

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2022年1月27日 (27.01.2022)



(10) 国际公布号  
**WO 2022/017365 A1**

- (51) 国际专利分类号:  
C07D 401/14 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 31/454 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2021/107297
- (22) 国际申请日: 2021年7月20日 (20.07.2021)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
- |                |                         |    |
|----------------|-------------------------|----|
| 202010696995.5 | 2020年7月20日 (20.07.2020) | CN |
| 202010783483.2 | 2020年8月6日 (06.08.2020)  | CN |
| 202011223930.5 | 2020年11月5日 (05.11.2020) | CN |
| 202110410441.9 | 2021年4月16日 (16.04.2021) | CN |

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

(72) 发明人: 杨方龙 (YANG, Fanglong); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。贾敏强 (JIA, Minqiang); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。陈刚 (CHEN, Gang); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。郭沛骅 (GUO, Peihua); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。

区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。张利敏 (ZHANG, Limin); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。贺峰 (HE, Feng); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。陶维康 (TAO, Weikang); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。

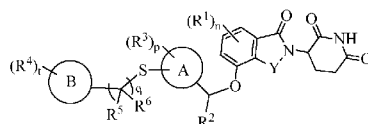
(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD); 中国北京市东城区东长安街1号东方广场东三办公楼19层程伟, Beijing 100738 (CN)。

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

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,

(54) Title: SULFUR-CONTAINING ISOINDOLINE DERIVATIVE, AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND MEDICAL USE THEREOF

(54) 发明名称: 含硫异吲哚啉类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用



(1)

(57) Abstract: The present application relates to a sulfur-containing isoindoline derivative, and a preparation method therefor and medical use thereof. In particular, the present application relates to a sulfur-containing isoindoline derivative as represented by general formula (I), a preparation method therefor, a pharmaceutical composition containing the derivative, and use thereof as a therapeutic agent, particularly use thereof as a Cereblon modulator in the field of treatment of multiple myeloma.

(57) 摘要: 本公开涉及含硫异吲哚啉类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用。具体而言, 本公开涉及一种通式(I)所示的含硫异吲哚啉类衍生物、其制备方法及其含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂的用途, 特别是作为Cereblon调节剂在治疗多发性骨髓瘤领域的用途。



WO 2022/017365 A1

RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布：

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

## 含硫异吡啶类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

### 技术领域

本公开属于医药领域，涉及一种含硫异吡啶类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用。特别地，本公开涉及通式(I)所示的含硫异吡啶类衍生物、其制备方法及其含有该衍生物的药物组合物，以及其作为 Cereblon 调节剂在治疗多发性骨髓瘤领域的用途。

### 背景技术

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一种恶性肿瘤，主要症状包括高钙血症、肾脏损害、贫血和骨骼疾病。MM 是仅次于非霍奇金淋巴瘤的第二大最常见的血液系统恶性肿瘤，全球每年每 100,000 人中有 4~6 人患病，中国每年每 100,000 人中约有 1.6 人患病，目前的治疗方法主要是药物治疗和自体干细胞移植治疗。

目前临床上广泛使用的药物主要有四大类，分别为度胺类的免疫调节剂、蛋白酶体抑制剂、激素类和单克隆抗体。处于临床研究阶段的药物有双抗、ADC, CAR-T 等。这些药物的作用机理不同，联用常常能达到更好的疗效，临床上一般采用二联、三联、甚至是四联用药，一般是免疫调节剂、蛋白酶体抑制剂和激素类联用，有时会加入抗体。其中来那度胺是最常用的免疫调节剂，一线治疗，干细胞移植后的维持治疗，复发后的二三线治疗都会用到来那度胺。该药物在 2018/2019 的销售额达到 97 亿美元。另外整个 MM 市场也相当可观，并且增长很快，这是由于对 MM 的诊断和治疗的不断改进和完善，患者的生存期更长，用药时间也相应延长。预计在 2022 年 MM 市场将会达到 330 亿美元的规模，其中占比最大的仍是以来那度胺为代表的免疫调节剂。

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

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

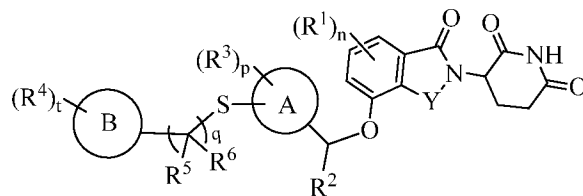
所有 IMiD 的己二酰亚胺部分均与 CRBN 中三个色氨酸残基（称为“沙利度胺结合袋”）所定义的疏水袋结合。相反，邻苯二甲酰亚胺/异吲哚酮环暴露在溶剂中并改变 CRBN 的分子表面，从而调节底物识别。不同的 IMiD 导致 CRBN 分子表面发生明显的修饰，底物识别的偏好也不同。因此，对于 IMiDs 的修饰可能会导致其它转录因子的降解，引起不必要的毒副作用。IMiD 的这种作用模式也被称为分子胶水（molecular glue），形象地表述了这种小分子对两种蛋白底物的粘合作用。

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

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

## 发明内容

本公开的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐：



(I)

其中：

环 A 为芳基或杂芳基；

环 B 为环烷基或杂环基；

Y 为 CH<sub>2</sub> 或 C(O)；

R<sup>1</sup> 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、氨基、硝基和羟基；

R<sup>2</sup> 选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、

羟烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

$R^3$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、氨基、硝基和羟基；

$R^4$  选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

$R^5$  和  $R^6$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

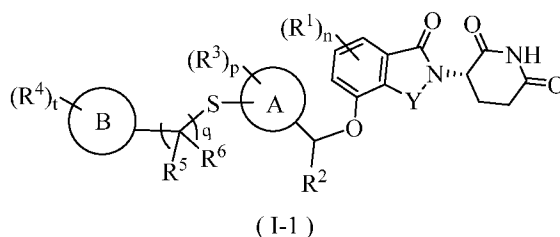
$n$  为 0、1、2 或 3；

$p$  为 0、1、2、3 或 4；

$q$  为 0、1 或 2；且

$t$  为 0、1、2 或 3。

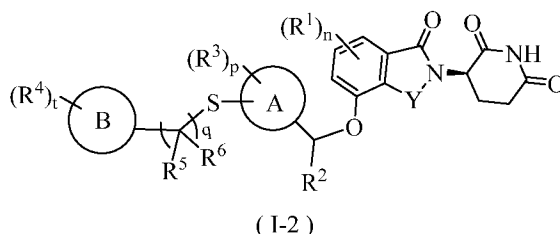
在本公开一些优选的实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(I-1)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐：



其中：

环 A、环 B、Y、 $R^1$  至  $R^6$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $q$  和  $t$  如通式(I)中所定义。

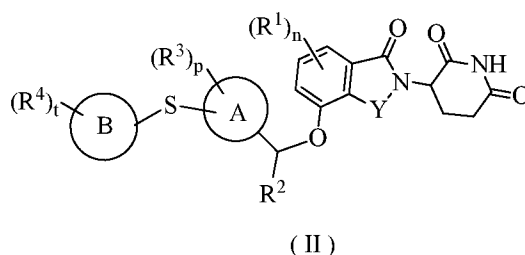
在本公开一些优选的实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(I-2)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐：



其中：

环 A、环 B、Y、R<sup>1</sup> 至 R<sup>6</sup>、n、p、q 和 t 如通式(I)中所定义。

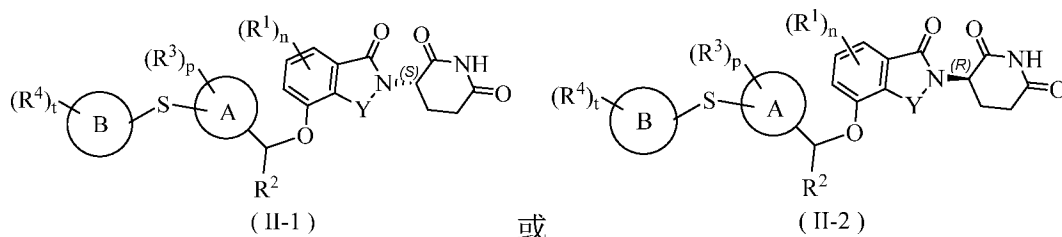
在本公开一些优选的实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐：



其中：

环 A、环 B、Y、R<sup>1</sup> 至 R<sup>4</sup>、n、p 和 t 如通式(I)中所定义。

在本公开一些优选的实施方案中，所述的通式(I)或通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(II-1)或通式(II-2)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐：



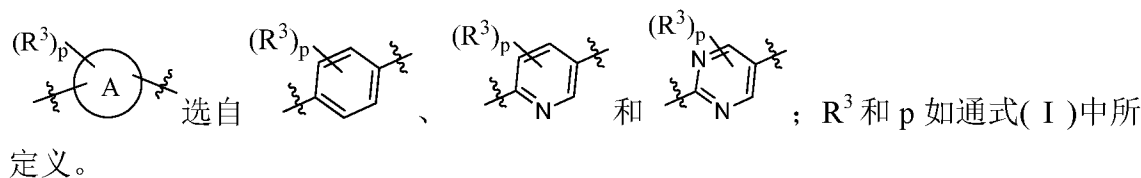
其中：

环 A、环 B、Y、R<sup>1</sup> 至 R<sup>4</sup>、n、p 和 t 如通式(II)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(II-1)或通式(II-2)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中环 A 为苯基或 5 至 6 元杂芳基；优选选自苯基、吡啶基和嘧啶基。

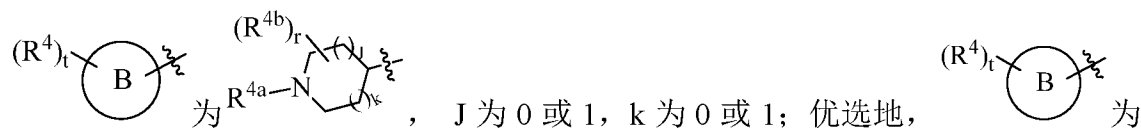
在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(II-1)或通式(II-2)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋

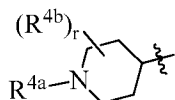
体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中



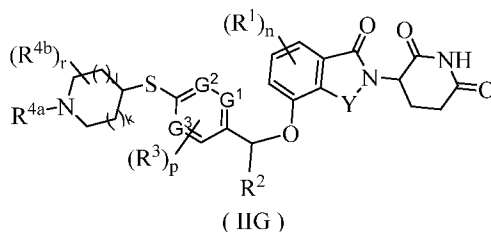
在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(II-1)或通式(II-2)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中环B为3至8元杂环基；优选地，环B选自哌啶基、吡咯烷基和N-杂环丁基；更优选环B为6元杂环基；最优选环B为哌啶基。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(II-1)或通式(II-2)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中



； $R^{4a}$  和  $R^{4b}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；且  $r$  为 0、1 或 2。

在本公开一些优选的实施方案中，所述的通式(I)或通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(IIIG)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐：



其中：

$G^1$ 、 $G^2$  和  $G^3$  相同或不同，且各自独立地为碳原子或氮原子；

$R^{4a}$  和  $R^{4b}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环

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

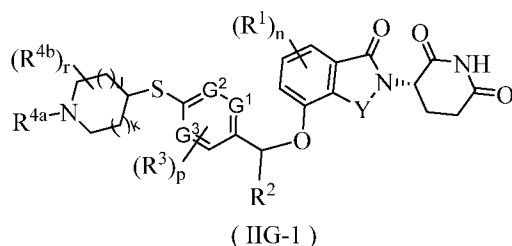
r 为 0、1 或 2；

J 为 0 或 1；

k 为 0 或 1；

Y、 $R^1$  至  $R^3$ 、n 和 p 如通式(I)中所定义。

在本公开一些优选的实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)或通式(II-G)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(II-G-1)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐：



其中：

$G^1$ 、 $G^2$  和  $G^3$  相同或不同，且各自独立地为碳原子或氮原子；

$R^{4a}$  和  $R^{4b}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

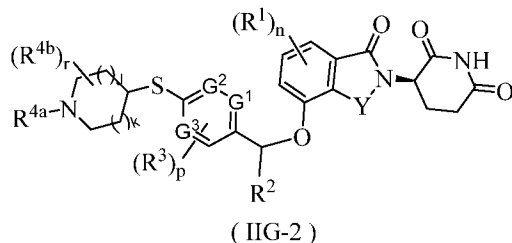
r 为 0、1 或 2；

J 为 0 或 1；

k 为 0 或 1；

Y、 $R^1$  至  $R^3$ 、n 和 p 如通式(I)中所定义。

在本公开一些优选的实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-2)、通式(II)、通式(II-2)或通式(II-G)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(II-G-2)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐：



其中：

$G^1$ 、 $G^2$  和  $G^3$  相同或不同，且各自独立地为碳原子或氮原子；

$R^{4a}$  和  $R^{4b}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

$r$  为 0、1 或 2；

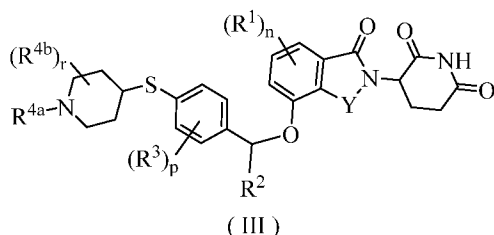
$J$  为 0 或 1；

$k$  为 0 或 1；

$Y$ 、 $R^1$  至  $R^3$ 、 $n$  和  $p$  如通式(I)中所定义。

在本公开一些优选的实施方案中，所述的通式(IIG)、通式(IIG-1)或通式(IIG-2)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中  $G^2$  为氮原子， $G^1$  和  $G^3$  为碳原子；或者  $G^1$  为氮原子， $G^2$  和  $G^3$  为碳原子；或者  $G^1$ 、 $G^2$  和  $G^3$  均为碳原子；或者  $G^2$  和  $G^3$  均为氮原子， $G^1$  为碳原子。

在本公开一些优选的实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)或通式(IIG)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐：



其中：

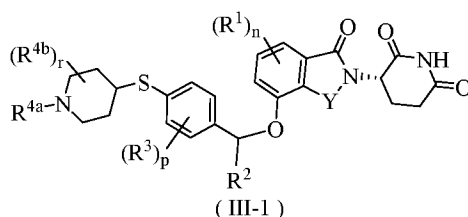
$R^{4a}$  和  $R^{4b}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环

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

$r$  为 0、1 或 2；

$Y$ 、 $R^1$  至  $R^3$ 、 $n$  和  $p$  如通式(I)中所定义。

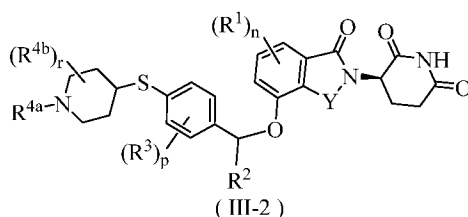
在本公开一些优选的实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II G)、通式(II G-1)或通式(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(III-1)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐：



其中：

$Y$ 、 $R^1$  至  $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $r$ 、 $n$  和  $p$  如通式(III)中所定义。

在本公开一些优选的实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-2)、通式(II)、通式(II-2)、通式(II G)、通式(II G-2)或通式(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(III-2)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐：



其中：

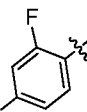
$Y$ 、 $R^1$  至  $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $r$ 、 $n$  和  $p$  如通式(III)中所定义。

在本公开一些优选的实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(II G)、通式(II G-1)、通式(II G-2)、通式(III)、通式(III-1)或通式(III-2)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，其中  $Y$  为  $CH_2$ 。

在本公开一些优选的实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(II-1)或通式(II-2)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中

$R^4$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基, 其中所述的 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基和  $C_{1-6}$  羟烷基中的一个或多个取代基所取代。

在本公开一些优选的实施方案中, 所述的通式( IIG )、通式( IIG-1 )、通式( IIG-2 )、通式( III )、通式( III-1 )或通式( III-2 )所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐, 其中  $R^{4a}$  选自 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基, 其中所述的 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基和  $C_{1-6}$  羟烷基中的一个或多个取代基所取代;  $R^{4b}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、



$C_{1-6}$  烷基和 3 至 8 元环烷基; 优选地,  $R^{4a}$  为 NC;  $R^{4b}$  为氢原子。

在本公开一些优选的实施方案中, 所述的通式( I )、通式( I-1 )、通式( I-2 )、通式( II )、通式( II-1 )、通式( II-2 )、通式( IIG )、通式( IIG-1 )、通式( IIG-2 )、通式( III )、通式( III-1 )或通式( III-2 )所示的化合物, 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐, 其中  $R^1$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素和  $C_{1-6}$  烷基; 优选地,  $R^1$  为氢原子。

在本公开的一些实施方案中, 所述的通式( I )、通式( I-1 )、通式( I-2 )、通式( II )、通式( II-1 )、通式( II-2 )、通式( IIG )、通式( IIG-1 )、通式( IIG-2 )、通式( III )、通式( III-1 )或通式( III-2 )所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐, 其中  $R^2$  选自氢原子、 $C_{1-6}$  烷基和 3 至 8 元环烷基; 优选地,  $R^2$  为氢原子。

在本公开的一些实施方案中, 所述的通式( I )、通式( I-1 )、通式( I-2 )、通式( II )、通式( II-1 )、通式( II-2 )、通式( IIG )、通式( IIG-1 )、通式( IIG-2 )、通式( III )、通式( III-1 )或通式( III-2 )所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐, 其中  $R^3$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素和  $C_{1-6}$  烷基。

在本公开的一些实施方案中, 所述的通式( I )、通式( I-1 )、通式( I-2 )、通式( II )、通式( II-1 )、通式( II-2 )、通式( IIG )、通式( IIG-1 )、通式( IIG-2 )、通式( III )、通式( III-1 )或通式( III-2 )所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐, 其中  $R^3$  相同或

不同，且各自独立地为氢原子或卤素；优选为氢原子。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)或通式(I-2)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中q为0或1；优选地q为0。

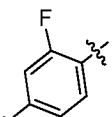
在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(II-G)、通式(II-G-1)、通式(II-G-2)、通式(III)、通式(III-1)或通式(III-2)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中n为0或1。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(II-G)、通式(II-G-1)、通式(II-G-2)、通式(III)、通式(III-1)或通式(III-2)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中p为0、1或2。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(II-1)或通式(II-2)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中t为0、1或2。

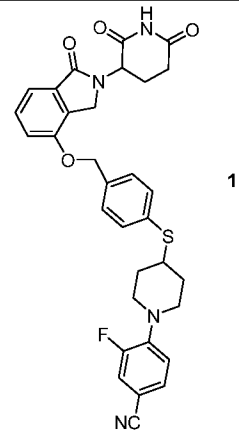
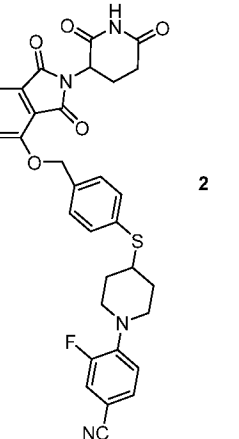
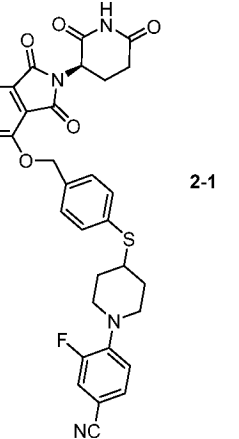
在本公开的一些实施方案中，所述的通式(II-G)、通式(II-G-1)、通式(II-G-2)、通式(III)、通式(III-1)或通式(III-2)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中r为0或1。

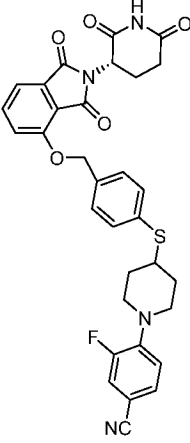
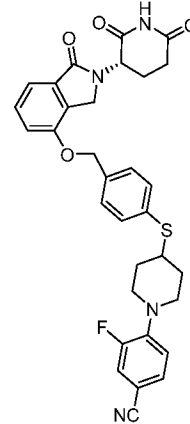
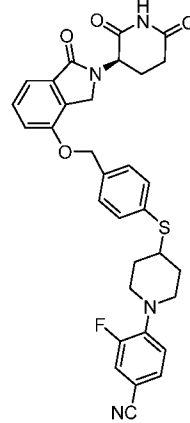
在本公开的一些实施方案中，所述的通式(III)、通式(III-1)或通式(III-2)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中：Y为CH<sub>2</sub>；R<sup>1</sup>相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素和C<sub>1-6</sub>烷基；R<sup>2</sup>为氢原子；R<sup>3</sup>相同或不同，且各自独立地

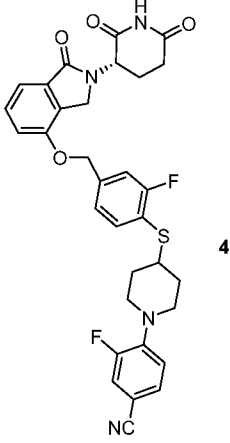
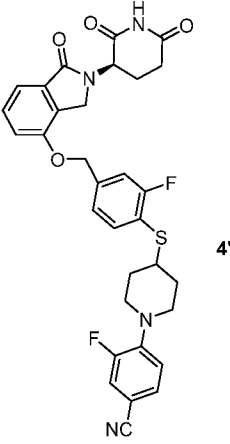
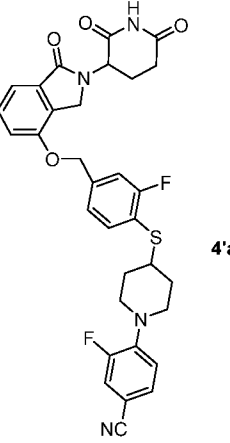
为氢原子或卤素；；R<sup>4b</sup>为氢原子；n为0或1；p为0或1；且r为1。

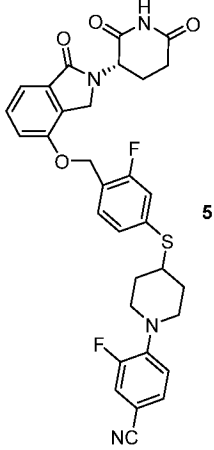
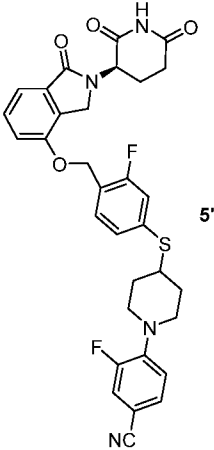
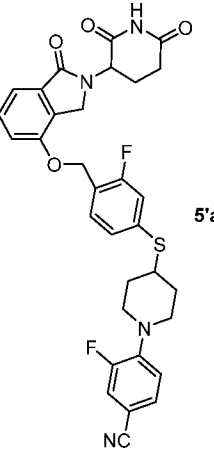
表A 本公开的典型化合物包括但不限于：

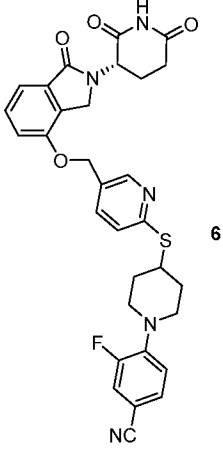
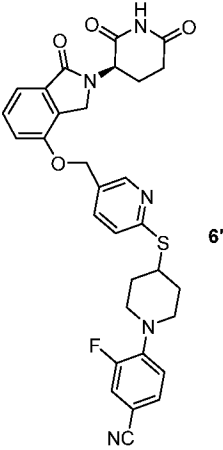
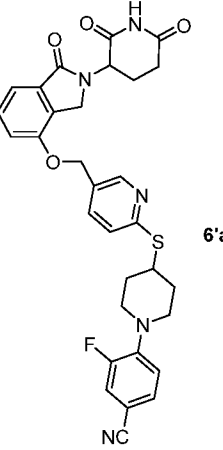
实施例 编号	化合物结构与命名
-----------	----------

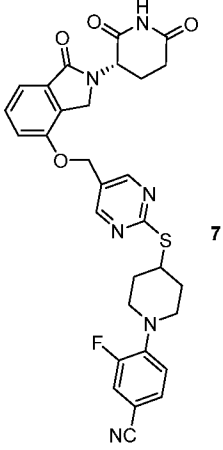
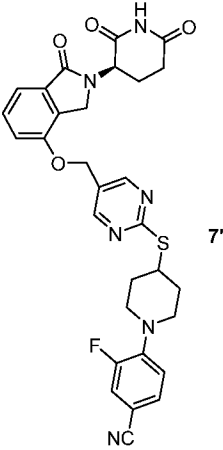
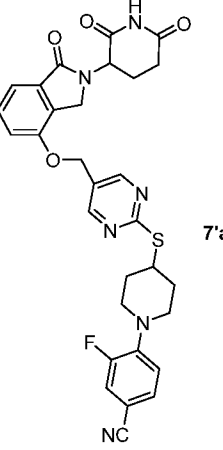
<p>1</p>	 <p style="text-align: right;">1</p> <p>4-(4-((4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>1</b></p>
<p>2</p>	 <p style="text-align: right;">2</p> <p>4-(4-((4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>2</b></p>
<p>2-1</p>	 <p style="text-align: right;">2-1</p> <p>(<i>R</i>)-4-(4-((4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>2-1</b></p>

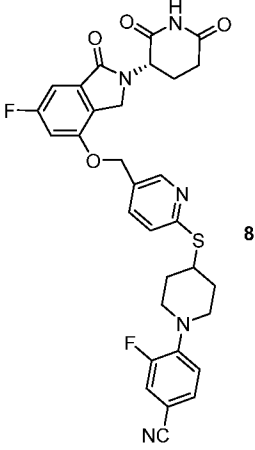
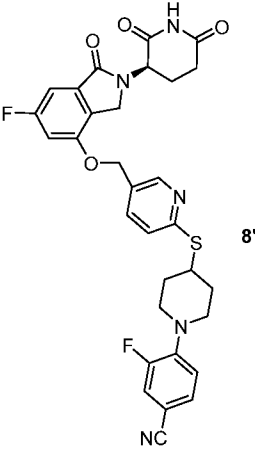
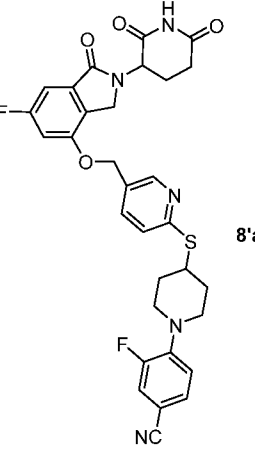
<p>2-2</p>	 <p style="text-align: right;"><b>2-2</b></p> <p>(<i>S</i>)-4-(4-((4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>2-2</b></p>
<p>3</p>	 <p style="text-align: right;"><b>3</b></p> <p>(<i>S</i>)-4-(4-((4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>3</b></p>
<p>3'</p>	 <p style="text-align: right;"><b>3'</b></p> <p>(<i>R</i>)-4-(4-((4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>3'</b></p>

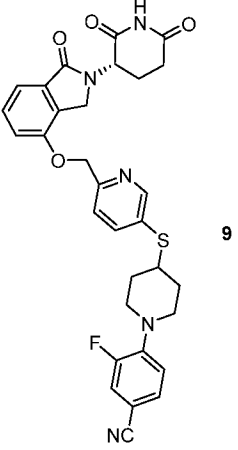
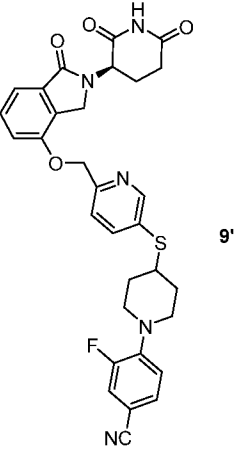
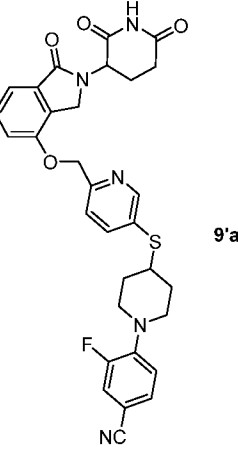
<p>4</p>	 <p>(<i>S</i>)-4-(4-((4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-2-氟苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>4</b></p>
<p>4'</p>	 <p>(<i>R</i>)-4-(4-((4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-2-氟苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>4'</b></p>
<p>4'a</p>	 <p>4-(4-((4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-2-氟苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>4'a</b></p>

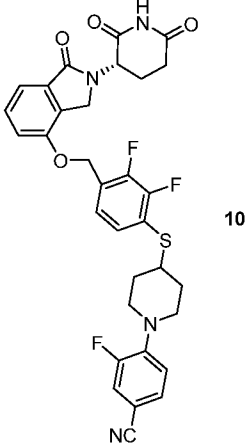
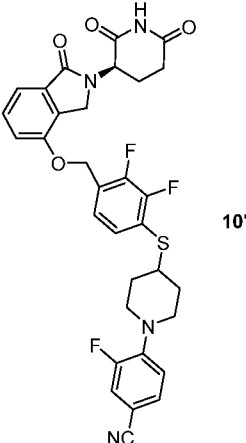
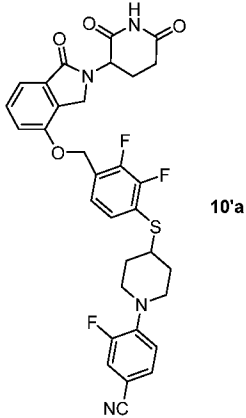
<p>5</p>	 <p>(S)-4-(4-((4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-3-氟苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>5</b></p>
<p>5'</p>	 <p>(R)-4-(4-((4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-3-氟苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>5'</b></p>
<p>5'a</p>	 <p>4-(4-((4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-3-氟苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>5'a</b></p>

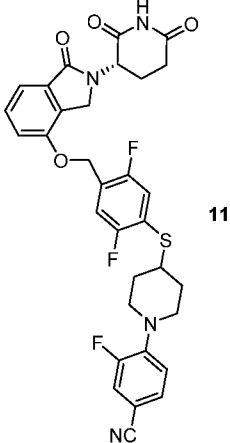
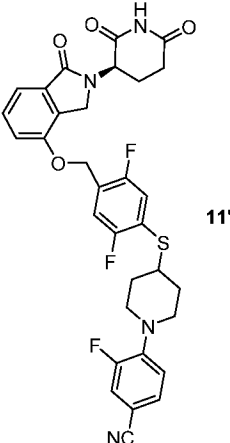
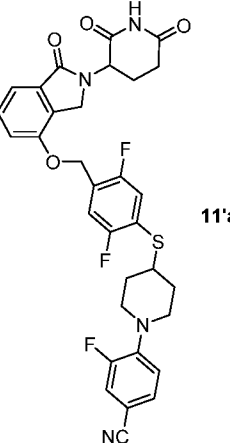
<p>6</p>	 <p>(S)-4-(4-((5-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>6</b></p>
<p>6'</p>	 <p>(R)-4-(4-((5-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>6'</b></p>
<p>6'a</p>	 <p>4-(4-((5-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>6'a</b></p>

