

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2022 年 7 月 14 日 (14.07.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/148358 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 401/14 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/070210

(22) 国际申请日: 2022 年 1 月 5 日 (05.01.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202110008116.X 2021 年 1 月 5 日 (05.01.2021) CN
202110184862.4 2021 年 2 月 10 日 (10.02.2021) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司(JIANGSU HENGRUI PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。上海恒瑞医药有限公司(SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。

(72) 发明人: 贾敏强(JIA, Minqiang); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。汤焕宇(TANG, Huanyu); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。杨方龙(YANG, Fanglong); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。贺峰(HE, Feng); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。陶维康(TAO, Weikang); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司(GE CHENG & CO., LTD); 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东三办公楼 19 层程伟(David W. Cheng), Beijing 100738 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

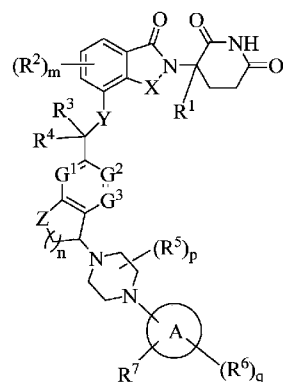
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条 (3))。

(54) **Title:** CYCLOHEXADIIMIDE DERIVATIVE SUBSTITUTED BY FUSED HETEROCYCLYL, AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTICAL APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 稠杂环基取代的环己二酰亚胺衍生物、其制备方法及其在医药上的应用



(1)

(57) **Abstract:** The present disclosure relates to a cyclohexadiimide derivative substituted by fused heterocyclyl, and a preparation method therefor and a pharmaceutical application thereof. Specifically, the present disclosure relates to a cyclohexadiimide derivative substituted by fused heterocyclyl and represented by general formula (I), a preparation method therefor, and a pharmaceutical composition comprising the derivative and a use thereof as a treatment agent, and particularly a use as a Cereblon adjustment agent in the field of multiple myeloma treatment.

(57) **摘要:** 本公开涉及稠杂环基取代的环己二酰亚胺衍生物、其制备方法及其在医药上的应用。具体而言, 本公开涉及一种通式(I)所示的稠杂环基取代的环己二酰亚胺衍生物、其制备方法及其含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂的用途, 特别是作为Cereblon调节剂在治疗多发性骨髓瘤领域中的用途。

WO 2022/148358 A1

稠杂环基取代的环己二酰亚胺衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

技术领域

5 本公开属于医药领域，涉及一种稠杂环基取代的环己二酰亚胺衍生物、其制备方法及其在医药上的应用。特别地，本公开涉及通式(I)所示的稠杂环基取代的环己二酰亚胺衍生物、其制备方法及其含有该衍生物的药物组合物，以及其作为 Cereblon 调节剂在治疗多发性骨髓瘤领域中的用途。

10 背景技术

多发性骨髓瘤（multiple myeloma，简称 MM）是一种恶性肿瘤，主要症状包括高钙血症、肾脏损害、贫血和骨骼疾病。MM 是仅次于非霍奇金淋巴瘤的第二大最常见的血液系统恶性肿瘤，全球每年每 100,000 人中有 4~6 人患病，中国每年每 100,000 人中共约有 1.6 人患病，目前的治疗方法主要是药物治疗和自体干细胞移植治疗。目前临床上广泛使用的药物主要有四大类，分别为度胺类的免疫调节剂、蛋白酶体抑制剂、激素类和单克隆抗体；处于临床研究阶段的药物有双抗、ADC、CAR-T 等。这些药物的作用机理不同，联用常常能达到更好的疗效，临床上一般采用二联、三联、甚至是四联用药，一般是免疫调节剂、蛋白酶体抑制剂和激素类联用，有时会加入抗体。其中来那度胺是最常用的免疫调节剂，一线治疗、干细胞移植后的维持治疗、复发后的二三线治疗都会用到来那度胺。该药物在 2018/2019 的销售额达到 97 亿美元。另外整个 MM 市场也相当可观，并且增长很快，这是由于对 MM 的诊断和治疗的不断改进和完善，患者的生存期更长，用药时间也相应延长。预计在 2022 年 MM 市场将会达到 330 亿美元的规模，其中占比最大的仍是以来那度胺为代表的免疫调节剂。

25 免疫调节剂（immunomodulators，简称 IMiDs）治疗 MM 的作用机理主要是 IMiDs 药物结合 Cereblon（CRBN）蛋白之后，会激活 CRBN 的 E3 连接酶活性，进而选择性地与转录因子 Ikaros（IKZF1）和 Aiolos（IKZF3）结合；从而导致 Ikaros 和 Aiolos 快速泛素化并降解。Ikaros/Aiolos 的下调导致 c-Myc 的下调，随后 IRF4 下调，最后导致骨髓瘤细胞生长受到抑制和凋亡。另外，IKZF3 还可以抑制 T/NK 细胞中的 IL2 和 TNF 细胞因子的转录，IKZF3 降解之后就可以解除这种抑制从而促进这些细胞因子的释放，起到免疫调节的作用。临床试验也表明 IMiDs 药物的临床获益也与 CRBN 表达量的高低具有相关性。在对来那度胺敏感的细胞系（OPM2 和 KMS18）中敲低 CRBN 后发现来那度胺抑制细胞生长的活性消失，产生耐药，CRBN 敲低的水平和耐药程度相关；在细胞增殖实验中，降低细胞中 CRBN 的表达水平（U266-CRBN60 and U266-CRBN75），来那度胺和泊马度胺抑制细胞生长的活性均降低。

目前已经批准上市的 IMiDs 药物有沙利度胺、来那度胺和泊马度胺，他们均来自 Celgene 公司（目前已被 BMS 公司合并）。这三个化合物与 CRBN 的结合力依次增强，故临床用药剂量依次降低。这三个化合物的主要适应症是 MM，沙利度胺和来那度胺还可以治疗其它的适应症，尤其是来那度胺，可以用来治疗骨髓增生异常综合症（MDS）。副作用方面，来那度胺和泊马度胺表现相似，有明显的骨髓抑制作用，该副作用是与靶点相关的毒性；沙利度胺有一些其它的副作用，比如镇静、便秘、神经方面的副作用等。

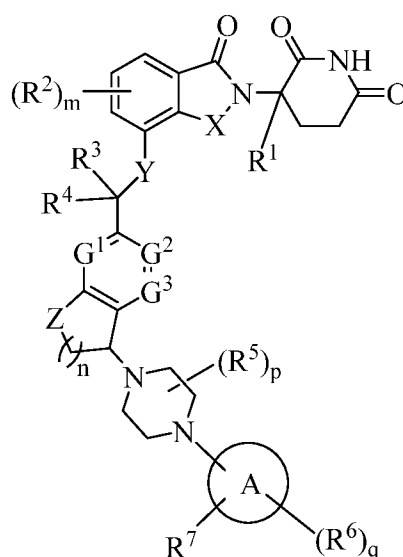
所有 IMiDs 的己二酰亚胺部分均与 CRBN 中三个色氨酸残基（称为“沙利度胺结合袋”）所定义的疏水袋结合。相反，邻苯二甲酰亚胺/异吲哚酮环暴露在溶剂中并改变 CRBN 的分子表面，从而调节底物识别；不同的 IMiDs 导致 CRBN 分子表面发生明显的修饰，底物识别的偏好也不同。因此，对于 IMiDs 的修饰可能会导致其它转录因子的降解，引起不必要的毒副作用。IMiDs 的这种作用模式也被称为分子胶水（molecular glue），形象地表述了这种小分子对两种蛋白底物的粘结作用。

由于目前多发性骨髓瘤的中位生存期在五年以上，生存期的延长使得多数病人对目前已经上市的药物如来那度胺和泊马度胺有较高比例的耐药性，使得该类药物的治疗效果严重下降。因此，发明人设想发展活性更好的药物分子来克服耐药性的问题，同时尽量降低该类化合物的毒副作用。

公开的 Cereblon 调节剂专利申请包括 WO2008115516A2、WO2011100380A1、WO2019226770A1、WO2019014100A1 和 WO2020064002A1 等。

发明内容

本公开的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物或其可药用的盐：



(I)

其中：

G^1 、 G^2 和 G^3 相同或不同，且各自独立地为 CR^8 或氮原子；

Z 为 CR^aR^b 或氧原子；

R^a 和 R^b 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基和卤代烷基；

5 X 为 CH_2 或 $C(O)$ ；

Y 为氧原子或 NH ；

环 A 为芳基或杂芳基；

R^1 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、氨基和羟基；

10 R^2 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^3 和 R^4 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素和烷基；

R^5 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氧代基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、 $-C(O)OR^9$ 、 $-CONR^{10}R^{11}$ 、环烷基和杂环基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基和杂环基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

25 R^6 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^7 选自氰基、 $-S(O)_2R^9$ 和 $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ ；

30 R^8 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基和杂环基；

R^9 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基和杂环基；

35 R^{10} 和 R^{11} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基和杂环基；

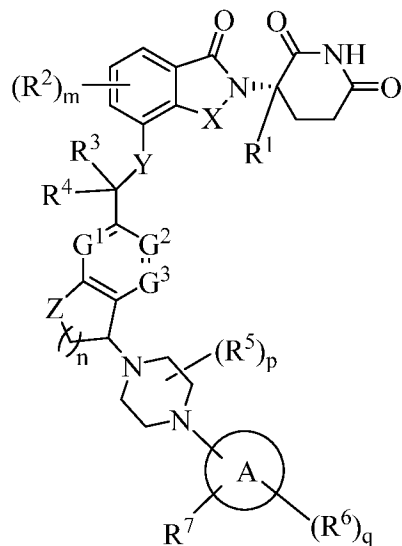
n 为 1、2 或 3;

m 为 0、1、2 或 3;

p 为 0、1、2、3 或 4; 且

q 为 0、1、2、3 或 4。

- 5 在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐为通式(I-1)所示的化合物或其可药用的盐:

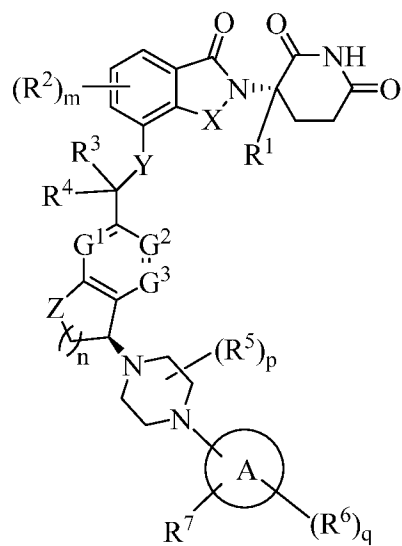


(I-1)

其中:

环 A、X、Y、Z、G¹、G²、G³、R¹至 R⁷、m、n、p 和 q 如通式(I)中所定义。

- 10 在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(I-1)所示的化合物或其可药用的盐为通式(I-1-1)所示的化合物或其可药用的盐:

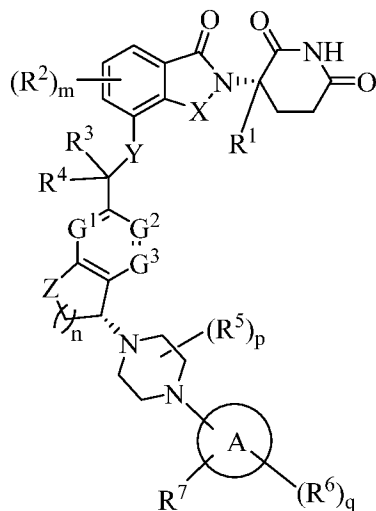


(I-1-1)

其中：

环 A、X、Y、Z、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 至 R^7 、m、n、p 和 q 如通式(I)中所定义。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)所示的化合物或其可药用的盐为通式(I-1-2)所示的化合物或其可药用的盐：



(I-1-2)

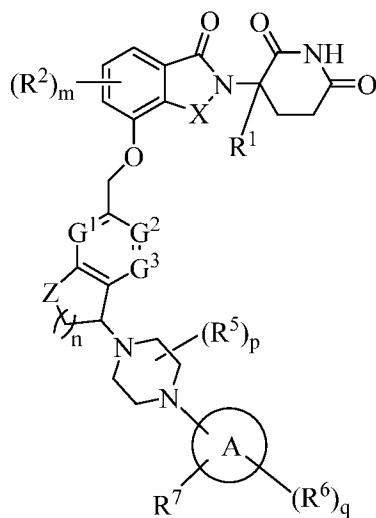
其中：

环 A、X、Y、Z、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 至 R^7 、m、n、p 和 q 如通式(I)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-1-1)、通式(I-1-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中Y为氧原子。

10 在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-1-1)、通式(I-1-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中R³和R⁴均为氢原子。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐为通式(II)所示的化合物或其可药用的盐：

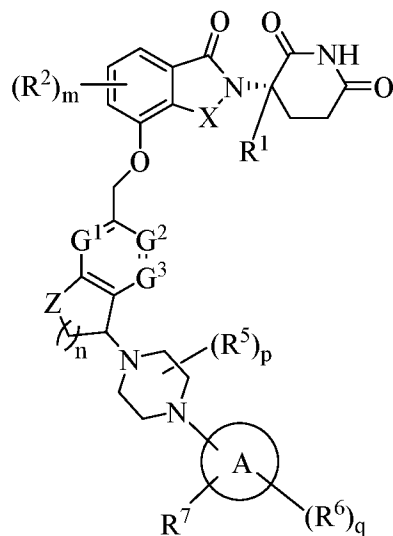


(II)

其中:

环 A、X、Z、G¹、G²、G³、R¹、R²、R⁵至 R⁷、m、n、p 和 q 如通式(I)中所定义。

5 在本公开的一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)所示的化合物或其可药用的盐为通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐:

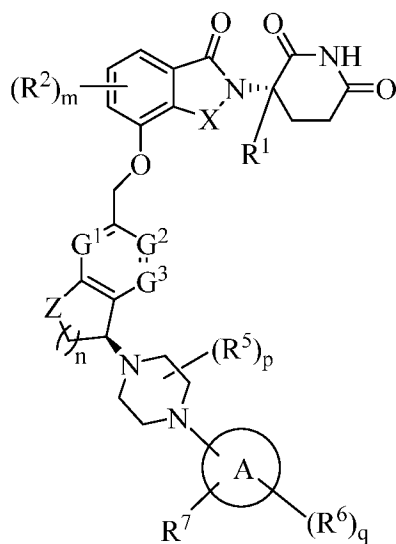


(II-1)

其中:

环 A、X、Z、G¹、G²、G³、R¹、R²、R⁵至 R⁷、m、n、p 和 q 如通式(I)中所定义。

10 在本公开的一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-1-1)、通式(II)、通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐为通式(II-1-1)所示的化合物或其可药用的盐:

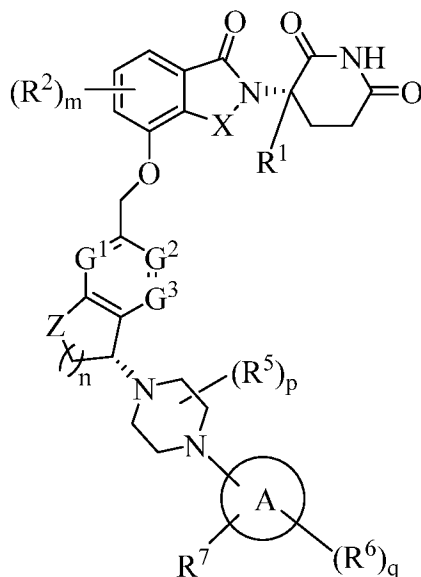


(II-1-1)

其中：

环 A、X、Z、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 、 R^2 、 R^5 至 R^7 、m、n、p 和 q 如通式(I)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-1-2)、通式(II)、通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐为通式(II-1-2)所示的化合物或其可药用的盐：



(II-1-2)

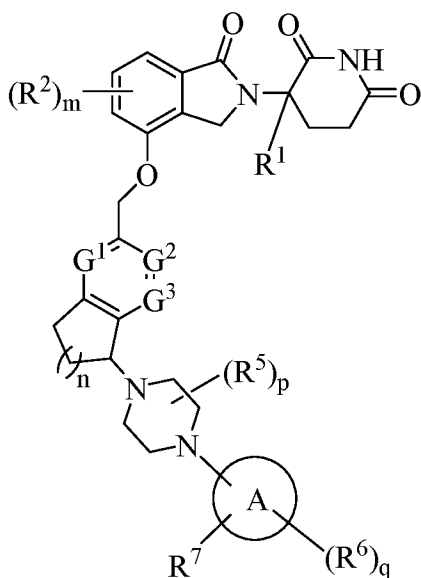
其中：

环 A 、 X 、 Z 、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 、 R^2 、 R^5 至 R^7 、 m 、 n 、 p 和 q 如通式(I)中所
10 定义。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-1-1)、通式(I-1-2)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-1-1)、通式(II-1-2)所示的化合物或其可药用的盐,其中X为CH₃。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-1-1)、通式(I-1-2)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-1-1)、通式(II-1-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中Z为 CR^aR^b ； R^a 和 R^b 相同，且各自独立地为氢原子或卤素；优选地， R^a 和 R^b 相同，且各自独立地为氢原子或氟原子。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)所示的化合物或其可药用的盐为通式(III)所示的化合物或其可药用的盐：

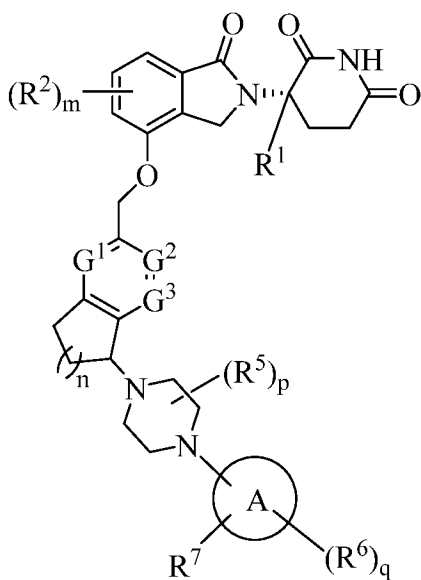


(III)

其中:

环 A、G¹、G²、G³、R¹、R²、R⁵至 R⁷、m、n、p 和 q 如通式(I)中所定义。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)、
5 通式(III)所示的化合物或其可药用的盐为通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐:



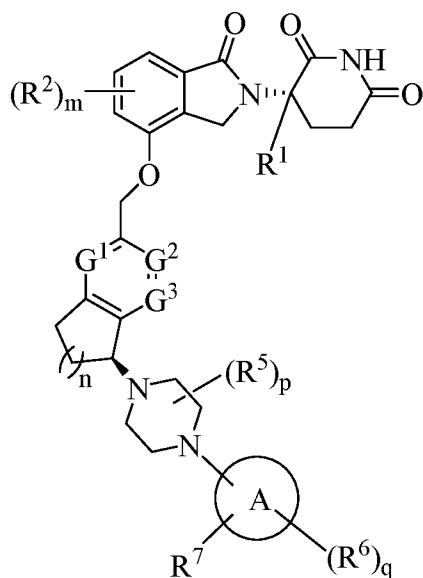
(III-1)

其中:

环 A、G¹、G²、G³、R¹、R²、R⁵至 R⁷、m、n、p 和 q 如通式(I)中所定义。

10 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-1-1)、通式(II)、
通式(II-1)、通式(II-1-1)、通式(III)、通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐

为通式(III-1-1)所示的化合物或其可药用的盐:

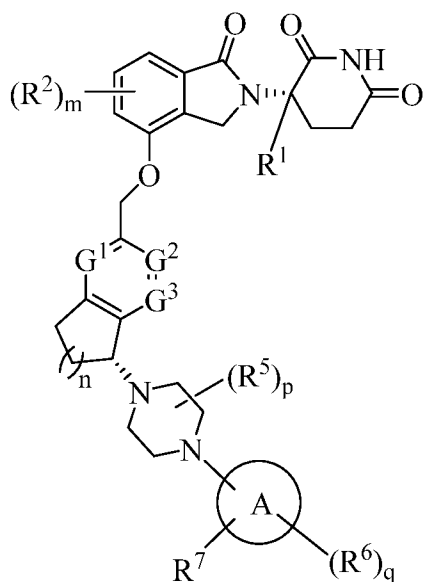


(III-1-1)

其中:

环 A、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 、 R^2 、 R^5 至 R^7 、m、n、p 和 q 如通式(I)中所定义。

- 5 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-1-2)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-1-2)、通式(III)、通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐为通式(III-1-2)所示的化合物或其可药用的盐:



(III-1-2)

其中:

- 10 环 A、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 、 R^2 、 R^5 至 R^7 、m、n、p 和 q 如通式(I)中所定义。
在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-1-1)、通式

(I-1-2)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-1-1)、通式(II-1-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-1-1)、通式(III-1-2)所示的化合物或其可药用的盐,其中 G^1 、 G^2 和 G^3 均为 CR^8 ; R^8 为氢原子。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-1-1)、通式(I-1-2)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-1-1)、通式(II-1-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-1-1)、通式(III-1-2)所示的化合物或其可药用的盐,其中环A为6至10元芳基或5至10元杂芳基;优选地,环A为苯基。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-1-1)、通式(I-1-2)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-1-1)、通式(II-1-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-1-1)、通式(III-1-2)所示的化合物或其可药用的盐,其中 R^1 为氢原子。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-1-1)、通式(I-1-2)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-1-1)、通式(II-1-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-1-1)、通式(III-1-2)所示的化合物或其可药用的盐,其中 R^2 为氢原子。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-1-1)、通式(I-1-2)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-1-1)、通式(II-1-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-1-1)、通式(III-1-2)所示的化合物或其可药用的盐,其中p为0、1或2;优选地p为0。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-1-1)、通式(I-1-2)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-1-1)、通式(II-1-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-1-1)、通式(III-1-2)所示的化合物或其可药用的盐,其中 R^5 在每次出现时相同或不同,且各自独立地为氢原子或 C_{1-6} 烷基;优选地, R^5 为氢原子。

在本公开的一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-1-1)、通式(I-1-2)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-1-1)、通式(II-1-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-1-1)、通式(III-1-2)所示的化合物或其可药用的盐,其中q为0、1或2;优选地,q为1。

在本公开的一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-1-1)、通式(I-1-2)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-1-1)、通式(II-1-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-1-1)、通式(III-1-2)所示的化合物或其可药用的盐,其中 R^6 在每次出现时相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基;优选地, R^6 为卤素;更优选地, R^6 为氟原子。

在本公开的一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-1-1)、通式(I-1-2)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-1-1)、通式(II-1-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-1-1)、通式(III-1-2)所示的化合物或其可药用的盐,其中 R^7 选自氰基、 $-S(O)_2R^9$ 和 $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$,其中 R^9 为 C_{1-6} 烷基, R^{10} 和 R^{11} 均为氢原子;优选地, R^7 为氰基。

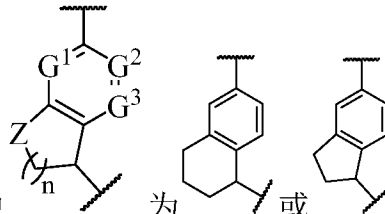
在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-1-1)、通式

(I-1-2)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-1-1)、通式(II-1-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-1-1)、通式(III-1-2)所示的化合物或其可药用的盐,其中n为1或2。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)、通式(III)或通式(III-1)所示的化合物,或其可药用的盐,其中n为2。

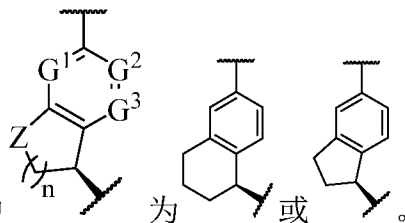
- 5 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-1-1)、通式(I-1-2)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-1-1)、通式(II-1-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-1-1)、通式(III-1-2)所示的化合物或其可药用的盐,其中m为0。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)



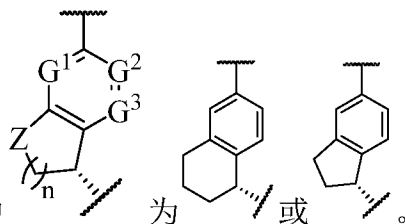
所示的化合物或其可药用的盐,其中 为 或 。

- 10 在本公开一些实施方案中,所述的通式(I-1-1)、通式(II-1-1)所示的化合物或



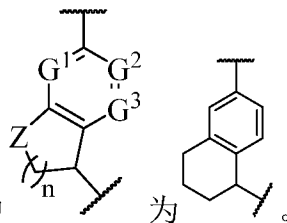
其可药用的盐,其中 为 或 。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I-1-2)、通式(II-1-2)所示的化合物或



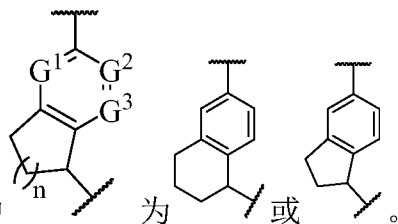
其可药用的盐,其中 为 或 。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)



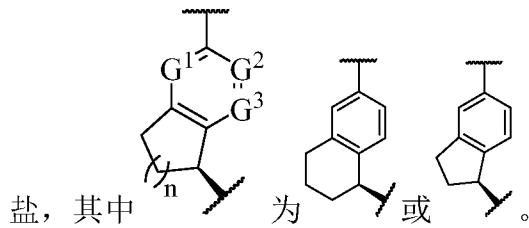
- 15 所示的化合物或其可药用的盐,其中 为 。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(III)、通式(III-1)所示的化合物或其

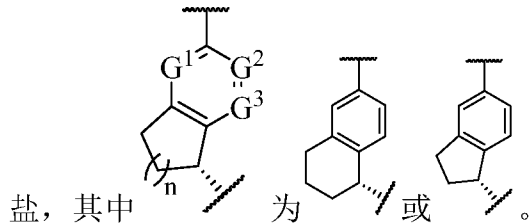


可药用的盐,其中 为 或 。

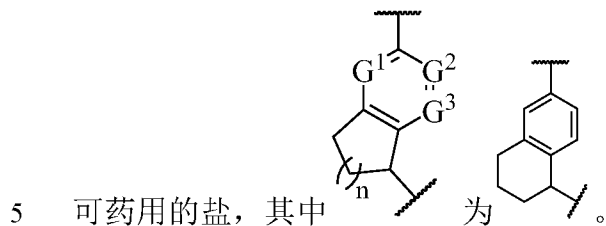
在本公开一些实施方案中,所述的通式(III-1-1)所示的化合物或其可药用的



在本公开一些实施方案中, 所述的通式(III-1-2)所示的化合物或其可药用的

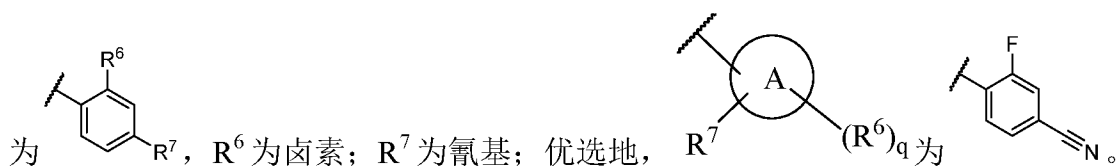


在本公开一些实施方案中, 所述的通式(III)、通式(III-1)所示的化合物或其



在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-1-1)、通式(I-1-2)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-1-1)、通式(II-1-2)、通式(III)、通式(III-1)、

通式(III-1-1)、通式(III-1-2)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 为



- 10 在本公开的一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-1-1)、通式(I-1-2)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 G^1 、 G^2 和 G^3 均为 CR^8 ; R^8 为氢原子; Z 为 CR^aR^b ; R^a 和 R^b 相同, 且各自独立地为氢原子或卤素; X 为 CH_2 ; Y 为氧原子; 环 A 为 6 至 10 元芳基或 5 至 10 元杂芳基; R^1 为氢原子; R^2 为氢原子; R^3 和 R^4 均为氢原子; R^5 在每次出现时相同或不同, 且各自独立地为氢原子或 C_{1-6} 烷基; R^6 在每次出现时相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基; R^7 选自氰基、 $-S(O)_2R^9$ 和 $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, 其中 R^9 为 C_{1-6} 烷基, R^{10} 和 R^{11} 均为氢原子; p 为 0、1 或 2; q 为 0、1 或 2; n 为 1 或 2; m 为 0。

- 20 在本公开的一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(I-1)所示的化合物或其可药用的盐, 其中 G^1 、 G^2 和 G^3 均为 CR^8 ; R^8 为氢原子; Z 为 CR^aR^b ; R^a 和 R^b 相同,

且各自独立地为氢原子或卤素；X 为 CH₂；Y 为氧原子；环 A 为 6 至 10 元芳基或 5 至 10 元杂芳基；R¹ 为氢原子；R² 为氢原子；R³ 和 R⁴ 均为氢原子；R⁵ 在每次出现时相同或不同，且各自独立地为氢原子或 C₁₋₆ 烷基；R⁶ 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₁₋₆ 卤代烷氧基；R⁷ 选自氰基、-S(O)₂R⁹ 和 -S(O)₂NR¹⁰R¹¹，其中 R⁹ 为 C₁₋₆ 烷基，R¹⁰ 和 R¹¹ 均为氢原子；p 为 0、1 或 2；q 为 0、1 或 2；n 为 2；m 为 0。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(II)、通式(II-1)、通式(II-1-1)、通式(II-1-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 G¹、G² 和 G³ 均为 CR⁸；R⁸ 为氢原子；Z 为 CR^aR^b；R^a 和 R^b 相同，且各自独立地为氢原子或氟原子；X 为 CH₂；环 A 为苯基；R¹ 为氢原子；R² 为氢原子；R⁵ 在每次出现时相同或不同，且各自独立地为氢原子或 C₁₋₆ 烷基；R⁶ 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₁₋₆ 卤代烷氧基；R⁷ 为氰基；p 为 0、1 或 2；q 为 0、1 或 2；n 为 1 或 2；m 为 0。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(II)、通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中 G¹、G² 和 G³ 均为 CR⁸；R⁸ 为氢原子；Z 为 CR^aR^b；R^a 和 R^b 相同，且各自独立地为氢原子或氟原子；X 为 CH₂；环 A 为苯基；R¹ 为氢原子；R² 为氢原子；R⁵ 在每次出现时相同或不同，且各自独立地为氢原子或 C₁₋₆ 烷基；R⁶ 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₁₋₆ 卤代烷氧基；R⁷ 为氰基；p 为 0、1 或 2；q 为 0、1 或 2；n 为 2；m 为 0。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(III)、通式(III-1)、通式(III-1-1)、通式(III-1-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 G¹、G² 和 G³ 均为 CR⁸；R⁸ 为氢原子；环 A 为苯基；R¹ 为氢原子；R² 为氢原子；R⁵ 在每次出现时相同或不同，且各自独立地为氢原子或 C₁₋₆ 烷基；R⁶ 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₁₋₆ 卤代烷氧基；R⁷ 为氰基；p 为 0、1 或 2；q 为 0、1 或 2；n 为 1 或 2；m 为 0。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(III)、通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中 G¹、G² 和 G³ 均为 CR⁸；R⁸ 为氢原子；环 A 为苯基；R¹ 为氢原子；R² 为氢原子；R⁵ 在每次出现时相同或不同，且各自独立地为氢原子或 C₁₋₆ 烷基；R⁶ 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₁₋₆ 卤代烷氧基；R⁷ 为氰基；p 为 0、1 或 2；q 为 0、1 或 2；n 为 2；m 为 0。

