和第二治疗剂同时或以任一顺序依序施用。第一治疗剂可在第二治疗剂之前或之后即刻、至多1小时、至多2小时、至多3小时、至多4小时、至多5小时、至多6小时、至多7小时、至多8小时、至多9小时、至多10小时、至多11小时、至多12小时、至多13小时、至多14小时、至多16小时、至多17小时、至多18小时、至多19小时、至多20小时、至多21小时、至多22小时、至多23小时、至多24小时或至多1-7天、1-14天、1-21天或1-30天施用。

[0938] 在某些实施方案中,第二治疗剂以与本发明的化合物不同的剂量日程施用。例如,第二治疗剂可具有每个治疗周期1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、或14天的治疗假期(treatment holiday)。在另一个实施方案中,第一治疗剂具有治疗假期。例如,第一治疗剂可具有每个治疗周期1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、或14天的治疗假期。在某些实施方案中,第一和第二治疗剂都具有治疗假期。

[0939] V. 药物组合物

[0940] 如本文所述的式I化合物可作为纯化学品施用,但更通常作为药物组合物施用,其包含对于需要这样的治疗以治疗本文描述的任何病症的患者、通常人而言有效的量。因此,本公开提供了药物组合物,其包含有效量的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的载体,用于本文描述的任何用途。药物组合物可含有化合物或盐作为唯一的活性剂,或在替代的实施方案中,含有该化合物和至少一种另外的活性剂。

[0941] 通常,本公开的组合物将通过任何接受的施用模式以治疗有效量施用。合适的剂量范围取决于众多因素如待治疗的疾病的严重程度、受试者的年龄和相对健康状况、所用化合物的效力、施用途径和形式、施用针对的适应症、以及相关医生的偏好和经验。治疗此类疾病的本领域普通技术人员将能够在没有过度实验的情况下并依赖于个人知识和本申请的公开内容来确定针对给定疾病的本公开组合物的治疗有效量。

[0942] 在某些实施方案中,药物组合物呈在单位剂型中含有约0.005mg至约2000mg、约1mg至约1000mg、约10mg至约800mg、或约20mg至约600mg的活性化合物和任选地约0.1mg至约2000mg、约10mg至约1000mg、约100mg至约800mg、或约200mg至约600mg的另外的活性剂的剂型。实例有具有至少约0.005、0.01、0.025、0.05、0.1、1、5、10、25、50、100、200、250、300、400、500、600、700或750mg的活性化合物或其盐和至多约1克活性化合物或其盐的剂型。

[0943] 在某些实施方案中,药物组合物在单位剂型中呈含有约0.1mg至约2000mg、约10mg至约1000mg、约100mg至约800mg、或约200mg至约600mg活性化合物和任选约0.1mg至约2000mg,约10mg至约1000mg,约100mg至约800mg或约200mg至约600mg的另外的活性剂的剂型。实例有具有至少0.1、1、5、10、25、50、100、200、250、300、400、500、600、700或750mg的活性化合物或其盐的剂型。

[0944] 在一些实施方案中,本文公开的或如所述使用的化合物每天一次(QD)、每天两次(BID)或每天三次(TID)施用。在一些实施方案中,本文公开的或如所述使用的化合物至少每天一次施用至少1天、至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少8天、至少9天、至少10天、至少11天、至少12天、至少13天、至少14天、至少15天、至少16天、至少17天、至少18天、至少19天、至少20天、至少21天、至少22天、至少23天、至少24天、至少25天、至

少26天、至少27天、至少28天、至少29天、至少30天、至少31天、至少35天、至少45天、至少60天、至少75天、至少90天、至少120天、至少150天、至少180天或更长时间。

[0945] 在某些实施方案中,本发明的化合物每天一次、每天两次、每天三次或每天四次施用。

[0946] 在某些实施方案中,本发明的化合物每天一次口服施用。在某些实施方案中,本发明的化合物每天两次口服施用。在某些实施方案中,本发明的化合物每天三次口服施用。在某些实施方案中,本发明的化合物每天四次口服施用。

[0947] 在某些实施方案中,本发明的化合物每天一次静脉内施用。在某些实施方案中,本发明的化合物每天两次静脉内施用。在某些实施方案中,本发明的化合物每天三次静脉内施用。在某些实施方案中,本发明的化合物每天四次静脉内施用。

[0948] 在一些实施方案中,本发明的化合物的施用在治疗周期之间具有治疗假期。例如,化合物可具有每个治疗周期1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、或14天的治疗假期。

[0949] 在一些实施方案中,施用负荷剂量以开始治疗。例如,化合物可以以比维持剂量治疗周期高至少约1.5x、2x、2.5x、3x、3.5x、4x、4.5x、5x、5.5x、6x、6.5x、7x、7.5x、8x、8.5x、9x、9.5x或10x的剂量施用以开始治疗。另外的示例性负荷剂量包括在治疗的第一1、2、3、4、5、6、7、8、9或10天的至少约1.5x、2x、2.5x、3x、3.5x、4x、4.5x、5x、5.5x、6x、6.5x、7x、7.5x、8x、8.5x、9x、9.5x或10x更高的剂量,随后是在治疗周期中治疗的剩余天数的维持剂量。

[0950] 药物组合物还可包含一定摩尔比的活性化合物和另外的活性剂。例如,药物组合物可含有摩尔比为约0.5:1、约1:1、约2:1、约3:1或约1.5:1至约4:1的抗炎剂或免疫抑制剂。

[0951] 这些组合物可含有任何量的达到所需结果的活性化合物,例如0.1至99重量%(wt.%)的化合物,并且通常至少约5重量%的化合物。一些实施方案含有约25重量%至约50重量%或约5重量%至约75重量%的化合物。

[0952] 将药物或治疗有效量的组合物递送至患者。确切的有效量将随患者而异,并将取决于物种、年龄、受试者的体型和健康状况、所治疗的病患的性质和程度、治疗医师的建议以及选择施用的治疗剂或治疗剂组合。给定情况的有效量可通过常规实验确定。

[0953] 在某些实施方案中,治疗量可以例如在约0.0001mg/kg至约25mg/kg体重的范围内。可以需要多少就向受试者施用多少次给药以减少和/或减轻考虑之中的病症的体征、症状或病因,或引起生物系统的任何其他所需改变。当需要时,可以制备具有适于活性成分的持续或受控释放施用的肠溶衣的制剂。

[0954] 在某些实施方案中,剂量在约0.001-10mg/kg患者体重的范围内,例如约0.0001mg/kg,约0.0005mg/kg,约0.001mg/kg,约0.005mg/kg,约0.01mg/kg,约0.05mg/kg,约0.1mg/kg,约0.15mg/kg,约0.2mg/kg,约0.25mg/kg,约0.3mg/kg,约0.35mg/kg,约0.4mg/kg,约0.45mg/kg,约0.5mg/kg,约1mg/kg,约1.5mg/kg,约2.0mg/kg,约2.5mg/kg,约3.0mg/kg,约3.5mg/kg,约4.0mg/kg,约4.5mg/kg,约5.0mg/kg,约5.5mg/kg,约6.0mg/kg,约6.5mg/kg,约7.0mg/kg,约7.5mg/kg,约8.0mg/kg,约9.0mg/kg,约9.5mg/kg或约10mg/kg。

[0955] 在某些实施方案中,治疗量可例如在约0.01mg/kg至约250mg/kg体重的范围内,更通常约0.1mg/kg至约10mg/kg。可以需要多少就向受试者施用多少次给药以减少和/或减轻

考虑之中的病症的体征、症状或病因,或引起生物系统的任何其他所需改变。当需要时,可以制备具有适于活性成分的持续或受控释放施用的肠溶衣的制剂。

[0956] 在某些实施方案中,剂量在约0.01-100mg/kg患者体重的范围内,例如约0.01mg/kg、约0.05mg/kg、约0.1mg/kg、约0.5mg/kg、约1mg/kg、约1.5mg/kg、约2mg/kg、约2.5mg/kg、约3mg/kg、约3.5mg/kg、约4mg/kg、约4.5mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约15mg/kg、约20mg/kg、约25mg/kg、约30mg/kg、约35mg/kg、约40mg/kg、约45mg/kg、约50mg/kg、约55mg/kg、约60mg/kg、约65mg/kg、约70mg/kg、约75mg/kg、约80mg/kg、约85mg/kg、约90mg/kg、约95mg/kg、或约100mg/kg。

[0957] 药物制剂优选为单位剂型。在这样的剂型中,制剂被细分成含有适宜量的活性组分的单位剂量。单位剂型可以是包装的制剂,所述包装包含离散量的制剂,如包装在小瓶或安瓿中的片剂、胶囊和粉末。另外,单位剂型本身可以是胶囊、片剂、扁囊剂或锭剂,或者其可以是适宜量的任何这些的包装形式。

[0958] 在某些实施方案中,化合物以药学上可接受的盐施用。药学上可接受的盐的非限制性实例包括:乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一酸盐和戊酸盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙和镁以及无毒的铵、季铵和胺阳离子,包括但不限于铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺和乙胺。

[0959] 因此,本公开的组合物可以药物制剂施用,包括适合于口服(包括含服和舌下)、直肠、鼻腔、局部、透皮、肺部、阴道或肠胃外(包括肌肉内、动脉内、鞘内、皮下和静脉内)、注射、吸入或喷雾、主动脉内、颅内、真皮下、腹膜内、皮下或通过含有常规药学上可接受的载体的其他施用手段的药物制剂。典型的施用方式为口服、局部或静脉内施用,使用方便的每日给药方案,该给药方案可根据痛苦程度进行调整。

[0960] 取决于预期的施用模式,药物组合物可呈固体、半固体或液体剂型的形式,例如片剂、栓剂、丸剂、胶囊剂、散剂、液体剂、糖浆剂、混悬剂、乳膏剂、软膏剂、洗剂、糊剂、凝胶剂、喷雾剂、气雾剂、泡沫剂、或油剂、注射剂或输注溶液剂、透皮贴剂、皮下贴剂、吸入制剂、医疗器械、栓剂、含服或舌下制剂、肠胃外制剂或滴眼液等,优选呈适合单次施用精确剂量的单位剂型。

[0961] 一些剂型,如片剂和胶囊剂,被细分成适当大小的单位剂量,其中含有适宜的量的活性组分,例如达到所需目的的有效量。组合物将包含有效量的所选药物与药学上可接受的载体的组合,另外,还可以包含其他药剂、佐剂、稀释剂、缓冲剂等。

[0962] 载体包括赋形剂和稀释剂,并且必须具有足够高的纯度和足够低的毒性以使得其适合施用于被治疗的患者。载体可以是惰性的,或可以具有自身的药学益处。与化合物结合使用的载体的量足以为每单位剂量的化合物提供实际的量的施用材料。

[0963] 载体的类别包括但不限于佐剂、粘结剂、缓冲剂、着色剂、稀释剂、崩解剂、赋形剂、

乳化剂、调味剂、凝胶、助流剂、润滑剂、防腐剂、稳定剂、表面活性剂、增溶剂、压片剂、润湿剂或固化材料。

[0964] 一些载体可能被列在不止一个类别中,例如植物油可在一些制剂中用作润滑剂,而在其他制剂中用作稀释剂。

[0965] 示例性的药学上可接受的载体包括糖、淀粉、纤维素、粉状黄蓍胶、麦芽、明胶;滑石、凡士林、羊毛脂、聚乙二醇、醇类、透皮促进剂和植物油。药物组合中可包含任选的活性剂,其基本上不干扰本发明的化合物的活性。

[0966] 一些赋形剂包括但不限于液体如水、盐水、甘油、聚乙二醇、透明质酸、乙醇等。根据治疗目标的需要,化合物可例如以固体、液体、喷雾干燥材料、微米颗粒、纳米颗粒、受控释放体系等的形式提供。适用于非液体制剂的赋形剂也是本领域技术人员已知的。药学上可接受的赋形剂和盐的详尽讨论可在Remington's Pharmaceutical Sciences (第18版) (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990) 中获得。

[0967] 另外,辅助物质,如润湿剂或乳化剂、生物缓冲物质、表面活性剂等,可以存在于这样的媒介物中。生物缓冲剂可以是药理学上可接受的任何溶液,并且其为制剂提供所需的pH,即生理学上可接受的范围内的pH。缓冲溶液的实例包括盐水、磷酸盐缓冲盐水、Tris缓冲盐水、Hank's缓冲盐水等。

[0968] 对于固体组合物,常规的无毒固体载体包括例如药物级的甘露糖醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁等。可以液体药物施用的组合物可例如通过将如本文所述的活性化合物和任选的药物佐剂溶解、分散等在赋形剂例如水、盐水、右旋糖水溶液、甘油、乙醇等中从而形成溶液或悬浮液来制备。如果需要,待施用的药物组合物还可含有少量的无毒辅助物质,如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂等,例如乙酸钠、失水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺乙酸钠、三乙醇胺油酸盐等。制备这样的剂型的实际方法对于本领域技术人员来说是已知的或将是显而易见的;例如,参见上面引用的Remington's Pharmaceutical Sciences。

[0969] 在还另一个实施方案中,提供了渗透促进剂赋形剂的使用,所述渗透促进剂赋形剂包括聚合物如:聚阳离子(壳聚糖及其季铵衍生物、聚-L-精氨酸、胺化明胶);聚阴离子(N-羧甲基壳聚糖、聚丙烯酸);和硫醇化聚合物(羧甲基纤维素-半胱氨酸、聚卡波非-半胱氨酸、壳聚糖-硫代丁基脒、壳聚糖-巯基乙酸、壳聚糖-谷胱甘肽缀合物)。

[0970] 在某些实施方案中,赋形剂选自丁基化羟基甲苯(BHT)、碳酸钙、磷酸氢钙、硬脂酸钙、交联甲羧纤维素、交联聚乙炔基吡咯烷酮、柠檬酸、交聚维酮、半胱氨酸、乙基纤维素、明胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乳糖、硬脂酸镁、麦芽糖醇、甘露糖醇、蛋氨酸、甲基纤维素、对羟基苯甲酸甲酯、微晶纤维素、聚乙二醇、聚乙炔基吡咯烷酮、聚维酮、预糊化淀粉、对羟基苯甲酸丙酯、棕榈酸视黄酯、虫胶、二氧化硅、羧甲基纤维素钠、柠檬酸钠、羟基乙酸淀粉钠、山梨糖醇、淀粉(玉米)、硬脂酸、蔗糖、滑石、二氧化钛、维生素A、维生素E、维生素C和木糖醇。

[0971] 药物组合物/组合可配制用于口服施用。对于口服施用,组合物通常采用片剂、胶囊、软凝胶胶囊的形式,或者可为水性或非水性溶液、悬浮液或糖浆。片剂和胶囊是典型的口服施用形式。用于口服使用的片剂和胶囊可包含一种或多种常用的载体,如乳糖和玉米淀粉。通常还加入润滑剂,如硬脂酸镁。通常,本公开的组合物可与口服的、无毒的、药学上

可接受的惰性载体如乳糖、淀粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、磷酸二钙、硫酸钙、甘露糖醇、山梨糖醇等组合。此外,当需要或必要时,也可向混合物中引入合适的粘结剂、润滑剂、崩解剂和着色剂。合适的粘结剂包括淀粉、明胶、天然糖如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成树胶如阿拉伯树胶、黄蓍胶或藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。这些剂型中使用的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

[0972] 当使用液体悬浮液时,活性剂可与任何口服的、无毒的、药学上可接受的惰性载体如乙醇、甘油、水等以及乳化剂和悬浮剂组合。如果需要,也可添加调味剂、着色剂和/或甜味剂。引入到本文的口服制剂中的其他任选组分包括但不限于防腐剂、悬浮剂、增稠剂等。

[0973] 对于眼部递送,可根据需要施用化合物,例如经由玻璃体内、基质内、前房内、筋膜下、视网膜下、球后、球周、脉络膜上腔(suprachorodial)、结膜、结膜下、巩膜上、眼周、透巩膜、球后、后部巩膜旁(posterior juxtасcleral)、角膜周围或泪管注射,或通过粘液、粘蛋白或粘膜屏障,以立即或受控释放方式或经由眼部装置。

[0974] 肠胃外制剂可以常规形式制备,或者制备为液体溶液或悬浮液、适合在注射前溶解或悬浮在液体中的固体形式,或者制备为乳液。通常,根据本领域已知的技术使用合适的载体、分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制无菌可注射混悬剂。无菌可注射制剂也可以是在可接受的无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液。可采用的可接受的媒介物和溶剂有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。另外,通常采用无菌的非挥发性油、脂肪酯或多元醇作为溶剂或悬浮介质。另外,肠胃外施用可涉及缓慢释放或持续释放体系的使用以维持恒定的剂量水平。

[0975] 肠胃外施用包括关节内、静脉内、肌肉内、真皮内、腹膜内和皮下途径,并且包括水性和非水性等渗无菌注射溶液,其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质,以及水性和非水性无菌混悬剂,其可包含悬浮剂、增溶剂、增稠剂、稳定剂和防腐剂。经由某些肠胃外途径的施用可涉及通过针或导管向患者体内引入本公开的制剂,所述针或导管由无菌注射器或一些其他机械装置如连续输注系统推动。本公开提供的制剂可使用注射器、喷注器、泵或本领域公认的用于肠胃外施用的任何其他装置施用。

[0976] 根据本公开的用于肠胃外施用的制剂包括无菌水性或非水性溶液、悬浮液或乳液。非水性溶剂或媒介物的实例有丙二醇、聚乙二醇、植物油(如橄榄油和玉米油)、明胶以及可注射的有机酯如油酸乙酯。这样的剂型还可含有佐剂如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。它们可通过例如通过细菌截留滤器(bacteria retaining filter)过滤、通过向组合物中引入灭菌剂、通过辐照组合物或通过加热组合物来灭菌。它们也可在临用前使用无菌水或一些其他无菌可注射介质制造。

[0977] 无菌可注射溶液通过将所需量的一种或多种本公开的化合物根据需与上面列举的各种其他成分一起引入到适宜的溶剂中并然后过滤灭菌来制备。通常,分散体通过将各种已灭菌的活性成分引入到含有基础分散介质和来自上文列举的那些的所需其他成分的无菌媒介物中来制备。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,典型的制备方法为真空干燥和冷冻干燥技术,所述技术从其先前经无菌过滤的溶液产生活性成分外加任何另外的所需成分的粉末。因此,例如,通过在按体积计10%的丙二醇和水中搅拌按重量计

1.5%的活性成分来制备适合通过注射施用的肠胃外组合物。用氯化钠使溶液等渗并灭菌。

[0978] 或者,本公开的药物组合物可以栓剂的形式施用以便直肠施用。栓剂可通过将剂与合适的无刺激赋形剂混合来制备,所述赋形剂在室温下为固体但在直肠温度下为液体并因此会在直肠中融化以释放药物。这样的材料包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0979] 本公开的药物组合物也可通过鼻气雾剂或吸入施用。这样的组合物根据药物制剂领域公知的技术制备并且可制备为在盐水中的溶液,其采用苯甲醇或其他合适的防腐剂、吸收促进剂以提高生物利用度、推进剂如碳氟化合物或氮和/或其他常规的增溶或分散剂。

[0980] 用于含服施用的制剂包括片剂、锭剂、凝胶等。或者,可使用本领域技术人员已知的透粘膜递送系统实现含服施用。本公开的化合物还可使用常规的透皮药物递送系统即透皮一贴剂”通过皮肤或粘膜组织递送,其中通常将剂含在用作药物递送装置的层合结构中以固定到体表。在这样的结构中,药物组合物通常含在上背衬层下面的层或一储库”中。层合装置可含有单个储库,或者其可含有多个储库。在某些实施方案中,储库包含药学上可接受的接触粘合剂材料的聚合物基质,其用于在药物递送期间将系统固定到皮肤上。合适的皮肤接触粘合剂材料的实例包括但不限于聚乙烯、聚硅氧烷、聚异丁烯、聚丙烯酸酯、聚氨酯等。

[0981] 或者,含有药物的储库和皮肤接触粘合剂作为单独且不同的层存在,储库下面的粘合剂在这种情况下可以是如上所述的聚合物基质,或者可以是液体或凝胶储库,或者可以采取其他形式。这些层合物中充当装置的上表面的背衬层起到层合结构的主要结构元件的作用并为装置提供了很大的灵活性。为背衬层选择的材料应对活性剂和存在的任何其他材料基本上不可渗透。

[0982] 本公开的组合物可配制用于气雾剂施用,特别是施用于呼吸道,包括鼻内施用。化合物可例如通常具有例如约5微米或更小的小粒度。这样的粒度可通过本领域已知的手段获得,例如通过微细化。活性成分与合适的推进剂如氯氟烃(CFC)如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适的气体一起提供在加压包装中。气雾剂还可方便地含有表面活性剂如卵磷脂。药物的剂量可通过计量阀来控制。

[0983] 或者,活性成分可以干粉的形式提供,例如化合物在合适的粉末基料如乳糖、淀粉、淀粉衍生物如羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷(PVP)中的粉末混合物。粉末载体将在鼻腔中形成凝胶。粉末组合物可以单位剂量形式存在,例如在例如明胶或泡罩包装的胶囊或药筒中,粉末可借助于吸入器自其施用。

[0984] 适合于直肠施用的制剂通常以单位剂量栓剂存在。这些栓剂可通过将活性化合物与一种或多种常规的固体载体例如可可脂混合并然后将所得混合物成型来制备。

[0985] 在某些实施方案中,药物组合物适合使用上文定义的施用模式局部施加到皮肤。

[0986] 在某些实施方案中,药物组合物适合于透皮施用并可呈离散的贴剂,所述贴剂适于长时间与接受者的表皮保持密切接触。适合于透皮施用的制剂也可通过离子导入法递送(参见例如Pharmaceutical Research 3(6):318(1986))并且通常呈活性化合物的任选缓冲水溶液的形式。

[0987] 在某些实施方案中,提供微针贴剂或装置来将药物递送穿过或进入生物组织、特别是皮肤。微针贴剂或装置允许以临床相关的速率递送药物穿过或进入皮肤或其他组织屏障,而对组织的损伤、疼痛或刺激最小或没有。

[0988] 适合于施用到肺的制剂可通过广泛的被动呼吸驱动和主动功率驱动的单/多剂量干粉吸入器(DPI)来递送。最常用于呼吸递送的装置包括雾化器、计量吸入器和干粉吸入器。有若干类型的雾化器可供使用,包括喷射雾化器、超声雾化器和振动筛网雾化器。合适的肺递送装置的选择取决于参数如药物的性质及其配制、作用部位和肺的病理生理学。

[0989] VI.一般合成

[0990] 本文描述的化合物可通过本领域技术人员已知的方法制备。在一个非限制性实例中,所公开的化合物可使用以下方案制备。

[0991] 为方便起见,可在没有立体化学的情况下绘制具有立体中心的本发明化合物。本领域技术人员应认识到纯的或者富集的对映异构体和非对映异构体可通过本领域已知的方法制备。获得光学活性材料的方法的实例至少包括以下:

[0992] i) 晶体的物理分离——手动分离各个对映异构体的宏观晶体的技术。如果存在单独的对映异构体的晶体,即材料为聚块(conglomerate)并且晶体在视觉上不同,则可使用该技术;

[0993] ii) 同时结晶——单独的对映异构体从外消旋物的溶液分别结晶的技术,仅当对映异构体为呈固态的聚块时才可能;

[0994] iii) 酶拆分——通过对映异构体与酶的不同反应速率来部分或完全分离外消旋物的技术;

[0995] iv) 酶促不对称合成——合成中的至少一个步骤使用酶促反应来获得对映异构体纯的或富集的所需对映异构体的合成前体的合成技术;

[0996] v) 化学不对称合成——所需的对映异构体由非手性前体在产品中产生不对称性(即,手性)的条件下合成的合成技术,这可通过手性催化剂或手性助剂来实现;

[0997] vi) 非对映异构体分离——外消旋化合物与对映异构体纯的试剂(手性助剂)反应而将单个对映异构体转化为非对映异构体的技术。得到的非对映异构体然后借助于其现在更明显的结构差异通过色谱法或结晶分离,随后除去手性助剂以获得所需的对映异构体;

[0998] vii) 一级和二级不对称转化——来自外消旋物的非对映异构体快速平衡而在来自所需对映异构体的非对映异构体的溶液中产生数量上的优势,其中来自所需对映异构体的非对映异构体的优先结晶扰动该平衡使得最终原则上所有材料均从所需的对映异构体转化为结晶的非对映异构体。然后从非对映异构体释放所需的对映异构体;

[0999] viii) 动力学拆分——该技术是指借助于对映异构体与手性非外消旋试剂或催化剂在动力学条件下的不同反应速率来实现外消旋物的部分或完全拆分(或部分拆分化合物的进一步拆分);

[1000] ix) 从非外消旋前体的对映特异性合成——所需的对映异构体从非手性起始材料获得并且其中在合成过程中立体化学完整性不受损害或仅受最小程度的损害的合成技术;

[1001] x) 手性液相色谱法——借助于其与固定相的不同相互作用而在液体流动相中分离外消旋物的对映异构体的技术(包括小瓶手性HPLC)。固定相可由手性材料制成,或者流动相可含有另外的手性材料以激发不同的相互作用;

[1002] xi) 手性气相色谱法——借助于其在气态流动相中与含有固定的非外消旋手性吸附剂相的柱子的不同相互作用来使外消旋物挥发并分离对映异构体的技术;

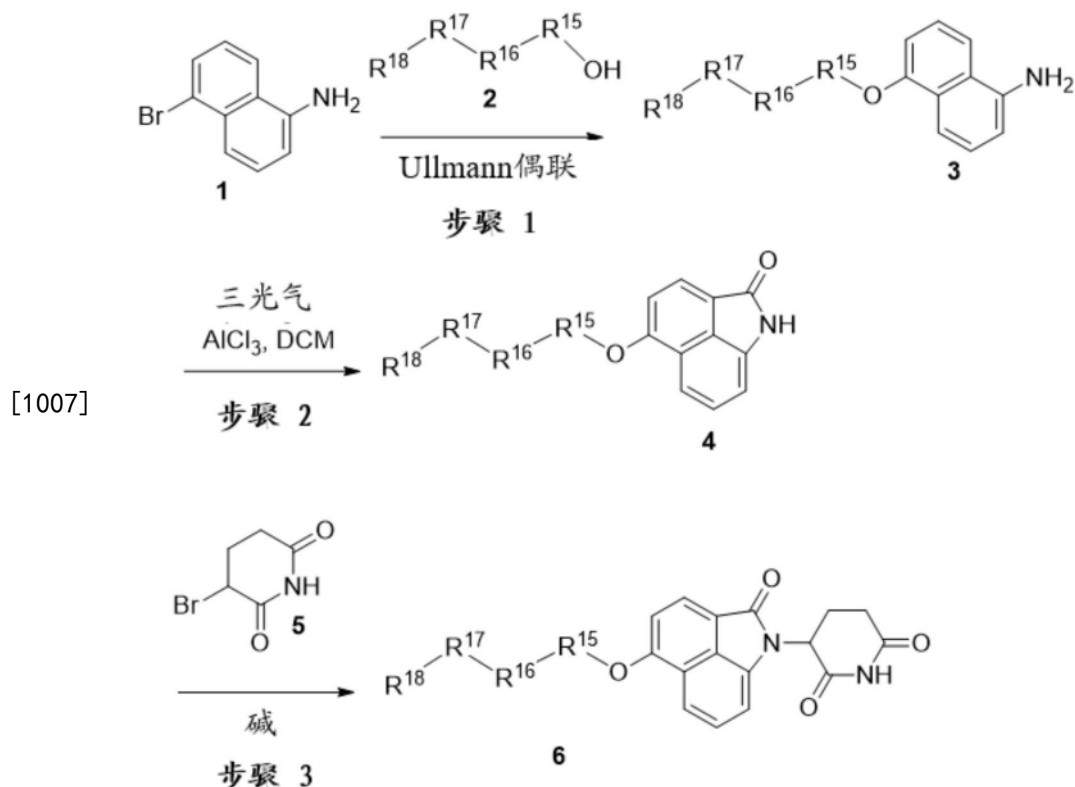
[1003] xii) 用手性溶剂萃取——借助于一种对映异构体向特定手性溶剂中的优先溶解

来分离对映异构体的技术；

[1004] xiii) 跨手性膜转运——使外消旋物与薄膜屏障接触的技术。所述屏障通常分离两种可混溶的流体，其中一种含有外消旋物，而驱动力如浓度或压差使得优先转运穿过所述膜屏障。分离是由于膜的非外消旋手性性质而发生的，其仅允许外消旋物的一种对映异构体通过；

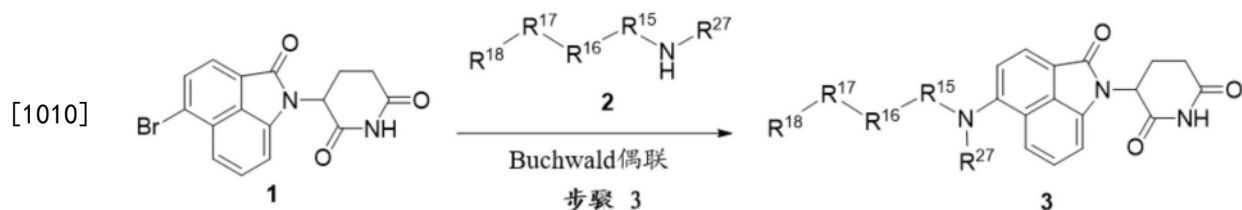
[1005] xiv) 在某些实施方案中使用模拟移动床色谱法。市售的手性固定相种类繁多。

[1006] 通用合成方案1



[1008] 在一些方面，可以根据通用合成方案1中提供的路线合成式I化合物。在步骤1中，在升高的温度下，在铜催化剂（例如，碘化铜(I)、氯化铜(I)或另一种适用于Ullmann偶联条件的铜催化剂）、配体（例如，联吡啶、1,10-菲咯啉、二甲基乙二胺或另一种适用于Ullmann偶联条件的配体）和碱（例如，碳酸铯、碳酸钾、磷酸三钾或另一种适用于Ullmann偶联条件的碱）的存在下使中间体1与2在有机溶剂（例如，二甲亚砜、乙腈或二噁烷）中反应得到3。在步骤2中，在三氯化铝存在下使3与三光气在二氯甲烷中反应得到4。在步骤3中，使中间体4与碱（例如氢化钠）在有机溶剂（例如四氢呋喃或二氯甲烷）中反应，然后添加5以得到6。

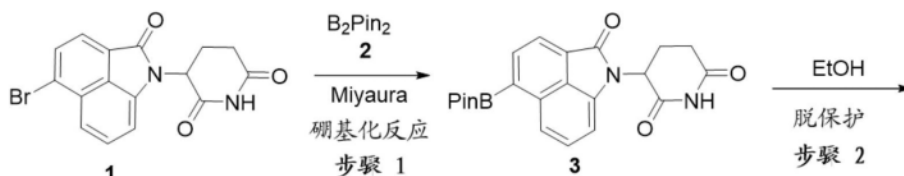
[1009] 通用合成方案2



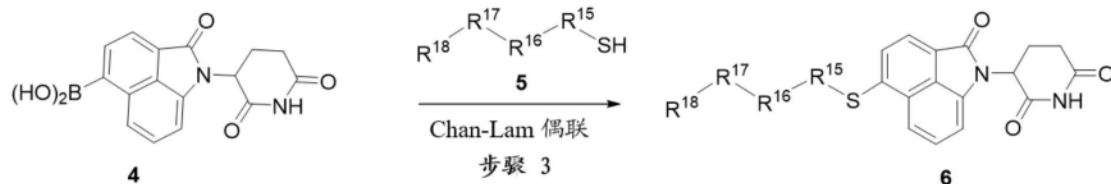
[1011] 在一些方面，可以根据通用合成方案2中提供的路线合成式I化合物。在步骤1中，在升高的温度下，在钯催化剂（例如，乙酸钯(II)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 或另一种适用于Buchwald-

Hartwig偶联条件的钯催化剂)、膦配体(例如,BINAP、XantPhos或另一种适用于Buchwald-Hartwig偶联条件的膦配体)和碱(例如,叔丁醇钾、碳酸铯或另一种适用于Buchwald-Hartwig偶联条件的碱)存在下使中间体1与2在有机溶剂(例如甲苯、THF、二噁烷或DMF)中反应得到3。

[1012] 通用合成方案3

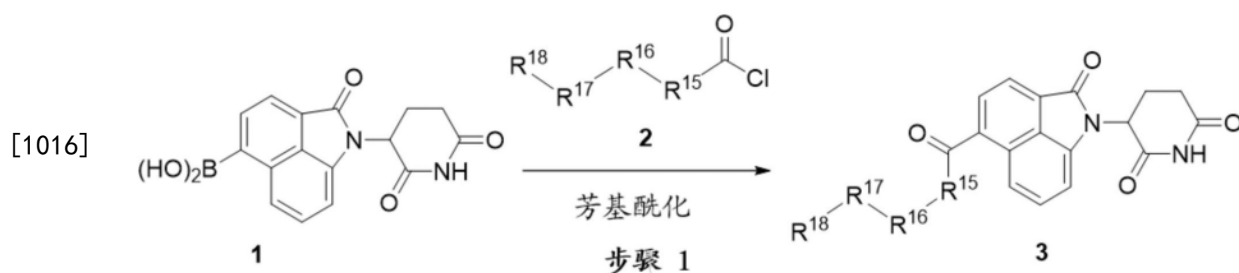


[1013]



[1014] 在一些方面,可以根据通用合成方案3中提供的路线合成式I化合物。在步骤1中,在升高的温度下,在钯催化剂(例如 $PdCl_2(dppf)$ 、 $PdCl_2(PPh_3)$ 或另一种适用于Miyaura偶联条件的钯催化剂)、配体(例如Xphos、 PPh_3 或另一种适用于Miyaura偶联条件的配体)和碱(例如,乙酸钾、乙醇钾、碳酸钾或另一种适用于Miyaura偶联条件的碱)存在下使中间体1与2在有机溶剂(例如甲苯、DMA或二氧六环)中反应得到3。在步骤2中,使中间体3在升高的温度下与EtOH反应得到4。在步骤3中,在环境空气下,在铜催化剂(例如,溴化铜(II)、乙酸铜(II)或另一种适用于Chan-Lam偶联条件的铜催化剂)和碱(例如,吡啶、4-二甲基氨基吡啶、叔丁醇钾,或另一种在Chan-Lam偶联条件下使用的合适的碱)存在下使化合物4与5在有机溶剂(例如甲醇、乙腈或二氯甲烷)中反应得到6。

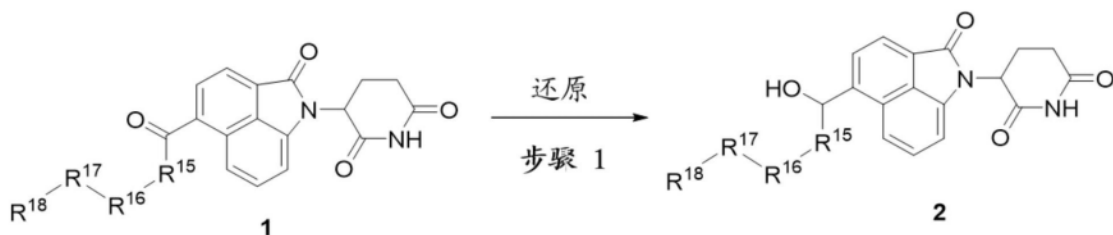
[1015] 通用合成方案4



[1017] 在一些方面,可根据通用合成方案4中提供的途径合成式I化合物。在步骤1中,在升高的温度下,在钯催化剂(例如 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 或另一种合适的钯催化剂)、配体(例如 $P(p-MeOPh)_3$ 、 PPh_3 、 PCy_3 或另一种合适的配体)、水和新戊酸酐存在下使中间体1与2在有机溶剂(例如二甲氧基乙烷、THF或甲苯)中反应得到3。

[1018] 通用合成方案5

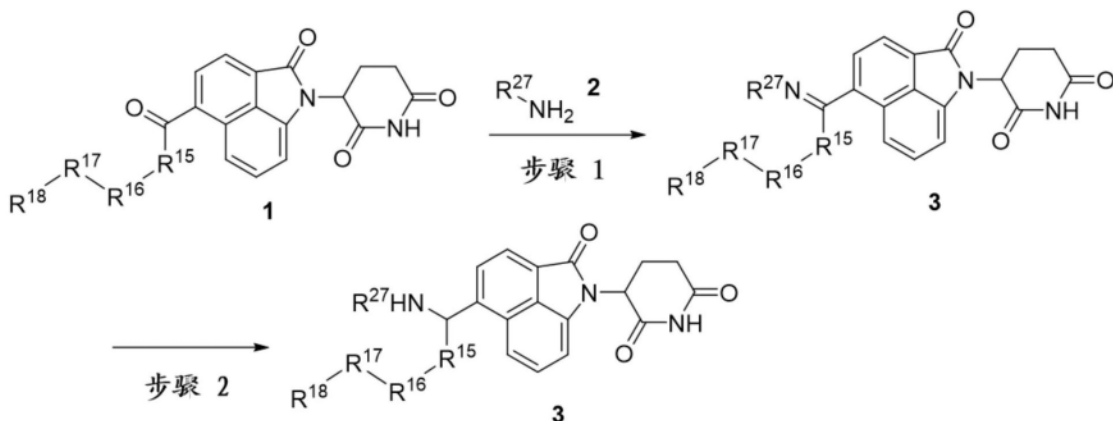
[1019]



[1020] 在一些方面,可根据通用合成方案5中提供的途径合成式I化合物。在步骤1中,使中间体1与合适的羰基还原剂(例如硼氢化钠)在有机溶剂(例如乙醇或甲醇)中反应以得到2。

[1021] 通用合成方案6

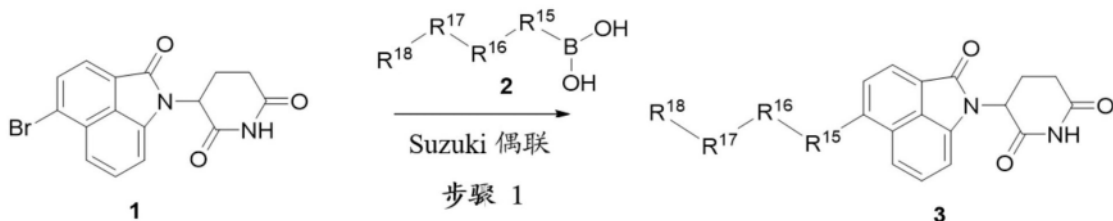
[1022]



[1023] 在一些方面,可根据通用合成方案6中提供的途径合成式I化合物。在步骤1中,使中间体1与2在合适的干燥剂(例如分子筛或 MgSO_4)存在下在有机溶剂(例如二氯甲烷或甲苯)中反应以得到3。在步骤2中,用合适的还原剂将3的亚胺还原成氨基。

[1024] 通用合成方案7

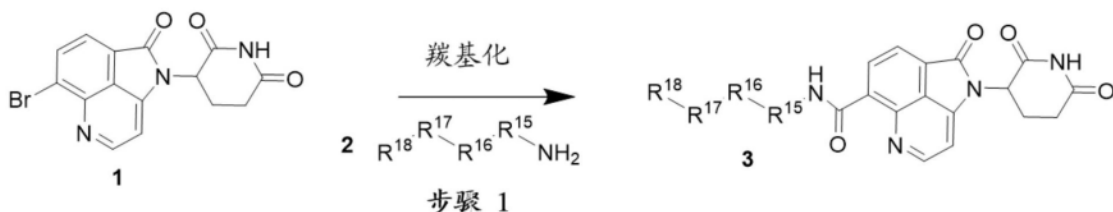
[1025]



[1026] 在一些方面,可根据通用合成方案7中提供的途径合成式I化合物。在步骤1中,在升高的温度下,在钯催化剂(例如, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 Pd_2dba_3 或另一种适用于Suzuki偶联条件的钯催化剂)、配体(例如,Xphos、 PCy_3 或可另一种适用于Suzuki偶联条件的配体)和碱(例如,碳酸钠、磷酸三钾、碳酸钾或另一种适用于Suzuki偶联条件的碱)存在下使中间体1与2在水性有机溶剂(例如,10:1的甲苯:水、5:1的THF:水或1:1的乙醇:水)中反应得到3。

[1027] 通用合成方案8

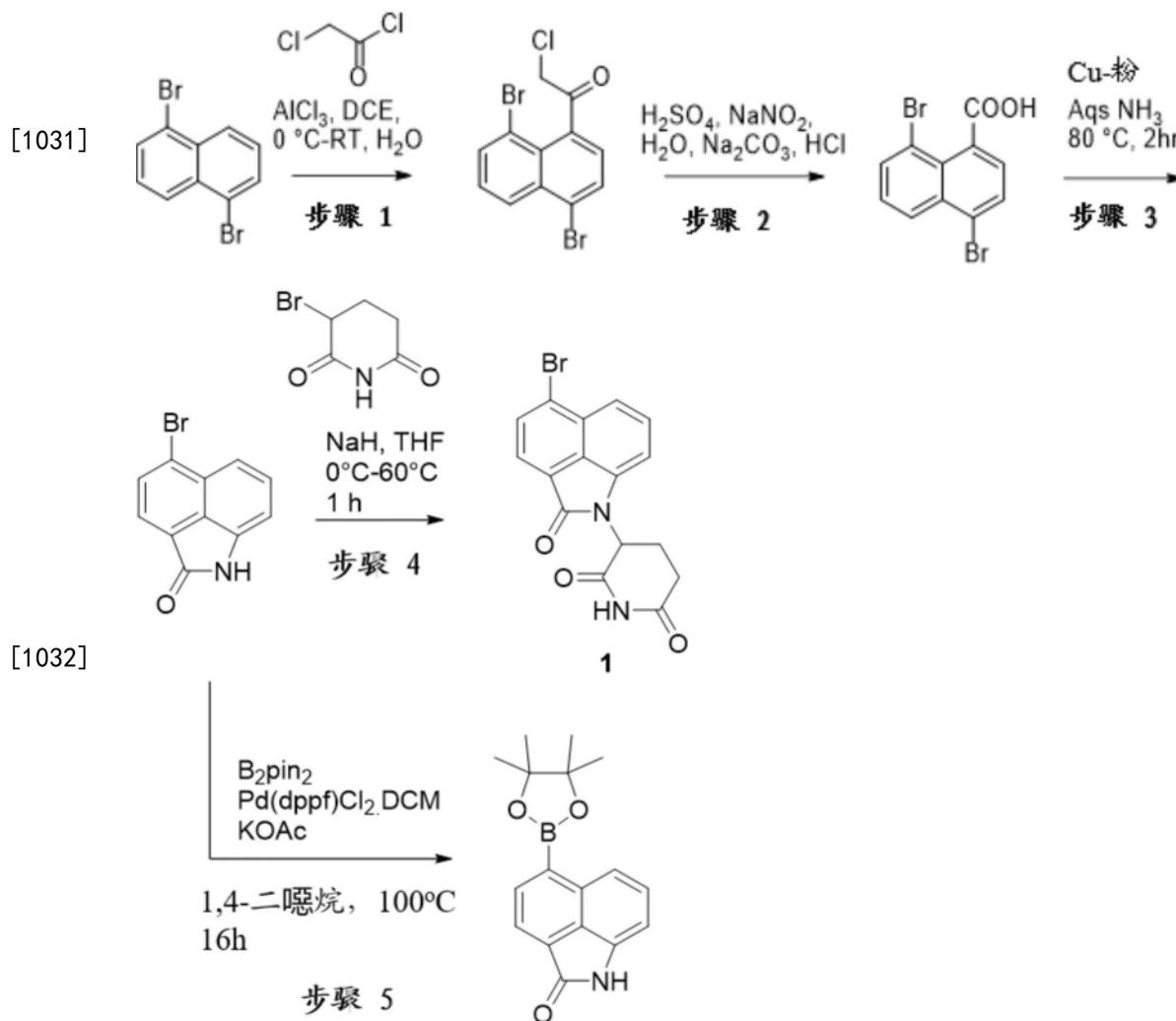
[1028]



[1029] 在一些方面,可以根据通用合成方案8中提供的途径合成式1化合物。在步骤1中,

在升高的温度下,在钯预催化剂(例如, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 Pd_2dba_3 或另一种适用于钯催化的羰基化的钯催化剂)、碱(例如,三乙胺、二异丙基乙胺或另一种适用于钯催化的羰基化的碱)、CO气体和配体(例如,XantPhos、 PCy_3 或另一种适用于钯催化的羰基化的配体)的存在下使中间体1与中间体2在有机溶剂(例如,DMF)中反应得到3。

[1030] 实施例1.化合物1和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并[cd]吡啶-2(1H)-酮



[1033] 步骤1:合成2-氯-1-(4,8-二溴萘-1-基)乙-1-酮:将搅拌中的1,5-二溴萘(162g, 566.51mmol)的DCE(2000mL)溶液冷却至0℃并滴加2-氯乙酰氯(83.18g, 736.46mmol, 58.57mL)。将所得溶液在0℃下搅拌15分钟,随后分批添加无水氯化铝(98.20g, 736.46mmol, 40.25mL)。然后将所得反应混合物缓慢温热至室温并搅拌16小时。完成后(通过TLC监测),将反应混合物倒入冰冷的水中并用DCM萃取(两次)。将合并的有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱法(100-200二氧化硅;梯度:己烷中0-5%EtOAc)纯化,得到灰白色固体状2-氯-1-(4,8-二溴-1-萘基)乙烯酮(150g, 390mmol)。产率:69%。 ^1H NMR (d_6 -DMSO, 400MHZ) δ 8.36 (dd, $J=8.48, 0.72\text{Hz}$, 1H), 8.11-8.07 (m, 2H), 7.69 (t, $J=8.04\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.05 (s, 2H);

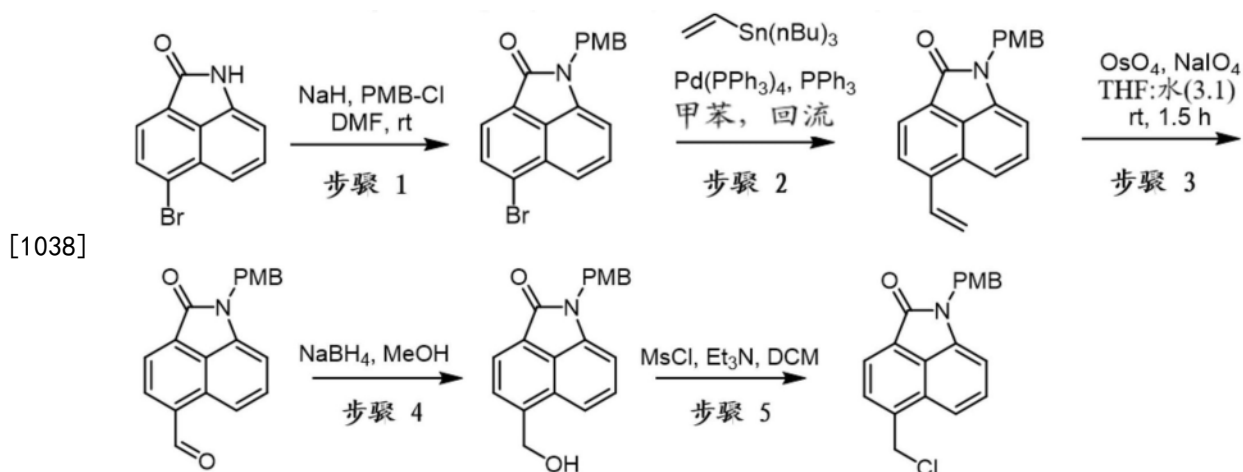
[1034] 步骤2:合成4,8-二溴-1-萘甲酸:室温下向搅拌中的2-氯-1-(4,8-二溴-1-萘基)乙烯酮(151g, 416.62mmol)的硫酸(1.8L)溶液中添加亚硝酸钠(30.27g, 438.75mmol),并将