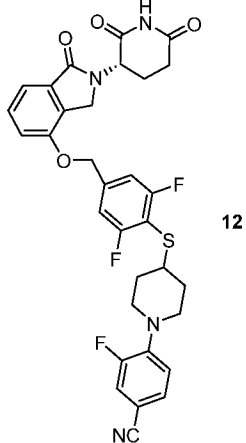
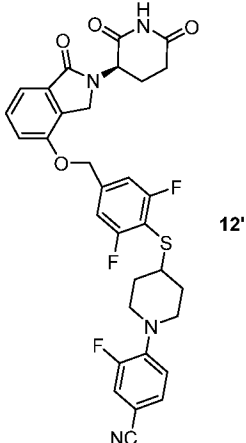
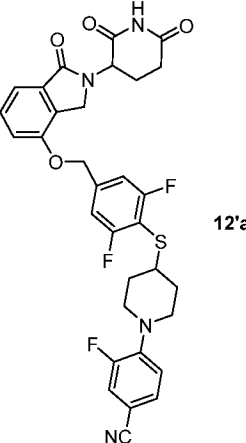
<p>7</p>	 <p>(S)-4-(4-((5-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>7</b></p>
<p>7'</p>	 <p>(R)-4-(4-((5-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>7'</b></p>
<p>7'a</p>	 <p>4-(4-((5-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>7'a</b></p>

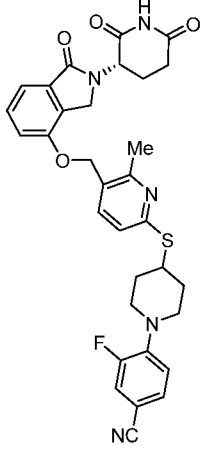
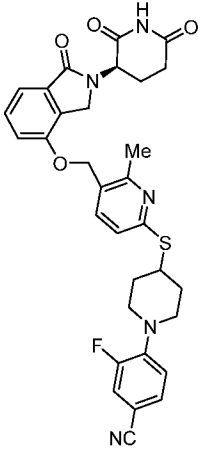
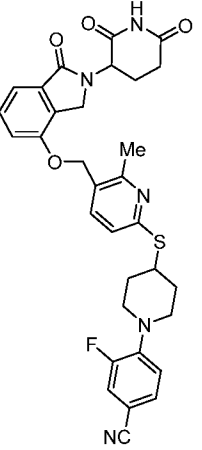
<p>8</p>	 <p>(S)-4-(4-((5-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>8</b></p>
<p>8'</p>	 <p>(R)-4-(4-((5-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>8'</b></p>
<p>8'a</p>	 <p>4-(4-((5-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>8'a</b></p>

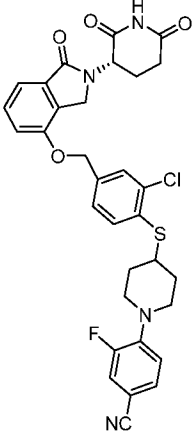
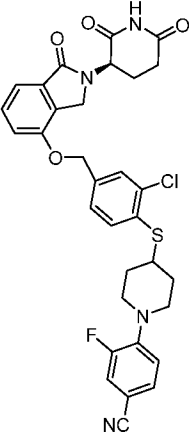
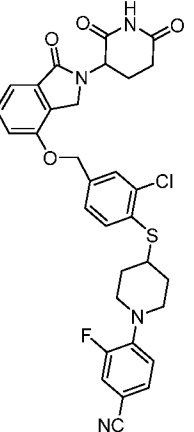
<p>9</p>	 <p>(S)-4-(4-((6-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)吡啶-3-基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>9</b></p>
<p>9'</p>	 <p>(R)-4-(4-((6-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)吡啶-3-基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>9'</b></p>
<p>9'a</p>	 <p>4-(4-((6-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)吡啶-3-基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>9'a</b></p>

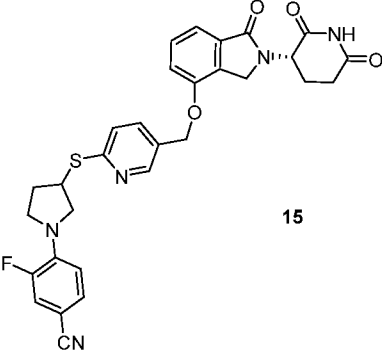
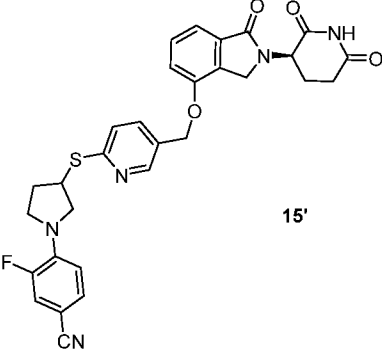
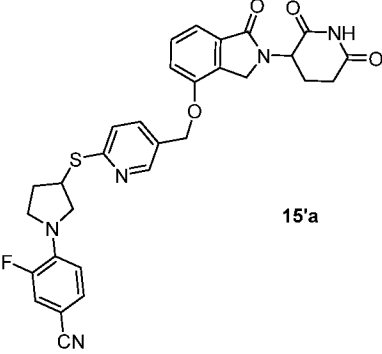
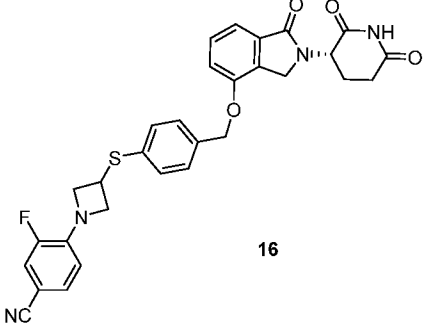
<p>10</p>	<div style="text-align: center;">  <p>10</p> </div> <p>(<i>S</i>)-4-(4-((4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-2,3-二氟苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>10</b></p>
<p>10'</p>	<div style="text-align: center;">  <p>10'</p> </div> <p>(<i>R</i>)-4-(4-((4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-2,3-二氟苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>10'</b></p>
<p>10'a</p>	<div style="text-align: center;">  <p>10'a</p> </div> <p>4-(4-((4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-2,3-二氟苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>10'a</b></p>

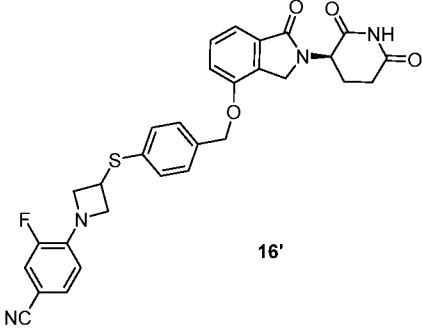
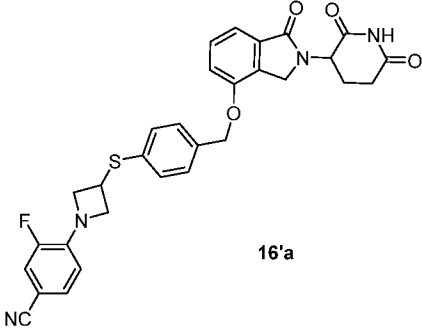
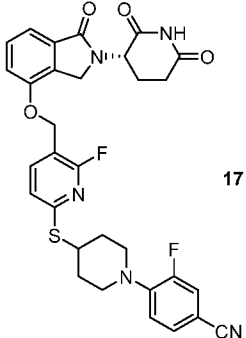
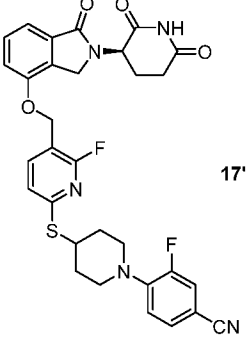
<p>11</p>	<div style="text-align: center;">  <p><b>11</b></p> </div> <p>(S)-4-(4-((4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-2,5-二氟苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>11</b></p>
<p>11'</p>	<div style="text-align: center;">  <p><b>11'</b></p> </div> <p>(R)-4-(4-((4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-2,5-二氟苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>11'</b></p>
<p>11'a</p>	<div style="text-align: center;">  <p><b>11'a</b></p> </div> <p>4-(4-((4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-2,5-二氟苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>11'a</b></p>

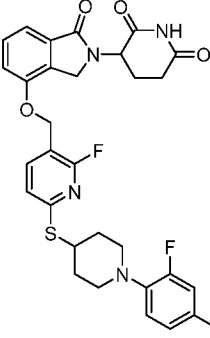
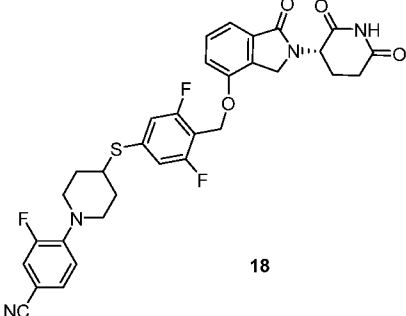
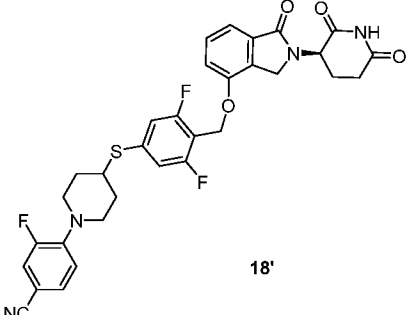
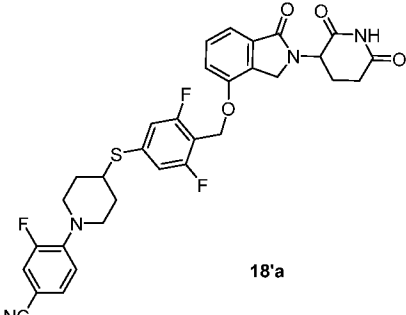
<p>12</p>	 <p style="text-align: right;"><b>12</b></p> <p>(<i>S</i>)-4-(4-((4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-2,6-二氟苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>12</b></p>
<p>12'</p>	 <p style="text-align: right;"><b>12'</b></p> <p>(<i>R</i>)-4-(4-((4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-2,6-二氟苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>12'</b></p>
<p>12'a</p>	 <p style="text-align: right;"><b>12'a</b></p> <p>4-(4-((4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-2,6-二氟苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>12'a</b></p>

<p>13</p>	 <p style="text-align: right;"><b>13</b></p> <p>(<i>S</i>)-4-(4-((5-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>13</b></p>
<p>13'</p>	 <p style="text-align: right;"><b>13'</b></p> <p>(<i>R</i>)-4-(4-((5-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>13'</b></p>
<p>13'a</p>	 <p style="text-align: right;"><b>13'a</b></p> <p>4-(4-((5-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>13'a</b></p>

14	 <p style="text-align: right;"><b>14</b></p> <p>(<i>S</i>)-4-(4-((2-氯-4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>14</b></p>
14'	 <p style="text-align: right;"><b>14'</b></p> <p>(<i>R</i>)-4-(4-((2-氯-4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>14'</b></p>
14'a	 <p style="text-align: right;"><b>14'a</b></p> <p>4-(4-((2-氯-4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>14'a</b></p>

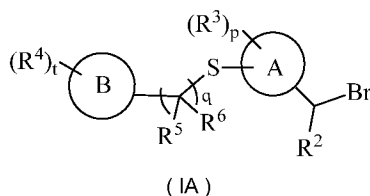
15	 <p style="text-align: center;"><b>15</b></p> <p style="text-align: center;">(S)-4-(3-((5-(((2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)硫基)吡咯烷-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>15</b></p>
15'	 <p style="text-align: center;"><b>15'</b></p> <p style="text-align: center;">(R)-4-(3-((5-(((2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)硫基)吡咯烷-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>15'</b></p>
15'a	 <p style="text-align: center;"><b>15'a</b></p> <p style="text-align: center;">4-(3-((5-(((2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)硫基)吡咯烷-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>15'a</b></p>
16	 <p style="text-align: center;"><b>16</b></p> <p style="text-align: center;">(S)-4-(3-((4-(((2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苯基)硫基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>16</b></p>

16'	 <p style="text-align: center;"><b>16'</b></p>
	<p style="text-align: center;">(R)-4-(3-((4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苯基)硫基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>16'</b></p>
16'a	 <p style="text-align: center;"><b>16'a</b></p>
	<p style="text-align: center;">4-(3-((4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苯基)硫基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>16'a</b></p>
17	 <p style="text-align: center;"><b>17</b></p>
	<p style="text-align: center;">(S)-4-(4-((5-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-6-氟吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>17</b></p>
17'	 <p style="text-align: center;"><b>17'</b></p>
	<p style="text-align: center;">(R)-4-(4-((5-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-6-氟吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>17'</b></p>

17'a	 <p style="text-align: right;"><b>17'a</b></p>
	4-(4-((5-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-6-氟吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>17'a</b>
18	 <p style="text-align: right;"><b>18</b></p>
	(S)-4-(4-((4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-3,5-二氟苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>18</b>
18'	 <p style="text-align: right;"><b>18'</b></p>
	(R)-4-(4-((4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-3,5-二氟苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>18'</b>
18'a	 <p style="text-align: right;"><b>18'a</b></p>
	4-(4-((4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-3,5-二氟苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>18'a</b>

本公开的另一方面涉及通式( IA )所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、

外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其盐，



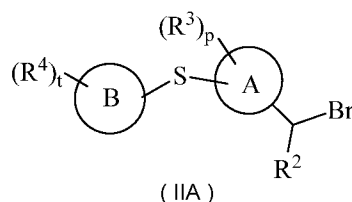
其中：

环 A 选自苯基、吡啶基和嘧啶基；优选为苯基；

环 B 为杂环基；优选 3 至 8 元杂环基；更优选哌啶基、吡咯烷基或 *N*-杂环丁基；

$R^2$  至  $R^6$ 、 $p$ 、 $q$  和  $t$  如通式(I)中所定义。

本公开的另一方面涉及通式(IIA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其盐，



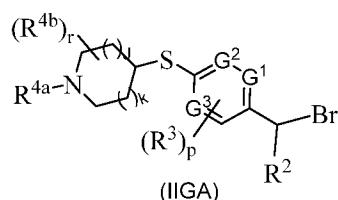
其中：

环 A 选自苯基、吡啶基和嘧啶基；优选为苯基；

环 B 为杂环基；优选 3 至 8 元杂环基；更优选哌啶基、吡咯烷基或 *N*-杂环丁基；

$R^2$  至  $R^4$ 、 $p$  和  $t$  如通式(II)中所定义。

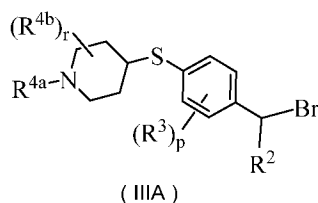
本公开的另一方面涉及通式(IIGA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其盐，



其中：

$G^1$ 、 $G^2$ 、 $G^3$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $J$ 、 $k$ 、 $p$  和  $r$  如通式(IIIG)中所定义。

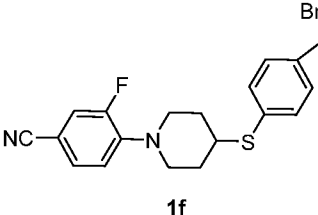
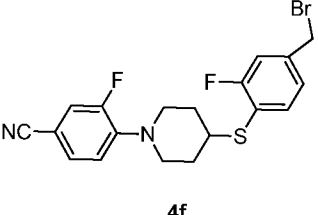
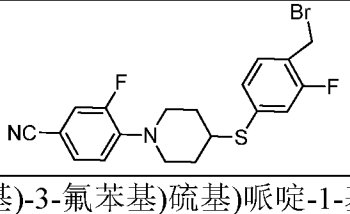
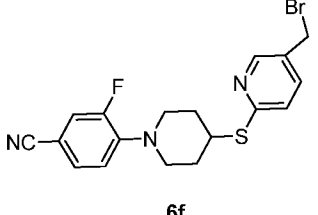
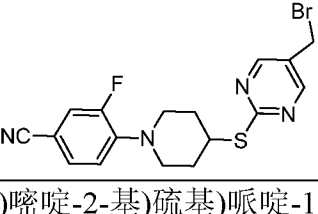
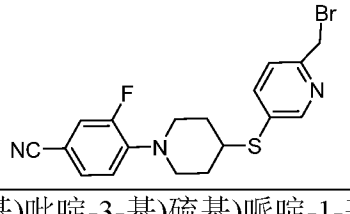
本公开的另一方面涉及通式(IIIA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其盐，

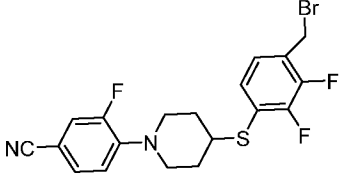
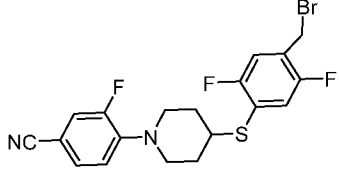
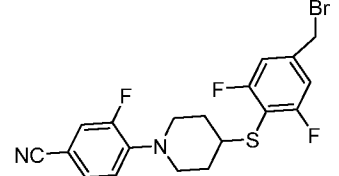
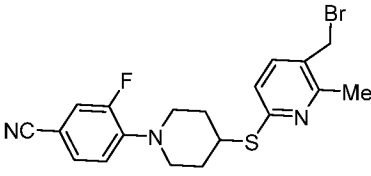
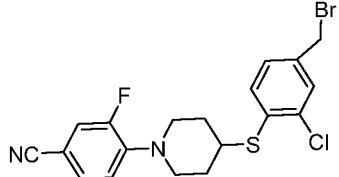
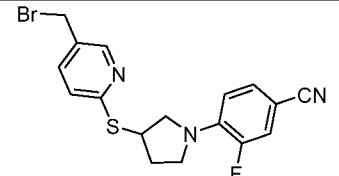
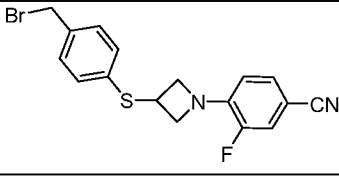


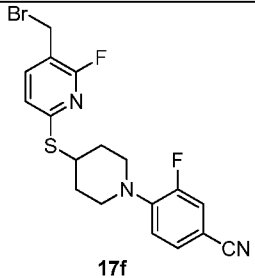
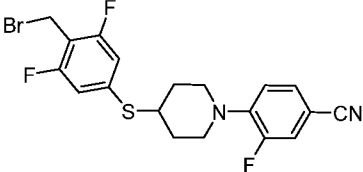
其中：

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $p$  和  $r$  如通式(III)中所定义。

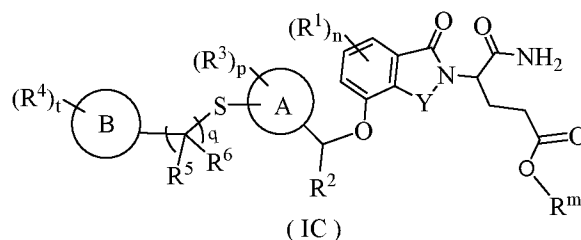
本公开的典型中间体化合物包括但不限于：

实施例编号	化合物结构与命名
1f	 <p style="text-align: center;"><b>1f</b></p> <p style="text-align: center;">4-(4-((4-(溴甲基)苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>1f</b></p>
4f	 <p style="text-align: center;"><b>4f</b></p> <p style="text-align: center;">4-(4-((4-(溴甲基)-2-氟苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>4f</b></p>
	 <p style="text-align: center;"><b>4f</b></p> <p style="text-align: center;">4-(4-((4-(溴甲基)-3-氟苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈</p>
6f	 <p style="text-align: center;"><b>6f</b></p> <p style="text-align: center;">4-(4-((5-(溴甲基)吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈</p>
	 <p style="text-align: center;"><b>6f</b></p> <p style="text-align: center;">4-(4-((5-(溴甲基)咪唑-2-基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈</p>
	 <p style="text-align: center;"><b>6f</b></p> <p style="text-align: center;">4-(4-((6-(溴甲基)吡啶-3-基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈</p>

	 <p>4-(4-((4-(溴甲基)-2,3-二氟苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈</p>
	 <p>4-(4-((4-(溴甲基)-2,5-二氟苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈</p>
	 <p>4-(4-((4-(溴甲基)-2,6-二氟苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈</p>
	 <p>4-(4-((5-(溴甲基)-6-甲基吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈</p>
	 <p>4-(4-((4-(溴甲基)-2-氯苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈</p>
	 <p>4-(3-((5-(溴甲基)吡啶-2-基)硫基)吡咯烷-1-基)-3-氟苯甲腈</p>
	 <p>4-(3-((4-(溴甲基)苯基)硫基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氟苯甲腈</p>

17f	 <p style="text-align: center;"><b>17f</b></p>
4-(4-((5-(溴甲基)-6-氟吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 <b>17f</b>	
	
4-(4-((4-(溴甲基)-3,5-二氟苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈	

本公开的另一方面涉及通式( IC )所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其盐，

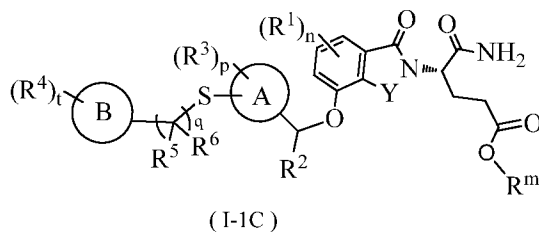


其中：

$R^m$  为  $C_{1-6}$  烷基；优选为叔丁基；

环 A、环 B、Y、 $R^1$  至  $R^6$ 、n、p、q 和 t 如通式(I)中所定义。

本公开的另一方面涉及通式( I-1C )所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其盐，

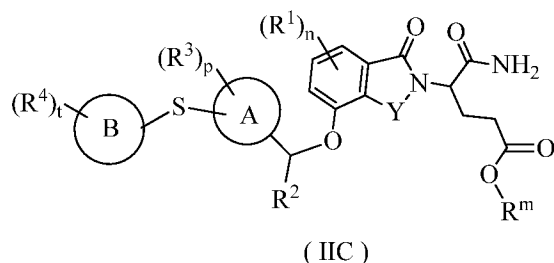


其中：

$R^m$  为  $C_{1-6}$  烷基；优选为叔丁基；

环 A、环 B、Y、 $R^1$  至  $R^6$ 、n、p、q 和 t 如通式( I-1 )中所定义。

本公开的另一方面涉及通式( IIC )所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其盐，

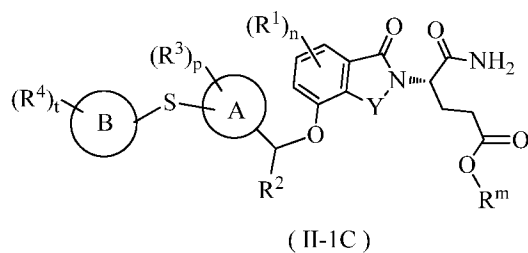


其中：

$R^m$  为  $C_{1-6}$  烷基；优选为叔丁基；

环 A、环 B、Y、 $R^1$  至  $R^4$ 、n、p 和 t 如通式( II )中所定义。

本公开的另一方面涉及通式( II-1C )所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其盐，

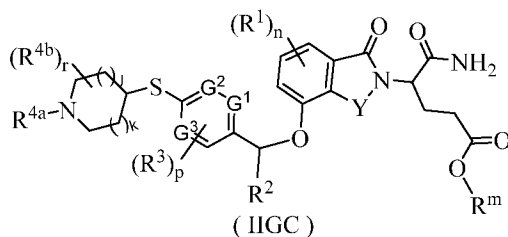


其中：

$R^m$  为  $C_{1-6}$  烷基；优选为叔丁基；

环 A、环 B、Y、 $R^1$  至  $R^4$ 、n、p 和 t 如通式( II-1 )中所定义。

本公开的另一方面涉及通式( IIGC )所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其盐，

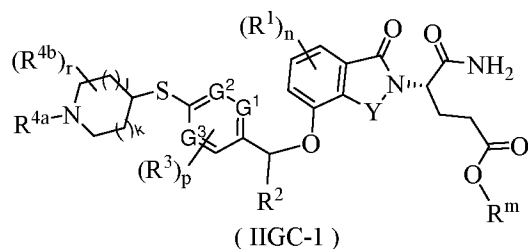


其中：

$R^m$  为  $C_{1-6}$  烷基；优选为叔丁基；

$G^1$ 、 $G^2$ 、 $G^3$ 、Y、 $R^1$  至  $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、J、k、r、n 和 p 如通式( IIG )中所定义。

本公开的另一方面涉及通式( IIGC-1 )所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其盐，

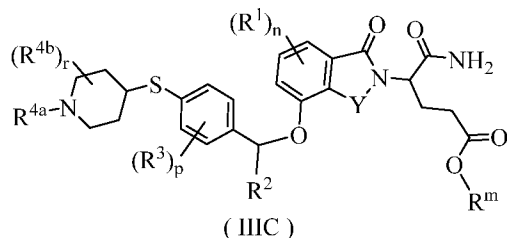


其中：

$R^m$  为  $C_{1-6}$  烷基；优选为叔丁基；

$G^1$ 、 $G^2$ 、 $G^3$ 、 $Y$ 、 $R^1$  至  $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $J$ 、 $k$ 、 $r$ 、 $n$  和  $p$  如通式( IIG-1 )中所定义。

本公开的另一方面涉及通式( IIIC )所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其盐，

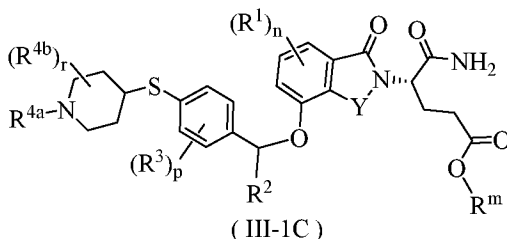


其中：

$R^m$  为  $C_{1-6}$  烷基；优选为叔丁基；

$Y$ 、 $R^1$  至  $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $r$ 、 $n$  和  $p$  如通式( III )中所定义。

本公开的另一方面涉及通式( III-1C )所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其盐，



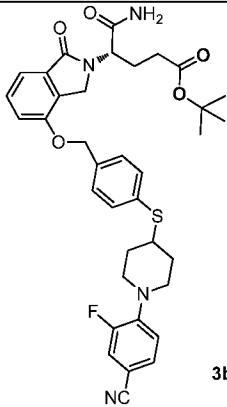
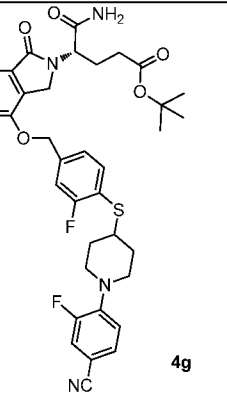
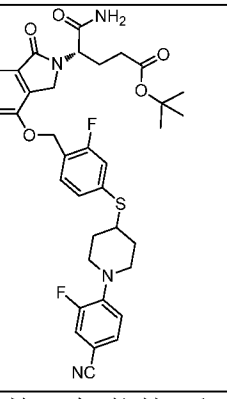
其中：

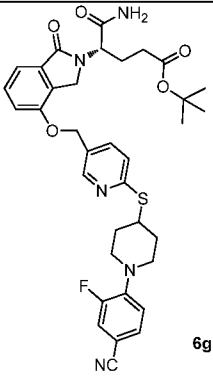
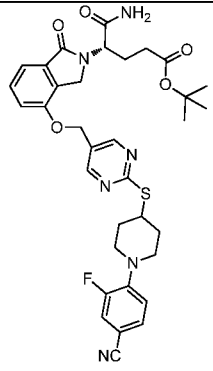
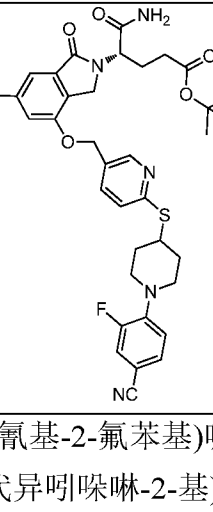
$R^m$  为  $C_{1-6}$  烷基；优选为叔丁基；

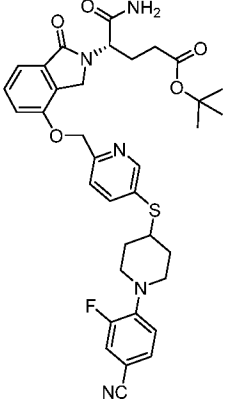
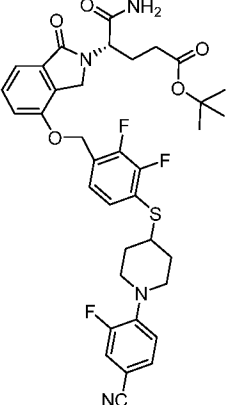
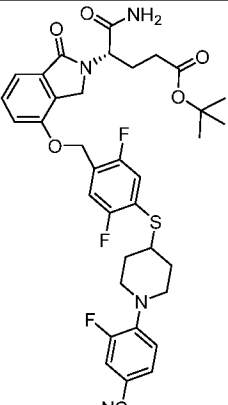
$Y$ 、 $R^1$  至  $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $r$ 、 $n$  和  $p$  如通式( III-1 )中所定义。

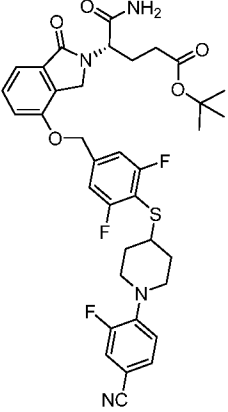
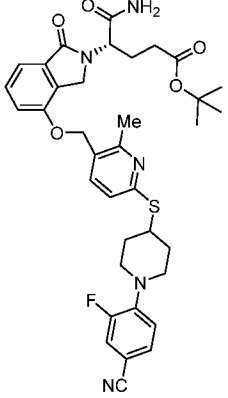
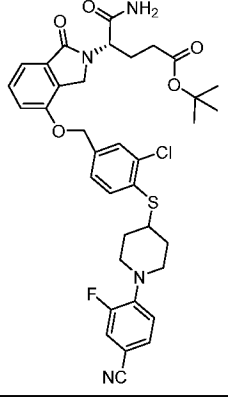
本公开的典型中间体化合物包括但不限于：

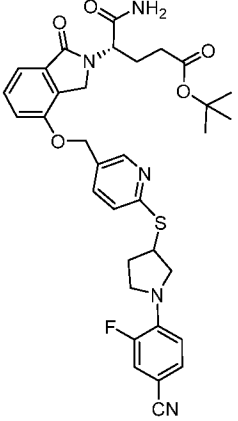
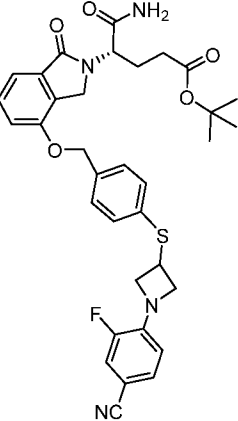
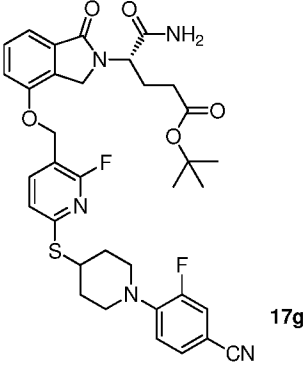
实施例 编号	化合物结构与命名
	<p style="text-align: center;">5-氨基-4-(4-((4-((1-(4-氰基-2-氟苯基)哌啶-4-基)硫基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯</p>