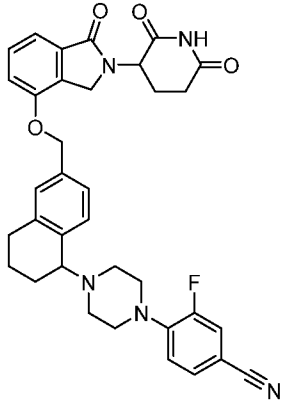
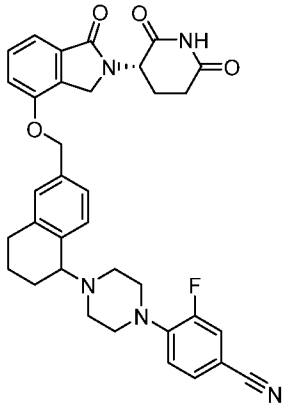
在本公开的一些实施方案中，所述的通式(III)、通式(III-1)、通式(III-1-1)、通式(III-1-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 G¹、G² 和 G³ 均为 CR⁸；R⁸ 为氢原子；环 A 为苯基；R¹ 为氢原子；R⁵ 在每次出现时相同或不同，且各自独立地为氢原子或 C₁₋₆ 烷基；R⁶ 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤

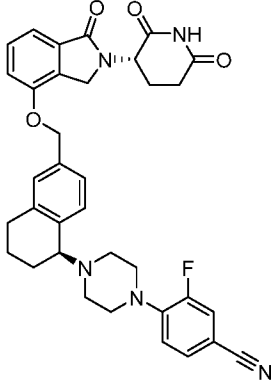
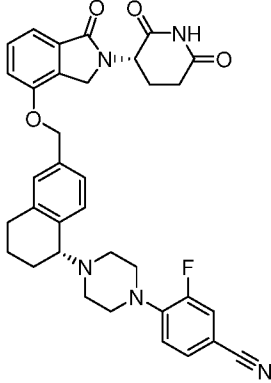
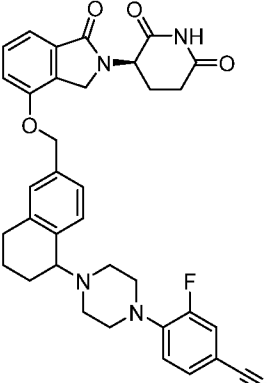
素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₁₋₆ 卤代烷氧基；R⁷ 为氰基；p 为 0、1 或 2；q 为 0、1 或 2；n 为 1 或 2；m 为 0。

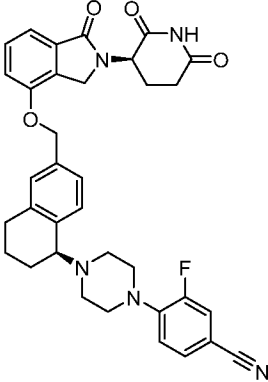
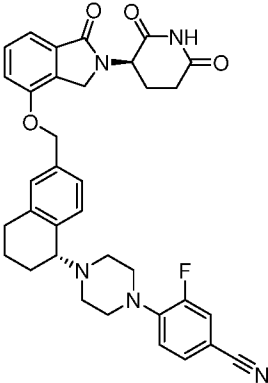
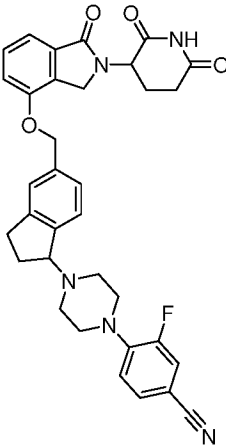
在本公开的一些实施方案中，所述的通式(III)、通式(III-1)、通式(III-1-1)、通式(III-1-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 G¹、G² 和 G³ 均为 CR⁸；R⁸ 为氢

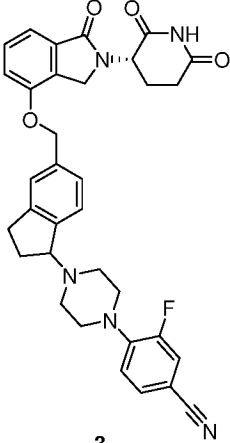
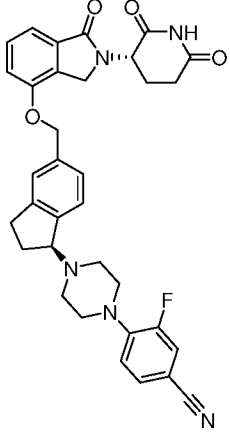
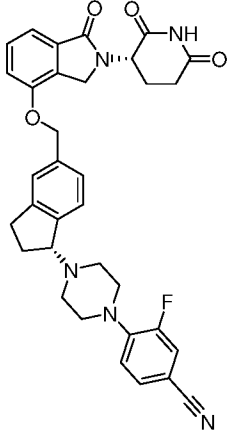
- 5 原子；R⁷ 为氰基；R⁶ 为卤素；R⁷ 为氰基；p 为 0；q 为 1；n 为 1 或 2；m 为 0。

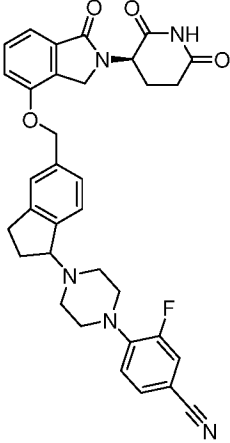
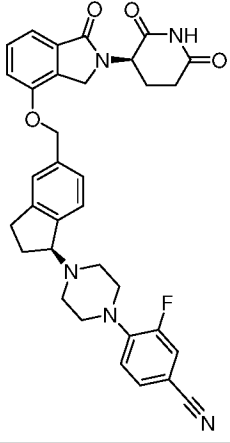
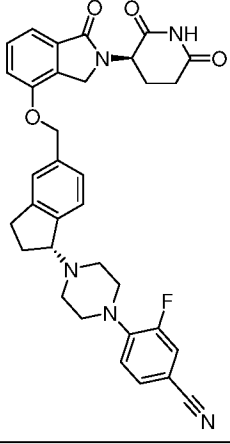
表 A 本公开的典型化合物包括但不限于：

实施例 编号	化合物结构与命名
	 4-(4-(6-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)哌嗪-1-基)-3-氟苯腈
1	 4-(4-(6-(((2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)哌嗪-1-基)-3-氟苯腈 1

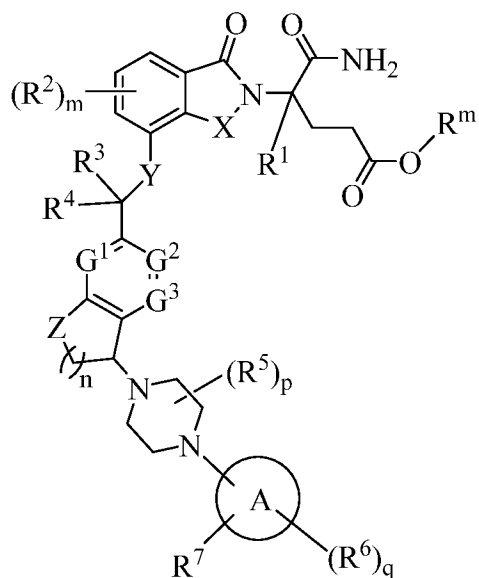
2-1	 2-1
	4-(4-((<i>S</i>)-6-(((2-((<i>S</i>)-2,6-二氧代哌啶-3 基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)哌嗪-1-基)-3-氟苯腈 2-1
2-2	 2-2
	4-(4-((<i>R</i>)-6-(((2-((<i>S</i>)-2,6-二氧代哌啶-3 基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)哌嗪-1-基)-3-氟苯腈 2-2
	 2-2
	4-(4-(6-(((2-((<i>R</i>)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)哌嗪-1-基)-3-氟苯腈

	 4-(4-((<i>S</i>)-6-(((2-((<i>R</i>)-2,6-二氧代哌啶-3 基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)哌嗪-1-基)-3-氟苯腈
	 4-(4-((<i>R</i>)-6-(((2-((<i>R</i>)-2,6-二氧代哌啶-3 基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)哌嗪-1-基)-3-氟苯腈
	 4-(4-(5-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-2,3-二氢-1<i>H</i>-茛-1-基)哌嗪-1-基)-3-氟苯腈

3	 3
	4-(4-(5-(((2-((<i>S</i>)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-2,3-二氢-1<i>H</i>-茚-1-基)哌嗪-1-基)-3-氟苯腈 3
4-1	 4-1
	4-(4-((<i>S</i>)-5-(((2-((<i>S</i>)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4 基)氧基)甲基)-2,3-二氢-1<i>H</i>-茚-1-基)哌嗪-1-基)-3-氟苯腈 4-1
4-2	 4-2
	4-(4-((<i>R</i>)-5-(((2-((<i>S</i>)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4 基)氧基)甲基)-2,3-二氢-1<i>H</i>-茚-1-基)哌嗪-1-基)-3-氟苯腈 4-2

	 4-(4-(5-(((2-(<i>R</i>)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-2,3-二氢-1<i>H</i>-茛-1-基)哌嗪-1-基)-3-氟苯腈
	 4-(4-((<i>S</i>)-5-(((2-(<i>R</i>)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4 基)氧基)甲基)-2,3-二氢-1<i>H</i>-茛-1-基)哌嗪-1-基)-3-氟苯腈
	 4-(4-((<i>R</i>)-5-(((2-(<i>R</i>)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4 基)氧基)甲基)-2,3-二氢-1<i>H</i>-茛-1-基)哌嗪-1-基)-3-氟苯腈

本公开的另一方面涉及通式(IA)所示的化合物或其盐，



(IA)

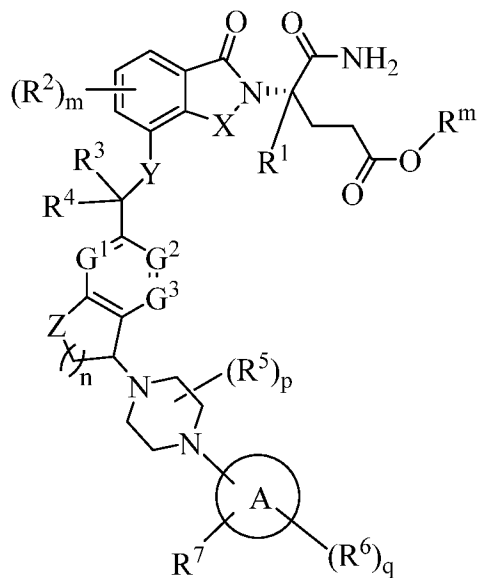
其中:

R^m 为 C_{1-6} 烷基; 优选地, R^m 为叔丁基;

环 A、X、Y、Z、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 至 R^7 、m、n、p 和 q 如通式(I)化合物所

5 定义。

本公开的另一方面涉及通式(IA-1)所示的化合物或其盐,



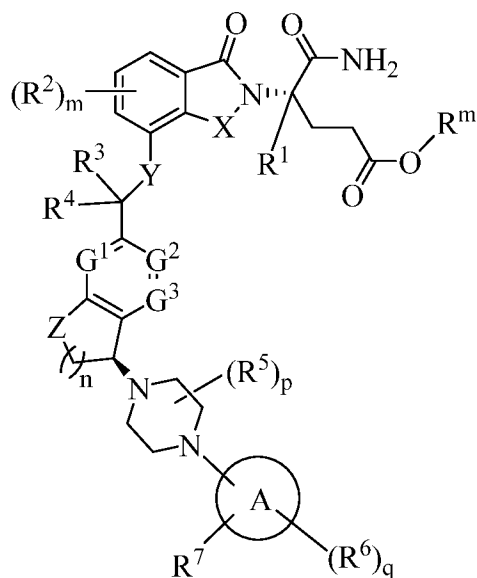
(IA-1)

其中:

R^m 为 C_{1-6} 烷基; 优选地, R^m 为叔丁基;

10 环 A、X、Y、Z、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 至 R^7 、m、n、p 和 q 如通式(I-1)化合物所定义。

本公开的另一方面涉及通式(IA-1-1)所示的化合物或其盐,



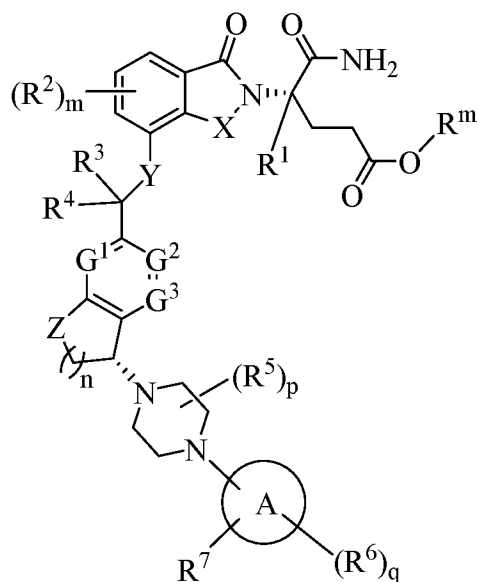
(IA-1-1)

其中:

R^m 为 C_{1-6} 烷基; 优选地, R^m 为叔丁基;

- 5 环 A、X、Y、Z、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 至 R^7 、m、n、p 和 q 如通式(I-1-1)化合物所定义。

本公开的另一方面涉及通式(IA-1-2)所示的化合物或其盐,



(IA-1-2)

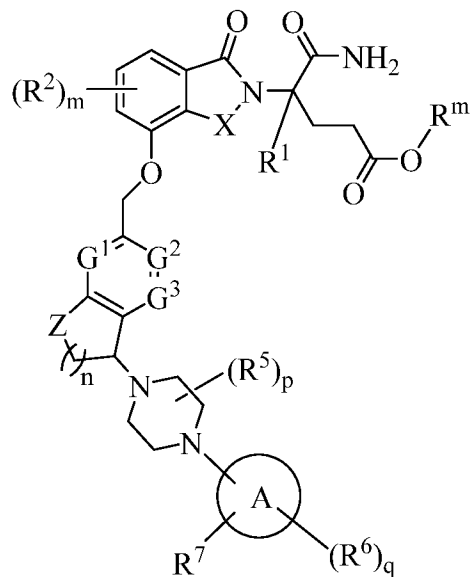
其中:

- 10 R^m 为 C_{1-6} 烷基; 优选地, R^m 为叔丁基;

环 A、X、Y、Z、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 至 R^7 、m、n、p 和 q 如通式(I-1-2)化合物

所定义。

本公开的另一方面涉及通式(IIA)所示的化合物或其盐：



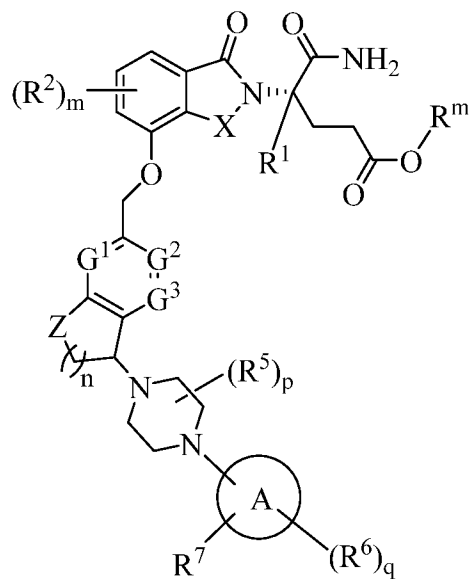
(IIA)

其中：

5 R^m 为 C_{1-6} 烷基；优选地， R^m 为叔丁基；

环 A、X、Z、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 、 R^2 、 R^5 至 R^7 、m、n、p 和 q 如通式(II)化合物所定义。

本公开的另一方面涉及通式(IIA-1)所示的化合物或其盐：



(IIA-1)

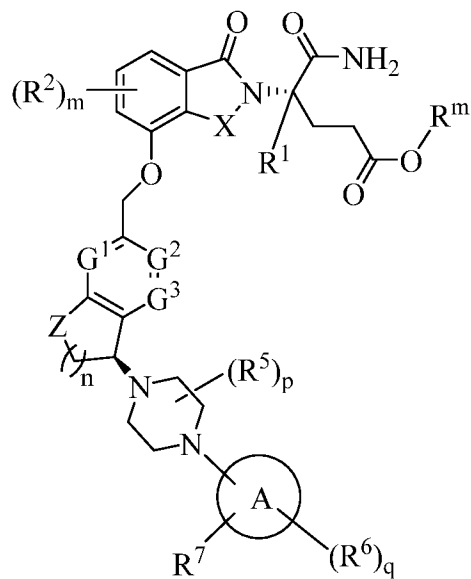
其中：

10

R^m 为 C_{1-6} 烷基；优选地， R^m 为叔丁基；

环 A、X、Z、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 、 R^2 、 R^5 至 R^7 、m、n、p 和 q 如通式(II-1)化合物所定义。

本公开的另一方面涉及通式(IIA-1-1)所示的化合物或其盐：



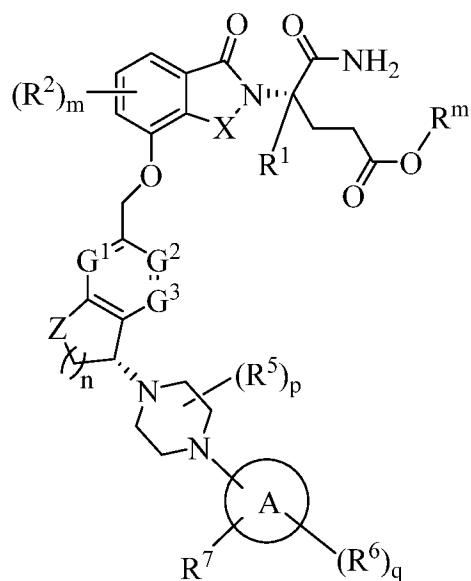
(IIA-1-1)

5 其中：

R^m 为 C_{1-6} 烷基；优选地， R^m 为叔丁基；

环 A、X、Z、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 、 R^2 、 R^5 至 R^7 、m、n、p 和 q 如通式(II-1-1)化合物所定义。

本公开的另一方面涉及通式(IIA-1-2)所示的化合物或其盐：



(IIA-1-2)

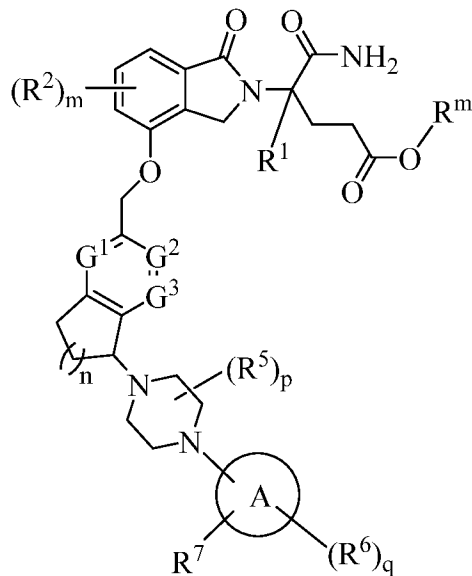
10

其中：

R^m 为 C_{1-6} 烷基；优选地， R^m 为叔丁基；

环 A、X、Z、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 、 R^2 、 R^5 至 R^7 、m、n、p 和 q 如通式(II-1-2) 化合物所定义。

本公开的另一方面涉及通式(IIIA)所示的化合物或其盐：



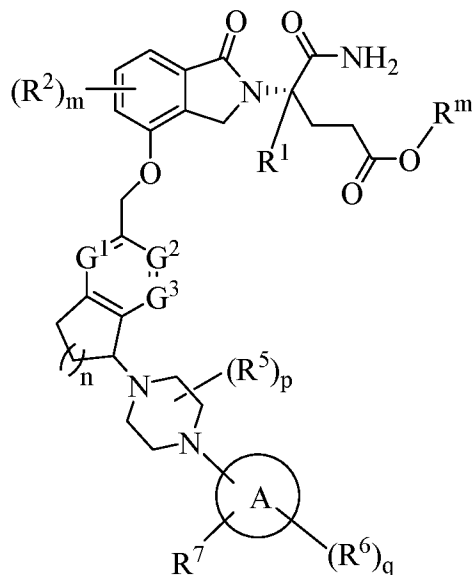
(IIIA)

其中：

R^m 为 C_{1-6} 烷基；优选地， R^m 为叔丁基；

环 A、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 、 R^2 、 R^5 至 R^7 、m、n、p 和 q 如通式(III)化合物所定义。

本公开的另一方面涉及通式(IIIA-1)所示的化合物或其盐：



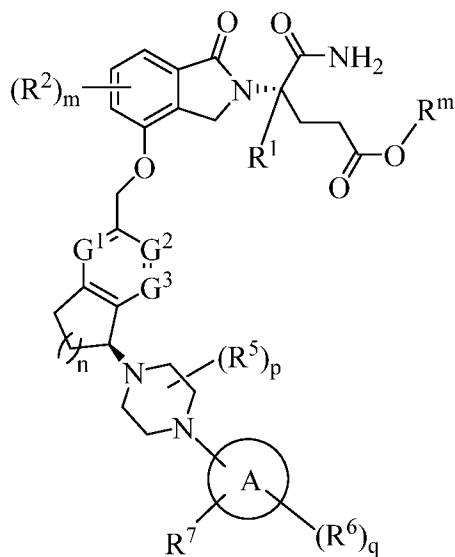
(IIIA-1)

其中:

R^m 为 C_{1-6} 烷基; 优选地, R^m 为叔丁基;

环 A、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 、 R^2 、 R^5 至 R^7 、 m 、 n 、 p 和 q 如通式(III-1)化合物所定义。

5 本公开的另一方面涉及通式(IIIA-1-1)所示的化合物或其盐:



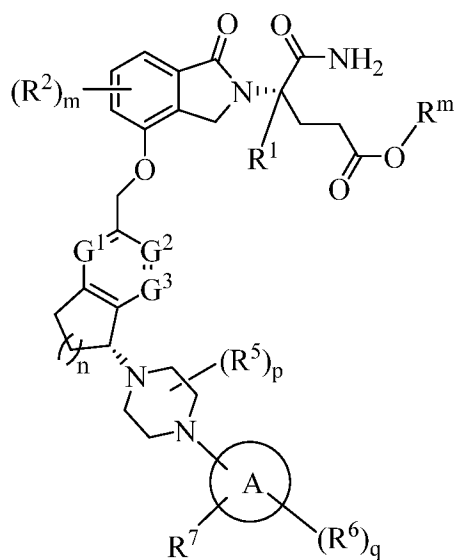
(IIIA-1-1)

其中:

R^m 为 C_{1-6} 烷基; 优选地, R^m 为叔丁基;

10 环 A、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 、 R^2 、 R^5 至 R^7 、 m 、 n 、 p 和 q 如通式(III-1)化合物所定义。

本公开的另一方面涉及通式(IIIA-1-2)所示的化合物或其盐:



(IIIA-1-2)

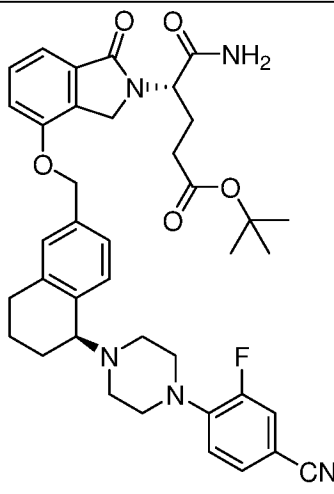
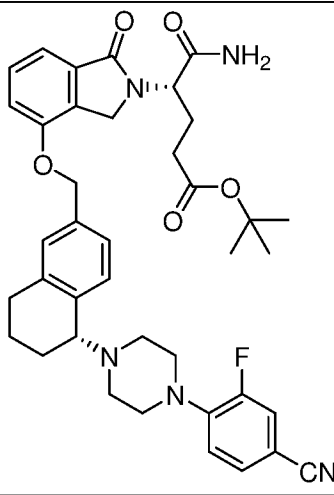
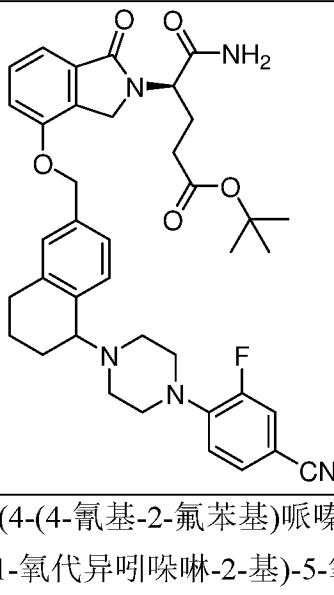
其中：

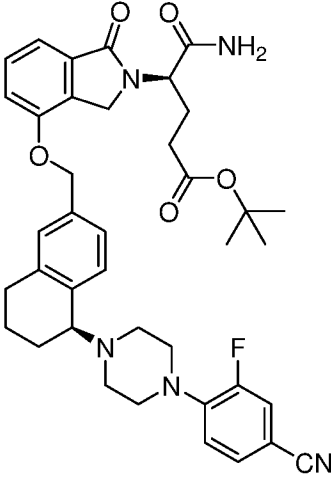
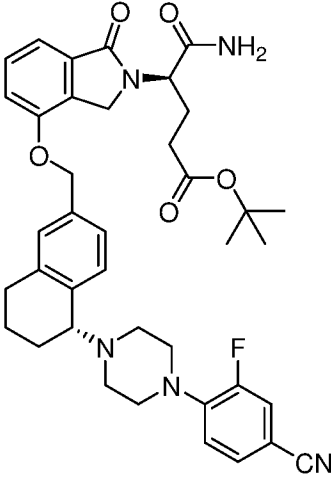
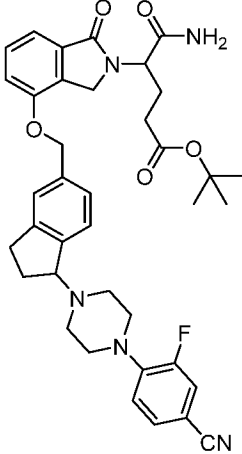
R^m 为 C_{1-6} 烷基；优选地， R^m 为叔丁基；

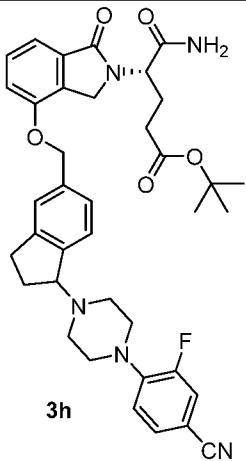
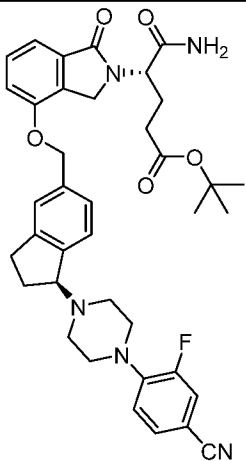
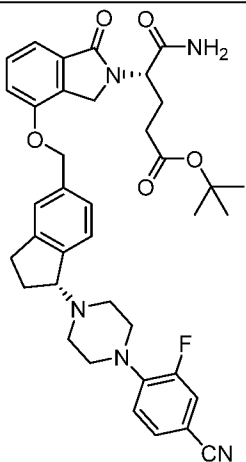
环 A、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 、 R^2 、 R^5 至 R^7 、m、n、p 和 q 如通式(III-1-2)化合物所定义。

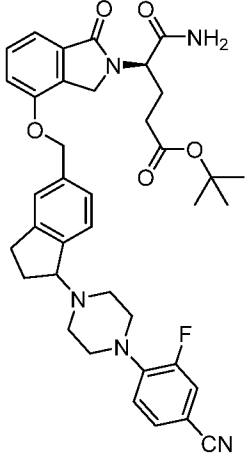
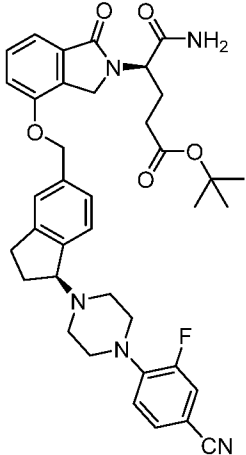
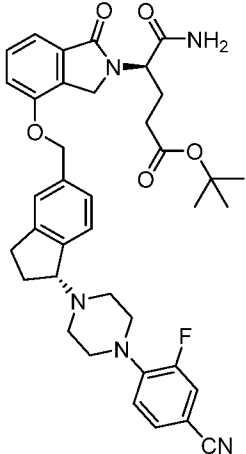
5 表 B 本公开的典型中间体化合物包括但不限于：

实施例 编号	化合物结构与命名
	5-氨基-4-(4-((5-(4-(4-氰基-2-氟苯基)哌嗪-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯
1i	1i (4<i>S</i>)-5-氨基-4-(4-((5-(4-(4-氰基-2-氟苯基)哌嗪-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯 1i

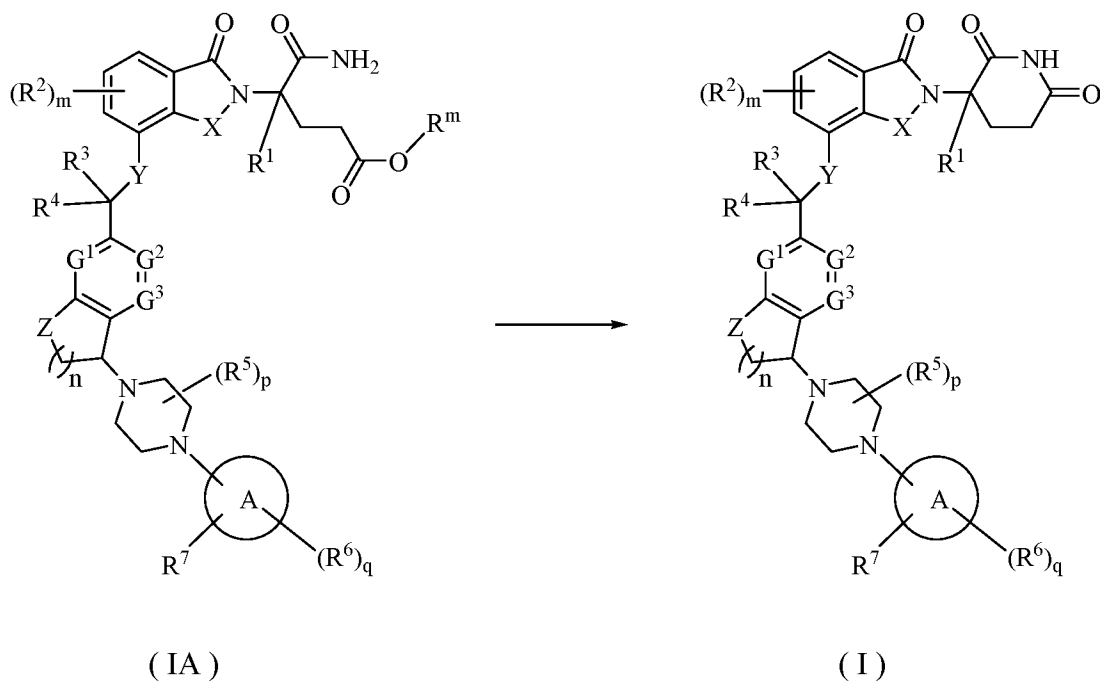
	
	(4<i>S</i>)-5-氨基-4-(4-(((<i>S</i>)-5-(4-(4-氰基-2-氟苯基)哌嗪-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯
	
	(4<i>S</i>)-5-氨基-4-(4-(((<i>R</i>)-5-(4-(4-氰基-2-氟苯基)哌嗪-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯
	
	(4<i>R</i>)-5-氨基-4-(4-(((<i>S</i>)-5-(4-(4-氰基-2-氟苯基)哌嗪-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

	
	(4<i>R</i>)-5-氨基-4-(4-(((<i>S</i>)-5-(4-(4-氰基-2-氟苯基)哌嗪-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯
	
	(4<i>R</i>)-5-氨基-4-(4-(((<i>R</i>)-5-(4-(4-氰基-2-氟苯基)哌嗪-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯
	