所得反应混合物在65℃下搅拌45分钟。完成后(通过TLC监测),将反应混合物倒入冷水(2升)中并滤出所得固体。将由此得到的固体添加到10%碳酸钠溶液(4升)中并在室温下搅拌30分钟。将混合物过滤;在剧烈搅拌下将滤液用浓HCl小心酸化并再次过滤以除去不溶性杂质。然后将滤液(水性)用乙酸乙酯萃取(两次)。将合并的有机萃取物进一步用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并减压浓缩,得到浅棕色固体状4,8-二溴萘-1-甲酸(110g,299mmol)。产率:72%。¹H NMR (d⁶-DMSO,400MHZ) δ13.48 (br s,1H),8.33 (d,J=8.36Hz,1H),8.09 (d,J=7.4Hz,1H),8.01 (d,J=7.72Hz,1H),7.65 (t,J=8.0Hz,1H),7.59 (d,J=7.72Hz,1H);LC MS [M-H]⁻328.90。

[1035] 步骤3:合成5-溴苯并[cd]吡啶-2(1H)-酮:向搅拌中的4,8-二溴萘-1-甲酸(65g,196.99mmol)在氨水(700mL)中的悬浮液中添加铜粉(3.25g,51.22mmol),并将所得反应混合物在80℃搅拌2小时。完成后(通过TLC监测),将反应混合物倒入冰冷却的水中,并在剧烈搅拌下用浓HCl (pH~2)缓慢酸化。将得到的黄色沉淀滤出,并进一步减压干燥,得到棕色固体状5-溴-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮(39g,151.68mmol)。产率:77%。¹H NMR (d⁶-DMSO,400MHZ) δ10.88 (s,1H),8.05 (d,J=7.44Hz,1H),7.88 (d,J=7.4Hz,1H),7.61 (t,J=7.8Hz,1H),7.53 (d,J=8.56Hz,1H),7.04 (d,J=7.0Hz,1H);LC MS [M+H]⁺248.2,250.1。

[1036] 步骤4:合成3-(5-溴-2-氧代苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物1):向5-溴-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮(25g,100.78mmol)在干燥THF(250mL)中的悬浮液分批添加氢氧化钠(在矿物油中的60%分散体)(38.61g,1.01mol),同时保持温度低于5℃。一旦添加结束,将所得混合物缓慢温热至室温并搅拌15分钟。将反应混合物再次冷却至0℃并分批添加3-溴哌啶-2,6-二酮(96.75g,503.88mmol)。将所得反应混合物在70℃下加热1小时。完成后(通过TLC监测),将反应混合物缓慢倒入碎冰中并用乙酸乙酯(x3)萃取。将合并的有机萃取物用硫酸钠干燥并减压浓缩。将由此得到的粗产物用乙醚和戊烷研磨,得到浅黄色固体状所需化合物3-(5-溴-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基)哌啶-2,6-二酮(16g,34.27mmol)。产率:34%。¹H NMR (d⁶-DMSO,400MHZ) δ11.14 (s,1H),8.12 (d,J=7.48Hz,1H),7.99 (d,J=7.44Hz,1H),7.72-7.62 (m,2H),7.26 (d,J=6.92Hz,1H),5.46 (dd,J=12.84,5.28Hz,1H),2.99-2.90 (m,1H),2.81-2.63 (m,2H),2.12-2.07 (m,1H);LC MS [M+H]⁺359.07,361.02。

[1037] 步骤5:合成5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并[cd]吡啶-2(1H)-酮:向搅拌中的5-溴-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮(200mg,806μmol,1eq)的1,4-二噁烷(10mL)溶液中添加双(频哪醇合)二硼(307mg,1.21mmol,1.5eq),然后添加充分干燥的乙酸钾(237mg,2.42mmol,3eq)。将所得反应混合物用氩气充分脱气15分钟。然后添加Pd(dppf)Cl₂·DCM(66mg,81μmol,0.1eq)并将反应混合物在100℃加热16小时。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物冷却至室温并通过硅藻土垫过滤,用EtOAc洗涤。然后将合并的滤液用冷水洗涤,经硫酸钠干燥并减压浓缩,得到粗制5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮(200mg,406μmol,60%纯度),为粗制棕色胶状物,其不经进一步纯化即使用。收率35%。LC MS [M+H]⁺296.2。实施例2.5-氯甲基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮



[1039] 步骤1:合成5-溴-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮:在0℃下向搅拌中的5-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(50.0g, 201.532mmol)的DMF(150mL)溶液中添加氢化钠(在矿物油中的60%分散体)(7.255g, 302.297mmol),并将反应混合物在相同温度搅拌30分钟。然后添加4-甲氧基苄基氯(32.806mL, 241.8mmol)并将反应混合物缓慢温热至室温,再搅拌30分钟。反应完成后(通过TLC监测),将反应物料用碎冰淬灭并用EtOAc萃取。将有机萃取物进一步用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。通过柱色谱法(100-200二氧化硅;梯度:DCM中0-1%EtOAc)纯化,得到黄色固体状5-溴-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(66g, 179.36mmol)。产率89%。 ^1H NMR (d^6 -DMSO, 400MHz) δ 8.09(d, $J=7.44\text{Hz}$, 1H), 7.98(d, $J=7.44\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.56(m, 2H), 7.32(d, $J=8.56\text{Hz}$, 2H), 7.19(d, $J=6.96\text{Hz}$, 1H), 6.87(d, $J=8.56\text{Hz}$, 2H), 5.03(s, 2H), 3.69(s, 3H); LC MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367.80, 369.84。

[1040] 步骤2:合成1-(4-甲氧基-苄基)-5-乙烯基-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮:向搅拌中的5-溴-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(66g, 179.348mmol)的甲苯(800mL)溶液中通入氩气20分钟。添加三丁基乙烯基锡(55.037mL, 188.315mmol)、三苯基膦(2.352g, 8.967mmol)和四(三苯基膦)钯(10.363g, 8.967mmol),并将反应混合物在110℃加热16小时。反应完成后(通过TLC监测),减压下蒸发溶剂,并将由此所得粗品通过柱色谱法(100-200二氧化硅;梯度:己烷中0-20%EtOAc)纯化,得到黄色固体状1-(4-甲氧基-苄基)-5-乙烯基-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(45g, 141.68mmol)。产率79%。 ^1H NMR (d^6 -DMSO, 400MHz) δ 8.07-8.03(m, 2H), 7.85(d, $J=8.64\text{Hz}$, 1H), 7.59-7.49(m, 2H), 7.31(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.12(d, $J=7.12\text{Hz}$, 1H), 6.87(d, $J=8.56\text{Hz}$, 2H), 6.15(d, $J=17.44\text{Hz}$, 1H), 5.66(d, $J=11.16\text{Hz}$, 1H), 3.69(s, 3H); LC MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316.02

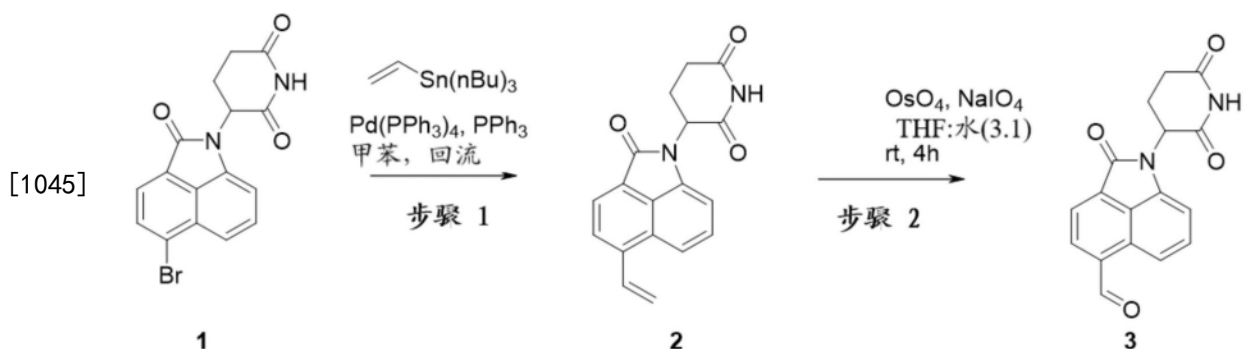
[1041] 步骤3:合成1-(4-甲氧基-苄基)-2-氧代-1,2-二氢-苯并[cd]吲哚-5-甲醛:向搅拌中的1-(4-甲氧基-苄基)-5-乙烯基-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(45g, 112.5mmol)的水(100mL)和THF(300mL)溶液中添加4%OsO₄的水溶液(572mg, 507.35 μ mol, 14.3mL),并将反应混合物在室温下搅拌20分钟,然后添加高碘酸钠(60.157g, 281.25mmol)。然后将所得反应混合物在室温下搅拌1小时。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物通过硅藻土床过滤并用THF和EtOAc洗涤。然后将收集的滤液经硫酸钠干燥并减压浓缩,得到棕色固体状1-(4-甲氧基-苄基)-2-氧代-1,2-二氢-苯并[cd]吲哚-5-甲醛(28g, 87.75mmol)。产率:78%。 ^1H NMR (d^6 -DMSO, 400MHz) δ 10.48(s, 1H), 8.41(d, $J=7.12\text{Hz}$, 1H), 8.37(d, $J=8.64\text{Hz}$, 1H), 8.27(d, $J=7.08\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.61(m, 1H), 7.33(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.18(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H),

6.88 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.69 (s, 3H); LC MS $[M+H]^+$ 317.98

[1042] 步骤4: 合成5-羟甲基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮: 在0℃下, 向搅拌中的1-(4-甲氧基-苄基)-2-氧代-1,2-二氢-苯并[cd]吡啶-5-甲醛(28g, 88.324mmol)的甲醇(250mL)溶液中缓慢添加硼氢化钠(10.024g, 264.984mmol), 并将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。完成后(通过TLC监测), 将反应物质在减压下浓缩并缓慢倒入碎冰中。将形成的固体沉淀滤出并在减压下适当干燥。通过柱色谱法(100-200二氧化硅; 梯度: DCM中0-5% MeOH)纯化, 得到黄色固体状5-羟甲基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮(22g, 68.89mmol)。产率78%。 ^1H NMR (d_6 -DMSO, 400MHz) δ 8.05 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J=7.12\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.48\text{Hz}$, 1H), 7.47 (t, $J=7.84\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=8.48\text{Hz}$, 2H), 7.09 (d, $J=7.12\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=8.56\text{Hz}$, 2H), 5.53 (t, $J=5.52\text{Hz}$, 1H), 5.05-5.02 (m, 4H), 3.69 (s, 3H); LC MS $[M+H]^+$ 319.8

[1043] 步骤5: 合成5-氯甲基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮: 在0℃下, 向搅拌中的5-羟甲基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮(22g, 68.966mmol)在DCM(350mL)中的悬浮液中添加 Et_3N (28.837mL, 206.897mmol)和甲磺酰氯(206.897mmol, 16.015mL), 并将所得反应混合物在室温搅拌16小时。完成后(通过TLC监测), 将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到黄色固体状5-氯甲基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮(19g, 56.55mmol)。产率: 82%。 ^1H NMR (d_6 -DMSO, 400MHz) δ 8.07 (d, $J=7.12\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=7.16\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.55 (t, $J=7.88\text{Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.13 (d, $J=7.16\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 5.30 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.69 (s, 3H);

[1044] 实施例3. 合成3-(2-氧代-5-乙基-苄并[cd]吡啶-1-基)哌啶-2,6-二酮(化合物2) 1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苄并[cd]吡啶-5-甲醛(化合物3)

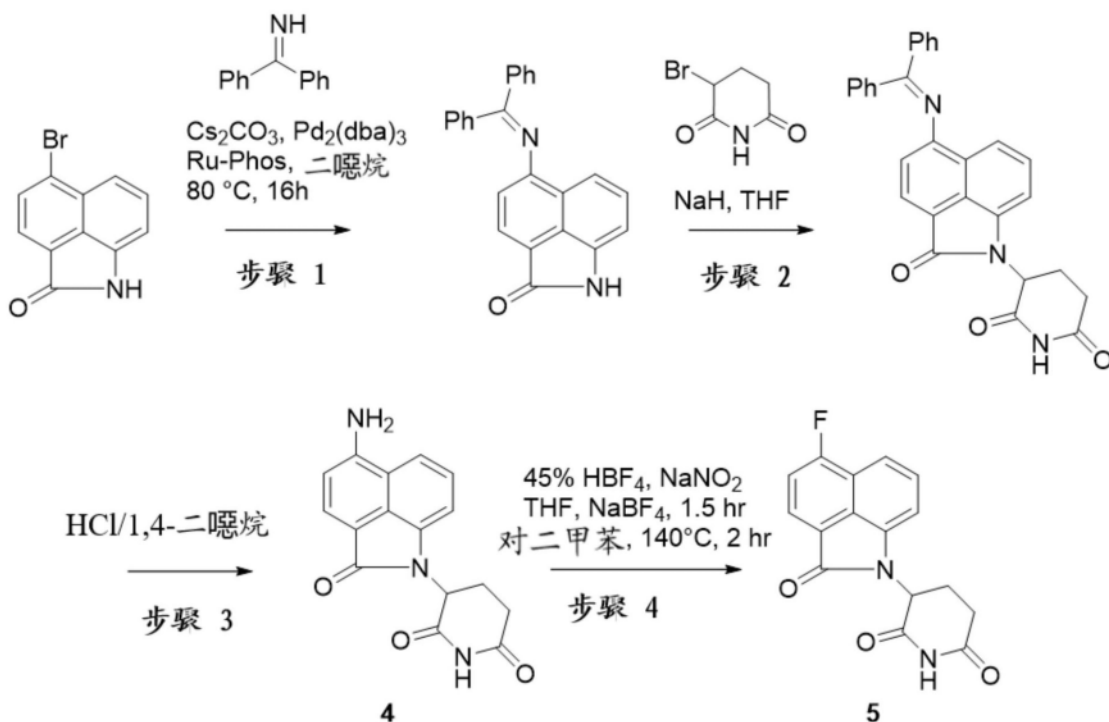


[1046] 步骤1: 合成3-(2-氧代-5-乙基-苄并[cd]吡啶-1-基)哌啶-2,6-二酮(化合物2): 向搅拌中的3-(5-溴-2-氧代-苄并[cd]吡啶-1-基)哌啶-2,6-二酮(20g, 55.68mmol)的甲苯(500mL)溶液中吹扫氩气20分钟。添加三丁基乙基锡(22.95g, 72.39mmol, 21.06mL)、三苯基膦(730.26mg, 2.78mmol)和四(三苯基膦)钯(3.22g, 2.78mmol), 并将反应混合物在110℃加热16小时。反应完成后(通过TLC监测), 在减压下蒸发溶剂, 并将粗品通过柱色谱法(100-200二氧化硅; 梯度: DCM中0-10% MeOH)纯化, 得到黄色固体状3-(2-氧代-5-乙基-苄并[cd]吡啶-1-基)哌啶-2,6-二酮(14.3g, 32.85mmol)。产率59%。LC MS $[M+H]^+$ 307.2

[1047] 步骤2: 合成1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苄并[cd]吡啶-5-甲醛: 向搅拌中的3-(2-氧代-5-乙基-苄并[cd]吡啶-1-基)哌啶-2,6-二酮(14g, 45.70mmol)的水(12mL)

和THF (36mL) 溶液添加4%OsO₄水溶液 (572mg, 507.35μmol, 2mL), 并将反应混合物在室温下搅拌20分钟, 然后添加高碘酸钠 (24.44g, 114.26mmol)。然后将所得反应混合物在室温下搅拌4小时。反应完成后 (通过TLC监测), 将反应混合物通过硅藻土床过滤, 用THF和DCM中20% IPA洗涤。然后将收集的滤液经硫酸钠干燥并减压浓缩。将由此获得的粗品通过柱色谱法 (100-200二氧化硅; 梯度: DCM中0-5% MeOH) 纯化, 得到黄色固体状1-(2,6-二氧代-3-吡啶基)-2-氧代-苯并[cd]吡啶-5-甲醛 (8g, 16.91mmol)。产率: 37%。¹HNMR (d6-DMSO, 400MHZ) δ 11.16 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.46-8.43 (m, 2H), 8.31-8.30 (m, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 5.48 (dd, J=12.48, 4.84Hz, 1H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.79-2.74 (m, 1H), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.13-2.08 (m, 1H); LC MS [M+H]⁺ 309.0。

[1048] 实施例4. 3-[5-(二苯亚甲基氨基)-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮 (化合物4), 3-(5-氨基-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基)哌啶-2,6-二酮 (化合物4), 和3-(5-氟-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基)哌啶-2,6-二酮 (化合物5)



[1050] 步骤1: 合成5-(二苯亚甲基氨基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮: 向搅拌中的5-溴-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮 (25g, 100.78mmol)、二苯甲酮亚胺 (36.53g, 201.55mmol, 33.82mL) 的甲苯 (1500mL) 溶液中添加叔丁醇钠 (29.05g, 302.33mmol), 并将所得反应混合物用氩气脱气10分钟。然后添加 (5-二苯基膦基-9,9-二甲基-咕吨-4-基)-二苯基-膦 (11.66g, 20.16mmol) 和 (1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮钯 (9.23g, 10.08mmol), 并将反应混合物在80°C加热16小时。反应完成后 (通过TLC和LCMS监测), 将反应混合物用冷水稀释, 用EtOAc (x2) 萃取。然后将粗提取物经硫酸钠干燥并减压浓缩。将由此得到的粗品通过柱色谱法 (100-200二氧化硅; 梯度: 己烷中0-20% EtOAc) 纯化, 得到黄色固体状5-(二苯亚甲基氨基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮 (20g, 41.31mmol)。产率: 41%。LC MS [M+H]⁺ 349.40。

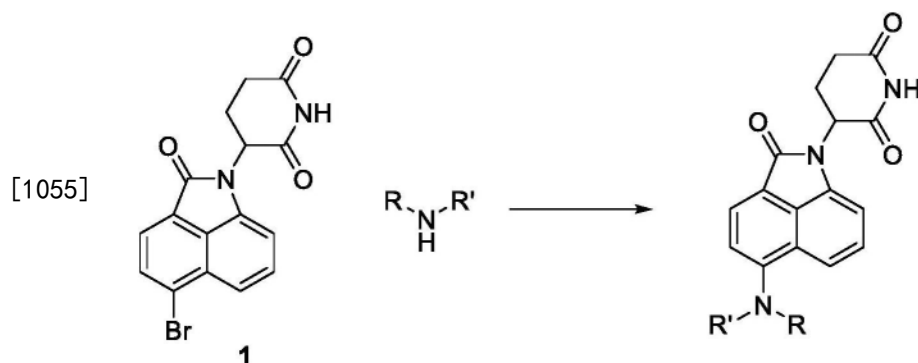
[1051] 步骤2: 合成3-[5-(二苯亚甲基氨基)-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮 (化合物4): 在0°C下, 向搅拌中的5-(二苯亚甲基氨基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮 (10g, 28.70mmol) 在THF (100mL) 中的悬浮液中分批添加氢化钠 (矿物油中的60%分散体)

(16.50g, 430.54mmol)。添加完成后,将反应混合物缓慢温热至室温并搅拌1小时。将反应混合物再次冷却至0℃并分批添加3-溴-戊二酰亚胺(33.07g, 172.22mmol)。将反应混合物再次温热至室温并在70℃加热4小时。完成后(通过TLC监测),将反应混合物缓慢倒入碎冰中。将水性部分用乙酸乙酯(x3)萃取并将合并的有机层分离,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将由此得到的粗产物用二乙基醚和戊烷研磨,得到黄色固体状所需化合物3-[5-(二苯亚甲基氨基)-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(10g, 21.81mmol)。产率:76%。LC MS $[M+H]^+$ 460.0。

[1052] 步骤3:合成3-(5-氨基-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基)哌啶-2,6-二酮(化合物4):向搅拌中的3-[5-(二苯亚甲基氨基)-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(10g, 21.76mmol)的THF(100mL)溶液中添加15mL HCl水溶液(2N),并将所得反应混合物在室温搅拌2小时。完成后(通过TLC监测),将反应混合物浓缩至干,并添加20mL的1,4-二噁烷(4N)中的HCl,并将反应搅拌30分钟。将反应混合物再次浓缩至干并用乙醚研磨以除去杂质。然后将粗品用饱和碳酸氢钠溶液碱化并用30%EtOAc/己烷洗涤。将在水层和有机层的连接处发现的不溶性物质滤出并适当干燥,得到黄色固体状所需化合物3-(5-氨基-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基)哌啶-2,6-二酮(5.5g, 18.71mmol)。产率:86%。 ^1H NMR (d_6 -DMSO, 400MHz) δ 11.03 (s, 1H), 7.78 (d, $J=8.52$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=7.88$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J=7.86$ Hz, 1H), 7.13 (br s, 2H), 6.98 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=7.88$ Hz, 1H), 5.34 (dd, $J=12.64$, 5.2Hz, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 1H); LC MS $[M+H]^+$ 296.2。

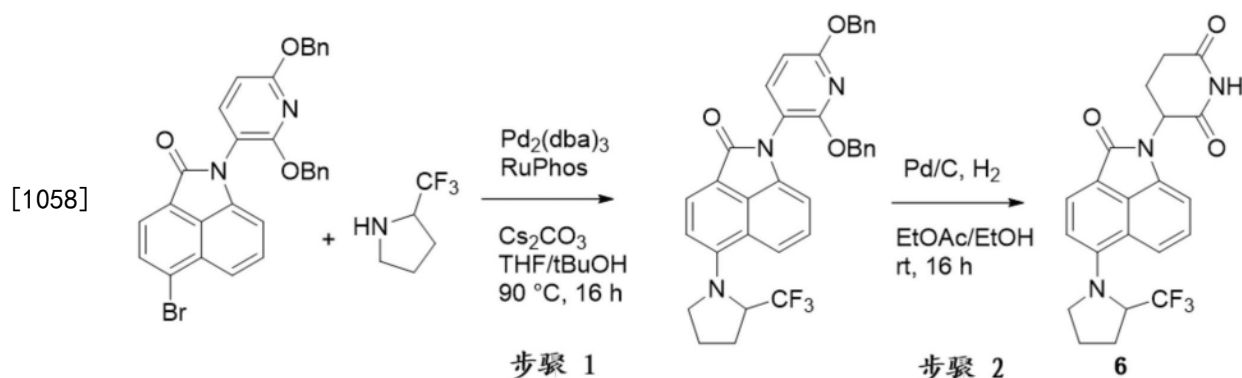
[1053] 步骤4:合成3-(5-氟-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基)哌啶-2,6-二酮(化合物5):在0℃下向搅拌中的3-(5-氨基-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基)哌啶-2,6-二酮(4g, 13.55mmol)的THF(8mL)溶液添加48%三氟硼烷氢氟酸盐(1.19g, 13.55mmol, 40mL),然后添加亚硝酸钠(2.80g, 40.64mmol, 1.29mL)的水(4mL)溶液。添加结束后,将反应混合物在该温度搅拌1小时,然后添加四氟硼酸钠(7.44g, 67.73mmol, 3.01mL)。然后将所得反应混合物温热至室温并滤出。将收集的固体进一步用乙醚洗涤并在高真空下干燥,得到相应的重氮盐,为棕色固体。然后将所得固体悬浮于对二甲苯(50mL)中并在140℃下加热2小时。完成后(通过TLC监测),将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将由此得到的粗品通过柱色谱法(100-200二氧化硅;梯度:己烷中0-15%EtOAc)纯化,得到黄色固体状3-(5-氟-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基)哌啶-2,6-二酮(2.2g, 7.18mmol)。产率:53%。 ^1H NMR (d_6 -DMSO, 400MHz) δ 11.14 (s, 1H), 8.15-8.12 (m, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.26 (d, $J=7.08$ Hz, 1H), 5.46 (dd, $J=12.84$, 5.2Hz, 1H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.13-2.12 (m, 1H); LC MS $[M+H]^+$ 299.0

[1054] 实施例5.含胺的三环戊二酰亚胺化合物的一般程序:



[1056] 将3-(5-溴-2-氧代苯并[cd]咪唑-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物1)偶联至适当的胺。分离和纯化步骤提供胺取代的化合物,例如化合物7-化合物16。

[1057] 实施例6:3-(2-氧代-5-((2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)苯并[cd]咪唑-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物6)



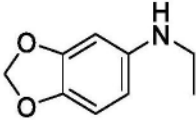
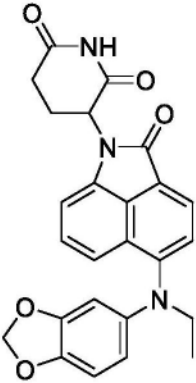
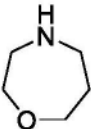
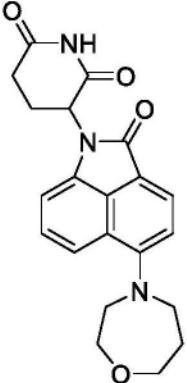
[1059] 步骤1:合成1-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-5-(2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)苯并[cd]咪唑-2(1H)-酮:向1-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-5-溴苯并[cd]咪唑-2(1H)-酮(200mg, 372 μ mol, 1eq)的搅拌溶液添加THF/tBuOH(4mL, 1:1, 0.093M)中的胺2-(三氟甲基)吡咯烷(51mg, 372 μ mol, 1eq)、Cs₂CO₃(242mg, 744 μ mol, 2eq)、Pd₂(dba)₃(34mg, 37 μ mol, 0.1eq)和RuPhos(34mg, 74 μ mol, 0.2eq)。然后将溶液用氩气脱气,然后将混合物加热至90 $^{\circ}$ C持续16小时。反应完成后,将混合物通过玻璃料过滤并用EtOAc洗涤。然后将滤液浓缩成粗残余物,将其通过**Combiflash**[®]正相柱层析用己烷中的0-100%EtOAc纯化,得到固体状1-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-5-[(2S)-2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]苯并[cd]咪唑-2-酮(100mg, 100 μ mol)。产率-27%。LC MS ES+[M+H]⁺596.2。

[1060] 步骤2:合成3-(2-氧代-5-(2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)苯并[cd]咪唑-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物6):向脱气的搅拌的固体1-(2,6-二苄氧基-3-吡啶基)-5-[(2S)-2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]苯并[cd]咪唑-2-酮(100mg, 100 μ mol, 1eq)的EtOAc/EtOH(10mL, 1:1, 0.02M)溶液中添加Pd/C(178mg, 10%干, 1mmol, 10eq),然后将氢气球连接至反应容器并将混合物在室温搅拌16小时。反应完成后,将混合物通过硅藻土垫过滤,然后将滤液浓缩为粗残余物,将其通过RP-HPLC纯化,得到产物3-(2-氧代-5-(2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)苯并[cd]咪唑-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(4mg, 9.5 μ mol)。产率-6%。LC MS ES+[M+H]⁺418.1。

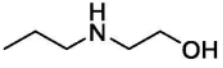
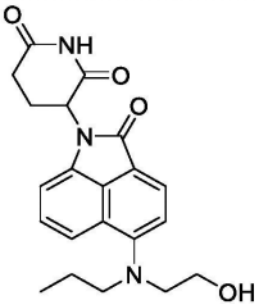
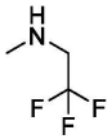
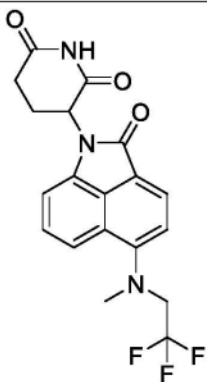
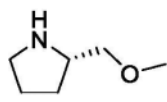
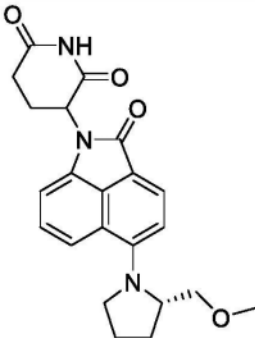
[1061] 使用与实施例6中所述用于制备3-(2-氧代-5-(2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)苯并[cd]咪唑-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物7)相同的程序,使用来自该表的合适的胺原料

制备化合物8-化合物16。

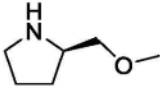
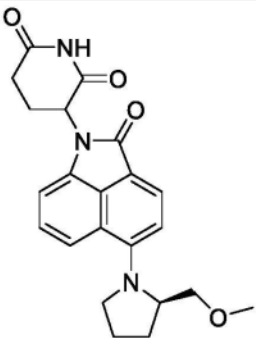
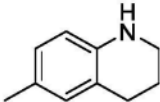
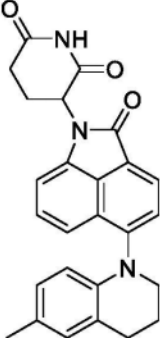
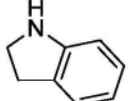
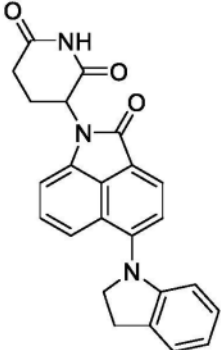
[1062]

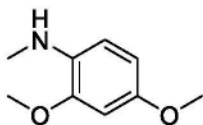
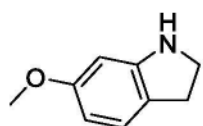
胺原料	化合物	LCMS
	 3-(5-(苯并[d][1,3] 二氧环戊烯 -5-基(乙基)氨基)-2-氧代苯并 [cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮 (化合物 7)	ES+ [M+H] ⁺ 444.2
	 3-(5-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-4- 基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)- 基)哌啶-2,6-二酮 (化合物 8)	ES+ [M+H] ⁺ 380.2

[1063]

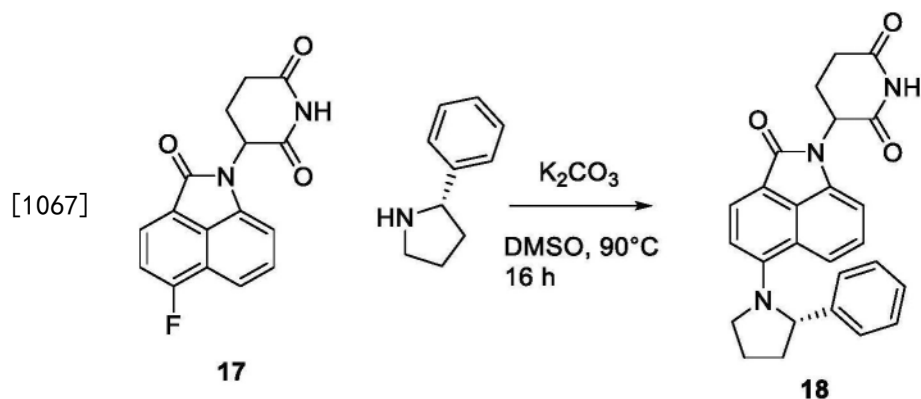
	 3-(5-((2-羟乙基)(丙基)氨基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)吡啶-2,6-二酮 (化合物 9)	ES+ [M+H]⁺ 382.2
	 3-(5-(甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)吡啶-2,6-二酮 (化合物 10)	ES+ [M+H]⁺ 392.2
	 3-(5-((S)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)吡啶-2,6-二酮 (化合物 11)	ES+ [M+H]⁺ 394.3

[1064]

	 3-(5-((<i>R</i>)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)-2-氧代苯并[<i>cd</i>]吲哚-1(2<i>H</i>)-基)哌啶-2,6-二酮 (化合物 12)	ES+ [M+H] ⁺ 394.1
	 3-(5-(6-甲基-3,4-二氢喹啉-1(2<i>H</i>)-基)-2-氧代苯并[<i>cd</i>]吲哚-1(2<i>H</i>)-基)哌啶-2,6-二酮 (化合物 13)	ES+ [M+H] ⁺ 426.0
	 ES+ [M+H]⁺ 398.0	

	3-(5-(二氢吲哚-1-基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮 (化合物 14)	
[1065]	 3-(5-((2,4-二甲氧基苯基)(甲基氨基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮 (化合物 15)	ES+ [M+H]⁺ 446.4
	 3-(5-(6-甲氧基二氢吲哚-1-基)-2-氧代苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮 (化合物 16)	ES+ [M+H]⁺ 428.1

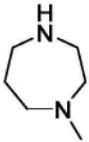
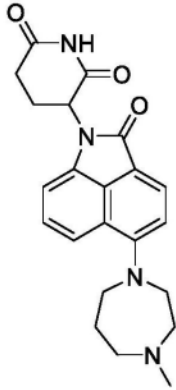
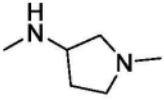
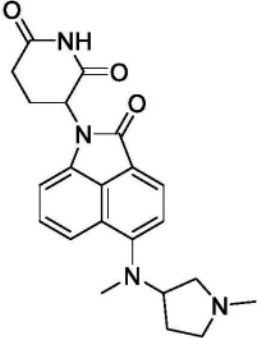
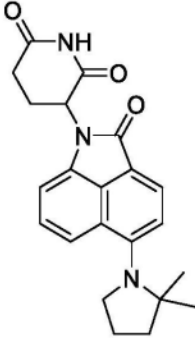
[1066] 实施例7.3- (2-氧代-5-((S)-2-苯基吡咯烷-1-基)苯并[cd]吲哚-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物18)



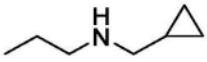
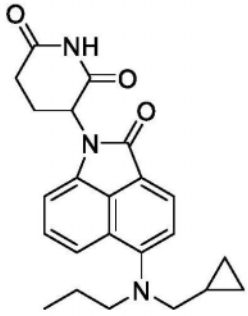
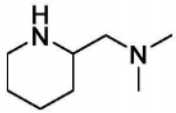
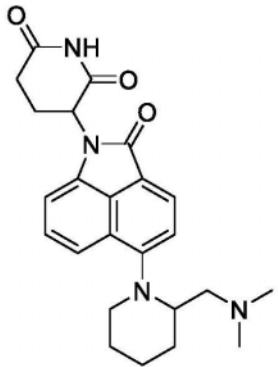
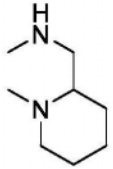
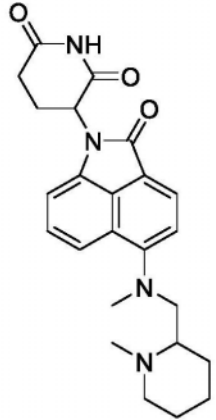
[1068] 向搅拌中的3-(5-氟-2-氧代苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物17)(50mg, 167 μ mol, 1eq)和(2S)-2-苯基吡咯烷胺(25mg, 167 μ mol, 1eq)的DMSO(0.08M)溶液中添加碳酸钾(46mg, 335 μ mol, 2eq),然后将反应混合物用氩脱气并在90 $^{\circ}$ C搅拌16小时。通过LCMS监测反应。反应完成后,将反应混合物滤出并将滤液浓缩成粗残余物。将由此得到的粗品通过**Combiflash**[®]正相柱层析用己烷中0-100%EtOAc纯化,得到固体状产物3-(2-氧代-5-((S)-2-苯基吡咯烷-1-基)苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(18mg, 42 μ mol)。产率:43%。LC MS ES+ $[M+H]^+$ 426.2。

[1069] 使用与实施例7中所述用于制备3-(2-氧代-5-((S)-2-苯基吡咯烷-1-基)苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物18)相同的程序,使用来自该表的合适的胺原料制备化合物19-化合物25。

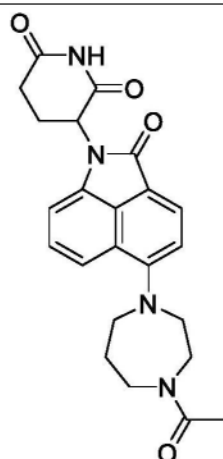
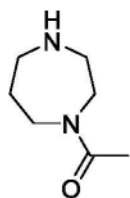
[1070]

胺原料	产物	LCMS
	 3-(5-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-氧代苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)吡啶-2,6-二酮 (化合物 19)	ES+ [M+H]⁺ 393.1
	 3-(5-(甲基(1-甲基吡咯烷-3-基)氨基)-2-氧代苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)吡啶-2,6-二酮 (化合物 20)	ES+ [M+H]⁺ 393.1
	 3-(5-(2,2-二甲基吡咯烷-1-基)-2-氧代苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)吡啶-2,6-二酮 (化合物 21)	ES+ [M+H]⁺ 378.1

[1071]

	 3-(5-((环丙基甲基)(丙基)氨基)-2-氧代苯并[<i>cd</i>]吡啶-1(2<i>H</i>)-基)哌啶-2,6-二酮 (化合物 22)	ES+ [M+H]⁺ 392.1
	 3-(5-(2-((二甲基氨基)甲基)哌啶-1-基)-2-氧代苯并[<i>cd</i>]吡啶-1(2<i>H</i>)-基)哌啶-2,6-二酮 (化合物 23)	ES+ [M+H]⁺ 421.3
	 3-(5-(甲基((1-甲基哌啶-2-基)甲基)氨基)-2-氧代苯并[<i>cd</i>]吡啶-1(2<i>H</i>)-基)哌啶-2,6-二酮 (化合物 24)	ES+ [M+H]⁺ 421.5

[1072]

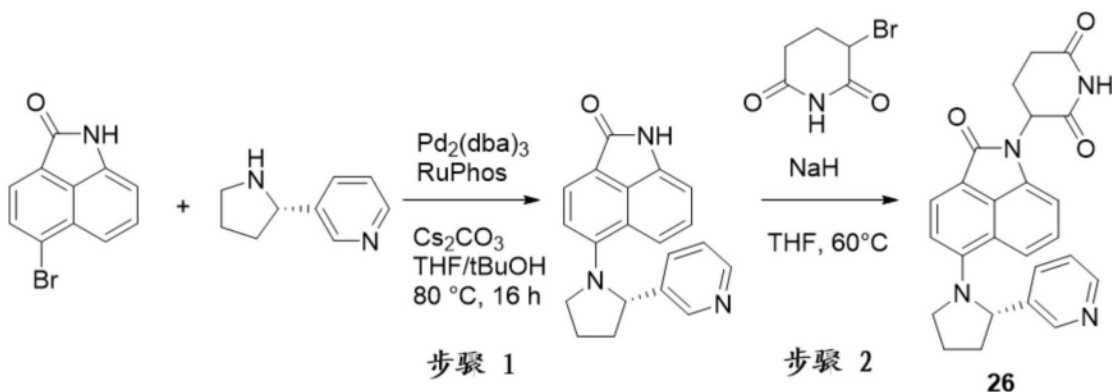


3-(5-(4-乙酰基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-氧代苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮 (化合物 25)

ES+ [M+H]⁺
421.2

[1073] 实施例8.3- (2-氧代-5- (2- (吡啶-3-基) 吡咯烷-1-基) 苯并[cd]吡啶-1 (2H) -基) 哌啶-2,6-二酮(化合物26)

[1074]

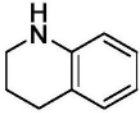
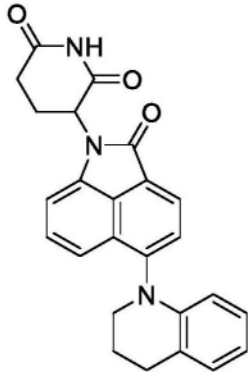


[1075] 步骤1:合成(S)-5-(2-(吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)苯并[cd]吡啶-2(1H)-酮:向搅拌中的5-溴苯并[cd]吡啶-2(1H)-酮(200mg, 806 μ mol, 1eq)溶液添加THF/tBuOH(4mL, 1:1, 0.093M)中的3-吡咯烷-2-基吡啶(119mg, 806 μ mol, 1eq)、Cs₂CO₃(525mg, 1.61mmol, 2eq)、Pd₂(dba)₃(74mg, 81 μ mol, 0.1eq)和RuPhos(75mg, 161 μ mol, 0.2eq)。然后将溶液用氩气脱气,然后将混合物加热至90℃持续16小时。反应完成后,将混合物通过玻璃料过滤并用EtOAc洗涤。然后将滤液浓缩为粗残余物,将其通过 **Combiflash**® 正相柱层析用己烷中0-100% EtOAc纯化,得到固体状5-[2-(3-吡啶基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮(90mg, 241 μ mol)。产率:30%。LC MS ES+[M+H]⁺316.1。

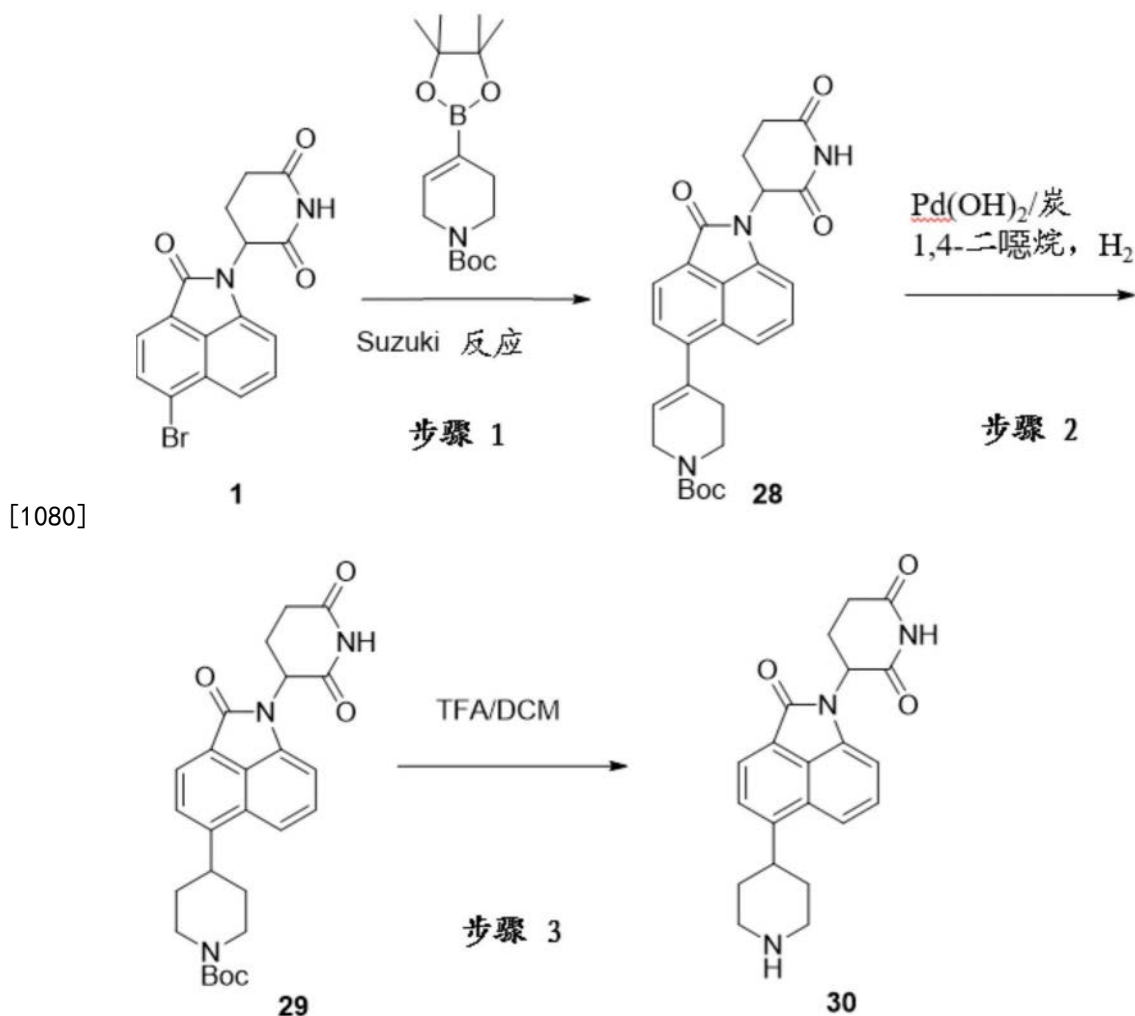
[1076] 步骤2:合成3-(2-氧代-5-(2-(吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物26):向冷却的5-[2-(3-吡啶基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮(45mg, 142 μ mol, 1eq)的THF(10mL, 0.01M)溶液中分批添加NaH(54mg, 1.43mmol, 60%油分散体, 10eq),同时保持温度低于5℃。添加完成后,将混合物在室温下再搅拌15分钟,然后将混合物再次冷却至0℃并添加3-溴-哌啶-2,6-二酮(137mg, 713 μ mol, 5eq)。将混合物加热至70℃持续1小时。反应完成后,将混合物冷却至0℃并用冰水淬灭。然后用EtOAc

(3x) 萃取混合物。将合并的有机层分离,经硫酸钠干燥并浓缩,得到粗残余物,将其通过RP-HPLC纯化,得到固体状3-[2-氧代-5-(2-(3-吡啶基)吡咯烷-1-基)苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(5.1mg,12 μ mol)。产率:8%。LC MS ES+[M+H]⁺427.2.

