



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114302877 A

(43) 申请公布日 2022. 04. 08

(21) 申请号 202080043395.7

(22) 申请日 2020.06.11

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2019/090714 2019.06.11 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.12.13

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/037233 2020.06.11

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2020/252165 EN 2020.12.17

(71) 申请人 基因泰克公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 M-G·布劳恩 G·卡斯塔内多

P·吉本斯 J·鲁道夫 Y·吴

吴国胜

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

(51) Int. Cl.

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 239/84 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

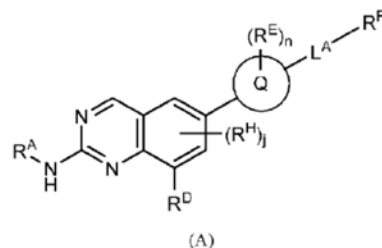
权利要求书9页 说明书72页

(54) 发明名称

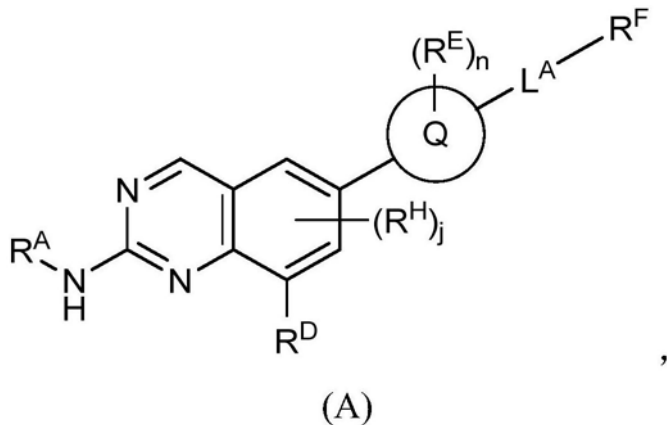
喹唑啉基化合物及使用方法

(57) 摘要

本文提供了用于治疗本文所述的IRE1相关疾病和疾患的化合物及其药用盐。



1. 一种具有式 (A) 的化合物:

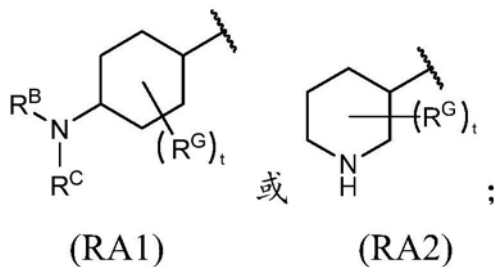


或其立体异构体、互变异构体或药用盐, 其中:

环Q为R<sup>F</sup>取代或未取代的C<sub>5-7</sub>芳基、或R<sup>E</sup>取代或未取代的包含至少一个氮杂原子的5至7元杂芳基;

L<sup>A</sup>为-NHSO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>NH-、-NH-、-NHC(O)-或-C(O)NH-;

R<sup>A</sup>为R<sup>G</sup>取代或未取代的双环7至10元螺-杂环烷基、



R<sup>B</sup>和R<sup>C</sup>独立地为氢或R<sup>N</sup>取代或未取代的C<sub>1-6</sub>烷基、R<sup>N</sup>取代或未取代的C<sub>3-7</sub>环烷基、或R<sup>N</sup>取代或未取代的3至7元杂环烷基, 或者R<sup>B</sup>和R<sup>C</sup>与它们所连接的氮原子一起形成R<sup>N</sup>取代或未取代的4至7元杂环烷基;

R<sup>D</sup>为氢、卤素、-CN、-OR<sup>I</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>I</sup>、-NR<sup>J</sup>R<sup>K</sup>、R<sup>N</sup>取代或未取代的C<sub>1-6</sub>烷基、R<sup>N</sup>取代或未取代的C<sub>1-6</sub>卤代烷基、R<sup>N</sup>取代或未取代的C<sub>3-7</sub>环烷基、R<sup>N</sup>取代或未取代的3至7元杂环烷基、R<sup>N</sup>取代或未取代的C<sub>5-7</sub>芳基、或R<sup>N</sup>取代或未取代的5至7元杂芳基;

每个R<sup>E</sup>为氢、卤素、-OR<sup>I</sup>、-CN、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>I</sup>、R<sup>M</sup>取代或未取代的C<sub>1-6</sub>烷基、R<sup>M</sup>取代或未取代的C<sub>1-6</sub>卤代烷基、或R<sup>M</sup>取代或未取代的C<sub>3-7</sub>环烷基;

n为0、1、2、3或4;

R<sup>F</sup>为R<sup>N</sup>取代或未取代的C<sub>1-6</sub>烷基、R<sup>N</sup>取代或未取代的C<sub>3-7</sub>环烷基、R<sup>N</sup>取代或未取代的苄基、R<sup>N</sup>取代或未取代的3至7元杂环烷基、或R<sup>N</sup>取代或未取代的包含至少一个N原子的5至7元杂芳基;

每个R<sup>G</sup>独立地为卤素、-OR<sup>I</sup>、R<sup>M</sup>取代或未取代的C<sub>1-6</sub>烷基、或R<sup>M</sup>取代或未取代的C<sub>1-6</sub>卤代烷基;

t为0、1、2、3、4、5或6;

每个R<sup>H</sup>独立地为卤素、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>卤代烷基或环丙基;

j为0、1或2;



6. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $R^D$ 为 $-OR^I$ ,并且 $R^I$ 为未取代的 $C_{1-6}$ 烷基或未取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $R^D$ 为 $-OR^I$ ,并且 $R^I$ 为甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $R^D$ 为 $-OR^I$ ,并且 $R^I$ 为乙基或异丙基。

9. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $R^D$ 为 $-OR^I$ ,并且 $R^I$ 为 $R^M$ 取代或未取代的3至7元杂环烷基。

10. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $R^D$ 为 $-NR^J R^K$ ,并且 $R^J$ 和 $R^K$ 独立地为氢或 $R^M$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基。

11. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $R^D$ 为 $R^N$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基或 $R^N$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基。

12. 根据权利要求11所述的化合物或其药用盐,其中 $R^D$ 为甲基、乙基、丙基或异丙基。

13. 根据权利要求11所述的化合物或其药用盐,其中 $R^D$ 为 $-C(CH_3)_2F$ 、 $-C(CH_3)_2F_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CF_3$ 。

14. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $R^D$ 为 $R^N$ 取代或未取代的 $C_{3-7}$ 环烷基或 $R^N$ 取代或未取代的3至7元杂环烷基。

15. 根据权利要求1至3所述的化合物或其药用盐,其中 $R^D$ 为 $R^N$ 取代或未取代的3至7元杂环烷基。

16. 根据权利要求1至15中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $R^E$ 为卤素并且n为1、2或3。

17. 根据权利要求1至16中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $R^E$ 为F并且n为1、2或3。

18. 根据权利要求1至15中任一项所述的化合物或其药用盐,其中

$R^E$ 为 $-OR^I$ ;

$R^I$ 为氢或 $C_{1-3}$ 未取代的烷基或 $C_{1-3}$ 未取代的卤代烷基;并且

n为1。

19. 根据权利要求1至18中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $L^A$ 为 $-NHSO_2^-$ 或 $-NHC(O)^-$ 。

20. 根据权利要求1至19中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $L^A$ 为 $-NHSO_2^-$ 。

21. 根据权利要求1至19中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $L^A$ 为 $-NHC(O)^-$ 。

22. 根据权利要求1至21中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $R^F$ 为 $R^N$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基或 $R^N$ 取代或未取代的苄基。

23. 根据权利要求1至22中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $R^F$ 为 $R^N$ 取代或未取代的苄基。

24. 根据权利要求1至22中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $R^F$ 为 $R^N$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基。

25. 根据权利要求22至24中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $R^N$ 为卤素、 $-CN$ 、 $R^P$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $R^P$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基、或 $R^P$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基。

26. 根据权利要求22至24中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $R^N$ 为 $R^P$ 取代或未取代

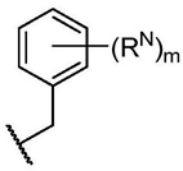
的3至6元杂环烷基、 $R^P$ 取代或未取代的 $C_{5-7}$ 环烷基、 $R^P$ 取代或未取代的 $C_{5-7}$ 芳基、或 $R^P$ 取代或未取代的5至7元杂芳基。

27. 根据权利要求22至25中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $R^N$ 为氢、卤素、-OH、-CN、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F、-C(CH<sub>3</sub>)F<sub>2</sub>、甲基、乙基或丙基。

28. 根据权利要求23所述的化合物或其药用盐,其中 $R^F$ 为未取代的苄基。

29. 根据权利要求23所述的化合物或其药用盐,其中 $R^F$ 为 $R^N$ 取代的苄基,并且 $R^N$ 为卤素、-CN、甲基、乙基或丙基。

30. 根据权利要求23所述的化合物或其药用盐,其中 $R^F$ 为:

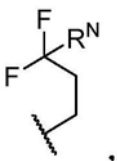


其中 $R^N$ 为卤素,并且 $m$ 为1或2。

31. 根据权利要求24所述的化合物或其药用盐,其中 $R^F$ 为 $R^N$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基,并且 $R^N$ 为卤素、未取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基、或 $R^P$ 取代或未取代的5至7元杂芳基。

32. 根据权利要求24所述的化合物或其药用盐,其中 $R^F$ 为 $R^N$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基,并且 $R^N$ 为F或-CF<sub>3</sub>。

33. 根据权利要求24所述的化合物或其药用盐,其中 $R^F$ 为:



其中 $R^N$ 为F或甲基。

34. 根据权利要求1至33中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $j$ 为0。

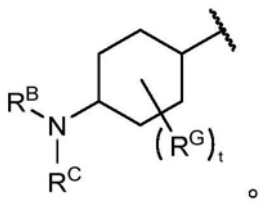
35. 根据权利要求1至34中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $R^B$ 和 $R^C$ 各自独立地为 $R^N$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基。

36. 根据权利要求35所述的化合物或其药用盐,其中 $R^N$ 独立地为 $R^P$ 取代或未取代的3至5元杂环烷基或卤素。

37. 根据权利要求35所述的化合物或其药用盐,其中 $R^B$ 和 $R^C$ 各自独立地为未取代的 $C_{1-6}$ 烷基。

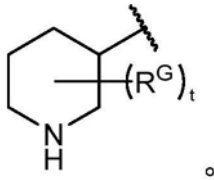
38. 根据权利要求1至34中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $R^B$ 为4元杂环烷基,并且 $R^C$ 为氢或 $R^N$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基。

39. 根据权利要求1至38中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $R^A$ 为:



(RA1)

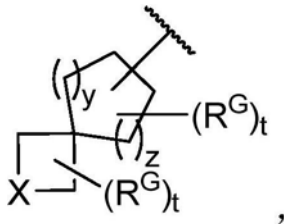
40. 根据权利要求1至34中任一项所述的化合物或其药用盐,其中R<sup>A</sup>为:



(RA2)

41. 根据权利要求1至34中任一项所述的化合物或其药用盐,其中R<sup>A</sup>为7至10元螺-杂环烷基。

42. 根据权利要求41所述的化合物或其药用盐,其中R<sup>A</sup>具有下式:



(RA3)

其中:

X为NR<sup>Q</sup>或0;

R<sup>Q</sup>为氢、甲基、乙基、丙基或异丙基;并且

y和z独立地为1或2。

43. 根据权利要求42所述的化合物或其药用盐,其中X为NR<sup>Q</sup>。

44. 根据权利要求42或43所述的化合物或其药用盐,其中y为1,并且z为2。

45. 根据权利要求1至44中任一项所述的化合物或其药用盐,其中R<sup>G</sup>独立地为卤素或R<sup>M</sup>取代或未取代的C<sub>1-6</sub>烷基。

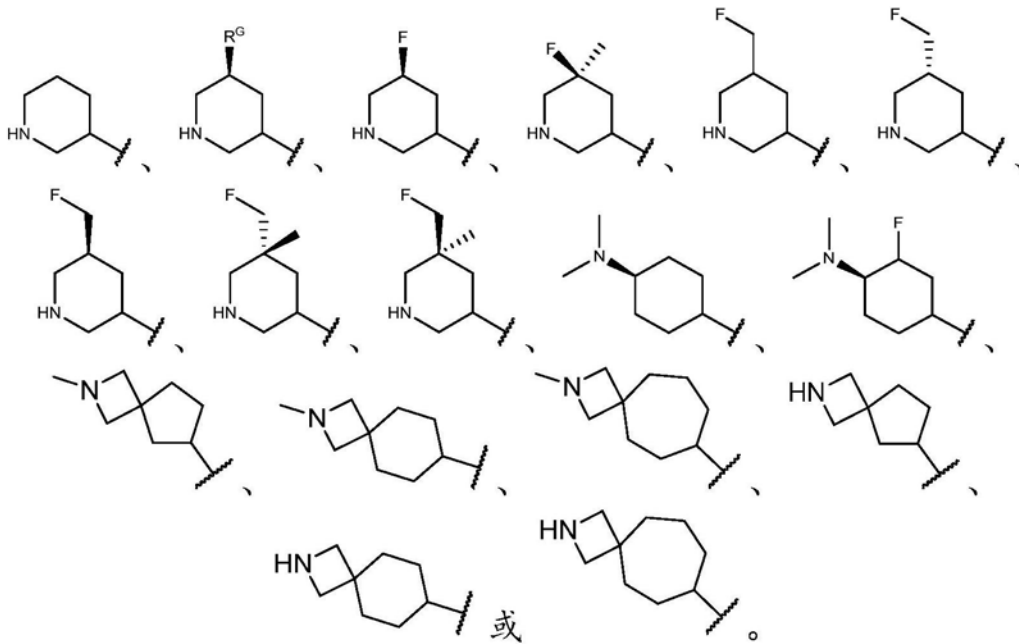
46. 根据权利要求1至45中任一项所述的化合物或其药用盐,其中R<sup>G</sup>独立地为卤素。

47. 根据权利要求1至46中任一项所述的化合物或其药用盐,其中R<sup>G</sup>独立地为氟,并且t为1或2。

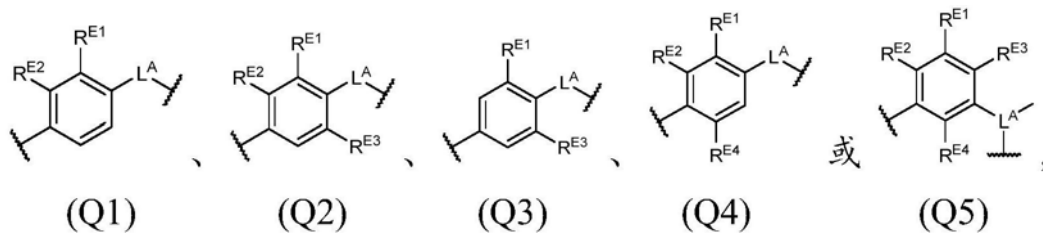
48. 根据权利要求1至46中任一项所述的化合物或其药用盐,其中R<sup>G</sup>为氟,并且t为1。

49. 根据权利要求1至44中任一项所述的化合物或其药用盐,其中R<sup>G</sup>独立地为R<sup>M</sup>取代或未取代的C<sub>1-6</sub>烷基或R<sup>M</sup>取代或未取代的C<sub>1-6</sub>卤代烷基。

50. 根据权利要求1至49中任一项所述的化合物或其药用盐,其中R<sup>A</sup>具有下式:



56. 根据权利要求1至55中任一项所述的化合物或其药用盐,其中环Q具有下式:

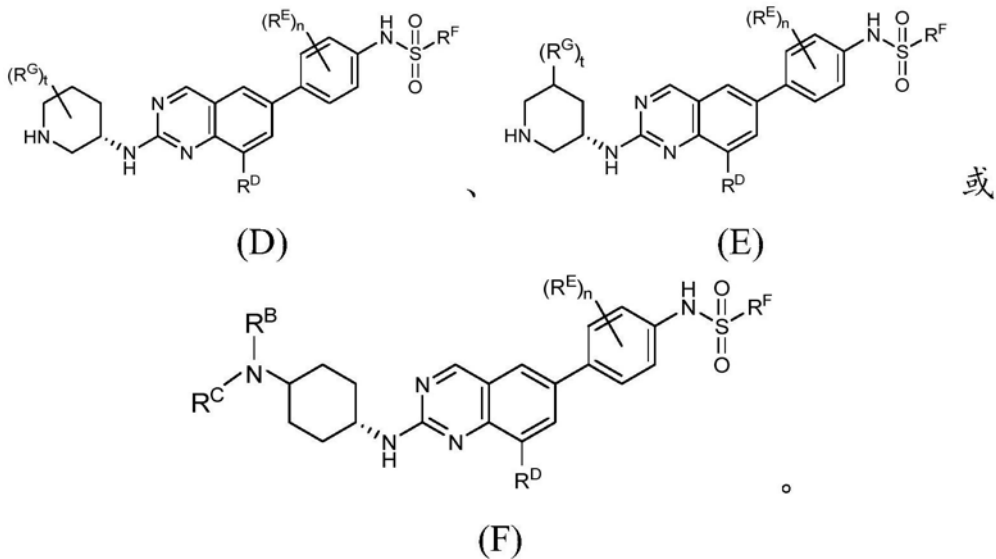


其中 $R^{E1}$ 、 $R^{E2}$ 、 $R^{E3}$ 和 $R^{E4}$ 各自独立地为氢、卤素、或 $R^M$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基。

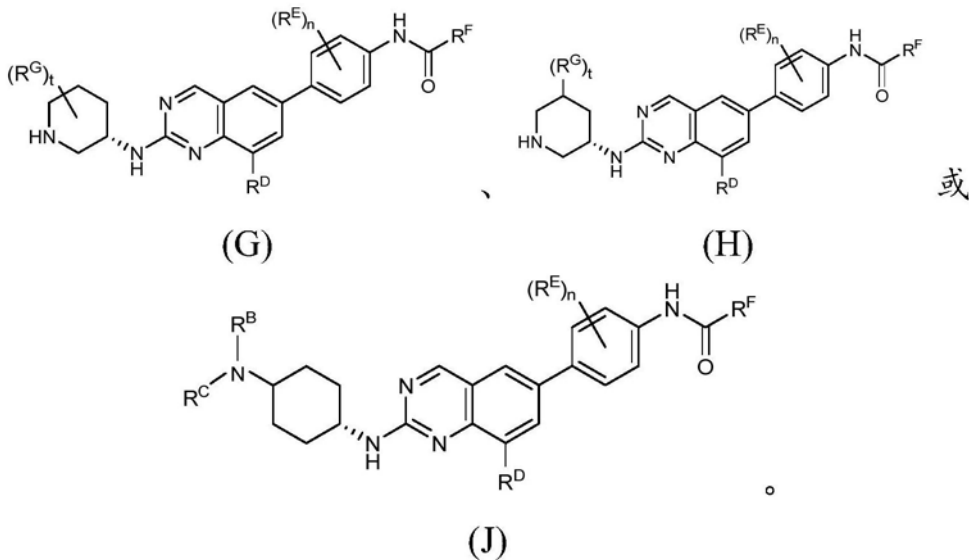
57. 根据权利要求56所述的化合物或其药用盐,其中 $R^{E1}$ 、 $R^{E2}$ 、 $R^{E3}$ 和 $R^{E4}$ 各自独立地为氢或卤素。

58. 根据权利要求1至53中任一项所述的化合物或其药用盐,其中环Q为 $R^E$ 取代或未取代的5至7元杂芳基。

59. 根据权利要求1至57中任一项所述的化合物或其药用盐,其中所述化合物具有下式:



60. 根据权利要求1至56中任一项所述的化合物或其药用盐, 其中所述化合物具有下式:



61. 一种表1的化合物或其药用盐。

62. 一种表2的化合物或其药用盐。

63. 一种药物组合物, 其包含根据权利要求1至62中任一项所述的化合物或其药用盐, 以及一种或多种药用赋形剂。

64. 一种治疗IRE1相关疾病或疾患的方法, 所述方法包括向患有IRE1相关疾病或疾患的受试者施用有效量的根据权利要求1至62中任一项所述的化合物或其药用盐, 或根据权利要求63所述的药物组合物。

65. 根据权利要求64所述的方法, 其中所述IRE1相关疾病或疾患为癌症。

66. 根据权利要求65所述的方法, 其中所述癌症为鳞状细胞癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌 (NSCLC)、肺腺癌、鳞状细胞肺癌、腹膜癌、肝细胞癌、胃癌、胃肠癌、食道癌、胰腺癌、胶质母细胞瘤、宫颈癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、直肠癌、结直肠癌、子宫内膜癌、子宫癌、唾液腺癌、肾癌、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、肝细胞性癌 (HCC)、肛门癌、阴茎癌或头颈部癌。

67. 根据权利要求65所述的方法,其中所述癌症为淋巴瘤、淋巴细胞性白血病、多发性骨髓瘤(MM)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、骨髓增生异常综合征(MDS)或骨髓增生性疾病(MPD)。

68. 根据权利要求65所述的方法,其中所述癌症为多发性骨髓瘤。

69. 根据权利要求65所述的方法,其中所述癌症为三阴性乳腺癌(TNBC)。

70. 根据权利要求64至69中任一项所述的方法,其进一步包括施用一种或多种其他的治疗剂,所述一种或多种其他的治疗剂选自自由以下项组成的组:抗炎剂、皮质类固醇、免疫调节剂、抗癌剂、凋亡增强剂、神经营养因子、心血管疾病治疗剂、肝病治疗剂、抗病毒剂、血液疾患治疗剂、糖尿病治疗剂、代谢疾患治疗剂、自身免疫性疾患治疗剂和免疫缺陷疾患治疗剂。

71. 根据权利要求70所述的方法,其中所述其他的治疗剂为皮质类固醇、蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂、抗CD38抗体、抗VEGF-A抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体或抗白介素-6抗体,或它们的组合。

72. 根据权利要求71所述的方法,其中所述皮质类固醇包括地塞米松。

73. 根据权利要求71所述的方法,其中蛋白酶体抑制剂包括卡非佐米、伊沙佐米或硼替佐米。

74. 根据权利要求71所述的方法,其中免疫调节剂包括来那度胺或泊马度胺。

75. 根据权利要求71所述的方法,其中所述抗PD-L1抗体包括阿维单抗、德瓦鲁单抗或阿特殊单抗。

76. 根据权利要求71所述的方法,其中所述抗PD-1抗体包括派姆单抗或纳武单抗。

77. 根据权利要求64至76中任一项所述的方法,其进一步包括施用放射疗法。

78. 根据权利要求1至62中任一项所述的化合物或其药用盐、或根据权利要求63所述的药物组合物在制备用于治疗IRE1相关疾病或疾患的药物中的用途。

79. 根据权利要求78所述的用途,其中所述IRE1相关疾病或疾患为癌症。

80. 根据权利要求79所述的用途,其中所述癌症为鳞状细胞癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌、鳞状细胞肺癌、腹膜癌、肝细胞癌、胃癌、胃肠癌、食道癌、胰腺癌、胶质母细胞瘤、宫颈癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、直肠癌、结直肠癌、子宫内膜癌、子宫癌、唾液腺癌、肾癌、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、肝细胞性癌(HCC)、肛门癌、阴茎癌或头颈部癌。

81. 根据权利要求79所述的用途,其中所述癌症为淋巴瘤、淋巴细胞性白血病、多发性骨髓瘤(MM)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、骨髓增生异常综合征(MDS)或骨髓增生性疾病(MPD)。

82. 根据权利要求79所述的用途,其中所述癌症为多发性骨髓瘤。

83. 根据权利要求79所述的用途,其中所述癌症为三阴性乳腺癌(TNBC)。

84. 根据权利要求1至62中任一项所述的化合物或其药用盐、或根据权利要求63所述的药物组合物,其用于治疗IRE1相关疾病或疾患的方法中。

85. 根据权利要求84所使用的化合物,其中所述IRE1相关疾病或疾患为癌症。

86. 根据权利要求85所使用的化合物,其中所述癌症为鳞状细胞癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌、鳞状细胞肺癌、腹膜癌、肝细胞癌、胃癌、胃肠癌、食道癌、胰腺

癌、胶质母细胞瘤、宫颈癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、直肠癌、结直肠癌、子宫内膜癌、子宫癌、唾液腺癌、肾癌、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、肝细胞性癌(HCC)、肛门癌、阴茎癌或头颈部癌。

87. 根据权利要求85所使用的化合物,其中所述癌症为淋巴瘤、淋巴细胞性白血病、多发性骨髓瘤(MM)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、骨髓增生异常综合征(MDS)或骨髓增生性疾病(MPD)。

88. 根据权利要求85所使用的化合物,其中所述癌症为多发性骨髓瘤。

89. 根据权利要求85所使用的化合物,其中所述癌症为三阴性乳腺癌(TNBC)。

90. 根据权利要求84至89中任一项所使用的化合物,其进一步包括施用一种或多种其他的治疗剂,所述一种或多种其他的治疗剂选自以下项组成的组:抗炎剂、皮质类固醇、免疫调节剂、抗癌剂、凋亡增强剂、神经营养因子、心血管疾病治疗剂、肝病治疗剂、抗病毒剂、血液疾患治疗剂、糖尿病治疗剂、代谢疾患治疗剂、自身免疫性疾患治疗剂和免疫缺陷疾患治疗剂。

91. 根据权利要求90所使用的化合物,其中所述其他的治疗剂为皮质类固醇、蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂、抗CD38抗体、抗VEGF-A抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体或抗白介素-6抗体,或它们的组合。

92. 根据权利要求91所使用的化合物,其中所述皮质类固醇包括地塞米松。

93. 根据权利要求91所使用的化合物,其中蛋白酶体抑制剂包括卡非佐米、伊沙佐米或硼替佐米。

94. 根据权利要求91所使用的化合物,其中免疫调节剂包括来那度胺或泊马度胺。

95. 根据权利要求91所使用的化合物,其中所述抗PD-L1抗体包括阿维单抗、德瓦鲁单抗或阿特殊单抗。

96. 根据权利要求91所使用的化合物,其中所述抗PD-1抗体包括派姆单抗或纳武单抗。

97. 根据权利要求84至96中任一项所使用的化合物,其进一步包括施用放射疗法。

98. 一种抑制或杀死表达Ire1的癌细胞的方法,所述方法包括使所述表达Ire1的癌细胞与根据权利要求1至62中任一项所述的化合物或其药用盐或根据权利要求63所述的药物组合物接触。

99. 根据权利要求98所述的方法,其中所述抑制或杀死在体内进行。

100. 根据权利要求98所述的方法,其中所述表达Ire1的癌细胞是在人体中。

101. 一种调节Ire1活性的方法,所述方法包括使Ire1与根据权利要求1至62中任一项所述的化合物或其药用盐或根据权利要求63所述的药物组合物接触。

102. 一种用于治疗由IRE1介导的病症的试剂盒,其包括:

- a) 根据权利要求63所述的药物组合物;和
- b) 使用说明书。

## 喹唑啉基化合物及使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本专利申请要求提交于2019年6月11日的国际专利申请号PCT/CN2019/090714的优先权,该国际专利申请出于所有目的将其全文以引用方式并入本文。

### 技术领域

[0003] 本文提供了化合物或其药用盐以及使用此类化合物治疗癌症的方法。

### 背景技术

[0004] 激酶/内切核糖核酸酶肌醇需要酶1 (IRE1 $\alpha$ ) 是内质网中触发未折叠蛋白应答 (UPR) 的错误折叠蛋白积聚的关键传感器之一,是用于包括癌症在内的多种疾病的与IRE1 $\alpha$  的激酶部分上的ATP结合位点结合并阻断其内切核糖核酸酶活性的抑制剂的潜在治疗靶标。IRE1 $\alpha$ 是跨膜双功能蛋白,具有与错误折叠蛋白结合的腔结构域、跨膜片段、以及由激酶部分和串联内切核糖核酸酶结构域组成的胞质部分。结构-活性关系 (SAR) 研究导致化合物在重组IRE1 $\alpha$ 激酶筛选中具有选择性,并且对重组IRE1 $\alpha$ 以及细胞IRE1 $\alpha$ 的内切核糖核酸酶活性有效。IRE1 $\alpha$ 活性介导UPR的某些细胞保护功能和促存活功能,增加某些肿瘤细胞系的活力和生长,并且可为阻断恶性肿瘤生长的特定小分子抑制剂的有效治疗靶标,这与先前的报道相反 (Harrington, P. E. 等人 (2015) ACS Med. Chem. Lett. 6:68-72)。此外,IRE1 $\alpha$ 的抑制剂可用于治疗除癌症以外的其他类型的疾病,这些疾病包括某些自身免疫性、神经退行性、纤维化和代谢性疾患 (Wang M. and Kaufman, R. J. (2016) Nature 529:326-335)。

[0005] 内质网 (ER) 中蛋白折叠的稳态调节受三条关键细胞内信号传导通路的控制: IRE1 $\alpha$ 、PERK和ATF6,其共同调配未折叠蛋白应答 (UPR) (Schroder, 等人 (2005) Mutat Res-Fund Mol Mech Metagenesis 569:29-63)。对ER中蛋白折叠的需求增加或某些类型的细胞损伤或应激导致ER中未折叠蛋白的积聚—这种情况称为ER应激。细胞通过活化UPR以帮助调节或保持其高保真蛋白合成能力来响应于ER应激 (Walter, P. and Ron, D. (2011) Science, 334:1081-1086)。IRE1 $\alpha$ 是UPR的三个分支中进化上最保守的。重要的是,UPR根据ER应激的严重程度和持续时间来决定细胞的生/死,最终结果是细胞存活和恢复、或程序性细胞死亡 (细胞凋亡) (Sovolyova等人, (2014) Biol Chem 395:1-13)。UPR的所有三条通路均对未折叠蛋白的积聚形成协调反应;并且若干研究已表明,不同通路之间存在串扰 (Yamamoto等人, J. Biochem. (2004) 136:343-350); Arai等人, FEBS Letts. (2006) 580:184-190; Adachi等人, Cell Struct. Func. (2008) 33:75-89)。ER应激和UPR的活化可能由机械损伤、炎症、基因突变、感染、氧化应激、代谢应激、以及与恶性肿瘤相关联的其他类型的细胞应激引起。ER应激还牵涉引起内部器官纤维化重塑的疾病,诸如慢性肝病 (Galligan等人, J. Toxicol. (2012) 第2012卷, Article ID 207594, 12页.; Shin等人, Cell Reports (2013) 5:654-665; Ji, Int. J. Hepatol. (2014) 第2014卷, Article ID 513787, 11页)、肺纤维化 (Baek等人, Am. J. Resp. Cell Mol. Bio. (2012) 46:731-739; Tanjore等人, Biochim Biophys Acta (2012, online), (2013) 1832:940-947)、肾纤维化 (Chiang等人, Mol. Med. (2011) 17:1295-

1305)、心血管疾病 (Spitler&Webb, Hypertension (2014) 63:e40-e45) 和炎症肠病 (Bogaert 等人, PLoS One (2011) 6 (10) e25589; Cao 等人, Gastroent (2013) 144:989-1000)。

[0006] 对于具有非常高蛋白合成负担的分泌细胞起源的肿瘤如多发性骨髓瘤, 已发现UPR的活化是重要的生存通路。因此, 通过阻断IRE1 $\alpha$ 内切核糖核酸酶的切割和XBP1的活化来破坏UPR的尝试一直是癌症研究的活跃领域。作为特异性IRE1 RNase产品, XBP1s是功能性IRE1抑制的直接指标。一种有效且有选择性的IRE1 $\alpha$ 抑制剂将用作测试以下假设的重要工具: 如果未完全UPR活化, 肿瘤细胞将被驱动凋亡。IRE1 $\alpha$ 抑制剂和活化化合物已有报道 (Harrington, P.E. 等人 (2015) ACS Med.Chem.Lett. 6:68-72; Volkmann, K., 等人 (2011) J. Biol. Chem., 286:12743-12755; Cross, B.C.S., 等人 (2012) Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A., 109:E869-E878; Wang, L., 等人 (2012) Nat.Chem.Biol., 8:982-989; Ghosh, R., 等人 (2014) Cell, 158:534-548; Ranatunga, S., 等人 (2014) J.Med.Chem., 57,4289-4301; US 9382230; US 8815885)。

[0007] 因此, 需要具有合适药理学特性的有效和选择性的抑制剂, 用于治疗患者中IRE1相关的疾病或疾患。

## 发明内容

[0008] 本文提供了针对上述问题和本领域的其他问题的解决方案。

[0009] 本文公开了如本文所述的式 (A) 化合物或其立体异构体、互变异构体或药用盐, 包括其作为IRE1 $\alpha$ 抑制剂的药物组合物。本文所述的化合物可用于治疗由IRE1 $\alpha$ 介导的疾病和疾患。

[0010] 在一个方面, 本文提供了如本文所述的具有式 (A) 的化合物。

[0011] 在另一个方面, 本文提供了如本文所述的具有式 (B) 或 (C) 的化合物。

[0012] 在另一个方面, 本文提供了如本文所述的具有式 (D)、(E) 或 (F) 的化合物。

[0013] 在另一个方面, 本文提供了如本文所述的具有式 (G)、(H) 或 (J) 的化合物。

[0014] 在一个实施例中是如本文所述的表1或表2的化合物或其药用盐。

[0015] 在一个方面, 本文提供了一种药物组合物, 该药物组合物包含如本文所述的化合物或其药用盐。

[0016] 在另一个方面, 本文提供了一种治疗IRE1相关疾病或疾患的方法, 该方法包括向患有IRE1相关疾病或疾患的受试者施用有效量的如本文所述的化合物或其药用盐或药物组合物。

[0017] 在另一个方面, 本文提供了如本文所述的化合物或其药用盐或药物组合物在制备用于治疗IRE1相关疾病或疾患的药物中的用途。

[0018] 在又一个方面, 本文提供了用于治疗IRE1相关疾病或疾患的方法中的如本文所述的化合物或其药用盐或药物组合物。

[0019] 在又一个方面, 本文提供了一种抑制或杀死表达Ire1的癌细胞的方法, 该方法包括使表达Ire1的癌细胞与如本文所述的化合物或其药用盐或药物组合物接触。

[0020] 在又一个方面, 本文提供了一种调节Ire1活性的方法, 该方法包括使Ire1与如本文所述的化合物或其药用盐或药物组合物接触。

[0021] 在另一个方面, 本文提供了一种用于治疗由IRE1介导的病症的试剂盒, 该试剂盒

包括:

[0022] a) 如本文所述的药物组合物;和

[0023] b) 使用说明书。

[0024] 通过参考具体实施方式和实例可以更全面地理解本发明的实施例,这些具体实施方式和实例旨在举例说明非限制性实施例。

### 具体实施方式

[0025] 除非另外定义,否则本文所用的所有科学技术术语的含义与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同。参见例如:Singleton等人,DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY,第2版,Wiley&Sons (New York, NY 1994); Sambrook等人,MOLECULAR CLONING, A LABORATORY MANUAL, Cold Springs Harbor Press (Cold Springs Harbor, NY 1989)。与本文所述的方法、设备和材料类似或等效的方法、设备和材料均可用于本发明的实践中。

[0026] 提供以下定义旨在有利于理解本文频繁使用的一些术语,并无限制本公开范围之意。本文引用的所有参考文献通过引用整体并入本文。

[0027] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“约”和“大约”在指组合物或剂型的成分的剂量、量或重量百分比时,意指本领域普通技术人员公认的提供与由指定剂量、量或重量百分比获得的药理作用等效的药理作用的剂量、量或重量百分比。等效剂量、量或重量百分比可在指定剂量、量或重量百分比的30%、20%、15%、10%、5%、1%或更少的范围内。