	5-氨基-4-(4-((1-(4-(4-氰基-2-氟苯基)哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1<i>H</i>-茛-5-基)甲氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

3h	 3h
	(4<i>S</i>)-5-氨基-4-(4-((1-(4-(4-氰基-2-氟苯基)哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1<i>H</i>-茚-5-基)甲氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯 3h
	
	(4<i>S</i>)-5-氨基-4-(4-(((<i>S</i>)-1-(4-(4-氰基-2-氟苯基)哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1<i>H</i>-茚-5-基)甲氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯
	
	(4<i>S</i>)-5-氨基-4-(4-(((<i>R</i>)-1-(4-(4-氰基-2-氟苯基)哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1<i>H</i>-茚-5-基)甲氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

	
	(4<i>R</i>)-5-氨基-4-(4-((1-(4-(4-氰基-2-氟苯基)吡咯-1-基)-2,3-二氢-1<i>H</i>-茛-5-基)甲氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯
	
	(4<i>R</i>)-5-氨基-4-(4-(((<i>S</i>)-1-(4-(4-氰基-2-氟苯基)吡咯-1-基)-2,3-二氢-1<i>H</i>-茛-5-基)甲氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯
	
	(4<i>R</i>)-5-氨基-4-(4-(((<i>R</i>)-1-(4-(4-氰基-2-氟苯基)吡咯-1-基)-2,3-二氢-1<i>H</i>-茛-5-基)甲氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯

本公开的另一方面涉及一种制备通式(I)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



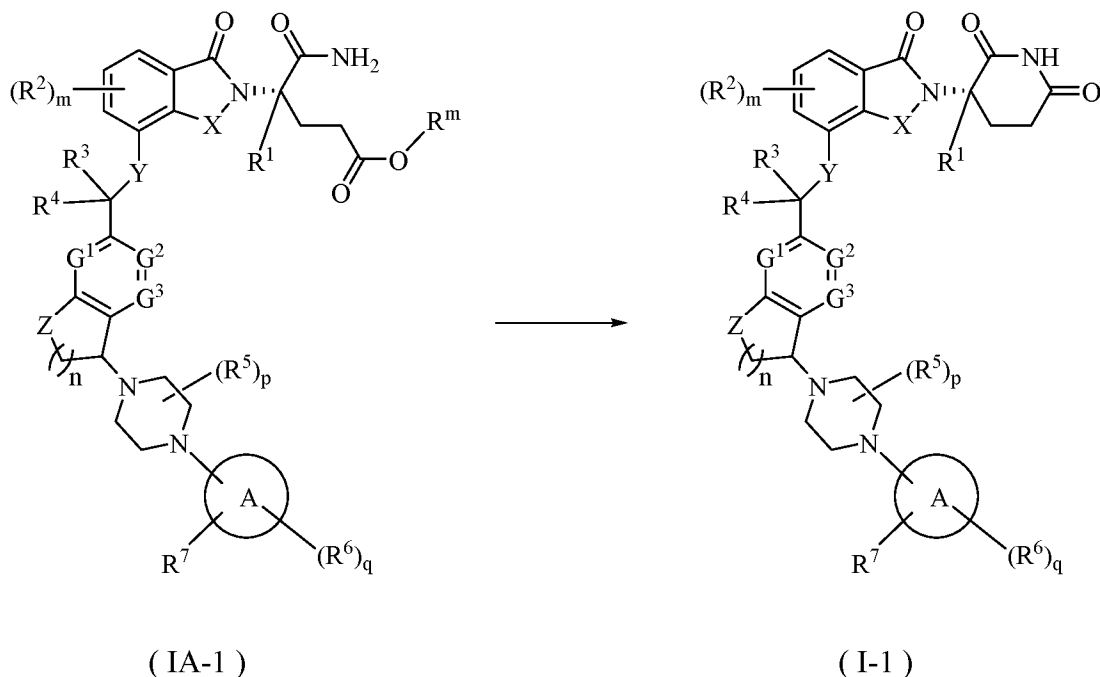
通式(IA)所示的化合物或其盐发生分子内关环反应,得到通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,

其中:

5 R^m 为 C_{1-6} 烷基; 优选地, R^m 为叔丁基;

环 A、X、Y、Z、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 至 R^7 、m、n、p 和 q 如通式(I)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(I-1)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括:



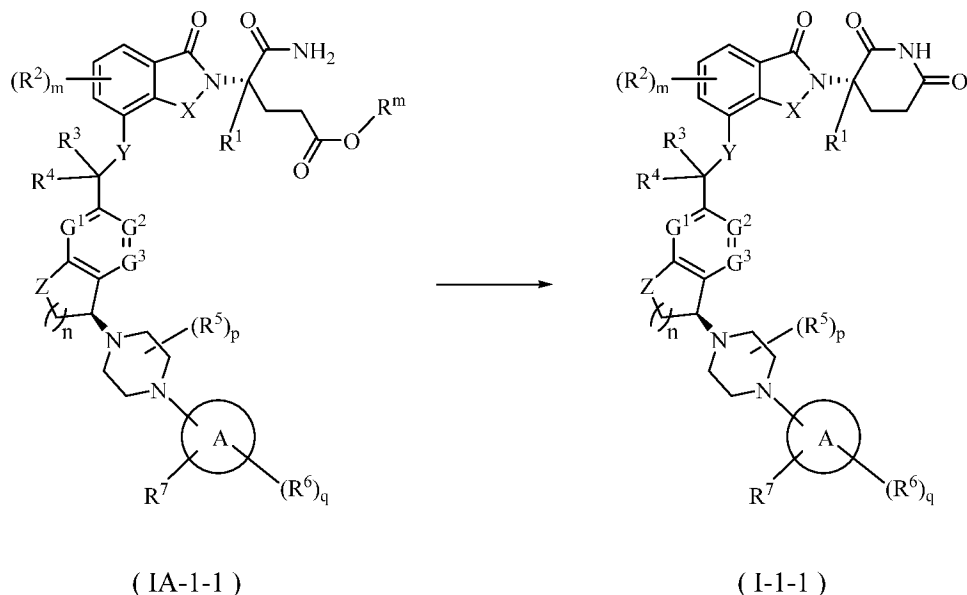
10 通式(IA-1)所示的化合物或其盐发生分子内关环反应得到通式(I-1)所示的化合物或其可药用的盐,

其中：

R^m 为 C_{1-6} 烷基；优选地， R^m 为叔丁基；

环 A、X、Y、Z、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 至 R^7 、m、n、p 和 q 如通式(I-1)中所定义。

- 5 本公开的另一方面涉及一种制备通式(I-1-1)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



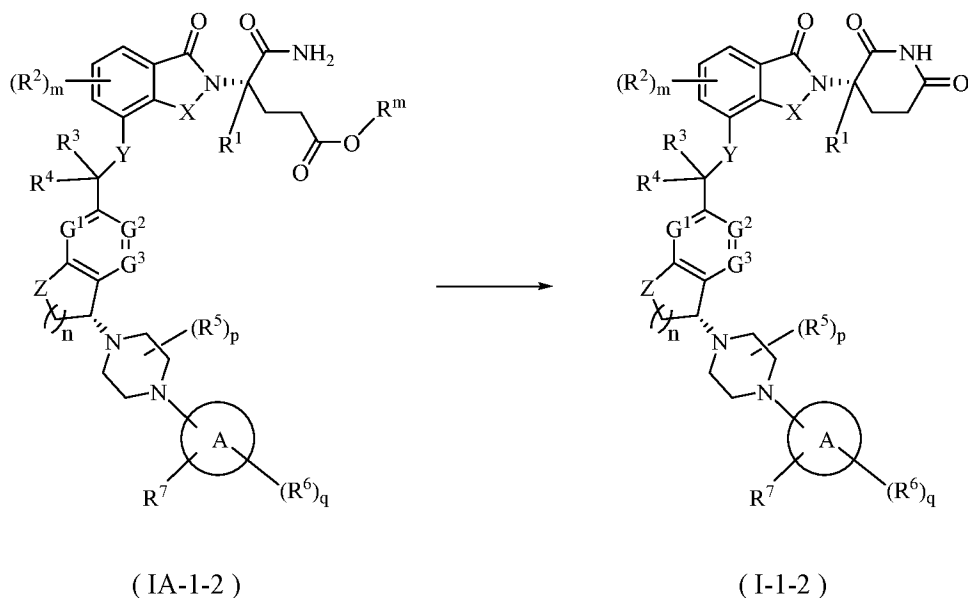
通式(IA-1-1)所示的的化合物或其盐发生分子内关环反应得到通式(I-1-1)所示的的化合物或其可药用的盐，

- 10 其中：

R^m 为 C_{1-6} 烷基；优选地， R^m 为叔丁基；

环 A、X、Y、Z、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 至 R^7 、m、n、p 和 q 如通式(I-1-1)中所定义。

- 15 本公开的另一方面涉及一种制备通式(I-1-2)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



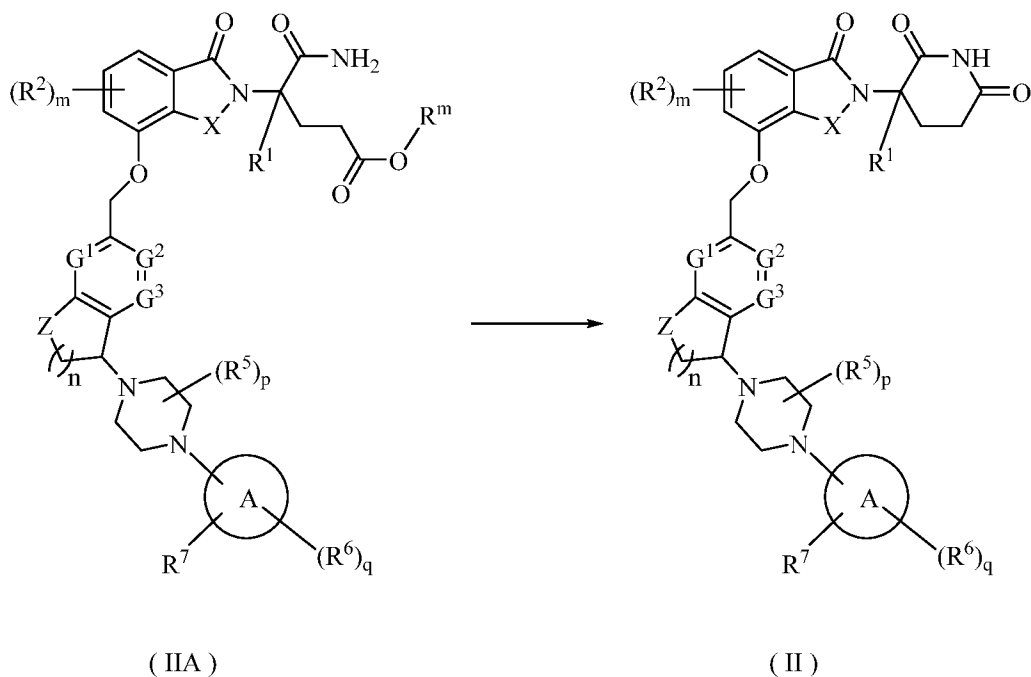
通式(IA-1-2)所示的化合物或其盐发生分子内关环反应得到通式(I-1-2)所示的化合物或其可药用的盐,

其中:

5 R^m 为 C_{1-6} 烷基; 优选地, R^m 为叔丁基;

环 A、X、Y、Z、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 至 R^7 、m、n、p 和 q 如通式(I-1-2)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(II)所示的化合物, 或其可药用的盐的方法, 该方法包括:



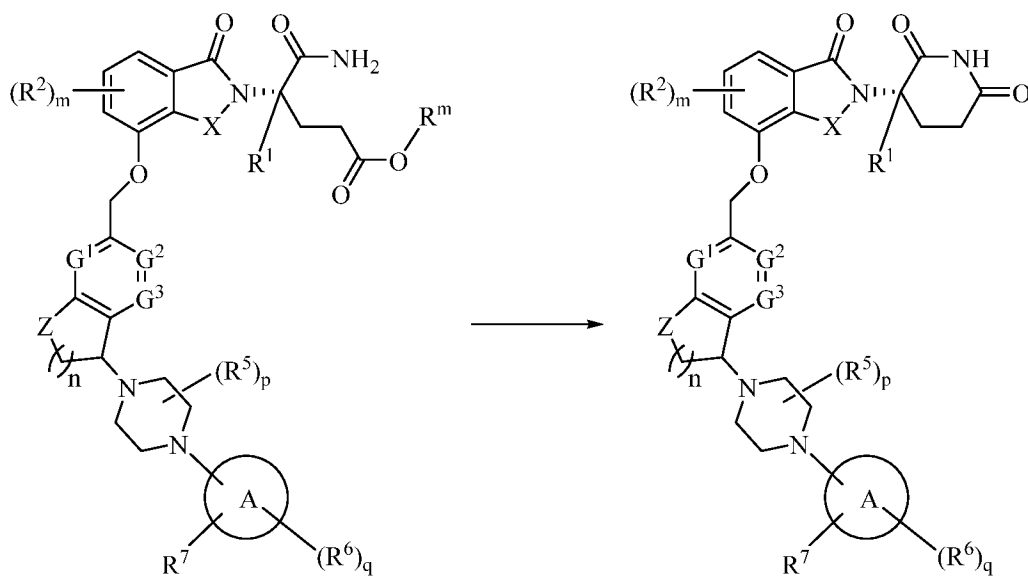
10 通式(IIA)所示的化合物或其盐发生分子内关环反应, 得到通式(II)所示的化合物或其可药用的盐,

其中:

R^m 为 C_{1-6} 烷基；优选地， R^m 为叔丁基；

环 A、X、Z、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 、 R^2 、 R^5 至 R^7 、m、n、p 和 q 如通式(II)化合物所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



(IIA-1)

(II-1)

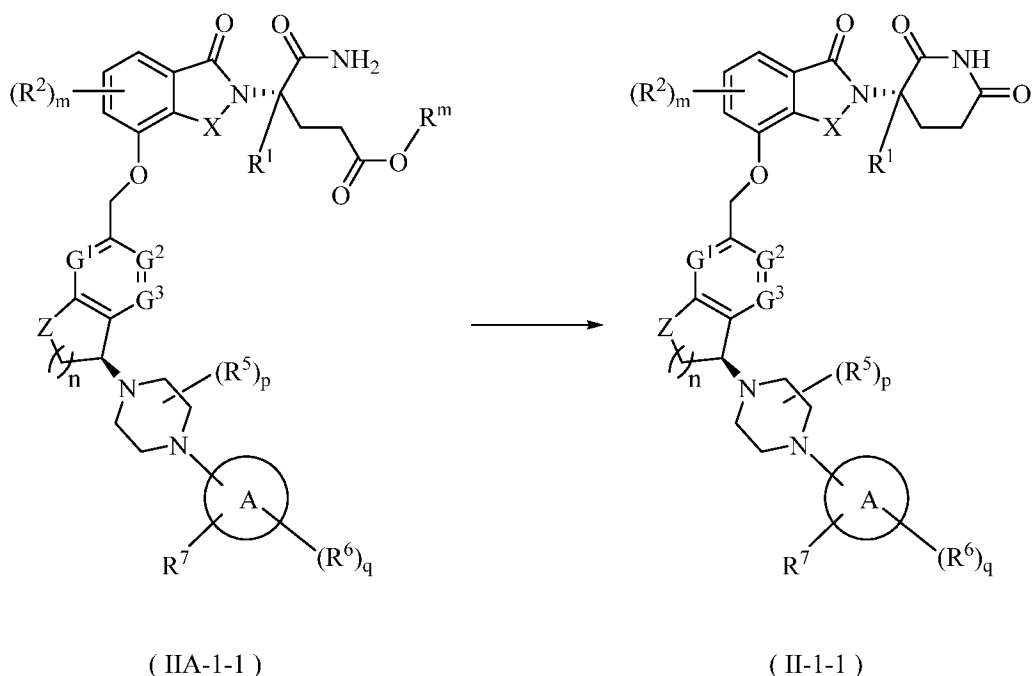
通式(IIA-1)所示的化合物或其盐发生分子内关环反应，得到通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐，

其中：

10 R^m 为 C_{1-6} 烷基；优选地， R^m 为叔丁基；

环 A、X、Z、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 、 R^2 、 R^5 至 R^7 、m、n、p 和 q 如通式(II-1)化合物所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(II-1-1)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



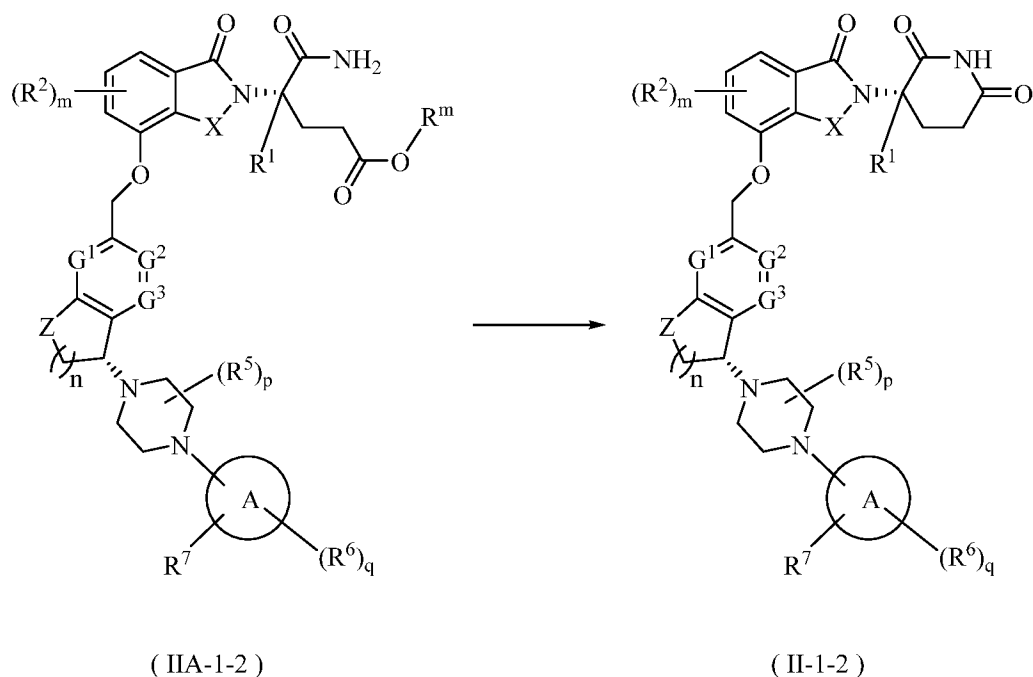
通式(IIA-1-1)所示的的化合物或其盐发生分子内关环反应, 得到通式(II-1-1)所示的的化合物或其可药用的盐,

其中：

5 R^m 为 C_{1-6} 烷基; 优选地, R^m 为叔丁基;

环 A、X、Z、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 、 R^2 、 R^5 至 R^7 、m、n、p 和 q 如通式(II-1-1) 化合物所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(II-1-2)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



通式(IIA-1-2)所示的的化合物或其盐发生分子内关环反应,得到通式(II-1-2)

所示的的化合物或其可药用的盐，

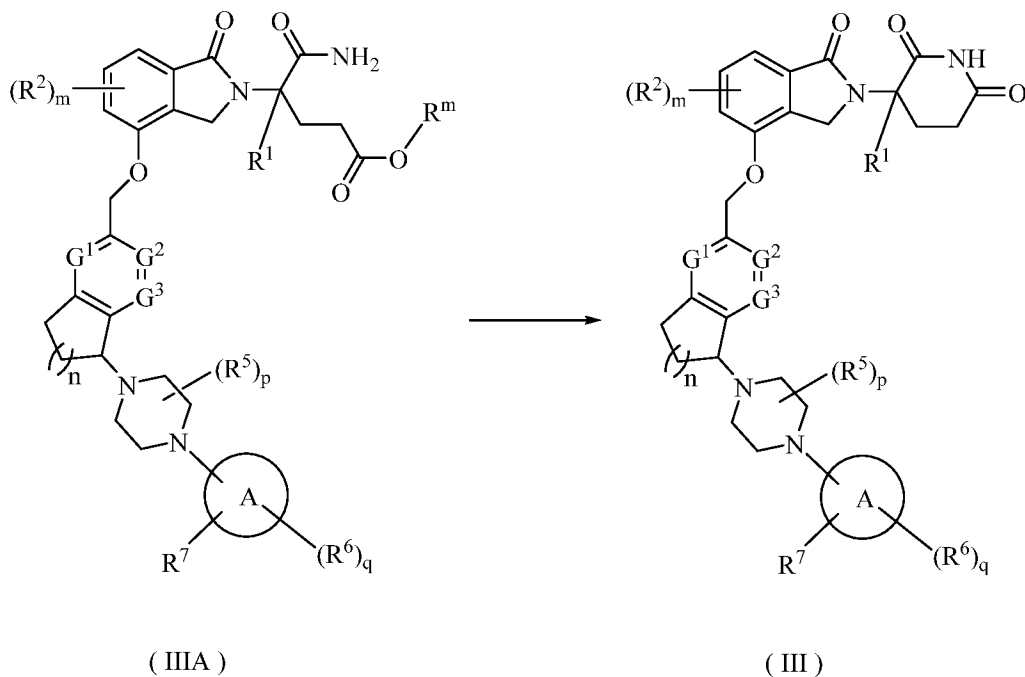
其中：

R^m 为 C_{1-6} 烷基；优选地， R^m 为叔丁基；

环 A、X、Z、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 、 R^2 、 R^5 至 R^7 、m、n、p 和 q 如通式(II-1-2)

5 化合物所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(III)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



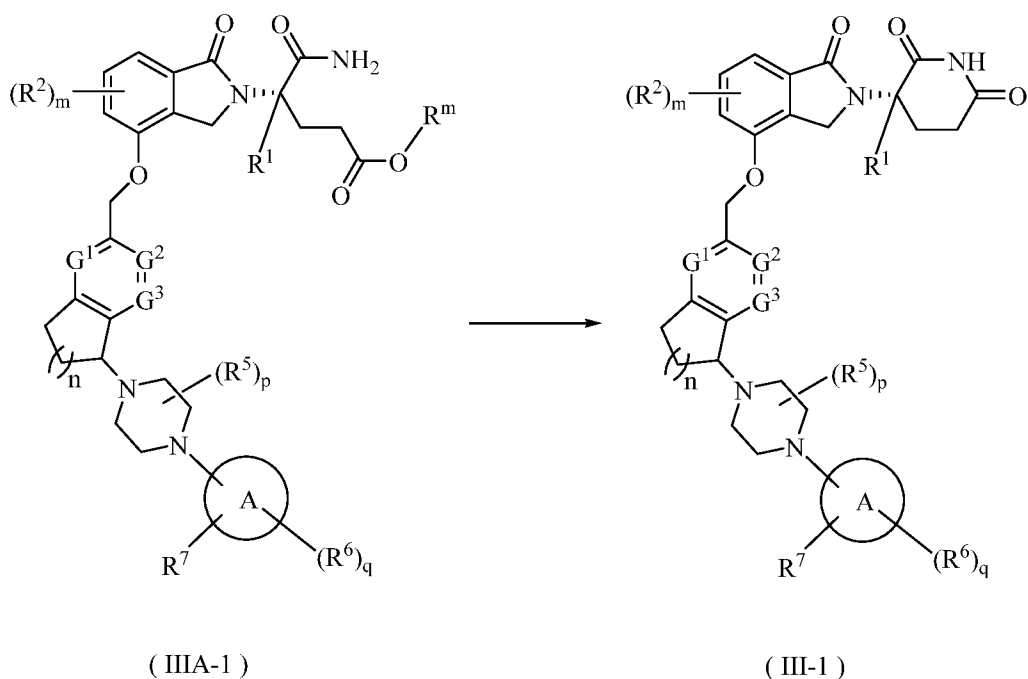
10 通式(IIIA)所示的的化合物或其盐发生分子内关环反应，得到通式(III)所示的的化合物或其可药用的盐，

其中：

R^m 为 C_{1-6} 烷基；优选地， R^m 为叔丁基；

环 A、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 、 R^2 、 R^5 至 R^7 、m、n、p 和 q 如通式(III)化合物所定义。

15 本公开的另一方面涉及一种制备通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



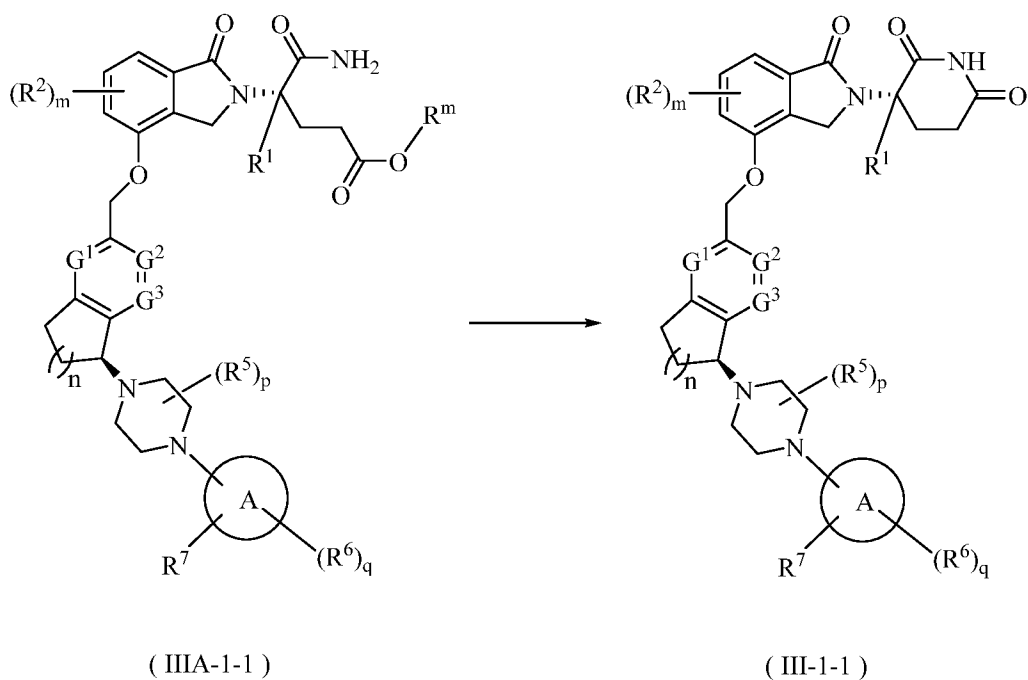
通式(IIIA-1)所示的化合物或其盐发生分子内关环反应, 得到通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐,

其中:

5 R^m 为 C_{1-6} 烷基; 优选地, R^m 为叔丁基;

环 A、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 、 R^2 、 R^5 至 R^7 、 m 、 n 、 p 和 q 如通式(III-1)化合物所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(III-1-1)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括:



通式(IIIA-1-1)所示的化合物或其盐发生分子内关环反应, 得到通式

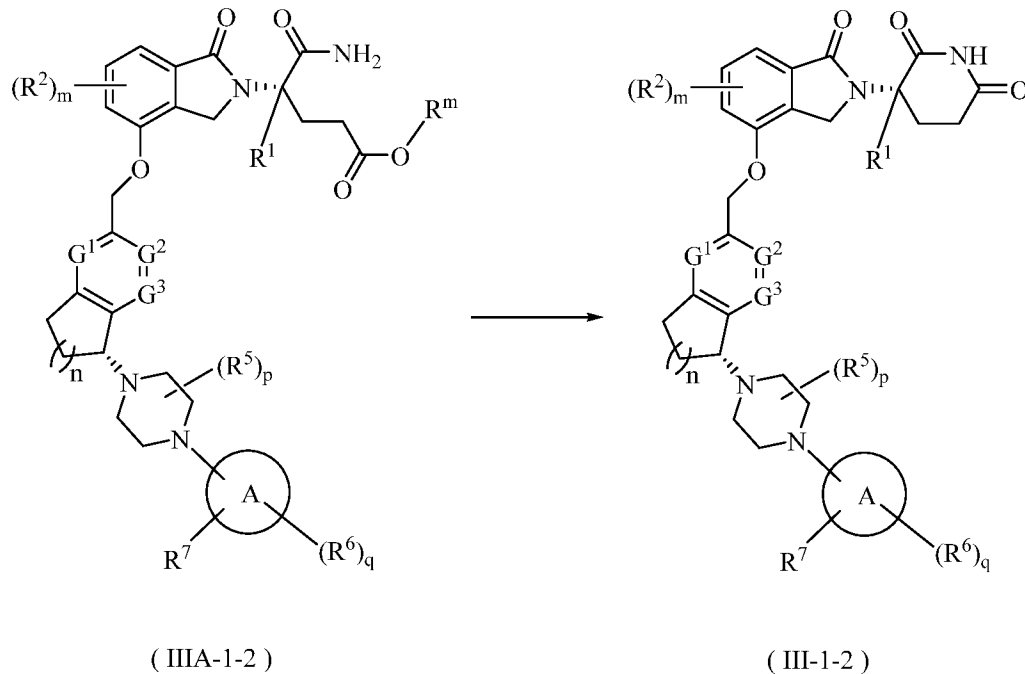
(III-1-1)所示的的化合物或其可药用的盐,

其中:

R^m 为 C_{1-6} 烷基; 优选地, R^m 为叔丁基;

环 A、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 、 R^2 、 R^5 至 R^7 、m、n、p 和 q 如通式(III-1-1)化合物
5 所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(III-1-2)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括:



通式(IIIA-1-2)所示的的化合物或其盐发生分子内关环反应, 得到通式
10 (III-1-2)所示的的化合物或其可药用的盐,

其中:

R^m 为 C_{1-6} 烷基; 优选地, R^m 为叔丁基;

环 A、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 、 R^2 、 R^5 至 R^7 、m、n、p 和 q 如通式(III-1-2)化合物
15 所定义。

本公开的另一方面涉及一种药物组合物, 所述药物组合物含有本公开通式
(I)、通式(I-1)、通式(I-1-1)、通式(I-1-2)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-1-1)、
通式(II-1-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-1-1)、通式(III-1-2)所示的化合物
以及表 A 所示的化合物或其可药用盐, 以及一种或多种药学上可接受的载体、
稀释剂或赋形剂。

20 本公开进一步涉及通式(I)、通式(I-1)、通式(I-1-1)、通式(I-1-2)、通式(II)、
通式(II-1)、通式(II-1-1)、通式(II-1-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-1-1)、
通式(III-1-2)所示的化合物以及表 A 所示的化合物或其可药用盐, 或包含其的
药物组合物在制备用于治疗 and/或预防与 CRBN 蛋白相关疾病的药物中的用途。

本公开进一步涉及通式(I)、通式(I-1)、通式(I-1-1)、通式(I-1-2)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-1-1)、通式(II-1-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-1-1)、通式(III-1-2)所示的化合物以及表A所示的化合物或其可药用盐,或包含其的药物组合物在制备用于治疗 and/or 预防癌症、与血管生成相关的病症、疼痛、黄斑变性 or 相关综合征、皮肤病、肺部疾病、石棉相关疾病、寄生虫病、免疫缺陷病、中枢神经系统(CNS)疾病、CNS损伤、动脉粥样硬化 or 相关病症、睡眠障碍 or 相关病症、感染性疾病、血红蛋白病 or 相关病症 or $\text{TNF}\alpha$ 相关病症的药物中的用途; 优选地,在制备用于治疗 and/or 预防癌症 or CNS损伤的药物中的用途。

本公开还涉及一种治疗和/或预防与CRBN蛋白相关疾病的方法,其包括给予所需患者治疗有效量的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-1-1)、通式(I-1-2)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-1-1)、通式(II-1-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-1-1)、通式(III-1-2)所示的化合物以及表A所示的化合物或其可药用盐,或包含其的药物组合物。

