



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109311869 A

(43)申请公布日 2019.02.05

(21)申请号 201780024815.5

(22)申请日 2017.04.21

(30)优先权数据

62/326584 2016.04.22 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.10.19

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/028948 2017.04.21

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2017/185034 EN 2017.10.26

(71)申请人 达纳-法伯癌症研究所公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 N.格雷 T.张 C.M.奥尔森 Y.梁

N.奎亚特科夫斯基

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 童春媛 周齐宏

(51)Int.Cl.

C07D 471/04(2006.01)

C07D 471/10(2006.01)

C07D 401/14(2006.01)

A61K 31/4375(2006.01)

A61K 31/437(2006.01)

A61K 31/4035(2006.01)

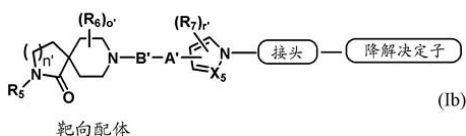
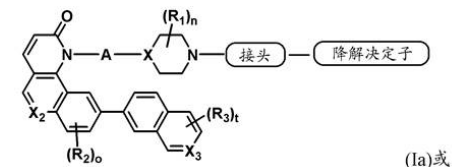
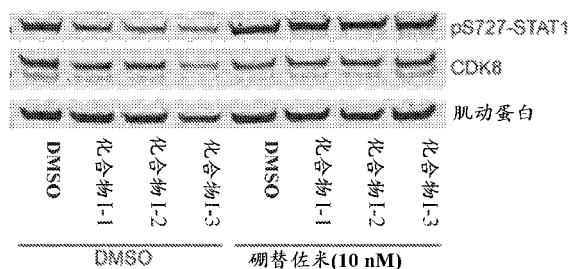
权利要求书7页 说明书62页 附图3页

(54)发明名称

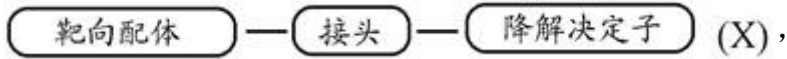
通过细胞周期蛋白-依赖性激酶8(CDK8)抑制剂与E3连接酶配体的缀合降解CDK8和使用方法

(57)摘要

本申请提供式(Ia)或(Ib)的双功能化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体,其作为细胞周期蛋白-依赖性激酶8(CDK8)的蛋白降解诱导部分起作用。本申请还涉及通过使用双功能化合物来靶向降解CDK8的方法,所述双功能化合物将泛素连接酶-结合部分与能够结合CDK8的配体连接,其可用于治疗由CDK8调节的疾病。



1. 一种式X的双功能化合物:



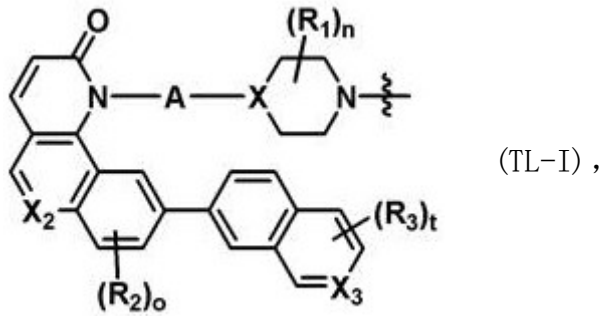
其中:

靶向配体能够结合CDK8;

接头是共价结合靶向配体和降解决定子的基团;和

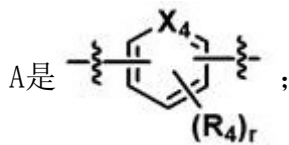
降解决定子能够结合泛素连接酶。

2. 权利要求1的双功能化合物,其中靶向配体具有式TL-I:



或其对映体、非对映体、立体异构体或药学上可接受的盐,

其中:



X是N或CH;

X₂是N或CH;

X₃是N或CH;

X₄是N或CH;

每个R₁独立地是(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)卤代烷基;

每个R₂独立地是(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)卤代烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷氧基、卤素、OH或NH₂;

每个R₃独立地是(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)卤代烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷氧基、卤素、OH或NH₂;

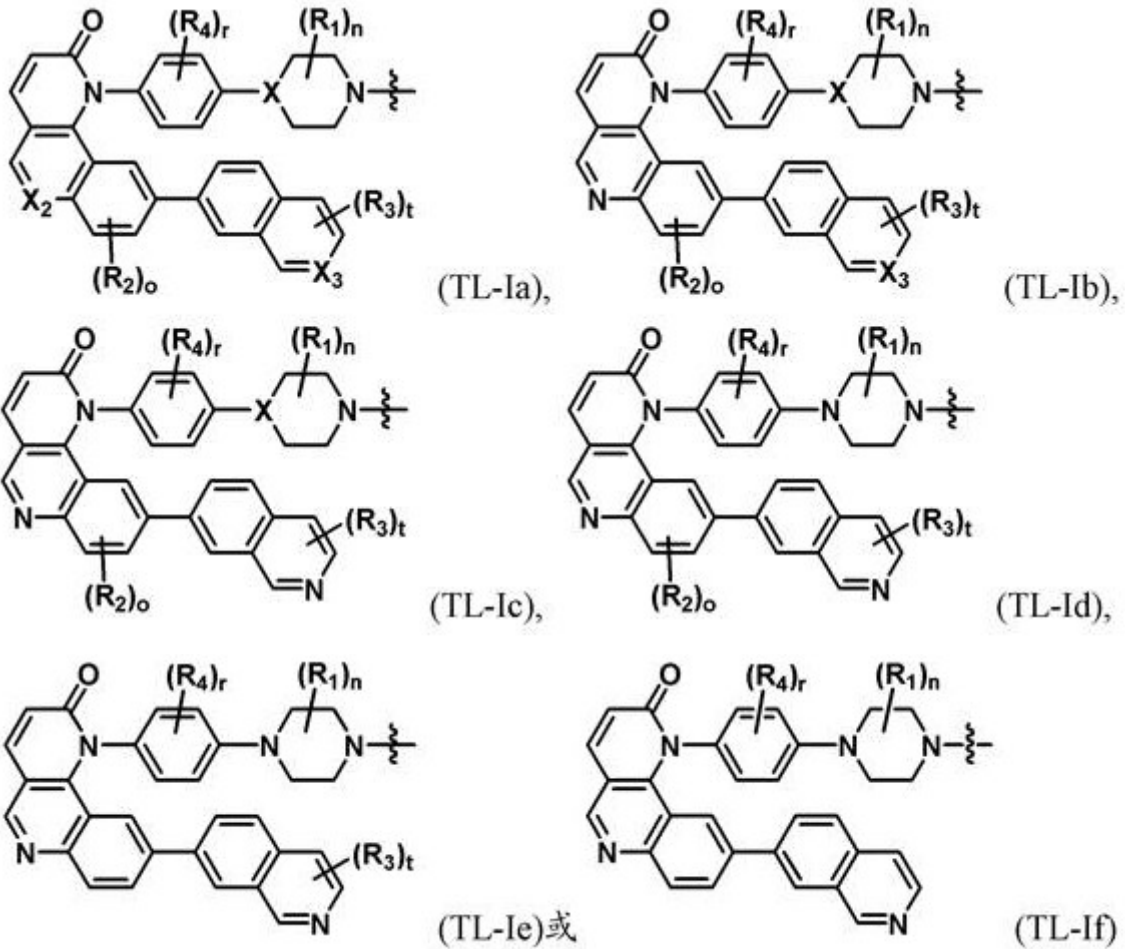
每个R₄独立地是(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)卤代烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷氧基、卤素、OH或NH₂;和

t、n、o和r各自独立地是0、1、2或3;

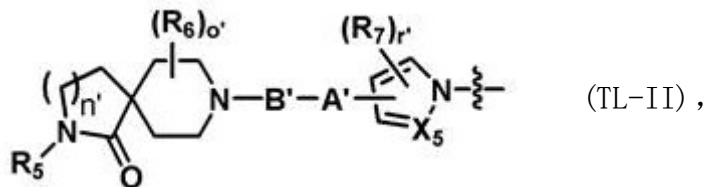
其中靶向配体通过紧接 的 与接头键合。

3. 权利要求2的双功能化合物,其中A是 。

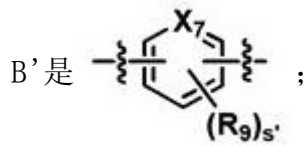
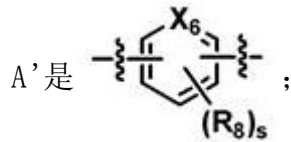
4. 权利要求2或3的双功能化合物,其中X是N。
5. 权利要求2-4中任一项的双功能化合物,其中X₂是N。
6. 权利要求2-5中任一项的双功能化合物,其中X₃是N。
7. 权利要求2-6中任一项的双功能化合物,其中t是0。
8. 权利要求2-7中任一项的双功能化合物,其中o是0。
9. 权利要求2-8中任一项的双功能化合物,其中n是0。
10. 权利要求2-9中任一项的双功能化合物,其中r是1和R₄是(C₁-C₄) 卤代烷基。
11. 权利要求2的双功能化合物,其中靶向配体具有式TL-Ia、TL-Ib、TL-Ic、TL-Id、TL-Ie或TL-If:



12. 权利要求1的双功能化合物,其中靶向配体具有式TL-II:



或其对映体、非对映体、立体异构体或药学上可接受的盐,
其中:



X₅是N或CH;

X₆是N或CH;

X₇是N或CH;

R₅是H或(C₁-C₄)烷基;

每个R₆独立地是(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)卤代烷基;

每个R₇独立地是(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)卤代烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷氧基或卤素;

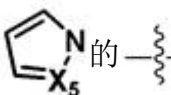
每个R₈独立地是(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)卤代烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷氧基、卤素、OH或NH₂;

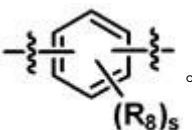
每个R₉独立地是(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)卤代烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷氧基、卤素、OH或NH₂;

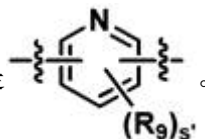
n'是1或2;

r'是0、1或2;和

o'、s和s'各自独立地是0、1、2或3;

其中靶向配体通过紧接  的—与接头键合。

13. 权利要求12的双功能化合物,其中A'是  。

14. 权利要求12或13的双功能化合物,其中B'是  。

15. 权利要求12-14中任一项的双功能化合物,其中X₅是N。

16. 权利要求12-15中任一项的双功能化合物,其中R₅是H。

17. 权利要求12-16中任一项的双功能化合物,其中n'是1。

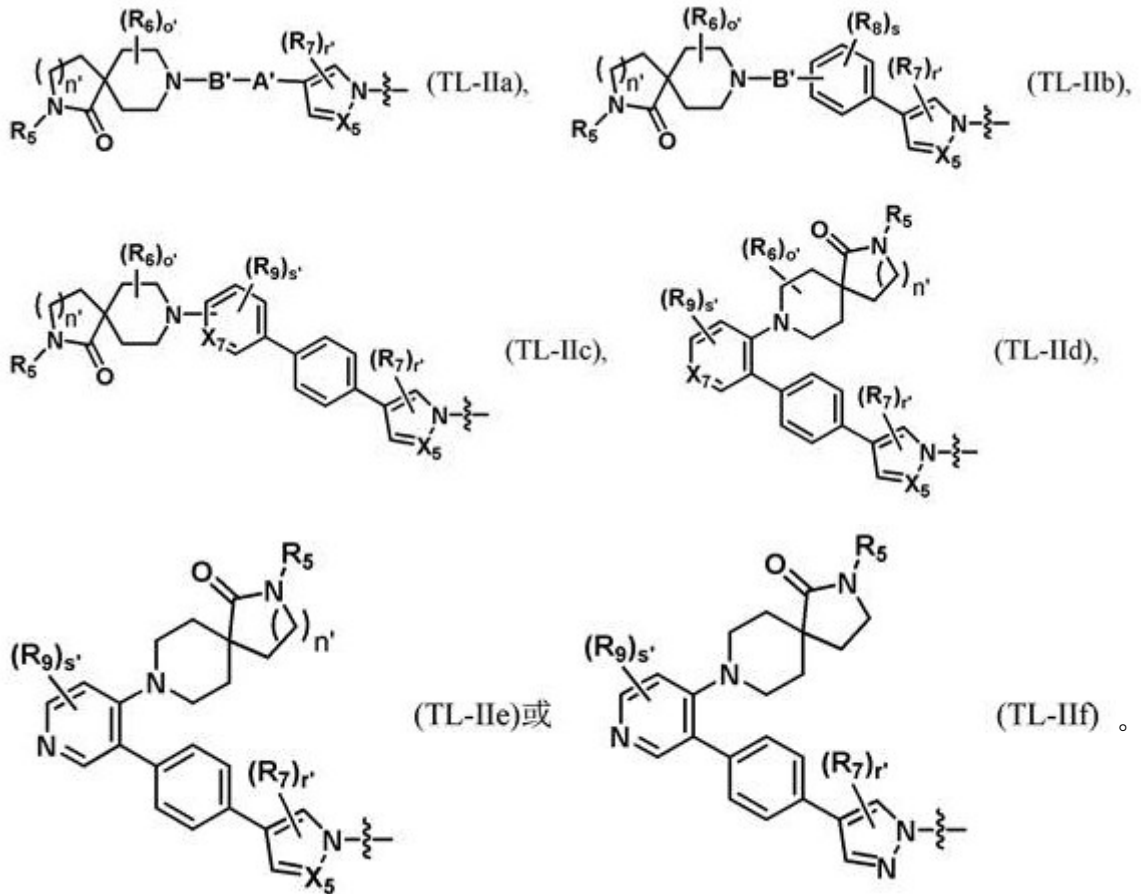
18. 权利要求12-17中任一项的双功能化合物,其中o'是0。

19. 权利要求12-18中任一项的双功能化合物,其中r'是0。

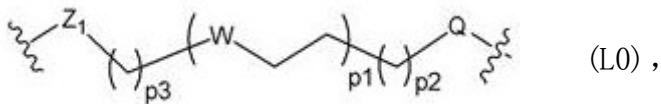
20. 权利要求12-19中任一项的双功能化合物,其中s'是1。

21. 权利要求12-20中任一项的双功能化合物,其中R₉是卤素。

22. 权利要求12的双功能化合物,其中靶向配体具有式TL-IIa、TL-IIb、TL-IIc、TL-IIId、TL-IIe或TL-IIIf:



23. 权利要求1-22中任一项的双功能化合物,其中接头具有式L0:



或其对映体、非对映体或立体异构体,其中

p1是选自0-12的整数;

p2是选自0-12的整数;

p3是选自1-6的整数;

每个W独立地是空缺、CH₂、O、S、NH或NR₁₉;

Z₁是空缺、C(O)、(CH₂)_jC(O)NH、CH₂、O、NH或NR₁₉;

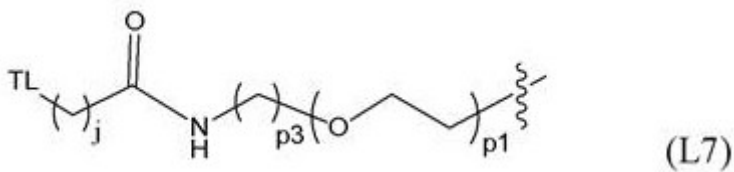
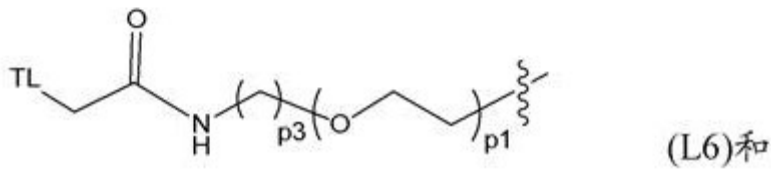
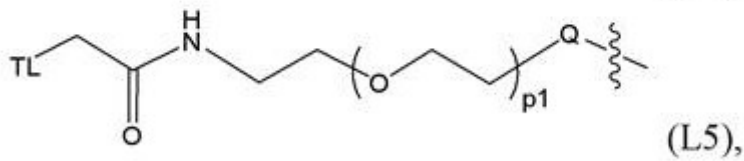
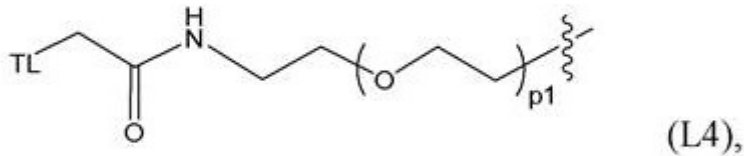
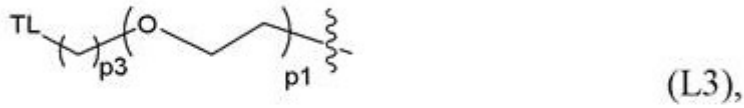
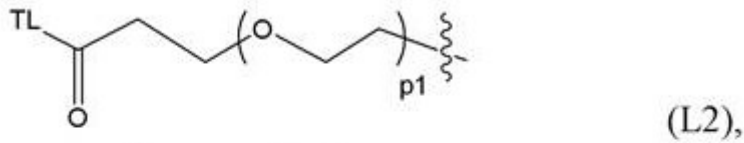
每个R₁₉独立地是C₁-C₃烷基;

j是1、2或3;和

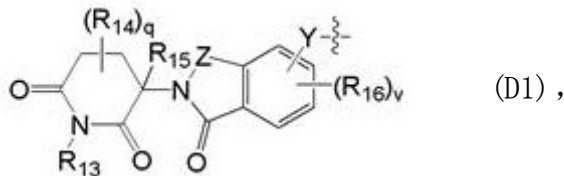
Q是空缺或NHC(O)CH₂,

其中接头通过紧接Q的 与降解决定子共价键合,和通过紧接Z₁的 与靶向配体共价键合。

24. 权利要求23的双功能化合物,其中所述接头选自:



25. 权利要求1-24中任一项的双功能化合物,其中降解决定子具有式D1:



或其对映体、非对映体或立体异构体,其中:

Y是键、(CH₂)₁₋₆、(CH₂)₀₋₆-O、(CH₂)₀₋₆-C(O)NR₁₁、(CH₂)₀₋₆-NR₁₁C(O)、(CH₂)₀₋₆-NH或(CH₂)₀₋₆-NR₁₂;

Z是C(O)或C(R₁₃)₂;

R₁₁是H或C₁-C₆烷基;

R₁₂是C₁-C₆烷基或C(O)-C₁-C₆烷基;

每个R₁₃独立地是H或C₁-C₃烷基;


每个R₁₄独立地是C₁-C₃烷基;

R₁₅是H、氧、C₁-C₃烷基、F或Cl;

每个R₁₆独立地是卤素、OH、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基;

q是0、1或2；和

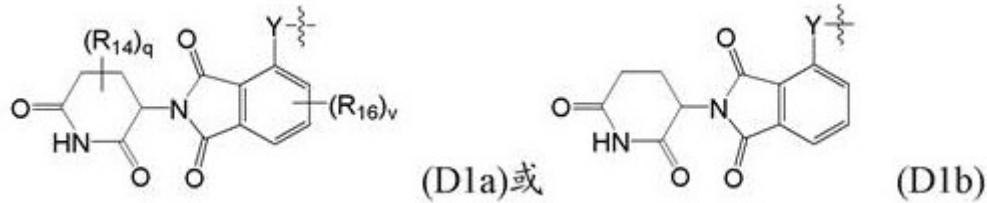
v是0、1、2或3，

其中降解决定子通过与接头共价键合。

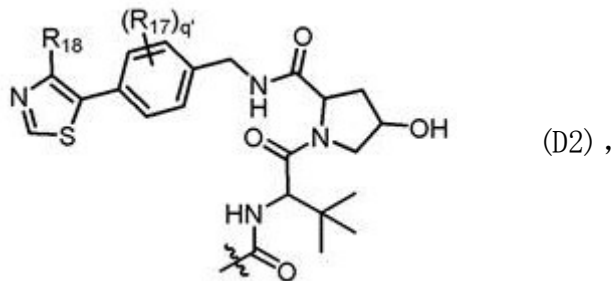
26. 权利要求25的双功能化合物，其中Z是C(O)。

27. 权利要求25或26的双功能化合物，其中Y是键、O或NH。

28. 权利要求25-27中任一项的双功能化合物，其中降解决定子具有式D1a或D1b：



29. 权利要求1-24中任一项的双功能化合物，其中降解决定子具有式D2：




或其对映体、非对映体或立体异构体，其中：

每个R₁₇独立地是C₁-C₃烷基；

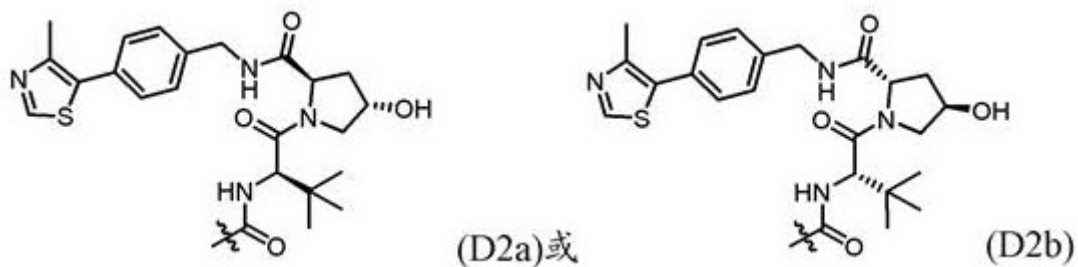
q'是0、1、2、3或4；和

R₁₈是H或C₁-C₃烷基，

其中降解决定子通过与接头共价键合。

30. 权利要求29的双功能化合物，其中R₁₈是甲基。

31. 权利要求29的双功能化合物，其中降解决定子具有式D2a或D2b：



32. 一种药物组合物，包含治疗有效量的权利要求1-31中任一项的双功能化合物或其对映体、非对映体、立体异构体或药学上可接受的盐，和药学上可接受的载体。

33. 一种抑制激酶或调节激酶的量方法，包括给予有需要的受试者有效量的权利要求1-31中任一项的双功能化合物。

34. 一种抑制细胞周期蛋白-依赖性激酶8 (CDK8) 或调节细胞周期蛋白-依赖性激酶8 (CDK8) 的量方法，包括给予有需要的受试者有效量的权利要求1-31中任一项的化合物。

35. 一种治疗或预防其中CDK8起作用的疾病的方法,包括给予有需要的受试者有效量的权利要求1-31中任一项的化合物。

36. 权利要求35的方法,其中所述疾病是癌症或增殖性疾病。

37. 权利要求36的方法,其中所述癌症是肺癌、结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、胰癌、脑癌、肾癌、卵巢癌、胃癌(stomach cancer)、皮肤癌、骨癌、胃癌(gastric cancer)、乳腺癌、胰腺癌、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、肝细胞癌、乳头状肾癌、头颈鳞状细胞癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤或实体瘤。

38. 权利要求35的方法,其中所述疾病是炎症、关节炎、类风湿性关节炎、脊柱关节病、痛风性关节炎、骨关节炎、幼年关节炎和其它关节炎病症、系统性红斑狼疮(SLE)、皮肤相关病症、牛皮癣、湿疹、烧伤、皮炎、神经炎症、过敏、疼痛、神经性疼痛、发烧、肺部病症、肺部炎症、成人呼吸窘迫综合征、肺结节病、哮喘、矽肺、慢性肺部炎症疾病和慢性阻塞性肺病(COPD)、心血管疾病、动脉硬化、心肌梗塞(包括心肌梗塞后适应症)、血栓症、充血性心力衰竭、心脏再灌注损伤以及与高血压和/或心力衰竭有关的并发症例如血管器官损伤、再狭窄、心肌病、中风(包括缺血性和出血性中风)、再灌注损伤、肾脏再灌注损伤、缺血(包括中风和脑缺血以及由心脏/冠状动脉搭桥导致的缺血)、神经变性疾病、肝脏疾病和肾炎、胃肠道疾病、炎性肠病、克罗恩病、胃炎、肠易激综合征、溃疡性结肠炎、溃疡性疾病、胃溃疡、病毒和细菌感染、脓毒症、脓毒性休克、革兰氏阴性脓毒症、疟疾、脑膜炎、HIV感染、机会性感染、继发于感染或恶性肿瘤的恶病质、继发于获得性免疫缺陷综合征(AIDS)的恶病质、AIDS、ARC(AIDS相关复合症)、肺炎、疱疹病毒、感染引起的肌痛、流感、自身免疫性疾病、移植物抗宿主反应和同种异体移植排斥、骨再吸收疾病的治疗、骨质疏松症、多发性硬化症、癌症、白血病、淋巴瘤、结肠直肠癌、脑癌、骨癌、上皮细胞衍生的肿瘤(上皮癌)、基底细胞癌、腺癌、胃肠癌、唇癌、口腔癌、食管癌、小肠癌、胃癌、结肠癌、肝癌、膀胱癌、胰癌、卵巢癌、子宫颈癌、肺癌、乳腺癌、皮肤癌、鳞状细胞癌和/或基底细胞癌、前列腺癌、肾细胞癌和其它已知的影响全身上皮细胞的癌症、慢性髓细胞性白血病(CML)、急性髓细胞样白血病(AML)和急性早幼粒细胞性白血病(APL)、血管发生包括肿瘤形成、转移、中枢神经系统疾病、具有炎性或凋亡成分的中枢神经系统疾病、阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化、脊髓损伤和周围神经病变或B细胞淋巴瘤。

39. 权利要求1-31中任一项的双功能化合物,用于制备治疗或预防其中CDK8起作用的疾病的药物。

40. 权利要求1-31中任一项的双功能化合物,用于治疗或预防其中CDK8起作用的疾病。

通过细胞周期蛋白-依赖性激酶8 (CDK8) 抑制剂与E3连接酶配体的缀合降解CDK8和使用方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2016年4月22日提交的美国临时申请号62/326,584的优先权和权益,其整个内容通过引用并入本文。

[0003] 政府资助

[0004] 本发明在美国国立卫生研究院 (NIH) 授予的资助号R01CA179483下在政府资助下完成。政府对本发明具有一定权利。

[0005] 背景

[0006] 泛素-蛋白酶体途径 (UPP) 是一个调节蛋白和降解错误折叠或异常的蛋白的重要途径。UPP对多个细胞过程是核心的,并且如果缺陷或失调,导致多种疾病的发病机制。泛素与特定蛋白底物的共价连接通过E3泛素连接酶的作用实现。这些连接酶包含超过500种不同的蛋白,和分为由它们的E3功能活性的结构元件定义的多个种类。例如,cereblon (CRBN) 与损坏的DNA结合蛋白1相互作用,和与滞蛋白4形成E3泛素连接酶复合物,其中由CRBN识别的蛋白被泛素化和被蛋白酶体降解。各种免疫调节药物 (IMiD), 例如沙利度胺和来那度胺,结合CRBN和调节CRBN在参与维持正常细胞功能的蛋白因子的泛素化和降解中的作用。

[0007] 由靶蛋白-结合部分和E3泛素连接酶-结合部分构成的双功能化合物已表明诱导所选蛋白的蛋白酶体介导的降解。这些药物样分子提供暂时控制蛋白表达的可能性,和可用作治疗疾病的生物化学试剂。

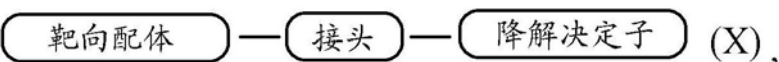
[0008] 细胞周期蛋白-依赖性激酶是整合了多个信号传导途径以控制细胞周期或基因转录的激酶家族。CDK1、2、4和6是驱动细胞周期转变的重要的酶。例如,CDK1是有丝分裂进程的关键决定子,CDK2在S期调节DNA复制,和CDK4/6通过Rb蛋白的磷酸化以激活参与细胞周期控制的基因的表达,驱动细胞周期从G0或G1至S期。CDK7、9和12是已知调节转录而非直接促进细胞周期的酶。CDK7是负责调节转录起始的TFIIH复合物的酶成分,CDK9和CDK12调节转录延伸和加工。

[0009] 已表明CDK的脱调节对细胞状态具有显著影响,和经常被鉴定为致癌的。已鉴定了许多选择性或泛-CDK小分子抑制剂,然而大多数已知的抑制剂由于缺少高的全身药物浓度而在临床试验中失败。最近,CDK7共价抑制剂THZ1的开发已证实了不可逆的结合剂优于可逆的CDK结合剂。

[0010] 需要抑制细胞周期蛋白-依赖性激酶例如CDK8的备选策略。目前未获得具有靶向CDK8的备选作用机制的合适化合物。本申请解决了该需求。

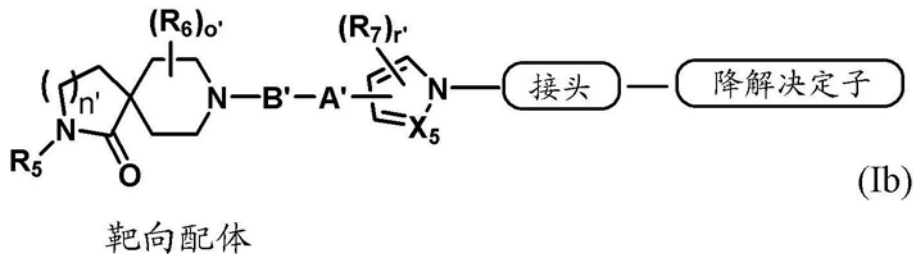
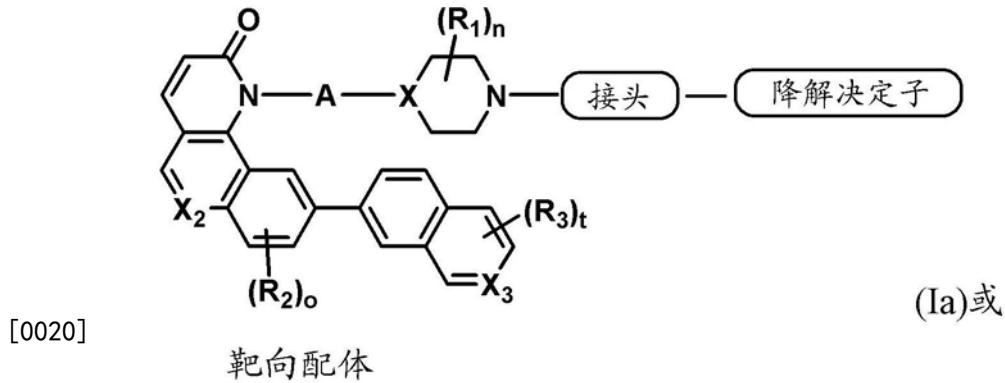
[0011] 简述

[0012] 本申请涉及新的双功能化合物,其发挥作用以募集靶蛋白至E3泛素连接酶用以降解,以及其制备和使用方法。所述双功能化合物具有式X:



[0013]  (X),

[0014] 其中:

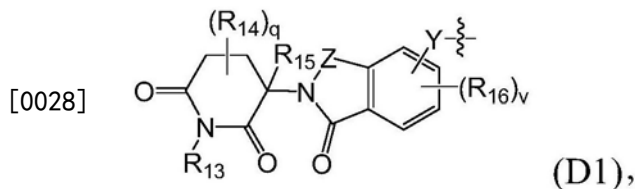
- [0015] 靶向配体能够结合靶蛋白、例如细胞周期蛋白-依赖性激酶(例如,CDK8);
- [0016] 接头是共价结合靶向配体和降解决定子的基团;和
- [0017] 降解决定子能够结合泛素连接酶、例如E3泛素连接酶(例如,cereblon)。
- [0018] 本申请还涉及通过使用双功能化合物(包括将E3泛素连接酶-结合部分与结合靶蛋白的配体连接的双功能化合物)的蛋白靶向降解。
- [0019] 本申请还涉及式Ia或Ib的双功能化合物:



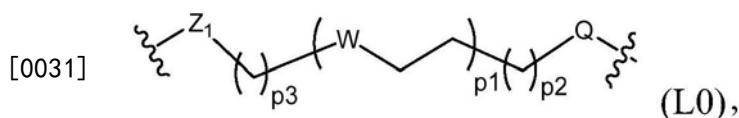
- [0021] 或其对映体、非对映体、立体异构体或药学上可接受的盐,
- [0022] 其中:
- [0023] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 A 、 A' 、 B' 、 X 、 X_2 、 X_3 、 X_5 、 n 、 n' 、 o 、 o' 、 t 和 r' 各自如本文所定义;