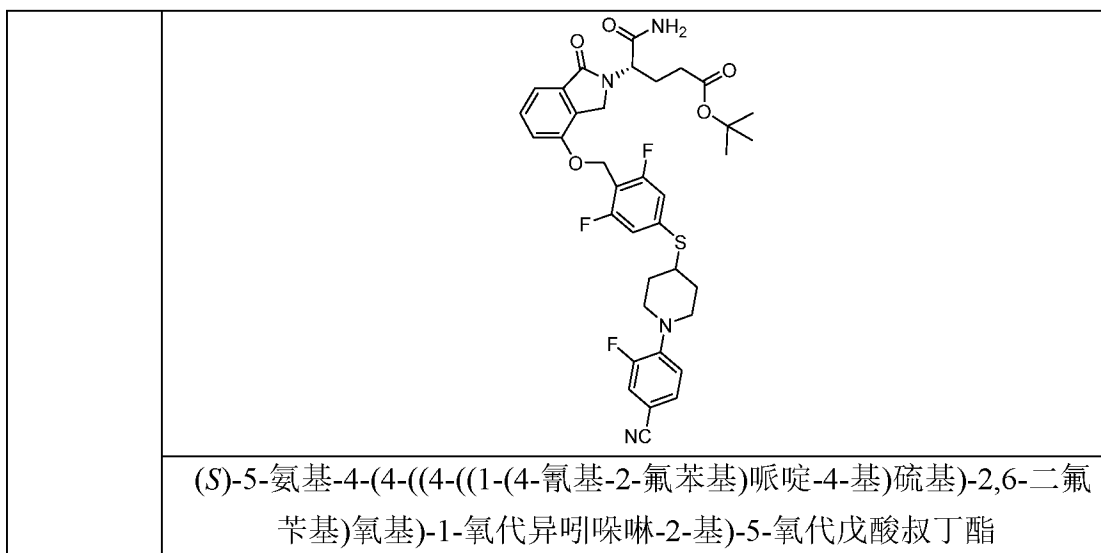
<p>3b</p>	 <p style="text-align: right;"><b>3b</b></p> <p>(S)-5-氨基-4-(4-((4-((1-(4-氰基-2-氟苯基)哌啶-4-基)硫基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯 <b>3b</b></p>
<p>4g</p>	 <p style="text-align: right;"><b>4g</b></p> <p>(S)-5-氨基-4-(4-((4-((1-(4-氰基-2-氟苯基)哌啶-4-基)硫基)-3-氟苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯 <b>4g</b></p>
	 <p style="text-align: right;"><b>4h</b></p> <p>(S)-5-氨基-4-(4-((4-((1-(4-氰基-2-氟苯基)哌啶-4-基)硫基)-2-氟苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯</p>

6g	 <p style="text-align: right;">6g</p>
	<p>(S)-5-氨基-4-(4-((6-((1-(4-氰基-2-氟苯基)吡啶-4-基)硫基)吡啶-3-基)甲氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯 <b>6g</b></p>
	
	<p>(S)-5-氨基-4-(4-((2-((1-(4-氰基-2-氟苯基)咪唑-4-基)硫基)吡啶-5-基)甲氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯</p>
	
	<p>(S)-5-氨基-4-(4-((6-((1-(4-氰基-2-氟苯基)吡啶-4-基)硫基)吡啶-3-基)甲氧基)-6-氟-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯</p>

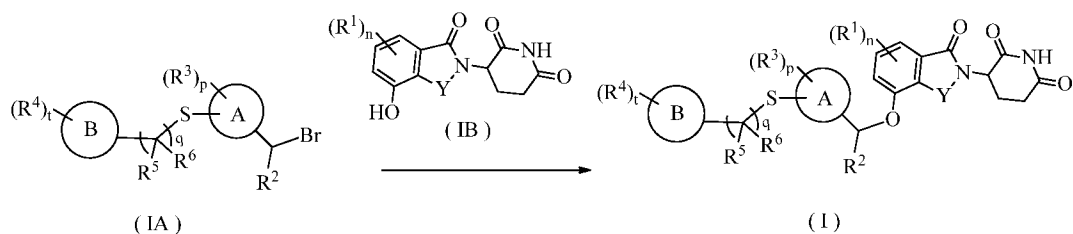
	 <p>(S)-5-氨基-4-(4-((5-((1-(4-氰基-2-氟苯基)哌啶-4-基)硫基)吡啶-2-基)甲氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯</p>
	 <p>(S)-5-氨基-4-(4-((4-((1-(4-氰基-2-氟苯基)哌啶-4-基)硫基)-2,3-二氟苯基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯</p>
	 <p>(S)-5-氨基-4-(4-((4-((1-(4-氰基-2-氟苯基)哌啶-4-基)硫基)-2,5-二氟苯基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯</p>

	 <p>(S)-5-氨基-4-(4-((4-((1-(4-氰基-2-氟苯基)哌啶-4-基)硫基)-3,5-二氟苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯</p>
	 <p>(S)-5-氨基-4-(4-((6-((1-(4-氰基-2-氟苯基)哌啶-4-基)硫基)-2-甲基吡啶-3-基)甲氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯</p>
	 <p>(S)-5-氨基-4-(4-((3-氯-4-((1-(4-氰基-2-氟苯基)哌啶-4-基)硫基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯</p>

	 <p>(4<i>S</i>)-5-氨基-4-(4-((6-((1-(4-氰基-2-氟苯基)吡咯烷-3-基)硫基)吡啶-3-基)甲氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯</p>
	 <p>(<i>S</i>)-5-氨基-4-(4-((4-((1-(4-氰基-2-氟苯基)氮杂环丁烷-3-基)硫基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯</p>
<p>17g</p>	 <p>(<i>S</i>)-5-氨基-4-(4-((6-((1-(4-氰基-2-氟苯基)吡啶-4-基)硫基)-2-氟吡啶-3-基)甲氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯 <b>17g</b></p>



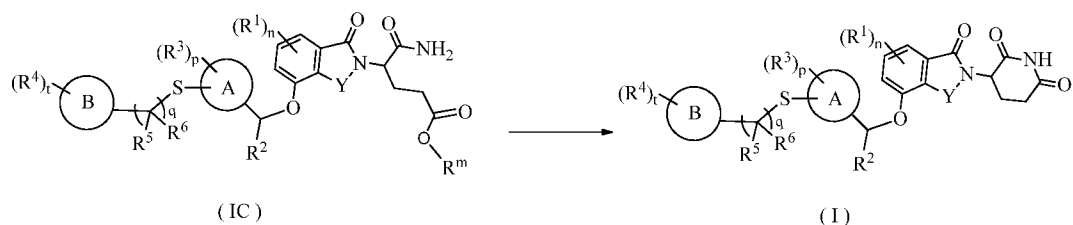
本公开的另一方面涉及一种制备通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法，该方法包括：



通式(IA)的化合物和通式(IB)的化合物发生反应，得到通式(I)的化合物，其中：

环A、环B、Y、R<sup>1</sup>至R<sup>6</sup>、n、p、q和t如通式(I)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法，该方法包括：



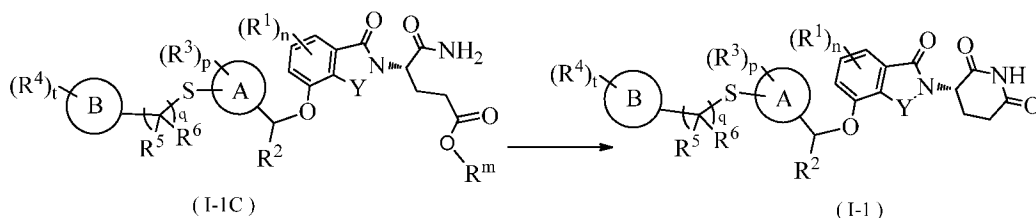
通式(IC)的化合物发生分子内关环反应，得到通式(I)的化合物，

其中：

R<sup>m</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基；优选为叔丁基；

环A、环B、Y、R<sup>1</sup>至R<sup>6</sup>、n、p、q和t如通式(I)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(I-1)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法，该方法包括：

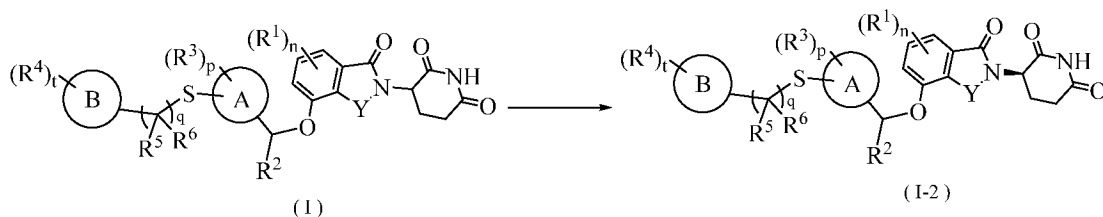


通式(I-1C)的化合物发生分子内关环反应，得到通式(I-1)的化合物，  
其中：

$R^m$ 为  $C_{1-6}$  烷基；优选为叔丁基；

环 A、环 B、Y、 $R^1$  至  $R^6$ 、n、p、q 和 t 如通式(I-1)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(I-2)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法，该方法包括：



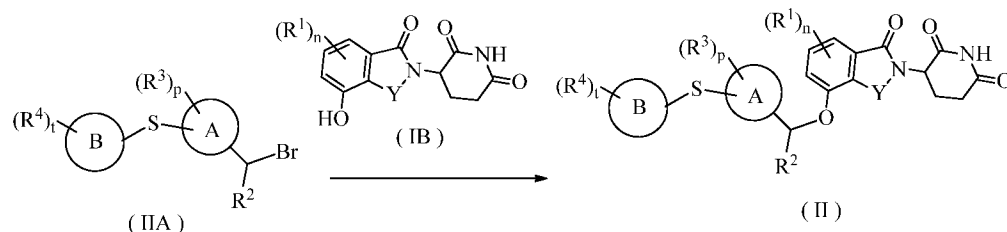
通式(I)的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐经手性拆分制备，得到通式(I-2)所示的单一构型化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐；

其中：

$R^m$ 为  $C_{1-6}$  烷基；优选为叔丁基；

环 A、环 B、Y、 $R^1$  至  $R^6$ 、n、p、q 和 t 如通式(I)中所定义。

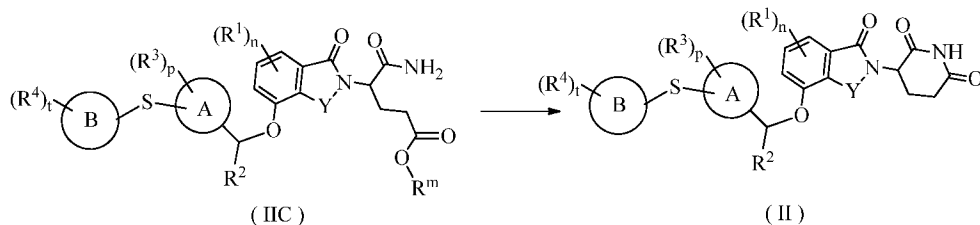
本公开的另一方面涉及一种制备通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法，该方法包括：



通式(IIA)的化合物和通式(IIB)的化合物发生反应，得到通式(II)的化合物，  
其中：

环 A、环 B、Y、 $R^1$  至  $R^4$ 、n、p 和 t 如通式(II)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法，该方法包括：



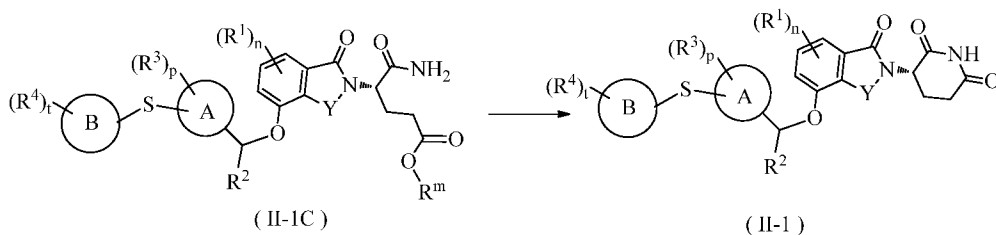
通式(IIC)的化合物发生分子内关环反应, 得到通式(II)的化合物,

其中:

$R^m$  为  $C_{1-6}$  烷基; 优选为叔丁基;

环 A、环 B、Y、 $R^1$  至  $R^4$ 、n、p 和 t 如通式(II)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(II-1)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法, 该方法包括:



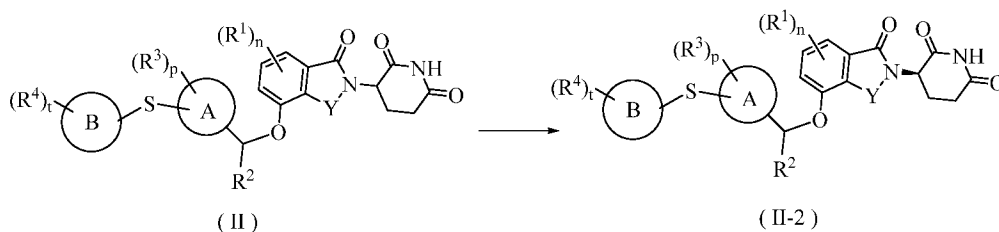
通式(II-1C)的化合物发生分子内关环反应, 得到通式(II-1)的化合物,

其中:

$R^m$  为  $C_{1-6}$  烷基; 优选为叔丁基;

环 A、环 B、Y、 $R^1$  至  $R^4$ 、n、p 和 t 如通式(II)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(II-2)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法, 该方法包括:



通式(II)的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐经手性拆分制备, 得到通式(II-2)所示的单一构型化合物, 或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐;

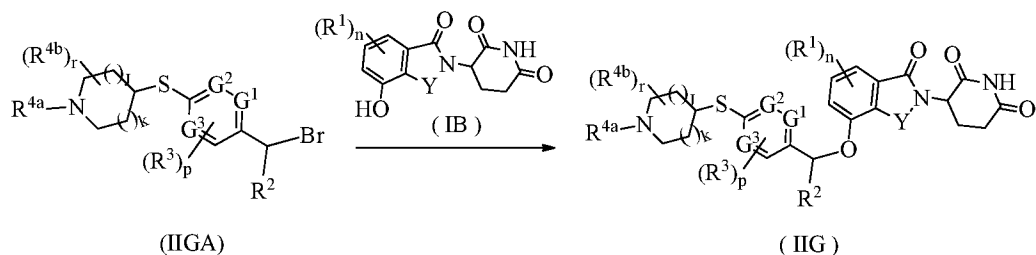
其中:

$R^m$  为  $C_{1-6}$  烷基; 优选为叔丁基;

环 A、环 B、Y、 $R^1$  至  $R^4$ 、n、p 和 t 如通式(II)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(II G)所示的化合物或其互变异构体、内

消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法，该方法包括：

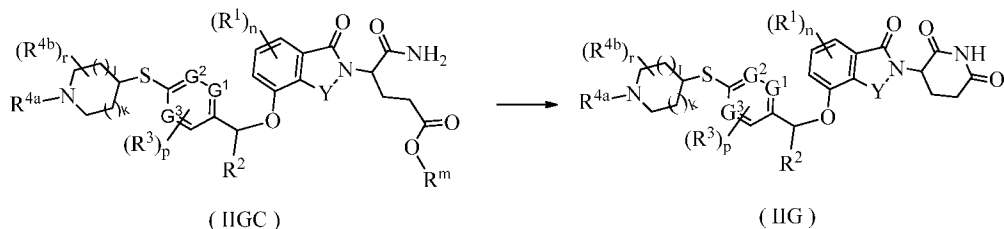


通式(IIGA)的化合物和通式(IB)的化合物发生反应，得到通式(IIG)的化合物，

其中：

$G^1$ 、 $G^2$ 、 $G^3$ 、 $Y$ 、 $R^1$ 至 $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $J$ 、 $k$ 、 $n$ 、 $p$ 和 $r$ 如通式(IIG)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(IIG)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法，该方法包括：



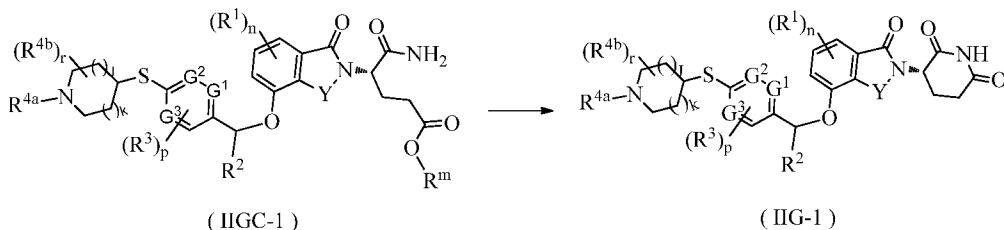
通式(IIGC)的化合物发生分子内关环反应，得到通式(IIG)的化合物，

其中：

$R^m$ 为 $C_{1-6}$ 烷基；优选为叔丁基；

$G^1$ 、 $G^2$ 、 $G^3$ 、 $Y$ 、 $R^1$ 至 $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $J$ 、 $k$ 、 $n$ 、 $p$ 和 $r$ 如通式(IIG)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(IIG-1)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法，该方法包括：



通式(IIGC-1)的化合物发生分子内关环反应，得到通式(IIG-1)的化合物，

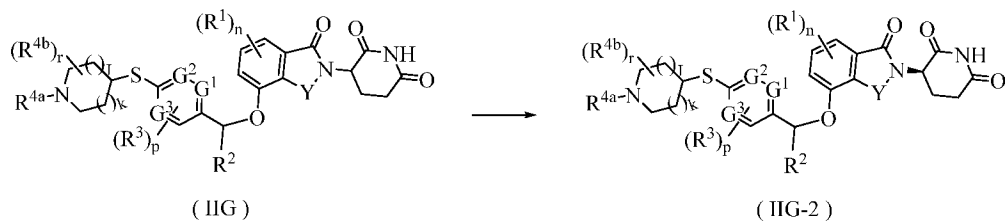
其中：

$R^m$ 为 $C_{1-6}$ 烷基；优选为叔丁基；

$G^1$ 、 $G^2$ 、 $G^3$ 、 $Y$ 、 $R^1$ 至 $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $J$ 、 $k$ 、 $n$ 、 $p$ 和 $r$ 如通式(IIG-1)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(IIG-2)所示的化合物或其互变异构体、

内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法，该方法包括：



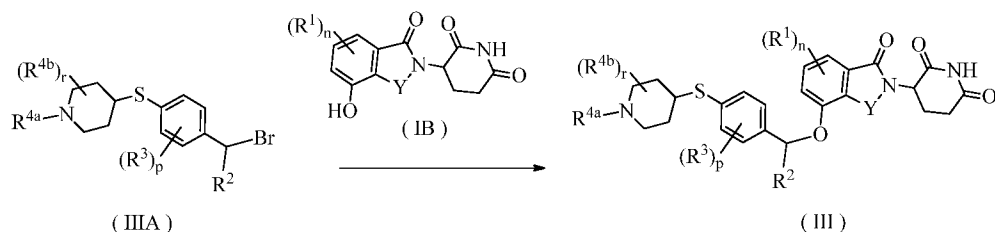
通式(II G)的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐经手性拆分制备，得到通式(II G-2)所示的单一构型化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐；

其中：

$R^m$  为  $C_{1-6}$  烷基；优选为叔丁基；

$G^1$ 、 $G^2$ 、 $G^3$ 、 $Y$ 、 $R^1$  至  $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $J$ 、 $k$ 、 $n$ 、 $p$  和  $r$  如通式(II G)中所定义。

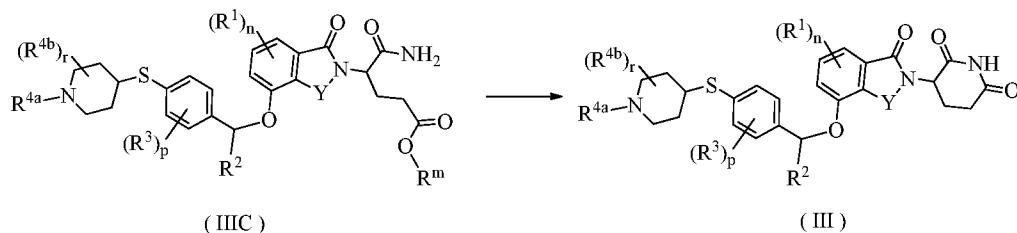
本公开的另一方面涉及一种制备通式(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法，该方法包括：



通式(III A)的化合物和通式(IB)的化合物发生反应，得到通式(III)的化合物，其中：

$Y$ 、 $R^1$  至  $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $n$ 、 $p$  和  $r$  如通式(III)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法，该方法包括：

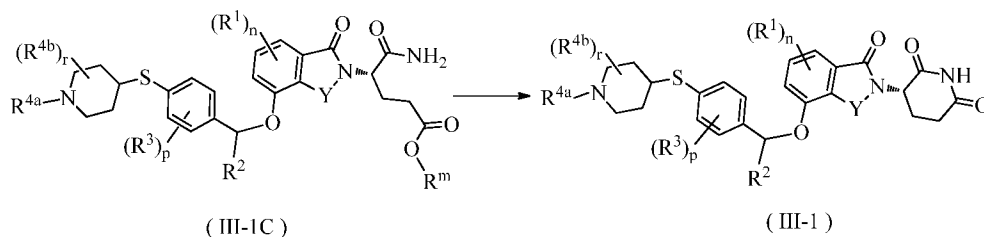


通式(III C)的化合物发生分子内关环反应，得到通式(III)的化合物，其中：

$R^m$  为  $C_{1-6}$  烷基；优选为叔丁基；

$Y$ 、 $R^1$  至  $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $n$ 、 $p$  和  $r$  如通式(III)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(III-1)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法，该方法包括：



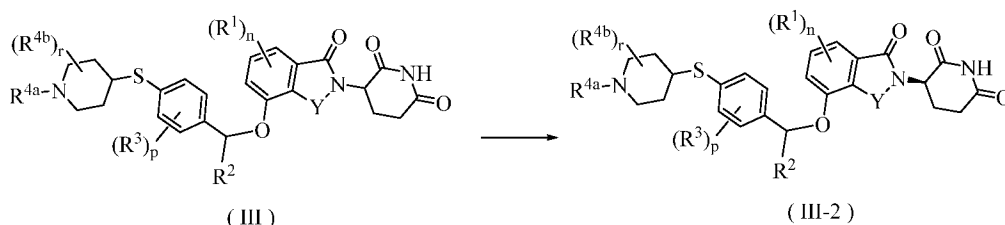
通式(III-1C)的化合物发生分子内关环反应，得到通式(III-1)的化合物，

其中：

$R^m$  为  $C_{1-6}$  烷基；优选为叔丁基；

Y、 $R^1$  至  $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、n、p 和 r 如通式(III-1)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(III-2)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法，该方法包括：



通式(III)的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐经手性拆分制备，得到通式(III-2)所示的单一构型化合物，或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐；

其中：

$R^m$  为  $C_{1-6}$  烷基；优选为叔丁基；

Y、 $R^1$  至  $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、n、p 和 r 如通式(III)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种药物组合物，所述药物组合物含有本公开通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(II-G)、通式(II-G-1)、通式(II-G-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)或表A所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

本公开进一步涉及通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(II-G)、通式(II-G-1)、通式(II-G-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)或表A所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐或者包含其的药物组合

物在制备用于治疗 and/或预防与 CRBN 蛋白相关疾病的药物中的用途。

本公开进一步涉及通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(IIIG)、通式(IIIG-1)、通式(IIIG-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)或表 A 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐或者包含其的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防癌症、与血管生成相关的病症、疼痛、黄斑变性或相关综合征、皮肤病、肺部疾病、石棉相关疾病、寄生虫病、免疫缺陷病、CNS 疾病、CNS 损伤、动脉粥样硬化或相关病症、睡眠障碍或相关病症、感染性疾病、血红蛋白病或相关病症、或 TNF $\alpha$  相关病症的药物中的用途；优选地，在制备用于治疗 and/或预防癌症或 CNS 损伤的药物中的用途。

本公开还涉及一种治疗和/或预防与 CRBN 蛋白相关疾病的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(IIIG)、通式(IIIG-1)、通式(IIIG-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)或表 A 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，或包含其的药物组合物。

本公开还涉及一种治疗和/或预防癌症、与血管生成相关的病症、疼痛、黄斑变性或相关综合征、皮肤病、肺部疾病、石棉相关疾病、寄生虫病、免疫缺陷病、CNS 疾病、CNS 损伤、动脉粥样硬化或相关病症、睡眠障碍或相关病症、感染性疾病、血红蛋白病或相关病症、或 TNF $\alpha$  相关病症的方法，优选为治疗和/或预防癌症或 CNS 损伤的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(IIIG)、通式(IIIG-1)、通式(IIIG-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)或表 A 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，或包含其的药物组合物。

本公开进一步涉及一种通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(IIIG)、通式(IIIG-1)、通式(IIIG-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)或表 A 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐或包含其的药物组合物，其用作药物。

本公开进一步涉及通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(IIIG)、通式(IIIG-1)、通式(IIIG-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)或表 A 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐或包含其的药物组合物，其用于治疗 and/或预防与 CRBN 蛋白相关疾病。

在本公开中所述的与 CRBN 蛋白相关疾病选自癌症、与血管生成相关的病症、

疼痛、黄斑变性或相关综合征、皮肤病、肺部疾病、石棉相关疾病、寄生虫病、免疫缺陷病、CNS 疾病、CNS 损伤、动脉粥样硬化或相关病症、睡眠障碍或相关病症、感染性疾病、血红蛋白病或相关病症、或  $\text{TNF}\alpha$  相关病症；优选癌症或 CNS 损伤。

本公开进一步涉及通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(II-1)、通式(II-2)、通式(IIIG)、通式(IIIG-1)、通式(IIIG-2)、通式(III)、通式(III-1)、通式(III-2)或表 A 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐或包含其的药物组合物，其用于治疗/或预防癌症、与血管生成相关的病症、疼痛、黄斑变性或相关综合征、皮肤病、肺部疾病、石棉相关疾病、寄生虫病、免疫缺陷病、CNS 疾病、CNS 损伤、动脉粥样硬化或相关病症、睡眠障碍或相关病症、感染性疾病、血红蛋白病或相关病症、或  $\text{TNF}\alpha$  相关病症；优选癌症或 CNS 损伤。

在本公开中所述的癌症选自白血病、骨髓瘤、淋巴瘤、黑色素瘤、皮肤癌、肝癌、肾癌、肺癌、鼻咽癌、胃癌、食道癌、结肠直肠癌、胆囊癌、胆管癌、绒毛膜上皮癌、胰腺癌、真性红细胞增多症、儿科肿瘤、宫颈癌、卵巢癌、乳腺癌、膀胱癌、尿路上皮癌、输尿管肿瘤、前列腺癌、精原细胞瘤、睾丸肿瘤、头颈瘤、头颈鳞状细胞癌、子宫内膜癌、甲状腺癌、肉瘤、骨瘤、成神经细胞瘤、神经内分泌瘤、脑瘤、CNS 癌、星形细胞瘤和胶质瘤；优选地，所述肝癌为肝细胞癌；所述结肠直肠癌为结肠癌或直肠癌；所述肉瘤为骨肉瘤或软组织肉瘤；所述胶质瘤为胶质母细胞瘤。所述的白血病优选为慢性淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性髓细胞样白血病(AML)、慢性髓细胞样白血病(CML)和毛细胞性白血病，所述的淋巴瘤优选为小淋巴细胞淋巴瘤、边缘带淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、淋巴浆细胞淋巴瘤、结外边缘区淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤和弥漫性大B细胞淋巴瘤；所述的骨髓瘤优选为多发性骨髓瘤(MM)和骨髓增生异常综合症(MDS)。本公开所述的癌症包括原发或转移性癌症。本公开所述的癌症还包括难治性的或对化疗或放疗具有耐受性。更优选地，所述的多发性骨髓瘤是复发性的、难治性的或抗性的。最优选地，所述的多发性骨髓瘤是来那度胺或泊马度胺难治性的或抗性的。

CNS 疾病的实例包括但不限于 2005 年 6 月 30 日公开的美国公开号 US2005/0143344A1 中所描述的疾病，将其内容以引用方式并入本文。具体实例包括但不限于肌萎缩性侧索硬化症、阿尔茨海默病、帕金森氏病、亨廷顿氏病、多发性硬化和其他神经免疫疾病如抽动-秽语综合征(Tourette syndrome)、妄想、或在很短时间内发生的意识障碍、或失忆症、或当其他中枢神经系统损伤不存在时发生的分散型记忆损伤。

CNS 损伤和相关综合征的实例包括但不限于 2006 年 6 月 8 日公开的美国公开号 US2006/0122228A1 中所描述的疾病，将其内容以引用方式并入本文。具体实例包

包括但不限于CNS损伤/受损和相关综合征包括但不限于原发性脑损伤、继发性脑损伤、创伤性脑损伤、局灶性脑损伤、弥散性轴索损伤、颅脑损伤、脑震荡、脑震荡后综合征、脑挫裂伤、硬膜下血肿、表皮血肿、外伤后癫痫、慢性植物神经状态、完全性SCI、不完全性SCI、急性SCI、亚急性SCI、慢性SCI、中央脊髓综合征、脊髓半切综合征、脊髓前索综合征、脊髓圆锥综合征、马尾综合征、神经源性休克、脊髓休克、意识水平改变、头痛、恶心、呕吐、记忆力减退、眩晕、复视、视力模糊、情绪不稳、睡眠障碍、易怒、无法集中注意力、神经质、行为障碍、认知缺陷和癫痫。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 术语说明

除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 1 至 12 个(例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 和 12 个)

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

术语“亚烷基”指饱和的直链或支链脂肪族烃基，其为母体烷的相同碳原子或两个不同的碳原子上除去两个氢原子所衍生的残基，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 1 至 12 个(例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 和 12 个)碳原子，更优选含有 1 至 6 个碳原子的亚烷基。亚烷基的非限制性实例包括但不限于亚甲基(-CH<sub>2</sub>-)、1,1-亚乙基(-CH(CH<sub>3</sub>)-)、1,2-亚乙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、1,1-亚丙基(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-)、1,2-亚丙基(-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-)、1,3-亚丙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、1,4-亚丁基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)等。亚烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点上被取代，取代基优选独立地任选自烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基和氧代基中的一个或多个取代基。

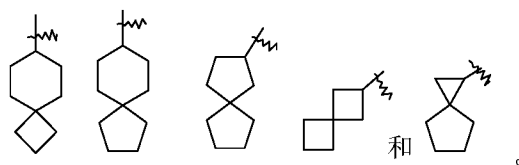
术语“烯基”指分子中含有至少一个碳碳双键的烷基化合物，其中烷基的定义如上所述。烯基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和

杂芳基。

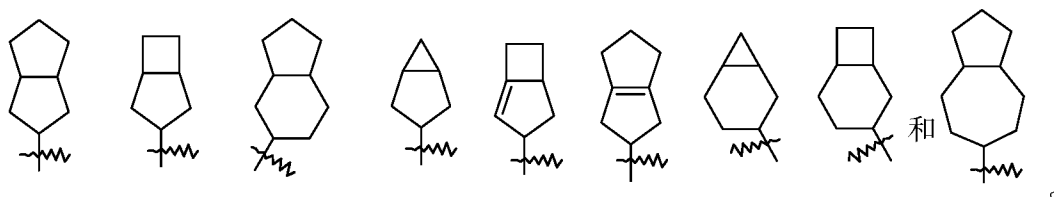
术语“炔基”指分子中含有至少一个碳碳三键的烷基化合物，其中烷基的定义如上所述。炔基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。

术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含3至20个碳原子，优选包含3至12个碳原子(可以是具体的点，也可以是任选两点组成的区间，例如3、4、5、6、7、8、9、10、11和12个环原子、4至11个环原子、6至12个环原子等)，优选包含3至8个碳原子(例如3、4、5、6、7和8个)，更优选包含3至6个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

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

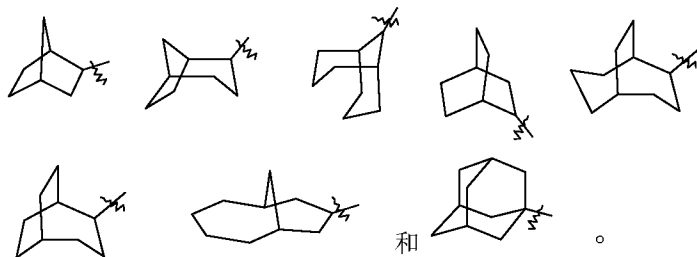


术语“稠环烷基”指5至20元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键。优选为6至14元，更优选为7至10元(例如7、8、9或10元)。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，优选为双环或三环，更优选为3元/4元、3元/5元、3元/6元、4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/4元、5元/5元、5元/6元、6元/3元、6元/4元、6元/5元和6元/6元双环烷基。稠环烷基的非限制性实例包括：