本公开还涉及一种治疗和/或预防癌症、与血管生成相关的病症、疼痛、黄斑变性 or 相关综合征、皮肤病、肺部疾病、石棉相关疾病、寄生虫病、免疫缺陷病、CNS疾病、CNS损伤、动脉粥样硬化 or 相关病症、睡眠障碍 or 相关病症、感染性疾病、血红蛋白病 or 相关病症 or $\text{TNF}\alpha$ 相关病症的方法,优选一种治疗和/或预防癌症 or CNS损伤的方法,其包括给予所需患者治疗有效量的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-1-1)、通式(I-1-2)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-1-1)、通式(II-1-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-1-1)、通式(III-1-2)所示的化合物以及表A所示的化合物或其可药用盐,或包含其的药物组合物。

本公开进一步涉及一种通式(I)、通式(I-1)、通式(I-1-1)、通式(I-1-2)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-1-1)、通式(II-1-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-1-1)、通式(III-1-2)所示的化合物以及表A所示的化合物或其可药用盐或包含其的药物组合物,其用作药物。

本公开进一步涉及通式(I)、通式(I-1)、通式(I-1-1)、通式(I-1-2)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-1-1)、通式(II-1-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-1-1)、通式(III-1-2)所示的化合物以及表A所示的化合物或其可药用盐,或包含其的药物组合物,其用于治疗 and/or 预防与CRBN蛋白相关疾病。

本公开进一步涉及通式(I)、通式(I-1)、通式(I-1-1)、通式(I-1-2)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-1-1)、通式(II-1-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-1-1)、通式(III-1-2)所示的化合物以及表A所示的化合物或其可药用盐,或包含其的药物组合物,其用于治疗 and/or 预防癌症、与血管生成相关的病症、疼痛、黄斑变性 or 相关综合征、皮肤病、肺部疾病、石棉相关疾病、寄生虫病、免疫缺陷病、CNS疾病、CNS损伤、动脉粥样硬化 or 相关病症、睡眠障碍 or 相关病症、感染性疾病、血红蛋白病 or 相关病症 or $\text{TNF}\alpha$ 相关病症; 优选用于治疗 and/or 预防癌症 or CNS损

伤。

在本公开中所述的与 CRBN 蛋白相关疾病选自癌症、与血管生成相关的病症、疼痛、黄斑变性或相关综合征、皮肤病、肺部疾病、石棉相关疾病、寄生虫病、免疫缺陷病、CNS 疾病、CNS 损伤、动脉粥样硬化或相关病症、睡眠障碍或相关病症、感染性疾病、血红蛋白病或相关病症或 $\text{TNF}\alpha$ 相关病症；优选癌症或 CNS 损伤。

在本公开中所述的癌症选自白血病、骨髓瘤、淋巴瘤、黑色素瘤、皮肤癌、肝癌（如肝细胞癌）、肾癌、肺癌（如非小细胞肺癌和小细胞肺癌）、鼻咽癌、胃癌、食管癌（又称食道癌）、结直肠癌（如结肠癌和直肠癌）、胆囊癌、胆管癌、绒毛膜上皮癌、胰腺癌、真性红细胞增多症、儿科肿瘤、宫颈癌、卵巢癌、乳腺癌、膀胱癌、尿路上皮癌、输尿管肿瘤、前列腺癌、精原细胞瘤、睾丸肿瘤、头颈癌、头颈鳞状细胞癌、子宫内膜癌、甲状腺癌、肉瘤（如骨肉瘤和软组织肉瘤）、骨瘤、成神经细胞瘤（即神经母细胞瘤）、神经内分泌癌、脑瘤、CNS 癌、星形细胞瘤和胶质瘤（如胶质母细胞瘤）；优选地，所述的骨髓瘤优选为多发性骨髓瘤（MM）和骨髓增生异常综合症（MDS）；更优选地，所述的多发性骨髓瘤是复发性的、难治性的或抗性的；最优选地，所述的多发性骨髓瘤是来那度胺或泊马度胺难治性的或抗性的。

所述的白血病优选为慢性淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞性白血病（ALL）、急性髓细胞样白血病（AML）、慢性髓细胞样白血病（CML）和毛细胞性白血病，所述的淋巴瘤优选为小淋巴细胞淋巴瘤、边缘带淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤（NHL）、淋巴质浆细胞淋巴瘤、结外边缘区淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤、B 细胞淋巴瘤和弥漫性大 B 细胞淋巴瘤。

本公开所述的癌症包括原发或转移性癌症。本公开所述的癌症还包括难治性的或对化疗或放疗具有耐受性。

CNS 疾病的实例包括但不限于 2005 年 6 月 30 日公开的美国公开号 2005/0143344 中所描述的疾病，将其内容以引用方式并入本文。具体实例包括但不限于肌萎缩性侧索硬化症、阿尔茨海默病、帕金森氏病、亨廷顿氏病、多发性硬化和其他神经免疫疾病如抽动-秽语综合征（Tourette syndrome）、妄想、或在很短时间内发生的意识障碍、和失忆症、或当其他中枢神经系统损伤不存在时发生的分散型记忆损伤。

CNS 损伤和相关综合征的实例包括但不限于 2006 年 6 月 8 日公开的美国公开号 2006/0122228 中所描述的疾病，将其内容以引用方式并入本文。具体实例包括但不限于 CNS 损伤/受损和相关综合征包括但不限于原发性脑损伤、继发性脑损伤、创伤性脑损伤、局灶性脑损伤、弥散性轴索损伤、颅脑损伤、脑震荡、脑震荡后综合征、脑挫裂伤、硬膜下血肿、表皮血肿、外伤后癫痫、慢性植物神经状态、完全性脊髓损伤（SCI）、不完全性 SCI、急性 SCI、亚急性 SCI、慢性 SCI、中央脊髓

综合征、脊髓半切综合征、脊髓前索综合征、脊髓圆锥综合征、马尾综合征、神经源性休克、脊髓休克、意识水平改变、头痛、恶心、呕吐、记忆力减退、眩晕、复视、视力模糊、情绪不稳、睡眠障碍、易怒、无法集中注意力、神经质、行为障碍、认知缺陷和癫痫。

- 5 与血管生成相关的疾病包括但不限于炎性疾病、自身免疫疾病、病毒性疾病、遗传性疾病、过敏性疾病、细菌性疾病、眼部新生血管性疾病、脉络膜新生血管性疾病、视网膜新生血管性疾病、以及虹膜红变（房角新血管生成）。优选地包括但不限于关节炎、子宫内膜异位、克罗恩氏病、心力衰竭、重度心力衰竭、肾损伤、内毒素血症、中毒性休克综合征、骨关节炎、逆转录病毒复制、消耗性疾病、
- 10 脑膜炎、二氧化硅诱导的纤维化、石棉诱导的纤维化、兽医疾病、恶性肿瘤相关的高钙血症、中风、循环休克、牙周炎、齿龈炎、巨红细胞性贫血、难治性贫血、和 5q 缺失综合征。

- 可将活性化合物制成适合于通过任何适当途径给药的形式，通过常规方法使用一种或多种药学上可接受的载体来配制本公开的组合物。因此，本公开的活性
- 15 化合物可以配制成用于口服给药、注射（例如静脉内、肌肉内或皮下）给药，吸入或吹入给药的各种剂型。本公开的化合物也可以配制成持续释放剂型，例如片剂、硬或软胶囊、水性或油性混悬液、乳剂、注射液、可分散性粉末或颗粒、栓剂、锭剂或糖浆。

- 作为一般性指导，活性化合物优选是以单位剂量的方式，或者是以患者可以
- 20 以单剂自我给药的方式。本公开化合物或组合物的单位剂量的表达方式可以是片剂、胶囊、扁囊剂、瓶装药水、药粉、颗粒剂、锭剂、栓剂、再生药粉或液体制剂。合适的单位剂量可以是 0.1~1000mg。

- 本公开的药物组合物除活性化合物外，可含有一种或多种辅料，所述辅料选自以下成分：填充剂（稀释剂）、粘合剂、润湿剂、崩解剂或赋形剂等。根据给药
- 25 方法的不同，组合物可含有 0.1 至 99 重量%的活性化合物。

片剂含有活性成分和用于混合的适宜制备片剂的无毒的可药用的赋形剂。这些赋形剂可以是惰性赋形剂、造粒剂、崩解剂、粘合剂和润滑剂。这些片剂可以不包衣或可通过掩盖药物的味道或在胃肠道中延迟崩解和吸收，因而在较长时间内提供缓释作用的已知技术将其包衣。

- 30 也可用其中活性成分与惰性固体稀释剂或其中活性成分与水溶性载体或油溶媒混合的软明胶胶囊提供口服制剂。

水混悬液含有活性物质和用于混合的适宜制备水悬浮液的赋形剂。此类赋形剂是悬浮剂、分散剂或湿润剂。水混悬液也可以含有一种或多种防腐剂、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂。

油混悬液可通过使活性成分悬浮于植物油，或矿物油配制而成。油悬浮液可含有增稠剂。可加入上述的甜味剂和矫味剂，以提供可口的制剂。可通过加入抗氧化剂保存这些组合物。

5 本公开的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油，或矿物油或其混合物。适宜的乳化剂可以是天然产生的磷脂，乳剂也可以含有甜味剂、矫味剂、防腐剂和抗氧剂。此类制剂也可含有缓和剂、防腐剂、着色剂和抗氧剂。

本公开的药物组合物可以是无菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒或溶剂有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。无菌注射制剂可以是其中活性成分溶于油相的无菌注射水包油微乳可通过局部大量注射，将注射液或微乳注入患者的
10 血流中。或者，最好按可保持本公开化合物恒定循环浓度的方式给予溶液和微乳。为保持这种恒定浓度，可使用连续静脉内递药装置。这种装置的实例是 Deltec CADD-PLUS. TM. 5400 型静脉注射泵。

本公开的药物组合物可以是用于肌内和皮下给药的无菌注射水或油混悬液的形式。可按已知技术，用上述那些适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该混悬液。
15 无菌注射制剂也可以是在肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中制备的无菌注射溶液或混悬液。此外，可方便地用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。为此目的，可使用任何调和固定油。此外，脂肪酸也可以制备注射剂。

可按用于直肠给药的栓剂形式给予本公开化合物。可通过将药物与在普通温度下为固体但在直肠中为液体，因而在直肠中会溶化而释放药物的适宜的无刺激性赋形剂混合来制备这些药物组合物。
20

可通过加入水来制备水混悬的可分散粉末和颗粒给予本公开化合物。可通过将活性成分与分散剂或湿润剂、悬浮剂或一种或多种防腐剂混合来制备这些药物组合物。

如本领域技术人员所熟知的，药物的给药剂量依赖于多种因素，包括但并非限定于以下因素：所用具体化合物的活性、患者的年龄、患者的体重、患者的健康状况、患者的行为、患者的饮食、给药时间、给药方式、排泄的速率、药物的组合、疾病的严重性等；另外，最佳的治疗方式如治疗的模式、化合物的日用量或可药用的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。
25

30 术语说明

除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

术语“烷基”指饱和的直链或支链的脂肪族烃基，其具有 1 至 20 个（例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）碳原子（即 C₁₋₂₀ 烷基）。所述烷基优选具有 1 至 12 个碳原子的烷基（即 C₁₋₁₂ 烷基），
35 更优选具有 1 至 6 个碳原子的烷基（即 C₁₋₆ 烷基）。非限制性实例包括：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙

基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。最优选具有 1 至 6 个碳原子的低级烷基，非限制性实施例包括：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点上被取代，取代基优选选自 D 原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“亚烷基”指二价烷基，其中烷基如上所定义，其具有 1 至 20 个（例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）碳原子（即 C_{1-20} 亚烷基）。所述亚烷基优选具有 1 至 12 个碳原子的亚烷基（即 C_{1-12} 亚烷基），更优选具有 1 至 6 个碳原子的亚烷基（即 C_{1-6} 亚烷基）。亚烷基的非限制性实例包括但不限于：亚甲基($-CH_2-$)、1,1-亚乙基($-CH(CH_3)-$)、1,2-亚乙基($-CH_2CH_2-$)、1,1-亚丙基($-CH(CH_2CH_3)-$)、1,2-亚丙基($-CH_2CH(CH_3)-$)、1,3-亚丙基($-CH_2CH_2CH_2-$)、1,4-亚丁基($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)等。亚烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点上被取代，取代基优选选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基和氧代基中的一个或多个。

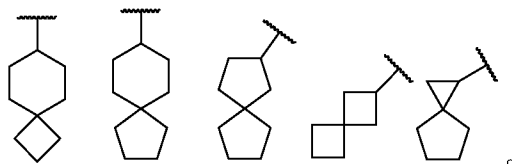
术语“烯基”指分子中含有至少一个碳碳双键的烷基化合物，其中烷基的定义如上所述，其具有 2 至 12 个（例如 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个）碳原子（即 C_{2-12} 烯基）。所述烯基优选具有 2 至 6 个碳原子的烯基（即 C_{2-6} 烯基）。非限制性的实例包括：乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基等。烯基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选选自烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“炔基”指分子中含有至少一个碳碳三键的烷基化合物，其中烷基的定义如上所述，其具有 2 至 12 个(例如 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个)碳原子的炔基(即 C_{2-12} 炔基)。所述炔基优选具有 2 至 6 个碳原子的炔基(即 C_{2-6} 炔基)。非限制性的实例包括：乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。炔基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选选自烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

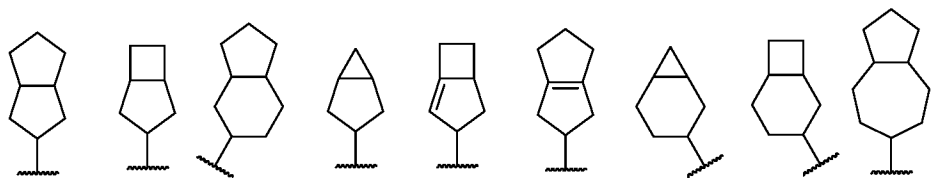
术语“烷氧基”指-O-(烷基)，其中烷基定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选选自 D 原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“环烷基”指饱和或部分不饱和的单环或多环环状烃取代基，环烷基环具有 3 至 20 个(例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个)碳原子(即 3 至 20 元环烷基)，优选具有 3 至 12 个碳原子(即 3 至 12 元环烷基)，更优选具有 3 至 8 个碳原子(即 3 至 8 元环烷基)，最优选具有 3 至 6 个碳原子(即 3 至 6 元环烷基)。单环环烷基的非限制性实例包括：环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等；多环环烷基包括螺环烷基、稠环烷基和桥环烷基。

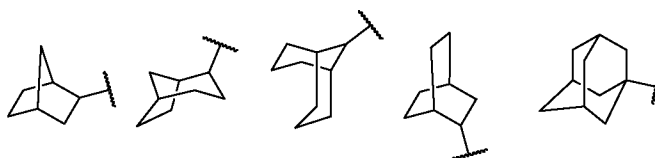
术语“螺环烷基”指 5 至 20 元的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，其可以含有一个或多个双键。优选 6 至 14 元，更优选 7 至 10 元(例如 7、8、9 或 10 元)。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基或多螺环烷基(如双螺环烷基)，优选单螺环烷基或双螺环烷基。更优选 3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元、5 元/6 元、6 元/4 元、6 元/5 元或 6 元/6 元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括：



术语“稠环烷基”指 5 至 20 元的环之间共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键。优选 6 至 14 元，更优选 7 至 10 元(例如 7、8、9 或 10 元)。根据组成环的数目可以分双环、三环、四环等多环稠环烷基，优选双环或三环稠环烷基，更优选 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元和 6 元/6 元双环稠环烷基。稠环烷基的非限制性实例包括：



术语“桥环烷基”指 5 至 20 元的任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，其可以含有一个或多个双键。优选 6 至 14 元，更优选 7 至 10 元（例如 7、8、9 或 10 元）。根据组成环的数目可以分双环、三环、四环等多环桥环烷基，优选双环、三环或四环桥环烷基，更优选双环或三环桥环烷基。桥环烷基的非限制性实例包括：



所述环烷基环包括如上所述的环烷基(包括单环、螺环、稠环和桥环)稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制

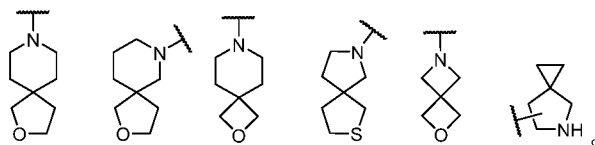
性实例包括 等；优选 和 。

环烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点上被取代，取代基优选选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

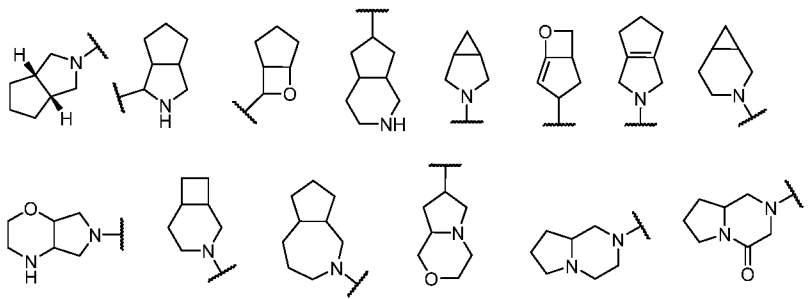
术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状取代基，其具有 3 至 20 个（例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子，所述的硫可任选被氧代（即形成亚砷或砷），但不包括 -O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分，其余环原子为碳。优选具有 3 至 12 个环原子，其中 1 至 4 个（例如 1、2、3 和 4 个）是杂原子（即 3 至 12 元杂环基）；更优选具有 3 至 8 个环原子，其中 1 至 3 是杂原子（例如 1、2 和 3 个）（即 3 至 8 元杂环基）；更优选具有 3 至 6 个环原子，其中 1 至 3 个是杂原子（即 3 至 6 元杂环基）；最优选包含 5 或 6 个环原子，其中 1 至 3 个是杂原子（即 5 或 6 元杂环基）。单环杂环基的非限制性实例包括：吡咯烷基、四氢吡喃基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等。多环杂环基包括螺杂环基、稠杂环基和桥杂环基。

术语“螺杂环基”指 5 至 20 元的单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子，所述的硫可任选被

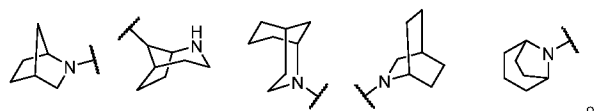
氧代（即形成亚砷或砷），其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键。优选 6 至 14 元，更优选 7 至 10 元（例如 7、8、9 或 10 元）。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基或多螺杂环基（如双螺杂环基），优选单螺杂环基和双螺杂环基。更优选 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元、5 元/6 元或 6 元/6 元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实例包括：



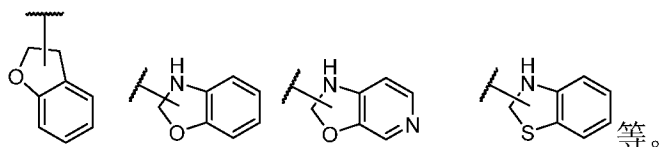
术语“稠杂环基”指 5 至 20 元的环之间共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子，所述的硫可任选被氧代（即形成亚砷或砷），其余环原子为碳。优选 6 至 14 元，更优选 7 至 10 元（例如 7、8、9 或 10 元）。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环等多环稠杂环基，优选双环或三环稠杂环基，更优选 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/3 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、5 元/7 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元、6 元/6 元、6 元/7 元、7 元/5 元或 7 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括：



术语“桥杂环基”指 5 至 14 元的任意两个环共用两个不直接连接的原子或多环杂环基团，其可以含有一个或多个双键，其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫，所述的硫可任选被氧代（即形成亚砷或砷），其余环原子为碳。优选 6 至 14 元，更优选 7 至 10 元（例如 7、8、9 或 10 元）。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环等多环桥杂环基，优选双环、三环或四环桥杂环基，更优选双环或三环桥杂环基。桥杂环基的非限制性实例包括：



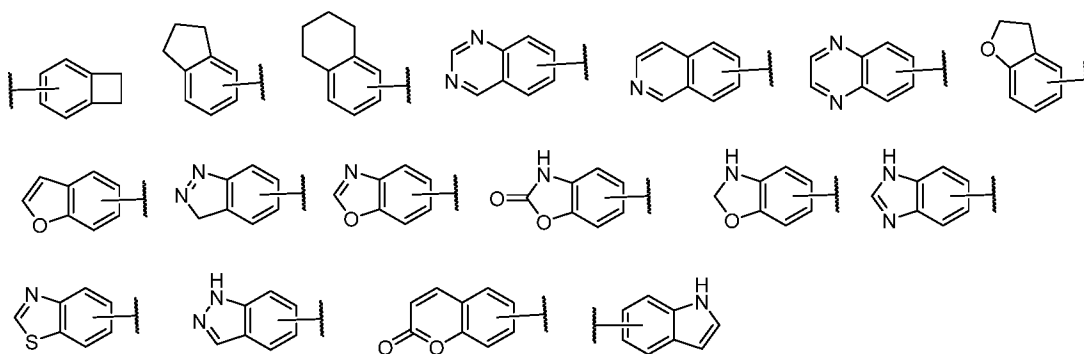
所述杂环基环包括如上所述的杂环基(包括单环、螺杂环、稠杂环和桥杂环)稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，其非限制性实例包括：



杂环基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点上被取代，取代基优选选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、

5 芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的6至14元全碳单环或稠合多环(稠合多环是共享毗邻碳原子对的环)基团，优选为6至10元，例如苯基和萘基。所述芳基环包括如上所述的芳基环稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，其非限制性实例包括：

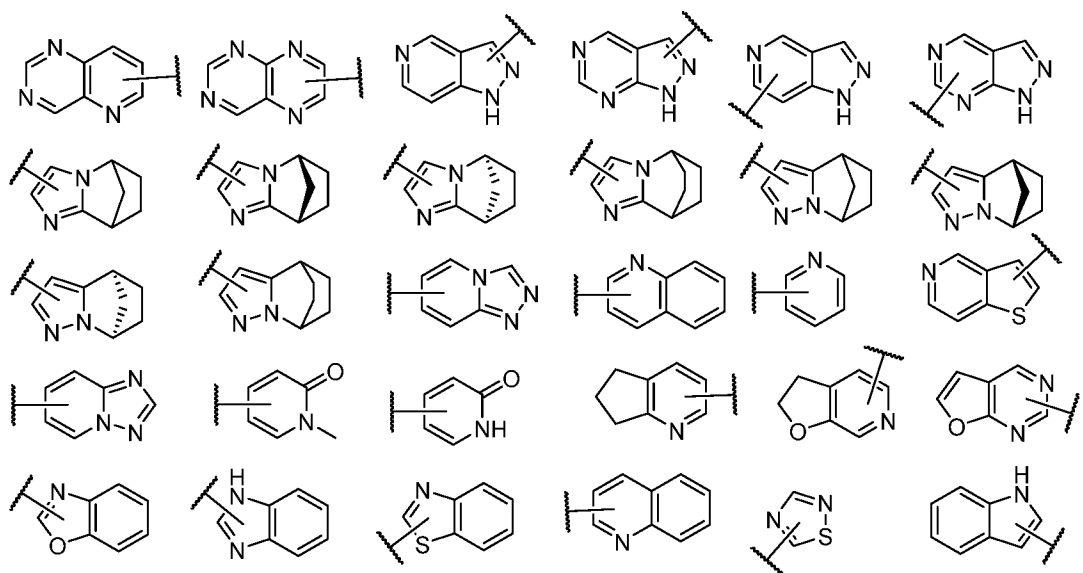


10

芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点上被取代，取代基优选选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

15 术语“杂芳基”指包含1至4个杂原子(例如1、2、3和4个)、5至14个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选5至10元(例如5、6、7、8、9或10元)，更优选5元或6元，例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基等。所述杂芳基环包括如上述的杂芳基稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，其非限制性实例包括：

20



杂芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点上被取代，取代基优选选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

上述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基包括从母体环原子上除去一个氢原子所衍生的残基，或从母体的相同环原子或两个不同的环原子上除去两个氢原子所衍生的残基即“亚环烷基”、“亚杂环基”、“亚芳基”、“亚杂芳基”。

术语“氨基保护基”是指为了使分子其它部位进行反应时氨基保持不变，在氨基上引入的易于脱去的基团。非限制性实例包括：(三甲基硅)乙氧基甲基、四氢吡喃基、叔丁氧羰基 (Boc)、乙酰基、对甲苯磺酰基 (Ts)、苄基、烯丙基和对甲氧苄基等。这些基团可任选地被选自卤素、烷氧基或硝基中的 1-3 个取代基所取代。

术语“羟基保护基”是指在羟基上引入的易于脱去的基团，通常用于阻断或保护羟基而在化合物的其它官能团上进行反应。非限制性实例包括：三乙基硅基、三异丙基硅基、叔丁基二甲基硅烷基 (TBS)、叔丁基二苯基硅基、叔丁基、C₁₋₆ 烷氧基取代的 C₁₋₆ 烷基或苯基取代的 C₁₋₆ 烷基 (如甲氧基甲基 (MOM) 和乙氧基乙基等)、(C₁₋₁₀ 烷基或芳香基) 酰基 (如：甲酰基，乙酰基，苯甲酰基、对硝基苯甲酰基等)、(C₁₋₆ 烷基或 6 至 10 元芳基) 磺酰基、(C₁₋₆ 烷氧基或 6 至 10 元芳基氧基) 羰基、烯丙基、2-四氢吡喃基 (THP) 等。

术语“环烷基氧基”指环烷基-O-，其中环烷基如上所定义。

术语“杂环基氧基”指杂环基-O-，其中杂环基如上所定义。

术语“烷硫基”指烷基-S-，其中烷基如上所定义。

术语“卤代烷基”指烷基被一个或多个卤素取代，其中烷基如上所定义。

术语“卤代烷氧基”指烷氧基被一个或多个卤素取代，其中烷氧基如上所定

义。

术语“氘代烷基”指烷基被一个或多个氘原子取代，其中烷基如上所定义。

术语“羟烷基”指烷基被一个或多个羟基取代，其中烷基如上所定义。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

术语“羟基”指-OH。

5 术语“巯基”指-SH。

术语“氨基”指-NH₂。

术语“氰基”指-CN。

术语“硝基”指-NO₂。

术语“氧代”或“氧代基”指“=O”。

10 术语“羰基”指 C=O。

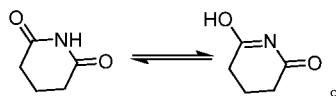
术语“羧基”指-C(O)OH。

术语“羧酸酯基”指-C(O)O(烷基)、-C(O)O(环烷基)、(烷基)C(O)O-或(环烷基)C(O)O-，其中烷基、环烷基如上所定义。

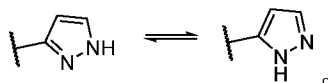
本公开化合物可以存在特定的立体异构体形式。术语“立体异构体”是指结构相同但原子在空间中的排列不同的异构体。其包括顺式和反式（或 *Z* 和 *E*）异构体、(-)-和(+)-异构体、(*R*)-和(*S*)-对映异构体、非对映异构体、(*D*)-和(*L*)-异构体、互变异构体、阻转异构体、构象异构体及其混合物（如外消旋体、非对映异构体的混合物）。本公开化合物中的取代基可以存在另外的不对称原子。所有这些立体异构体以及它们的混合物，均包括在本公开的范围。可以通过手性合成、手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(-)-和(+)-异构体、(*R*)-和(*S*)-对映异构体以及(*D*)-和(*L*)-异构体。本公开某化合物的一种异构体，可以通过不对称合成或者手性助剂来制备，或者，当分子中含有碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，得到纯的异构体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过色谱法完成。

本公开所述化合物的化学结构中，键“/”表示未指定构型，即如果化学结构中存在手性异构体，键“/”可以为“”或“”，或者同时包含“”和“”两种构型。

本公开的化合物可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含在本公开的范围。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指平衡存在并且容易从一种异构形式转化为另一种异构形式的结构异构体。其包括所有可能的互变异构体，即以单一异构体的形式或以所述互变异构体的任意比例的混合物的形式存在。非限制性的实例包括：酮-烯醇、亚胺-烯胺、内酰胺-内酰亚胺等。内酰胺-内酰亚胺平衡实例如下所示：



如当提及吡唑基时，应理解为包括如下两种结构中的任何一种或两种互变异构体的混合物：



- 5 所有的互变异构形式在本公开的范围內，且化合物的命名不排除任何互变异构体。

本公开的化合物包括其化合物的所有合适的同位素衍生物。术语“同位素衍生物”是指至少一个原子被具有相同原子序数但原子质量不同的原子替代的化合物。可引入到本公开化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘等的稳定和放射性的同位素，例如分别为²H（氘，D）、³H（氚，T）、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、³²P、³³P、³³S、³⁴S、³⁵S、³⁶S、¹⁸F、³⁶Cl、⁸²Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I、¹²⁹I 和 ¹³¹I 等，优选氘。

相比于未氘代药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本公开的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本公开的范围之内。与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替换，其中氘的替换可以是部分或完全的，部分氘的替换是指至少一个氢被至少一个氘替换。

本公开的化合物，当其一个位置被特别地指定为“氘”或“D”时，该位置应理解为氘的丰度比氘的天然丰度（其为 0.015%）大至少 1000 倍（即至少 15%的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 1000 倍（即至少 15%的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 2000 倍（即至少 30%的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 3000 倍（即至少 45%的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 3340 倍（即至少 50.1%的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 3500 倍（即至少 52.5%的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 4000 倍（即至少 60%的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 4500 倍（即至少 67.5%的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 5000 倍（即至少 75%的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 5500 倍（即至少 82.5%的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 6000 倍（即至少 90%的氘掺入）。在一些实施方案中，每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 6333.3 倍（即至少 95%的氘掺入）。

掺入)。在一些实施方案中,每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 6466.7 倍(即至少 97%的氘掺入)。在一些实施方案中,每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 6600 倍(即至少 99%的氘掺入)。在一些实施方案中,每个被指定的氘原子的氘的丰度比氘的天然丰度大至少 6633.3 倍(即至少 99.5%的氘掺入)。

本公开通式(I)、通式(I-1)、通式(I-1-1)、通式(I-1-2)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-1-1)、通式(II-1-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-1-1)、通式(III-1-2)所示的化合物以及表 A 所示的化合物或其可药用盐,包括其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、顺反异构体或其混合物形式。

“任选地”或“任选”是指意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生,该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如“任选地(任选)被卤素或者氰基取代的 C₁₋₆ 烷基”是指卤素或者氰基可以但不必须存在,该说明包括烷基被卤素或者氰基取代的情形和烷基不被卤素和氰基取代的情形。

“取代”或“取代的”指基团中的一个或多个氢原子,优选为 1 至 6 个,更优选为 1 至 3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下(通过实验或理论)确定可能或不可能的取代。例如,具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其可药用的盐与其他化学组分的混合物,以及其他组分例如药学上可接受的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药,利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

“可药用的盐”是指本公开化合物的盐,可选自无机盐或有机盐。这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性,且具有应有的生物活性。可以在化合物的最终分离和纯化过程中,或通过使合适的基团与合适的碱或酸反应来单独制备盐。通常用于形成药学上可接受的盐的碱包括无机碱,例如氢氧化钠和氢氧化钾,以及有机碱,例如氨。通常用于形成药学上可接受的盐的酸包括无机酸以及有机酸。

针对药物或药理学活性剂而言,术语“治疗有效量”是指足以达到或至少部分达到预期效果的药物或药剂的用量。治疗有效量的确定因人而异,取决于受体的年龄和一般情况,也取决于具体的活性物质,个案中合适的治疗有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