[0024] 接头是共价结合式(Ia)中的  或式(Ib)中的  和降解决定子的基团;

- [0025] 降解决定子能够结合泛素连接酶、例如E3泛素连接酶(例如,cereblon);和
- [0026] 靶向配体能够结合靶蛋白、例如CDK8。
- [0027] 本申请进一步涉及式D1的降解决定子:



- [0029] 或其对映体、非对映体或立体异构体,其中 Y 、 Z 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 v 和 q 各自如本文所定义。
- [0030] 本申请进一步涉及式L0的接头:



[0032] 或其对映体、非对映体或立体异构体,其中p1、p2、p3、W、Q和Z₁各自如本文所定义,接头通过紧接Q的——与降解决定子共价键合,和通过紧接Z₁的——与靶向配体共价键合。

[0033] 本申请还涉及药物组合物,其包含治疗有效量的本申请的双功能化合物或其对映体、非对映体、立体异构体或药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体。

[0034] 本申请的另一方面涉及抑制激酶(例如,CDK8)的方法。所述方法包括给予有需要的受试者有效量的本申请的双功能化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体,或本申请的药物组合物。

[0035] 本申请的另一方面涉及调节(例如,减少)激酶(例如,CDK8)的量的方法。所述方法包括给予有需要的受试者治疗有效量的本申请的双功能化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体,或本申请的药物组合物。

[0036] 本申请的另一方面涉及治疗或预防疾病(例如,其中CDK8起作用的疾病)的方法。所述方法包括给予有需要的受试者有效量的本申请的双功能化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体,或本申请的药物组合物。在一个方面,所述疾病是激酶(例如,CDK8)介导的病症。在一个方面,所述疾病是增殖性疾病(例如,其中CDK8起作用的增殖性疾病)。

[0037] 本申请的另一方面涉及治疗或预防受试者的癌症的方法,其中所述癌细胞包含激活的CDK8,或其中所述受试者被鉴定为需要CDK8抑制以治疗或预防癌症。所述方法包括给予受试者有效量的本申请的双功能化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体,或本申请的药物组合物。

[0038] 本申请的另一方面涉及药盒,其包含能够抑制CDK8活性的双功能化合物,所述化合物选自本申请的双功能化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0039] 本申请的另一方面涉及药盒,其包含能够调节(例如,减少)CDK8的量的双功能化合物,所述化合物选自本申请的双功能化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0040] 本申请的另一方面涉及本申请的双功能化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体,或本申请的药物组合物,用于制备抑制激酶(例如,CDK8)或调节(例如,减少)激酶(例如,CDK8)的量的药物。

[0041] 本申请的另一方面涉及本申请的双功能化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体,或本申请的药物组合物,用于制备治疗或预防疾病(例如,其中CDK8起作用的疾病)的药物。在一个方面,所述疾病是激酶(例如,CDK8)介导的病症。在一个方面,所述疾病是增殖性疾病(例如,其中CDK8起作用的增殖性疾病)。

[0042] 本申请的另一方面涉及本申请的双功能化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体,或本申请的药物组合物,用于制备治疗或预防受试者的癌症的药物,其中所述癌细胞包含激活的CDK8,或其中所述受试者被鉴定为需要CDK8抑制以治疗或预防癌症。

[0043] 本申请的另一方面涉及本申请的双功能化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体,或本申请的药物组合物,用于抑制激酶(例如,

CDK8) 或调节(例如,减少)激酶(例如,CDK8)的量。

[0044] 本申请的另一方面涉及本申请的双功能化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体,或本申请的药物组合物,用于治疗或预防疾病(例如,其中CDK8起作用的疾病)。在一个方面,所述疾病是激酶(例如,CDK8)介导的病症。在一个方面,所述疾病是增殖性疾病(例如,其中CDK8起作用的增殖性疾病)。

[0045] 本申请的另一方面涉及本申请的双功能化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体,或本申请的药物组合物,用于治疗或预防受试者的癌症,其中所述癌细胞包含激活的CDK8,或其中所述受试者被鉴定为需要CDK8抑制以治疗或预防癌症。

[0046] 本申请提供CDK8的抑制剂,其为治疗或预防疾病例如癌症和转移的治疗剂。

[0047] 本申请进一步提供相对于已知的CDK8抑制剂具有改进的功效和/或安全性概况的化合物和组合物。本申请还提供在各种类型的疾病(包括癌症和转移)的治疗中具有对CDK8激酶的新作用机制的试剂。

[0048] 本申请的化合物和方法解决了其中致病性或致癌性内源蛋白(例如,CDK8)起作用的疾病或病症(例如癌症)的治疗中未满足的需求。

[0049] 本公开内容的细节在下面的随附描述中阐明。尽管类似或等同于本文描述的那些的方法和材料可用于实施或测试本申请,但现在描述说明性的方法和材料。在冲突的情况下,以本说明书(包括定义)为准。另外,材料、方法和实施例仅为说明性的,和不意图是限制性的。本公开内容的其它特征、目标和优点根据描述和权利要求书将是显而易见的。在说明书和随附的权利要求书中,单数形式也包括复数,除非上下文另外清楚指示。除非另外定义,本文使用的所有技术和科学术语具有本公开内容所属领域的普通技术人员通常理解的含义。

[0050] 本申请全文中引用的所有参考文献(包括文献参考资料、出版的专利、公布的专利申请和共同待审的专利申请)的内容通过引用以其整体明确地结合到本文中。本文引用的参考文献并未承认是本申请的现有技术。

[0051] 附图简述

[0052] 图1A是显示各种浓度下的化合物I-1、化合物I-2和化合物I-3在野生型(WT)或cereblon敲除(CRBN^{-/-})细胞中的抗-增殖作用的图。在治疗后72小时评价抗增殖作用。

[0053] 图1B是显示各种浓度下的化合物I-6、化合物I-7和化合物I-8在野生型(WT)或cereblon敲除(CRBN^{-/-})细胞中的抗-增殖作用的图。在治疗后72小时评价抗增殖作用。

[0054] 图2是显示在用1 μ M化合物I-1、化合物I-2、化合物I-3或DMSO单独或与10nM硼替佐米组合处理6小时的MC38结肠直肠癌细胞中的CDK8、pS727-STAT1和肌动蛋白的水平的蛋白质印迹。化合物I-3有效地降解CDK8和降低已知CDK8底物Ser727-STAT1的磷酸化水平。用硼替佐米抑制蛋白酶体拯救了CDK8的降解和pSer727-STAT1的水平降低二者。

[0055] 图3A和图3B是显示在用DMSO或1 μ M化合物I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6、I-7或I-8处理6小时的野生型(WT)(图3A)或cereblon敲除(CRBN^{-/-})(图3B)Mol14细胞中的mTOR、CDK8、pS727-STAT1和肌动蛋白的水平的蛋白质印迹。在WT Mol14细胞中化合物I-3和I-6有效地降解CDK8和阻断Ser727-STAT1的磷酸化。在CRBN^{-/-}Mol14细胞中CDK8未被降解。

[0056] 图4A是显示在用指定浓度的化合物I-3或DMSO处理的细胞中的CDK8和肌动蛋白的

水平的蛋白质印迹。

[0057] 图4B是显示在用指定浓度的化合物I-6或DMSO处理4小时的Molt4细胞中的CDK8和微管蛋白的水平的蛋白质印迹。

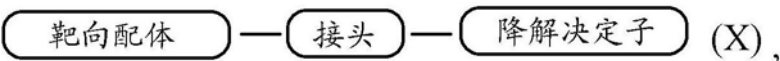
[0058] 图4C是显示在用指定浓度的化合物I-9或DMSO处理的Jurkat细胞中的CDK8、pS727-STAT1和肌动蛋白的水平的蛋白质印迹。

[0059] 详细描述

[0060] 本申请的化合物

[0061] 本申请涉及具有作为靶蛋白的泛素化和蛋白酶体降解的调节剂的效用的双功能化合物,特别是包含能够结合被本申请的双功能化合物降解和/或以其它方式抑制的多肽或蛋白的部分的化合物。特别地,本申请涉及化合物,其包含:能够结合E3泛素连接酶(例如cereblon)的部分、例如小分子部分(即,具有低于2,000、1,000、500或200道尔顿的分子量)如沙利度胺-样部分,和能够结合靶蛋白的配体;其方式使得靶蛋白位于泛素连接酶的附近以实现所述蛋白的降解(和/或抑制)。

[0062] 在一个实施方案中,本申请提供式X的双功能化合物:

[0063]  (X),

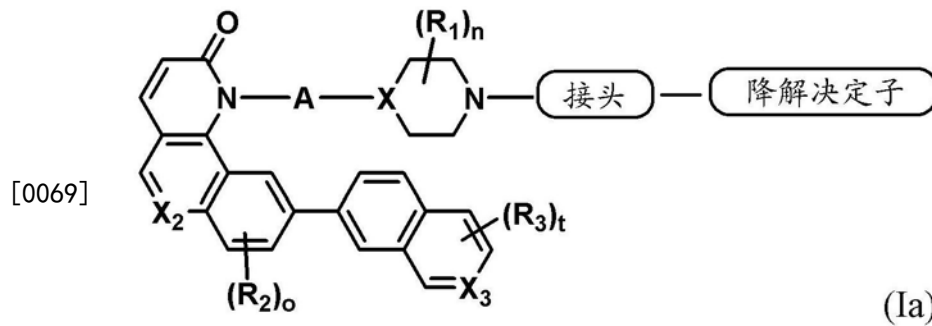
[0064] 其中:

[0065] 靶向配体能够结合靶蛋白、例如CDK8;

[0066] 接头是共价结合靶向配体和降解决定子的基团;和

[0067] 降解决定子能够结合泛素连接酶、例如E3泛素连接酶(例如,cereblon)。

[0068] 在一个实施方案中,本申请提供式Ia的化合物:



靶向配体

[0070] 或其对映体、非对映体、立体异构体或药学上可接受的盐,

[0071] 其中:

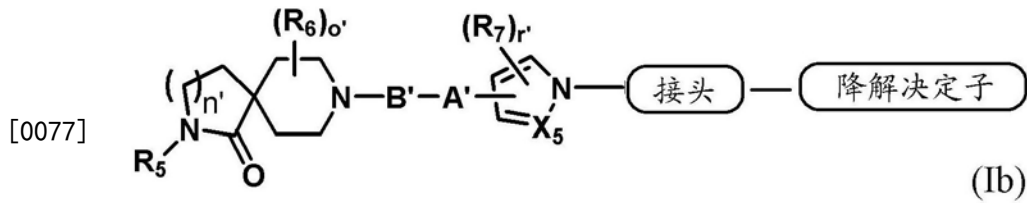
[0072] R_1 、 R_2 、 R_3 、A、X、 X_2 、 X_3 、n、o和t各自如本文所定义;

[0073] 接头是共价结合  和降解决定子的基团;

[0074] 降解决定子能够结合泛素连接酶、例如E3泛素连接酶(例如,cereblon);和

[0075] 靶向配体能够结合靶蛋白、例如CDK8。

[0076] 在一个实施方案中,本申请提供式Ib的化合物:



靶向配体

[0078] 或其对映体、非对映体、立体异构体或药学上可接受的盐，

[0079] 其中：

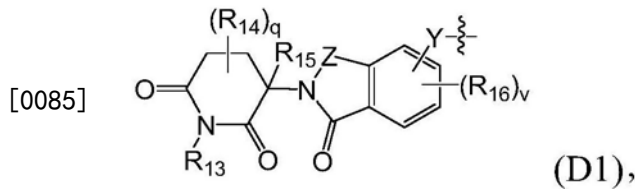
[0080] R_5 、 R_6 、 R_7 、 A' 、 B' 、 X_5 、 n' 、 o' 和 r' 各自如本文所定义；

[0081] 接头是共价结合  和降解决定子的基团；

[0082] 降解决定子能够结合泛素连接酶、例如E3泛素连接酶（例如，cereblon）；和

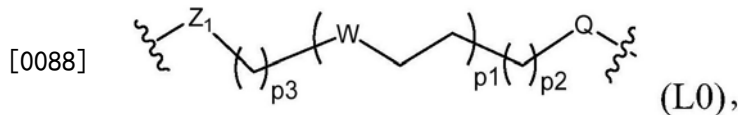
[0083] 靶向配体能够结合靶蛋白、例如CDK8。



[0084] 本申请进一步涉及式D1的降解决定子：



[0086] 或其对映体、非对映体或立体异构体，其中Y、Z、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、q和v各自如本文所定义。

[0087] 本申请进一步涉及式L0的接头：

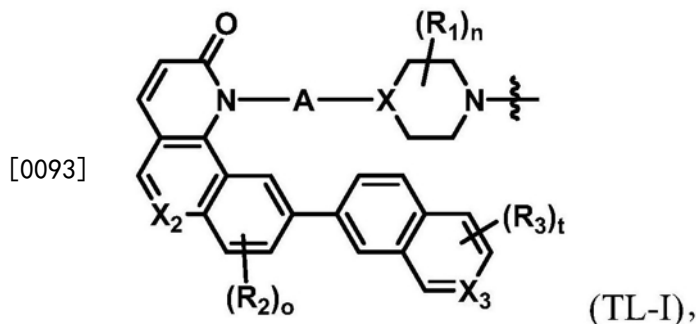


[0089] 或其对映体、非对映体或立体异构体，其中 p_1 、 p_2 、 p_3 、W、Q和 Z_1 各自如本文所定义，接头通过紧接Q的  与降解决定子共价键合，且通过紧接 Z_1 的  与靶向配体共价键合。

[0090] 靶向配体

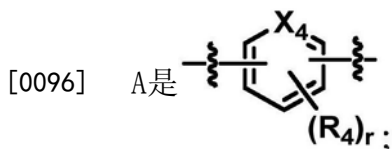
[0091] 靶向配体 (TL) (或靶蛋白部分或靶蛋白配体或配体) 是能够结合目的靶蛋白 (例如CDK8) 的小分子。

[0092] 在一个实施方案中，靶向配体是式TL-I的化合物：



[0094] 或其对映体、非对映体、立体异构体或药学上可接受的盐，

[0095] 其中：



[0097] X是N或CH;

[0098] X₂是N或CH;

[0099] X₃是N或CH;

[0100] X₄是N或CH;



[0101] 每个R₁独立地是(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)卤代烷基;

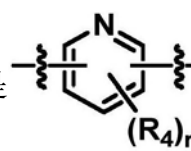
[0102] 每个R₂独立地是(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)卤代烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷氧基、卤素、OH或NH₂;

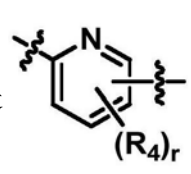
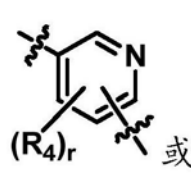
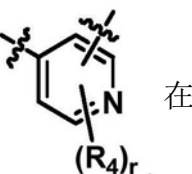
[0103] 每个R₃独立地是(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)卤代烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷氧基、卤素、OH或NH₂;

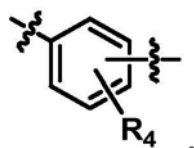
[0104] 每个R₄独立地是(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)卤代烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷氧基、卤素、OH或NH₂;和

[0105] t、n、o和r各自独立地是0、1、2或3;

[0106] 其中靶向配体通过紧接的与接头键合。

[0107] 在一些实施方案中,A是。在其它实施方案中,A是。在其它实施方案中,A是

它实施方案中,A是、或。在其它实施方案中,A是



[0108] 在一些实施方案中,X是N。在其它实施方案中,X是CH。

[0109] 在一些实施方案中,每个R₁独立地是甲基、乙基、丙基或异丙基。在其它实施方案中,每个R₁独立地是甲基或乙基。在其它实施方案中,每个R₁独立地是甲基。在其它实施方案中,每个R₁独立地是(C₁-C₄)卤代烷基(例如,CF₃、CHF₂、CH₂CF₃或CF₂CF₃)。

[0110] 在一些实施方案中,每个R₂独立地是(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)卤代烷基、(C₁-C₃)烷氧基、(C₁-C₃)卤代烷氧基、卤素、OH或NH₂。在其它实施方案中,每个R₂独立地是(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)卤代烷基、卤素、OH或NH₂。在其它实施方案中,每个R₂独立地是卤素、OH或NH₂。在其它实施方案中,每个R₂独立地是(C₁-C₃)烷基或(C₁-C₃)卤代烷基。在其它实施方案中,每个R₂独立地是(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)卤代烷基、(C₁-C₃)烷氧基或(C₁-C₃)卤代烷氧基。在其它实施方

案中,每个R₂独立地是(C₁-C₃)烷基或卤素。

[0111] 在一些实施方案中,每个R₃独立地是(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)卤代烷基、(C₁-C₃)烷氧基、(C₁-C₃)卤代烷氧基、卤素、OH或NH₂。在其它实施方案中,每个R₃独立地是(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)卤代烷基、卤素、OH或NH₂。在其它实施方案中,每个R₃独立地是卤素、OH或NH₂。在其它实施方案中,每个R₃独立地是(C₁-C₃)烷基或(C₁-C₃)卤代烷基。在其它实施方案中,每个R₃独立地是(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)卤代烷基、(C₁-C₃)烷氧基或(C₁-C₃)卤代烷氧基。在其它实施方案中,每个R₃独立地是(C₁-C₃)烷基或卤素。

[0112] 在一些实施方案中,每个R₄独立地是(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)卤代烷基、(C₁-C₃)烷氧基、(C₁-C₃)卤代烷氧基、卤素、OH或NH₂。在其它实施方案中,每个R₄独立地是(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)卤代烷基、卤素、OH或NH₂。在其它实施方案中,每个R₄独立地是卤素、OH或NH₂。在其它实施方案中,每个R₄独立地是(C₁-C₃)烷基或(C₁-C₃)卤代烷基。在其它实施方案中,每个R₄独立地是(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)卤代烷基、(C₁-C₃)烷氧基或(C₁-C₃)卤代烷氧基。在其它实施方案中,每个R₄独立地是(C₁-C₃)烷基或卤素。在其它实施方案中,每个R₄独立地是甲基、乙基、丙基、三氟甲基或二氟甲基。在其它实施方案中,每个R₄独立地是三氟甲基或二氟甲基。在其它实施方案中,至少一个R₄是三氟甲基。

[0113] 在一些实施方案中,t是0。在其它实施方案中,t是1。在其它实施方案中,t是2。在其它实施方案中,t是3。在其它实施方案中,t是0或1。在其它实施方案中,t是1或2。在其它实施方案中,t是0、1或2。在其它实施方案中,t是1、2或3。

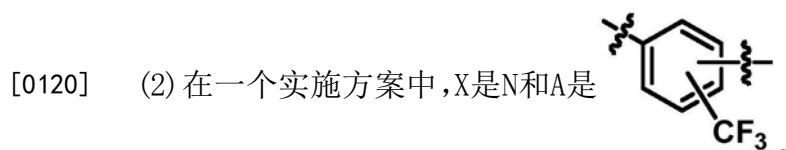
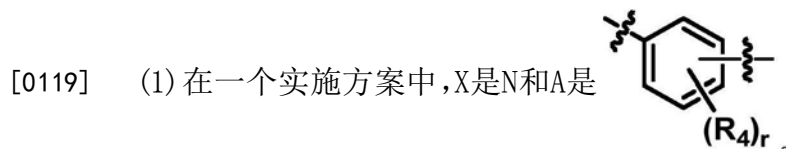
[0114] 在一些实施方案中,n是0。在其它实施方案中,n是1。在其它实施方案中,n是2。在其它实施方案中,n是3。在其它实施方案中,n是0或1。在其它实施方案中,n是1或2。在其它实施方案中,n是0、1或2。在其它实施方案中,n是1、2或3。

[0115] 在一些实施方案中,o是0。在其它实施方案中,o是1。在其它实施方案中,o是2。在其它实施方案中,o是3。在其它实施方案中,o是0或1。在其它实施方案中,o是1或2。在其它实施方案中,o是0、1或2。在其它实施方案中,o是1、2或3。

[0116] 在一些实施方案中,r是0。在其它实施方案中,r是1。在其它实施方案中,r是2。在其它实施方案中,r是3。在其它实施方案中,r是0或1。在其它实施方案中,r是1或2。在其它实施方案中,r是0、1或2。在其它实施方案中,r是1、2或3。

[0117] 本文对于A、X、X₂、X₃、X₄、R₁、R₂、R₃、R₄、n、o、r和t的任一个所述的任何基团可与本文对于A、X、X₂、X₃、X₄、R₁、R₂、R₃、R₄、n、o、r和t的剩余部分的一个或多个所述的任何基团组合,和可进一步与本文对于接头所述的任何基团组合。

[0118] 对于式TL-I的靶向配体:

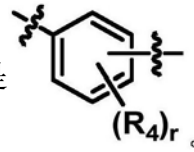


[0121] (3) 在一个实施方案中,X是N和X₂是N。

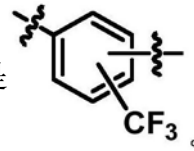
[0122] (4) 在一个实施方案中, X是N和X₃是N。

[0123] (5) 在一个实施方案中, X是N, X₂是N和X₃是N。

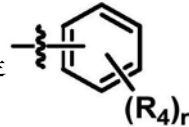
[0124] (6) 在一个实施方案中, X是N, X₂是N, X₃是N和A是



[0125] (7) 在一个实施方案中, X是N, X₂是N, X₃是N和A是

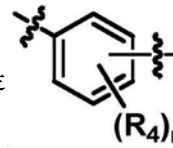


[0126] (8) 在一个实施方案中, X是N, X₂是N, X₃是N, A是



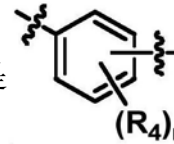
和o是0。

[0127] (9) 在一个实施方案中, X是N, X₂是N, X₃是N, A是



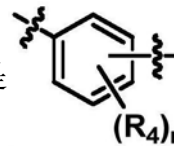
和n是0。

[0128] (10) 在一个实施方案中, X是N, X₂是N, X₃是N, A是



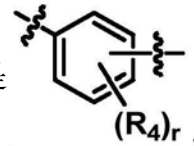
和t是0。

[0129] (11) 在一个实施方案中, X是N, X₂是N, X₃是N, A是



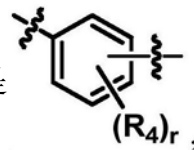
和r是1。

[0130] (12) 在一个实施方案中, X是N, X₂是N, X₃是N, A是



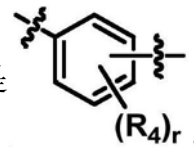
o是0和n是0。

[0131] (13) 在一个实施方案中, X是N, X₂是N, X₃是N, A是



o是0, n是0和t是0。

[0132] (14) 在一个实施方案中, X是N, X₂是N, X₃是N, A是



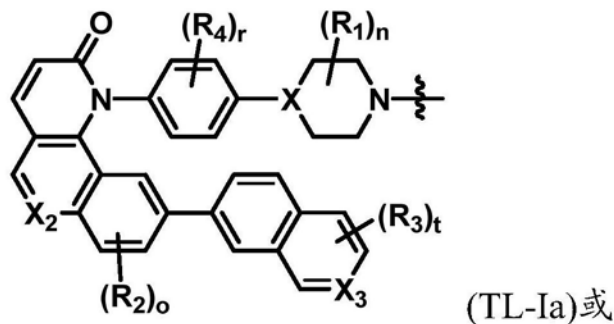
o是0, n是0, t是0和r

是1。

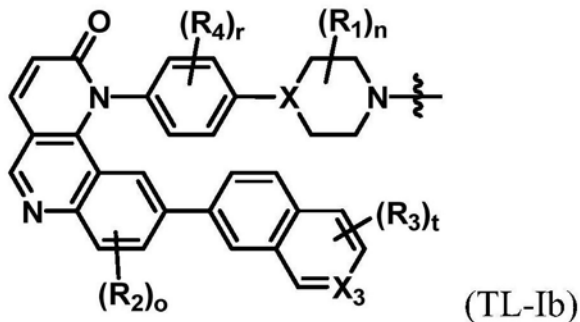
[0133] (15) 在一个实施方案中, X是N, X₂是N, X₃是N, r是1和R₄是(C₁-C₄) 卤代烷基。

[0134] (16) 在一个实施方案中, X是N, X₂是N, X₃是N, r是1和R₄是CF₃。

[0135] 在一个实施方案中, 式TL-I的化合物具有式TL-Ia或TL-Ib:



[0136]



[0137] 其中X、X₂、X₃、R₁、R₂、R₃、R₄、n、o、t和r各自如上文在式TL-I中所定义。

[0138] 对于式TL-Ia或TL-Ib的靶向配体：

[0139] (1) 在一个实施方案中，X是N和X₂是N。

[0140] (2) 在一个实施方案中，X是N和X₃是N。

[0141] (3) 在一个实施方案中，X是N，X₂是N和X₃是N。

[0142] (4) 在一个实施方案中，X是N，X₂是N，X₃是N和o是0。

[0143] (5) 在一个实施方案中，X是N，X₂是N，X₃是N和n是0。

[0144] (6) 在一个实施方案中，X是N，X₂是N，X₃是N和t是0。

[0145] (7) 在一个实施方案中，X是N，X₂是N，X₃是N和r是1。

[0146] (8) 在一个实施方案中，X是N，X₂是N，X₃是N，o是0和n是0。

[0147] (9) 在一个实施方案中，X是N，X₂是N，X₃是N，o是0，n是0和t是0。

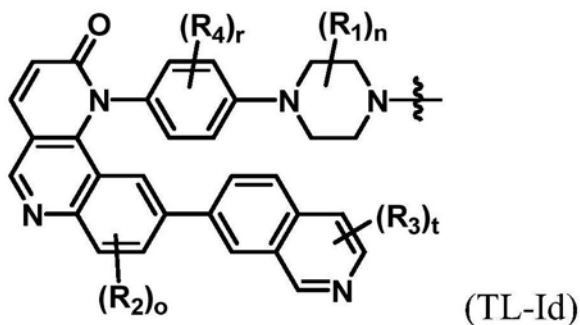
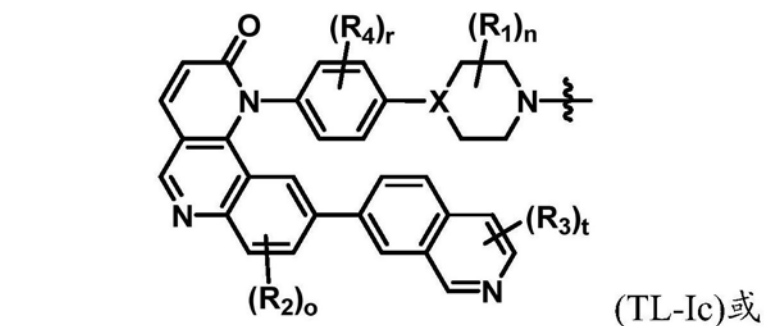
[0148] (10) 在一个实施方案中，X是N，X₂是N，X₃是N，o是0，n是0，t是0和r是1。

[0149] (11) 在一个实施方案中，X是N，X₂是N，X₃是N，r是1和R₄是(C₁-C₄) 卤代烷基。

[0150] (12) 在一个实施方案中，X是N，X₂是N，X₃是N，r是1和R₄是CF₃。

[0151] X、X₂、X₃、R₁、R₂、R₃、R₄、n、o、t和r可各自选自上文在式TL-I中所述的任何基团和组合。

[0152] 在另一个实施方案中，式TL-I的化合物具有式TL-Ic或TL-Id：



[0154] 其中X、R₁、R₂、R₃、R₄、n、o、t和r各自如上文在式TL-I中所定义。

[0155] 对于式TL-Ic或TL-Id的靶向配体：

[0156] (1) 在一个实施方案中，X是N和o是0。

[0157] (2) 在一个实施方案中，X是N和n是0。

[0158] (3) 在一个实施方案中，X是N和t是0。

[0159] (4) 在一个实施方案中，X是N和r是1。

[0160] (5) 在一个实施方案中，X是N，o是0和n是0。

[0161] (6) 在一个实施方案中，X是N，o是0，n是0和t是0。

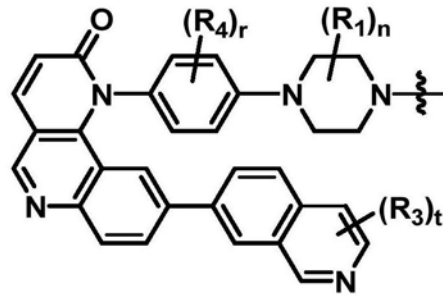
[0162] (7) 在一个实施方案中，X是N，o是0，n是0，t是0和r是1。

[0163] (8) 在一个实施方案中，X是N，r是1和R₄是(C₁-C₄) 卤代烷基。

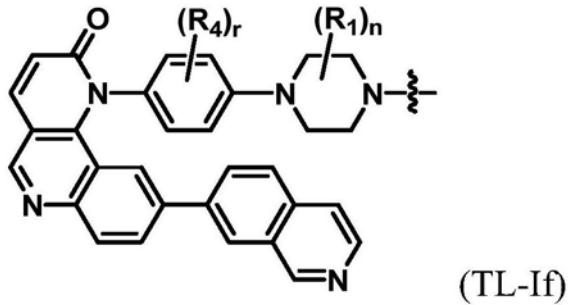
[0164] (9) 在一个实施方案中，X是N，r是1和R₄是CF₃。

[0165] X、R₂、R₃、R₄、n、o、t和r可各自选自上文在式TL-I中所述的任何基团和组合。

[0166] 在另一个实施方案中，式TL-I的化合物具有式TL-Ie或TL-If：



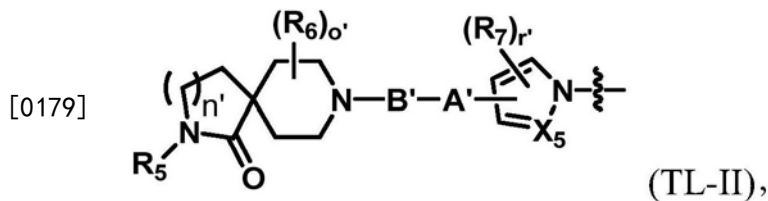
[0167]

[0168] 其中 R_1 、 R_3 、 R_4 、 n 、 t 和 r 各自如上文在式TL-I中所定义。

[0169] 对于式TL-Ie或TL-If的靶向配体：

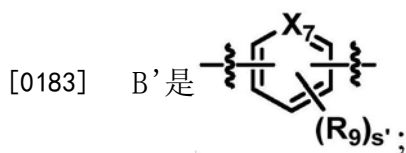
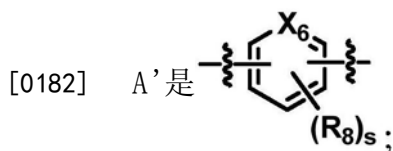
[0170] (1) 在一个实施方案中， n 是0。[0171] (2) 在一个实施方案中， t 是0。[0172] (3) 在一个实施方案中， r 是1。[0173] (4) 在一个实施方案中， n 是0和 t 是0。[0174] (5) 在一个实施方案中， n 是0， t 是0和 r 是1。[0175] (6) 在一个实施方案中， r 是1和 R_4 是(C₁-C₄) 卤代烷基。[0176] (7) 在一个实施方案中， r 是1和 R_4 是CF₃。[0177] R_1 、 R_3 、 R_4 、 n 、 t 和 r 可各自选自上文在式TL-I中所述的任何基团和组合。

[0178] 在一个实施方案中，靶向配体是式TL-II的化合物：



[0180] 或其对映体、非对映体、立体异构体或药学上可接受的盐，

[0181] 其中：

[0184] X₅是N或CH；

[0185] X₆是N或CH;

[0186] X₇是N或CH;

[0187] R₅是H或(C₁-C₄)烷基;

[0188] 每个R₆独立地是(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)卤代烷基;

[0189] 每个R₇独立地是(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)卤代烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷氧基或卤素;

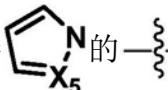
[0190] 每个R₈独立地是(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)卤代烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷氧基、卤素、OH或NH₂;

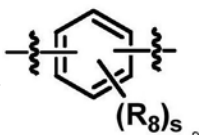
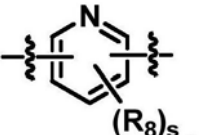
[0191] 每个R₉独立地是(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)卤代烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷氧基、卤素、OH或NH₂;

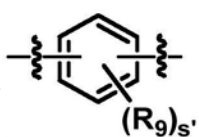
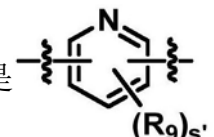
[0192] n'是1或2;

[0193] r'是0、1或2;和

[0194] o'、s和s'各自独立地是0、1、2或3;

[0195] 其中靶向配体通过紧接与接头键合。

[0196] 在一些实施方案中,A'是在其它实施方案中,A'是.

