(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2023 年 5 月 11 日 (11.05.2023)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2023/078410 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/129952

(22) 国际申请日: 2022 年 11 月 4 日 (04.11.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202111306535.8 2021年11月5日 (05.11.2021) CN

(71) 申请人: 上海美志医药科技有限公司 (SHANGHAI MEIZER PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市闵行区园美路58号1幢704室, Shanghai 200241 (CN)。 复旦大学 (FUDAN UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国上海市杨浦区邯郸路220号, Shanghai 200433 (CN)。

(72) 发明人: 王永辉(WANG, Yonghui); 中国上海市杨浦区邯郸路220号, Shanghai 200433 (CN)。 舒永志(SHU, Yongzhi); 中国上海市闵行区园美路58号1幢704室, Shanghai 200241 (CN)。 赵云鹏(ZHAO, Yunpeng); 中国上海市杨浦区邯郸路220号, Shanghai 200433 (CN)。 谢琼(XIE, Qiong); 中国上海市杨浦区邯郸路220号, Shanghai 200433 (CN)。 陈振东(CHEN, Zhendong); 中国上海市闵行区园美路58号1幢704室, Shanghai 200241 (CN)。 史新乔(SHI, Xinqiao); 中国上海市闵行区园美路58号1幢704室, Shanghai 200241 (CN)。

(74) 代理人: 上海上谷知识产权代理有限公司 (SHANGHAI GOOIP CO., LTD.); 中国上海市宜山路900号1幢A15楼1504室、1508室, Shanghai 200235 (CN)。

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

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

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

WO 2023/078410 A1

(54) **Title:** COMPOUND HAVING ACTIVITY OF DEGRADING GSPT1 AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 具有降解GSPT1活性的化合物及其应用

(57) **Abstract:** Disclosed in the present application are a compound having the activity of degrading GSPT1 and an application thereof. The compound disclosed in the present application has the activity of degrading GSPT1, and can be used for preparing drugs for treating GSPT1 activity-related diseases.

(57) 摘要: 本申请公开了具有降解GSPT1活性的化合物及其应用。本申请公开的化合物具有降解GSPT1活性，可以用于制备治疗GSPT1活性相关的疾病的药物。

具有降解 GSPT1 活性的化合物及其应用

技术领域

本发明实施例涉及化学药物领域，特别涉及一类具有降解 GSPT1 活性的化合物及其应用。

背景技术

尽管人们已经发现了大量与疾病发生发展相关的蛋白靶点，但由于这些蛋白中约 70%不具有合适的小分子结合位点（不可成药靶点），故传统的小分子药物难以有效的靶向调控这些蛋白的生理功能，甚至抗体药物对于这类靶蛋白也见效甚微。另一种调节异常蛋白功能的方式是通过调节蛋白的合成或者降解，例如可以利用小干扰 RNA（siRNA）、反义寡聚核苷酸或者基因编辑技术来敲除或沉默靶蛋白基因，这些基于核酸的技术通过干扰靶蛋白的转录和翻译过程从而影响靶蛋白的合成。这一类技术最大的局限性在于其在人体内的稳定性差和生物利用度低，这极大地限制了其广泛应用。因此，对于靶蛋白的降解调控就成为了一个非常有前途的策略。

泛素-蛋白酶体系统（ubiquitin-proteasome system，UPS）是机体自身选择性降解异常蛋白的一种重要生理机制。简单的说，通过细胞内的多种酶级联催化活动使得靶蛋白被泛素化，靶蛋白进而被蛋白酶体识别和降解。泛素化（ubiquitination）具体步骤分为三步：①活化：泛素先与腺嘌呤核苷三磷酸结合组成泛素-腺苷酸复合物。泛素再与磷酸腺苷分离，其羧基端通过硫酯键与 E1 泛素活化酶的半胱氨酸残基上的巯基相连。②结合：E1 泛素活化酶通过转硫酯化反应将已经活化的泛素转移到 E2 泛素结合酶上。③连接：E3 泛素连接酶将结合到 E2 上的泛素标记到靶蛋白上，使泛素羧基端上甘氨酸与靶蛋白上的赖氨酸部分通过异构肽键连接。通过三种酶的催化，泛素化级联反应最终形成靶蛋白多聚泛素链被运送至蛋白酶体进行降解。

E3 连接酶可以特异性识别靶蛋白底物，目前 E3 连接酶主要分为 HECT（homologous to E6AP C terminus）家族和 RING-finger 家族。$CRL4^{CRBN}$ E3 连接酶属于 RING-finger 家族，它是一种由多个亚基组装而成的蛋白复合物，整个复合物包括底物蛋白识别模块 Cereblon（基因名：CRBN）、E2 泛素结合酶识别模块（RING 结构域）以及二者之间的连接部分（Cullin 蛋白）。CRBN 在整个蛋白复合物中直接结合底物，控制着整个泛素化过程的底物特异性。

经过科学家多年研究，沙利度胺（thalidomide）及其类似物成为血液系统恶性肿瘤的有效治疗药物。研究表明该类化合物可以靶向结合 Cereblon，进而控制 $CRL4^{CRBN}$ E3 泛素连接酶特异性识别底物蛋白，并将其泛素化，最终被蛋白酶体系统降解。沙利度胺及其衍生物（IMiDs：免疫调节药物；CELMoDs：Cereblon E3 泛素连接酶调控药物）也被称为分子胶（molecular glue）。

有趣的是尽管现有的 IMiDs 和 CELMoDs 结构上非常相似，但是它们却显示出不同的降解功能。例如泊马度胺（pomadomide）和来那度胺（lenalidomide）都能够降解锌指转录因子 1 和 3（IKZF1/3），但是只有来那度胺能够降解酪蛋白激酶 1α（CK1α），说明分子结构的微小变化会显著改变 E3 连接酶的底物特异性。

锌指转录因子 1/3（IKZF1/3）的降解可以用来治疗多发性骨髓瘤，而酪蛋白激酶 1α（CK1α）可能是 5q 骨髓增生异常综合征的有效靶点。现有化合物可通过作用于 $CRL4^{CRBN}$ E3

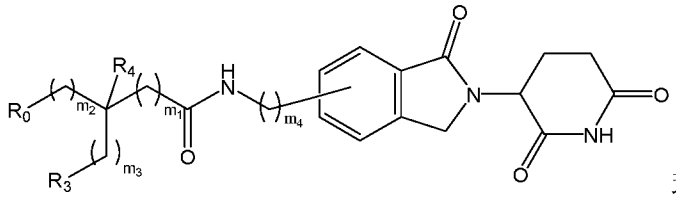
连接酶选择性诱导降解 GSPT1，已被证明具有广泛的抗 AML（急性髓系白血病）活性。

综上所述，CRBN 作为抗肿瘤和免疫调节剂药物的重要靶点，已被证实在多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞白血病等多种血液性恶性肿瘤、麻风结节性红斑等皮肤病和系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病具有明确疗效。来那度胺主要用于治疗多发性骨髓瘤和骨髓增生异常综合征，但对于其他适应症效果并不理想，且度胺类药物都有较多的不良反应（尤其是周围神经病变）。因此，开发新的结构新颖的化合物作为 $CRL4^{CRBN}E3$ 泛素连接酶调节剂进一步提高肿瘤的治疗效果、降低药物的毒副作用并扩大度胺类药物新适应症的临床需求具有非常重要的研究价值和现实意义。

发明内容

本发明的目的在于提供一类具有降解 GSPT1 活性的化合物及其应用。

为解决上述技术问题，本发明第一方面提供了一种如下式 I 所示的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物，或其立体异构体：



式 I，其中，

R_0 为 NR_1R_2 或 OR_2；

R_1 选自：氢、C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-10} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、和杂芳基；

R_2 选自：氢、C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-10} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、$(CH_2)_nC(O)R_5$、$C(O)(CHR_6)_nR_5$、$C(O)(CHR_6)_nOR_5$、$S(O)_2R_5$、$C(O)C(O)R_5$；其中，各 R_5 各自独立地选自：氢、C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、NR_7R_8；R_7 选自：氢、C_{1-8} 烷基，R_8 选自：氢、C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-10} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、烷基羰基、烷氧基羰基，或者 R_7R_8 连接成环(优选为非取代的或被 1-3 个取代基取代的 3-20 元的环，可以为饱和、不饱和或芳香性的环，可以是单环或稠环)；各 R_6 各自独立地选自：氢、C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基，各 n 各自独立地为 0 或 1；

R_3 选自：氢、C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-10} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、$C(O)R_9$；其中，R_9 选自：C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、氨基；或者，R_2 和 R_3 连接成环(优选为非取代的或被 1-3 个取代基取代的 3-20 元的环，可以为饱和、不饱和或芳香性的环，可以是单环或稠环)；

R_4 选自：氢、C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-10} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、和杂芳基；或者，R_3 和 R_4 连接成环(优选为非取代的或被 1-3 个取代基取代的 3-20 元的环，可以为饱和、不饱和的碳环或杂环)；

其中，各个上述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、和杂芳基任选地且各自独立地被 1-3 个取代基取代，所述的取代基各自独立地为卤素、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、单或多卤代 C_{1-4} 烷基（如三氟甲基）、烷氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、CN、羟基、氨基、或 NO_2；

m_1 为 0、1 或 2；

m_2 为 0、1 或 2；

m_3 为 0、1 或 2；

m_4 为 0、1 或 2。

在另一优选例中，R_0 为 OR_2；R_2 为 $C(O)OR_5$，R_5 选自：C_{1-8} 烷基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-

元杂环基。

在另一优选例中，R_0 为 NR_1R_2；R_1 选自：氢、C_{1-8} 烷基；R_2 选自：C_{1-8} 烷基、$(CH_2)_nC(O)R_5$、$C(O)(CHR_6)_nR_5$、$C(O)(CHR_6)_nOR_5$、$S(O)_2R_5$、$C(O)C(O)R_5$；其中，各 R_5 各自独立地选自：氢、C_{1-8} 烷基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、NR_7R_8；R_7 选自：氢、C_{1-8} 烷基，R_8 选自：氢、C_{1-8} 烷基、C_{3-10} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、烷基羰基、烷氧基羰基；各 R_6 各自独立地选自：氢、C_{1-8} 烷基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基，各 n 各自独立地为 0 或 1。

在另一优选例中，R_0 为 NR_1R_2；R_1 选自：氢、C_{1-8} 烷基；R_2 选自：C_{1-8} 烷基、$(CH_2)_nC(O)R_5$、$C(O)(CHR_6)_nR_5$、$C(O)(CHR_6)_nOR_5$、$S(O)_2R_5$、$C(O)C(O)R_5$；其中，各 R_5 各自独立地选自：氢、C_{1-8} 烷基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、NR_7R_8；R_7 选自：氢、C_{1-8} 烷基，R_8 选自：氢、C_{1-8} 烷基、C_{3-10} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、烷基羰基、烷氧基羰基；各 R_6 各自独立地选自：氢、C_{1-8} 烷基、C_{3-8} 环烷基、芳基，各 n 各自独立地为 0 或 1。

在另一优选例中，R_0 为 NR_1R_2；R_1 选自：氢、C_{1-4} 烷基；R_2 为 C_{1-8} 烷基。

在另一优选例中，R_0 为 NR_1R_2；R_1 选自：氢、C_{1-4} 烷基；R_2 为 $(CH_2)_nC(O)R_5$，R_5 选自：C_{1-8} 烷基、C_{3-8} 环烷基、芳基、NR_7R_8；R_7 为氢，R_8 选自：C_{1-8} 烷基、C_{3-10} 环烷基、芳基、芳基烷基（如苯甲基），n 为 0 或 1。

在另一优选例中，R_0 为 NR_1R_2；R_1 选自：氢、C_{1-4} 烷基；R_2 为 $C(O)(CHR_6)_nR_5$，R_5 选自：C_{1-8} 烷基、C_{3-8} 环烷基、芳基、NR_7R_8；R_7 为氢，R_8 选自：C_{1-8} 烷基、C_{3-10} 环烷基、芳基、芳基烷基（如苯甲基）；R_6 选自：氢、C_{1-8} 烷基、C_{3-8} 环烷基、芳基，n 为 0 或 1。

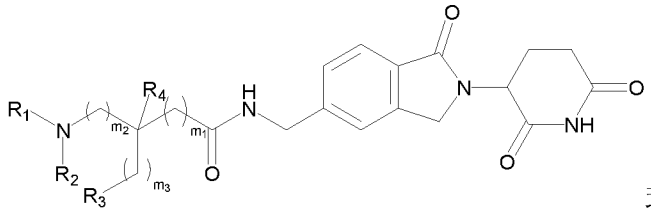
在另一优选例中，R_0 为 NR_1R_2；R_1 选自：氢、C_{1-4} 烷基；R_2 为 $C(O)(CHR_6)_nR_5$，R_5 选自：NR_7R_8；R_7 选自：氢、C_{1-4} 烷基，R_8 选自：C_{1-8} 烷基、烷基羰基、烷氧基羰基；R_6 各自独立地选自：氢、C_{1-8} 烷基、C_{3-8} 环烷基、芳基，n 为 0 或 1。

在另一优选例中，R_0 为 NR_1R_2；R_1 选自：氢、C_{1-4} 烷基；R_2 为 $C(O)(CHR_6)_nOR_5$，R_5 选自：C_{1-8} 烷基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基；R_6 选自：氢、C_{1-4} 烷基，n 为 0 或 1。

在另一优选例中，R_0 为 NR_1R_2；R_1 选自：氢、C_{1-4} 烷基；R_2 为 $S(O)_2R_5$，R_5 选自：C_{1-8} 烷基、C_{3-8} 环烷基、芳基（优选为烷基取代的苯基）。

在另一优选例中，R_0 为 NR_1R_2；R_1 选自：氢、C_{1-4} 烷基；R_2 为 $C(O)C(O)R_5$，R_5 选自：芳基、杂芳基。

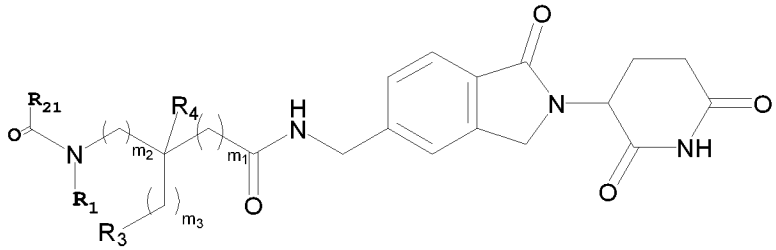
在另一优选例中，所述化合物结构如下式 I’所示：



式 I’。

在另一优选例中，当所述 R_1 为氢时，R_2 不为氢。

在另一优选例中，所述化合物结构如下式 I”所示：



式 I”

其中，R_{21} 选自：C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、OR_{22}；其中，R_{22} 选自：C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂

环基、芳基、杂芳基；

其中，各个上述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、和杂芳基任选地且各自独立地被 1-3 个取代基取代，所述的取代基各自独立地为卤素、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、CN、羟基、氨基、或 NO_2。

在另一优选例中，m_1 为 0，m_2 为 0，并且 m_3 为 0。

在另一优选例中，m_1 为 1 或 2，m_2 为 0，并且 m_3 为 0。

在另一优选例中，m_1 为 0，m_2 为 1 或 2，并且 m_3 为 0。

在另一优选例中，m_1 为 0，m_2 为 0，并且 m_3 为 1 或 2。

在另一优选例中，R_1 选自：氢和 C_{1-4} 烷基。

在另一优选例中，R_2 选自：$C(O)R_5$ 和 $C(O)OR_5$；其中，R_5 选自：C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、和杂芳基；其中，各所述 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、和杂芳基任选地且各自独立地被 1-3 个取代基取代，所述的取代基各自独立地为卤素、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、CN、羟基、氨基、或 NO_2。