本文所用的术语“药学上可接受的”是指这些化合物、材料、组合物和/或剂型,在合理的医学判断范围内,适用于与患者组织接触而没有过度毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症,具有合理的获益/风险比,并且对预期的用途是有效。

本文所使用的,单数形式的“一个”、“一种”和“该”包括复数引用,反之亦然,除非上下文另外明确指出。

当将术语“约”应用于诸如 pH、浓度、温度等参数时，表明该参数可以变化 $\pm 10\%$ ，并且有时更优选地在 $\pm 5\%$ 之内。如本领域技术人员将理解的，当参数不是关键时，通常仅出于说明目的给出数字，而不是限制。

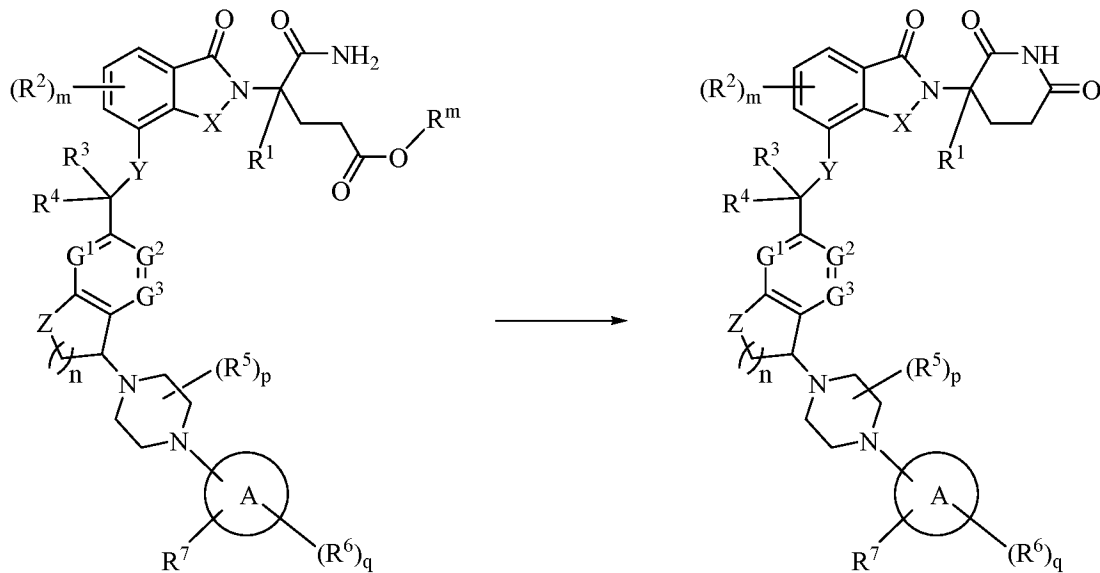
5

本公开化合物的合成方法

为了完成本公开的目的，本公开采用如下技术方案：

方案一

本公开的另一方面涉及一种制备通式(I)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



(IA)

(I)

10

通式(IA)所示的化合物或其盐在酸性条件下发生分子内关环反应，得到通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，

其中：

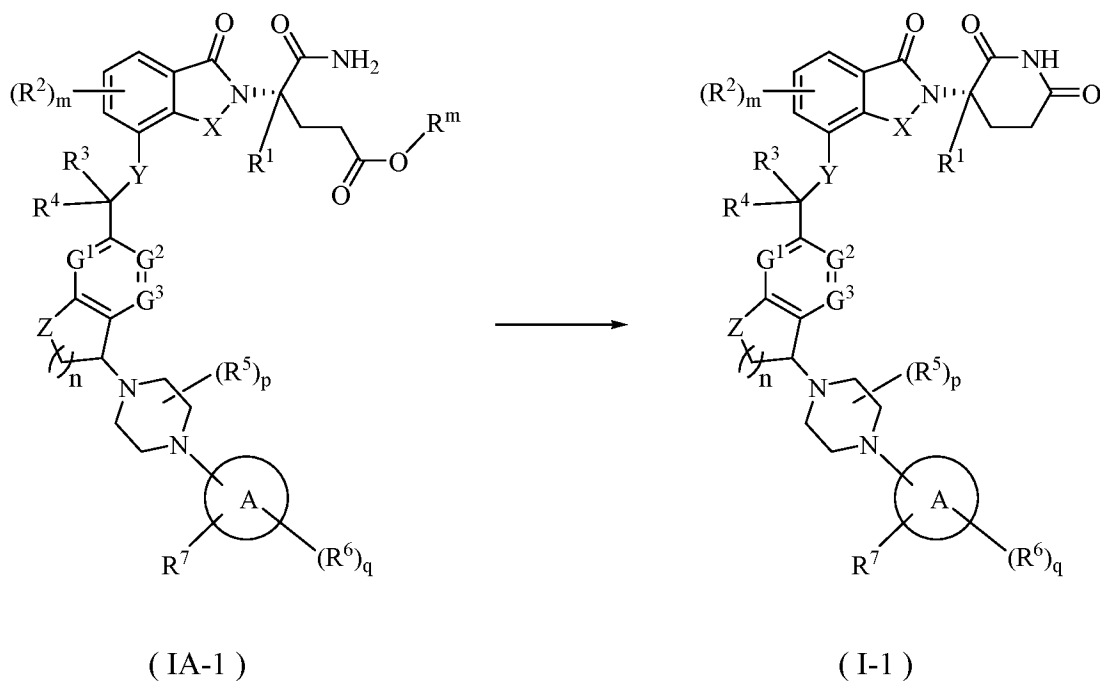
R^m 为 C_{1-6} 烷基；优选地， R^m 为叔丁基；

15

环 A、X、Y、Z、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 至 R^7 、m、n、p 和 q 如通式(I)中所定义。

方案二

本公开的另一方面涉及一种制备通式(I-1)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



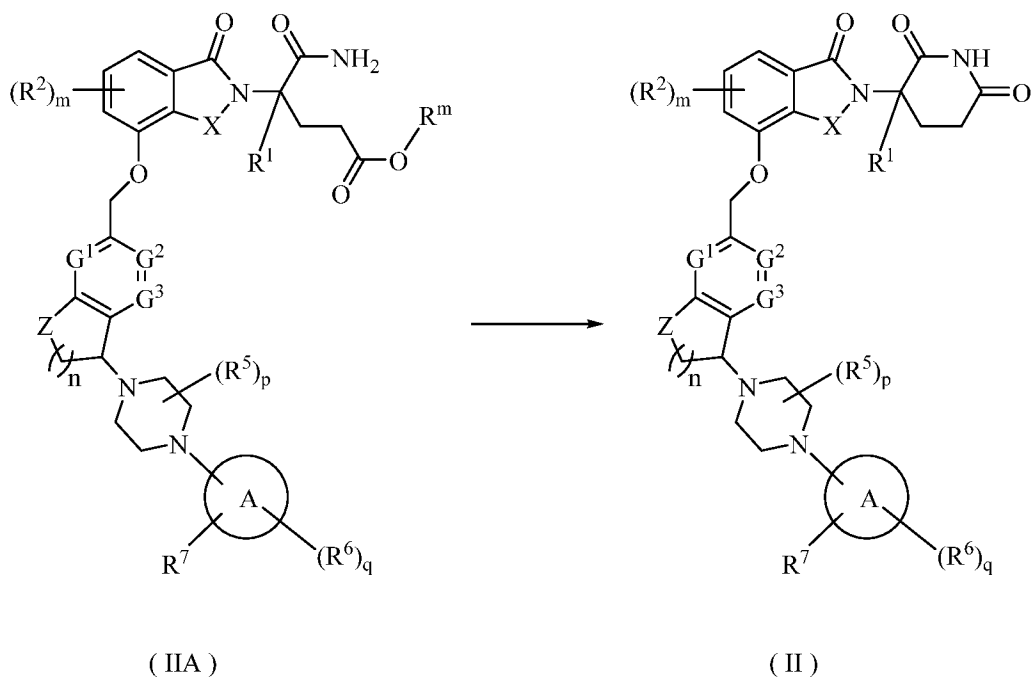
通式(IA-1)所示的化合物或其盐在酸性条件下发生分子内关环反应,得到通式(I-1)所示的化合物或其可药用的盐,

其中:

- 5 R^m 为 C_{1-6} 烷基; 优选地, R^m 为叔丁基;
环 A、X、Y、Z、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 至 R^7 、m、n、p 和 q 如通式(I-1)中所定义。

方案三

- 10 本公开的另一方面涉及一种制备通式(II)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括:



通式(IIA)所示的化合物或其盐在酸性条件下发生分子内关环反应,得到通式(II)所示的化合物或其可药用的盐,

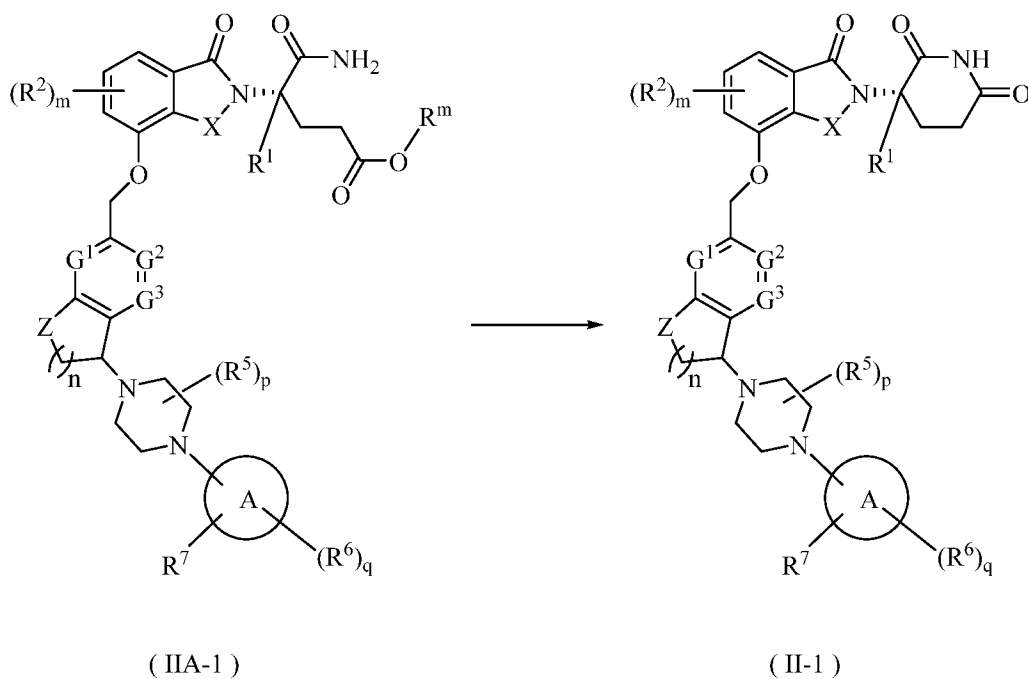
其中:

R^m 为 C_{1-6} 烷基; 优选地, R^m 为叔丁基;

- 5 环 A、X、Z、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 、 R^2 、 R^5 至 R^7 、m、n、p 和 q 如通式(II)化合物所定义。

方案四

本公开的另一方面涉及一种制备通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括:



通式(IIA-1)所示的化合物或其盐在酸性条件下发生分子内关环反应,得到通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐,

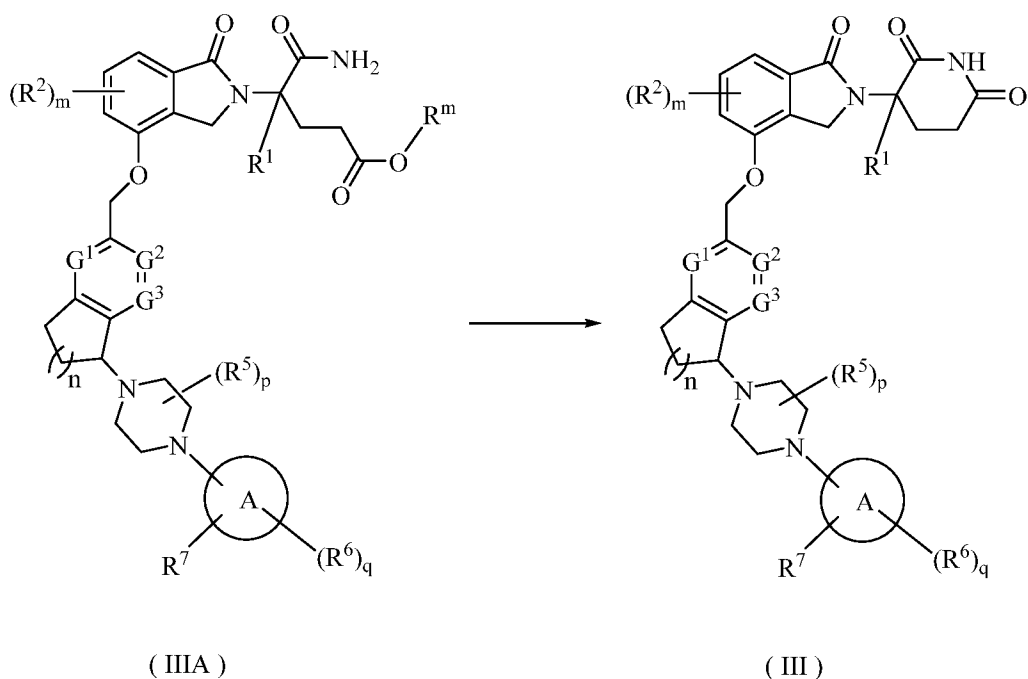
其中:

R^m 为 C_{1-6} 烷基; 优选地, R^m 为叔丁基;

- 15 环 A、X、Z、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 、 R^2 、 R^5 至 R^7 、m、n、p 和 q 如通式(II-1)化合物所定义。

方案五

本公开的另一方面涉及一种制备通式(III)所示的化合物, 或其可药用的盐的方法, 该方法包括:



通式(IIIA)所示的化合物或其盐在酸性条件下发生分子内关环反应,得到通式(III)所示的化合物或其可药用的盐,

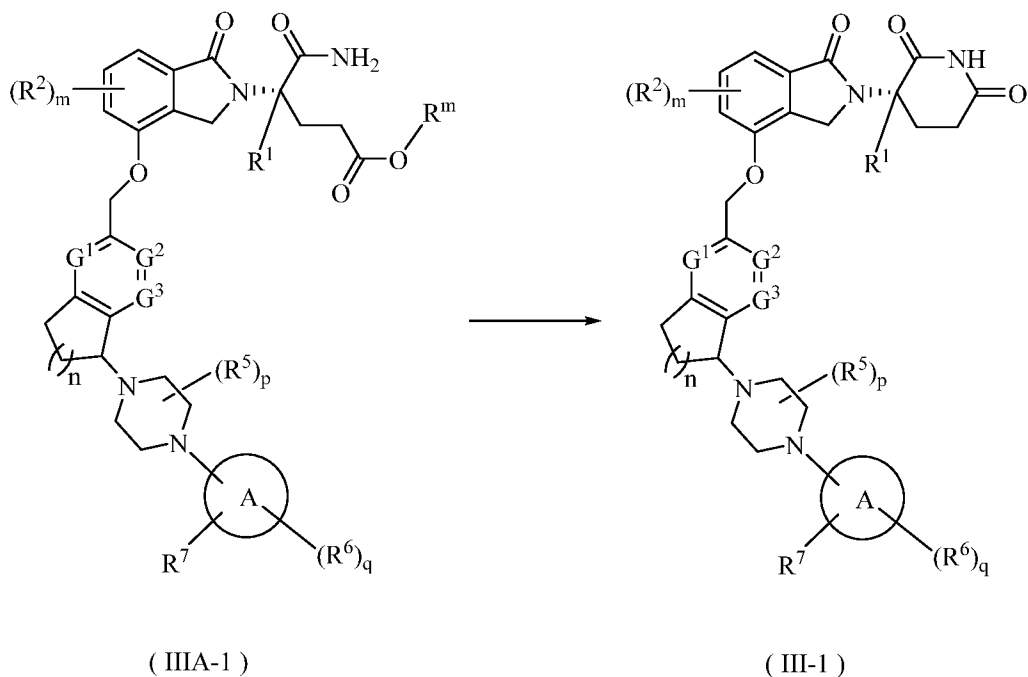
其中:

5 R^m 为 C_{1-6} 烷基; 优选地, R^m 为叔丁基;

环 A、G¹、G²、G³、R¹、R²、R⁵至 R⁷、m、n、p 和 q 如通式(III)化合物所定义。

方案六

本公开的另一方面涉及一种制备通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



通式(IIIA-1)所示的的化合物或其盐在酸性条件下发生分子内关环反应, 得到通式(III-1)所示的的化合物或其可药用的盐,

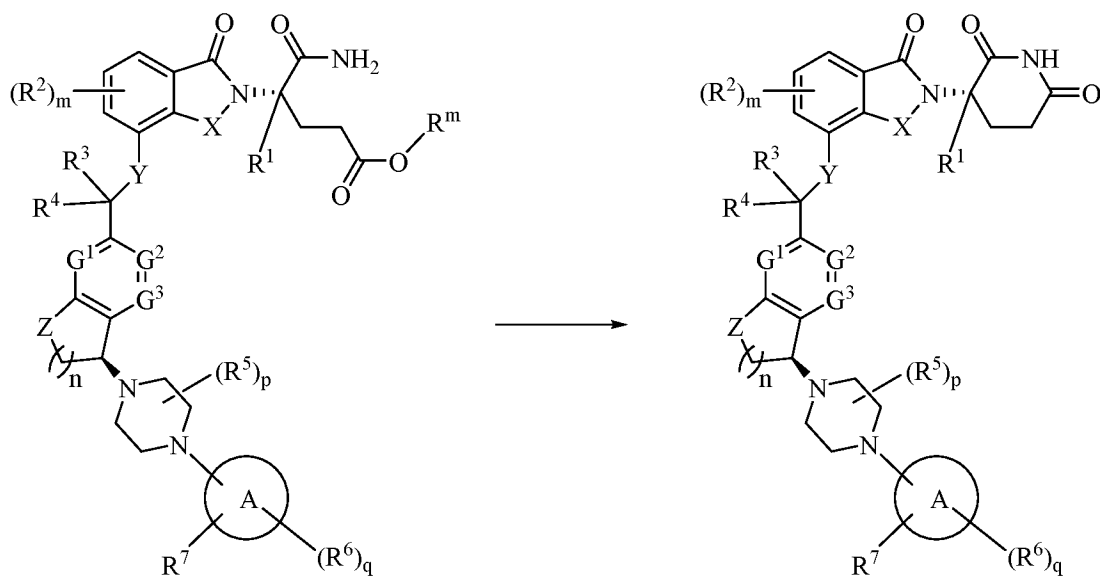
其中:

R^m 为 C_{1-6} 烷基; 优选地, R^m 为叔丁基;

- 5 环 A、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 、 R^2 、 R^5 至 R^7 、m、n、p 和 q 如通式(III-1)化合物所定义。

方案七

本公开的另一方面涉及一种制备通式(I-1-1)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括:



(IA-1-1)

(I-1-1)

10 通式(IA-1-1)所示的的化合物或其盐在酸性条件下发生分子内关环反应得到通式(I-1-1)所示的的化合物或其可药用的盐,

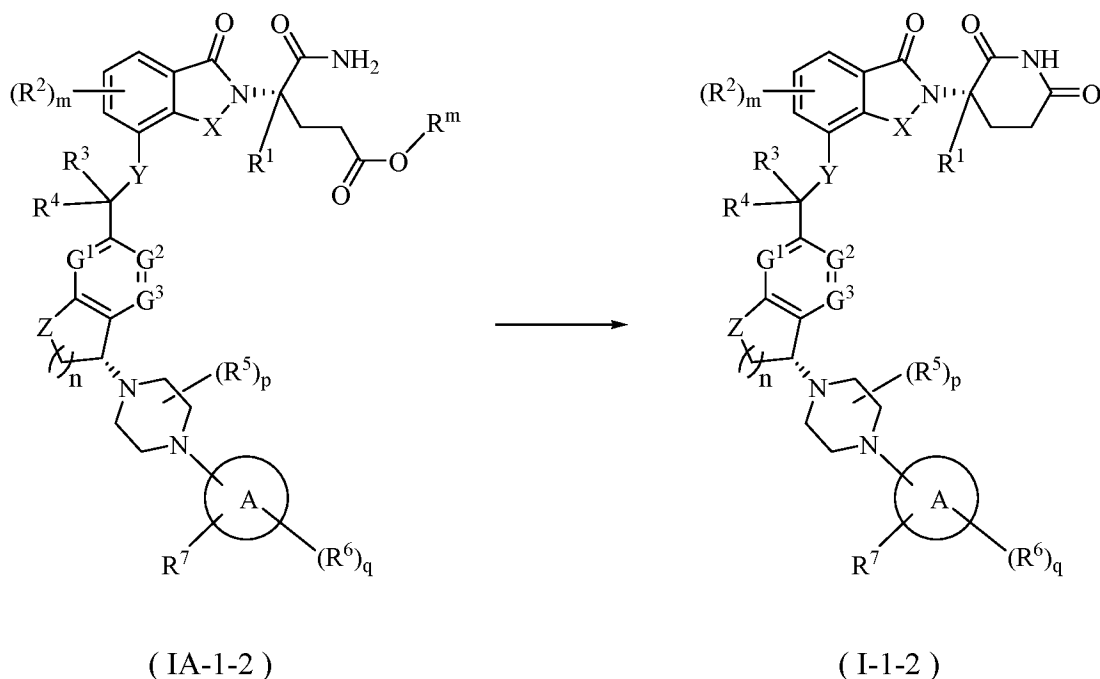
其中:

R^m 为 C_{1-6} 烷基; 优选地, R^m 为叔丁基;

- 15 环 A、X、Y、Z、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 至 R^7 、m、n、p 和 q 如通式(I-1-1)中所定义。

方案八

本公开的另一方面涉及一种制备通式(I-1-2)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括:



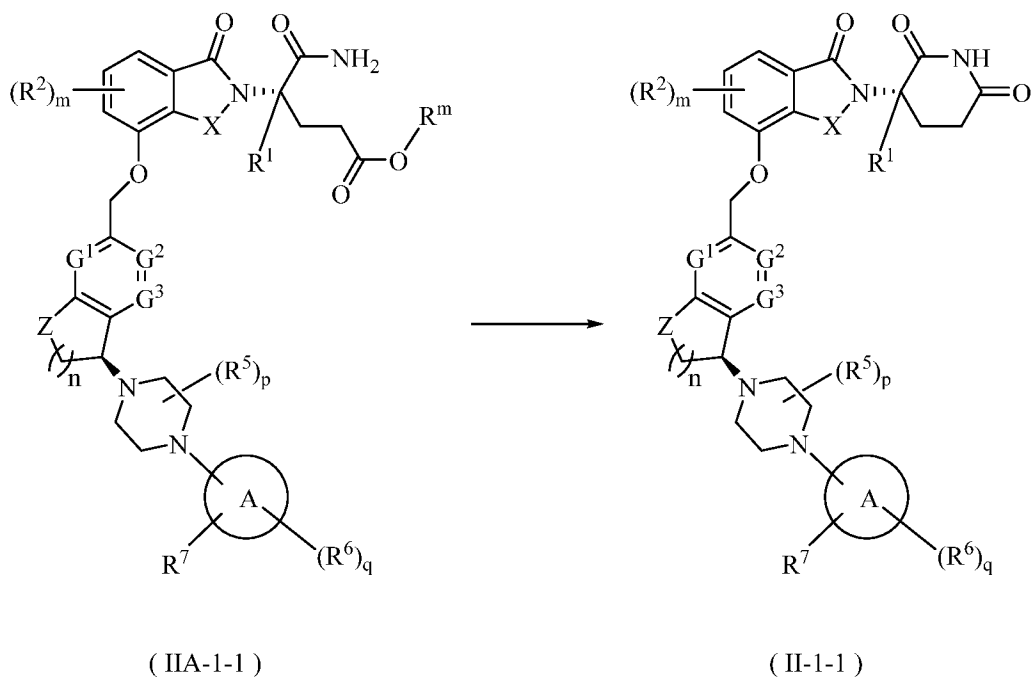
通式(IA-1-2)所示的化合物或其盐在酸性条件下发生分子内关环反应得到通式(I-1-2)所示的化合物或其可药用的盐，

其中：

- 5 R^m 为 C_{1-6} 烷基；优选地， R^m 为叔丁基；
环 A、X、Y、Z、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 至 R^7 、m、n、p 和 q 如通式(I-1-2)中所定义。

方案九

- 10 本公开的另一方面涉及一种制备通式(II-1-1)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



通式(IIA-1-1)所示的化合物或其盐在酸性条件下发生分子内关环反应,得到通式(II-1-1)所示的化合物或其可药用的盐,

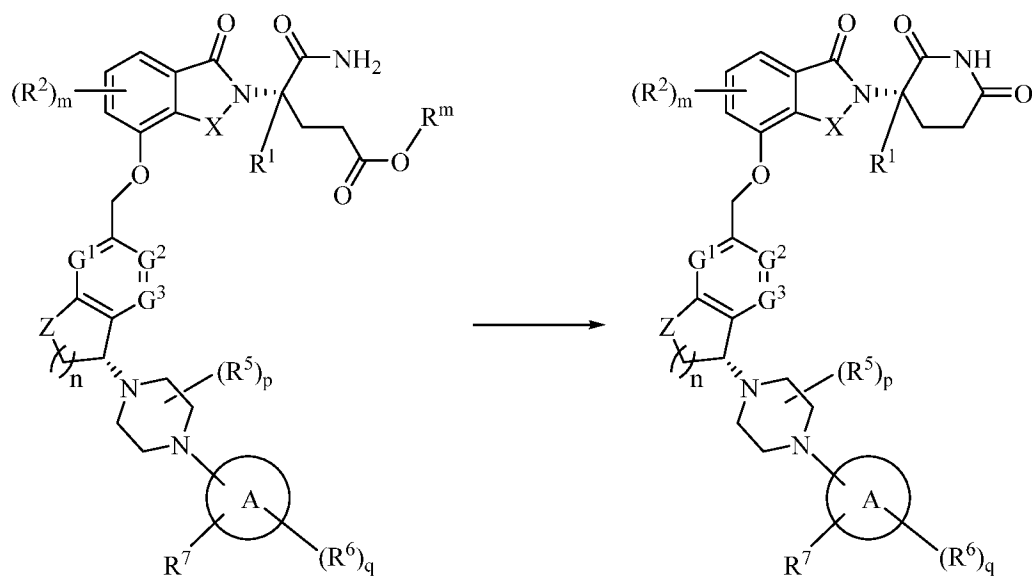
其中:

R^m 为 C_{1-6} 烷基; 优选地, R^m 为叔丁基;

- 5 环 A、X、Z、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 、 R^2 、 R^5 至 R^7 、m、n、p 和 q 如通式(II-1-1)化合物所定义。

方案十

本公开的另一方面涉及一种制备通式(II-1-2)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括:



(IIA-1-2)

(II-1-2)

10 通式(IIA-1-2)所示的化合物或其盐在酸性条件下发生分子内关环反应,得到通式(II-1-2)所示的化合物或其可药用的盐,

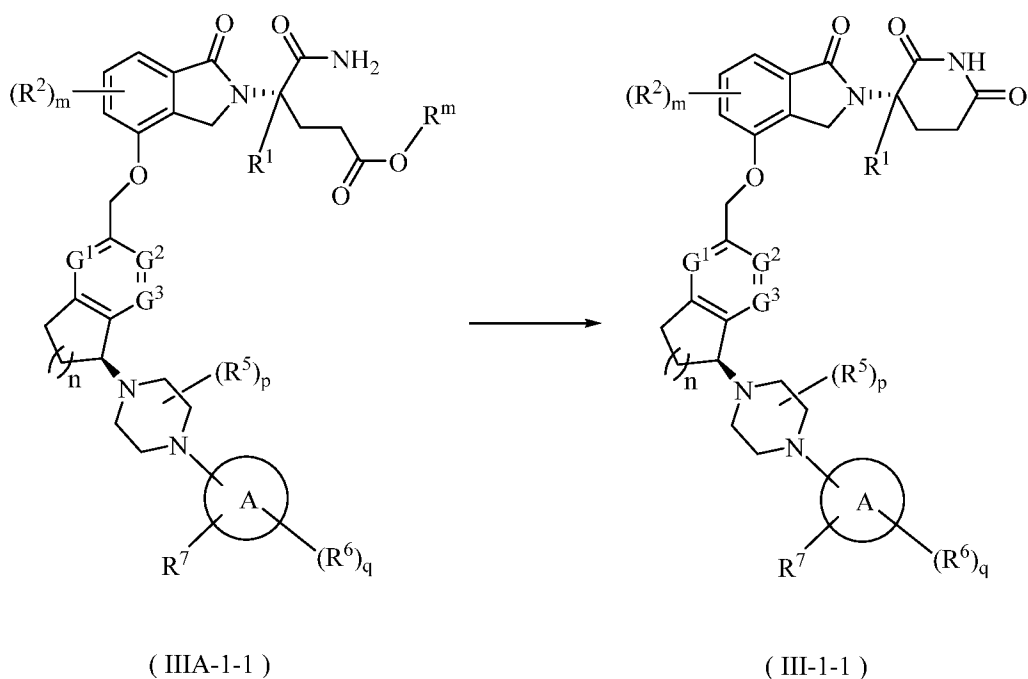
其中:

R^m 为 C_{1-6} 烷基; 优选地, R^m 为叔丁基;

- 15 环 A、X、Z、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 、 R^2 、 R^5 至 R^7 、m、n、p 和 q 如通式(II-1-2)化合物所定义。

方案十一

本公开的另一方面涉及一种制备通式(III-1-1)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括:



通式(IIIA-1-1)所示的化合物或其盐在酸性条件下发生分子内关环反应, 得到通式(III-1-1)所示的化合物或其可药用的盐,

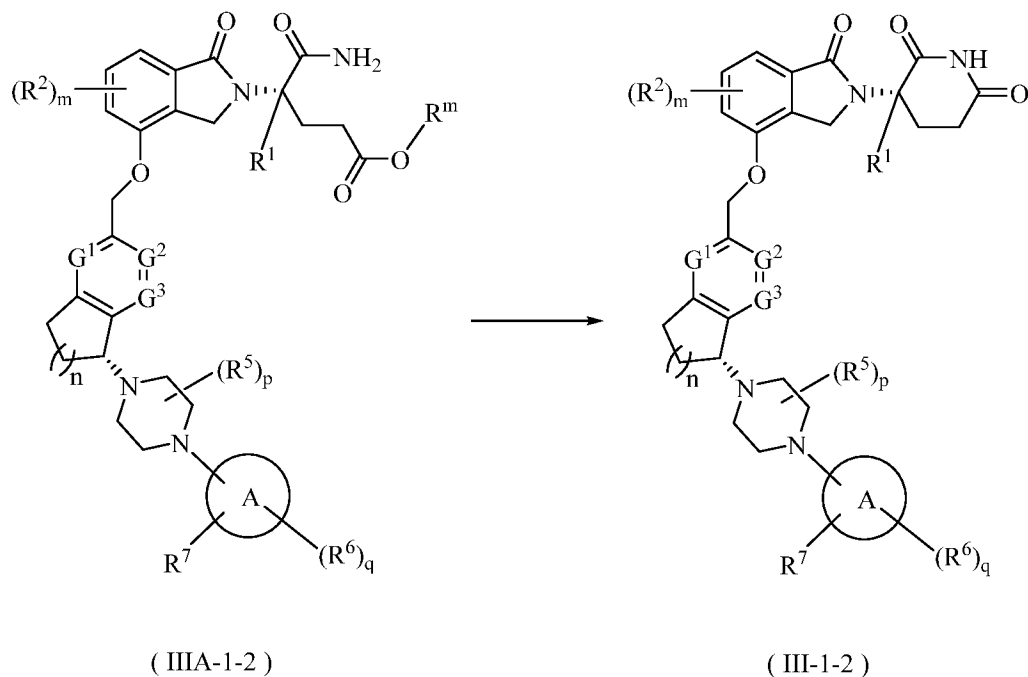
其中:

5 R^m 为 C_{1-6} 烷基; 优选地, R^m 为叔丁基;

环 A、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 、 R^2 、 R^5 至 R^7 、 m 、 n 、 p 和 q 如通式(III-1-1)化合物所定义。

方案十二

10 本公开的另一方面涉及一种制备通式(III-1-2)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括:



通式(IIIA-1-2)所示的的化合物或其盐在酸性条件下发生分子内关环反应, 得到通式(III-1-2)所示的的化合物或其可药用的盐,

其中:

R^m 为 C_{1-6} 烷基; 优选地, R^m 为叔丁基;

- 5 环 A、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 、 R^2 、 R^5 至 R^7 、m、n、p 和 q 如通式(III-1-2)化合物所定义。

以上合成方案中提供酸性条件的试剂包括但不限于对甲苯磺酸、对甲苯磺酸一水合物、苯磺酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、硫酸、盐酸、硝酸和三氟乙酸; 优选为苯磺酸。

- 10 上述反应优选在溶剂中进行, 所用溶剂包括但不限于: 乙二醇二甲醚、醋酸、甲醇、乙醇、乙腈、正丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砷、1,4-二氧六环、水、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺及其混合物。

15 附图说明

图 1 显示实施例 2-1 化合物和 CC-92480 在 CB-17 SCID 小鼠体内对 NCI-H929 移植瘤的疗效数据。

图 2 显示实施例 2-1 化合物和 CC-92480 对 CB-17 SCID 小鼠体重的影响。

20 具体实施方式

以下结合实施例用于进一步描述本公开, 但这些实施例并非限制着本公开的范围。

实施例

- 25 化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪或 Bruker AVANCE NEO 500M, 测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO- d_6)、氘代氯仿($CDCl_3$)、氘代甲醇(CD_3OD), 内标为四甲基硅烷(TMS)。

- 30 MS 的测定用 Agilent 1200 /1290 DAD- 6110/6120 Quadrupole MS 液质联用仪 (生产商: Agilent, MS 型号: 6110/6120 Quadrupole MS)、waters ACQuity UPLC-QD/SQD(生产商: waters, MS 型号: waters ACQuity Qda Detector/waters SQ Detector)、THERMO Ultimate 3000-Q Exactive (生产商: THERMO, MS 型号: THERMO Q Exactive)。

高效液相色谱法 (HPLC) 分析使用 Agilent HPLC 1200DAD、Agilent HPLC 1200VWD 和 Waters HPLC e2695-2489 高效液相色谱仪。

- 35 手性 HPLC 分析测定使用 Agilent 1260 DAD 高效液相色谱仪。

高效液相制备使用 Waters 2545-2767、Waters 2767-SQ Detecor2、Shimadzu LC-20AP 和 Gilson GX-281 制备型色谱仪。

手性制备使用 Shimadzu LC-20AP 制备型色谱仪。

CombiFlash 快速制备仪使用 Combiflash Rf200 (TELEDYNE ISCO)。

- 5 薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，薄层色谱法 (TLC) 使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm 至 0.2 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm 至 0.5 mm。

硅胶柱色谱法一般使用烟台黄海硅胶 200 至 300 目硅胶为载体。

激酶平均抑制率及 IC₅₀ 值的测定用 NovoStar 酶标仪(德国 BMG 公司)。

- 10 本公开的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买自 ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, J&K, 韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)、上海毕得医药，达瑞化学品等公司。

实施例若无特殊说明，反应均能够在氩气氛或氮气气氛下进行。

氩气氛或氮气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

- 15 氢气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

加压氢化反应使用 Parr 3916EKX 型氢化仪和清蓝 QL-500 型氢气发生器或 HC2-SS 型氢化仪。

氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作 3 次。

微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

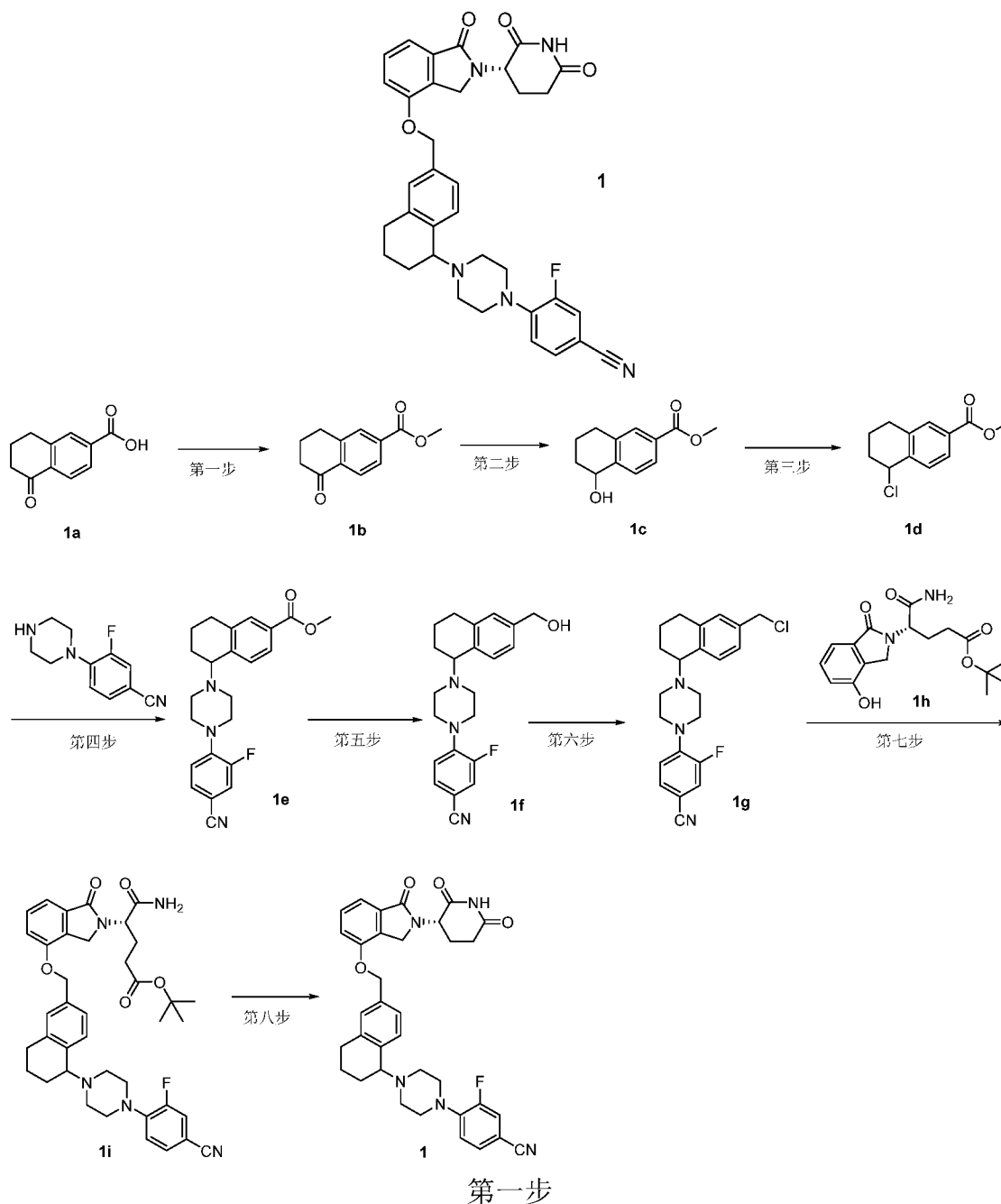
- 20 实施例若无特殊说明，溶液是指水溶液。

实施例若无特殊说明，反应的温度为室温，为 20℃ 至 30℃。

- 25 实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC)，反应所使用的展开剂，纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括：A：二氯甲烷/甲醇体系；B：正己烷/乙酸乙酯体系。溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

实施例 1

4-(4-(6-(((2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-4-基)氧基)甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)哌嗪-1-基)-3-氟苯腈 **1**



5-氧代-5,6,7,8-四氢喹-2-羧酸甲酯 **1b**

- 5 将 5-氧代-5,6,7,8-四氢喹-2-羧酸 **1a** (1.0 g, 5.26 mmol, 上海毕得医药)溶解在 100 mL 甲醇中, 冰浴下滴加浓硫酸(0.6 mL, 11.0 mmol), 加毕, 将反应液加热至 60℃ 搅拌过夜。减压浓缩除去大部分甲醇, 加水(200 mL)稀释, 然后用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩, 抽干得到粗品标题化合物 **1b** (1.0 g, 产率: 96%)。

10 MS m/z (ESI): 205.2 [M+1]。

第二步

5-羟基-5,6,7,8-四氢喹-2-羧酸甲酯 **1c**

将化合物 **1b** (1.0 g, 4.90 mmol)溶解在无水乙醇(20 mL)中, 冰浴下分批加入硼

氢化钾(530 mg, 9.82 mmol), 反应自然升至室温, 搅拌 4 小时。反应液浓缩, 加水(100 mL)稀释, 然后用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩, 残留物经过柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **1c** (1.0 g, 产率: 99%)。

5 MS m/z (ESI): 207.2 [M+1]。

第三步

5-氯-5,6,7,8-四氢萘-2-羧酸甲酯 **1d**

将化合物 **1c** (1.0 g, 4.85 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL), 冰浴下滴加氯化亚砷(0.6 mL, 8.27 mmol), 反应在冰浴下继续搅拌 2 小时。滴加冰水(100 mL)淬灭反应, 然后用二氯甲烷(100 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(100 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩, 残留物经过柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **1d** (540 mg, 产率: 50%)。

第四步

5-(4-(4-氰基-2-氟苯基)哌嗪-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-羧酸甲酯 **1e**

15 将化合物 **1d** (520 mg, 2.31 mmol), 3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯腈(720 mg, 3.51 mmol, 上海毕得医药)溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(2 mL, 12.1 mmol), 四丁基溴化铵(746 mg, 2.31 mmol), 反应升温至 50℃搅拌 48 小时。将反应液冷却至室温, 加水(100 mL)稀释, 然后用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(100 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩, 残留物经过柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **1e** (820 mg, 产率: 90%)。

20 MS m/z (ESI): 394.2 [M+1]。

第五步

3-氟-4-(4-(6-(羟甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)哌嗪-1-基)苯腈 **1f**

25 将化合物 **1e** (500 mg, 1.27 mmol)溶解于 22 mL 四氢呋喃和甲醇的混合溶液中 (V/V=10:1), 冰浴下加入硼氢化锂(275 mg, 12.62 mmol), 反应升至室温搅拌过夜。反应液加水(50 mL)淬灭, 然后用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩, 残留物经过柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **1f** (340 mg, 产率: 73%)。

MS m/z (ESI): 366.2 [M+1]。

30

第六步

4-(4-(6-(氯甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)哌嗪-1-基)-3-氟苯腈 **1g**

35 将化合物 **1f** (50 mg, 0.137 mmol)溶解于二氯甲烷(2 mL), 冰浴下滴加氯化亚砷(0.1 mL, 1.38 mmol), 反应缓慢升至室温, 搅拌 2 小时。加入冰水(20 mL)淬灭反应, 用二氯甲烷(20 mL×3)萃取。合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL), 干燥, 过滤。滤液减压浓缩, 残留物经过柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **1g** (50 mg, 产率: 95%)。

MS m/z (ESI): 384.2 $[M+1]$ 。

第七步

(4S)-5-氨基-4-(4-((5-(4-(4-氰基-2-氟苯基)哌嗪-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯 **1i**

- 5 将化合物 **1g** (50 mg, 0.130 mmol), (S)-5-氨基-4-(4-羟基-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯 **1h** (46 mg, 0.137 mmol, 采用“Journal of Medicinal Chemistry, 2020, 63 (13), 6648-6676”公开的方法制备而得)溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL), 加入无水碳酸钾(72 mg, 0.521 mmol), 四丁基溴化铵(42 mg, 0.130 mmol), 反应加热至 60℃ 搅拌 4 小时。反应液加水(20 mL)稀释, 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩, 残留物经过柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **1i** (85 mg, 产率: 95%)。

MS m/z (ESI): 682.3 $[M+1]$ 。

第八步

- 15 4-(4-(6-(((2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)哌嗪-1-基)-3-氟苯腈 **1**

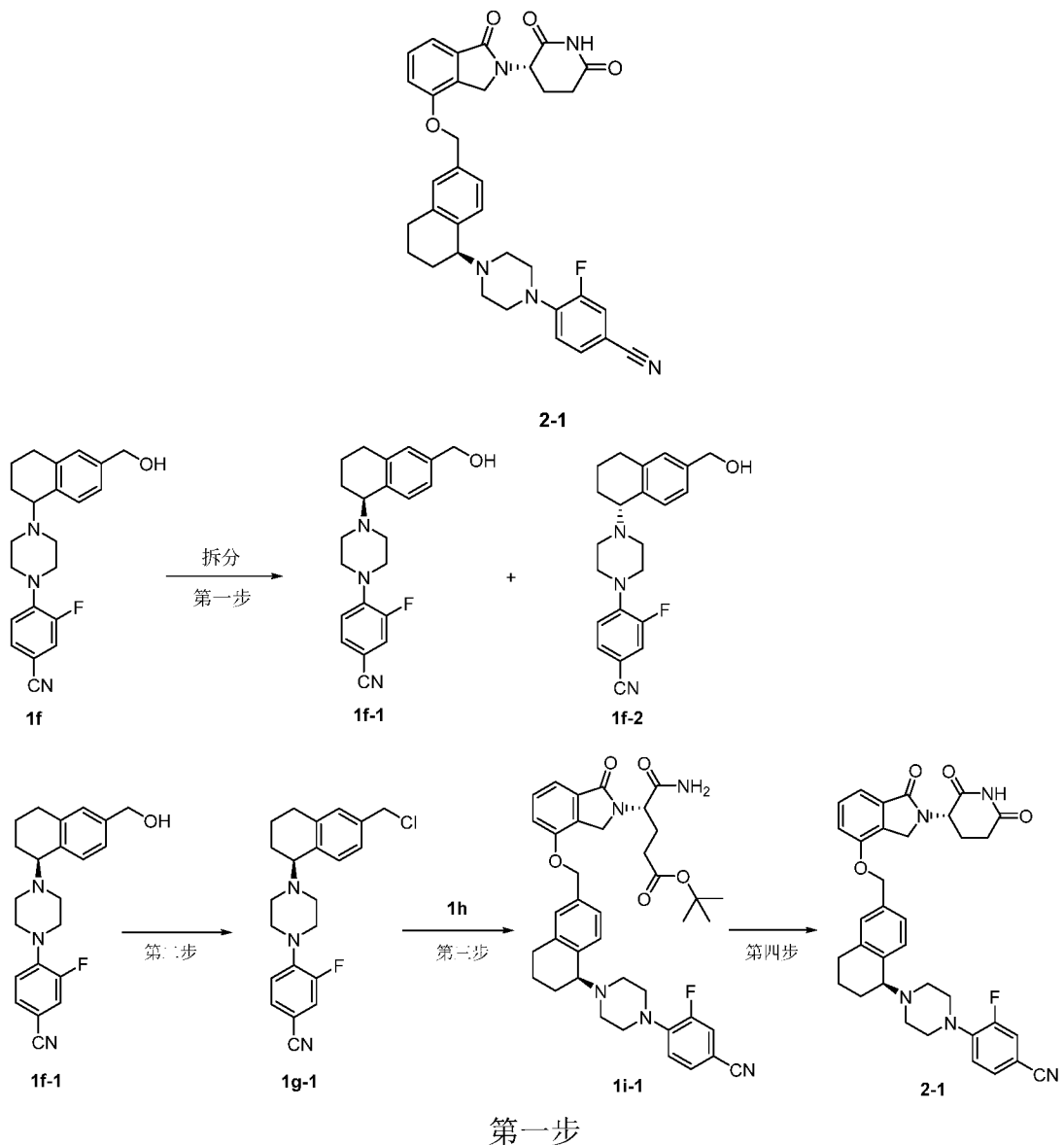
将化合物 **1i** (90 mg, 0.132 mmol)溶解于乙腈(12 mL), 加入苯磺酸(63 mg, 0.396 mmol), 反应加热至 85℃ 搅拌过夜。反应液减压浓缩, 所得残余物经高效液相制备 (Gilson GX-281, 流动相: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 45%-55%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **1** (45 mg, 产率: 56%)。

- 20 MS m/z (ESI): 608.2 $[M+1]$ 。

- ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.0 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.13 (t, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.12 (dd, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 3.93-3.80 (m, 1H), 3.38-3.10 (m, 4H), 2.99-2.85 (m, 1H), 2.81-2.54 (m, 7H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.03-1.87 (m, 3H), 1.74-1.57 (m, 2H)。

实施例 2-1

4-(4-((S)-6-(((2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)哌嗪-1-基)-3-氟苯腈 **2-1**



(S)-3-氟-4-(4-(6-(羟甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)哌嗪-1-基)苯腈 **1f-1**

5 (R)-3-氟-4-(4-(6-(羟甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)哌嗪-1-基)苯腈 **1f-2**

将化合物 **1f** (2.0 g)经手性拆分(分离条件: Shimadzu LC-20AP, 色谱柱: CHIRALPAK AY (20×250 mM), 流动相: 正己烷/10 mmol/L 氨(NH₃)的乙醇溶液= 70/30(v/v)), 流速 20 mL/min)得到标题化合物 **1f-1** (730 mg)和 **1f-2** (830 mg)。

化合物 **1f-2**:

10 MS m/z (ESI): 366.2 [M+1]。

手性 HPLC 分析方法: 保留时间 4.27 分钟(Agilent1260 DAD, 色谱柱: CHIRALPAK AY (4.6×150 mM), 5μm; 流动相: 正己烷/乙醇(含 0.1%二乙胺) = 70/30(v/v)), 流速 1 mL/min)。

化合物 **1f-1**:

15 MS m/z (ESI): 366.2 [M+1]。

手性 HPLC 分析方法：保留时间 5.43 分钟(Agilent1260 DAD，色谱柱：CHIRALPAK AY (4.6×150 mM)，5μm；流动相：正己烷/乙醇(含 0.1%二乙胺) = 70/30(v/v))，流速 1 mL/min)。

第二步

5 (S)-4-(4-(6-(氯甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)哌嗪-1-基)-3-氟苯腈 **1g-1**

将化合物 **1f-1** (730 mg, 2.0 mmol)溶解于二氯甲烷(10 mL)，冰浴下滴加氯化亚砷(1.31 g, 11.03 mmol)，反应缓慢升至室温，搅拌 4 小时。加入冰水(20 mL)淬灭反应，用二氯甲烷(50 mL×3)萃取。合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL×2)，干燥，过滤。滤液减压浓缩，残留物经过柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **1g-1** (760 mg, 产率：99%)。

MS m/z (ESI): 384.2 [M+1]。

第三步

(S)-5-氨基-4-(4-(((S)-5-(4-(4-氰基-2-氟苯基)哌嗪-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)甲氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯 **1i-1**

15 将化合物 **1g-1** (730 mg, 1.90 mmol)，化合物 **1h** (640 mg, 1.91 mmol)溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)，加入无水碳酸钾(790 mg, 5.72 mmol)，四丁基溴化铵(620 mg, 1.92 mmol)，反应加热至 40℃搅拌 6 小时。反应液加水(20 mL)稀释，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩，残留物经过柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **1i-1** (930 mg, 产率：72%)。

MS m/z (ESI): 682.3 [M+1]。

第四步

4-(4-((S)-6-(((2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3 基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)哌嗪-1-基)-3-氟苯腈 **2-1**

25 将化合物 **1i-1** (930 mg, 1.36 mmol)溶解于乙腈(15 mL)，加入苯磺酸(650 mg, 4.11 mmol)，反应加热至 85℃搅拌过夜。反应液减压浓缩，所得残余物经高效液相制备(Gilson GX-281，流动相：10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈，乙腈的梯度：45%-55%，流速：30 mL/min)得到标题化合物 **2-1** (510 mg, 产率：62%)。

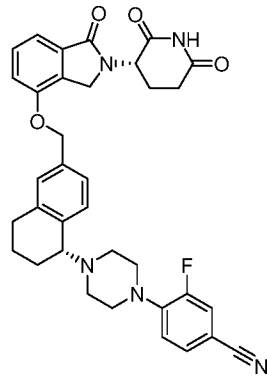
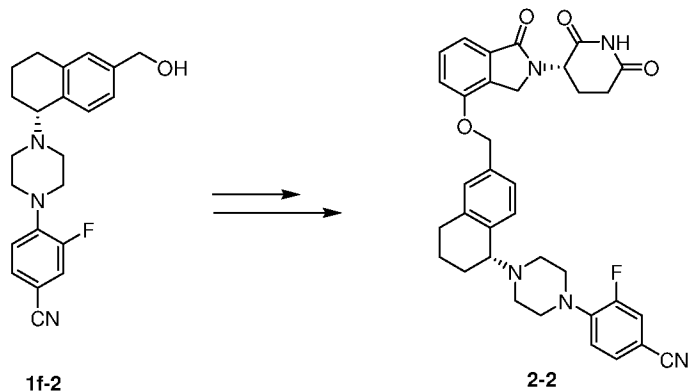
MS m/z (ESI): 608.2 [M+1]。

30 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.98 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.14 (t, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.12 (dd, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.93-3.80 (m, 1H), 3.28-3.12 (m, 4H), 2.99-2.85 (m, 1H), 2.82-2.54 (m, 7H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.05-1.87 (m, 3H), 1.78-1.58 (m, 2H)。

35

实施例 2-2

4-(4-((*R*)-6-(((2-((*S*)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)哌嗪-1-基)-3-氟苯腈 **2-2**

**2-2****1f-2****2-2**

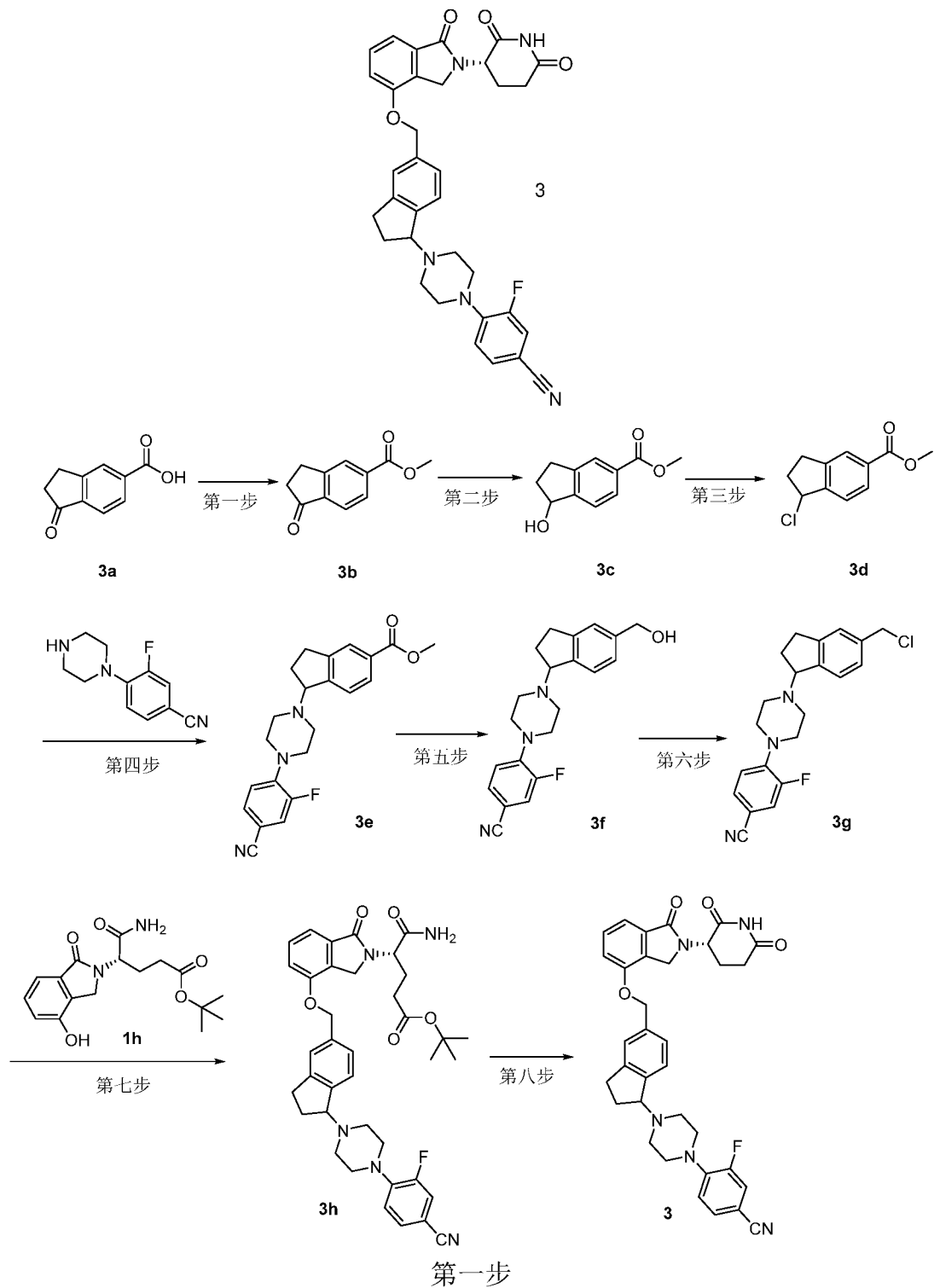
- 5 按照实施例 **2-1** 的合成路线, 将化合物 **1f-1** 替换为化合物 **1f-2** (830 mg), 得到标题化合物 **2-2** (640 mg)。

MS *m/z* (ESI): 608.2 [*M*+1]。

- ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.98 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.14 (t, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.12 (dd, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.93-3.80 (m, 1H), 3.28-3.12 (m, 4H), 2.99-2.85 (m, 1H), 2.81-2.54 (m, 7H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.05-1.87 (m, 3H), 1.75-1.57 (m, 2H)。

实施例 3

- 15 4-(4-(5-(((2-((*S*)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-2,3-二氢-1*H*-茚-1-基)哌嗪-1-基)-3-氟苯腈 **3**



- 5 将化合物 1-氧代-2,3-二氢-1H-茚-5-羧酸 **3a** (1.0 g, 5.68 mmol, 上海皓鸿生物医药科技有限公司)溶解在 100 mL 甲醇中,冰浴下滴加浓硫酸(0.7 mL, 12.9 mmol, 98%质量百分比),加毕,将反应加热至 60℃搅拌过夜。减压浓缩除去大部分甲醇,加水(200 mL)稀释,然后用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液(100 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,真空干燥,得到粗品

标题化合物 **3b** (1.05 g, 产率: 97 %)。

MS m/z (ESI): 191.1 [M+1]。

第二步

1-羟基-2,3-二氢-1*H*-茛-5-羧酸甲酯 **3c**

5 将化合物 **3b** (1.05g, 5.5 mmol)溶解在甲醇(20 mL)中, 冰浴下分批加入硼氢化钾(800 mg, 14.3 mmol), 自然升至室温, 反应 4 小时。反应液浓缩, 加水(100 mL)稀释, 然后用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经过柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **3c** (1.0 g, 产率: 99%)。

10 MS m/z (ESI): 193.1 [M+1]。

第三步

1-氯-2,3-二氢-1*H*-茛-5-羧酸甲酯 **3d**

将化合物 **3c** (2.0 g, 10.4 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL), 冰浴下滴入氯化亚砷(1.5 mL, 20.7 mmol), 冰浴下反应 2 小时。反应液滴加冰水(100 mL)淬灭, 然后用二氯
15 甲烷(100 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(100 mL), 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经过柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **3d** (1.0 g, 产率: 46%)。

第四步

1-(4-(4-氟基-2-氟苯基)哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1*H*-茛-5-羧酸甲酯 **3e**

20 将化合物 **3d** (1.0 g, 4.7 mmol), 3-氟-4-哌嗪基苯腈(1.02 g, 4.9 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(4 mL, 24.2 mmol), 四丁基溴化铵(155 mg, 0.48 mmol), 升温至 50℃反应 3 小时。降至室温, 反应液加水(100 mL)稀释, 然后用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(100 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩, 残留物经过柱色谱法以洗脱剂体系
25 B 纯化得到标题化合物 **3e** (500 mg, 产率: 28%)。

MS m/z (ESI): 380.1 [M+1]。

第五步

3-氟-4-(4-(5-(羟甲基)-2,3-二氢-1*H*-茛-1-基)哌嗪-1-基)苯腈 **3f**

将化合物 **3e** (500 mg, 1.32 mmol)溶解于 11 mL 四氢呋喃和甲醇的混合溶液中
30 (V/V=10/1), 冰浴下加入硼氢化锂(140 mg, 6.4 mmol), 反应升至室温搅拌 12 小时。反应液加水(50 mL)淬灭, 然后用乙酸乙酯 (50 mL×2)萃取。有机相合并, 用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经过柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **3f** (210 mg, 产率: 43%)。

MS m/z (ESI): 352.2 [M+1]。

35

第六步

4-(4-(5-(氯甲基)-2,3-二氢-1*H*-茛-1-基)哌嗪-1-基)-3-氟苯腈 **3g**

将化合物 **3f** (80 mg, 0.228 mmol) 溶解于二氯甲烷(2 mL), 冰浴下滴入氯化亚砷(0.1 mL, 1.38 mmol), 缓慢升至室温, 反应 2 小时。反应液用冰水(20 mL)淬灭, 然后用二氯甲烷(20 mL×2)萃取。合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL), 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经过柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **3g** (76 mg, 产率: 90%)。

MS m/z (ESI): 370.1 [M+1]。

第七步

(4S)-5-氨基-4-(4-((1-(4-(4-氰基-2-氟苯基)哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-5-基)甲氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯 **3h**

10 将化合物 **3g** (76 mg, 0.205 mmol), 化合物 **1h** (70 mg, 0.209 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(1 mL), 加入无水碳酸钾(57 mg, 0.412 mmol), 四丁基溴化铵(66 mg, 0.205 mmol), 加热至 60°C 反应 4 小时。反应液加水(20 mL)稀释, 用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取。合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL), 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物经过柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **3h** (102 mg, 15 产率: 74%)。

MS m/z (ESI): 668.3 [M+1]。

第八步

4-(4-(5-(((2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌嗪-1-基)-3-氟苯腈 **3**

20 将化合物 **3h** (100 mg, 0.150 mmol) 溶解于乙腈(10 mL), 加入苯磺酸(72 mg, 0.455 mmol), 加热至 85°C 反应过夜。反应液减压浓缩, 所得残余物经高效液相制备(Gilson GX-281, 流动相: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 45%-63%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **3** (67 mg, 产率: 75%)。