[0028] 如本文所用的“烷基”是指具有指定碳原子数(即 $C_{1-10}$ 表示一至十个碳原子)的饱和和线性(即无支链)或支链单价烃链或其组合。特定的烷基基团为具有1至20个碳原子(“ $C_{1-20}$ 烷基”)、具有1至8个碳原子(“ $C_{1-8}$ 烷基”)、具有1至6个碳原子(“ $C_{1-6}$ 烷基”)、具有2至6个碳原子(“ $C_{2-6}$ 烷基”)、具有1至4个碳原子(“ $C_{1-4}$ 烷基”)或具有1至3个碳原子(“ $C_{1-3}$ 烷基”)的基团。烷基基团的示例包括但不限于诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、其同系物和异构体例如正戊基、正己基、正庚基、正辛基等的基团。

[0029] 如本文所用的“环烷基”是指具有指定碳原子数(即 $C_{3-10}$ 表示三至十个碳原子)的非芳香族饱和或不饱和环状单价烃结构。环烷基可由一个环组成,例如环己基,或由多个环组成,例如金刚烷基(adamantly),但不包括芳基基团。包含多于一个环的环烷基可为稠合、螺环或桥接的、或其组合。特定的环烷基基团为具有3至7个环形碳原子(“ $C_{3-7}$ 环烷基”)或具有3个至6个碳原子(“ $C_{3-6}$ 环烷基”)的基团。环烷基的示例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基、降冰片基等。

[0030] 如本文所用的“杂环烷基”是指如本文所定义的环境烷基,其中环碳原子中的一个或多个环碳原子已被杂原子诸如例如氮、氧或硫替代。杂环烷基基团的代表性示例包括但不限于氮丙啶基、氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基(例如,咪唑烷-4-酮基或咪唑烷-2,4-二酮基)、吡唑烷基、噻唑烷基、四氢呋喃基、二氧杂环戊烯基(dioxolyl)、吡咯啉基、咪唑啉基、吡唑啉基、噻唑啉基、哌啶基、哌啶基、哌嗪基、哌嗪-2-酮基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢吡喃基(例如,四氢-2H-吡喃基)、四氢硫代吡喃基、氧硫杂环己烷基(oxathianyl)、二氧基(dioxy)、二硫杂环己基(dithianyl)、吡喃基、二氢二硫杂环己二烯基(dihydrodithiiny)、1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷基、高哌嗪基、奎宁环基和四氢噻

啉-2(1H)-酮基团。

[0031] 如本文所用的“芳基”是指具有单个环(例如,苯基)或多个稠合环(例如,萘基或蒽基)的不饱和芳香族碳环基团,该稠合环可为、也可不为芳香族的。特定的芳基基团为具有6至14个环形(即,环)碳原子(“C<sub>6-14</sub>芳基”)的基团。优选的芳基基团包括具有5至6个环碳的那些基团。具有多于一个环(其中至少一个环为非芳香族的)的芳基基团可在芳香环位置或在非芳香环位置连接至母结构。在一个变体中,具有多于一个环(其中至少一个环为非芳香族的)的芳基基团在芳香环位置连接至母结构。

[0032] 如本文所用的“杂芳基”是指具有1至14个环形(即,环)碳原子和至少一个环形杂原子(包括但不限于诸如氮、磷、氧和硫等杂原子)的不饱和芳香族环状基团。杂芳基基团可具有单个环(例如,吡啶基、呋喃基)或多个稠合环(例如,吡嗪基、苯并噻吩基),该稠合环可为、或可不为芳香族的。特定的杂芳基基团为具有1至12个环形(即,环)碳原子和1至6个独立地选自氮、磷、氧和硫的环形(即,环)杂原子的5元至14元环;具有1至8个环形碳原子和1至4个独立地选自氮、磷、氧和硫的环形杂原子的5元至10元环;以及具有1至5个环形碳原子和1至4个独立地选自氮、氧和硫的环形杂原子的5元、6元或7元环。在一个变体中,杂芳基包含具有1至6个环形碳原子和1至4个独立地选自氮、氧和硫的环形杂原子的单环芳香族5元、6元或7元环。在另一变体中,杂芳基包括具有1至12个环形碳原子和1至6个独立地选自氮、磷、氧和硫的环形杂原子的多环芳香环。更进一步地,如本文所述的杂芳基可包括具有5或6个成员的环。在本文的优选实施例中,杂原子独立地选自氮和氧。具有多于一个环(其中至少一个环为非芳香族的)的杂芳基基团可在芳香环位置或在非芳香环位置连接至母结构。在一个变体中,具有多于一个环(其中至少一个环为非芳香族的)的杂芳基基团在芳香环位置连接至母结构。

[0033] “卤代”或“卤素”是指氟、氯、溴和/或碘。当残基被多于一个卤素取代时,这可通过使用与所连接的卤素部分的数量相对应的前缀来指代,例如,二卤代芳基、二卤代烷基、三卤代芳基等是指被两个(“二”)或三个(“三”)卤代基团取代的芳基和烷基,该卤代基团可以是、但不一定是相同的卤代;因此,4-氯-3-氟苯基在二卤代芳基的范围内。

[0034] 其中的一个或多个氢被卤代基团替代的烷基基团称为“卤代烷基”,例如C<sub>1-6</sub>卤代烷基。示例性卤代烷基基团为三氟烷基(-CF<sub>3</sub>)。类似地,“卤代烷氧基”是指这样的烷氧基基团,其中卤素替代了构成烷氧基基团的烷基部分的烃中的一个或多个氢。示例性卤代烷氧基基团是三氟甲氧基(-OCF<sub>3</sub>)。

[0035] “羰基”是指基团C=O。

[0036] “氧代”是指=O部分。

[0037] 术语“手性”是指具有与镜像配偶体不重叠性的分子,而术语“非手性”是指与其镜像配偶体可重叠的分子。

[0038] 术语“立体异构体”是指具有相同化学组成,但原子或基团在空间的排列不同的化合物。

[0039] “非对映异构体”表示具有两个或更多个手性中心并且其分子并非彼此镜像的立体异构体。非对映体具有不同的物理性质,例如熔点、沸点、光谱特性和反应性。非对映异构体的混合物可以在高分辨率分析程序(诸如电泳和色谱法)下分离。

[0040] “对映异构体”是指化合物的两种立体异构体,所述两种立体异构体是彼此不可重

叠的镜像。

[0041] 本文中所述的立体化学定义和约定大致遵循：S.P.Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 以及 Eliel, E. 和 Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。如本文所述的化合物或其药用盐可含有不对称或手性中心, 因此以不同的立体异构形式存在。本文旨在包括如本文所述的化合物或其药用盐的所有立体异构形式, 包括但不限于非对映异构体、对映异构体和阻转异构体, 以及它们的混合物诸如外消旋混合物。许多有机化合物以旋光活性形式存在, 即它们具有旋转平面偏振光平面的能力。在描述光学活性化合物时, 前缀D和L或R和S用于表示分子围绕其手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)用于表示化合物对平面偏振光的旋转的符号, 其中(-)或l表示该化合物是左旋的。带有(+)或d前缀的化合物是右旋的。对于给定化学结构, 这些立体异构体除了互为镜像外, 是完全相同的。特定的立体异构体也可以被称为对映异构体, 并且此类异构体的混合物通常被称为对映异构体混合物。对映异构体的50:50混合物称为外消旋混合物或外消旋物, 其可以在化学反应或过程中没有立体选择或立体特异性的情况下发生。术语“外消旋混合物”和“外消旋物”是指两种无旋光活性的对映体种类的等摩尔混合物。可通过手性分离方法诸如超临界流体色谱(SFC)从外消旋混合物分离对映异构体。在立体化学诸如从X射线晶体学数据明确地构建之前, 在已分离立体异构体手性中心处的构型分配可以是暂定的, 在表1结构中为了例示性说明目的而描述。

[0042] 术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指通过低能垒相互转化的具有不同能量的结构异构体。例如, 质子互变异构体(也称为质子异变的互变异构体)包括经由质子迁移的相互转化, 诸如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化。价互变异构体包括通过一些键合电子的重组而进行的相互转化。

[0043] “溶剂化物”是指一种或多种溶剂分子与如本文所述的化合物或其药用盐的缔合物或复合物。形成溶剂化物的溶剂的示例包括但不限于水(即水合物)、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯(EtOAc)、乙酸(AcOH)和乙醇胺。

[0044] 术语“施用”是指通过例如口服、粘膜、局部、栓剂、静脉内、胃肠外、腹膜内、肌内、病灶内、鞘内、鼻内或皮下施用的途径将本文所述的化合物、其药用盐或药物组合物递送至患者的行为。胃肠外施用包括静脉内、肌内、动脉内、皮内、皮下、腹膜内、心室内和颅内施用。施用通常发生在本文所述的癌症或其症状发作之后。该术语包括施用如本文所述的化学治疗剂或疗法。

[0045] 术语“共同施用”是指施用两种或更多种药剂(例如, 如本文所述的化合物、其药用盐或具有另一种活性剂诸如化学治疗剂的药物组合物)。共同施用的时间部分取决于所施用的组合物, 并且可以包括在施用一种或多种另外的疗法(例如癌症疗法, 诸如化学疗法、激素疗法、放射疗法或免疫疗法)的同时、刚好在其之前或刚好在其之后施用。本文所述的化合物、其药用盐和药物组合物可以单独施用或者可以共同施用给患者。共同施用意指包括以单独或组合的方式同时或顺序地施用化合物(多于一种化合物或药剂)。因此, 当需要时, 所述制备物也可以与其他活性物质组合(例如, 以减少代谢降解)。本文所述的化合物可以彼此组合使用, 与已知可用于治疗本文所述的癌症或与表达本文所述的特定激酶的细胞相关的其他活性剂组合使用, 或与不能单独有效但可以有助于活性剂的功效的辅助剂组合

使用。

[0046] “1L疗法”是指施用于未接受过治疗的癌症患者的一线疗法。同样地,2L、3L等是指施用于患者的后续疗法。

[0047] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“约”和“大约”在指组合物或剂型的成分的剂量、量或重量百分比时,意指本领域普通技术人员公认的提供与由指定剂量、量或重量百分比获得的药理作用等效的药理作用的剂量、量或重量百分比。等效剂量、量或重量百分比可在指定剂量、量或重量百分比的30%、20%、15%、10%、5%、1%或更少的范围内。

[0048] “转移性”是指已经扩散到局部组织和局部淋巴结以外的组织的癌症。“局部晚期”是指癌症仅从直接组织扩散到周围组织。

[0049] 术语“临床应答”是指抑制疾病进展、抑制肿瘤生长、减少原发性肿瘤、减轻肿瘤相关的症状、抑制肿瘤分泌因子(包括肿瘤分泌激素,诸如引发类癌综合征的激素)、原发性或继发性肿瘤的出现延迟、原发性或继发性肿瘤的发展减慢、原发性或继发性肿瘤的发生减少、疾病的继发效应减慢或严重性降低、肿瘤生长停滞和肿瘤消退、进展时间(TTP)延长、无进展生存期(PFS)延长、总生存期(OS)延长等。如本文所用的OS是指从治疗开始到因任何原因死亡的时间。一般而言,临床应答是指本领域已知和理解的主要或次要的功效量度。可使用国际标准针对给定的状况评估如本文所述的治疗和临床应答。

[0050] “总生存期”或“OS”是指从入组到因任何原因死亡的时间。

[0051] “客观应答率”或“ORR”是指研究者根据RECIST v1.1确定的在两个连续的 $\geq 4$ 周的时期内发生确认的完全应答或部分应答的患者比例。

[0052] “至进展的时间”或“TTP”是指从随机化到客观肿瘤进展的时间。

[0053] “应答持续时间”或“DOR”是指研究者根据RECIST v1.1确定的从首次发生有记录的客观应答到疾病进展或因任何原因死亡(以先发生者为准)的时间。

[0054] “无进展生存期”或“PFS”是指研究者根据RECIST v1.1确定的从入组到首次记录的发生疾病进展的日期或因任何原因死亡(以先发生者为准)的时间。

[0055] “临床获益率”或“CBR”是指研究者根据RECIST v1.1确定的疾病稳定至少24周或具有确认的完全应答或部分应答的患者比例。

[0056] “完全应答”或“CR”是指所有靶病灶和非-靶病灶的消失以及(如果适用)肿瘤标志物水平的正常化。

[0057] “部分应答”或“非-CR/非-PD”是指一个或多个非-靶病灶持续存在和/或(如果适用)肿瘤标志物水平保持在正常限值以上。PR也可以指靶病灶直径之和减小 $\geq 30\%$ ,在不存在CR的情况下,出现新病灶,以及非靶病灶发生明确进展。

[0058] “进行性疾病”或“PD”是指靶病灶直径之和增加 $\geq 20\%$ ,非靶病灶发生明确进展,和/或出现新病灶。

[0059] “稳定疾病”或“SD”是指既未充分缩小以达到CR或PR的要求,也未发生充分的肿瘤增加生长以达到PD的要求。

[0060] 术语“治疗”是指旨在于临床病理学的进程期间改变所治疗的患者或细胞的自然进程的临床干预。理想的治疗效果包括降低疾病进展速度、减缓或减轻疾病状态以及缓解或改善预后。例如,如果减轻或消除了与本文所述的疾病相关联的一种或多种症状,包括但不限于减少癌细胞增殖(或破坏癌细胞)、减轻由疾病引起的症状、提高罹患疾病的患者的

生活质量、减少治疗疾病所需的其他药物的剂量和/或延长患者的生存期,则该患者得到“治疗”。在某些实施例中,治疗可以指可测量的临床结果(例如OS、ORR、TTP、DOR、PFS、CBR、PR、CR或SD的增加)。

[0061] 术语疾病的“延迟进展”是指推迟、阻碍、减缓、放缓、稳定和/或延缓本文所述的疾病的进展。这种延迟可具有不同的时间长度,具体取决于癌症病史和/或待治疗的患者。对于本领域技术人员显而易见的是,充分或显著延迟实际上可以涵盖预防,因为患者不会罹患癌症。

[0062] “有效量”至少是实现本文所述的疾病的可测量的改善或预防所需的最小量。本文的有效量可以根据诸如患者的疾病状态、年龄、性别和体重以及药剂在患者中引起预期应答的能力等因素而变化。有效量也是治疗有益作用超过治疗的任何毒性或有害作用的量。有益或期望的临床结果包括以下结果,诸如:消除或降低风险、减轻严重程度、延缓疾病(包括疾病发展期间出现的疾病的生化、组织学和/或行为症状、其并发症和中间病理表型)发作、减少由疾病引起的一种或多种症状、提高罹患疾病的患者的生活质量、减少治疗疾病所需的其他药物的剂量、增强另一种药物的作用(诸如通过靶向来实现)、延迟疾病进展和/或延长生存期。在一些实施例中,有效量的药物可具有以下作用:减少癌细胞数量;减小肿瘤大小;抑制(即,减慢或停止)癌细胞向周围器官中的浸润;抑制(即,减慢或停止)肿瘤转移;抑制(即,减慢或停止)肿瘤生长;和/或缓解与疾患相关联的症状中的一种或多种。有效量可以一次或多次施用。本文所述的药物、化合物、药物组合物或组合疗法的有效量可以是足以直接或间接地进行治疗的量。如在临床背景中所理解的,与另一药物、化合物或药物组合物或组合疗法结合可以达到或不能达到有效量的药物、化合物或药物组合物。可以在施用一种或多种治疗剂的情况下考虑“有效量”,并且如果与一种或多种其他药剂结合可以获得或达到期望的结果,则可以考虑给予有效量的单一药剂。

[0063] “施用期”或“周期”是指包括施用本文所述的化合物或其药用盐的时间段并且包括不施用本文所述的化合物或其药用盐的任选时间段。例如,一个周期的总长度可为28天,并且包括在21天内施用以及7天的休息期。“休息期”是指不施用本文所述的化合物或其药用盐的时间段。在一些情况下,本文所提供的休息期可包括施用另一种并非本文所述的化合物或其药用盐的药物(例如,本文所述的抗癌剂)。在此类情况下,在休息期施用另一种药物,不应干扰或损害本文所述的化合物或其药用盐的施用。

[0064] “给药方案”是指本文所述的化合物或其药用盐的施用期,其包括一个或多个周期,其中每个周期可包括在不同时间以不同的量施用本文所述的化合物或其药用盐。

[0065] “QD”是指每天一次施用本文所述的化合物或其药用盐。

[0066] “BID”、“TID”、“QID”是指每天2、3和4次施用本文所述的化合物或其药用盐。

[0067] QW是指每周一次施用本文所述的化合物或其药用盐。

[0068] “Q2W”、“Q3W”和“Q4W”分别是指每2、3和4周一次施用本文所述的化合物或其药用盐。

[0069] 术语“癌症”是指或描述哺乳动物中通常以细胞生长不受控制为特征的生理状况。“肿瘤”包含一个或多个癌细胞。癌症的示例包括但不限于癌、淋巴瘤、母细胞瘤、肉瘤和白血病或淋巴样恶性肿瘤。此类癌症的更特定示例包括鳞状细胞癌(例如上皮鳞状细胞癌);包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌(“NSCLC”)、小细胞肺癌、非小细胞癌肺癌(NSCLC)、肺腺癌、

鳞状细胞肺癌 (squamous cell lung cancer) 的肺癌; 腹膜癌; 肝细胞癌 (hepatocellular cancer); 胃癌; 胃肠癌; 食道癌; 胰腺癌; 成胶质细胞瘤; 宫颈癌; 卵巢癌; 肝癌; 膀胱癌; 乳腺癌; 结肠癌; 直肠癌; 结直肠癌; 子宫内膜癌; 子宫癌; 涎腺癌; 肾癌; 前列腺癌; 外阴癌; 甲状腺癌; 肝细胞性癌 (hepatocellular carcinoma, HCC); 肛门癌; 阴茎癌; 或头颈癌。

[0070] “血液系统恶性肿瘤” (英式拼写为“Haematological” malignancies) 是影响血液、骨髓和淋巴结的癌症类型。由于这三者通过免疫系统紧密关联, 因此影响这三者中的一者的疾病通常也会影响其他两者: 虽然淋巴瘤是淋巴结的一种疾病, 但它通常会扩散到骨髓, 从而影响血液。血液系统恶性肿瘤是恶性肿瘤 (即癌症), 并且通常由血液学和/或肿瘤学方面的专家治疗。血液系统恶性肿瘤可来源于两种主要血细胞谱系: 骨髓样和淋巴样细胞系。淋巴瘤、淋巴细胞性白血病和骨髓瘤来自淋巴样系, 而急性和慢性骨髓性白血病、骨髓增生异常综合征和骨髓增生性疾病起源于骨髓。示例性白血病包括急性淋巴细胞性白血病 (ALL)、急性骨髓性白血病 (AML)、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、慢性骨髓性白血病 (CML)、急性单核细胞性白血病 (AMOL) 和小淋巴细胞性淋巴瘤 (SLL)。示例性淋巴瘤包括霍奇金氏淋巴瘤 (所有四种亚型) 和非霍奇金氏淋巴瘤 (NHL, 所有亚型)。

[0071] “IRE1相关疾病”等是指本文所述的疾病 (例如本文所述的癌症), 其具有如本文所述的症状或需要治疗, 这些症状与本文所述的IRE1活性完全或部分相关联、作为其结果、功能或以其他方式相关。

[0072] “抗癌剂”是可用于治疗癌症的化合物, 而不管作用机制如何。抗癌剂的种类包括但不限于: 烷化剂、抗代谢物、抗激素疗法、内分泌疗法、免疫调节剂、纺锤体毒素植物生物碱、细胞毒性/抗肿瘤抗生素、拓扑异构酶抑制剂、抗体、光敏剂和激酶抑制剂。抗癌剂包括用于靶向疗法和常规化学疗法的化合物。

[0073] 示例性抗癌剂包括蛋白酶体抑制剂, 诸如硼替佐米 (VELCADE)、卡非佐米 (KYPROLIS) 和伊沙佐米 (NINLARO)。其他示例包括免疫调节剂, 诸如来那度胺 (REVLIMID) 和泊马度胺 (POMALYST)。

[0074] 其他示例性抗癌剂包括B细胞受体靶标的抑制剂诸如BTK、Bcl-2和JAK抑制剂, 并且包括例如维奈托克 (VENCLEXTA) 和依鲁替尼 (IMBRUVICA)。

[0075] 其他抗癌剂包括例如阿贝西利 (VERZENIO); 阿比特龙 (ZYTIGA, YONSA); 阿柔比星; 阿西维辛; 阿考达唑; 阿克罗宁; 放线菌素; 酰基富烯; 阿地培诺 (adecyphenol); 阿多来新; 阿霉素; 阿地白介素; 六甲蜜胺; 氨莫司汀; 安波霉素; 阿美葱醌; 阿米多司 (amidox); 氨磷汀; 氨鲁米特; 氨基乙酰丙酸; 氨柔比星; 安吡啶; 阿那格雷; 阿那曲唑; 穿心莲内酯; 安雷利克斯 (antarelix); 氨苄霉素; 甘氨酸阿非迪霉素; 无嘌呤核酸; ARRY-300; 阿糖胞苷; 曲林菌素; 阿苏拉林 (asulacrone); 阿他美坦; 阿莫司汀; 阿扎司琼 (azasetron); 阿扎毒素 (azatoxin); 重氮酪氨酸; 阿扎胞苷; AZD6244; AZD8330; 阿扎替派; 阿佐霉素; 巴拉醇 (balanol); 巴马司他; 苯达莫司汀; 苯并二氢吡吩 (benzochlorins); 苯佐替派 (benzodopa); 苯甲酰星孢菌素 (benzoylstauroporine);  $\beta$ -阿立辛 (beta-alethine);  $\beta$ -克拉霉素 (betaclamycin B); 桦木酸; 比卡鲁胺; 比尼替尼 (binimetinib); 比生群; 二氮丙啶精胺 (bisaziridinylspermine); 双奈法德; 双曲汀 (bistratene); 博来霉素 (bleomycin); 白消安 (busulfan); 比折来新; 布雷福特 (breflate); 硼替佐米; 布喹那; 溴匹立明; 布朵替坦; 丁硫因 (buthionine); 苔藓抑素; 放线菌素C (cactinomycin); 卡普唑酮; 钙泊三醇; 钙磷

酸蛋白C;喜树碱;卡培他滨(XELODA);卡酰胺(caracemide);卡贝替姆;卡铂(carboplatin);卡波醌;卡莫司汀;卡柔比星;卡折来新;栗树精胺(castanospermine);塞来昔布;西曲瑞克;西妥昔单抗(ERBITUX);氯代喹啉;西卡前列素;苯丁酸氮芥(chlorambucil);氯融合蛋白(chlorofusin);顺铂;克拉屈滨;氯米芬;克霉唑;克雷斯托;克雷斯托;赛普霉素(cypemycin);环磷酰胺;阿糖胞苷;细胞生长抑制素(cytostatin);达卡巴嗪;放线菌素D;达雷木单抗(daratumamab);道诺霉素;氮烯咪胺;达昔单抗;达沙替尼;地西他滨;地洛瑞林(deslorelin);地塞米松;右异环磷酰胺;右雷佐生;右维拉帕米;右奥马铂;地扎瓜宁;地吡醌(diaziquone);二氢紫杉醇;廿二烷醇;多拉司琼;多西他赛;阿霉素;去氧氟尿苷;屈洛昔芬;屈他雄酮;屈大麻酚;偶氮霉素;依布硒啉;依考莫司汀;依地福新;依决洛单抗;依达曲沙;依氟鸟氨酸(eflornithine);榄香烯;乙嘧替氟;依沙芦星;恩洛铂;恩普氨酯;依匹哌啉;表柔比星;爱普列特;厄布洛唑;埃罗替尼(TARCEVA);依索比星;雌莫司汀;依他硝唑;依托泊苷;氯苯乙嘧胺;依西美坦;法倔唑;法扎拉滨;芬维A胺;非格司亭;非那雄胺;夫拉平度(flavopiridol);氟卓斯汀;氟海星酮(fluasterone);氟尿苷;氟达拉滨;氟达拉滨;氟柔红霉素(fluorodaunorubicin);福酚美克;福美司坦;氟尿嘧啶;氟尿苷(floxouridine);氟西他滨;磷喹酮;福司曲星;福莫司汀;氟维司群(FASLODEX);钆;镓;加洛他滨;加尼瑞克;吉西他滨;格尔德霉素;吉非替尼;棉子酚(gossyphol);羟基脲;亥舒凡(hepsulfam);调节蛋白(herregulin);伊班膦酸盐;依鲁替尼;伊达比星;艾代拉里斯(ZYDELIG);异环磷酰胺;堪佛司非米德(canfosfamide);伊莫福新;异丙铂;艾多昔芬;伊决孟酮;伊莫福新;伊洛马司他;甲磺酸伊马替尼(GLEEVEC);咪喹莫特;碘苄胍;碘阿霉素;甘薯黑斑霉醇;伊立替康;伊他司琼;伊莫福新(iimofosine);兰瑞肽;拉帕替尼(TYKERB);雷拉霉素;来格司亭;香菇多糖;乐普他汀(leptolstatin);来曲唑;亮丙瑞林;左旋咪唑;利阿唑;洛铂;蚓磷脂;洛美曲索;氯尼达明;洛那法尼(SARASAR);洛索萘醌;洛伐他汀;洛索立宾;勒托替康;拉帕替尼;甲酰四氢叶酸;洛美曲索;洛莫司汀;美坦辛;马马司他;马索罗酚;乳腺丝抑蛋白;美诺立尔;美巴龙(merbarone);美替瑞林(meterelin);蛋氨酸酶;胃复安;米非司酮;米替福新;米立司亭;米托胍脞;二溴卫矛醇;米托萘胺;米托萘醌;莫法罗汀;莫拉司亭;莫派达醇;美登素;醋酸甲地孕酮;醋酸美伦孕酮;美法仑;巯嘌呤;甲氨蝶呤;甲氨蝶呤钠;氯苯氨啉;美乌替派;米丁丝裂霉素(mitinmitomycin);丝裂帕菌素;米托坦;米托萘醌;霉酚酸;那法瑞林;那瑞替喷(nagrestip);纳帕维(napavin);奈达铂;奈莫柔比星;奈立膦酸;尼鲁米特;尼沙霉素(nisamycin);奥利默森(GENASENSE);奥曲肽;奥克恩(okicenone);奥那司酮;昂丹司琼;奥马铂;奥昔舒仑;奥沙利铂(oxaloplatin);奥沙特隆;奥沙利铂(oxaliplatin);奥沙霉素(oxaunomycin);钯铵;帕博西尼(IBRANCE);帕尼单抗(VECTIBIX);帕诺米芬;培门冬酶;溶链菌(picibanil);吡柔比星;吡曲克辛;强的松;泼尼松龙;紫杉醇;白蛋白结合型紫杉醇(ABRAXANE);泼尼莫司汀;丙卡巴肼;嘌呤霉素;雷替曲塞;雷莫司琼;雷帕霉素(RAPAMUNE);根霉素;瑞博西尼(KISQALI);利妥昔单抗;罗谷亚胺;罗希吐碱;罗莫肽;罗喹美克;罗米地辛;沙芬戈;沙因托品(saintopin);沙格司亭;司莫司汀;西佐喃;索布佐生;索拉非尼(NEXAVAR);舒尼替尼;螺莫司汀;角鲨胺;苏拉蒂斯塔(suradista);苏拉明;苦马豆素;螺铂;链霉黑素;链脲菌素;磺氯苯脲;他莫司汀;他莫西芬;牛磺莫司汀;他扎罗汀;吡喃碲(tellurapyrylium);替莫泊芬;替莫唑胺;替尼泊苷;四氯十氧化物;替唑明(tetrazomine);促血小板生成素;胸腺法新;胸腺曲南;替拉扎明;托瑞

米芬; 维甲酸; 三甲曲沙; 曲普瑞林; 托烷司琼; 他利霉素; 泰索帝; 替罗昔隆; 鞣内酯; 硫咪唑啉; 噻替派; 替拉扎明; 托瑞米芬; 曲妥珠单抗; 曲妥珠单抗-美坦新偶联物; 醋酸曲托龙; 磷酸曲西立宾; 三甲曲沙; 乌拉莫司汀; 凡德他尼 (CAPRELSA); 凡瑞林B (variolin B); 维拉雷琐; 藜芦胺; 维替泊芬; 维莫非尼; 长春瑞滨; 维萨汀 (vinxaltine); 维他欣 (vitaxin); 长春花碱; 长春新碱; 长春地辛; 长春匹定; 长春甘酯; 长春罗新; 长春瑞滨; 长春罗定; 长春利定; 伏氯唑; 渥曼青霉素; 扎诺特隆; 折尼铂; 亚苄维C; 净司他丁斯酯 (zinostatin stimalamer); 净司他丁; 和佐柔比星。

[0076] 在一些实施例中, 抗癌剂包括例如艾代拉里斯 (ZYDELIG)、多西他赛、氟尿嘧啶、吉西他滨 (GEMZAR)、顺铂、顺式二胺、卡铂、紫杉醇、蛋白结合型紫杉醇、曲妥珠单抗 (HERCEPTIN)、替莫唑胺、他莫昔芬、4-羟基他莫昔芬和阿霉素。

[0077] 抗癌剂的定义中还包括: (i) 抗雌激素药和选择性雌激素受体调节剂 (SERM), 包括例如他莫昔芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬、酮昔芬 (ketoxifene)、LY117018、奥那司酮和枸橼酸托瑞米芬; (ii) 选择性雌激素受体调节剂 (SERD), 诸如布莱恩司群 (brilanestrant)、GDC-0927、GDC-9545、AZ9496、AZ9833、GNE-274和氟维司群 (FASLODEX); (iii) 芳香酶抑制剂, 诸如例如4(5)-咪唑类、氨鲁米特、醋酸甲地孕酮、依西美坦、福美司坦 (formestane)、法曲唑 (fadrozole)、伏氯唑、来曲唑和阿那曲唑; (iv) 抗雄激素药, 诸如阿帕鲁胺、阿比特龙、恩杂鲁胺、氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林和戈舍瑞林;

[0078] 抗癌剂的定义中进一步包括: (iv) MEK抑制剂, 诸如考比替尼; (v) 脂质激酶抑制剂, 诸如他塞利西布 (taselisib); (vi) 反义寡核苷酸, 诸如奥利默森 (oblimersen); (vii) 核酶, 诸如VEGF表达抑制剂诸如血管酶 (angiozyme); (viii) 疫苗, 诸如基因治疗疫苗, 例如ALLOVECTIN、LEUVECTIN和VAXID; (ix) 拓扑异构酶1抑制剂, 诸如LURTOTECAN; ABARELIX rmRH; 以及 (x) 抗血管生成剂, 诸如贝伐单抗。

[0079] 在本文的一些实施例中, 抗癌剂是治疗性抗体, 例如阿特殊单抗、纳武单抗、达雷木单抗、派姆单抗、阿仑单抗、贝伐单抗; 西妥昔单抗; 帕尼单抗、利妥昔单抗、帕妥珠单抗、曲妥珠单抗、曲妥珠单抗美坦新偶联物或托西莫单抗。

[0080] “代谢物”为通过特定化合物或其盐在体内代谢产生的产物。化合物的代谢物可使用常规技术来鉴定, 并且其活性可使用诸如本文所述的测试来确定。此类产物可以例如由所施用的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺、酯化、脱酯、酶促裂解等产生。因此, 本文进一步提供了本文所述的化合物或其药用盐的代谢物, 包括通过以下方法产生的化合物: 使本文所述的化合物或其药用盐与哺乳动物接触足以得到其代谢产物的一段时间。

[0081] 术语“包装插页”用于指治疗产品的商业包装中通常包括的说明, 其含有涉及此类治疗产品的使用的有关适应症、用法、剂量、施用、禁忌症和/或警告的信息。

[0082] 术语“药用盐”表示在生物学上或其他方面不是不期望的盐。“药用盐”包括酸加成盐和碱加成盐两者。短语“药用的”表示物质或组合物必须与包含制剂的其他成分和/或用以治疗的哺乳动物在化学和/或毒理学上相容。

[0083] 术语“药用酸加成盐”表示与无机酸和有机酸形成的那些药用盐, 该无机酸为诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸, 该有机酸选自脂肪族、脂环族、芳香族、芳基-脂族、杂环、羧酸和磺酸类的有机酸, 诸如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、丙酮酸、草酸、

苹果酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、天冬氨酸、抗坏血酸、谷氨酸、邻氨基苯甲酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、双氢萘酸、苯乙酸、甲磺酸(methanesulfonic acid或mesylate)、乙磺酸、对甲苯磺酸和水杨酸。

[0084] 术语“药用碱加成盐”表示与有机或无机碱形成的那些药用盐。可接受的无机碱的示例包括钠、钾、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰和铝盐。衍生自药用有机无毒碱的盐包括以下物质的盐：伯胺、仲胺和叔胺；取代胺(包括天然存在的取代胺)；环胺和碱性离子交换树脂(诸如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二乙氨基乙醇、三羟甲基氨基甲烷(trimethamine)、二环己胺，赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、哈胺(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶和多胺树脂)。

[0085] 术语“EC<sub>50</sub>”是半最大有效浓度并表示在体内获得最大特定效果的50%所需的特定化合物的血浆浓度。

[0086] 术语“Ki”是抑制常数，并且表示特定抑制剂与受体的绝对结合亲和力。它使用竞争结合测定进行测量，并且等于如果不存在竞争性配体(例如放射性配体)，则特定抑制剂占据受体的50%时的浓度。Ki值可呈对数地转化为pKi值(-log Ki)，其中，数值越大表示效力呈指数级地越高。

[0087] 术语“IC<sub>50</sub>”是半最大抑制浓度并表示在体外获得对生物学过程的50%抑制所需的特定化合物的浓度。IC<sub>50</sub>值可对数地转化为pIC<sub>50</sub>值(-log IC<sub>50</sub>)，其中，数值越大表示效力指数级地越高。IC<sub>50</sub>值不是绝对值，而是取决于实验条件例如所采用的浓度，并且可使用Cheng-Prusoff方程(Biochem.Pharmacol.(1973)22:3099)转化为绝对抑制常数(Ki)。可计算其他百分比抑制参数，诸如IC<sub>70</sub>、IC<sub>90</sub>等。

[0088] 分级的不良事件是指通过NCI CTCAE确定的严重程度分级等级。在一个实施例中，不良事件根据下表进行分级。

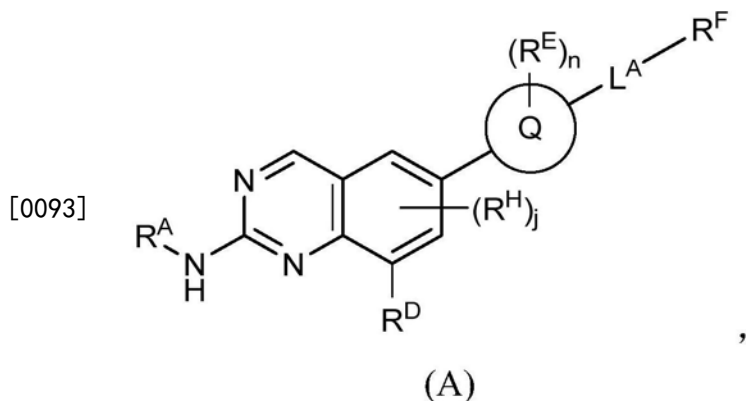
级别	严重程度
1	轻度；无症状或轻度症状；仅具有临床或诊断观察；或者不要求干预
2	中度；要求进行极小、局部或非侵入性干预；或限制日常生活中与年龄-适合的工具活动 <sup>a</sup>
3	严重或具有医学意义，但不立即危及-生命；要求住院或延长住院时间；致残；或限制日常生活中的自理-活动 <sup>b,c</sup>
4	危及生命的后果或要求紧急干预 <sup>d</sup>
5	与不良事件相关的死亡 <sup>d</sup>