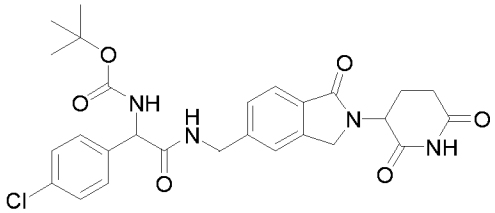
在另一优选例中，R_3 选自：C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、和杂芳基；其中，各所述 C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、和杂芳基任选地且各自独立地被 1-3 个取代基取代，所述的取代基各自独立地为卤素、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、CN、羟基、氨基、或 NO_2。

在另一优选例中，R_3 选自：C_{1-8} 烷基、C_{3-8} 环烷基、芳基；其中，各所述 C_{1-8} 烷基、C_{3-8} 环烷基、和芳基任选地且各自独立地被 1-3 个取代基取代，所述的取代基各自独立地为卤素、C_{1-4} 烷基、单或多卤代 C_{1-4} 烷基（如三氟甲基）、烷氧基、C_{3-8} 环烷基、芳基、羟基。

在另一优选例中，R_3 为苯基；并且，所述苯基任选地被 1-3 个取代基取代，所述的取代基各自独立地为卤素、C_{1-4} 烷基、单或多卤代 C_{1-4} 烷基（如三氟甲基）、烷氧基、羟基。

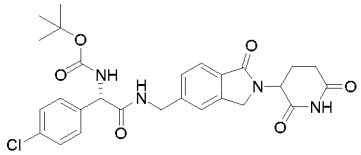
在另一优选例中，R_4 为氢；或者，R_3 和 R_4 连接成 3-12 元环，所述 3-12 元环为非取代的或被 1-3 个取代基取代的，饱和、不饱和或芳香性的碳环或杂环；当所述被 1-3 个取代基取代时，所述取代基各自独立地为卤素、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、CN、羟基、氨基、或 NO_2。

在另一优选例中，所述化合物不是：



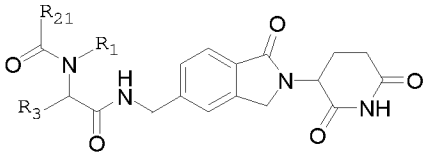
。

在另一优选例中，所述化合物不是：



，4-150。

在一个优选地实施方式中，所述化合物结构如式 II 所示，



，式 II

其中，

R_1 选自：氢、C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、和

杂芳基；

R_3选自：C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{3-8}环烷基、3-至8-元杂环基、芳基、和杂芳基；

R_{21}选自：C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{3-8}环烷基、3-至8-元杂环基、芳基、杂芳基、OR_{22}；其中，R_{22}选自：C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{3-8}环烷基、3-至8-元杂环基、芳基、杂芳基；

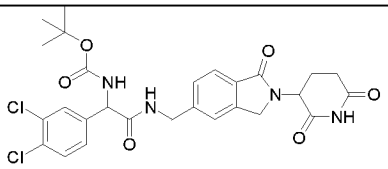
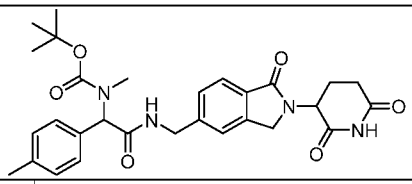
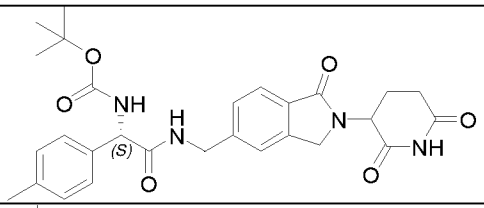
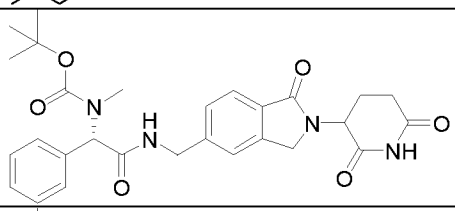
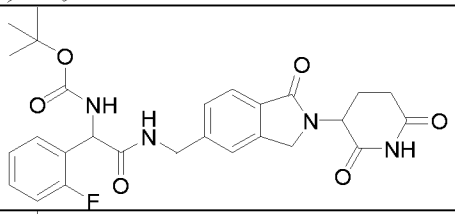
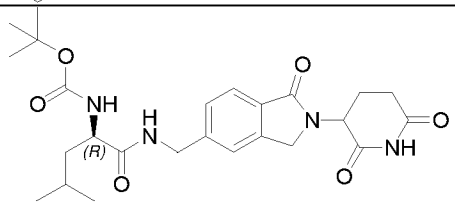
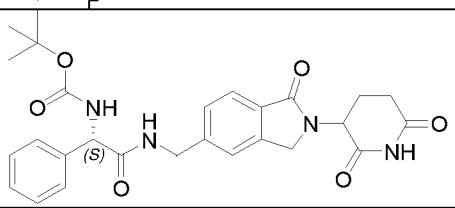
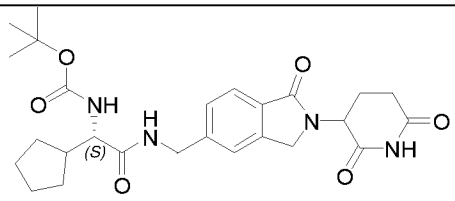
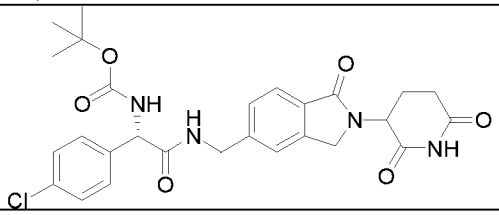
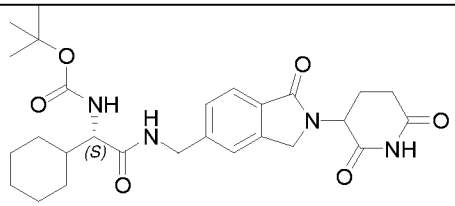
其中，各个上述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、和杂芳基任选地且各自独立地被1-3个取代基取代，所述的取代基各自独立地为卤素、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-8}环烷基、3-至8-元杂环基、芳基、杂芳基、CN、羟基、氨基、或NO_2。

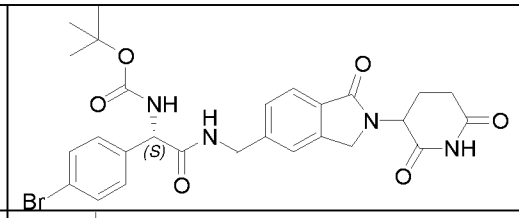
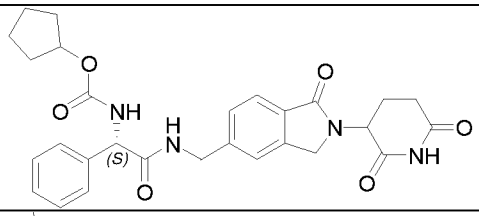
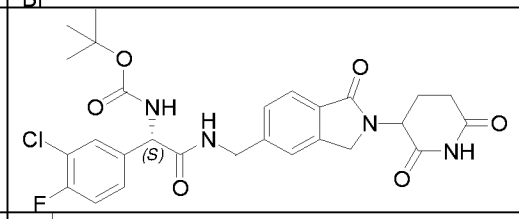
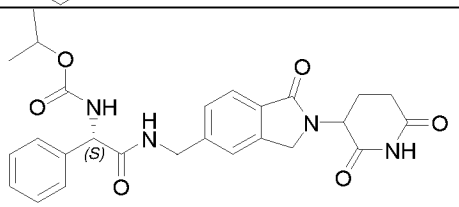
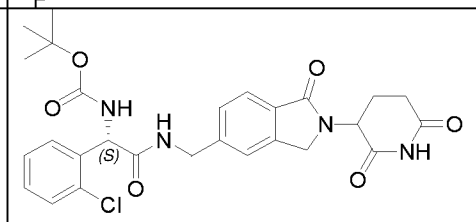
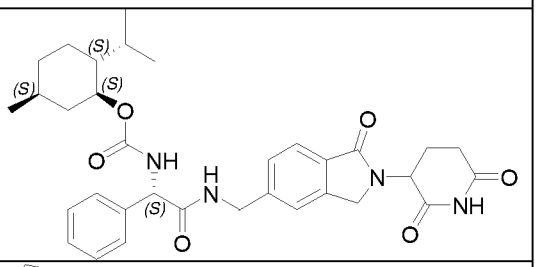
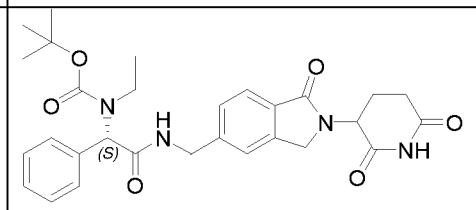
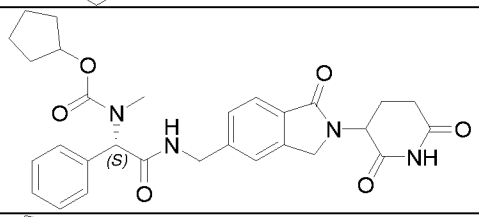
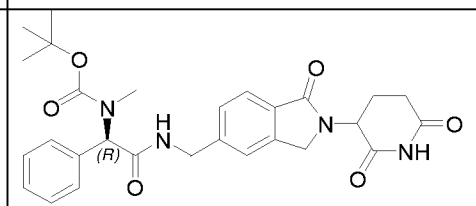
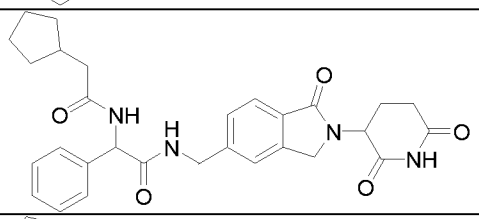
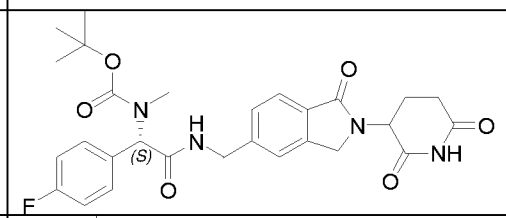
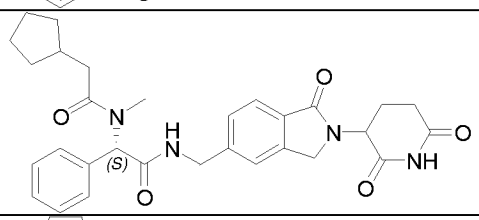
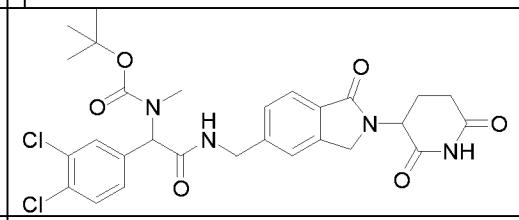
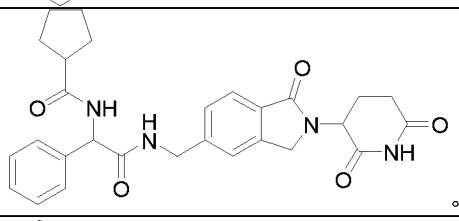
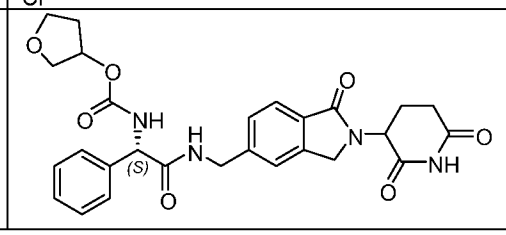
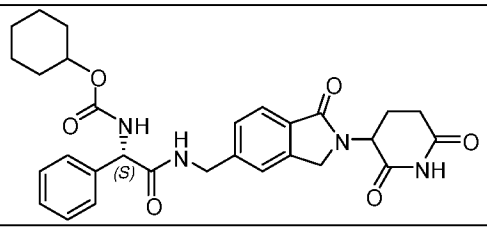
在另一优选例中，R_1选自：氢、和不具有或具有1至3个取代基的C_{1-4}烷基。

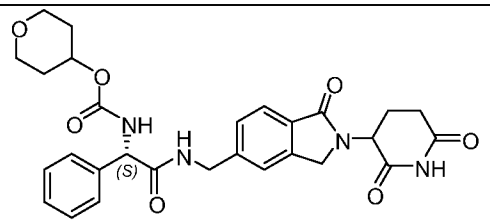
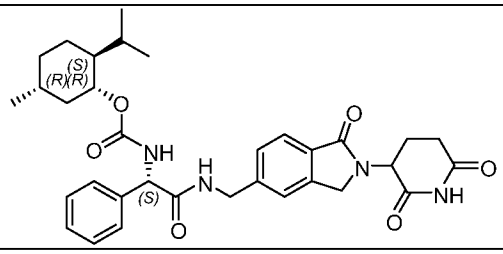
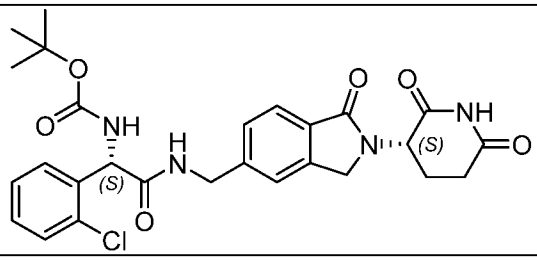
在另一优选例中，R_3选自：不具有或具有1至3个取代基的C_{1-4}烷基、不具有或具有1至3个取代基的C_{3-8}环烷基、和不具有或具有1至3个取代基的芳基。

在另一优选例中，R_{21}选自：不具有或具有1至3个取代基的C_{1-4}烷基、不具有或具有1至3个取代基的C_{3-6}环烷基、不具有或具有1至3个取代基的芳基、和OR_{22}；其中，R_{22}选自：不具有或具有1至3个取代基的C_{1-4}烷基、不具有或具有1至3个取代基的C_{3-8}环烷基、不具有或具有1至3个取代基的芳基、和不具有或具有1至3个取代基的杂芳基。

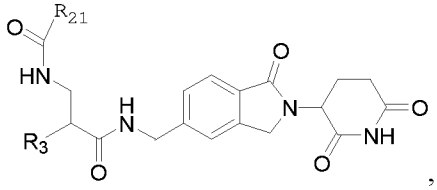
在一些优选的方案中，所述化合物选自下组中任一种：

化合物编号	结构	化合物编号	结构
4-151		5-77	
4-166		4-135	
5-5		4-123	
4-87		5-57	
4-150		5-56	

5-7		4-159	
4-152		4-160	
5-17		4-175	
1-89		5-36	
5-31		5-29	
5-75		5-50	
5-76		5-30	
6-01		6-02	

6-03		4-175b	
5-17b			

在一个优选地实施方式中，所述化合物结构如式 III 所示，



，式 III

其中，

R_3 选自：C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、和杂芳基；

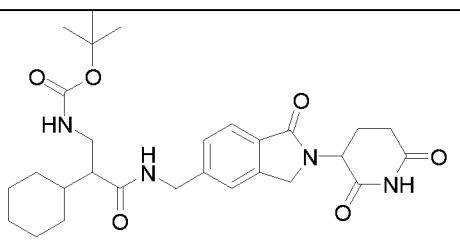
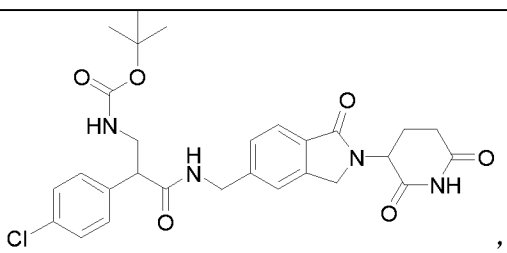
R_{21} 选自：C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、OR_{22}；其中，R_{22} 选自：C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基；