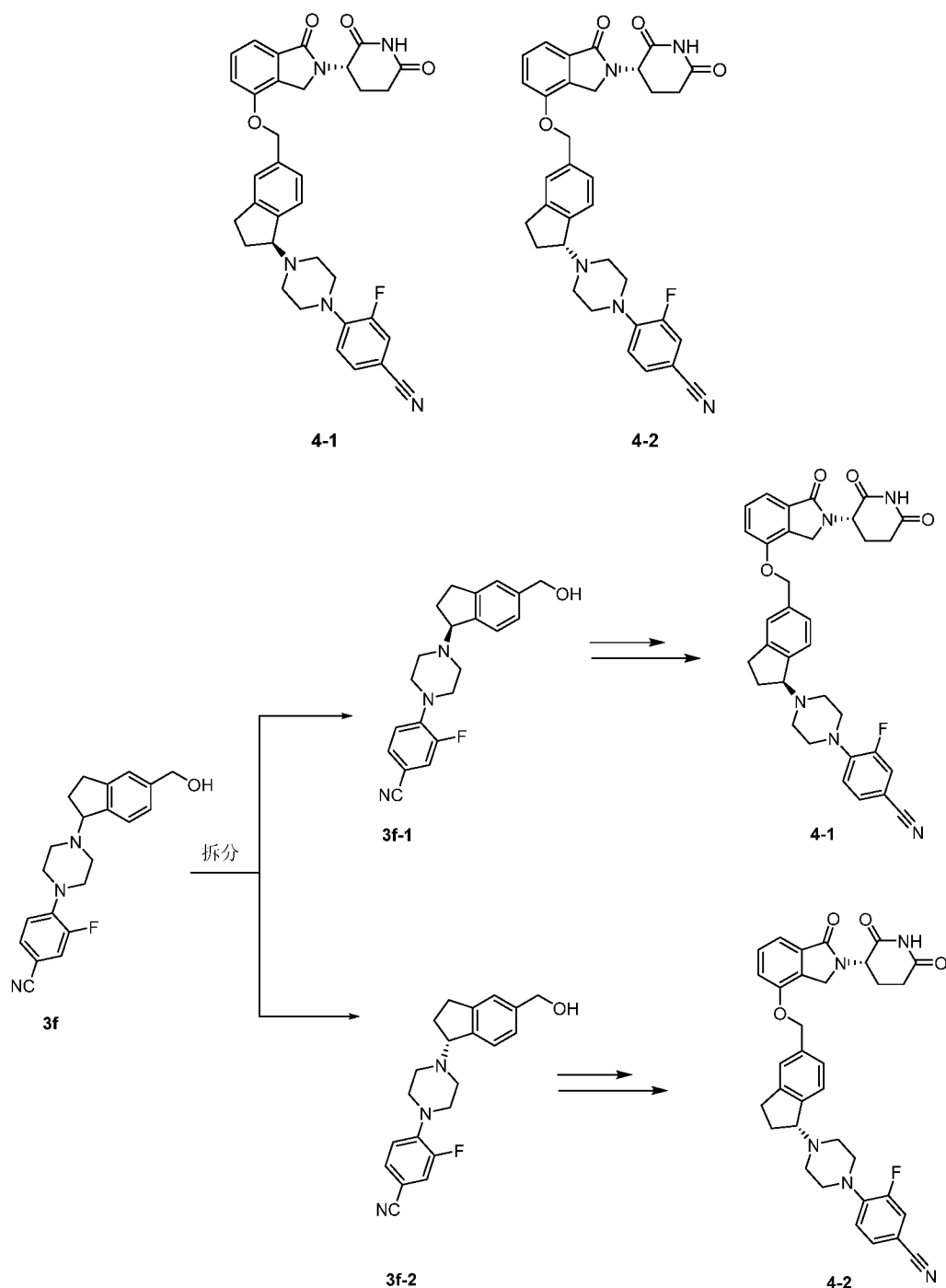
MS m/z (ESI): 594.2 [M+1]。

25 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.99 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.39-7.30 (m, 5H), 7.12 (t, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.12 (dd, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.25-3.10 (m, 4H), 3.00-2.86 (m, 2H), 2.84-2.73 (m, 1H), 2.70-2.53 (m, 4H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.15-1.92 (m, 4H)。

30 实施例 4-1, 4-2

4-(4-((S)-5-(((2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4 基)氧基)甲基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌嗪-1-基)-3-氟苯腈 **4-1**

4-(4-((R)-5-(((2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4 基)氧基)甲基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌嗪-1-基)-3-氟苯腈 **4-2**



拆分:

- 将化合物 **3f** (180 mg)经手性拆分(分离条件: Shimadzu LC-20AP, 色谱柱: CHIRALPAK OJ (20×250 mM), 流动相: 正己烷/ 10 mmol/L 氨(NH₃)的乙醇溶液= 70/30(v/v)), 流速 20 mL/min)得到化合物 **3f-1** (70 mg)和化合物 **3f-2** (80 mg)。

化合物 **3f-1**:

MS m/z (ESI): 352.2 [M+1]。

手性 HPLC 分析方法：保留时间 3.90 分钟(Agilent1260 DAD，色谱柱：CHIRALPAK OJ (4.6×150 mM)，5 μ m；流动相：正己烷/乙醇(含 0.1%二乙胺) = 60/40(v/v))，流速 1 mL/min)。

化合物 **3f-2**：

5 MS m/z (ESI): 352.2 [M+1]。

手性 HPLC 分析方法：保留时间 4.68 分钟(Agilent1260 DAD，色谱柱：CHIRALPAK OJ (4.6×150 mM)，5 μ m；流动相：正己烷/乙醇(含 0.1%二乙胺) = 60/40(v/v))，流速 1 mL/min)。

后续按照化合物 **3** 的合成路线，将 **3f** 替换为化合物 **3f-1** (70 mg)，得到化合物
10 **4-1** (59 mg)。

后续按照化合物 **3** 的合成路线，将 **3f** 替换为化合物 **3f-2** (80 mg)，得到化合物 **4-2** (63 mg)。

化合物 **4-1** (59 mg)：

MS m/z (ESI): 594.2 [M+1]。

15 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.99 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.42-7.27 (m, 5H), 7.12 (t, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.12 (dd, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.25-3.10 (m, 4H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.72-2.53 (m, 4H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.15-1.90 (m, 4H)。

化合物 **4-2** (63 mg)：

20 MS m/z (ESI): 594.2 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.98 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.40-7.30 (m, 5H), 7.12 (t, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.12 (dd, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.25-3.10 (m, 4H), 2.98-2.86 (m, 2H), 2.84-2.73 (m, 1H), 2.70-2.53 (m, 4H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.13-1.92 (m, 4H)。

25

生物学评价

以下结合测试例进一步描述解释本公开，但这些测试例并非意味着限制本公开的范围。

30 测试例 1 NCI-H929 增殖实验生物学评价

以下方法用来测定本公开化合物对 NCI-H929 细胞增殖的抑制活性。实验方法简述如下：

NCI-H929 细胞 (ATCC, CRL-9068) 用完全培养基 (即含有 10%胎牛血清 (Corning, 35-076-CV) 和 0.05 mM 的 2-巯基乙醇 (Sigma, M3148) 的 RPMI1640
35 培养基 (Hyclone, SH30809.01)) 进行培养。实验第一天，使用完全培养基将 H929 细胞以 6000 个细胞/孔的密度种于 96 孔板，每孔 100 μ L 细胞悬液，同时每孔加入 10 μ L 用完全培养基配制的梯度稀释的待测化合物，化合物首先溶解于 DMSO 中，

起始浓度为 10 mM, 进行 5 倍浓度梯度连续稀释, 共 9 个浓度点, 空白对照为 100% DMSO。再取 5 μ L 溶于 DMSO 的化合物加入到 95 μ L 的完全培养基中, 即化合物用完全培养基稀释 20 倍。最终取 10 μ L 每孔的稀释于完全培养基中的化合物加入到细胞悬液中, 即化合物终浓度为从 50 μ M 开始的进行 5 倍梯度稀释的 9 个浓度点, 设置含有 0.5% DMSO 的空白对照, 放置 37°C, 5% CO₂ 细胞培养箱孵育 5 天。第六天, 取出 96 孔细胞培养板, 每孔加入 50 μ L CellTiter-Glo[®] 发光细胞活性检测试剂 (Promega, G7573), 室温放置 10 分钟后, 使用多功能微孔板酶标仪 (PerkinElmer, EnVision2015) 读取发光信号值, 用 Graphpad Prism 软件计算化合物抑制活性的 IC₅₀ 值见表 1。

表1 本公开化合物抑制NCI-H929细胞增殖的活性。

化合物	IC ₅₀ (nM)
实施例 1	0.3
实施例 2-1	0.17
实施例 2-2	1.48
实施例 3	0.07
实施例 4-1	0.02
实施例 4-2	0.31

结论: 本公开化合物具有很好的抑制NCI-H929细胞增殖的活性。

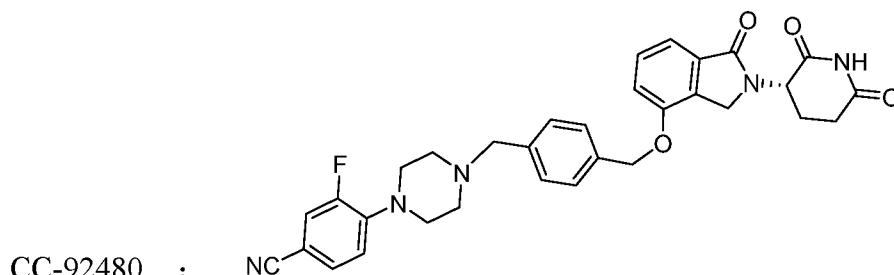
测试例2 药效试验

1 实验目的

评价实施例2-1化合物和CC-92480抑制人多发性骨髓瘤细胞NCI-H929 (来那度胺耐药株) 移植瘤在CB-17 SCID小鼠上的生长作用。

2 实验药品

实施例 2-1 化合物;



(参 照

WO2019014100A1 实施例 2 的方法合成);

二者均采用 5%DMSO+20%PEG400+70%(10%TPGS)+5%(1%HPMC K100LV) 配制。

3 实验方法和实验材料

3.1 实验动物和饲养条件

实验动物：CB-17 SCID雌性小鼠，购自北京维通利华实验动物有限公司（合格证编号：20170011006049，SCXK(沪)2017-0011），购入时体重约19g。

饲养条件：5只/笼饲养，12/12小时光/暗周期调节，温度 $23\pm 1^{\circ}\text{C}$ 恒温，湿度50至60%，自由进食进水。

5 3.2 动物分组

CB-17 SCID鼠适应性饲养后，分组如下：

分组	数量 (只)	给药方式
溶媒对照	8	5%DMSO+20%PEG400+70%(10%TPGS)+5%(1%HPMC K100LV) (i.g/qd)
CC-92480	8	0.1 mpk (i.g/qd)
CC-92480	8	1 mpk (i.g/qd)
实施例 2-1	8	0.1 mpk (i.g/qd)
实施例 2-1	8	0.3 mpk (i.g/qd)
实施例 2-1	8	1 mpk (i.g/qd)

注：qd为一天给药1次；i.g为灌胃给药。

3.3 实验方法：

将处于对数生长期的NCI-H929细胞 5×10^6 细胞/小鼠/100 μL （含50 μL 基质胶）接种于雌性CB-17 SCID小鼠右肋部皮下，经过11天，荷瘤小鼠肿瘤体积达到130 mm^3 左右时，将小鼠按照肿瘤体积和体重随机分为6组：溶媒对照组、CC-92480-0.1 mpk，CC-92480-1 mpk，实施例2-1-0.1 mpk，实施例2-1-0.3 mpk和实施例2-1-1 mpk，每组8只。分组当天设为D0，并开始每天一次灌胃给药，共给药14天，给药后第14天设为D14（表2）。每周两次用游标卡尺测量荷瘤小鼠肿瘤体积和用天平测量体重并记录数据。当肿瘤体积达到2000 mm^3 或多数肿瘤出现破溃或体重下降20%时，将荷瘤动物进行安乐死作为实验终点。

3.4 数据统计

所有数据使用 Excel 和 GraphPad Prism 5 软件进行作图及统计分析。

肿瘤体积（V）计算公式为： $V=1/2\times a\times b^2$ 其中 a、b 分别表示长、宽。

相对肿瘤增殖率 $T/C(\%)=(T-T_0)/(C-C_0)\times 100(\%)$ ，其中 T、C 为实验结束时治疗组和对照组的肿瘤体积； T_0 、 C_0 为实验开始时的肿瘤体积。

抑瘤率 $TGI(\%)=1-T/C(\%)$ ，当 $TGI(\%)$ 超过 100% 后，将不显示具体数值，只用 $>100\%$ 表示。

肿瘤消退($\%)=[(T_0-T)/T_0]\times 100(\%)$ 。

25 4 结果

实施例 2-1 化合物和 CC-92480 在 CB-17 SCID 小鼠体内对 NCI-H929 移植瘤的疗效数据见表 2 和图 1。

实施例 2-1 化合物和 CC-92480 对 CB-17 SCID 小鼠体重的影响见图 2。

表2 本公开化合物在CB-17 SCID小鼠体内对NCI-H929移植瘤的疗效

分组	给药	途径 剂量 (mpk)	平均肿瘤体积 (mm ³)				TGI (%) D14	p (vs 溶媒 对照)	剩余 动物 数/组
			D0	SEM	D14	SEM			
溶媒对照	qd/14d	i.g, 0	125.5	16.4	2104.8	149.8	/	/	8/8
CC-92480	qd/14d	i.g, 0.1	126.1	18.8	1375.2	107.4	37	<0.01	7/8
CC-92480	qd/14d	i.g, 1	124.0	16.4	297.2	46.6	91	<0.001	8/8
实施例 2-1	qd/14d	i.g, 0.1	124.2	16.9	643.2	131.1	74	<0.001	8/8
实施例 2-1	qd/14d	i.g, 0.3	126.5	16.9	311.2	38.4	91	<0.001	8/8
实施例 2-1	qd/14d	i.g, 1	126.0	16.6	119.1	12.7	>100 (肿瘤消 退%: 5%)	<0.001	8/8

注：qd为一天给药1次；d为天；i.g为灌胃给药；SEM为标准误。

5 结论

实施例2-1化合物在肿瘤细胞移植11天后开始给药，每天一次，给药14天后，
5 低剂量0.1 mpk组抑瘤率为74%，中剂量0.3 mpk组抑瘤率为91%，高剂量1 mpk组肿瘤体积消退，消退率为5%，且给药对小鼠体重没有影响。相同条件下，CC-92480的低剂量0.1 mpk组抑瘤率为37%，高剂量1 mpk组抑瘤率为91%，肿瘤未消退。

测试例3 药代动力学评价

10 1 概述

以比格犬为受试动物，应用LC/MS/MS法测定了比格犬灌胃给予实施例2-1化合物和CC-92480后不同时刻血浆中的药物浓度。研究本公开化合物在比格犬体内的药代动力学行为，评价其药动学特征。

2 试验方案

15 2.1 试验药品

实施例2-1化合物和CC-92480。

2.2 试验动物

实施例2-1化合物用比格犬4只，雌雄各半，平均分成2组，CC-92480用比格犬3只，雄性，均由上海美迪西生物医药股份有限公司提供。

20 2.3 药物配制

称取实施例2-1化合物，加5%DMSO、30%PG和30%PEG400使其溶解，然后加入35%生理盐水配制。

称取CC-92480，加5%DMSO、30%PG和30%PEG400使其溶解，然后加入35%生理盐水配制。

25 2.4 给药

禁食过夜后灌胃给药，实施例2-1化合物和CC-92480的给药剂量均为2 mg/kg，

给药体积均为5 mL/kg。

3 操作

灌胃给药实施例2-1化合物和CC-92480，于给药前及给药后0.25h、0.5h、1h、2h、4h、6h、8h、12h、24h采血1 mL，置EDTA-K2抗凝试管中，10000 rpm离心5分钟（4°C），1h内分离血浆，-80°C保存。给药后3h进食。采血至离心过程在冰浴条件下操作。

测定不同浓度的药物给药后比格犬血浆中的待测化合物含量：取给药后各时刻的比格犬血浆20 μ L，加入内标溶液（实施例2-1化合物的内标溶液为甲苯磺丁脲100 ng/mL，CC-92480的内标溶液为喜树碱100 ng/mL）和甲醇400 μ L，涡旋混合1min，离心10min（18000g）。将200 μ L上清液转移至96孔板。血浆样品取上清液1 μ L进行LC/MS/MS分析。

4 药代动力学参数结果

本公开化合物的药代动力学参数如下表3所示。

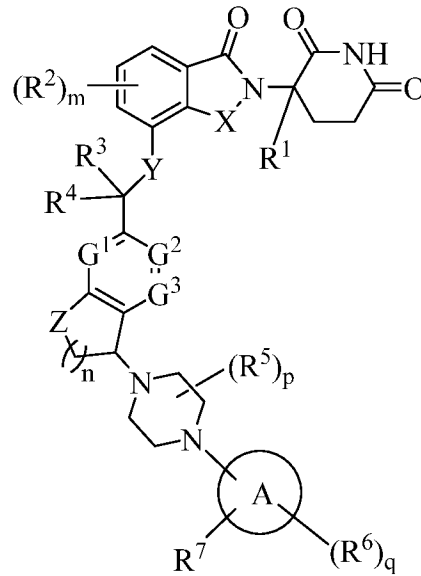
表3 本公开化合物的药代动力学参数

化合物	药代实验(2 mg/kg)					
	血药浓度	曲线面积	半衰期	滞留时间	清除率	表观分布容积
	C _{max} (ng /mL)	AUC (ng /mL*h)	t _{1/2} (h)	MRT (h)	CL/F (mL/min /kg)	V _z /F (ml/kg)
实施例2-1	1072	12859	14.6	20.6	2.4	3045
CC-92480	431	5739	9.9	14.3	4.9	4095

结论：本公开实施例2-1化合物较CC-92480的药代吸收更好，具有药代动力学优势。

权利要求书:

1. 一种通式(I)所示的化合物或其可药用的盐:



(I)

5 其中:

G^1 、 G^2 和 G^3 相同或不同, 且各自独立地为 CR^8 或氮原子;

Z 为 CR^aR^b 或氧原子;

R^a 和 R^b 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基和卤代烷基;

X 为 CH_2 或 $C(O)$;

10 Y 为氧原子或 NH;

环 A 为芳基或杂芳基;

R^1 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、氨基和羟基;

15 R^2 在每次出现时相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

20 R^3 和 R^4 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素和烷基;

R^5 在每次出现时相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氧代基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、 $-C(O)OR^9$ 、 $-CONR^{10}R^{11}$ 、环烷基和杂环基, 其中所述的烷基、烷氧基、环烷基和杂环基各自

独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

5 R^6 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

10 R^7 选自氰基、 $-S(O)_2R^9$ 和 $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ ；

R^8 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基和杂环基；

15 R^9 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基和杂环基；

R^{10} 和 R^{11} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基和杂环基；

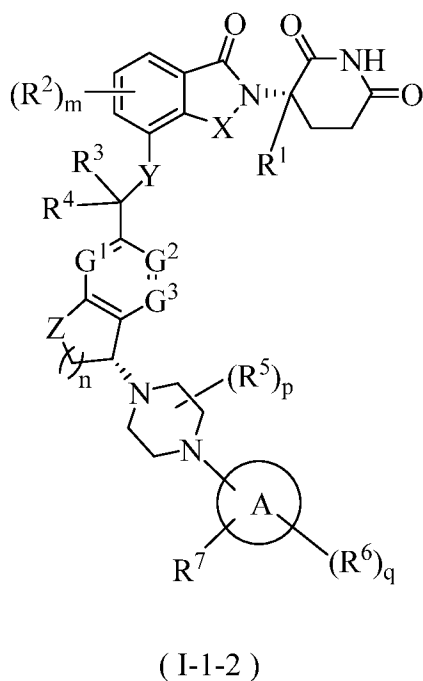
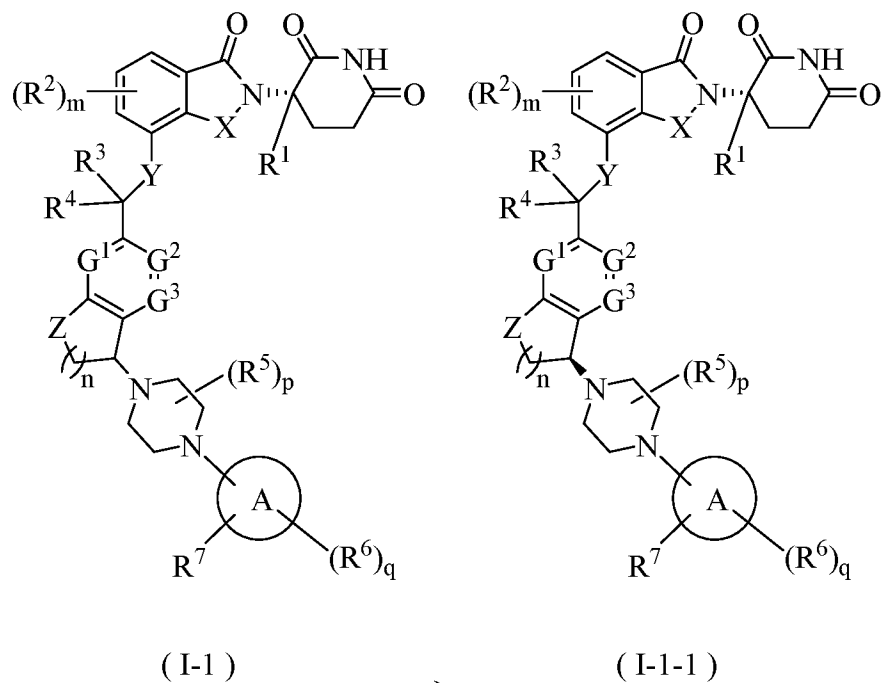
n 为 1、2 或 3；

m 为 0、1、2 或 3；

20 p 为 0、1、2、3 或 4；且

q 为 0、1、2、3 或 4。

2. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(I-1)、通式(I-1-1)或通式(I-1-2)所示的化合物或其可药用的盐：



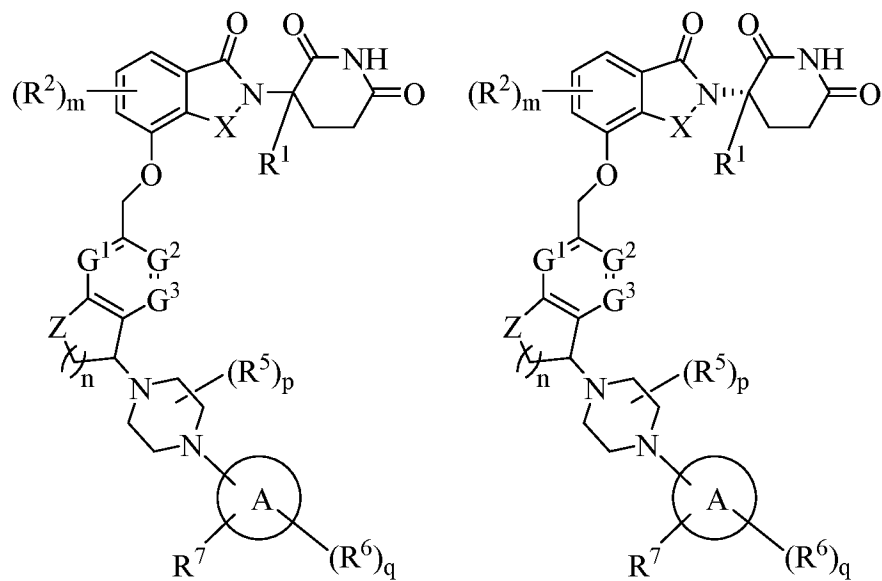
其中：

5 环 A、X、Y、Z、G¹、G²、G³、R¹至 R⁷、m、n、p 和 q 如权利要求 1 中所定义。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 Y 为氧原子。

10 4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R³ 和 R⁴ 均为氢原子。

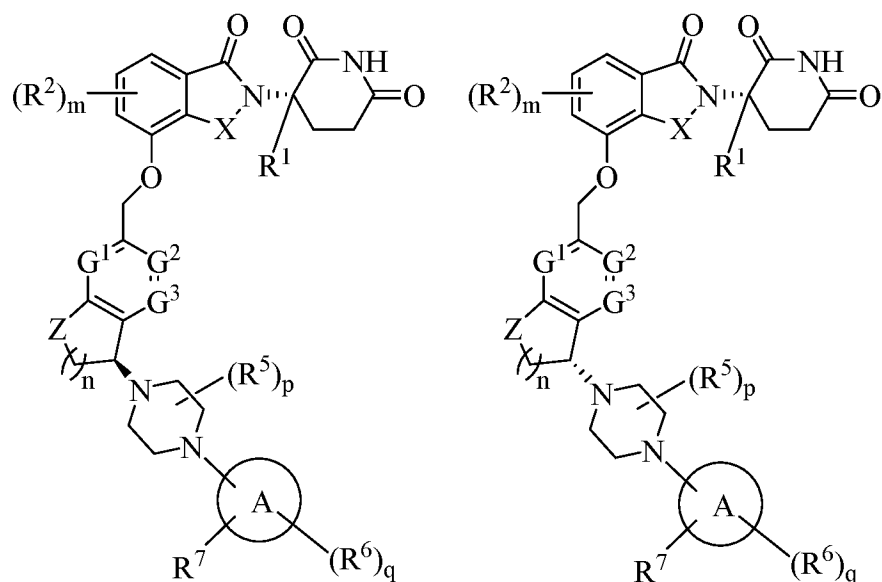
5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其为通式(II)、通式(II-1)、通式(II-1-1)或通式(II-1-2)所示的化合物或其可药用的盐:



(II)

(II-1)

5



(II-1-1)

或

(II-1-2)

其中:

环 A、X、Z、G¹、G²、G³、R¹、R²、R⁵至 R⁷、m、n、p 和 q 如权利要求 1 中所定义。

10

6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的

环 A、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 、 R^2 、 R^5 至 R^7 、m、n、p 和 q 如权利要求 1 中所定义。

9. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 G^1 、 G^2 和 G^3 均为 CR^8 ； R^8 为氢原子。

5

10. 根据权利要求 1 至 9 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中环 A 为 6 至 10 元芳基或 5 至 10 元杂芳基；优选地，环 A 为苯基。

10 11. 根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^1 为氢原子。

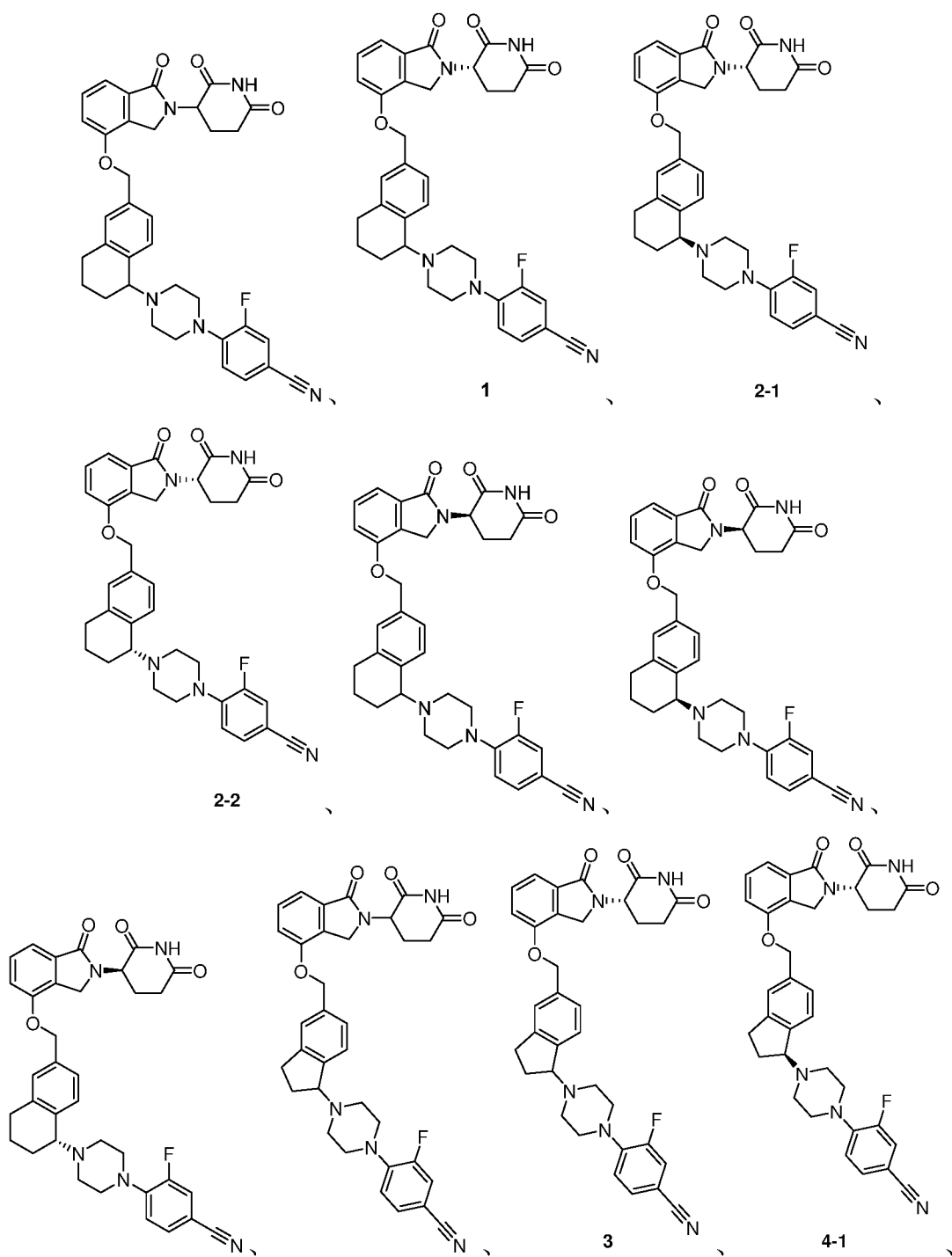
12. 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^2 为氢原子。

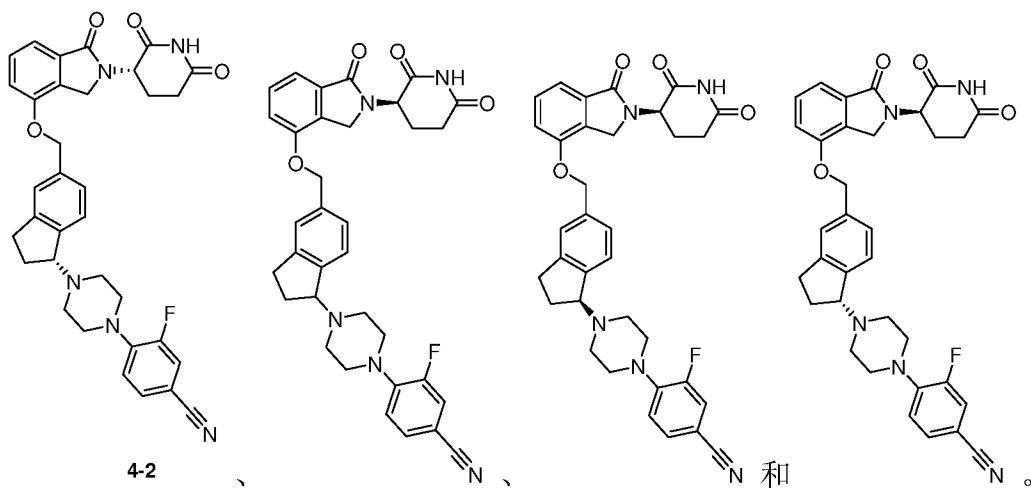
15 13. 根据权利要求 1 至 12 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^5 在每次出现时相同或不同，且各自独立地为氢原子或 C_{1-6} 烷基；优选地， R^5 为氢原子。

20 14. 根据权利要求 1 至 13 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^6 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基；优选地， R^6 为卤素；更优选地， R^6 为氟原子。