术语“桥环烷基”指5至20元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，其可以含有一个或多个双键。优选为6至14元，更优选为7至10

元（例如 7、8、9 或 10 元）。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更优选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括：



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

性实例包括 等；优选 和 。

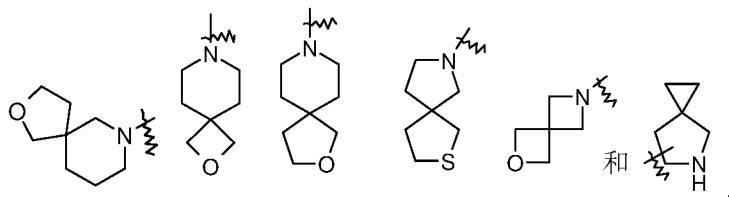
环烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点上被取代，取代基优选独立地任选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)，其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自 D 原子、卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。

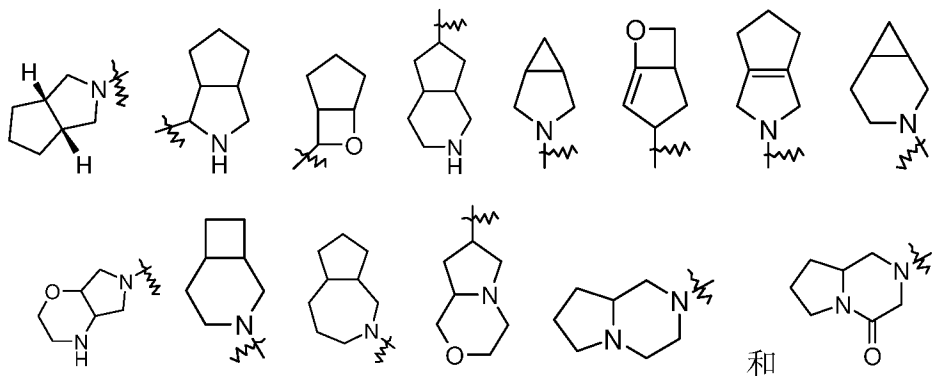
术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状取代基，其包含 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子，所述的硫可任选被氧代（即形成亚砷或砷），但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分，其余环原子为碳。优选包含 3 至 12 个环原子，其中 1~4 个（例如 1、2、3 和 4 个）是杂原子；更优选包含 3 至 8 个环原子（例如 3、4、5、6、7 和 8 个），其中 1-3 个是杂原子（例如 1、2 和 3 个）；更优选包含 3 至 6 个环原子，其中 1-3 个是杂原子；最优选包含 5 或 6 个环原子，其中 1-3 个是杂原子。单环杂环基的非限制性实例包括氧杂环丁基、吡咯烷基、四氢吡喃基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。

术语“螺杂环基”指 5 至 20 元，单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子，所述的硫可任选被氧代（即形成亚砷或砷），其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键。优选

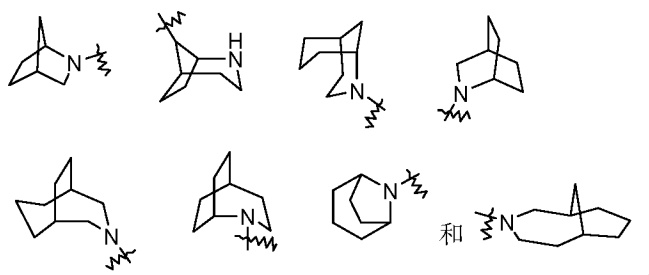
为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元（例如 7、8、9 或 10 元）。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基，优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为 3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实例包括：



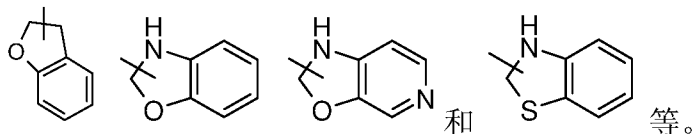
术语“稠杂环基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子，所述的硫可任选被氧代（即形成亚砷或砷），其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元（例如 7、8、9 或 10 元）。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基，优选为双环或三环，更优选为 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 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



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

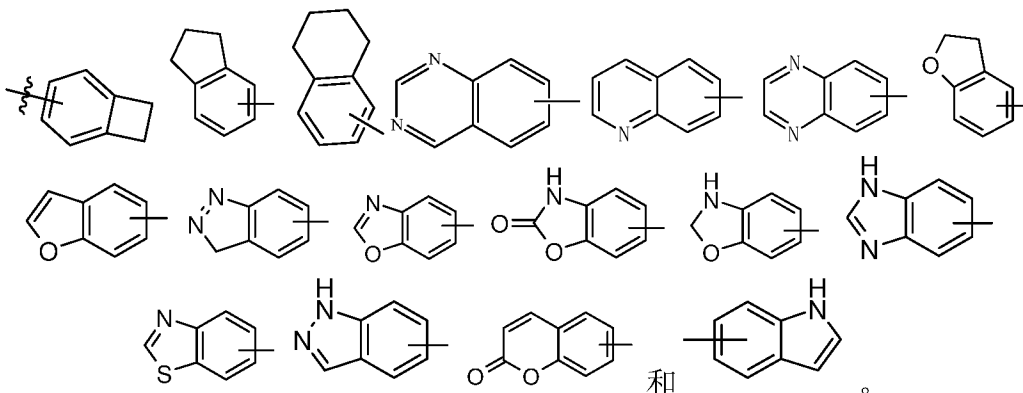


所述杂环基环包括如上所述的杂环基(包括单环、螺杂环、稠杂环和桥杂环)稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为杂环基,其非限制性实例包括:



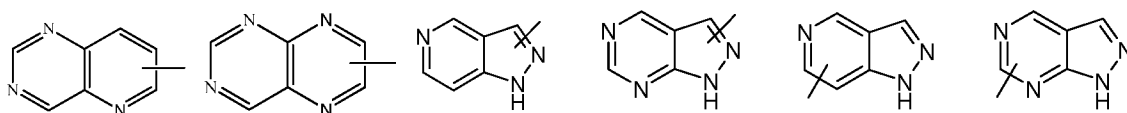
杂环基可以是取代的或非取代的,当被取代时,其可以在任何可使用的连接点上被取代,取代基优选独立地任选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基。

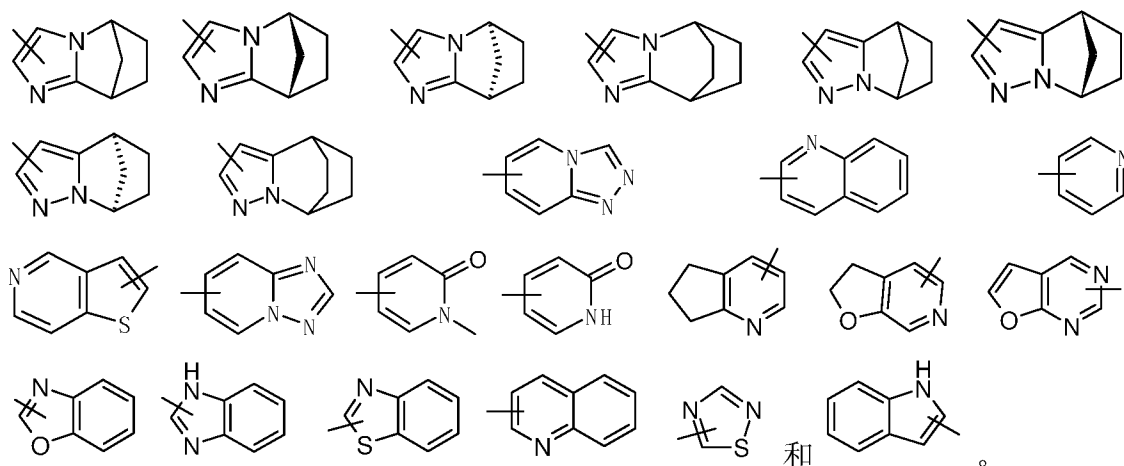
术语“芳基”指具有共轭的 $\pi$ 电子体系的6至14元全碳单环或稠合多环(稠合多环是共享毗邻碳原子对的环)基团,优选为6至10元,例如苯基和萘基。所述芳基环包括如上所述的芳基环稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为芳基环,其非限制性实例包括:



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





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



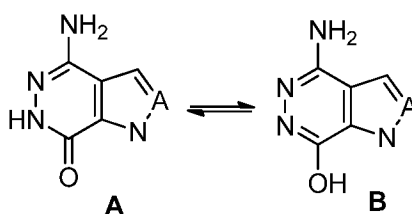


杂芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点上被取代，取代基优选独立地任选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基。

上述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基包括从母体碳原子上除去一个氢原子所衍生的残基，或从母体的相同碳原子或两个不同的碳原子上除去两个氢原子所衍生的残基，即“二价环烷基”、“二价杂环基”、“亚芳基”和“亚杂芳基”。

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

另外，本公开的化合物和中间体还可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含于本公开的范围内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可经由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括经由质子迁移的互变，如酮-烯醇及亚胺-烯胺异构化。内酰胺-内酰亚胺平衡实例是在如下所示的 A 和 B 之间。



本公开中的所有化合物可以被画成 A 型或 B 型。所有的互变异构形式在本公开的范围内。化合物的命名不排除任何互变异构体。

另一方面，本公开化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本公开设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本公开的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的

混合物，均包括在本公开的范围之内。可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本公开某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。

术语“氨基保护基”是为了使分子其它部位进行反应时氨基保持不变，用易于脱去的基团对氨基进行保护。非限制性实施例包含(三甲基硅)乙氧基甲基、四氢吡喃基、叔丁氧羰基、乙酰基、苄基、烯丙基和对甲氧苄基等。这些基团可任选地被选自卤素、烷氧基或硝基中的 1-3 个取代基所取代。所述氨基保护基优选为(三甲基硅)乙氧基甲基和叔丁氧羰基。

术语“羟基保护基”是本领域已知的适当的用于羟基保护的基团，参见文献(“Protective Groups in Organic Synthesis”, 5<sup>th</sup> Ed. T.W. Greene & P.G.M. Wuts)中的羟基保护基团。作为示例，优选地，所述的羟基保护基可以是(C<sub>1-10</sub> 烷基或芳基)<sub>3</sub> 硅烷基，例如：三乙基硅基，三异丙基硅基，叔丁基二甲基硅基，叔丁基二苯基硅基等；可以是 C<sub>1-10</sub> 烷基或取代烷基，优选烷氧基或芳基取代的烷基，更优选 C<sub>1-6</sub> 烷氧基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基或苯基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基，最优选 C<sub>1-4</sub> 烷氧基取代的 C<sub>1-4</sub> 烷基，例如：甲基，叔丁基，烯丙基，苄基，甲氧基甲基(MOM)，乙氧基乙基等；可以是(C<sub>1-10</sub> 烷基或芳香基)酰基，例如：甲酰基，乙酰基，苯甲酰基、对硝基苯甲酰基等；可以是(C<sub>1-6</sub> 烷基或 6 至 10 元芳基)磺酰基；也可以是(C<sub>1-6</sub> 烷氧基或 6 至 10 元芳基氧基)羰基。所述羟基保护基优选为对硝基苯甲酰基。

术语“杂环基烷基”指烷基被一个或多个杂环基取代，其中杂环基和烷基如上所定义。

术语“杂芳基烷基”指烷基被一个或多个杂芳基取代，其中杂芳基和烷基如上所定义。

术语“环烷基氧基”指环烷基-O-，其中环烷基如上所定义。

术语“杂环基氧基”指杂环基-O-，其中杂环基如上所定义。

术语“芳基氧基”指芳基-O-，其中芳基如上所定义。

术语“杂芳基氧基”指杂芳基-O-，其中杂芳基如上所定义。

术语“烷硫基”指烷基-S-，其中烷基如上所定义。

术语“卤代烷基”指烷基被一个或多个卤素取代，其中烷基如上所定义。

术语“卤代烷氧基”指烷氧基被一个或多个卤素取代，其中烷氧基如上所定义。

术语“氘代烷基”指烷基被一个或多个氘原子取代，其中烷基如上所定义。

术语“羟烷基”指烷基被一个或多个羟基取代，其中烷基如上所定义。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

术语“羟基”指-OH。

术语“巯基”指-SH。

术语“氨基”指-NH<sub>2</sub>。

术语“氰基”指-CN。

术语“硝基”指-NO<sub>2</sub>。

术语“氧代基”或“氧代”指“=O”。

术语“羰基”指 C=O。

术语“羧基”指-C(O)OH。

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

本公开的化合物包含其他同位素衍生物。术语“同位素衍生物”指结构不同仅在于存在一种或多种同位素富集原子的化合物。例如，具有本公开的结构，用“氘”或“氚”代替氢，或者用<sup>18</sup>F-氟标记（<sup>18</sup>F 同位素）代替氟，或者用<sup>11</sup>C-、<sup>13</sup>C-或者<sup>14</sup>C-富集的碳（<sup>11</sup>C-、<sup>13</sup>C-或者<sup>14</sup>C-碳标记；<sup>11</sup>C-、<sup>13</sup>C-或者<sup>14</sup>C-同位素）代替碳原子的化合物均处于本公开的范围内。这样的化合物可用作例如生物学测定中的分析工具或探针，或者可以用作疾病的体内诊断成像示踪剂，或者作为药效学、药动学或受体研究的示踪剂。其中氘化形式的化合物为与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替换。本领域技术人员能够参考相关文献合成氘化形式的化合物。在制备氘代形式的化合物时可使用市售的氘代起始物质，或它们可使用常规技术采用氘代试剂合成，氘代试剂包括但不限于氘代硼烷、三氘代硼烷四氢呋喃溶液、氘代氢化锂铝、氘代碘乙烷和氘代碘甲烷等。氘代物通常可以保留与未氘代的化合物相当的活性，并且当氘代在某些特定位点时可以取得更好的代谢稳定性，从而获得某些治疗优势。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生地场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为1~5个，更优选为1~3个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下(通过实验或理论)确定可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体

和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

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

如本文所使用的，除非另有说明，术语“预防”是指在症状发作前使用具有或不具有其他活性化合物的本文所提供的化合物治疗或将其给予至尤其是具有癌症风险和/或其他本文所述病症的患者。术语“预防”包括特定疾病的症状的抑制或减轻。在某些实施方式中，具有疾病家族史的患者尤其可作为预防性方案的候选人。此外，具有症状复发史的患者也是预防的潜在候选人。在这方面，术语“预防”可与术语“预防性治疗”互换使用。

针对药物或药理学活性剂而言，术语“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。有效量的确定因人而异，取决于受体的年龄和一般情况，也取决于具体的活性物质，个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

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

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

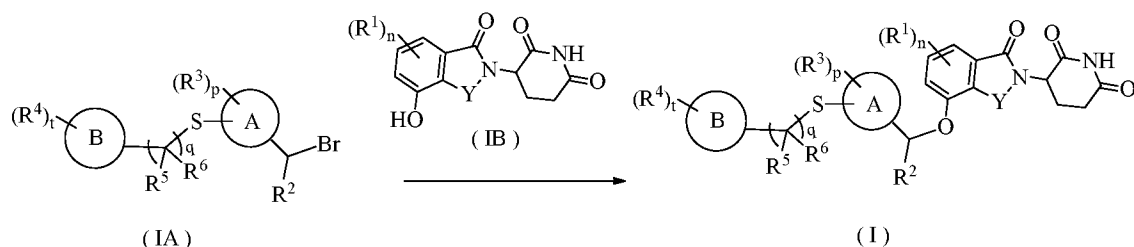
当将术语“约”应用于诸如 pH、浓度、温度等的参数时，表明该参数可以变化 $\pm 10\%$ ，并且有时更优选地在 $\pm 5\%$ 之内。如本领域技术人员将理解的，当参数不是关键的时，通常仅出于说明目的给出数字，而不是限制。

### 本公开化合物的合成方法

为了完成本公开的目的，本公开采用如下技术方案：

#### 方案一

本公开通式(I)所示的化合物、或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：



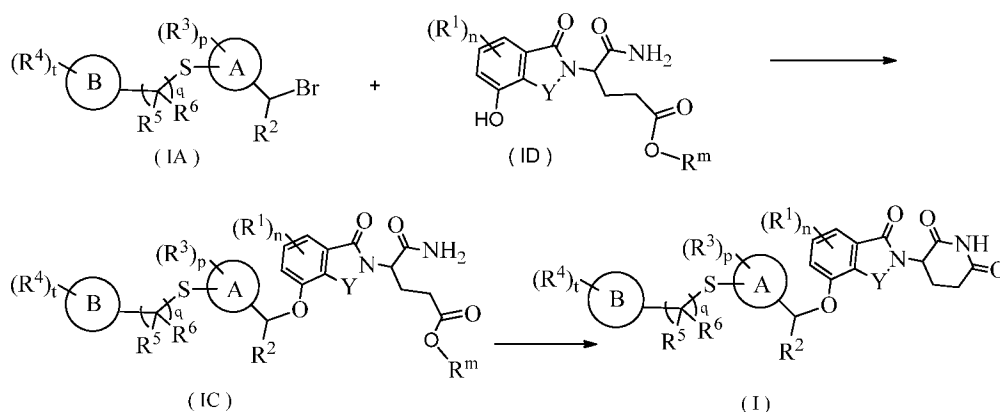
通式(IA)的化合物和通式(IB)的化合物在碱性条件下发生反应,得到通式(I)的化合物,

其中:

环A、环B、Y、R<sup>1</sup>至R<sup>6</sup>、n、p、q和t如通式(I)中所定义。

### 方案二

本公开通式(I)所示的化合物、或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的制备方法,包括以下步骤:



通式(IA)的化合物和通式(ID)的化合物在碱性条件下发生反应,得到通式(IC)的化合物,

通式(IC)的化合物在酸性条件下发生分子内关环反应,得到通式(I)的化合物,

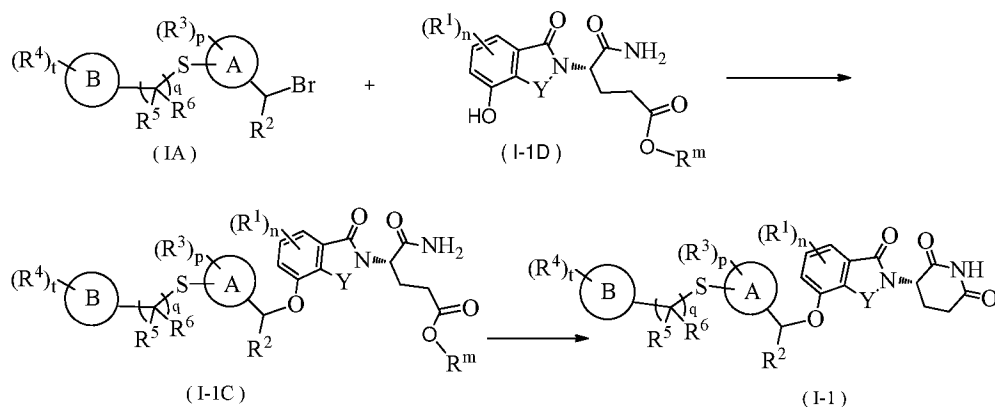
其中:

R<sup>m</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基;优选为叔丁基;

环A、环B、Y、R<sup>1</sup>至R<sup>6</sup>、n、p、q和t如通式(I)中所定义。

### 方案三

本公开通式(I-1)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的制备方法,包括以下步骤:



通式(IA)的化合物和通式(I-1D)的化合物在碱性条件下发生反应,得到通式(I-1C)的化合物,

通式(I-1C)的化合物在酸性条件下发生分子内关环反应,得到通式(I-1)的化合物,

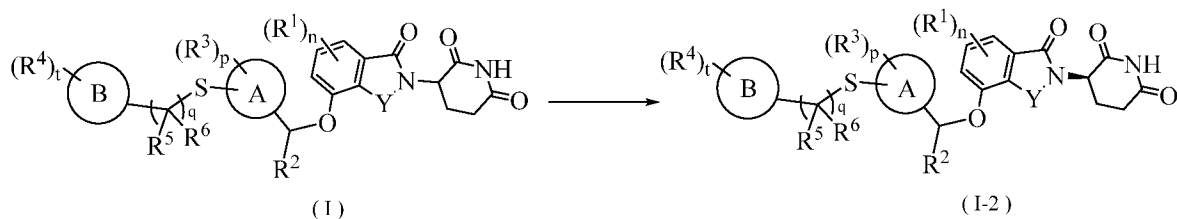
其中:

$R^m$ 为 $C_{1-6}$ 烷基;优选为叔丁基;

环A、环B、Y、 $R^1$ 至 $R^6$ 、n、p、q和t如通式(I-1)中所定义。

#### 方案四

本公开通式(I-2)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的制备方法,包括以下步骤:



通式(I)的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐经手性拆分制备,得到通式(I-2)所示的单一构型化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐;

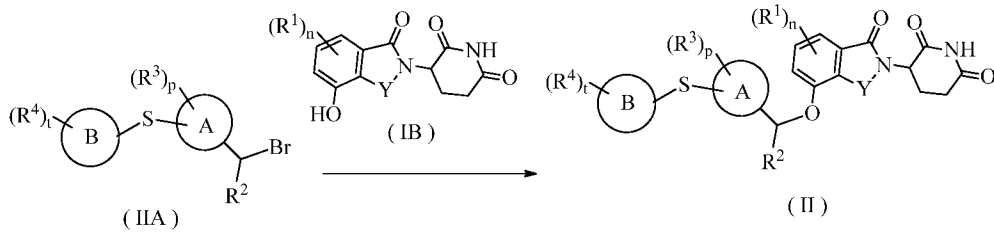
其中:

$R^m$ 为 $C_{1-6}$ 烷基;优选为叔丁基;

环A、环B、Y、 $R^1$ 至 $R^6$ 、n、p、q和t如通式(I)中所定义。

#### 方案五

本公开通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的制备方法,包括以下步骤:



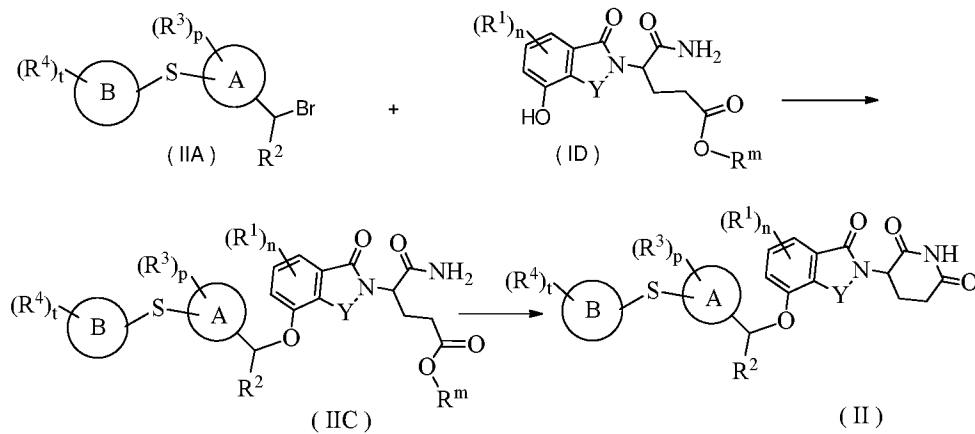
通式(IIA)的化合物和通式(IB)的化合物在碱性条件下发生反应，得到通式(II)的化合物，

其中：

环A、环B、Y、R<sup>1</sup>至R<sup>4</sup>、n、p和t如通式(II)中所定义。

方案六

本公开通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：



通式(IIA)的化合物和通式(ID)的化合物在碱性条件下发生反应，得到通式(IIC)的化合物，

通式(IIC)的化合物在酸性条件下发生分子内关环反应，得到通式(II)的化合物，

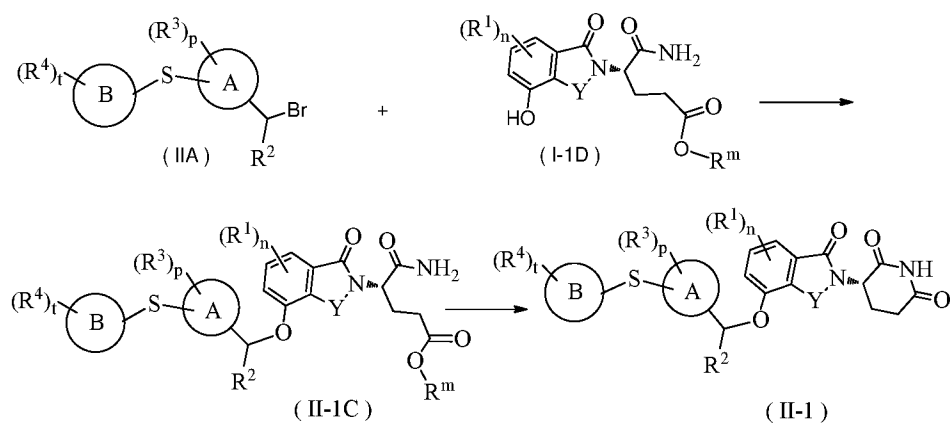
其中：

R<sup>m</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基；优选为叔丁基；

环A、环B、Y、R<sup>1</sup>至R<sup>4</sup>、n、p和t如通式(II)中所定义。

方案七

本公开通式(II-1)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：



通式(IIA)的化合物和通式(I-1D)的化合物在碱性条件下发生反应,得到通式(II-1C)的化合物,

通式(II-1C)的化合物在酸性条件下发生分子内关环反应,得到通式(II-1)的化合物,

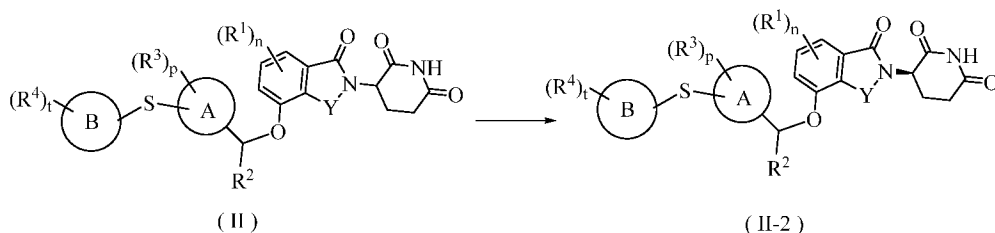
其中:

R<sup>m</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基;优选为叔丁基;

环A、环B、Y、R<sup>1</sup>至R<sup>4</sup>、n、p和t如通式(II-1)中所定义。

#### 方案八

本公开通式(II-2)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的制备方法,包括以下步骤:



通式(II)的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐经手性拆分制备,得到通式(II-2)所示的单一构型化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐;

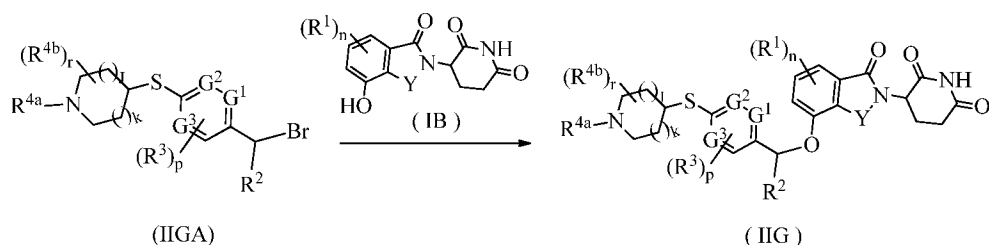
其中:

R<sup>m</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基;优选为叔丁基;

环A、环B、Y、R<sup>1</sup>至R<sup>4</sup>、n、p和t如通式(II)中所定义。

#### 方案九

本公开通式(IIIG)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的制备方法,包括以下步骤:



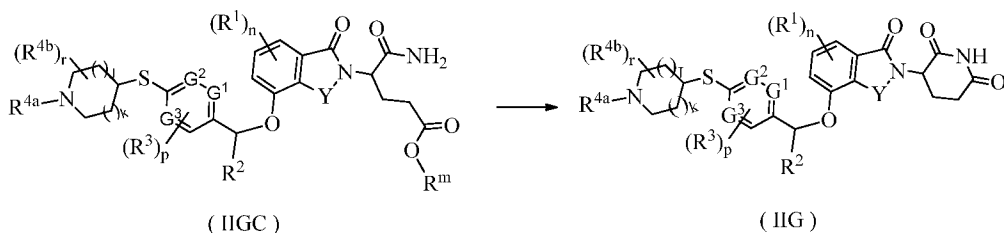
通式(IIGA)的化合物和通式(IB)的化合物在碱性条件下发生反应,得到通式(IIG)的化合物,

其中:

$G^1$ 、 $G^2$ 、 $G^3$ 、Y、 $R^1$ 至 $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、J、k、n、p和r如通式(IIG)中所定义。

#### 方案十

本公开通式(IIG)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的制备方法,包括以下步骤:



通式(IIGC)的化合物在酸性条件下发生分子内关环反应,得到通式(IIG)的化合物,

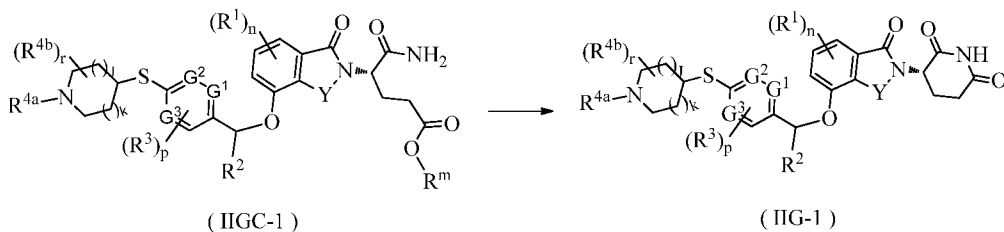
其中:

$R^m$ 为 $C_{1-6}$ 烷基;优选为叔丁基;

$G^1$ 、 $G^2$ 、 $G^3$ 、Y、 $R^1$ 至 $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、J、k、n、p和r如通式(IIG)中所定义。

#### 方案十一

本公开通式(IIG-1)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的制备方法,该包括以下步骤:



通式(IIGC-1)的化合物在酸性条件下发生分子内关环反应,得到通式(IIG-1)的化合物,

其中:

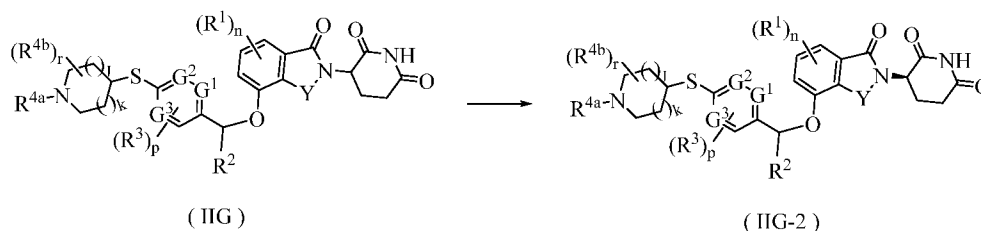
$R^m$ 为 $C_{1-6}$ 烷基;优选为叔丁基;

$G^1$ 、 $G^2$ 、 $G^3$ 、Y、 $R^1$ 至 $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、J、k、n、p和r如通式(IIG-1)中所定

义。

### 方案十二

本公开通式( IIG-2 )所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的制备方法, 包括以下步骤:



通式(IIG)的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐经手性拆分制备, 得到通式(IIG-2)所示的单一构型化合物, 或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐;

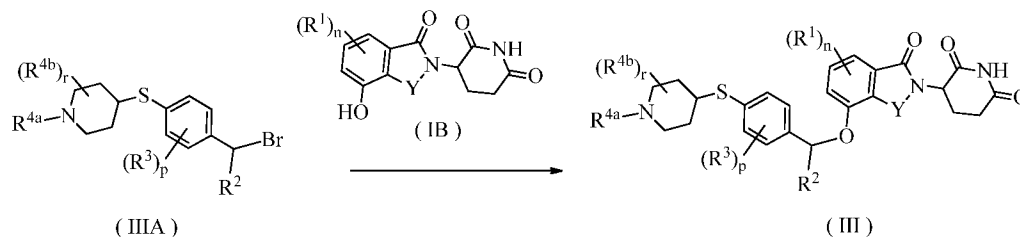
其中:

$R^m$  为  $C_{1-6}$  烷基; 优选为叔丁基;

$G^1$ 、 $G^2$ 、 $G^3$ 、 $Y$ 、 $R^1$  至  $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $J$ 、 $k$ 、 $n$ 、 $p$  和  $r$  如通式( IIG)中所定义。

### 方案十三

本公开通式(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的制备方法, 包括以下步骤:



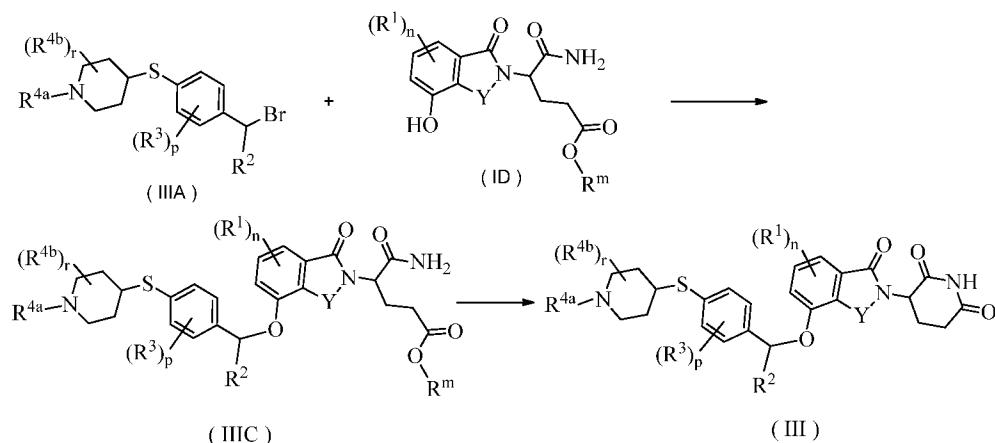
通式( IIIA )的化合物和通式( IB )的化合物在碱性条件下发生反应, 得到通式( III )的化合物,

其中:

$Y$ 、 $R^1$  至  $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $n$ 、 $p$  和  $r$  如通式( III )中所定义。

### 方案十四

本公开通式( III )所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的制备方法, 包括以下步骤:



通式( IIIA )的化合物和通式( ID )的化合物在碱性条件下发生反应, 得到通式( III C )的化合物,

通式( III C )的化合物在酸性条件下发生分子内关环反应, 得到通式( III )的化合物,

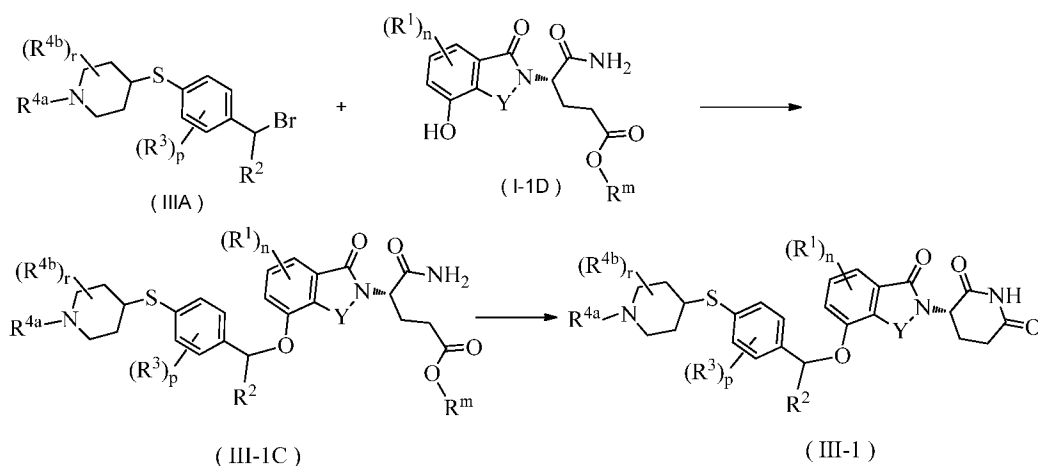
其中:

$R^m$  为  $C_{1-6}$  烷基; 优选为叔丁基;

Y、 $R^1$  至  $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、n、p 和 r 如通式( III )中所定义。

#### 方案十五

本公开通式( III-1 )所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的制备方法, 包括以下步骤:



通式( IIIA )的化合物和通式( I-1D )的化合物在碱性条件下发生反应, 得到通式( III-1C )的化合物,

通式( III-1C )的化合物在酸性条件下发生分子内关环反应, 得到通式( III-1 )的化合物,

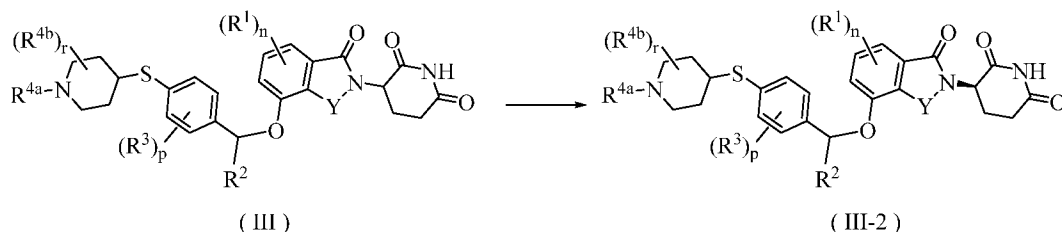
其中:

$R^m$  为  $C_{1-6}$  烷基; 优选为叔丁基;

Y、 $R^1$  至  $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、n、p 和 r 如通式( III-1 )中所定义。

## 方案十六

本公开通式(III-2)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的制备方法,包括以下步骤:



通式(III)的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐经手性拆分制备,得到通式(III-2)所示的单一构型化合物,或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐;

其中:

$R^m$ 为 $C_{1-6}$ 烷基;优选为叔丁基;

Y、 $R^1$ 至 $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、n、p和r如通式(III)中所定义。

以上合成方案中提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类,所述的有机碱类包括但不限于:三乙胺、*N,N*-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、醋酸钠、醋酸钾、叔丁醇钠或叔丁醇钾,所述的无机碱类包括但不限于:氢氧化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化锂一水合物、氢氧化锂和氢氧化钾;优选碳酸钾。

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

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

## 附图说明

图1:实施例6化合物和对照例CC-92480对NCI-H929移植瘤在CB-17 SCID小鼠体内的疗效数据。

图2:实施例6化合物和对照例CC-92480对CB-17 SCID小鼠体重的影响。

## 具体实施方式

以下结合实施例用于进一步描述本公开,但这些实施例并非限制着本公开的范围。

## 实施例

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

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

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

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

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

手性制备使用 Shimadzu LC-20AP 制备型色谱仪。

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

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

硅胶柱色谱法一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

激酶平均抑制率及  $IC_{50}$  值的测定用 NovoStar 酶标仪(德国 BMG 公司)。

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

实施例中无特殊说明, 反应能够均在氩气氛或氮气气氛下进行。

氩气氛或氮气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

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

氢化反应通常抽真空, 充入氢气, 反复操作 3 次。

微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

实施例中无特殊说明, 溶液是指水溶液。

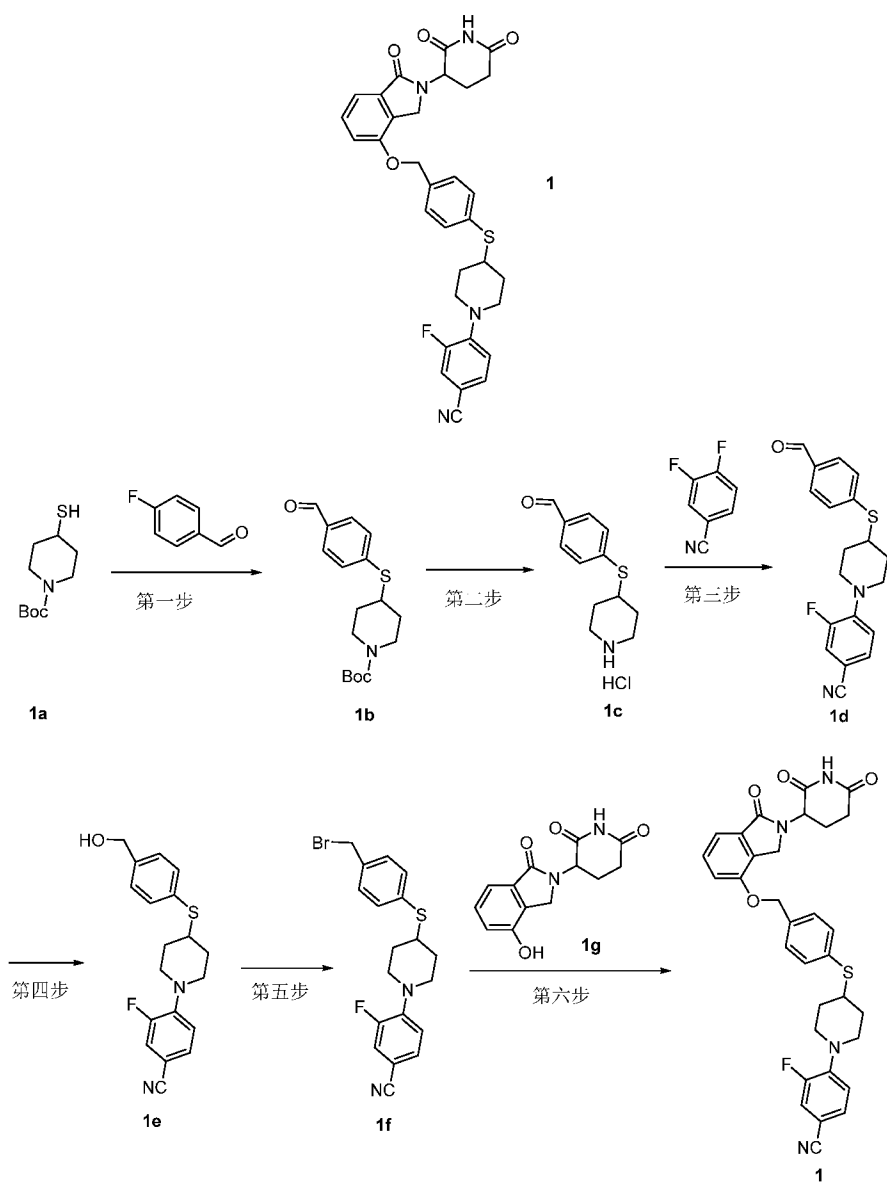
实施例中无特殊说明, 反应的温度为室温, 为  $20^{\circ}C \sim 30^{\circ}C$ 。

实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC), 反应所使用的展开剂, 纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括: A: 二氯

甲烷/甲醇体系；B：正己烷/乙酸乙酯体系。溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

### 实施例 1

#### 4-(4-((4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 **1**



#### 第一步

##### 4-((4-甲酰基苯基)硫基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **1b**

将4-硫基哌啶-1-羧酸叔丁酯 **1a** (2.05 g, 9.44 mmol, 毕得医药)、4-氟苯甲醛(1.17 g, 9.44 mmol)和碳酸钾(2.86 g, 20.71 mmol)加入到 *N,N*-二甲基甲酰胺(40 mL)中。将反应液加热升温至 120℃ 反应过夜。反应完毕后，反应液用水(200 mL)稀释，然后用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液(100 mL)洗涤，有

机相无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **1b** (2.66 g, 产率: 88%)。

MS m/z (ESI): 266.1 [M-55]。

#### 第二步

##### 4-(哌啶-4-基硫基)苯甲醛 盐酸盐 **1c**

将化合物 **1b** (2.66 g, 8.28 mmol)溶于 4 M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(20 mL), 搅拌反应约 3 小时。反应液过滤, 滤饼用乙酸乙酯淋洗(3 mL×3), 自然晾干, 得到标题化合物 **1c**, 粗产品直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 221.8 [M+1]。

#### 第三步

##### 3-氟-4-(4-((4-甲酰基苯基)硫基)哌啶-1-基)苯甲腈 **1d**

将化合物 **1c** (1.89 g, 7.33 mmol)、3,4-二氟苯甲腈(1.07 g, 7.70 mmol, 毕得医药)和碳酸钾(4.05 g, 29.33 mmol)加入到 *N,N*-二甲基乙酰胺(15 mL)中, 将反应液加热至 120°C 反应过夜。反应液加水(50 mL), 用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(50 mL×3)洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到的残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **1d** (2.2 g, 产率: 93%)。

MS m/z (ESI): 341.0 [M+1]。

#### 第四步

##### 3-氟-4-(4-((4-(羟甲基)苯基)硫基)哌啶-1-基)苯甲腈 **1e**

冰浴下将化合物 **1d** (150 mg, 0.44 mmol)加入到甲醇(8 mL)中, 加入硼氢化钾(29 mg, 0.53 mmol), 在冰浴下反应 2 小时。反应液加水(20 mL)稀释, 然后用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠水溶液洗涤(30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **1e** (150 mg, 产率: 99%)。

MS m/z (ESI): 343.1 [M+1]。

#### 第五步

##### 4-(4-((4-(溴甲基)苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 **1f**

冰浴下, 将化合物 **1e** (150 mg, 0.43 mmol)加入到二氯甲烷(8 mL)中, 依次加入三苯基膦(150 mg, 0.57 mmol)和四溴化碳(189 mg, 0.57 mmol), 冰浴下反应 20 分钟, 升至室温反应 2 小时。反应液浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **1f** (120 mg, 产率: 68%)。

MS m/z (ESI): 405.0 [M+1]; 407.0 [M+3]。

#### 第六步

4-(4-((4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 **1**

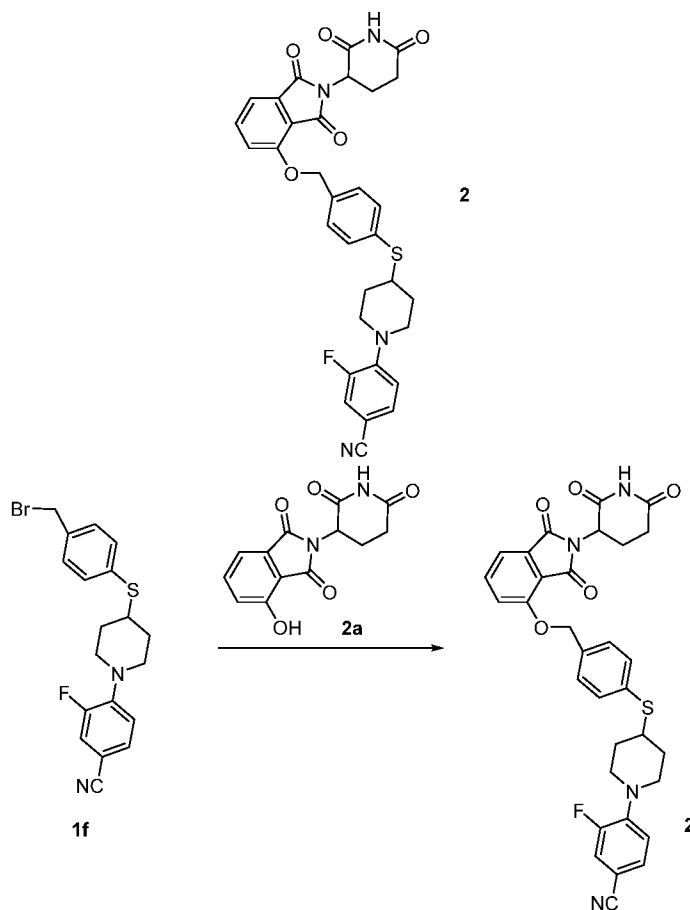
将 3-(4-羟基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 **1g** (25 mg, 0.096 mmol, 江苏艾康生物医药研发有限公司)、无水碳酸钾(27 mg, 0.096 mmol)加入到 *N,N*-二甲基乙酰胺(3 mL)中, 加入化合物 **1f** (38 mg, 0.093 mmol), 反应 16 小时。反应液过滤后经高效液相制备(Waters 2767-SQ Detecor2, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 55%-70%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **1** (16 mg, 产率 28%)。

MS *m/z* (ESI): 585.1 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 10.99 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.52-7.43 (m, 5H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.13 (t, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.12 (dd, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.27 (d, 1H), 3.58-3.42 (m, 3H), 3.05-2.83 (m, 3H), 2.63-2.52 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.06-1.93 (m, 3H), 1.68-1.55 (m, 2H)。

### 实施例 2

4-(4-((4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 **2**



将 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-羟基异吲哚啉-1,3-二酮 **2a** (30 mg, 0.113 mmol, 毕得医药)、无水碳酸钾(21 mg, 0.152 mmol)加入到 *N,N*-二甲基乙酰胺(3 mL)中, 加入化合物 **1f** (30 mg, 0.074 mmol), 反应 16 小时, 反应液过滤后经高效液相制备(Waters 2767-SQ Detecor2, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈

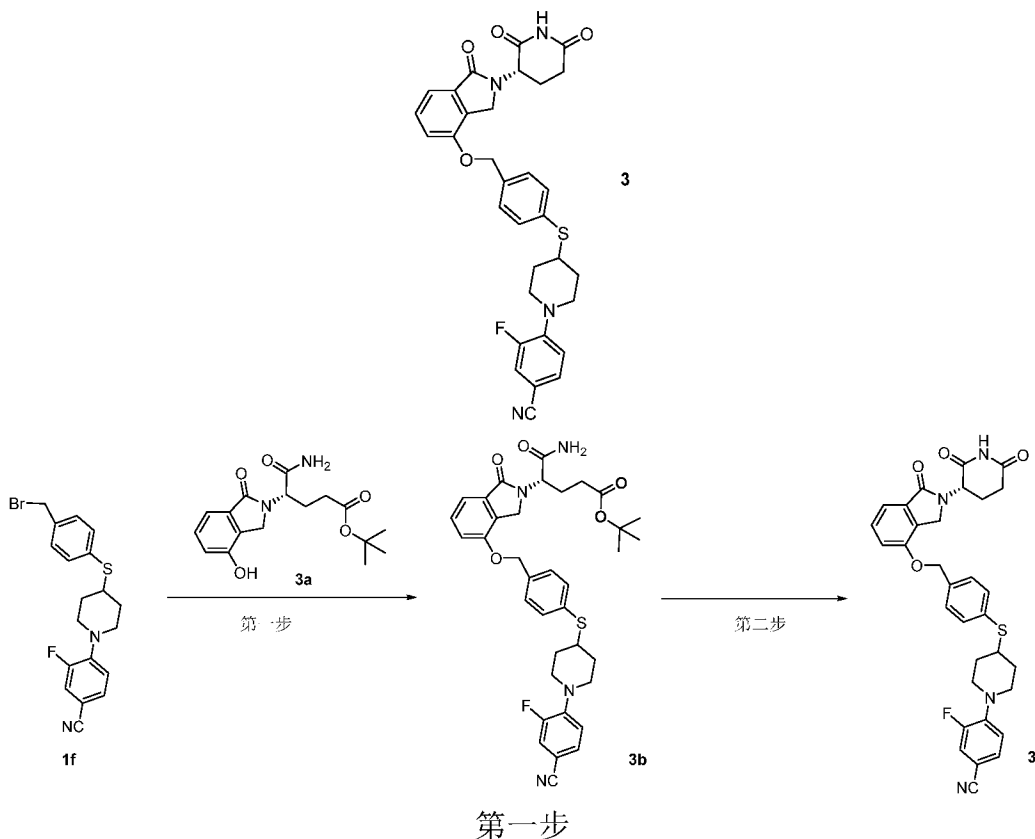
的梯度：55%-75%，流速：30 mL/min)得到标题化合物 **2** (30 mg，产率 68%)。

MS m/z (ESI): 599.1 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 11.13 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.53-7.45 (m, 5H), 7.13 (t, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.10 (dd, 1H), 3.60-3.44 (m, 3H), 3.06-2.82 (m, 3H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.54-2.45 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 3H), 1.68-1.54 (m, 2H)。

### 实施例 3

(*S*)-4-(4-((4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 **3**



(*S*)-5-氨基-4-(4-((4-((1-(4-氰基-2-氟苯基)哌啶-4-基)硫基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯 **3b**

将(*S*)-5-氨基-4-(4-羟基-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯 **3a** (318 mg, 0.951 mmol，采用公知的方法“*Journal of Medicinal Chemistry*, 2020, 63 (13), 6648-6676”制备而得)和无水碳酸钾(239 mg, 1.729 mmol)加入到 *N,N*-二甲基乙酰胺(8 mL)中，加入化合物 **1f** (350 mg, 0.863 mmol)，反应 16 小时。将反应液倒入冰水(20 mL)中，然后用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液(20 mL×2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残余物用柱层析色谱法用洗脱剂体系 B 纯化，得到标题化合物 **3b** (500 mg，产率：88%)。

MS m/z (ESI): 659.2 [M+1]。

## 第二步

(S)-4-(4-((4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 **3**

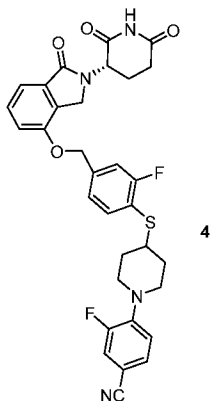
将化合物 **3b** (500 mg, 0.758 mmol) 加入到乙腈(30 mL)中, 加入对甲苯磺酸一水合物(187 mg, 0.983 mmol), 85°C 搅拌 10 小时。反应液减压除去溶剂, 加水(20 mL), 然后用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 合并有机相, 依次用饱和碳酸氢钠溶液(20 mL), 饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得残余物经高效液相制备(Waters 2767-SQ Detecor2, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 45%-60%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **3** (30 mg, 产率: 7%, ee: 99.6%)。手性 HPLC 分析: 保留时间 31.81 分钟, 手性纯度: 99.6% (色谱柱: Chiralpak IE 150\*4.6mm, 5 $\mu$ m; 柱温: 35°C, 流速: 1.0 mL/min, 流动相: 正己烷/乙醇/二乙胺 =20/80/0.08(v/v/v))。

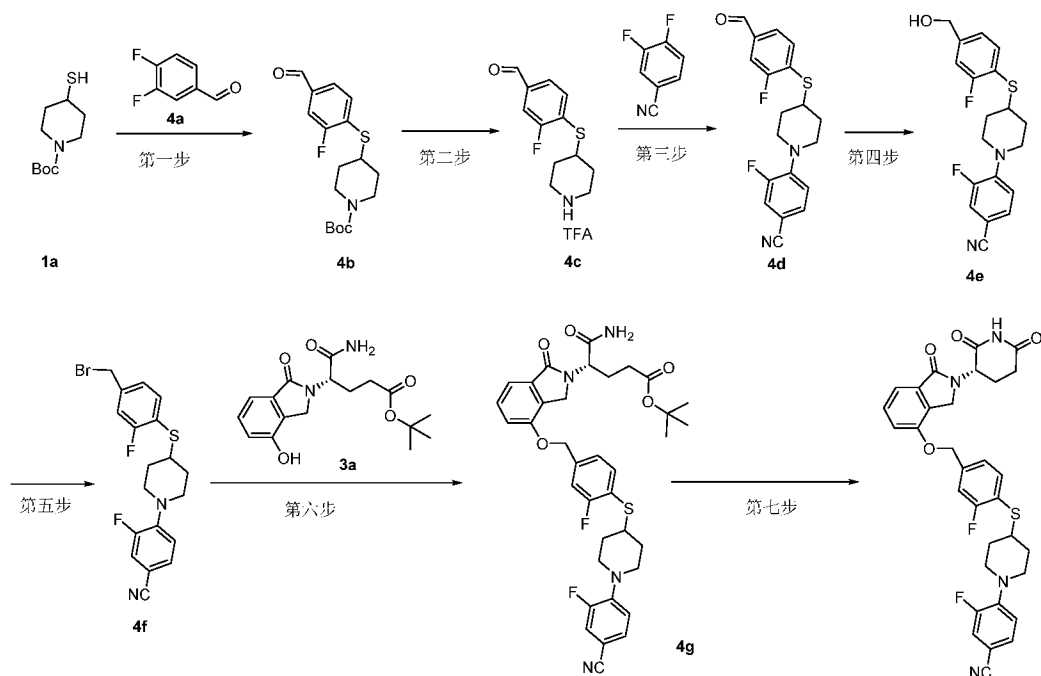
MS m/z (ESI): 585.2 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 10.98 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.52-7.43 (m, 5H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.13 (t, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.12 (dd, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.27 (d, 1H), 3.58-3.42 (m, 3H), 3.05-2.84 (m, 3H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.06-1.93 (m, 3H), 1.68-1.55 (m, 2H)。

## 实施例 4

(S)-4-(4-((4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-2-氟苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 **4**





### 第一步

#### 4-((2-氟-4-甲酰基苯基)硫基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **4b**

将化合物 **1a** (600 mg, 2.76 mmol)、3,4-二氟苯甲醛 **4a** (470 mg, 3.3 mmol)和碳酸钾(954 mg, 6.90 mmol)加入到 *N,N*-二甲基甲酰胺(12 mL)中。将反应液加热升温至 80℃ 反应 2 小时。反应液用水(200 mL)稀释,然后用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液(100 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **4b** (920 mg, 产率: 98%)。

MS m/z (ESI): 283.9 [M-55]。

### 第二步

#### 3-氟-4-(哌啶-4-基硫基)苯甲醛 三氟乙酸盐 **4c**

将化合物 **4b** (920 mg, 2.71 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL),在冰浴下,缓慢加入三氟乙酸(2 mL),反应 1 小时。反应液浓缩,干燥,得到标题化合物 **4c**,粗产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 239.9 [M+1]。

### 第三步

#### 3-氟-4-(4-((2-氟-4-甲酰基苯基)硫基)哌啶-1-基)苯甲腈 **4d**

将化合物 **4c** (960 mg, 2.72 mmol)、3,4-二氟苯甲腈(756 mg, 5.43 mmol, 毕得医药)和碳酸钾(1.50 g, 10.86 mmol)加入到 *N,N*-二甲基甲酰胺(12 mL)中,将反应液加热至 80℃ 反应过夜。反应液加水(50 mL),用乙酸乙酯萃取(30 mL×3),合并有机相,用饱和氯化钠溶液(50 mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,得到的残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **4d** (890 mg, 产率: 91%)。

MS m/z (ESI): 358.9 [M+1]。

#### 第四步

3-氟-4-(4-((2-氟-4-(羟甲基)苯基)硫基)哌啶-1-基)苯甲腈 **4e**

冰浴下, 将化合物 **4d** (260 mg, 0.725 mmol) 加入到甲醇(8 mL)中, 加入硼氢化钠(55 mg, 1.45 mmol), 反应在冰浴下搅拌 1 小时。反应液用饱和氯化铵溶液(10 mL)淬灭, 然后用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **4e** (250 mg, 产率: 96%)。

MS m/z (ESI): 360.9 [M+1]。

#### 第五步

4-(4-((4-(溴甲基)-2-氟苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 **4f**

将化合物 **4e** (250 mg, 0.694 mmol) 加入到二氯甲烷(5 mL)中, 依次加入三苯基膦(237 mg, 0.901 mmol)和四溴化碳(299 mg, 0.901 mmol), 反应 1 小时。反应液浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **4f** (130 mg, 产率: 44%)。

MS m/z (ESI): 423.0 [M+1]; 425.0 [M+3]。

#### 第六步

(S)-5-氨基-4-(4-((4-((1-(4-氰基-2-氟苯基)哌啶-4-基)硫基)-3-氟苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯 **4g**

将化合物 **3a** (56 mg, 0.169 mmol) 和无水碳酸钾(42 mg, 0.307 mmol) 加入到 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL)中, 加入化合物 **4f** (65 mg, 0.153 mmol), 反应 1 小时。将反应液倒入冰水(20 mL)中, 然后用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(20 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法用洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **4g** (95 mg, 产率: 91%)。

MS m/z (ESI): 677.0 [M+1]。

#### 第七步

(S)-4-(4-((4-(((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-2-氟苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 **4**

将化合物 **4g** (50 mg, 0.074 mmol) 加入到乙腈(6 mL)中, 室温加入苯磺酸(17 mg, 0.096 mmol), 80°C 反应 12 小时。反应液减压除去溶剂, 所得残余物经高效液相制备(Waters 2767-SQ Detecor2, 洗脱体系: 千分之一体积的三氟乙酸的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 50%-67%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **4** (13 mg, 产率: 29%)。

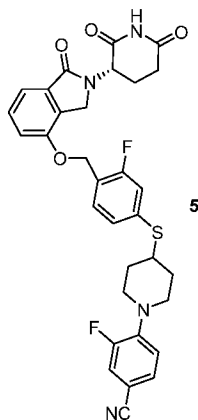
MS m/z (ESI): 603.2 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.99 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.62-7.53 (m, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.39-7.27 (m, 3H), 7.13 (t, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.13 (dd, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 3.53-3.48 (m, 3H), 3.01-2.88 (m, 3H), 2.65-2.56 (m, 1H),

2.46-2.41 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 3H), 1.67-1.57 (m, 2H)。

### 实施例 5

(S)-4-(4-((4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-3-氟苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 **5**



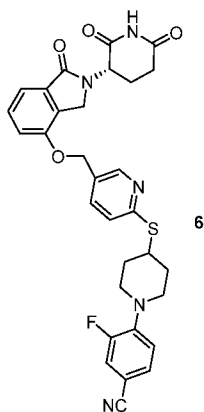
采用实施例 4 中化合物 **4** 的合成路线，其中将原料化合物 3,4-二氟苯甲醛替换为原料化合物 2,4-二氟苯甲醛，制得标题化合物 **5** (90 mg)。