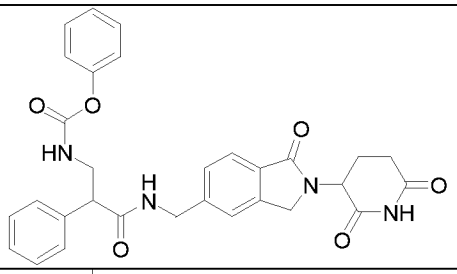
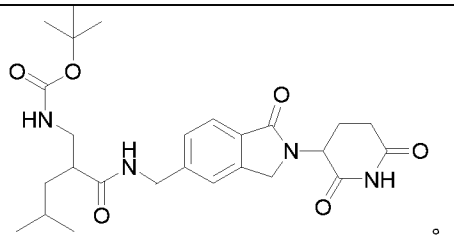
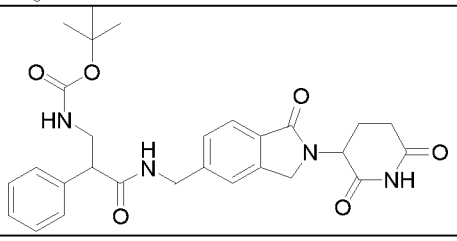
其中，各个上述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、和杂芳基任选地且各自独立地被 1-3 个取代基取代，所述的取代基各自独立地为卤素、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、CN、羟基、氨基、或 NO_2。

在另一优选例中，R_3 选自：不具有或具有 1 至 3 个取代基的 C_{1-4} 烷基、不具有或具有 1 至 3 个取代基的 C_{3-8} 环烷基、和不具有或具有 1 至 3 个取代基的芳基。

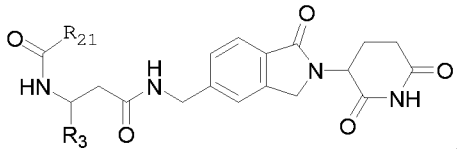
在另一优选例中，R_{21} 为 OR_{22}；其中，R_{22} 选自：不具有或具有 1 至 3 个取代基的 C_{1-4} 烷基、不具有或具有 1 至 3 个取代基的 C_{3-8} 环烷基、不具有或具有 1 至 3 个取代基的芳基、和不具有或具有 1 至 3 个取代基的杂芳基。

在另一优选例中，所述化合物选自下组中任一种：

化合物编号	结构	化合物编号	结构
5-55		5-41	 ，和

5-10		5-33	 。
4-131			

在一个优选地实施方式中，所述化合物结构如式 IV 所示，

，式 IV 所示

其中，

R_3 选自：C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、和杂芳基；

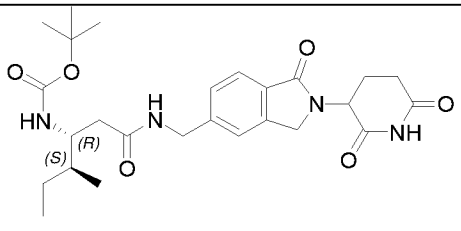
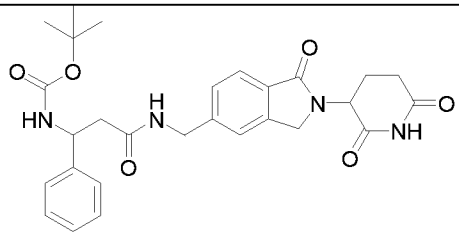
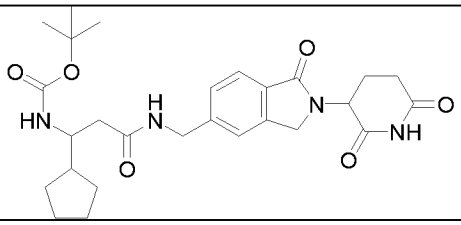
R_{21} 选自：C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、OR_{22}；其中，R_{22} 选自：C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基；

其中，各个上述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、和杂芳基任选地且各自独立地被 1-3 个取代基取代，所述的取代基各自独立地为卤素、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、CN、羟基、氨基、或 NO_2。

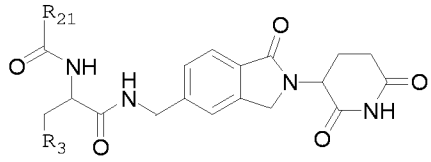
在另一优选例中，R_3 选自：不具有或具有 1 至 3 个取代基的 C_{1-4} 烷基、不具有或具有 1 至 3 个取代基的 C_{3-8} 环烷基、和不具有或具有 1 至 3 个取代基的芳基。

在另一优选例中，R_{21} 为 OR_{22}；其中，R_{22} 选自：不具有或具有 1 至 3 个取代基的 C_{1-4} 烷基、不具有或具有 1 至 3 个取代基的 C_{3-8} 环烷基、不具有或具有 1 至 3 个取代基的芳基、和不具有或具有 1 至 3 个取代基的杂芳基。

在另一优选例中，所述化合物选自下组中任一种：

化合物编号	结构	化合物编号	结构
5-97		4-130	 。
5-99			

在一个优选地实施方式中，所述化合物结构如式 V 所示，



，式 V

其中，

R_3 选自：C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、和杂芳基；

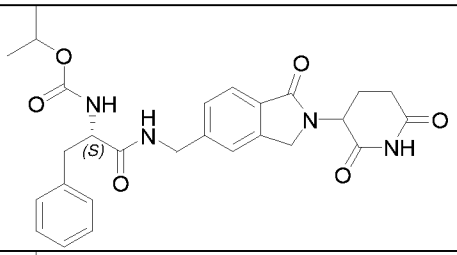
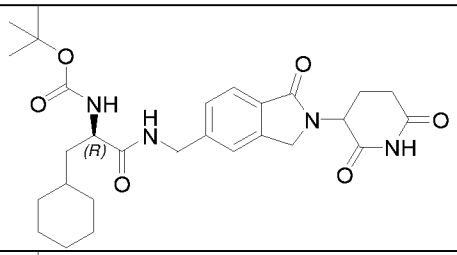
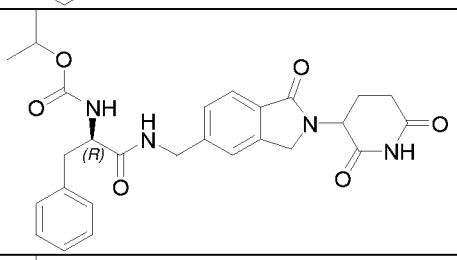
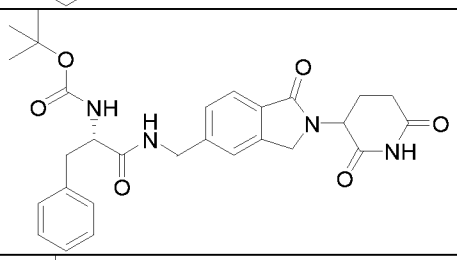
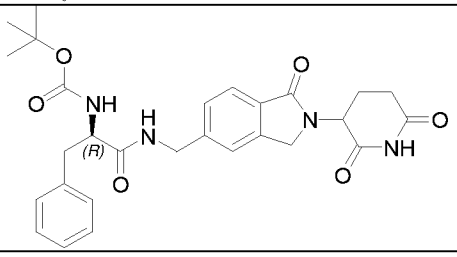
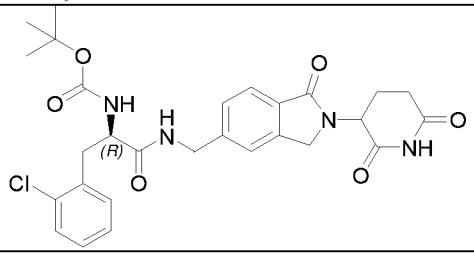
R_{21} 选自：C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、OR_{22}；其中，R_{22} 选自：C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基；

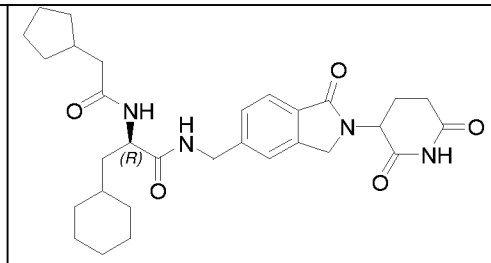
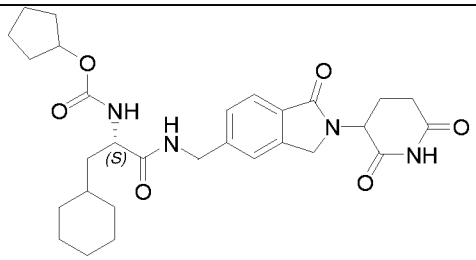
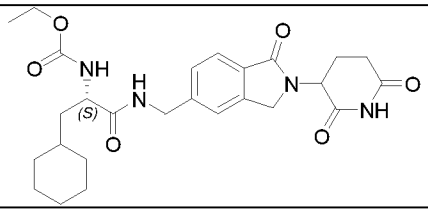
其中，各个上述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、和杂芳基任选地且各自独立地被 1-3 个取代基取代，所述的取代基各自独立地为卤素、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、CN、羟基、氨基、或 NO_2。

在另一优选例中，R_3 选自：不具有或具有 1 至 3 个取代基的 C_{1-4} 烷基、不具有或具有 1 至 3 个取代基的 C_{3-8} 环烷基、和不具有或具有 1 至 3 个取代基的芳基。

在另一优选例中，R_{21} 为 OR_{22}；其中，R_{22} 选自：不具有或具有 1 至 3 个取代基的 C_{1-4} 烷基、不具有或具有 1 至 3 个取代基的 C_{3-8} 环烷基、不具有或具有 1 至 3 个取代基的芳基、和不具有或具有 1 至 3 个取代基的杂芳基。

在另一优选例中，所述化合物选自下组中任一种：

化合物编号	结构	化合物编号	结构
5-39		5-46	
5-22		5-37	
4-132		5-83	

5-92		5-93	
5-94			

本领域技术人员应当理解，在本发明的通式化合物中，各基团选择的前提条件是所选的各基团组合可形成稳定的化学结构。

本发明的第二方面，提供一种药物组合物，所述的组合物含有有效量的本发明第一方面所述的化合物或其药学上可接受的盐、前药，以及药学上可接受的载体。

在另一优选例中，所述的有效量是指治疗有效量或抑制有效量，较佳地为 0.01～99.99%。

在一些优选的方案中，所述药物组合物，还包含另外一种或多种抗肿瘤剂。

在一些优选的方案中，所述的药物组合物用于降解 GSPT1 或抑制其活性。

在一些优选的方案中，所述的药物组合物用于治疗 GSPT1 过表达相关的疾病。

本发明的第三方面，提供了一种如本发明第一方面所述的化合物的用途，用于：

(a) 制备治疗与 GSPT1 活性或表达量相关的疾病的药物；

(b) 制备 GSPT1 靶向抑制剂或降解剂；

(c) 体外非治疗性地抑制或降解 GSPT1；

(d) 体外非治疗性地抑制肿瘤细胞增殖；和/或

(e) 治疗与 GSPT1 活性或表达量相关的疾病。

在一些优选的方案中，所述的疾病包括肿瘤等。

本发明的第四方面，提供了一种抑制或降解 GSPT1 的方法，包括步骤：对作用对象施用有效量的如本发明第一方面所述的化合物或其药学上可接受的盐，或对作用对象施用有效量的如本发明第二方面所述的药物组合物。

在一些优选的方案中，所述的抑制是体外非治疗性的抑制。

在一些优选的方案中，当对作用对象施用有效量的如本发明第一方面所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐时，所述的有效量为 0.001-500 nmol/L，较佳地为 0.01-200 nmol/L。

本发明的第五方面，提供了一种治疗与 GSPT1 相关的疾病的方法，所述方法包括：

对治疗对象施用治疗有效量的如本发明第一方面所述的式 I 化合物，或如本发明第二方面所述的药物组合物。

在一些优选的方案中，所述对象为哺乳动物；优选地，所述哺乳动物为人。

在一些优选的方案中，所述与 GSPT1 相关的疾病为肿瘤。

本发明的第六方面，提供了一种体外抑制肿瘤细胞的方法，所述方法包括：对肿瘤细胞施用抑制有效量的如本发明第一方面所述的式 I 化合物，或如本发明第二方面所述的药物组合物。

在另一优选例中，所述肿瘤细胞过表达 GSPT1 蛋白。

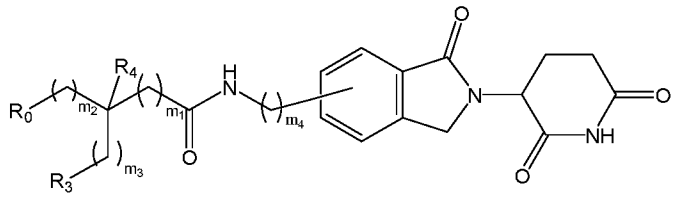
应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文（如实施例）中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

具体实施方式

本发明人经过广泛而深入的研究，制备了一类具有式 I 所示结构的化合物，并发现其具有 GSPT1 抑制和降解活性。且所述的化合物在极低浓度下，即对 GSPT1 蛋白产生抑制和降解作用。因而可以用于治疗与 GSPT1 活性或表达量相关的疾病如肿瘤。在此基础上完成了本发明。

本发明的化合物

在本发明的一个优选地实施方式中，本发明提供了一种如下式 I 所示的化合物，或其药学上可接受的盐：



式 I，

其中，

R_0 为 NR_1R_2 或 OR_2；

R_1 选自：氢、C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-10} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、和杂芳基；

R_2 选自：氢、C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-10} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、$(CH_2)_nC(O)R_5$、$C(O)(CHR_6)_nR_5$、$C(O)(CHR_6)_nOR_5$、$S(O)_2R_5$、$C(O)C(O)R_5$；其中，各 R_5 各自独立地选自：氢、C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、NR_7R_8；R_7 选自：氢、C_{1-8} 烷基，R_8 选自：氢、C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-10} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、烷基羰基、烷氧基羰基，或者 R_7R_8 连接成环(优选为非取代的或被 1-3 个取代基取代的 3-20 元的环，可以为饱和、不饱和或芳香性的环，可以是单环或稠环)；各 R_6 各自独立地选自：氢、C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基，各 n 各自独立地为 0 或 1；

R_3 选自：C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-10} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、$C(O)R_9$；其中，R_9 选自：C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、氨基；或者，R_2 和 R_3 连接成环(优选为非取代的或被 1-3 个取代基取代的 3-20 元的环，可以为饱和、不饱和或芳香性的环，可以是单环或稠环)

R_4 选自：氢、C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-10} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、和杂芳基；或者，R_3 和 R_4 连接成环(优选为非取代的或被 1-3 个取代基取代的 3-20 元的环，可以为饱和、不饱和的碳环或杂环)；

其中，各个上述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、和杂芳基任选地且各自独立地被 1-3 个取代基取代，所述的取代基各自独立地为卤素、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、单或多卤代 C_{1-4} 烷基（如三氟甲基）、烷氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、CN、羟基、氨基、或 NO_2；

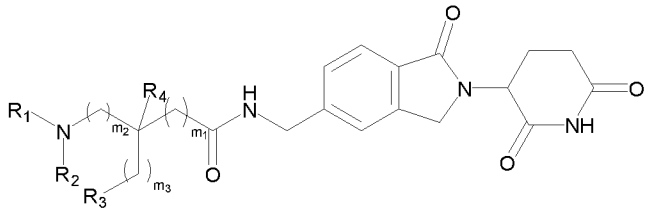
m_1 为 0、1 或 2；

m_2 为 0、1 或 2；

m_3 为 0、1 或 2；

m_4 为 0、1 或 2。

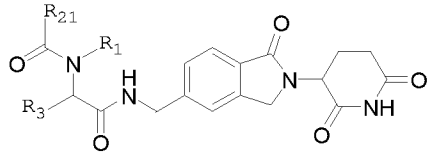
在另一优选例中，所述化合物结构如下式 I’所示：



式 I’。

在另一优选例中，当所述 R_1 为氢时，R_2 不为氢。本发明人在研究中发现，当式 I’中 R_1、R_2 同时为氢时，化合物对 GSPT1 蛋白的降解活性极差，DC50 远大于 10μM。