[1077] 使用与实施例8中所述用于制备3-(2-氧代-5-(2-(吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物26)相同的程序,使用表中的合适的胺原料制备化合物27。

胺原料	产物	LCMS
[1078] 	 3-(5-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-2-氧代苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮 (化合物 27)	ES+ [M+H]⁺ 412.4

[1079] 实施例9.4- (1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(化合物28), 4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物29)和3-(2-氧代-5-(哌啶-4-基)苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物30)



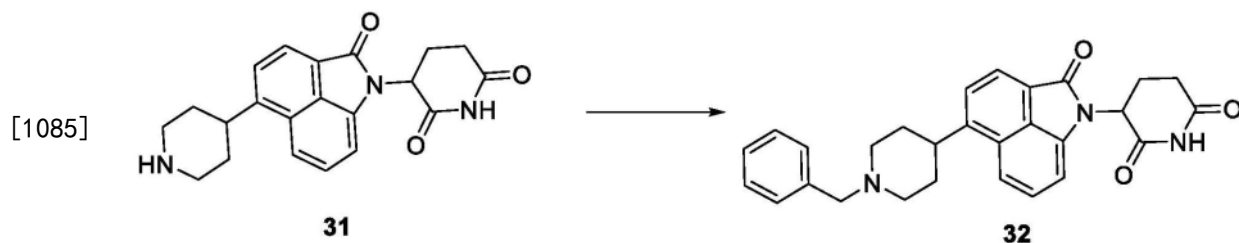
[1081] 步骤1:合成4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吡咯-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(化合物28):在25℃下向3-(5-溴-2-氧代-苯并[cd]吡咯-1-基)哌啶-2,6-二酮(化合物1)(200mg, 556.83 μmol)的DMF(3mL)溶液添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(206.61mg, 668.20 μmol)和氟化铯(126.87mg, 835.25 μmol , 30.79 μL),并将反应混合物用氮气脱气5分钟。添加环戊基(二苯基)磷烷二氯甲烷二氯化钯:铁(45.47mg, 55.68 μmol),并再次将反应混合物用氮气脱气5分钟。将反应混合物在80℃下搅拌10小时。通过LCMS监测反应,完成后,将反应混合物冷却至室温,然后倒在水(10mL)上,用乙酸乙酯(2X 10mL)萃取,用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。使用25g二氧化硅和己烷中0-100%乙酸乙酯作为洗脱液,将粗残余物通过快速色谱法纯化,得到黄色固体状4-[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吡咯-5-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸酯(化合物28)(105mg, 179.46 μmol , 32%产率)。通过 ^1H NMR和LCMS($m/z=462.0[\text{M}+\text{H}]$,纯度78%)证实所需产物。

[1082] 步骤2:合成4-[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吡咯-5-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物29):在室温和氮气气氛下向含有充分搅拌的4-[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吡咯-5-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(化合物28)(170mg, 368.36 μmol)的1,4-二噁烷(10mL)中的悬浮液的25mL单颈圆底烧瓶中添加氢氧化钯/炭,20wt.%50%水(103.46mg, 736.74 μmol)。将所得悬浮液在环境温度下在氢气气氛

(气囊)下搅拌16小时。通过TLC指示原料完全消耗之后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤并且将硅藻土床用1,4-二噁烷(10mL)和1:1EtOAc/DCM(20mL)洗涤。将合并的滤液减压浓缩以得到粗残余物,将其用Et₂O(2x15 mL)研磨,得到黄色固体状4-[1-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吡啶-5-基]哌啶-1-甲酸酯(化合物29)(155mg,238.56μmol,64%产率)。LCMS(ESI):m/z 408.3[M+H-^tBu]⁺。

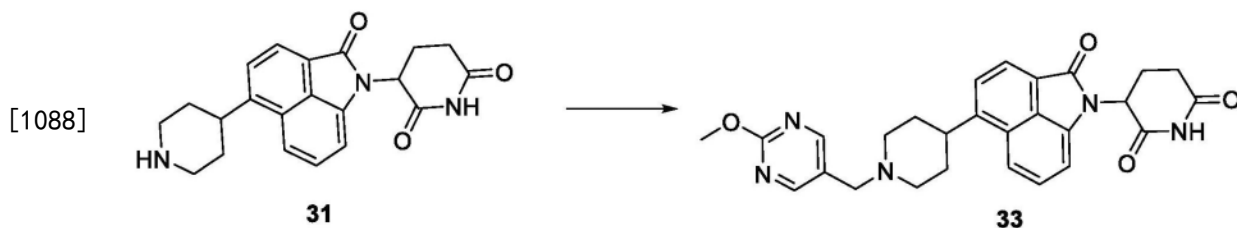
[1083] 步骤3:合成3-[2-氧代-5-(4-哌啶基)苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物30):在0℃下向搅拌中的4-[1-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吡啶-5-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物29)(0.140g,302.03μmol,000)的DCM(3mL)溶液中添加TFA(413.27mg,3.62mmol,279.23μL)。将反应混合物在25℃下搅拌2小时。通过LCMS/TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物减压浓缩。将粗产物用二乙基醚(20mL)研磨,得到浅黄色固体状3-[2-氧代-5-(4-哌啶基)苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物30)(0.1g,244.90μmol,81%收率)。通过LCMS证实形成的产物。

[1084] 实施例10:3-[5-(1-苄基-4-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物32):



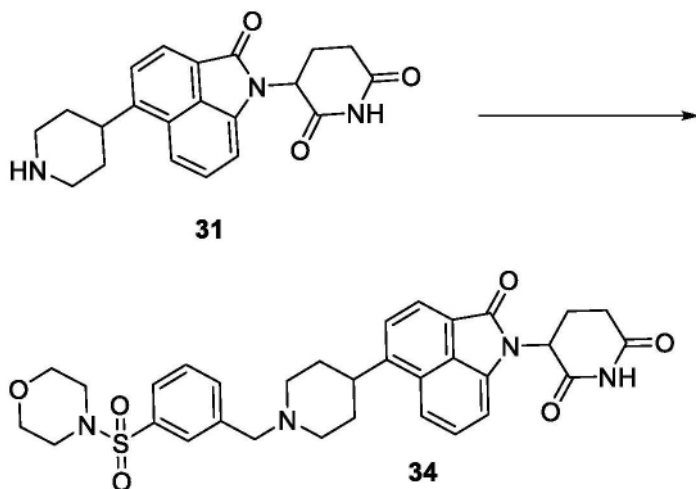
[1086] 向搅拌中的3-[2-氧代-5-(4-哌啶基)苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物31)(0.060g,150.05μmol)的THF(2mL)溶液中添加苯甲醛(15.92mg,150.05μmol),然后搅拌10分钟。之后,添加三乙胺(30.37mg,300.10μmol,41.83μL)并将反应混合物在室温搅拌30分钟。接着,添加氰基硼氢化钠(23.57mg,375.12μmol),并将反应混合物在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程,反应完成后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水洗涤。分离的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。用1-5%MeOH/DCM洗脱,并将粗化合物通过柱层析纯化,然后通过制备型HPLC纯化,得到黄色固体状3-[5-(1-苄基-4-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物32)(8mg,16.75μmol,11%产率)。¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆):δ11.11(s,1H),8.04-8.02(d,J=8Hz,1H),7.84-7.82(d,J=8Hz,1H),7.74-7.72(d,J=8Hz,1H),7.55-7.51(m,1H),7.35-7.25(m,5H),7.15-7.13(s,J=8Hz,1H),5.44-5.42(m,1H),3.56(s,2H),3.32-3.30(m,1H),3.02-2.97(m,3H),2.76-2.73(m,1H),2.66-2.63(m,1H),2.24-2.21(m,1H),2.07(m,1H),1.89-1.86(m,5H)。LC-MS:(ES⁺)=454.2[M+H]⁺。

[1087] 实施例11. 3-[5-[1-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基]-4-哌啶基]-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物33)



[1089] 向搅拌中的3-[2-氧代-5-(4-哌啶基)苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物31) (0.060g, 150.05 μ mol)的THF (2mL)溶液添加三乙胺(30.37mg, 300.10 μ mol, 41.83 μ L), 然后添加2-甲氧基嘧啶-5-甲醛(20.73mg, 150.05 μ mol)。将溶液搅拌30分钟。添加氰基硼氢化钠(23.57mg, 375.12 μ mol)并将反应在室温搅拌16小时。通过TLC监测反应进程, 并且反应完成后, 将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用盐水洗涤。分离的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。用1-5%MeOH/DCM洗脱, 将所得粗化合物通过柱层析纯化, 得到灰白色固体状3-[5-[1-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基]-4-哌啶基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物33) (10mg, 20.25 μ mol, 13%产率)。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.11 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.04-8.02 (d, J=8Hz, 1H), 7.85-7.82 (d, J=12Hz, 1H), 7.73-7.71 (d, J=8Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.15-7.13 (d, J=8Hz, 1H), 5.44-5.42 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.55-3.41 (m, 4H), 2.98-2.96 (m, 3H), 2.76-2.74 (m, 1H), 2.66-2.62 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 2H), 2.09-2.08 (m, 1H), 1.96-1.93 (m, 3H)。LC-MS: (ES⁺) = 486.2[M+H]⁺

[1090] 实施例12. 3-[5-[1-[(3-吗啉代磺酰基苯基)甲基]-4-哌啶基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物34)

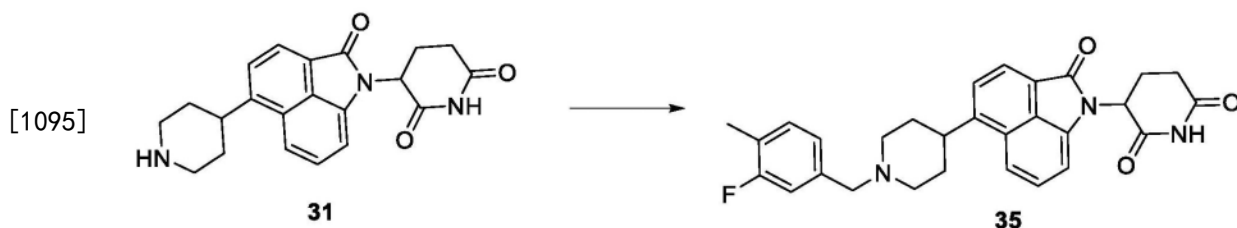


[1092] 向搅拌中的3-[2-氧代-5-(4-哌啶基)苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物31) (0.075g, 187.56 μ mol)的THF (5mL)溶液添加三乙胺(37.96mg, 375.12 μ mol, 52 μ L), 然后添加3-吗啉代磺酰基苯甲醛(47.88mg, 187.56 μ mol), 并将反应在室温搅拌30分钟。添加氰基硼氢化钠(29.47mg, 468.90 μ mol), 再继续搅拌16小时。通过TLC监测反应进程, 并且反应完成后, 将混合物溶于乙酸乙酯中。将溶液用碳酸氢钠洗涤, 然后用盐水洗涤。将有机层分离并用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过制备型HPLC层析法纯化以提供黄色固体状3-[5-[1-[(3-吗啉代磺酰基苯基)甲基]-4-哌啶基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物34) (32mg, 52.70 μ mol, 28%产率)。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.10 (s, 1H), 8.05-8.03 (d, J=8Hz, 1H), 7.85-7.82 (d, J=12Hz, 1H), 7.76-7.74 (m,

3H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.15-7.13 (d, J=8Hz, 1H), 5.45-5.41 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.44 (m, 1H), 2.99-2.97 (m, 3H), 2.91-2.87 (m, 4H), 2.77-2.76 (m, 1H), 2.66-2.63 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.88 (m, 4H).

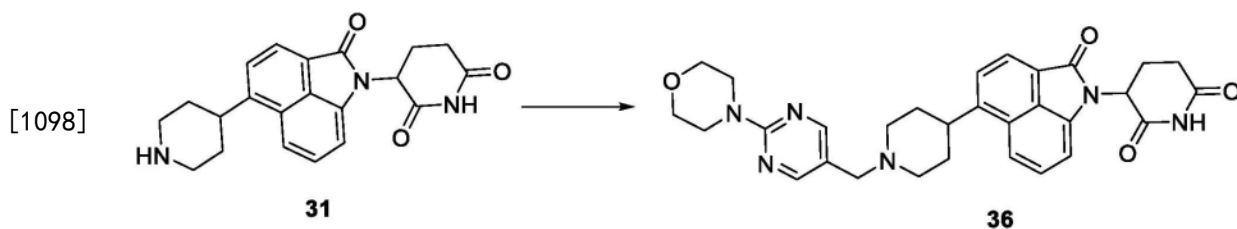
[1093] LC-MS: (ES+) = 603.2 [M+H]⁺

[1094] 实施例13. 3-[5-[1-[(3-氟-4-甲基-苯基)甲基]-4-哌啶基]-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物35)



[1096] 向搅拌中的3-[2-氧代-5-(4-哌啶基)苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物31) (75mg, 187.56 μ mol)的THF (2mL)溶液中添加3-氟-4-甲基-苯甲醛 (25.91mg, 187.56 μ mol, 22.93 μ L), 然后添加三乙胺 (37.96mg, 375.12 μ mol, 52 μ L)。然后将反应混合物在室温搅拌30分钟, 然后添加氰基硼氢化钠 (29.47mg, 468.90 μ mol), 并将反应混合物在室温再搅拌16小时。通过TLC监测反应进程, 反应完成后, 将混合物溶于乙酸乙酯, 用碳酸氢钠和盐水洗涤。将分离的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并在减压下浓缩以提供粗化合物, 将其通过柱层析 (1-5% 甲醇/DCM) 然后通过制备型HPLC纯化得到灰白色固体状3-[5-[1-[(3-氟-4-甲基-苯基)甲基]-4-哌啶基]-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物35) (6mg, 11.74 μ mol, 6%收率)。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.12 (s, 1H), 8.04-8.03 (d, J=4Hz, 1H), 7.84-7.82 (d, J=8Hz, 1H), 7.75-7.73 (d, J=8Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.15-7.07 (m, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.39-3.30 (m, 2H), 2.98-2.95 (m, 3H), 2.76-2.73 (m, 1H), 2.66-2.62 (m, 1H), 2.21 (m, 4H), 2.07 (m, 1H), 1.85 (m, 4H), 1.73 (m, 1H). LC-MS: (ES+) = 486.3 [M+H]⁺

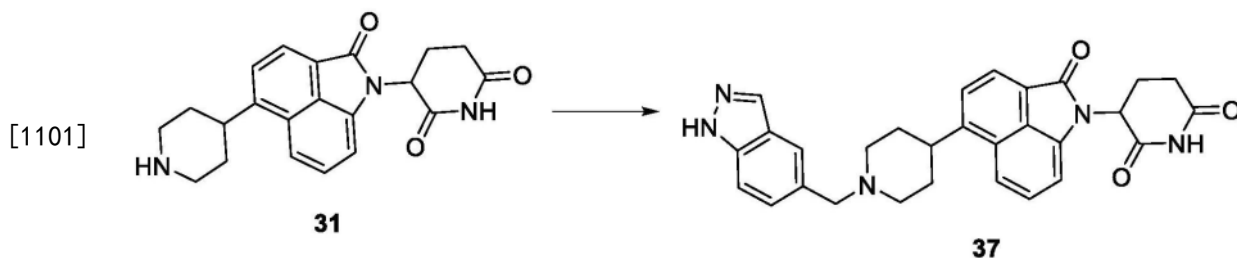
[1097] 实施例14. 3-[5-[1-[(2-吗啉代嘧啶-5-基)甲基]-4-哌啶基]-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物36)



[1099] 向搅拌中的3-[2-氧代-5-(4-哌啶基)苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物31) (0.075g, 187.56 μ mol)的THF (5mL)溶液中添加2-吗啉代嘧啶-5-甲醛 (36.24mg, 187.56 μ mol), 然后添加三乙胺 (37.96mg, 375.12 μ mol, 52.28 μ L)。将反应混合物在室温搅拌30分钟, 然后添加氰基硼氢化钠 (29.47mg, 468.90 μ mol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程, 并且反应完成后, 将反应混合物溶于乙酸乙酯, 随后用碳酸氢钠和盐水洗涤。分离的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。将所得粗化合物通过制备型HPLC纯化, 得到浅黄色固体状3-[5-[1-[(2-吗啉代嘧啶-5-基)甲基]-4-哌啶基]-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物36) (25mg, 45.48 μ mol, 24%产率)。¹HNMR

(400MHz, DMSO-d₆): δ 11.08 (s, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.04-8.02 (d, J=8Hz, 1H), 7.84-7.82 (d, J=8Hz, 1H), 7.72-7.70 (d, J=8Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.15-7.13 (d, J=8Hz, 1H), 3.67-3.66 (m, 6H), 3.34 (s, 2H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.22-2.20 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 6H). LC-MS: (ES⁺) = 541.3 [M+H]⁺

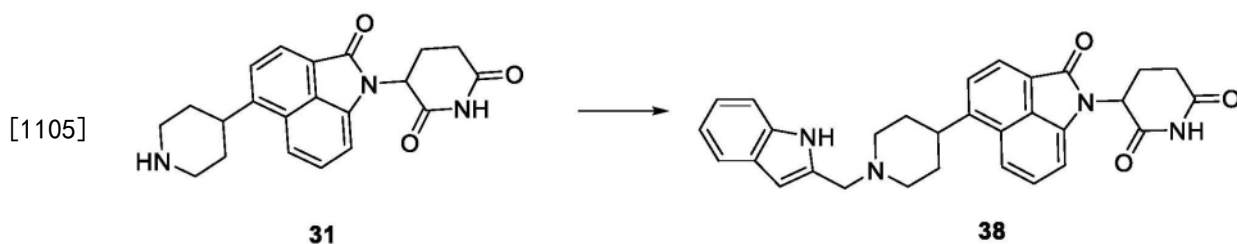
[1100] 实施例15. 3-[5-[1-(1H-吡唑-5-基甲基)-4-哌啶基]-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物37)



[1102] 向搅拌中的3-[2-氧代-5-(4-哌啶基)苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物31) (0.075g, 187.56 μ mol)的THF (5mL)溶液中添加三乙胺(37.96mg, 375.12 μ mol, 52.28 μ L)。将反应混合物在室温搅拌30分钟,然后添加氰基硼氢化钠(29.47mg, 468.90 μ mol),将反应混合物在室温搅拌16小时。通过TLC监测反应进程,并且反应完成后,将混合物溶于乙酸乙酯,用碳酸氢钠和盐水洗涤。分离有机层并用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将粗化合物通过硅胶柱层析(0-5%甲醇/DCM)纯化,随后通过制备型HPLC纯化得到浅黄色固体状3-[5-[1-(1H-吡唑-5-基甲基)-4-哌啶基]-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物37) (30mg, 58.49 μ mol, 31%产率, 96%)。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 13.01 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.04-8.03 (m, 2H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.15-7.13 (d, J=8Hz, 1H), 5.45-5.41 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.66-2.62 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.09-2.07 (m, 1H), 1.88 (m, 3H)。

[1103] LC-MS: (ES⁺) = 494.2 [M+H]⁺

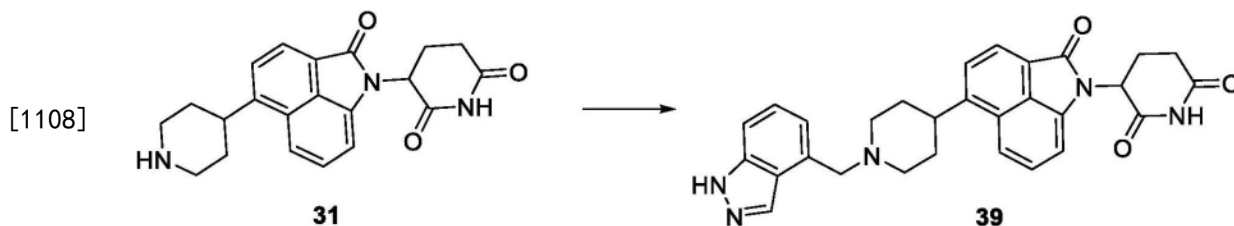
[1104] 实施例16. 3-[5-[1-(1H-吡啶-2-基甲基)-4-哌啶基]-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物38)



[1106] 向搅拌中的3-[2-氧代-5-(4-哌啶基)苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物31) (0.090g, 225.07 μ mol)的THF (5mL)溶液添加三乙胺(45.55mg, 450.15 μ mol, 62.74 μ L),然后添加1H-吡啶-2-甲醛(39.21mg, 270.09 μ mol)、苯基硅烷(121.78mg, 1.13mmol)和二丁基二氯化锡(341.94mg, 1.13mmol)。将反应在60℃下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物溶解在乙酸乙酯中,然后用碳酸氢钠洗涤,接着用盐水洗涤。分离有机层并用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过制备型HPLC纯化,得到黄

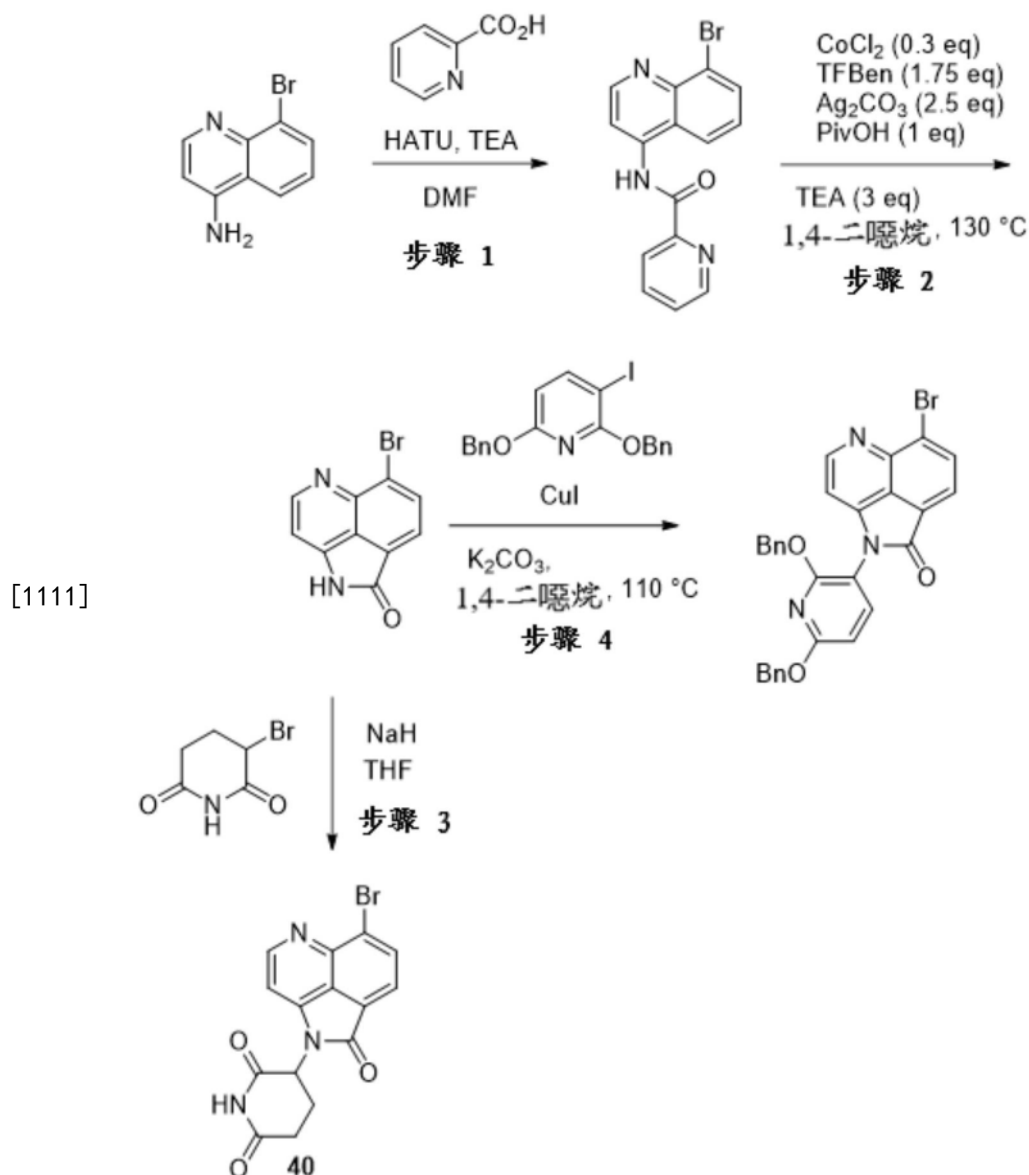
色固体状3-[5-[1-(1H-吡啶-2-基甲基)-4-哌啶基]-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物38)(24mg, 46.90 μ mol, 20%产率)。¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 11.10(brs, 1H), 11.01(s, 1H), 8.05-8.03(d, J=8Hz, 1H), 7.85-7.82(d, J=12Hz, 1H), 7.72-7.70(d, J=8Hz, 1H), 7.54-7.50(m, 1H), 7.46-7.44(d, J=6Hz, 1H), 7.34-7.32(d, J=8Hz, 1H), 7.15-7.13(d, J=8Hz, 1H), 7.04-7.00(m, 1H), 6.96-6.92(m, 1H), 6.30(s, 1H), 5.45-5.41(m, 1H), 3.71(s, 2H), 3.42-3.40(m, 2H), 3.06-3.03(m, 2H), 2.98-2.97(m, 1H), 2.91-2.90(m, 1H), 2.69-2.60(m, 1H), 2.31-2.27(m, 1H), 2.09-2.06(m, 1H), 1.90-1.88(m, 4H)。LC-MS: (ES⁺) = 493.2[M+H]⁺

[1107] 实施例17. 3-[5-[1-(1H-吡啶-4-基甲基)-4-哌啶基]-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物39)



[1109] 向搅拌中的3-[2-氧代-5-(4-哌啶基)苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物39)(0.075g, 187.56 μ mol)的THF(5mL)溶液添加三乙胺(37.96mg, 375.12 μ mol, 52.28 μ L), 并将反应搅拌30分钟。之后, 添加氰基硼氢化钠(29.47mg, 468.90 μ mol), 并将反应混合物在室温搅拌16小时。通过TLC监测反应进程, 反应完成后, 将反应混合物溶于乙酸乙酯, 用碳酸氢钠和盐水洗涤。将有机物分离, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗化合物。将粗物质通过硅胶柱层析(0-5%甲醇/DCM)纯化, 然后通过制备型HPLC纯化得到浅黄色固体状3-[5-[1-(1H-吡啶-4-基甲基)-4-哌啶基]-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物39)(11mg, 22.07 μ mol, 11%产率)。¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 13.04(s, 1H), 11.12(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.04-8.03(d, J=4Hz, 1H), 7.84-7.82(d, J=8Hz, 1H), 7.75-7.74(d, J=4Hz, 1H), 7.55-7.51(m, 1H), 7.44-7.42(m, 1H), 7.31-7.29(m, 1H), 7.15-7.13(m, 1H), 7.08(m, 1H), 5.44-5.43(m, 1H), 3.88(s, 2H), 3.42(m, 1H), 3.03(m, 2H), 2.94-2.91(m, 1H), 2.86-2.80(m, 1H), 2.76-2.73(m, 1H), 2.66-2.62(m, 1H), 2.32(m, 2H), 2.07(m, 1H), 1.87(m, 3H)。LC-MS: (ES⁺) = 494.4[M+H]⁺

[1110] 实施例18. 4-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-8-溴吡咯并[2,3,4-de]喹啉-5(4H)-酮(化合物40):



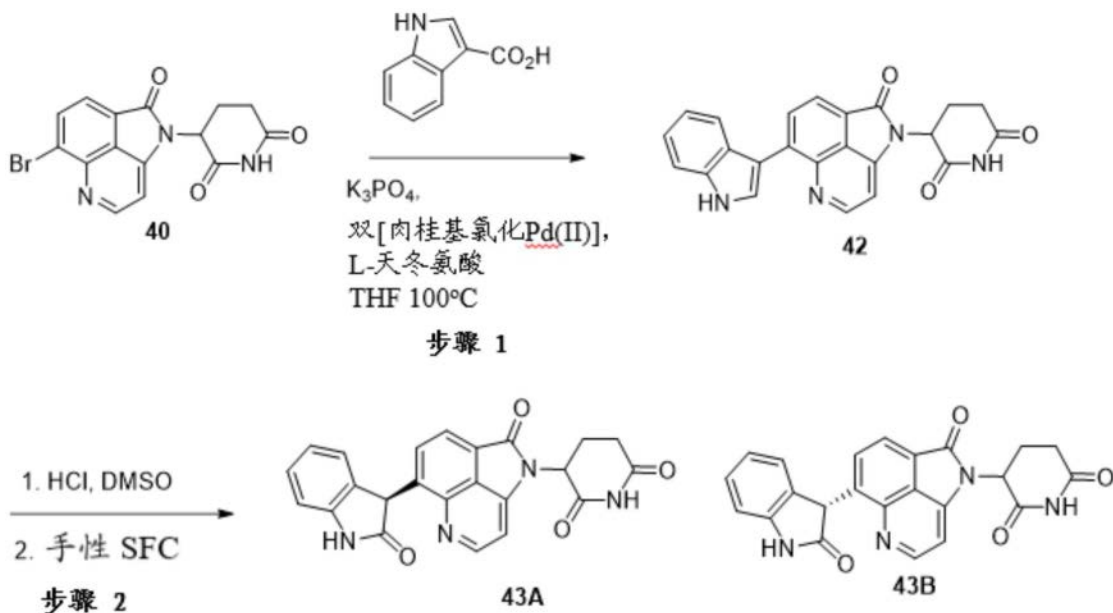
[1112] 步骤1:合成N-(8-溴喹啉-4-基)吡啶酰胺:向搅拌中的8-溴喹啉-4-胺(CAS: 65340-75-2)在DMF(10vol eq)中的悬浮液中添加吡啶甲酸(1eq)、TEA(3eq)然后是HATU(1.1eq),并将混合物在室温搅拌。反应完成后,将混合物淬灭,后处理并使用标准方案纯化,得到N-(8-溴喹啉-4-基)吡啶酰胺。

[1113] 步骤2:合成8-溴吡咯并[2,3,4-de]喹啉-5(4H)-酮:将N-(8-溴喹啉-4-基)吡啶酰胺(1eq)、CoCl₂(0.3eq)、Ag₂CO₃(2.5eq)、苯-1,3,5-三基三甲酸酯(TFBen,1.75eq)、PivOH(1eq)和TEA(3eq)在1,4-二噁烷(10vol eq)中的悬浮液根据来自Org.Lett.2019,21,5694-5698的程序在130℃下加热20小时。反应完成后,将混合物后处理并使用标准方案纯化,得到8-溴吡咯并[2,3,4-de]喹啉-5(4H)-酮。

[1114] 步骤3:合成3-(8-溴-5-氧代吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮:在0℃下向搅拌中的8-溴吡咯并[2,3,4-de]喹啉-5(4H)-酮的THF(10vol eq)溶液添加NaH(5eq)。将反应混合物在该温度搅拌15分钟,然后添加3-溴哌啶-2,6-二酮(1eq)。将反应混合物缓慢加热至60℃并在该温度下搅拌直至反应完成。标准后处理和纯化提供3-(8-溴-5-氧代吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮。

[1115] 步骤4:合成4-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-8-溴吡咯并[2,3,4-de]喹啉-5(4H)-酮(化合物40):在密封管中,根据来自Aebi, J.等.(2013)和PCT申请号WO 2013079452的程序,将3-溴吡啶(1eq)与1,4-二噁烷(0.3M)中的8-溴吡咯并[2,3,4-de]喹啉-5(4H)-酮(1eq)、碘化亚铜(I)(0.1eq)、碳酸钾(2eq)和N,N'-二甲基乙二胺(0.2eq)合并。将反应混合物在110℃下加热过夜或直到反应完成。标准后处理和纯化提供4-(2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)-8-溴吡咯并[2,3,4-de]喹啉-5(4H)-酮。

[1116] 实施例19. 3-(5-氧代-8-((S)-2-氧代二氢吡咯-3-基)吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物43A)和3-(5-氧代-8-((R)-2-氧代二氢吡咯-3-基)吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物43B):

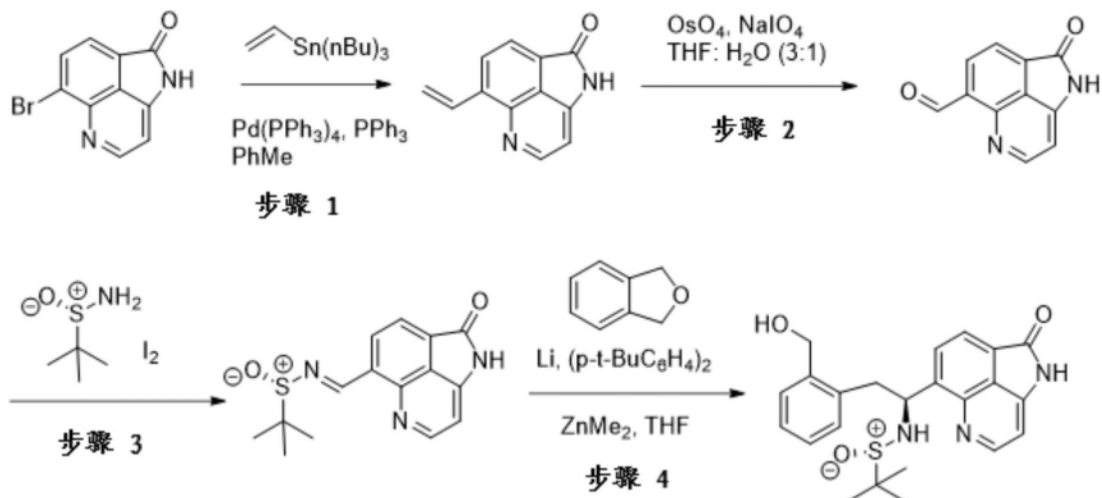


[1118] 步骤1:合成3-(8-(1H-吡咯-3-基)-5-氧代吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物42):按照Lokhande等.(Advanced Synthesis&Catalysis,362(14), 2857-2863)描述的类似方法,将搅拌和脱气的1H-吡咯-3-甲酸(1eq)、3-(8-溴-5-氧代吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物40)(1.0eq)、K₃PO₄(2eq.)、钯、二-μ-氯双[(1,2,3-η)-1-苯基-2-丙烯-1-基]二-(0.2eq.)和L-天冬氨酸(1.0eq.)的THF(0.2M)溶液密封并在100℃搅拌24小时。反应完成后,将反应浓缩并通过柱色谱法(DCM,MeOH)依次纯化以提供3-(8-(1H-吡咯-3-基)-5-氧代吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物42)。

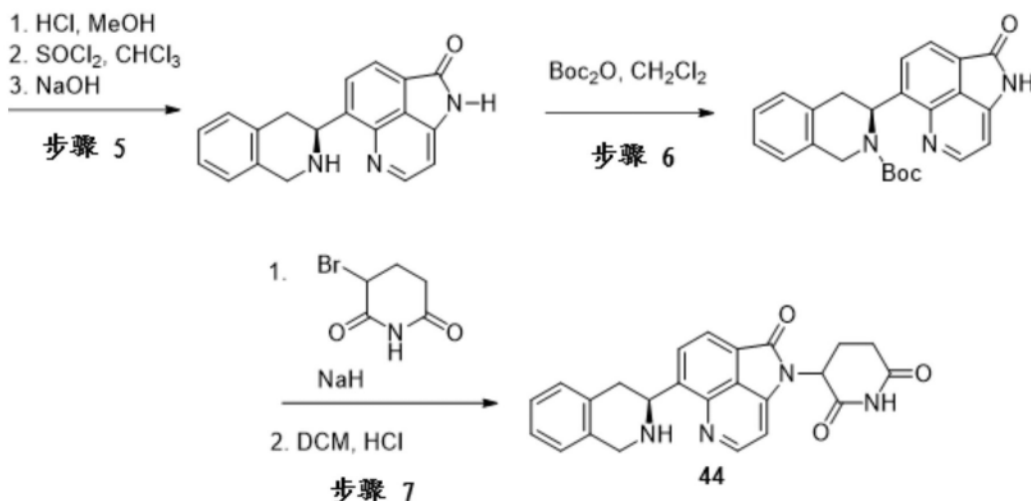
[1119] 步骤2:合成3-(5-氧代-8-((S)-2-氧代二氢吡咯-3-基)吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物43A)和3-(5-氧代-8-((R)-2-氧代二氢吡咯-3-基)吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物43B):将3-(8-(1H-吡咯-3-基)-5-氧代吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物42)(1.0mmol)溶于二甲亚砜中(10当量)。在室温下将浓盐酸(12N,18当量)滴加到反应混合物中。反应完成后,将反应混合物中和至pH>6。向反应混合物中添加浓氢氧化铵。将反应混合物用二氯甲烷萃取。合并有机相。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,并通过手性SFC纯化,得到3-(5-氧代-8-((S)-2-氧代二氢吡咯-3-基)吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物43A)和3-(5-氧代-8-((R)-2-氧代二氢吡咯-3-基)吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二

酮(化合物43B)。

[1120] 实施例20. 3-(5-氧代-8-((S)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物44):



[1121]



[1122] 步骤1:合成8-乙烯基吡咯并[2,3,4-de]喹啉-5(4H)-酮:将搅拌中的8-溴吡咯并[2,3,4-de]喹啉-5(4H)-酮(179.348mmol)的甲苯(800mL)溶液用氩气吹扫20分钟,然后添加三丁基乙烯基锡(55.037mL,188.315mmol)、三苯基膦(2.352g,8.967mmol)和四(三苯基膦)钯(10.363g,8.967mmol)。将反应混合物在110℃加热16小时。反应完成后(通过TLC监测),将溶液减压蒸发,并将粗残余物通过柱色谱法纯化(100-200二氧化硅;梯度:0-20% EtOAc/己烷)纯化,得到8-乙烯基吡咯并[2,3,4-de]喹啉-5(4H)-酮。

[1123] 步骤2:合成5-氧代-4,5-二氢吡咯并[2,3,4-de]喹啉-8-甲醛:向搅拌中的8-乙烯基吡咯并[2,3,4-de]喹啉-5(4H)-酮(112.5mmol)的水(100mL)和THF(300mL)溶液中添加4%的四氧基钨水溶液(572mg,507.35μmol,14.3mL),并将反应在室温搅拌20分钟。添加高碘酸钠(60.157g,281.25mmol),并将反应物在室温下搅拌1小时。反应完成后(通过TLC监测),将溶液通过硅藻土床过滤并用THF和EtOAc洗涤。将有机物经硫酸钠干燥并减压浓缩,得到5-氧代-4,5-二氢吡咯并[2,3,4-de]喹啉-8-甲醛X。

[1124] 步骤3:合成(E)-2-甲基-N-((5-氧代-4,5-二氢吡咯并[2,3,4-de]喹啉-8-基)亚

甲基)丙烷-2-亚磺酰胺:将2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺(61mg,0.5mmol)、5-氧代-4,5-二氢吡咯并[2,3,4-de]喹啉-8-甲醛(0.5mmol)和元素碘(13mg,0.05mmol)的混合物置于5mL研磨钢瓶中。将反应混合物以30Hz研磨20分钟。将反应混合物溶于二氯甲烷(20mL)中。将反应混合物用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ 溶液(10mL)、盐水(10mL)洗涤。将有机相经无水 MgSO_4 干燥。将反应混合物过滤并减压蒸发。将残余物通过快速色谱法(EtOAc/正己烷)纯化,得到(E)-2-甲基-N-((5-氧代-4,5-二氢吡咯并[2,3,4-de]喹啉-8-基)亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺。

[1125] 步骤4:合成N-((S)-2-(2-(羟甲基)苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢吡咯并[2,3,4-de]喹啉-8-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺:在氩气下,将phthalan(360mg)溶液逐滴添加到锂粉(140mg,20.0mmol)和催化量的DTBB(80.0mg,0.3mmol)在THF(5mL)的蓝色悬浮液中。将混合物在0℃下搅拌45分钟。滤出过量的锂(在氩气下通过套管并使用滤板)。将 ZnMe_2 (3.0mL,1.0M/己烷)溶液逐滴添加至混合物中。在室温下继续搅拌混合物15分钟。将反应混合物冷却至-65℃。将N-((S)-2-(2-(羟甲基)苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢吡咯并[2,3,4-de]喹啉-8-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.0mmol)的THF(0.4mL)溶液逐滴添加至混合物中。12小时后,在-65℃下,用水(5mL)水解反应混合物。在室温下用乙酸乙酯(3×15mL)萃取混合物。用无水 MgSO_4 干燥混合物。蒸发混合物(15Torr)。将残余物通过柱色谱法(硅胶,己烷/乙酸乙酯)纯化,得到N-((S)-2-(2-(羟甲基)苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢吡咯并[2,3,4-de]喹啉-8-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。

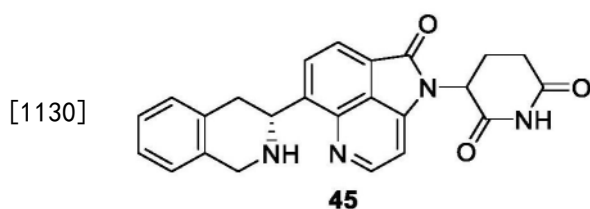
[1126] 步骤5:合成(S)-8-(1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)吡咯并[2,3,4-de]喹啉-5(4H)-酮:在0℃下将4M HCl(1 mL)的二噁烷溶液添加至搅拌中的N-((S)-2-(2-(羟甲基)苯基)-1-(5-氧代-4,5-二氢吡咯并[2,3,4-de]喹啉-8-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.50mmol)的MeOH(6mL)溶液中。将混合物在0℃下搅拌3小时。向混合物中添加饱和 NaHCO_3 溶液。将反应混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。用无水 MgSO_4 干燥混合物。蒸发混合物(15Torr)。将残余物溶于氯仿(5mL)。在0℃下向混合物中添加亚硫酸氯(1.7mmol)。将溶液在50℃下搅拌4小时。蒸发溶剂(15Torr)。将所得残余物溶于THF(5mL)中。向混合物中添加5M氢氧化钠溶液(10mL)。将所得混合物在20℃下剧烈搅拌10小时。用无水 MgSO_4 干燥混合物。蒸发混合物(15Torr)。通过柱层析(硅胶,氯仿/甲醇)纯化残余物以获得(S)-8-(1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)吡咯并[2,3,4-de]喹啉-5(4H)-酮。

[1127] 步骤6:合成(S)-3-(5-氧代-4,5-二氢吡咯并[2,3,4-de]喹啉-8-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯:在室温下在10分钟内向搅拌中的(S)-8-(1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)吡咯并[2,3,4-de]喹啉-5(4H)-酮(5.25mmol)的二噁烷(50mL)溶液滴加二碳酸二叔丁酯(114.68mg,525.45 μmol ,120.59 μL)。将反应混合物在室温下再搅拌5小时。反应完成后,减压蒸发溶剂,得到粗残余物,然后将其溶于DCM中并用水萃取。将有机溶剂经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在50℃减压浓缩,得到粗(S)-3-(5-氧代-4,5-二氢吡咯并[2,3,4-de]喹啉-8-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯,将其充分干燥后用于下一步骤而无需进一步纯化。

[1128] 步骤7:合成3-(5-氧代-8-((S)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物44):在0℃下向(S)-3-(5-氧代-4,5-二氢吡咯并[2,3,4-de]喹啉-8-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(1eq)的THF(10vol eq)溶液NaH(矿油中60%,5eq),并将反应物在此温度下搅拌15分钟,随后添加3-溴哌啶-2,6-二酮

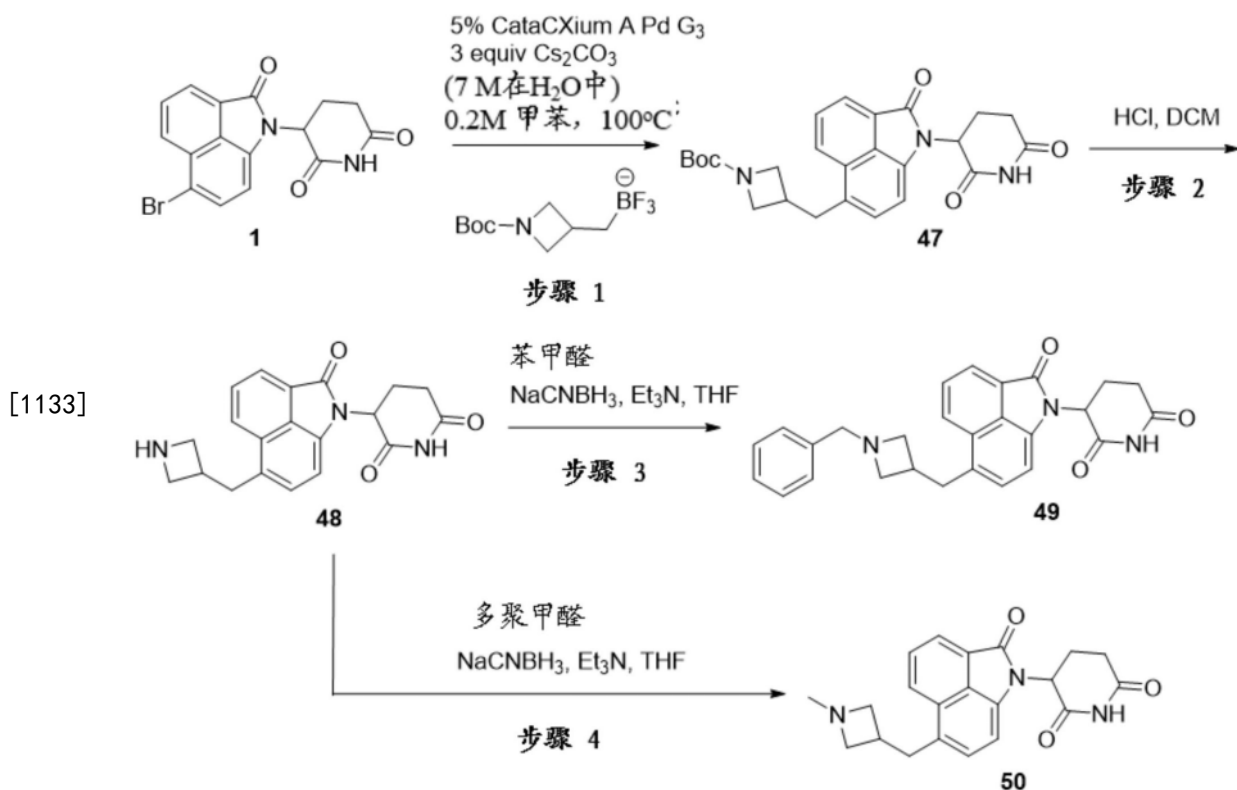
(1eq)。将反应混合物缓慢加热至60℃并在该温度下搅拌直至反应完成。标准后处理和纯化将提供((3S)-3-(4-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氧代-4,5-二氢吡咯并[2,3,4-de]喹啉-8-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酸叔丁酯。在0℃下向搅拌中的((3S)-3-(4-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氧代-4,5-二氢吡咯并[2,3,4-de]喹啉-8-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酸叔丁酯(7.33mmol)的DCM(10mL)溶液中添加4.0M氯化氢的二噁烷(7.33mmol, 20mL)溶液,并将反应物在室温搅拌3小时。通过LCMS监测反应。反应完成后,在真空下蒸发溶剂得到粗产物。将粗品用二乙基醚(50mL)洗涤,得到3-(5-氧代-8-((S)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物44)。

[1129] 实施例21. 3-(5-氧代-8-((R)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物45)



[1131] 可通过与制备上述化合物44类似的方法,在步骤3中使用2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺的相反对映异构体来制备化合物45。

[1132] 实施例22. 3-(6-((1-苄基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物49)和3-(6-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物50):



[1134] 步骤1:合成3-((1-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物47):将((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-

基)甲基)三氟硼酸盐(1.3当量,0.13mmol)和CataCXium A Pd G3(5mol%,3.6mg,4.9x10⁻³mmol)称量到4mL小瓶中并用氮气吹扫。添加3-(6-溴-2-氧代苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物1)(1当量,0.10mmol)在0.45mL的甲苯中的溶液。添加氮气鼓泡的Cs₂CO₃溶液(3当量,7M于H₂O中,43μL)并将反应在100℃搅拌72小时。完成后,将反应浓缩,吸收在1:1甲醇/DMSO中并通过硅藻土过滤。通过反相HPLC纯化产物,得到3-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物47)。