[0090] 本文给出的任何式或结构，包括本文所述的那些，旨在代表化合物的未标记形式以及同位素标记形式。同位素标记的化合物具有由本文给出的式所描述的结构，不同之处在于一个或多个原子被具有选定原子质量或质量数的原子替代。可掺入到如本文所述的化合物或其药用盐中的同位素的示例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素，诸如但不限于

$^2\text{H}$  (氘, D)、 $^3\text{H}$  (氚)、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{Cl}$  和  $^{125}\text{I}$ 。如本文所述的各种同位素标记的化合物或其药用盐, 例如其中掺入放射性同位素 (诸如  $^3\text{H}$  和  $^{14}\text{C}$ ) 的那些化合物或其药用盐。此类同位素标记的化合物可用于代谢研究、反应动力学研究、检测或成像技术诸如正电子发射断层扫描 (PET) 或单光子发射计算机断层扫描 (SPECT), 包括药物或底物组织分布测定, 或患者的放射性治疗。如本文所述的氘标记或取代的治疗性化合物或其药用盐可具有与分布、代谢和排泄 (ADME) 相关的改善的 DMPK (药物代谢和药代动力学) 特性。用较重的同位素诸如氘的取代可提供由于代谢稳定性更高 (例如, 体内半衰期延长或所需剂量减少) 而带来的某些治疗优势。 $^{18}\text{F}$  标记的化合物可用于 PET 或 SPECT 研究。如本文所述的同位素标记的化合物或其药用盐通常可通过执行下述方案中、或实施例和制备中公开的程序来制备, 方法是用容易获得的同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂。此外, 用较重的同位素, 特别是氘 (即,  $^2\text{H}$  或 D) 取代可提供由于代谢稳定性更高 (例如, 体内半衰期延长或所需剂量减少或治疗指标提高) 而带来的某些治疗优势。应当理解, 在此上下文中, 认为氘是式 (A) 化合物中的取代基。此类较重同位素, 特别是氘的浓度可由同位素浓缩因子来定义。在如本文所述的化合物或其药用盐中, 未特别指定为特定同位素的任何原子意在表示该原子的任何稳定同位素。除非另有说明, 否则当将位置特别指定为 “H” 或 “氢” 时, 该位置应被理解为在其天然丰度同位素组成中具有氢。因此, 在如本文所述的化合物或其药用盐中, 任何特别指定为氘 (D) 的原子均意在表示氘。

[0091] 化合物

[0092] 本文提供了具有下式的化合物:

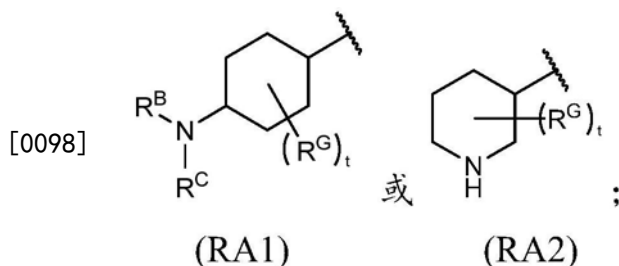


[0094] 或其立体异构体、互变异构体或药用盐, 其中:

[0095] 环 Q 为  $\text{R}^E$  取代或未取代的  $\text{C}_{5-7}$  芳基、或  $\text{R}^E$  取代或未取代的包含至少一个氮杂原子的 5 至 7 元杂芳基;

[0096]  $\text{L}^A$  为  $-\text{NHSO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(O)-$  或  $-\text{C}(O)\text{NH}-$ ;

[0097]  $\text{R}^A$  为  $\text{R}^G$  取代或未取代的双环 7 至 10 元螺-杂环烷基、



[0099]  $R^B$ 和 $R^C$ 独立地为氢或 $R^N$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $R^N$ 取代或未取代的 $C_{3-7}$ 环烷基、或 $R^N$ 取代或未取代的3至7元杂环烷基,或者 $R^B$ 和 $R^C$ 与它们所连接的氮原子一起形成 $R^N$ 取代或未取代的4至7元杂环烷基;

[0100]  $R^D$ 为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^I$ 、 $-S(O)_2R^I$ 、 $-NR^JR^K$ 、 $R^N$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $R^N$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $R^N$ 取代或未取代的 $C_{3-7}$ 环烷基、 $R^N$ 取代或未取代的3至7元杂环烷基、 $R^N$ 取代或未取代的 $C_{5-7}$ 芳基、或 $R^N$ 取代或未取代的5至7元杂芳基;

[0101] 每个 $R^E$ 为氢、卤素、 $-OR^I$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2R^I$ 、 $R^M$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $R^M$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基、或 $R^M$ 取代或未取代的 $C_{3-7}$ 环烷基;

[0102]  $n$ 为0、1、2、3或4;

[0103]  $R^F$ 为 $R^N$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $R^N$ 取代或未取代的 $C_{3-7}$ 环烷基、 $R^N$ 取代或未取代的苜基、 $R^N$ 取代或未取代的3至7元杂环烷基、或 $R^N$ 取代或未取代的包含至少一个N原子的5至7元杂芳基;

[0104] 每个 $R^G$ 独立地为卤素、 $-OR^I$ 、 $R^M$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基、或 $R^M$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基;

[0105]  $t$ 为0、1、2、3、4、5或6;

[0106] 每个 $R^H$ 独立地为卤素、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 卤代烷基或环丙基;

[0107]  $j$ 为0、1或2;

[0108] 每个 $R^I$ 、 $R^J$ 和 $R^K$ 独立地为氢、 $R^M$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $R^M$ 取

[0109] 代或未取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $R^M$ 取代或未取代的 $C_{3-7}$ 环烷基、 $R^M$ 取代或未取代的3至7元杂环烷基、 $R^M$ 取代或未取代的 $C_{5-7}$ 元芳基、或 $R^M$ 取代或未取代的5至7元杂芳基;

[0110] 每个 $R^M$ 独立地为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-S(O)_2H$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-C(CH_3)_2F$ 、 $-C(CH_3)_2F_2$ 、未取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基、未取代的 $C_{1-6}$ 烷基、未取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基、未取代的 $C_{3-7}$ 环烷基、未取代的3至6元杂环烷基、未取代的 $C_{5-7}$ 芳基、或未取代的5至7元杂芳基;

[0111] 每个 $R^N$ 独立地为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^R$ 、 $-S(O)_2R^R$ 、 $-NR^SR^T$ 、 $R^P$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $R^P$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $R^P$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $R^P$ 取代或未取代的 $C_{3-7}$ 环烷基、 $R^P$ 取代或未取代的3至6元杂环烷基、 $R^P$ 取代或未取代的 $C_{5-7}$ 芳基、或 $R^P$ 取代或未取代的5至7元杂芳基;

[0112] 每个 $R^R$ 、 $R^S$ 和 $R^T$ 独立地为氢、 $R^V$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $R^V$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $R^V$ 取代或未取代的 $C_{3-7}$ 环烷基、或 $R^V$ 取代或未取代的3至7元杂环烷基;

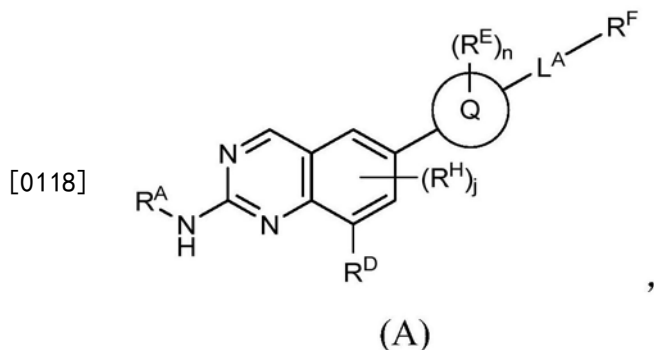
[0113] 每个 $R^V$ 独立地为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-S(O)_2H$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-C(CH_3)_2F$ 、 $-C(CH_3)_2F_2$ 、未取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基、未取代的 $C_{1-6}$ 烷基、未取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基、未取代的 $C_{3-7}$ 环烷基、未取代的3至6元杂环烷基、未取代的 $C_{5-7}$ 芳基、或未取代的5至7元杂芳基;

[0114] 每个 $R^P$ 独立地为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^W$ 、 $-S(O)_2R^W$ 、 $-NR^XR^Y$ 、 $R^U$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $R^U$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $R^U$ 取代或未取代的 $C_{3-7}$ 环烷基、 $R^U$ 取代或未取代的3至6元杂环烷基、 $R^U$ 取代或未取代的 $C_{5-7}$ 芳基、或 $R^U$ 取代或未取代的5至7元杂芳基;

[0115] 每个 $R^W$ 、 $R^X$ 和 $R^Y$ 独立地为氢、未取代的 $C_{1-6}$ 烷基、未取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基、未取代的 $C_{3-7}$ 环烷基、或未取代的3至7元杂环烷基,并且

[0116] 每个 $R^U$ 独立地为氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$ 、未取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、未取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、未取代的 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基、未取代的 $\text{C}_{3-7}$ 环烷基、未取代的3至6元杂环烷基、未取代的 $\text{C}_{5-7}$ 芳基、或未取代的5至7元杂芳基。

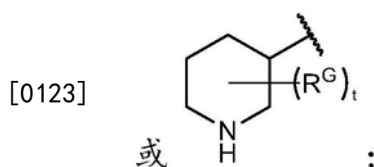
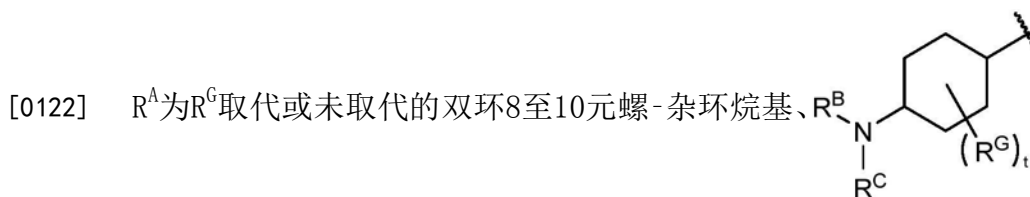
[0117] 在某些实施例中,本文提供了具有下式的化合物:



[0119] 或其立体异构体、互变异构体或药用盐,其中:

[0120] 环Q为 $R^E$ 取代或未取代的苯基、或 $R^E$ 取代或未取代的包含至少一个氮杂原子的5至7元杂芳基;

[0121]  $L^A$ 为 $-\text{NHSO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ;



[0124]  $R^B$ 和 $R^C$ 独立地为氢或 $R^N$ 取代或未取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $R^N$ 取代或未取代的 $\text{C}_{3-7}$ 环烷基、或 $R^N$ 取代或未取代的3至7元杂环烷基,或者 $R^B$ 和 $R^C$ 与它们所连接的氮原子一起形成 $R^N$ 取代或未取代的4至7元杂环烷基;

[0125]  $R^D$ 为氢、卤素、 $-\text{OR}^I$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^I$ 、 $-\text{NR}^J\text{R}^K$ 、 $R^N$ 取代或未取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $R^N$ 取代或未取代的 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基、 $R^N$ 取代或未取代的 $\text{C}_{3-7}$ 环烷基、 $R^N$ 取代或未取代的3至7元杂环烷基、 $R^N$ 取代或未取代的 $\text{C}_{5-7}$ 芳基、或 $R^N$ 取代或未取代的5至7元杂芳基;

[0126] 每个 $R^E$ 为氢、卤素、 $-\text{OR}^I$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^I$ 、 $R^M$ 取代或未取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $R^M$ 取代或未取代的 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基、或 $R^M$ 取代或未取代的 $\text{C}_{3-7}$ 环烷基;

[0127]  $n$ 为0、1、2、3或4;

[0128]  $R^F$ 为 $R^N$ 取代或未取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $R^N$ 取代或未取代的 $\text{C}_{3-7}$ 环烷基、 $R^N$ 取代或未取代的3至7元杂环烷基、或 $R^N$ 取代或未取代的包含至少一个N原子的5至7元杂芳基;

[0129] 每个 $R^G$ 独立地为卤素、 $-\text{OR}^I$ 、 $R^M$ 取代或未取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、或 $R^M$ 取代或未取代的 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基;

[0130]  $t$ 为0、1、2、3、4、5或6;



取代或未取代的C<sub>5-7</sub>芳基、或R<sup>N</sup>取代或未取代的5至7元杂芳基。

[0145] 在一个实施例中，R<sup>D</sup>为卤素、-OR<sup>I</sup>、-NR<sup>J</sup>R<sup>K</sup>、R<sup>N</sup>取代或未取代的C<sub>1-6</sub>烷基、R<sup>N</sup>取代或未取代的C<sub>1-6</sub>卤代烷基、R<sup>N</sup>取代或未取代的C<sub>3-7</sub>环烷基、或R<sup>N</sup>取代或未取代的3至7元杂环烷基。

[0146] 在另一个实施例中，R<sup>D</sup>为-OR<sup>I</sup>或-NR<sup>J</sup>R<sup>K</sup>。在另一个实施例中，R<sup>D</sup>为-OR<sup>I</sup>，并且R<sup>I</sup>为未取代的C<sub>1-6</sub>烷基、或未取代的C<sub>1-6</sub>卤代烷基。在又一个实施例中，R<sup>D</sup>为-OR<sup>I</sup>，并且R<sup>I</sup>为甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基。在又一个实施例中，R<sup>D</sup>为-OR<sup>I</sup>，并且R<sup>I</sup>为乙基或异丙基。在一个实施例中，R<sup>D</sup>为-OR<sup>I</sup>，并且R<sup>I</sup>为R<sup>M</sup>取代或未取代的3至7元杂环烷基。在一个实施例中，R<sup>D</sup>为-NR<sup>J</sup>R<sup>K</sup>，并且R<sup>J</sup>和R<sup>K</sup>独立地为氢或R<sup>M</sup>取代或未取代的C<sub>1-6</sub>烷基。

[0147] 在一个实施例中，R<sup>D</sup>为R<sup>N</sup>取代或未取代的C<sub>1-6</sub>烷基或R<sup>N</sup>取代或未取代的C<sub>1-6</sub>卤代烷基。在一个实施例中，R<sup>D</sup>为甲基、乙基、丙基或异丙基。在一个实施例中，R<sup>D</sup>为氢、甲基、乙基、丙基或异丙基。在一个优选的实施例中，R<sup>D</sup>为乙基。在另一个优选的实施例中，R<sup>D</sup>为异丙基。在又一个优选的实施例中，R<sup>D</sup>为氢。在一个实施例中，R<sup>D</sup>为-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F、-C(CH<sub>3</sub>)F<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>或-CF<sub>3</sub>。

[0148] 在本文进一步提供的一个实施例中，R<sup>D</sup>为R<sup>N</sup>取代或未取代的C<sub>3-7</sub>环烷基或R<sup>N</sup>取代或未取代的3至7元杂环烷基。在一个实施例中，R<sup>D</sup>为R<sup>N</sup>取代或未取代的3至7元杂环烷基。在一个实施例中，R<sup>D</sup>为未取代的3至5元杂环烷基，具有一个或多个氮或氧环原子。

[0149] 在一个实施例中，每个R<sup>E</sup>独立地为氢、卤素、-OR<sup>I</sup>或-CN。在一个实施例中，每个R<sup>E</sup>独立地为R<sup>M</sup>取代或未取代的C<sub>1-6</sub>烷基或R<sup>M</sup>取代或未取代的C<sub>1-6</sub>卤代烷基。在另一个实施例中，每个R<sup>E</sup>独立地为R<sup>M</sup>取代或未取代的C<sub>3-7</sub>环烷基。在一个实施例中，R<sup>E</sup>为卤素，并且n为1、2或3。在另一个实施例中，n为0。在另一个实施例中，R<sup>E</sup>为F，并且n为1、2或3。在另一个实施例中，R<sup>E</sup>为F，并且n为1。在又一个实施例中，R<sup>E</sup>为F，并且n为2。在又一个实施例中，R<sup>E</sup>为-OR<sup>I</sup>，其中R<sup>I</sup>为氢或C<sub>1-3</sub>未取代的烷基或C<sub>1-3</sub>未取代的卤代烷基，并且n为1。在进一步的实施例中，其中R<sup>E</sup>为-OR<sup>I</sup>，R<sup>I</sup>为氢、甲基或-OCF<sub>3</sub>。

[0150] 在一个实施例中，-NH-、-NHC(O)-或-C(O)NH-。在一个优选的实施例中，L<sup>A</sup>为-NHSO<sub>2</sub>-或-NHC(O)-。在一个特定的实施例中，L<sup>A</sup>为-NHSO<sub>2</sub>-。在另一个实施例中，L<sup>A</sup>为-NHC(O)-。

[0151] 在一个实施例中，R<sup>F</sup>为R<sup>N</sup>取代或未取代的C<sub>3-7</sub>环烷基、R<sup>N</sup>取代或未取代的3至7元杂环烷基、或R<sup>N</sup>取代或未取代的包含至少一个N原子的5至7元杂芳基。在一个优选的实施例中，R<sup>F</sup>为R<sup>N</sup>取代或未取代的C<sub>1-6</sub>烷基或R<sup>N</sup>取代或未取代的苄基。

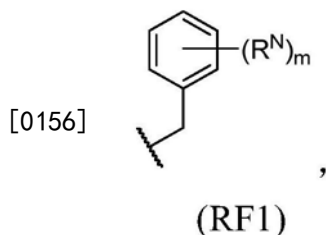
[0152] 在一个实施例中，R<sup>F</sup>如本文所定义，其中R<sup>N</sup>为氢、卤素、-OH、-CN、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F、-C(CH<sub>3</sub>)F<sub>2</sub>、甲基、乙基或丙基。

[0153] 在一个实施例中，R<sup>F</sup>如本文所定义，其中R<sup>N</sup>为卤素、-CN、R<sup>P</sup>取代或未取代的C<sub>1-6</sub>烷基、R<sup>P</sup>取代或未取代的C<sub>1-6</sub>烷基、或R<sup>P</sup>取代或未取代的C<sub>1-6</sub>卤代烷基。在另一个实施例中，R<sup>F</sup>如本文所定义，其中R<sup>N</sup>为R<sup>P</sup>取代或未取代的3至6元杂环烷基、R<sup>P</sup>取代或未取代的C<sub>5-7</sub>环烷基、R<sup>P</sup>取代或未取代的C<sub>5-7</sub>芳基、或R<sup>P</sup>取代或未取代的5至7元杂芳基。在一个实施例中，R<sup>F</sup>如本文所定义，其中R<sup>N</sup>为卤素、-CN、未取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基、未取代的C<sub>1-6</sub>烷基、或未取代的C<sub>1-6</sub>卤代烷基。在另一个实施例中，R<sup>F</sup>如本文所定义，其中R<sup>N</sup>为未取代的3至6元杂环烷基、未取代的C<sub>5-7</sub>环烷基、未取代的C<sub>5-7</sub>芳基、或未取代的5至7元杂芳基。

[0154] 在上文的一个实施例中，R<sup>P</sup>独立地为氢、卤素、-CN、-OR<sup>W</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>W</sup>或-NR<sup>X</sup>R<sup>Y</sup>，其中

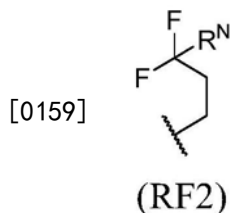
RW、RX和RY如本文所定义。在一个实施例中， $R^P$ 独立地为氢、卤素、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F或-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F<sub>2</sub>。在另一个实施例中， $R^P$ 独立地为氢、甲基、乙基、丙基或异丙基。在另一个实施例中， $R^P$ 独立地为氢、丁基或异丁基。在又一个实施例中， $R^P$ 独立地为氢、未取代的C<sub>1-6</sub>卤代烷基、未取代的C<sub>3-7</sub>环烷基、未取代的3至6元杂环烷基、未取代的C<sub>5-7</sub>芳基、或未取代的5至7元杂芳基。

[0155] 在一个实施例中， $R^F$ 为 $R^N$ 取代或未取代的苄基。在进一步的实施例中， $R^F$ 为未取代的苄基。在又一个实施例中， $R^F$ 为 $R^N$ 取代的苄基，并且 $R^N$ 为卤素、-CN、甲基、乙基或丙基。在又一个实施例中， $R^F$ 为：



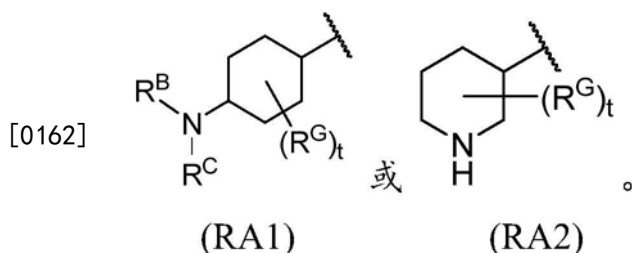
[0157] 其中 $R^N$ 为卤素，并且m为1或2。在一个实施例中， $R^F$ 具有式RF1，其中 $R^N$ 为F或Cl，并且m为1或2。在一个实施例中， $R^F$ 具有式RF1，其中 $R^N$ 为F，并且m为1或2。

[0158] 在一个实施例中， $R^F$ 为 $R^N$ 取代或未取代的C<sub>1-6</sub>烷基。在另一个实施例中， $R^F$ 为 $R^N$ 取代的C<sub>1-6</sub>烷基，并且 $R^N$ 为F或-CF<sub>3</sub>。在又一个实施例中， $R^F$ 为：

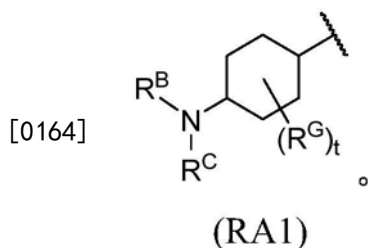


[0160] 其中 $R^N$ 为F或甲基。

[0161] 在一个优选的实施例中， $R^A$ 为：



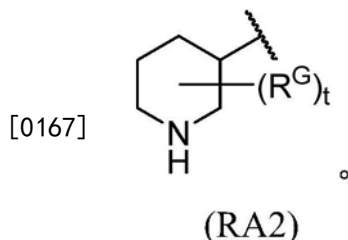
[0163] 在一个实施例中， $R^A$ 为：



[0165] 在一个实施例中， $R^A$ 具有式(RA1)，其中 $R^B$ 和 $R^C$ 独立地为氢或 $R^N$ 取代或未取代的C<sub>1-6</sub>烷基。在另一个实施例中， $R^A$ 具有式(RA1)，其中 $R^B$ 和 $R^C$ 独立地为 $R^N$ 取代或未取代的C<sub>3-7</sub>环烷基或 $R^N$ 取代或未取代的3至7元杂环烷基。在又一个实施例中， $R^A$ 具有式(RA1)，其中 $R^B$ 和 $R^C$ 独

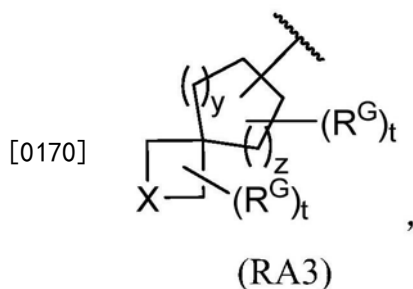
立地与它们所连接的氮原子一起形成 $R^N$ 取代或未取代的4至7元杂环烷基(例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基)。在一个优选的实施例中, $R^A$ 具有式(RA1),其中 $R^B$ 和 $R^C$ 独立地为 $R^N$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基。在另一个优选的实施例中, $R^A$ 具有式(RA1),其中 $R^B$ 和 $R^C$ 各自独立地为未取代的 $C_{1-6}$ 烷基(例如甲基或乙基)。在又一个实施例中, $R^A$ 具有式(RA1),其中 $R^B$ 为4-元杂环烷基(例如氮杂环丁烷基或氧杂环丁烷基),并且 $R^C$ 为氢或 $R^N$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基(例如甲基、乙基)。在一个实施例中, $R^A$ 具有式(RA1),其中 $R^G$ 为卤素。

[0166] 在一个实施例中, $R^A$ 为:



[0168] 在一个实施例中, $R^A$ 具有式(RA2),其中 $R^G$ 为卤素或 $R^M$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基、或 $R^M$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基。在一个实施例中, $R^A$ 具有式(RA2),其中 $R^G$ 为F、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基或三氟乙基。

[0169] 在一个实施例中, $R^A$ 为7至10元螺-杂环烷基。在一个实施例中, $R^A$ 为包含1个氮或1个氧杂原子的7至10元螺-杂环烷基。在一个优选的实施例中, $R^A$ 为包含1个氮或1个氧杂原子的4,5-、4,6-或4,7-螺杂环烷基。在另一个实施例中, $R^A$ 为包含1个氮或1个氧杂原子的5,5-或6,6-螺杂环烷基。在一个优选的实施例中,其中 $R^A$ 为7至10元螺-杂环烷基, $R^A$ 具有下式:



[0171] 其中X为 $-NR^Q-$ 或 $-O-$ , $R^Q$ 为氢、甲基、乙基、丙基或异丙基,并且y和z独立地为1或2。

[0172] 在一个实施例中, $R^A$ 为(RA3),其中X为 $-NR^Q-$ 。在一个实施例中, $R^Q$ 为氢。在一个实施例中, $R^Q$ 为甲基。在另一个实施例中, $R^A$ 为(RA3),其中X为 $-O-$ 。

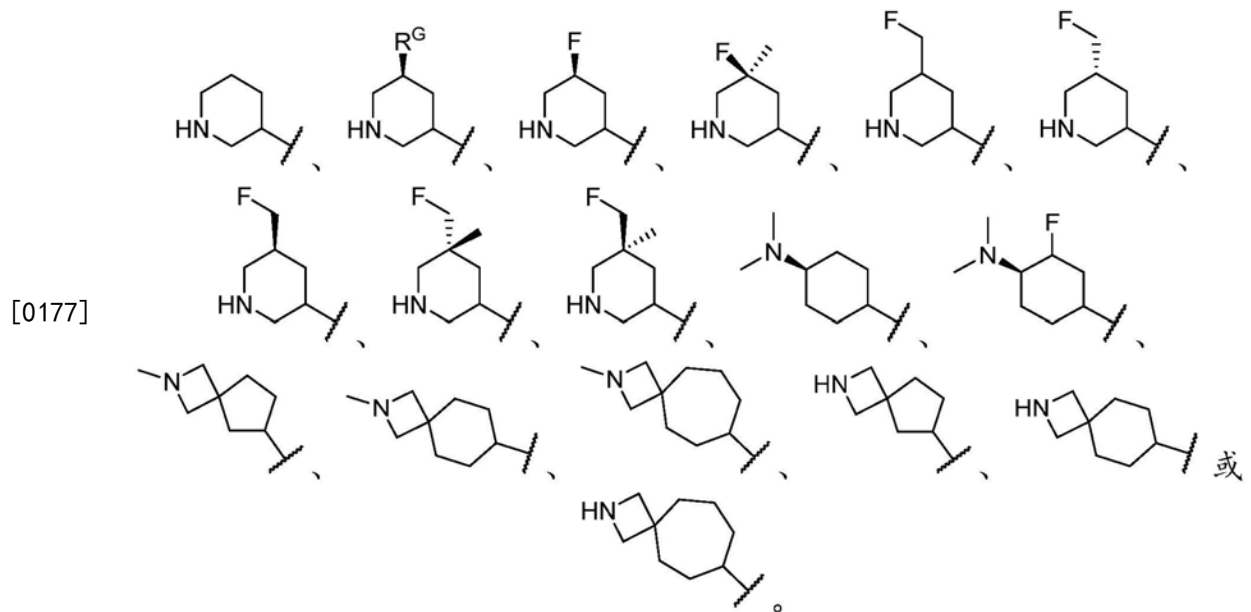
[0173] 在一个实施例中, $R^A$ 为(RA3),其中X为 $-NR^Q-$ ,并且y为1,并且z为2。

[0174] 在一个实施例中, $R^A$ 具有式(RA1)或(RA1),其中每个 $R^G$ 独立地为卤素、 $-OR^I$ 、 $R^M$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基、或 $R^M$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基。

[0175] 在一个实施例中, $R^G$ 独立地为卤素或 $R^M$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基。在一个实施例中, $R^G$ 独立地为卤素或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基。在一个实施例中, $R^G$ 独立地为甲基或乙基。在一个实施例中, $R^G$ 独立地为 $R^M$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基。在一个实施例中, $R^G$ 独立地为未取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基。在又一个实施例中, $R^G$ 独立地为 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-C(CH_3)_2F$ 、 $-C(CH_3)F_2$ 、 $-CH_3CH_2F$ 、 $-CH_3CHF_2$ 、 $-CH_3CF_3$ 。在另一个实施例中, $R^G$ 独立地为卤素。在又一个实施例中, $R^G$ 独立地为氟,并且t为1或2。在另一个实施例中, $R^G$ 独立地为氟,并且t为1。在又一个实施例中, $R^G$ 独立地为 $R^M$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基或 $R^M$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基。在一个实施例中,t

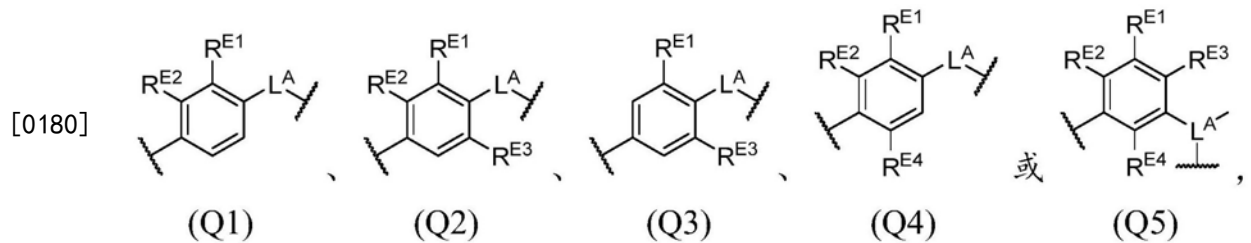
为0。

[0176] 在一个特定的实施例中,  $R^A$ 具有下式:



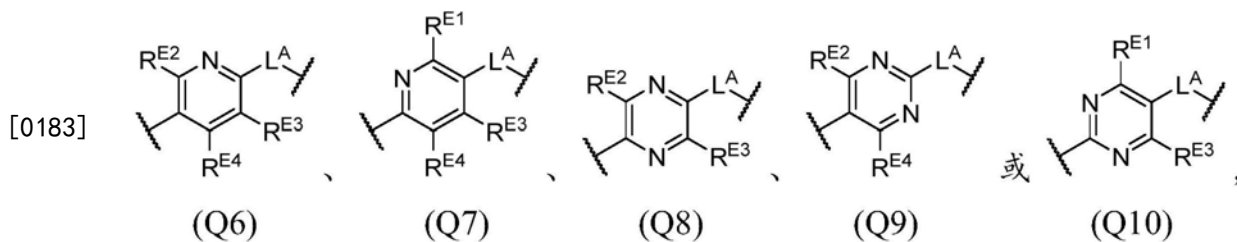
[0178] 在本文所述的化合物或其药用盐的一个实施例中, 每个  $R^H$  独立地为卤素、 $C_{1-3}$  烷基或  $C_{1-3}$  卤代烷基, 并且  $j$  为 1 或 2。在另一个实施例中, 每个  $R^H$  独立地为卤素或环丙基, 并且  $j$  为 1 或 2。在又一个实施例中,  $R^H$  为卤素, 并且  $j$  为 1。在另一个实施例中,  $R^H$  为甲基、乙基、丙基或异丙基, 并且  $j$  为 1。在一个实施例中,  $R^H$  在  $R^D$  的邻位, 并且  $j$  为 1。在一个优选的实施例中,  $R^H$  为氟、甲基、乙基、丙基或异丙基,  $R^H$  在  $R^D$  的邻位, 并且  $j$  为 1。

[0179] 在本文所述的化合物或其药用盐的另一个实施例中, 环  $Q$  为  $R^E$  取代或未取代的  $C_{5-7}$  芳基。在另一个实施例中, 环  $Q$  为  $R^E$  取代或未取代的苯基。在又一个实施例中, 环  $Q$  具有下式:



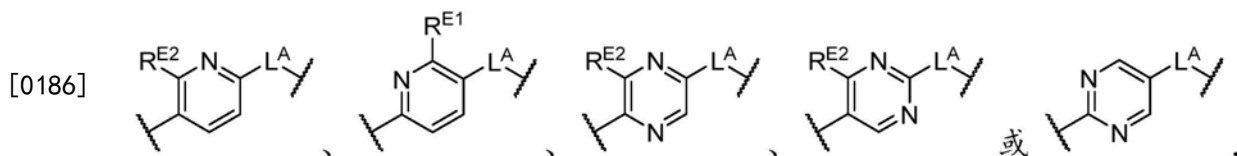
[0181] 其中  $R^{E1}$ 、 $R^{E2}$ 、 $R^{E3}$  和  $R^{E4}$  各自独立地为氢、卤素、或  $R^M$  取代或未取代的  $C_{1-6}$  烷基。在一个实施例中,  $R^{E1}$ 、 $R^{E2}$ 、 $R^{E3}$  和  $R^{E4}$  各自独立地为氢、卤素、或未取代的  $C_{1-6}$  烷基 (例如甲基、乙基或丙基)。在一个实施例中,  $R^{E1}$ 、 $R^{E2}$ 、 $R^{E3}$  和  $R^{E4}$  各自独立地为氢或卤素 (例如 F 或 Cl)。在一个优选的实施例中,  $R^{E1}$ 、 $R^{E2}$ 、 $R^{E3}$  和  $R^{E4}$  各自独立地为氢或 F。

[0182] 在本文所述的化合物或其药用盐的另一个实施例中, 环  $Q$  为  $R^E$  取代或未取代的包含至少一个氮杂原子的 5 至 7 元杂芳基。在一个实施例中, 环  $Q$  为吡啶基。在另一个实施例中, 环  $Q$  为吡嗪基或嘧啶基。在一个实施例中, 环  $Q$  具有下式:



[0184] 其中 $R^{E1}$ 、 $R^{E2}$ 、 $R^{E3}$ 和 $R^{E4}$ 各自独立地为氢、卤素、或 $R^M$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基。在一个优选的实施例中，其中环Q具有式(Q6) - (Q10)， $R^{E1}$ 、 $R^{E2}$ 、 $R^{E3}$ 和 $R^{E4}$ 各自独立地为氢或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基(例如甲基或乙基)。