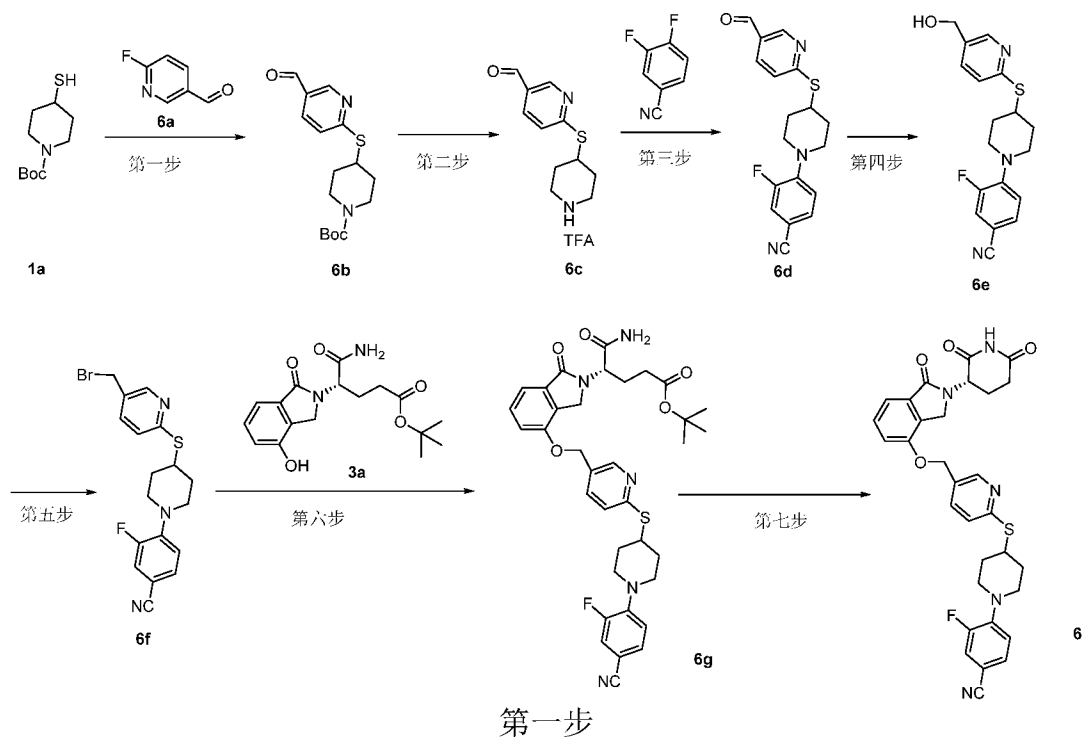
MS  $m/z$  (ESI): 603.1 [M+1]。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.98 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.60-7.48 (m, 3H), 7.42-7.31 (m, 3H), 7.27 (dd, 1H), 7.14 (t, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.11 (dd, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.56-3.49 (m, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.46-2.41 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 3H), 1.70-1.59 (m, 2H)。

### 实施例 6

(S)-4-(4-((5-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 **6**





#### 4-((5-甲酰基吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **6b**

将化合物 **1a** (700 mg, 3.22 mmol)、6-氟吡啶-3-甲醛 **6a** (443 mg, 3.54 mmol) 和碳酸钾(1.11 g, 8.05 mmol)加入到 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)中。将反应液加热升温至 80℃ 反应 1 小时。反应液用水(30 mL)稀释,然后用乙酸乙酯(40 mL×3)萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液(100 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **6b** (1.0 g, 产率: 96%)。

MS *m/z* (ESI): 267.1 [M-55]。

#### 第二步

#### 6-(哌啶-4-基硫基)烟醛 三氟乙酸盐 **6c**

将化合物 **6b** (950 mg, 2.95 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL),在冰浴下,缓慢加入三氟乙酸(2 mL),反应 1 小时。反应液浓缩,干燥,得到标题化合物 **6c**,粗产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS *m/z* (ESI): 223.1 [M+1]。

#### 第三步

#### 3-氟-4-(4-(((5-甲酰基吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)苯甲腈 **6d**

将化合物 **6c** (760 mg, 2.94 mmol)、3,4-二氟苯甲腈(817 mg, 5.87 mmol)和碳酸钾(1.22 g, 8.81 mmol)加入到 *N,N*-二甲基甲酰胺(15 mL)中,将反应液加热至 80℃ 反应过夜。反应液加水(50 mL),用乙酸乙酯萃取(50 mL×3),合并有机相,用饱和氯化钠溶液(50 mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得到的残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **6d** (850 mg, 产率: 84%)。

MS *m/z* (ESI): 342.1 [M+1]。

## 第四步

3-氟-4-(4-((5-(羟甲基)吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)苯甲腈 **6e**

冰浴下, 将化合物 **6d** (600 mg, 1.76 mmol) 加入到甲醇(10 mL)中, 缓慢加入硼氢化钠(133 mg, 3.51 mmol), 反应 1 小时。反应液用水(10 mL)淬灭, 然后用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **6e** (580 mg, 产率: 96%)。

MS m/z (ESI): 344.1 [M+1]。

## 第五步

4-(4-((5-(溴甲基)吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 **6f**

将化合物 **6e** (200 mg, 0.582 mmol) 加入到二氯甲烷(6 mL)中, 依次加入三苯基膦(199 mg, 0.757 mmol)和四溴化碳(251 mg, 0.757 mmol), 反应 2 小时。反应液浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **6f** (190 mg, 产率: 80%)。

MS m/z (ESI): 406.0 [M+1]; 408.0 [M+3]。

## 第六步

(S)-5-氨基-4-(4-(((6-((1-(4-氰基-2-氟苯基)哌啶-4-基)硫基)吡啶-3-基)甲氧基)-1-氧代异吡啶啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯 **6g**

将化合物 **3a** (82 mg, 0.246 mmol)、无水碳酸钾(65 mg, 0.468 mmol) 加入到 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL)中, 加入化合物 **6f** (95 mg, 0.244 mmol), 反应 2 小时。将反应液倒入冰水(10 mL)中, 然后用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(20 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法用洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **6g** (145 mg, 产率: 94%)。

MS m/z (ESI): 660.2 [M+1]。

## 第七步

(S)-4-(4-(((5-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 **6**

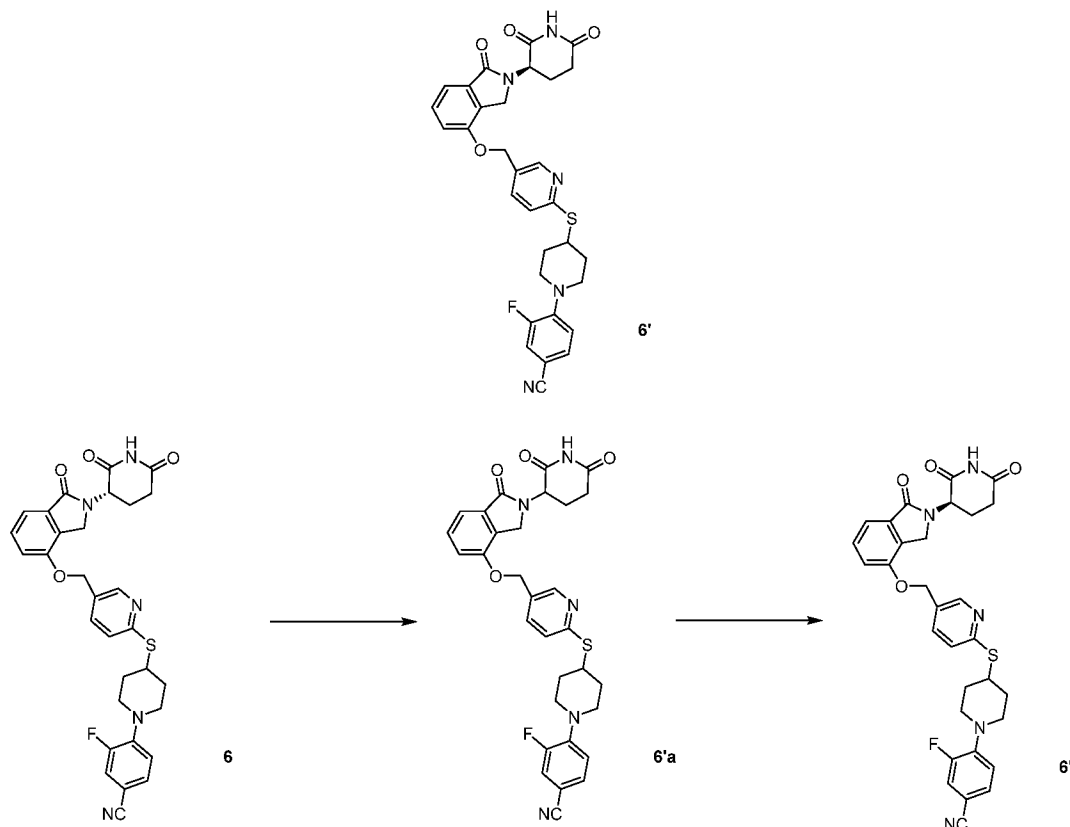
将化合物 **6g** (60 mg, 0.091 mmol) 加入到乙腈(5 mL)中, 室温加入苯磺酸(16 mg, 0.091 mmol), 80℃反应 8 小时。反应液减压除去溶剂, 所得残余物经高效液相制备(Gilson GX-281, 洗脱体系: 10 mmol/L 的碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 60%-80%, 流速: 30 mL/min)得到标题化合物 **6** (42 mg, 产率: 78%)。

MS m/z (ESI): 586.4 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.98 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.59-7.48 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 3H), 7.16 (t, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.12 (dd, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.13-3.03 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 2H)。

## 实施例 6'

(R)-4-(4-((5-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 **6'**



将化合物 **6** (500 mg, 0.853 mmol)溶解于四氢呋喃(30 mL)中,加入饱和碳酸钠水溶液(30 mL),加毕,剧烈搅拌反应 1.5 小时。反应液分液,有机相用二氯甲烷(120 mL)稀释,依次用饱和氯化铵溶液(20 mL)、饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得到标题化合物 **6'a** 粗品(手性 HPLC 显示化合物 **6'**含量为 42.8%)。

将所得 **6'a** 粗品进行手性制备(分离条件:手性制备柱 CHIRALPAK IE 20\*250mm(DaiceI);流动相:正己烷和乙醇,乙醇的梯度:80%;流速:20 mL/min),得到的制备液在小于 20°C 水浴下减压浓缩,得到标题化合物 **6'** (25 mg),产率:5.0%。

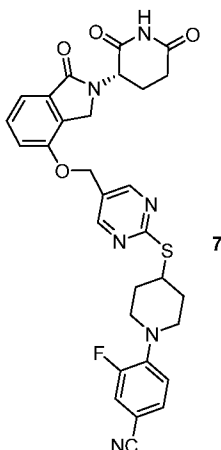
MS  $m/z$  (ESI): 586.1 [M+1]。

手性 HPLC 分析:保留时间 24.426 分钟,手性纯度:100% (色谱柱:CHIRALPAK IE 150\*4.6mm,5 $\mu$ m;流动相:正己烷/乙醇 = 20/80(v/v))

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 10.97 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.35 (t, 3H), 7.15 (t, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.11 (dd, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.02 (t, 1H), 3.51 (d, 2H), 3.07 (t, 2H), 2.91 (ddd, 1H), 2.60 – 2.55 (m, 1H), 2.43 (dd, 1H), 2.20 – 2.12 (m, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.76 (tt, 2H)。

## 实施例 7

(S)-4-(4-((5-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 **7**



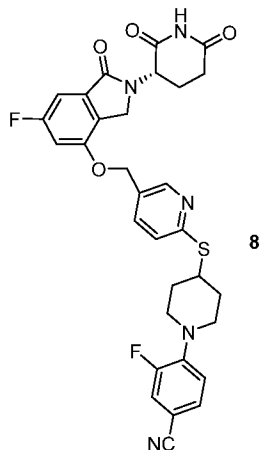
采用实施例 4 中化合物 **4** 的合成路线, 其中将原料化合物 3,4-二氟苯甲醛替换为原料化合物 2-氯噻唑-5-甲醛, 制得标题化合物 **7** (38 mg)。

MS m/z (ESI): 587.2 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.97 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 7.70 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.38 (t, 2H), 7.17 (t, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.12 (dd, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.27 (d, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.58-3.47 (m, 2H), 3.14-3.04 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 2H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 2H)。

## 实施例 8

(S)-4-(4-((5-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 **8**



采用实施例 4 中化合物 **4** 的合成路线, 其中将原料化合物 3,4-二氟苯甲醛替换为原料化合物 2-氟吡啶-5-甲醛, 并且将步骤六的化合物 **3a** 替换为(S)-5-氨基-4-(6-氟-4-羟基-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(采用专利申请“WO2019040274A1 中说明书第 99 页的实施例 7”公开的方法制备而得), 制得标

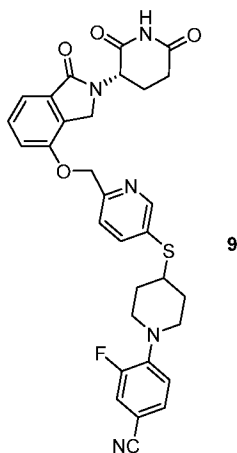
题化合物 **8** (33 mg)。

MS m/z (ESI): 604.1 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.99 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.20-7.11 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 5.11 (dd, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 4.09-3.98 (m, 1H), 3.58-3.46 (m, 2H), 3.13-3.02 (m, 2H), 2.96-2.83 (m, 1H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.46-2.34 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.82-1.68 (m, 2H)。

### 实施例 9

(*S*)-4-(4-(((6-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)吡啶-3-基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 **9**



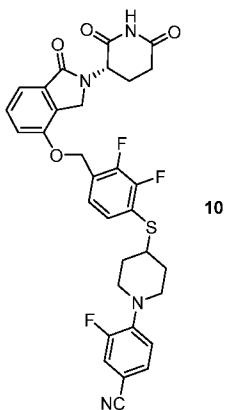
采用实施例 4 中化合物 **4** 的合成路线，其中将原料化合物 3,4-二氟苯甲醛替换为原料化合物 5-氟吡啶-2-甲醛，制得标题化合物 **9** (45 mg)。

MS m/z (ESI): 586.3 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.99 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.61-7.51 (m, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.13 (dd, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 3.65-3.45 (m, 3H), 3.05-2.85 (m, 3H), 2.68-2.55 (m, 1H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.07-1.93 (m, 3H), 1.71-1.55 (m, 2H)。

### 实施例 10

(*S*)-4-(4-(((4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-2,3-二氟苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 **10**



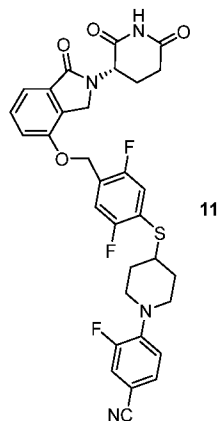
采用实施例 4 中化合物 **4** 的合成路线，其中将原料化合物 3,4-二氟苯甲醛替换为原料化合物 2,3,4-三氟苯甲醛，制得标题化合物 **10** (63 mg)。

MS  $m/z$  (ESI): 621.1 [M+1]。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.98 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.47-7.33 (m, 4H), 7.13 (t, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.12 (dd, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 3.67-3.46 (m, 3H), 3.06-2.82 (m, 3H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.07-1.90 (m, 3H), 1.73-1.56 (m, 2H)。

#### 实施例 11

(S)-4-(4-((4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-2,5-二氟苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 **11**



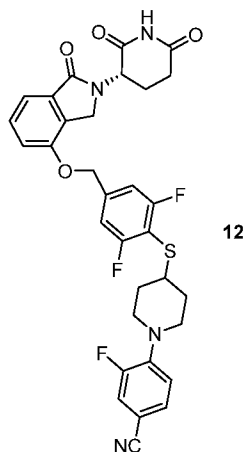
采用实施例 4 中化合物 **4** 的合成路线，其中将原料化合物 3,4-二氟苯甲醛替换为原料化合物 2,4,5-三氟苯甲醛，制得标题化合物 **11** (70 mg)。

MS  $m/z$  (ESI): 621.1 [M+1]。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.98 (s, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.63-7.46 (m, 4H), 7.42-7.32 (m, 2H), 7.14 (t, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.12 (dd, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.27 (d, 1H), 3.72-3.61 (m, 1H), 3.58-3.46 (m, 2H), 3.07-2.96 (m, 2H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.09-1.90 (m, 3H), 1.74-1.58 (m, 2H)。

#### 实施例 12

(S)-4-(4-((4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-2,6-二氟

苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 **12**

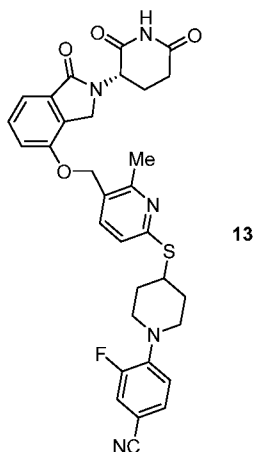
采用实施例 4 中化合物 **4** 的合成路线, 其中将原料化合物 3,4-二氟苯甲醛替换为原料化合物 3,4,5-三氟苯甲醛, 制得标题化合物 **12** (20 mg)。

MS  $m/z$  (ESI): 621.1 [M+1]。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  10.99 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.43-7.33 (m, 3H), 7.29 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.13 (dd, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 3.58-3.42 (m, 2H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.01-2.84 (m, 3H), 2.68-2.55 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.05-1.85 (m, 3H), 1.65-1.52 (m, 2H)。

## 实施例 13

(S)-4-(4-((5-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 **13**



采用实施例 4 中化合物 **4** 的合成路线, 其中将原料化合物 3,4-二氟苯甲醛替换为原料化合物 6-氟-2-甲基-3-吡啶甲醛, 制得标题化合物 **13** (60 mg)。

MS  $m/z$  (ESI): 600.2 [M+1]。

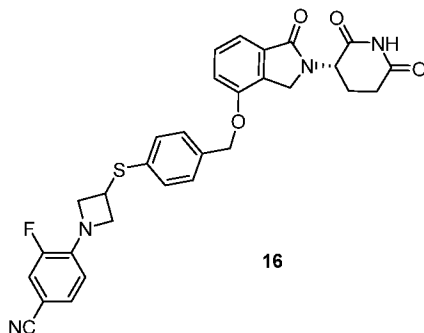
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  10.97 (s, 1H), 7.78-7.63 (m, 2H), 7.61-7.47 (m, 2H), 7.44-7.30 (m, 2H), 7.24-7.07 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.11 (dd, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.06-3.92 (m, 1H), 3.60-3.43 (m, 2H), 3.14-3.02 (m, 2H), 2.97-2.83 (m, 1H), 2.68-2.56 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.22-2.11 (m, 2H), 2.04-1.93



(dd, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.42-7.32 (m, 3H), 6.79 (t, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.11 (dd, 1H), 4.49-4.36 (m, 2H), 4.26 (d, 1H), 4.12-4.04 (m, 1H), 3.68-3.54 (m, 2H), 3.52-3.44 (m, 1H), 3.00-2.84 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.44-2.35 (m, 2H), 2.10-1.94 (m, 2H)。

### 实施例 16

(S)-4-(3-((4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苯基)硫基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氟苯甲腈 **16**



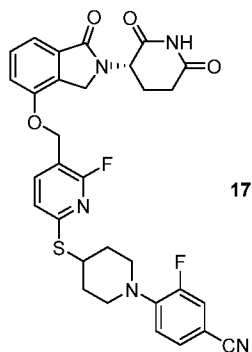
采用实施例 4 中化合物 **4** 的合成路线，其中将原料化合物 **1a** (4-巯基哌啶-1-羧酸叔丁酯) 替换为 3-巯基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯，并且将原料化合物 3,4-二氟苯甲醛替换为原料化合物 4-氟苯甲醛，制得标题化合物 **16** (15 mg)。

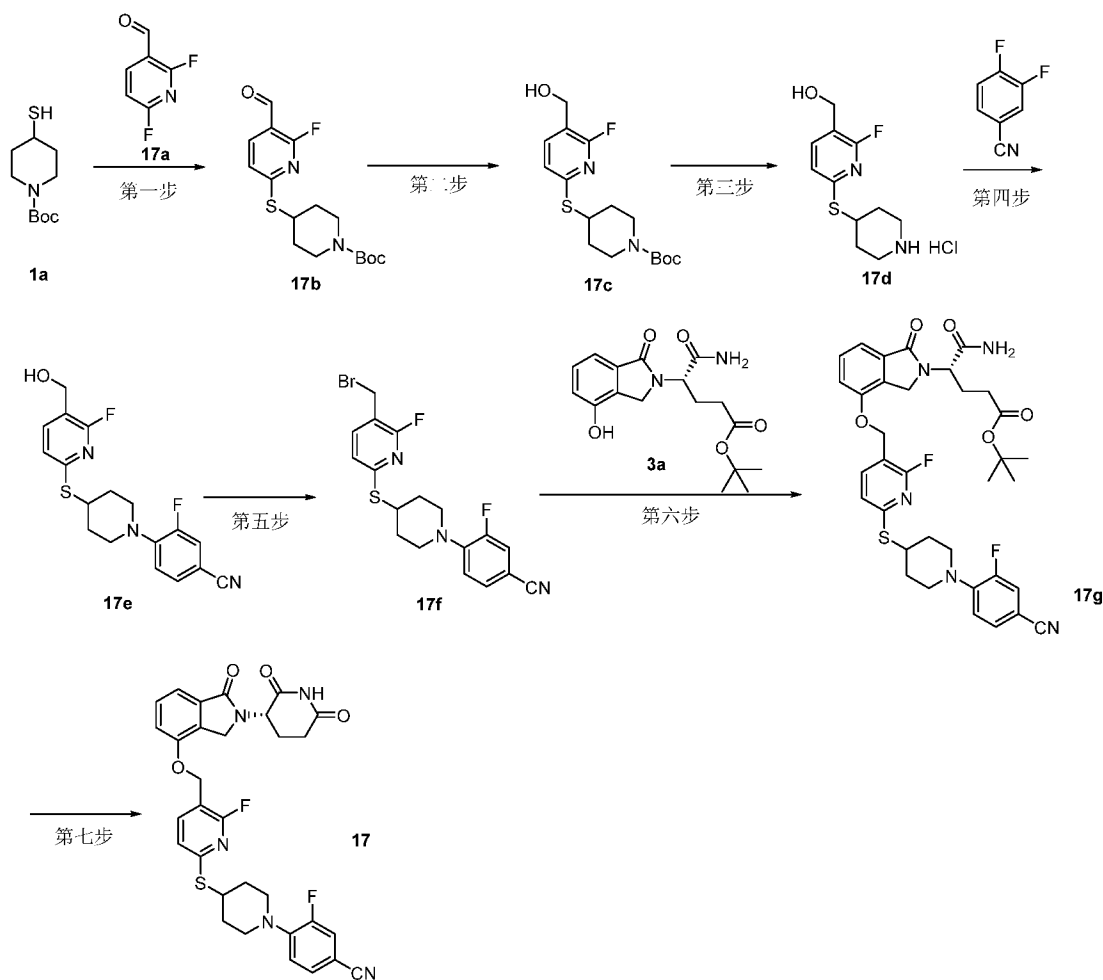
MS  $m/z$  (ESI): 557.0 [M+1]。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.97 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.54-7.42 (m, 4H), 7.37-7.27 (m, 4H), 6.62 (t, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.12 (dd, 1H), 4.64-4.54 (m, 2H), 4.47-4.35 (m, 2H), 4.26 (d, 1H), 4.02-3.90 (m, 2H), 3.00-2.84 (m, 1H), 2.66-2.56 (m, 1H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.08-1.90 (m, 1H)。

### 实施例 17

(S)-4-(4-((5-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-6-氟吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 **17**





### 第一步

#### 4-((6-氟-5-甲酰基吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **17b**

将化合物 **1a** (1.5 g, 6.90 mmol)、2,6-二氟吡啶-3-甲醛 **17a** (1.04 g, 7.27 mmol) 和碳酸钾(2.4 g, 17.36 mmol)加入到 *N,N*-二甲基甲酰胺(15 mL)中, 反应 2 小时。反应液用水(200 mL)稀释, 然后用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **17b** (1.0 g, 产率 42%)。

MS *m/z* (ESI): 285.0 [M-55]。

### 第二步

#### 4-((6-氟-5-(羟甲基)吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **17c**

将化合物 **17b** (1.0 g, 2.94 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL)和甲醇(2 mL)的混合溶剂中, 冰浴下, 缓慢加入硼氢化钠(223 mg, 5.90 mmol), 反应 2 小时。反应液用水(50 mL)淬灭, 然后用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **17c** (910 mg, 产率 90%)。

MS *m/z* (ESI): 287.0 [M-55]。

### 第三步

(2-氟-6-(哌啶-4-基硫基)吡啶-3-基)甲醇 盐酸盐 **17d**

将化合物 **17c** (910 mg, 2.66 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中,加入 4M 的氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(3 mL, 12 mmol),反应 1 小时。反应液浓缩,干燥,得标题化合物 **17d** (625 mg),直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 243.1 [M+1]。

## 第四步

3-氟-4-(4-((6-氟-5-(羟甲基)吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)苯甲腈 **17e**

将化合物 **17d** (625 mg, 2.24 mmol)加入 *N,N*-二甲基甲酰胺(20 mL)中,加入 3,4-二氟苯甲腈(312 mg, 2.24 mmol)和碳酸钾(930 mg, 6.73 mmol),将反应液升温至 80℃反应 2 小时。反应液加水(100 mL)稀释,用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液(100 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,得到的残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **17e** (400 mg, 产率 50%)。

MS m/z (ESI): 362.0 [M+1]。

## 第五步

4-(4-((5-(溴甲基)-6-氟吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 **17f**

将化合物 **17e** (310 mg, 0.86 mmol)加入二氯甲烷(10 mL)中,加入三苯基膦(360 mg, 1.37 mmol)和四溴化碳(455 mg, 1.37 mmol),反应 12 小时。反应液加水(50 mL)稀释,用二氯甲烷(30 mL×3)萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得到的残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **17f** (340 mg, 产率 93%)。

MS m/z (ESI): 423.9 [M+1]。

## 第六步

*(S)*-5-氨基-4-(4-(((6-((1-(4-氰基-2-氟苯基)哌啶-4-基)硫基)-2-氟吡啶-3-基)甲氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯 **17g**

将化合物 **3a** (268 mg, 0.80 mmol)、无水碳酸钾(223 mg, 1.61 mmol)加入到 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)中,加入化合物 **17f** (340 mg, 0.80 mmol),反应 1 小时。将反应液倒入冰水(20 mL)中,然后用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液(20 mL×2)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,残余物用柱层析色谱法用洗脱剂体系 B 纯化,得到标题化合物 **17g** (540 mg, 产率: 99%)。

MS m/z (ESI): 678.2 [M+1]。

## 第七步

*(S)*-4-(4-(((5-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-6-氟吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 **17**

将化合物 **17g** (540 mg, 0.80 mmol)加入到乙腈(20 mL)中,室温加入苯磺酸(252 mg, 1.59 mmol),80℃反应 12 小时。反应液减压除去溶剂,所得残余物经高效液相制备(Waters 2545-SQ Detecor2,洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈,

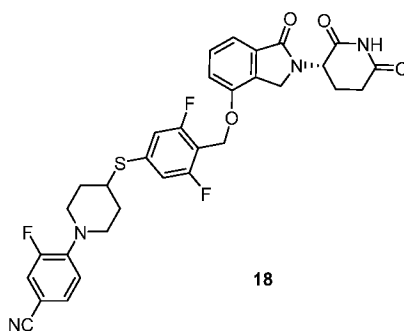
乙腈的梯度：53%-95%，流速：30 ml/min)得到标题化合物 **4** (270 mg, 产率：56%)。

MS m/z (ESI): 604.0 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.98 (s, 1H), 8.01 (t, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.43-7.30 (m, 3H), 7.17 (t, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.12 (dd, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 4.00-3.88 (m, 1H), 3.58-3.45 (m, 2H), 3.16-3.04 (dd, 2H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.48-2.35 (m, 1H), 2.23-2.12 (m, 2H), 2.08-1.92 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 2H)。

### 实施例 18

(*S*)-4-(4-(((4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)-3,5-二氟苯基)硫基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲腈 **18**



采用实施例 17 中化合物 **17** 的合成路线，将原料化合物 2,6-二氟吡啶-3-甲醛替换为原料化合物 2,4,6-三氟苯甲醛，制得标题化合物 **18** (27 mg)。

MS m/z (ESI): 621.0 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.95 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.16 (t, 1H), 5.24 (dd, 2H), 5.09 (dd, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.16 (d, 1H), 3.86-3.73 (m, 1H), 3.60-3.47 (m, 2H), 3.13-3.00 (m, 2H), 2.96-2.82 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.44-2.34 (m, 1H), 2.17-2.04 (m, 2H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 2H)。

### 生物学评价

#### 测试例 1 NCI-H929 增殖实验生物学评价

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

NCI-H929 细胞 (ATCC, CRL-9068) 用完全培养基即含有 10%胎牛血清 (Corning, 35-076-CV) 和 0.05 mM 的 2-巯基乙醇 (Sigma, M3148) 的 RPMI1640 培养基 (Hyclone, SH30809.01) 进行培养。实验第一天, 使用完全培养基将 NCI-H929 细胞以 6000 个细胞/孔的密度种于 96 孔板, 每孔 100 μL 细胞悬液, 同时每孔加入 10 μL 用完全培养基配制的梯度稀释的待测化合物, 化合物首先溶解于 DMSO 中, 起始浓度为 10 mM, 进行 5 倍浓度梯度连续稀释, 共 9 个浓度点, 空白对照为 100% DMSO。再取 5 μL 溶于 DMSO 的化合物加入到 95 μL 的完全培养基中, 即化合物

用完全培养基稀释 20 倍。最终取 10  $\mu\text{L}$  每孔的稀释于完全培养基中的化合物加入到细胞悬液中，即化合物终浓度为从 50  $\mu\text{M}$  开始的进行 5 倍梯度稀释的 9 个浓度点，设置含有 0.5% DMSO 的空白对照，放置 37°C，5%  $\text{CO}_2$  细胞培养箱孵育 5 天。第六天，取出 96 孔细胞培养板，每孔加入 50  $\mu\text{L}$  CellTiter-Glo® 发光细胞活性检测试剂（Promega, G7573），室温放置 10 分钟后，使用多功能微孔板酶标仪（PerkinElmer, EnVision2015）读取发光信号值，用 Graphpad Prism 软件计算化合物抑制活性的  $\text{IC}_{50}$  值见表 1。

表1 本公开化合物抑制NCI-H929细胞增殖的 $\text{IC}_{50}$ 值

化合物	$\text{IC}_{50}$ (nM)
1	0.34
2	4.36
3	0.10
4	0.17
5	0.08
6	0.02
7	0.13
8	0.28
9	0.90
10	0.18
11	0.22
12	0.61
13	1.78
14	0.27
15	0.75
16	1.13
17	0.21
18	0.34

结论：本公开化合物具有很好的抑制NCI-H929细胞增殖的活性。

## 测试例2 药效试验

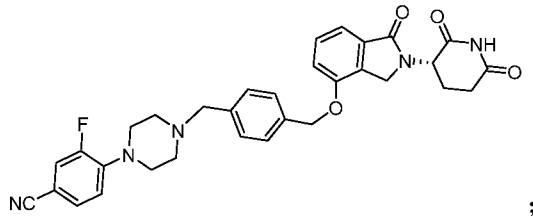
### 1、实验目的

评价实施例6化合物和对照例CC-92480抑制人多发性骨髓瘤细胞NCI-H929移植瘤在CB-17 SCID小鼠上生长的作用。

### 2、实验药品

实施例 6 化合物；

对照例 CC-92480(见 WO2019014100A1 中化合物 2, 根据其中公开的方法合成)



实施例 6 化合物和对照例 CC-92480 用 5%DMSO + 20%PEG400 + 70% (10%TPGS) + 5% (1%HPMC K100LV) 配制。

### 3、实验方法和实验材料

#### 3.1、实验动物和饲养条件

CB-17 SCID雌性小鼠30只，购自北京维通利华实验动物有限公司（合格证编号：20170011006049，SCXK(沪)2017-0011），购入时体重约19g，5只/笼饲养，12/12小时光/暗周期调节，温度 $23\pm 1^{\circ}\text{C}$ 恒温，湿度50~60%，自由进食进水。

#### 3.2、动物分组：

CB-17 SCID鼠适应性饲养后，分组如下：

分组	n	给药方式
溶媒对照	7	5%DMSO+20%PEG400+70%(10%TPGS)+5%(1%HPMC K100LV) (i.g/qd)
实施例 6	7	1mg/kg (i.g/qd)
CC-92480	7	1mg/kg (i.g/qd)