在另一个优选地实施方式中，本发明所述化合物结构如式 II 所示，



，式 II

其中，

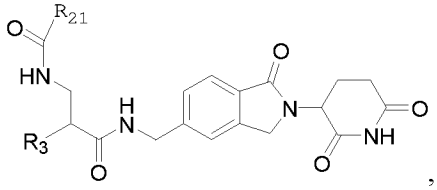
R_1 选自：氢、C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、和杂芳基；

R_3 选自：C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、和杂芳基；

R_{21} 选自：C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、OR_{22}；其中，R_{22} 选自：C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基；

其中，各个上述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、和杂芳基任选地且各自独立地被 1-3 个取代基取代，所述的取代基各自独立地为卤素、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、CN、羟基、氨基、或 NO_2。

在另一个优选地实施方式中，本发明所述化合物结构如式 III 所示，



，式 III

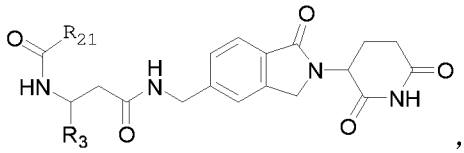
其中，

R_3 选自：C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、和杂芳基；

R_{21} 选自：C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、OR_{22}；其中，R_{22} 选自：C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基；

其中，各个上述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、和杂芳基任选地且各自独立地被 1-3 个取代基取代，所述的取代基各自独立地为卤素、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、CN、羟基、氨基、或 NO_2。

在另一个优选地实施方式中，本发明所述化合物结构如式 IV 所示，



，式 IV

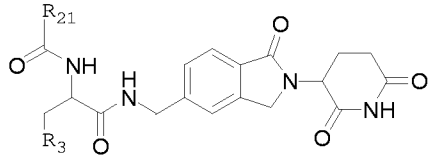
其中，

R_3选自：C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{3-8}环烷基、3-至8-元杂环基、芳基、和杂芳基；

R_{21}选自：C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{3-8}环烷基、3-至8-元杂环基、芳基、杂芳基、OR_{22}；其中，R_{22}选自：C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{3-8}环烷基、3-至8-元杂环基、芳基、杂芳基；

其中，各个上述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、和杂芳基任选地且各自独立地被1-3个取代基取代，所述的取代基各自独立地为卤素、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-8}环烷基、3-至8-元杂环基、芳基、杂芳基、CN、羟基、氨基、或NO_2。

在另一个优选地实施方式中，所述化合物结构如式V所示，



，式V

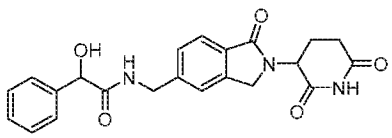
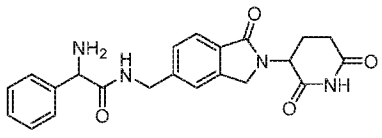
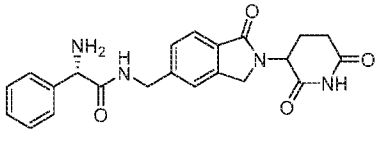
其中，

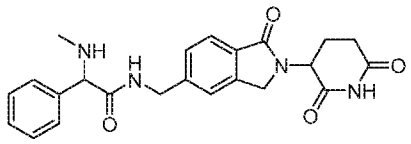
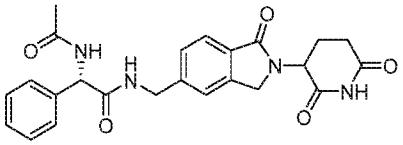
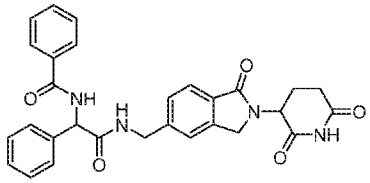
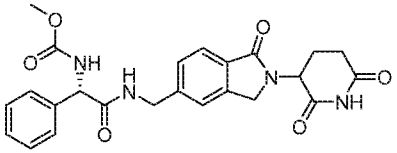
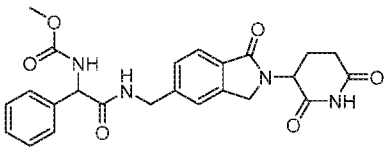
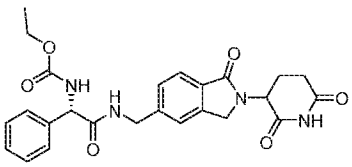
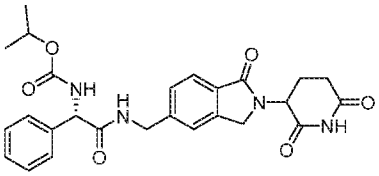
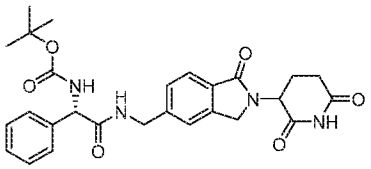
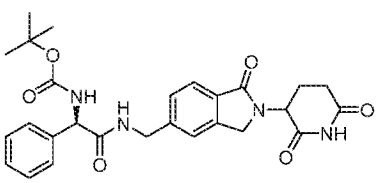
R_3选自：C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{3-8}环烷基、3-至8-元杂环基、芳基、和杂芳基；

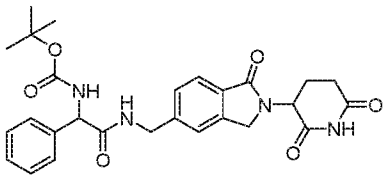
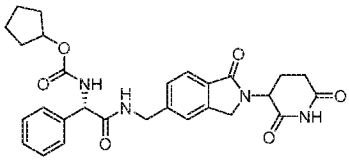
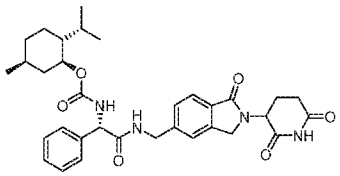
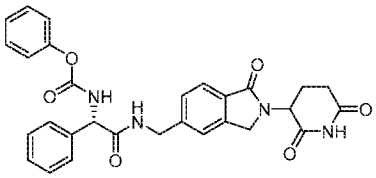
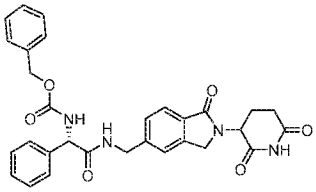
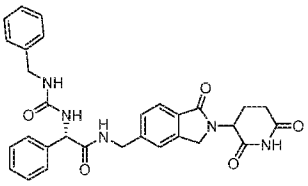
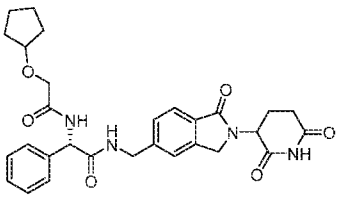
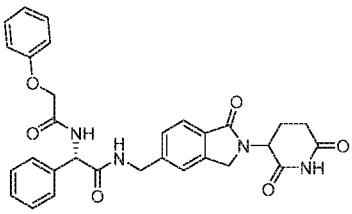
R_{21}选自：C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{3-8}环烷基、3-至8-元杂环基、芳基、杂芳基、OR_{22}；其中，R_{22}选自：C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{3-8}环烷基、3-至8-元杂环基、芳基、杂芳基；

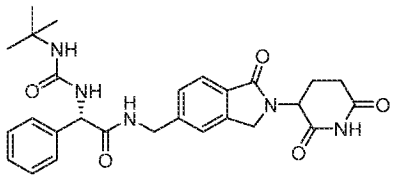
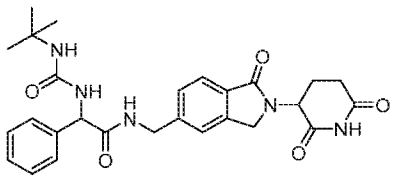
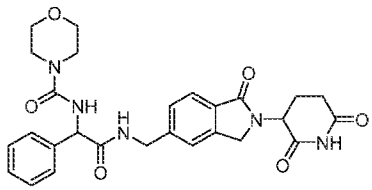
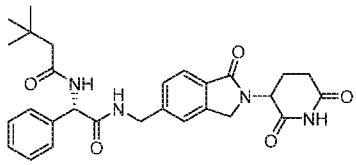
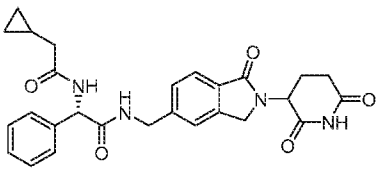
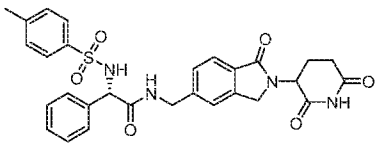
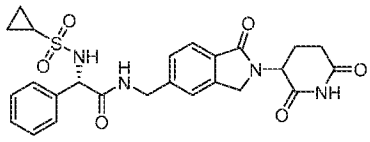
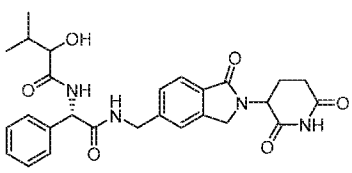
其中，各个上述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、和杂芳基任选地且各自独立地被1-3个取代基取代，所述的取代基各自独立地为卤素、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-8}环烷基、3-至8-元杂环基、芳基、杂芳基、CN、羟基、氨基、或NO_2。

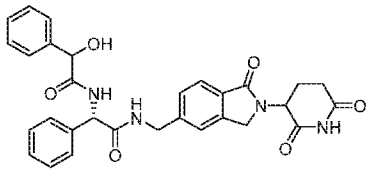
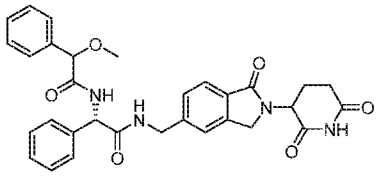
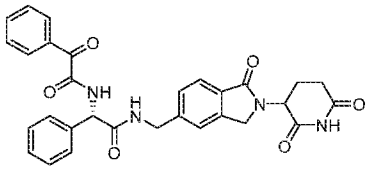
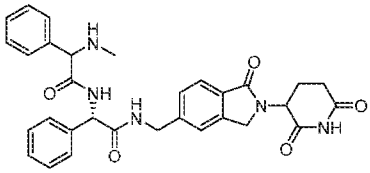
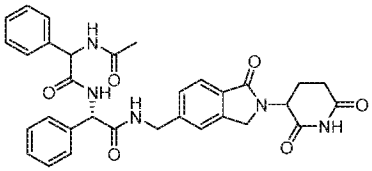
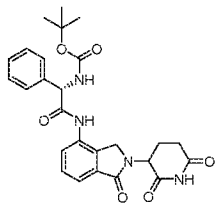
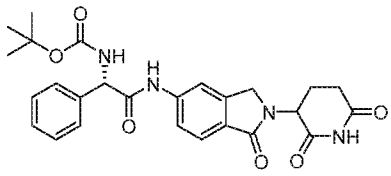
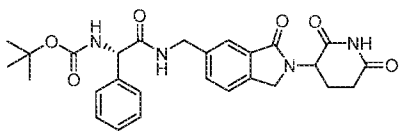
优选地，本发明的化合物选自：

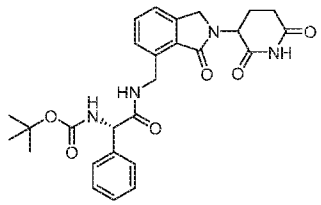
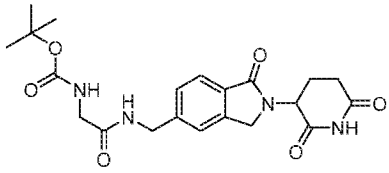
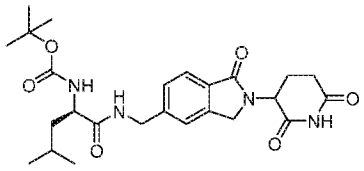
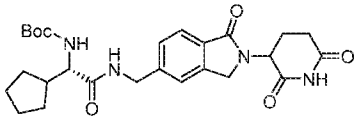
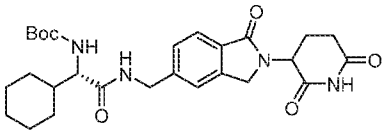
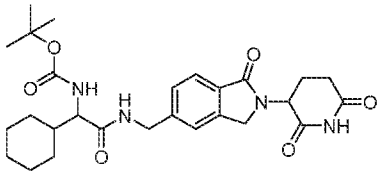
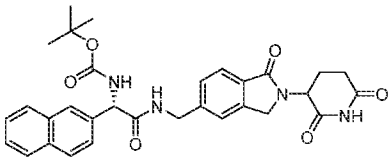
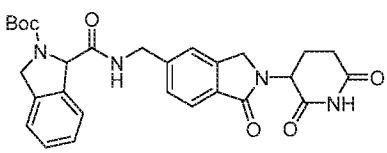
编号	结构
4-85	
5-15-2	
4-87-2	

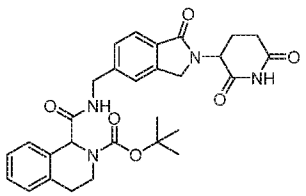
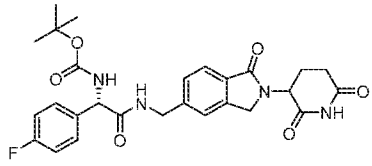
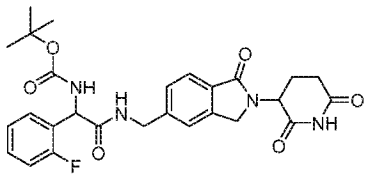
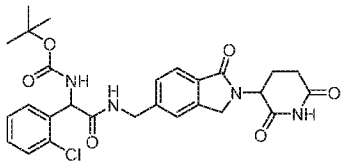
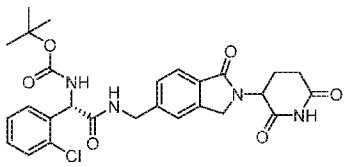
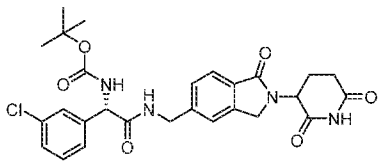
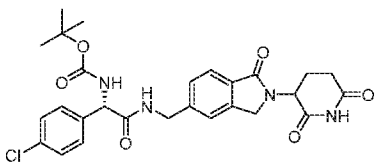
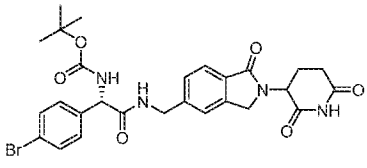
4-122-2	
4-112	
4-111	
4-121	
4-125	
4-138	
4-160	
4-87	
4-108	

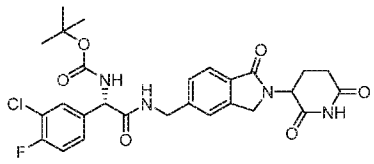
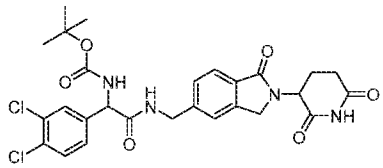
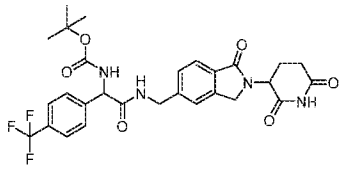
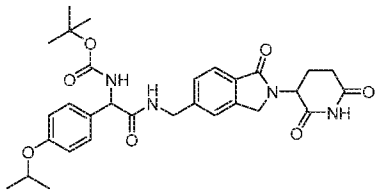
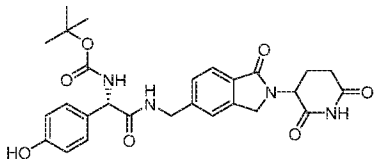
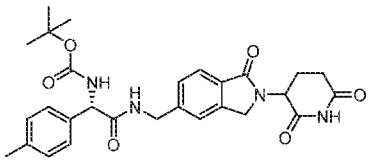
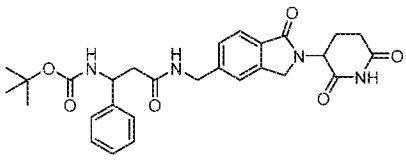
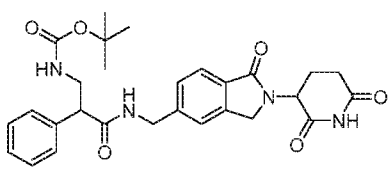
4-127	
4-159	
4-175	
4-195	
4-139	
4-184	
4-182	
4-172	