[0197] 在一些实施方案中,B'是在其它实施方案中,B'是.

[0198] 在一些实施方案中,X₅是N。在其它实施方案中,X₅是CH。

[0199] 在一些实施方案中,X₆是N。在其它实施方案中,X₆是CH。

[0200] 在一些实施方案中,X₇是N。在其它实施方案中,X₇是CH。

[0201] 在一些实施方案中,R₅是H或(C₁-C₃)烷基。在其它实施方案中,R₅是H或甲基、乙基、丙基或异丙基。在其它实施方案中,R₅是H、甲基或乙基。在其它实施方案中,R₅是H或甲基。在其它实施方案中,R₅是H。

[0202] 在一些实施方案中,每个R₆独立地是(C₁-C₃)烷基或(C₁-C₃)卤代烷基。在其它实施方案中,每个R₆独立地是(C₁-C₃)烷基。在其它实施方案中,每个R₆独立地是(C₁-C₃)卤代烷基。在其它实施方案中,每个R₆独立地是(C₁-C₂)烷基或(C₁-C₂)卤代烷基。

[0203] 在一些实施方案中,每个R₇独立地是(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)卤代烷基、(C₁-C₃)烷氧基、(C₁-C₃)卤代烷氧基或卤素。在其它实施方案中,每个R₇独立地是(C₁-C₃)烷基或(C₁-C₃)卤代烷基。在其它实施方案中,每个R₇独立地是(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)卤代烷基或卤素。在其它实施方案中,每个R₇独立地是(C₁-C₃)烷基。在其它实施方案中,每个R₇独立地是卤素。在其它实施方案中,每个R₇独立地是(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)卤代烷基、(C₁-C₃)烷氧基或(C₁-C₃)卤代烷氧基。在其它实施方案中,每个R₇独立地是(C₁-C₃)烷氧基、(C₁-C₃)卤代烷氧基或卤素。

[0204] 在一些实施方案中,每个R₈独立地是(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)卤代烷基、(C₁-C₃)烷氧

基、(C₁-C₃) 卤代烷氧基、卤素、OH或NH₂。在其它实施方案中,每个R₈独立地是卤素、OH或NH₂。在其它实施方案中,每个R₈独立地是(C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₃) 卤代烷基、(C₁-C₃) 烷氧基、(C₁-C₃) 卤代烷氧基或卤素。在其它实施方案中,每个R₈独立地是(C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₃) 卤代烷基、(C₁-C₃) 烷氧基或(C₁-C₃) 卤代烷氧基。在其它实施方案中,每个R₈独立地是(C₁-C₃) 烷基或(C₁-C₃) 卤代烷基。在其它实施方案中,每个R₈独立地是(C₁-C₃) 烷氧基或(C₁-C₃) 卤代烷氧基。在其它实施方案中,每个R₈独立地是卤素。

[0205] 在一些实施方案中,每个R₉独立地是(C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₃) 卤代烷基、(C₁-C₃) 烷氧基、(C₁-C₃) 卤代烷氧基、卤素、OH或NH₂。在其它实施方案中,每个R₉独立地是卤素、OH或NH₂。在其它实施方案中,每个R₉独立地是(C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₃) 卤代烷基、(C₁-C₃) 烷氧基、(C₁-C₃) 卤代烷氧基或卤素。在其它实施方案中,每个R₉独立地是(C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₃) 卤代烷基、(C₁-C₃) 烷氧基或(C₁-C₃) 卤代烷氧基。在其它实施方案中,每个R₉独立地是(C₁-C₃) 烷基或(C₁-C₃) 卤代烷基。在其它实施方案中,每个R₉独立地是(C₁-C₃) 烷氧基或(C₁-C₃) 卤代烷氧基。在其它实施方案中,每个R₉独立地是卤素。在其它实施方案中,至少一个R₉是C1。

[0206] 在一些实施方案中,o'是0。在其它实施方案中,o'是1。在其它实施方案中,o'是2。在其它实施方案中,o'是3。在其它实施方案中,o'是0或1。在其它实施方案中,o'是1或2。在其它实施方案中,o'是0、1或2。在其它实施方案中,o'是1、2或3。

[0207] 在一些实施方案中,s是0。在其它实施方案中,s是1。在其它实施方案中,s是2。在其它实施方案中,s是3。在其它实施方案中,s是0或1。在其它实施方案中,s是1或2。在其它实施方案中,s是0、1或2。在其它实施方案中,s是1、2或3。

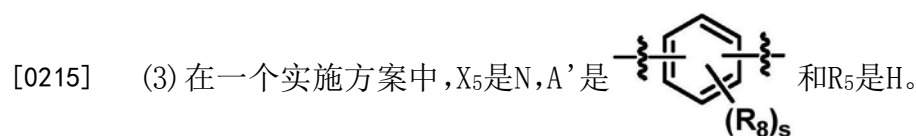
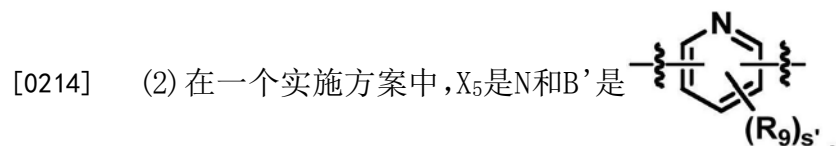
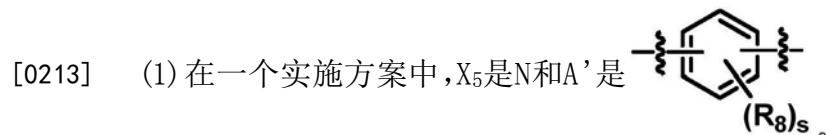
[0208] 在一些实施方案中,s'是0。在其它实施方案中,s'是1。在其它实施方案中,s'是2。在其它实施方案中,s'是3。在其它实施方案中,s'是0或1。在其它实施方案中,s'是1或2。在其它实施方案中,s'是0、1或2。在其它实施方案中,s'是1、2或3。

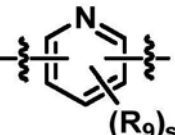
[0209] 在一些实施方案中,r'是0。在其它实施方案中,r'是1。在其它实施方案中,r'是2。在其它实施方案中,r'是0或1。在其它实施方案中,r'是1或2。

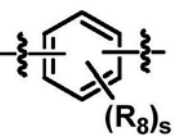
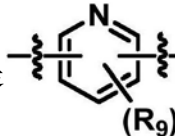
[0210] 在其它实施方案中,n'是1。在其它实施方案中,n'是2。

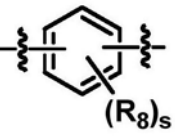
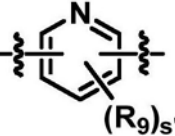
[0211] 本文对于A'、B'、X₅、X₆、X₇、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、n'、o'、r'、s和s'的任一个所述的任何基团可与本文对于A'、B'、X₅、X₆、X₇、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、n'、o'、r'、s和s'的剩余部分的一个或多个所述的任何基团组合,和可进一步与本文对于接头所述的任何基团组合。

[0212] 对于式TL-II的靶向配体:



[0216] (4) 在一个实施方案中, X₅是N, B'是  和R₅是H。

[0217] (5) 在一个实施方案中, X₅是N, A'是  和B'是 。

[0218] (6) 在一个实施方案中, X₅是N, A'是  B'是  和R₅是H。

[0219] (7) 在一个实施方案中, X₅是N和n'是1。

[0220] (8) 在一个实施方案中, X₅是N和o'是0。

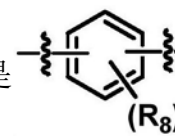
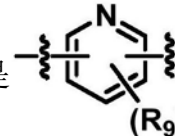
[0221] (9) 在一个实施方案中, X₅是N和r'是0。

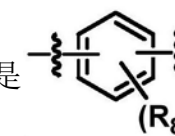
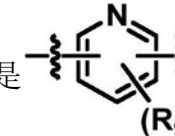
[0222] (10) 在一个实施方案中, X₅是N, n'是1和o'是0。

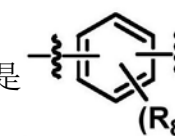
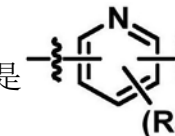
[0223] (11) 在一个实施方案中, X₅是N, n'是1和r'是0。

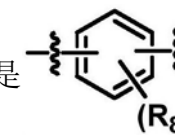
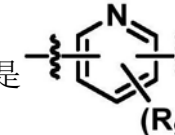
[0224] (12) 在一个实施方案中, X₅是N, n'是1, o'是0和r'是0。

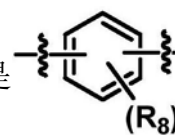
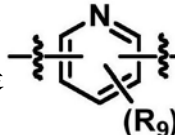
[0225] (13) 在一个实施方案中, X₅是N, n'是1, o'是0, r'是0和s是0。

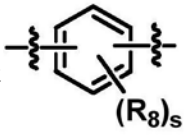
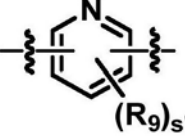
[0226] (14) 在一个实施方案中, X₅是N, A'是  B'是  R₅是H和R₉是卤素。

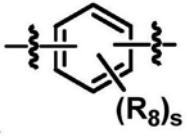
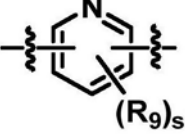
[0227] (15) 在一个实施方案中, X₅是N, A'是  B'是  R₅是H, R₉是卤素和n'是1。

[0228] (16) 在一个实施方案中, X₅是N, A'是  B'是  R₅是H, R₉是卤素, n'是1和o'是0。

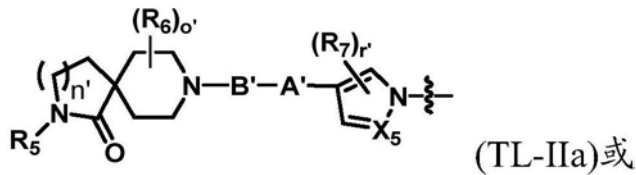
[0229] (17) 在一个实施方案中, X₅是N, A'是  B'是  R₅是H, R₉是卤素, n'是1, o'是0和r'是0。

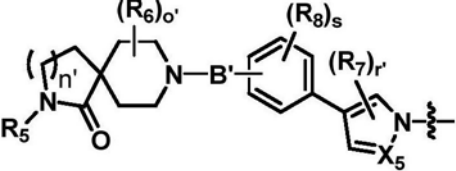
[0230] (18) 在一个实施方案中, X₅是N, A'是  B'是  R₅是H和n'是1。

[0231] (19) 在一个实施方案中, X_5 是N, A' 是  B' 是  R_5 是H, n' 是1和 o' 是0。

[0232] (20) 在一个实施方案中, X_5 是N, A' 是  B' 是  R_5 是H, n' 是1, o' 是0和 r' 是0。

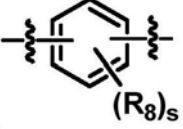
[0233] 在一个实施方案中, 式TL-II的化合物具有式TL-IIa或TL-IIb:

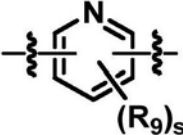


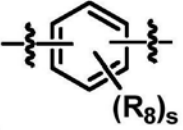
[0234]  (TL-IIb)

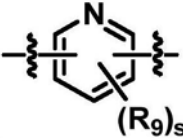
[0235] 其中 A' 、 B' 、 X_5 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 n' 、 o' 和 r' 各自如上文在式TL-II中所定义。

[0236] 对于式TL-IIa或TL-IIb的靶向配体:

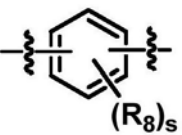
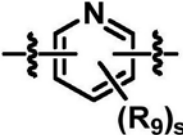
[0237] (1) 在一个实施方案中, X_5 是N和 A' 是  $(R_8)_s$ 。

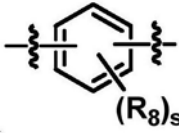
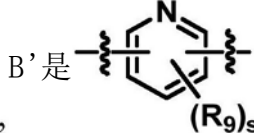
[0238] (2) 在一个实施方案中, X_5 是N和 B' 是  $(R_9)_{s'}$ 。

[0239] (3) 在一个实施方案中, X_5 是N, A' 是  $(R_8)_s$ 和 R_5 是H。

[0240] (4) 在一个实施方案中, X_5 是N, B' 是  $(R_9)_{s'}$ 和 R_5 是H。

[0241] (5)

[0242] (6) 在一个实施方案中, X_5 是N, A' 是  $(R_8)_s$ 和 B' 是  $(R_9)_{s'}$ 。

[0243] (7) 在一个实施方案中, X_5 是N, A' 是  B' 是  和 R_5 是H。

[0244] (8) 在一个实施方案中, X_5 是N和 n' 是1。

[0245] (9) 在一个实施方案中, X_5 是N和 o' 是0。

[0246] (10) 在一个实施方案中, X_5 是N和 r' 是0。

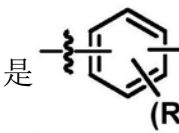

[0247] (11) 在一个实施方案中, X_5 是N, n' 是1和 o' 是0。

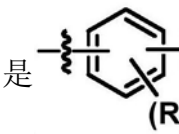

[0248] (12) 在一个实施方案中, X_5 是N, n' 是1和 r' 是0。

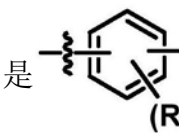

[0249] (13) 在一个实施方案中, X_5 是N, n' 是1, o' 是0和 r' 是0。

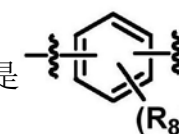
[0250] (14) 在一个实施方案中, X_5 是N, n' 是1, o' 是0, r' 是0和 s 是0。

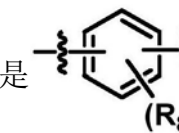
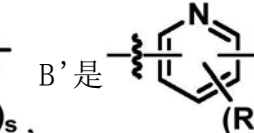
[0251] (15) 在一个实施方案中, X_5 是N, A' 是  B' 是  R_5 是H和 R_9 是卤素。

[0252] (16) 在一个实施方案中, X_5 是N, A' 是  B' 是  R_5 是H, R_9 是卤素和 n' 是1。

[0253] (17) 在一个实施方案中, X_5 是N, A' 是  B' 是  R_5 是H, R_9 是卤素, n' 是1和 o' 是0。

[0254] (18) 在一个实施方案中, X_5 是N, A' 是  B' 是  R_5 是H, R_9 是卤素, n' 是1, o' 是0和 r' 是0。

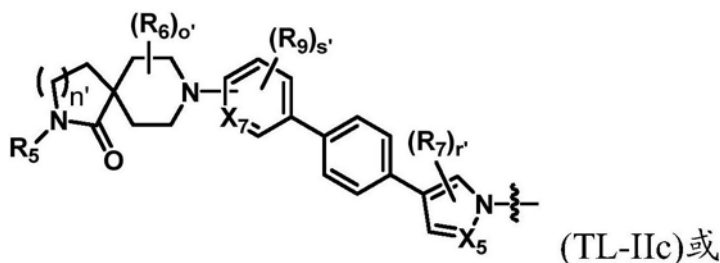
[0255] (19) 在一个实施方案中, X_5 是N, A' 是  B' 是  R_5 是H和 n' 是1。

[0256] (20) 在一个实施方案中, X_5 是N, A' 是  B' 是  R_5 是H, n' 是1和 o' 是0。

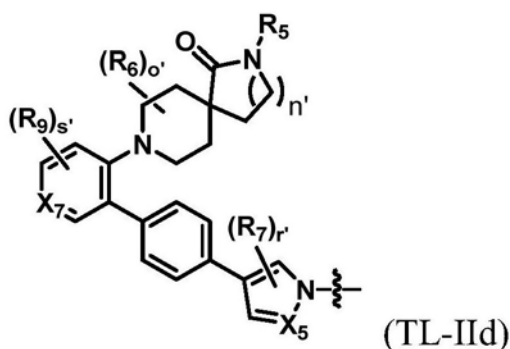
[0257] (21) 在一个实施方案中, X_5 是 N, A' 是  B' 是  R_5 是 H, n'

是 1, o' 是 0 和 r' 是 0。

[0258] 在一个实施方案中, 式 TL-II 的化合物具有式 TL-IIc 或 TL-II d:



[0259]



[0260] 其中 X_5 、 X_7 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 n' 、 o' 、 r' 和 s' 各自如上文在式 TL-II 中所定义。

[0261] 对于式 TL-IIc 或 TL-II d 的靶向配体:

[0262] (1) 在一个实施方案中, X_5 是 N。

[0263] (2) 在一个实施方案中, X_5 是 N 和 R_5 是 H。

[0264] (3) 在一个实施方案中, X_5 是 N 和 n' 是 1。

[0265] (4) 在一个实施方案中, X_5 是 N 和 o' 是 0。

[0266] (5) 在一个实施方案中, X_5 是 N 和 r' 是 0。

[0267] (6) 在一个实施方案中, X_5 是 N, n' 是 1 和 o' 是 0。

[0268] (7) 在一个实施方案中, X_5 是 N, n' 是 1 和 r' 是 0。

[0269] (8) 在一个实施方案中, X_5 是 N, n' 是 1, o' 是 0 和 r' 是 0。

[0270] (9) 在一个实施方案中, X_5 是 N, n' 是 1, o' 是 0, r' 是 0 和 s 是 0。

[0271] (10) 在一个实施方案中, X_5 是 N, R_5 是 H 和 R_9 是卤素。

[0272] (11) 在一个实施方案中, X_5 是 N, R_5 是 H, R_9 是卤素和 n' 是 1。

[0273] (12) 在一个实施方案中, X_5 是 N, R_5 是 H, R_9 是卤素, n' 是 1 和 o' 是 0。

[0274] (13) 在一个实施方案中, X_5 是 N, R_5 是 H, R_9 是卤素, n' 是 1, o' 是 0 和 r' 是 0。

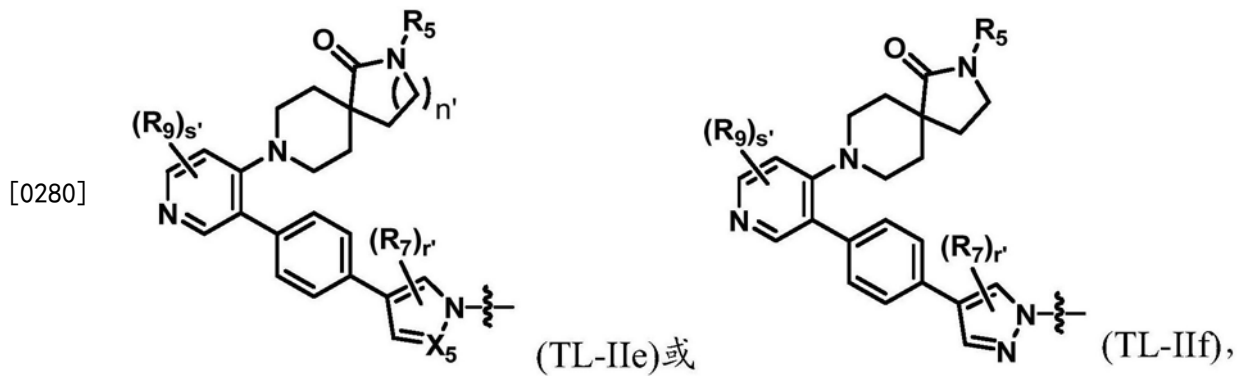
[0275] (14) 在一个实施方案中, X_5 是 N, R_5 是 H 和 n' 是 1。

[0276] (15) 在一个实施方案中, X_5 是 N, R_5 是 H, n' 是 1 和 o' 是 0。

[0277] (16) 在一个实施方案中, X_5 是 N, R_5 是 H, n' 是 1, o' 是 0 和 r' 是 0。

[0278] (17) 在一个实施方案中, X_5 是 N, R_5 是 H, n' 是 1, o' 是 0, r' 是 0 和 s' 是 1。

[0279] 在一个实施方案中, 式 TL-II 的化合物具有式 TL-IIc 或 TL-II d:



[0281] 其中 X_5 、 R_5 、 R_7 、 R_9 、 n' 、 r' 和 s' 各自如上文在式TL-II中所定义。

[0282] 对于式TL-IIe或TL-IIf的靶向配体：

[0283] (1) 在一个实施方案中， X_5 是N。

[0284] (2) 在一个实施方案中， X_5 是N和 R_5 是H。

[0285] (3) 在一个实施方案中， X_5 是N和 n' 是1。

[0286] (4) 在一个实施方案中， X_5 是N和 s' 是1。

[0287] (5) 在一个实施方案中， X_5 是N和 r' 是0。

[0288] (6) 在一个实施方案中， X_5 是N， n' 是1和 s' 是1。

[0289] (7) 在一个实施方案中， X_5 是N， n' 是1和 r' 是0。

[0290] (8) 在一个实施方案中， X_5 是N， n' 是1， s' 是1和 r' 是0。

[0291] (9) 在一个实施方案中， X_5 是N， R_5 是H和 R_9 是卤素。

[0292] (10) 在一个实施方案中， X_5 是N， R_5 是H， R_9 是卤素和 n' 是1。

[0293] (11) 在一个实施方案中， X_5 是N， R_5 是H， R_9 是卤素， n' 是1和 r' 是0。

[0294] (12) 在一个实施方案中， X_5 是N， R_5 是H， R_9 是卤素， n' 是1， r' 是0和 s' 是1。

[0295] (13) 在一个实施方案中， X_5 是N， R_5 是H和 n' 是1。

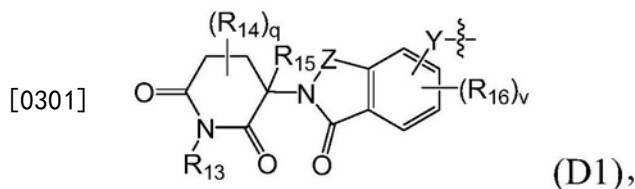
[0296] (14) 在一个实施方案中， X_5 是N， R_5 是H， n' 是1和 r' 是0。

[0297] (15) 在一个实施方案中， X_5 是N， R_5 是H， n' 是1， r' 是0和 s' 是1。

[0298] 降解决定子

[0299] 降解决定子用来将靶蛋白通过接头和靶向配体与泛素连接酶连接，用于蛋白酶体降解。在一个实施方案中，降解决定子能够结合泛素连接酶、例如E3泛素连接酶。在一个实施方案中，降解决定子能够结合cereblon。

[0300] 在一个实施方案中，降解决定子具有式D1：



[0302] 或其对映体、非对映体或立体异构体，其中：

[0303] Y是键、 $(CH_2)_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}-O$ 、 $(CH_2)_{0-6}-C(O)NR_{11}$ 、 $(CH_2)_{0-6}-NR_{11}C(O)$ 、 $(CH_2)_{0-6}-NH$ 或 $(CH_2)_{0-6}-NR_{12}$ ；

[0304] Z是C(O)或C(R_{13})₂；

[0305] R_{11} 是H或C₁-C₆烷基；

- [0306] R_{12} 是 C_1 - C_6 烷基或 $C(O)$ - C_1 - C_6 烷基;
- [0307] 每个 R_{13} 独立地是H或 C_1 - C_3 烷基;
- [0308] 每个 R_{14} 独立地是 C_1 - C_3 烷基;
- [0309] R_{15} 是H、氘、 C_1 - C_3 烷基、F或Cl;
- [0310] 每个 R_{16} 独立地是卤素、OH、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基;
- [0311] q 是0、1或2;和
- [0312] v 是0、1、2或3,
- [0313] 其中降解决定子通过— ζ —与接头共价键合。
- [0314] 在一个实施方案中, Z 是 $C(O)$ 。
- [0315] 在一个实施方案中, Z 是 $C(R_{13})_2$;和每个 R_{13} 是H。在一个实施方案中, X 是 $C(R_{13})_2$;和一个 R_{13} 是H,和另一个是选自甲基、乙基和丙基的 C_1 - C_3 烷基。在一个实施方案中, Z 是 $C(R_{13})_2$;和每个 R_{13} 独立地选自甲基、乙基和丙基。
- [0316] 在一个实施方案中, Y 是键。
- [0317] 在一个实施方案中, Y 是键、O或NH。
- [0318] 在一个实施方案中, Y 是 $(CH_2)_1$ 、 $(CH_2)_2$ 、 $(CH_2)_3$ 、 $(CH_2)_4$ 、 $(CH_2)_5$ 或 $(CH_2)_6$ 。在一个实施方案中, Y 是 $(CH_2)_1$ 、 $(CH_2)_2$ 或 $(CH_2)_3$ 。在一个实施方案中, Y 是 $(CH_2)_1$ 或 $(CH_2)_2$ 。
- [0319] 在一个实施方案中, Y 是O、 CH_2-O 、 $(CH_2)_2-O$ 、 $(CH_2)_3-O$ 、 $(CH_2)_4-O$ 、 $(CH_2)_5-O$ 或 $(CH_2)_6-O$ 。在一个实施方案中, Y 是O、 CH_2-O 、 $(CH_2)_2-O$ 或 $(CH_2)_3-O$ 。在一个实施方案中, Y 是O或 CH_2-O 。在一个实施方案中, Y 是O。
- [0320] 在一个实施方案中, Y 是 $C(O)NR_{11}$ 、 $CH_2-C(O)NR_{11}$ 、 $(CH_2)_2-C(O)NR_{11}$ 、 $(CH_2)_3-C(O)NR_{11}$ 、 $(CH_2)_4-C(O)NR_{11}$ 、 $(CH_2)_5-C(O)NR_{11}$ 或 $(CH_2)_6-C(O)NR_{11}$ 。在一个实施方案中, Y 是 $C(O)NR_{11}$ 、 $CH_2-C(O)NR_{11}$ 、 $(CH_2)_2-C(O)NR_{11}$ 或 $(CH_2)_3-C(O)NR_{11}$ 。在一个实施方案中, Y 是 $C(O)NR_{11}$ 或 $CH_2-C(O)NR_{11}$ 。在一个实施方案中, Y 是 $C(O)NR_{11}$ 。
- [0321] 在一个实施方案中, Y 是 $NR_{11}C(O)$ 、 $CH_2-NR_{11}C(O)$ 、 $(CH_2)_2-NR_{11}C(O)$ 、 $(CH_2)_3-NR_{11}C(O)$ 、 $(CH_2)_4-NR_{11}C(O)$ 、 $(CH_2)_5-NR_{11}C(O)$ 或 $(CH_2)_6-NR_{11}C(O)$ 。在一个实施方案中, Y 是 $NR_{11}C(O)$ 、 $CH_2-NR_{11}C(O)$ 、 $(CH_2)_2-NR_{11}C(O)$ 或 $(CH_2)_3-NR_{11}C(O)$ 。在一个实施方案中, Y 是 $NR_{11}C(O)$ 或 $CH_2-NR_{11}C(O)$ 。在一个实施方案中, Y 是 $NR_{11}C(O)$ 。
- [0322] 在一个实施方案中, R_{11} 是H。在一个实施方案中, R_{11} 选自甲基、乙基、丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基和己基。在一个实施方案中, R_{11} 是选自甲基、乙基和丙基的 C_1 - C_3 烷基。
- [0323] 在一个实施方案中, Y 是NH、 CH_2-NH 、 $(CH_2)_2-NH$ 、 $(CH_2)_3-NH$ 、 $(CH_2)_4-NH$ 、 $(CH_2)_5-NH$ 或 $(CH_2)_6-NH$ 。在一个实施方案中, Y 是NH、 CH_2-NH 、 $(CH_2)_2-NH$ 或 $(CH_2)_3-NH$ 。在一个实施方案中, Y 是NH或 CH_2-NH 。在一个实施方案中, Y 是NH。
- [0324] 在一个实施方案中, Y 是 NR_{12} 、 CH_2-NR_{12} 、 $(CH_2)_2-NR_{12}$ 、 $(CH_2)_3-NR_{12}$ 、 $(CH_2)_4-NR_{12}$ 、 $(CH_2)_5-NR_{12}$ 或 $(CH_2)_6-NR_{12}$ 。在一个实施方案中, Y 是 NR_{12} 、 CH_2-NR_{12} 、 $(CH_2)_2-NR_{12}$ 或 $(CH_2)_3-NR_{12}$ 。在一个实施方案中, Y 是 NR_{12} 或 CH_2-NR_{12} 。在一个实施方案中, Y 是 NR_{12} 。
- [0325] 在一个实施方案中, R_{12} 选自甲基、乙基、丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基和己基。在一个实施方案中, R_{12} 是选自甲基、乙基和丙基的 C_1 - C_3 烷基。

[0326] 在一个实施方案中, R_{12} 选自C(0)-甲基、C(0)-乙基、C(0)-丙基、C(0)-丁基、C(0)-异丁基、C(0)-叔丁基、C(0)-戊基、C(0)-异戊基和C(0)-己基。在一个实施方案中, R_{12} 是选自C(0)-甲基、C(0)-乙基和C(0)-丙基的C(0)- C_1 - C_3 烷基。

[0327] 在一个实施方案中, R_{13} 是H。

[0328] 在一个实施方案中, R_{13} 是选自甲基、乙基和丙基的 C_1 - C_3 烷基。在一个实施方案中, R_{13} 是甲基。

[0329] 在一个实施方案中, q 是0。

[0330] 在一个实施方案中, q 是1。

[0331] 在一个实施方案中, q 是2。

[0332] 在一个实施方案中, 每个 R_{14} 独立地是选自甲基、乙基和丙基的 C_1 - C_3 烷基。

[0333] 在一个实施方案中, v 是0。

[0334] 在一个实施方案中, v 是1。

[0335] 在一个实施方案中, v 是2。

[0336] 在一个实施方案中, v 是3。

[0337] 在一个实施方案中, 每个 R_{16} 独立地选自卤素(例如, F、Cl、Br和I)、OH、 C_1 - C_6 烷基(例如, 甲基、乙基、丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基和己基)和 C_1 - C_6 烷氧基(例如, 甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基和戊氧基)。在进一步的实施方案中, 每个 R_{16} 独立地选自F、Cl、OH、甲基、乙基、丙基、丁基、异丁基、叔丁基、甲氧基和乙氧基。

[0338] 在一个实施方案中, R_{15} 是H、氘或 C_1 - C_3 烷基。在另一个实施方案中, R_{15} 是H或 C_1 - C_3 烷基。在进一步的实施方案中, R_{15} 呈(S)或(R)构型。在进一步的实施方案中, R_{15} 呈(S)构型。在一个实施方案中, 化合物包含(S)- R_{15} 和(R)- R_{15} 的外消旋混合物。

[0339] 在一个实施方案中, R_{15} 是H。

[0340] 在一个实施方案中, R_{15} 是氘。

[0341] 在一个实施方案中, R_{15} 是选自甲基、乙基和丙基的 C_1 - C_3 烷基。在一个实施方案中, R_{15} 是甲基。

[0342] 在一个实施方案中, R_{15} 是F或Cl。在进一步的实施方案中, R_{15} 呈(S)或(R)构型。在进一步的实施方案中, R_{15} 呈(R)构型。在一个实施方案中, 化合物包含(S)- R_{15} 和(R)- R_{15} 的外消旋混合物。在一个实施方案中, R_{15} 是F。

[0343] 本文对于Y、Z、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 q 和 v 的任一个所述的任何基团可与本文对于Y、Z、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 q 和 v 的剩余部分的一个或多个所述的任何基团组合, 和可进一步与本文对于接头所述的任何基团组合。

[0344] 对于式D1的降解决定子:

[0345] (1) 在一个实施方案中, Z是C(0)和Y是键。

[0346] (2) 在一个实施方案中, Z是C(0)和Y是NH。

[0347] (3) 在一个实施方案中, Z是C(0)和Y是 $(CH_2)_{0-6}$ -O。在进一步的实施方案中, Y是O。

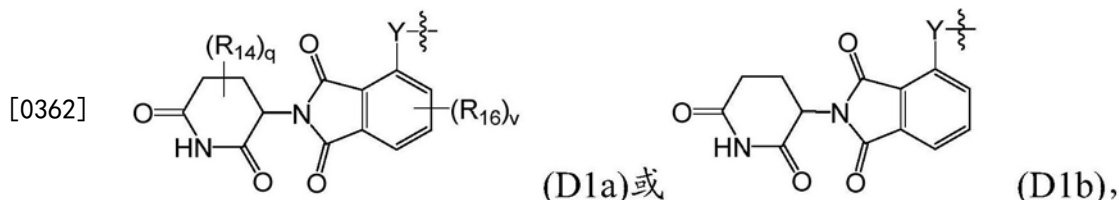
[0348] (4) 在一个实施方案中, Z是C(0); Y是键; 和 q 和 v 各自是0。

[0349] (5) 在一个实施方案中, Z是C(0); Y是NH; 和 q 和 v 各自是0。

[0350] (6) 在一个实施方案中, Z是C(0); Y是 $(CH_2)_{0-6}$ -O; 和 q 和 v 各自是0。在进一步的实施方案中, Y是O。

- [0351] (7) 在一个实施方案中, Z是C(O); Y是键; 和R₁₃是H。
- [0352] (8) 在一个实施方案中, Z是C(O); Y是键; 和R₁₅是H。
- [0353] (9) 在一个实施方案中, Z是C(O); Y是NH; 和R₁₃是H。
- [0354] (10) 在一个实施方案中, Z是C(O); Y是NH; 和R₁₅是H。
- [0355] (11) 在一个实施方案中, Z是C(O); Y是键; R₁₃是H; 和R₁₅是H。
- [0356] (12) 在一个实施方案中, Z是C(O); Y是NH; R₁₃是H; 和R₁₅是H。
- [0357] (13) 在一个实施方案中, Z是C(O); Y是(CH₂)₀₋₆-O; 和R₁₃是H。在进一步的实施方案中, Y是O。
- [0358] (14) 在一个实施方案中, Z是C(O); Y是(CH₂)₀₋₆-O; 和R₁₅是H。在进一步的实施方案中, Y是O。
- [0359] (15) 在一个实施方案中, Z是C(O); Y是(CH₂)₀₋₆-O; R₁₃是H; 和R₁₅是H。在进一步的实施方案中, Y是O。
- [0360] (16) 在一个实施方案中, q和v各自是0; 和Y、Z、R₁₃、R₁₅和R₁₆各自如(1)-(3)和(7)-(15)的任一个中所定义。

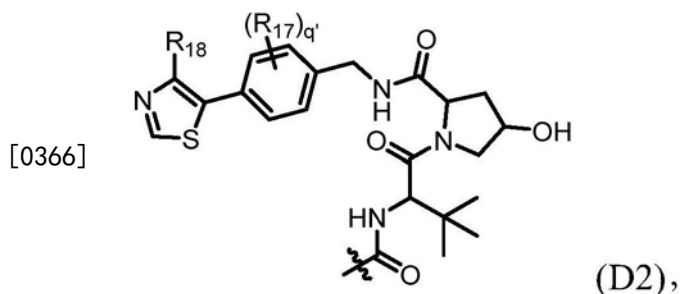
[0361] 在一个实施方案中, 降解决定子具有式D1a或D1b:



[0363] 或其对映体、非对映体或立体异构体, 其中Y、R₁₄、R₁₆、q和v各自如上文在式D1中所定义, 和可选自上文所述的任何部分或其组合。

[0364] 在一个实施方案中, Y是键、O或NH。在一个实施方案中, Y是键。在一个实施方案中, Y是O。在一个实施方案中, Y是NH。

[0365] 在一个实施方案中, 降解决定子具有式D2:




[0367] 或其对映体、非对映体或立体异构体, 其中:

[0368] 每个R₁₇独立地是C₁-C₃烷基;

[0369] q'是0、1、2、3或4; 和

[0370] R₁₈是H或C₁-C₃烷基,

[0371] 其中降解决定子与另一个部分(例如, 化合物或接头)通过——共价键合。

[0372] 在一个实施方案中, q'是0。

[0373] 在一个实施方案中, q'是1。

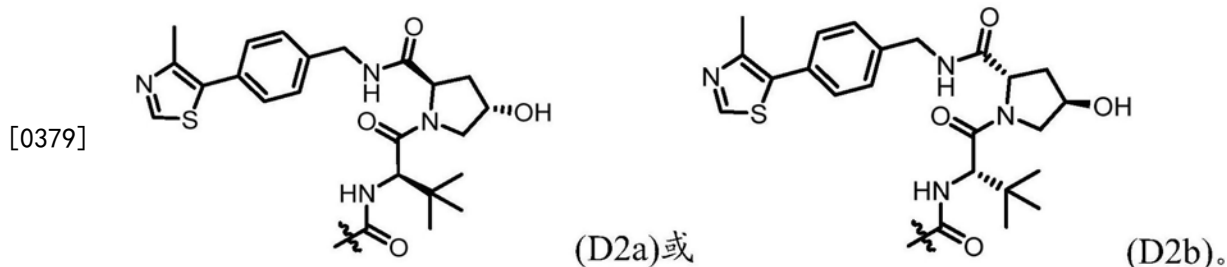
[0374] 在一个实施方案中, q' 是2。

[0375] 在一个实施方案中, q' 是3。

[0376] 在一个实施方案中, 每个R₁₇独立地是选自甲基、乙基和丙基的C₁-C₃烷基。

[0377] 在一个实施方案中, R₁₈是甲基、乙基或丙基。在一个实施方案中, R₁₈是甲基。

[0378] 在一个实施方案中, 降解决定子具有式D2a或D2b:



[0380] 接头

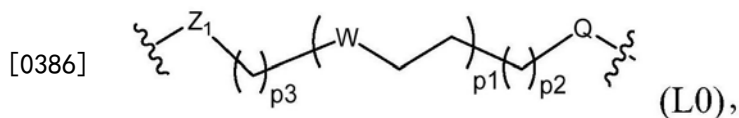
[0381] 接头是用来将靶向配体与降解决定子连接的键或碳链。在一个实施方案中, 碳链任选地包含1个、2个、3个或更多个选自N、O和S的杂原子。在一个实施方案中, 碳链仅包含饱和链碳原子。在一个实施方案中, 碳链任选地包含2个或更多个不饱和链碳原子(例如, C=C或C≡C)。在一个实施方案中, 在碳链中的1个或多个链碳原子任选地被一个或多个取代基(例如, 氧代、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₃烷氧基、OH、卤素、NH₂、NH(C₁-C₃烷基)、N(C₁-C₃烷基)₂、CN、C₃-C₈环烷基、杂环基、苯基和杂芳基)取代。

[0382] 在一个实施方案中, 接头包含至少5个链原子(例如, C、O、N和S)。在一个实施方案中, 接头包含少于25个链原子(例如, C、O、N和S)。在一个实施方案中, 接头包含少于20个链原子(例如, C、O、N和S)。在一个实施方案中, 接头包含4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24个链原子(例如, C、O、N和S)。在一个实施方案中, 接头包含5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24个链原子(例如, C、O、N和S)。在一个实施方案中, 接头包含5、7、9、11、13、15、17或19个链原子(例如, C、O、N和S)。在一个实施方案中, 接头包含5、7、9或11个链原子(例如, C、O、N和S)。在一个实施方案中, 接头包含11、13、15、17或19个链原子(例如, C、O、N和S)。在一个实施方案中, 接头包含11、13、15、17、19、21或23个链原子(例如, C、O、N和S)。在一个实施方案中, 接头包含6、8、10、12、14、16、18、20、22或24个链原子(例如, C、O、N和S)。在一个实施方案中, 接头包含6、8、10、12、14、16、18或20个链原子(例如, C、O、N和S)。在一个实施方案中, 接头包含6、8、10或12个链原子(例如, C、O、N和S)。在一个实施方案中, 接头包含12、14、16、18或20个链原子(例如, C、O、N和S)。

[0383] 在一个实施方案中, 接头包含11-19个链原子(例如, C、O、N和S)。

[0384] 在一个实施方案中, 接头是任选地被非庞大取代基(例如, 氧代、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₃烷氧基、OH、卤素、NH₂、NH(C₁-C₃烷基)、N(C₁-C₃烷基)₂和CN)取代的碳链。在一个实施方案中, 非庞大取代位于邻近降解决定子的链碳原子上(即, 在接头中该碳原子与降解决定子所键合的碳原子隔开至少3、4或5个链原子)。在一个实施方案中, 非庞大取代位于邻近靶向配体的链碳原子上(即, 在接头中该碳原子与降解决定子所键合的碳原子隔开至少3、4或5个链原子)。

[0385] 在一个实施方案中, 接头具有式L0:



[0387] 或其对映体、非对映体或立体异构体,其中

[0388] p1是选自0-12的整数;

[0389] p2是选自0-12的整数;

[0390] p3是选自1-6的整数;



[0391] 每个W独立地是空缺、CH₂、O、S、NH或NR₁₉;

[0392] Z₁是空缺、C(O)、(CH₂)_jC(O)NH、CH₂、O、NH或NR₁₉;

[0393] 每个R₁₉独立地是C₁-C₃烷基;

[0394] j是1、2或3;和

[0395] Q是空缺或NHC(O)CH₂,

[0396] 其中接头通过紧接Q的——与降解决定子共价键合,和通过紧接Z₁的——与靶向配体共价键合。

[0397] 在一个实施方案中,接头中链原子的总数少于30。在进一步的实施方案中,接头中链原子的总数少于20。

[0398] 对于式L0的接头:

[0399] 在一个实施方案中,p1是选自0-10的整数。

[0400] 在一个实施方案中,p1是选自1-10的整数。

[0401] 在一个实施方案中,p1选自1、2、3、4、5和6。

[0402] 在一个实施方案中,p1是0、1、3或5。

[0403] 在一个实施方案中,p1是0、1、2或3。

[0404] 在一个实施方案中,p1是0。

[0405] 在一个实施方案中,p1是1。

[0406] 在一个实施方案中,p1是3。

[0407] 在一个实施方案中,p1是5。

[0408] 在一个实施方案中,p2是选自0-10的整数。

[0409] 在一个实施方案中,p2选自0、1、2、3、4、5和6。

[0410] 在一个实施方案中,p2是0、1、2或3。

[0411] 在一个实施方案中,p2是0。

[0412] 在一个实施方案中,p2是1。

[0413] 在一个实施方案中,p3是选自1-5的整数。

[0414] 在一个实施方案中,p3是2、3、4或5。

[0415] 在一个实施方案中,p3是0、1、2或3。

[0416] 在一个实施方案中,p3是0。

[0417] 在一个实施方案中,p3是1。

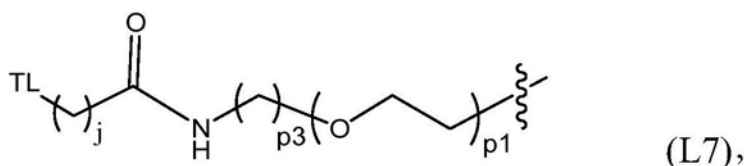
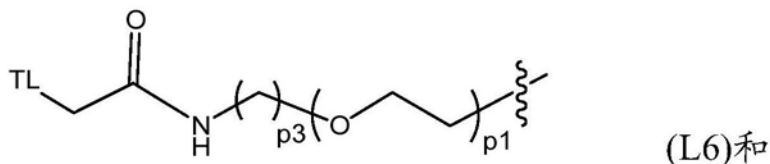
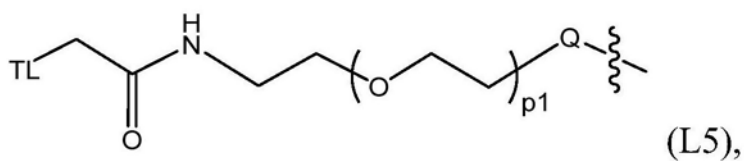
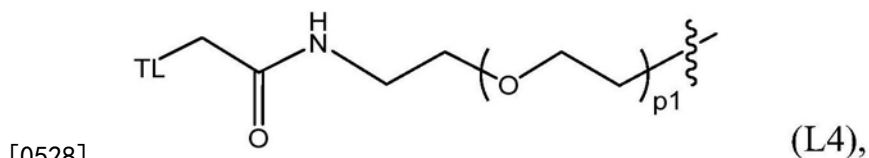
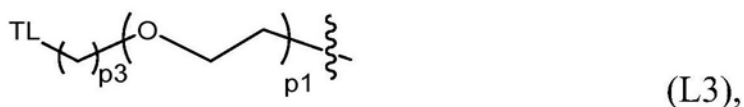
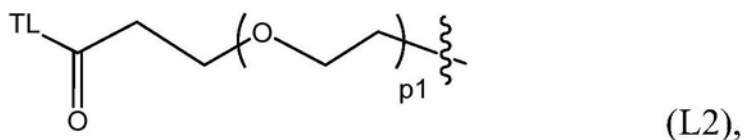
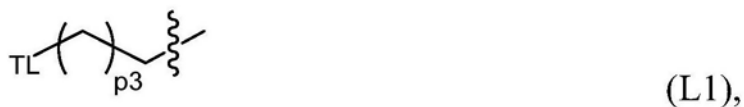
[0418] 在一个实施方案中,p3是2。

[0419] 在一个实施方案中,至少一个W是CH₂。

- [0420] 在一个实施方案中,至少一个W是O。
- [0421] 在一个实施方案中,至少一个W是S。
- [0422] 在一个实施方案中,至少一个W是NH。
- [0423] 在一个实施方案中,至少一个W是NR₁₉;和每个R₁₉独立地是选自甲基、乙基和丙基的C₁-C₃烷基。
- [0424] 在一个实施方案中,每个W是O。
- [0425] 在一个实施方案中,j是1、2或3。
- [0426] 在一个实施方案中,j是1。
- [0427] 在一个实施方案中,j是2。
- [0428] 在一个实施方案中,j是3。
- [0429] 在一个实施方案中,j是2或3。
- [0430] 在一个实施方案中,j是1或2。
- [0431] 在一个实施方案中,Q是空缺。
- [0432] 在一个实施方案中,Q是NHC(O)CH₂。
- [0433] 在一个实施方案中,Z₁是空缺。
- [0434] 在一个实施方案中,Z₁是CH₂。
- [0435] 在一个实施方案中,Z₁是O。
- [0436] 在一个实施方案中,Z₁是C(O)。
- [0437] 在一个实施方案中,Z₁是(CH₂)_jC(O)NH。
- [0438] 在一个实施方案中,Z₁是NR₁₉;和R₁₉是选自甲基、乙基和丙基的C₁-C₃烷基。
- [0439] 在一个实施方案中,Z₁是与接头键合的靶向配体的部分,即,Z₁由靶向配体的官能团与接头反应而形成。
- [0440] 在一个实施方案中,p₁是1、2、3或4。在一个实施方案中,p₁是1。在一个实施方案中,p₁是2。在一个实施方案中,p₁是3。在一个实施方案中,p₁是4。
- [0441] 在一个实施方案中,p₁是1和Z₁是空缺。
- [0442] 在一个实施方案中,p₁是1,Z₁是空缺和W是CH₂。
- [0443] 在一个实施方案中,p₁是1,Z₁是空缺和p₃是1。
- [0444] 在一个实施方案中,p₁是1,Z₁是空缺和p₃是2。
- [0445] 在一个实施方案中,p₁是1,Z₁是空缺和p₂是0。
- [0446] 在一个实施方案中,p₁是1,Z₁是空缺,p₃是2和p₂是0。
- [0447] 在一个实施方案中,p₁是1,Z₁是空缺,p₃是2,p₂是0和每个W是O。
- [0448] 在一个实施方案中,p₁是1,Z₁是空缺,p₃是2,p₂是0,每个W是O和Q是空缺。
- [0449] 在一个实施方案中,p₁是3和Z₁是空缺。
- [0450] 在一个实施方案中,p₁是3,Z₁是空缺和p₃是2。
- [0451] 在一个实施方案中,p₁是3,Z₁是空缺和p₂是0。
- [0452] 在一个实施方案中,p₁是3,Z₁是空缺,p₃是2和p₂是0。
- [0453] 在一个实施方案中,p₁是3,Z₁是空缺,p₃是2,p₂是0和每个W是O。
- [0454] 在一个实施方案中,p₁是3,Z₁是空缺,p₃是2,p₂是0,每个W是O和Q是空缺。
- [0455] 在一个实施方案中,p₁是5和Z₁是空缺。

- [0456] 在一个实施方案中,p1是5,Z₁是空缺和p3是2。
- [0457] 在一个实施方案中,p1是5,Z₁是空缺和p2是0。
- [0458] 在一个实施方案中,p1是5,Z₁是空缺,p3是2和p2是0。
- [0459] 在一个实施方案中,p1是5,Z₁是空缺,p3是2,p2是0和每个W是0。
- [0460] 在一个实施方案中,p1是5,Z₁是空缺,p3是2,p2是0,每个W是0和Q是空缺。
- [0461] 在一个实施方案中,p1是1和Z₁是C(0)。
- [0462] 在一个实施方案中,p1是1,Z₁是C(0)和p3是2。
- [0463] 在一个实施方案中,p1是1,Z₁是C(0)和p2是0。
- [0464] 在一个实施方案中,p1是1,Z₁是C(0),p3是2和p2是0。
- [0465] 在一个实施方案中,p1是1,Z₁是C(0),p3是2,p2是0和每个W是0。
- [0466] 在一个实施方案中,p1是1,Z₁是C(0),p3是2,p2是0,每个W是0和Q是空缺。
- [0467] 在一个实施方案中,p1是3和Z₁是C(0)。
- [0468] 在一个实施方案中,p1是3,Z₁是C(0)和p3是2。
- [0469] 在一个实施方案中,p1是3,Z₁是C(0)和p2是0。
- [0470] 在一个实施方案中,p1是3,Z₁是C(0),p3是2和p2是0。
- [0471] 在一个实施方案中,p1是3,Z₁是C(0),p3是2,p2是0和每个W是0。
- [0472] 在一个实施方案中,p1是3,Z₁是C(0),p3是2,p2是0,每个W是0和Q是空缺。
- [0473] 在一个实施方案中,p1是5和Z₁是C(0)。
- [0474] 在一个实施方案中,p1是5,Z₁是C(0)和p3是2。
- [0475] 在一个实施方案中,p1是5,Z₁是C(0)和p2是0。
- [0476] 在一个实施方案中,p1是5,Z₁是C(0),p3是2和p2是0。
- [0477] 在一个实施方案中,p1是5,Z₁是C(0),p3是2,p2是0和每个W是0。
- [0478] 在一个实施方案中,p1是5,Z₁是C(0),p3是2,p2是0,每个W是0和Q是空缺。
- [0479] 在一个实施方案中,p3是3和Z₁是空缺。
- [0480] 在一个实施方案中,p3是3,Z₁是空缺和p1是0。
- [0481] 在一个实施方案中,p3是3,Z₁是空缺,p1是0和Q是空缺。
- [0482] 在一个实施方案中,p3是4和Z₁是空缺。
- [0483] 在一个实施方案中,p3是4,Z₁是空缺和p1是0。
- [0484] 在一个实施方案中,p3是4,Z₁是空缺,p1是0和Q是空缺。
- [0485] 在一个实施方案中,p3是2和Z₁是空缺。
- [0486] 在一个实施方案中,p1是3和Z₁是(CH₂)_jC(0)NH。
- [0487] 在一个实施方案中,p1是3和Z₁是(CH₂)C(0)NH。
- [0488] 在一个实施方案中,p1是3和Z₁是(CH₂)₂C(0)NH。
- [0489] 在一个实施方案中,p1是3和Z₁是(CH₂)₃C(0)NH。
- [0490] 在一个实施方案中,p1是3,Z₁是(CH₂)_jC(0)NH和p3是2。
- [0491] 在一个实施方案中,p1是3,Z₁是(CH₂)C(0)NH和p3是2。
- [0492] 在一个实施方案中,p1是3,Z₁是(CH₂)₂C(0)NH和p3是2。
- [0493] 在一个实施方案中,p1是3,Z₁是(CH₂)₃C(0)NH和p3是2。
- [0494] 在一个实施方案中,p1是3,Z₁是(CH₂)_jC(0)NH,p3是2和p2是0。

- [0495] 在一个实施方案中, p_1 是3, Z_1 是 $(CH_2)_1C(O)NH$, p_3 是2和 p_2 是0。
- [0496] 在一个实施方案中, p_1 是3, Z_1 是 $(CH_2)_2C(O)NH$, p_3 是2和 p_2 是0。
- [0497] 在一个实施方案中, p_1 是3, Z_1 是 $(CH_2)_3C(O)NH$, p_3 是2和 p_2 是0。
- [0498] 在一个实施方案中, p_1 是3, Z_1 是 $(CH_2)_jC(O)NH$, p_3 是2, p_2 是0和每个W是0。
- [0499] 在一个实施方案中, p_1 是3, Z_1 是 $(CH_2)_1C(O)NH$, p_3 是2, p_2 是0和每个W是0。
- [0500] 在一个实施方案中, p_1 是3, Z_1 是 $(CH_2)_2C(O)NH$, p_3 是2, p_2 是0和每个W是0。
- [0501] 在一个实施方案中, p_1 是3, Z_1 是 $(CH_2)_3C(O)NH$, p_3 是2, p_2 是0和每个W是0。
- [0502] 在一个实施方案中, p_1 是3, Z_1 是 $(CH_2)_jC(O)NH$, p_3 是2, p_2 是0, 每个W是0和Q是空缺。
- [0503] 在一个实施方案中, p_1 是3, Z_1 是 $(CH_2)_1C(O)NH$, p_3 是2, p_2 是0, 每个W是0和Q是空缺。
- [0504] 在一个实施方案中, p_1 是3, Z_1 是 $(CH_2)_2C(O)NH$, p_3 是2, p_2 是0, 每个W是0和Q是空缺。
- [0505] 在一个实施方案中, p_1 是3, Z_1 是 $(CH_2)_3C(O)NH$, p_3 是2, p_2 是0, 每个W是0和Q是空缺。
- [0506] 在一个实施方案中, p_1 是3和 Z_1 是 $CH_2C(O)NH$ 。
- [0507] 在一个实施方案中, p_1 是3, Z_1 是 $CH_2C(O)NH$ 和Q是空缺。
- [0508] 在一个实施方案中, p_1 是4和 Z_1 是空缺。
- [0509] 在一个实施方案中, p_1 是4, Z_1 是空缺和 p_2 是1。
- [0510] 在一个实施方案中, p_1 是4, Z_1 是空缺, p_2 是1和Q是空缺。
- [0511] 在一个实施方案中, p_1 是4, Z_1 是空缺, p_2 是1和 p_3 是3。
- [0512] 在一个实施方案中, p_1 是4, Z_1 是空缺, p_2 是1, p_3 是3和Q是空缺。
- [0513] 在一个实施方案中, p_1 是3和 Z_1 是空缺。
- [0514] 在一个实施方案中, p_1 是3, Z_1 是空缺和 p_3 是3。
- [0515] 在一个实施方案中, p_1 是3, Q是空缺和 p_3 是3。
- [0516] 在一个实施方案中, p_1 是4, Z_1 是空缺和 p_3 是3。
- [0517] 在一个实施方案中, p_1 是4, Z_1 是空缺, p_3 是3和Q是空缺。
- [0518] 在一个实施方案中, p_1 是4, Z_1 是空缺, p_3 是3, Q是空缺和 p_2 是0。
- [0519] 在一个实施方案中, p_1 是4, Z_1 是空缺和Q是空缺。
- [0520] 在一个实施方案中, p_1 是3, Z_1 是 $CH_2C(O)NH$ 和Q是空缺。
- [0521] 在一个实施方案中, p_1 是3, Z_1 是 $CH_2C(O)NH$, Q是空缺和 p_3 是2。
- [0522] 在一个实施方案中, p_1 是4, Q是空缺和 p_3 是1。
- [0523] 在一个实施方案中, p_1 是4, Q是空缺, p_3 是1和 p_2 是0。
- [0524] 在一个实施方案中, p_1 是4, Q是空缺和 p_3 是3。
- [0525] 在一个实施方案中, p_1 是4, Q是空缺, p_3 是3和 p_2 是0。
- [0526] 在一个实施方案中, 接头-靶向配体 (TL) 具有选自表L的结构:
- [0527] 表L:



[0529] 其中Q、TL、p1、p3和j各自如上文所述。

[0530] 本文所述的任何一个降解决定子可与本文所述的任何一个接头共价结合。本文所述的任何一个靶向配体可与本文所述的任何一个接头共价结合。

[0531] 在一个实施方案中,本申请涉及降解决定子-接头(DL),其中降解决定子具有式D1和接头选自L1-L7。在一个实施方案中,降解决定子具有式D1a或D1b和接头选自L1-L7。在一个实施方案中,降解决定子具有式D1a或D1b和接头是L1、L2或L3。在一个实施方案中,降解决定子具有式D1a或D1b和接头是L4、L5、L6或L7。在一个实施方案中,降解决定子具有式D1b和接头是L1、L2或L3。在一个实施方案中,降解决定子具有式D1b和接头是L4、L5、L6或L7。

[0532] 在一个实施方案中,本申请涉及降解决定子-接头(DL),其中降解决定子具有式D2和接头选自L1-L7。在一个实施方案中,降解决定子具有式D2a或D2b和接头选自L1-L7。在一个实施方案中,降解决定子具有式D2a或D2b和接头是L1、L2或L3。在一个实施方案中,降解决定子具有式D2a或D2b和接头是L4、L5、L6或L7。

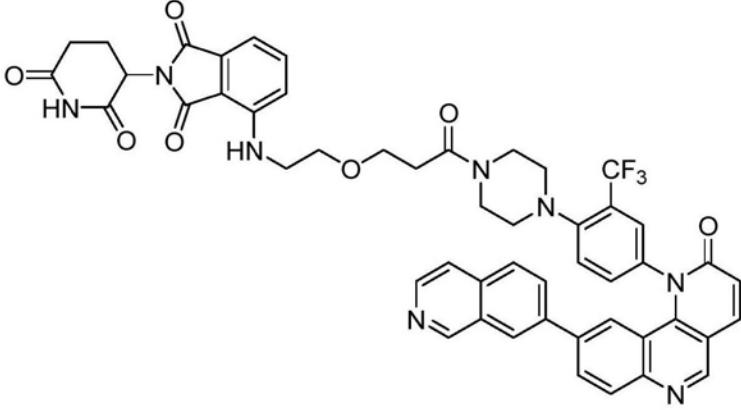
[0533] 在一个实施方案中,关于接头的连接位置,基于靶向配体的SAR(结构-活性关系)和X-射线晶体学对接头进行设计和优化。

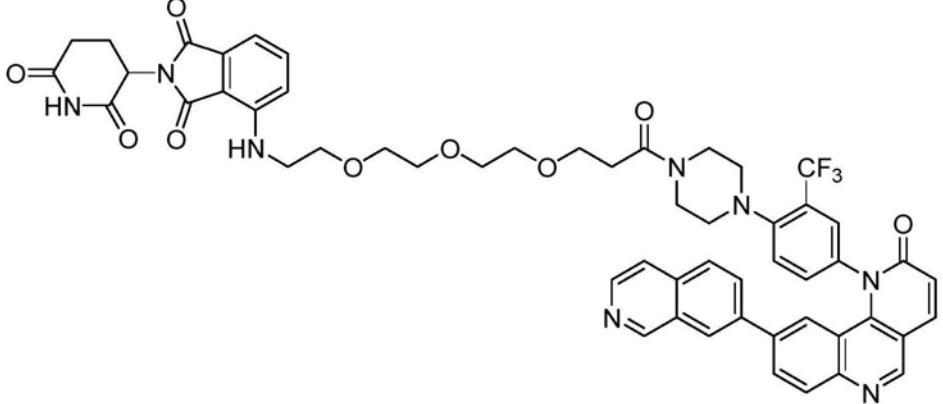
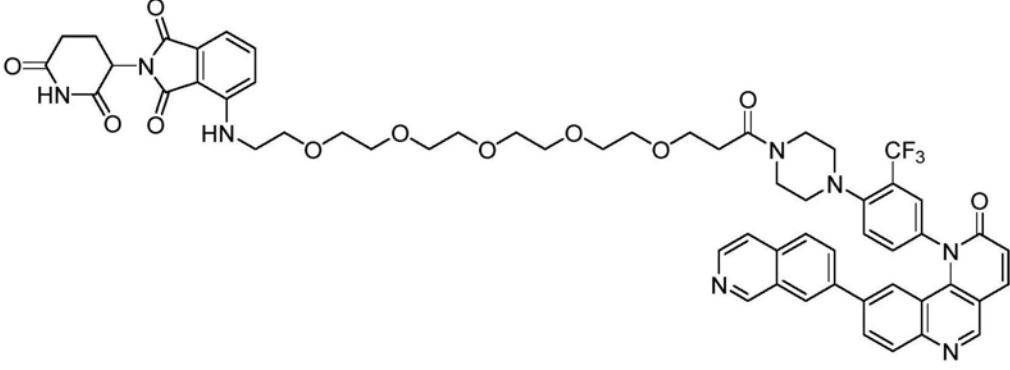
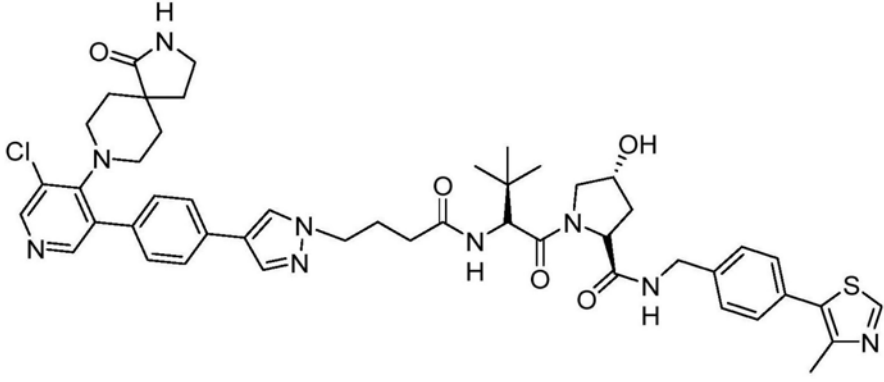
[0534] 在一个实施方案中,最佳接头长度和组成随靶向配体而变化,并可基于与其靶标结合的靶向配体的X-射线结构进行评价。接头长度和组成也可经改进以调节代谢稳定性以

及药代动力学 (PK) 和药效学 (PD) 参数。

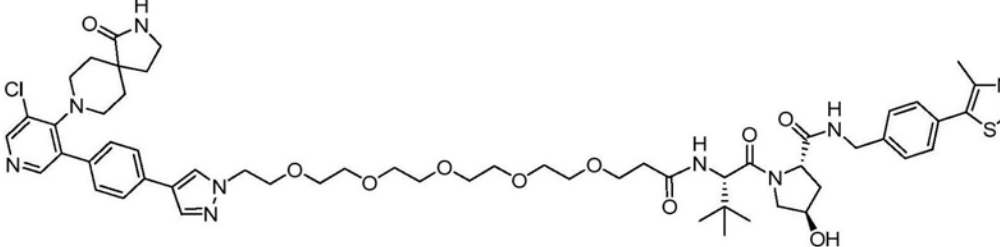
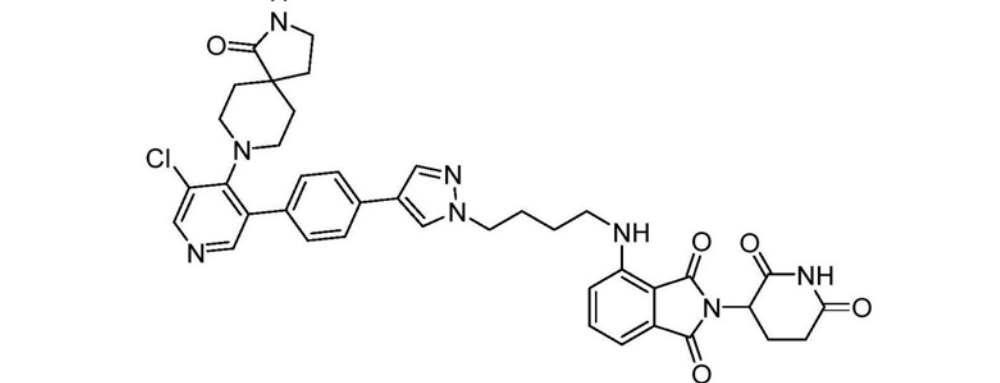
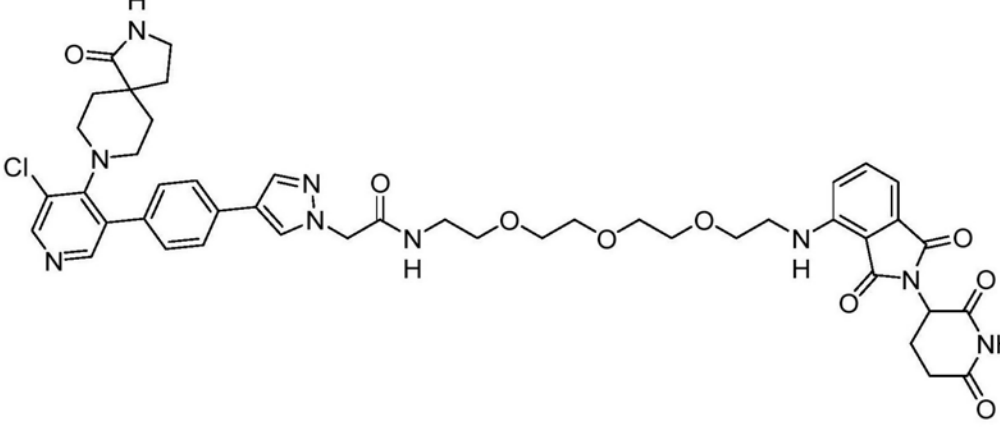
[0535] 本申请的一些实施方案涉及具有表A中的以下结构的双功能化合物：