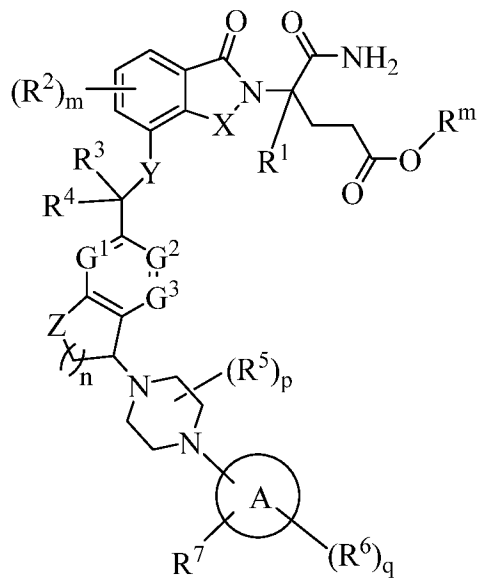
25 15. 根据权利要求 1 至 14 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^7 选自氰基、 $-S(O)_2R^9$ 和 $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ ，其中 R^9 为 C_{1-6} 烷基， R^{10} 和 R^{11} 均为氢原子；优选地， R^7 为氰基。

16. 根据权利要求 1 至 15 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其选自以下化合物：





17. 一种通式(IA)所示的化合物或其盐,



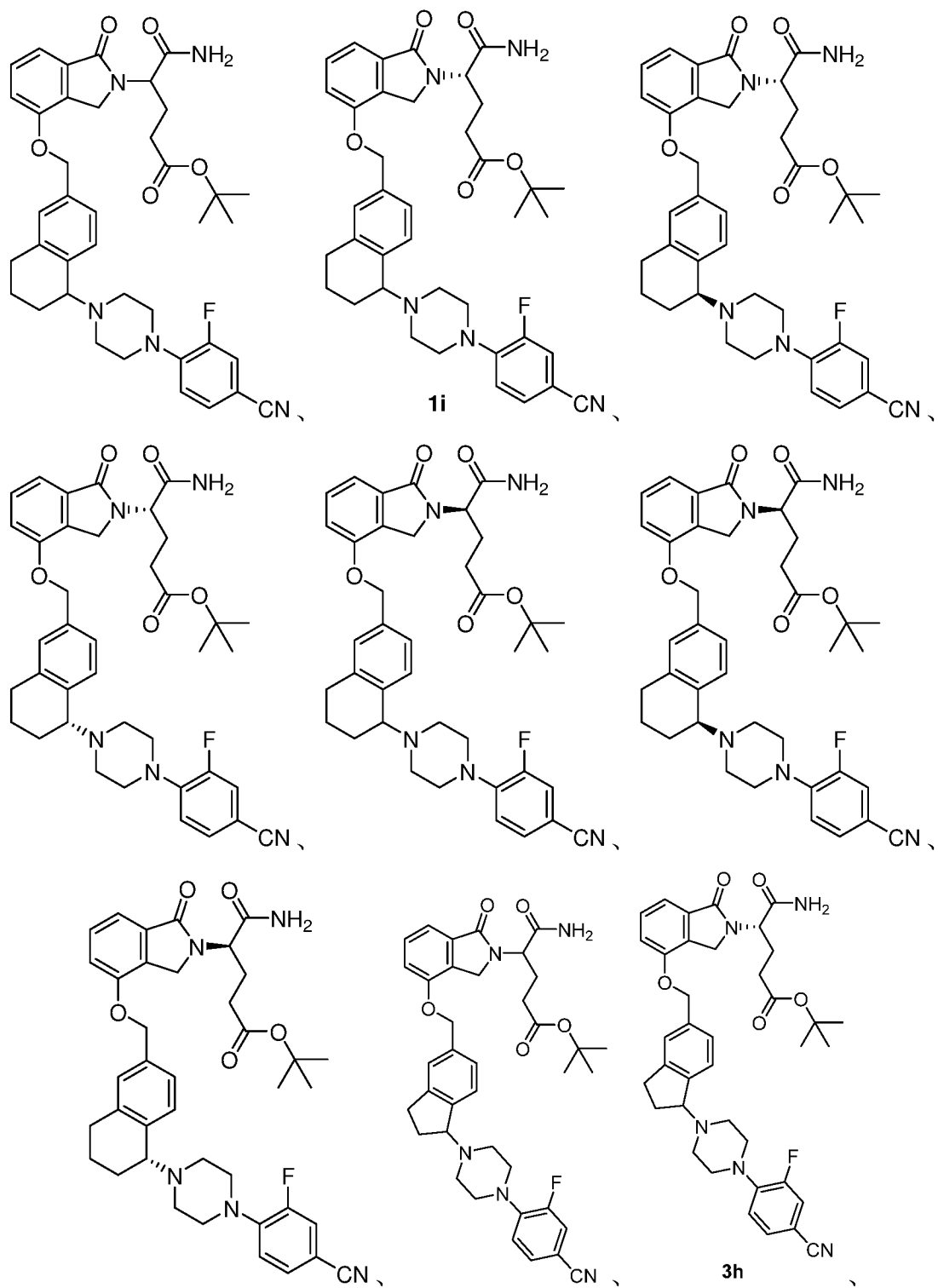
(IA)

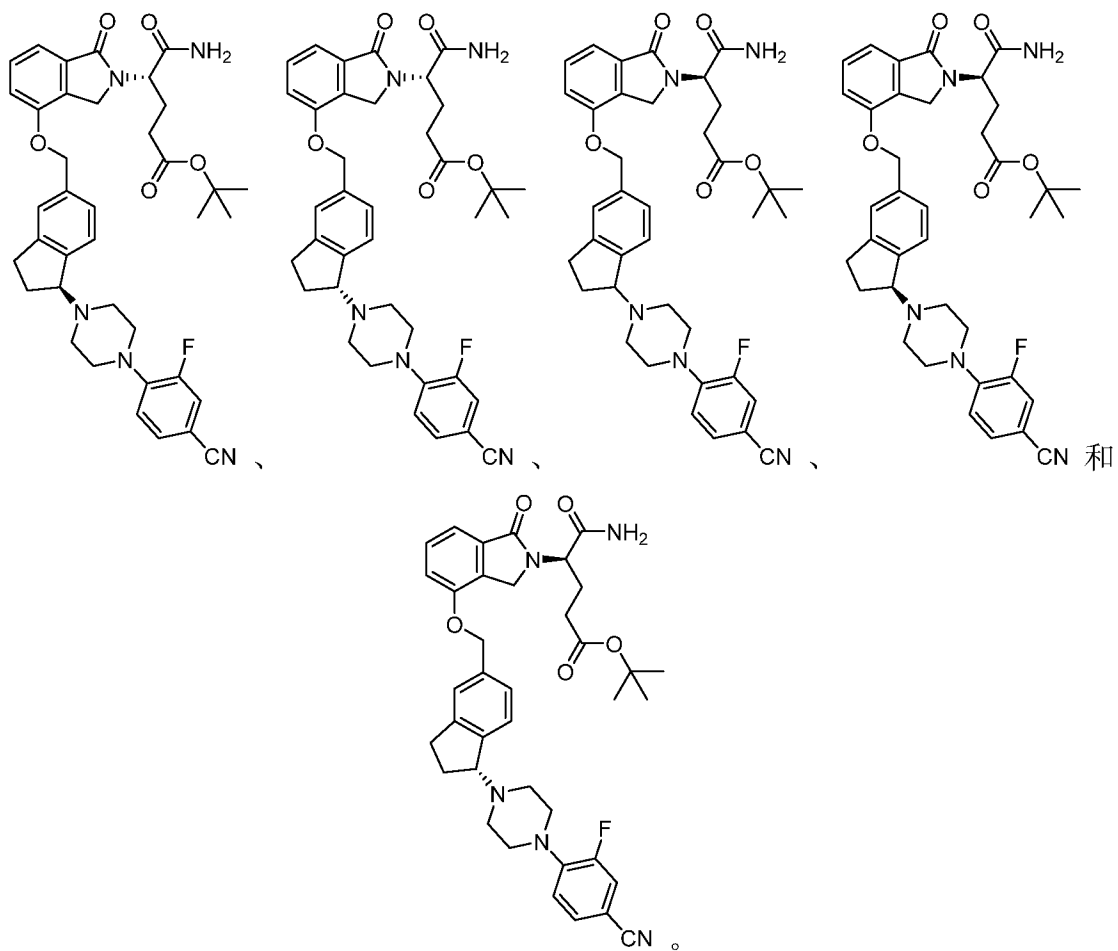
5 其中:

R^m 为 C_{1-6} 烷基; 优选地, R^m 为叔丁基;

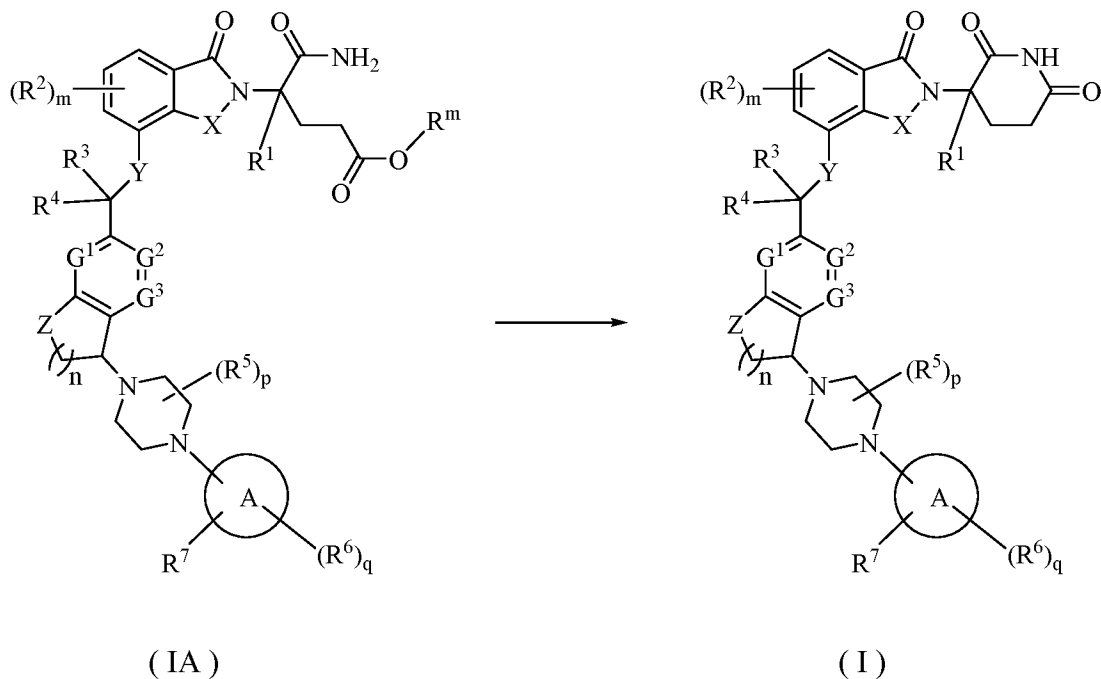
环 A、X、Y、Z、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 至 R^7 、m、n、p 和 q 如权利要求 1 中所定义。

10 18. 根据权利要求 17 所述的化合物或其盐, 其选自以下化合物:





19. 一种制备通式(I)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 该方法包括:



通式(IA)所示的的化合物或其盐发生分子内关环反应, 得到通式(I)所示的的化合物或其可药用的盐,

其中：

R^m 为 C_{1-6} 烷基；优选为叔丁基；

环 A、X、Y、Z、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 至 R^7 、m、n、p 和 q 如权利要求 1 中所定义。

5

20. 一种药物组合物，所述药物组合物含有根据权利要求 1~16 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

10 21. 根据权利要求1~16中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐或根据权利要求20所述的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防癌症、与血管生成相关的病症、疼痛、黄斑变性或相关综合征、皮肤病、肺部疾病、石棉相关疾病、寄生虫病、免疫缺陷病、中枢神经系统疾病、中枢神经系统损伤、动脉粥样硬化
15 或相关病症、睡眠障碍或相关病症、感染性疾病、血红蛋白病或相关病症、或 $TNF\alpha$ 相关病症的药物中的用途；优选地，在制备用于治疗 and/或预防癌症或中枢神经系统损伤的药物中的用途。

22. 根据权利要求21所述的用途，其中所述的癌症选自白血病、骨髓瘤、淋巴瘤、黑色素瘤、皮肤癌、肝癌、肾癌、肺癌、鼻咽癌、胃癌、食管癌、结直肠癌、
20 胆囊癌、胆管癌、绒毛膜上皮癌、胰腺癌、真性红细胞增多症、儿科肿瘤、宫颈癌、卵巢癌、乳腺癌、膀胱癌、尿路上皮癌、输尿管肿瘤、前列腺癌、精原细胞瘤、睾丸肿瘤、头颈癌、头颈鳞状细胞癌、子宫内膜癌、甲状腺癌、肉瘤、骨瘤、成神经细胞瘤、神经内分泌癌、脑瘤、中枢神经系统癌、星形细胞瘤和胶质瘤；
25 优选地，其中所述的骨髓瘤为多发性骨髓瘤和骨髓增生异常综合症；更优选地，所述的多发性骨髓瘤是复发性的、难治性的或抗性的；最优选地，其中所述的多发性骨髓瘤是来那度胺或泊马度胺难治性的或抗性的。

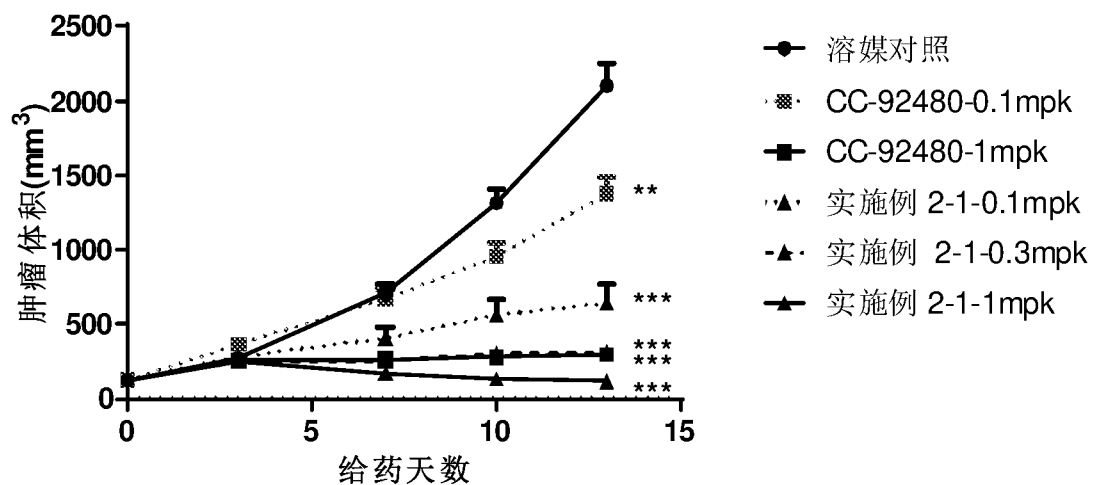


图1

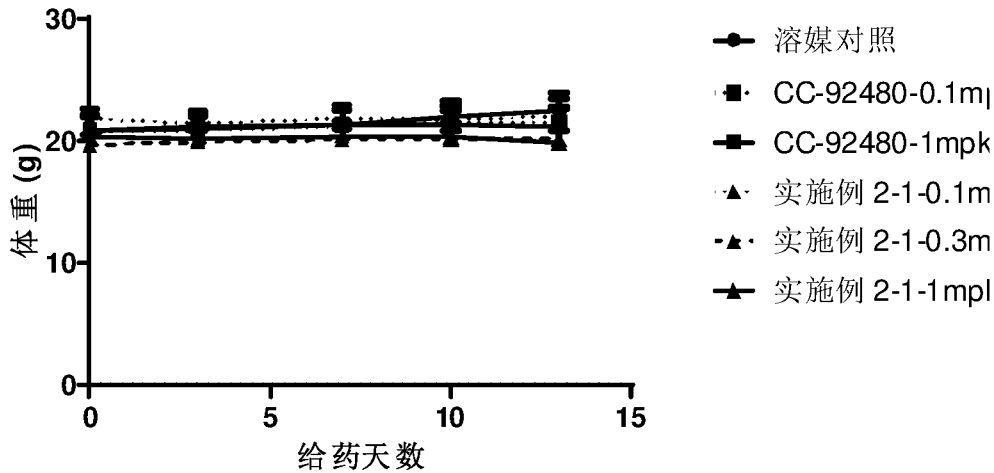


图2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/070210

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 401/14(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, STN-REGISTRY, STN-CAPLUS, STN-MARPAT, 恒瑞, 异吲哚啉, 环己二酰亚胺, 哌啶酮, 哌啶, 哌嗪, 小脑蛋白, 骨髓瘤, 癌, 瘤, isoindoline, cyclohexanediimide, piperidone, piperidine, piperazine, cereblon, CRBN, myeloma, cancer, tumor, structural formula search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 102822165 A (CELGENE CORPORATION) 12 December 2012 (2012-12-12) claims 1-20	1-22
A	CN 111989322 A (CELGENE CORPORATION) 24 November 2020 (2020-11-24) description paragraphs [0010]-[0017], embodiment	1-22
A	CN 101679380 A (CELGENE CORPORATION) 24 March 2010 (2010-03-24) claims 1-23	1-22
A	CN 111285850 A (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 16 June 2020 (2020-06-16) claims 1-15	1-22
A	CN 110963994 A (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 07 April 2020 (2020-04-07) claims 1-18	1-22
A	CN 109912655 A (SHANGHAI TECH UNIVERSITY) 21 June 2019 (2019-06-21) description paragraphs [0042]-[0050], embodiment	1-22



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

02 March 2022

Date of mailing of the international search report

30 March 2022

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088, China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/070210

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	102822165	A	12 December 2012	RU	2012138709	A	20 March 2014
				RU	2567753	C2	10 November 2015
				NZ	717149	A	30 June 2017
				ES	2730763	T3	12 November 2019
				PT	2536706	T	20 July 2017
				HU	E033009	T2	28 November 2017
				US	2020231567	A1	23 July 2020
				SI	3202461	T1	31 May 2019
				ES	2738776	T3	27 January 2020
				AR	081058	A1	06 June 2012
				EP	3202460	A1	09 August 2017
				EP	3202460	B1	12 June 2019
				EP	3599236	A1	29 January 2020
				CY	1119177	T1	14 February 2018
				HU	E042011	T2	28 June 2019
				SI	2536706	T1	30 October 2017
				NZ	700054	A	31 March 2016
				SG	183257	A1	27 September 2012
				LT	2536706	T	25 October 2017
				JP	2016172746	A	29 September 2016
				JP	2013519675	A	30 May 2013
				HR	P20190368	T1	19 April 2019
				KR	20130010888	A	29 January 2013
				KR	101812356	B1	26 December 2017
				ES	2713482	T3	22 May 2019
				CO	6571916	A2	30 November 2012
				EC	SP12012098	A	30 October 2012
				US	2016159768	A1	09 June 2016
				US	9828361	B2	28 November 2017
				EP	3202461	A1	09 August 2017
				EP	3202461	B1	26 December 2018
				ME	03441	B	20 January 2020
				US	2018037567	A1	08 February 2018
				US	10189814	B2	29 January 2019
				IL	248843	D0	31 January 2017
				IL	248843	A	31 December 2019
				UA	115220	C2	10 October 2017
				US	2013324518	A1	05 December 2013
				US	9309219	B2	12 April 2016
				TR	201903027	T4	21 March 2019
				MX	367522	B	26 August 2019
				CN	102822165	B	25 February 2015
				NI	201200132	A	22 April 2013
				HR	P20171078	T1	06 October 2017
				US	2019135780	A1	09 May 2019
				US	10669257	B2	02 June 2020
				US	2016159772	A1	09 June 2016
				US	9822094	B2	21 November 2017
				NZ	601289	A	31 October 2014
CN	111989322	A	24 November 2020	TW	202003492	A	16 January 2020

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/070210

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
				SG 11202009237 X A	29 October 2020
				EP 3784663 A1	03 March 2021
				IL 277435 D0	30 November 2020
				BR 112020021552 A2	19 January 2021
				PE 20211375 A1	27 July 2021
				AU 2019261273 A1	22 October 2020
				KR 20210003103 A	11 January 2021
				CL 2020002696 A1	19 February 2021
				CA 3096404 A1	31 October 2019
				EA 202092248 A1	04 February 2021
				CO 2020012824 A2	18 January 2021
				WO 2019209692 A1	31 October 2019
				JP 2021523885 A	09 September 2021
				US 2019322647 A1	24 October 2019
				AR 114803 A1	14 October 2020
				CN 113214220 A	06 August 2021
CN	101679380	A	24 March 2010	US 2018155316 A1	07 June 2018
				US 10385037 B2	20 August 2019
				KR 20090121400 A	25 November 2009
				NZ 579890 A	25 May 2012
				ZA 200906497 B	24 November 2010
				PE 20081894 A1	26 January 2009
				US 2009004209 A1	01 January 2009
				US 8153659 B2	10 April 2012
				EP 3101017 A1	07 December 2016
				EP 3101017 B1	12 June 2019
				CL 2008000805 A1	22 May 2009
				ES 2734253 T3	05 December 2019
				JP 2018021046 A	08 February 2018
				JP 6448726 B2	09 January 2019
				WO 2008115516 A2	25 September 2008
				WO 2008115516 A3	13 November 2008
				WO 2008115516 A8	31 December 2008
				US 2014073669 A1	13 March 2014
				US 9181216 B2	10 November 2015
				MX 2009010082 A	19 October 2009
				KR 20150046384 A	29 April 2015
				KR 101791757 B1	30 October 2017
				UY 30977 A1	31 October 2008
				ES 2601131 T3	14 February 2017
				EP 2142534 A2	13 January 2010
				EP 2142534 B1	10 August 2016
				US 2012165536 A1	28 June 2012
				US 8614328 B2	24 December 2013
				RU 2009138500 A	27 April 2011
				RU 2471794 C2	10 January 2013
				CN 103641814 A	19 March 2014
				BR PI0809011 A2	16 September 2014
				BR PI0809011 A8	15 January 2019
				AU 2008229383 A1	25 September 2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/070210

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
				AU	2008229383	B2	05 September 2013
				NI	200900170	A	09 September 2010
				CA	2681633	A1	25 September 2008
				CA	2681633	C	09 January 2018
				US	2016024048	A1	28 January 2016
				US	9920027	B2	20 March 2018
				MY	180812	A	09 December 2020
				JP	2014224118	A	04 December 2014
				JP	5927241	B2	01 June 2016
				AR	065810	A1	01 July 2009
				US	RE46639	E	19 December 2017
				EC	SP099663	A	30 October 2009
				JP	2016065067	A	28 April 2016
				JP	6373818	B2	15 August 2018
				NZ	599199	A	25 October 2013
CN	111285850	A	16 June 2020	CA	3122317	A1	11 June 2020
				AU	2019392231	A1	29 July 2021
				WO	2020114482	A1	11 June 2020
				EP	3896062	A1	20 October 2021
				US	2022041578	A1	10 February 2022
CN	110963994	A	07 April 2020	BR	112021006458	A2	06 July 2021
				KR	20210069085	A	10 June 2021
				CA	3121667	A1	02 April 2020
				AU	2019348094	A1	27 May 2021
				WO	2020064002	A1	02 April 2020
				EP	3862348	A1	11 August 2021
				US	2022041576	A1	10 February 2022
				JP	2022503942	A	12 January 2022
CN	109912655	A	21 June 2019	AU	2018382122	A1	16 July 2020
				AU	2018382122	B2	18 November 2021
				US	2020306273	A1	01 October 2020
				JP	2021506820	A	22 February 2021
				EP	3725771	A1	21 October 2020
				EP	3725771	A4	13 October 2021
				WO	2019114770	A1	20 June 2019
				KR	20200108838	A	21 September 2020
				CA	3085645	A1	20 June 2019

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/070210

A. 主题的分类

C07D 401/14(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D; A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, STN-REGISTRY, STN-CAPLUS, STN-MARPAT, 恒瑞, 异喹啉啉, 环己二酰亚胺, 哌啶酮, 哌啶, 哌嗪, 小脑蛋白, 骨髓瘤, 癌, 瘤, isoindoline, cyclohexanediimide, piperidone, piperidine, piperazine, cereblon, CRBN, myeloma, cancer, tumor, 结构式检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 102822165 A (细胞基因公司) 2012年12月12日 (2012 - 12 - 12) 权利要求1-20	1-22
A	CN 111989322 A (细胞基因公司) 2020年11月24日 (2020 - 11 - 24) 说明书第[0010]-[0017]段、实施例	1-22
A	CN 101679380 A (细胞基因公司) 2010年3月24日 (2010 - 03 - 24) 权利要求1-23	1-22
A	CN 111285850 A (中国科学院上海药物研究所) 2020年6月16日 (2020 - 06 - 16) 权利要求1-15	1-22
A	CN 110963994 A (中国科学院上海药物研究所) 2020年4月7日 (2020 - 04 - 07) 权利要求1-18	1-22
A	CN 109912655 A (上海科技大学) 2019年6月21日 (2019 - 06 - 21) 说明书第[0042]-[0050]段、实施例	1-22

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2022年3月2日

国际检索报告邮寄日期

2022年3月30日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

李磊

电话号码 86-(10)-53962154

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/070210

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	102822165	A	2012年12月12日	RU	2012138709	A	2014年3月20日
				RU	2567753	C2	2015年11月10日
				NZ	717149	A	2017年6月30日
				ES	2730763	T3	2019年11月12日
				PT	2536706	T	2017年7月20日
				HU	E033009	T2	2017年11月28日
				US	2020231567	A1	2020年7月23日
				SI	3202461	T1	2019年5月31日
				ES	2738776	T3	2020年1月27日
				AR	081058	A1	2012年6月6日
				EP	3202460	A1	2017年8月9日
				EP	3202460	B1	2019年6月12日
				EP	3599236	A1	2020年1月29日
				CY	1119177	T1	2018年2月14日
				HU	E042011	T2	2019年6月28日
				SI	2536706	T1	2017年10月30日
				NZ	700054	A	2016年3月31日
				SG	183257	A1	2012年9月27日
				LT	2536706	T	2017年10月25日
				JP	2016172746	A	2016年9月29日
				JP	2013519675	A	2013年5月30日
				HR	P20190368	T1	2019年4月19日
				KR	20130010888	A	2013年1月29日
				KR	101812356	B1	2017年12月26日
				ES	2713482	T3	2019年5月22日
				CO	6571916	A2	2012年11月30日
				EC	SP12012098	A	2012年10月30日
				US	2016159768	A1	2016年6月9日
				US	9828361	B2	2017年11月28日
				EP	3202461	A1	2017年8月9日
				EP	3202461	B1	2018年12月26日
				ME	03441	B	2020年1月20日
				US	2018037567	A1	2018年2月8日
				US	10189814	B2	2019年1月29日
				IL	248843	D0	2017年1月31日
				IL	248843	A	2019年12月31日
				UA	115220	C2	2017年10月10日
				US	2013324518	A1	2013年12月5日
				US	9309219	B2	2016年4月12日
				TR	201903027	T4	2019年3月21日
				MX	367522	B	2019年8月26日
				CN	102822165	B	2015年2月25日
				NI	201200132	A	2013年4月22日
				HR	P20171078	T1	2017年10月6日
				US	2019135780	A1	2019年5月9日
				US	10669257	B2	2020年6月2日
				US	2016159772	A1	2016年6月9日
				US	9822094	B2	2017年11月21日
				NZ	601289	A	2014年10月31日
CN	111989322	A	2020年11月24日	TW	202003492	A	2020年1月16日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/070210

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
				SG 11202009237X A	2020年10月29日
				EP 3784663 A1	2021年3月3日
				IL 277435 D0	2020年11月30日
				BR 112020021552 A2	2021年1月19日
				PE 20211375 A1	2021年7月27日
				AU 2019261273 A1	2020年10月22日
				KR 20210003103 A	2021年1月11日
				CL 2020002696 A1	2021年2月19日
				CA 3096404 A1	2019年10月31日
				EA 202092248 A1	2021年2月4日
				CO 2020012824 A2	2021年1月18日
				WO 2019209692 A1	2019年10月31日
				JP 2021523885 A	2021年9月9日
				US 2019322647 A1	2019年10月24日
				AR 114803 A1	2020年10月14日
				CN 113214220 A	2021年8月6日
CN	101679380	A	2010年3月24日	US 2018155316 A1	2018年6月7日
				US 10385037 B2	2019年8月20日
				KR 20090121400 A	2009年11月25日
				NZ 579890 A	2012年5月25日
				ZA 200906497 B	2010年11月24日
				PE 20081894 A1	2009年1月26日
				US 2009004209 A1	2009年1月1日
				US 8153659 B2	2012年4月10日
				EP 3101017 A1	2016年12月7日
				EP 3101017 B1	2019年6月12日
				CL 2008000805 A1	2009年5月22日
				ES 2734253 T3	2019年12月5日
				JP 2018021046 A	2018年2月8日
				JP 6448726 B2	2019年1月9日
				WO 2008115516 A2	2008年9月25日
				WO 2008115516 A3	2008年11月13日
				WO 2008115516 A8	2008年12月31日
				US 2014073669 A1	2014年3月13日
				US 9181216 B2	2015年11月10日
				MX 2009010082 A	2009年10月19日
				KR 20150046384 A	2015年4月29日
				KR 101791757 B1	2017年10月30日
				UY 30977 A1	2008年10月31日
				ES 2601131 T3	2017年2月14日
				EP 2142534 A2	2010年1月13日
				EP 2142534 B1	2016年8月10日
				US 2012165536 A1	2012年6月28日
				US 8614328 B2	2013年12月24日
				RU 2009138500 A	2011年4月27日
				RU 2471794 C2	2013年1月10日
				CN 103641814 A	2014年3月19日
				BR PI0809011 A2	2014年9月16日
				BR PI0809011 A8	2019年1月15日
				AU 2008229383 A1	2008年9月25日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/070210

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				AU	2008229383	B2	2013年9月5日
				NI	200900170	A	2010年9月9日
				CA	2681633	A1	2008年9月25日
				CA	2681633	C	2018年1月9日
				US	2016024048	A1	2016年1月28日
				US	9920027	B2	2018年3月20日
				MY	180812	A	2020年12月9日
				JP	2014224118	A	2014年12月4日
				JP	5927241	B2	2016年6月1日
				AR	065810	A1	2009年7月1日
				US	RE46639	E	2017年12月19日
				EC	SP099663	A	2009年10月30日
				JP	2016065067	A	2016年4月28日
				JP	6373818	B2	2018年8月15日
				NZ	599199	A	2013年10月25日
CN	111285850	A	2020年6月16日	CA	3122317	A1	2020年6月11日
				AU	2019392231	A1	2021年7月29日
				WO	2020114482	A1	2020年6月11日
				EP	3896062	A1	2021年10月20日
				US	2022041578	A1	2022年2月10日
CN	110963994	A	2020年4月7日	BR	112021006458	A2	2021年7月6日
				KR	20210069085	A	2021年6月10日
				CA	3121667	A1	2020年4月2日
				AU	2019348094	A1	2021年5月27日
				WO	2020064002	A1	2020年4月2日
				EP	3862348	A1	2021年8月11日
				US	2022041576	A1	2022年2月10日
				JP	2022503942	A	2022年1月12日
CN	109912655	A	2019年6月21日	AU	2018382122	A1	2020年7月16日
				AU	2018382122	B2	2021年11月18日
				US	2020306273	A1	2020年10月1日
				JP	2021506820	A	2021年2月22日
				EP	3725771	A1	2020年10月21日
				EP	3725771	A4	2021年10月13日
				WO	2019114770	A1	2019年6月20日
				KR	20200108838	A	2020年9月21日
				CA	3085645	A1	2019年6月20日