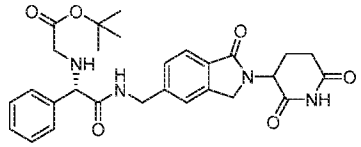
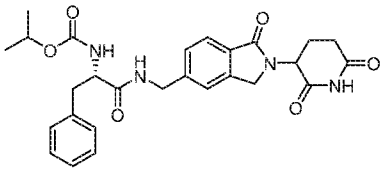
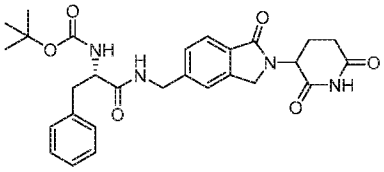
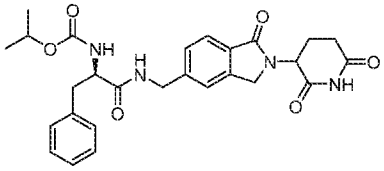
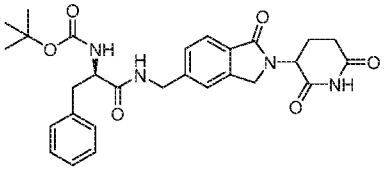
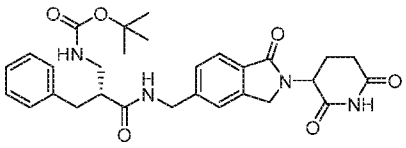
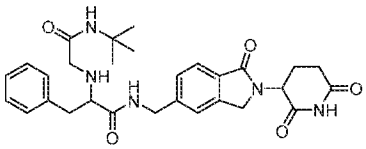
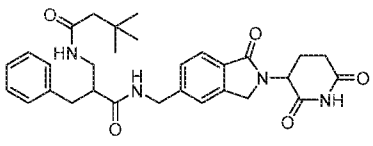
5-16	
4-126	
4-129	
4-158	
4-165	
4-176	
4-177	
4-197	

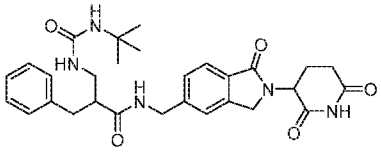
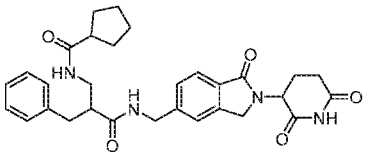
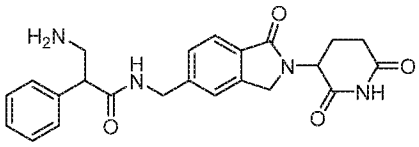
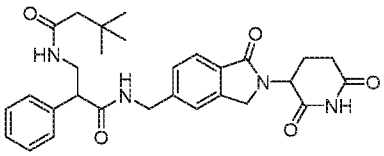
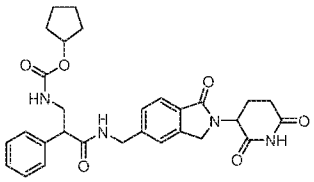
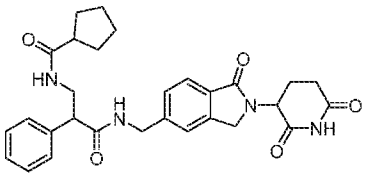
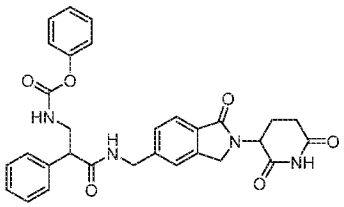
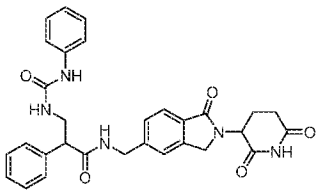
4-192	
4-199	
4-198	
4-196-2	
4-193	
4-109	
4-118	
4-153	

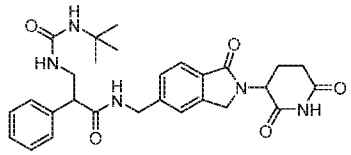
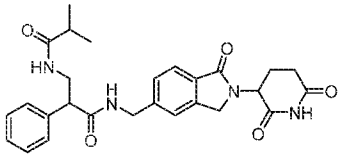
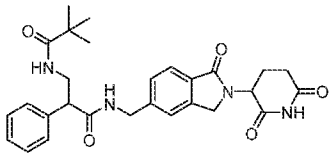
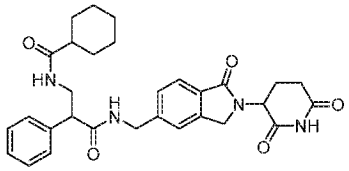
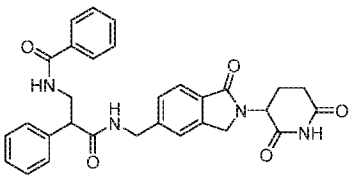
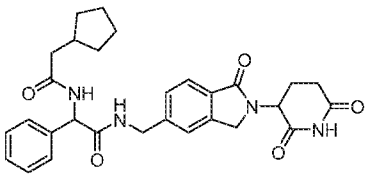
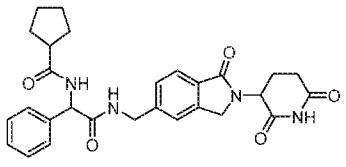
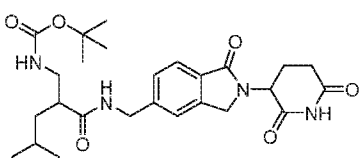
4-167	
4-117	
4-123	
5-57	
5-56	
4-124	
4-133	
4-134	

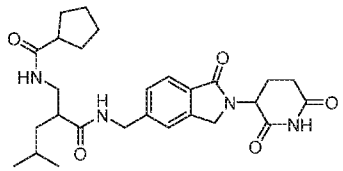
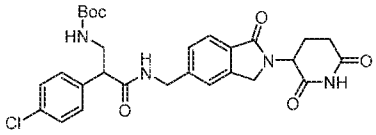
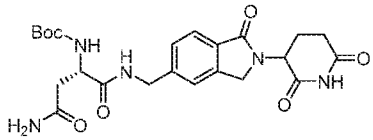
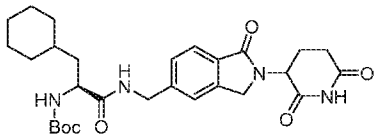
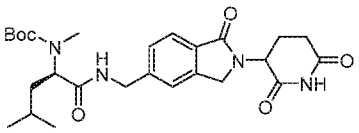
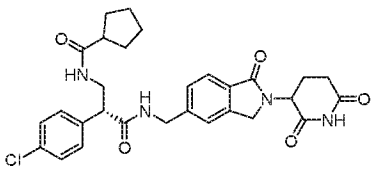
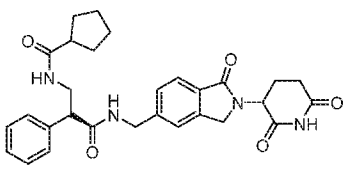
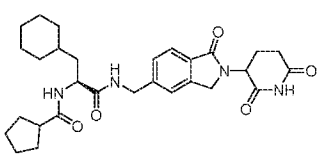
5-32	
4-136	
5-5	
4-200	
5-17	
4-140	
4-150	
5-7	

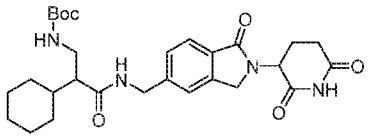
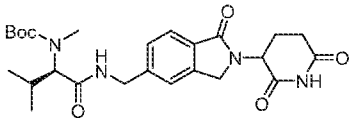
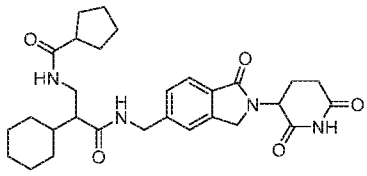
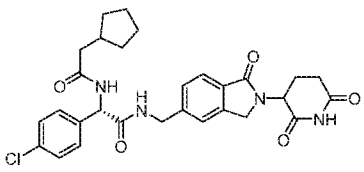
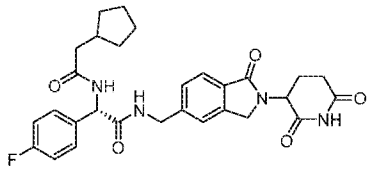
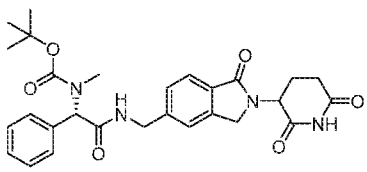
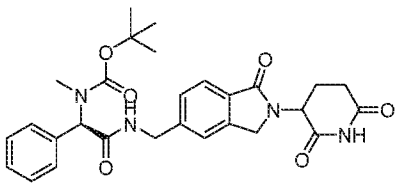
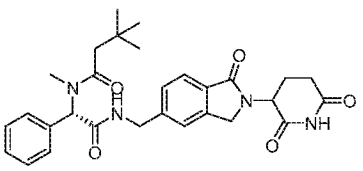
4-152	
4-151	
5-6	
5-13	
4-137	
4-166	
4-130	
4-131	

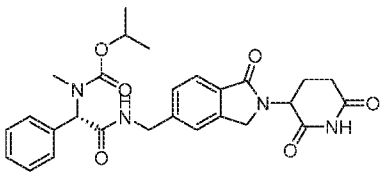
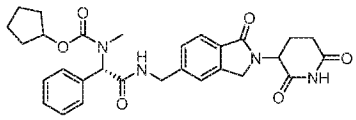
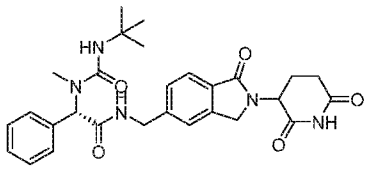
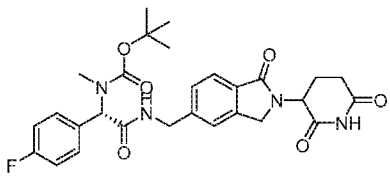
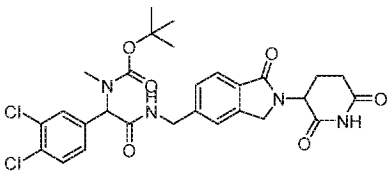
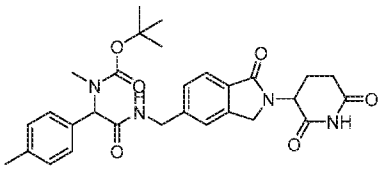
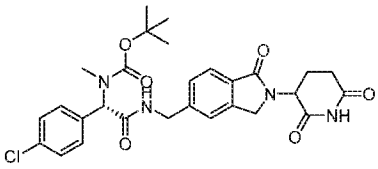
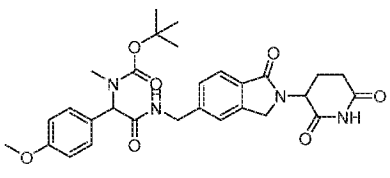
4-201	
5-39	
5-37	
5-22	
4-132	
4-171	
4-186	
4-187	

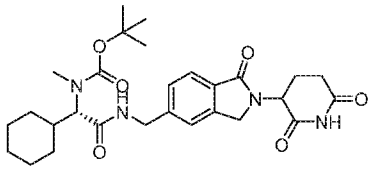
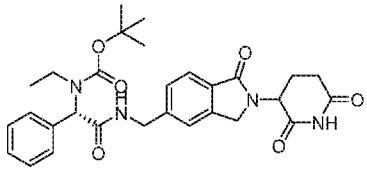
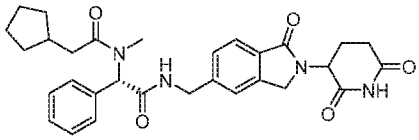
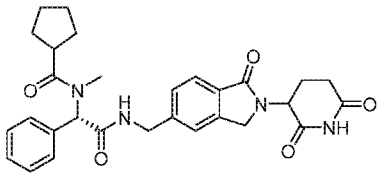
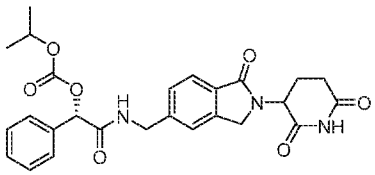
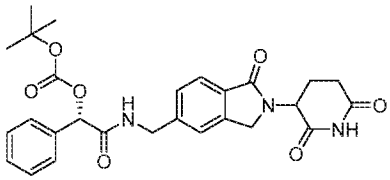
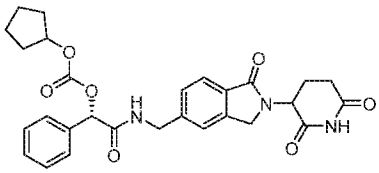
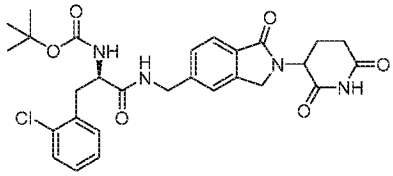
4-188	
4-189	
5-8-2	
5-2	
5-3	
5-9	
5-10	
5-11	

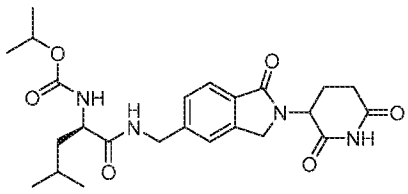
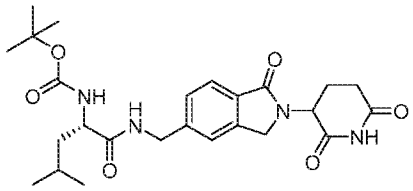
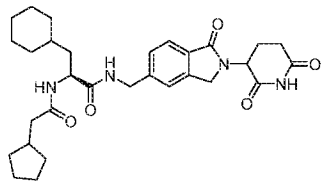
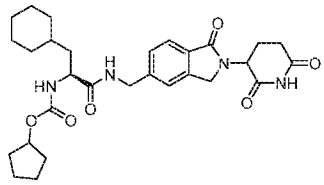
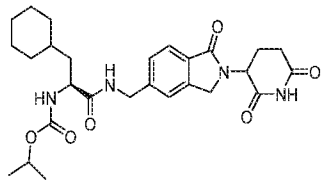
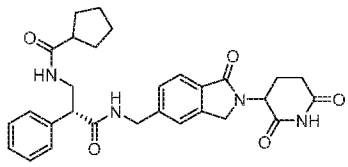
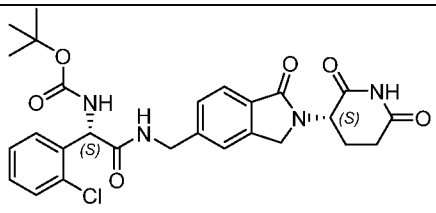
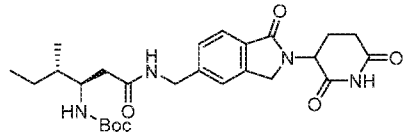
5-12	
5-24	
5-23	
5-25	
5-26	
5-29	
5-30	
5-33	