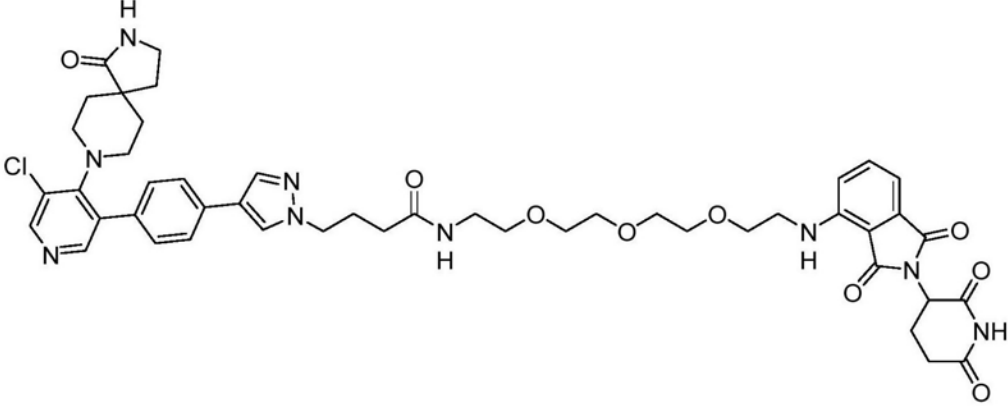
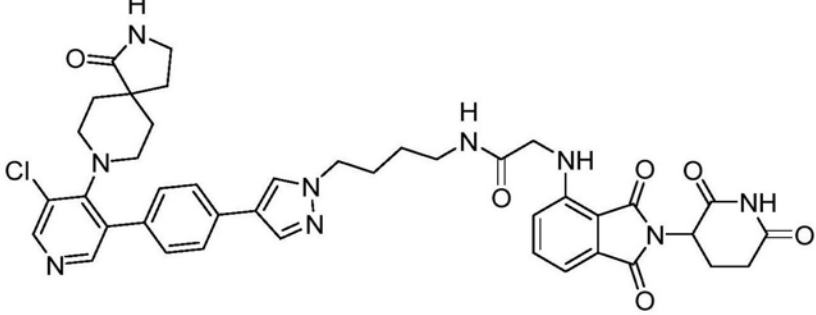
[0536] 表A

化合物编号	结构
[0537] I-1	 <p>The chemical structure of compound I-1 is a complex molecule. It features a central benzimidazole core. One of the nitrogen atoms of the benzimidazole is substituted with a trifluoromethyl (CF₃) group. The other nitrogen atom is part of a fused ring system that includes a pyridine ring. This pyridine ring is further substituted with a benzimidazole ring, which is in turn linked to a piperazine ring. The piperazine ring is connected via a carbonyl group to a propyl chain. This propyl chain is further linked via an ether oxygen to another propyl chain, which is finally connected to a piperidine ring. The piperidine ring is substituted with a carbonyl group and an NH group.</p>

化合物编号	结构
I-2	
I-3	
I-4	

[0538]

化合物编号	结构
I-5	
[0539] I-6	
I-7	

化合物编号	结构
[0540] I-8	
I-9	

[0541] 一些前述化合物可包含一个或多个不对称中心,因此可以各种异构形式存在,例如,立体异构体和/或非对映体。因此,本申请的化合物可呈单独的对映体、非对映体或几何异构体的形式,或可呈立体异构体的混合物的形式。在一个实施方案中,本申请的化合物是对映纯(enantiopure)的化合物。在另一个实施方案中,提供立体异构体或非对映体的混合物。

[0542] 此外,本文所述的某些化合物可具有一个或多个双键,其可作为Z或E异构体存在,除非另外指示。本申请另外包括作为基本上不含其它E/Z异构体的单独的Z/E异构体的化合物,和备选地,作为各种异构体的混合物的化合物。

[0543] 在一个实施方案中,本申请涉及靶向蛋白(例如CDK8)用以降解的化合物,其具有优于蛋白功能(例如,激酶活性)的抑制剂的许多优点,和可a)在某些情况下克服抗性;b)通过破坏蛋白,因此需要再合成所述蛋白(甚至在该化合物已被代谢后),来延长药物作用的动力学;c)立刻靶向蛋白的所有功能,而非在特定的催化活性或结合事件下;d)通过包括可对其开发配体的所有蛋白,而非其活性(例如,激酶活性)可受小分子抑制剂、拮抗剂或激动剂影响的蛋白,扩大药物靶标的数目;和e)与抑制剂相比,由于小分子催化地起作用的可能性,具有增加的效力。

[0544] 本申请的一些实施方案涉及降解或损失30%-100%的靶蛋白。一些实施方案涉及损失50-100%的靶蛋白。其它实施方案涉及损失75-95%的靶蛋白。

[0545] 本申请的双功能化合物(例如,具有本文所述的任何式、或选自本文所述的任何双功能化合物的双功能化合物)能够调节(例如,减少)靶蛋白(例如,CDK8)的量。本申请的双功能化合物(例如,具有本文所述的任何式、或选自本文所述的任何双功能化合物的双功能化合物)还能够通过UPP途径降解靶蛋白(例如,CDK8)。因此,本申请的双功能化合物(例如,具有本文所述的任何式、或选自本文所述的任何双功能化合物的双功能化合物)能够治疗或预防其中CDK8起作用的疾病或病症。本申请的双功能化合物(例如,具有本文所述的任何式、或选自本文所述的任何双功能化合物的双功能化合物)还能够治疗或预防其中CDK8起作用或其中CDK8脱调节(例如,过表达)的疾病或病症。

[0546] CDK8由本申请的双功能化合物、例如本文所述的那些化合物通过UPP介导的降解的调节提供一种治疗、预防或改善其中CDK8起作用的疾病或病症的新途径,所述疾病或病症包括但不限于癌症和转移、炎症、关节炎、系统性红斑狼疮、皮肤相关病症、肺部病症、心血管疾病、缺血、神经变性疾病、肝脏疾病、胃肠道疾病、病毒和细菌感染、中枢神经系统疾病、阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化、脊髓损伤和周围神经病变。此外,CDK8由本申请的双功能化合物、例如本文所述的那些化合物通过UPP介导的降解的调节还提供一个用于治疗、预防或改善其中CDK8脱调节的疾病或病症的新范例。

[0547] 在一个实施方案中,本申请的双功能化合物(例如,具有本文所述的任何式、或选自本文所述的任何双功能化合物的双功能化合物)比单独给予靶向配体(即,未与接头和降解决定子键合)时的靶向配体更有效治疗疾病或病况(例如,癌症),或者能够治疗当单独给予靶向配体(即,未与接头和降解决定子键合)时对靶向配体有抗性的疾病或病况。在一个实施方案中,本申请的双功能化合物(例如,具有本文所述的任何式、或选自本文所述的任何双功能化合物的双功能化合物)能够调节(例如,减少)CDK8的量,因此可用于治疗其中CDK8起作用的疾病或病况(例如,癌症)。

[0548] 在一个实施方案中,比单独给予靶向配体(即,未与接头和降解决定子键合)时的靶向配体更有效治疗疾病或病况,或者能够治疗当单独给予靶向配体(即,未与接头和降解决定子键合)时对靶向配体有抗性的疾病或病况的本申请的双功能化合物,比当单独给予靶向配体(即,未与接头和降解决定子键合)时的靶向配体更有效地抑制细胞(例如,癌细胞)的生长或减少细胞(例如,癌细胞)的存活力。在一个实施方案中,双功能化合物抑制细胞(例如,癌细胞)的生长或减少细胞(例如,癌细胞)的存活力,对于抑制细胞生长或减少细胞存活力,其 IC_{50} 低于靶向配体(当单独给予靶向配体时(即,未与接头和降解决定子键合))的 IC_{50} 。在一个实施方案中,双功能化合物的 IC_{50} 是靶向配体的 IC_{50} 的至多90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%、8%、5%、4%、3%、2%、1%、0.8%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1%。在一个实施方案中,双功能化合物的 IC_{50} 是靶向配体的 IC_{50} 的至多50%、40%、30%、20%、10%、8%、5%、4%、3%、2%、1%、0.8%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1%。在一个实施方案中,双功能化合物的 IC_{50} 是靶向配体的 IC_{50} 的至多30%、20%、10%、8%、5%、4%、3%、2%、1%、0.8%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1%。在一个实施方案中,双功能化合物的 IC_{50} 是靶向配体的 IC_{50} 的至多10%、8%、5%、4%、3%、2%、1%、0.8%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1%。在一个实施方案中,双功能化合物的 IC_{50} 是靶向配体的 IC_{50} 的至多5%、4%、3%、2%、1%、0.8%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1%。在一个实施方案中,双功能化合物的 IC_{50} 是靶向配体的 IC_{50} 的至多2%、1%、0.8%、0.5%、

0.4%、0.3%、0.2%或0.1%。在一个实施方案中,双功能化合物的 IC_{50} 是靶向配体的 IC_{50} 的至多1%、0.8%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1%。在一个实施方案中,双功能化合物抑制细胞(例如,癌细胞)的生长或减少细胞(例如,癌细胞)的存活力,对于抑制细胞生长或减少细胞存活力,其 E_{max} 低于靶向配体(当单独给予靶向配体时(即,未与接头和降解决定子键合))的 E_{max} 。在一个实施方案中,双功能化合物的 E_{max} 是靶向配体的 E_{max} 的至多90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%、8%、5%、4%、3%、2%或1%。在一个实施方案中,双功能化合物的 E_{max} 是靶向配体的 E_{max} 的至多50%、40%、30%、20%、10%、8%、5%、4%、3%、2%或1%。在一个实施方案中,双功能化合物的 E_{max} 是靶向配体的 E_{max} 的至多90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%或10%。

[0549] 在一些实施方案中,CDK8活性的抑制通过 IC_{50} 测量。

[0550] 在一些实施方案中,CDK8活性的抑制通过 EC_{50} 测量。

[0551] 抑制剂的效力可通过 EC_{50} 值测量。在基本上类似的条件下测定时,相对于具有较高 EC_{50} 值的化合物,具有较低 EC_{50} 值的化合物是更有效的抑制剂。在一些实施方案中,基本上类似的条件包括体外或体内(例如,在表达野生型CDK8、突变型CDK8或其任何的片段的细胞中)测定CDK8-依赖性磷酸化水平。

[0552] 抑制剂的效力也可通过 IC_{50} 值测定。在基本上类似的条件下测定时,相对于具有较高 IC_{50} 值的化合物,具有较低 IC_{50} 值的化合物是更有效的抑制剂。在一些实施方案中,基本上类似的条件包括体外或体内(例如,在表达野生型CDK8、突变型CDK8或其任何的片段的细胞中)测定CDK8-依赖性磷酸化水平。

[0553] 在一个实施方案中,本申请的双功能化合物可用作抗癌剂,因此通过引起肿瘤细胞死亡或抑制肿瘤细胞生长,可用于治疗癌症。在某些示例性的实施方案中,公开的抗癌剂可用于治疗癌症和其它增殖性病症,包括但不限于乳腺癌、子宫颈癌、结肠和直肠癌、白血病、肺癌(例如,非小细胞肺癌)、黑素瘤、多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、胃癌、白血病(例如,髓细胞样、淋巴细胞性、髓细胞性和成淋巴细胞性白血病)、恶性黑素瘤和T-细胞淋巴瘤。

[0554] “选择性CDK8抑制剂”可例如通过比较化合物抑制CDK8激酶活性的能力与其抑制CDK激酶家族的其它成员或其它激酶的能力来鉴定。例如,可测定一种物质抑制CDK8激酶活性以及CDK1、CDK2、CDK4、CDK6、CDK7、CDK9、CDK11、CDK12、CDK13、CDK14和其它激酶的能力。在一些实施方案中,选择性可通过测量化合物的 EC_{50} 或 IC_{50} 鉴定。

[0555] 在一些实施方案中,与单独的靶向配体相比,本申请的包含靶向配体的双功能化合物更加选择性地抑制CDK8超过其它细胞周期蛋白-依赖性激酶和/或其它激酶(即,靶向配体本身与共价结合接头和降解决定子的靶向配体比较)。在某些实施方案中,本申请的双功能化合物抑制CDK8的选择性比单独的靶向配体高约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%或约99%。在某些实施方案中,本申请的双功能化合物抑制CDK8的选择性比单独的靶向配体高约10%、约20%、约30%、约40%或约50%。在某些实施方案中,本申请的双功能化合物抑制CDK8的选择性比单独的靶向配体高约20%、约30%、约40%、约50%或约60%。在某些实施方案中,本申请的双功能化合物抑制CDK8的选择性比单独的靶向配体高约30%、约40%、约50%、约60%或约70%。在某些实施方案中,本申请的双功能化合物抑制CDK8的选择性比单独的靶向配体高约40%、约50%、约60%、约

70%或约80%。在某些实施方案中,本申请的双功能化合物抑制CDK8的选择性比单独的靶向配体高约50%、约60%、约70%、约80%或约90%。在某些实施方案中,本申请的双功能化合物抑制CDK8的选择性比单独的靶向配体高约60%、约70%、约80%、约90%或约99%。在其它实施方案中,本申请的双功能化合物抑制CDK8的选择性比单独的靶向配体高至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少99%。

[0556] 在其它实施方案中,本申请的双功能化合物抑制CDK8的选择性比单独的靶向配体高约10%-约99%。在其它实施方案中,本申请的双功能化合物抑制CDK8的选择性比单独的靶向配体高约10%-约30%。在其它实施方案中,本申请的双功能化合物抑制CDK8的选择性比单独的靶向配体高约20%-约40%。在其它实施方案中,本申请的双功能化合物抑制CDK8的选择性比单独的靶向配体高约30%-约50%。在其它实施方案中,本申请的双功能化合物抑制CDK8的选择性比单独的靶向配体高约40%-约60%。在其它实施方案中,本申请的双功能化合物抑制CDK8的选择性比单独的靶向配体高约50%-约70%。在其它实施方案中,本申请的双功能化合物抑制CDK8的选择性比单独的靶向配体高约60%-约80%。在其它实施方案中,本申请的双功能化合物抑制CDK8的选择性比单独的靶向配体高约70%-约90%。在其它实施方案中,本申请的双功能化合物抑制CDK8的选择性比单独的靶向配体高约80%-约99%。

[0557] 在一些实施方案中,本申请的化合物的选择性超过其它激酶。如本文使用的,“选择性”、“选择性CDK8抑制剂”或“选择性CDK8化合物”是指化合物,例如本申请的双功能化合物,其有效抑制CDK8激酶至比任何其它激酶、特别是来自细胞周期蛋白-依赖性激酶家族的任何酶(例如,CDK1、CDK2、CDK4、CDK6、CDK7、CDK9、CDK11、CDK12、CDK13、CDK14等)更大的程度。

[0558] 在某些实施方案中,本申请的化合物是CDK8抑制剂,其显示其它激酶(例如,CDK1、CDK2、CDK4、CDK6、CDK7、CDK9、CDK11、CDK12、CDK13、CDK14等)的至少2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍或100倍选择性。在各种实施方案中,本申请的化合物显示其它激酶的1000倍选择性。

[0559] 在某些实施方案中,本申请的化合物是CDK8抑制剂,其显示其它细胞周期蛋白-依赖性激酶(例如,CDK1、CDK2、CDK4、CDK6、CDK7、CDK9、CDK11、CDK12、CDK13、CDK14等)的至少2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍或100倍选择性。在各种实施方案中,本申请的化合物显示其它细胞周期蛋白-依赖性激酶的1000倍选择性。

[0560] 定义

[0561] 以下列出了用于本申请的各种术语的定义。这些定义适用于整个本说明书和权利要求书中使用的术语,除非在特定情况下单独地或作为较大组的一部分另有限制。

[0562] 本文所用的术语“烷基”是指饱和的直链或支链烃基,在某些实施方案中,含有1至6个碳原子。 C_1 - C_6 烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、新戊基和正己基。

[0563] 本文所用的术语“烯基”表示衍生自烃部分的具有至少一个碳-碳双键的单价基团,在某些实施方案中,含有2至6个碳原子。双键可以是或可以不是另一个基团的连接点。烯基包括但不限于例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基等。

[0564] 术语“烷氧基”是指-O-烷基。

[0565] 本文所用的术语“卤”、“卤代”和“卤素”是指选自氟、氯、溴和碘的原子。

[0566] 本文所用的术语“芳基”是指单环或多环碳环系统,其具有一个或多个稠合或非稠合的芳环,包括但不限于苯基、萘基、四氢萘基、茚满基、茚基等。

[0567] 本文所用的术语“芳烷基”是指连接到芳环上的烷基残基。实例包括但不限于苄基、苯乙基等。

[0568] 本文所用的术语“环烷基”表示衍生自单环或多环的饱和或部分不饱和碳环化合物的单价基团。 C_3 - C_8 环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环戊基和环辛基;并且 C_3 - C_{12} 环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、双环[2.2.1]庚基和双环[2.2.2]辛基。还考虑了从具有至少一个碳-碳双键的单环或多环碳环化合物通过去除单个氢原子而衍生的单价基团。这种基团的实例包括但不限于环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基等。

[0569] 本文所用的术语“杂芳基”是指具有至少一个芳环的单环或多环(例如,双环或三环或更多环)的稠合或非稠合的基团或环系统,所述芳环具有5至10个环原子,其中一个环原子选自S、O和N;零个、一个或两个环原子是独立地选自S、O和N的另外的杂原子;并且剩余的环原子是碳。杂芳基包括但不限于吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、噻吩基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、喹喔啉基等。

[0570] 本文所用的术语“杂芳烷基”是指连接到杂芳基环上的烷基残基。实例包括但不限于吡啶基甲基、嘧啶基乙基等。

[0571] 本文所用的术语“杂环基”或“杂环烷基”是指非芳族的3-、4-、5-、6-或7-元环或二环或三环基团稠合或非稠合系统,其中(i)每个环含有一至三个独立地选自氧、硫和氮的杂原子,(ii)每个5-元环具有0至1个双键,并且每个6-元环具有0至2个双键,(iii)氮和硫杂原子可以任选地被氧化,和(iv)氮杂原子可以任选地被季铵化。代表性的杂环烷基包括但不限于[1,3]二氧杂环戊烷、吡咯烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、噁唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基和四氢呋喃基。

[0572] 术语“烷基氨基”是指具有结构-NH(C_1 - C_{12} 烷基),例如-NH(C_1 - C_6 烷基)的基团,其中 C_1 - C_{12} 烷基如前述所定义。

[0573] 术语“二烷基氨基”是指具有结构-N(C_1 - C_{12} 烷基)₂,例如-NH(C_1 - C_6 烷基)的基团,其中 C_1 - C_{12} 烷基如前述所定义。

[0574] 术语“酰基”包括衍生自酸的残基,所述酸包括但不限于羧酸、氨基甲酸、碳酸、磺酸和亚磷酸。实例包括脂族羰基、芳族羰基、脂族磺酰基、芳族亚磺酰基、脂族亚磺酰基、芳族磷酸酯和脂族磷酸酯。脂族羰基的实例包括但不限于乙酰基、丙酰基、2-氟乙酰基、丁酰基、2-羟基乙酰基等。

[0575] 依照本申请,本文所述的芳基、取代的芳基、杂芳基和取代的杂芳基的任何一个可以是任何芳族基团。芳族基团可以被取代或未被取代。

[0576] 本文所用的术语“卤”、“卤代”和“卤素”是指选自氟、氯、溴和碘的原子。

[0577] 如本文所述,本申请化合物可以任选地被一个或多个取代基(例如以上笼统说明的,或如通过本申请的具体种类、亚类和类型举例的)取代。应当认识的是,短语“任选取代

的”可与短语“取代或未取代的”互换使用。通常,术语“取代的”,其前面无论是否有术语“任选地”,都是指用指定取代基的基团替换给定结构中的氢基团。除非另有说明,任选取代的基团可以在该基团的每个可取代的位置上具有取代基,并且当任何给定结构中多于一个位置可以被多于一个选自指定基团的取代基取代时,每个位置上的取代基可以相同或不同。本文所用的术语“任选取代的”、“任选取代的烷基”、“任选取代的“任选取代的烯基”、“任选取代的炔基”、“任选取代的环烷基”、“任选取代的环烯基”、“任选取代的芳基”、“任选取代的杂芳基”、“任选取代的芳烷基”、“任选取代的杂芳烷基”、“任选取代的杂环烷基”和任何其它任选取代的基团是指通过用包括但不限于以下的取代基独立地替换其上的一个、两个或三个或更多个氢原子而被取代或未被取代的基团:

[0578] -F、-Cl、-Br、-I、-OH、被保护的羟基、-NO₂、-CN、-NH₂、被保护的氨基、-NH-C₁-C₁₂-烷基、-NH-C₂-C₁₂-烯基、-NH-C₂-C₁₂-炔基、-NH-C₃-C₁₂-环烷基、-NH-芳基、-NH-杂芳基、-NH-杂环烷基、-二烷基氨基、-二芳基氨基、-二杂芳基氨基、-O-C₁-C₁₂-烷基、-O-C₂-C₁₂-烯基、-O-C₂-C₁₂-炔基、-O-C₃-C₁₂-环烷基、-O-芳基、-O-杂芳基、-O-杂环烷基、-C(O)-C₁-C₁₂-烷基、-C(O)-C₂-C₁₂-烯基、-C(O)-C₂-C₁₂-炔基、-C(O)-C₃-C₁₂-环烷基、-C(O)-芳基、-C(O)-杂芳基、-C(O)-杂环烷基、-CONH₂、-CONH-C₁-C₁₂-烷基、-CONH-C₂-C₁₂-烯基、-CONH-C₂-C₁₂-炔基、-CONH-C₃-C₁₂-环烷基、-CONH-芳基、-CONH-杂芳基、-CONH-杂环烷基、-OCO₂-C₁-C₁₂-烷基、-OCO₂-C₂-C₁₂-烯基、-OCO₂-C₂-C₁₂-炔基、-OCO₂-C₃-C₁₂-环烷基、-OCO₂-芳基、-OCO₂-杂芳基、-OCO₂-杂环烷基、-OCONH₂、-OCONH-C₁-C₁₂-烷基、-OCONH-C₂-C₁₂-烯基、-OCONH-C₂-C₁₂-炔基、-OCONH-C₃-C₁₂-环烷基、-OCONH-芳基、-OCONH-杂芳基、-OCONH-杂环烷基、-NHC(O)-C₁-C₁₂-烷基、-NHC(O)-C₂-C₁₂-烯基、-NHC(O)-C₂-C₁₂-炔基、-NHC(O)-C₃-C₁₂-环烷基、-NHC(O)-芳基、-NHC(O)-杂芳基、-NHC(O)-杂环烷基、-NHC(O₂-C₁-C₁₂-烷基、-NHC(O₂-C₂-C₁₂-烯基、-NHC(O₂-C₂-C₁₂-炔基、-NHC(O₂-C₃-C₁₂-环烷基、-NHC(O₂-芳基、-NHC(O₂-杂芳基、-NHC(O₂-杂环烷基、NHC(O)NH₂、-NHC(O)NH-C₁-C₁₂-烷基、-NHC(O)NH-C₂-C₁₂-烯基、-NHC(O)NH-C₂-C₁₂-炔基、-NHC(O)NH-C₃-C₁₂-环烷基、-NHC(O)NH-芳基、-NHC(O)NH-杂芳基、NHC(O)NH-杂环烷基、NHC(S)NH₂、-NHC(S)NH-C₁-C₁₂-烷基、-NHC(S)NH-C₂-C₁₂-烯基、-NHC(S)NH-C₂-C₁₂-炔基、-NHC(S)NH-C₃-C₁₂-环烷基、-NHC(S)NH-芳基、-NHC(S)NH-杂芳基、-NHC(S)NH-杂环烷基、-NHC(NH)NH₂、-NHC(NH)NH-C₁-C₁₂-烷基、-NHC(NH)NH-C₂-C₁₂-烯基、-NHC(NH)NH-C₂-C₁₂-炔基、-NHC(NH)NH-C₃-C₁₂-环烷基、-NHC(NH)NH-芳基、-NHC(NH)NH-杂芳基、-NHC(NH)NH-杂环烷基、-NHC(NH)-C₁-C₁₂-烷基、-NHC(NH)-C₂-C₁₂-烯基、-NHC(NH)-C₂-C₁₂-炔基、-NHC(NH)-C₃-C₁₂-环烷基、-NHC(NH)-芳基、-NHC(NH)-杂芳基、-NHC(NH)-杂环烷基、-C(NH)NH-C₁-C₁₂-烷基、-C(NH)NH-C₂-C₁₂-烯基、-C(NH)NH-C₂-C₁₂-炔基、-C(NH)NH-C₃-C₁₂-环烷基、-C(NH)NH-芳基、-C(NH)NH-杂芳基、-C(NH)NH-杂环烷基、-S(O)-C₁-C₁₂-烷基、-S(O)-C₂-C₁₂-烯基、-S(O)-C₂-C₁₂-炔基、-S(O)-C₃-C₁₂-环烷基、-S(O)-芳基、-S(O)-杂芳基、-S(O)-杂环烷基-SO₂NH₂、-SO₂NH-C₁-C₁₂-烷基、-SO₂NH-C₂-C₁₂-烯基、-SO₂NH-C₂-C₁₂-炔基、-SO₂NH-C₃-C₁₂-环烷基、-SO₂NH-芳基、-SO₂NH-杂芳基、-SO₂NH-杂环烷基、-NHSO₂-C₁-C₁₂-烷基、-NHSO₂-C₂-C₁₂-烯基、-NHSO₂-C₂-C₁₂-炔基、-NHSO₂-C₃-C₁₂-环烷基、-NHSO₂-芳基、-NHSO₂-杂芳基、-NHSO₂-杂环烷基、-CH₂NH₂、-CH₂SO₂CH₃、-芳基、-芳基烷基、-杂芳基、-杂芳基烷基、-杂环烷基、-C₃-C₁₂-环烷基、多烷氧基烷基、多烷氧基、-甲氧基甲氧基、-甲氧基乙氧基、-SH、-S-C₁-C₁₂-烷基、-S-C₂-C₁₂-烯基、-S-C₂-C₁₂-炔基、-S-C₃-C₁₂-环烷基、-S-芳基、-S-杂芳基、-S-杂环烷基或甲硫基甲基。

[0579] 应理解的是,芳基、杂芳基、烷基等可以被取代。

[0580] 术语“癌症”包括但不限于以下癌症:表皮样口腔:颊腔、唇、舌、口、咽;心脏:肉瘤(血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤)、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤;肺:支气管癌(鳞状细胞或表皮样癌、未分化小细胞癌、未分化大细胞癌、腺癌)、蜂窝状(细支气管)癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨错构瘤、间皮瘤;胃肠道:食管(鳞状细胞癌、喉癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰腺(导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌肿瘤、血管活性肠多肽肿瘤(vipoma))、小肠(腺癌、淋巴瘤、类癌肿瘤、卡波西肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)、大肠(腺癌、管状腺瘤、绒毛腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤)、结肠、结肠-直肠、结直肠、直肠;生殖泌尿道:肾(腺癌、威尔姆氏瘤(肾母细胞瘤)、淋巴瘤、白血病)、膀胱和尿道(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)、睾丸(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎瘤、畸形癌、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样肿瘤、脂肪瘤);肝:肝癌(肝细胞癌)、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤、胆道;骨:成骨肉瘤(osteogenic sarcoma)(骨肉瘤(osteosarcoma))、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤因氏肉瘤、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤脊索瘤、osteochronfoma(骨软骨外生骨疣)、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨肌瘤样纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤;神经系统:颅骨(骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤、变形性骨炎)、脑膜(脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤)、脑(星形细胞瘤、髓母细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤(松果体瘤)、多形性胶质母细胞瘤、少突神经胶质细胞瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤);妇科:子宫(子宫内膜癌)、子宫颈(宫颈癌、肿瘤前宫颈病变)、卵巢(卵巢癌(浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类癌))、颗粒-泡膜细胞瘤(granulosa-thecal cell tumors)、Sertoli-Leydig细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、外阴(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑素瘤)、阴道(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄状肉瘤(胚胎横纹肌肉瘤)、输卵管(癌)、乳腺;血液学:血(骨髓性白血病(急性和慢性)、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征)、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤(恶性淋巴瘤)毛细胞;淋巴样疾病;皮肤:恶性黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西肉瘤、角化棘皮瘤、发育异常痣(moles dysplastic nevi)、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕瘤、牛皮癣、甲状腺:乳头状甲状腺癌、滤泡性甲状腺癌;甲状腺髓样癌、未分化甲状腺癌、2A型多发性内分泌瘤、2B型多发性内分泌瘤、家族性甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤;和肾上腺:神经母细胞瘤。因此,本文提供的术语“癌细胞”包括受任一种上述病况影响的细胞。

[0581] 本文的术语“CDK8”是指细胞周期蛋白-依赖性激酶8。

[0582] 本文所用的术语“受试者”是指哺乳动物。因此,受试者是指例如狗、猫、马、牛、猪、豚鼠等。优选地,受试者是人。当受试者是人时,受试者在本文中可称为患者。

[0583] “治疗(Treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”是指减轻或缓和疾病和/或其伴随的症状的方法。

[0584] 本文所用的“预防(preventing)”或“预防(prevent)”描述减少或消除疾病、病况或病症的症状或并发症的发作。

[0585] 术语“靶蛋白(targeted protein)”与“靶蛋白(target protein)”可互换使用,除

非上下文另外清楚指明。在一个实施方案中，“靶蛋白”是CDK。

[0586] 本文所用的术语“受试者”是指哺乳动物。因此，受试者是指例如狗、猫、马、牛、猪、豚鼠等。优选地，受试者是人。当受试者是人时，受试者在本文中可称为患者。

[0587] 术语“疾病”、“病症”和“病况”可互换使用，除非上下文另外清楚指明。

[0588] 如本文使用的，本申请的双功能化合物或药物组合物的术语“治疗有效量”，是指足以减少受试者的病症的症状的双功能化合物或药物组合物的量。如医学领域充分理解的，本申请的双功能化合物或药物组合物的治疗有效量将具有可适用于任何医学治疗的合理的益处/风险比。然而，应理解，本申请的化合物和组合物的总日用量将由主治医师在合理的医学判断的范围内决定。任何特定患者的具体抑制剂量将取决于多种因素，包括所治疗的病症和病症的严重程度；所用的具体化合物的活性；所用的具体组合物；患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；给予时间、给予途径和所用的具体化合物的排泄速率；治疗持续时间；与所用的具体化合物组合或同时使用的药物；以及医学领域中公知的类似因素。