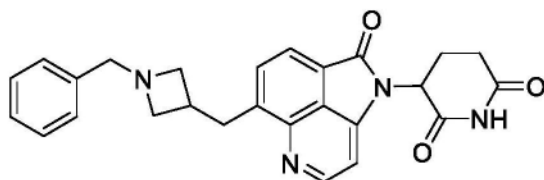
[1135] 步骤2:合成3-(6-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-2-氧代苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物48):在0℃下向搅拌中的3-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸酯(化合物47)(7.33mmol)的DCM(10mL)溶液添加4.0M氯化氢的二噁烷(7.33mmol,20mL)溶液,并将反应在室温搅拌3小时。通过LCMS监测反应。反应完成后,在真空下蒸发溶剂以得到粗物质。将粗品用乙醚(50mL)洗涤,得到3-(6-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-2-氧代苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物48)。

[1136] 步骤3:合成3-(6-((1-苄基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物49):向搅拌中的3-(6-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-2-氧代苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物48)的THF(2mL)溶液中添加苯甲醛(15.92mg,150.05μmol),并将溶液搅拌10分钟。添加三乙胺(30.37mg,300.10μmol,41.83μL)并将反应混合物在室温下搅拌30分钟。接着,添加氰基硼氢化钠(23.57mg,375.12μmol)并将反应混合物在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程,并且反应完成后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水洗涤。分离的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将粗化合物通过柱色谱法纯化,用1-5%MeOH/DCM溶液洗脱,然后通过制备型HPLC纯化,得到黄色固体状3-(6-((1-苄基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮。

[1137] 步骤4:合成3-(6-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物50):向搅拌中的3-(6-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-2-氧代苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物48)的THF(2mL)溶液添加多聚甲醛(150.05μmol),并将该溶液搅拌10分钟。添加三乙胺(30.37mg,300.10μmol,41.83μL),并将反应混合物在室温搅拌30分钟。接着,添加氰基硼氢化钠(23.57mg,375.12μmol)并将反应混合物在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程,反应完成后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并用水和盐水洗涤。分离的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将粗化合物通过柱色谱法纯化,用1-5%MeOH/DCM溶液洗脱,然后通过制备型HPLC纯化,得到黄色固体状3-(6-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-氧代苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物50)。

[1138] 实施例23. 3-(8-((1-苄基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-5-氧代吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物51):

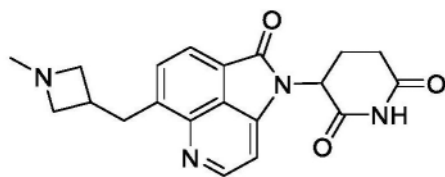
[1139]

**51**

[1140] 可以由用于化合物49的程序使用步骤1中的3-(8-溴-5-氧代吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮来制备化合物51。

[1141] 实施例24. 3-(8-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-5-氧代吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物52):

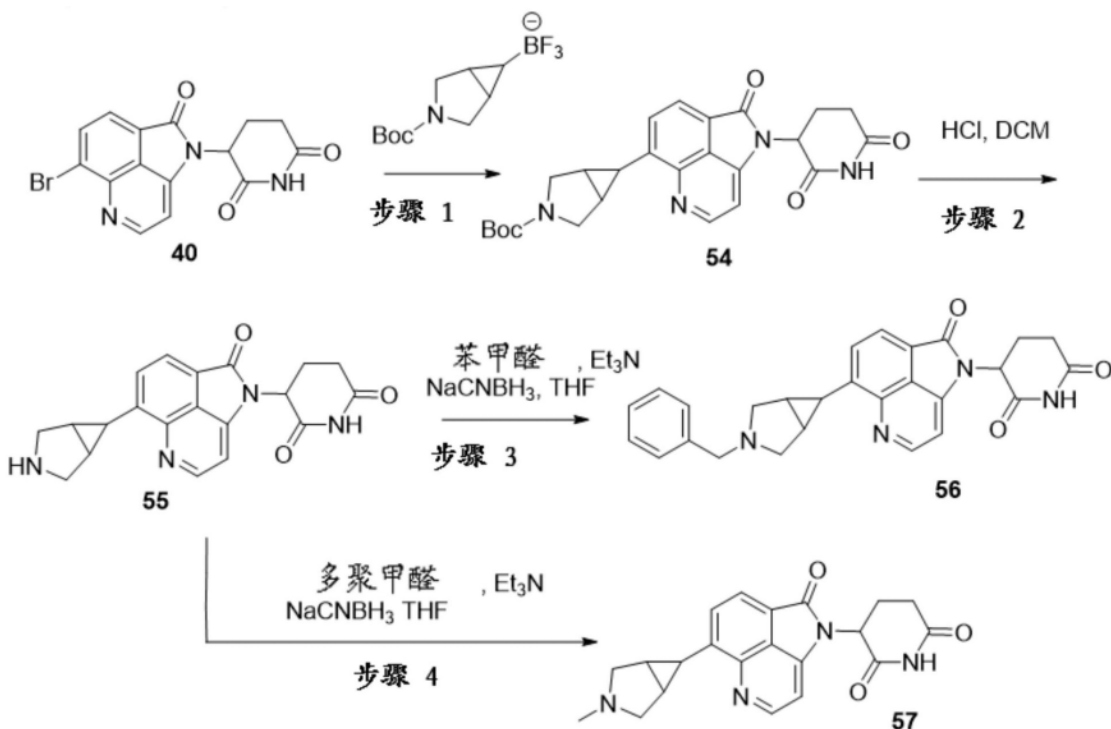
[1142]

**52**

[1143] 可以由用于化合物50的程序使用步骤1中的3-(8-溴-5-氧代吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮来制备化合物52。

[1144] 实施例25. 3-(8-(3-苄基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)-5-氧代吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物56)和3-(8-(3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)-5-氧代吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物57):

[1145]



[1146] 步骤1: 合成6-(4-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氧代-4,5-二氢吡咯并[2,3,4-de]喹啉-8-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸酯(化合物54): 在氩气氛下向密封的试管中添加相应的(3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)三氟硼酸盐(化合物40)(0.503mmol, 1.2当量, 通过Charette等(Synlett, (11) 1779-1782; 2005)的方法由1H-吡咯-

1-甲酸、2,5-二氢-,1,1-二甲基乙酯合成)、3-(8-溴-5-氧代吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮(0.419mmol,1.0当量), K_3PO_4 (294mg,1.385mmol,3.3当量), $Pd(OAc)_2$ (2.8mg,0.013mmol,0.03当量),2-二苯基二环己基膦(8.8mg,0.027mmol,0.06当量)和1.7mL甲苯- H_2O (3:1v/v)。将反应混合物在100℃下搅拌20小时。将反应冷却至室温并通过添加水淬灭。然后将混合物转移到装有 Et_2O 的萃取漏斗中并除去有机相。将水相用 Et_2O (2×15mL)萃取,将合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。通过快速色谱法($EtOAc$ -己烷)纯化粗环丙烷,得到相应的6-(4-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-5-氧代-4,5-二氢吡咯并[2,3,4-de]喹啉-8-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(化合物54)。

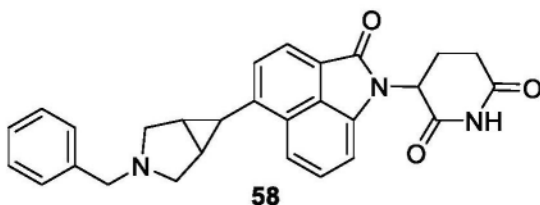
[1147] 步骤2:合成3-(8-(3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)-5-氧代吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物55):在0℃下向搅拌中的6-(4-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-5-氧代-4,5-二氢吡咯并[2,3,4-de]喹啉-8-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(化合物54)(7.33mmol)的DCM(10mL)溶液添加4.0M氯化氢的二噁烷(7.33mmol,20mL)溶液,并将反应在室温搅拌3小时。通过LCMS监测反应。反应完成后,在真空下蒸发溶剂以得到粗品。将粗品用乙醚(50mL)洗涤,得到3-(8-(3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)-5-氧代吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物55)。

[1148] 步骤3:合成3-(8-(3-苄基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)-5-氧代吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物56):向搅拌中的3-(8-(3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)-5-氧代吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物55)的THF(2mL)溶液添加苯甲醛(15.92mg,150.05 μ mol),并将该溶液搅拌10分钟。添加三乙胺(30.37mg,300.10 μ mol,41.83 μ L),并将反应混合物在室温搅拌30分钟。接着,添加氰基硼氢化钠(23.57mg,375.12 μ mol)并将反应混合物在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程,反应完成后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水洗涤。将分离的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。用1-5%MeOH/DCM溶液洗脱,将粗化合物通过柱色谱法纯化,然后通过制备型HPLC纯化,得到黄色固体状3-(8-(3-苄基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)-5-氧代吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物56)。

[1149] 步骤4:合成3-(8-(3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)-5-氧代吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物57):向搅拌中的3-(8-(3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)-5-氧代吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物55)的THF(2mL)溶液添加多聚甲醛(150.05 μ mol),并将该液搅拌10分钟。添加三乙胺(30.37mg,300.10 μ mol,41.83 μ L),并将反应混合物在室温搅拌30分钟。接着,添加氰基硼氢化钠(23.57mg,375.12 μ mol)并将反应混合物在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程,并且反应完成后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水洗涤。将分离的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。用1-5%MeOH/DCM溶液洗脱,将粗化合物通过柱色谱法纯化,然后通过制备型HPLC纯化,得到黄色固体状3-(8-(3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)-5-氧代吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物57)。

[1150] 实施例26. 3-(5-(3-苄基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)-2-氧代苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物58):

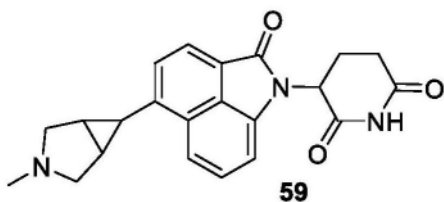
[1151]



[1152] 可由用于化合物56的程序,使用步骤1中的3-(6-溴-2-氧代苯并[cd]咪唑-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮来制备化合物58。

[1153] 实施例27. 3-(5-(3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)-2-氧代苯并[cd]咪唑-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮

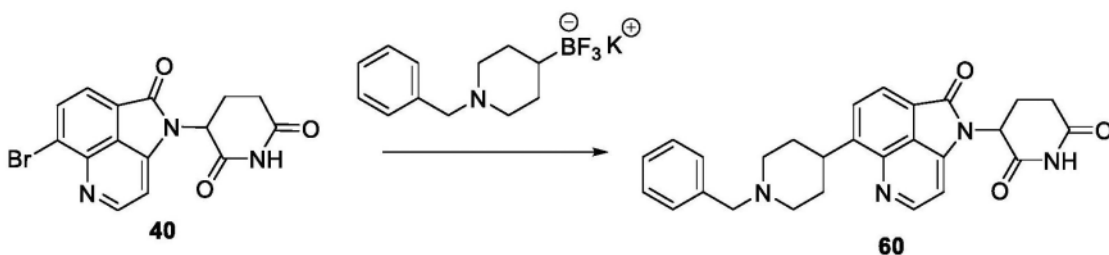
[1154]



[1155] 可由用于化合物57的程序,使用步骤1中的3-(6-溴-2-氧代苯并[cd]咪唑-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮来制备化合物59。

[1156] 实施例28. 3-(8-(1-苄基哌啶-4-基)-5-氧代吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物60):

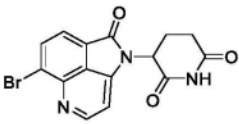
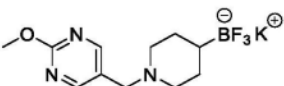
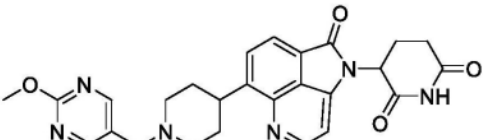
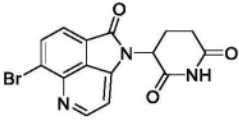
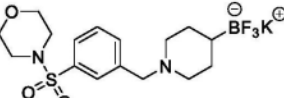
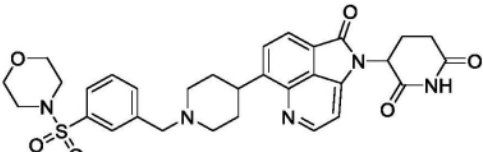
[1157]

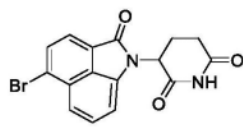
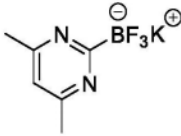
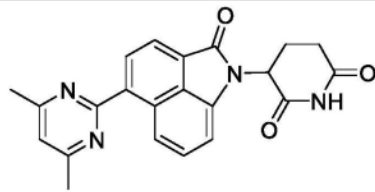
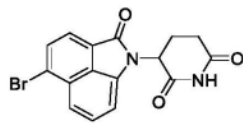
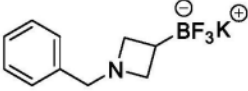
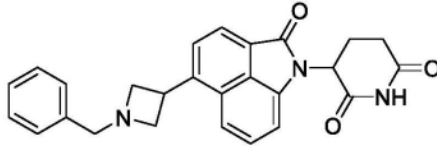
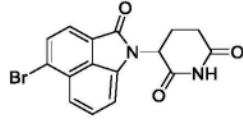
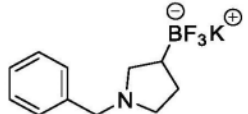
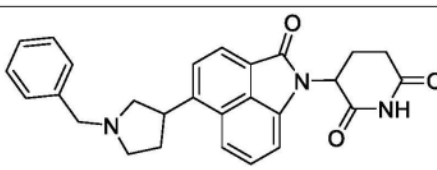
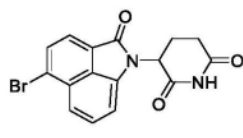
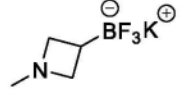
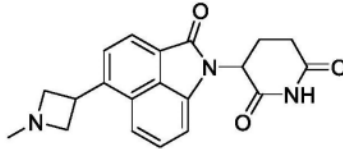
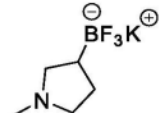
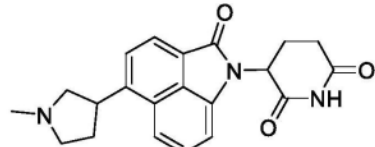
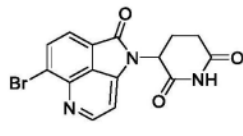
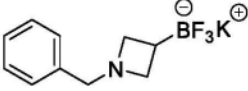
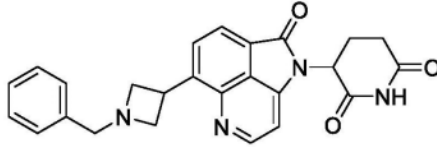
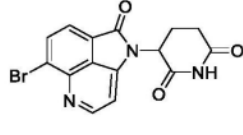
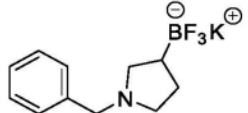
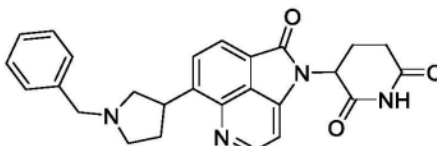


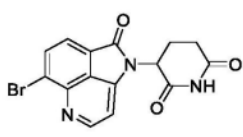
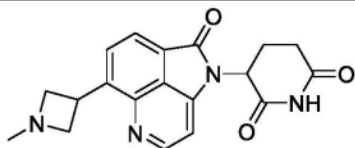
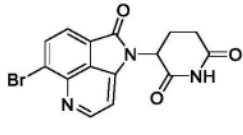
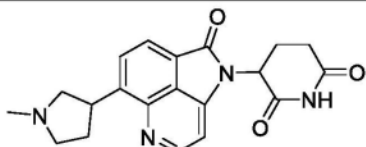
[1158] 在氩气氛下,向密封的试管中添加(1-苄基哌啶-4-基)三氟硼酸钾(1.2当量)、芳基溴(1.0eq)、 K_3PO_4 (3.3eq)、 $Pd(OAc)_2$ (0.03eq)、2-二苯基二环己基膦(0.06eq)(化合物40)和甲苯/ H_2O (3:1v/v, 0.1M)。将反应混合物在100℃下搅拌20小时。将反应冷却至室温并通过添加水淬灭。然后将混合物用 Et_2O (x3) 萃取,然后将合并的有机层用盐水 (x1) 洗涤并经硫酸钠干燥,然后过滤并浓缩成粗残余物。然后使用快速柱色谱法纯化粗物质,得到产物3-(8-(1-苄基哌啶-4-基)-5-氧代吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物60)。

[1159] 使用与实施例28中所述用于制备3-(8-(1-苄基哌啶-4-基)-5-氧代吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物60)相同的程序,使用表中的适当原料来制备化合物61-化合物71。

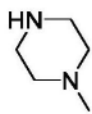
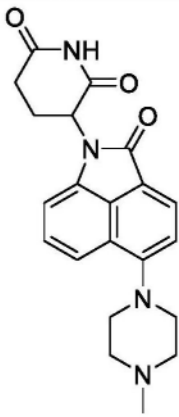
[1160]

芳基溴	三氟硼酸盐	产物
		 化合物 61
		 化合物 62

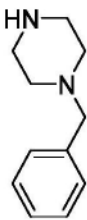
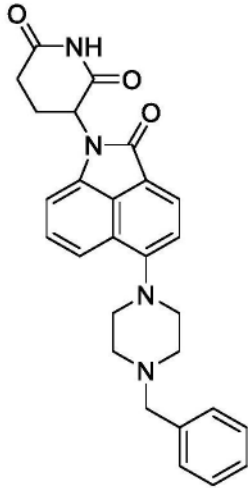
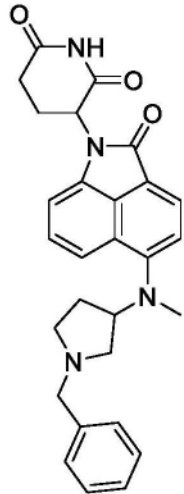
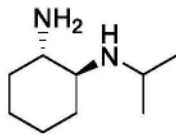
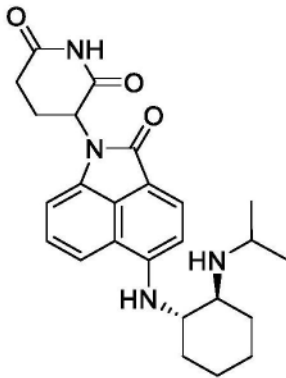
		 化合物 63	
		 化合物 64	
		 化合物 65	
[1161]			 化合物 66
		 化合物 67	
			 化合物 68
			

		化合物 69
[1162]		 化合物 70
		 化合物 71

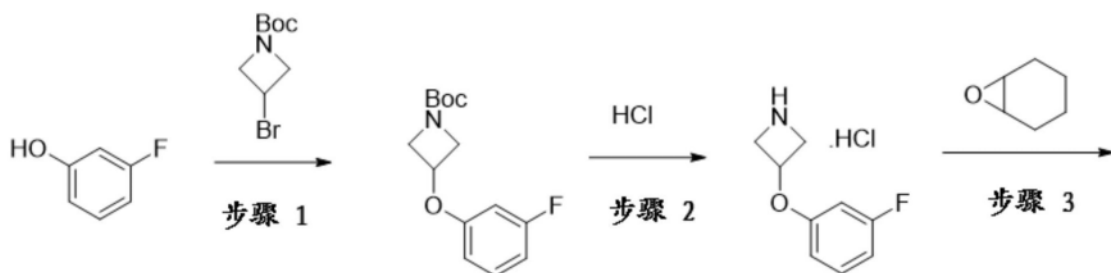
[1163] 使用与实施例7中所述用于制备3-(2-氧代-5-((S)-2-苯基吡咯烷-1-基)苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物18)相同的程序,使用来自该表的合适的胺原料来制备化合物72-化合物75。

	胺原料	产物
[1164]		 化合物 72

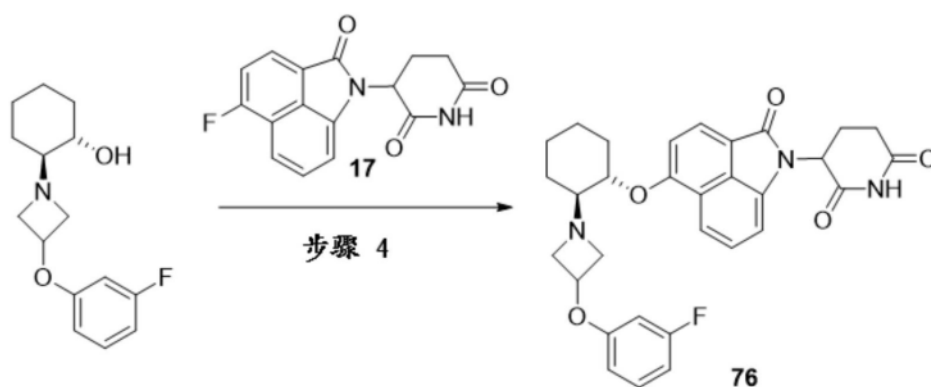
[1165]

	 化合物 73
	 化合物 74
	 化合物 75

[1166] 实施例29.3- (5-(((反式)-2-(3-(3-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)环己基)氧基)-2-氧代苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物76):



[1167]



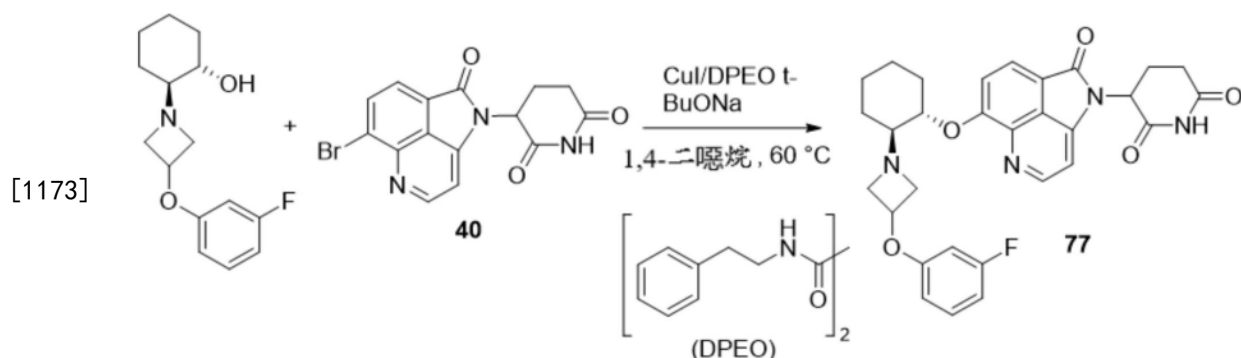
[1168] 步骤1: 3-(3-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯: 向冷却的 (0℃) 3-氟苯酚 (1eq) 的THF (0.1M) 溶液中分批添加NaH (2eq, 矿油中60%分散体), 然后将3-溴氮杂环丁烷-1-甲酸酯 (1eq, 于THF中) 的溶液滴加到反应混合物中。然后搅拌混合物, 同时通过LCMS/TLC监测。反应完成后, 将混合物冷却至0℃并用水淬灭。标准后处理和纯化程序将提供产物3-(3-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯。

[1169] 步骤2: 3-(3-氟苯氧基)氮杂环丁烷盐酸盐: 将3-(3-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸酯 (1eq) 悬浮于HCl (4M于1,4-二噁烷中, 20eq) 中并在室温下搅拌, 通过LCMS/TLC监测。反应完成后, 将混合物浓缩至干为3-(3-氟苯氧基)氮杂环丁烷盐酸盐, 不经进一步纯化即使用。

[1170] 步骤3: (反式)-2-(3-(3-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)环己-1-醇: 将3-(3-氟苯氧基)氮杂环丁烷盐酸盐 (1eq) 悬浮于DMSO (0.1M) 中, 然后分批添加K₂CO₃ (3eq)。然后向混合物中添加7-氧杂双环[4.1.0]庚烷 (1eq), 并将悬浮液加热至100℃, 直到原料耗尽。反应完成后, 将混合物冷却至室温并用H₂O淬灭。标准的后处理和纯化过程得到产物(反式)-2-(3-(3-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)环己-1-醇。

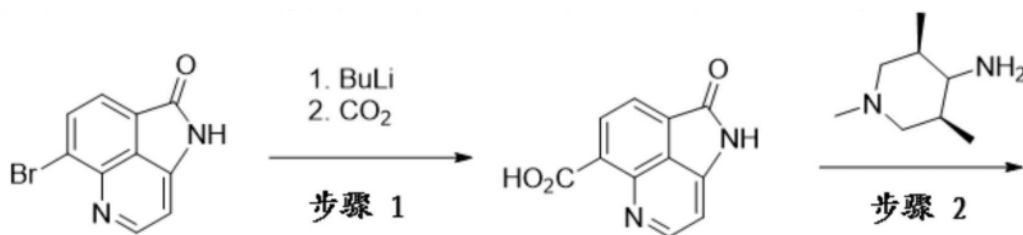
[1171] 步骤4: 3-(5-(((反式)-2-(3-(3-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)环己基)氧基)-2-氧代苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物76): 向(反式)-2-(3-(3-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)环己-1-醇 (1eq) 在DMSO (0.1M) 中的悬浮液中添加DIPEA (3eq), 然后添加化合物17 (1eq)。将反应混合物在搅拌下加热至100℃, 直至TLC/LCMS表明原料耗尽。反应完成后, 将混合物冷却至室温并用H₂O淬灭。标准后处理和纯化方法得到产物3-(5-(((反式)-2-(3-(3-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)环己基)氧基)-2-氧代苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物76)。

[1172] 实施例30. 3-(8-(((反式)-2-(3-(3-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)环己基)氧基)-5-氧代吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物77):

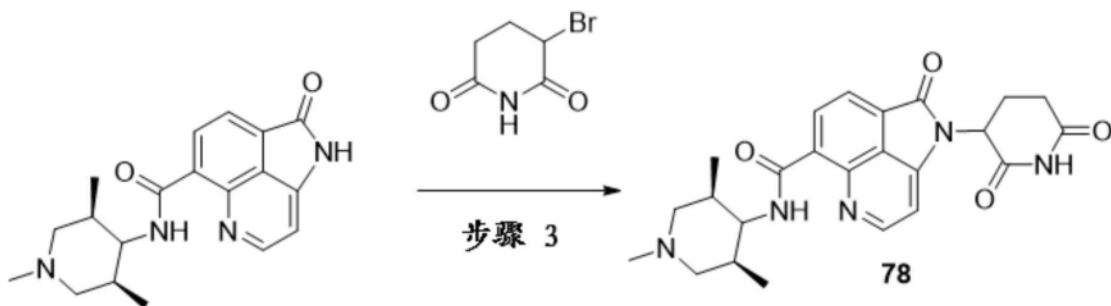


[1174] 如Chen等(J. Am. Chem. Soc. 2019, 141, 3541-3549)所述,在氩气氛下,将3-(8-溴-5-氧代吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物40)(1eq)、CuI(0.01eq)、t-BuONa(1.2eq)、DPEO(0.01eq)、(反式)-2-(3-(3-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)环己-1-醇(1eq)、4 Å MS(400-500mg/5mmol SM)悬浮于1,4-二噁烷(2M)。然后在剧烈搅拌下将混合物加热至80℃持续24小时。反应完成后,将混合物冷却至室温并用NH₄Cl(aq)酸化,然后用EtOAc稀释并萃取(x3)。将合并的有机层用盐水(x1)洗涤,并经硫酸钠干燥,然后过滤并浓缩至粗残余物,将其使用标准柱色谱法纯化,得到3-(8-(((反式)-2-(3-(3-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)环己基)氧基)-5-氧代吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮。

[1175] 实施例31.4-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氧代-N-((3R,5S)-1,3,5-三甲基哌啶-4-基)-4,5-二氢吡咯并[2,3,4-de]喹啉-8-甲酰胺(化合物78):



[1176]



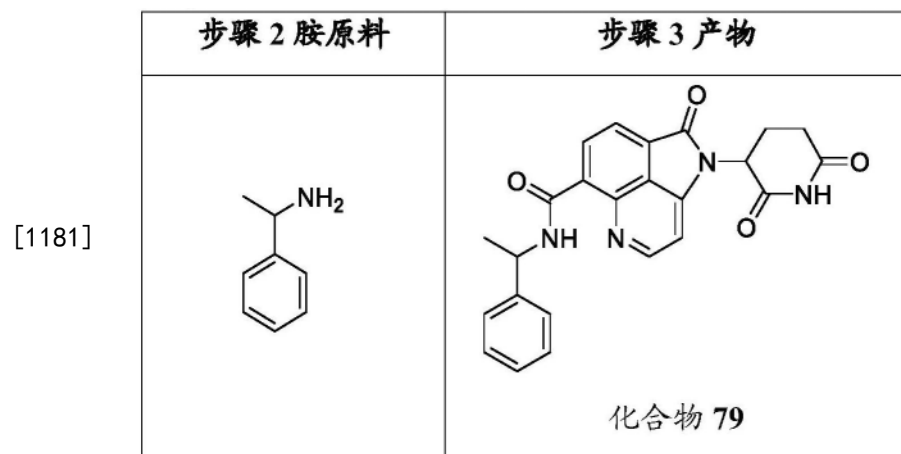
[1177] 步骤1:5-氧代-4,5-二氢吡咯并[2,3,4-de]喹啉-8-甲酸:向冷却的(-78℃)8-溴吡咯并[2,3,4-de]喹啉-5(4H)-酮(1eq)的Et₂O(0.1M)溶液添加(n-BuLi溶液,3eq),并将混合物搅拌30分钟。然后将CO₂气体导入溶液中(通过氯化钙塞干燥的干冰排出物)并监测反应直至原料被消耗。反应完成后,将溶液缓慢温热至室温,然后小心地用NH₄Cl水溶液淬灭。标准后处理和纯化程序将得到5-氧代-4,5-二氢吡咯并[2,3,4-de]喹啉-8-甲酸作为产物。

[1178] 步骤2:4-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氧代-N-((3R,5S)-1,3,5-三甲基哌啶-4-基)-4,5-二氢吡咯并[2,3,4-de]喹啉-8-甲酰胺:室温下向5-氧代-4,5-二氢吡咯并[2,3,4-de]喹啉-8-甲酸(1eq)的DMF(0.1M)溶液中添加(3R,5S)-1,3,5-三甲基哌啶-4-胺(1eq)、

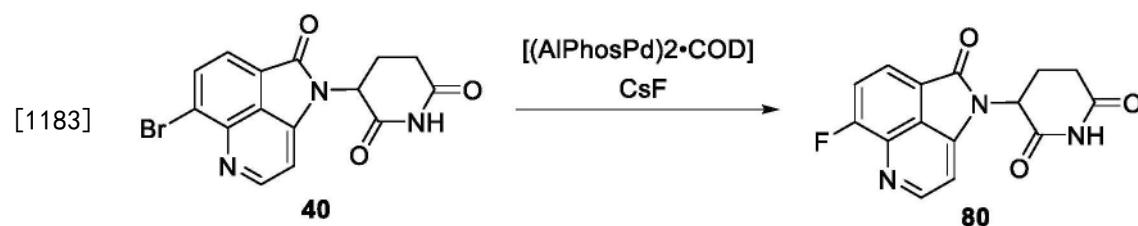
DIPEA (2eq) 和 HATU (1eq)。然后通过 TLC/LCMS 监测反应, 反应完成后, 通过添加 H_2O 淬灭混合物。标准后处理和纯化程序将得到 4-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氧代-N-((3R,5S)-1,3,5-三甲基哌啶-4-基)-4,5-二氢吡咯并[2,3,4-de]喹啉-8-甲酰胺作为产物。

[1179] 步骤3: 4-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氧代-N-((3R,5S)-1,3,5-三甲基哌啶-4-基)-4,5-二氢吡咯并[2,3,4-de]喹啉-8-甲酰胺(化合物78): 在 $0^{\circ}C$ 下向 4-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氧代-N-((3R,5S)-1,3,5-三甲基哌啶-4-基)-4,5-二氢吡咯并[2,3,4-de]喹啉-8-甲酰胺 (1eq) 的 THF (0.1M) 溶液分批添加 NaH (矿物油中 60% 分散体 (10eq))。添加完成后, 将所得混合物温热至室温, 添加 3-溴哌啶-2,6-二酮 (5eq)。然后将混合物在 $70^{\circ}C$ 加热下搅拌直至原料被消耗。反应完成后, 通过添加碎冰将混合物淬灭。标准后处理和纯化程序将得到 4-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氧代-N-((3R,5S)-1,3,5-三甲基哌啶-4-基)-4,5-二氢吡咯并[2,3,4-de]喹啉-8-甲酰胺(化合物78)作为产物。

[1180] 使用与实施例31中所述用于制备 4-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氧代-N-((3R,5S)-1,3,5-三甲基哌啶-4-基)-4,5-二氢吡咯并[2,3,4-de]喹啉-8-甲酰胺(化合物78), 使用来自该表的适当的胺原料来制备化合物79。



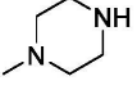
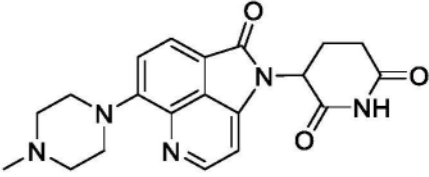
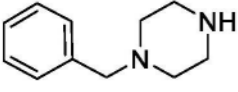
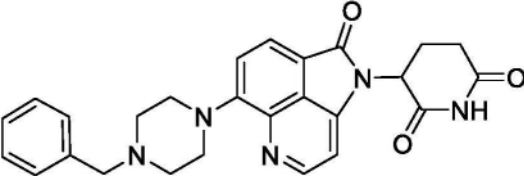
[1182] 实施例32.3-(8-氟-5-氧代吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物80):



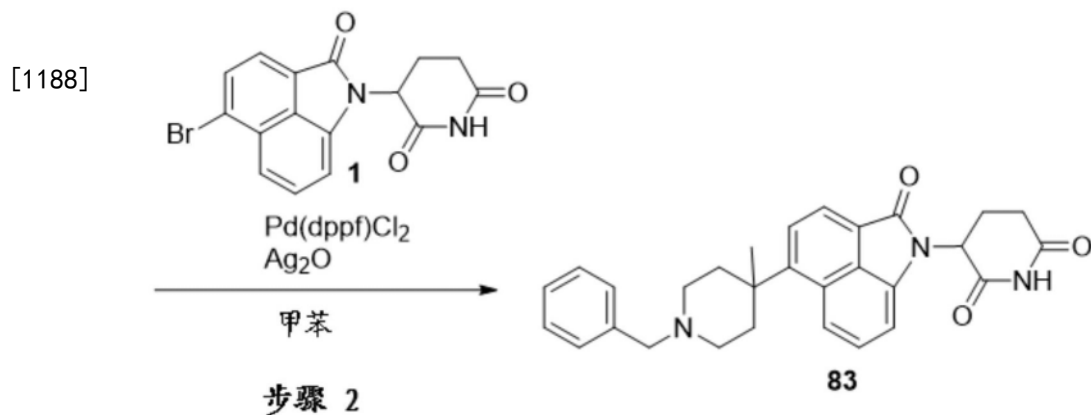
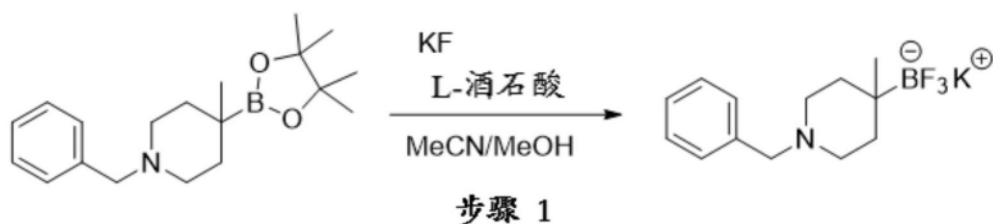
[1184] 如 Sather 等 (J. Am. Chem. Soc. 2015, 137, 13433-13438) 的程序中所述, 在惰性气氛下, 向 3-(8-溴-5-氧代吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物40) (1eq) 的甲苯 (0.1M) 溶液中添加 CsF (3eq) 和 $[(AlPhosPd)_2 \bullet COD]$ (0.01eq)。然后将混合物在室温下搅拌直至反应完成。反应完成后, 将混合物通过硅藻土垫过滤。将粗滤液浓缩成残余物, 将其使用标准快速色谱法纯化, 得到 3-(8-氟-5-氧代吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物80)作为产物。

[1185] 使用与实施例32中所述用于制备 3-(2-氧代-5-((S)-2-苯基吡咯烷-1-基)苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物18)相同的程序, 使用 3-(8-氟-5-氧代吡咯并

[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物80)和来自该表的适当胺原料制备化合物81-化合物82。

胺原料	产物
	 化合物 81
	 化合物 82

[1187] 实施例33.3- (5-(1-苄基-4-甲基哌啶-4-基)-2-氧代苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物83):

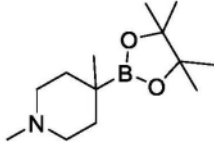
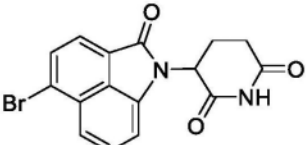
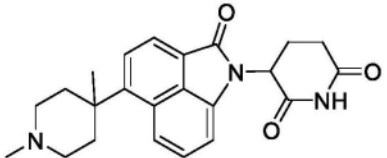
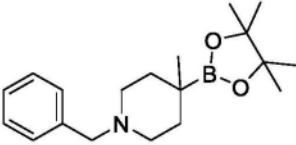
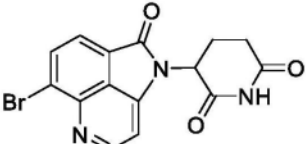
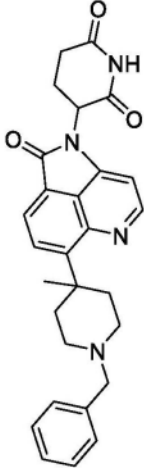
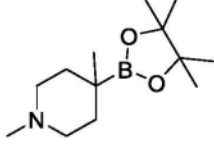
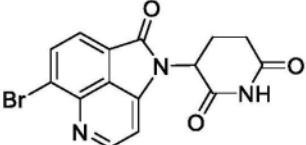
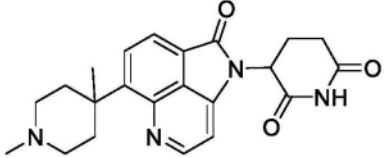


[1189] 步骤1: (1-苄基-4-甲基哌啶-4-基)三氟硼酸钾: 根据Fries等, Angew.Chem.Int.Ed.2019,58,9561-9564报道的程序制备1-苄基-4-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)哌啶,并根据Lennox等.Angew.Chem.Int.Ed.2012,51,9385-9388报道的标准程序将其转化为(1-苄基-4-甲基哌啶-4-基)三氟硼酸钾。

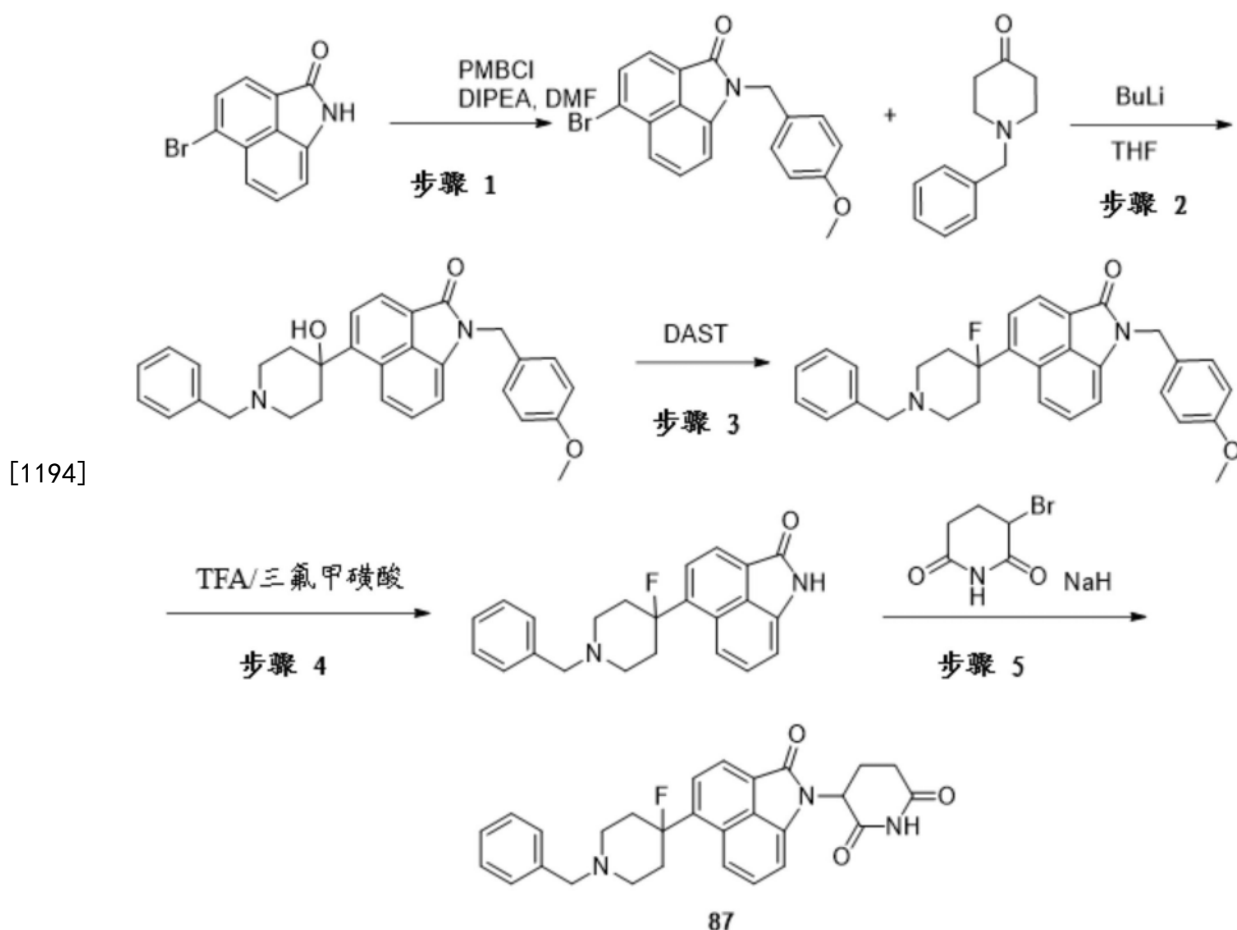
[1190] 步骤2: 3-(5-(1-苄基-4-甲基哌啶-4-基)-2-氧代苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮: 将(1-苄基-4-甲基哌啶-4-基)三氟硼酸钾(1eq), Pd(dppf)Cl₂(0.1eq)、Ag₂O(2eq)和化合物1(1eq)的甲苯(0.1M)溶液在100℃在惰性气氛下加热。通过TLC/LCMS监测反

应,并且在原料消耗后用EtOAc稀释混合物并且通过硅藻土垫过滤。标准后处理和纯化程序将提供3-(5-(1-苄基-4-甲基哌啶-4-基)-2-氧代苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物83)作为产物。

[1191] 使用与实施例33中所述用于制备3-(5-(1-苄基-4-甲基哌啶-4-基)-2-氧代苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物83)相同的程序,使用来自该表的适当的硼酸酯和芳基溴化物来制备化合物84-化合物86。

步骤 1 硼酸酯原料	步骤 2 芳基溴	产物
		 化合物 84
[1192] 		 化合物 85
		 化合物 86

[1193] 实施例34.3- (5-(1-苄基-4-氟哌啶-4-基)-2-氧代苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物87):



[1195] 步骤1:5-溴-1-(4-甲氧基苄基)苯并[cd]吡啶-2(1H)-酮:室温下向5-溴苯并[cd]吡啶-2(1H)-酮(1eq)的DMF(0.1M)溶液中添加DIPEA(2eq),然后添加PMBCl(1.1eq)。搅拌混合物,同时通过TLC/LCMS监测。反应完成后,通过添加H₂O淬灭混合物。标准后处理和纯化程序将提供5-溴-1-(4-甲氧基苄基)苯并[cd]吡啶-2(1H)-酮作为产物。

[1196] 步骤2:5-(1-苄基-4-羟基哌啶-4-基)-1-(4-甲氧基苄基)苯并[cd]吡啶-2(1H)-酮:向冷却(-78℃)的5-溴-1-(4-甲氧基苄基)苯并[cd]吡啶-2(1H)-酮(1eq)的THF(0.1M)溶液中滴加BuLi(2eq),并将混合物搅拌30分钟。随后将1-苄基哌啶-4-酮(1eq)添加到反应混合物中并在环境温度下继续搅拌直至反应明显完成。反应完成后,将混合物冷却至0℃,然后通过添加H₂O小心淬灭。标准后处理和纯化方法将得到5-(1-苄基-4-羟基哌啶-4-基)-1-(4-甲氧基苄基)苯并[cd]吡啶-2(1H)-酮作为产物。

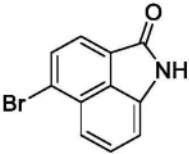
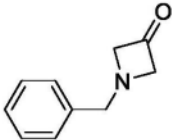
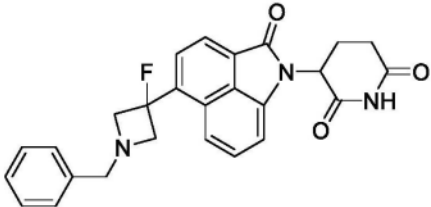
[1197] 步骤3:5-(1-苄基-4-氟哌啶-4-基)-1-(4-甲氧基苄基)苯并[cd]吡啶-2(1H)-酮:向冷却(0℃)的5-(1-苄基-4-羟基哌啶-4-基)-1-(4-甲氧基苄基)苯并[cd]吡啶-2(1H)-酮(1eq)的DCM(0.1M)溶液中滴加DAST(1.5eq)。将反应混合物在室温下搅拌直至反应明显完成。反应完成后,将混合物浓缩至干。标准后处理和纯化方法将得到5-(1-苄基-4-氟哌啶-4-基)-1-(4-甲氧基苄基)苯并[cd]吡啶-2(1H)-酮作为产物。

[1198] 步骤4:5-(1-苄基-4-氟哌啶-4-基)苯并[cd]吡啶-2(1H)-酮:在室温下,将5-(1-苄基-4-氟哌啶-4-基)-1-(4-甲氧基苄基)苯并[cd]吡啶-2(1H)-酮(1eq)悬浮于TFA(0.1M),然后滴加三氟甲磺酸(5eq),并将反应混合物加热至回流,直至原料耗尽。反应完成后,将混合物冷却至室温并浓缩至干。标准后处理和纯化程序将得到5-(1-苄基-4-氟哌啶-