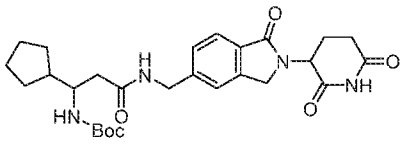
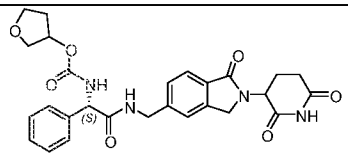
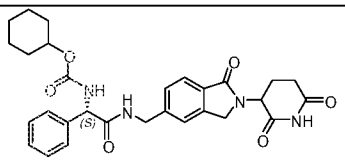
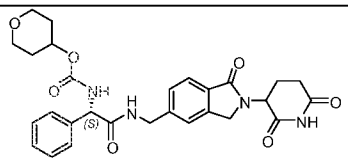
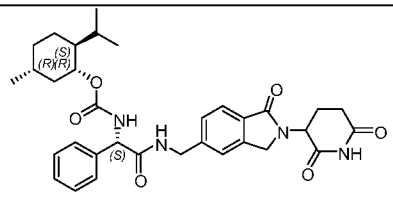
5-38	
5-41	
5-43	
5-46	
5-47	
5-52	
5-53	
5-54	

5-55	
5-58	
5-59	
5-69	
5-70	
4-135	
5-31	
5-34	

5-35	
5-36	
5-40	
5-75	
5-76	
5-77	
5-78	
5-79	

1-86	
1-89	
5-50	
5-49	
5-88	
5-82	
5-87	
5-83	

5-85	
5-84	
5-92	
5-93	
5-94	
5-95	
5-17b	
5-97	

5-99	
6-01	
6-02	
6-03	
4-175b	

在其它实施方式中，本发明还提供了本发明式 I、式 II、式 III、式 IV、或式 V 所示化合物的用途，用于：

(a) 制备治疗与 GSPT1 活性或表达量相关的疾病的药物；

(b) 制备 GSPT1 靶向抑制剂或降解剂；

(c) 体外非治疗性地抑制或降解 GSPT1；

(d) 体外非治疗性地抑制肿瘤细胞增殖；和/或

(e) 治疗与 GSPT1 活性或表达量相关的疾病。

在一些优选的方案中，所述的疾病包括肿瘤等。

术语

除特别说明之处，本文中提到的“或”具有与“和/或”相同的意义(指“或”以及“和”)。

除特别说明之处，本发明的所有化合物之中，各手性碳原子(手性中心)可以任选地为 R 构型或 S 构型，或 R 构型和 S 构型的混合物。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“烃基”指具有 1～8 个碳原子烷基、烯基、或炔基。

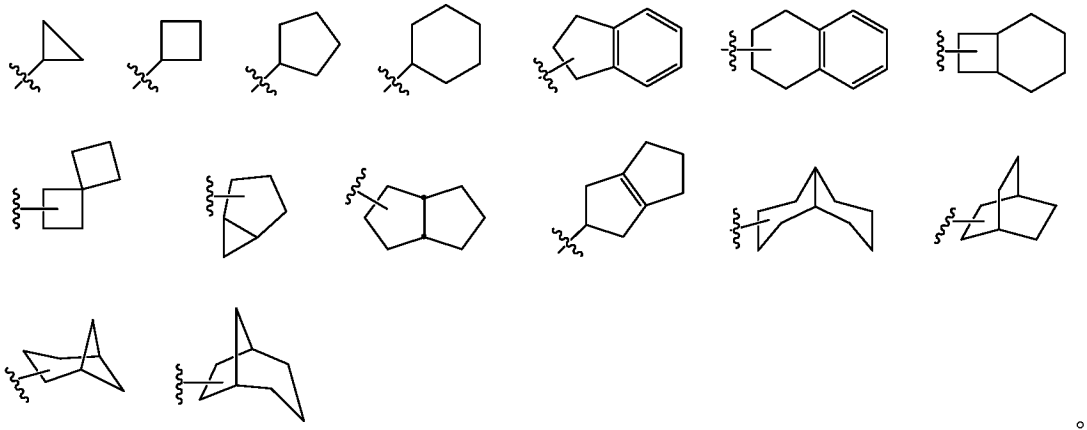
如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“烷基”指只含碳原子的直链(即，

无支链)或支链饱和烃基，或直链和支链组合的基团。当烷基前具有碳原子数限定(如 C_{1-8})时，指所述的烷基含有 1-8 个碳原子。例如，C_{1-8} 烷基指含有 1-8 个碳原子的烷基，包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、或类似基团。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“烯基”是指直链或支链，具有至少一个碳-碳双键的碳链基团。烯基可以是取代的或未取代的。当烯基前具有碳原子数限定(如 C_{2-8})时，指所述的烯基含有 2-8 个碳原子。例如，C_{2-8} 烯基指含有 2-8 个碳原子烯基，包括乙烯基、丙烯基、1,2-丁烯基、2,3-丁烯基、丁二烯基、或类似基团。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“炔基”是指具有至少一个碳-碳三键的脂肪族碳氢基团。所述的炔基可以是直链或支链的，或其组合。当炔基前具有碳原子数限定(如 C_{2-8} 炔基)时，指所述的炔基含有 2-8 个碳原子。例如，术语“C_{2-8} 炔基”指具有 2-8 个碳原子的直链或支链炔基，包括乙炔基、丙炔基、异丙炔基、丁炔基、异丁炔基、仲丁炔基、叔丁炔基、或类似基团。

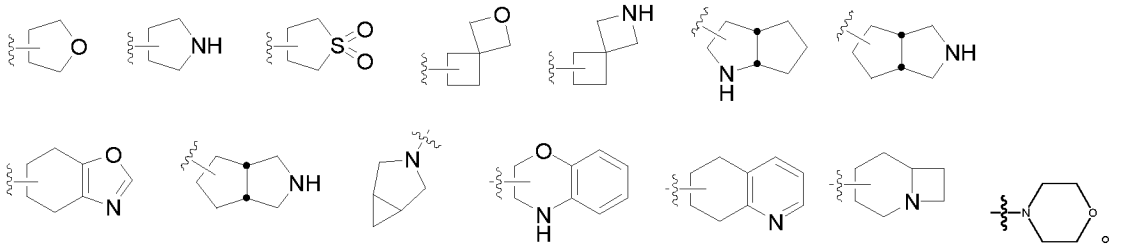
如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“环烷基”指具有饱和的或部分饱和的单元环，二环或多环(稠环、桥环或螺环)环系基团。当某个环烷基前具有碳原子数限定(如 C_{3-10})时，指所述的环烷基含有 3-10 个碳原子。在一些优选实施例中，术语“C_{3-10} 环烷基”指具有 3-10 个碳原子的饱和或部分饱和的单环或二环烷基，包括环丙基、环丁基、环戊基、环庚基、或类似基团。“螺环烷基”指单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的二环或多环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。“稠环烷基”指系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳二环或多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。“桥环烷基”指任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。所述环烷基所含原子全部为碳原子。如下是环烷基的一些例子，本发明并不仅局限下述的环烷基：



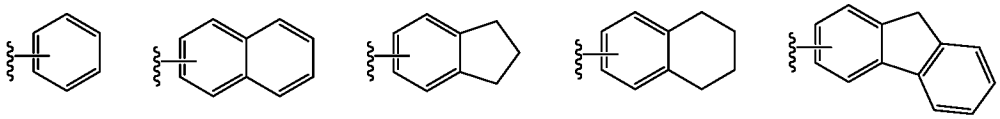
。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其中一个或多个(如 1、2、或 3 个)环原子选自氮、氧或硫，其余环原子为碳。单环杂环基的非限制性实施例包含吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基。多环杂环基指包括螺环、稠环和桥环的杂环基。“螺环杂环基”指系统中的每个环与体系中的其他环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子选自氮、氧或硫，其余环原子为碳。“稠环杂环基”指系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，而且其中一个或多个环原子选自氮、氧或硫，其余环原子为碳。“桥环杂环基”指任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，而且其中一个或多个环原子选自氮、氧或硫，其余环原子为碳。如果杂环基里同时有饱和环和芳环存在(比如说饱和环和芳环稠合在一起)，连接到母体的点一定是在饱和的环上。注：当连接到母体的点在芳环上

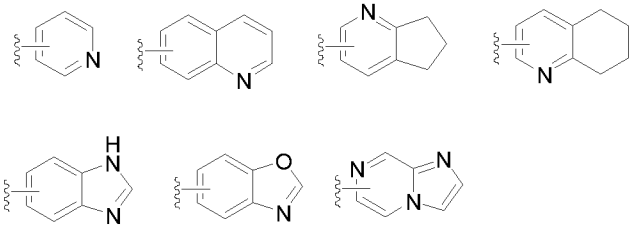
时，称为杂芳基，不称为杂环基。如下是杂环基的一些例子，本发明并不仅局限下述的杂环基：



如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“芳基”指具有共轭的π电子体系的全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，例如苯基和萘基。所述芳基环可以稠合于其它环状基团(包括饱和和不饱和环)，但不能含有杂原子如氮，氧，或硫，同时连接母体的点必须在具有共轭的π电子体系的环上的碳原子上。芳基可以是取代的或未取代的。如下是芳基的一些例子，本发明并不仅局限下述的芳基：



如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“杂芳基”指包含一个到多个杂原子的杂芳族基团。这里所指的杂原子包括氧、硫和氮。例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡唑基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环。杂芳基可以是任选取代的或未取代的。如下是杂芳基的一些例子，本发明并不仅局限下述的杂芳基：



如本文所用，术语“连接成环”指两个取代基通过化学键连接成环结构，该环结构可以环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。例如，式 I 化合物中，R_7 取代基和 R_8 取代基连接成环结构时，该环结构可以为非取代的或被 1-3 个取代基取代的 3-20 元的环，可以为饱和、不饱和或芳香性的环，可以是单环或稠环，除 R_7 取代基和 R_8 取代基共同连接的 N 原子外，还可以包含一个或多个(如 1、2、或 3 个)选自氮、氧或硫的杂原子；R_2 取代基和 R_3 取代基连接成环结构时，该环结构可以为非取代的或被 1-3 个取代基取代的 3-20 元的环，可以为饱和、不饱和或芳香性的环，可以是单环或稠环；R_3 取代基和 R_4 取代基连接成环结构时，该环结构可以为非取代的或被 1-3 个取代基取代的 3-20 元的环，可以为饱和、不饱和的碳环或杂环。

如本文所用，术语“烷氧基”或“烷基氧基”指通过氧原子相连的烷基(例如，-O-烷基)，其中烷基如上所述。特定的烷氧基的例子例如(但并不限于)甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、或类似基团。烷氧基可以被 1 个或多个取代基取代，所述的取代基例如卤素、氨基、氰基，或羟基。烷氧基可以为直链或支链的。当烷氧基前具有碳原子数限定(如 C_{1-8})时，指所述的环烷基含有 1-8 个碳原子。

如本文所用，术语“烷基羰基”指直链或支链的烷基-羰基片段(烷基-C(O)-)。烷基可具有 1-8 个碳原子。当烷基羰基前具有碳原子数限定(如 C_{1-8})时，指所述的烷基羰基的烷基部分含有 1-8 个碳原子，例如，C_{1-8} 烷基羰基指具有 C_{1-8} 烷基-C(O)-结构的基团，例如甲基羰基、乙基羰基、叔丁基羰基，或类似基团。

如本文所用，术语“烷氧基羰基”指直链或支链的烷基-氧羰基片段(烷氧基-C=O)。烷

氧基可具有 1-8 个碳原子。当烷氧基羰基前具有碳原子数限定(如 C_{1-8})时，指所述的烷氧基羰基的烷基部分含有 1-8 个碳原子，例如，C_{1-8} 烷氧基羰基指具有 C_{1-8} 烷氧基-C=O-结构的基团，例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔丁氧基羰基，或类似基团。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“卤素”指 F、Cl、Br 和 I。

如本文所用，术语“任意的”或“任选的”(例如，“被任意取代的”)指所述的部分为取代的或未取代的，且该取代仅发生与化学上可实现的位置。例如，H、共价键或-C(=O)-基团不可以被取代基取代。为了方便以及符合常规理解，术语“任意取代”或“任选取代”只适用于能够被取代基所取代的位点，而不包括那些化学上不能实现的取代。

如本文所用，术语“取代”(在有或无“任意地”修饰时)指特定的基团上的一个或多个氢原子被特定的取代基所取代。特定的取代基为在前文中相应描述的取代基，或各实施例中所出现的取代基。除非特别说明，某个任意取代的基团可以在该基团的任何可取代的位点上具有一个选自特定组的取代基，所述的取代基在各个位置上可以是相同或不同的。环状取代基，例如杂环基，可以与另一个环相连，例如环烷基，从而形成螺二环系，即两个环具有一个共用碳原子。本领域技术人员应理解，本发明所预期的取代基的组合是那些稳定的或化学上可实现的组合。所述取代基例如(但并不限于)：C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 12-元杂环基、芳基、杂芳基、卤素、羟基、羧基(-COOH)、C_{1-8} 醛基、C_{2-10} 酰基、C_{2-10} 酯基、氨基、CN。

本领域技术人员应当理解，在本发明的通式化合物中，各基团选择的前提条件是所选的各基团组合可形成稳定的化学结构。

如本文所用，除非特别说明，术语“药学上可接受的盐”指适合与对象(例如，人)的组织接触，而不会产生不适度的副作用的盐。在一些实施例中，本发明的某一化合物的药学上可接受的盐包括具有酸性基团的本发明的化合物的盐(例如，钾盐，钠盐，镁盐，钙盐)或具有碱性基团的本发明的化合物的盐(例如，硫酸盐，盐酸盐，磷酸盐，硝酸盐，碳酸盐)。

药学上可接受的盐、溶剂合物、立体异构体

如本文所用，术语“药学上可接受的盐”指本发明化合物与药学上可接受的无机酸和有机酸所形成的盐，其中，优选的无机酸包括(但并不限于)：盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸；优选的有机酸包括(但并不限于)：甲酸、乙酸、丙酸、丁二酸、萘二磺酸(1,5)、亚细亚酸、草酸、酒石酸、乳酸、水杨酸、苯甲酸、戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、庚二酸、己二酸、马来酸、苹果酸、氨基磺酸、苯丙酸、葡糖酸、抗坏血酸、烟酸、异烟酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸，以及氨基酸。

如本文所用，术语“药学上可接受的溶剂合物”指本发明化合物与药学上可接受的溶剂形成溶剂合物，其中，所述药学上可接受的溶剂包括(但并不限于)：水、乙醇、甲醇、异丙醇、四氢呋喃、二氯甲烷。

如本文所用，术语“药学上可接受的立体异构体”指本发明化合物所涉及手性碳原子可以为 R 构型，也可以为 S 构型，或其组合。

药物组合物和施用方法

由于本发明化合物具有优异的抑制或降解 GSPT1 的活性，因此本发明化合物及其各种晶型，药学上可接受的无机或有机盐，水合物或溶剂合物，以及含有本发明化合物为主要活性成分的药物组合物可用于治疗、预防以及缓解与 GSPT1 活性或表达量相关的疾病。

根据现有技术，本发明化合物可用于治疗以下疾病(但并不限于)：各种癌症，列如肺癌、膀胱癌、乳腺癌、胃癌、肝癌、唾液腺肉瘤、卵巢癌、前列腺癌、宫颈癌、上皮细胞癌、多发性骨髓瘤、胰腺癌、淋巴瘤、慢性髓性白血病、淋巴细胞性白血病、皮肤 T 细胞淋巴瘤等。

本发明的药物组合物包含安全有效量范围内的本发明化合物或其药理上可接受的盐及药理上可以接受的赋形剂或载体。其中“安全有效量”指的是：化合物的量足以明显改善病情，

而不至于产生严重的副作用。通常，药物组合物含有 1-2000 mg 本发明化合物/剂，更佳地，含有 5-200 mg 本发明化合物/剂。较佳地，所述的“一剂”为一个胶囊或药片。