[0589] 本文所用的术语“药学上可接受的盐”是指通过本申请的方法形成的化合物的那些盐，其在合理的医学判断的范围内，适用于与人类和低等动物的组织接触而没有过度的毒性、刺激性、过敏反应等，并与合理的益处/风险比相称。药学上可接受的盐是本领域熟知的。例如，S.M.Berge等人在*J.Pharmaceutical Sciences*, 66:1-19 (1977) 中详细描述了药学上可接受的盐。可以在本申请化合物的最终分离和纯化期间原位制备盐，或者单独地通过使游离碱或酸官能团与合适的酸或碱反应制备盐。

[0590] 药学上可接受的盐的实例包括但不限于无毒酸加成盐：用无机酸例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸或用有机酸例如乙酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸形成的盐。其它药学上可接受的盐包括但不限于己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。适当时，其它药学上可接受的盐包括使用抗衡离子例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、具有1至6个碳原子的烷基、磺酸根和芳基磺酸根所形成的无毒的铵、季铵和胺阳离子。

[0591] 本文所用的术语“药学上可接受的酯”是指通过本申请的方法形成的在体内水解的双功能化合物的酯，并包括容易在人体中分解以留下母体化合物或其盐的那些。合适的酯基包括例如衍生自药学上可接受的脂族羧酸、特别是烷酸、烯酸、环烷酸和烷二酸的那些，其中每个烷基或烯基部分有利地具有不多于6个碳原子。特定酯的实例包括但不限于甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯和乙基琥珀酸酯。

[0592] 本文所用的术语“药学上可接受的前药”是指通过本申请的方法形成的双功能化合物的那些前药，其在合理的医学判断的范围内，适用于与人类和低等动物的组织接触，具

有过度的毒性、刺激性、过敏反应等,与合理的益处/风险比相称,并且对其预期用途有效;以及可能情况下本申请化合物的两性离子形式。本文所用的“前药”是指通过代谢方式(例如,通过水解)在体内可转化以提供通过本申请的式描述的任何化合物的化合物。各种形式的药物是本领域已知的,例如,如在Bundgaard, (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder等人(ed.), *Methods in Enzymology*, vol.4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen等人, (ed), “*Design and Application of Prodrugs*, *Textbook of Drug Design and Development*, Chapter 5, 113-191 (1991); Bundgaard等人, *Journal of Drug Deliver Reviews*, 8:1-38 (1992); Bundgaard, *J. of Pharmaceutical Sciences*, 77: 285et seq. (1988); Higuchi and Stella (eds.) *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society (1975); and Bernard Testa & Joachim Mayer, “*Hydrolysis In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology*”, John Wiley and Sons, Ltd. (2002) 中所讨论。

[0593] 本申请还包括含有本申请的双功能化合物的药学上可接受的前药的药物组合物, 以及通过给予本申请的双功能化合物的药学上可接受的前药来治疗病症的方法。例如, 具有游离氨基、酰胺基、羟基或羧基的本申请化合物可以转化为前药。前药包括其中氨基酸残基或两个或更多个(例如, 两个、三个或四个)氨基酸残基的多肽链通过酰胺键或酯键共价结合到本申请化合物的游离氨基、羟基或羧酸基团的化合物。氨基酸残基包括但不限于通常由三个字母符号表示的20种天然存在的氨基酸, 并且还包括4-羟基脯氨酸、羟基赖氨酸、锁链素(demosine)、异锁链素(isodemosine)、3-甲基组氨酸、正缬氨酸、β-丙氨酸、γ-氨基丁酸、瓜氨酸、高半胱氨酸、高丝氨酸、鸟氨酸和甲硫氨酸。还包括其它类型的前药。例如, 游离羧基可以衍生为酰胺或烷基酯。游离羟基可以使用包括但不限于半琥珀酸酯、磷酸酯、二甲基氨基乙酸酯和磷酰氧基甲基氧基羰基的基团衍生化, 如 *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 115 中所概述。羟基和氨基的氨基甲酸酯前药也包括在内, 以及包括羟基的碳酸酯前药、磺酸酯和硫酸酯。还包括将羟基衍生为(酰氧基)甲基和(酰氧基)乙基醚, 其中酰基可以是烷基酯, 任选地被包括但不限于醚、胺和羧酸官能团的基团取代, 或其中酰基是如上所述的氨基酸酯。这种类型的前药描述于 *J. Med. Chem.* 1996, 39, 10 中。游离胺也可以衍生为酰胺、磺酰胺或磷酰胺。所有这些前药部分可以合并包括但不限于醚、胺和羧酸官能团的基团。

[0594] 本申请还提供药物组合物, 其包含治疗有效量的本申请的双功能化合物或其对映体、非对映体、立体异构体或药学上可接受的盐, 和药学上可接受的载体。

[0595] 在另一方面, 本申请提供药盒, 其包含能够抑制CDK8活性的双功能化合物(选自本文公开的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体), 任选地与第二药剂组合, 和治疗癌症的使用说明书。

[0596] 在另一方面, 本申请提供合成本文公开的双功能化合物的方法。

[0597] 本申请的双功能化合物的合成可以在本文和以下实施例中找到。

[0598] 其它实施方案是使用本文所述的任一反应或反应的组合制备本文任何式的双功能化合物的方法。该方法可以包括使用本文所述的一种或多种中间体或化学试剂。

[0599] 另一方面是本文所述的任何式的同位素标记的双功能化合物。这种化合物具有引入到双功能化合物中的一个或多个同位素原子, 其可以是或可以不是放射性的(例如, ^3H 、

^2H 、 ^{14}C 、 ^{13}C 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{32}P 、 ^{125}I 和 ^{131}I)。这种化合物可用于药物代谢研究和诊断,以及治疗应用。

[0600] 本申请的双功能化合物可以通过使游离碱形式的化合物与药学上可接受的无机或有机酸反应而作为药学上可接受的酸加成盐制备。或者,可以通过将游离酸形式的双功能化合物与药学上可接受的无机或有机碱反应来制备本申请的双功能化合物的药学上可接受的碱加成盐。

[0601] 或者,本申请的双功能化合物的盐形式可以使用原料或中间体的盐制备。

[0602] 游离酸或游离碱形式的本申请的双功能化合物可分别由相应的碱加成盐或酸加成盐形式制备。例如,酸加成盐形式的本申请的双功能化合物可以通过用合适的碱(例如,氢氧化铵溶液、氢氧化钠等)处理而转化为相应的游离碱。碱加成盐形式的本申请的双功能化合物可以通过用合适的酸(例如,盐酸等)处理而转化为相应的游离酸。

[0603] 本申请的双功能化合物的前药可以通过本领域普通技术人员已知的方法制备(例如,关于更多细节参见Saulnier等人,(1994),*Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985)。例如,适当的前药可以通过将本申请的未衍生双功能化合物与合适的氨基甲酰化剂(例如,1,1-酰氧基烷基碳酸酐(1,1-acyloxyalkylcarbanochloridate)、碳酸对硝基苯酯等)反应来制备。

[0604] 本申请的双功能化合物的被保护衍生物可以通过本领域普通技术人员已知的方法制备。可以在T.W.Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 第三版, John Wiley and Sons, Inc., 1999中找到适用于创建保护基团及其除去的技术的详细描述。

[0605] 本申请的化合物可以方便地在本申请的方法过程中作为溶剂合物(例如,水合物)制备或形成。本申请的双功能化合物的水合物可以通过使用有机溶剂例如二噁英、四氢呋喃或甲醇从水/有机溶剂混合物中重结晶而方便地制备。

[0606] 可用于本文方法的酸和碱是本领域已知的。酸催化剂是任何酸性化学品,其性质可以是无机的(例如,盐酸、硫酸、硝酸、三氯化铝)或有机的(例如,樟脑磺酸、对甲苯磺酸、乙酸、三氟甲磺酸)。酸可以以催化量或化学计量量使用以促进化学反应。碱是任何碱性化学品,其性质可以是无机的(例如,碳酸氢钠、氢氧化钾)或有机的(例如,三乙胺、吡啶)。碱可以以催化量或化学计量量使用以促进化学反应。

[0607] 本申请预想的取代基和变量的组合仅是导致形成稳定的化合物的那些。本文所使用的术语“稳定的”是指具有足以允许制备的稳定性和保持化合物的完整性足够的时间段以可用于本文所详述的目的(例如,治疗性或预防性给予受试者)的化合物。

[0608] 当在化合物的任何组成或式中任何变量(例如, R_{14})出现超过一次时,其在每次出现时的定义独立于其在每次其它出现时的定义。因此,例如,如果基团显示被一个或多个 R_{14} 部分取代,则 R_{14} 在每次出现时独立地从 R_{14} 的定义中选择。此外,取代基和/或变量的组合是允许的,但只有在这样的组合导致在指定的原子的正常价内的稳定化合物时才允许。

[0609] 此外,本申请的一些化合物具有一个或多个双键,或一个或多个不对称中心。这种化合物可以作为外消旋体、外消旋混合物、单一对映异构体、单独的非对映异构体、非对映异构体混合物以及顺式或反式或E-或Z-双异构形式和其它立体异构形式(在绝对立体化学方面可以定义为(R)-或(S)-,或对于氨基酸为(D)-或(L)-)出现。当本文所述的化合物含有烯属双键或其它几何不对称中心时,并且除非另有规定,旨在化合物包括E和Z几何异构体二者。本文出现的任何碳-碳双键的构型仅为了方便起见而选择,并且不旨在指示特定的构

型,除非文本如此陈述;因此,本文中以反式任意地表示的碳-碳双键可以是顺式、反式或两者以任何比例的混合物。这种化合物的所有这种异构形式明确包括在本申请中。

[0610] 光学异构体可通过本文所述的程序从其各自的光学活性前体制备,或通过拆分外消旋混合物制备。可在拆分剂的存在下,通过色谱或通过重复结晶或通过本领域技术人员已知的这些技术的一定组合进行拆分。关于拆分的其它细节可见于Jacques等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (John Wiley&Sons, 1981)。

[0611] “异构现象”是指具有相同的分子式但在其原子的键合顺序上或在其原子的空间排列上不同的化合物。在其原子的空间排列上不同的异构体被称为“立体异构体”。彼此不互为镜像的立体异构体被称为“非对映异构体”,并且彼此是不可重叠的镜像的立体异构体被称为“对映异构体”或有时被称为光学异构体。含有等量的相反手性的单独对映异构形式的混合物被称为“外消旋混合物”。

[0612] 键合四个不相同取代基的碳原子被称为“手性中心”。

[0613] “手性异构体”是指具有至少一个手性中心的化合物。具有多于一个手性中心的化合物可以作为单独的非对映异构体或称为“非对映异构体混合物”的非对映异构体的混合物存在。当存在一个手性中心时,立体异构体可以由该手性中心的绝对构型(R或S)表征。绝对构型是指连接到手性中心上的取代基的空间排列。讨论中的连接到手性中心上的取代基按照Cahn-Ingold-Prelog顺序规则进行分级。(Cahn等人, *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn等人, *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (London), 612; Cahn等人, *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116)。

[0614] “几何异构体”是指由于围绕双键的受阻旋转而存在的非对映异构体。这些构型的名称以前缀顺式和反式、或Z和E区分,这表明根据Cahn-Ingold-Prelog规则,基团位于分子中双键的同侧或对侧。

[0615] 此外,本申请中讨论的结构和其它化合物包括其所有的阻转(atropic)异构体。“阻转异构体”是一类立体异构体,其中两种异构体的原子空间排列不同。阻转异构体由于大基团围绕中心键的旋转受阻所引起的受限制的旋转而存在。这种阻转异构体通常作为混合物存在,然而由于色谱技术的近期进展,已经可能在选择的情况下分离两种阻转异构体的混合物。

[0616] “互变异构体”是两种或更多种结构异构体之一,其平衡存在并且易于从一种异构形式转化为另一种异构形式。这种转化导致伴随着相邻共轭双键的转变的氢原子的形式迁移。互变异构体在溶液中作为互变异构组(set)的混合物存在。在固体形式,通常一种互变异构体占优势。在可互变异构化的溶液中,将达到互变异构体的化学平衡。互变异构体的确切比例取决于几种因素,包括温度、溶剂和pH。通过互变异构化可互相转化的互变异构体的概念被称为互变异构现象。

[0617] 在可能的各种类型的互变异构现象中,通常观察到两种。在酮-烯醇互变异构现象中,发生电子和氢原子的同时移动。由于糖链分子中的醛基(-CHO)与同一分子中的一个羟基(-OH)反应使它形成环状(环形的)形式,如葡萄糖所显示的,而产生环-链互变异构现象。常见的互变异构对是:酮-烯醇、酰胺-腈、内酰胺-内酰亚胺、杂环中(例如,在核碱基例如鸟嘌呤、胸腺嘧啶和胞嘧啶中)的酰胺-亚氨酸互变异构现象、胺-烯胺和烯胺-烯胺。本申请的

化合物也可以多种互变异构体形式呈现,在这样的情况下,本申请明确包括本文所述的化合物的所有互变异构体形式(例如,环系统的烷基化可导致在多个位点处烷基化,本申请明确包括所有这样的反应产物)。

[0618] 在本申请中,在一些情况下为方便起见,双功能化合物的结构式表示某一异构体,但本申请包括所有异构体,例如几何异构体、基于不对称碳的光学异构体、立体异构体、互变异构体等。在本说明书中,在一些情况下为方便起见,化合物的结构式表示某一异构体,但本申请包括所有异构体,例如几何异构体、基于不对称碳的光学异构体、立体异构体、互变异构体等。

[0619] 另外,本申请化合物,例如双功能化合物的盐可以以水合或未水合(无水)形式或作为与其它溶剂分子的溶剂合物存在。水合物的非限制性实例包括一水合物、二水合物等。溶剂合物的非限制性实例包括乙醇溶剂合物、丙酮溶剂合物等。

[0620] “溶剂合物”是指含有化学计量或非化学计量的溶剂的溶剂加成形式。一些化合物倾向于在结晶固态下捕获固定摩尔比的溶剂分子,从而形成溶剂合物。如果溶剂是水,则形成的溶剂合物是水合物;如果溶剂是醇,则形成的溶剂合物是醇化物。水合物通过一个或多个水分子与一分子的物质的组合形成,其中水保持其分子状态为 H_2O 。

[0621] 可以将合成的双功能化合物从反应混合物中分离,并通过例如柱色谱、高压液相色谱或重结晶的方法进一步纯化。如本领域技术人员可以理解的,合成本文中所述式的双功能化合物的其它方法对本领域普通技术人员而言将是显而易见的。另外,各种合成步骤可以以交替顺序或次序进行以得到所需化合物。此外,本文描述的溶剂、温度、反应持续时间等仅仅是为了说明的目的,并且本领域普通技术人员将认识到,反应条件的变化可以产生本申请的所需的桥连大环产物。合成本文所述化合物中有用的合成化学转化和保护基团方法学(保护和脱保护)是本领域已知的,并且包括例如描述于R.Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W.Greene and P.G.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第二版, John Wiley and Sons (1991); L.Fieser and M.Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); 和L.Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) 及其后续版本中的那些。

[0622] 本申请化合物可以通过经由本文所述的任何合成方法附加各种功能性来修饰,以增强选择性生物学性质。这种修饰是本领域已知的,并且包括增加向给定的生物系统(例如,血液、淋巴系统、中枢神经系统)中的生物渗透、增加口服利用度、增加溶解度以允许通过注射给予、改变代谢和改变排泄速率的那些。

[0623] 本申请化合物通过其化学结构和/或化学名称在本文中定义。化合物由化学结构和化学名称提及、以及化学结构和化学名称相冲突时,化学结构决定了化合物的身份。

[0624] 在本文变量的任何定义中列举化学基团的叙述包括该变量作为任何单个基团或所列出的基团的组合的定义。对于本文变量的实施方案的叙述包括作为任何单个实施方案或与任何其它实施方案或其部分相组合的该实施方案。

[0625] 合成化合物的方法

[0626] 本申请化合物可以通过使用本领域技术人员已知的或根据本文的教导对于技术人员将是显而易见的标准合成方法和程序,使用可商购的起始原料、文献中已知的化合物

或由容易制备的中间体以各种方式制备。用于制备有机分子和官能团转化和操作的合成方法和程序可以从相关科学文献或本领域的标准教科书中获得。虽然不限于任何一个或多个来源,但典范文本例如Smith, M.B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 第五版, John Wiley & Sons: New York, 2001; 和Greene, T.W., Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第三版, John Wiley & Sons: New York, 1999是本领域技术人员已知的有用和公认的有机合成参考教科书,其通过引用并入本文。合成方法的以下描述旨在说明但不限制制备本申请化合物的一般程序。所述方法通常在整个过程结束时或接近结束时提供所需的最终化合物,但在某些情况下可能合意的是进一步转化化合物为其药学上可接受的盐、酯或前药。合适的合成路线在下文的方案中描述。

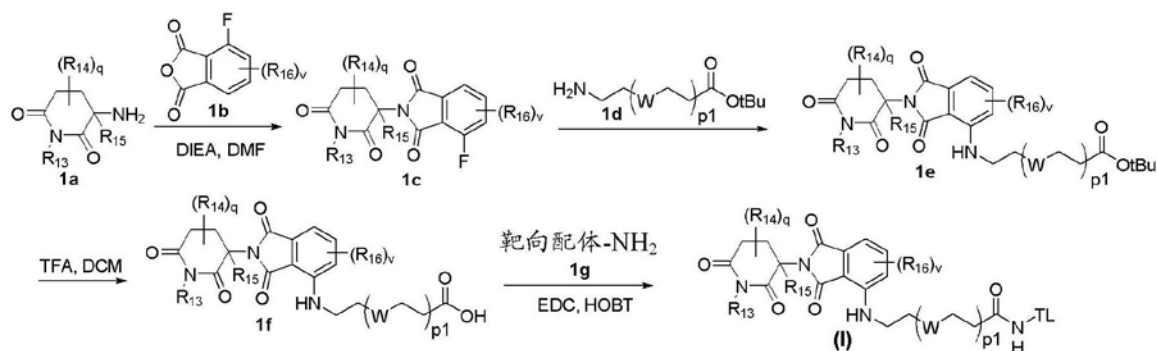
[0627] 本领域技术人员将认识到本文公开的化合物中是否存在立体中心。因此,本申请包括可能的立体异构体二者(除非在合成中指定),并且不仅包括外消旋化合物,而且包括单独的对映异构体和/或非对映异构体。当需要化合物作为单一对映异构体或非对映异构体时,其可以通过立体定向合成或通过拆分最终产物或任何方便的中间体来获得。最终产物、中间体或起始原料的拆分可能受本领域已知的任何合适的方法影响。参见,例如, E.L. Eliel, S.H. Wilen和L.N. Mander的“*Stereochemistry of Organic Compounds*” (Wiley-Interscience, 1994)。

[0628] 本申请化合物可以以有机合成领域技术人员熟知的多种方式制备。举例来说,本申请化合物可以使用下面描述的方法以及合成有机化学领域已知的合成方法或本领域技术人员所理解的其变化来合成。优选的方法包括但不限于下述那些方法。

[0629] 本申请化合物可以通过遵循一般方案1和2中概述的步骤合成,其包括组装中间体的不同顺序。起始原料是可商购的或通过报道的文献中已知的程序或如所示地制备。

[0630] 一般方案1: 基于沙利度胺的Degronimid的合成

[0631]

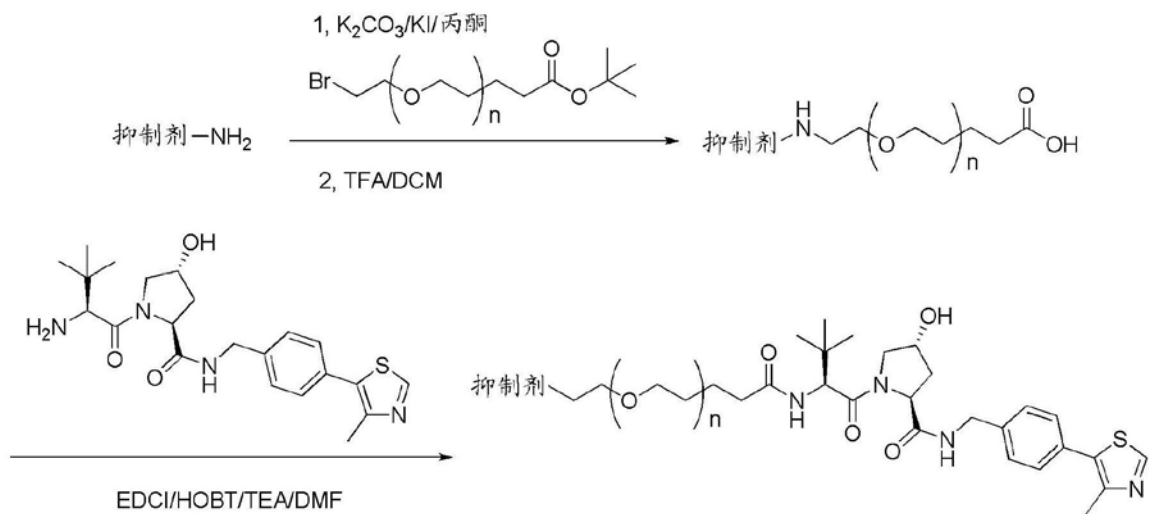


[0632] 其中 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 W 、 $p1$ 、 q 和 v 如本文上面所定义。

[0633] 使用中间体1a、1b、1c、1d、1e、1f和1g制备本申请的代表性化合物(即,上文所示的式(I)化合物)的一般方式概述于一般方案1。在碱即二异丙基乙基胺(DIPEA)的存在下,和在溶剂即二甲基甲酰胺(DMF)中,1a与1b反应提供中间体1c。1d与氟化物1c反应提供中间体1e。在TFA的存在下,在溶剂即二氯甲烷(DCM)或甲醇(MeOH)中,1e脱保护提供1f。在标准偶联条件下使用偶联试剂即1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC)和羟基苯并三唑,在溶剂即DCM或DMF中,1f和靶向配体1g偶联提供式(I)的双功能化合物。

[0634] 一般方案2:基于VHL的Degronimid的合成

[0635]



[0636] 生物学测定法

[0637] 细胞存活力测定法

[0638] 野生型或cereblon裸细胞用各种浓度下的本发明的双功能化合物处理和使之生长。然后分析细胞,以通过测量存在的ATP的量来测定细胞存活力,ATP是细胞代谢活性的指示物。结果作为相对发光值作图。

[0639] 酶降解测定法

[0640] 用对照或本申请的双功能化合物,单独或与阻断蛋白酶体降解的试剂组合,以单一浓度或各种浓度处理细胞。处理后,将细胞洗涤和通过重新悬浮于缓冲液中和在冰上溶解30分钟收获。然后,通过离心将溶菌产物澄清。将样品煮沸,和将等量的蛋白加载到聚丙烯酰胺凝胶上。将凝胶转移至硝酸纤维素和对CDK8、mTOR、STAT1丝氨酸727磷酸化或肌动蛋白进行印迹。

[0641] 对CDK8的蛋白质印迹

[0642] 细胞用对照或本申请的双功能化合物以各种浓度处理需要的时间段。然后,将细胞在合适的缓冲液中溶解。蛋白浓度可用本领域已知的任何合适的测定法测量。将等量的样品加载到聚丙烯酰胺凝胶上,转移至硝酸纤维素膜,和用针对CDK8和上样对照 (loading contrast) 例如肌动蛋白的抗体进行免疫印迹。加入标记的第二抗体和洗涤。检测来自标记的信号。

[0643] 本申请的方法

[0644] 在另一方面,本申请提供调节激酶的方法,包括使激酶与本文公开的双功能化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体或与本文公开的药物组合物接触。在一些实施方案中,激酶是CDK8。

[0645] 在另一方面,本申请提供抑制激酶的方法,包括使激酶与本文公开的双功能化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体或与本文公开的药物组合物接触。在一些实施方案中,激酶是CDK8。

[0646] 在又一方面,本申请提供抑制细胞周期蛋白-依赖性激酶 (CDK8) 的方法,所述方法包括给予有需要的受试者有效量的本文公开的双功能化合物或其药学上可接受的盐、水合

物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0647] 在又一方面,本申请提供抑制细胞周期蛋白-依赖性激酶(CDK8)的方法,所述方法包括给予有需要的受试者有效量的药物组合物,所述药物组合物包含本文公开的双功能化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体,和药学上可接受的载体。

[0648] 本申请的另一面提供治疗或预防疾病的方法,所述方法包括给予有需要的受试者有效量的本文公开的双功能化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体。在一些实施方案中,所述疾病由激酶介导。在进一步的实施方案中,激酶是CDK8。

[0649] 本申请的另一面提供治疗或预防疾病的方法,所述方法包括给予有需要的受试者有效量的药物组合物,所述药物组合物包含本文公开的双功能化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体和药学上可接受的载体。在一些实施方案中,所述疾病由激酶介导。在进一步的实施方案中,激酶是CDK8。

[0650] 在一些实施方案中,所述疾病由CDK8介导(例如,CDK8在疾病的开始或发展中起作用)。

[0651] 在某些实施方案中,所述疾病或病症是癌症或增殖性疾病。

[0652] 在进一步的实施方案中,所述疾病或病症是肺癌、结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、胰腺癌(pancreas cancer)、脑癌、肾癌、卵巢癌、胃癌(stomach cancer)、皮肤癌、骨癌、胃癌(gastric cancer)、乳腺癌、胰腺癌(pancreatic cancer)、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、肝细胞癌、乳头状肾癌、头颈鳞状细胞癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤或实体瘤。

[0653] 在其它实施方案中,所述疾病或病症是炎症、关节炎、类风湿性关节炎、脊柱关节病、痛风性关节炎、骨关节炎、幼年关节炎和其它关节炎病症、系统性红斑狼疮(SLE)、皮肤相关病症、牛皮癣、湿疹、烧伤、皮炎、神经炎症、过敏、疼痛、神经性疼痛、发烧、肺部病症、肺部炎症、成人呼吸窘迫综合征、肺结节病、哮喘、矽肺、慢性肺部炎性疾病和慢性阻塞性肺病(COPD)、心血管疾病、动脉硬化、心肌梗塞(包括心肌梗塞后适应症)、血栓症、充血性心力衰竭、心脏再灌注损伤以及和高血压和/或心力衰竭有关的并发症例如血管器官损伤、再狭窄、心肌病、中风(包括缺血性和出血性中风)、再灌注损伤、肾脏再灌注损伤、缺血(包括中风和脑缺血以及由心脏/冠状动脉搭桥导致的缺血)、神经变性疾病、肝脏疾病和肾炎、胃肠道疾病、炎性肠病、克罗恩病、胃炎、肠易激综合征、溃疡性结肠炎、溃疡性疾病、胃溃疡、病毒和细菌感染、脓毒症、脓毒性休克、革兰氏阴性脓毒症、疟疾、脑膜炎、HIV感染、机会性感染、继发于感染或恶性肿瘤的恶病质、继发于获得性免疫缺陷综合征(AIDS)的恶病质、AIDS、ARC(AIDS相关复合症)、肺炎、疱疹病毒、感染引起的肌痛、流感、自身免疫性疾病、移植物抗宿主反应和同种异体移植排斥、骨再吸收疾病的治疗、骨质疏松症、多发性硬化症、癌症、白血病、淋巴瘤、结肠直肠癌、脑癌、骨癌、上皮细胞衍生的肿瘤(上皮癌)、基底细胞癌、腺癌、胃肠癌、唇癌、口腔癌、食管癌、小肠癌、胃癌、结肠癌、肝癌、膀胱癌、胰腺癌、卵巢癌、子宫颈癌、肺癌、乳腺癌、皮肤癌、鳞状细胞癌和/或基底细胞癌、前列腺癌、肾细胞癌和其它已知的影响全身上皮细胞的癌症、慢性髓细胞性白血病(CML)、急性髓细胞样白血病(AML)和急性早幼粒细胞性白血病(APL)、血管发生包括肿瘤形成、转移、中枢神经系统疾病、具有炎性或凋亡成分的中枢神经系统疾病、阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索

硬化、脊髓损伤和周围神经病变或B细胞淋巴瘤。

[0654] 在进一步的实施方案中,所述疾病或病症是炎症、关节炎、类风湿性关节炎、脊柱关节病、痛风性关节炎、骨关节炎、幼年关节炎和其它关节炎病症、系统性红斑狼疮(SLE)、皮肤相关病症、牛皮癣、湿疹、皮炎、疼痛、肺部病症、肺炎、成人呼吸窘迫综合征、肺结节病、哮喘、慢性肺部炎性疾病和慢性阻塞性肺病(COPD)、心血管疾病、动脉硬化、心肌梗塞(包括心肌梗塞后适应症)、充血性心力衰竭、心脏再灌注损伤、炎性肠病、克罗恩病、胃炎、肠易激综合征、白血病或淋巴瘤。

[0655] 本申请的另一方面提供治疗激酶介导的病症的方法,所述方法包括给予有需要的受试者有效量的本文公开的双功能化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体。在一些实施方案中,双功能化合物是CDK8的抑制剂。在其它实施方案中,受试者被给予另外的治疗剂。在其它实施方案中,双功能化合物和另外的治疗剂被同时或序贯给予。

[0656] 本申请的另一方面提供治疗激酶介导的病症的方法,所述方法包括给予有需要的受试者有效量的药物组合物,所述药物组合物包含本文公开的双功能化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体,和药学上可接受的载体。在一些实施方案中,双功能化合物是CDK8的抑制剂。在其它实施方案中,受试者被给予另外的治疗剂。在其它实施方案中,包含双功能化合物的药物组合物和另外的治疗剂被同时或序贯给予。

[0657] 在其它实施方案中,所述疾病或病症是癌症。在进一步的实施方案中,所述癌症是肺癌、结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、胰癌(pancreas cancer)、脑癌、肾癌、卵巢癌、胃癌(stomach cancer)、皮肤癌、骨癌、胃癌(gastric cancer)、乳腺癌、胰腺癌(pancreatic cancer)、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、肝细胞癌、乳头状肾癌、头颈鳞状细胞癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤或实体瘤。

[0658] 本申请的另一方面涉及治疗或预防增殖性疾病的方法。所述方法包括给予有需要的受试者有效量的本申请的双功能化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0659] 本申请的另一方面涉及治疗或预防增殖性疾病的方法。所述方法包括给予有需要的受试者有效量的药物组合物,其包含本文公开的双功能化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体,和药学上可接受的载体。

[0660] 在另一方面,本申请提供治疗或预防癌症的方法,其中所述癌细胞包含激活的CDK8,包括给予有需要的受试者有效量的本文公开的双功能化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0661] 在另一方面,本申请提供治疗或预防癌症的方法,其中所述癌细胞包含激活的CDK8,包括给予有需要的受试者有效量的药物组合物,其包含本文公开的双功能化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体,和药学上可接受的载体。

[0662] 在某些实施方案中,CDK8激活选自CDK8的突变、CDK8的扩增、CDK8的表达和CDK8的配体介导的激活。

[0663] 本申请的另一方面提供治疗或预防受试者的癌症的方法,其中所述受试者被鉴定

为需要CDK8抑制以治疗癌症,包括给予受试者有效量的本文公开的双功能化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0664] 本申请的另一方面提供治疗或预防受试者的癌症的方法,其中所述受试者被鉴定为需要CDK8抑制以治疗癌症,包括给予受试者有效量的药物组合物,其包含本文公开的双功能化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体,和药学上可接受的载体。

[0665] 在某些实施方案中,本申请提供治疗本文所述的任何病症的方法,其中受试者是人。在某些实施方案中,本申请提供预防本文所述的任何病症的方法,其中受试者是人。

[0666] 在另一方面,本申请提供本文公开的双功能化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体,用于制备治疗或预防其中CDK8起作用的疾病的药物。

[0667] 在又一方面,本申请提供本申请的双功能化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体,用于治疗或预防其中CDK8起作用的疾病。

[0668] 在另一方面,本申请提供药物组合物,其包含本文公开的双功能化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体和药学上可接受的载体,用于制备治疗或预防其中CDK8起作用的疾病的药物。

[0669] 在又一方面,本申请提供药物组合物,其包含本文公开的双功能化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体和药学上可接受的载体,用于治疗或预防其中CDK8起作用的疾病。