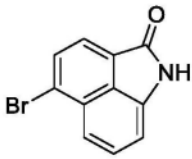
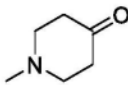
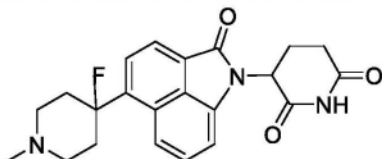
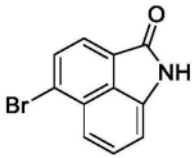
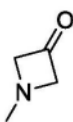
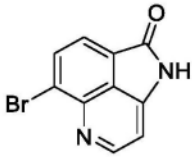
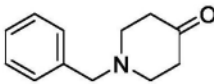
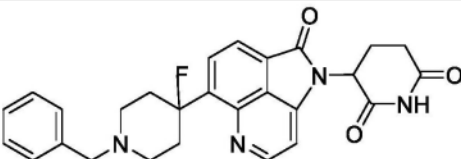
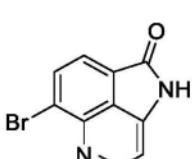
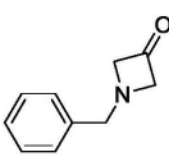
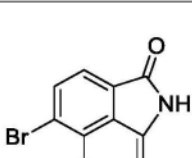
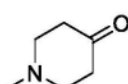
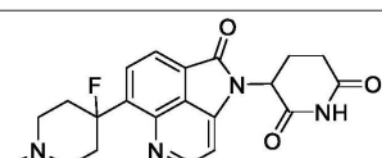
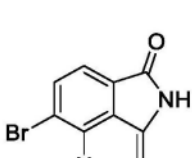
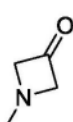
4-基) 苯并[cd]吡啶-2(1H)-酮作为产物。

[1199] 步骤5: 3-(5-(1-苄基-4-氟哌啶-4-基)-2-氧代苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物87): 向冷却(0℃)的5-(1-苄基-4-氟哌啶-4-基)苯并[cd]吡啶-2(1H)-酮(1eq)的THF溶液中分批添加NaH(10eq, 矿油中60%分散体)。将混合物温热至室温, 随后添加3-溴哌啶-2,6-二酮(5eq), 然后将混合物加热至回流直至反应明显完成。反应完成后, 将混合物冷却至0℃, 然后小心地用H₂O淬灭。标准后处理和纯化程序将得到3-(5-(1-苄基-4-氟哌啶-4-基)-2-氧代苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮作为产物。

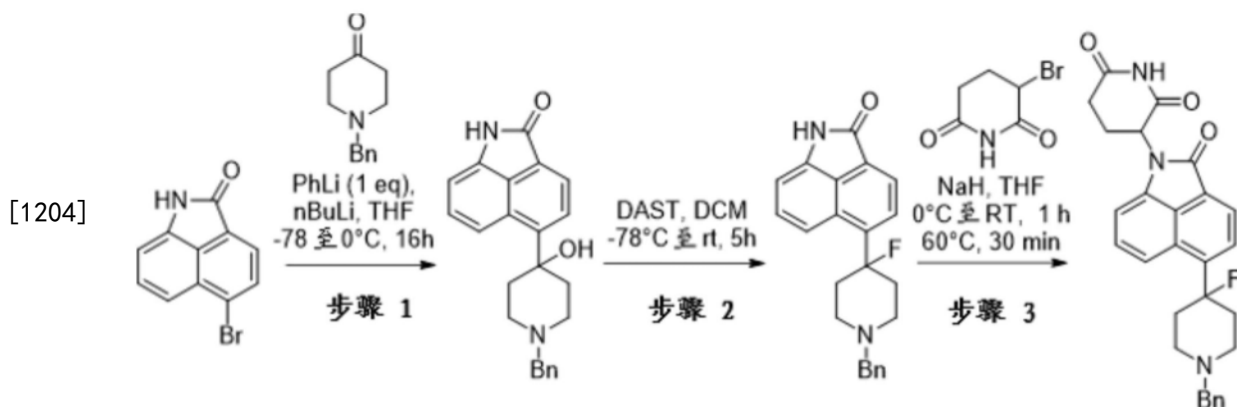
[1200] 使用与实施例34中所述用于制备3-(5-(1-苄基-4-氟哌啶-4-基)-2-氧代苯并[cd]吡啶-1(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(化合物87)相同的程序, 使用来自该表的适当的芳基溴化物和酮制备化合物88-化合物95。

步骤1 芳基溴化物	步骤2 酮	产物
[1201] 		

[1202]

		化合物 89
		
		化合物 91
		
		化合物 93
		
		化合物 95

[1203] 实施例35:3-[5-(1-苄基-4-氟-4-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物96)



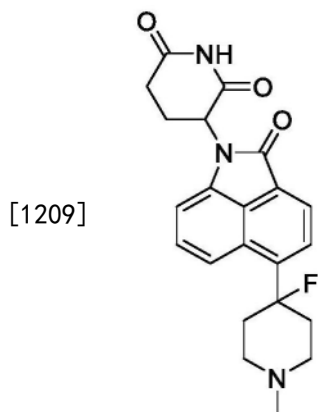
[1205] 步骤1:在-78℃和惰性气氛下,向搅拌中的5-溴-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮(400mg, 1.61mmol)的无水THF(5.0mL)溶液中添加1.8M苯基锂的二正丁基醚溶液(135.52mg, 1.61mmol, 167.30μL),并将反应物在相同温度下搅拌30分钟,然后在相同温度下添加丁基锂(113.62mg, 1.77mmol)。添加后,使温度升至-40℃并将反应混合物在相同温度下搅拌30分钟。然后在-78℃添加1-苄基哌啶-4-酮(305.16mg, 1.61mmol, 287.88μL)的无水THF(5.0mL)溶液,并将反应混合物温热至室温并再搅拌16小时。反应完成后,将反应混合物用氯化铵溶液淬灭并用乙酸乙酯(50mL)稀释。将合并的有机层用水/盐水洗涤并分离,经无水硫酸钠干燥,并在减压下蒸发。使用0-5%MeOH-DCM,将所得粗产物通过快速色谱法纯化,得到棕色固体状5-(1-苄基-4-羟基-4-哌啶基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮(255mg, 569.15μmol, 35%产物)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.68(s, 1H), 8.20(d, J=8.84Hz, 1H), 7.93(d, J=7.4Hz, 1H), 7.88(d, J=7.44Hz, 1H), 7.44(t, J=7.2Hz, 1H), 7.33-7.30(m, 5H), 6.93(d, J=7.04Hz, 1H), 5.4(br m, 1H), 3.64(br, 2H), 2.74-2.66(br, 4H), 2.32(br m, 2H), 1.94-1.90(m, 2H)。

[1206] 步骤2:在-78℃和惰性气氛下,向5-(1-苄基-4-羟基-4-哌啶基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮(150mg, 418.49μmol)的无水DCM(15.0mL)溶液中滴加N-乙基-N-(三氟-¹H)-硫烷基)乙胺(337.28mg, 2.09mmol, 276.46μL),并将反应混合物在室温下再搅拌5小时。反应完成后,将反应混合物用10%MeOH-DCM(20mL)稀释并用饱和碳酸氢钠溶液淬灭。将有机相用水/盐水洗涤并分离,经无水硫酸钠干燥,并在减压下蒸发。使用0-5%MeOH-DCM,将粗产物通过快速柱色谱纯化,得到褐色胶状5-(1-苄基-4-氟-4-哌啶基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮(70mg, 185.28μmol, 44%产率)。LC-MS(ES⁺):m/z 361.39[M+H]⁺。

[1207] 步骤3:向冷却的5-(1-苄基-4-氟-4-哌啶基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮(70mg, 194.22μmol)的无水THF(5mL)溶液中分批添加氢化钠(矿油中60%分散体)(74.42mg, 1.94mmol),保持温度<5℃。添加后,将所得混合物在室温下搅拌15分钟。将反应混合物再次冷却至0℃并分批添加3-溴哌啶-2,6-二酮(186.46mg, 971.08μmol)。将所得溶液在70℃下加热1小时。完成后,将反应混合物冷却至0℃并通过添加冰冷的水(10mL)淬灭。用乙酸乙酯(3×50mL)萃取水层。将合并的有机物分离,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗3-[5-(1-苄基-4-氟-4-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮,将其通过PREP TLC纯化,得到黄色固体状3-[5-(1-苄基-4-氟-4-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物96, 36mg, 74.00μmol, 38%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.12(s, 1H), 8.07(d, J=6.88Hz, 1H), 7.94(d, J=8.28Hz, 1H), 7.88(d, J=7.36Hz, 1H), 7.56(t, J=

7.52Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 4H), 7.28-7.27 (m, 1H), 7.17 (d, J=7.0Hz, 1H), 5.46-5.44 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.97-2.85 (m, 4H), 2.77-2.63 (m, 3H), 2.49-2.18 (m, 4H), 2.09 (m, 1H); LC-MS (ES⁺): m/z 472.28 [M+H]⁺.

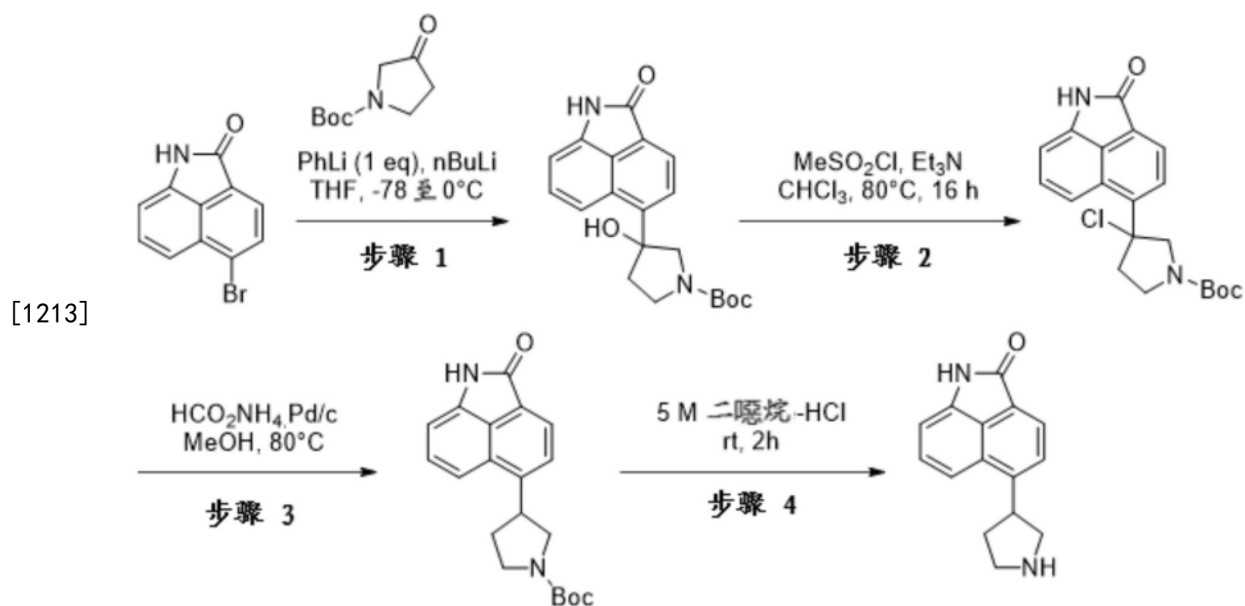
[1208] 3-[5-(4-氟-1-甲基-4-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物97)



[1210] 基本上按照化合物96的合成制备化合物97。

[1211] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.12 (s, 1H), 8.08 (d, J=7.12Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.76Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.48Hz, 1H), 7.55 (t, J=7.24Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.24Hz, 1H), 5.45 (dd, J=12.32, 4.84Hz, 1H), 2.94-2.91 (m, 3H), 2.79-2.49 (m, 3H), 2.43-2.32 (s, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.2-2.07 (m, 2H); LC-MS (ES⁺): m/z 396.37 [M+H]⁺.

[1212] 实施例36: 合成5-(1-氯吡咯烷-3-基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮



[1214] 步骤1: 在火焰干燥的100mL两颈圆底烧瓶中, 在N₂下, 将5-溴-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮(1g, 4.03mmol) 溶于无水THF (10.0mL) 中, 并在-78℃下添加二正丁基醚中的苯基锂(1.9M, 2.12mL)。将所得溶液在相同温度下搅拌30分钟, 接着在-78℃下添加丁基锂(1.66M, 2.67mL)。添加完成后, 使温度升至-40℃并将反应混合物在相同温度下再搅拌30分钟。在-78℃下添加3-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(746.63mg, 4.03mmol) 的无水THF (10.0mL) 溶液并使反应混合物升温至室温并再搅拌16小时。反应完成后, 将反应混合物用氯化铵溶液

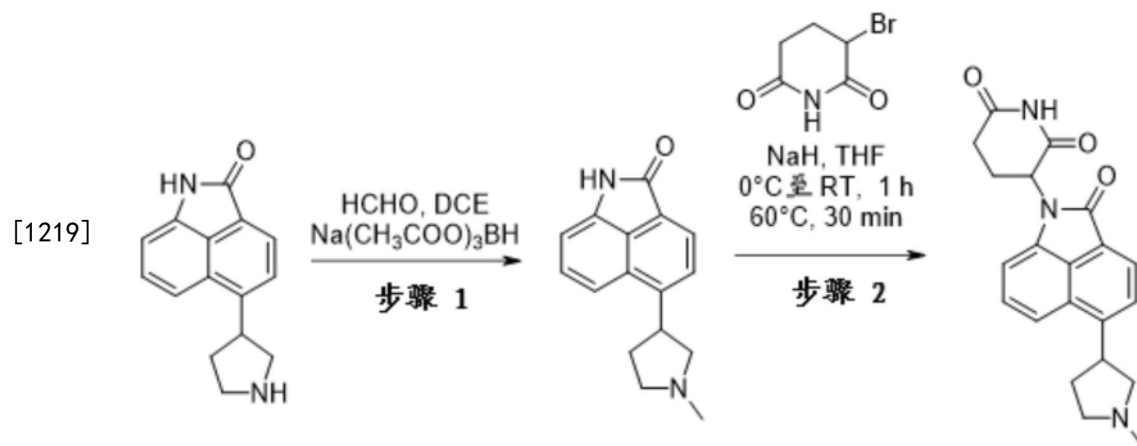
(20mL) 淬灭并用乙酸乙酯(40×2mL) 萃取。将合并的有机层分离,经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。使用0-5%MeOH-DCM,将粗反应物质通过快速色谱法纯化,得到棕色固体状3-羟基-3-(2-氧代-1H-苯并[cd]吡咯-5-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(490.0mg, 1.10mmol, 27%产率)。LC-MS(ES⁺):m/z 299.17[M-tBu+H]⁺。

[1215] 步骤2:在0℃下向3-羟基-3-(2-氧代-1H-苯并[cd]吡咯-5-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(386mg, 1.09mmol)的HPLC级CHCl₃(10.0mL)溶液中添加三乙胺,99%(440.85mg, 4.36mmol, 607.23μL),然后添加甲磺酰氯(509.24mg, 4.36mmol, 344.08μL),并将所得反应混合物在80℃回流16小时。反应完成后,将反应混合物用DCM(30mL)稀释并将有机层用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,然后用水和盐水溶液洗涤。将合并的有机相分离,经无水硫酸钠干燥并减压蒸发,得到3-氯-3-(2-氧代-1H-苯并[cd]吡咯-5-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(400mg, 1.07mmol, 99%产率),将其直接用于下一步骤而无需纯化和表征。

[1216] 步骤3:在室温下向搅拌中的粗3-氯-3-(2-氧代-1H-苯并[cd]吡咯-5-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(400mg, 1.07mmol)的甲醇(6.0mL)溶液中添加甲酸铵,99%(676.53mg, 10.73mmol, 528.54μL)、Pd/C(45.62mg, 375.66μmol),并将所得反应混合物在70℃在密封小瓶中加热4小时。反应完成后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用10%MeOH-DCM洗涤。然后将合并的滤液用冷水洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩,得到粗化合物3-(2-氧代-1H-苯并[cd]吡咯-5-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(360mg, 531.92μmol, 50%产率),其直接用于下一步骤。LC-MS(ES⁺):m/z 339.1[M+H]⁺。

[1217] 步骤4:在0℃下向搅拌中的3-(2-氧代-1H-苯并[cd]吡咯-5-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(360.0mg, 1.06mmol)的二噁烷(2mL)溶液添加4M二噁烷-HCl(10mL),并将所得溶液在室温再搅拌2小时。反应完成后,减压除去挥发物,并将得到的固体用乙醚和戊烷洗涤,得到棕色固体状5-(1-氯吡咯烷-3-基)-1H-苯并[cd]吡咯-2-酮盐酸盐(290.0mg, 931.86μmol, 88%产率),其不经纯化用于下一步骤。LC-MS(ES⁺):m/z 239.1[M+H]⁺。

[1218] 实施例37:合成3-[5-(1-甲基吡咯烷-3-基)-2-氧代-苯并[cd]吡咯-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物98)

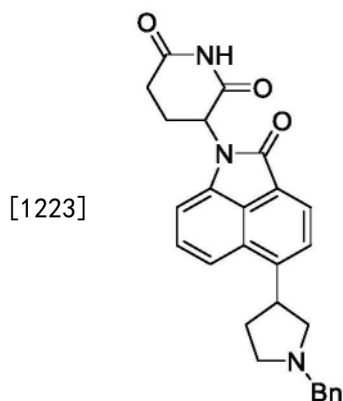


[1220] 步骤1:向烘干的50mL圆底烧瓶中,将5-吡咯烷-3-基-1H-苯并[cd]吡咯-2-酮;盐酸盐(290mg, 1.06mmol)和甲醛(31.69mg, 1.06mmol, 29.35μL)溶于甲醇(2.0mL)-DCM(5.0mL)。向该溶液添加三乙胺(106.81mg, 1.06mmol, 147.12μL)和乙酸(126.77mg, 2.11mmol, 和120.73μL),并将得到的反应混合物在室温搅拌5-6小时。然后将反应混合物在

0℃下冷却;添加三乙酰氧基硼化钠(1.12g, 5.28mmol)并在室温下继续搅拌16小时。反应完成后,将反应混合物在减压下蒸发,并使用0-10%MeOH-DCM,将粗化合物通过快速柱色谱法纯化以得到黄色固体状8-(1-甲基吡咯烷-3-基)-15,16-二氮杂三环十二烷-1(8),2(9),3(10),4(15),11-五烯-14-酮(110mg, 269.25μmol, 26%产率)。LC-MS(ES⁺):m/z 253.34[M+H]⁺。

[1221] 步骤2:向冷却的5-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮(110mg, 435.97μmol)的无水THF(5mL)溶液中分批添加氢化钠(矿油中60%分散体)(417.62mg, 10.44mmol),保持温度<5℃。将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃并分批添加3-溴哌啶-2,6-二酮(1.00g, 5.23mmol)。添加完成后,将所得溶液在70℃下加热1小时。在5-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮完全耗尽后,将反应混合物冷却至0℃并通过添加冰冷的水(5mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机物分离,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将粗反应物质通过PREP TLC纯化,得到黄色固体状3-[5-(1-甲基吡咯烷-3-基)-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物98, 10.0mg, 26.00μmol, 6%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.12(s, 1H), 8.05(d, J=7.36Hz, 1H), 7.92(d, J=8.68Hz, 1H), 7.83(d, J=7.4Hz, 1H), 7.53(t, J=7.68Hz, 1H), 7.14(d, J=7.2Hz, 1H), 5.44(dd, J=12.84, 5.32Hz, 1H), 4.16(m, 1H), 2.96-2.62(m, 6H), 2.77-2.62(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.07(m, 1H), 1.90(m, 1H)。LC-MS(ES⁺):m/z 364.25[M+H]⁺。

[1222] 3-[5-(1-苄基吡咯烷-3-基)-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物99)

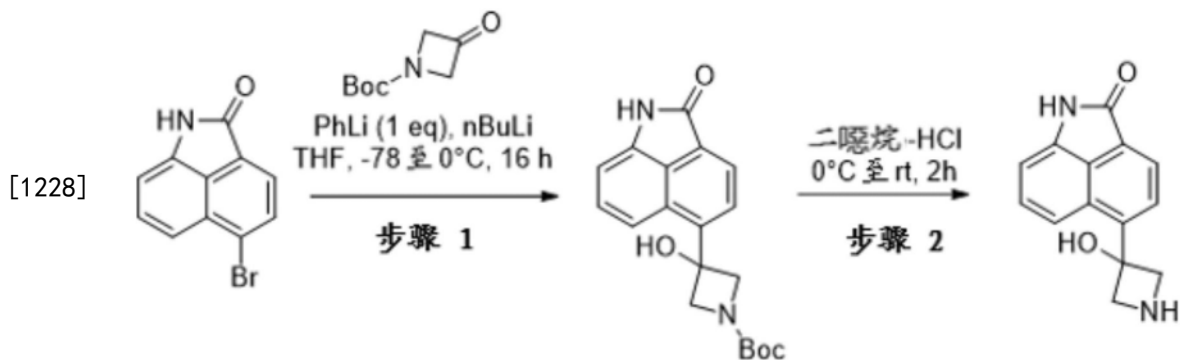


[1224] 基本上按照化合物98的合成制备化合物99。

[1225] LC-MS(ES⁺):m/z 440.3[M+H]⁺。

[1226] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.10(s, 1H), 8.04(d, J=7.32Hz, 1H), 7.95(d, J=8.68Hz, 1H), 7.83(d, J=7.36Hz, 1H), 7.52(t, J=8.08Hz, 1H), 7.38(br d, J=7.04Hz, 2H), 7.33(t, J=7.28Hz, 2H), 7.26-7.24(m, 1H), 7.13(d, J=7.16Hz, 1H), 5.44(dd, J=12.84, 5.32Hz, 1H), 4.16(m, 1H), 3.72-3.69(br m, 2H), 2.96-2.89(m, 5H), 2.8-2.73(m, 2H), 2.49-2.44(m, 1H), 2.09-2.06(m, 1H), 1.94-1.90(m, 1H)。

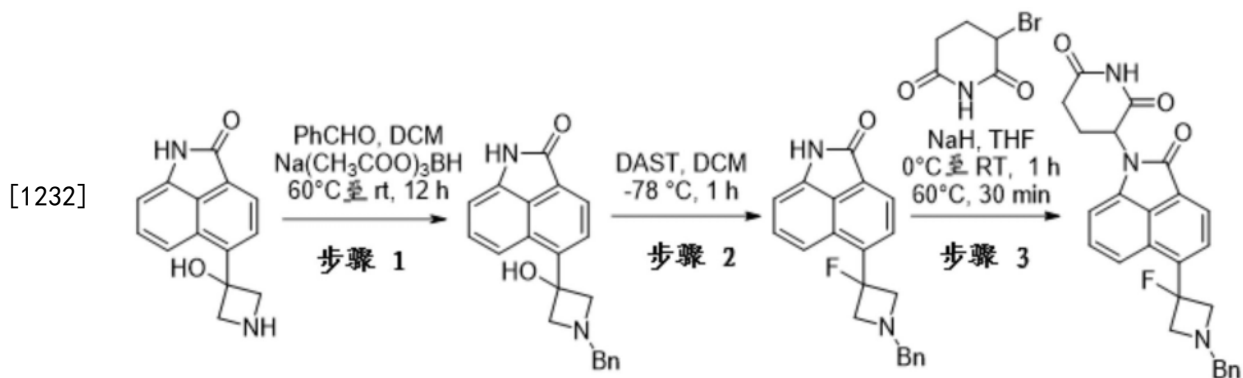
[1227] 实施例38:合成5-(3-羟基氮杂环丁烷-3-基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮



[1229] 步骤1:在火焰干燥的两颈圆底烧瓶中,在 N_2 气氛下,将5-溴-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮(1.0g, 4.03mmol)溶于无水THF(5.0mL)中并在 -78°C 下冷却。向该冷却的溶液中添加苯基锂的二正丁基醚溶液(1.8M, 2.24mL),并将反应在相同温度下搅拌30分钟,然后在相同温度下添加丁基锂(1.62M, 2.74mL)。添加后,使温度升至 -40°C 并将反应混合物在相同温度下搅拌30分钟。在 -78°C 下添加3-氧氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(690.09mg, 4.03mmol, 287.88 μL)的无水THF(5.0mL)溶液,然后使反应混合物在室温温热并再搅拌16小时。由TLC证实形成新的斑点后,将反应混合物用氯化铵溶液淬灭并用乙酸乙酯(100mL)稀释。将合并的有机层用水/盐水洗涤并分离,经无水硫酸钠干燥,并在减压下蒸发。然后使用0-5%MeOH-DCM,将粗产物通过快速柱色谱法纯化,得到棕色固体状3-羟基-3-(2-氧代-1H-苯并[cd]吡啶-5-基)氮杂环丁烷-1-甲酸酯(339mg, 870.78 μmol , 22%产率)。LC-MS(ES^+):m/z 341.35[M+H] $^+$ 。

[1230] 步骤2:在 0°C 下将4M二噁烷-HCl(10mL)添加到冷却的3-羟基-3-(2-氧代-1H-苯并[cd]吡啶-5-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(340mg, 998.91 μmol)的二噁烷(3mL)溶液中,并在室温搅拌2小时。反应完成后,除去挥发物,得到粗5-(3-羟基氮杂环丁烷-3-基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮盐酸盐(280mg, 715.25 μmol , 72%产率),将其用三乙胺(pH $\sim$ 7)中和,然后用于下一步骤。LC-MS(ES^+):m/z 241.16[M+H] $^+$ 。

[1231] 实施例39:合成3-[5-(1-苄基-3-氟-氮杂环丁烷-3-基)-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物100)



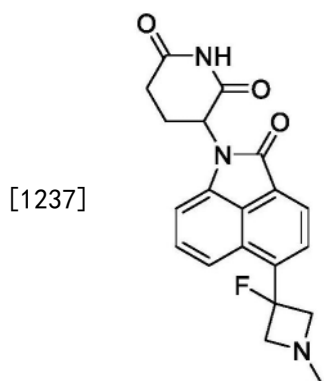
[1233] 步骤1:在氮气气氛下,向充分搅拌的5-(3-羟基氮杂环丁烷-3-基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮(120mg, 499.47 μmol)的无水DCM(5.0mL)溶液中添加苯甲醛(79.51mg, 749.20 μmol , 76.45 μL),然后添加乙酸(59.99mg, 998.93 μmol , 57.13 μL)。将反应混合物在 60°C 加热2小时后,将其在室温下冷却并在 0°C 下添加三乙酰氧基硼化钠(529.29mg, 2.50mmol)。添加后,将反应混合物在室温下再搅拌12小时。反应完成后,将反应物料用DCM(25mL)稀释并用 NaHCO_3 溶液中和。将有机相用水/盐水洗涤并分离,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓

缩。将所得粗物质通过快速柱色谱纯化,得到5-(1-苄基-3-羟基-氮杂环丁烷-3-基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮(105mg, 310.48 μ mol, 62%产率)。LC-MS (ES⁺): m/z 331.37 [M+H]⁺。

[1234] 步骤2: 在-78℃下经由注射器向5-(1-苄基-3-羟基-氮杂环丁烷-3-基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮(84mg, 254.25 μ mol)的无水DCM(10.0mL)溶液滴加N-乙基-N-(三氟- $1^{\wedge}\{4\}$ -硫烷基)乙胺e (204.92mg, 1.27mmol, 167.96 μ L), 并在相同温度下搅拌1小时。完成后, 将反应混合物用DCM(20mL)稀释并用NaHCO₃溶液中中和。将有机相分离, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并减压干燥, 得到5-(1-苄基-3-氟-氮杂环丁烷-3-基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮(80mg, 161.27 μ mol, 63%收率), 其不经进一步纯化用于下一步反应。LC-MS (ES⁺): m/z 333.38 [M+H]⁺。

[1235] 步骤3: 向冷却的5-(1-苄基-3-氟-氮杂环丁烷-3-基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮(84mg, 252.73 μ mol)的无水THF(5mL)溶液中分批添加氢化钠(矿油中60%分散体)(96.84mg, 2.53mmol), 保持温度<5℃。添加后, 将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃并向其中分批添加3-溴哌啶-2,6-二酮(242.63mg, 1.26mmol)。添加后, 将所得溶液在70℃下加热1小时。在5-(1-苄基-3-氟-氮杂环丁烷-3-基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮完全耗尽后, 将反应混合物冷却至0℃并通过添加冰冷的水(10mL)淬灭。将水层用乙酸乙酯(3 $\times$ 50mL)萃取, 并将合并的有机物分离, 经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩。将粗产物通过PREP TLC纯化, 得到黄色固体状3-[5-(1-苄基-3-氟-氮杂环丁烷-3-基)-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物100, 15.2mg, 32.72 μ mol, 12.95%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.14 (s, 1H), 8.16 (br, 1H), 8.0 (br, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.58 (t, J=7.28Hz, 1H), 7.39 (br, 5H), 7.22 (d, J=7.04Hz, 1H), 5.48 (dd, J=12.84, 5.2Hz, 1H), 5.1 (s, 2H), 3.8-4.0 (br, 4H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.79-2.78 (m, 1H), 2.68-2.65 (m, 1H), 2.12-2.10 (m, 1H); LC-MS (ES⁺): m/z 444.30 [M+H]⁺。

[1236] 3-[5-(3-氟-1-甲基-氮杂环丁烷-3-基)-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物101)



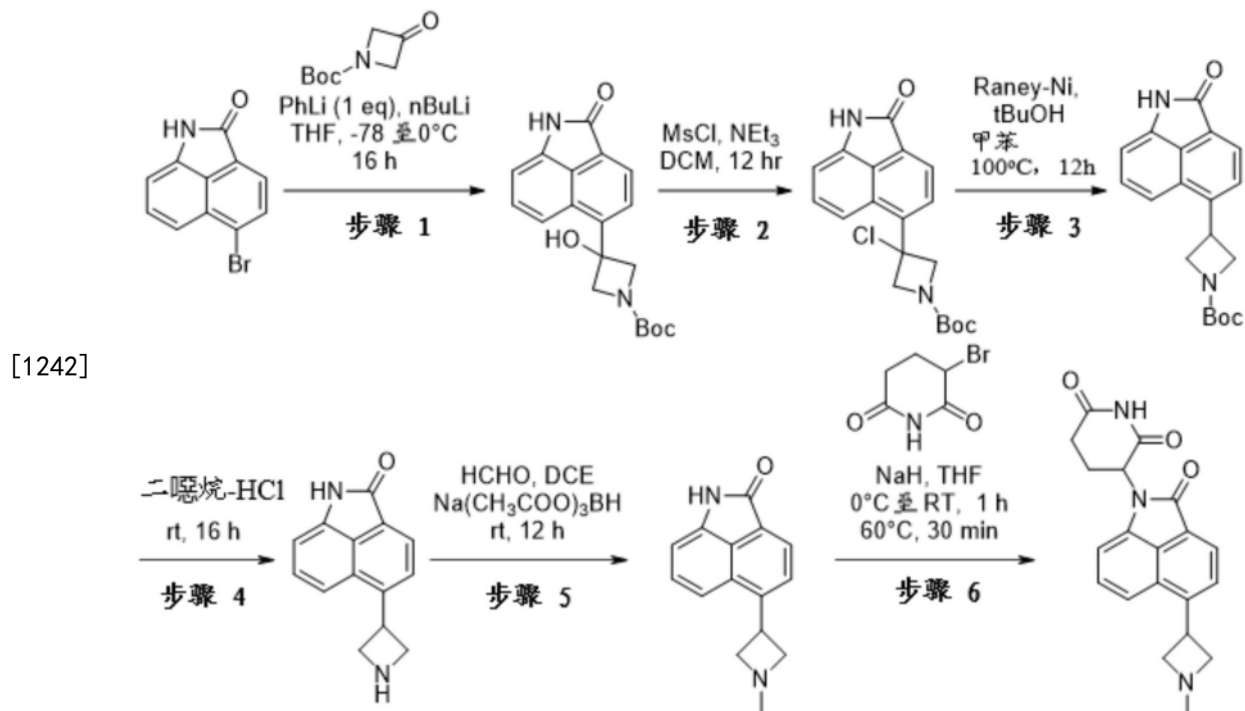
[1238] 基本上按照化合物100的合成制备化合物101。

[1239] LC-MS (ES⁺): m/z 368.27 [M+H]⁺。

[1240] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.13 (s, 1H), 8.12 (d, J=7.56Hz, 1H), 7.96-7.95 (m, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.57 (t, J=7.28Hz, 1H), 7.2 (d, J=7.12Hz, 1H), 5.45 (dd, J=12.8, 5.2Hz, 1H), 3.94-3.8 (m, 4H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.79-2.78 (m, 1H), 2.68-2.67 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.12-2.10 (m, 1H)。

[1241] 实施例40: 合成3-[5-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌

啉-2,6-二酮(化合物102)



[1243] 步骤1: 在-78℃下在氩气氛下,向搅拌中的5-溴-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮(1g, 4.03mmol)的无水THF(10.0mL)溶液中添加二正丁基醚中的苯基锂(1.9M, 2.12mL),并将反应在相同温度搅拌30分钟,然后在-78℃下添加丁基锂(1.62M, 2.74mL)。添加后,使温度升至-40℃并将反应混合物在相同温度下搅拌30分钟。在-78℃下添加3-氧氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(690.09mg, 4.03mmol)的THF(10.0mL)溶液,然后将反应混合物温热至室温并再搅拌16小时。反应完成后,将反应混合物用氯化铵溶液淬灭并用乙酸乙酯(100mL)稀释。将合并的有机相用水洗涤并分离,经无水硫酸钠干燥并减压蒸发。使用0-5%MeOH-DCM,将粗制反应物通过快速柱色谱纯化,得到棕色固体状3-羟基-3-(2-氧代-1H-苯并[cd]吡啶-5-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(390.0mg, 1.05mmol, 26%产率)。LC-MS(ES^+):m/z 341.39[M+H]⁺。

[1244] 步骤2: 在0℃下向3-羟基-3-(2-氧代-1H-苯并[cd]吡啶-5-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(360mg, 1.06mmol)的HPLC级CHCl₃(10.0mL)溶液中添加三乙胺, 99%(428.10mg, 4.23mmol, 589.67μL),并搅拌10分钟,然后添加甲磺酰氯(484.63mg, 4.23mmol, 327.45μL)。然后将所得溶液在80℃下加热16小时。反应完成后,将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释并用碳酸氢钠溶液/盐水洗涤。将有机相分离,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发,得到棕色固体状粗3-氯-3-(2-氧代-1H-苯并[cd]吡啶-5-基)氮杂环丁烷-1-甲酸酯(428mg, 644.11μmol, 61%产率),其不经纯化用于下一步骤。LC-MS(ES^+):m/z 359.32[M+H]⁺。

[1245] 步骤3: 向3-氯-3-(2-氧代-1H-苯并[cd]吡啶-5-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(428mg, 1.19mmol)在叔丁醇(4mL)和甲苯(4mL)的悬浮液中添加Raney镍2800(H₂O中的浆料)、活性催化剂(1.02g, 11.93mmol),并将反应混合物脱气10分钟,然后在100℃下加热12小时。完成后,将反应混合物冷却至室温,通过硅藻土垫过滤,用10%MeOH/DCM洗涤。然后将合并的滤液减压浓缩,得到3-(2-氧代-1H-苯并[cd]吡啶-5-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(370mg, 489.34μmol, 41%收率),其不经纯化直接用于下一步骤。LC-MS(ES^+):m/z

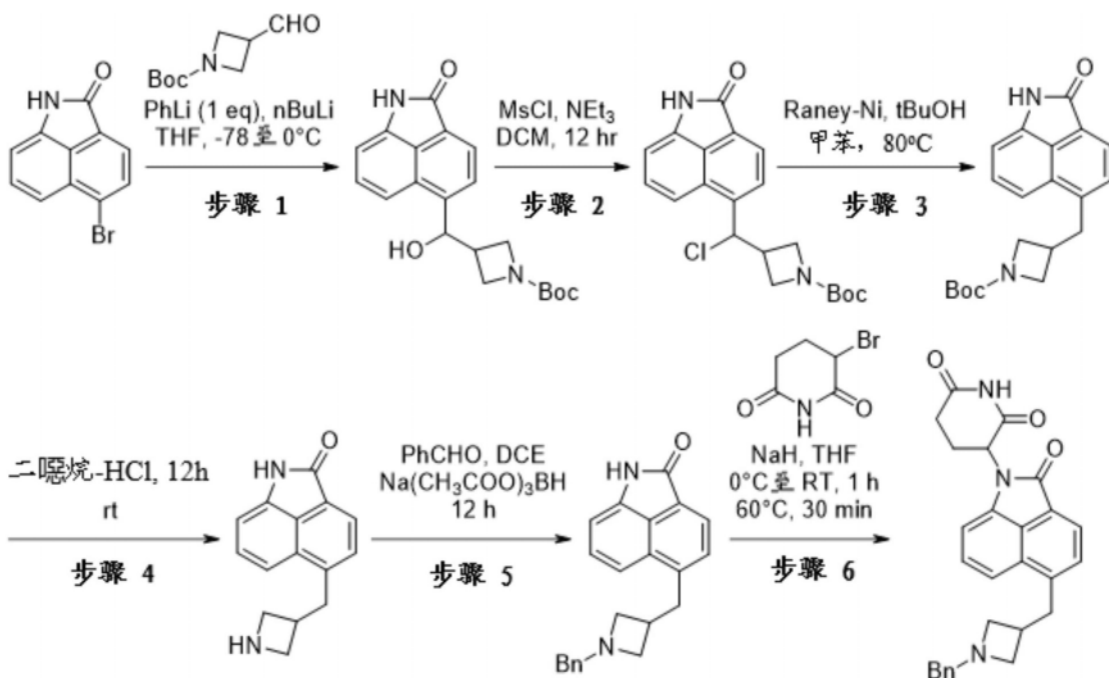
325.39[M+H]⁺.

[1246] 步骤4:在0℃下向搅拌中的3-(2-氧代-1H-苯并[cd]吡啶-5-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(370.0mg,1.14mmol)的1,4-二噁烷(3mL)溶液中添加4M二噁烷-HCl(1.14mmol,10mL),并将反应混合物在室温搅拌16小时。完成后,减压除去挥发物以得到固体,将其用乙醚和戊烷洗涤,得到黄色固体状5-(1-氯氮杂环丁烷-3-基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮盐酸盐(290.0mg,478.16μmol,42%产率),其不经纯化用于下一步骤。LC-MS(ES⁺):m/z 225.36[M+H]⁺.

[1247] 步骤5:向充分搅拌的5-(1-氯氮杂环丁烷-3-基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮.HCl(90.0mg,1.11mmol)的HPLC级DCM-MeOH(5:2,v/v,7mL)溶液中添加三乙胺,99%(112.55mg,1.11mmol,155.03μL),然后将反应混合物在室温搅拌10分钟,随后添加甲醛(66.81mg,2.22mmol,61.86μL)和乙酸(133.59mg,2.22mmol,127.23μL)。然后将所得反应混合物在60℃下加热3小时,并使其达到室温,然后添加三乙酰氧基硼化钠(1.22g,5.75mmol)。添加完成后,将反应混合物在相同温度下再搅拌12小时。反应完成后,将反应混合物用10%MeOH/DCM(50mL)稀释并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,然后用水/盐水溶液洗涤。将有机部分分离,经硫酸钠干燥并减压浓缩。将粗产物通过combi-flash柱色谱纯化,得到5-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮(60.0mg,188.85μmol,17%产率)。LC-MS(ES⁺):m/z 239.02[M+H]⁺.

[1248] 步骤6:向冷却的5-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮(160.0mg,671.47μmol)的无水THF(5mL)溶液中分批添加,保持温度<5℃。添加后,将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃并分批添加3-溴哌啶-2,6-二酮(128.93mg,671.47μmol)。添加完成后,将所得溶液在70℃下加热1小时。完成后,将反应混合物冷却至0℃并通过添加冰冷的水(5mL)淬灭。将水层用乙酸乙酯(3×50mL)萃取,将合并的有机物分离,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将粗产物通过PREP-TLC纯化,得到3-[5-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物102,5.8mg,15.85μmol,2%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.11(s,1H),8.07(d,J=7.28Hz,1H),7.79(d,J=7.12Hz,1H),7.62(d,J=8.48Hz,1H),7.51(t,J=7.32Hz,1H),7.14(d,J=7.16Hz,1H),5.44-5.42(m,1H),4.38-4.35(m,1H),3.91(m,2H),3.43(m,2H),2.94-2.91(m,1H),2.77-2.62(m,2H),2.32(s,3H),2.10-2.07(m,1H);LC-MS(ES⁺):m/z 350.1[M+H]⁺.