[0185] 在另一个实施例中，环Q具有下式：



[0187] 其中 $R^{E1}$ 和 $R^{E2}$ 独立地为未取代的 $C_{1-6}$ 烷基。

[0188] 在一个实施例中，每个 $R^M$ 独立地为氢、卤素、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F或-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F<sub>2</sub>。在一个实施例中，每个 $R^M$ 独立地为氢或卤素。在一个实施例中，每个 $R^M$ 独立地为-CN、-OH或-OCH<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>。在一个实施例中，每个 $R^M$ 独立地为-S(O)<sub>2</sub>H或-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>。在一个实施例中，每个 $R^M$ 独立地为-NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>3</sub>)或-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。在一个实施例中，每个 $R^M$ 独立地为-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F或-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F<sub>2</sub>。

[0189] 在一个实施例中，每个 $R^M$ 独立地为氢、未取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基、未取代的 $C_{1-6}$ 烷基、或未取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基。在一个实施例中，每个 $R^M$ 独立地为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或异丁基。在一个实施例中，每个 $R^M$ 独立地为氢、未取代的 $C_{3-7}$ 环烷基、未取代的3至6元杂环烷基、未取代的 $C_{5-7}$ 芳基、或未取代的5至7元杂芳基。

[0190] 在一个实施例中，每个 $R^N$ 独立地为氢、卤素、-CN、-OR<sup>R</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>R</sup>或-NR<sup>S</sup>R<sup>T</sup>。在一个实施例中，每个 $R^N$ 独立地为氢。在一个实施例中，每个 $R^N$ 独立地为卤素。在一个实施例中，每个 $R^N$ 独立地为-OR<sup>R</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>R</sup>或-NR<sup>S</sup>R<sup>T</sup>。在一个实施例中，每个 $R^N$ 独立地为氢、卤素、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F或-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F<sub>2</sub>。在一个实施例中，每个 $R^N$ 独立地为氢、卤素、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>或-OCF<sub>3</sub>。在一个实施例中，每个 $R^N$ 独立地为-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>3</sub>)或-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。在一个实施例中，每个 $R^N$ 独立地为-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F或-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F<sub>2</sub>。

[0191] 在一个实施例中，每个 $R^N$ 独立地为 $R^P$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基或 $R^P$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基。在一个实施例中，每个 $R^N$ 独立地为 $R^P$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基。在一个实施例中，每个 $R^N$ 独立地为 $R^P$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基。在一个优选的实施例中，每个 $R^N$ 独立地为未取代的 $C_{1-6}$ 烷基(例如甲基、乙基、丙基或异丙基)。在一个实施例中，每个 $R^N$ 独立地为 $R^P$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基。在一个实施例中，每个 $R^N$ 独立地为未取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基。在一个实施例中，每个 $R^N$ 独立地为 $R^P$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基。

[0192] 在一个实施例中，每个 $R^N$ 为 $R^P$ 取代或未取代的 $C_{3-7}$ 环烷基、 $R^P$ 取代或未取代的3至6元杂环烷基、 $R^P$ 取代或未取代的 $C_{5-7}$ 芳基、或 $R^P$ 取代或未取代的5至7元杂芳基。

[0193] 在一个实施例中,每个 $R^R$ 、 $R^S$ 和 $R^T$ 独立地为氢、 $R^V$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基、或 $R^V$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基。在一个实施例中,每个 $R^R$ 、 $R^S$ 和 $R^T$ 独立地为氢、卤素、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F或-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F<sub>2</sub>。在一个实施例中,每个 $R^R$ 、 $R^S$ 和 $R^T$ 独立地为氢、卤素、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>或-OCF<sub>3</sub>。在一个实施例中,每个 $R^R$ 、 $R^S$ 和 $R^T$ 独立地为-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>3</sub>)或-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。在一个实施例中,每个 $R^R$ 、 $R^S$ 和 $R^T$ 独立地为-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F或-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F<sub>2</sub>。

[0194] 在一个实施例中,每个 $R^R$ 、 $R^S$ 和 $R^T$ 独立地为 $R^V$ 取代或未取代的 $C_{3-7}$ 环烷基、或 $R^V$ 取代或未取代的3至7元杂环烷基。在一个实施例中,每个 $R^R$ 、 $R^S$ 和 $R^T$ 独立地为未取代的 $C_{3-7}$ 环烷基或未取代的3至7元杂环烷基。

[0195] 在一个实施例中,每个 $R^V$ 独立地为氢、卤素、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F或-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F<sub>2</sub>。在一个实施例中,每个 $R^V$ 独立地为氢或卤素。在一个实施例中,每个 $R^V$ 独立地为-CN、-OH或-OCH<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>。在一个实施例中,每个 $R^V$ 独立地为-S(O)<sub>2</sub>H或-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>。在一个实施例中,每个 $R^V$ 独立地为-NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>3</sub>)或-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。在一个实施例中,每个 $R^V$ 独立地为-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F或-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F<sub>2</sub>。

[0196] 在一个实施例中,每个 $R^V$ 独立地为氢、未取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基、未取代的 $C_{1-6}$ 烷基、或未取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基。在一个实施例中,每个 $R^V$ 独立地为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或异丁基。在一个实施例中,每个 $R^V$ 独立地为氢、未取代的 $C_{3-7}$ 环烷基、未取代的3至6元杂环烷基、未取代的 $C_{5-7}$ 芳基、或未取代的5至7元杂芳基。

[0197] 在一个实施例中,每个 $R^P$ 独立地为氢、卤素、-CN、-OR<sup>W</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>W</sup>、-NR<sup>X</sup>R<sup>Y</sup>、 $R^U$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $R^U$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $R^U$ 取代或未取代的 $C_{3-7}$ 环烷基、 $R^U$ 取代或未取代的3至6元杂环烷基、 $R^U$ 取代或未取代的 $C_{5-7}$ 芳基、或 $R^U$ 取代或未取代的5至7元杂芳基。

[0198] 在一个实施例中,每个 $R^P$ 独立地为氢、卤素、-CN、-OR<sup>W</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>W</sup>或-NR<sup>X</sup>R<sup>Y</sup>。在一个实施例中,每个 $R^P$ 独立地为氢。在一个实施例中,每个 $R^P$ 独立地为卤素。在一个实施例中,每个 $R^P$ 独立地为-OR<sup>W</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>W</sup>或-NR<sup>X</sup>R<sup>Y</sup>。在一个实施例中,每个 $R^P$ 独立地为氢、卤素、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F或-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F<sub>2</sub>。在一个实施例中,每个 $R^P$ 独立地为氢、卤素、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>或-OCF<sub>3</sub>。在一个实施例中,每个 $R^P$ 独立地为-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>3</sub>)或-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。在一个实施例中,每个 $R^P$ 独立地为-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F或-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F<sub>2</sub>。

[0199] 在一个实施例中,每个 $R^P$ 独立地为 $R^U$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基或 $R^U$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基。在一个实施例中,每个 $R^P$ 独立地为 $R^U$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基。在一个实施例中,每个 $R^P$ 独立地为 $R^U$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基。在一个优选的实施例中,每个 $R^P$ 独立地为未取代的 $C_{1-6}$ 烷基(例如甲基、乙基、丙基或异丙基)。在一个实施例中,每个 $R^P$ 独立地为 $R^U$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基。在一个实施例中,每个 $R^P$ 独立地为未取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基。

[0200] 在一个实施例中,每个 $R^P$ 为 $R^U$ 取代或未取代的 $C_{3-7}$ 环烷基、 $R^U$ 取代或未取代的3至6元杂环烷基、 $R^U$ 取代或未取代的 $C_{5-7}$ 芳基、或 $R^U$ 取代或未取代的5至7元杂芳基。

[0201] 在一个实施例中,每个 $R^W$ 、 $R^X$ 和 $R^Y$ 独立地为氢、未取代的 $C_{1-6}$ 烷基、或未取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基。在一个实施例中,每个 $R^W$ 、 $R^X$ 和 $R^Y$ 独立地为甲基、乙基、丙基或异丙基。在一个实施例中,每个 $R^W$ 、 $R^X$ 和 $R^Y$ 独立地为-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>F、-CH<sub>3</sub>CHF<sub>2</sub>、-

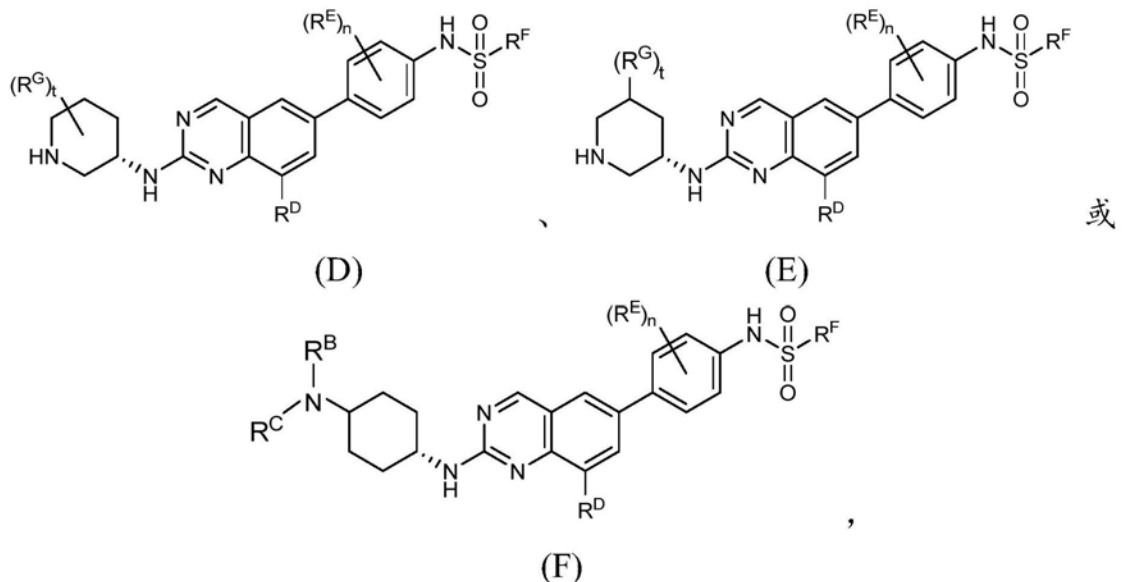
$\text{CH}_3\text{CF}_3$ 。

[0202] 在一个实施例中,每个 $\text{R}^W$ 、 $\text{R}^X$ 和 $\text{R}^Y$ 独立地为氢、未取代的 $\text{C}_{3-7}$ 环烷基、或未取代的3至7元杂环烷基。

[0203] 在一个实施例中,每个 $\text{R}^U$ 独立地为氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}_2$ 。在一个实施例中,每个 $\text{R}^U$ 独立地为氢或卤素。在一个实施例中,每个 $\text{R}^U$ 独立地为 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 。在一个实施例中,每个 $\text{R}^U$ 独立地为 $-\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 。在一个实施例中,每个 $\text{R}^U$ 独立地为 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。在一个实施例中,每个 $\text{R}^U$ 独立地为 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}_2$ 。

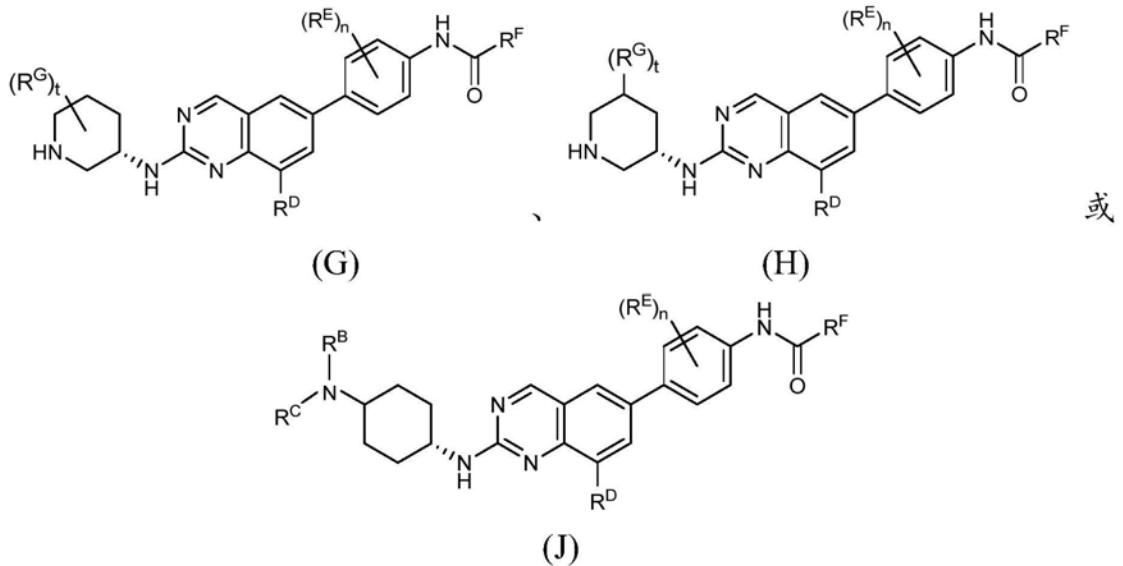
[0204] 在一个实施例中,每个 $\text{R}^U$ 独立地为氢、未取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、未取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、或未取代的 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基。在一个实施例中,每个 $\text{R}^U$ 独立地为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或异丁基。在一个实施例中,每个 $\text{R}^U$ 独立地为氢、未取代的 $\text{C}_{3-7}$ 环烷基、未取代的3至6元杂环烷基、未取代的 $\text{C}_{5-7}$ 芳基、或未取代的5至7元杂芳基。

[0205] 在本文所述的化合物或其药用盐的一个实施例中,该化合物或其药用盐具有下式:



[0207] 其中 $\text{R}^B$ 、 $\text{R}^C$ 、 $\text{R}^D$ 、 $\text{R}^E$ 、 $\text{R}^F$ 、 $\text{R}^G$ 、 $n$ 和 $t$ 如本文所定义。

[0208] 在本文所述的化合物或其药用盐的另一个实施例中,该化合物或其药用盐具有下式:



[0209]

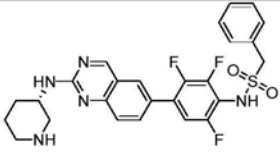
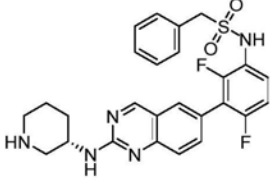
[0210] 其中 $R^B$ 、 $R^C$ 、 $R^D$ 、 $R^E$ 、 $R^F$ 、 $R^G$ 、 $n$ 和 $t$ 如本文所定义。

[0211] 在一个实施例中,化合物或其药用盐为表1中所示的化合物。

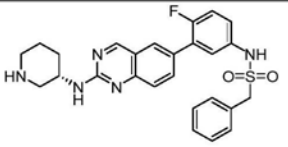
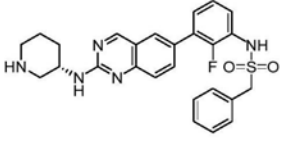
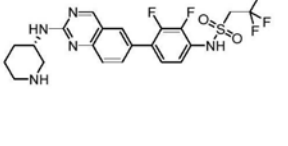
[0212] 表1:

[0213]

化合物编号	结构	名称	IRE1 $\alpha$ ( $\alpha$ ) HTRF (IC <sub>50</sub> ) ( $\mu$ M)	质谱 M+H/1	<sup>1</sup> H NMR	合成方法
1001.		(S)-N-(2,3-二氟-4-(2-(哌啶-3-基氨基)喹啉-6-基)苯基)-1-苯基甲烷磺酰胺盐酸盐	0.00057	510.1	(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 9.09 (s, 1H), 7.94 – 7.82 (m, 2H), 7.58 – 7.53 (m, 1H), 7.39 – 7.38 (m, 2H), 7.38 – 7.28 (m, 4H), 7.19 – 7.14 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.20 – 4.16 (m, 1H), 3.41 – 3.33 (m, 1H), 3.08 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.80 – 2.72 (m, 2H), 2.14 – 2.12 (m, 1H), 1.94 – 1.90 (m, 1H), 1.76 – 1.65 (m, 2H)。	实例 1001
1002.		(S)-N-(2,3-二氟-4-(2-(哌啶-3-基氨基)喹啉	0.0076	516.1	(300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.20 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz,	实例 1001

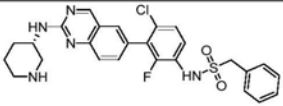
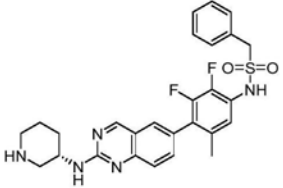
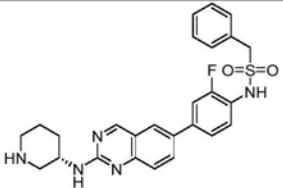
		<p>啉-6-基)苯基)- 3,3,3-三氟丙 烷-1-磺酰胺</p>			<p>1H), 7.54 – 7.51 (m, 2H), 7.22 – 7.20 (m, 1H), 7.08 (d, <math>J = 8.8</math> Hz, 1H), 4.30 – 4.12 (m, 1H), 3.42 – 3.35 (m, 2H), 3.17 – 3.14 (m, 2H), 2.97 – 2.94 m, 2H), 2.83 – 2.77 (m, 2H), 2.65 – 2.60 (m, 2H), 2.03 – 1.87(m, 2H), 1.74 – 1.54 (m, 2H)。</p>	
1003.		<p>(S)-1-苯基-N- (2,3,6-三氟-4- (2-(哌啶-3-基 氨基)喹唑啉- 6-基)苯基)甲 磺酰胺</p>	0.00065	528.2	<p>(300 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 9.20 (s, 1H), 8.30 – 8.05 (brs, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (d, <math>J = 9.0</math> Hz, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.41 – 7.37 (m, 2H), 7.34 – 7.23 (m, 3H), 7.20 – 7.12 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.37 – 3.31 (m, 2H), 3.09 (d, <math>J = 12.2</math> Hz, 1H), 2.81 – 2.71 (m, 2H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.86 – 1.83 (m, 1H), 1.68 – 1.57 (m, 2H)。</p>	实例 1001
1004.		<p>(S)-N-(2,4-二 氟-3-(2-(哌啶- 3-基氨基)喹唑 啉-6-基)苯基)- 1-苯基甲烷磺 酰胺</p>	0.1500	510.2	<p>(300 MHz, CD<math>_3</math>OD) <math>\delta</math> 9.11 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, <math>J = 9.0</math> Hz, 1H), 7.62 (d, <math>J = 8.8</math> Hz, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 3H), 7.41 – 7.28 (m, 3H), 7.07 – 6.94 (m, 1H), 4.46 (brs, 2H), 4.20 – 4.14 (m, 1H), 3.38 – 3.34 (m, 1H), 3.03 (d, <math>J = 12.9</math> Hz, 1H), 2.77 – 2.56 (m, 2H), 2.16 – 2.13 (m, 1H), 1.90 – 1.86 (m, 1H), 1.73 – 1.61</p>	实例 1001

[0214]

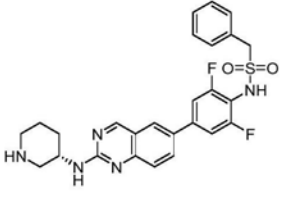
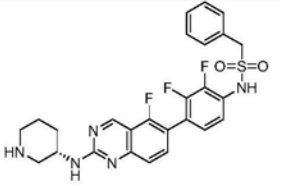
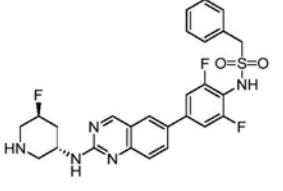
1005.		(S)-N-(4-氟-3-(2-(哌啶-3-基氨基)喹唑啉-6-基)苯基)-1-苯基甲烷磺酰胺	0.0790	492.2	(m, 2H)。 (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 9.10 (s, 1H), 7.92 – 7.84 (m, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.36 – 7.26 (m, 6H), 7.18 – 7.15 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.14 – 4.13 (m, 1H), 3.35 – 3.33 (m, 1H), 2.98 (dd, <i>J</i> = 12.7, 4.2 Hz, 1H), 2.68 – 2.56 (m, 2H), 2.15 – 2.13 (m, 1H), 1.84 – 1.80 (m, 1H), 1.69 – 1.62 (m, 2H)	实例 1005
1006.		(S)-N-(2-氟-3-(2-(哌啶-3-基氨基)喹唑啉-6-基)苯基)-1-苯基甲烷磺酰胺	0.100	492.2	(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 9.12 (s, 1H), 7.99 – 7.88 (m, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.52 – 7.25 (m, 7H), 7.30 – 7.12 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.12 (brs, 1H), 3.48 – 3.43 (m, 1H), 3.04 – 2.99 (m, 1H), 2.75 – 2.54 (m, 2H), 2.16 – 2.12 (m, 1H), 1.90 – 1.85 (m, 1H), 1.74 – 1.60 (m, 2H)。	实例 1005
1007.		(S)-N-(2,3-二氟-4-(2-(哌啶-3-基氨基)喹唑啉-6-基)苯基)-2,2-二氟丁烷-1-磺酰胺	0.0029	512.3	(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 9.04 (s, 1H), 7.88 – 7.79 (m, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 1H), 7.19 – 7.09 (m, 1H), 4.34 – 4.18 (m, 1H), 3.67 (t, <i>J</i> = 13.6 Hz, 2H), 3.54 – 3.43 (m, 1H), 3.26 – 3.13 (m, 1H), 3.11 – 2.92 (m, 2H), 2.30 – 2.12 (m, 3H), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.91 – 1.64 (m, 2H), 1.05	实例 1001

[0215]

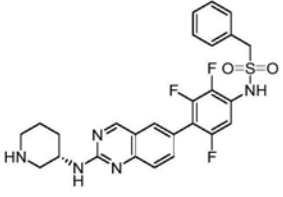
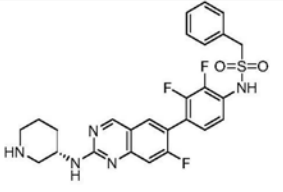
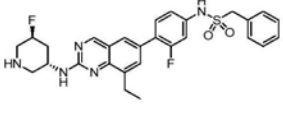
[0216]

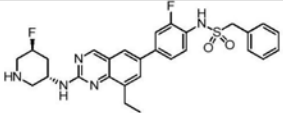
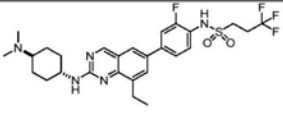
1008.		(S)-N-(4-氯-2-氟-3-(2-(哌啶-3-基氨基)喹啉-6-基)苯基)-1-苯基甲烷磺酰胺	0.0300	526.1	(t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。 (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 9.09 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.67 – 7.64 (m, 1H), 7.59 – 7.56 (m, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 3H), 7.31 – 7.19 (m, 4H), 4.44 (s, 2H), 4.19 – 1.17 (m, 1H), 3.40 – 3.33 (m, 1H), 3.07 – 3.02 (m, 1H), 2.76 – 2.61 (m, 2H), 2.15 – 2.12 (m, 1H), 1.92 – 1.88 (m, 1H), 1.71 – 1.66 (m, 2H)。	实例 1005
1009.		(S)-N-(2,3-二氟-5-甲基-4-(2-(哌啶-3-基氨基)喹啉-6-基)苯基)-1-苯基甲烷磺酰胺	0.0049	524.2	(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 9.10 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 7.42 – 7.40 (m, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 3H), 7.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.23 – 4.20 (m, 1H), 3.40 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.79 – 2.67 (m, 2H), 2.15 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.92 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 1.72 – 1.67 (m, 2H)。	实例 1005
1010.		(S)-N-(2-氟-4-(2-(哌啶-3-基氨基)喹啉-6-基)苯基)-1-苯基甲烷磺酰胺	0.0110	492.3	(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 9.20 (s, 1H), 8.09 – 8.05 (m, 2H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59 – 7.40 (m, 3H), 7.38 – 7.33 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 4.40 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.69 – 3.67 (m, 1H), 3.35 – 3.32 (m,	实例 1005

[0217]

					1H), 3.11 – 3.03 (m, 2H), 2.23 – 2.11 (m, 2H), 1.95 – 1.80 (m, 2H)。	
1011.		( <i>S</i> )- <i>N</i> -(2,6-二氟-4-(2-(吡啶-3-基氨基)喹啉-6-基)苯基)-1-苯基甲烷磺酰胺	0.00053	510.1	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 9.15 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.13 – 8.03 (m, 1H), 7.55 – 7.39 (m, 6H), 7.39 – 7.28 (m, 3H), 4.32 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.95 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 2.69 – 2.57 (m, 1H), 2.52 – 2.49 (m, 2H), 2.52 – 2.42 (m, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.56 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H)。	实例 1005
1012.		( <i>S</i> )- <i>N</i> -(2,3-二氟-4-(5-氟-2-(吡啶-3-基氨基)喹啉-6-基)苯基)-1-苯基甲烷磺酰胺	0.0150	528.2	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.36 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.86 – 7.68 (m, 2H), 7.41 – 7.16 (m, 7H), 7.05 – 6.96 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.40 – 3.30 (m, 1H), 3.18 – 3.06 (m, 1H), 2.78 – 2.68 (m, 2H), 2.03 – 1.92 (m, 1H), 1.91 – 1.81 (m, 1H), 1.72 – 1.53 (m, 2H)。	实例 1001
1013.		<i>N</i> -(2,6-二氟-4-(2-(((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-氟吡啶-3-基)氨基)喹啉-6-基)苯基)-1-苯基甲烷磺酰胺	0.00051	528.2	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 9.18 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.19 – 8.09 (m, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.48 – 7.35 (m, 5H), 5.01 – 4.85 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 3.21 – 2.97 (m, 2H), 2.94 – 2.69 (m, 1H), 2.6	实例 1005

[0218]

					- 2.54 (m, 3H), 2.32 – 2.14 (m, 1H), 2.03 – 1.68 (m, 1H)。	
1014.		( <i>S</i> )-1-苯基- <i>N</i> -(2,3,5-三氟-4-(2-(哌啶-3-基氨基)喹唑啉-6-基)苯基)甲烷磺酰胺盐酸盐	0.0021	528.2	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.41 (s, 1H), 9.32 – 9.29 (m, 1H), 9.15 – 8.90 (m, 2H), 8.00 (s, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 5H), 7.08 – 7.03 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.35 – 4.25 (m, 2H), 3.44 – 3.38 (m, 1H), 3.30 – 3.15 (m, 1H), 2.93 – 2.86 (m, 2H), 2.02 – 1.60 (m, 4H)。	实例 1009
1015.		( <i>S</i> )- <i>N</i> -(2,3-二氟-4-(7-氟-2-(哌啶-3-基氨基)喹唑啉-6-基)苯基)-1-苯基甲烷磺酰胺	0.0031	528.2	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.17 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.32 – 7.21 (m, 6H), 7.00 – 6.96 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.32 – 3.29 (m, 1H), 3.07 – 3.04 (m, 1H), 2.75 – 2.68 (m, 2H), 1.99 – 1.96 (m, 1H), 1.86 – 1.83 (m, 1H), 1.67 – 1.57 (m, 2H)。	实例 1001
1016.		<i>N</i> -(4-(8-乙基-2-(((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-氟哌啶-3-基氨基)喹唑啉-6-基)-3-氟苯基)-1-苯基甲烷磺酰胺甲酸酯	0.00046	538.1	(400 MHz, <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO) δ 9.15 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.56 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.46 – 7.34 (m, 4H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 7.16 – 7.00 (m, 2H), 4.84 (d, <i>J</i> = 47.3 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.21 (s,	实例 1016

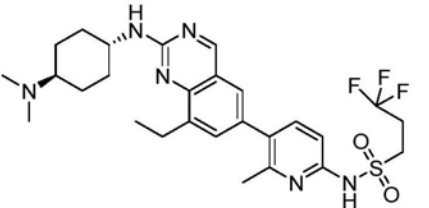
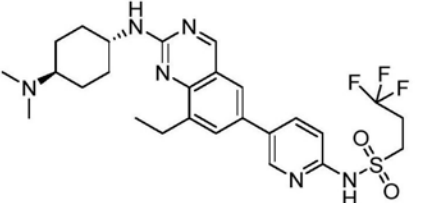
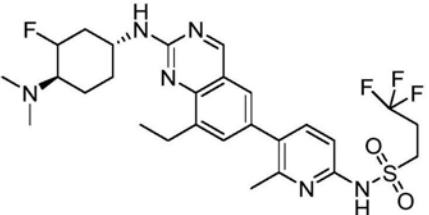
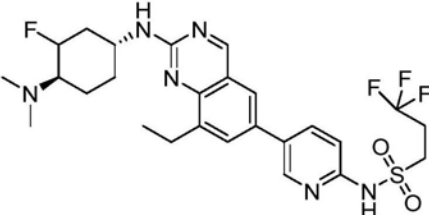
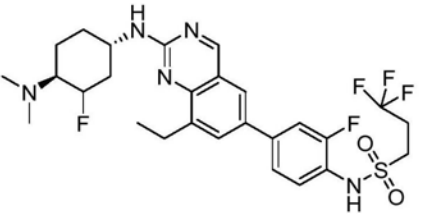
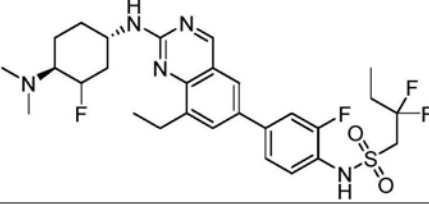
					1H), 3.18 – 3.08 (m, 1H), 3.03 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.98 – 2.87 (m, 1H), 2.84 – 2.61 (m, 1H), 2.29 – 2.14 (m, 1H), 1.98 – 1.74 (m, 1H), 1.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。	
1017.		<i>N</i> -(4-(8-乙基-2-(((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-氟吡啶-3-基)氨基)喹啉-6-基)-2-氟苯基)-1-苯基甲烷磺酰胺	0.00018	538.1	(400 MHz, d6-dmsO) $\delta$ 9.13 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 7.44 – 7.29 (m, 7H), 4.83 (d, $J = 48.1$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.21 (br s, 1H), 3.16 – 3.07 (m, 1H), 3.04 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.98 – 2.87 (m, 1H), 2.82 – 2.64 (m, 1H), 2.59 – 2.51 (m, 1H), 2.30 – 2.13 (m, 1H), 2.00 – 1.76 (m, 1H), 1.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。	实例 1017
1018.		<i>N</i> -(4-(2-(((1,4-反式)-4-(二甲基氨基)环己基)氨基)-8-乙基喹啉-6-基)-2-氟苯基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺	0.00025	568.2	(400 MHz, d6-dmsO) $\delta$ 9.09 (s, 1H), 7.90 (dd, $J = 13.5, 1.9$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 15.7, 7.3$ Hz, 2H), 7.39 – 7.28 (m, 1H), 3.88 – 3.66 (m, 1H), 3.23 – 3.11 (m, 2H), 3.02 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.82 – 2.64 (m, 4H), 2.34 (s, 6H), 2.21 – 2.03 (m, 1H), 1.98 – 1.83 (m, 2H), 1.47 – 1.34 (m, 3H), 1.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。	实例 1018

[0219]

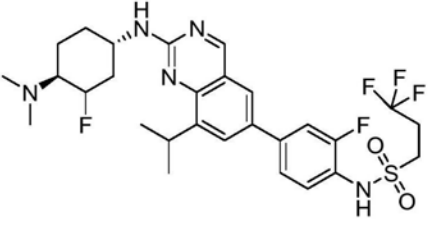
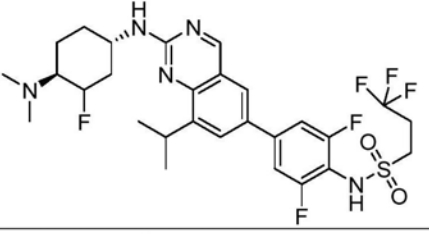
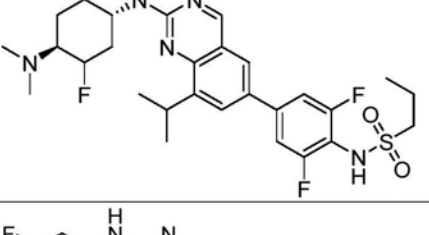
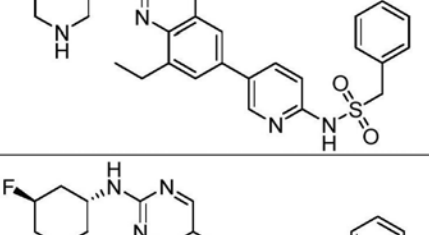
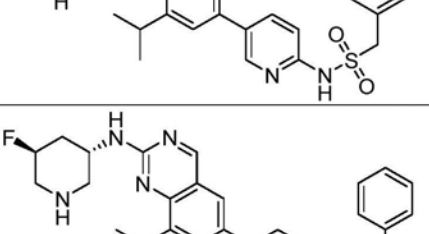
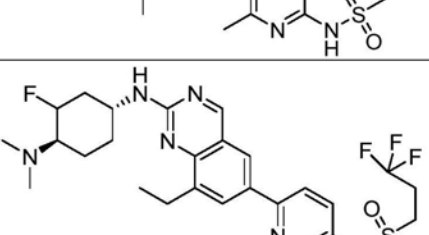

[0220] 在一个实施例中,化合物或其药用盐为表2中所示的化合物。

[0221] 表2

[0222]

	结构	名称	Mw (m/z)
600		<i>N</i> -(5-(2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(二甲基氨基)环己基)氨基)-8-乙基喹唑啉-6-基)-6-甲基吡啶-2-基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺	564.25
601		<i>N</i> -(5-(2-(((1 <i>R</i> ,4 <i>r</i> )-4-(二甲基氨基)环己基)氨基)-8-乙基喹唑啉-6-基)吡啶-2-基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺	550.23
602		<i>N</i> -(5-(2-(((1 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(二甲基氨基)-3-氟环己基)氨基)-8-乙基喹唑啉-6-基)-6-甲基吡啶-2-基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺	582.24
603		<i>N</i> -(5-(2-(((1 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(二甲基氨基)-3-氟环己基)氨基)-8-乙基喹唑啉-6-基)吡啶-2-基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺	568.22
604		<i>N</i> -(4-(2-(((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-(二甲基氨基)-3-氟环己基)氨基)-8-乙基喹唑啉-6-基)-2-氟苯基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺	585.22
605		<i>N</i> -(4-(2-(((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-(二甲基氨基)-3-氟环己基)氨基)-8-乙基喹唑啉-6-基)-2-氟苯基)-2,2-二氟丁烷-1-磺酰胺	581.24

[0223]

606		<i>N</i> -(4-(2-(((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-(二甲基氨基)-3-氟环己基)氨基)-8-异丙基喹唑啉-6-基)-2-氟苯基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺	599.24
607		<i>N</i> -(4-(2-(((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-(二甲基氨基)-3-氟环己基)氨基)-8-异丙基喹唑啉-6-基)-2,6-二氟苯基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺	617.23
608		<i>N</i> -(4-(2-(((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-(二甲基氨基)-3-氟环己基)氨基)-8-异丙基喹唑啉-6-基)-2,6-二氟苯基)丙烷-1-磺酰胺	563.25
609		<i>N</i> -(5-(8-乙基-2-(((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-氟哌啶-3-基)氨基)喹唑啉-6-基)吡啶-2-基)-1-苯基甲烷磺酰胺	520.21
610		<i>N</i> -(5-(2-(((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-氟哌啶-3-基)氨基)-8-异丙基喹唑啉-6-基)吡啶-2-基)-1-苯基甲烷磺酰胺	534.22
611		<i>N</i> -(5-(2-(((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-氟哌啶-3-基)氨基)-8-异丙基喹唑啉-6-基)-6-甲基吡啶-2-基)-1-苯基甲烷磺酰胺	548.24
612		<i>N</i> -(6-(2-(((1 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(二甲基氨基)-3-氟环己基)氨基)-8-乙基喹唑啉-6-基)吡啶-3-基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺	568.22