[0670] 作为CDK8激酶的抑制剂,本申请的双功能化合物和组合物尤其可用于治疗或减轻疾病、病况或病症的严重程度,其中蛋白激酶牵涉进所述疾病、病况或病症。在一个方面,本申请提供一种治疗或减轻疾病、病况或病症的严重程度的方法,其中蛋白激酶牵涉进疾病状态。在另一方面,本申请提供一种治疗或减轻激酶疾病、病况或病症的严重程度的方法,其中酶活性的抑制牵涉进疾病的治疗。在另一方面,本申请提供一种用通过与蛋白激酶结合而抑制酶活性的双功能化合物来治疗或减轻疾病、病况或病症的严重程度的方法。另一方面提供一种通过用蛋白激酶抑制剂抑制激酶的酶活性来治疗或减轻激酶疾病、病况或病症的严重程度的方法。

[0671] 在一些实施方案中,所述方法用于治疗或预防选自自身免疫性疾病、炎性疾病、增殖性和过度增殖性疾病、免疫介导的疾病、骨病、代谢疾病、神经和神经变性疾病、心血管疾病、激素相关疾病、过敏、哮喘和阿尔茨海默病的病况。在其它实施方案中,所述病况选自增殖性病况和神经变性病症。

[0672] 本申请的一个方面提供可用于治疗以细胞过度或异常增殖为特征的疾病、病症或病况的双功能化合物。这种疾病包括但不限于增殖性或过度增殖性疾病和神经变性疾病。增殖性和过度增殖性疾病的实例包括但不限于癌症。术语“癌症”包括但不限于以下癌症:乳腺;卵巢;子宫颈;前列腺;睾丸;生殖泌尿道;食管;喉;胶质母细胞瘤;神经母细胞瘤;胃;皮肤,角化棘皮瘤;肺,表皮样癌、大细胞癌、小细胞癌、肺腺癌;骨;结肠;结肠直肠;腺瘤;胰,腺癌;甲状腺,滤泡癌、未分化癌、乳头状癌;精原细胞瘤;黑素瘤;肉瘤;膀胱癌;肝癌和胆道;肾癌;骨髓病症;淋巴系统疾病,霍奇金氏,毛细细胞;颊腔和咽(口腔),唇,舌,口,咽;小肠;结肠直肠,大肠,直肠,脑和中枢神经系统;慢性髓细胞样白血病(CML)和白血病。术语

“癌症”包括但不限于以下癌症：骨髓瘤、淋巴瘤或选自胃癌、肾癌或/和以下癌症的癌症：头颈癌、口咽癌、非小细胞肺癌 (NSCLC)、子宫内膜癌、肝癌、非霍奇金淋巴瘤和肺癌。

[0673] 术语“癌症”是指由恶性增生细胞的增殖引起的任何癌症，例如肿瘤、肿瘤 (neoplasm)、癌、肉瘤、白血病、淋巴瘤等。例如，癌症包括但不限于间皮瘤、白血病和淋巴瘤，例如皮肤T细胞淋巴瘤 (CTCL)、非皮肤外周T细胞淋巴瘤、与人T细胞淋巴瘤病毒 (HTLV) 相关的淋巴瘤，例如成人T-细胞白血病/淋巴瘤 (ATLL)、B细胞淋巴瘤、急性非淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、急性髓细胞性白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、急性淋巴细胞性白血病 (ALL)、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、成人T细胞白血病淋巴瘤、急性髓细胞样白血病 (AML)、慢性髓细胞样白血病 (CML) 或肝细胞癌。进一步的实例包括脊髓增生异常综合征、儿童实体瘤例如脑瘤、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、威尔姆斯氏肿瘤、骨肿瘤和软组织肉瘤、成年人常见的实体瘤例如头颈癌 (例如，口腔、喉、鼻咽和食管)、生殖泌尿癌 (例如，前列腺、膀胱、肾、子宫、卵巢、睾丸)、肺癌 (例如，小细胞和非小细胞)、乳腺癌、胰腺癌、黑素瘤和其它皮肤癌、胃癌、脑肿瘤、与Gorlin综合征相关的肿瘤 (例如，髓母细胞瘤、脑膜瘤等) 和肝癌。可由主题双功能化合物治疗的癌症的另外的示例性形式包括但不限于骨骼肌或平滑肌癌、胃癌、小肠癌、直肠癌、唾液腺癌、子宫内膜癌、肾上腺癌、肛门癌、直肠癌、甲状旁腺癌和垂体癌。

[0674] 本文所述的双功能化合物可用于预防、治疗和研究的另外的癌症是例如结肠癌、家族性腺瘤性息肉性癌 (familial adenomatous polyposis carcinoma) 和遗传性非息肉性结肠直肠癌或黑素瘤。此外，癌症包括但不限于唇癌、喉癌、下咽癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲状腺癌 (髓质和乳头状甲状腺癌)、肾癌、肾实质癌、子宫颈癌、子宫体癌、子宫内膜癌、绒毛膜癌、睾丸癌、泌尿癌 (urinary carcinoma)、黑素瘤、脑肿瘤例如胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、脑膜瘤、髓母细胞瘤和外周神经细胞瘤、胆囊癌、支气管癌、多发性骨髓瘤、基底细胞瘤、畸胎瘤、视网膜母细胞瘤、脉络膜黑素瘤、精原细胞瘤、横纹肌肉瘤、颅咽管瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、肌肉瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤、尤因氏瘤和浆细胞瘤。在本申请的一个方面，本申请提供一种或多种本申请的双功能化合物在制备用于治疗癌症 (包括但不限于本文公开的各种类型的癌症) 的药物中的用途。

[0675] 在一些实施方案中，本申请的双功能化合物可用于治疗癌症，例如结直肠癌、甲状腺癌、乳腺癌和肺癌；和骨髓增生性病症，例如真性红细胞增多症、血小板增多症、骨髓性化生伴骨髓纤维化、慢性髓细胞性白血病、慢性单核细胞性白血病、嗜酸细胞过多综合征、青少年单核细胞性白血病和系统性肥大细胞病。在一些实施方案中，本申请的双功能化合物可用于治疗造血障碍，特别是急性髓细胞性白血病 (AML)、慢性髓细胞性白血病 (CML)、急性前髓细胞性白血病和急性淋巴细胞性白血病 (ALL)。

[0676] 本申请进一步包括治疗或预防细胞增殖性病症，例如过度增生、发育不良和癌前期病变。发育不良是病理学家在活检中可识别的癌前期病变的最早形式。可以给予主题双功能化合物用于防止所述过度增生、发育不良或癌前期病变继续扩张或癌变的目的。癌前期病变的实例可以发生在皮肤、食管组织、乳房和子宫颈上皮内组织中。

[0677] 神经变性疾病的实例包括但不限于脑白质肾上腺萎缩症 (ALD)、亚历山大病、阿尔伯病、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化 (Lou Gehrig病)、共济失调性毛细血管扩张症、巴

滕病(也称为Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten病)、牛海绵状脑病(BSE)、卡纳万病、科凯恩综合征、皮质基底节变性、Creutzfeldt-Jakob病、家族性致命性失眠、额颞叶变性、亨廷顿病、HIV相关性痴呆、肯尼迪病、克拉伯病、路易体痴呆、神经疏螺旋体病(Neuroborreliosis)、Machado-Joseph病(3型脊髓小脑性共济失调)、多系统萎缩、多发性硬化、发作性睡病、尼曼皮病、帕金森病、Pelizaeus-Merzbacher病、皮克病、原发性侧索硬化、朊病毒病、进行性核上麻痹、Refsum病、桑德霍夫病、弥漫性轴周性脑炎、继发于恶性贫血的脊髓亚急性联合变性、Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten病(也称为巴滕病)、脊髓小脑性共济失调(具有不同特征的多种类型)、脊髓性肌萎缩、Steele-Richardson-Olszewski病、脊髓痨和中毒性脑病。

[0678] 本申请的另一方面提供一种用于治疗或减轻选自增殖性或过度增殖性疾病或神经变性疾病的疾病的严重程度的方法,包括向有需要的受试者给予有效量的双功能化合物或包含双功能化合物的药学上可接受的组合物。

[0679] 作为CDK8激酶的抑制剂,本申请的化合物和组合物也可用于生物样品。本申请的一个方面涉及抑制生物样品中的蛋白激酶活性,该方法包括使所述生物样品与本申请的双功能化合物或包含所述双功能化合物的组合物接触。本文所用的术语“生物样品”是指体外或离体样品,包括但不限于细胞培养物或其提取物;获自哺乳动物或其提取物的活检材料;以及血液、唾液、尿液、粪便、精液、泪液或其它体液或其提取物。生物样品中蛋白激酶活性的抑制可用于本领域技术人员已知的各种目的。这种目的的实例包括但不限于输血、器官移植和生物标本储存。

[0680] 本申请的另一方面涉及CDK8激酶在生物学和病理学现象中的研究;由这种蛋白激酶介导的细胞内信号转导途径的研究;以及新蛋白激酶抑制剂的比较评估。这种用途的实例包括但不限于生物测定法例如酶测定法和基于细胞的测定法。

[0681] 本申请的化合物和组合物作为CDK8抑制剂的活性可以在体外、体内或细胞系中分析。体外测定法包括确定抑制激酶活性或活化的激酶的ATP酶活性的测定法。替代的体外测定法将抑制剂结合蛋白激酶的能力定量,并且可以通过在结合之前对抑制剂进行放射性标记、分离抑制剂/激酶复合物并确定放射性标记结合量,或者通过运行其中新的抑制剂与结合到已知的放射性配体的激酶一起孵育的竞争实验来测量。用于分析本申请中使用的化合物作为各种激酶抑制剂的详细条件在下列实施例中给出。

[0682] 按照前述,本申请进一步提供一种在需要这种治疗的受试者中预防或治疗上述任何疾病或病症的方法,该方法包括向所述受试者给予治疗有效量的本申请的双功能化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、前药、立体异构体或互变异构体。对于任何上述用途,所需剂量将根据给予模式、待治疗的具体病况和所需效果而变化。

[0683] 药物组合物

[0684] 在另一方面,本申请提供药物组合物,其包含治疗有效量的本申请的双功能化合物或其对映体、非对映体、立体异构体或药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体。

[0685] 本申请的双功能化合物可以作为药物组合物通过任何常规途径给予,特别是肠内(例如口服,例如以片剂或胶囊的形式)、或胃肠外(例如以可注射溶液或悬浮液的形式)、或局部地(例如以洗剂、凝胶、软膏或霜剂的形式,或以鼻用或栓剂形式)给予。可以通过混合、造粒或包衣方法以常规方式制备包含游离形式或药学上可接受的盐形式的本申请化合物

以及至少一种药学上可接受的载体或稀释剂的药物组合物。例如,口服组合物可以是片剂或明胶胶囊,其包含活性成分以及:a) 稀释剂,例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和/或甘氨酸;b) 润滑剂,例如二氧化硅、滑石、硬脂酸、其镁或钙盐和/或聚乙二醇;就片剂而言,还包含c) 粘合剂,例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮;如果需要的话,d) 崩解剂,例如淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐或泡腾混合物;和/或e) 吸收剂、着色剂、调味剂和甜味剂。可注射组合物可以是水性等渗溶液或悬浮液,栓剂可以由脂肪乳剂或悬浮液制备。组合物可以被灭菌和/或含有佐剂,例如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶解促进剂、调节渗透压的盐、和/或缓冲剂。此外,它们还可以含有其它有治疗价值的物质。适于透皮应用的制剂包括有效量的本申请化合物和载体。载体可以包括可吸收的药学上可接受的溶剂,以帮助穿过宿主的皮肤。例如,透皮装置是绷带的形式,所述绷带包含背衬构件、含有化合物和任选的载体的储库(reservoir)、任选的速率控制屏障(经延长的时间段以受控和预定的速率递送化合物至宿主皮肤)和将装置固定于皮肤的工具。还可以使用基质透皮制剂。对于局部应用(例如,应用于皮肤和眼睛)的适合制剂优选是本领域熟知的水溶液、软膏、霜剂或凝胶。这种制剂可以含有增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[0686] 本申请的药物组合物包含与一种或多种药学上可接受的载体一起配制的治疗有效量的本申请化合物。本文所用的术语“药学上可接受的载体”是指任何类型的无毒惰性固体、半固体或液体填充剂、稀释剂、包封材料或制剂助剂。可以用作药学上可接受的载体的材料的一些实例包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白例如人血清白蛋白、缓冲物质例如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸或山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯聚氧丙烯嵌段聚合物、羊毛脂、糖例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙纤维素;粉状黄耆胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂例如可可脂和栓剂蜡、油例如花生油、棉籽油;红花油;芝麻油;橄榄油;玉米油和大豆油;二醇;例如丙二醇或聚乙二醇;酯类例如油酸乙酯和月桂酸乙酯、琼脂;缓冲剂例如氢氧化镁和氢氧化铝;藻酸;无热原水、等渗盐水;林格氏溶液;乙醇和磷酸盐缓冲溶液,以及其它无毒相容的润滑剂例如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁,以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂,根据制剂师的判断,防腐剂和抗氧化剂也可以存在于组合物中。

[0687] 本申请的药物组合物可以口服、直肠、胃肠外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(如通过粉剂、软膏或滴剂)、颊内(buccally),或作为口腔或鼻喷雾剂给予人类和其它动物。

[0688] 用于口服给予的液体剂型包括药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酞剂。除了活性化合物之外,液体剂型可以含有本领域中通常使用的惰性稀释剂,例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨醇脂肪酸酯及其混合物。除了惰性稀释剂之外,口服组合物还可以包括佐剂例如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0689] 可注射制剂例如无菌可注射水性或油性悬浮液可以根据已知技术使用合适的分

散剂或润湿剂和悬浮剂配制。无菌可注射制剂还可以是无毒的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液,例如作为1,3-丁二醇溶液。可使用的可接受的媒介物和溶剂是水、林格氏溶液、U.S.P. 和等渗氯化钠溶液。此外,无菌固定油通常用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可以使用任何温和的固定油,包括合成甘油单酯或甘油二酯。此外,可注射制剂中使用脂肪酸例如油酸。

[0690] 为了延长药物的效果,通常希望减缓来自皮下或肌肉注射的药物吸收。这可以通过使用具有差的水溶性的结晶或无定形材料的液体悬浮液来实现。然后药物的吸收速率取决于其溶解速率,其继而可取决于晶体尺寸和晶型。或者,通过将药物溶解或悬浮于油性媒介物中来实现胃肠外给予的药物形式的延迟吸收。

[0691] 用于直肠或阴道给予的组合物优选是栓剂,其可以通过将本申请化合物与合适的非刺激性赋形剂或载体例如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡混合来制备,所述赋形剂或载体在环境温度下是固体,但在体温下是液体,因此在直肠或阴道腔中熔化并释放活性化合物。

[0692] 类似类型的固体组合物也可用作软和硬填充的明胶胶囊中的填充剂,其使用赋形剂例如乳糖或奶糖(milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等。

[0693] 活性化合物也可以是具有如上所述的一种或多种赋形剂的微胶囊化形式。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以用包衣和壳例如肠溶包衣、释放控制包衣和药物制剂领域熟知的其它包衣制备。在这种固体剂型中,活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂例如蔗糖、乳糖或淀粉混合。如通常的实践,这种剂型还可以包含除惰性稀释剂以外的其它物质,例如压片润滑剂和其它压片助剂例如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可以包含缓冲剂。

[0694] 用于局部或透皮给予本申请化合物的剂型包括软膏、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。将活性组分在无菌条件下与药学上可接受的载体和可能需要的任何所需防腐剂或缓冲剂混合。眼用制剂、滴耳剂、眼用软膏、粉剂和溶液也被认为在本申请的范围內。

[0695] 除了本申请活性化合物之外,软膏、糊剂、霜剂和凝胶还可以含有赋形剂例如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌,或其混合物。

[0696] 除了本申请化合物之外,粉剂和喷雾剂还可以含有赋形剂例如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末,或这些物质的混合物。喷雾剂可以另外含有常用的推进剂例如氯氟烃。

[0697] 透皮贴剂具有提供向身体受控递送化合物的附加优点。这种剂型可以通过将化合物溶解或分配在合适的介质中来制备。吸收增强剂也可用于增加化合物通过皮肤的通量。速率可以通过提供速率控制膜或通过将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制。

[0698] 本申请的化合物和组合物可以以治疗有效量以与一种或多种治疗剂(药物组合)或方式例如抗增殖、抗癌、免疫调节或抗炎剂的组合疗法给予。当本申请化合物与其它疗法联合给予时,共同给予的化合物的剂量将当然根据所用的共同药物的类型、所用的具体药物、待治疗的病况等而变化。本申请的化合物和组合物可以以治疗有效量以与一种或多种治疗剂(药物组合)或方式例如抗增殖、抗癌、免疫调节或抗炎剂和/或非药物疗法等的组合疗法给予。例如,可以与抗增殖、抗癌、免疫调节或抗炎物质发生协同作用。当本申请化合物

与其它疗法联合给予时,共同给予的化合物的剂量将当然根据所用的共同药物的类型、所用的具体药物、待治疗的病况等而变化。

[0699] 组合疗法包括与一种或多种其它生物活性成分(例如但不限于第二种CDK8抑制剂、第二种和不同的抗肿瘤剂、第二种细胞周期蛋白-依赖性激酶抑制剂(即,CDK1、CDK2、CDK4、CDK6、CDK7、CDK9、CDK11、CDK12、CDK13、CDK14等)和非药物治疗(例如但不限于手术或放射治疗)进一步组合的主题化合物的给予。例如,本申请化合物可以与其它药物活性化合物、优选能够增强本申请化合物的效果的化合物组合使用。本申请化合物可以与其它药物治疗或治疗方式同时(作为单一制剂或分开的制剂)或序贯给予。一般来说,组合疗法设想在治疗的单个周期或过程中给予两种或更多种药物。

[0700] 在本申请的另一方面,所述化合物可与一种或多种单独的药剂(例如,化学治疗剂、免疫治疗剂或辅助治疗剂)组合给予。

实施例

[0701] 分析方法、材料和仪器

[0702] 用Waters Acquity UPLC/MS系统(Waters PDA eλDetector, QDa Detector, Sample manager-FL, Binary Solvent Manager),使用Acquity UPLC® BEH C18柱(2.1x 50mm, 1.7μm粒度):溶剂梯度=在0min时90%A,在1.8min时1%A;溶剂A=0.1%甲酸/水;溶剂B=0.1%甲酸/乙腈;流速:0.6mL/min,监测所有反应。反应产物通过快速柱色谱纯化,使用CombiFlash® Rf与Teledyne Isco RediSep® Rf High Performance Gold或Silicycle SiliaSep™ High Performance柱(4g, 12g, 24g, 40g, 或80g), Waters HPLC系统,使用SunFire™ Prep C18柱(19x100mm, 5μm粒度):溶剂梯度=在0min时80%A,在25min时5%A;溶剂A=0.035% TFA/水;溶剂B=0.035% TFA/MeOH;流速:25mL/min(方法A),和Waters Acquity UPLC/MS系统(Waters PDA eλDetector, QDa Detector, Sample manager-FL, Binary Solvent Manager),使用Acquity UPLC® BEH C18柱(2.1x 50mm, 1.7μm粒度):溶剂梯度=在0min时80%A,在2min时5%A;溶剂A=0.1%甲酸/水;溶剂B=0.1%甲酸/乙腈;流速:0.6mL/min(方法B)。所有化合物的纯度超过95%和用Waters LC/MS系统分析。¹H NMR使用500MHz Bruker Avance III获得。对于¹H NMR,相对于二甲基亚砜(δ=2.50)报告化学位移。数据报告为(br=宽峰,s=单峰,d=双重峰,t=三重峰,q=四重峰,m=多重峰)。

[0703] 以下实施例和本文他处中使用的缩写为:

[0704] atm 大气压

[0705] br 宽峰

[0706] DCM 二氯甲烷

[0707] DIEA N,N-二异丙基乙基胺

[0708] DMA N,N-二甲基乙酰胺

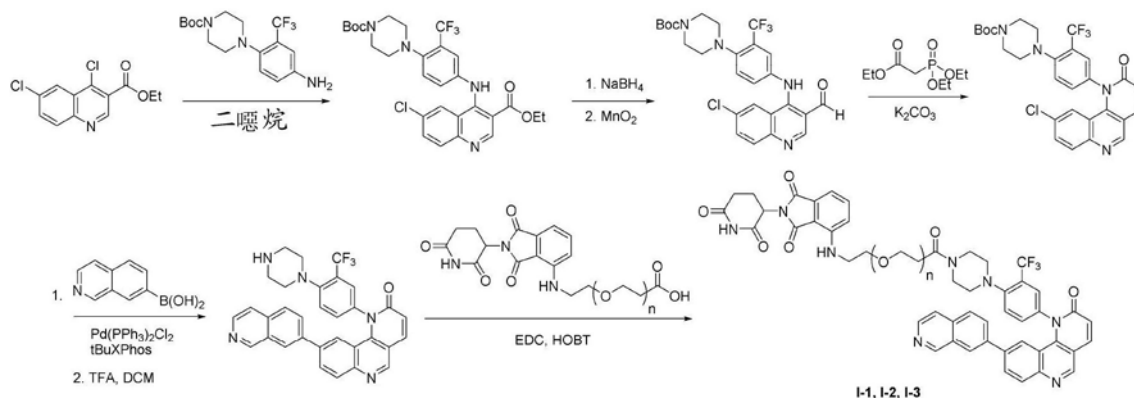
[0709] DMF N,N-二甲基甲酰胺

[0710] DMSO 二甲基亚砜

[0711] EDCI 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺

[0712] ESI 电喷射离子化

- [0713] EtOAc 乙酸乙酯
 [0714] HCl 盐酸
 [0715] h 小时
 [0716] HATU 双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐
 [0717] HPLC 高效液相色谱
 [0718] LCMS 液相色谱-质谱
 [0719] m 多重峰
 [0720] MeOH 甲醇
 [0721] MHz 兆赫
 [0722] min 分钟
 [0723] MS 质谱
 [0724] NMR 核磁共振
 [0725] Pd₂(dba)₃ 三(二亚苄基丙酮)二钯(0)
 [0726] ppm 百万分率
 [0727] TBAF 四正丁基氟化铵
 [0728] THF 四氢呋喃
 [0729] TLC 薄层色谱
 [0730] Xphos 2-双环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯
 [0731] 实施例1:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(3-(4-(4-(9-(异喹啉-7-基)-2-氧代苯并[h][1,6]萘啶-1(2H)-基)-2-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙基)氨基)异二氢吡啶-1,3-二酮(I-1)的合成
 [0732]



[0733] 步骤1:4-((4-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基)-6-氯喹啉-3-甲酸乙酯的合成

[0734] 将4,6-二氯喹啉-3-甲酸乙酯(569mg, 2.1mmol)、4-(4-氨基-2-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(727mg, 2.1mmol)和DIEA(258mg, 0.35mL, 2mmol)在二噁烷(10mL)中混合。将混合物在100℃搅拌过夜。将反应浓缩和在硅胶上通过快速柱色谱纯化(0-70% EtOAc/己烷),得到标题化合物,为黄色固体(465mg, 38%)。LCMS:m/z 579.2[M+1]。

[0735] 步骤2:4-(4-(9-氯-2-氧代苯并[h][1,6]萘啶-1(2H)-基)-2-(三氟甲基)苯基)哌

嗉-1-甲酸叔丁酯的合成

[0736] 向4-((4-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基)-6-氯喹啉-3-甲酸乙酯(465mg, 0.80mmol)在EtOH(10mL)中的溶液缓慢加入NaBH₄(304mg, 8.0mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将反应浓缩和用EtOAc从H₂O萃取,用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)和浓缩。残余物在DCM(10mL)中混合和加入MnO₂(2g)。将混合物在室温下搅拌过夜。混合物通过硅藻土过滤和浓缩。将残余物溶于EtOH(10mL)和加入膦酰基乙酸三乙酯(362mg, 1.6mmol),接着加入K₂CO₃(331mg, 2.4mmol)。将混合物在100℃搅拌过夜。将混合物浓缩和在硅胶上通过快速柱色谱纯化(100%EtOAc),得到标题化合物,为黄色固体(138mg, 31%,经三个步骤)。LCMS:m/z 559.2[M+1]。

[0737] 步骤3:9-(异喹啉-7-基)-1-(4-(哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)苯并[h][1,6]萘啶-2(1H)-酮的合成

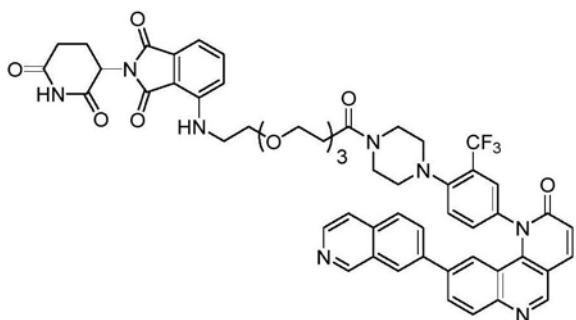
[0738] 向密封管中加入4-(4-(9-氯-2-氧代苯并[h][1,6]萘啶-1(2H)-基)-2-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(138mg, 0.25mmol)、异喹啉-7-基硼酸(86.5mg, 0.5mmol)、tBuXPhos(10.6mg, 0.025mmol)、二噁烷(6mL)和Na₂CO₃(1.5mL)。将混合物脱气和加入Pd(PPh₃)₂Cl₂(17.5mg, 0.025mmol)。将混合物在80℃搅拌过夜。将混合物过滤和浓缩。将残余物溶于DCM(1mL)和TFA(1mL)并在室温下搅拌1h。将反应浓缩和在硅胶上通过快速柱色谱纯化(0-10%MeOH/DCM),得到标题化合物,为黄色固体(131mg, 95%,经两个步骤)。LCMS:m/z 552.2[M+1]。

[0739] 步骤4:2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-4-((2-(3-(4-(4-(9-(异喹啉-7-基)-2-氧代苯并[h][1,6]萘啶-1(2H)-基)-2-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙基)氨基)异二氢吡啶-1,3-二酮(I-1)的合成

[0740] 向9-(异喹啉-7-基)-1-(4-(哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)苯并[h][1,6]萘啶-2(1H)-酮(13mg, 0.0232mmol)和3-(2-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异二氢吡啶-4-基)氨基)乙氧基)丙酸(13mg, 0.0232mmol)在DMF(0.5mL)中的溶液加入EDC(5.3mg, 0.0278mmol)、HOBT(4.1mg, 0.03mmol)和TEA(12mg, 16μL, 0.116mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。混合物通过反相HPLC(0-100%MeOH/H₂O)纯化,得到化合物I-1,为黄色固体(11mg, 51%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 11.01(s, 1H), 9.43(s, 1H), 9.16(s, 1H), 8.54(d, J=6.0Hz, 1H), 8.30(d, J=9.5Hz, 1H), 8.19-8.11(m, 2H), 8.11-8.06(m, 2H), 8.05-7.96(m, 2H), 7.66(dt, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.58-7.47(m, 3H), 7.07(d, J=8.6Hz, 1H), 7.05(d, J=1.9Hz, 1H), 6.96(d, J=7.0Hz, 1H), 6.91(d, J=9.4Hz, 1H), 6.53(s, 1H), 4.97(ddd, J=12.9, 5.4, 2.3Hz, 1H), 3.63(t, J=6.6Hz, 2H), 3.56(t, J=5.5Hz, 2H), 3.48-3.37(m, 2H), 3.37-3.29(m, 2H), 3.29-3.20(m, 1H), 2.83-2.72(m, 1H), 2.72-2.58(m, 2H), 2.54-2.47(m, 2H), 2.34-2.25(m, 1H), 1.96-1.87(m, 1H)。LCMS:m/z 923.3[M+1]。

[0741] 实施例2:2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-4-((2-(2-(2-(3-(4-(4-(9-(异喹啉-7-基)-2-氧代苯并[h][1,6]萘啶-1(2H)-基)-2-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)异二氢吡啶-1,3-二酮(I-2)的合成

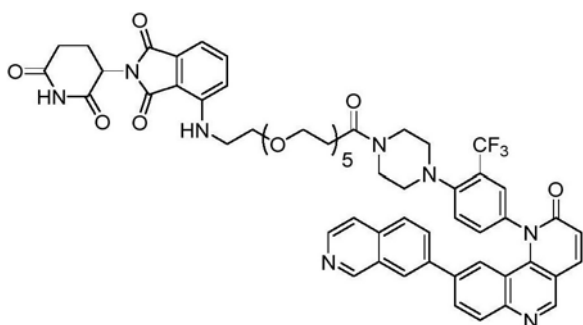
[0742]



[0743] 向9-(异噁唑-7-基)-1-(4-(哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)苯并[h][1,6]萘啶-2(1H)-酮(8.5mg,0.0154mmol)和3-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酸(10mg,0.0154mmol)在DMF(0.5mL)中的溶液加入EDC(3.5mg,0.0185mmol)、HOBT(2.7mg,0.02mmol)和TEA(7.8mg,11 μ L,0.077mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。混合物通过反相HPLC(0-100%MeOH/H₂O)纯化,得到化合物I-2,为黄色固体(7.2mg,46%)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 11.02(s,1H),9.45(s,1H),9.16(s,1H),8.56(d,J=6.0Hz,1H),8.29(d,J=9.5Hz,1H),8.19-8.11(m,3H),8.09(dd,J=8.7,1.9Hz,1H),8.03(d,J=8.6Hz,1H),7.99(d,J=2.4Hz,1H),7.67(dd,J=8.5,2.5Hz,1H),7.56(d,J=8.6Hz,1H),7.53(dd,J=8.6,1.9Hz,1H),7.48(dd,J=8.6,7.1Hz,1H),7.06-7.02(m,2H),6.94(d,J=7.0Hz,1H),6.91(d,J=9.4Hz,1H),6.51(s,1H),4.98(dd,J=12.7,5.5Hz,1H),3.60-3.50(m,3H),3.50-3.40(m,7H),3.40-3.28(m,2H),3.28-3.19(m,1H),2.81(ddd,J=16.8,13.7,5.4Hz,1H),2.73-2.65(m,1H),2.65-2.58(m,1H),2.55-2.51(m,1H),2.51-2.45(m,2H),2.32-2.24(m,0H),1.99-1.88(m,1H)。LCMS:m/z 1011.4[M+1]。

[0744] 实施例3:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((18-(4-(4-(9-(异噁唑-7-基)-2-氧代苯并[h][1,6]萘啶-1(2H)-基)-2-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-基)-18-氧代-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷基)氨基)异二氢吡啶-1,3-二酮(I-3)的合成

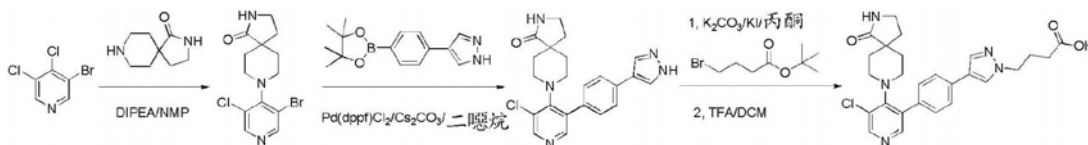
[0745]



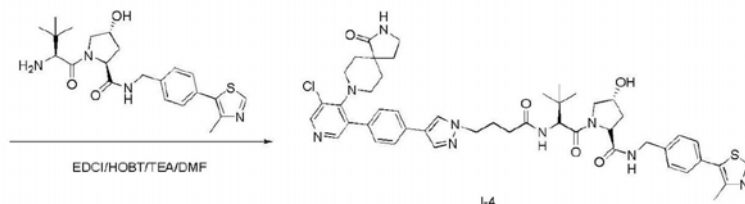
[0746] 向9-(异噁唑-7-基)-1-(4-(哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)苯并[h][1,6]萘啶-2(1H)-酮(8.3mg,0.015mmol)和1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吡啶-4-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酸(11mg,0.015mmol)在DMF(0.5mL)中的溶液加入EDC(3.5mg,0.018mmol)、HOBT(2.6mg,0.02mmol)和TEA(7.6mg,10 μ L,0.075mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。混合物通过反相HPLC(0-100%MeOH/H₂O)纯化,得到化合物I-3,为黄色固体(7.7mg,47%)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 11.02(s,1H),9.48(s,1H),9.17(s,1H),8.58(d,J=6.0Hz,1H),8.29(d,J=9.5Hz,1H),8.21-8.13(m,3H),8.09(dd,J=8.7,1.9Hz,1H),8.06(d,J=8.6Hz,1H),7.99(d,J=2.5Hz,1H),7.67(dd,J=8.5,2.4Hz,1H),7.59-

7.52 (m, 2H), 7.49 (dd, J=8.6, 7.1Hz, 1H), 7.05 (dd, J=5.3, 3.3Hz, 2H), 6.95 (d, J=6.9Hz, 1H), 6.91 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.98 (dd, J=12.7, 5.4Hz, 1H), 3.61-3.50 (m, 4H), 3.50-3.20 (m, 17H), 2.81 (ddd, J=16.9, 13.7, 5.4Hz, 1H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.55-2.51 (m, 1H), 2.51-2.46 (m, 2H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 1H). LCMS: m/z 1099.4 [M+1].