[1249] 实施例41:3-[5-[(1-苄基氮杂环丁烷-3-基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物103)



[1250]

[1251] 步骤1: 在-78℃下和氩气气氛下, 向搅拌中的5-溴-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮(1.0g, 4.03mmol)的无水THF(5.0mL)溶液中添加二正丁基醚中的苯基锂(1.8M, 2.24mL), 并将反应物在相同温度下搅拌30分钟, 然后在-78℃下添加丁基锂(1.62M, 2.74mL)。使反应升温至-40℃并在该温度下搅拌30分钟。然后在-78℃下添加3-甲酰基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(746.63mg, 4.03mmol, 287.88μL)的无水THF(5.0mL)溶液, 并在室温继续搅拌16小时。完成后, 将反应混合物用氯化铵溶液淬灭并用乙酸乙酯(100mL)稀释。将合并的有机层用水/盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。使用0-5% MeOH-DCM, 将粗产物通过快速柱色谱纯化, 得到棕色固体状3-[羟基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吡啶-5-基)甲基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(470mg, 1.19mmol, 30%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.7(s, 1H), 7.96(d, J=7.2Hz, 1H), 7.84-7.81(m, 2H), 7.48(t, J=7.6Hz, 1H), 6.96(d, J=7.04Hz, 1H), 5.92(d, J=4.32Hz, 1H), 5.44-5.42(m, 1H), 3.91(br m, 1H), 3.75-3.67(m, 3H), 3.0-2.95(m, 1H), 1.36(s, 9H)。LC-MS(ES⁺): m/z 255.2[M-Boc+H]⁺。

[1252] 步骤2: 向火焰干燥的100mL圆底烧瓶中, 将3-[羟基-(2-氧代-1H-苯并[cd]吡啶-5-基)甲基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(350mg, 987.59μmol)的HPLC级CHCl₃(10.0mL)溶液冷却至0℃。向该冷却的溶液中添加三乙胺(440399.74mg, 3.95mmol, 550.60μL), 然后添加甲磺酰氯(452.51mg, 3.95mmol, 305.75μL)。将所得反应混合物在80℃下回流4小时。完成后, 将反应混合物用DCM(30mL)稀释并将有机层用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 然后用水/盐水溶液洗涤。将合并的有机相经无水硫酸钠干燥并减压蒸发, 得到3-氯-3-(2-氧代-1H-苯并[cd]吡啶-5-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(400mg, 1.07mmol, 99%收率), 其不经纯化直接用于下一步骤。LC-MS(ES⁺): m/z 317.25[M-tBu+H]⁺。

[1253] 步骤3: 向3-[氯-(2-氧代-1H-苯并[cd]吡啶-5-基)甲基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(400mg, 1.07mmol)在叔丁醇(5mL)和甲苯(5mL)中的混悬液中添加Raney镍2800(H₂O中的浆料)、活性催化剂(459.57mg, 5.36mmol), 将反应混合物脱气10分钟, 然后在100℃加热12小时。完成后, 将反应混合物冷却至室温, 通过硅藻土垫过滤, 并用10% MeOH/DCM洗涤。将滤液用冷水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到3-[氯-(2-氧代-1H-苯并[cd]吡啶-5-

基]甲基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(450mg, 1.21mmol), 其不经纯化或表征即用于下一步骤。

[1254] 步骤4: 在0℃下将3-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吡啶-5-基)甲基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(306mg, 904.26μmol)的二噁烷(4mL)溶液用4M二噁烷-HCl(9.04mmol, 2.0mL)处理并在室温搅拌12小时。反应完成后, 减压除去挥发物, 并将粗产物用戊烷/乙醚洗涤并充分干燥, 得到5-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮; 盐酸盐(250mg, 482.00μmol, 53%产率), 其不经纯化即用于下一步骤反应。LC-MS (ES⁺): m/z 239.45 [M+H]⁺。

[1255] 步骤5: 向5-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮(150mg, 629.50μmol)在MeOH(5mL)-DCE(5mL)中的悬浮液中添加三乙胺直到pH~7。向该溶液中添加乙酸(113.41mg, 1.89mmol, 108.01μL), 然后添加苯甲醛(133.61mg, 1.26mmol), 并将所得溶液在60℃加热3小时。然后将混合物冷却至室温, 然后在0℃下分批添加三乙氧基硼氢化钠(667.09mg, 3.15mmol)。将反应混合物在室温下再搅拌12小时。完成后, 除去挥发物, 并将残余物再溶解于乙酸乙酯(50mL)中。将有机层用碳酸氢钠溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。将粗产物通过combi-flash柱色谱纯化, 得到5-[(1-苄基氮杂环丁烷-3-基)甲基]-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮(100mg, 249.69μmol, 40%产率)。LC-MS (ES⁺): m/z 329.0 [M+H]⁺。

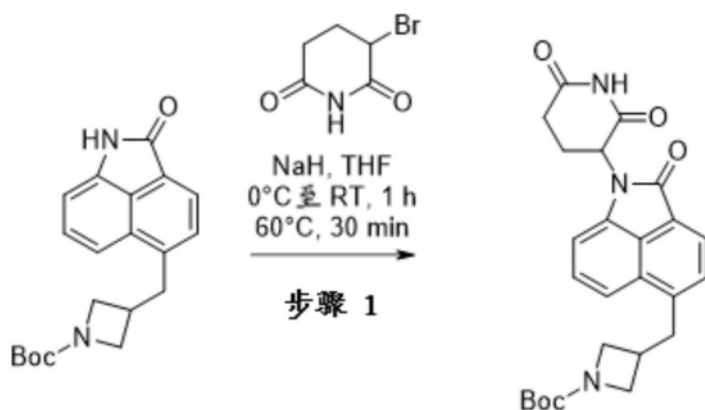
[1256] 步骤6: 向冷却的5-[(1-苄基氮杂环丁烷-3-基)甲基]-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮(50mg, 152.25μmol)的THF(5mL)溶液中分批添加氢化钠(矿油中60%分散体)(58.34mg, 1.52mmol), 保持温度<5℃。将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物冷却至0℃并分批添加3-溴哌啶-2,6-二酮(146.17mg, 761.25μmol)并将溶液在70℃加热1小时。在原料完全耗尽之后, 将反应混合物冷却至0℃并且通过添加冰冷的水(5mL)淬灭。用乙酸乙酯(3×50mL)萃取水层。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将粗产物通过PREP TLC纯化, 得到黄色固体状3-[5-[(1-苄基氮杂环丁烷-3-基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物103, 15mg, 34.13μmol, 22%产率)。

[1257] LC-MS (ES⁺): m/z 440.30 [M+H]⁺。

[1258] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.12 (s, 1H), 7.99 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.28Hz, 1H), 7.62 (d, J=6.68Hz, 1H), 7.53 (t, J=7.72Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 5H), 7.14 (d, J=7.16Hz, 1H), 5.44 (dd, J=11.28, 3.32Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.39-3.37 (m, 2H), 3.29-3.27 (m, 2H), 2.94 (br m, 3H), 2.80-2.62 (m, 3H), 2.09 (m, 1H)。

[1259] 实施例42: 合成3-[[1-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吡啶-5-基]甲基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物104)

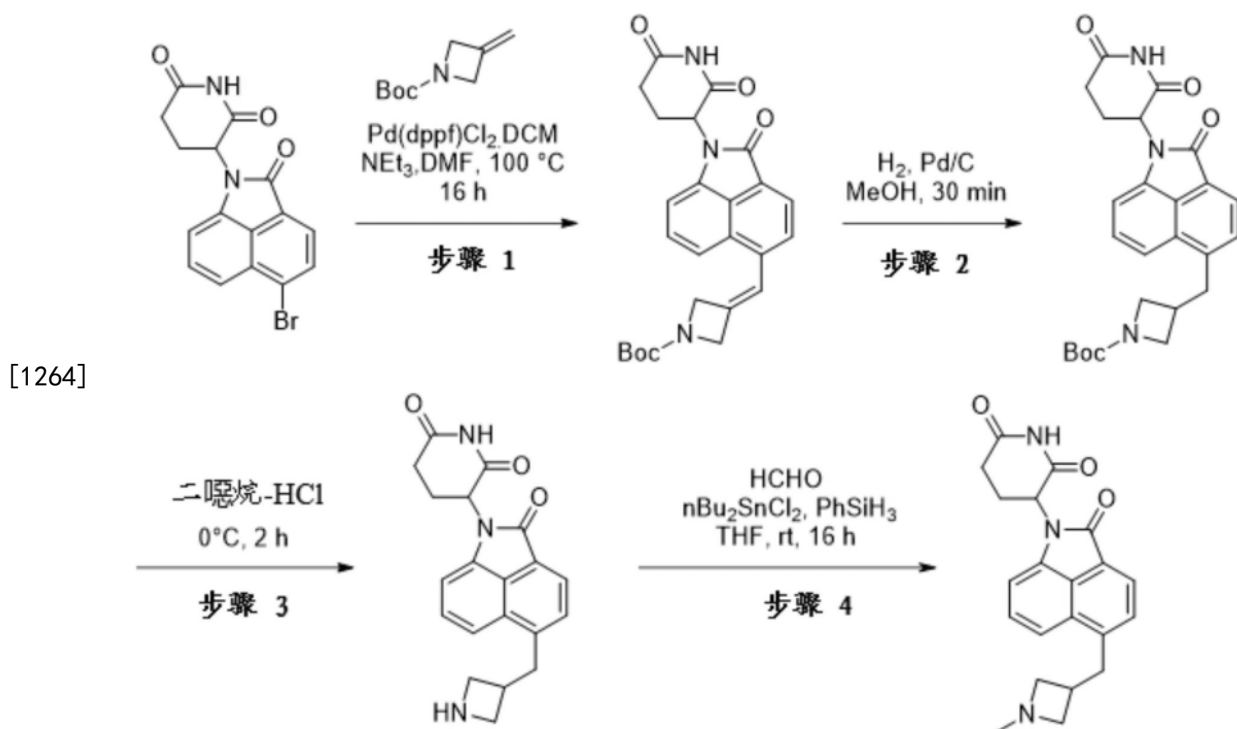
[1260]



[1261] 在实施例41中制备化合物3-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-5-基)甲基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯。

[1262] 向冷却的3-[(2-氧代-1H-苯并[cd]吲哚-5-基)甲基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(95mg, 280.73 μ mol)的无水THF(5mL)溶液中分批添加氢化钠(矿油中60%分散体)(107.57mg, 2.81mmol), 保持温度 $<5^{\circ}\text{C}$ 。添加后, 将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至 0°C 并分批添加3-溴哌啶-2,6-二酮(269.52mg, 1.40mmol)。添加完成后, 将所得溶液在 70°C 下加热1小时。在原料完全耗尽之后, 将反应混合物冷却至 0°C 并且通过添加冰冷的水(10mL)淬灭。用乙酸乙酯($3 \times 50\text{mL}$)萃取水层。将合并的有机物分离, 经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将粗产物通过PREP TLC纯化, 得到黄色固体状3-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-5-基]甲基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(化合物104, 9.6mg, 20.82 μ mol, 7%产率)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.12(s, 1H), 8.01(d, $J=7.12\text{Hz}$, 1H), 7.81(d, $J=8.56\text{Hz}$, 1H), 7.68(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.55(t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.15(d, $J=7.24\text{Hz}$, 1H), 5.45(dd, $J=12.84, 5.44\text{Hz}$, 1H), 3.83(m, 2H), 3.65(m, 2H), 3.43(d, $J=7.84\text{Hz}$, 2H), 2.97-2.9(m, 2H), 2.77-2.63(m, 2H), 2.10-2.07(m, 1H), 1.36(s, 9H); LC-MS (ES^-): m/z 448.36[M-H] $^-$ 。

[1263] 实施例43: 合成3-[5-[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物105)

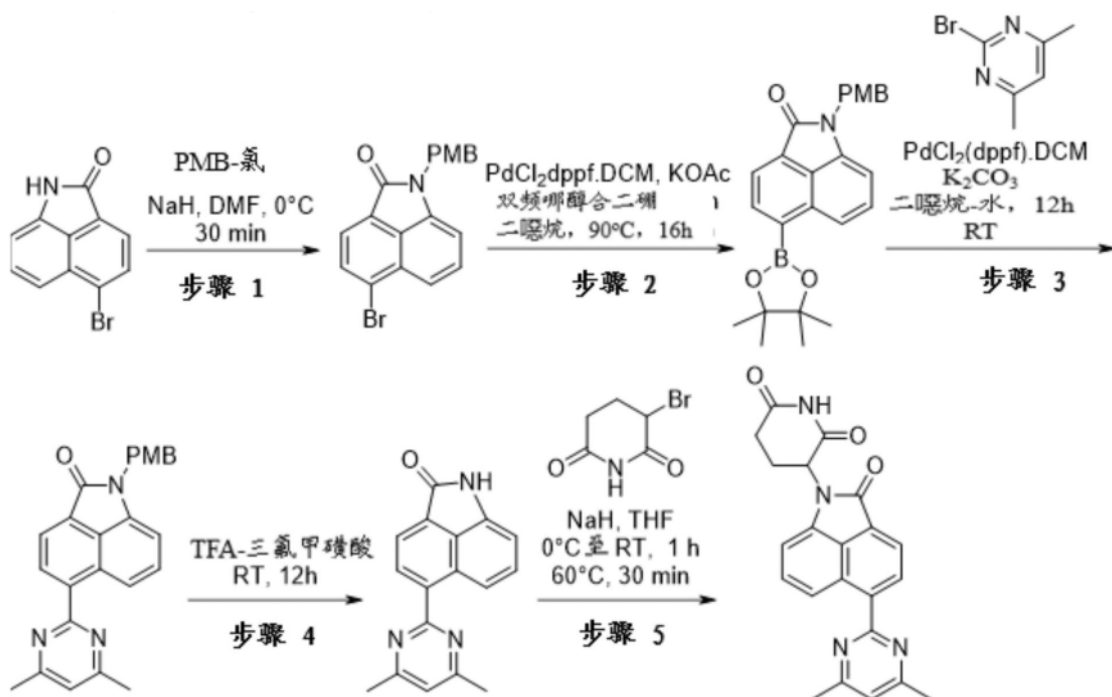


[1265] 步骤1:向经烘箱干燥的氮气吹扫的密封小瓶中,将3-(5-溴-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基)哌啶-2,6-二酮(450mg,1.25mmol)和3-亚甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(636.04mg,3.76mmol)溶于HPLC级DMF(3.0mL)。向该溶液中添加三乙胺(633.89mg,6.26mmol,873.13 μ L),并将反应混合物用氩气吹扫10分钟,然后添加[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(102.31mg,125.29 μ mol)。将所得反应混合物在100 $^{\circ}$ C下加热16小时。反应完成后,将反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯(40mL)稀释。将合并的有机层用冷水/盐水洗涤数次。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥,减压蒸发,得到粗产物,将其通过柱色谱法(100-200目二氧化硅,40%-50%乙酸乙酯/DCM)纯化,得到浅褐色固体状3-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吡啶-5-基]亚甲基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(420mg,750.87 μ mol,60%产率)。LC-MS(ES^{+}):m/z 348.2[M-Boc+H] $^{+}$ 。

[1266] 步骤2:向充分脱气的3-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吡啶-5-基]亚甲基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(420mg,938.59 μ mol)的乙醇(5.0mL)-EtOAc(5.0mL)溶液中添加10%Pd/C(569.97mg,4.69mmol),并将所得混合物在室温下在氢气球压力下氢化1小时。完成后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯和THF洗涤。将滤液减压浓缩并将粗产物用正戊烷研磨,得到3-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吡啶-5-基]甲基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(350mg,583.98 μ mol,62%产率)。LC-MS(ES^{+}):m/z 350.2[M-Boc+H] $^{+}$ 。

[1267] 步骤3:向搅拌中的3-[[1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吡啶-5-基]甲基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(420mg,934.38 μ mol)的二噁烷(3mL)溶液中添加4M二噁烷-HCl(15mL),并将反应混合物在室温搅拌2小时。反应完成后,减压蒸发挥发物以得到固体,将其用乙醚和戊烷洗涤,得到黄色固体状3-[5-[(1-氯氮杂环丁烷-3-基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮盐酸盐(400.0mg,527.58 μ mol,56%产率),其不经纯化用于下一步骤。LC-MS(ES^{+}):m/z 350.0[M+H] $^{+}$ 。

[1268] 步骤4:向搅拌中的3-[5-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(200mg, 572.44 μ mol)和甲醛(38.99mg, 1.14mmol, 47.84 μ L)的无水THF(5mL)溶液中分批添加二丁基二氯化锡(260.90mg, 858.66 μ mol, 191.84 μ L),并将混合物在密封小瓶中在60℃搅拌20分钟。随后,将反应混合物冷却至室温并添加苯基硅烷(61.94mg, 572.44 μ mol, 70.55 μ L)。将所得反应混合物在80℃下加热12小时。在反应完成后,在减压下除去挥发物并再溶于5%MeOH-DCM(20mL)中。将有机部分用水/盐水洗涤并分离,经硫酸钠干燥并浓缩。将粗产物通过PREP-TLC纯化,得到3-[5-[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基]-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物105, 13.1mg, 32.59 μ mol, 6%产率)。LC-MS (ES⁺):m/z 364.31[M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.12 (s, 1H), 8.04 (d, J=7Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.72Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.28Hz, 1H), 7.57 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.16Hz, 1H), 5.45-5.43 (m, 1H), 3.86-3.85 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.47 (d, J=7.44Hz, 2H), 3.07-3.03 (m, 2H), 2.76-2.73 (m, 1H), 2.68 (br s, 4H), 2.10-2.08 (m, 1H)。实施例44:合成3-[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物106)



[1269]

[1270] 步骤1:在0℃下向搅拌中的5-溴-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮(6.0g, 24.19mmol)的无水DMF(10mL)溶液中添加氢化钠(矿油中60%分散体)(1.39g, 36.28mmol)。将反应混合物在相同温度下在惰性气氛下搅拌30分钟。然后将1-(氯甲基)-4-甲氧基-苯(4.55g, 29.02mmol, 和3.79mL)添加到反应混合物中并在室温下再搅拌30分钟。完成后,将乙酸乙酯(100mL)添加到反应混合物中。将有机层用冷水(3×30mL)洗涤,然后用盐水溶液洗涤。将有机层分离,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将粗产物通过combi-flash柱色谱纯化,得到黄色固体状5-溴-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吡啶-2-酮(6.0g, 15.81mmol, 65%产率)。LC-MS (ES⁺):m/z 370.2[M+H]⁺。

[1271] 步骤2:在氮气气氛下,在经烘箱干燥的密封小瓶中,将5-溴-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吡啶-2-酮(3.0g, 8.15mmol)溶于1,4-二噁烷(60mL),然后添加双(频哪醇合)二硼(3.10g, 12.22mmol)和乙酸钾(2.40g, 24.44mmol)。将所得反应混合物用氩气吹扫15分

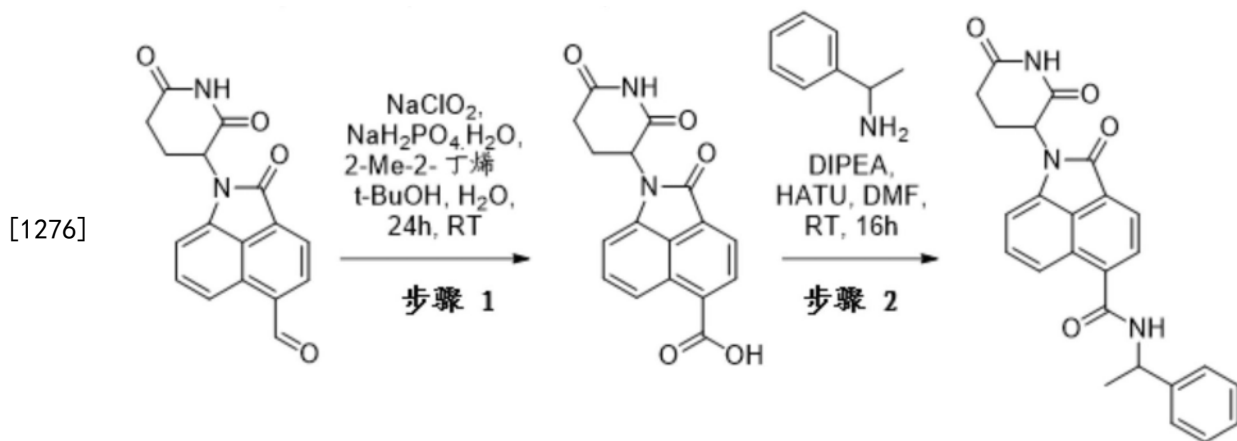
钟。向反应混合物中添加环戊基(二苯基)磷烷;二氯甲烷;二氯钼;铁(665.34mg, 814.72 μ mol)并将混合物在100℃加热16小时。反应完成后,将反应混合物冷却至室温,通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯洗涤。将滤液用冷水(2 $\times$ 40mL)洗涤,经硫酸钠干燥并减压浓缩。将粗残余物通过快速柱色谱纯化,得到黄色固体状1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并[cd]吡啶-2-酮(2.9g, 6.98mmol, 86%产率)。LC-MS(ES^+):m/z 416.4[M+H]⁺。

[1272] 步骤3:将1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并[cd]吡啶-2-酮(200mg, 481.59 μ mol)、2-溴-4,6-二甲基-嘧啶(75.06mg, 401.33 μ mol)和碳酸钾(166.40mg, 1.20mmol)的混合物悬浮于二噁烷(4mL)和水(1mL)的混合物中。将所得反应混合物用氩气脱气10分钟,然后添加Pd(dppf)Cl₂.DCM(32.77mg, 40.13 μ mol)并将混合物在室温搅拌12小时。反应完成后,将反应混合物通过滤筒过滤并将滤液蒸发至干。将粗产物用乙酸乙酯(50mL)稀释并用水/盐水洗涤。将有机相分离,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吡啶-2-酮(110mg, 250.35 μ mol, 62%产率),其不经进一步纯化用于下一步反应。LC-MS(ES^+):m/z 396.4[M+H]⁺。

[1273] 步骤4:在0℃下向搅拌中的5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]苯并[cd]吡啶-2-酮(158mg, 399.54 μ mol)的TFA(5.0mL)溶液中添加三氟甲磺酸(1.20g, 7.99mmol, 701.33 μ L)并在室温下搅拌16小时。反应完成后,将反应混合物蒸发并用饱和碳酸氢钠溶液淬灭。将水相用乙酸乙酯(3 $\times$ 25mL)萃取并用水/盐水溶液洗涤。将有机相分离,经硫酸钠干燥并浓缩,得到棕色固体状粗5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮(67mg, 238.50 μ mol, 60%产率),其不经纯化用于下一步骤。LC-MS(ES^+):m/z 276.2[M+H]⁺。

[1274] 步骤5:向冷却的5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮(67.06mg, 243.60 μ mol)的无水THF(5mL)溶液中分批添加氢化钠(矿油中60%分散体)(93.34mg, 2.44mmol),保持温度<5℃。一旦添加结束,将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃并向其中分批添加3-溴嘧啶-2,6-二酮(233.87mg, 1.22mmol)。添加完成后,将所得溶液在70℃下加热1小时。完成后,将反应混合物冷却至0℃并通过添加冰冷的水淬灭。用乙酸乙酯(3 $\times$ 50mL)萃取水层。将合并的有机物分离,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩,得到粗产物,将其通过PREP-TLC纯化,得到黄色固体状3-[5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]嘧啶-2,6-二酮(化合物106, 20mg, 51.76 μ mol, 21%产率)。LC-MS(ES^+):m/z 387.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.15(s, 1H), 8.68(dd, J=8.8, 7.44Hz, 2H), 8.21(d, J=7.36Hz, 1H), 7.59(t, J=7.32Hz, 1H), 7.36(s, 1H), 7.20(d, J=7.08Hz, 1H), 5.49(dd, J=1.334, 5.08Hz, 1H), 2.95-2.91(br m, 1H), 2.8-2.77(m, 2H), 2.58(s, 6H), 2.13-2.08(m, 1H)。

[1275] 实施例45:合成1-(2,6-二氧代-3-嘧啶基)-2-氧代-N-(1-苯基乙基)苯并[cd]吡啶-5-甲酰胺(化合物107)

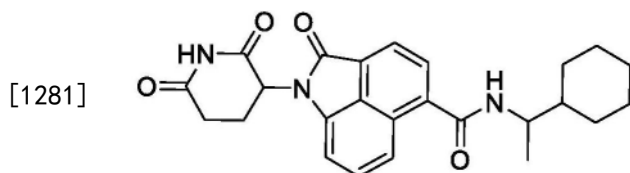


[1277] 步骤1:在0-5℃下将2-甲基丁-2-烯(682.45mg,9.73mmol,1.03mL)添加至搅拌中的1-(2,6-二氧代-3-吡啶基)-2-氧代-苯并[cd]吡啶-5-甲醛(200mg,648.74μmol)的叔丁醇(12mL)溶液中。向该混合物中滴加亚氯酸钠(293.36mg,3.24mmol)和磷酸二氢钠水合物(447.61mg,3.24mmol)的水溶液,并在室温下继续搅拌16小时。完成后,将反应混合物在减压下蒸发至干燥并添加10mL的10(M)NaOH。将所得溶液用乙酸乙酯萃取,弃去有机层,并水层用1N HCl溶液酸化。将观察到的黄色沉淀滤出并真空干燥,得到1-(2,6-二氧代-3-吡啶基)-2-氧代-苯并[cd]吡啶-5-甲酸(120mg,336.74μmol,52%产率);LC-MS(ES^+):m/z 325[M+H]⁺。

[1278] 步骤2:向搅拌中的1-(2,6-二氧代-3-吡啶基)-2-氧代-苯并[cd]吡啶-5-甲酸(30mg,92.51μmol)的DMF(1mL)溶液中添加DIPEA(23.91mg,185.02μmol,32.23μL)和HATU(35.18mg,92.51μmol),并将混合物在室温下搅拌15分钟。添加1-苯基乙胺(12.33mg,101.76μmol,13.05μL)并将混合物在室温下搅拌16小时。反应完成后,将反应混合物通过反相制备型HPLC纯化,得到1-(2,6-二氧代-3-吡啶基)-2-氧代-N-(1-苯基乙基)苯并[cd]吡啶-5-甲酰胺(化合物107,8.92mg,20.87μmol,23%产率)。LC-MS(ES^+):m/z 428[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO- d_6)δ11.09(br.s,1H),9.20(d,J=8Hz,1H),8.16(d,J=8Hz,1H),8.00(dd,J=8Hz,0.8Hz,1H),7.81(dd,J=8Hz,4Hz,1H),7.55(t,J=8Hz,1H),7.46(d,J=8Hz,2H),7.37(t,J=8Hz,2H),7.26(t,J=8Hz,1H),7.20(d,J=8Hz,1H),5.46(q,J=8Hz,1H),2.96-2.90(m,1H),2.78(t,J=8Hz,1H),2.67-2.64(m,1H),2.13-2.08(m,1H),1.51(d,J=8Hz,3H)。

[1279] 基本上按照化合物107的合成制备化合物108—化合物112。

[1280] N-(1-环己基乙基)-1-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-5-甲酰胺(化合物108)

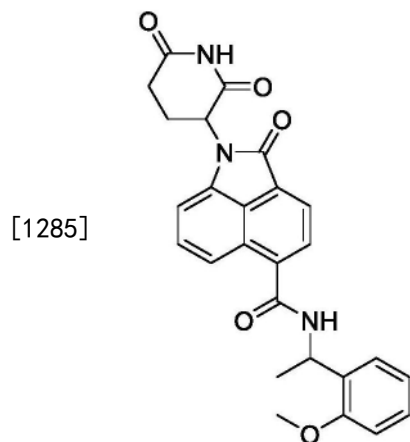


[1282] LC-MS(ES^+):m/z 434[M+H]⁺。

[1283] ¹H NMR(400MHz,DMSO- d_6)δ11.13(s,1H),8.50(d,J=8Hz,1H),8.14(d,J=8Hz,1H),7.91(d,J=8Hz,1H),7.83(d,J=8Hz,1H),7.57(t,J=8Hz,1H),7.19(d,J=8Hz,1H),

5.46 (q, J=4Hz, 1H), 3.94 (q, J=8Hz, 1H), 2.92 (t, J=8Hz, 1H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.66 (d, J=16Hz, 1H), 2.11-2.13 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 4H), 1.64 (s, 1H), 1.44 (d, J=8Hz, 1H), 1.23-1.19 (m, 8H).

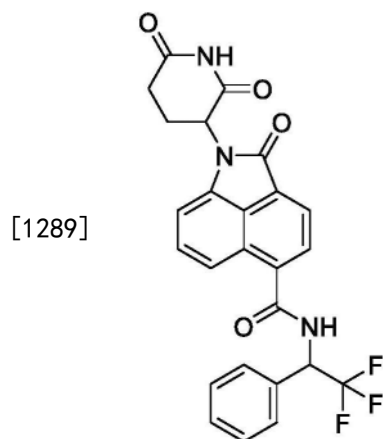
[1284] 1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-N-(1-(2-甲氧基苯基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-5-甲酰胺(化合物109)



[1286] LC-MS (ES⁺): m/z 458 [M+H]⁺.

[1287] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.18 (br. s, 1H), 9.14 (d, J=8Hz, 1H), 8.17 (d, J=8Hz, 1H), 8.01 (d, J=8Hz, 1H), 7.80 (d, J=8Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.40 (d, J=8Hz, 1H), 7.25 (d, J=8Hz, 1H), 7.18 (d, J=8Hz, 1H), 7.02 (d, J=8Hz, 1H), 6.96 (d, J=8Hz, 1H), 5.52 (t, J=8Hz, 1H), 5.46 (t, J=8Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.95-2.91 (m, 1H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.66 (d, J=12Hz, 1H), 2.13-2.10 (m, 1H), 1.74 (s, 2H), 1.42 (d, J=8Hz, 3H).

[1288] 1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-N-(2,2,2-三氟-1-苯基乙基)-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-5-甲酰胺(化合物110)

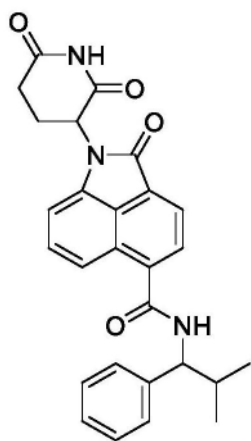


[1290] LC-MS (ES⁺): m/z 482 [M+H]⁺.

[1291] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.15 (br. s, 1H), 10.06 (d, J=8Hz, 1H), 8.19 (d, J=8Hz, 1H), 7.99 (d, J=8Hz, 1H), 7.71 (d, J=8Hz, 3H), 7.59 (t, J=8Hz, 1H), 7.46 (d, J=8Hz, 3H), 7.22 (d, J=8Hz, 1H), 6.15 (t, J=8Hz, 1H), 5.46 (d, J=8Hz, 1H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.66 (d, J=8Hz, 1H), 2.12-2.08 (m, 1H).

[1292] 1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-N-(2-甲基-1-苯基丙基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-5-甲酰胺(化合物111)

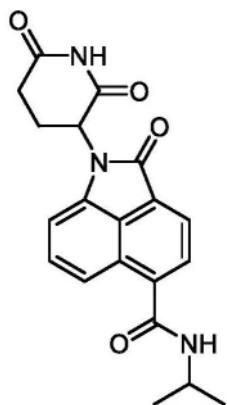
[1293]

[1294] LC-MS (ES^+): m/z 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1295] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.12 (s, 1H), 9.14 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.91 (q, $J=4\text{Hz}$, 1H), 7.70 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.53 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.36 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 5.46 (q, $J=8\text{Hz}$, 1H), 4.82 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.66 (d, $J=16\text{Hz}$, 1H), 2.13-2.08 (m, 2H), 1.05 (d, $J=8\text{Hz}$, 3H), 0.78 (d, $J=8\text{Hz}$, 3H).

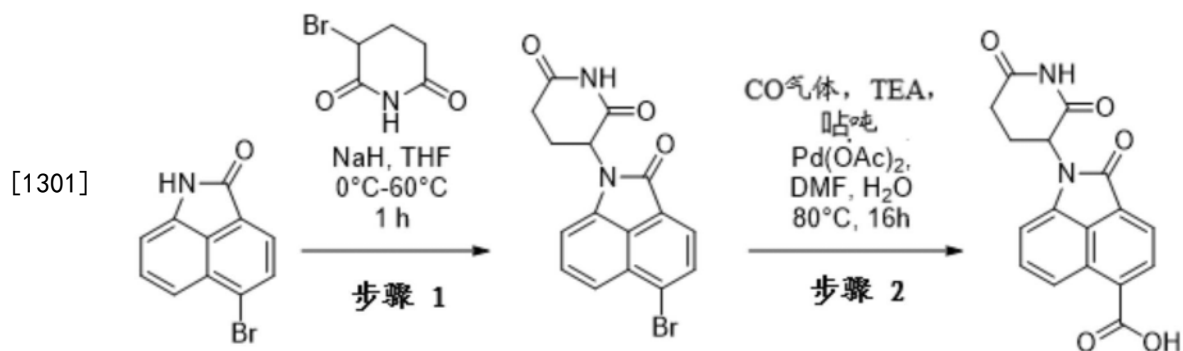
[1296] 1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-N-异丙基-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吡咯-5-甲酰胺 (化合物112)

[1297]

[1298] LC-MS (ES^+): m/z 366 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1299] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.11 (br.s, 1H), 8.59 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.57 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 5.49-5.44 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 2.98-2.95 (m, 1H), 2.82-2.63 (m, 2H), 2.13-2.10 (m, 1H), 1.23-1.15 (m, 6H).

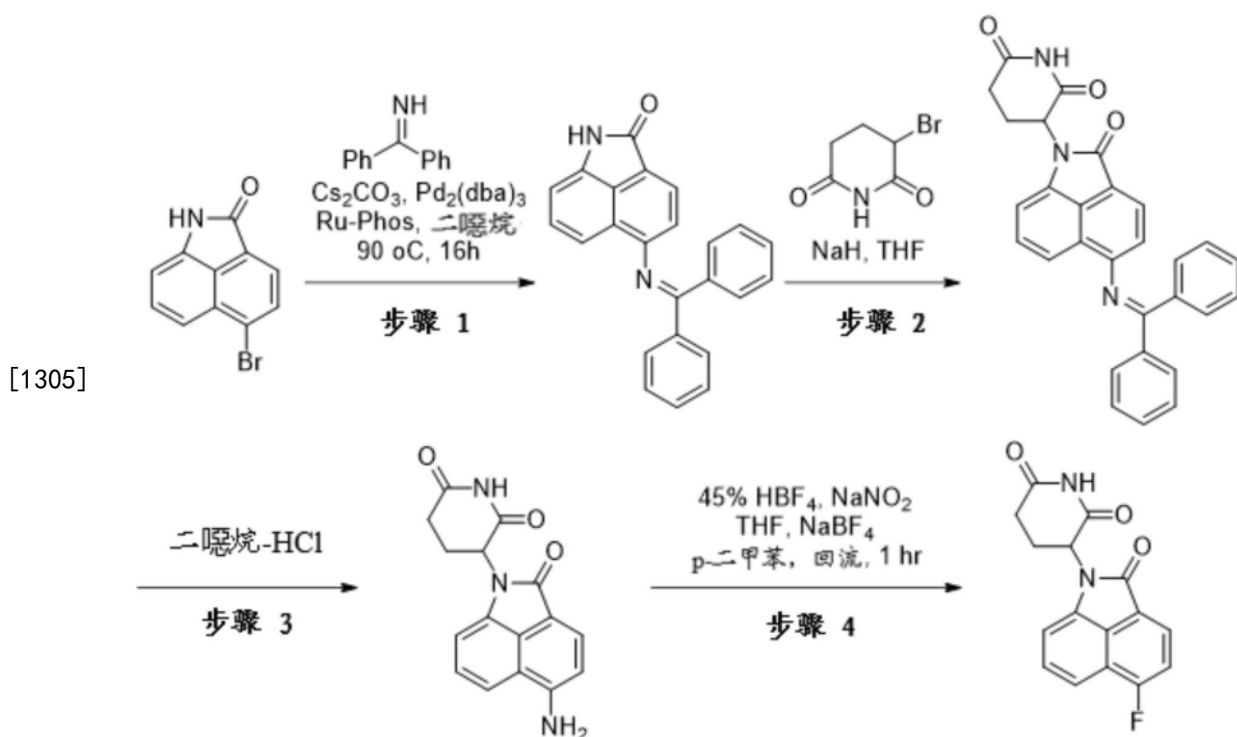
[1300] 实施例46: 合成1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吡咯-5-甲酸 (化合物113)



[1302] 步骤1:向冰冷的5-溴-1H-苯并[cd]吲哚-2-酮(5g,20.16mmol)的THF(70mL)溶液中添加NaH(矿油中60%分散体)(23.17g,604.66mmol),并将反应在室温搅拌15分钟。然后将反应冷却至0℃并将3-溴-戊二酰亚胺(27.09g,141.09mmol)缓慢添加到混合物中并将其加热至回流1小时。完成后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释并倒入冰冷的水中。将分离的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到残余物,将残余物用combi-flash柱色谱纯化(45%EtOAc/DCM),得到浅黄色固体状3-(5-溴-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基)哌啶-2,6-二酮(6g,15.87mmol,79%产率)。LC-MS(ES^+):m/z 359[M+H]⁺。

[1303] 步骤2:向3-(5-溴-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基)哌啶-2,6-二酮(300mg,835.25μmol)在DMF-H₂O混合物(25:1,5.2mL)中的溶液中添加三乙胺(127.34mg,1.26mmol,175.40μL),并将所得溶液脱气并用氩气回填5分钟。然后添加咕吨(83.30mg,143.97μmol)和Pd(OAc)₂(28.25mg,125.84μmol),将该混合物脱气并用氩气回填2分钟。将反应混合物用一氧化碳填充的气球吹扫并在该气氛下在80℃加热16小时。反应完成后,将反应混合物通过反相制备型纯化进行纯化,得到1-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-2-氧代-苯并[cd]吲哚-5-甲酸(化合物113,20.29mg,62.57μmol,7%产率)。LC-MS(ES^+):m/z 325[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.15(s,1H),8.40(d,J=8Hz,2H),8.14(d,J=8Hz,1H),7.60(q,J=4Hz,1H),7.20(d,J=8Hz,1H),5.47(t,J=8Hz,1H),2.93(d,J=12Hz,1H),2.76(d,J=12Hz,1H),2.65(d,J=16Hz,1H),2.11(d,J=8Hz,1H)。

[1304] 实施例47:合成3-(5-氟-2-氧代-苯并[cd]吲哚-1-基)哌啶-2,6-二酮



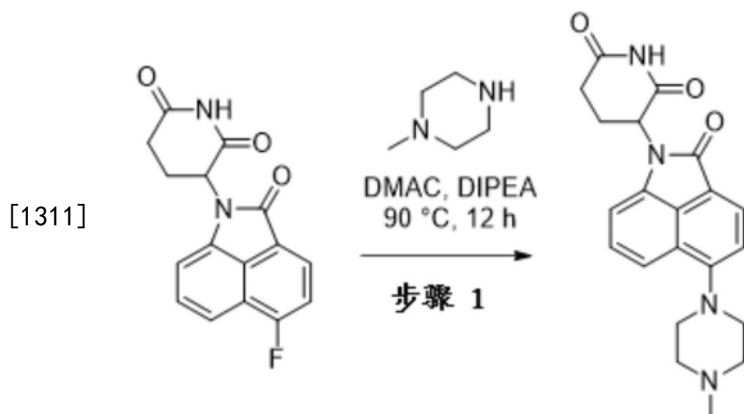
[1306] 步骤1:向搅拌中的5-溴-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮(25g,100.78mmol)、二苯基甲亚胺(36.53g,201.55mmol,33.82mL)的甲苯(1500mL)溶液中添加叔丁醇钠(29.05g,302.33mmol)并将所得反应混合物用氩气脱气10分钟。然后添加(5-二苯基膦基-9,9-二甲基-咕吨-4-基)-二苯基-膦(11.66g,20.16mmol)和(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮;钯(9.23g,10.08mmol)并将反应混合物在80℃加热16小时。完成后,将反应混合物用冷水稀释并用乙酸乙酯萃取两次。然后将有机层经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将得到的粗产物通过快速柱层析(100-200目二氧化硅,0-20%EtOAc/己烷)纯化,得到黄色固体状5-(二苯亚甲基氨基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮(20g,42%产率)。LC-MS(ES^+):m/z 349.4[M+H] $^+$ 。

[1307] 步骤2:在0℃下向搅拌中的5-(二苯亚甲基氨基)-1H-苯并[cd]吡啶-2-酮(10g,28.70mmol)的THF(100mL)溶液中分批添加氢化钠(矿油中60%分散体)(16.50g,430.54mmol)。然后将反应混合物缓慢升温至室温并搅拌1小时,然后冷却至0℃并分批添加3-溴-戊二酰亚胺(33.07g,172.22mmol)。将反应混合物温热至室温并在70℃加热4小时。反应完成后,将反应混合物缓慢倒入碎冰中。水层用乙酸乙酯(3x)萃取,并将合并的有机层分离,经硫酸钠干燥并减压浓缩。将粗产物用二乙基醚和戊烷研磨,得到黄色固体状所需化合物3-[5-(二苯亚甲基氨基)-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(10g,76%产率)。LC-MS(ES^+):m/z460.0[M+H] $^+$ 。

[1308] 步骤3:向搅拌中的3-[5-(二苯亚甲基氨基)-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(10g,21.76mmol)的THF(100mL)溶液中添加15mL HCl(2N)水溶液,并将所得反应混合物在室温搅拌2小时。完成后,将反应混合物蒸发至干,添加二噁烷-HCl(20mL)并搅拌30分钟。将混合物真空浓缩并将残余物用乙醚研磨,用饱和碳酸氢钠溶液碱化,并用30%EtOAc/己烷洗涤。将固体过滤并真空干燥,得到黄色固体状3-(5-氨基-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基)哌啶-2,6-二酮(5.5g,86%产率)。LC-MS(ES^+):m/z 296.2[M+H] $^+$ 。

[1309] 步骤4:在0℃下向搅拌中的3-(5-氨基-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基)哌啶-2,6-二酮(4g,13.55mmol)的THF(8mL)溶液中添加48%三氟硼烷氢氟酸盐(1.19g,13.55mmol,40mL),然后添加亚硝酸钠(2.80g,40.64mmol,1.29mL)的水(4mL)溶液。将反应混合物在该温度下搅拌1小时,然后添加四氟硼酸钠(7.44g,67.73mmol)。然后将所得反应混合物温热至室温。将固体沉淀过滤,用乙醚洗涤并高真空干燥,得到相应的棕色固体状重氮盐。然后将所得固体悬浮于对二甲苯(50mL)中并将混合物在140℃下加热2小时。反应完成后,将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将粗产物通过柱色谱法(100-200目二氧化硅,0-15% EtOAc/己烷)纯化,得到黄色固体状3-(5-氟-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基)哌啶-2,6-二酮(2.2g,53%产率)。LC-MS(ES^+):m/z 299.0[M+H]⁺。

[1310] 实施例48:合成3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物114)

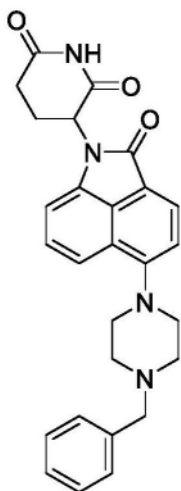


[1312] 向搅拌中的1-甲基哌嗪(20.15mg,201.16μmol,22.31μL)(20.15mg,201.16μmol,22.31μL)的HPLC级DMAC(0.5mL)溶液中添加DIPEA(21.67mg,167.63μmol,29.20μL)并搅拌30分钟,然后添加3-(5-氟-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基)哌啶-2,6-二酮(50mg,167.63μmol)。将所得溶液在90℃下进一步加热12小时。反应完成后,将冰冷的水(10mL)添加到反应混合物中并用乙酸乙酯(3×25mL)萃取。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发,得到粗残余物,将其通过PREP-TLC纯化,得到白色固体状3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物114,37mg,97.77μmol,58%产率)。LC-MS(ES^+):m/z 379.34[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.09(s,1H),7.95(d,J=7.72Hz,1H),7.60(d,J=8.64Hz,1H),7.43(t,J=7.36Hz,1H),7.16(d,J=7.72Hz,1H),7.07(d,J=7.12Hz,1H),5.40(dd,J=12.48,5.12Hz,1H),2.96-2.93(m,1H),2.78-2.71(m,1H),2.62(br s,5H),2.49(br s,4H),2.18(s,3H),1.98(m,1H)。

[1313] 基本上按照实施例48中化合物114的合成,使用适当的胺原料制备化合物115和化合物116。

[1314] 3-[5-(4-苄基哌嗪-1-基)-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物115)

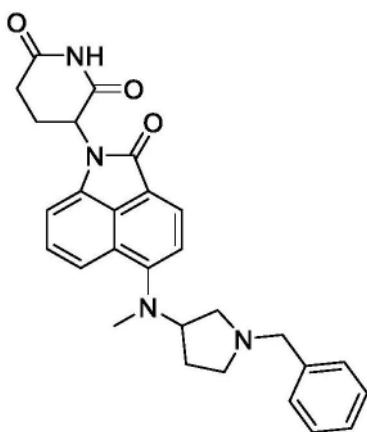
[1315]

[1316] LC-MS (ES^+): m/z 455.36 $[M+H]^+$.

[1317] ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.08 (s, 1H), 7.95 (d, $J=7.68Hz$, 1H), 7.60 (d, $J=8.6Hz$, 1H), 7.42 (t, $J=7.64Hz$, 1H), 7.36 - 7.33 (m, 3H), 7.29-7.28 (m, 2H), 7.16 (d, $J=7.76Hz$, 1H), 7.07 (d, $J=7.16Hz$, 1H), 5.40 (dd, $J=12.44, 4.64Hz$, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.38-3.31 (br, 4H), 2.98-2.94 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.67 (br, 5H), 2.06-2.03 (m, 1H).

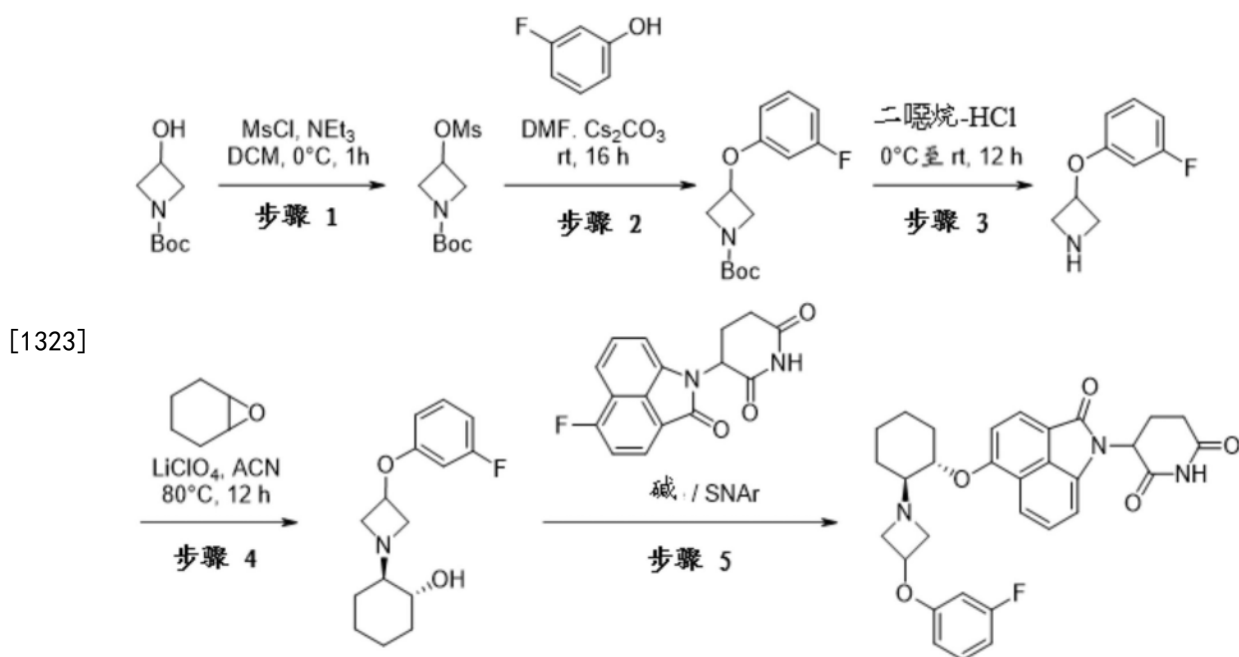
[1318] 3-[5-[(1-苄基吡咯烷-3-基)-甲基-氨基]-2-氧代-苯并[cd]吡咯-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物116)

[1319]

[1320] LC-MS (ES^+): m/z 469.3 $[M+H]^+$.

[1321] ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.08 (s, 1H), 7.95 (d, $J=7.68Hz$, 1H), 7.60 (d, $J=8.6Hz$, 1H), 7.42 (t, $J=7.64Hz$, 1H), 7.36 - 7.33 (m, 3H), 7.29-7.28 (m, 2H), 7.16 (d, $J=7.76Hz$, 1H), 7.07 (d, $J=7.16Hz$, 1H), 5.40 (dd, $J=12.44, 4.64Hz$, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.38-3.31 (br, 4H), 2.98-2.94 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.67 (br, 5H), 2.06-2.03 (m, 1H).

[1322] 实施例49:合成3-[5-[(1R)-2-[3-(3-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-基]环己氧基]-2-氧代-苯并[cd]吡咯-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物117)



[1324] 步骤1:在氩气气氛下在火焰干燥的100mL圆底烧瓶中,将3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(3g,17.32mmol)溶于无水DCM(4mL)和冷却至0℃。向该冷却的溶液中滴加三乙胺(2.63g,25.98mmol,3.62mL),并将混合物在相同温度下搅拌30分钟。然后通过注射器添加甲磺酰氯(2.38g,20.78mmol,1.61mL),并将所得反应混合物在室温下再搅拌16小时。完成后,将反应混合物用DCM(25mL)稀释并用饱和碳酸氢钠溶液和盐水溶液洗涤。分离有机相,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到3-甲基磺酰基氧氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(3.5g,11.84mmol,68%产率),其不经任何纯化即用于下一步骤。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ5.27-5.22(m,1H),4.23-4.19(m,2H),3.93-3.90(m,2H),3.24(s,3H),1.36(s,9H)。

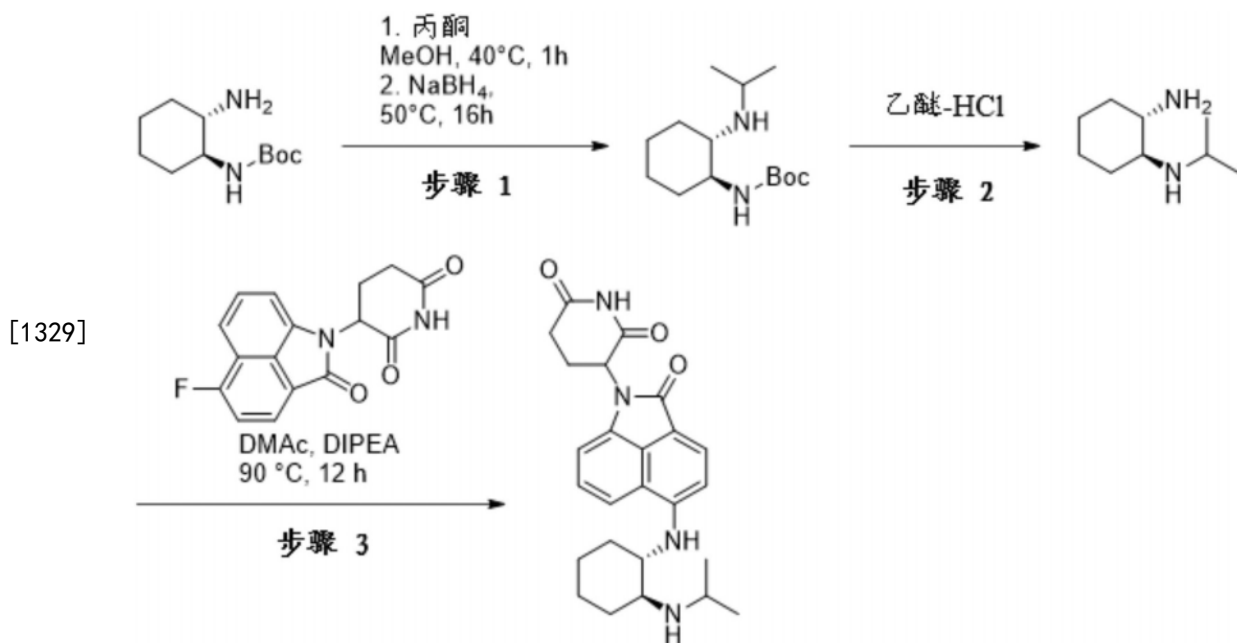
[1325] 步骤2:在室温下,向充分搅拌的3-氟苯酚(807.88mg,7.21mmol,651.52μL)的HPLC级DMF(10mL)溶液中添加碳酸铯(3.20g,9.83mmol)。在该温下搅拌20分钟后,添加3-甲基磺酰基氧氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(2g,6.55mmol),并将反应搅拌过夜。完成后,将反应混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释并倒入冰水(25mL)中。将有机相用盐水溶液洗涤并分离,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物,将其通过快速柱色谱纯化,得到3-(3-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.6g,4.01mmol,61%产率)。LC-MS(ES⁺):m/z 212.2[M-tBu+H]⁺。

[1326] 步骤3:在0℃下向3-(3-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.5g,5.61mmol)添加4M二噁烷-HCl(14.03mL)。在该温度下搅拌30分钟后,使反应混合物缓慢升温至室温并再搅拌12小时。完成后,减压除去挥发物,得到半固体,将其用戊烷研磨并真空干燥,得到黄白色固体状3-(3-氟苯氧基)氮杂环丁烷盐酸盐(1g,2.46mmol,44%产率),其不经进一步纯化用于下一步反应。LC-MS(ES⁺):m/z 168.22[M+H]⁺。

[1327] 步骤4:在室温下向充分搅拌的7-氧杂二环[4.1.0]庚烷(616.40mg,6.28mmol)的HPLC级乙腈(10mL)溶液中添加高氯酸锂(222.73mg,2.09mmol)。搅拌10分钟后,添加3-(3-氟苯氧基)氮杂环丁烷(700mg,4.19mmol,2.89mL)并将所得混合物在80℃加热过夜。完成后,减压除去溶剂得到粗残余物,然后将其用乙酸乙酯(25mL)稀释,并用水和盐水洗涤。将有机相分离,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将粗产物用戊烷研磨并真空干燥,得到

黄色固体状2-[[3-(3-氟苯氧基)环丁基]氨基]环己醇(900mg, 2.90mmol, 69%产率), 其不经进一步纯化用于下一步骤。LC-MS(ES^+): m/z 266.19[M+H] $^+$.