[0224]

613		<i>N</i> -(6-(2-(((1 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(二甲基氨基)-3-氟环己基)氨基)-8-乙基喹唑啉-6-基)-2-甲基吡啶-3-基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺	582.24
614		<i>N</i> -(6-(2-(((1 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(二甲基氨基)-3-氟环己基)氨基)-8-异丙基喹唑啉-6-基)-2-甲基吡啶-3-基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺	596.26
615		<i>N</i> -(5-(8-乙基-2-(((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-氟哌啶-3-基)氨基)喹唑啉-6-基)-6-甲基吡啶-2-基)-1-(2-氟苯基)甲烷磺酰胺	552.21
616		1-(2,4-二氟苯基)- <i>N</i> -(4-(8-乙基-2-(((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-氟哌啶-3-基)氨基)喹唑啉-6-基)-2-氟苯基)甲烷磺酰胺	573.18
617		1-(2,4-二氟苯基)- <i>N</i> -(2-氟-4-(2-(((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-氟哌啶-3-基)氨基)-8-异丙基喹唑啉-6-基)苯基)甲烷磺酰胺	587.20
618		1-(4-氰基苯基)- <i>N</i> -(2-氟-4-(2-(((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-氟哌啶-3-基)氨基)-8-异丙基喹唑啉-6-基)苯基)甲烷磺酰胺	576.21
619		1-(4-氰基苯基)- <i>N</i> -(4-(8-乙基-2-(((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-氟哌啶-3-基)氨基)喹唑啉-6-基)-2-氟苯基)甲烷磺酰胺	562.20

[0225]

620		<i>N</i> -(2-氟-4-(2-(((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-氟吡啶-3-基)氨基)-8-异丙基喹唑啉-6-基)苯基)-1-苯基甲烷磺酰胺	551.22
621		<i>N</i> -(2,6-二氟-4-(2-(((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-氟吡啶-3-基)氨基)-8-异丙基喹唑啉-6-基)苯基)-1-苯基甲烷磺酰胺	569.21
622		<i>N</i> -(5-(8-乙基-2-(((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-氟吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-6-基)吡啶-2-基)-1-苯基甲烷磺酰胺	521.20
623		<i>N</i> -(5-(8-乙基-2-(((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-氟吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-6-基)嘧啶-2-基)-1-苯基甲烷磺酰胺	521.20
624		<i>N</i> -(2-(8-乙基-2-(((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-氟吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-6-基)嘧啶-5-基)-1-苯基甲烷磺酰胺	521.20
625		<i>N</i> -(2-(2-(((1 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-4-(二甲基氨基)-3-氟环己基)氨基)-8-异丙基喹唑啉-6-基)嘧啶-5-基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺	583.24
626		<i>N</i> -(5-(2-(((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-(二甲基氨基)-3-氟环己基)氨基)-8-异丙基喹唑啉-6-基)吡啶-2-基)-3,3-二氟丁烷-1-磺酰胺	578.27

[0226]

627		<i>N</i> -(5-(2-(((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-(二甲基氨基)-3-氟环己基)氨基)-8-异丙基喹唑啉-6-基)-6-甲基吡啶-2-基)-3,3-二氟丁烷-1-磺酰胺	592.28
628		<i>N</i> -(2-氟-4-(2-(((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-氟哌啶-3-基)氨基)-8-异丙基喹唑啉-6-基)苯基)-1-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)甲烷磺酰胺	555.22
629		<i>N</i> -(2-氟-4-(2-(((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-氟哌啶-3-基)氨基)-8-异丙基喹唑啉-6-基)苯基)-1-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)甲烷磺酰胺	555.22
630		<i>N</i> -(2,6-二氟-4-(2-(((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-氟哌啶-3-基)氨基)-8-异丙基喹唑啉-6-基)苯基)-1-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)甲烷磺酰胺	573.21
631		<i>N</i> -(2-(8-乙基-2-(((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-氟哌啶-3-基)氨基)喹唑啉-6-基)咪唑-5-基)-1-苯基甲烷磺酰胺	521.20
632		3,3,3-三氟- <i>N</i> -(6-(2-(((3 <i>S</i> )-5-(氟甲基)哌啶-3-基)氨基)-8-异丙基喹唑啉-6-基)-2-甲基吡啶-3-基)丙烷-1-磺酰胺	568.64
633		3,3-二氟- <i>N</i> -(5-(8-异丙基-2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(吡咯烷-1-基)环己基)氨基)喹唑啉-6-基)吡啶-2-基)丁烷-1-磺酰胺	586.29

[0227]

634		<i>N</i> -(5-(2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(环丙基(甲基)氨基)环己基)氨基)-8-异丙基喹唑啉-6-基)吡啶-2-基)-3,3-二氟丁烷-1-磺酰胺	586.29
635		3,3-二氟- <i>N</i> -(5-(8-异丙基-2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)环己基)氨基)喹唑啉-6-基)吡啶-2-基)丁烷-1-磺酰胺	602.29
636		3,3-二氟- <i>N</i> -(5-(8-异丙基-2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(甲基(氧杂环丁烷-3-基甲基)氨基)环己基)氨基)喹唑啉-6-基)吡啶-2-基)丁烷-1-磺酰胺	616.30
637		<i>N</i> -(5-(2-(((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-(二甲基氨基)-3-氟环己基)氨基)-8-异丙基喹唑啉-6-基)吡啶-2-基)-2-苯基乙酰胺	540.30
638		1-(5-(2-(((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-(二甲基氨基)-3-氟环己基)氨基)-8-异丙基喹唑啉-6-基)吡啶-2-基)-3-乙基吡咯烷-2-酮	518.32
639		3-((5-(2-(((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-(二甲基氨基)-3-氟环己基)氨基)-8-异丙基喹唑啉-6-基)吡啶-2-基)氨基)-1,1,1-三氟丙烷-2-醇	534.27

## [0228] 化合物及其药用盐的合成

[0229] 如本文所述的化合物及其药用盐可通过以下合成路线来合成,该合成路线包括(特别是鉴于本文所包含的描述)类似于化学领域众所周知的过程,以及用于以下文献中描述的其他杂环的那些过程:Comprehensive Heterocyclic Chemistry II,Editors Katritzky and Rees,Elsevier,1997,例如第3卷;Liebigs Annalen der Chemie,(9):1910-16,(1985);Helvetica Chimica Acta,41:1052-60,(1958);Arzneimittel-Forschung,40(12):1328-31,(1990),这些文献中的每一篇文献通过引用方式明确地并入本文。起始材料通常可从商业来源获得,诸如Aldrich Chemicals(Milwaukee,WI),或易于使用方法制备(例如,通过以下文献通常所述的方法来制备:Louis F.Fieser and Mary Fieser,Reagents for Organic Synthesis,v.1-23,Wiley,N.Y.(1967-2006编辑),或Beilsteins Handbuch der organischen Chemie,4,Aufl.编辑Springer-Verlag,Berlin,

包括增刊(还通过Beilstein在线数据库获得))。如本文所述的化合物及其药用盐也可按照可见于US 8476434、US 7880000、WO 2005/113494、US 7868177和WO 2007/100646中的程序来制备。

[0230] 可用于合成如本文所述的化合物及其药用盐以及必要的试剂和中间体的合成化学转化和保护基方法(保护和脱保护)包括例如R.Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W.Greene and P.G.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley and Sons (1999); and L.Paquette编辑, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) 及其后续版本中所述的那些。

[0231] 如本文所述的化合物及其药用盐可单独制备或作为包括至少2种, 例如, 5至1,000种化合物或10至100种化合物的化合物文库制备。如本文所述的化合物及其药用盐的文库可以通过组合拆分和混合方法或通过使用例如溶液相或固相化学的多种平行合成来制备。因此, 根据另一方面, 本文提供包含至少2种本文所述的化合物或其药用盐的化合物文库。

[0232] 实例提供了用于制备如本文所述的化合物及其药用盐的示例性方法。本领域的技术人员应理解, 可使用其他合成路线来合成如本文所述的化合物及其药用盐。尽管在示例中描述和讨论了特定的起始材料和试剂, 但是可容易替代为其他起始材料和试剂以提供各种衍生物和/或反应条件。此外, 鉴于本公开内容, 可使用常规化学方法进一步修饰通过所述方法制备的许多示例性化合物或其药用盐。

[0233] 在制备如本文所述的化合物及其药用盐时, 可能需要保护中间体的远端官能团(例如, 伯胺或仲胺)。此类保护的需求将根据远端官能度的性质以及制备方法的条件而有所不同。合适的氨基保护基团包括乙酰基、三氟乙酰基、叔丁氧羰基(BOC)、苄氧羰基(CBz)和9-芴基亚甲基氧羰基(Fmoc)。可容易地确定对此类保护的需要。有关保护基团及其用途的常规说明, 参见T.W.Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991。

[0234] 在本文所述的制备化合物及其药用盐的方法中, 有利的是将反应产物彼此和/或与起始原料分离。通过本领域常见的技术将每个步骤或一系列步骤的期望产物分离和/或纯化至期望的均一度。通常此类分离涉及多相萃取、从溶剂或溶剂混合物结晶、蒸馏、升华、或色谱法。色谱法可涉及任意种方法, 包括例如: 反相和正相色谱法; 尺寸排阻色谱法; 离子交换色谱法; 高压、中压和低压液相色谱方法和装置; 小规模分析性色谱法; 模拟移动床(SMB)和制备型薄层或厚层色谱法, 以及小规模薄层和快速色谱法技术。

[0235] 另一类分离方法涉及用试剂处理混合物, 选择所述试剂以与期望的产物、未反应的起始材料、反应副产物等结合或以其他方式使期望的产物、未反应的起始材料、反应副产物等为可分离的。此类试剂包括吸附剂或吸收剂, 诸如活性炭、分子筛、离子交换介质等。可替代地, 所述试剂可以是酸(在碱性材料的情况下); 碱(在酸性材料的情况下); 结合试剂诸如抗体、结合蛋白、选择性螯合剂诸如冠醚; 液/液离子萃取试剂(LIX)等。合适的分离方法的选择取决于所涉及材料的性质, 诸如蒸馏和升华的沸点和分子量、色谱法中是否存在极性官能团、多相萃取中酸性和碱性介质中材料的稳定性, 等等。

[0236] 可通过方法诸如通过色谱法和/或分级结晶, 基于非对映异构体的物理化学性质差异, 将非对映异构体混合物分离为其单独的非对映异构体。对映异构体可通过如下方式

分离:通过使对映异构体混合物与适当的光学活性化合物(例如手性助剂,诸如手性醇或 Mosher 酸性氯化物)反应,将对映异构体混合物转化为非对映异构体混合物,分离非对映异构体,并将各个的非对映异构体转化(例如水解)为相应的纯对映异构体。另外,本文所述的一些化合物或其药用盐可以是阻转异构体(例如,取代的联芳基)。对映异构体也可使用手性 HPLC 柱来分离。

[0237] 单一的立体异构体,例如基本上不含其立体异构体的对映异构体,可通过如下方式获得:通过使用诸如形成非对映异构体的方法,使用光学活性拆分剂来拆分外消旋混合物(Eliel, E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds," John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113 (3): 283-302)。本文所述的手性化合物或其药用盐的外消旋混合物可通过任何合适的方法来分离和离析,所述方法包括:(1)与手性化合物形成离子性非对映异构盐,并通过分级结晶或其他方法来分离;(2)与手性衍生试剂形成非对映异构化合物,分离所述非对映异构体,并转化为纯立体异构体;以及(3)在手性条件下对基本上纯的或富集的立体异构体进行直接分离。参见:"Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology," Irving W. Wainer 编辑, Marcel Dekker, Inc., New York (1993)。

[0238] 根据方法(1),非对映异构盐可通过如下方式形成:使对映异构纯的手性碱诸如马钱子碱(brucine)、奎宁、麻黄碱、番木鳖碱(strychnine)、 $\alpha$ -甲基- $\beta$ -苯基乙胺(安非他明)等与带有酸性官能团诸如羧酸和磺酸的不对称化合物反应。可通过分级结晶或离子色谱法来诱导非对映异构盐分离。对于分离氨基化合物的光学异构体而言,手性羧酸或磺酸诸如樟脑磺酸、酒石酸、扁桃酸或乳酸的加入可引起非对映异构盐的形成。

[0239] 可替代地,通过方法(2),使待解析的底物与手性化合物的一种对映异构体反应以形成非对映异构体对(E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322)。非对映异构化合物可通过如下方式形成:使不对称化合物与对映异构纯的手性衍生试剂诸如甲基衍生物反应,之后分离非对映异构体并水解,以得到纯的或富集的对映异构体。确定光学纯度的方法涉及制备外消旋混合物的手性酯,诸如甲基酯,例如在碱的存在下制备(-)氯甲酸甲基酯,或 Mosher 酯、 $\alpha$ -甲氧基- $\alpha$ -(三氟甲基)苯基乙酸酯(Jacob III. J. Org. Chem. (1982) 47: 4165),并且分析 $^1\text{H}$  NMR 谱以确定两种阻转异构的对映异构体或非对映异构体的存在。阻转异构化合物的稳定非对映异构体可通过正相和反相色谱法,按照用于分离阻转异构的萘基-异喹啉的方法(WO 96/15111)进行分离和离析。通过方法(3),两种对映异构体的外消旋混合物可通过使用手性固定相的色谱法进行分离("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough 编辑 Chapman and Hall, New York; Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513: 375-378)。富集的或纯化的对映异构体可通过用于辨别带有不对称碳原子的其他手性分子的方法(诸如旋光性或圆二色性)进行辨别。

#### [0240] 化合物的施用

[0241] 本文所述的化合物或其药用盐可通过适合于待治疗病症的任何途径施用。合适的途径包括口服、肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内、动脉内、皮内、鞘内和硬膜外)、透皮、直肠、鼻部、局部(包括颊面和舌下)、阴道、腹膜内、肺内和鼻内。对于局部免疫抑制治疗,可通过病灶内施用来施用化合物,包括在移植前灌注或以其他方式使移植物与抑制剂接触。应当理解,优选的途径可随着例如接受者的病症而变化。在口服施用化合物的情况下,可将该化

合物与药用载体或赋形剂配制成丸剂、胶囊、片剂等。在一个优选的实施例中,将化合物或其药用盐配制成丸剂、胶囊或片剂用于口服施用。在肠胃外施用化合物或其药用盐的情况下,可将该化合物或其药用盐与药用肠胃外媒介物以单位剂量注射形式配制,如下所详述。

[0242] 因此,在一个实施例中,本文提供了一种药物组合物,其包含如本文所述的化合物或其药用盐,以及一种或多种药用赋形剂。在一个实施例中,本文所述的化合物或其药用盐作为能够口服或胃肠外施用给受试者的药物组合物施用。可将本文所述的化合物配制成用于局部或肠胃外用途,其中将化合物溶解或以其他方式悬浮在适于注射的溶液、悬浮剂、糖浆剂、霜剂、软膏、凝胶、喷雾剂、溶液和乳剂中。

[0243] 口服施用可促进患者服用化合物(例如配制成药物组合物)的依从性,从而增加依从性和功效。包含本文所述化合物或其药用盐的口服药物组合物包括但不限于(例如,包衣的、未包衣的和可咀嚼的)片剂和胶囊(例如,硬明胶胶囊、软明胶胶囊、肠溶包衣胶囊和缓释胶囊)。可通过直接压片、通过湿法制粒、或通过干法制粒来制备片剂。可配制包含本文所述化合物或其药用盐的口服药物组合物以延迟或延长释放。在一个优选的实施例中,口服药物组合物包含配制成片剂的化合物或其药用盐。

[0244] 治疗人类患者的剂量范围可以为约10mg至约1000mg的本文所述的化合物或其药用盐。化合物的典型剂量可为约100mg至约300mg。可每天一次(QD)、每天两次(BID)或更频繁地施用某一剂量,具体取决于药代动力学和药效学特性,包括具体化合物的吸收、分布、代谢和排泄。如本文所用,施用是指给药频率,而不是例如本文所述的患者在一剂中必须服用的独立单位的数量。因此,在一些实施例中,患者可服用两个或更多个剂量单位(例如两个或更多个丸剂/片剂/胶囊)QD。另外,毒性因素可能影响剂量和施用方案。口服施用,丸剂、胶囊或片剂可在指定的时间段内每天或以更低的频率摄入。该方案可重复进行多个治疗周期。

#### [0245] 治疗方法

[0246] 在本文提供的一方面,通过施用有效量的本文所述的化合物或其药用盐,这些化合物或其药用盐可用于治疗患有由与UPR途径相关的异常细胞生长、功能或行为引起的疾病或疾患的患者,诸如癌症、免疫失调、心血管疾病、病毒感染、炎症、代谢/内分泌失调或神经系统失调。在本文提供的方法的一个实施例中,通过施用有效量的本文所述的化合物或其药用盐,这些化合物或其药用盐可用于治疗患有由与UPR途径相关的异常细胞生长、功能或行为引起的IRE1相关疾病或疾患的患者,诸如癌症、免疫失调、心血管疾病、病毒感染、炎症、代谢/内分泌失调或神经系统失调。

[0247] 本文提供了通过向患有如本文所述的IRE1相关疾病或疾患的患者施用有效量的本文所述的化合物或药用盐来治疗IRE1相关疾病或疾患的方法。在另一个实施例中,提供了一种通过向患有癌症的患者施用有效量的本文所述化合物或其药用盐来治疗癌症的方法。癌症为IRE1相关疾病或疾患。

[0248] 本文提供的方法包括通过向患有本文提供的实体瘤/癌症的患者施用有效量的本文所述的化合物或其药用盐来治疗实体瘤/癌症。例如,有效量的本文所述的化合物或其药用盐的施用可针对患有以下疾病的患者执行:乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、前列腺癌、睾丸癌、泌尿生殖道癌、食道癌、喉癌、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、胃癌、皮肤癌、角化棘皮瘤、肺癌、表皮样癌、大细胞癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、小细胞癌、肺腺癌、骨癌、结肠癌、腺瘤、胰

腺癌、腺癌、甲状腺癌、滤泡癌、未分化癌、乳头状癌、精原细胞瘤、黑素瘤、肉瘤、膀胱癌、肝癌和胆道、肾癌、颊腔癌、鼻咽癌、咽癌、唇癌、舌癌、口腔癌、小肠癌、结直肠癌、大肠癌、直肠癌、支气管癌、肝细胞癌、胃肿瘤、子宫内膜癌、黑素瘤、肾癌、膀胱癌、子宫体癌和子宫颈癌。

[0249] 在另一个实施例中，本文提供的方法包括通过向患有癌症的患者施用有效量的化合物或其药用盐来治疗癌症，其中癌症包括鳞状细胞癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌 (NSCLC)、肺腺癌、鳞状细胞肺癌、腹膜癌、肝细胞癌 (hepatocellular cancer)、胃癌、胃肠癌、食道癌、胰腺癌、成胶质细胞瘤、宫颈癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、直肠癌、结直肠癌、子宫内膜癌、子宫癌、涎腺癌、肾癌、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、肝细胞性癌 (HCC)、肛门癌、阴茎癌、或头颈癌。

[0250] 在某些实施例中，癌症为乳腺癌。如本领域所理解的，乳腺癌可以是I、II、III或IV期。在一个实施例中，乳腺癌是三阴性乳腺癌 (TNBC)。在另一个实施例中，乳腺癌是Her2阴性乳腺癌。在又一个实施例中，乳腺癌是HR+乳腺癌。

[0251] 本文还提供了通过施用有效量的本文所述的化合物或其药用盐来治疗患有此类血液癌症的患者的血液癌症的方法。血液癌症可以是例如淋巴瘤、淋巴细胞性白血病 (急性 (ALL) 和慢性 (CLL))、多发性骨髓瘤 (MM)、急性骨髓性白血病 (AML)、慢性骨髓性白血病 (CML)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、骨髓增生性疾病 (MPD) 或非霍奇金淋巴瘤。在一个实施例中，本文的方法包括通过施用有效量的本文所述的化合物或其药用盐来治疗患有多发性骨髓瘤 (MM)、急性骨髓性白血病 (AML)、慢性骨髓性白血病 (CML) 或骨髓增生异常综合征 (MDS) 的患者。

[0252] 在一个实施例中，提供了一种通过向患有MM的患者施用有效量的本文所述化合物或其药用盐来治疗MM的方法。如本领域所理解的，MM可为I期MM、II期MM、III期MM或IV期MM。在另一个实施例中，提供了一种通过向患有AML的患者施用有效量的本文所述化合物或其药用盐来治疗AML的方法。如本领域所理解的，AML可为I期AML、II期AML、III期AML或IV期AML。在另一个实施例中，提供了一种通过向患有CML的患者施用有效量的本文所述化合物或其药用盐来治疗CML的方法。如本领域所理解的，CML可为I期CML、II期CML、III期CML或IV期CML。在另一个实施例中，提供了一种通过向患有MDS的患者施用有效量的本文所述化合物或其药用盐来治疗MDS的方法。还应当理解，如本文所提供的此类癌症可为复发性或难治性癌症。

[0253] 在一个实施例中，癌症是IRE1介导的癌症 (即相对于对照具有IRE1的异常表达或活性的癌症)。在一个实施例中，IRE1介导的癌症具有增加的IRE1表达。在另一个实施例中，IRE1介导的癌症具有增加的IRE1活性。可相对于对照 (例如相对于具有预定IRE1功能、表达、活性的患者；或例如在用本文所述的化合物或其药用盐治疗之前、期间或之后在单名患者中测量) 测量此类增加。上文提供的癌症包括IRE1介导的癌症。

[0254] 本文所述的方法和用途还包括以下实施例，其中将化合物或其药用盐与一种或多种另外的治疗剂组合施用，所述一种或多种另外的治疗剂选自以下项组成的组：抗炎剂、皮质类固醇、免疫调节剂、如本文所述的抗癌剂、凋亡增强剂、神经营养因子、心血管疾病治疗剂、肝病治疗剂、抗病毒剂、血液疾患治疗剂、糖尿病治疗剂、代谢疾患治疗剂、自身免疫性疾患治疗剂和免疫缺陷疾患治疗剂以及它们的组合。

[0255] 在本文提供的方法的一个实施例中，将化合物或其药用盐与一种或多种外的治疗

剂组合施用,所述一种或多种另外的治疗剂包括:皮质类固醇、蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂、抗CD38抗体、抗VEGF-A抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体或抗白介素-6抗体或它们的组合。

[0256] 在本文提供的方法的一个实施例中,将化合物或其药用盐组合施用(如本文所述),其中另外的治疗剂为皮质类固醇、蛋白酶体抑制剂、IMiD抗体或它们的组合。

[0257] 在一个实施例中,将化合物或其药用盐与蛋白酶体抑制剂组合施用。在一个实施例中,蛋白酶体抑制剂包括卡非佐米、硼替佐米或依沙佐米。在一个实施例中,将化合物或其药用盐与IMiD组合施用,其中IMiD为来那度胺或泊马度胺。在本文提供的方法的一个实施例中,将化合物或其药用盐与皮质类固醇组合使用,其中皮质类固醇包括地塞米松。

[0258] 在另一个实施例中,将化合物或其药用盐与抗PD-L1抗体组合施用。抗PD-L1抗体可为阿维鲁单抗、德瓦鲁单抗或阿特殊单抗。在又一个实施例中,将化合物或其药用盐与抗PD-1抗体组合施用。抗PD-1抗体可为派姆单抗或纳武单抗。

[0259] 本文提供的方法还可进一步包括施用放射疗法。在某些实施例中,可在施用本文所述的化合物或其药用盐之前施用放射疗法。

[0260] 本文进一步提供了用于治疗IRE1相关疾病或疾患的方法中的本文所述的化合物或其药用盐,其中IRE1相关疾病或疾患如本文所述。在一个实施例中,如本文所述的化合物或其药用盐用于治疗如上所述的癌症的方法中。在一个优选实施例中,癌症为MM、AML、CML或MDS。

[0261] 本文进一步提供了本文所述的化合物或其药用盐在制备用于治疗IRE1相关疾病或疾患的药物中的用途,其中IRE1相关疾病或疾患如本文所述。在一个实施例中,IRE1相关疾病或疾患是如上文所述的癌症。在一个优选实施例中,癌症为MM、AML、CML或MDS。应当理解,本文提及方法(例如,治疗方法)的实施例可进一步指如本文所述的用途或用于该方法的化合物。

[0262] 本文所述的方法和用途也适用于在接受本文所述的化合物或其药用盐之前已接受过一种或多种疗法治疗的患者。在本领域众所周知的是,可使用一种或多种治疗方案来治疗患者,对于血液癌诸如本文所述的那些而言尤其如此。癌症可为复发性或难治性癌症(r/r)(例如,患有rrMM、rrAML、rrCML或rrMDS的患者)。“难治性”癌症是指尽管积极治疗但仍发生进展的癌症。“复发性”癌症通常是指经过一种或多种抗癌剂成功治疗后在停止治疗的情况下发生的癌症。因此,在一个实施例中,本文提供了通过施用本文所述的化合物或其药用盐来治疗患有此类癌症的患者的r/r癌症(例如rrMM、rrAML、rrCML或rrMDS)的方法。此类方法可包括与一种或多种本文所述的抗癌剂共同施用(如上文所述)。

[0263] 因此,在一个实施例中,患者可能已经接受过一种或多种抗癌剂的治疗。在一个特定实施例中,患者已经接受过如本文所提供的2种或更多种抗癌剂治疗以治疗血液疾病诸如MM或AML。在一个实施例中,接受根据本文提供的方法治疗的患者先前施用过一种或多种蛋白酶体抑制剂诸如硼替佐米、卡非佐米或伊沙佐米。在一个实施例中,接受根据本文提供的方法治疗的患者先前施用过一种或多种IMiD诸如沙利度胺、来那度胺或泊马度胺。在另一个实施例中,接受根据本文提供的方法治疗的患者先前施用过化学疗法(例如阿糖胞苷、克拉屈滨、氟达拉滨、米托蒽醌、依托泊苷、6-TG、羟基脲、甲氨蝶呤、地西他滨或蒽环类)。在另一个实施例中,接受根据本文提供的方法治疗的患者先前施用过一种或多种皮质类固醇

诸如地塞米松。此类皮质类固醇通常与本领域已知的其他抗癌剂一起施用。在又一个实施例中,接受根据本文提供的方法治疗的患者先前施用过一种或多种抗体诸如达雷木单抗、吉妥珠单抗奥唑米星、阿特殊单抗、阿仑单抗、利妥昔单抗、奥妥珠单抗或奥法木单抗(ofatumumab)。在又一个实施例中,接受根据本文提供的方法治疗的患者先前施用过一种或多种FLT3抑制剂(例如米哌妥林(midostaurin)或吉列替尼(gilteritinib))。在又一个实施例中,根据本文提供的方法治疗的患者之前已经施用过一种或多种Bcl-2抑制剂诸如Venetoclax或Navitoclax。在又一个实施例中,接受根据本文提供的方法治疗的患者先前施用过依鲁替尼(ibrutinib)、艾代拉利司(idelalisib)或杜韦利西布(duvelisib)中的一种或多种。在另一个实施例中,接受根据本文提供的方法治疗的患者先前施用过如本文所述的IMiD与蛋白酶体抑制剂和任选的皮质类固醇的组合。

[0264] 本文所述的化合物或其药用盐可作为一线(1L)疗法施用(例如在施用另一种抗癌剂(包括化学疗法)之前施用)。因此,在某些情况下,患者可能未接受过化学疗法。

[0265] 应当理解,本文所述的方法包括施用包含如本文所提供的化合物或药用盐的药物组合物。此类药物组合物还包含一种或多种药用载体赋形剂。在一些实施例中,化合物为选自表1或表2的化合物或其药用盐。在一个实施例中,化合物或其药用盐为表1中所述的化合物之一。在一个实施例中,化合物或其药用盐为表2中所述的化合物之一。

[0266] 本文还提供用本文所述的化合物或其药用盐治疗需要这种治疗的人或动物患者中由IRE1活性水平异常引起的疾病的方法。疾病可能是由于IRE1活性过低或过高引起的。例如,疾病可能由于IRE1活性不足或由于异常高的IRE1活性(例如,IRE1的过度活跃)引起。该方法包括向患者施用有效量的本文所述的调节IRE1活性的化合物或其药用盐(IRE1调节剂化合物)。

[0267] IRE1活性不足可以测量为与特定受试者或健康受试者群体中IRE1活性的正常水平相比IRE1活性的量有所降低。IRE1活性量的降低导致错误折叠蛋白积聚的过量,从而引发疾病状态。

[0268] IRE1过度活跃可以测量为与特定受试者或健康受试者群体中IRE1活性的正常水平相比IRE1活性的量有所增加。IRE1活性量的增加可导致例如过量的细胞增殖,从而引发疾病状态。

[0269] 在一些实施例中,所述疾病与IRE1缺乏有关。此类疾病包括但不限于囊性纤维化、色素性视网膜炎、糖尿病或神经退行性疾病。神经退行性疾病可包括亚历山大病、阿尔珀斯病(Alper's disease)、阿尔兹海默病、肌萎缩性侧索硬化症、共济失调毛细血管扩张症、巴腾病(也称为Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten疾病)、牛海绵状脑病(BSF)、卡纳万病、科凯恩氏综合征、皮质基底节变性、克雅二氏症、亨廷顿氏病、HIV相关痴呆、肯尼迪病、克腊伯氏病(Krabbe's disease)、路易体痴呆、马查多-约瑟夫病(脊髓小脑共济失调3型)、多发性硬化症、多系统萎缩症、发作性睡病(Narcolepsy)、神经型莱姆螺旋体症(Neuroborreliosis)、帕金森病、佩梅病、匹克氏病(Pick's disease)、原发性侧索硬化症、朊病毒病、雷弗素姆氏病、桑德霍夫氏病(Sandhoff's disease)、希尔德氏病(Schilder's disease)、恶性贫血继发的脊髓亚急性联合变性、精神分裂症、脊髓小脑性共济失调(具有不同特征的多种类型)、脊髓性肌萎缩症、三氏病(Steele-Richardson-Olszewski疾病)、或脊髓痨。

[0270] 在其他实施例中,疾病与异常高的IRE1相关联。此类疾病包括但不限于癌症、炎症性疾病和自身免疫性疾病。示例性癌症包括但不限于乳腺癌和多发性骨髓瘤。在一个实施例中,疾病是多发性骨髓瘤。在一个实施例中,疾病是三阴性乳腺癌。示例性炎症性疾病包括但不限于哮喘、慢性炎症、慢性前列腺炎、肾小球肾炎、过敏症、炎症肠病、盆腔炎症性疾病;再灌注损伤、类风湿关节炎、移植排斥和血管炎。示例性自身免疫性疾病包括但不限于XBP1有关的克隆氏症、乳糜泄、1型糖尿病(IDDM)、系统性红斑狼疮(SLE)、干燥综合征、查格-施特劳斯综合征、桥本氏甲状腺炎、格雷夫斯氏病、特发性血小板减少性紫癜,以及类风湿关节炎。在一个实施例中,疾病是XBP1有关的克罗恩病(Crohn's disease)。

#### [0271] 药物制剂

[0272] 可根据标准药学实践将如本文所述的化合物或其药用盐配制为药物组合物。因此,本文进一步提供了一种药物组合物,其包含化合物或其药用盐,以及一种或多种药用赋形剂。

[0273] 典型的制剂通过将如本文所述的化合物或其药用盐与赋形剂混合来制备。合适的载体、稀释剂和赋形剂包括但不限于诸如碳水化合物、蜡、水溶性和/或可溶胀的聚合物、亲水或疏水材料、明胶、油、溶剂、水等材料。所使用的特定赋形剂将取决于施用如本文所述化合物或其药用盐的方式和目的。一般而言,基于施用于哺乳动物的公认安全的溶剂(GRAS)来选择溶剂。通常,安全溶剂是无毒的水性溶剂,例如水和其他可溶于水或与水混溶的无毒溶剂。合适的水性溶剂包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(例如PEG 400、PEG 300)等及其混合物。制剂还可包含一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、不透明剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、加香剂、调味剂和其他已知的添加剂,以提供美观的药物(即,本文所述的化合物或其药物组合物)展示或有助于药物产品(例如,药物)的制备。

[0274] 可以使用常规的溶解和混合程序来制备制剂。例如,在上述一种或多种赋形剂的存在下,将原料药(即,如本文所述的化合物或其药用盐、或其稳定形式(例如,与环糊精衍生物或其他已知的络合剂的复合物))溶解在合适的溶剂中。如本文所述的化合物或其药用盐通常配制成药用剂型,以提供易于控制的药物剂量,并使患者能对处方方案依从。

[0275] 根据用于施用药物的方法,可以多种方式包装用于施用的药物组合物(或制剂)。通常,用于分配的物品包括其中以适当形式沉积有药物制剂的容器。合适的容器包括诸如瓶(塑料和玻璃)、小药囊、安瓿瓶、塑料袋、金属圆筒等的材料。容器还可包括防篡改(tamper-proof)组件,以防止不慎接触包装的内容物。另外,容器上设置有描述容器内容物的标签。标签上还可包括适当的警告。

[0276] 可将如本文所述的化合物或其药用盐的药物制剂制备成用于各种施用途和施用类型。例如,具有期望纯度的如本文所述的化合物或其药用盐可任选地与一种或多种药用赋形剂(Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 第16版,Osol, A. 编辑)以冻干制剂、研磨粉末或水溶液的形式混合。可通过在环境温度下以适当的pH值和期望的纯度与生理上可接受的载体(即,在所采用的剂量和浓度下对受体无毒的载体)混合以进行配制。制剂的pH主要取决于化合物的特定用途和浓度,但是可在约3至约8的范围内。例如,在pH 5的乙酸盐缓冲剂中配制可作为一个合适的实施例。

[0277] 药物组合物通常可作为固体组合物、冻干制剂或作为水溶液储存。

[0278] 本文所述的药物组合物可按符合良好医疗实践的方式,即用量、浓度、时间表、疗程、媒介物和施用途径来配制、给药和施用。在该背景下需要考虑的因素包括所治疗的特定疾患、所治疗的特定哺乳动物、个体患者的临床病症、疾患的原因、药剂的递送部位、施用方法、施用的时间安排,以及执业医师已知的其他因素。要施用的化合物的有效量将受到这些考虑因素的影响,并且是改善或治疗过度增生性疾患所必需的最小量。

[0279] 一般来说,肠胃外施用的抑制剂的每剂初始药理学有效量将在每天约0.01至100mg/kg即约0.1至20mg/kg患者体重的范围内,并且所使用的化合物的典型初始范围是0.3至15mg/kg/天。在另一个实施例中,本文所述的药物组合物包含有效量的化合物或其药用盐,所述含量为约:1mg-10mg;10mg-25mg;20mg-50mg;50mg-75mg;70mg-100mg;100mg-150mg;100mg-200mg;100mg-500mg;200mg-500mg;250mg-500mg;500mg-1000mg;或750mg-1000mg。