注：qd为一天给药1次；i.g为灌胃给药。

#### 3.3、实验方法：

将处于对数生长期的NCI-H929细胞 $5\times 10^6$ 细胞/小鼠/100 $\mu\text{L}$ （含50 $\mu\text{L}$  Matrigel）接种于30只雌性CB-17 SCID小鼠右肋部皮下，经过10天，荷瘤小鼠肿瘤体积达到200 $\text{mm}^3$ 左右时，将小鼠按照肿瘤体积和体重随机分为3组：溶媒对照组、CC-92480-1mpk、实施例6化合物-1mpk，每组7只。分组当天设为Day0 (D0)，并开始每天一次灌胃给药，共给药11天（表2）。每周两次用游标卡尺测量荷瘤小鼠肿瘤体积和用天平测量体重并记录数据。当肿瘤体积达到2000 $\text{mm}^3$ 或多数肿瘤出现破溃或体重下降20%时，将荷瘤动物进行安乐死作为实验终点。

#### 3.4、数据统计

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

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

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

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

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

### 4、结果

实施例6化合物和对照例CC-92480对NCI-H929移植瘤在CB-17 SCID小鼠体内的疗效数据见下表2和图1。

实施例6化合物和对照例CC-92480对CB-17 SCID小鼠体重的影响见图2。

表2 本公开化合物对NCI-H929移植瘤在CB-17 SCID小鼠体内的疗效

分组	给药	途径	平均肿瘤体积 (mm <sup>3</sup> )				%肿瘤消退 D11	p (vs 溶媒对照)	剩余动物数/组
			D0	SEM	D11	SEM			
溶媒对照	qd/11d	po	156.3	15.9	1711.7	190.1	/	/	7/7
实施例6	qd/11d	po	155.4	16.5	18.6	1.8	88	<0.001	7/7
CC-92480	qd/11d	po	157.2	13.6	103.6	27.1	34	<0.001	7/7

注：qd 为一天给药1次；po 为口服。

## 5、结论

实施例6化合物在肿瘤细胞移植10天后开始给药，每天一次，给药11天后肿瘤体积发生明显消退。经计算抑瘤率>100%，肿瘤消退率为88%，实验终点时与同剂量CC-92480相比具有统计学差异(p<0.05)，且给药对小鼠体重没有影响。相同条件下，对照例CC-92480的肿瘤消退率为34%。

## 测试例3 药代动力学评价

### 1、概述

以小鼠为受试动物，应用LC/MS/MS法测定了小鼠灌胃给予实施例6化合物和对照例CC-92480后不同时刻血浆中的药物浓度。研究本公开化合物在小鼠体内的药代动力学行为，评价其药动学特征。

### 2、试验方案

#### 2.1 试验药品

实施例6化合物和对照例CC-92480。

#### 2.2 试验动物

小鼠18只，雌性，购自维通利华实验动物有限公司，动物生产许可证号：SCXK（沪）2017-0005。

#### 2.3 药物配制

称取实施例6化合物，加5%体积的DMSO和5%吐温80（上海泰坦科技有限公司）使其溶解，然后加入90%生理盐水配制成0.1mg/mL澄明溶液。

称取对照例CC-92480，加5%体积的DMSO和5%吐温80（上海泰坦科技有限公司）使其溶解，然后加入90%生理盐水配制成0.1mg/mL澄明溶液。

## 2.4 给药

小鼠9只灌胃给予实施例6化合物，给药剂量为2 mg/kg，给药体积均为0.2mL/10g。

小鼠9只灌胃给予化合物对照例CC-92480，给药剂量为2 mg/kg，给药体积均为0.2mL/10g。

## 3、操作

小鼠灌胃给药实施例6化合物和对照例CC-92480，于给药前及给药后0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、11.0、24.0小时采血0.2mL（每个时间点3只动物），置EDTA-K2抗凝试管中，10000 rpm离心1分钟（4°C），1小时内分离血浆，-20°C保存待测。采血至离心过程在冰浴条件下操作。

测定不同浓度的药物给药后小鼠血浆中的待测化合物含量：取给药后各时刻的小鼠血浆25  $\mu$ L，加入内标溶液喜树碱（中国生物制品检定所）50  $\mu$ L（100 ng/mL）和乙腈175  $\mu$ L，涡旋混合5分钟，离心10分钟（3700 转/分钟），血浆样品取上清液1 $\mu$ L进行LC/MS/MS（API4000三重四极杆串联质谱仪，美国Applied Biosystems公司；Shimadzu LC-30AD超高效液相色谱系统，日本Shimadzu公司）分析。

## 4、药代动力学参数结果

本公开化合物的药代动力学参数如下表3所示。

表3 本公开化合物的药代动力学参数

编号	药代实验(2 mg/kg)					
	血药浓度	曲线面积	半衰期	滞留时间	清除率	表观分布容积
	C <sub>max</sub> (ng /mL)	AUC (ng /mL*h)	T <sub>1/2</sub> (h)	MRT (h)	CL/F (mL/min/kg)	V <sub>z</sub> /F (ml/kg)
实施例6	799	4686	2.9	4.6	7.1	1785
CC-92480	692	1937	1.3	2.3	17.2	1961

结论：本公开化合物的药代吸收较好，具有药代动力学优势。

## 测试例4 本公开化合物的血浆稳定性评价

### 1、摘要

应用LC-MS/MS定量测定了实施例6化合物和对照例CC-92480于猴冻存血浆中在37°C分别孵育0、15、30、60、120、180、240分钟后，实施例6化合物和CC-92480的稳定性。

### 2. 试验方案

#### 2.1 试验药品

实施例6化合物和对照例CC-92480。

#### 2.2 试验血浆

猴血浆购自上海美迪西生物医药股份有限公司。

### 2.3 化合物溶液配制

称取一定量实施例6化合物，加入DMSO配制成30mM储备液，取一定体积储备液，用DMSO稀释成浓度为1600 $\mu$ M的溶液I；再取一定体积的1600 $\mu$ M的溶液I用50%的甲醇稀释成浓度为16 $\mu$ M的工作溶液II。用上述方法配制CC-92480的30mM储备液、1600 $\mu$ M的溶液I'和16 $\mu$ M的工作溶液II'。

### 2.4 样本孵育

取16 $\mu$ M实施例6化合物和对照例CC-92480的工作溶液5 $\mu$ L，分别加入到75  $\mu$ L的血浆中，使化合物的终浓度为1  $\mu$ M。样本于37 $^{\circ}$ C水浴中孵育0、15、30、60、90、120、180分钟。孵育结束后加入240 $\mu$ L含内标的乙腈，然后摇床800rpm摇10分钟，离心机3700rpm，4 $^{\circ}$ C离心20分钟，上清采用LC-MS分析，进样体积为2 $\mu$ L。

## 3、结果

本公开化合物在猴血浆中转化情况见下表4。

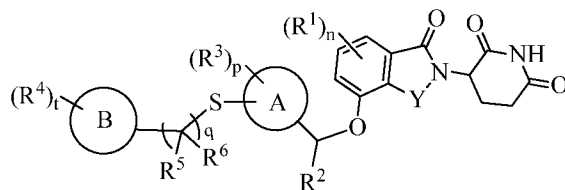
表4 本公开化合物在猴血浆中的稳定性数据

编号	T <sub>1/2</sub> (min)/猴
实施例6	806
CC-92480	199

结论：本公开化合物在猴血浆中有稳定性优势。

## 权利要求书:

1. 一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐:



(I)

其中:

环 A 为芳基或杂芳基;

环 B 为环烷基或杂环基;

Y 为 CH<sub>2</sub> 或 C(O);

R<sup>1</sup> 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、氨基、硝基和羟基;

R<sup>2</sup> 选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

R<sup>3</sup> 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、氨基、硝基和羟基;

R<sup>4</sup> 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

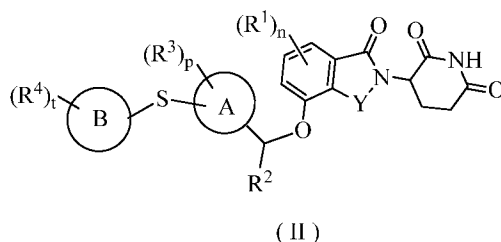
n 为 0、1、2 或 3;

p 为 0、1、2、3 或 4;

q 为 0、1 或 2; 且

t 为 0、1、2 或 3。

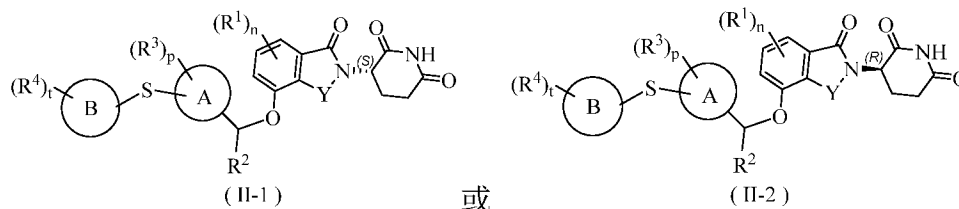
2. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐：



其中：

环 A、环 B、Y、R<sup>1</sup> 至 R<sup>4</sup>、n、p 和 t 如权利要求 1 中所定义。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(II-1)或通式(II-2)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐：



其中：

环 A、环 B、Y、R<sup>1</sup> 至 R<sup>4</sup>、n、p 和 t 如权利要求 1 中所定义。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的通式( I )所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中环 A 为苯基或 5 至 6 元杂芳基；优选选自苯基、吡啶基和嘧啶基。

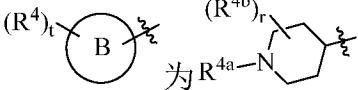
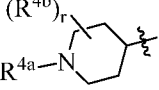
5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的通式( I )所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其

可药用的盐，其中 选自 、 和 ；  
R<sup>3</sup> 和 p 如权利要求 1 中所定义。

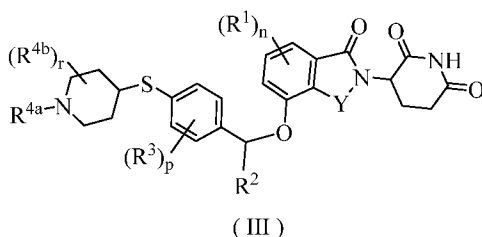
6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的通式( I )所示的化合物或其互变异构

体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中环 B 为 3 至 8 元杂环基；优选地，环 B 选自哌啶基、吡咯烷基和 N-杂环丁基。

7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其

可药用的盐，其中  为  $R^{4a}-N$  ； $R^{4a}$  和  $R^{4b}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；且 r 为 0、1 或 2。

8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐：



其中：

$R^{4a}$  和  $R^{4b}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

r 为 0、1 或 2；

Y、 $R^1$  至  $R^3$ 、n 和 p 如权利要求 1 中所定义。

9. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其

可药用的盐，其中 Y 为 CH<sub>2</sub>。

10. 根据权利要求 1 至 6 和 9 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 R<sup>4</sup> 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基，其中所述的 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基和 C<sub>1-6</sub> 羟烷基中的一个或多个取代基所取代。

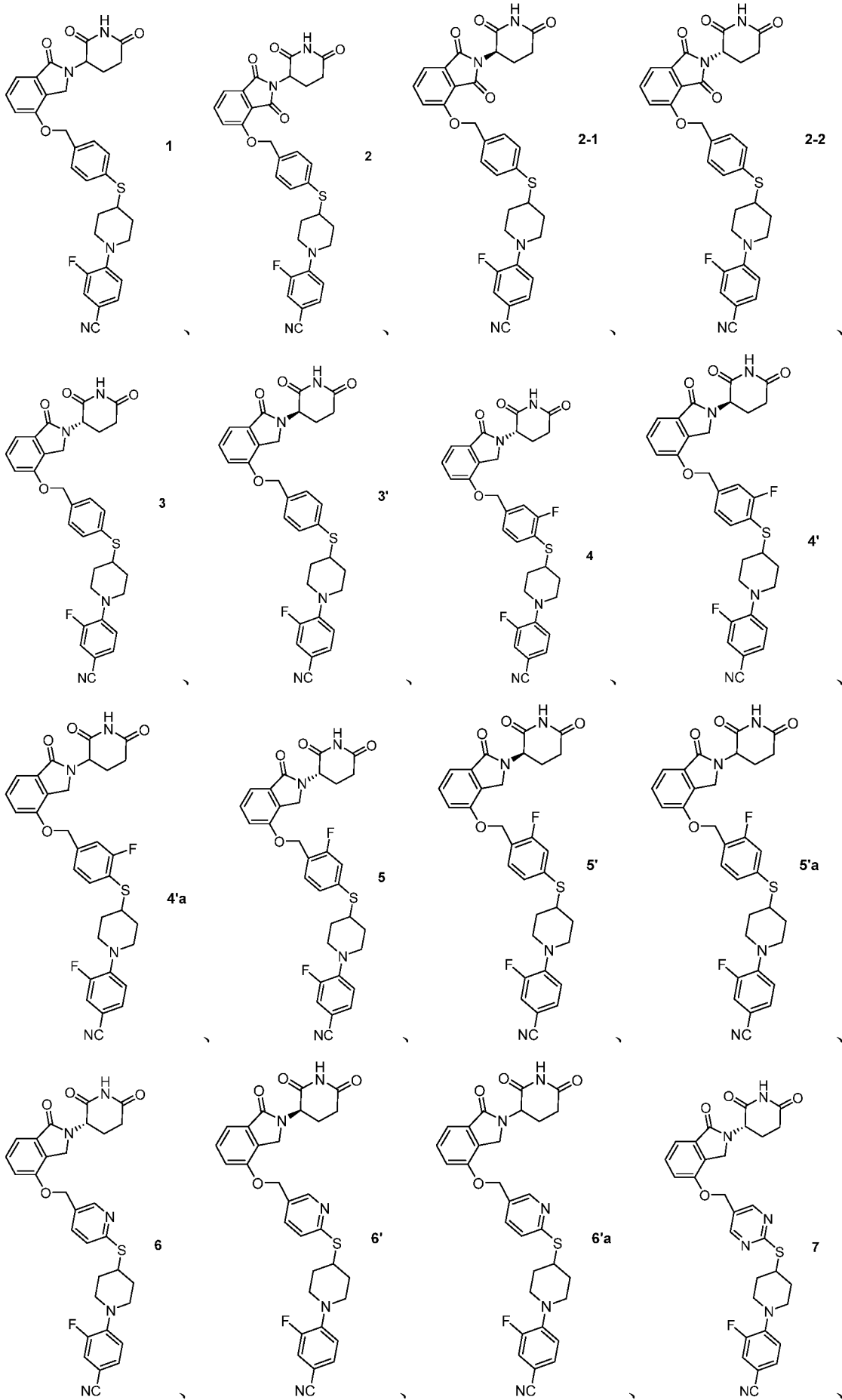
11. 根据权利要求 7 或 8 所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 R<sup>4a</sup> 选自 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基，其中所述的 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基和 C<sub>1-6</sub> 羟烷基中的一个或多个取代基所取代；R<sup>4b</sup> 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基和 3 至 8 元环烷基。

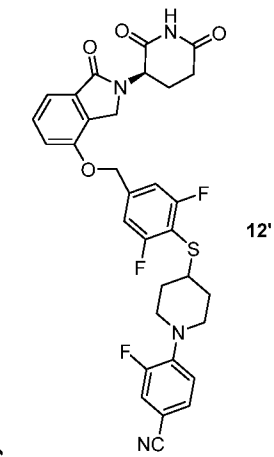
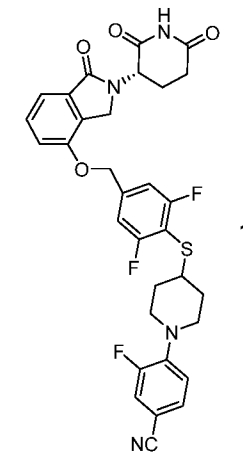
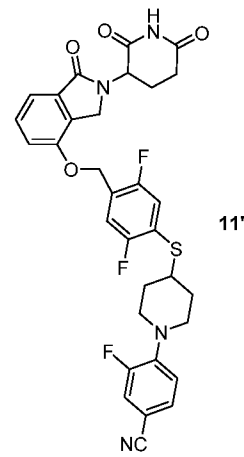
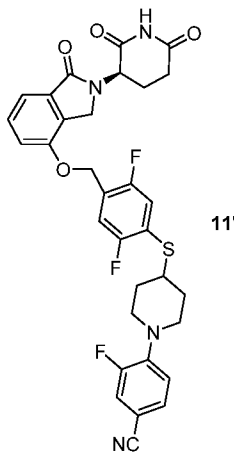
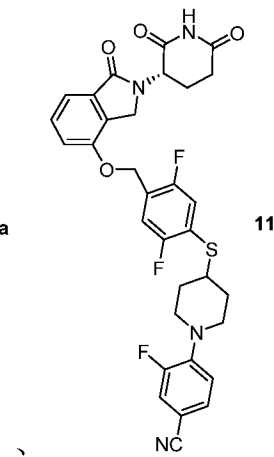
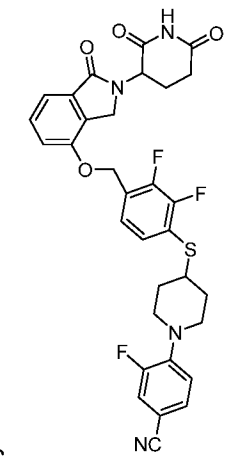
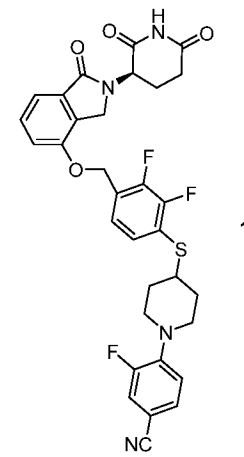
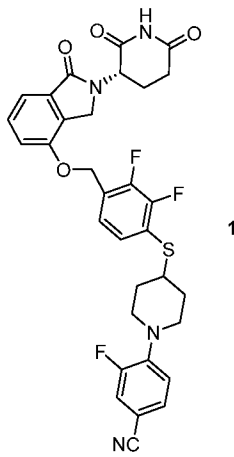
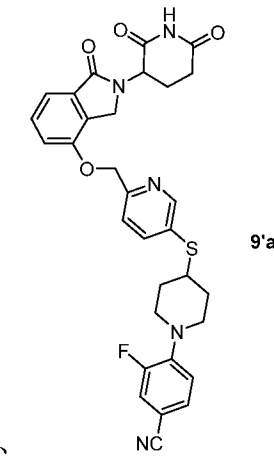
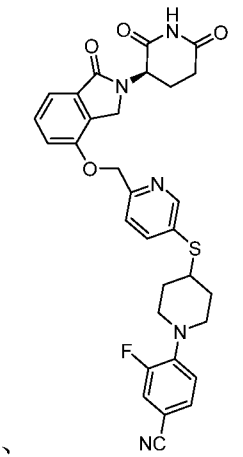
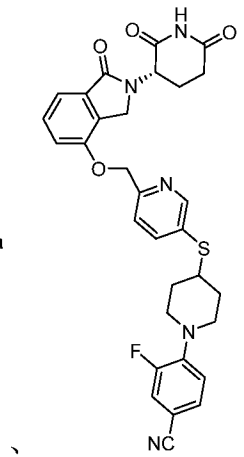
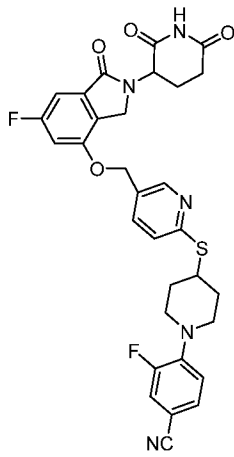
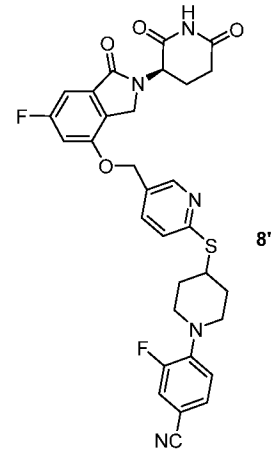
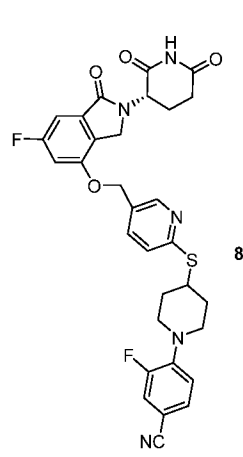
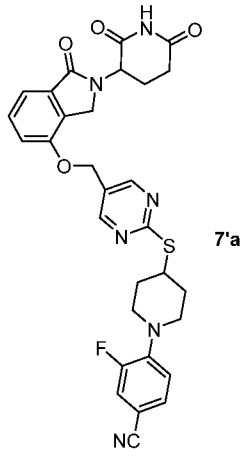
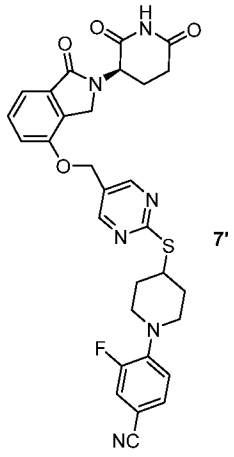
12. 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 R<sup>1</sup> 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素和 C<sub>1-6</sub> 烷基。

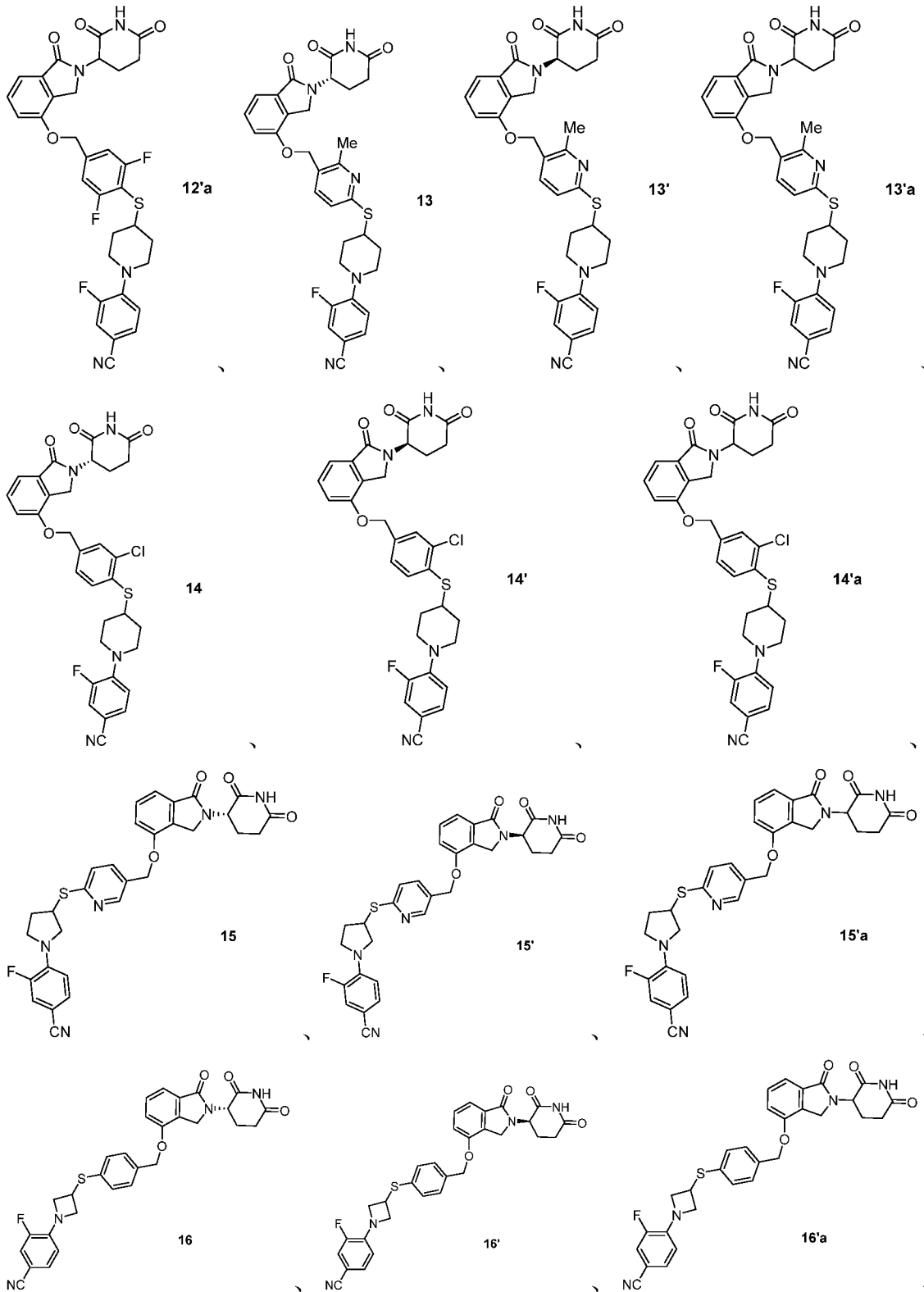
13. 根据权利要求 1 至 12 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 R<sup>2</sup> 选自氢原子、C<sub>1-6</sub> 烷基和 3 至 8 元环烷基。

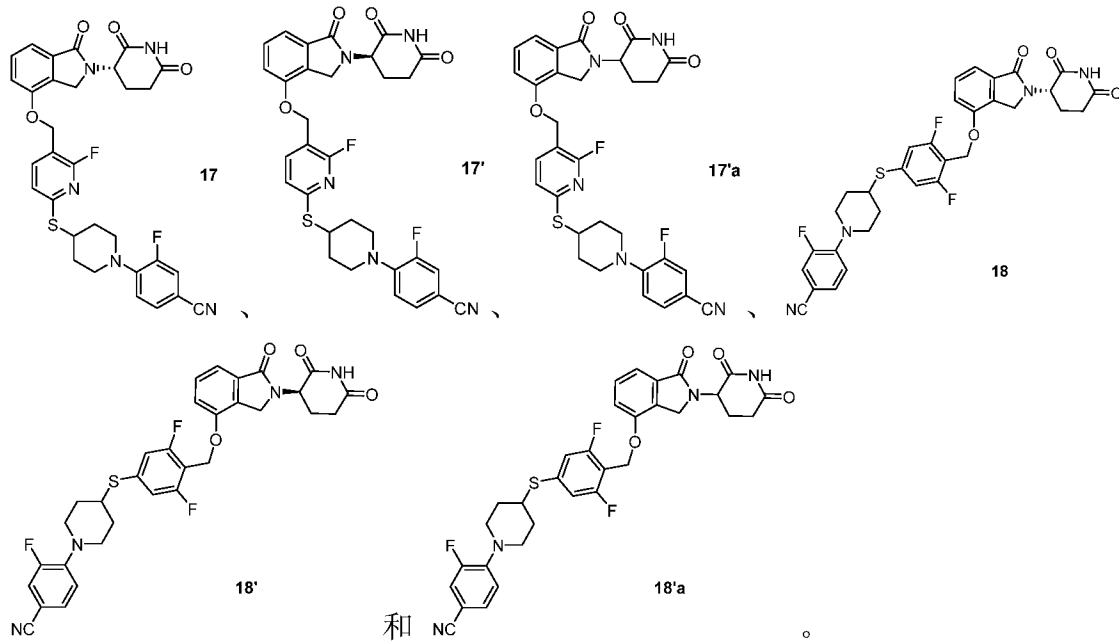
14. 根据权利要求 1 至 13 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中 R<sup>3</sup> 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素和 C<sub>1-6</sub> 烷基。

15. 根据权利要求 1 至 14 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其选自以下化合物：

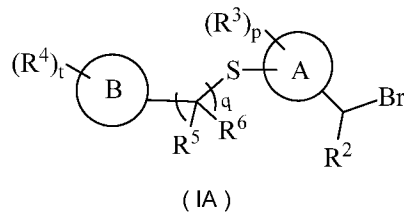








16. 一种通式(IA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其盐，



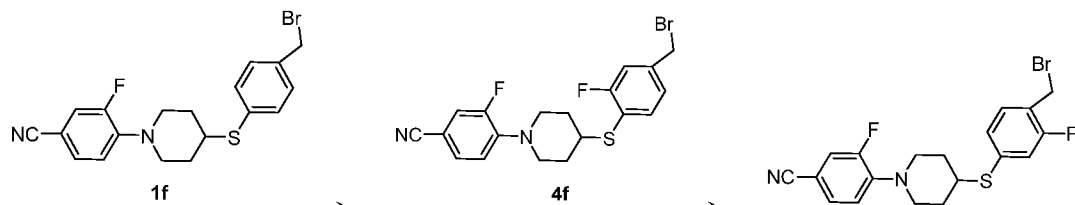
其中：

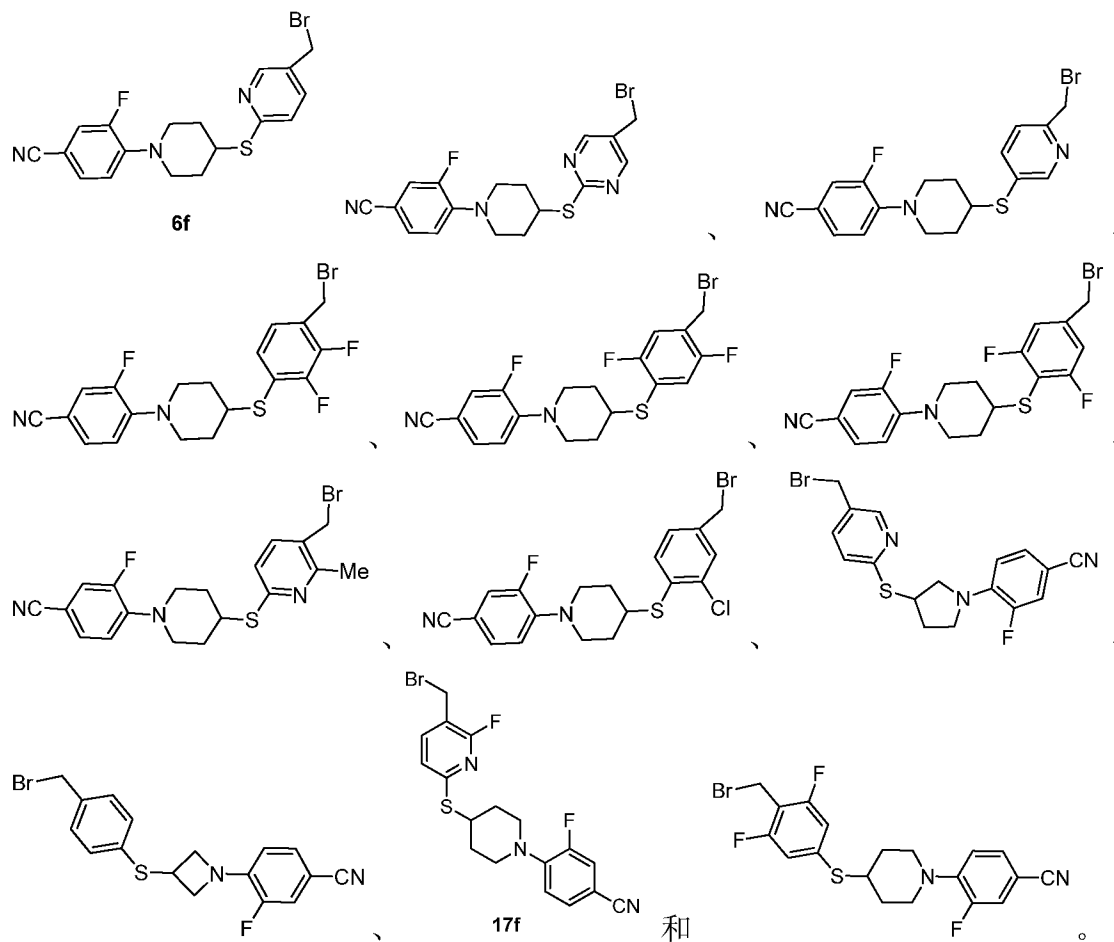
环 A 选自苯基、吡啶基和嘧啶基；

环 B 为杂环基；优选 3 至 8 元杂环基；更优选哌啶基、吡咯烷基或 N-杂环丁基；

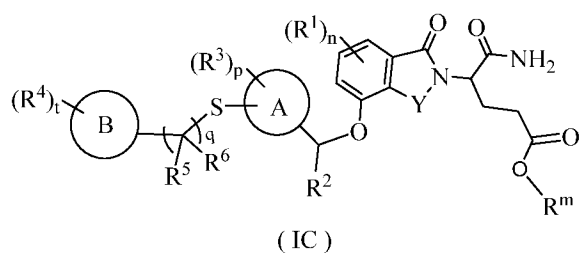
R<sup>2</sup> 至 R<sup>6</sup>、p、q 和 t 如权利要求 1 中所定义。