[1328] 步骤5: 向冷却的(1R)-2-[3-(3-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-基]环己醇(80mg, 301.52 μ mol)的无水THF(5mL)溶液中分批添加氢化钠(矿油中60%分散体)(115.53mg, 3.02mmol), 保持温度 $<5^{\circ}C$ 。将所得混合物在室温下搅拌15分钟。将反应混合物冷却至 $0^{\circ}C$ 并分批添加3-(5-氟-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基)哌啶-2,6-二酮(89.93mg, 301.52 μ mol), 然后将其在 $70^{\circ}C$ 加热1小时。在原料完全耗尽后, 将反应混合物冷却至 $0^{\circ}C$ 并用冰冷的水(10mL)淬灭。用乙酸乙酯($3 \times 50mL$)萃取水层。将合并的有机物分离, 经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将粗产物通过PREP-TLC纯化, 得到黄色固体状3-[5-[(1R)-2-[3-(3-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-基]环己氧基]-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物117, 27mg, 49.24 μ mol, 16%产率)。LC-MS(ES^+): m/z 544.36[M+H] $^+$. ^1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.10(s, 1H), 8.02(d, $J=7.88Hz$, 1H), 7.66(d, $J=8.4Hz$, 1H), 7.45(t, $J=7.28Hz$, 1H), 7.32(d, $J=8.2Hz$, 1H), 7.28-7.24(m, 1H), 7.12(d, $J=6.92Hz$, 1H), 6.73(t, $J=8.08Hz$, 1H), 6.66-6.62(m, 2H), 5.42-5.40(m, 1H), 4.72-4.71(m, 1H), 4.59(br m, 1H), 3.79(br m, 1H), 3.70(m, 1H), 3.28-3.07(m, 1H), 2.94-2.91(m, 1H), 2.75-2.61(m, 3H), 2.08(br m, 2H), 1.90-1.88(m, 1H), 1.69(m, 2H), 1.45(m, 2H), 1.22-1.17(m, 3H). 实施例50: 合成3-[2-氧代-5-[(1S,2S)-2-(异丙基氨基)环己基]氨基]苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物118)

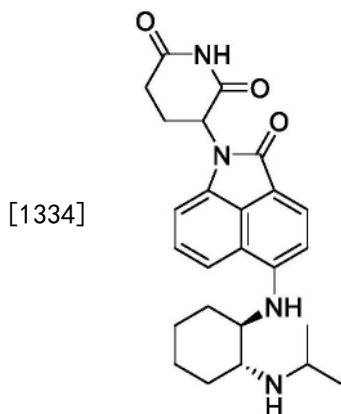


[1330] 步骤1: 在 $0^{\circ}C$ 下向搅拌中的N-[(1S,2S)-2-氨基环己基]氨基甲酸叔丁酯(0.25g, 1.17mmol)和丙酮(203.26mg, 3.50mmol, 256.97 μ L)的甲醇(2.5mL)溶液中添加硼氢化钠(44.13mg, 1.17mmol, 41.25 μ L)。然后使反应混合物升温至环境温度并搅拌16小时。反应完成后, 将反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭并在减压下蒸发挥发物。用乙酸乙酯萃取水层。将有机层分离, 用饱和盐水溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩以得到无色液体状N-[(1S,2S)-2-(异丙基氨基)环己基]氨基甲酸叔丁酯(0.2g, 741.08 μ mol, 64%产率), 为无色液体。LC-MS(ES^+): m/z 257.5[M+H] $^+$.

[1331] 步骤2:在0℃下在氩气氛下,将乙醚-HCl (2M, 4mL)添加至N-[(1S, 2S)-2-(异丙基氨基)环己基]氨基甲酸叔丁酯(200mg, 780.08μmol)。然后将反应混合物温热至室温并搅拌16小时。将反应混合物减压浓缩,与DCM和正戊烷共蒸馏,然后减压干燥,得到无色胶状(1S, 2S)-N2-异丙基环己烷-1,2-二胺盐酸盐(140mg, 653.77μmol, 84%产率)。LC-MS (ES⁺):m/z 157.0[M+H]⁺。

[1332] 步骤3:向搅拌中的(1S, 2S)-N2-异丙基环己烷-1,2-二胺(140mg, 895.90μmol)的DMAc (5mL)溶液中添加DIPEA (347.37mg, 2.69mmol, 468.15μL),然后添加3-(5-氟-2-氧代-苯并[cd]吡啶-1-基)哌啶-2,6-二酮(267.22mg, 895.90μmol),并将得到的混合物在90℃加热12小时。完成后,将反应混合物通过反相制备型HPLC纯化,得到3-[2-氧代-5-[[(1S, 2S)-2-(异丙基氨基)环己基]氨基]苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物118, 4.38mg, 9.77μmol, 1%产率)。LC-MS (ES⁺):m/z 435.35[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.05 (s, 1H), 8.32 (br. s, 1H), 7.88 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.40 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.88 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.39-5.35 (m, 1H), 3.78 (br. s, 1H), 3.55 (br. s, 1H), 3.33 (br. s, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.79-2.61 (m, 3H), 2.24 (d, J=10.2Hz, 1H), 2.12 (d, J=11.4Hz, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.83 (d, J=11.0Hz, 1H), 1.73 (d, J=10.5Hz, 1H), 1.47-1.30 (m, 4H), 1.28-1.24 (m, 2H), 1.26 (t, J=8.0Hz, 3H)。

[1333] 3-[2-氧代-5-[[(1R, 2R)-2-(异丙基氨基)环己基]氨基]苯并[cd]吡啶-1-基]哌啶-2,6-二酮(化合物119)

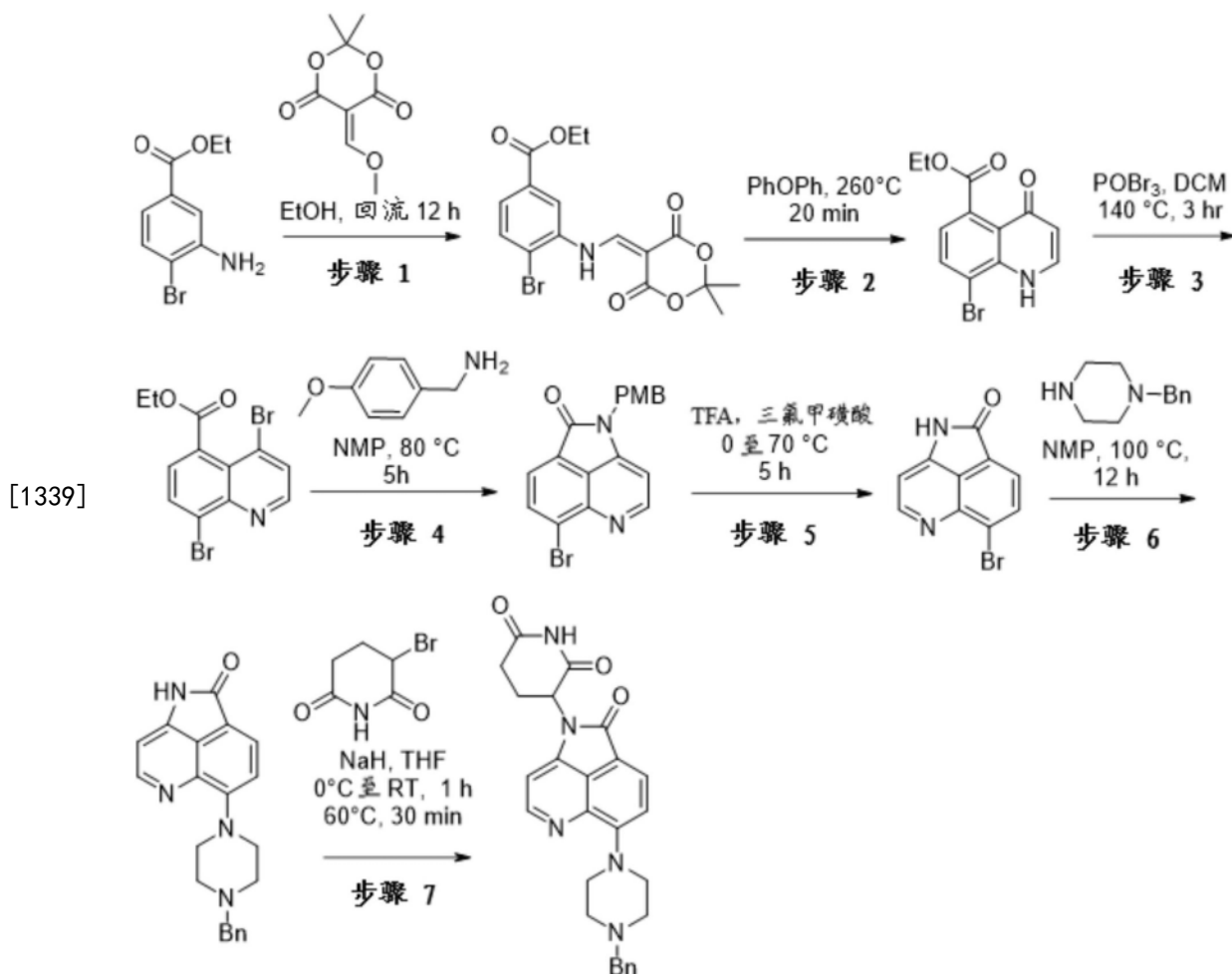


[1335] 基本上按照化合物118的合成制备化合物119。

[1336] LC-MS (ES⁺):m/z 435.35[M+H]⁺。

[1337] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.05 (s, 1H), 8.32 (br. s, 1H), 7.88 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.40 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.88 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.39-5.35 (m, 1H), 3.78 (br. s, 1H), 3.55 (br. s, 1H), 3.33 (br. s, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.79-2.61 (m, 3H), 2.24 (d, J=10.2Hz, 1H), 2.12 (d, J=11.4Hz, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.83 (d, J=11.0Hz, 1H), 1.73 (d, J=10.5Hz, 1H), 1.47-1.30 (m, 4H), 1.28-1.24 (m, 2H), 1.26 (t, J=8.0Hz, 3H)。

[1338] 实施例51:合成3-[18-(4-苄基哌嗪-1-基)-24-氧代-26,30-二氮杂三环十二烷-5,7(19),8(26),17(20),18(21)-五烯-30-基]哌啶-2,6-二酮(化合物120)



[1340] 步骤1:向充分搅拌的3-氨基-4-溴-苯甲酸乙酯(20g,81.94mmol)的乙醇(100mL)溶液中添加5-(甲氧基亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(12.00g,64.46mmol)并将反应混合物在80°C下加热过夜。完成后,减压除去溶剂得到粗残余物,然后将其用戊烷洗涤,随后用50%Et₂O/戊烷洗涤,得到黄色固体状4-溴-3-[(2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二噁烷-5-基idene) 甲基氨基] 苯甲酸乙酯(25g,50.23mmol,61%产率)。¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.51 (d, J=13.8Hz, 1H), 8.74 (t, J=7.2Hz, 1H), 8.22 (d, J=1.16Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.32Hz, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 4.39-4.33 (q, 2H), 1.7 (s, 6H), 1.34 (t, J=7.08Hz, 1H)。

[1341] 步骤2:将4-溴-3-[(2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二噁烷-5-基idene) 甲基氨基] 苯甲酸乙酯(20g,50.23mmol)的Ph₂O(40mL)溶液在260°C加热20分钟。将反应物料冷却至室温并倒入己烷中。将得到的半固体过滤,用己烷洗涤,然后用50%戊烷/Et₂O洗涤数次,得到8-溴-4-氧代-1H-喹啉-5-甲酸乙酯(12g,31.61mmol,63%产率),其不经进一步纯化用于下一步骤。LC-MS (ES⁺):m/z 296.24[M+H]⁺。

[1342] 步骤3:将8-溴-4-氧代-1H-喹啉-5-甲酸乙酯(12g,40.52mmol)和磷酰溴(69.71g, 243.15mmol, 24.72mL)的HPLC级DCM(25mL)溶液在140°C加热3小时。完成后,将反应混合物用DCM(200mL)稀释并用饱和NaHCO₃溶液洗涤,然后用盐水溶液洗涤。将有机相分离,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。将粗物质通过柱色谱法(己烷至100%DCM作为洗脱剂)纯化,得到无色固体状4,8-二溴喹啉-5-甲酸乙酯(8.5g,23.68mmol,70%产率)。LC-MS (ES⁺):m/z

360.15 [M+H]⁺.

[1343] 步骤4: 向4,8-二溴喹啉-5-甲酸乙酯(5.5g, 15.32mmol)的HPLC级NMP(30mL)溶液中添加4-甲氧基苄基胺(4.20g, 30.64mmol, 4.00mL), 并且将反应混合物在80℃下加热5h。完成后, 将反应物用乙酸乙酯(200mL)稀释, 然后用水和盐水洗涤。将有机层分离, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 然后减压浓缩得到粗残余物, 然后将其通过硅胶柱色谱法纯化, 得到白色固体状14-溴-19-[(4-甲氧基苄基)甲基]-18,19-二氮杂三环十二烷-5(12), 6(14), 7(13), 8(18), 15-五烯-17-酮(4.5g, 9.99mmol, 65%产率)。LC-MS (ES⁺): m/z 371.1 [M+H]⁺.

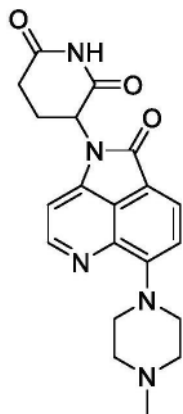
[1344] 步骤5: 在0℃下向固体化合物14-溴-19-[(4-甲氧基苄基)甲基]-18,19-二氮杂三环十二烷-5(12), 6(14), 7(13), 8(18), 15-五烯-17-酮(4g, 10.83mmol)添加TFA(10.0mL), 然后添加三氟甲磺酸(16.26g, 108.34mmol, 9.51mL), 并在室温搅拌30分钟。将反应混合物进一步在70℃下加热5小时。完成后, 将反应用DCM(150mL)稀释并缓慢倒入冰冷的水中。然后将所得溶液用Na₂CO₃溶液中和。将有机相分离, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 然后减压浓缩得到粗残余物, 然后将其通过硅胶柱色谱法纯化, 得到白色固体状6-溴-10,11-二氮杂三环十二烷-(4), 1(6), 2(5), 3(10), 7-五烯-9-酮(2g, 4.58mmol, 42%产率)。LC-MS (ES⁺): m/z 248.8 [M+H]⁺.

[1345] 步骤6: 向充分搅拌的6-溴-10,11-二氮杂三环十二烷-(4), 1(6), 2(5), 3(10), 7-五烯-9-酮(100.40mg, 403.10μmol)的HPLC级NMP(250.00μL)溶液中添加1-苄基哌啶(142.10mg, 806.21μmol), 并将反应物质在密封小瓶中在100℃加热过夜。完成后, 将溶液冷却至室温并倒入冰冷的水(5mL)中。将水性部分用乙酸乙酯(3×25mL)萃取, 分离, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩以得到粗残余物, 然后将其通过快速色谱法纯化以得到白色固体状纯化化合物17-(4-苄基哌啶-1-基)-21,22-二氮杂三环十二烷-5(15), 6(17), 7(16), 8(21), 18-五烯-20-酮(100mg, 284.55μmol, 71%产率)。LC-MS (ES⁺): m/z 345.36 [M+H]⁺.

[1346] 步骤7: 向冷却的17-(4-苄基哌啶-1-基)-21,22-二氮杂三环十二烷-5,7(16), 8(21), 15(18), 17(19)-五烯-20-酮(85mg, 246.80μmol)的无水THF(15mL)溶液分批添加氢化钠(矿油中60%分散体)(296.13mg, 7.40mmol), 保持温度<5℃。添加后, 将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃并向其中分批添加3-溴哌啶-2,6-二酮(568.66mg, 2.96mmol)并将所得溶液在70℃加热1小时。在完全耗尽17-(4-苄基哌啶-1-基)-21,22-二氮杂三环十二烷-5,7(16), 8(21), 15(18), 17(19)-五烯-20-酮后, 将反应混合物冷却至0℃并通过添加冰冷的水(5mL)淬灭。用乙酸乙酯(3×50mL)萃取水层。将合并的有机物分离, 用无水硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到粗化合物, 将其通过PRE PTLC纯化, 得到黄色固体状3-[18-(4-苄基哌啶-1-基)-24-氧代-26,30-二氮杂三环十二烷-5,7(19), 8(26), 17(20), 18(21)-五烯-30-基]哌啶-2,6-二酮(化合物120, 19mg, 38.44μmol, 16%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.11(s, 1H), 8.65(d, J=4.68Hz, 1H), 7.89(d, J=8.0Hz, 1H), 7.36-7.35(m, 4H), 7.27(br m, 1H), 7.12-7.07(m, 2H), 5.40(dd, J=12.4, 5.28Hz, 1H), 4.08-4.01(m, 4H), 3.56(s, 2H), 2.95-2.92(m, 1H), 2.75-2.61(m, 6H), 2.08-1.98(m, 1H)。LC-MS (ES⁺): m/z 456.31 [M+H]⁺.

[1347] 3-[12-(4-甲基哌啶-1-基)-18-氧代-20,24-二氮杂三环十二烷-1,3(13), 4(20), 11(14), 12(15)-五烯-24-基]哌啶-2,6-二酮(化合物121)

[1348]

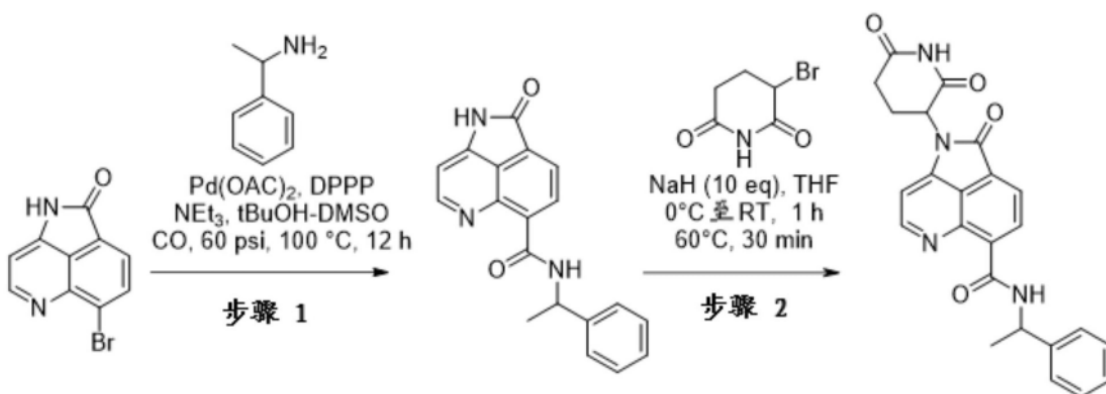


[1349] 基本上按照化合物120的合成制备化合物121。

[1350] LC-MS (ES⁺): m/z 380.39 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1H), 8.67 (d, J=4.68Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.28Hz, 1H), 7.13-7.09 (m, 2H), 5.40 (dd, J=11.84, 3.48Hz, 1H), 3.95 (br s, 4H), 3.31 (br, 4H), 2.92-2.89 (m, 1H), 2.72-2.56 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.08-2.06 (m, 1H).

[1351] 实施例52: 27-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-20-氧代-N-(1-苯基乙基)-24,27-二氮杂三环十二烷-6,8(15),9(24),13(16),14(17)-五烯-14-甲酰胺(化合物122)

[1352]

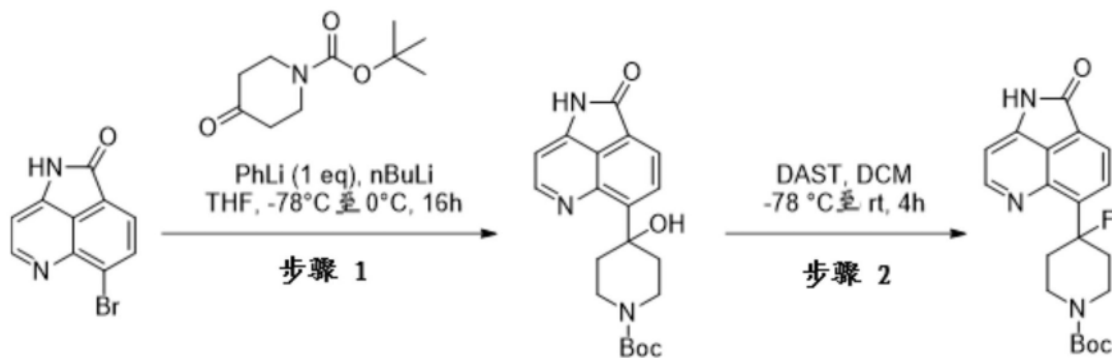


[1353] 步骤1: 向搅拌中的5-溴-13-溴-10-氮杂三环十二烷-(4),1(5),2(8),3(13),6-五烯-9-酮(300mg, 952.50μmol)和1-苯基乙-1-胺(173mg, 1.43mmol)在HPLC级t-BuOH(8mL)和DMSO(0.8mL)的混合溶剂的溶液中添加3-二苯基磷酰基丙基(二苯基)磷烷(58.93mg, 142.88μmol),并将所得液用氩脱气15分钟。向该溶液中添加二乙酰氧基钯(32.08mg, 142.88μmol),并将得到的反应混合物在100℃在60psi的CO气体中加热12小时。完成后,将反应混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释并用水和盐水溶液洗涤数次。将有机相分离,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将粗反应物质通过柱色谱(100-200目二氧化硅,10-15% EtOAc/己烷)纯化,得到无色胶状16-氧代-N-(1-苯基乙基)-19,20-二氮杂三环十二烷-6(11),7(12),8(13),9(19),14-五烯-12-甲酰胺(40mg, 113.44μmol, 12%产率)。LC-MS (ES⁺): m/z 318.3 [M+H]⁺.

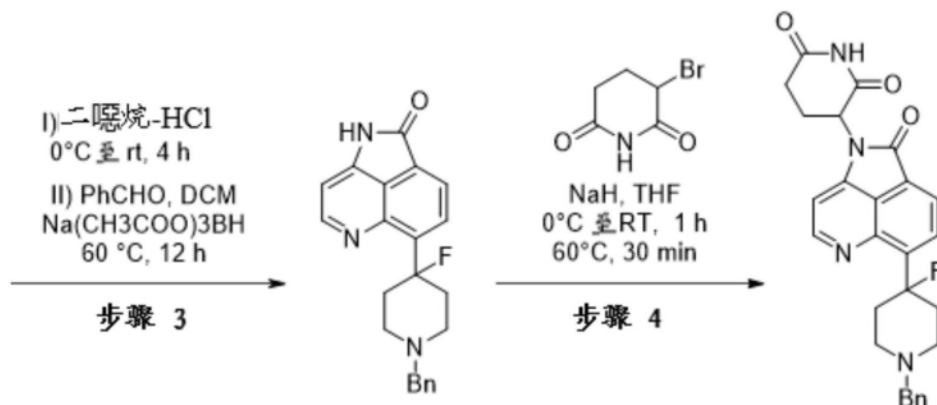
[1354] 步骤2: 向冷却的16-氧代-N-(1-苯基乙基)-19,20-二氮杂三环十二烷-6,8(13),9(19),11(14),12(15)-五烯-12-甲酰胺(40mg, 126.05μmol)的无水THF(5mL)溶液中分批添加氢化钠(矿油中60%分散体)(48.30mg, 1.26mmol),保持温度<5℃。添加后,将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃并分批添加3-溴哌啶-2,6-二酮

(121.01mg, 630.24 μ mol)。将所得溶液在70℃下加热1小时。在完全耗尽16-氧代-N-(1-苯基乙基)-19,20-二氮杂三环十二烷-6,8(13),9(19),11(14),12(15)-五烯-12-甲酰胺后,将反应混合物冷却至0℃并通过添加冰冷的水(5mL)淬灭。用乙酸乙酯(3 $\times$ 50mL)萃取水层。将合并的有机物分离,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将粗产物通过PREP TLC纯化,得到黄色固体状27-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-20-氧代-N-(1-苯基乙基)-24,27-二氮杂三环十二烷-6,8(15),9(24),13(16),14(17)-五烯-14-甲酰胺(化合物122,21mg,48.04 μ mol,38%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.20(s,1H),11.06(d,,J=7.76Hz,1H),9.01(d,J=4.96Hz,1H),8.63(d,J=7.32Hz,1H),8.25(d,J=7.28Hz,1H),7.47-7.45(m,2H),7.36(t,J=7.28Hz,3H),7.26(t,J=7.28Hz,1H),5.50(dd,J=11.84,3.48Hz,1H),5.32-5.28(m,1H),2.94(m,1H),2.76-2.65(m,2H),2.17-2.15(m,1H),1.59(d,J=6.88Hz,3H);LC-MS(ES⁺):m/z 429.4[M+H]⁺。

[1355] 实施例53合成3-[18-(1-苄基-4-氟-4-哌啶基)-24-氧代-27,30-二氮杂三环十二烷-5(17),6(18),7(19),8(27),20-五烯-30-基]哌啶-2,6-二酮(化合物123)



[1356]



[1357] 步骤1:在氮气气氛下,在火焰干燥的圆底烧瓶中,将6-溴-10,11-二氮杂三环十二烷-,2(5),3(10),4(7),6(8)-五烯-9-酮(400mg,1.61mmol)溶于无水THF(10.0mL)中,并将烧瓶冷却至-78℃。向该溶液中滴加1.8M苯基锂的二正丁基醚溶液(683.64mg,8.13mmol,844.00 μ L),将所得反应混合物在相同温度下搅拌30分钟,然后在-78℃下添加丁基锂(1.34M,882.00 μ L)。添加后,使温度升至-40℃并将反应混合物在相同温度下再搅拌30分钟。在-78℃添加4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(319.99mg,1.61mmol)的无水THF(10.0mL)溶液,然后将反应混合物温热至室温并在室温搅拌16小时。反应完成后,将混合物用氯化铵溶液淬灭并用乙酸乙酯(100mL)稀释。将合并的有机相用水/盐水洗涤并分离,经无水硫酸钠干燥并减压蒸发以得到粗化合物,使用0-5%MeOH-DCM,将其通过快速色谱法纯化以得到棕

色固体状4-羟基-4-(16-氧代-20,21-二氮杂三环十二烷-3,5(13),6(20),11(14),12(15)-五烯-12-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg,947.45 μ mol,59%产率)。LC-MS(ES^+):m/z 370.4[M+H]⁺。

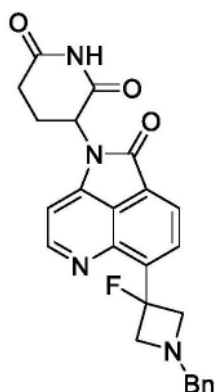
[1358] 步骤2:在-78℃下向充分搅拌的4-羟基-4-(16-氧代-20,21-二氮杂三环十二烷-3(11),4(12),5(13),6(20),14-五烯-12-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(300g,812.10mmol)的无水DCM(15.0mL)溶液中滴加N-乙基-N-(三氟- C_4 -硫烷基)乙胺(261.80g,1.62mol,214.59mL)。添加完成后,将反应混合物温热至室温并再搅拌4小时。反应完成后,将反应混合物缓慢倒入冰冷的 NaHCO_3 (饱和)水溶液中。用DCM($3 \times 20\text{mL}$)萃取水层。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥,浓缩并在真空下干燥,得到粗4-氟-4-(16-氧代-20,21-二氮杂三环十二烷-3(11),4(12),5(13),6(20),14-五烯-12-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg,301.56 μ mol,4%产率),其不经纯化即用于下一步骤。LC-MS(ES^+):m/z 372.4[M+H]⁺。

[1359] 步骤3:在0℃下向搅拌中的4-氟-4-(16-氧代-20,21-二氮杂三环十二烷-3(11),4(12),5(13),6(20),14-五烯-12-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg,301.56 μ mol)的二噁烷(4mL)溶液中添加4M二噁烷-HCl(9.04mmol,2.0mL),并将反应混合物在室温下搅拌4小时。完成后,减压除去挥发物,残余物用戊烷/乙醚洗涤,真空干燥,得到9-(4-氟-4-哌啶基)-15,17-二氮杂三环十二烷-8(8),1(9),2(10),3(15),11-五烯-13-酮(109mg,401.79 μ mol),将其再溶于无水DCM(5.0mL)并用三乙胺中和(pH $\sim$ 7)。向该溶液中添加苯甲醛(85.28mg,803.57 μ mol,和82.00 μ L),然后添加乙酸(48.25mg,803.57 μ mol,和45.96 μ L),并将所得混合物在60℃下搅拌2小时。然后将反应混合物冷却至室温并添加三乙酰氧基硼氢化钠(425.77mg,2.01mmol),并且再继续搅拌12小时。完成后,真空除去挥发物,将所得混合物用乙酸乙酯(40mL)萃取。将有机相用水/盐水洗涤并分离,经硫酸钠干燥并减压浓缩得到粗产物,将其进行快速色谱(使用30-40%EtOAc/DCM作为洗脱剂),得到棕色胶状16-(1-苄基-4-氟-4-哌啶基)-22,23-二氮杂三环十二烷-5(15),6(16),7(17),8(22),18-五烯-20-酮(90mg,209.18 μ mol,52%产率)。LC-MS(ES^+):m/z 362.2[M+H]⁺。

[1360] 步骤4:向冷却的16-(1-苄基-4-氟-4-哌啶基)-22,23-二氮杂三环十二烷-5(15),6(16),7(17),8(22),18-五烯-20-酮(57.76mg,159.82 μ mol)的无水THF(5mL)溶液中分批添加氢化钠(矿油中60%分散体)(153.09mg,4.00mmol,60%purity),保持温度 $<5^\circ\text{C}$ 。添加后,将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物再次冷却至0℃并向其中分批添加3-溴哌啶-2,6-二酮(368.24mg,1.92mmol)。添加完成后,将所得溶液在70℃下加热1小时。完成后,将反应混合物冷却至0℃并通过添加冰冷的水(5mL)淬灭。用乙酸乙酯($3 \times 50\text{mL}$)萃取水层。将合并的有机物分离,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。通将粗产物过PREP-TLC纯化,得到3-[18-(1-苄基-4-氟-4-哌啶基)-24-氧代-27,30-二氮杂三环十二烷-5(17),6(18),7(19),8(27),20-五烯-30-基]哌啶-2,6-二酮(化合物123,26.3mg,55.66 μ mol,35%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 11.17(s,1H),8.92(d,J=4.84Hz,1H),8.15(d,J=7.36Hz,1H),8.05(d,J=7.4Hz,1H),7.38-7.34(m,4H),7.29-7.24(m,2H),5.44(dd,J=11.28,3.32Hz,1H),3.59(s,2H),3.28-3.19(m,2H),2.85-2.64(m,5H),2.49-4.1(m,2H),2.07(m,1H),1.88-1.82(m,2H);LC-MS(ES^+):m/z 473.3[M+H]⁺。

[1361] 3-[16-(1-苄基-3-氟-氮杂环丁烷-3-基)-22-氧代-25,28-二氮杂三环十二烷-5(15),6(16),7(17),8(25),18-五烯-28-基]哌啶-2,6-二酮(化合物124)

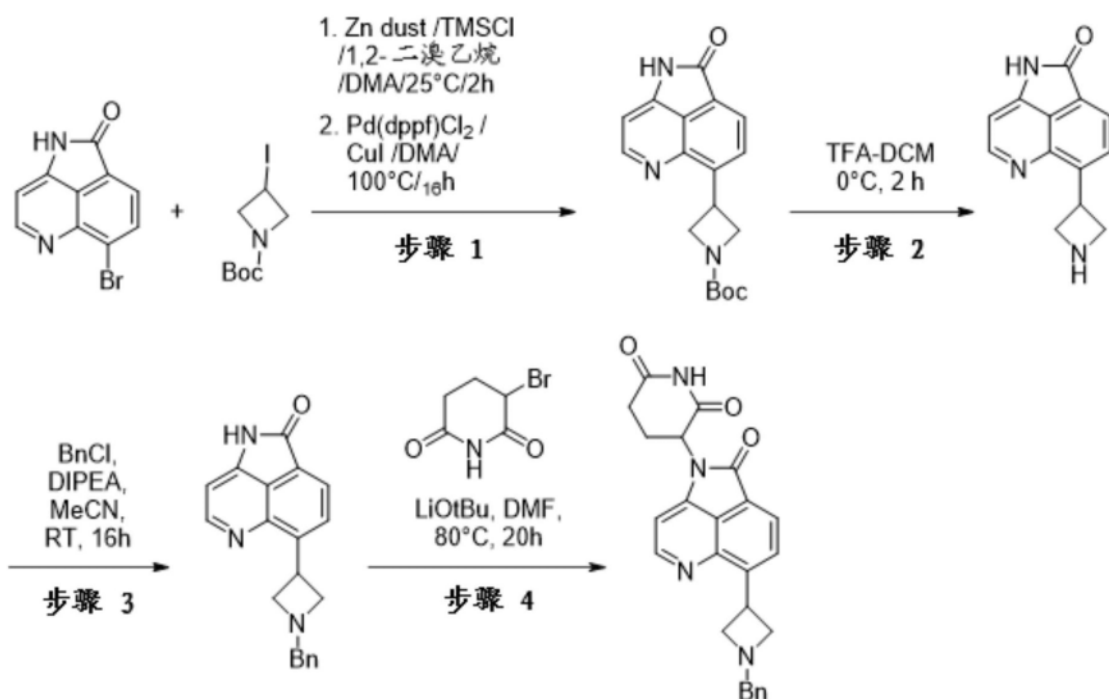
[1362]



[1363] 基本上按照化合物123的合成制备化合物124。

[1364] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.15 (s, 1H), 8.86 (d, $J=4.84\text{Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.35-7.32-7.29 (m, 4H), 7.24-7.21 (m, 2H), 5.45 (dd, $J=12.68, 5.16\text{Hz}$, 1H), 4.10-4.02 (m, 2H), 3.95-3.88 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.95-2.91 (m, 1H), 2.76-2.48 (m, 2H), 2.13-2.03 (m, 1H); LC-MS (ES^+): m/z 445.24 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

[1365] 实施例54: 合成3-[15-(1-苄基氮杂环丁烷-3-基)-23-氧代-25,28-二氮杂三环十二烷-5,7(17),8(25),15(19),16(18)-五烯-28-基]吡啶-2,6-二酮(化合物125)



[1366]

[1367] 步骤1: 在室温下, 向新活化的锌粉(1.60g, 24.52mmol)的DMAc(3mL)溶液中添加氯(三甲基)硅烷(129.69 μL , 1.02mmol)和1,2-二溴乙烷(123.28 μL , 1.43mmol)。将所得混合物在惰性气氛下在室温搅拌10min。在室温下向以上混合物中滴加3-碘氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(5.79g, 20.44mmol)的DMAc(15mL)溶液且在室温下继续搅拌2小时。然后在惰性条件下将反应混合物添加到脱气的6-溴-10,11-二氮杂三环十二烷-2(5),3(10),4(7),6(8)-五烯-9-酮(509mg, 2.04mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (74.77mg, 102.18 μmol)和CuI(19.46mg, 102.18 μmol)的DMAc(2mL)溶液中。将所得反应混合物在100 $^{\circ}\text{C}$ 下加热16小时。完成后, 将反应混合物通过短硅藻土垫过滤并用乙酸乙酯洗涤。将合并的有机层用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干

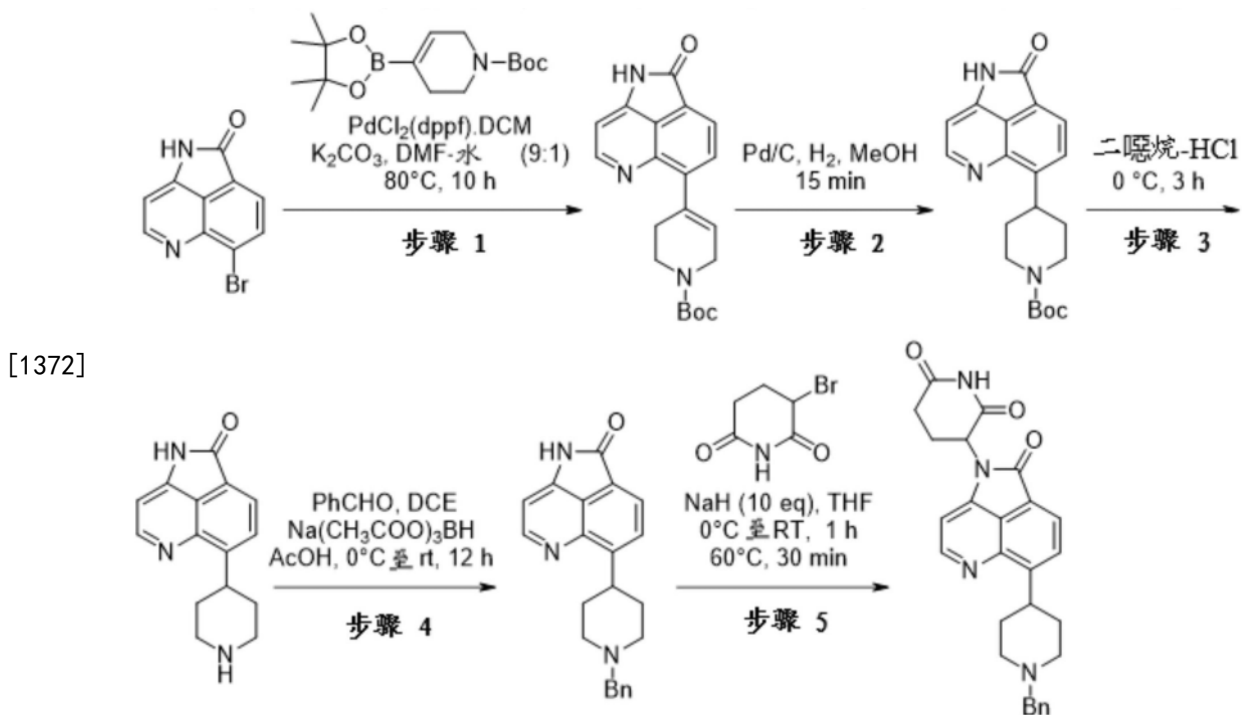
燥,过滤并减压浓缩。将粗产物通过柱色谱法(50%乙酸乙酯-二氯甲烷)纯化,得到3-(15-氧代-18,19-二氮杂三环十二烷-3,5(11),6(18),9(13),10(12)-五烯-9-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(350mg,1.08mmol,53%产率)。LC-MS(ES^+):m/z 326.2[M+H]⁺。

[1368] 步骤2:在0℃下向搅拌中的3-(15-氧代-18,19-二氮杂三环十二烷-3,5(11),6(18),9(13),10(12)-五烯-9-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(350mg,1.08mmol)的DCM(3mL)溶液中滴加三氟乙酸(3.50mL,45.43mmol)。将所得混合物温热至室温并搅拌2小时。完成后,将反应混合物减压浓缩并用正戊烷研磨,得到6-(氮杂环丁烷-3-基)-13,15-二氮杂三环十二烷-,2(8),3(13),6(10),7(9)-五烯-12-酮三氟乙酸盐(200mg,589.50μmol,55%产率)。LC-MS(ES^+):m/z 226.26[M+H]⁺。

[1369] 步骤3:在0℃下向搅拌中的6-(氮杂环丁烷-3-基)-13,15-二氮杂三环十二烷-,2(8),3(13),6(10),7(9)-五烯-12-酮(200mg,589.50μmol)(150mg,442.13μmol)的MeCN(15mL)溶液中添加苄基氯(50.88μL,442.13μmol)和DIPEA(154.02μL,884.25μmol)。将所得混合物在室温下搅拌16小时。完成后,将反应混合物浓缩,用5%MeOH/DCM稀释并用水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到8-(1-苄基氮杂环丁烷-3-基)吡咯并[2,3,4-de]喹啉-5(4H)-酮(70mg,221.07μmol,50%产率),其不经任何进一步纯化用于下一步骤。LC-MS(ES^+):m/z 316.2[M+H]⁺。

[1370] 步骤4:在0℃下向密封管中搅拌的13-(1-苄基氮杂环丁烷-3-基)-20,21-二氮杂三环十二烷-5,7(15),8(20),13(17),14(16)-五烯-19-酮(70mg,221.96μmol)的DMF(5mL)溶液添加叔丁醇锂(71.08mg,887.85μmol),然后添加3-溴哌啶-2,6-二酮(85.24mg,443.93μmol)。将所得混合物在80℃下加热20小时。完成后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过反相制备型HPLC纯化粗产物,得到3-[15-(1-苄基氮杂环丁烷-3-基)-23-氧代-25,28-二氮杂三环十二烷-5,7(17),8(25),15(19),16(18)-五烯-28-基]哌啶-2,6-二酮(化合物125,3.25mg,6.56μmol,3%产率)。LC-MS(ES^+):m/z 427.32[M+H]⁺。

[1371] 实施例55:合成3-[17-(1-苄基-4-哌啶基)-25-氧代-27,30-二氮杂三环十二烷-5(17),6(18),7(19),8(27),20-五烯-30-基]哌啶-2,6-二酮(化合物126)



[1373] 步骤1:向脱气的6-溴-10,11-二氮杂三环十二烷- (4), 1(6), 2(5), 3(10), 7-五烯-9-酮(580.0mg, 2.33mmol) 和4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(1.08g, 3.49mmol)的二噁烷-水 (4:1, v/v, 10mL) 溶液中添加环戊基(二苯基)磷烷;二氯甲烷;二氯钯;铁(190.17mg, 232.87 μmol) 和碳酸钾(965.53mg, 6.99mmol), 并将所得反应混合物在 100°C 下加热16小时。完成后, 将反应混合物真空浓缩并将粗产物通过柱色谱法(10-20%EtOAc/DCM)纯化, 得到灰白色固体状4- (17-氧代-20,21-二氮杂三环十二烷-3(11), 4(12), 5(13), 6(20), 14-五烯-12-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(3) (600mg, 1.67mmol, 72%产率)。LC-MS (ES^+): m/z 352.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

[1374] 步骤2:将4- (18-氧代-21,22-二氮杂三环十二烷-3(12), 4(13), 5(14), 6(21), 15-五烯-13-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(500mg, 1.42mmol) 的甲醇(2mL) 溶液用氩气体脱气10分钟, 然后添加10%Pd/C(91.74mg, 86.20 μmol)。将所得反应混合物在气球压力下在室温氢化30分钟。然后将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用10%MeOH/DCM洗涤。将滤液在减压下蒸发并将粗产物通过快速柱层析(50-60%EtOAc/己烷)纯化得到棕色固体状4- (18-氧代-21,22-二氮杂三环十二烷-3(12), 4(13), 5(14), 6(21), 15-五烯-12-基)吡啶-1-甲酸叔丁酯(480mg, 84%产率)。LC-MS (ES^+): m/z 354.34 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

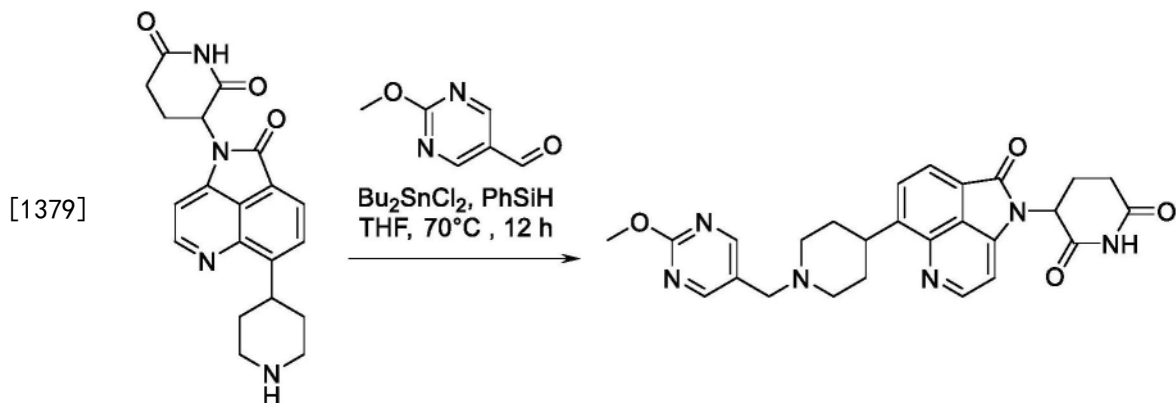
[1375] 步骤3:在 0°C 下向4- (17-氧代-20,21-二氮杂三环十二烷-3(11), 4(12), 5(13), 6(20), 14-五烯-11-基)吡啶-1-甲酸叔丁酯(470mg, 1.33mmol) 添加4M二噁烷-HCl (5.32mmol, 0.5mL), 并在室温搅拌3小时。反应完成后, 减压除去挥发物, 得到8- (4-吡啶基)-15,17-二氮杂三环十二烷- (8), 1(9), 2(10), 3(15), 11-五烯-14-酮(220mg, 781.69 μmol , 59%产率), 其不经纯化用于下一步骤。LC-MS (ES^+): m/z 254.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

[1376] 步骤4:向搅拌中的8- (1-氯-4-吡啶基)-15,16-二氮杂三环十二烷- (8), 1(9), 2(10), 3(15), 11-五烯-14-酮(170mg, 586.69 μmol) 在DCM(5.0mL) 和甲醇(2.0mL) 的悬浮液中添加三乙胺(pH $\sim$ 7)。然后在氮气气氛下添加苯甲醛(124.52mg, 1.17mmol, 119.73 μL) 和乙酸(70.46mg, 1.17mmol, 67.11 μL)。将所得溶液在室温下搅拌4小时, 然后在 0°C 下分批添加

三乙酰氧基硼氢化钠(621.72mg, 2.93mmol)。将反应混合物在60℃下再加热12小时。完成后,将反应混合物用20%MeOH-DCM(30mL)稀释并用饱和碳酸氢钠溶液、水和盐水洗涤。将有机相分离,经硫酸钠干燥并浓缩,得到粗产物,将其通过快速柱(0-10%MeOH-DCM)纯化,得到15-(1-苄基-4-哌啶基)-22,23-二氮杂三环十二烷-5(15),6(16),7(17),8(22),18-五烯-21-酮(80mg, 151.42μmol, 26%产率)。LC-MS(ES⁺):m/z 344.28[M+H]⁺。

[1377] 步骤5:向冷却的15-(1-苄基-4-哌啶基)-22,23-二氮杂三环十二烷-5(15),6(16),7(17),8(22),18-五烯-21-酮(80mg, 232.95μmol)的无水THF(5mL)溶液中分批添加氢化钠(矿油中60%分散体)(89.26mg, 2.33mmol),保持温度<5℃。添加后,将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后将反应混合物冷却至0℃并分批添加3-溴哌啶-2,6-二酮(223.64mg, 1.16mmol)并将混合物在70℃加热1小时。完成后,将反应混合物冷却至0℃,并通过添加冰冷的水(5mL)淬灭,并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层分离,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将粗产物通过PREP-TLC纯化,得到黄色固体状3-[17-(1-苄基-4-哌啶基)-25-氧代-27,30-二氮杂三环十二烷-5(17),6(18),7(19),8(27),20-五烯-30-基]哌啶-2,6-二酮(化合物126, 21.3mg, 46.86μmol, 20%产率)。LC-MS(ES⁺):m/z 455.33[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.15(s, 1H), 8.86(d, J=4.76Hz, 1H), 8.08(d, J=7.32Hz, 1H), 7.86(d, J=7.36Hz, 1H), 7.35-7.32(m, 4H), 7.27-7.24(m, 1H), 7.21(d, J=4.8Hz, 1H), 5.44(dd, J=12.8, 5.08Hz, 1H), 3.81-3.55(m, 1H), 3.38(s, 2H), 3.0-2.89(m, 3H), 2.75-2.63(m, 2H), 2.18-2.10(m, 3H), 1.94-1.87(m, 4H)。

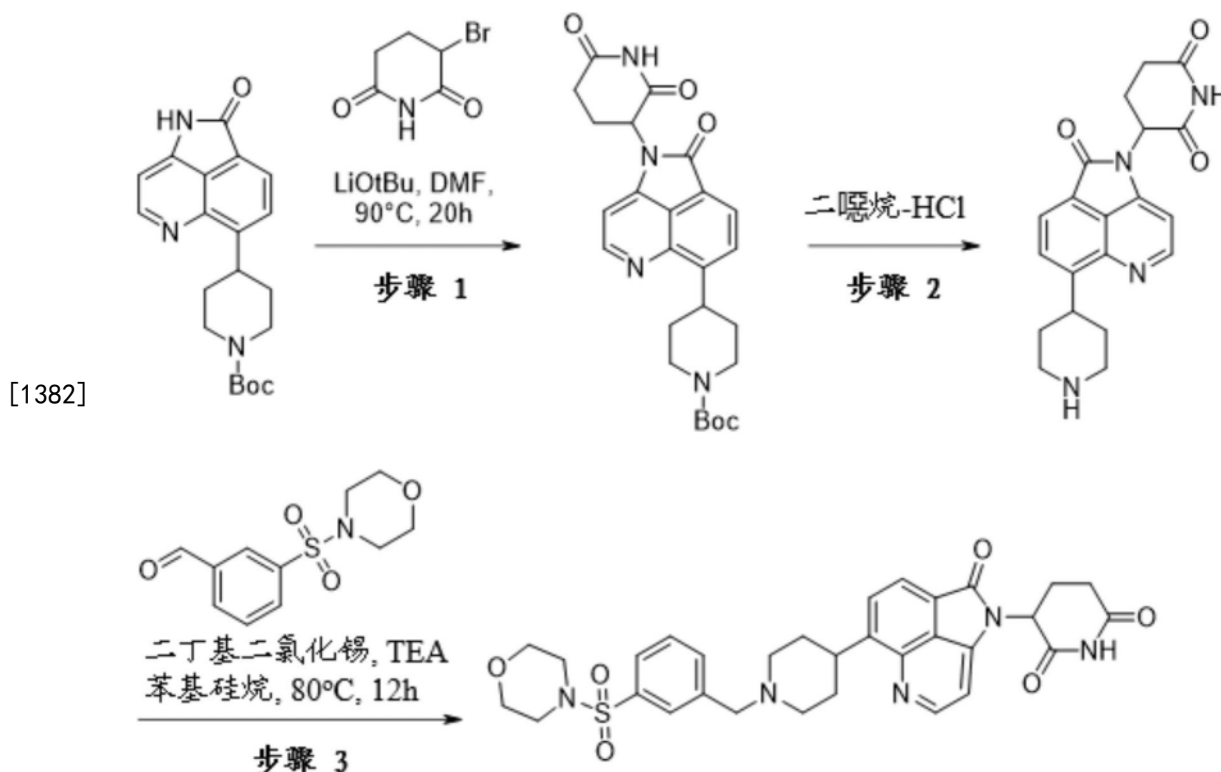
[1378] 实施例56:合成3-[14-[1-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基]-4-哌啶基]-24-氧代-26,31-二氮杂三环十二烷-1(14),2(15),3(16),4(26),18-五烯-31-基]哌啶-2,6-二酮(化合物127)



[1380] 向3-[18-氧代-10-(4-哌啶基)-20,23-二氮杂三环十二烷-(10),1(11),2(12),3(20),13-五烯-23-基]哌啶-2,6-二酮(80mg, 219.54μmol)和2-甲氧基嘧啶-5-甲醛(30.32mg, 219.54μmol)的无水THF(4mL)溶液中分批添加二丁基二氯化锡(100mg, 73.57μL, 329.31μmol),并将反应混合物在70℃加热1小时。随后,将反应混合物冷却至室温并添加苯基硅烷(28.51mg, 32.51μL, 263.45μmol)。将混合物在70℃下在密封小瓶中再加热12小时。完成后,将反应混合物冷却至0℃,并通过添加冰冷的水(10mL)淬灭,并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机物分离,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将粗产物通过PREP-TLC纯化,得到灰白色固体状3-[14-[1-[(2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基]-4-哌啶基]-24-氧代-26,31-二氮杂三环十二烷-1(14),2(15),3(16),4(26),18-五烯-31-基]哌啶-2,6-二酮(化合

物127, 8.5mg, 17.44 μ mol, 8%产率)。LC-MS (ES^+): m/z 487.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.15 (s, 1H), 8.86 (d, $J=4.68$ Hz, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.08 (d, $J=7.28$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=4.76$ Hz, 1H), 5.43 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.99-2.97 (br m, 6H), 2.19-2.16 (m, 3H), 1.90 (m, 3H).