[0280] 可接受的药用赋形剂在使用的剂量和浓度下对受体无毒,并且包括缓冲剂,诸如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸和蛋氨酸;防腐剂(诸如十八烷基二甲基苄基氯化铵;氯化六甲双铵;苯扎氯铵;苄索氯铵;苯酚、丁醇或苄醇;对羟基苯甲酸烷基酯,诸如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;儿茶酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;和间甲酚);低分子量(少于约10个残基)多肽;蛋白质,诸如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,诸如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单糖、二糖和其他碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,诸如EDTA;糖,诸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇;成盐抗衡离子,诸如钠;金属络合物(例如,锌蛋白络合物);和/或非离子表面活性剂,诸如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。活性药物成分也可包裹于例如通过凝聚技术或通过界面聚合制备的微胶囊(例如,分别为羟甲基纤维素或明胶微胶囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊)中,被包裹于胶体药物递送系统(例如,脂质体、白蛋白微球、微乳剂、纳米粒子和纳米胶囊)中或粗乳液中。此类技术公开于Remington's Pharmaceutical Sciences第16版,Osol, A. 编辑(1980)中。

[0281] 可制备如本文所述的化合物或其药用盐的缓释制剂。缓释制剂的合适示例包括含有如本文所述的化合物或其药用盐的固态疏水聚合物的半透性基质,该基质是例如膜或微胶囊等成型制品的形式。缓释基质的示例包括聚酯、水凝胶(例如,聚(2-羟乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇))、聚乳酸(US 3773919)、L-谷氨酸和 $\gamma$ -乙基-L-谷氨酸的共聚物、不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯、可降解的乳酸-乙醇酸共聚物,诸如LUPRON DEPOT™(由乳酸-乙醇酸共聚物和醋酸亮丙瑞林组成的可注射微球)以及聚-D-(-)-3-羟基丁酸。

[0282] 该制剂包括适合于本文详述的施用途径的制剂。制剂可方便地以单位剂量的形式存在,并且可通过任何方法制备。技术和配方一般载于Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Co., Easton, PA)中。这样的方法包括使活性成分与构成一种或多种辅助成分的载体缔合的步骤。一般而言,制剂的制备方法是使活性成分与液态载体或细分的固体载体或二者均匀而紧密地结合,然后,如有必要,将产物成型。

[0283] 如本文所述的适合口服施用的化合物或其药用盐的制剂可制备成离散的单位,诸如丸剂、胶囊、扁囊或片剂,每个单位均含有预定量的此类化合物或其药用盐。可以通过在合适的机器中将自由流动形式(例如粉末或颗粒,任选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂混合)的活性成分压缩来制备压制的片剂。模制片剂可以通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉状活性成分的混合物来制备。片剂可以任选

地被包衣或刻痕,并且可以任选地被配制以提供活性成分从其中的缓慢或受控释放。可以制备片剂、口含片、锭剂、水性或油性悬浮液、可分散的粉剂或颗粒剂、乳剂、硬胶囊或软胶囊(例如明胶胶囊)、糖浆或酞剂用于口服。如本文所述的用于口服的化合物或其药用盐的制剂可根据用于制备药物组合物的任何方法来制备,并且此类组合物可含有一种或多种制剂,包括甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂以提供可口的制剂。包含与适合于制备片剂的无毒药用赋形剂混合的活性成分的片剂是可接受的。这些赋形剂可以是例如惰性稀释剂,例如碳酸钙或碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;制粒和崩解剂,例如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯胶;润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂可以是未经包衣的,也可以通过包括微囊化在内的已知技术进行包衣,以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,从而在更长的时间内提供持续的作用。例如,可以使用延时材料,例如单独或与蜡一起使用的单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0284] 为了治疗眼睛或其他外部组织(例如口腔和皮肤),该制剂优选以局部软膏或霜剂的形式施用,其含有例如0.075%w/w至20%w/w含量的活性成分。当配制成软膏时,活性成分可与石蜡或与水混溶的软膏基质一起使用。可替代地,可以将活性成分与水包油霜剂基质一起配制成霜剂。如果需要,霜剂基质的水相可包括多元醇,即具有两个或更多个羟基基团的醇,例如丙二醇、1,3-丁二醇、甘露醇、山梨糖醇、甘油和聚乙二醇(包括PEG 400)及其混合物。局部制剂可以期望地包括增强活性成分通过皮肤或其他受影响区域的吸收或渗透的化合物。此类皮肤渗透促进剂的示例包括二甲基亚砜和相关类似物。本文提供组合物的乳液的油相可由已知成分以已知方式构成。尽管该相可以仅包含乳化剂,但是期望地包含至少一种乳化剂与脂肪或油或与脂肪和油两者的混合物。优选地,包括亲水性乳化剂与用作稳定剂的亲脂性乳化剂一起。还优选同时包括油和脂肪。具有或不具有稳定剂的乳化剂一起构成所谓的乳化蜡,并且蜡与油和脂肪一起构成所谓的乳化软膏基质,形成霜剂制剂的油性分散相。适用于本文所述制剂的乳化剂和乳液稳定剂包括Tween® 60、Span® 80、鲸蜡硬脂醇、苧醇、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯和十二烷基硫酸钠。

[0285] 包含如本文所述的化合物或其药用盐的水性悬浮液可含有与适合于制备水性悬浮液的赋形剂混合的活性物质。这样的赋形剂包括悬浮剂,例如羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素、聚维酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄芪胶和阿拉伯胶,以及分散剂或湿润剂,例如天然存在的磷脂(例如卵磷脂)、环氧烷与脂肪酸的缩合产物(例如,聚氧乙烯硬脂酸酯)、环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物(例如,十七烷基烯氧基鲸醇)、环氧乙烷与衍生自脂肪的偏酯和己糖醇酐的缩合产物(例如,聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯)。水性悬浮液还可含有一种或多种防腐剂诸如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯、一种或多种着色剂、一种或多种调味剂,以及一种或多种甜味剂诸如蔗糖或糖精。

[0286] 如本文所述的化合物或其药用盐的药物组合物可为无菌注射制剂的形式,诸如无菌注射水性或油质悬浮液。该悬浮液可使用上面已经提到的合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂来配制。无菌注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或悬浮液,例如在1,3-丁二醇中的溶液,或制成冻干粉。可以使用的可接受的媒介物和溶剂是水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,无菌不挥发油常规上可以用作溶剂或悬浮介质。为此,可以使用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,脂肪酸

如油酸同样可以用于注射剂的制备中。

[0287] 可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的宿主和特定的施用方式而变化。例如,用于人口服施用的延时释放制剂可含有约1至1000mg与适当和方便量的载体物质复配的活性物质,该载体物质可占总组合物的约5%至约95%(重量:重量)。可以制备药物组合物以提供易于测量的施用量。例如,用于静脉内输注的水溶液可以每毫升溶液包含约3至500 $\mu$ g的活性成分,以便可以约30mL/hr的速率输注合适的体积。

[0288] 适于肠胃外施用的制剂包括水性和非水性无菌注射溶液,其可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和溶质,从而使制剂与预期接受者的血液等渗,以及水性和非水性无菌悬浮液,其可以包括悬浮剂和增稠剂。

[0289] 适用于局部施用于眼睛的制剂还包括滴眼剂,其中活性成分溶解或悬浮在合适的载体中,尤其是活性成分的水性溶剂中。活性成分优选以约0.5%w/w至20%w/w,例如约0.5%w/w至10%w/w,例如约1.5%w/w的浓度存在于此类制剂中。

[0290] 适于在口腔内局部施用的制剂包括在调味基料(通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶)中包含活性成分的锭剂;在惰性基料(例如明胶和甘油,或蔗糖和阿拉伯胶)中包含活性成分的含片;以及在合适的液体载体中包含活性成分的漱口水。

[0291] 直肠施用的制剂可以用包含例如可可脂或水杨酸酯的合适的基质呈现为栓剂。

[0292] 适于肺内或鼻腔施用的制剂具有例如在0.1至500微米的范围内的粒径(包括以0.5微米、1微米、30微米、35微米等增量在0.1微米至500微米的范围内的粒径),可通过鼻腔快速吸入或通过嘴部吸入达到肺泡囊。合适的制剂包括活性成分的水性或油性溶液。适于气雾剂或干粉剂施用的制剂可根据常规方法制备,并且可与其他治疗剂,例如迄今为止如下所述用于治疗或预防疾患的化合物一起递送。

[0293] 适于阴道施用的制剂可以呈现为阴道栓、棉条、霜剂、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾制剂,除活性成分外还含有认为适当的载体。

[0294] 制剂可以包装在单位剂量或多剂量容器中,例如密封的安瓿瓶和小瓶中,并且可以在冷冻干燥(冻干)条件下储存,仅需要在使用前添加注射用无菌液体载体,例如水。临时注射溶液和悬浮液由前述类型的无菌粉末、颗粒和片剂制备。优选的单位剂量制剂是含有如本文上文所述的每日剂量或单位每日亚剂量的,或其适当分数的活性成分的那些。

[0295] 如本文所述的化合物或其药用盐可用于包含至少一种如上所定义的活性成分以及兽医载体的兽医组合物中。兽医载体是可用于施用组合物目的的材料,并且可为固体、液体或气体材料,其在兽医领域是惰性的或可接受的并且与活性成分相容。这些兽医组合物可肠胃外、口服或通过任何其他预期途径施用。

[0296] 联合疗法

[0297] 本文所述的化合物及其药用盐可单独使用或与其他治疗剂组合使用,以治疗本文所述的疾病或疾患,诸如炎症或过度增殖性疾病(例如,癌症)。在某些实施例中,如本文所述的化合物或其药用盐在药物组合制剂或作为联合疗法的给药方案中与具有抗炎或抗过度增殖特性或可用治疗炎症、免疫应答疾患或过度增殖性疾患(例如,癌症)的其他第二治疗化合物组合。其他治疗剂可为Bcl-2抑制剂、JAK抑制剂、PI3K抑制剂、mTOR抑制剂、抗炎剂、免疫调节剂、如本文所述的抗癌剂、细胞凋亡增强剂、神经营养因子、用于治疗心血管疾病的药剂、用于治疗肝病的药剂、抗病毒剂、用于治疗血液疾病的药剂、用于治疗糖尿病的

药剂,以及用于治疗免疫缺陷疾病的药剂。第二治疗剂可为NSAID抗炎剂。第二治疗剂可以是本文所述的抗癌剂。药物组合制剂或给药方案的第二种化合物优选具有与本文所述的化合物或其药用盐互补的活性,使得它们不会彼此产生不良影响。此类化合物适当地以对预期目的有效的量组合存在。在一个实施例中,本文提供的组合物包含化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、代谢产物或其药用盐,与治疗剂,例如NSAID组合。

[0298] 联合疗法可作为同时或顺序方案进行施用。当顺序施用时,可两次或更多次施用该联合。联合的施用包括使用单独的制剂或单一药物制剂的共同施用,以及以任何顺序连续施用,其中优选在一定时间段内两种(或全部)活性剂同时发挥其生物学活性。

[0299] 上述共施用药剂中的任一种的合适剂量均为目前使用的剂量,并且可能由于新鉴别的药剂与其他治疗剂或治疗的组合作用(协同效应)而降低。

[0300] 联合疗法可提供“协同作用”并证明是“协同的”,即,当活性成分一起使用时所达到的效果大于单独使用化合物所产生的效果之和。当活性成分如下时,可获得协同效应:(1)共同配制并且以联合单位剂型同时施用或递送;(2)交替或作为单独的制剂并行递送;或(3)通过某些其他方案。如果采用交替疗法递送,则当顺序施用或递送化合物时,例如通过在单独的注射器、单独的丸剂或胶囊、或单独的输注中分别注射,可获得协同效应。一般而言,在交替疗法中,顺序即依次施用有效剂量的每种活性成分,而在联合疗法中,一起施用有效剂量的两种或多种活性成分。

[0301] 在疗法的特定实施例中,本文所述的化合物或其药用盐可以与其他治疗剂、激素剂或抗体剂(例如本文所述的那些)组合,以及与手术疗法和放射疗法组合。因此本文所提供的联合疗法包括施用本文所述的至少一种化合物或其药用盐,以及使用如本文所提供的至少一种其他癌症治疗方法。将选择本文所述的化合物或其药用盐和其他药理学活性治疗剂的量以及施用的相对时间,以便获得预期联合治疗效果。

[0302] 在一些实施例中,本文所述的化合物或其药用盐与下列物质组合使用:芳香酶抑制剂、磷酸肌醇3-激酶(PI3K)/mTOR通路抑制剂、CDK 4/6抑制剂、HER-2抑制剂、SERM、SERD、EGFR抑制剂、PD-1抑制剂、聚ADP-核糖聚合酶(PARP)抑制剂、组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)抑制剂、HSP90抑制剂、VEGFR抑制剂、AKT抑制剂、化学疗法、或其任何组合。

[0303] 在一些实施例中,将包含本文所述的化合物或其药用盐的药物组合物与选自下列物质的治疗剂组合施用:紫杉醇、阿那曲唑、依西美坦、环磷酰胺、表柔比星、氟维司群、来曲唑、帕博西尼(palbociclib)、吉西他滨、曲妥珠单抗(HERCEPTIN®, Genentech)、曲妥珠单抗美坦(KADCYLA®, Genentech)、培非格司亭、非格司亭、他莫西芬、多西他赛、托瑞米芬、长春瑞滨、卡培他滨和伊沙匹隆。

[0304] 在一些实施例中,本文所述的化合物或其药用盐与激素阻断疗法、化学疗法、放射疗法、单克隆抗体或其组合来组合使用。

[0305] 本文还提供了通过使表达Ire1的癌细胞与本文所述的化合物或其药用盐接触来抑制或杀死表达Ire1的癌细胞的方法。在所述方法的一个实施例中,接触在体内执行(例如,接触是施用本文所述的化合物或其药用盐的结果)。因此,在另一个实施例中,抑制或杀死癌细胞的方法在体内实施。在又一个实施例中,表达IRE1的癌细胞在本文所述的人类患者体内。

[0306] 本文所述的化合物的代谢物

[0307] 本文还提供了本文所述的化合物或其药用盐的体内代谢产物。此类产物可以例如由所施用的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺、酯化、脱酯、酶促裂解等产生。因此，本文提供通过包括使本文所述的化合物或其药用盐与哺乳动物接触足以产生其代谢产物的时间的方法产生的化合物。

[0308] 代谢产物通常通过制备(例如,<sup>14</sup>C或<sup>3</sup>H)本文所述的化合物或其药用盐具有放射性标记的同位素进行鉴定,并以可检测的剂量(例如,大于约0.5mg/kg)肠胃外施用于动物(诸如大鼠、小鼠、豚鼠、猴或人),使其有足够的时间新陈代谢(通常约30秒至30小时),并从尿液、血液或其他生物样品中分离出其转化产物。由于这些产物已被标记,因此很容易分离(通过使用能够结合在代谢物中存活的表位的抗体来分离其他产物)。以常规方式,例如,通过MS、LC/MS或NMR分析,来确定代谢物的结构。一般而言,代谢物的分析与常规药物代谢研究相同的方式进行。代谢产物只要在体内未被发现,就可用于本文所述的化合物或其药用盐治疗施用的诊断测定。

#### [0309] 制品

[0310] 本文还提供了一种制品或试剂盒,其含有用于治疗上述疾病和疾患(例如癌症)的材料。在一个实施例中,试剂盒包括盛有本文所述的化合物或其药用盐的容器。试剂盒可进一步包括在容器上或与容器相关的标签或包装插页。合适的容器包括例如瓶子、小瓶、注射器、泡罩包装等。容器可由诸如金属、玻璃或塑料等本领域已知的多种材料形成。容器可容纳对病症治疗有效的化合物或其药用盐、或其制剂,并且可具有无菌入口(例如,容器可为静脉内溶液袋或带有皮下注射针可刺穿的塞子的小瓶)。组合物中的至少一种活性剂是本文所述的化合物或其药用盐。标签或包装插页表明化合物用于治疗所选择的病症,诸如癌症。另外,标签或包装插页可以指示要治疗的患者是患有诸如过度增殖性疾患、动脉粥样硬化、神经变性、心脏肥大、疼痛、偏头痛或神经外伤性疾病或事件的疾患的患者。在一个实施例中,标签或包装插页表明包含本文所述的化合物或其药用盐的组合物可用于治疗由于异常细胞生长引起的疾患。在一个实施例中,标签或包装插页表明包含如本文所述的化合物或其药用盐的组合物可用于治疗由于动脉粥样硬化引起的疾患。标签或包装插页也可表明该组合物可用于治疗其他疾患。可替代地或另外地,制品可进一步包括第二容器,该第二容器盛有药用缓冲液,诸如抑菌性注射用水(BWFI)、磷酸盐缓冲盐水、林格氏溶液和葡萄糖溶液。制品可进一步包括从商业和用户角度所需的其他物质,包括其他缓冲剂、稀释剂、过滤器、针头和注射器。

[0311] 试剂盒可进一步包含本文所述的化合物或其药用盐,以及第二药物制剂(如果存在的话)的施用说明。例如,如果试剂盒包含第一组合物和第二药物制剂,该第一组合物包含本文所述的化合物或其药用盐,则试剂盒可进一步包含用于将第一药物组合物和第二药物组合物同时、依次或分别施用给有此需要的患者的说明(例如,根据本文讨论的共同施途径)。因此,在一个实施例中是一种用于治疗由IRE1介导的病症的试剂盒,其中该试剂盒包含化合物或其药用盐(配制为本文所述的药物组合物)和使用说明书。

[0312] 在另一个实施例中,试剂盒适合于递送本文所述的化合物或其药用盐的固体口服形式,诸如片剂或胶囊。此类试剂盒优选地包括许多单位剂量。此类试剂盒可包括具有按照其预期用途的次序定向的剂量的卡。此类试剂盒的示例是泡罩包装。泡罩包装在包装工业中是众所周知的,并广泛用于包装药物单位剂型。如果需要,可例如以数字、字母或其他标

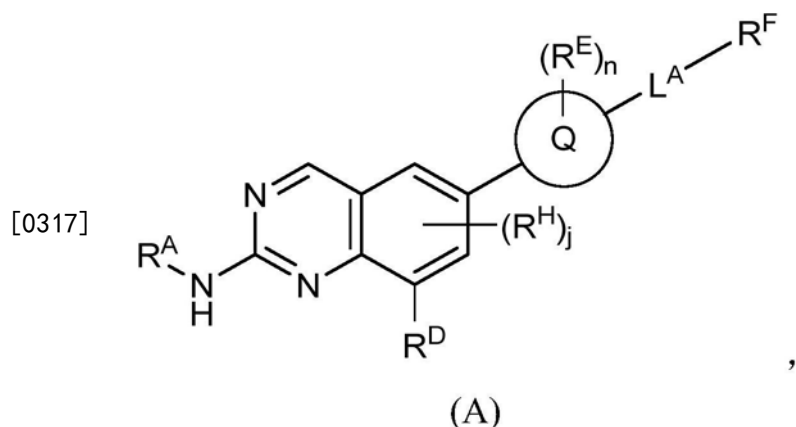
记的形式或用指定治疗时间表中可以施用剂量的日期的日历插入事件提供记忆辅助。

[0313] 根据一个实施例,试剂盒可包括(a)第一容器,其中装有本文所述的化合物或其药用盐;和任选地(b)第二容器,其中装有第二药物制剂,其中第二药物制剂包含具有抗过度增殖活性的第二化合物。可替代地或另外地,试剂盒可进一步包括第三容器,该第三容器盛有药用缓冲液,诸如抑菌性注射用水(BWFI)、磷酸盐缓冲盐水、林格氏溶液和葡萄糖溶液。制品可进一步包括从商业和用户角度所需的其他物质,包括其他缓冲剂、稀释剂、过滤器、针头和注射器。

[0314] 在其中试剂盒包含包含本文所述的化合物或其药用盐和第二治疗剂的组合物的某些其他实施例中,试剂盒可包括用于盛装单独组合物的容器,诸如分体瓶或分体箔袋,然而,单独的组合物也可盛装在单个不分体容器内。通常,试剂盒包括用于施用单独组分的说明。当单独的组分优选地以不同的剂型(例如,口服和肠胃外)施用,以不同的剂量间隔施用,或者当处方医师希望滴定组合的各种组分时,试剂盒形式是特别有利的。

[0315] 实施例:

[0316] 实施例1:一种具有式(A)的化合物:

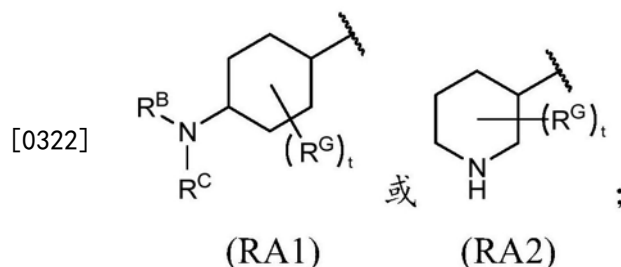


[0318] 或其立体异构体、互变异构体或药用盐,其中:

[0319] 环Q为 $R^E$ 取代或未取代的 $C_{5-7}$ 芳基、或 $R^E$ 取代或未取代的包含至少一个氮杂原子的5至7元杂芳基;

[0320]  $L^A$ 为 $-NHSO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 或 $-C(O)NH-$ ;

[0321]  $R^A$ 为 $R^G$ 取代或未取代的双环7至10元螺-杂环烷基、



[0323]  $R^B$ 和 $R^C$ 独立地为氢或 $R^N$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $R^N$ 取代或未取代的 $C_{3-7}$ 环烷基、或 $R^N$ 取代或未取代的3至7元杂环烷基,或者 $R^B$ 和 $R^C$ 与它们所连接的氮原子一起形成 $R^N$ 取代或未取代的4至7元杂环烷基;

[0324]  $R^D$ 为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^I$ 、 $-S(O)_2R^I$ 、 $-NR^JR^K$ 、 $R^N$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $R^N$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $R^N$ 取代或未取代的 $C_{3-7}$ 环烷基、 $R^N$ 取代或未取代的3至7元杂环烷基、 $R^N$

取代或未取代的C<sub>5-7</sub>芳基、或R<sup>N</sup>取代或未取代的5至7元杂芳基；

[0325] 每个R<sup>E</sup>为氢、卤素、-OR<sup>I</sup>、-CN、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>I</sup>、R<sup>M</sup>取代或未取代的C<sub>1-6</sub>烷基、R<sup>M</sup>取代或未取代的C<sub>1-6</sub>卤代烷基、或R<sup>M</sup>取代或未取代的C<sub>3-7</sub>环烷基；

[0326] n为0、1、2、3或4；

[0327] R<sup>F</sup>为R<sup>N</sup>取代或未取代的C<sub>1-6</sub>烷基、R<sup>N</sup>取代或未取代的C<sub>3-7</sub>环烷基、R<sup>N</sup>取代或未取代的苄基、R<sup>N</sup>取代或未取代的3至7元杂环烷基、或R<sup>N</sup>取代或未取代的包含至少一个N原子的5至7元杂芳基；

[0328] 每个R<sup>G</sup>独立地为卤素、-OR<sup>I</sup>、R<sup>M</sup>取代或未取代的C<sub>1-6</sub>烷基、或R<sup>M</sup>取代或未取代的C<sub>1-6</sub>卤代烷基；

[0329] t为0、1、2、3、4、5或6；

[0330] 每个R<sup>H</sup>独立地为卤素、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>卤代烷基或环丙基；

[0331] j为0、1或2；

[0332] 每个R<sup>I</sup>、R<sup>J</sup>和R<sup>K</sup>独立地为氢、R<sup>M</sup>取代或未取代的C<sub>1-6</sub>烷基、R<sup>M</sup>取代或未取代的C<sub>1-6</sub>卤代烷基、R<sup>M</sup>取代或未取代的C<sub>3-7</sub>环烷基、R<sup>M</sup>取代或未取代的3至7元杂环烷基、R<sup>M</sup>取代或未取代的C<sub>5-7</sub>元芳基、或R<sup>M</sup>取代或未取代的5至7元杂芳基；

[0333] 每个R<sup>M</sup>独立地为氢、卤素、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F、-C(CH<sub>3</sub>)F<sub>2</sub>、未取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基、未取代的C<sub>1-6</sub>烷基、未取代的C<sub>1-6</sub>卤代烷基、未取代的C<sub>3-7</sub>环烷基、未取代的3至6元杂环烷基、未取代的C<sub>5-7</sub>芳基、或未取代的5至7元杂芳基；

[0334] 每个R<sup>N</sup>独立地为氢、卤素、-CN、-OR<sup>R</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>R</sup>、-NR<sup>S</sup>R<sup>T</sup>、R<sup>P</sup>取代或未取代的C<sub>1-6</sub>烷基、R<sup>P</sup>取代或未取代的C<sub>1-6</sub>卤代烷基、R<sup>P</sup>取代或未取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基、R<sup>P</sup>取代或未取代的C<sub>3-7</sub>环烷基、R<sup>P</sup>取代或未取代的3至6元杂环烷基、R<sup>P</sup>取代或未取代的C<sub>5-7</sub>芳基、或R<sup>P</sup>取代或未取代的5至7元杂芳基；

[0335] 每个R<sup>R</sup>、R<sup>S</sup>和R<sup>T</sup>独立地为氢、R<sup>V</sup>取代或未取代的C<sub>1-6</sub>烷基、R<sup>V</sup>取代或未取代的C<sub>1-6</sub>卤代烷基、R<sup>V</sup>取代或未取代的C<sub>3-7</sub>环烷基、或R<sup>V</sup>取代或未取代的3至7元杂环烷基；

[0336] 每个R<sup>V</sup>独立地为氢、卤素、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F、-C(CH<sub>3</sub>)F<sub>2</sub>、未取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基、未取代的C<sub>1-6</sub>烷基、未取代的C<sub>1-6</sub>卤代烷基、未取代的C<sub>3-7</sub>环烷基、未取代的3至6元杂环烷基、未取代的C<sub>5-7</sub>芳基、或未取代的5至7元杂芳基；

[0337] 每个R<sup>P</sup>独立地为氢、卤素、-CN、-OR<sup>W</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>W</sup>、-NR<sup>X</sup>R<sup>Y</sup>、R<sup>U</sup>取代或未取代的C<sub>1-6</sub>烷基、R<sup>U</sup>取代或未取代的C<sub>1-6</sub>卤代烷基、R<sup>U</sup>取代或未取代的C<sub>3-7</sub>环烷基、R<sup>U</sup>取代或未取代的3至6元杂环烷基、R<sup>U</sup>取代或未取代的C<sub>5-7</sub>芳基、或R<sup>U</sup>取代或未取代的5至7元杂芳基；

[0338] 每个R<sup>W</sup>、R<sup>X</sup>和R<sup>Y</sup>独立地为氢、未取代的C<sub>1-6</sub>烷基、未取代的C<sub>1-6</sub>卤代烷基、未取代的C<sub>3-7</sub>环烷基、或未取代的3至7元杂环烷基；并且

[0339] 每个R<sup>U</sup>独立地为氢、卤素、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F、-C(CH<sub>3</sub>)F<sub>2</sub>、未取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基、未取代的C<sub>1-6</sub>烷基、未取代的C<sub>1-6</sub>卤代烷基、未取代的C<sub>3-7</sub>环烷基、未取代的3至6元杂环烷基、未取代的C<sub>5-7</sub>芳基、或未取代的5至7元杂芳基。

[0340] 实施例2:根据权利要求1所述的化合物或其药用盐,其中所述化合物具有下式:



[0359]  $R^I$ 为氢或 $C_{1-3}$ 未取代的烷基或 $C_{1-3}$ 未取代的卤代烷基;并且

[0360]  $n$ 为1。

[0361] 实施例19:根据权利要求1至18中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $L^A$ 为 $-NHSO_2^-$ 或 $-NHC(O)^-$ 。

[0362] 实施例20:根据权利要求1至19中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $L^A$ 为 $-NHSO_2^-$ 。

[0363] 实施例21:根据权利要求1至19中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $L^A$ 为 $-NHC(O)^-$ 。

[0364] 实施例22:根据权利要求1至21中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $R^F$ 为 $R^N$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基或 $R^N$ 取代或未取代的苄基。

[0365] 实施例23:根据权利要求1至22中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $R^F$ 为 $R^N$ 取代或未取代的苄基。

[0366] 实施例24:根据权利要求1至22中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $R^F$ 为 $R^N$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基。

[0367] 实施例25:根据权利要求22至24中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $R^N$ 为卤素、 $-CN$ 、 $R^P$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $R^P$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基、或 $R^P$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基。

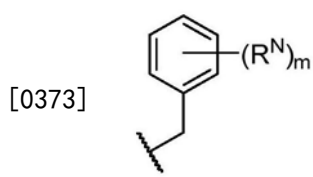
[0368] 实施例26:根据权利要求22至24中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $R^N$ 为 $R^P$ 取代或未取代的3至6元杂环烷基、 $R^P$ 取代或未取代的 $C_{5-7}$ 环烷基、 $R^P$ 取代或未取代的 $C_{5-7}$ 芳基、或 $R^P$ 取代或未取代的5至7元杂芳基。

[0369] 实施例27:根据权利要求22至25中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $R^N$ 为氢、卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-C(CH_3)_2F$ 、 $-C(CH_3)F_2$ 、甲基、乙基或丙基。

[0370] 实施例28:根据权利要求23所述的化合物或其药用盐,其中 $R^F$ 为未取代的苄基。

[0371] 实施例29:根据权利要求23所述的化合物或其药用盐,其中 $R^F$ 为 $R^N$ 取代的苄基,并且 $R^N$ 为卤素、 $-CN$ 、甲基、乙基或丙基。

[0372] 实施例30:根据权利要求23所述的化合物或其药用盐,其中 $R^F$ 为:

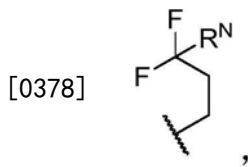


[0374] 其中 $R^N$ 为卤素,并且 $m$ 为1或2。

[0375] 实施例31:根据权利要求24所述的化合物或其药用盐,其中 $R^F$ 为 $R^N$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基,并且 $R^N$ 为卤素、未取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基、或 $R^P$ 取代或未取代的5至7元杂芳基。

[0376] 实施例32:根据权利要求24所述的化合物或其药用盐,其中 $R^F$ 为 $R^N$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基,并且 $R^N$ 为 $F$ 或 $-CF_3$ 。

[0377] 实施例33:根据权利要求24所述的化合物或其药用盐,其中 $R^F$ 为:



[0379] 其中 $R^N$ 为F或甲基。

[0380] 实施例34:根据权利要求1至33中任一项所述的化合物或其药用盐,其中j为0。

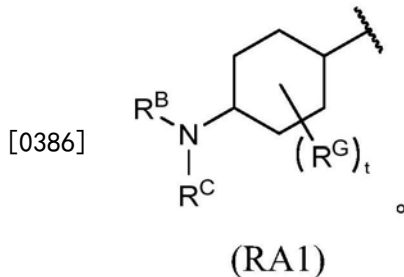
[0381] 实施例35:根据权利要求1至34中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $R^B$ 和 $R^C$ 各自独立地为 $R^N$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基。

[0382] 实施例36:根据权利要求35所述的化合物或其药用盐,其中 $R^N$ 独立地为 $R^P$ 取代或未取代的3至5元杂环烷基或卤素。

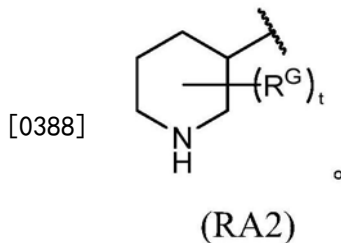
[0383] 实施例37:根据权利要求35所述的化合物或其药用盐,其中 $R^B$ 和 $R^C$ 各自独立地为未取代的 $C_{1-6}$ 烷基。

[0384] 实施例38:根据权利要求1至34中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $R^B$ 为4元杂环烷基,并且 $R^C$ 为氢或 $R^N$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基。

[0385] 实施例39:根据权利要求1至38中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $R^A$ 为:

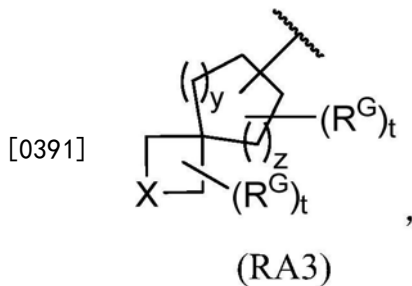


[0387] 实施例40:根据权利要求1至34中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $R^A$ 为:



[0389] 实施例41:根据权利要求1至34中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $R^A$ 为7至10元螺-杂环烷基。

[0390] 实施例42:根据权利要求41所述的化合物或其药用盐,其中 $R^A$ 具有下式:



[0392] 其中:

[0393] X为 $NR^Q$ 或O;

[0394]  $R^Q$ 为氢、甲基、乙基、丙基或异丙基;并且

[0395]  $y$ 和 $z$ 独立地为1或2。

[0396] 实施例43:根据权利要求42所述的化合物或其药用盐,其中 $X$ 为 $NR^Q$ 。

[0397] 实施例44:根据权利要求42或43所述的化合物或其药用盐,其中 $y$ 为1,并且 $z$ 为2。

[0398] 实施例45:根据权利要求1至44中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $R^G$ 独立地为卤素或 $R^M$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基。

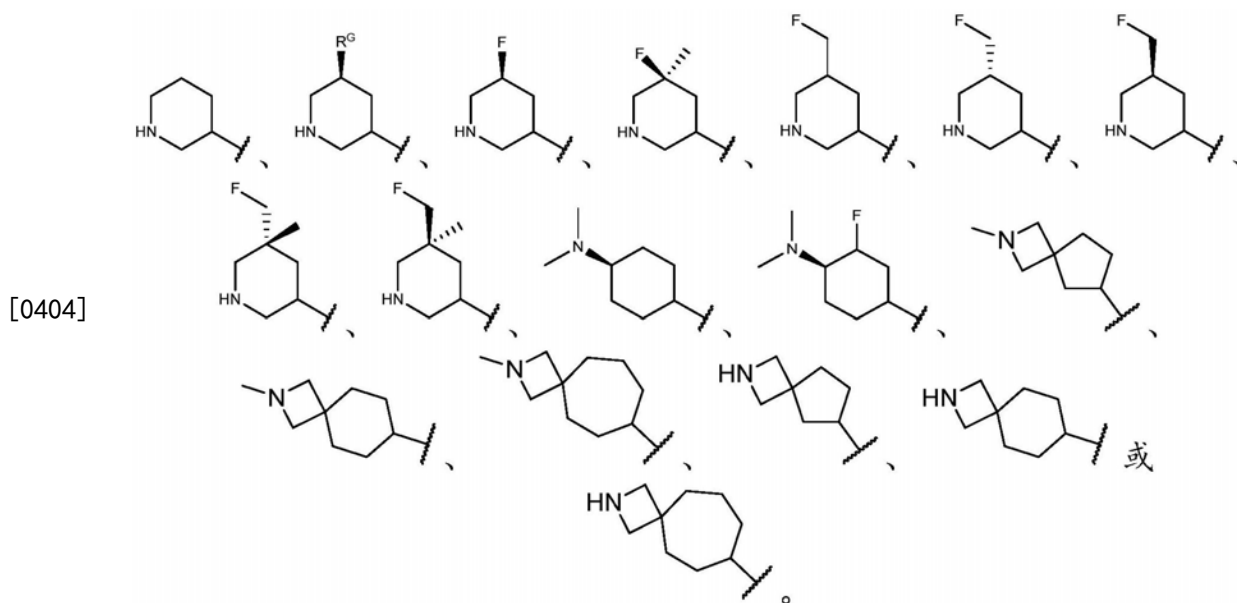
[0399] 实施例46:根据权利要求1至45中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $R^G$ 独立地为卤素。