“药学上可以接受的载体”指的是：一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质，它们适合于人使用，而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能和本发明的化合物以及它们之间相互掺和，而不明显降低化合物的药效。药学上可以接受的载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

本发明化合物或药物组合物的施用方式没有特别限制，代表性的施用方式包括(但并不限于)：口服、瘤内、直肠、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)、和局部给药。

用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中，活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合，如柠檬酸钠或磷酸二钙，或与下述成分混合：(a) 填料或增容剂，例如，淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸；(b) 粘合剂，例如，羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；(c) 保湿剂，例如，甘油；(d) 崩解剂，例如，琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠；(e) 缓溶剂，例如石蜡；(f) 吸收加速剂，例如，季胺化合物；(g) 润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(h) 吸附剂，例如，高岭土；和(i) 润滑剂，例如，滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠，或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中，剂型也可包含缓冲剂。

固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备，如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂，并且，这种组合物中活性化合物或化合物的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚合物质和蜡类物质。必要时，活性化合物也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形式。

用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酊剂。除了活性化合物外，液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂，如水或其它溶剂，增溶剂和乳化剂，例知，乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油，特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。

除了这些惰性稀释剂外，组合物也可包含助剂，如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

除了活性化合物外，悬浮液可包含悬浮剂，例如，乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液，和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

用于局部给药的本发明化合物的剂型包括软膏剂、散剂、贴剂、喷射剂和吸入剂。活性成分在无菌条件下与生理上可接受的载体及任何防腐剂、缓冲剂，或必要时可能需要的推进剂一起混合。

本发明化合物可以单独给药，或者与其他药学上可接受的化合物联合给药。

使用药物组合物时，是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物(如人)，其中施用时剂量为药学上认为的有效给药剂量，对于 60 kg 体重的人而言，日给药剂量通常为 1～2000 mg，优选 5～500 mg。当然，具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素，这些都是熟练医师技能范围之内的。

本发明的主要优点包括：

1. 提供了一种如式 I 所示的化合物。

2. 提供了一种结构新颖的 GSPT1 抑制剂及其制备和应用，在极低浓度下即可降解或抑制 GSPT1。

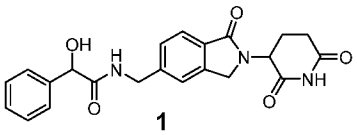
3. 提供了一类治疗与 GSPT1 活性相关疾病的药物组合物。

为使本发明实施例的目的、技术方案和优点更加清楚，下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数是重量百分比和重量份数。以下实施例中所用的实验材料和试剂如无特别说明均可从市售渠道获得。

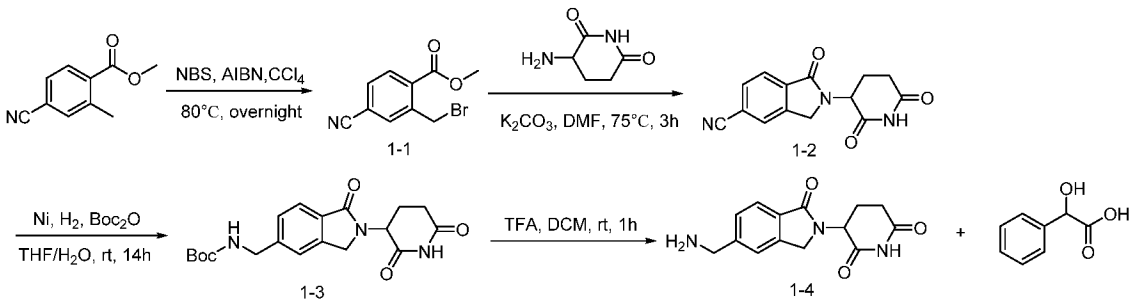
除非另有指明，本文所用的技术和科学术语具有与本申请所属技术领域的普通技术人员通常理解的相同含义，需要注意的是，本文所用的术语仅为了描述具体实施方式，而非意图限制本申请的示例性实施方式。

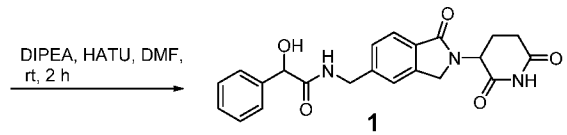
实施例 1（4-85）

***N*-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）-2-羟基-2-苯乙酰胺**



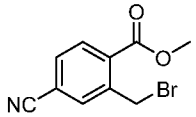
1





1

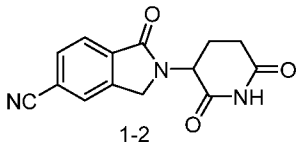
第一步 2-（溴甲基）-4-氰基苯甲酸甲酯（1-1）的制备



1-1

氮气保护下，将 4-氰基-2-甲基苯甲酸甲酯(3.0 g，17.1 mmol)、*N*-溴代丁二酰亚胺(4.3 g，24.0 mmol)和偶氮二异丁腈（0.6g，3.4 mmol）溶于四氯化碳(40 ml)中，80 °C 搅拌反应过夜。反应液减压浓缩。残余物用硅胶柱层析分离石油醚洗脱得到中间体 1-1（3.0 g，收率 70.0%），白色固体。

第二步 2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-腈（1-2）的制备

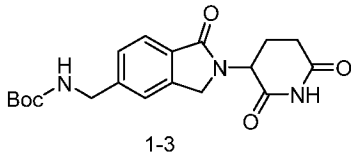


1-2

氮气保护下，将 2-（溴甲基）-4-氰基苯甲酸甲酯(3.0 g，11.8 mmol)、3-氨基哌啶-2,6-

二酮盐酸盐（1.7 g，11.8 mmol）和无水碳酸钾(4.1 g，35.4 mmol) 溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(20ml)中，75 °C 搅拌反应 3 小时。反应液减压浓缩。残余物加水（50 ml）室温搅拌 0.5 h，过滤干燥得 1-2（2.5 g，收率 78.1%），灰白色固体。

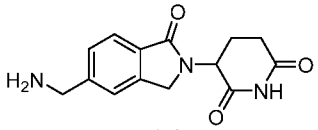
第三步（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）氨基甲酸叔丁酯（1-3）的制备



1-3

氢气条件下，将 2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-腈(2.5 g，9.3 mmol)、雷尼镍（4 mL）和二碳酸二叔丁酯(3.9 g，17.9 mmol)溶于四氢呋喃（40 mL）中，室温搅拌反应 14 h。硅藻土过滤，反应液减压浓缩，残余物用硅胶柱层析分离(MeOH/DCM=1/50 洗脱)得到中间体 1-3（1.8 g，收率 51.4%），白色固体。

第四步 3-（5-（氨基甲基）-1-氧代异吲哚啉-2-基）哌啶-2,6-二酮（1-4）的制备

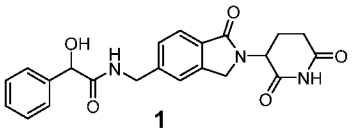


1-4

将（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）氨基甲酸叔丁酯（1.8 g，4.8mmol）溶于二氯甲烷（10 mL）中，加入三氟乙酸（5 mL），室温搅拌 1 h。反应液减压浓缩，残余物用硅胶柱层析分离(MeOH/DCM=1/8 洗脱)得到中间体 1-4（1.3 g，收率 100%），白色固体。

第五步 *N*-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）-2-羟基-2-苯乙酰胺

（**1**）的制备

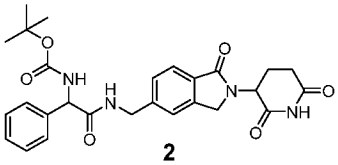


1

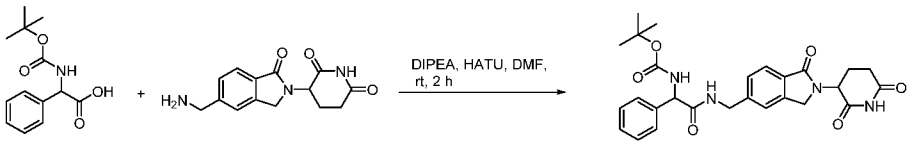
将中间体 1-4(38.0 mg，0.14 mmol)，2-羟基-2-苯乙酸（21.0 mg，0.14 mmol），*N*,*N*-二异丙基乙胺（90.3 mg,0.70 mmol）和 2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-四甲基脲六氟磷酸盐（69.2 mg,0.18 mmol）溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(10 mL)中，室温反应 2 小时。向反应体系中加水（20 mL），用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，有机相合并，用饱和氯化钠溶液（30 mL×3）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，残余物用硅胶柱层析纯化(甲醇/二氯甲烷=1/40 洗脱)得到化合物 **1**（42 mg，收率 73.7%），白色固体。MS(m/z)：408.1[M+H]$^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ11.00 (s, 1H), 8.70 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 4H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 6.26 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.45 - 4.26 (m, 4H), 2.91 (dd, J = 21.7, 9.0 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.47 - 2.34 (m, 1H), 2.11 - 1.96 (m, 1H).

实施例 2（4-127）

（2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代-1-苯乙基）氨基甲酸叔丁酯



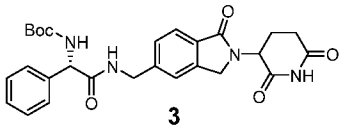
2



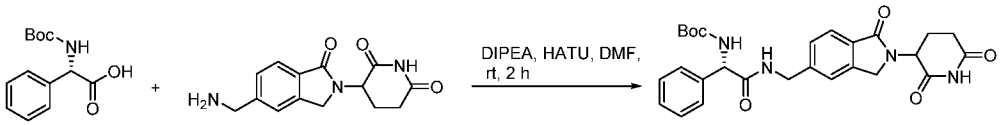
化合物 **2** 按照实施例 **1** 第五步方法制备。MS(m/z)：406.9[M-100]$^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.98 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.32 (ddd, J = 19.1, 13.4, 5.6 Hz, 6H), 5.27-5.01 (m, 2H), 4.42-4.20 (m, 4H), 2.99-2.86 (m, 1H), 2.61 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.47-2.33 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

实施例 3（4-87）

（（1*S*）-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代-1-苯乙基）氨基甲酸叔丁酯



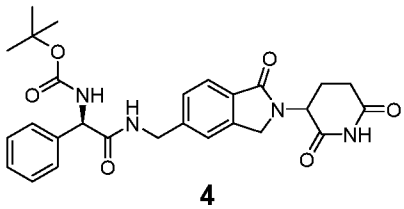
3



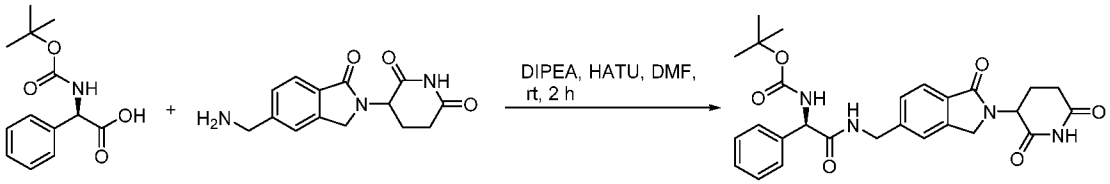
化合物 **3** 按照实施例 **1** 第五步方法制备。MS(m/z)：406.9[M-100]$^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.99 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.38 - 7.25 (m, 6H), 5.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.2, 4.9 Hz, 1H), 4.46 - 4.30 (m, 3H), 4.22 (dd, J = 17.3, 2.8 Hz, 1H), 2.98 - 2.84 (m, 1H), 2.59 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 13.2, 4.1 Hz, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).

实施例 4（4-108）

（（1*R*）-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代-1-苯乙基）氨基甲酸叔丁酯



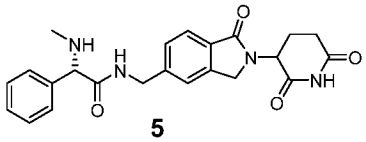
4



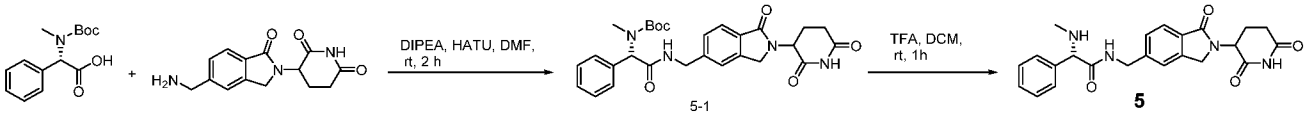
化合物 **4** 按照实施例 **1** 第五步方法制备。MS(m/z)：406.9[M-100]$^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.34-7.31 (m, 3H), 7.29 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.34 (s, 1H), 4.24 (dd, J = 17.2, 2.6 Hz, 1H), 2.99 – 2.85 (m, 1H), 2.61 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 13.2, 4.2 Hz, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

实施例 5（4-122-2）

（2*S*）-*N*-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）-2-（甲氨基）-2-苯乙酰胺



5



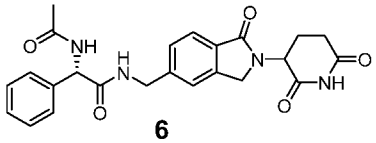
5-1 5

中间体 5-1 按照实施例 1 第五步方法制备；

化合物 **5** 按照实施例 **1** 第四步方法制备。MS(m/z)：420.9 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.98 (s, 1H), 8.70 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.30 (dd, J = 16.0, 5.3 Hz, 3H), 5.10 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.37-4.21 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 2.91 (dd, J = 21.6, 9.0 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 20.9 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 13.1, 3.9 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.05-1.97 (m, 1H).

实施例 6（4-112）

（2*S*）-2-乙酰氨基-*N*-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）-2-苯乙酰胺



6

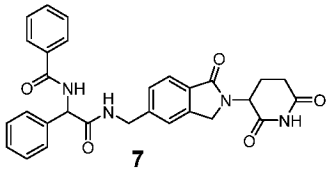


6

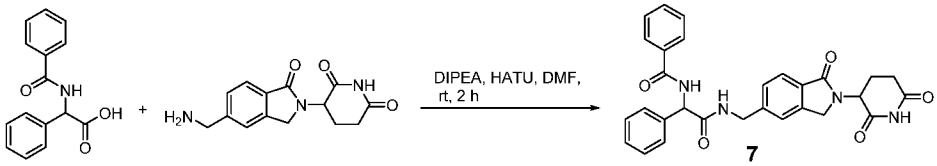
化合物 **6** 按照实施例 **1** 第五步方法制备。MS(m/z)：449.1$[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.98 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 5.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.43-4.17 (m, 4H), 2.91 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.70-2.59 (m, 1H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.92 (s, 3H).

实施例 7（4-111）

***N*-（2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代-1-苯乙基）苯甲酰胺**



7

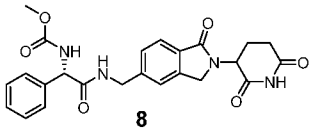


7

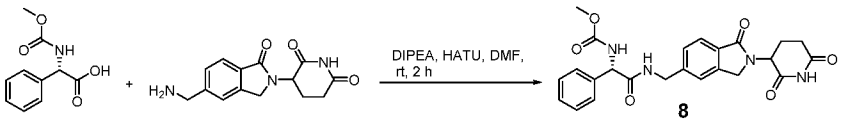
化合物 **7** 按照实施例 **1** 第五步方法制备。MS(m/z)：510.8$[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 8.87 (dd, J = 10.0, 6.9 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 7.48 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.42-7.31 (m, 5H), 5.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.54-4.19 (m, 4H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.61 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 13.0, 4.3 Hz, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H).