[1381] 实施例57: 合成3-[21-[1-[(3-吗啉代磺酰基苯基)甲基]-4-哌啶基]-29-氧代-31,35-二氮杂三环十二烷-3(21),4(22),5(23),6(31),24-五烯-35-基]哌啶-2,6-二酮(化合物128)



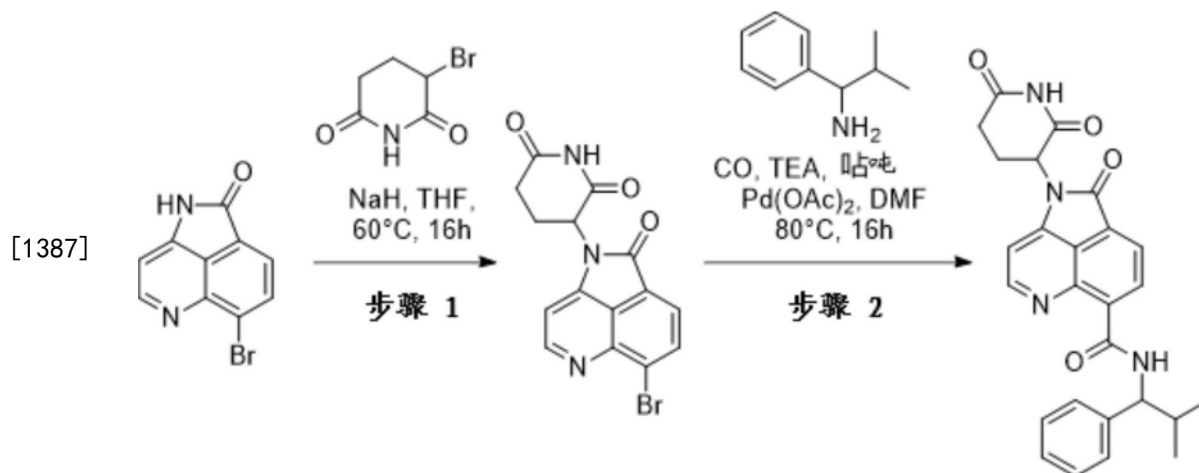
[1383] 步骤1: 在0℃下向搅拌中的4-(17-氧代-20,21-二氮杂三环十二烷-3,5(13),6(20),11(15),12(14)-五烯-11-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg, 282.95 μ mol)的DMF(5mL)溶液中添加叔丁醇锂(90.61mg, 1.13mmol), 然后添加3-溴哌啶-2,6-二酮(108.66mg, 565.91 μ mol)。将所得反应混合物在90℃下加热16小时。完成后, 将反应混合物用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将粗产物通过combi-flash柱色谱法(50%EtOAc/DCM)纯化, 得到4-[28-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-21-氧代-25,28-二氮杂三环十二烷-3,5(15),6(25),13(17),14(16)-五烯-13-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(25mg, 38.75 μ mol, 14%产率)。LC-MS (ES^+): m/z 465 $[M+H]^+$.

[1384] 步骤2: 在0℃下向搅拌中的4-[28-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-21-氧代-25,28-二氮杂三环十二烷-3,5(15),6(25),13(17),14(16)-五烯-13-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(25mg, 53.82 μ mol)的1,4-二噁烷(0.5mL)溶液中滴加二噁烷-HCl(4M, 30 μ L)。将反应混合物在相同温度下搅拌3小时。完成后, 将混合物蒸发至干, 得到3-[18-氧代-10-(4-哌啶基)-20,23-二氮杂三环十二烷-,2(12),3(20),10(14),11(13)-五烯-23-基]哌啶-2,6-二酮盐酸盐(15mg粗品, 37.42 μ mol, 70%产率)。LC-MS (ES^+): m/z 365 $[M+H]^+$.

[1385] 步骤3: 向搅拌中的3-[18-氧代-10-(4-哌啶基)-20,23-二氮杂三环十二烷-,2

(12), 3(20), 10(14), 11(13)-五烯-23-基]哌啶-2,6-二酮盐酸盐(15mg, 37.42 μ mol)、3-吗啉代磺酰基苯甲醛(9.55mg, 37.42 μ mol)的THF(3mL)溶液中添加二丁基二氯化锡(13.64mg, 44.90 μ mol, 10.03 μ L)和Et₃N(7.57mg, 74.84 μ mol, 10.43 μ L),并将反应混合物在60℃搅拌1小时。将该混合物冷却至环境温度并添加苯基硅烷(6.07mg, 56.13 μ mol)。将所得溶液在80℃下再加热12小时。将粗产物通过反相制备型HPLC纯化,得到3-[21-[1-[(3-吗啉代磺酰基苯基)甲基]-4-哌啶基]-29-氧代-31,35-二氮杂三环十二烷-3(21),4(22),5(23),6(31),24-五烯-35-基]哌啶-2,6-二酮(化合物128, 2.94mg, 4.69 μ mol, 13%产率)。LC-MS(ES⁺):m/z 604[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.16(s, 1H), 8.86(d, J=8Hz, 1H), 8.10(t, J=8Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.22(d, J=8Hz, 1H), 5.44(dd, J=12Hz, 4Hz, 1H), 4.55(s, 1H), 3.85(s, 1H), 3.69(s, 1H), 3.63(s, 4H), 2.97-2.94(m, 2H), 2.88(s, 4H), 2.75-2.63(m, 2H), 2.32-2.24(m, 2H), 2.13-2.10(m, 1H), 1.90(s, 3H), 两个脂族质子未显现。

[1386] 实施例58:合成29-(2,6-二氧化代-3-哌啶基)-N-(2-甲基-1-苯基-丙基)-21-氧代-26,29-二氮杂三环十二烷-7,9(16),10(26),14(17),15(18)-五烯-15-甲酰胺(化合物129)



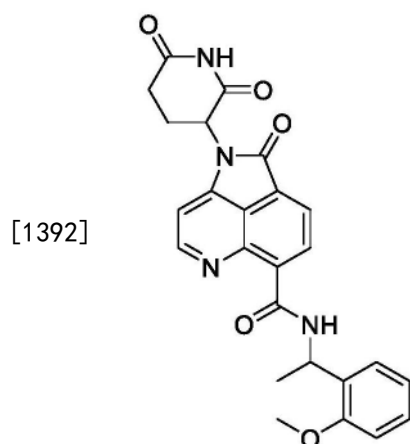
[1388] 步骤1:在室温下向6-溴-10,11-二氮杂三环十二烷-,2(5),3(10),4(7),6(8)-五烯-9-酮(0.5g, 2.01mmol)的THF(5mL)溶液中添加NaH(矿油中60%分散体)(92.31mg, 4.02mmol, 6.69mL),并将所得溶液在60℃下加热1小时。在另一个烧瓶中,将搅拌中的3-溴哌啶-2,6-二酮(578.20mg, 3.01mmol)的THF(5mL)溶液在60℃下加热,并将前述混合物缓慢添加到该溶液中。在相同温度下再继续加热16小时。完成后,将反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水,饱和盐水溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将粗产物通过combi-flash柱色谱(50%乙酸乙酯-DCM)纯化,得到3-(8-溴-13-氧代-15,17-二氮杂三环十二烷-,2(7),3(15),6(9),8(10)-五烯-17-基)哌啶-2,6-二酮(100mg, 263.77 μ mol, 13%产率)。LC-MS(ES⁺):m/z 360[M+H]⁺。

[1389] 步骤2:向3-(8-溴-13-氧代-15,17-二氮杂三环十二烷-,2(7),3(15),6(9),8(10)-五烯-17-基)哌啶-2,6-二酮(50mg, 138.83 μ mol)的DMF(0.5mL)溶液中添加三乙胺(56.19mg, 555.31 μ mol, 77.40 μ L)和2-甲基-1-苯基-丙-1-胺(31.08mg, 208.24 μ mol)。将所得溶液脱气并用氩气回填5分钟,然后添加咕吨(16.07mg, 27.77 μ mol)和Pd(OAc)₂(12.47mg, 55.53 μ mol)。将该混合物再次脱气并用氩气回填2分钟。将反应混合物用充满一氧化碳的气球吹扫并在该气氛下在80℃加热16小时。反应完成后,将反应混合物通过反相

制备纯化法纯化,得到29-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-N-(2-甲基-1-苯基-丙基)-21-氧代-26,29-二氮杂三环十二烷-7,9(16),10(26),14(17),15(18)-五烯-15-甲酰胺(化合物129, 2.43mg, 5.02 μ mol, 4%产率)。LC-MS (ES^+): m/z 457 [$M+H$] $^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.28 (s, 1H), 11.16 (br. s, 1H), 9.08 (d, J=8Hz, 1H), 8.83 (d, J=8Hz, 1H), 8.24 (d, J=8Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 5H), 7.26 (s, 1H), 5.51 (dd, J=12Hz, 4Hz, 1H), 5.07 (q, J=8Hz, 1H), 2.94-2.90 (m, 1H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.68 (d, J=16Hz, 1H), 2.22-2.15 (m, 2H), 1.23 (s, 2H), 0.99-0.94 (m, 6H).

[1390] 基本上按照化合物129的合成制备化合物130—化合物133。

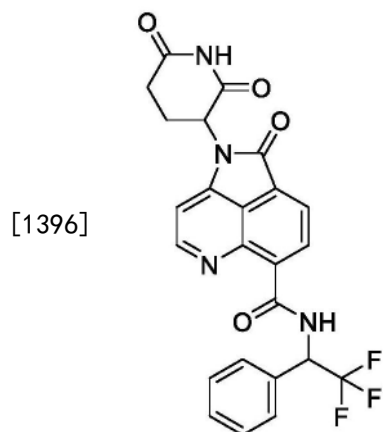
[1391] 28-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-N-[1-(2-甲氧基苯基)乙基]-21-氧代-25,28-二氮杂三环十二烷-6,8(15),9(25),12(17),14(18)-五烯-14-甲酰胺(化合物130)



[1393] LC-MS (ES^+): m/z 459.2 [$M+H$] $^+$.

[1394] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.23 (d, J=8.3Hz, 1H), 9.06 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.65 (d, J=7.3Hz, 1H), 8.25 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.26 (dt, J=6.6, 1.4Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.91 (t, J=7.3Hz, 1H), 5.53-5.48 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.77-2.64 (m, 2H), 2.18-2.16 (m, 1H), 1.53 (d, J=6.9Hz, 3H).

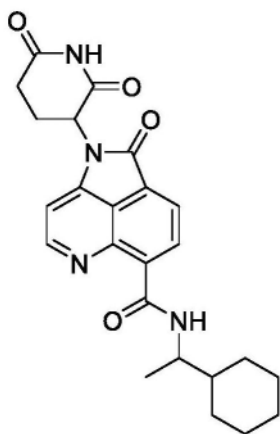
[1395] 27-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-19-氧代-N-(2,2,2-三氟-1-苯基-乙基)-24,27-二氮杂三环十二烷-5,7(14),8(24),12(15),13(16)-五烯-13-甲酰胺(化合物131)



[1397] LC-MS (ES^+): m/z 483.2 [$M+H$] $^+$.

[1398] N-(1-环己基乙基)-27-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-20-氧代-24,27-二氮杂三环十二烷-1,3(14),4(24),12(15),13(16)-五烯-13-甲酰胺(化合物132)

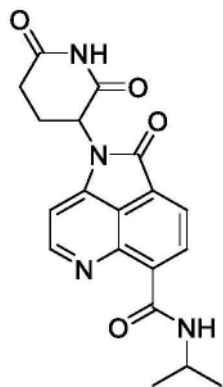
[1399]

[1400] LC-MS (ES^+): m/z 435.3 $[M+H]^+$.

[1401] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.20 (s, 1H), 10.59 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.99 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J=4.9, 1.3$ Hz, 1H), 5.51-5.47 (m, 1H), 4.08-4.03 (m, 1H), 2.93-2.65 (m, 3H), 2.16-2.13 (m, 1H), 1.86-1.52 (m, 6H), 1.24-1.06 (m, 4H), 1.22 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)

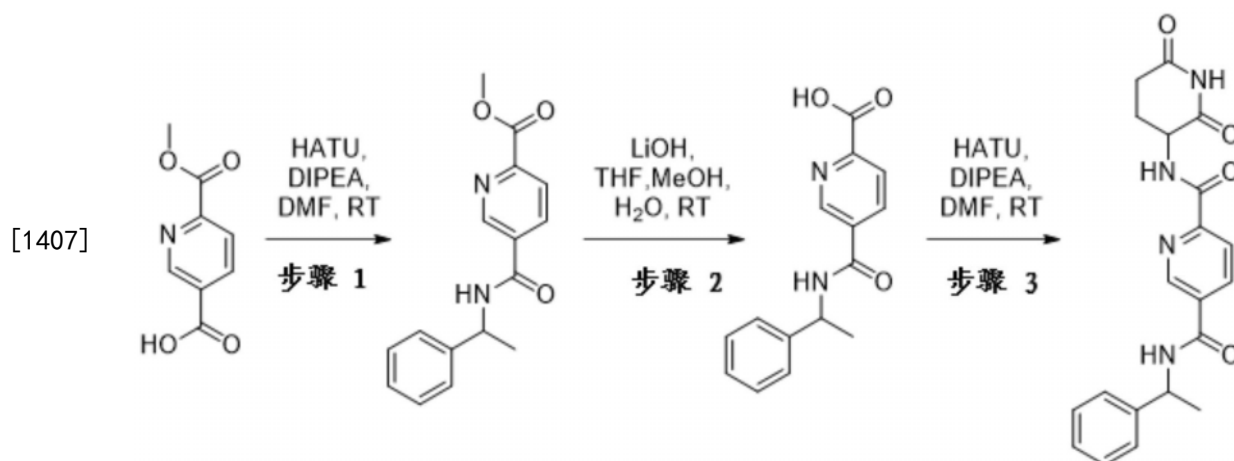
[1402] 22-(2,6-二氧化-3-嘧啶基)-N-异丙基-15-氧代-19,22-二氮杂三环十二烷-2,4(10),5(19),8(11),9(12)-五烯-9-甲酰胺(化合物133)

[1403]

[1404] LC-MS (ES^+): m/z 367.2 $[M+H]^+$.

[1405] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.20 (s, 1H), 10.47 (d, $J=7.36$ Hz, 1H), 8.98 (d, $J=4.92$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J=7.36$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=7.32$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=7.32$ Hz, 1H), 5.55-5.45 (m, 1H), 4.21-4.20 (m, 1H), 3.21-2.90 (m, 1H), 2.78-2.61 (m, 2H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.29 (d, $J=6.56$ Hz, 6H).

[1406] 实施例59:合成N2-(2,6-二氧化-3-嘧啶基)-N5-(1-苯基乙基)吡啶-2,5-二甲酰胺(化合物134)



[1408] 步骤1:向搅拌中的6-甲氧基羰基吡啶-3-甲酸(500mg, 2.76mmol)的DCM(10mL)溶液添加N-以及-N-异丙基-丙-2-胺(713.48mg, 5.52mmol, 961.56 μ L)和HATU(1.06g, 2.76mmol),并将反应混合物在室温下搅拌15分钟。向溶液中添加1-苯基乙胺(334.48mg, 2.76mmol, 353.95 μ L),并将所得混合物再搅拌16小时。反应完成后,将反应混合物用水稀释,并将分离的有机层用水,饱和盐水溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。将粗产物通过combi-flash柱层析(50%EtOAc/己烷)纯化,得到5-(1-苯基乙基氨基甲酰基)吡啶-2-甲酸甲酯(500mg, 1.60mmol, 58%产率)。LC-MS(ES^+):m/z 285[M+H]⁺。

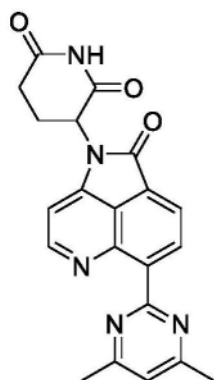
[1409] 步骤2:在10℃下向搅拌中的5-(1-苯基乙基氨基甲酰基)吡啶-2-甲酸甲酯(250mg, 879.32 μ mol)在THF-MeOH-H₂O(3.5mL, 4:2:1)混合物中的溶液中添加LiOH·H₂O(55.35mg, 1.32mmol)。将所得混合物在室温下搅拌16小时。完成后,将反应混合物真空浓缩,用水稀释,并用乙酸乙酯洗涤。弃去有机层,将水层冷却并用1N HCl酸化直至pH~2。然后将其用醋酸乙酯再萃取,并且有机相经无水硫酸钠干燥,真空浓缩,得到5-(1-苯基乙基氨基甲酰基)吡啶-2-甲酸(160mg, 561.19 μ mol, 64%产率)LC-MS(ES^+):m/z 271[M+H]⁺。

[1410] 步骤3:向搅拌中的5-(1-苯基乙基氨基甲酰基)吡啶-2-甲酸(100mg, 369.98 μ mol)的DMF(3mL)溶液中添加HATU(141.42mg, 369.98 μ mol)和DIPEA(95.64mg, 739.97 μ mol, 128.89 μ L),并将混合物在室温下搅拌15分钟。随后,添加3-氨基-2,6-吡啶二酮(47.41mg, 369.98 μ mol)并将所得混合物在室温下再搅拌16小时。反应完成后,将反应混合物通过反相制备型HPLC纯化,得到N2-(2,6-二氧代-3-吡啶基)-N5-(1-苯基乙基)吡啶-2,5-二甲酰胺(化合物134, 40.17mg, 105.60 μ mol, 29%产率)。LC-MS(ES^+):m/z 381[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.86(s, 1H), 9.18(d, J=8Hz, 2H), 9.07(s, 1H), 8.45(d, J=8Hz, 1H), 8.15(d, J=8Hz, 1H), 7.41(d, J=8Hz, 2H), 7.34(t, J=8Hz, 2H), 7.25(d, J=8Hz, 1H), 5.19(t, J=8Hz, 1H), 4.81(m, 1H), 2.80(d, J=16Hz, 1H), 2.24(d, J=8Hz, 1H), 2.01(m, 1H), 1.50(d, J=8Hz, 3H), 一个质子与溶剂残留峰合并。

[1411] 实施例60

[1412] 3-(8-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-5-氧代吡咯并[2,3,4-de]喹啉-4(5H)-基)吡啶-2,6-二酮(化合物135)

[1413]



[1414] 化合物135基本上按照实施例44中化合物106的合成来制备,但在步骤2中使用14-溴-19-[(4-甲氧基苯基)甲基]-18,19-二氮杂三环十二烷-5(12),6(14),7(13),8(18),15-五烯-17-酮作为原料。

[1415] 实施例61 IKZF2降解测定

[1416] HiBit方法

[1417] 材料

[1418] 不含酚红和胎牛血清 (FBS) 的RPMI 1640培养基购自Gibco (Grand Island, NY, USA)。Nano-Glo® HiBiT Lytic测定系统购自Promega (Madison, WI, USA)。经由CRISPR内源表达具有HiBiT融合标签的IKZF2的JURKAT.21 (IKZF2-HiBiT) 细胞系购自Synthego (Menlo Park, CA, USA)。细胞培养瓶和384孔微量培养板获自VWR (Radnor, PA, USA)。

[1419] IKZF2降解测定

[1420] IKZF2降解是基于使用 Nano-Glo® HiBiT Lytic测定试剂盒对发光信号的定量来测定的。将测试化合物以10 μ M的最高浓度添加到384孔板中,一式两份进行11点、半对数滴定。将JURKAT.216细胞以每孔5000个细胞的细胞密度添加384孔板中。将板在37 $^{\circ}$ C和5% CO₂下保持6或24小时。在不存在测试化合物的情况下处理的细胞是阴性对照,并且没有 Nano-Glo® HiBiT Lytic试剂的细胞是阳性对照。孵育6小时或24小时后,将 Nano-Glo® HiBiT Lytic试剂添加至细胞中。在EnVision™多标记阅读器(PerkinElmer, Santa Clara, CA, USA)上获得发光。

[1421] 实施例62 GSPT1降解测定

[1422] HiBit方法

[1423] 材料

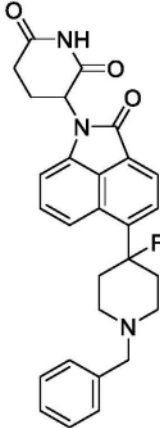
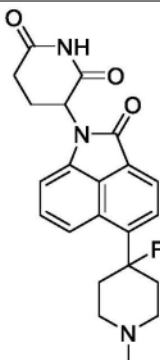
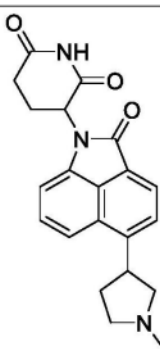
[1424] DMEM无酚红培养基和胎牛血清 (FBS) 购自Gibco (Grand Island, NY, USA)。Nano-Glo® HiBiT Lytic测定系统购自Promega (Madison, WI, USA)。自制产生经由CRISPR内源表达具有HiBiT融合标签的IKZF2的293T.114 (HiBiT-GSPT1) 细胞系。细胞培养瓶和384孔微量培养板获自VWR (Radnor, PA, USA)。

[1425] GSPT1降解分析

[1426] GSPT1降解是基于使用 Nano-Glo® HiBiT Lytic测定试剂盒对发光信号的定量来测定的。将测试化合物以10 μ M的最高浓度添加384孔板中,一式两份进行11点、半对数滴定。将293T.114细胞以每孔6000个细胞的细胞密度添加384孔板中。将板在37 $^{\circ}$ C和5% CO₂下保持6小时。在不存在测试化合物的情况下处理的细胞是阴性对照,并且没有

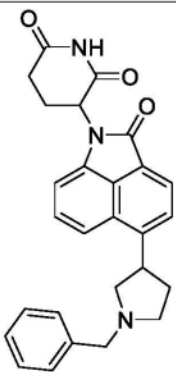
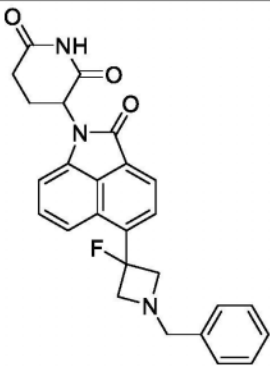
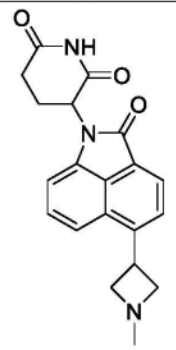
Nano-Glo® HiBiT Lytic试剂的细胞是阳性对照。孵育6小时后,将**Nano-Glo®** HiBiT Lytic测定试剂添加到指定的孔中。在EnVision™多标记阅读器 (PerkinElmer, Santa Clara, CA, USA) 上获得发光。

[1427] 表1

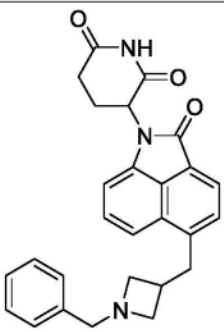
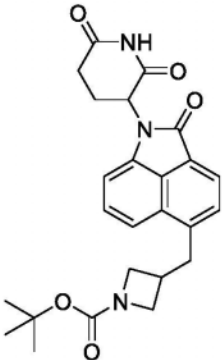
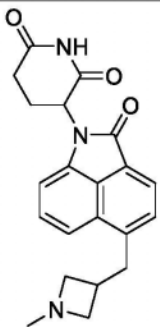
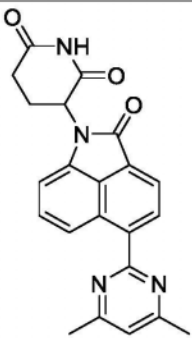
化合物 #	结构	HiBiT-降解			
		293T.114 GSPT1 6 小时		JURKAT.21 IKZF2 6 小时	
		DC ₅₀ nM	E _{max}	DC ₅₀ nM	E _{max}
96		+	++	+	++
97		+	++	+	++
98		+	+	+	++

[1428]

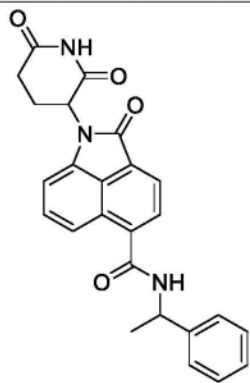
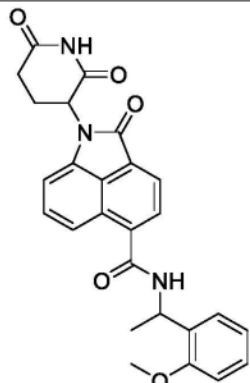
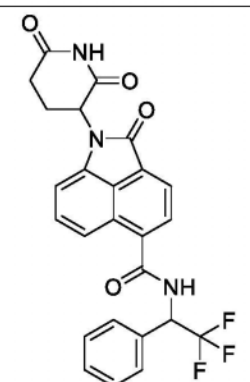
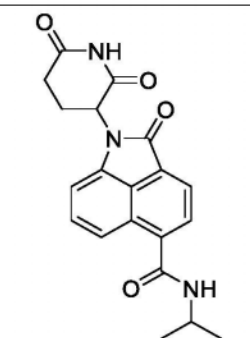
[1429]

99		+	+	+	++
100		+	+	+	++
101		+	+	+	++
102		+	++	+	++

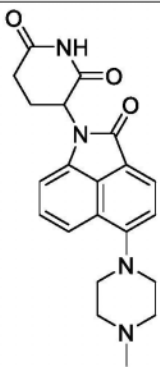
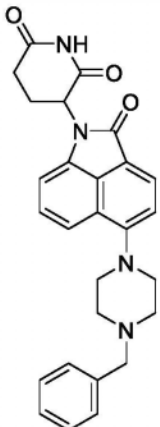
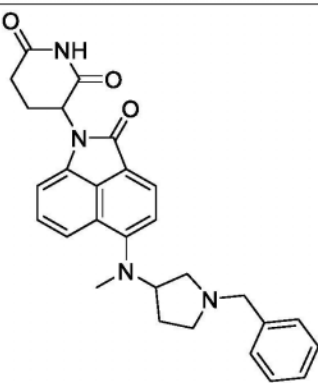
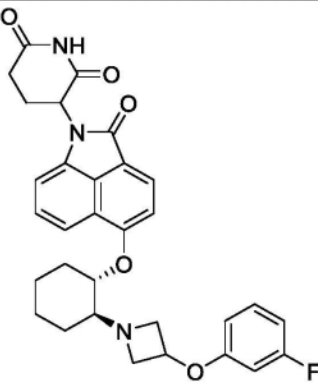
[1430]

103		+	++	+	++
104		+	++	+	++
105		+	+	+	++
106		+	++	+++	+++

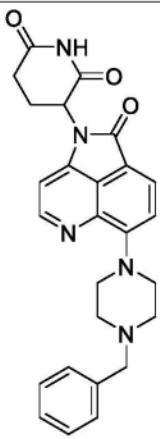
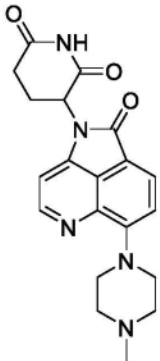
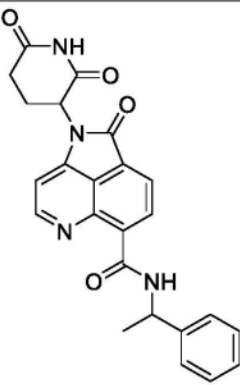
[1431]

107		+	++	+	++
109		+	++		
110				+	++
112		+	++	+	++

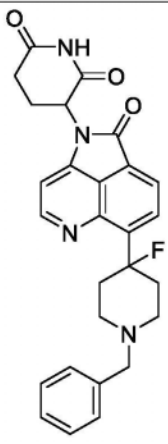
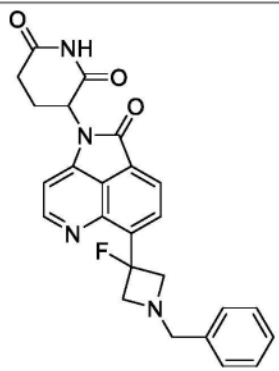
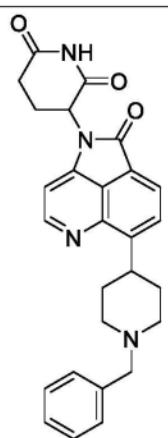
[1432]

114		+	++		
115				+	++
116		+	++		
117				+	++

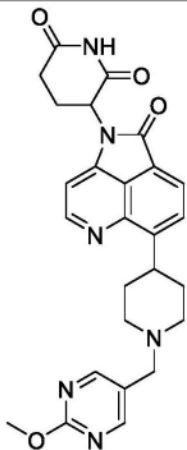
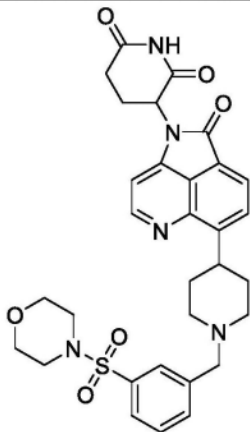
[1433]

120		+	++	+	++
121		+	++	+	+
122		+	++	+	++

[1434]

123		+	++		
124					
126				+	++

[1435]

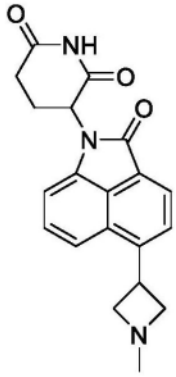
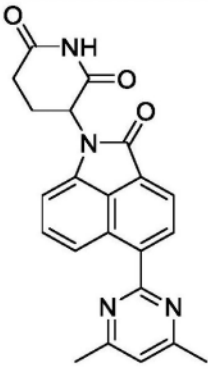
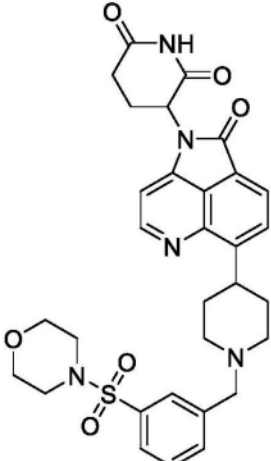
127		+	+	+	++
128		+	++	+	++

[1436] 如上表所用,对于IC₅₀值<500nM=+++,500-10,000nM=++,

[1437] >10,000nM=+

[1438] 对于Emax值<45%=++++,45-60%=+++,60-95%=++,>95%=+表2

[1439]

化合物#	结构	HiBiT-降解 JURKAT.21 IKZF2 24 小时	
		DC ₅₀ nM	E _{max}
102		+	++
106		+++	++++
128		+	++

[1440] 如上表所用,对于IC₅₀值<500nM=+++ ,500-10,000nM=++ ,

[1441] >10,000nM=+

[1442] 对于E_{max}值<45%=++++ ,45-60%=+++ ,60-95%=++ ,>95%=+

[1443] 本说明书中引用的所有出版物和专利申请通过引用引入本文,如同具体地和单独地指出每个单独的出版物或专利申请通过引用引入。

[1444] 尽管为了清楚理解的目的,已经通过说明和实施例的方式相当详细地描述了前述发明,但是根据本发明的教导,对于本领域的普通技术人员而言显而易见的是,可以在不脱离如权利要求和实施方案所限定的本发明的精神或范围的情况下对其进行某些改变和修改。

说明书核苷酸和氨基酸列表

序列表

<110> C4 医药公司

<120> 用于降解 IKZF2 或 IKZF4 的三环配体

<130> 16010-057W01

<140> Not assigned

<141> 2021-10-14

<150> US 63/091,875

<151> 2020-10-14

<160> 11

<170> PatentIn 3.5 版本

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

[0001]

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa can be Ser or Thr

<400> 1

Asx Xaa Xaa Xaa Gly

1

5

<210> 2

<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 2

Asp Xaa Xaa Ser Gly
1 5

<210> 3
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

[0002]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 3

Asn Xaa Xaa Ser Gly
1 5

<210> 4
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 4

Asp Xaa Xaa Thr Gly
1 5

<210> 5
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

[0003]

<400> 5

Asn Xaa Xaa Thr Gly
1 5

<210> 6
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid sequence

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 6

Cys Xaa Xaa Cys Gly
1 5

<210> 7
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid sequence

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 7

Asn Xaa Xaa Asn Gly
1 5

<210> 8
<211> 5
<212> PRT
[0004] <213> Homo sapiens

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 8

Cys Xaa Xaa Cys Gly
1 5

<210> 9
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>

<221> MISC_FEATURE
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 9

Gln Cys Xaa Xaa Cys Gly
1 5

<210> 10
<211> 23
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid sequence

[0005]

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(4)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(9)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(15)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(18)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 10

Gln Cys Xaa Xaa Cys Gly Xaa Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu
1 5 10 15

Xaa Xaa His Xaa Xaa Xaa His
20

<210> 11
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (3).. (4)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

[0006]

<220>
<221> misc_feature
<222> (6).. (7)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (10).. (11)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (13).. (17)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 11

Gln Cys Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Cys Gly Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa

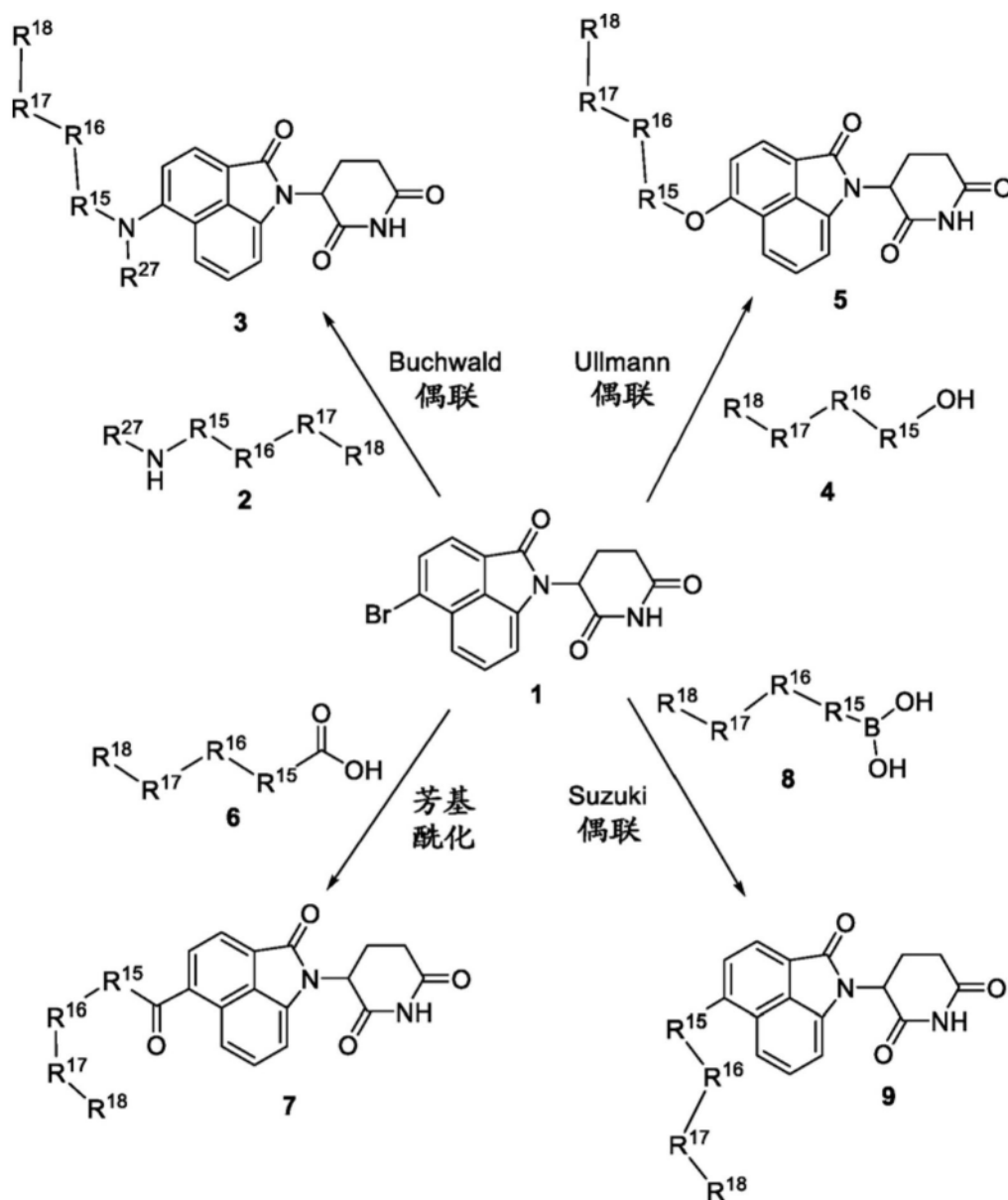


图1

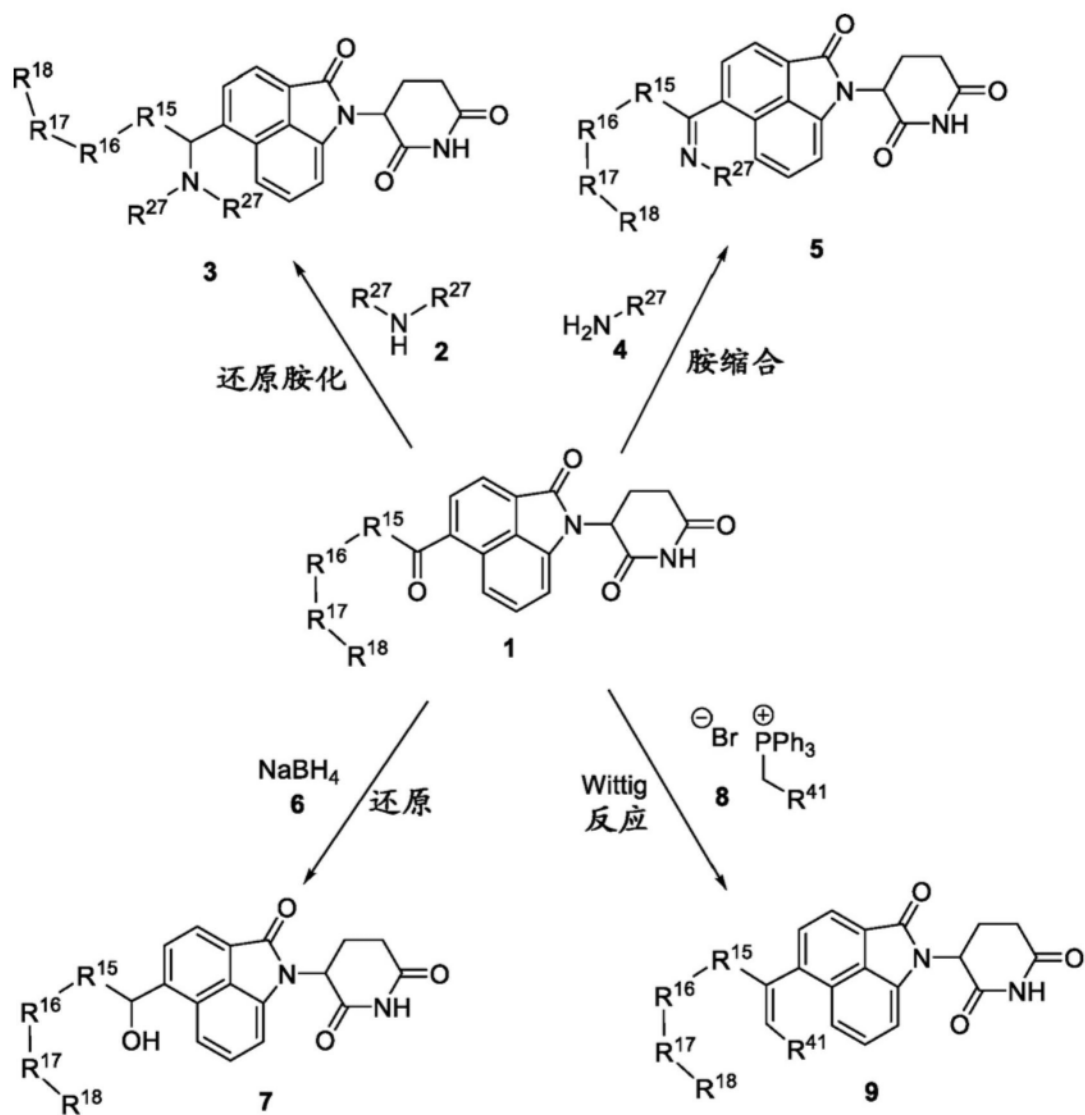


图2

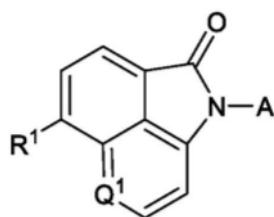


图3