[0400] 实施例47:根据权利要求1至46中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $R^G$ 独立地为氟,并且 $t$ 为1或2。

[0401] 实施例48:根据权利要求1至46中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $R^G$ 为氟,并且 $t$ 为1。

[0402] 实施例49:根据权利要求1至44中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $R^G$ 独立地为 $R^M$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基或 $R^M$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基。

[0403] 实施例50:根据权利要求1至49中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $R^A$ 具有下式:



[0405] 实施例51:根据权利要求1至50中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $R^H$ 为卤素,并且 $j$ 为1。

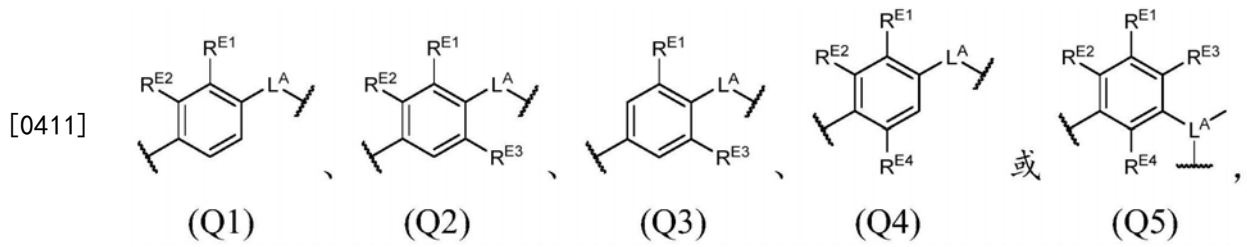
[0406] 实施例52:根据权利要求1至50中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $R^H$ 为甲基、乙基、丙基或异丙基,并且 $j$ 为1。

[0407] 实施例53:根据权利要求1至52中任一项所述的化合物或其药用盐,其中 $R^H$ 在 $R^D$ 的邻位,并且 $j$ 为1。

[0408] 实施例54:根据权利要求1至53中任一项所述的化合物或其药用盐,其中环 $Q$ 为 $R^E$ 取代或未取代的 $C_{5-7}$ 芳基。

[0409] 实施例55:根据权利要求1至54中任一项所述的化合物或其药用盐,其中环 $Q$ 为 $R^E$ 取代或未取代的苯基。

[0410] 实施例56:根据权利要求1至55中任一项所述的化合物或其药用盐,其中环Q具有下式:

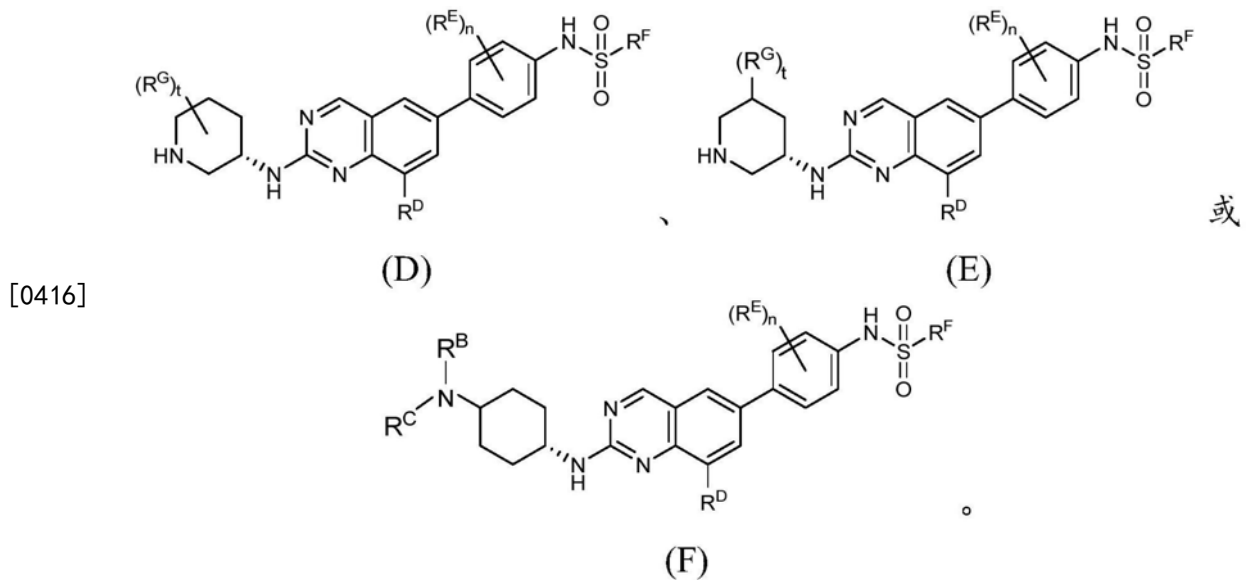


[0412] 其中 $R^{E1}$ 、 $R^{E2}$ 、 $R^{E3}$ 和 $R^{E4}$ 各自独立地为氢、卤素、或 $R^M$ 取代或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基。

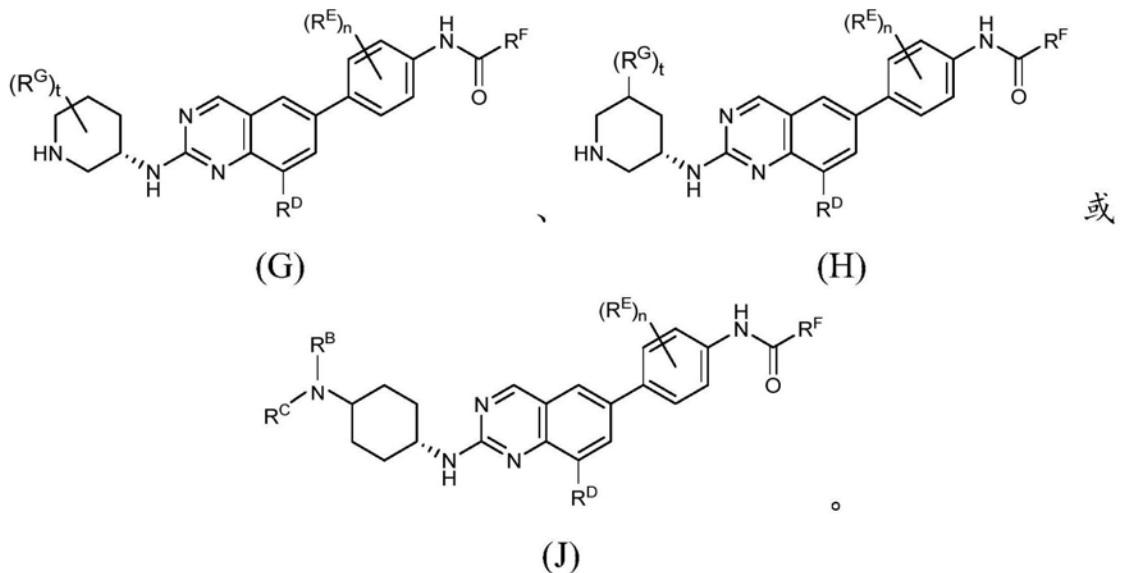
[0413] 实施例57:根据权利要求56所述的化合物或其药用盐,其中 $R^{E1}$ 、 $R^{E2}$ 、 $R^{E3}$ 和 $R^{E4}$ 各自独立地为氢或卤素。

[0414] 实施例58:根据权利要求1至53中任一项所述的化合物或其药用盐,其中环Q为 $R^E$ 取代或未取代的5至7元杂芳基。

[0415] 实施例59:根据权利要求1至57中任一项所述的化合物或其药用盐,其中所述化合物具有下式:



[0417] 实施例60:根据权利要求1至56中任一项所述的化合物或其药用盐,其中所述化合物具有下式:



[0418]

[0419] 实施例61:一种表1的化合物或其药用盐。

[0420] 实施例62:一种表2的化合物或其药用盐。

[0421] 实施例63:一种药物组合物,其包含根据权利要求1至62中任一项所述的化合物或其药用盐,以及一种或多种药用赋形剂。

[0422] 实施例64:一种治疗IRE1相关疾病或疾患的方法,所述方法包括向患有IRE1相关疾病或疾患的受试者施用有效量的根据权利要求1至62中任一项所述的化合物或其药用盐,或根据权利要求63所述的药物组合物。

[0423] 实施例65:根据权利要求64所述的方法,其中所述IRE1相关疾病或疾患为癌症。

[0424] 实施例66:根据权利要求65所述的方法,其中所述癌症为鳞状细胞癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌、鳞状细胞肺癌、腹膜癌、肝细胞癌、胃癌、胃肠癌、食道癌、胰腺癌、胶质母细胞瘤、宫颈癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、直肠癌、结直肠癌、子宫内膜癌、子宫癌、唾液腺癌、肾癌、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、肝细胞性癌(HCC)、肛门癌、阴茎癌或头颈部癌。

[0425] 实施例67:根据权利要求65所述的方法,其中所述癌症为淋巴瘤、淋巴细胞性白血病、多发性骨髓瘤(MM)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、骨髓增生异常综合征(MDS)或骨髓增生性疾病(MPD)。

[0426] 实施例68:根据权利要求65所述的方法,其中所述癌症为多发性骨髓瘤。

[0427] 实施例69:根据权利要求65所述的方法,其中所述癌症为三阴性乳腺癌(TNBC)。

[0428] 实施例70:根据权利要求64至69中任一项所述的方法,其进一步包括施用一种或多种其他的治疗剂,所述一种或多种其他的治疗剂选自以下项组成的组:抗炎剂、皮质类固醇、免疫调节剂、抗癌剂、凋亡增强剂、神经营养因子、心血管疾病治疗剂、肝病治疗剂、抗病毒剂、血液疾患治疗剂、糖尿病治疗剂、代谢疾患治疗剂、自身免疫性疾患治疗剂和免疫缺陷疾患治疗剂。

[0429] 实施例71:根据权利要求70所述的方法,其中所述其他的治疗剂为皮质类固醇、蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂、抗CD38抗体、抗VEGF-A抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体或抗白介素-6抗体,或它们的组合。

[0430] 实施例72:根据权利要求71所述的方法,其中所述皮质类固醇包括地塞米松。

- [0431] 实施例73:根据权利要求71所述的方法,其中蛋白酶体抑制剂包括卡非佐米、伊沙佐米或硼替佐米。
- [0432] 实施例74:根据权利要求71所述的方法,其中免疫调节剂包括来那度胺或泊马度胺。
- [0433] 实施例75:根据权利要求71所述的方法,其中所述抗PD-L1抗体包括阿维单抗、德瓦鲁单抗或阿特殊单抗。
- [0434] 实施例76:根据权利要求71所述的方法,其中所述抗PD-1抗体包括派姆单抗或纳武单抗。
- [0435] 实施例77:根据权利要求64至76中任一项所述的方法,其进一步包括施用放射疗法。
- [0436] 实施例78:根据权利要求1至62中任一项所述的化合物或其药用盐、或根据权利要求63所述的药物组合物在制备用于治疗IRE1相关疾病或疾患的药物中的用途。
- [0437] 实施例79:根据权利要求78所述的用途,其中所述IRE1相关疾病或疾患为癌症。
- [0438] 实施例80:根据权利要求79所述的用途,其中所述癌症为鳞状细胞癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌、鳞状细胞肺癌、腹膜癌、肝细胞癌、胃癌、胃肠癌、食道癌、胰腺癌、胶质母细胞瘤、宫颈癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、直肠癌、结直肠癌、子宫内膜癌、子宫癌、唾液腺癌、肾癌、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、肝细胞性癌(HCC)、肛门癌、阴茎癌或头颈部癌。
- [0439] 实施例81:根据权利要求79所述的用途,其中所述癌症为淋巴瘤、淋巴细胞性白血病、多发性骨髓瘤(MM)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、骨髓增生异常综合征(MDS)或骨髓增生性疾病(MPD)。
- [0440] 实施例82:根据权利要求79所述的用途,其中所述癌症为多发性骨髓瘤。
- [0441] 实施例83:根据权利要求79所述的用途,其中所述癌症为三阴性乳腺癌(TNBC)。
- [0442] 实施例84:根据权利要求1至62中任一项所述的化合物或其药用盐、或根据权利要求63所述的药物组合物,其用于治疗IRE1相关疾病或疾患的方法中。
- [0443] 实施例85:根据权利要求84所使用的化合物,其中所述IRE1相关疾病或疾患为癌症。
- [0444] 实施例86:根据权利要求85所使用的化合物,其中所述癌症为鳞状细胞癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌、鳞状细胞肺癌、腹膜癌、肝细胞癌、胃癌、胃肠癌、食道癌、胰腺癌、胶质母细胞瘤、宫颈癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、直肠癌、结直肠癌、子宫内膜癌、子宫癌、唾液腺癌、肾癌、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、肝细胞性癌(HCC)、肛门癌、阴茎癌或头颈部癌。
- [0445] 实施例87:根据权利要求85所使用的化合物,其中所述癌症为淋巴瘤、淋巴细胞性白血病、多发性骨髓瘤(MM)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、骨髓增生异常综合征(MDS)或骨髓增生性疾病(MPD)。
- [0446] 实施例88:根据权利要求85所使用的化合物,其中所述癌症为多发性骨髓瘤。
- [0447] 实施例89:根据权利要求85所使用的化合物,其中所述癌症为三阴性乳腺癌(TNBC)。
- [0448] 实施例90:根据权利要求84至89中任一项所使用的化合物,其进一步包括施用一

种或多种其他的治疗剂,所述一种或多种其他的治疗剂选自由以下项组成的组:抗炎剂、皮质类固醇、免疫调节剂、抗癌剂、凋亡增强剂、神经营养因子、心血管疾病治疗剂、肝病治疗剂、抗病毒剂、血液疾患治疗剂、糖尿病治疗剂、代谢疾患治疗剂、自身免疫性疾患治疗剂和免疫缺陷疾患治疗剂。

[0449] 实施例91:根据权利要求90所使用的化合物,其中所述其他的治疗剂为皮质类固醇、蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂、抗CD38抗体、抗VEGF-A抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体或抗白介素-6抗体,或它们的组合。

[0450] 实施例92:根据权利要求91所使用的化合物,其中所述皮质类固醇包括地塞米松。

[0451] 实施例93:根据权利要求91所使用的化合物,其中蛋白酶体抑制剂包括卡非佐米、伊沙佐米或硼替佐米。

[0452] 实施例94:根据权利要求91所使用的化合物,其中免疫调节剂包括来那度胺或泊马度胺。

[0453] 实施例95:根据权利要求91所使用的化合物,其中所述抗PD-L1抗体包括阿维单抗、德瓦鲁单抗或阿特殊单抗。

[0454] 实施例96:根据权利要求91所使用的化合物,其中所述抗PD-1抗体包括派姆单抗或纳武单抗。

[0455] 实施例97:根据权利要求84至96中任一项所使用的化合物,其进一步包括施用放射疗法。

[0456] 实施例98:一种抑制或杀死表达Ire1的癌细胞的方法,所述方法包括使所述表达Ire1的癌细胞与根据权利要求1至62中任一项所述的化合物或其药用盐或根据权利要求63所述的药物组合物接触。

[0457] 实施例99:根据权利要求98所述的方法,其中所述抑制或杀死在体内进行。

[0458] 实施例100:根据权利要求98所述的方法,其中所述表达Ire1的癌细胞是在人体中。

[0459] 实施例101:一种调节Ire1活性的方法,所述方法包括使Ire1与根据权利要求1至62中任一项所述的化合物或其药用盐或根据权利要求63所述的药物组合物接触。

[0460] 实施例102:一种用于治疗由IRE1介导的病症的试剂盒,其包括:

[0461] a) 根据权利要求63所述的药物组合物;和

[0462] b) 使用说明书。

[0463] 实例:

[0464] 以下实例仅以说明而非限制的方式提供。

[0465] 缩写

[0466] ACN:乙腈

[0467] DCM:二氯甲烷

[0468] DMF:N,N-二甲基甲酰胺

[0469] DMSO:二甲基亚砷

[0470] EtOAc:乙酸乙酯

[0471] EtOH:乙醇

[0472] h:小时

[0473] HCl: 盐酸

[0474] HPLC: 高效液相色谱法

[0475] IPA: 乙酸异丙酯

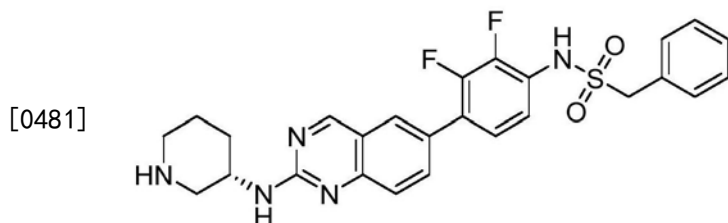
[0476] LCMS: 液相色谱-质谱法

[0477]  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ : 硫酸钠

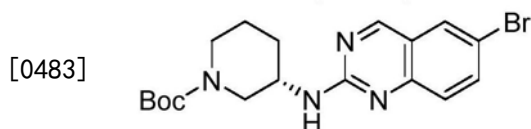
[0478] THF: 四氢呋喃

[0479] 实例1:

[0480] 实例1001: (S)-N-(2,3-二氟-4-(2-(哌啶-3-基氨基)喹唑啉-6-基)苯基)-1-苯基甲磺酰胺化合物1001

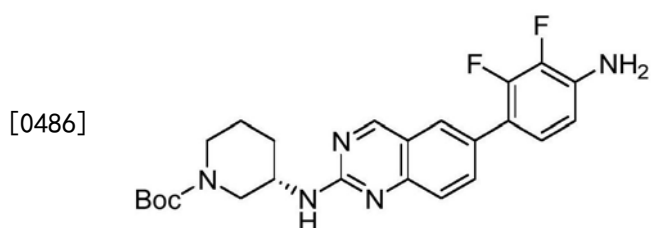


[0482] 步骤1: (S)-3-((6-溴喹唑啉-2-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0484] 将6-溴-2-氯喹唑啉 (2.0g, 8.2mmol)、(3S)-3-氨基-1-哌啶甲酸叔丁酯 (2.0g, 10mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (5.0mL, 30mmol) 和氟化铯 (4.0g, 26mmol) 在二甲基亚砜 (50mL) 中的混合物在80℃搅拌2h。将所得溶液用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 然后将其浓缩。将有机层在真空下浓缩。利用硅胶快速层析法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚 (1:1) 洗脱, 以得到标题化合物 (2.0g, 产率59.8%), 其为黄色固体。

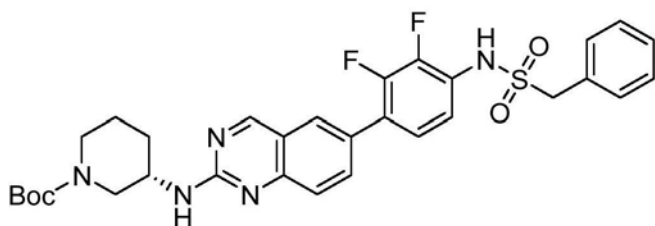
[0485] 步骤2: (S)-3-((6-(4-氨基-2,3-二氟苯基)喹唑啉-2-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0487] 在氮气下, 向 (S)-3-((6-(4-氨基-2,3-二氟苯基)喹唑啉-2-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (896mg, 2.2mmol) 在1,4-二噁烷 (50mL) 和水 (5mL) 中的溶液中加入2,3-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺 (673mg, 2.6mmol)、(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯(II) (160mg, 0.2mmol) 和碳酸氢钠 (554mg, 6.6mmol)。将混合物在90℃搅拌5h。在真空下除去溶剂。利用硅胶快速层析法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚 (30%) 洗脱, 以得到标题化合物 (850mg, 产率84.8%), 其为黄色固体。

[0488] 步骤3: (S)-3-((6-(2,3-二氟-4-((苯基甲基)磺酰氨基)苯基)喹唑啉-2-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

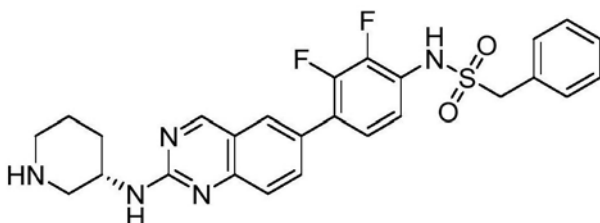
[0489]



[0490] 向(S)-3-((6-(4-氨基-2,3-二氟苯基)喹唑啉-2-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(300mg,0.66mmol)和 $\alpha$ -甲苯磺酰氯(251mg,1.32mmol)在二氯甲烷(2.0mL)中的溶液中加入吡啶(780mg,9.9mmol)并将其在20℃搅拌20h。将反应用水淬灭,并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。利用硅胶快速层析法纯化残余物,用乙酸乙酯/石油醚(70%)洗脱,以得到标题化合物(350mg,产率87.2%),其为黄色油状物。LCMS(ESI): $[M+H]^+=610.2$

[0491] 步骤4:(S)-N-(2,3-二氟-4-(2-(哌啶-3-基氨基)喹唑啉-6-基)苯基)-1-苯基甲磺酰胺盐酸盐

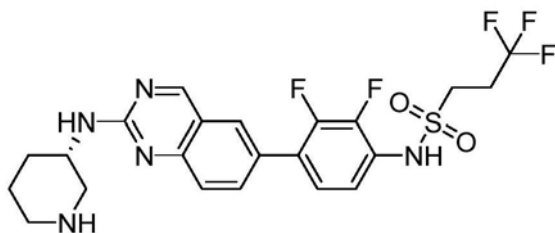
[0492]



[0493] 将(S)-3-((6-(2,3-二氟-4-((苯基甲基)磺酰氨基)苯基)喹唑啉-2-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.16mmol)在4M HCl的1,4-二噁烷(5mL)溶液中的溶液在20℃搅拌0.5h。在真空下除去溶剂。利用制备型HPLC纯化残余物,以得到标题化合物(48mg,产率53.6%),其为黄色固体盐酸盐。

[0494] 实例1002:(S)-N-(2,3-二氟-4-(2-(哌啶-3-基氨基)喹唑啉-6-基)苯基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺化合物1002

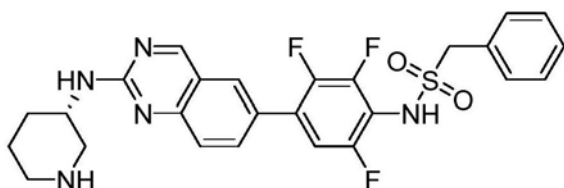
[0495]



[0496] 根据实例1001制备标题化合物。由此得到标题化合物(26.5mg,产率35.2%),其为白色固体。

[0497] 实例1003:(S)-1-苯基-N-(2,3,6-三氟-4-(2-(哌啶-3-基氨基)喹唑啉-6-基)苯基)甲烷磺酰胺化合物1003

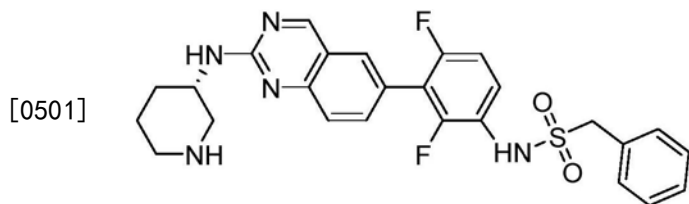
[0498]



[0499] 根据实例1001制备标题化合物。由此得到标题化合物(44.3mg,产率32.9%),其为

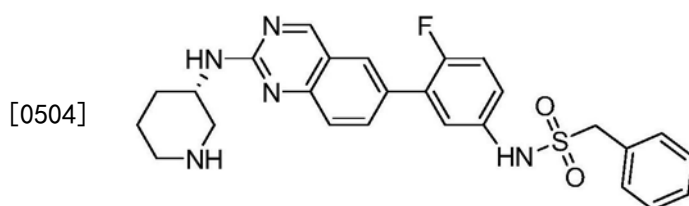
白色固体。

[0500] 实例1004: (S)-N-(2,4-二氟-3-(2-(哌啶-3-基氨基)喹唑啉-6-基)苯基)-1-苯基甲磺酰胺化合物1004

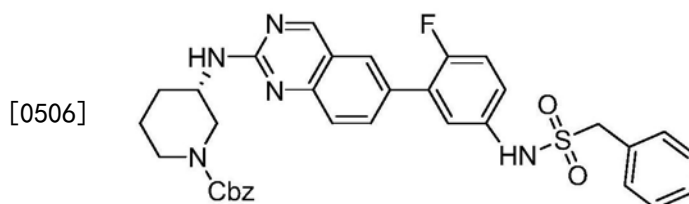


[0502] 根据实例1001制备标题化合物。由此得到标题化合物 (41.4mg, 产率25.9%), 其为黄色固体。

[0503] 实例1005: (S)-N-(4-氟-3-(2-(哌啶-3-基氨基)喹唑啉-6-基)苯基)-1-苯基甲磺酰胺化合物1005

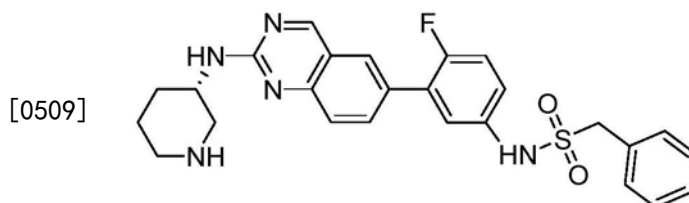


[0505] 步骤1: (S)-3-((6-(2-氟-5-((苯基甲基)磺酰氨基)苯基)喹唑啉-2-基)氨基)哌啶-1-甲酸苄酯



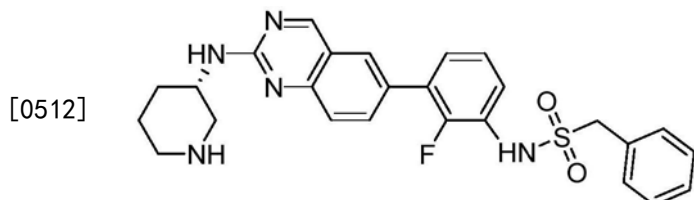
[0507] 根据实例1001的步骤3制备标题化合物。由此得到标题化合物 (150mg, 产率80.7%), 其为黄色固体。LCMS (ESI):  $[M+H]^+ = 626.2$

[0508] 步骤2: (S)-N-(4-氟-3-(2-(哌啶-3-基氨基)喹唑啉-6-基)苯基)-1-苯基甲磺酰胺



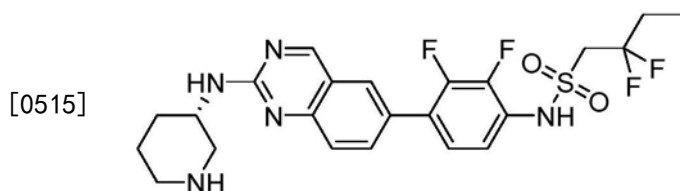
[0510] 向 (S)-3-((6-(2-氟-5-((苯基甲基)磺酰氨基)苯基)喹唑啉-2-基)氨基)哌啶-1-甲酸苄酯 (150mg, 0.24mmol) 在乙腈 (1mL) 和二氯甲烷 (1mL) 中的混合物中加入二甲基硫醚 (0.5mL) 和三氟化硼乙醚 (0.5mL), 将混合物在室温搅拌1h。将反应用饱和碳酸钠和二氯甲烷淬灭。将溶剂在真空下浓缩。利用制备型HPLC纯化残余物, 以得到标题化合物 (38.9mg, 产率32.9%), 其为白色固体。

[0511] 实例1006: (S)-N-(2-氟-3-(2-(哌啶-3-基氨基)喹唑啉-6-基)苯基)-1-苯基甲磺酰胺化合物1006



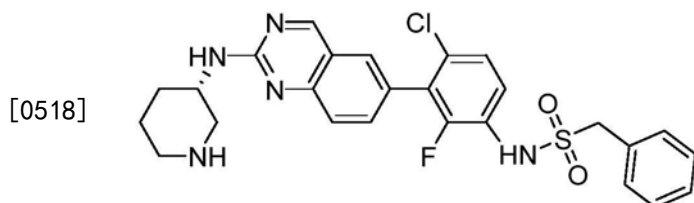
[0513] 根据实例1005制备标题化合物。由此得到标题化合物 (41.4mg, 产率25.8%), 其为黄色固体。LCMS (ESI)  $[M+H]^+ = 492.2$ ;  $^1H$  NMR

[0514] 实例1007: (S)-N-(2,3-二氟-4-(2-(哌啶-3-基氨基)喹唑啉-6-基)苯基)-2,2-二氟丁烷-1-磺酰胺化合物1007



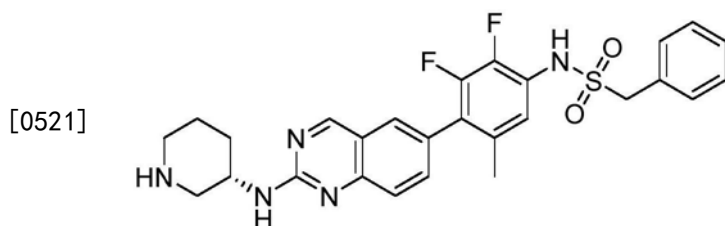
[0516] 根据实例1001制备标题化合物。由此得到标题化合物 (80mg, 产率63.8%), 其为白色固体。

[0517] 实例1008: (S)-N-(4-氯-2-氟-3-(2-(哌啶-3-基氨基)喹唑啉-6-基)苯基)-1-苯基甲磺酰胺化合物1008

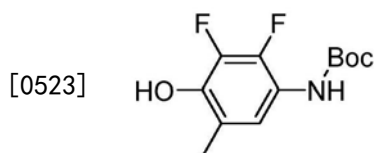


[0519] 根据实例1005制备标题化合物。由此得到标题化合物 (44.7mg, 产率31.1%), 其为黄色固体。

[0520] 实例1009: (S)-N-(2,3-二氟-5-甲基-4-(2-(哌啶-3-基氨基)喹唑啉-6-基)苯基)-1-苯基甲磺酰胺化合物1009



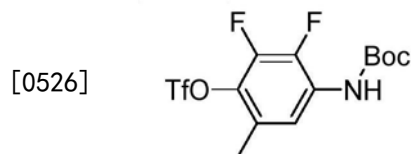
[0522] 步骤1: (2,3-二氟-4-羟基-5-甲基苯基)氨基甲酸叔丁酯



[0524] 向4-氨基-2,3-二氟-6-甲基-苯酚 (350mg, 2.2mmol) 在1,4-二噁烷 (12mL) 和水 (6mL) 的溶液中加入碳酸氢钠 (370mg, 4.4mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (576mg, 2.6mmol)。将混合物在20℃搅拌16h。将反应混合物用水稀释。所得溶液用乙酸乙酯萃取, 并合并有机层。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。利用硅胶快速层析法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚

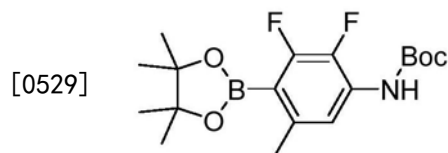
(16%)洗脱,以得到标题化合物(200mg,产率35.1%),其为白色固体。LCMS (ESI):  $[M+H]^+ = 260.1$ 。

[0525] 步骤2: 4-((叔丁氧羰基)氨基)-2,3-二氟-6-甲基苯基三氟甲磺酸酯



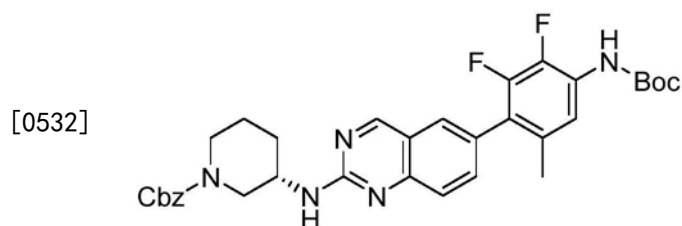
[0527] 在0℃向(2,3-二氟-4-羟基-5-甲基苯基)氨基甲酸叔丁酯(0.53g,2.0mmol)在二氯甲烷(3mL)中的溶液中加入吡啶(0.32g,4.1mmol)和三氟甲磺酸酐(0.69g,2.5mmol)。将所得溶液在相同温度搅拌2h。将反应混合物用水淬灭。所得溶液用二氯甲烷萃取,合并有机层。有机层经无水硫酸钠干燥和真空浓缩,以得到标题化合物(650mg,产率83%),其为黄色油状物。粗产物无需纯化即可直接用于下一步反应。LCMS (ESI):  $[M+H]^+ = 392.1$ 。

[0528] 步骤3: (2,3-二氟-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯



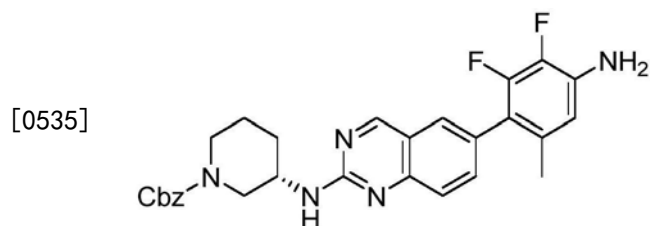
[0530] 在氮气下,将4-((叔丁氧羰基)氨基)-2,3-二氟-6-甲基苯基三氟甲磺酸酯(650mg,1.6mmol)、双(频哪醇基)二硼(633mg,2.5mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)(68mg,0.08mmol)和乙酸钾(490mg,5.0mmol)在1,4-二噁烷(7mL)中的溶液在90℃搅拌16h。将反应混合物用水稀释。所得溶液用乙酸乙酯萃取,并合并有机层。有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。利用硅胶快速层析法纯化残余物,用乙酸乙酯/石油醚(3%)洗脱,以得到标题化合物(340mg,产率55.4%),其为黄色油状物。LCMS (ESI):  $[M+H]^+ = 370.2$ 。

[0531] 步骤4: (S)-3-((6-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-2,3-二氟-6-甲基苯基)喹啉-2-基)氨基)哌啶-1-甲酸苄酯



[0533] 根据实例1001的步骤3制备标题化合物。由此得到标题化合物(440mg,产率83.7%),其为黄色固体。LCMS (ESI):  $[M+H]^+ = 604.2$ 。

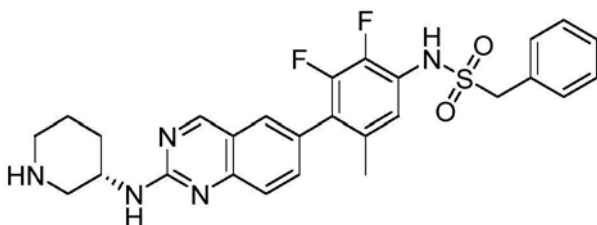
[0534] 步骤5: (S)-3-((6-(4-氨基-2,3-二氟-6-甲基苯基)喹啉-2-基)氨基)哌啶-1-甲酸苄酯



[0536] 向(S)-3-((6-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-2,3-二氟-6-甲基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)哌啶-1-甲酸苄酯(120mg,0.20mmol)在二氯甲烷(1mL)中的溶液中加入4M HCl的1,4-二噁烷(3mL)溶液。将所得溶液在25℃搅拌1h。真空除去溶剂,以得到标题化合物(100mg,产率100%),其为黄色固体。LCMS (ESI):  $[M+H]^+ = 541.0$ 。