[0747] 实施例4: (2R, 4R)-1-((R)-2-(4-(4-(4-(5-氯-4-(1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)吡啶-3-基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丁酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (I-4) 的合成



[0748]



[0749] 步骤1: 8-(3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-5-氯吡啶-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮的合成

[0750] 将3-溴-4,5-二氯吡啶 (454mg, 2mmol)、2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮 (381mg, 2mmol) 和DIPEA (516mg, 0.7mL, 4mmol) 在5mL的NMP中混合。将混合物加热至120°C和持续搅拌过夜。然后将混合物冷却至室温, 和用氯仿和异丙醇 (V/V=4/1) 萃取, 经无水Na₂SO₄干燥和浓缩。粗产物通过柱色谱在硅胶上纯化 (0-10% MeOH/DCM), 得到8-(3-溴-5-氯吡啶-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮 (516mg, 75%)。LCMS: m/z 344.0 [M+1].

[0751] 向密封管加入8-(3-溴-5-氯吡啶-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮 (500mg, 1.45mmol)、4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1H-吡唑 (783mg, 2.9mmol)、Cs₂CO₃ (1.43g, 4.35mmol)、二噁烷 (5.4mL) 和H₂O (0.6mL)。将混合物脱气和加入Pd(dppf)Cl₂ (118mg, 0.15mmol)。加入后, 将混合物加热至110°C和持续搅拌过夜。然后将混合物冷却至室温和用氯仿和异丙醇 (V/V=4/1) 萃取, 经无水Na₂SO₄干燥和浓缩。粗产物通过柱色谱在硅胶上纯化 (0-10% MeOH/DCM), 得到8-(3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-5-氯吡啶-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮, 为白色固体 (473.5mg, 80%)。LCMS: m/z 408.2 [M+1].

[0752] 步骤2: (2R, 4R)-1-((R)-2-(4-(4-(4-(5-氯-4-(1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)吡啶-3-基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丁酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (I-4) 的合成

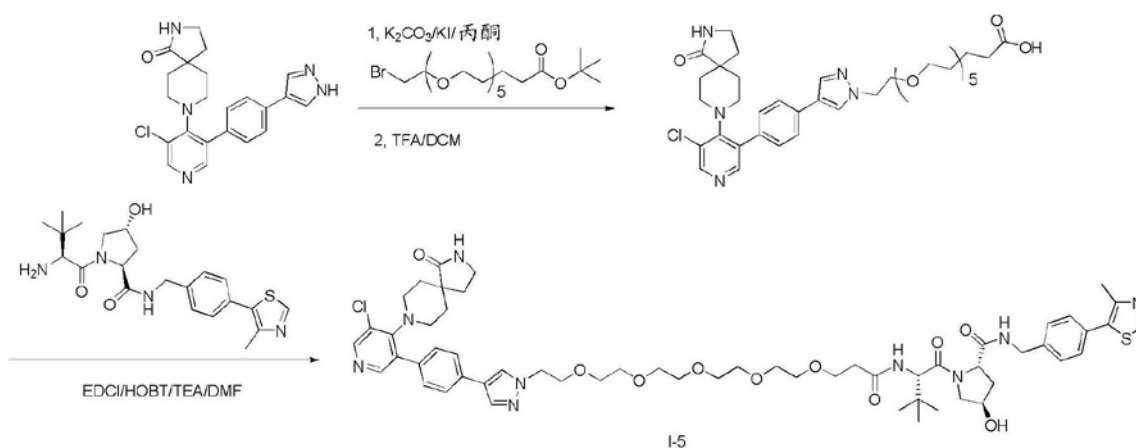
[0753] 向8-(3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-5-氯吡啶-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮 (18.4mg, 0.045mmol) 在丙酮 (0.5mL) 中的溶液加入4-溴丁酸叔丁酯 (15.1mg, 0.068mmol), 接着加入K₂CO₃ (12.3mg, 0.09mmol) 和KI (11.3mg, 0.068mmol)。然后将混合物加热至回流和持续搅拌过夜。混合物用EtOAc和H₂O稀释, 萃取和用盐水洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥和浓缩。粗产物通过柱色谱在硅胶上纯化 (0-10% MeOH/DCM), 得到叔丁基酯, 为

灰色固体 (23.5mg, 95%)。LCMS: m/z 550.3 [M+1]。

[0754] 向叔丁基酯 (22mg, 0.04mmol) 在DCM (0.5mL) 中的溶液加入TFA (0.5mL) 和在室温下搅拌2h。然后将混合物浓缩和溶于DMF (0.5mL)。加入 (2S, 4R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (17.2mg, 0.04mmol), 接着加入EDCI (8.7mg, 0.046mmol)、HOBT (6.6mg, 0.049mmol) 和TEA (19mg, 26 μ L, 0.19mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物过滤和通过反相HPLC (0-100% MeOH/H₂O) 纯化, 得到化合物I-4, 为黄色固体 (16.3mg, 45%, 经两个步骤)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (s, 1H), 8.61-8.53 (m, 2H), 8.26 (d, J=3.9Hz, 2H), 7.98 (d, J=13.0Hz, 2H), 7.75-7.69 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.1Hz, 2H), 4.55 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.48-4.40 (m, 2H), 4.36 (dq, J=6.4, 3.2Hz, 2H), 4.21 (dd, J=15.9, 5.5Hz, 1H), 4.12 (t, J=6.9Hz, 2H), 3.68 (d, J=3.4Hz, 2H), 3.11 (q, J=7.9, 6.7Hz, 4H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.03 (ddd, J=14.3, 11.3, 6.8Hz, 4H), 1.91 (ddd, J=12.9, 8.6, 4.6Hz, 1H), 1.83 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.72 (td, J=12.5, 4.2Hz, 2H), 1.27 (d, J=12.8Hz, 2H), 0.95 (s, 9H)。LCMS: m/z 906.4 [M+1]。

[0755] 实施例5: (2S, 4R)-1-((S)-20-叔丁基-1-(4-(4-(5-氯-4-(1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)吡啶-3-基)苄基)-1H-吡唑-1-基)-18-氧代-3,6,9,12,15-五氧杂-19-氮杂二十一烷)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (I-5) 的合成

[0756]



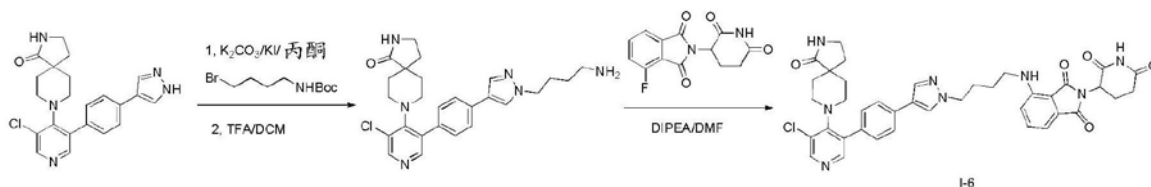
[0757] 向8-(3-(4-(1H-吡唑-4-基)苄基)-5-氯吡啶-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮 (18.4mg, 0.045mmol) 在丙酮 (0.5mL) 中的溶液加入1-溴-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酸叔丁酯 (30mg, 0.068mmol), 接着加入K₂C₃ (12.3mg, 0.09mmol) 和KI (11.3mg, 0.068mmol)。然后将混合物加热至回流和持续搅拌过夜。混合物用EtOAc和H₂O稀释, 萃取和用盐水洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥和浓缩。粗产物通过柱色谱在硅胶上纯化 (0-10% MeOH/DCM), 得到叔丁基酯 (30.6mg, 90%)。LCMS: m/z 756.4 [M+1]。

[0758] 向叔丁基酯 (30mg, 0.04mmol) 在DCM (0.5mL) 中的溶液加入TFA (0.5mL) 和在室温下搅拌2h。然后将混合物浓缩和溶于DMF (0.5mL)。加入 (2S, 4R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (17.2mg, 0.04mmol), 接着加入EDCI (8.7mg, 0.046mmol)、HOBT (6.6mg, 0.049mmol) 和TEA (19mg, 26 μ L, 0.19mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物过滤和通过反相HPLC (0-100% MeOH/H₂O) 纯化, 得到化合物I-5, 为黄色固体 (15.6mg, 35%, 经两个步骤)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (d, J=

3.4Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (t, J=6.1Hz, 1H), 8.29 (d, J=18.7Hz, 1H), 8.22 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.98-7.92 (m, 1H), 7.87 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.41-7.29 (m, 6H), 4.51 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.42-4.35 (m, 2H), 4.31 (d, J=4.2Hz, 1H), 4.25 (t, J=5.4Hz, 2H), 4.17 (dd, J=15.9, 5.5Hz, 1H), 3.77 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.63 (dd, J=10.5, 4.1Hz, 1H), 3.60-3.56 (m, 1H), 3.49 (dd, J=5.8, 2.8Hz, 2H), 3.45-3.40 (m, 8H), 3.14 (d, J=12.9Hz, 2H), 3.07 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.69 (t, J=12.1Hz, 2H), 2.46 (p, J=1.9Hz, 8H), 2.40 (s, 3H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.99 (t, J=10.5Hz, 1H), 1.86 (ddd, J=13.0, 8.6, 4.8Hz, 2H), 1.81 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.69 (td, J=12.4, 12.0, 4.0Hz, 2H), 1.26 (d, J=13.0Hz, 2H), 0.89 (s, 9H). LCMS:m/z 1112.5[M+1].

[0759] 实施例6: 4-(4-(4-(4-(5-氯-4-(1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)吡啶-3-基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丁基氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(I-6)的合成

[0760]

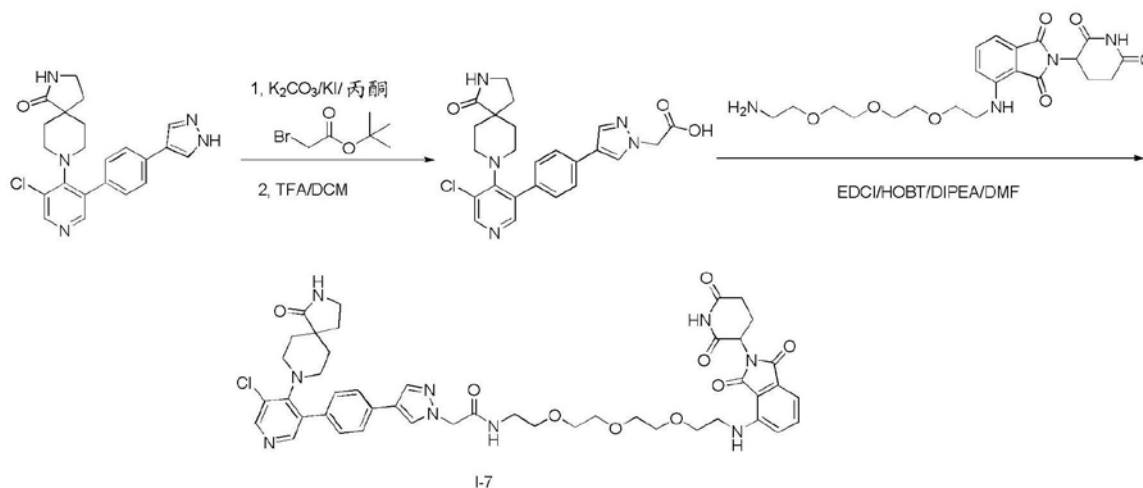


[0761] 向8-(3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-5-氯吡啶-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮(18.4mg, 0.045mmol)在丙酮(0.5mL)中的溶液加入4-溴丁基氨基甲酸叔丁酯(17.2mg, 0.068mmol),接着加入K₂CO₃(12.3mg, 0.09mmol)和KI(11.3mg, 0.068mmol)。然后将混合物加热至回流和持续搅拌过夜。混合物用EtOAc和H₂O稀释,萃取和用盐水洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥和浓缩。粗产物通过柱色谱在硅胶上纯化(0-10%MeOH/DCM),得到Boc保护的胺(24.7mg, 95%)。LCMS:m/z 578.2[M+1].

[0762] 向Boc保护的胺(23mg, 0.04mmol)在DCM(0.5mL)中的溶液加入TFA(0.5mL)和在室温下搅拌2h。然后将混合物浓缩和溶于DMF(0.5mL)。加入2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟异二氢吲哚-1,3-二酮(11.1mg, 0.04mmol),接着加入EDCI(8.7mg, 0.046mmol)、HOBT(6.6mg, 0.049mmol)和TEA(19mg, 26μL, 0.19mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物过滤和通过反相HPLC(0-100%MeOH/H₂O)纯化,得到化合物I-6,为黄色固体(11.2mg, 38%, 经两个步骤)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.56 (dd, J=8.6, 7.1Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.10 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.00 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.04 (dd, J=12.7, 5.4Hz, 1H), 4.19 (t, J=6.9Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.11 (td, J=6.5, 3.3Hz, 4H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.90 (p, J=7.0Hz, 2H), 1.84 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.72 (td, J=12.4, 4.2Hz, 2H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.28 (d, J=13.1Hz, 2H). LCMS:m/z 735.3[M+1].

[0763] 实施例7: 2-(4-(4-(5-氯-4-(1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)吡啶-3-基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-N-(2-(2-(2-(2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异二氢吲哚-4-基氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)乙酰胺(I-7)

[0764]

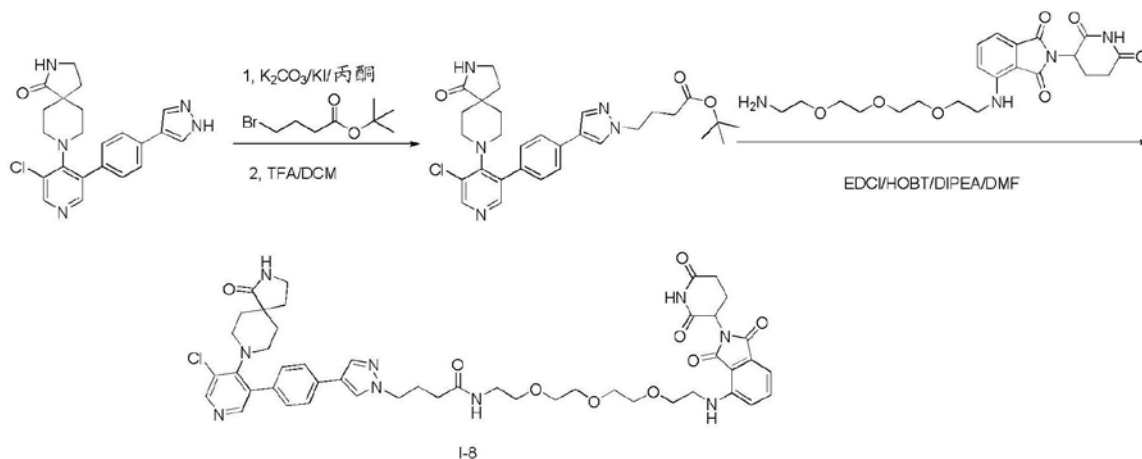


[0765] 向8-(3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-5-氯吡啶-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮(18.4mg, 0.045mmol)在丙酮(0.5mL)中的溶液加入2-溴乙酸叔丁酯(13.2mg, 0.068mmol),接着加入 K_2CO_3 (12.3mg, 0.09mmol)和KI(11.3mg, 0.068mmol)。然后将混合物加热至回流和持续搅拌过夜。混合物用EtOAc和 H_2O 稀释,萃取和用盐水洗涤。有机层经无水 Na_2SO_4 干燥和浓缩。粗产物通过柱色谱在硅胶上纯化(0-10%MeOH/DCM),得到叔丁基酯(22.3mg, 95%)。LCMS:m/z 522.2[M+1]。

[0766] 向叔丁基酯(20.8mg, 0.04mmol)在DCM(0.5mL)中的溶液加入TFA(0.5mL)和在室温下搅拌2h。然后将混合物浓缩和溶于DMF(0.5mL)。加入4-(2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基氨基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(17.9mg, 0.04mmol),接着加入EDCI(8.7mg, 0.046mmol)、HOBT(6.6mg, 0.049mmol)和TEA(19mg, 26 μ L, 0.19mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物过滤和通过反相HPLC(0-100%MeOH/ H_2O)纯化,得到化合物I-7,为黄色固体(11.8mg, 33%, 经两个步骤)。 1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 11.09(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.21(d, J=9.4Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 7.70(dd, J=7.6, 4.6Hz, 2H), 7.60-7.50(m, 2H), 7.35(d, J=8.0Hz, 2H), 7.14(d, J=8.6Hz, 1H), 7.04(d, J=7.0Hz, 1H), 6.59(d, J=15.1Hz, 2H), 5.05(dd, J=12.7, 5.4Hz, 1H), 4.83(s, 2H), 3.62(t, J=5.4Hz, 2H), 3.59-3.41(m, 9H), 3.25(q, J=5.6Hz, 2H), 3.11(q, J=6.6, 6.1Hz, 3H), 2.94-2.82(m, 2H), 2.69(t, J=12.1Hz, 2H), 2.58(dt, J=16.9, 2.9Hz, 1H), 2.02(ddt, J=12.5, 5.6, 2.9Hz, 4H), 1.84(t, J=6.8Hz, 2H), 1.72(td, J=12.5, 4.2Hz, 2H), 1.28(d, J=13.0Hz, 2H)。LCMS:m/z 896.3[M+1]。

[0767] 实施例8:4-(4-(4-(5-氯-4-(1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)吡啶-3-基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-N-(2-(2-(2-(2-(2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异二氢吡啶-4-基氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)丁酰胺(I-8)

[0768]



[0769] 向8-(3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-5-氯吡啶-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮 (18.4mg, 0.045mmol) 在丙酮 (0.5mL) 中的溶液加入4-溴丁酸叔丁酯 (15.1mg, 0.068mmol), 接着加入 K_2CO_3 (12.3mg, 0.09mmol) 和KI (11.3mg, 0.068mmol)。然后将混合物加热至回流和持续搅拌过夜。混合物用EtOAc和 H_2O 稀释, 萃取和用盐水洗涤。有机层经无水 Na_2SO_4 干燥和浓缩。粗产物通过柱色谱在硅胶上纯化 (0-10% MeOH/DCM), 得到叔丁基酯 (23.5mg, 95%)。LCMS: m/z 550.3 [M+1]。

[0770] 向叔丁基酯 (22mg, 0.04mmol) 在DCM (0.5mL) 中的溶液加入TFA (0.5mL) 和在室温下搅拌2h。然后将混合物浓缩和溶于DMF (0.5mL)。加入4-(2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异二氢吡啶-1,3-二酮 (17.9mg, 0.04mmol), 接着加入EDCI (8.7mg, 0.046mmol)、HOBT (6.6mg, 0.049mmol) 和TEA (19mg, 26 μ L, 0.19mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物过滤和通过反相HPLC (0-100% MeOH/ H_2O) 纯化, 得到化合物I-8, 为黄色固体 (11.1mg, 30%, 经两个步骤)。 1H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.09 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.25 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.57 (dd, $J=8.6, 7.1$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.13 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J=12.8, 5.5$ Hz, 1H), 4.12 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.60 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 3.57-3.42 (m, 10H), 3.39 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.19 (q, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.15-3.06 (m, 4H), 2.76-2.65 (m, 2H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.13-2.06 (m, 2H), 2.06-1.97 (m, 4H), 1.84 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.72 (td, $J=12.5, 4.1$ Hz, 2H), 1.28 (d, $J=12.9$ Hz, 2H)。LCMS: m/z 924.4 [M+1]。

[0771] 实施例9: 生物化学研究

[0772] 细胞存活力测定法

[0773] MolT4野生型或cereblon裸细胞用本发明的双功能化合物 (即, 化合物I-1、化合物I-2或化合物I-3) 滴定处理和使其生长72小时。使用celltiter glo (Promega) 分析细胞, 通过测量存在的ATP的量来测定细胞存活力, ATP是细胞代谢活性的指示物。结果作为相对发光值作图。结果显示在图1A和图1B中。

[0774] 酶降解测定法

[0775] 指定的细胞用媒介物对照或本申请的双功能化合物以单一浓度或各种浓度单独或与硼替佐米 (阻断蛋白酶体降解的试剂) 组合处理。处理后, 细胞用PBS洗涤和在溶菌缓冲

液中溶解,然后通过离心澄清。蛋白浓度通过BCA测定法测定,并将等量的蛋白加载到凝胶上,以进行蛋白质印迹。将凝胶转移至硝酸纤维素,用5%牛奶/TBS-T封闭,和探测CDK8、mTOR、S727-STAT1和肌动蛋白。使用近红外染料缀合的第二抗体检测抗体结合。结果显示在图2、图3A和图3B中。

[0776] 对CDK8的蛋白质印迹

[0777] 细胞用指定的化合物以指定的浓度处理指定的时间量。然后将细胞在包含蛋白酶/磷酸酶抑制剂混合剂(Roche)的M-PER缓冲液(Thermo Scientific)中溶解。蛋白浓度使用BCA测定法(Pierce)测量。将等量的各样品加载到4-12%Bis-Tris凝胶(Invitrogen)上,转移至硝酸纤维素膜和用针对CDK8和肌动蛋白的抗体(Cell Signaling)进行免疫印迹。IRDye®800-标记的山羊抗-兔IgG和IRDye®680-标记的山羊抗-小鼠IgG(LI-COR)第二抗体购自LI-COR和在Odyssey检测系统(LI-COR Biosciences)上检测膜。结果显示在图2和图4A-4C中。

[0778] 等同方案

[0779] 本领域技术人员将意识到,或使用不超过常规实验能够确定,本文所述的特定实施方案和方法的许多等同方案。这样的等同方案意图包括在本申请的范围内。

[0780] 本文引用的所有专利、专利申请和文献参考资料明确地通过引用并入本文。

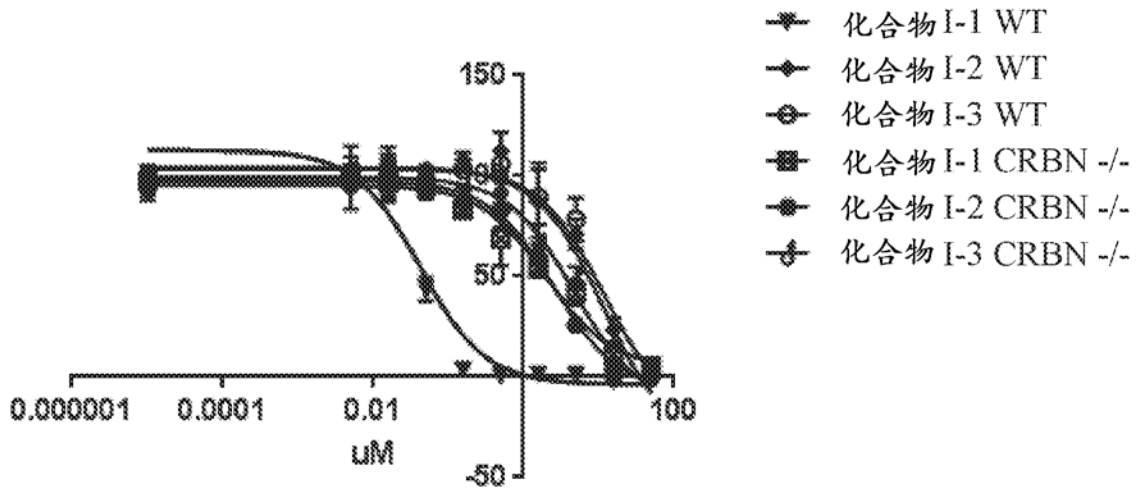


图 1A

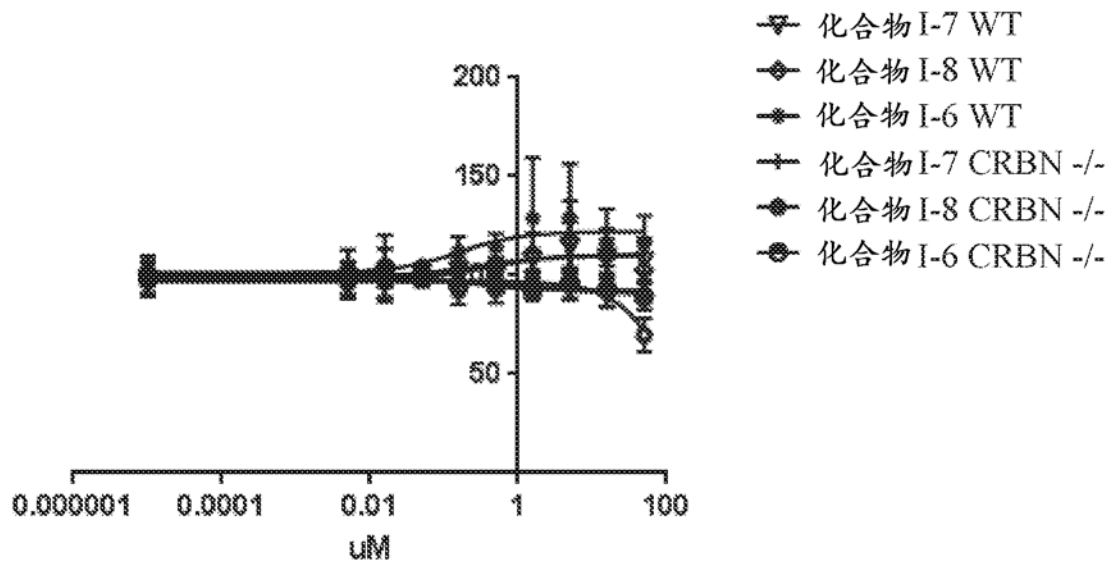


图 1B

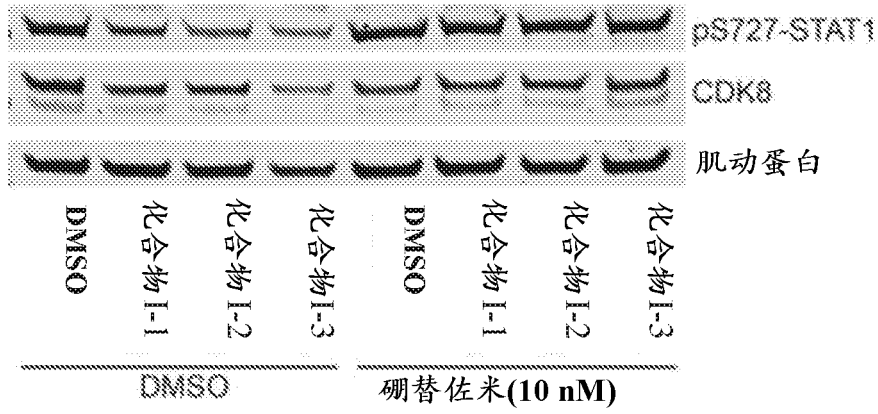


图 2

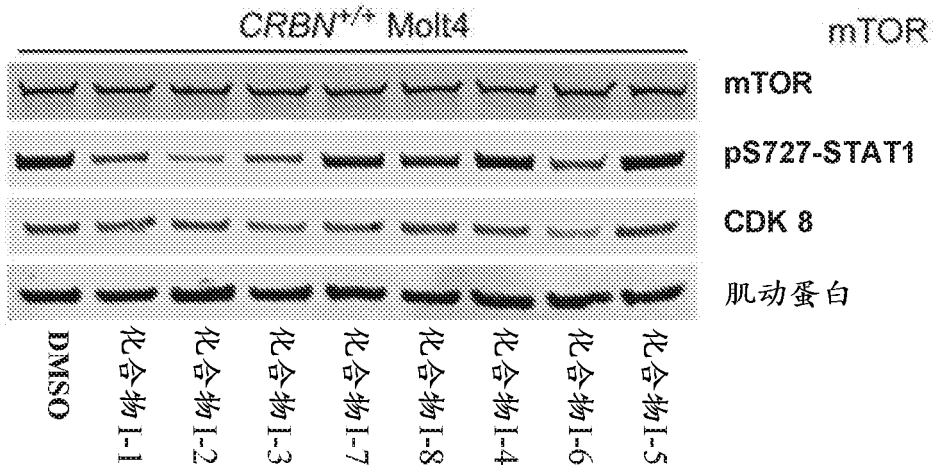


图 3A

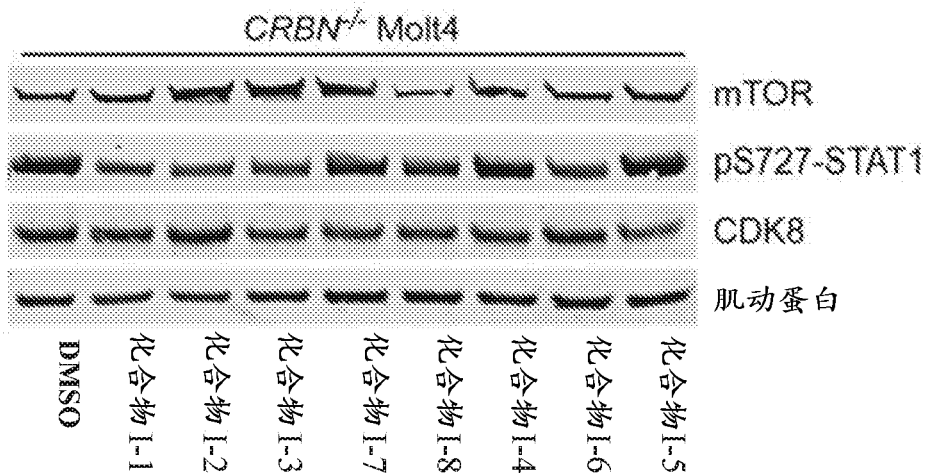


图 3B

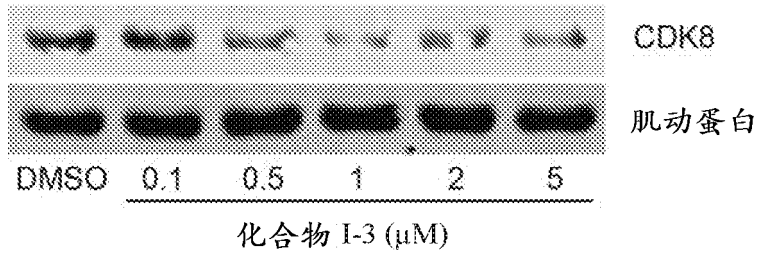


图 4A

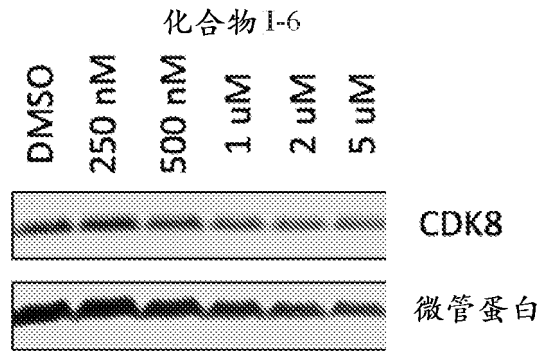


图 4B

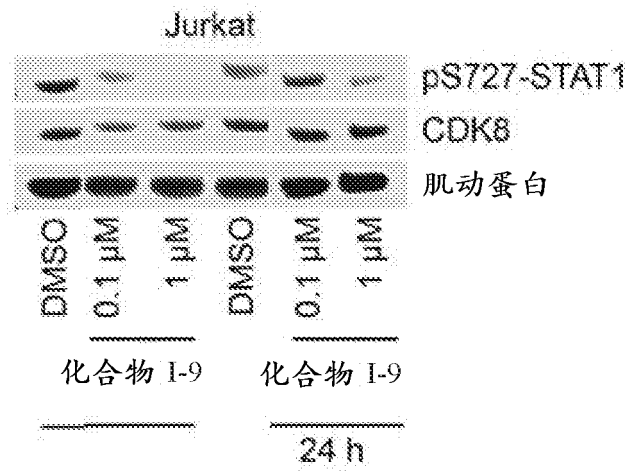


图 4C