17. 根据权利要求 16 所述的通式(IA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其盐，其选自以下化合物：





18. 一种通式( IC )所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其盐，

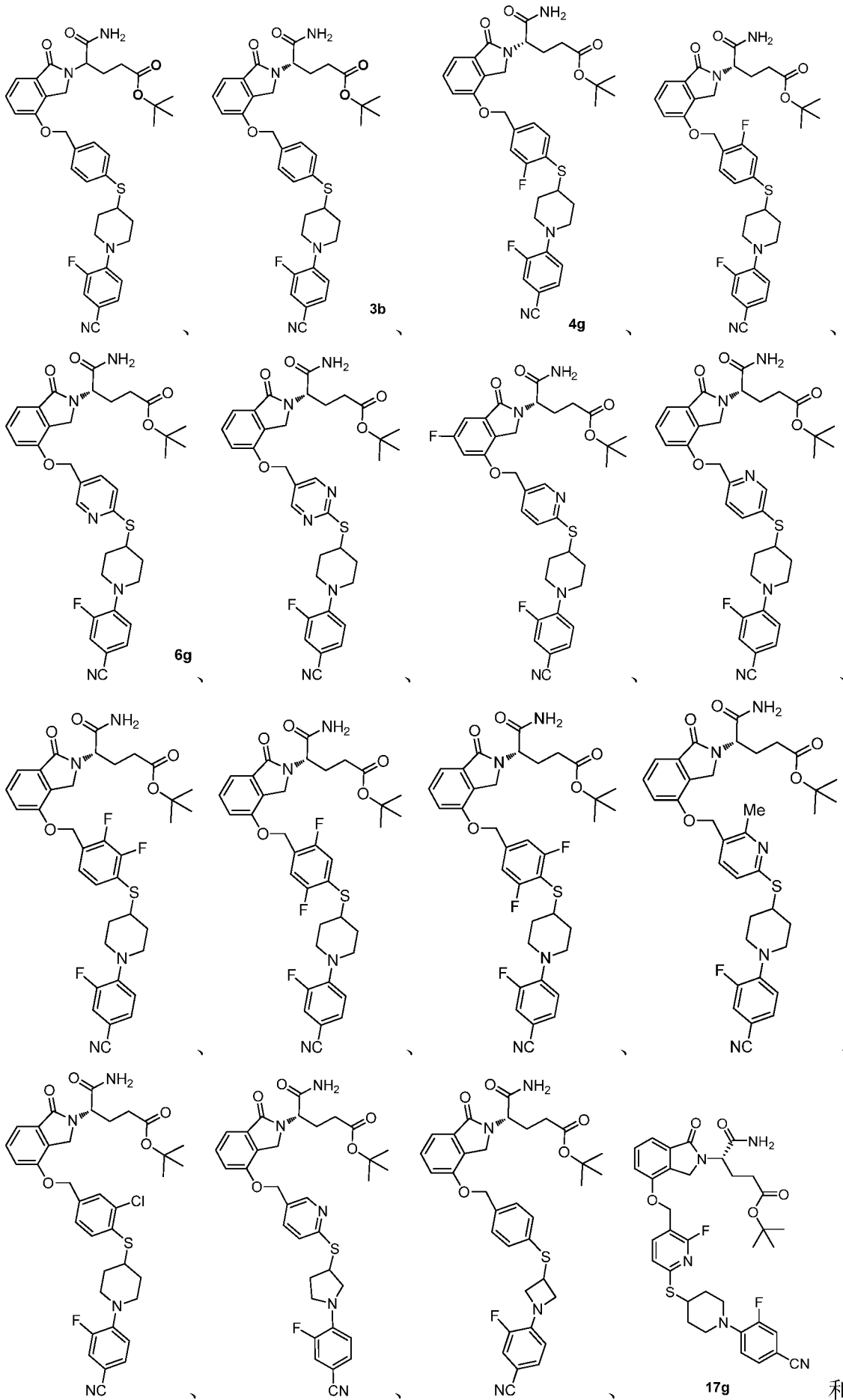


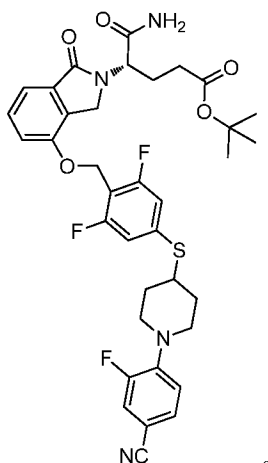
其中：

$R^m$  为  $C_{1-6}$  烷基；优选为叔丁基；

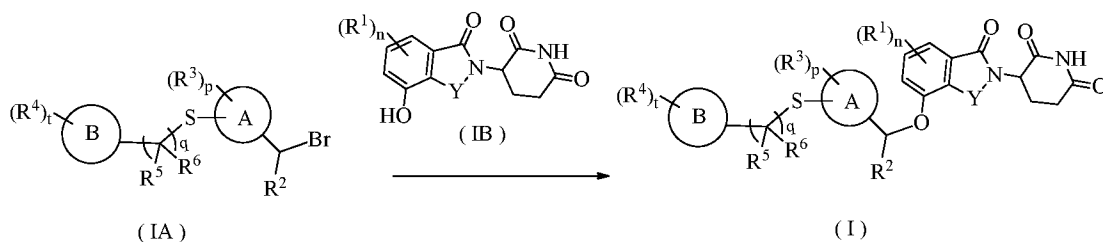
环 A、环 B、Y、 $R^1$  至  $R^6$ 、n、p、q 和 t 如权利要求 1 中所定义。

19. 根据权利要求 18 所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其盐，其选自以下化合物：





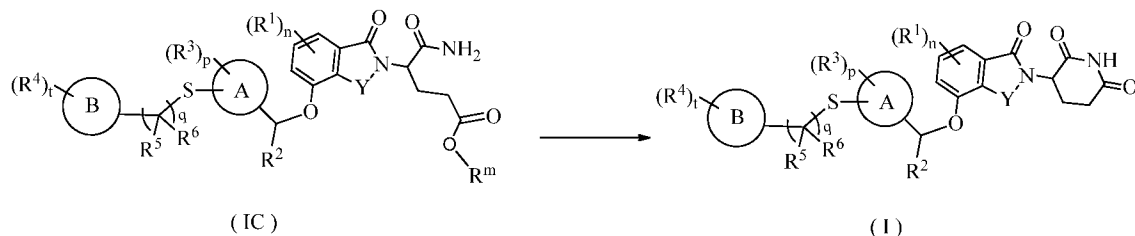
20. 一种制备根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法，该方法包括：



通式(IA)的化合物和通式(IB)的化合物发生反应，得到通式(I)的化合物，其中：

环 A、环 B、Y、 $R^1$  至  $R^6$ 、n、p、q 和 t 如权利要求 1 中所定义。

21. 一种制备根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法，该方法包括：



通式(IC)的化合物发生分子内关环反应，得到通式(I)的化合物，其中：

$R^m$  为  $C_{1-6}$  烷基；优选为叔丁基；

环 A、环 B、Y、 $R^1$  至  $R^6$ 、n、p、q 和 t 如权利要求 1 中所定义。

22. 一种药物组合物，所述药物组合物含有根据权利要求 1 至 15 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、

非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

23. 根据权利要求1至15中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐或者根据权利要求22所述的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防与CRBN蛋白相关疾病的药物中的用途。

24. 根据权利要求1至15中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐或者根据权利要求22所述的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防癌症、与血管生成相关的病症、疼痛、黄斑变性或相关综合征、皮肤病、肺部疾病、石棉相关疾病、寄生虫病、免疫缺陷病、CNS疾病、CNS损伤、动脉粥样硬化或相关病症、睡眠障碍或相关病症、感染性疾病、血红蛋白病或相关病症、或TNF $\alpha$ 相关病症的药物中的用途；优选地，在制备用于治疗 and/或预防癌症或CNS损伤的药物中的用途。

25. 根据权利要求24所述的用途，其中所述的癌症选自白血病、骨髓瘤、淋巴瘤、黑色素瘤、皮肤癌、肝癌、肾癌、肺癌、鼻咽癌、胃癌、食道癌、结肠直肠癌、胆囊癌、胆管癌、绒毛膜上皮癌、胰腺癌、真性红细胞增多症、儿科肿瘤、宫颈癌、卵巢癌、乳腺癌、膀胱癌、尿路上皮癌、输尿管肿瘤、前列腺癌、精原细胞瘤、睾丸肿瘤、头颈瘤、头颈鳞状细胞癌、子宫内膜癌、甲状腺癌、肉瘤、骨瘤、成神经细胞瘤、神经内分泌癌、脑瘤、CNS癌、星形细胞瘤和胶质瘤；优选地，所述肝癌为肝细胞癌；所述结肠直肠癌为结肠癌或直肠癌；所述肉瘤为骨肉瘤或软组织肉瘤；所述胶质瘤为胶质母细胞瘤。

26. 根据权利要求25所述的用途，其中所述的骨髓瘤为多发性骨髓瘤(MM)和骨髓增生异常综合症(MDS)；优选地，所述的多发性骨髓瘤是复发性的、难治性的或抗性的。

27. 根据权利要求26所述的用途，其中所述的多发性骨髓瘤是来那度胺或泊马度胺难治性的或抗性的。

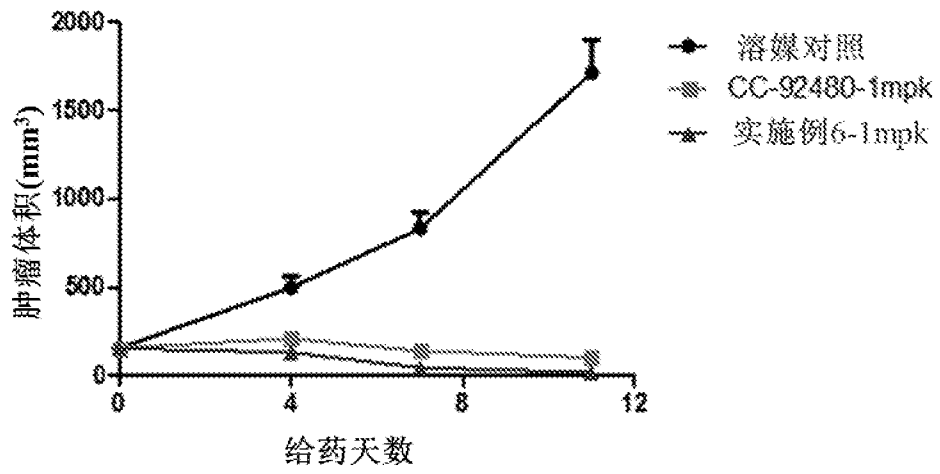


图 1

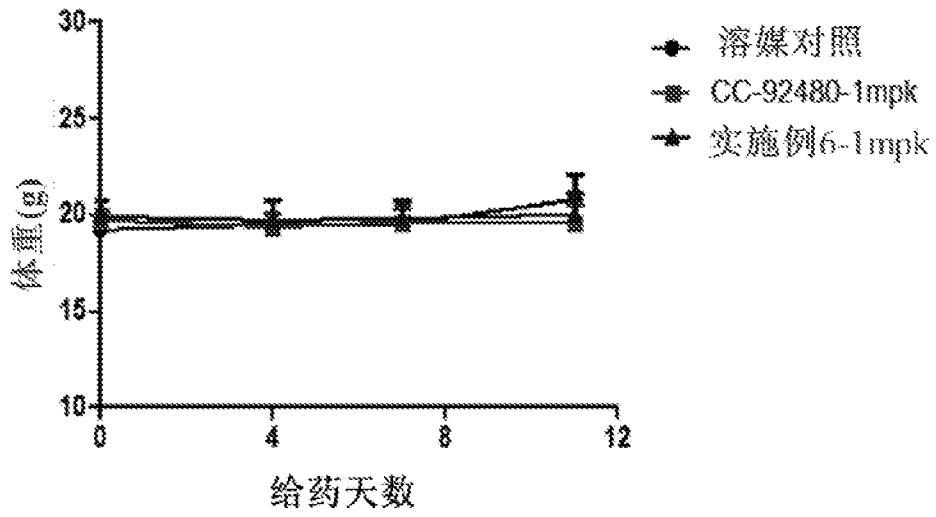


图 2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/107297

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D 401/14(2006.01)i; A61K 31/454(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61K; A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, ISI Web of Knowledge, STN(REGISTRY, MARPAT, CAPLUS); 江苏恒瑞医药股份有限公司, 上海恒瑞医药有限公司, 异吡啶啉, 多发性骨髓瘤, 癌症, 肿瘤, structural formula search, isoindoline, cereblon, myeloma, tumour, tumor, cancer		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 102822165 A (CELGENE CORPORATION) 12 December 2012 (2012-12-12) claims 1, 7, 20, description paragraphs [0298], [1511]-[1513]	1-15, 18-19, 21-27
Y	CN 102822165 A (CELGENE CORPORATION) 12 December 2012 (2012-12-12) claims 1, 7, 20, description paragraphs [1511]-[1513]	16-17, 20
Y	WO 2019014100 A1 (CELGENE CORP. et al.) 17 January 2019 (2019-01-17) Embodiment 3	16-17, 20
A	WO 2019014100 A1 (CELGENE CORP. et al.) 17 January 2019 (2019-01-17) abstract, description paragraph [0074], embodiment 3	1-15, 18, 21-27
Y	CN 101679380 A (CELGENE CORPORATION) 24 March 2010 (2010-03-24) embodiment 14	16-17, 20
A	CN 101679380 A (CELGENE CORPORATION) 24 March 2010 (2010-03-24) description pages 18-28, embodiments 1-24	1-15, 18-19, 21-27
A	US 2019361005 A1 (CELGENE CORPORATION) 28 November 2019 (2019-11-28) entire document	1-27
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>17 September 2021</b>		Date of mailing of the international search report <b>18 October 2021</b>
Name and mailing address of the ISA/CN <b>China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088 China</b>		Authorized officer
Facsimile No. <b>(86-10)62019451</b>		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2021/107297**

<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 109415336 A (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN) 01 March 2019 (2019-03-01) entire document	1-27
PA	WO 2021055756 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN) 25 March 2021 (2021-03-25) entire document	1-27

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2021/107297**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	102822165	A	12 December 2012	US	2019135780	A1	09 May 2019
				JP	2013519675	A	30 May 2013
				ES	2713482	T3	22 May 2019
				IL	248843	D0	31 January 2017
				US	2020231567	A1	23 July 2020
				SG	183257	A1	27 September 2012
				WO	2011100380	A1	18 August 2011
				US	10669257	B2	02 June 2020
				UA	114856	C2	10 August 2017
				PH	12014501082	B1	28 September 2015
				KR	101931468	B1	20 December 2018
				NZ	601289	A	31 October 2014
				NI	201200132	A	22 April 2013
				US	2016159768	A1	09 June 2016
				US	2018037567	A1	08 February 2018
				AU	2011215877	C1	19 January 2017
				RS	56232	B1	30 November 2017
				JP	6215976	B2	18 October 2017
				EP	3106460	B1	10 April 2019
				US	2016159772	A1	09 June 2016
				KR	20130010888	A	29 January 2013
				KR	20180000338	A	02 January 2018
				IL	248843	A	31 December 2019
				HU	E033009	T2	28 November 2017
				ES	2738776	T3	27 January 2020
				JP	2016172746	A	29 September 2016
				CA	2787823	A1	18 August 2011
				RS	58523	B1	30 April 2019
				PT	3202460	T	05 August 2019
				RU	2012138709	A	20 March 2014
				CR	20120414	A	31 October 2012
				SI	3202460	T1	30 October 2019
				EP	2536706	A1	26 December 2012
				HR	P20191312	T1	18 October 2019
				CY	1119177	T1	14 February 2018
				JP	2016106106	A	16 June 2016
				NZ	717149	A	30 June 2017
				EP	3599236	A1	29 January 2020
				AU	2011215877	A1	16 August 2012
				SG	10201501062 S	A	29 April 2015
				LT	3202460	T	10 October 2019
				EP	3202461	A1	09 August 2017
				JP	2017031165	A	09 February 2017
				EC	SP12012098	A	30 October 2012
				KR	101812356	B1	26 December 2017
				DK	3202460	T3	29 July 2019
				US	2013324518	A1	05 December 2013
				SI	3202461	T1	31 May 2019
				US	8518972	B2	27 August 2013
WO	2019014100	A1	17 January 2019	AU	2018301335	A1	30 January 2020

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2021/107297**

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		US 2019282567 A1	19 September 2019
		BR 112020000442 A2	21 July 2020
		KR 20200026980 A	11 March 2020
		IL 271889 D0	27 February 2020
		SG 11202000143 P A	27 February 2020
		EC SP20001149 A	28 February 2020
		JP 2020526534 A	31 August 2020
		CO 2020000193 A2	24 April 2020
		CA 3069138 A1	17 January 2019
		US 10357489 B2	23 July 2019
		EP 3651766 A1	20 May 2020
		US 2019008852 A1	10 January 2019
		US 2020253964 A1	13 August 2020
		US 10675281 B2	09 June 2020
		CN 110869021 A	06 March 2020
		CL 2020000060 A1	31 July 2020
		TW 201907923 A	01 March 2019
CN 101679380 A	24 March 2010	EP 3101017 A1	07 December 2016
		US 2009004209 A1	01 January 2009
		IL 200990 A	31 May 2016
		CN 103641814 A	19 March 2014
		US RE46639 E	19 December 2017
		US 9181216 B2	10 November 2015
		KR 101791757 B1	30 October 2017
		JP 6373818 B2	15 August 2018
		CA 2681633 C	09 January 2018
		KR 20150046384 A	29 April 2015
		JP 2018021046 A	08 February 2018
		KR 20090121400 A	25 November 2009
		CR 11036 A	06 October 2009
		NZ 579890 A	25 May 2012
		US 10385037 B2	20 August 2019
		EC SP099663 A	30 October 2009
		US 2016024048 A1	28 January 2016
		JP 2010522170 A	01 July 2010
		US 8153659 B2	10 April 2012
		IL 200990 D0	17 May 2010
		RU 2471794 C2	10 January 2013
		JP 2014224118 A	04 December 2014
		US 2018155316 A1	07 June 2018
		AU 2008229383 B2	05 September 2013
		BR PI0809011 A8	15 January 2019
		EP 2142534 A2	13 January 2010
		NI 200900170 A	09 September 2010
		ES 2601131 T3	14 February 2017
		ZA 200906497 B	24 November 2010
		WO 2008115516 A2	25 September 2008
		KR 20170093996 A	16 August 2017
		MX 2009010082 A	19 October 2009
		JP 5927241 B2	01 June 2016

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2021/107297**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
				PE 20081894 A1	26 January 2009
				WO 2008115516 A3	13 November 2008
				JP 6448726 B2	09 January 2019
				NZ 599199 A	25 October 2013
				US 9920027 B2	20 March 2018
				CA 2681633 A1	25 September 2008
				ES 2734253 T3	05 December 2019
				JP 2016065067 A	28 April 2016
				AU 2008229383 A1	25 September 2008
				EP 3101017 B1	12 June 2019
				US 2014073669 A1	13 March 2014
				CR 20140368 A	25 August 2014
				RU 2009138500 A	27 April 2011
				UY 30977 A1	31 October 2008
				CL 2008000805 A1	22 May 2009
				EP 2142534 B1	10 August 2016
				BR PI0809011 A2	16 September 2014
US	2019361005	A1	28 November 2019	KR 20210024454 A	05 March 2021
				BR 112020023756 A2	09 February 2021
				CN 112492874 A	12 March 2021
				EP 3796909 A1	31 March 2021
				WO 2019226770 A1	28 November 2019
				IL 278854 D0	31 January 2021
				AU 2019272751 A1	10 December 2020
				SG 11202011568 X A	30 December 2020
				US 10969381 B2	06 April 2021
				CA 3101174 A1	28 November 2019
CN	109415336	A	01 March 2019	SG 11201808728 Q A	29 November 2018
				RU 2021102253 A	03 March 2021
				AU 2017246452 A1	08 November 2018
				WO 2017176957 A1	12 October 2017
				US 2019127387 A1	02 May 2019
				RU 2018138735 A	12 May 2020
				AU 2017246452 B2	25 February 2021
				RU 2743432 C2	18 February 2021
				RU 2018138735 A3	12 May 2020
				JP 2019510798 A	18 April 2019
				ZA 201806968 B	26 February 2020
				MX 2018012174 A	08 July 2019
				EP 3440066 A1	13 February 2019
				KR 20180132125 A	11 December 2018
				IL 262103 D0	29 November 2018
				CA 3020275 A1	12 October 2017
				BR 112018070549 A2	12 February 2019
				WO 2017176957 A8	08 November 2018
WO	2021055756	A1	25 March 2021	None	

<b>A. 主题的分类</b> C07D 401/14(2006.01)i; A61K 31/454(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i  按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
<b>B. 检索领域</b> 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D; A61K; A61P  包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献  在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNPAT, CNKI, WPI, EPDOC, ISI Web of Knowledge, STN(REGISTRY, MARPAT, CAPLUS): 江苏恒瑞医药股份有限公司, 上海恒瑞医药有限公司, 异吡啶啉, 多发性骨髓瘤, 癌症, 肿瘤, 结构式检索, isoindoline, cereblon, myeloma, tumour, tumor, cancer		
<b>C. 相关文件</b>		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 102822165 A (细胞基因公司) 2012年 12月 12日 (2012 - 12 - 12) 权利要求1, 7, 20, 说明书第[0298], [1511]-[1513]段	1-15, 18-19, 21-27
Y	CN 102822165 A (细胞基因公司) 2012年 12月 12日 (2012 - 12 - 12) 权利要求1, 7, 20, 说明书第[1511]-[1513]段	16-17, 20
Y	WO 2019014100 A1 (CELGENE CORP. 等) 2019年 1月 17日 (2019 - 01 - 17) 实施例3	16-17, 20
A	WO 2019014100 A1 (CELGENE CORP. 等) 2019年 1月 17日 (2019 - 01 - 17) 摘要, 说明书第[0074]段, 实施例3	1-15, 18, 21-27
Y	CN 101679380 A (细胞基因公司) 2010年 3月 24日 (2010 - 03 - 24) 实施例14	16-17, 20
A	CN 101679380 A (细胞基因公司) 2010年 3月 24日 (2010 - 03 - 24) 说明书第18-28页, 实施例1-24	1-15, 18-19, 21-27
A	US 2019361005 A1 (CELGENE CORP.) 2019年 11月 28日 (2019 - 11 - 28) 全文	1-27
<input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2021年 9月 17日		国际检索报告邮寄日期 2021年 10月 18日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		授权官员 陈曦 电话号码 86-(10)53962145

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 109415336 A (密执安大学评议会) 2019年 3月 1日 (2019 - 03 - 01) 全文	1-27
PA	WO 2021055756 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN) 2021年 3月 25日 (2021 - 03 - 25) 全文	1-27

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/107297

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN 102822165 A	2012年 12月 12日	US 2019135780 A1	2019年 5月 9日
		JP 2013519675 A	2013年 5月 30日
		ES 2713482 T3	2019年 5月 22日
		IL 248843 D0	2017年 1月 31日
		US 2020231567 A1	2020年 7月 23日
		SG 183257 A1	2012年 9月 27日
		WO 2011100380 A1	2011年 8月 18日
		US 10669257 B2	2020年 6月 2日
		UA 114856 C2	2017年 8月 10日
		PH 12014501082 B1	2015年 9月 28日
		KR 101931468 B1	2018年 12月 20日
		NZ 601289 A	2014年 10月 31日
		NI 201200132 A	2013年 4月 22日
		US 2016159768 A1	2016年 6月 9日
		US 2018037567 A1	2018年 2月 8日
		AU 2011215877 C1	2017年 1月 19日
		RS 56232 B1	2017年 11月 30日
		JP 6215976 B2	2017年 10月 18日
		EP 3106460 B1	2019年 4月 10日
		US 2016159772 A1	2016年 6月 9日
		KR 20130010888 A	2013年 1月 29日
		KR 20180000338 A	2018年 1月 2日
		IL 248843 A	2019年 12月 31日
		HU E033009 T2	2017年 11月 28日
		ES 2738776 T3	2020年 1月 27日
		JP 2016172746 A	2016年 9月 29日
		CA 2787823 A1	2011年 8月 18日
		RS 58523 B1	2019年 4月 30日
		PT 3202460 T	2019年 8月 5日
		RU 2012138709 A	2014年 3月 20日
		CR 20120414 A	2012年 10月 31日
		SI 3202460 T1	2019年 10月 30日
		EP 2536706 A1	2012年 12月 26日
		HR P20191312 T1	2019年 10月 18日
		CY 1119177 T1	2018年 2月 14日
		JP 2016106106 A	2016年 6月 16日
		NZ 717149 A	2017年 6月 30日
		EP 3599236 A1	2020年 1月 29日
		AU 2011215877 A1	2012年 8月 16日
		SG 10201501062S A	2015年 4月 29日
		LT 3202460 T	2019年 10月 10日
		EP 3202461 A1	2017年 8月 9日
		JP 2017031165 A	2017年 2月 9日
		EC SP12012098 A	2012年 10月 30日
		KR 101812356 B1	2017年 12月 26日
		DK 3202460 T3	2019年 7月 29日
		US 2013324518 A1	2013年 12月 5日
		SI 3202461 T1	2019年 5月 31日
		US 8518972 B2	2013年 8月 27日
WO 2019014100 A1	2019年 1月 17日	AU 2018301335 A1	2020年 1月 30日

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/107297

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		US 2019282567 A1	2019年 9月 19日
		BR 112020000442 A2	2020年 7月 21日
		KR 20200026980 A	2020年 3月 11日
		IL 271889 D0	2020年 2月 27日
		SG 11202000143P A	2020年 2月 27日
		EC SP20001149 A	2020年 2月 28日
		JP 2020526534 A	2020年 8月 31日
		CO 2020000193 A2	2020年 4月 24日
		CA 3069138 A1	2019年 1月 17日
		US 10357489 B2	2019年 7月 23日
		EP 3651766 A1	2020年 5月 20日
		US 2019008852 A1	2019年 1月 10日
		US 2020253964 A1	2020年 8月 13日
		US 10675281 B2	2020年 6月 9日
		CN 110869021 A	2020年 3月 6日
		CL 2020000060 A1	2020年 7月 31日
		TW 201907923 A	2019年 3月 1日
CN 101679380 A	2010年 3月 24日	EP 3101017 A1	2016年 12月 7日
		US 2009004209 A1	2009年 1月 1日
		IL 200990 A	2016年 5月 31日
		CN 103641814 A	2014年 3月 19日
		US RE46639 E	2017年 12月 19日
		US 9181216 B2	2015年 11月 10日
		KR 101791757 B1	2017年 10月 30日
		JP 6373818 B2	2018年 8月 15日
		CA 2681633 C	2018年 1月 9日
		KR 20150046384 A	2015年 4月 29日
		JP 2018021046 A	2018年 2月 8日
		KR 20090121400 A	2009年 11月 25日
		CR 11036 A	2009年 10月 6日
		NZ 579890 A	2012年 5月 25日
		US 10385037 B2	2019年 8月 20日
		EC SP099663 A	2009年 10月 30日
		US 2016024048 A1	2016年 1月 28日
		JP 2010522170 A	2010年 7月 1日
		US 8153659 B2	2012年 4月 10日
		IL 200990 D0	2010年 5月 17日
		RU 2471794 C2	2013年 1月 10日
		JP 2014224118 A	2014年 12月 4日
		US 2018155316 A1	2018年 6月 7日
		AU 2008229383 B2	2013年 9月 5日
		BR PI0809011 A8	2019年 1月 15日
		EP 2142534 A2	2010年 1月 13日
		NI 200900170 A	2010年 9月 9日
		ES 2601131 T3	2017年 2月 14日
		ZA 200906497 B	2010年 11月 24日
		WO 2008115516 A2	2008年 9月 25日
		KR 20170093996 A	2017年 8月 16日
		MX 2009010082 A	2009年 10月 19日
		JP 5927241 B2	2016年 6月 1日

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/107297

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		PE 20081894 A1	2009年 1月 26日
		WO 2008115516 A3	2008年 11月 13日
		JP 6448726 B2	2019年 1月 9日
		NZ 599199 A	2013年 10月 25日
		US 9920027 B2	2018年 3月 20日
		CA 2681633 A1	2008年 9月 25日
		ES 2734253 T3	2019年 12月 5日
		JP 2016065067 A	2016年 4月 28日
		AU 2008229383 A1	2008年 9月 25日
		EP 3101017 B1	2019年 6月 12日
		US 2014073669 A1	2014年 3月 13日
		CR 20140368 A	2014年 8月 25日
		RU 2009138500 A	2011年 4月 27日
		UY 30977 A1	2008年 10月 31日
		CL 2008000805 A1	2009年 5月 22日
		EP 2142534 B1	2016年 8月 10日
		BR PI0809011 A2	2014年 9月 16日
US 2019361005 A1	2019年 11月 28日	KR 20210024454 A	2021年 3月 5日
		BR 112020023756 A2	2021年 2月 9日
		CN 112492874 A	2021年 3月 12日
		EP 3796909 A1	2021年 3月 31日
		WO 2019226770 A1	2019年 11月 28日
		IL 278854 D0	2021年 1月 31日
		AU 2019272751 A1	2020年 12月 10日
		SG 11202011568X A	2020年 12月 30日
		US 10969381 B2	2021年 4月 6日
		CA 3101174 A1	2019年 11月 28日
CN 109415336 A	2019年 3月 1日	SG 11201808728Q A	2018年 11月 29日
		RU 2021102253 A	2021年 3月 3日
		AU 2017246452 A1	2018年 11月 8日
		WO 2017176957 A1	2017年 10月 12日
		US 2019127387 A1	2019年 5月 2日
		RU 2018138735 A	2020年 5月 12日
		AU 2017246452 B2	2021年 2月 25日
		RU 2743432 C2	2021年 2月 18日
		RU 2018138735 A3	2020年 5月 12日
		JP 2019510798 A	2019年 4月 18日
		ZA 201806968 B	2020年 2月 26日
		MX 2018012174 A	2019年 7月 8日
		EP 3440066 A1	2019年 2月 13日
		KR 20180132125 A	2018年 12月 11日
		IL 262103 D0	2018年 11月 29日
		CA 3020275 A1	2017年 10月 12日
		BR 112018070549 A2	2019年 2月 12日
		WO 2017176957 A8	2018年 11月 8日
WO 2021055756 A1	2021年 3月 25日	无	