[0537] 步骤6: (S)-N-(2,3-二氟-5-甲基-4-(2-(哌啶-3-基氨基)喹唑啉-6-基)苯基)-1-苯基甲磺酰胺

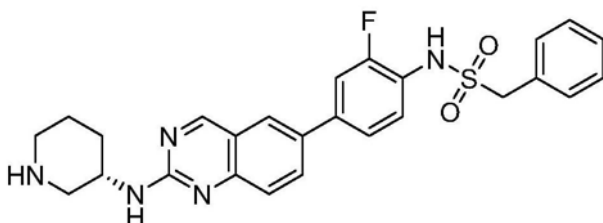
[0538]



[0539] 根据实例1005的步骤2制备标题化合物。由此得到标题化合物(21.9mg,产率27.2%),其为灰白色固体。

[0540] 实例1010: (S)-N-(2-氟-4-(2-(哌啶-3-基氨基)喹唑啉-6-基)苯基)-1-苯基甲磺酰胺化合物1010

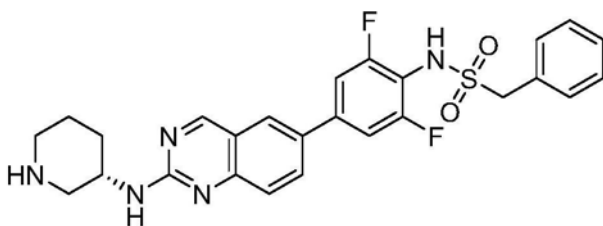
[0541]



[0542] 根据实例1005制备标题化合物。由此得到标题化合物(20.0mg,产率37.2%),其为黄色固体。

[0543] 实例1011: (S)-N-(2,6-二氟-4-(2-(哌啶-3-基氨基)喹唑啉-6-基)苯基)-1-苯基甲磺酰胺化合物1011

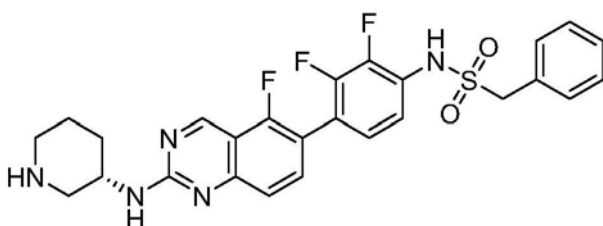
[0544]



[0545] 根据实例1005制备标题化合物。由此得到标题化合物(16.0mg,产率12.5%),其为黄色固体。LCMS (ESI):  $[M+H]^+ = 510.1$ ;  $^1H$  NMR

[0546] 实例1012: (S)-N-(2,3-二氟-4-(5-氟-2-(哌啶-3-基氨基)喹唑啉-6-基)苯基)-1-苯基甲磺酰胺化合物1012

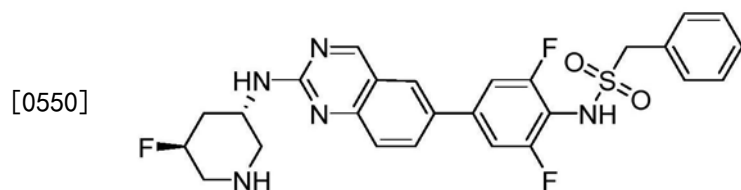
[0547]



[0548] 根据实例1001制备标题化合物。由此得到标题化合物(65.3mg,产率50.2%),其为

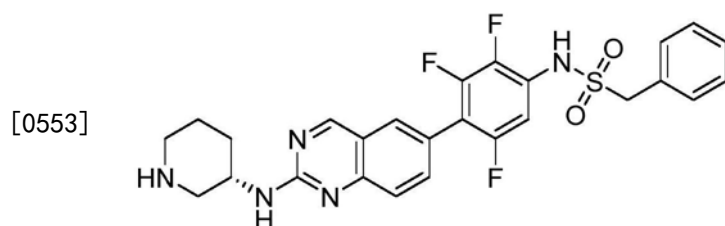
白色固体。

[0549] 实例1013: N-(2,6-二氟-4-(2-(((3S,5S)-5-氟哌啶-3-基)氨基)喹唑啉-6-基)苯基)-1-苯基甲磺酰胺化合物1013



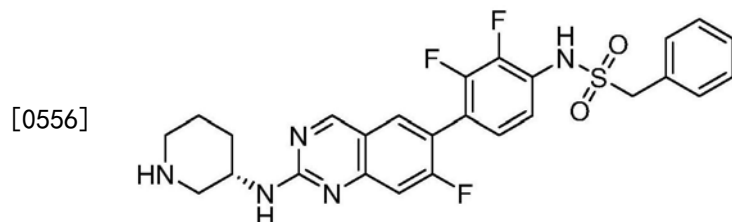
[0551] 根据实例1005制备标题化合物。由此得到标题化合物(20.2mg,产率28%),其为黄色固体。

[0552] 实例1014: (S)-1-苯基-N-(2,3,5-三氟-4-(2-(哌啶-3-基氨基)喹唑啉-6-基)苯基)甲烷磺酰胺盐酸盐化合物1014

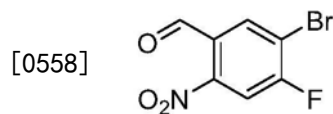


[0554] 根据实例1009制备标题化合物。由此得到标题化合物(20.0mg,产率26.1%),其为白色固体盐酸盐。

[0555] 实例1015: (S)-N-(2,3-二氟-4-(7-氟-2-(哌啶-3-基氨基)喹唑啉-6-基)苯基)-1-苯基甲磺酰胺化合物1015

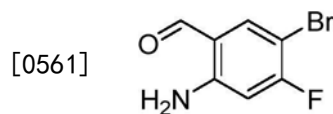


[0557] 步骤1: 5-溴-4-氟-2-硝基-苯甲醛



[0559] 在0℃向硝酸(3mL,67mmol)在硫酸(20mL)中的混合物中加入3-溴-4-氟苯甲醛(5g,24mmol),将混合物在rt搅拌2h。将混合物倒入冰水中,用乙酸乙酯萃取并浓缩。利用硅胶快速层析法纯化残余物,用乙酸乙酯/石油醚(2%)洗脱,以得到标题化合物(5g,产率81.9%),其为黄色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ10.40(s,1H),8.24(d,J=6.7Hz,1H),7.92(d,J=7.5Hz,1H)。

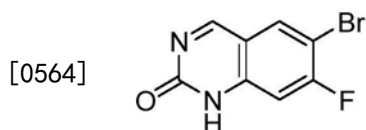
[0560] 步骤2: 2-氨基-5-溴-4-氟-苯甲醛



[0562] 将5-溴-4-氟-2-硝基-苯甲醛(5.0g,20mmol)、铁(3.5g,63mmol)、乙酸(20mL,

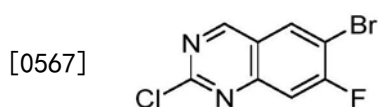
349mmol) 在水 (20mL) 和乙醇 (100mL) 中的混合物在 80℃ 搅拌 2h。滤出固体。过滤后,在减压条件下浓缩滤液。利用硅胶快速层析法纯化残余物,用乙酸乙酯/石油醚 (1/4) 洗脱,以得到标题化合物 (3.5g, 产率 79.6%), 其为黄色固体。LCMS (ESI) :  $[M+H]^+ = 218.0$ 。

[0563] 步骤3: 6-溴-7-氟喹唑啉-2(1H)-酮



[0565] 将 2-氨基-5-溴-4-氟-苯甲醛 (3.5g, 16mmol) 和脲 (14g, 240mmol) 在 1-甲基-2-吡咯烷酮 (60mL) 中的混合物在 115℃ 处搅拌过夜。将所得溶液用甲醇稀释并利用反相层析法 (乙腈/0.1%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  水溶液) 纯化,以得到标题化合物 (730mg, 产率 18.7%), 其为白色固体。LCMS (ESI) :  $[M+H]^+ = 242.9$ 。

[0566] 步骤4: 6-溴-2-氯-7-氟-喹唑啉



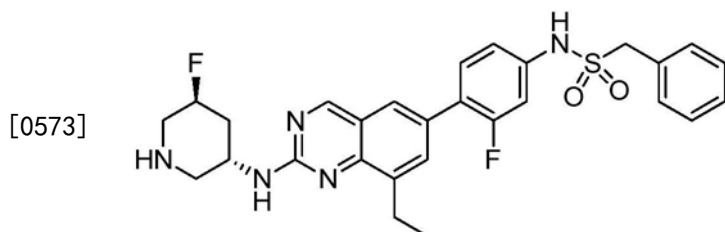
[0568] 将 6-溴-7-氟喹唑啉-2(1H)-酮 (720mg, 2.96mmol) 在磷酸氯 (20mL) 中的混合物在 105℃ 处搅拌 2h。蒸发掉大部分溶剂后,将所得溶液倒入冰水中,用乙酸乙酯萃取并真空浓缩。利用硅胶快速层析法纯化残余物,用乙酸乙酯/石油醚 (1/4) 洗脱,以得到标题化合物 (380mg, 产率 49.1%), 其为白色固体。LCMS (ESI) :  $[M+H]^+ = 260.9$ 。

[0569] 步骤5: (S)-N-(2,3-二氟-4-(7-氟-2-(哌啶-3-基氨基)喹唑啉-6-基)苯基)-1-苯基甲磺酰胺

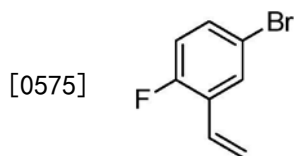


[0571] 根据实例1001制备标题化合物。由此得到标题化合物 (33.3mg, 产率 32.9%), 其为黄色固体。

[0572] 实例1016: N-(4-(8-乙基-2-(((3S,5S)-5-氟哌啶-3-基)氨基)喹唑啉-6-基)-3-氟苯基)-1-苯基甲磺酰胺甲酯化合物1016

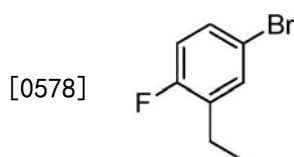


[0574] 步骤1: 4-溴-1-氟-2-乙烯基苯



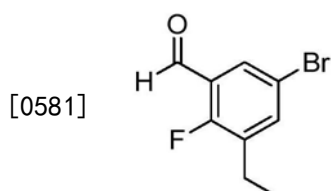
[0576] 将甲基三苯基溴化磷 (17.1g, 47.8mmol) 悬浮在乙醚 (100mL) 中并冷却至 0°C。然后加入叔丁醇钾 (5.37g, 47.8mmol), 并将所得黄色悬浮液在 0°C 搅拌 15min。然后向其中滴加 5-溴-2-氟-苯甲醛 (8.09g, 39.9mmol) 并移除冷却浴。在 rt 搅拌 30min 后, 将混合物用戊烷 (200mL) 稀释并在 rt 搅拌 20min, 然后滤出固体。减压浓缩滤液并向粗残余物中加入戊烷 (200mL), 并将悬浮液搅拌 20min, 然后滤出固体。减压浓缩滤液, 并通过硅胶快速层析法 (5%EtOAc/戊烷) 纯化粗物质, 以得到标题化合物 (7.5g, 产率 93%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59 (dd, J=6.6, 2.5Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 6.92 (dd, J=10.0, 8.8Hz, 1H), 6.78 (dd, J=17.7, 11.2Hz, 1H), 5.81 (dd, J=17.7, 0.6Hz, 1H), 5.41 (dd, J=11.2, 0.6Hz, 1H)。

[0577] 步骤 2: 4-溴-2-乙基-1-氟苯



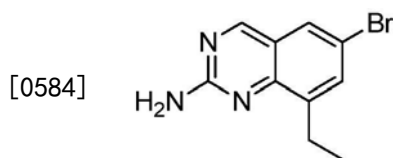
[0579] 向 4-溴-1-氟-2-乙烯基苯 (14.0g, 69.6mmol) 在甲醇 (40mL) 中的溶液中加入 10% w/w Pd/C (1.4g), 并将烧瓶密封并用 N<sub>2</sub> 吹扫, 然后用 H<sub>2</sub> 吹扫, 并在 rt 在 H<sub>2</sub> 气囊 (1atm) 下搅拌过夜。16h 后, 用 N<sub>2</sub> 吹扫烧瓶并通过硅藻土过滤, 并减压浓缩滤液。然后将滤液溶解在戊烷中并通过短硅胶垫过滤。然后减压浓缩滤液, 以得到标题化合物 (12.3g, 产率 87%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.32 (dd, J=6.7, 2.5Hz, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H), 6.93-6.84 (m, 1H), 2.64 (q, J=7.6Hz, 2H), 1.22 (t, J=7.6Hz, 3H)。

[0580] 步骤 3: 5-溴-3-乙基-2-氟苯甲醛



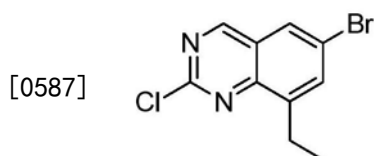
[0582] 在 -78°C 向 4-溴-2-乙基-1-氟苯 (12.3g, 60.6mmol) 在 THF (70mL) 中的溶液中加入 2M 二异丙基氨基酰胺锂的 THF/庚烷 (36.0mL, 72.7mmol) 溶液。将混合物在 -78°C 搅拌 1h, 然后滴加无水 DMF (7.03mL, 90.9mmol)。加入完成后, 移除冷却浴并将混合物在 rt 搅拌 3h。然后加入乙酸乙酯 (200mL), 并用 1N HCl、然后水和然后饱和氯化钠水溶液洗涤溶液。将有机萃取物用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并减压浓缩。利用硅胶快速层析法 (0-50%EtOAc/庚烷) 纯化粗料, 以得到标题化合物 (10.3g, 产率 73%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.30 (s, 1H), 7.80 (dd, J=5.6, 2.6Hz, 1H), 7.58 (dd, J=6.5, 2.6Hz, 1H), 2.72 (q, J=7.6Hz, 2H), 1.28-1.24 (t, J=7.6Hz, 3H)

[0583] 步骤 4: 6-溴-8-乙基喹唑啉-2-胺



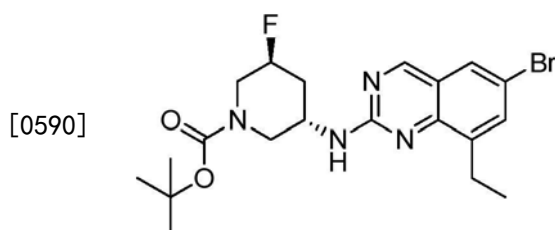
[0585] 将碳酸胍盐 (6.86g, 76.2mmol) 和 5-溴-3-乙基-2-氟苯甲醛 (11.0g, 47.6mmol) 合并到二甲基乙酰胺 (165mL) 中并在 160℃ 油浴中搅拌 1h。然后将混合物冷却至 rt 并用水 (250mL) 和乙酸乙酯 (200mL) 稀释并分离各相。将有机萃取物用水洗涤, 然后用饱和氯化钠水溶液洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并减压浓缩。利用快速层析法通过硅胶 (10-100% EtOAc/庚烷) 纯化粗料, 以得到标题化合物 (1.3g, 产率 11%)。LCMS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> = 252.0。

[0586] 步骤 5: 6-溴-2-氯-8-乙基喹啉



[0588] 向 6-溴-8-乙基喹啉-2-胺 (1000mg, 3.97mmol)、三甲基氯硅烷 (0.76mL, 5.95mmol) 和四丁基氯化铵水合物 (1.65g, 5.95mmol) 在 DMF (1.67mL) 和 DCM (19.4mL) 中的混合物中加入亚硝酸叔丁酯 (1.23g, 11.9mmol), 并将混合物置于 50℃ 油浴中过夜。16h 后, 将混合物用 DCM 和饱和碳酸氢钠水溶液稀释, 并分离各相。将水相用 DCM 萃取两次, 并将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并减压浓缩。利用硅胶快速层析法 (0-50% EtOAc/庚烷) 纯化粗料, 以得到标题化合物 (430mg, 产率 40%)。LCMS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> = 272.9。

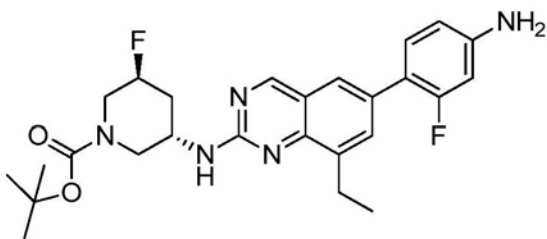
[0589] 步骤 6: (3S, 5S)-3-((6-溴-8-乙基喹啉-2-基)氨基)-5-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0591] 向 6-溴-2-氯-8-乙基喹啉 (210mg, 0.77mmol) 在乙腈 (3.9mL) 中的溶液中加入 (3S, 5S)-3-氨基-5-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯 (202mg, 0.93mmol) 和 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (353mg, 2.32mmol), 并将混合物置于 90℃ 油浴中。4.5h 后, 将混合物用饱和氯化铵水溶液和乙酸乙酯稀释, 并分离各相。将水相用乙酸乙酯萃取两次, 并将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并减压浓缩。利用硅胶快速层析法 (0-40% EtOAc/DCM) 纯化粗料, 以得到标题化合物 (283mg, 产率 81%)。LCMS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> = 453.1。

[0592] 步骤 7: (3S, 5S)-3-((6-(4-氨基-2-氟苯基)-8-乙基喹啉-2-基)氨基)-5-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯

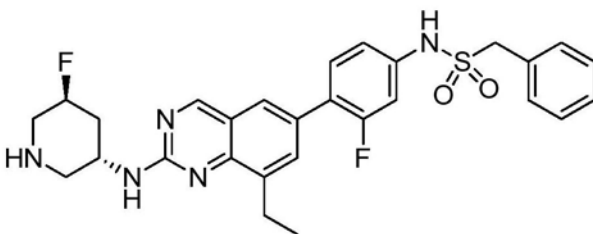
[0593]



[0594] 向(3S,5S)-3-((6-溴-8-乙基喹啉-2-基)氨基)-5-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(92mg,0.20mmol)在1,2-二甲氧基乙烷(4mL)和水(1mL)的混合物中的溶液中以如下顺序加入3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(96mg,0.41mmol)、碳酸钠(43mg,0.41mmol)、乙酸钡(II)(9.1mg,0.04mmol)和三-邻甲苯基膦(25mg,0.08mmol)。将反应烧瓶密封,并用N<sub>2</sub>吹扫10min,然后将其置于85℃油浴中。3小时后,将混合物冷却至rt,并用EtOAc和水稀释。分离各相,并将有机萃取物用饱和氯化钠水溶液洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并减压浓缩。利用快速层析法通过硅胶(0-40%EtOAc/DCM)纯化粗料,以得到标题产物(62mg,产率63%)。LCMS(ESI)[M+H]<sup>+</sup>=484.3。

[0595] 步骤8:N-(4-(8-乙基-2-(((3S,5S)-5-氟哌啶-3-基)氨基)喹啉-6-基)-3-氟苯基)-1-苯基甲磺酰胺甲酸酯

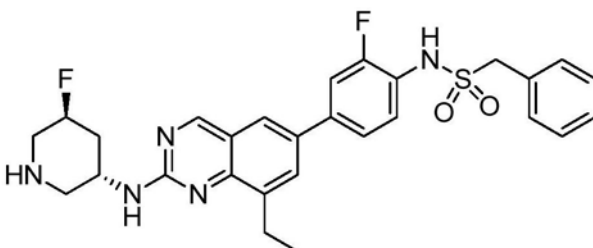
[0596]



[0597] 向(3S,5S)-3-((6-(4-氨基-2-氟苯基)-8-乙基喹啉-2-基)氨基)-5-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(62mg,0.13mmol)在吡啶(0.7mL)中的溶液中加入苯甲磺酰氯(32mg,0.17mmol),并将混合物在rt搅拌。1h后,将混合物用甲醇稀释,加入硅胶,并减压除去挥发物,以将粗产物吸附到硅胶上,并通过硅胶快速层析法(10%EtOAc/庚烷)纯化,以得到磺酰胺(3S,5S)-3-((8-乙基-6-(2-氟-4-(苯基甲基磺酰氨基)苯基)喹啉-2-基)氨基)-5-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(56mg,产率68%)。将由此获得的(3S,5S)-3-((8-乙基-6-(2-氟-4-(苯基甲基磺酰氨基)苯基)喹啉-2-基)氨基)-5-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(56mg,0.09mmol)用4N HCl的二噁烷溶液(0.6mL,2.4mmol)处理并在rt搅拌。1h后,减压去除挥发物,并且利用C18反相快速层析法(0-100%MeCN/10mM甲酸铵水溶液,pH=3.8)纯化粗残余物,以得到标题产物(29mg,两步总产率55%)。

[0598] 实例1017:N-(4-(8-乙基-2-(((3S,5S)-5-氟哌啶-3-基)氨基)喹啉-6-基)-2-氟苯基)-1-苯基甲磺酰胺化合物1017

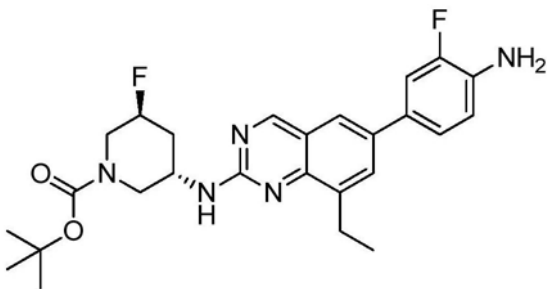
[0599]



[0600] 步骤1:(3S,5S)-3-((6-(4-氨基-3-氟苯基)-8-乙基喹啉-2-基)氨基)-5-氟哌

啶-1-甲酸叔丁酯

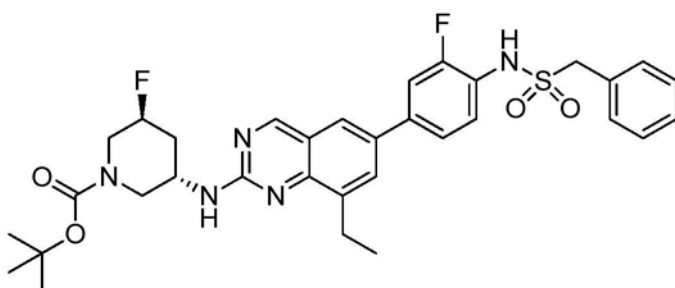
[0601]



[0602] 根据实例1016(步骤7)进行制备,以得到标题化合物(93mg,产率95%)。LCMS(ESI)  $[M+H]^+ = 484.0$ 。

[0603] 步骤2:(3S,5S)-3-((8-乙基-6-(3-氟-4-(苯基甲基磺酰氨基)苯基)喹啉-2-基)氨基)-5-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯

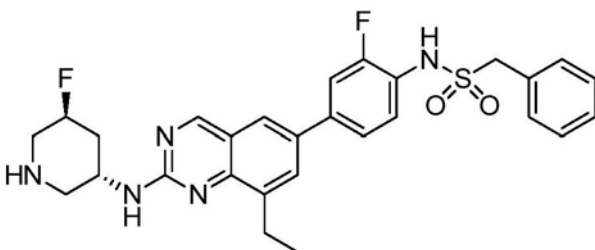
[0604]



[0605] 向(3S,5S)-3-((6-(4-氨基-3-氟苯基)-8-乙基喹啉-2-基)氨基)-5-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(93mg,0.19mmol)在吡啶(1.0mL)中的溶液中加入苯甲磺酰氯(48mg,0.25mmol),并将混合物在rt搅拌。90min后,将混合物用甲醇稀释,加入硅胶,并减压除去挥发物,以将粗产物吸附到硅胶上,并通过硅胶快速层析法(0-100%EtOAc/庚烷)纯化,以得到标题化合物(93mg,产率76%)。LCMS(ESI)  $[M+H]^+ = 638.0$ 。

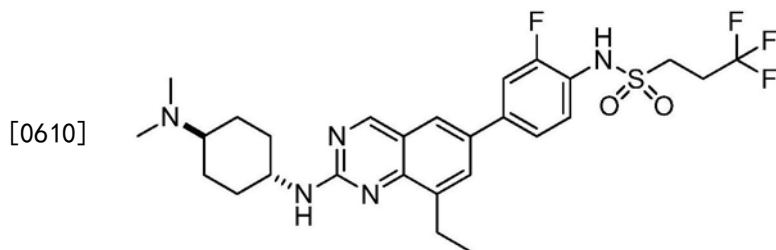
[0606] 步骤3:N-(4-(8-乙基-2-(((3S,5S)-5-氟哌啶-3-基)氨基)喹啉-6-基)-2-氟苯基)-1-苯基甲磺酰胺

[0607]

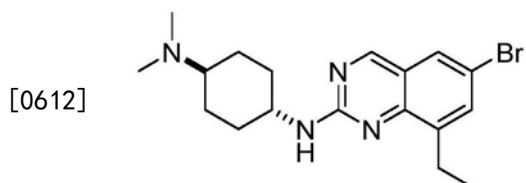


[0608] 向(3S,5S)-3-((8-乙基-6-(3-氟-4-(苯基甲基磺酰氨基)苯基)喹啉-2-基)氨基)-5-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(93mg,0.15mmol)在1,4-二噁烷(1.0mL)中的溶液中加入4N HCl的二噁烷(1mL,4mmol)溶液,并将混合物在rt搅拌。90min后,减压去除挥发物,并且利用C18反相快速层析法(0-50%MeCN/10mM甲酸铵水溶液,pH=3.8)纯化粗残余物,以得到标题产物(44mg,产率56%)。

[0609] 实例1018:N-(4-(2-(((1,4-反式)-4-(二甲基氨基)环己基)氨基)-8-乙基喹啉-6-基)-2-氟苯基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺化合物1018

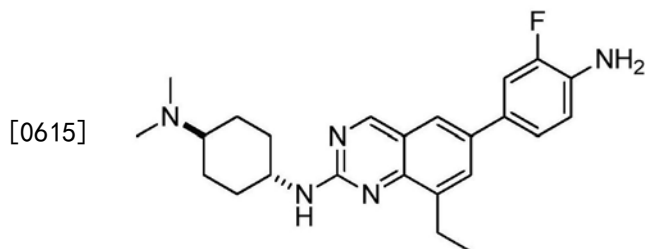


[0611] 步骤1: (1,4-反式)-N<sup>1</sup>-(6-溴-8-乙基喹啉-2-基)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基环己烷-1,4-二胺



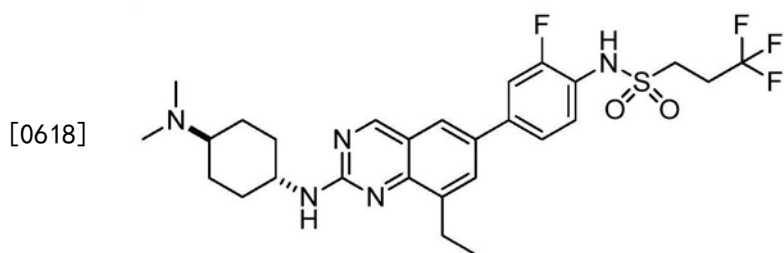
[0613] 向6-溴-2-氯-8-乙基喹啉(100mg,0.37mmol)在乙腈(1.8mL)中的溶液中加入(1,4-反式)-N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-二甲基环己烷-1,4-二胺(92mg,0.52mmol)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(168mg,1.10mmol),并将混合物置于60℃油浴中。3h后,将混合物用饱和氯化铵水溶液和乙酸乙酯稀释,并分离各相。将水相用乙酸乙酯萃取两次,并将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩。利用硅胶快速层析法(0-100%EtOAc/DCM)纯化粗料,以得到标题化合物(61mg,产率44%)。LCMS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> = 377.1。

[0614] 步骤2: (1,4-反式)-N<sup>1</sup>-(6-(4-氨基-3-氟苯基)-8-乙基喹啉-2-基)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基环己烷-1,4-二胺



[0616] 向(1,4-反式)-N<sup>1</sup>-(6-溴-8-乙基喹啉-2-基)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基环己烷-1,4-二胺(63mg,0.17mmol)在1,2-二甲氧基乙烷(4mL)和水(1mL)的混合物中的溶液中以如下顺序加入2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(79mg,0.33mmol)、碳酸钠(35mg,0.33mmol)、乙酸钬(II)(3.8mg,0.02mmol)和三-邻甲苯基膦(10mg,0.03mmol)。将反应烧瓶密封,并用N<sub>2</sub>吹扫10min,然后将其置于85℃油浴中。3小时后,将混合物冷却至rt,并用EtOAc和水稀释。分离各相,并且将有机提取物用饱和氯化钠水溶液洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且在减压条件下浓缩。利用C18反相快速层析法(10-70%乙腈/10mM甲酸铵水溶液)纯化粗料,以得到黄色固体。将该固体在乙酸乙酯与饱和碳酸氢钠水溶液之间分配,并分离各相。有机萃取物经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩,以得到标题化合物(24mg,产率35%)。LCMS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> = 408.3。

[0617] 步骤3: N-(4-(2-(((1,4-反式)-4-(二甲基氨基)环己基)氨基)-8-乙基喹啉-6-基)-2-氟苯基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺



[0619] 向(1,4-反式)-N<sup>1</sup>-(6-(4-氨基-3-氟苯基)-8-乙基喹唑啉-2-基)-N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-二甲基环己烷-1,4-二胺(24mg,0.06mmol)在DCM(0.29mL)和吡啶(0.095mL,1.18mmol)的混合物中的溶液中加入3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰氯(16mg,0.08mmol),并将混合物在rt搅拌。3h后,将混合物用MeOH稀释,并减压去除挥发物。将由此获得的粗料通过C18反相层析法(20-100% MeCN/10mM碳酸氢铵水溶液,pH=10)纯化。合并适当的级分并冻干,以得到标题产物(13.5mg,产率40%)。

[0620] 实例1019. IRE1αTR-FRET竞争结合测定。

[0621] 为了确定化合物与IRE1α激酶结构域结合的亲和力,使用时间分辨荧光共振能量转移(TR-FRET)竞争测定。

[0622] 含有激酶和核糖核酸酶结构域(KR,AA G547-L977,D688N)的带His标签的IRE1α激酶死亡构建体在Sf9昆虫细胞中表达。在加入测试化合物中之前,将纯化的蛋白质(最终浓度为0.25nM)与抗His铈标记的抗体(Life Technologies PV5596,最终浓度为2nM)在4℃下在TR-FRET测定缓冲液(50mM HEPES,pH 7.5,10mM MgCl<sub>2</sub>,0.083mM Brij 35,1mM DTT和0.1%牛丙种球蛋白)中预温育一小时。加入基于ATP竞争性抑制剂的Alexa fluor 647标记的探针,使其最终浓度为2nM。反应在室温在384孔白色ProxiPlates(Perkin Elmer 6008289)以20μL的最终体积进行一小时。在配备有TRF激光选件和LANCE/Delfia Dual/Bias D400/D630镜(Ex 347nm,1st Em 665nm,2nd Em 615nm)的Envision仪器(PerkinElmer)中检测到探针与IRE1α蛋白的结合。

[0623] 实例1020. IRE1αRNase活性测定。

[0624] 使用微小-XBP-1茎环RNA作为IRE1αRNase活性底物,评估IRE1αRNase活性的抑制剂。5'-羧基荧光素(FAM)和3'-黑洞淬灭剂(BHQ)标记的XBP1单茎环微型底物(5'FAM-CAUGUCCGACGCGAUG-3'BHQ)被IRE1α切割。当寡核苷酸完整时,荧光信号被BHQ淬灭。切割后,荧光不再被淬灭,并可进行定量。

[0625] 对应于连接基、激酶和核糖核酸酶结构域(LKR,AA Q470-L977)的IRE1α构建体在Sf9昆虫细胞中表达。所有试剂制备和程序均在无RNase的条件下进行。将测试化合物和纯化的酶在384孔白色ProxiPlate(Perkin Elmer 6008289)中在RNase测定缓冲液(20mM HEPES,pH 7.5,50mM KAc,1mM MgAc,1mM DTT和0.05% Triton X-100)中合并。加入RNA底物(最终测定体积20μL)后,将板放入Flexstation 3仪器(Molecular Devices)中,以2分钟时间间隔(Ex 485,Em 535)读取动态荧光。使用最初50分钟的反应速度来计算RNase活性和对测试化合物的抑制。

[0626] 实例1021: IRE1α核糖核酸酶荧光素酶报告分子测定

[0627] 将表达pBABE.puro\_HA-2xXBP1delta DBD萤火虫荧光素酶报告分子的HEK293细胞(得自加利福尼亚大学旧金山分校(UCSF),Walter Lab)在含有L-谷氨酰胺、10%胎牛血清、

100单位/mL的青霉素和100 $\mu$ g/mL链霉素加上2 $\mu$ g/ml嘌呤霉素的DMEM高葡萄糖培养基中培养,以保持选择性压力。在刺激IRE1并活化内源性RNase活性后,从XBP1移除26nt内含子,导致移码,从而允许荧光素酶转录。

[0628] 在不存在嘌呤霉素的情况下将细胞以10,000/孔接种在384孔透明底部白色组织培养板(Corning 3707)中,体积为25 $\mu$ L。第二天早晨,加入测试化合物并在37 $^{\circ}$ C温育一小时,然后再用终浓度为50 $\mu$ M的毒胡萝卜素刺激细胞5小时。平衡至室温后,加入25 $\mu$ L的One-Glo荧光素酶检测试剂(Promega目录号E6120),将板密封并振摇5分钟以裂解细胞,然后使用Envision仪器(PerkinElmer)通过荧光检测定量荧光素酶。

[0629] XBP1s报告细胞系的参考文献:Mendez AS,Alfaro J,Morales-Soto MA,Dar AC,McCullagh E,Gotthardt K,Li H,Acosta-Alvear D,Sidrauski C,Korennykh AV,Bernales S,Shokat KM,Walter P.2015.Endoplasmic reticulum stress-independent activation of unfolded protein response kinases by a small molecule ATP-mimic.eLife 2015;4:e05434

[0630] 本文使用的所有技术和科学术语具有相同的含义。已努力确保所使用的数字(例如,量、温度等)的准确性,但应考虑到一些实验误差和偏差。

[0631] 在本说明书和权利要求书中,除非上下文另有要求,否则“包括”、“包含”和“含有”这些词是在非排他性意义上使用的。应理解的是,本文描述的实施例包括“由实施例组成”和/或“基本上由实施例组成”。

[0632] 若提供数值的范围,则应理解的是,介于该范围上限与下限之间的每个中间值(到下限的单位的十分之一,除非上下文另外明确规定)以及所指定范围内的任何其他指定值或中间值,均涵盖在本文之内。这些小范围的上限和下限可独立地包括在该较小范围内,并且也涵盖在本文之内,以所指定范围内任何明确排除的限值为准。在范围包括一个或两个限值的情况下,本文还包括排除那些包括的限值中的一个或两个的范围。

[0633] 对于本发明所涉及的本领域技术人员而言,在受益于上文的描述和相关附图中所提出的教导的情况下,将想到本文阐述的本发明的许多变型例和其他实施例。因此,应当理解的是,本发明不限于所公开的具体实施例,并且变型例和其他实施例旨在包括在所附权利要求要求的范围内。尽管本文采用了特定的术语,但这些术语仅在通用和描述性的意义上使用,而非出于限制的目的。