实施例 8（4-121）

（（1*S*）-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代-1-苯乙基）氨基甲酸甲酯



8

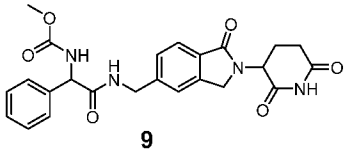


8

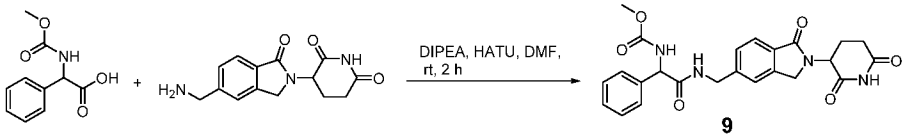
化合物 **8** 按照实施例 **1** 第五步方法制备。MS(m/z)：464.8[M+H]$^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.98 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.40-7.26 (m, 6H), 5.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.36-4.21 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.66 (d, J = 21.5 Hz, 1H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H).

实施例 9（4-125）

（2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）氨基）-2-氧代-1-苯乙基）氨基甲酸甲酯



9

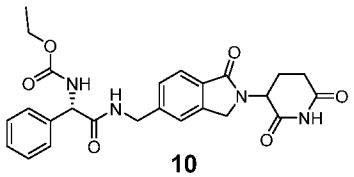


9

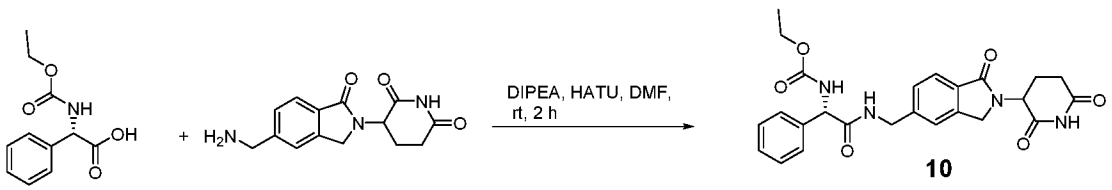
化合物 **9** 按照实施例 **1** 第五步方法制备。MS(m/z)：464.8 [M+H]$^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.98 (s, 1H), 8.86 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 -7.54 (m, 1H), 7.44 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.41-7.25 (m, 5H), 5.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.45-4.19 (m, 4H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.61 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 13.2, 4.3 Hz, 1H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.92 (s, 3H).

实施例 10（4-138）

（（1*S*）-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代-1-苯乙基）氨基甲酸乙酯



10

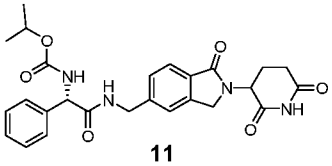


10

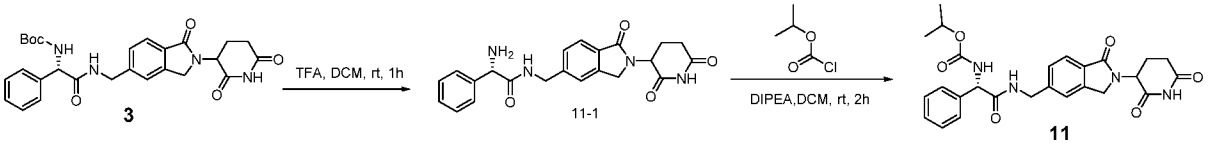
化合物 **10** 按照实施例 **1** 第五步方法制备。MS(m/z)：479.2 [M+H]$^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.98 (s, 1H), 8.79 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.41 - 7.25 (m, 5H), 5.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 51.6, 17.6 Hz, 4H), 4.02 (dd, J = 12.9, 6.0 Hz, 2H), 2.98 - 2.84 (m, 1H), 2.61 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.47 - 2.32 (m, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 1H), 1.18 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

实施例 11（4-160）

（（1*S*）-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代-1-苯乙基）氨基甲酸异丙酯



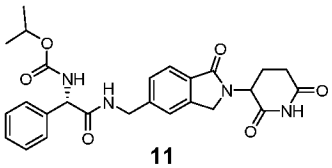
11



3 **11-1** **11**

第一步中间体 11-1 按照实施例 **1** 第四步方法制备；

第二步（（1*S*）-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代-1-苯乙基）氨基甲酸异丙酯（**11**）的制备

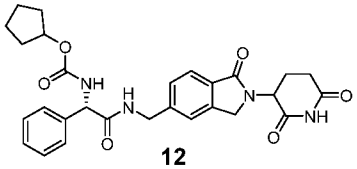


11

将（2*S*）-2-氨基-*N*-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）-2-苯乙酰胺（100.0mg，0.25 mmol）和 *N*,*N*-二异丙基乙胺（162.0 mg，1.3 mmol）溶于二氯甲烷（5 mL）中，加入氯甲酸异丙酯（31.0 mg，0.25 mmol），室温搅拌 2 h。反应液减压浓缩，残余物用硅胶柱层析分离(MeOH/DCM=1/40 洗脱)得到化合物 **11**（77.0mg，收率 62.6%），白色固体。MS(m/z)：493.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.98 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.39 - 7.26 (m, 5H), 5.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.83 - 4.71 (m, 1H), 4.46 - 4.20 (m, 4H), 2.98 - 2.83 (m, 1H), 2.61 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 13.2, 4.3 Hz, 1H), 2.11 - 1.92 (m, 1H), 1.27 - 1.11 (m, 6H).

实施例 12（4-159）

（（1*S*）-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代-1-苯乙基）氨基甲酸环戊酯



12



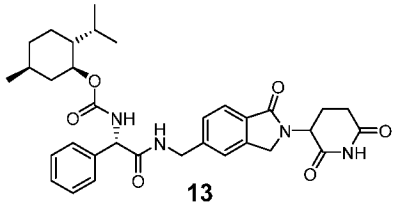
11-1 **12**

化合物 **12** 按照实施例 **11** 第二步方法制备。MS(m/z)：519.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.98 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.60 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.38 -7.26 (m, 5H), 5.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.2, 4.9 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.42 - 4.20 (m, 4H), 2.99 - 2.85 (m, 1H), 2.61 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.79 (s, 2H), 1.68 - 1.50 (m, 6H).

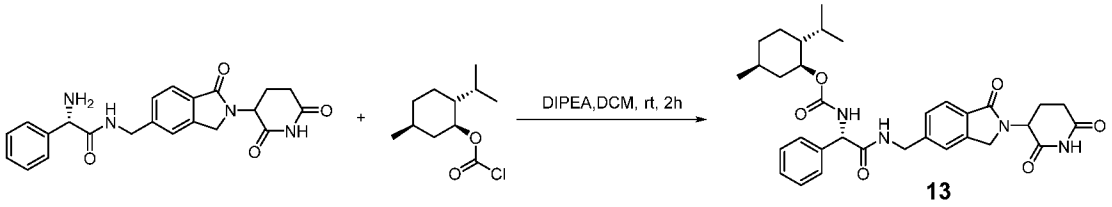
实施例 13（4-175）

（（1*S*）-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代-1-

苯乙基）氨基甲酸-(+)-薄荷醇酯



13

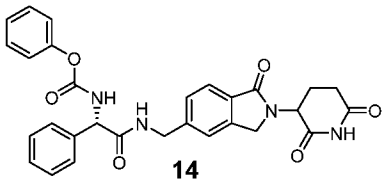


13

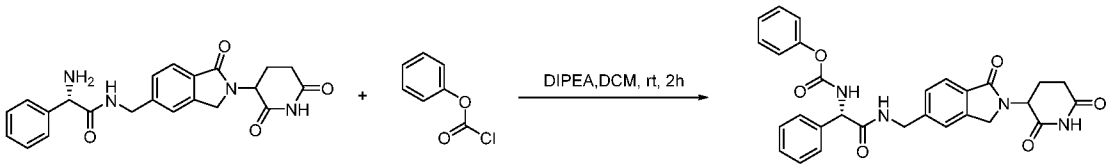
化合物 **13** 按照实施例 **11** 第二步方法制备。MS(m/z)：589.0 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.99 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.52 - 7.20 (m, 7H), 5.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.41 - 4.17 (m, 4H), 3.02 - 2.85 (m, 1H), 2.63 (t, J = 18.5 Hz, 1H), 2.40 (ddd, J = 26.5, 13.3, 4.4 Hz, 1H), 2.07 - 1.91 (m, 2H), 1.85 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.63 (s, 2H), 1.50 - 1.23 (m, 2H), 1.08 - 0.91 (m, 2H), 0.85 (dd, J = 10.3, 6.4 Hz, 7H), 0.74 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

实施例 **14**（**4-195**）

（（**1*S***）**-2-**（（**2-**（**2,6-**二氧代哌啶**-3-**基）**-1-**氧代异吲哚啉**-5-**基）甲基）氨基）**-2-**氧代**-1-**苯乙基）氨基甲酸苯酯



14

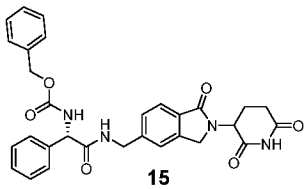


14

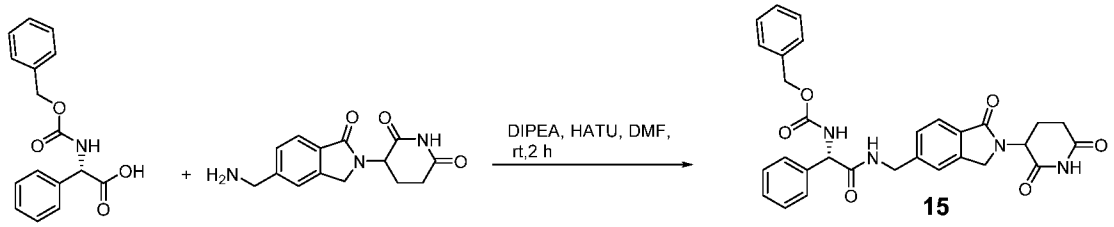
化合物 **14** 按照实施例 **11** 第二步方法制备。MS(m/z)：527.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.96 (s, 1H), 9.00 - 8.76 (m, 1H), 8.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.58 (m, 1H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.43 - 7.28 (m, 7H), 7.20 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 13.0, 4.0 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.50 - 4.17 (m, 4H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 2.60 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.45 -2.31 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 1H).

实施例 **15**（**4-139**）

（（**1*S***）**-2-**（（**2-**（**2,6-**二氧代哌啶**-3-**基）**-1-**氧代异吲哚啉**-5-**基）甲基）氨基）**-2-**氧代**-1-**苯乙基）氨基甲酸苄酯



15

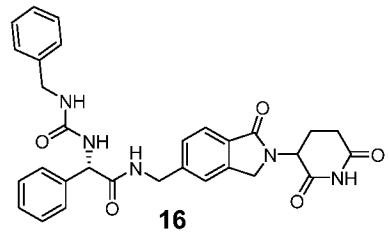


15

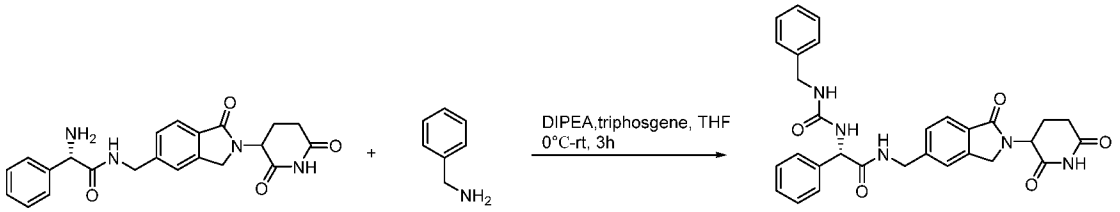
化合物 **15** 按照实施例 **1** 第五步方法制备。MS(m/z)：541.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.98 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.42 - 7.21 (m, 10H), 5.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.15 - 5.09 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.45 - 4.18 (m, 4H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.64 (t, J = 19.1 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 20.2, 11.5 Hz, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H).

实施例 16（4-184）

（2*S*）-2-（3-苄基脲基）-*N*-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）-2-苯乙酰胺



16

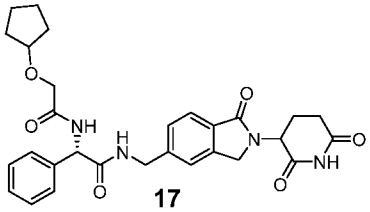


16

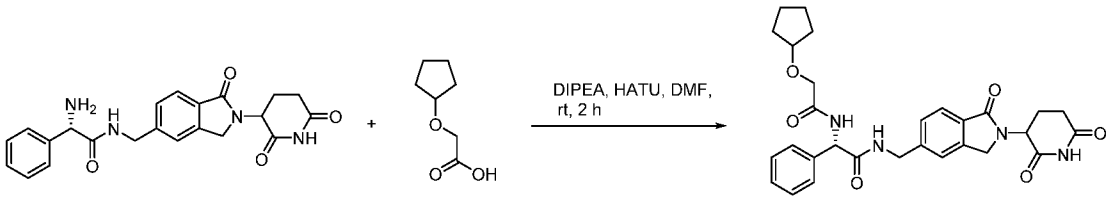
将中间体 11-1(204.0 mg，0.5 mmol)， *N*,*N*-二异丙基乙胺（342.0 mg，2.7 mmol）溶于四氢呋喃(10 mL)中，冰浴下搅拌 10 分钟，加入三光气（75.0 mg，0.3 mmol）继续反应 10 分钟，加入苯甲胺（74.0 mg，0.5 mmol），冰浴下反应 30 分钟，移入室温反应 1 个小时。反应结束，向反应体系中加水（20 mL），用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，有机相合并，用饱和氯化钠溶液（30 mL×3）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，残余物用硅胶柱层析纯化(甲醇/二氯甲烷=1/40 洗脱)得到化合物 **16**（65.0 mg，收率 24.1%），白色固体。MS(m/z)：539.8 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.99 (s, 1H), 8.99 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.09 (m, 12H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.42 - 4.17 (m, 6H), 2.91 (dd, J = 21.8, 8.8 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 1H), 2.01 (s, 1H).

实施例 17（4-182）

（2*S*）-2-（2-（环戊氧基）乙酰胺）-*N*-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）-2-苯乙酰胺



17

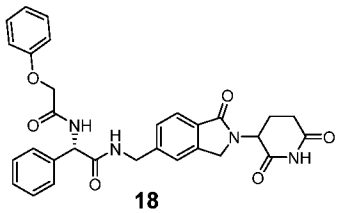


17

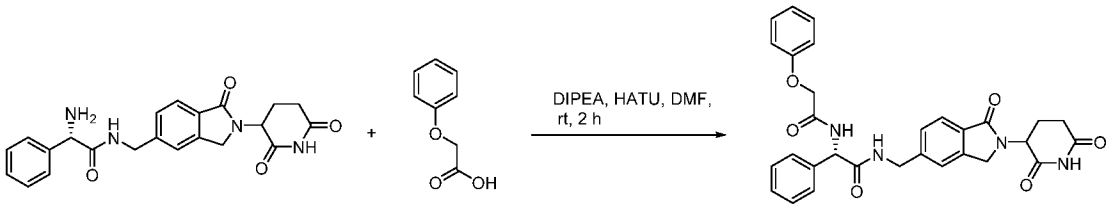
化合物 **17** 按照实施例 **1** 第五步方法制备。MS(m/z)：533.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.99 (s, 1H), 8.98 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 - 7.20 (m, 7H), 5.52 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.54 - 4.13 (m, 4H), 3.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 2.99 - 2.85 (m, 1H), 2.61 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 13.1, 4.4 Hz, 1H), 2.00 (dd, J = 8.9, 3.7 Hz, 1H), 1.68 - 1.62 (m, 4H), 1.51 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 1.31 - 1.22 (m, 2H).

实施例 18（4-172）

（2*S*）-*N*-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）-2-（2-苯氧基乙酰胺）-2-苯乙酰胺



18

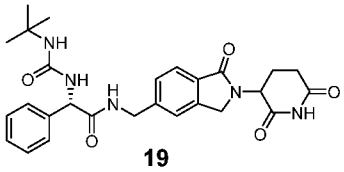


18

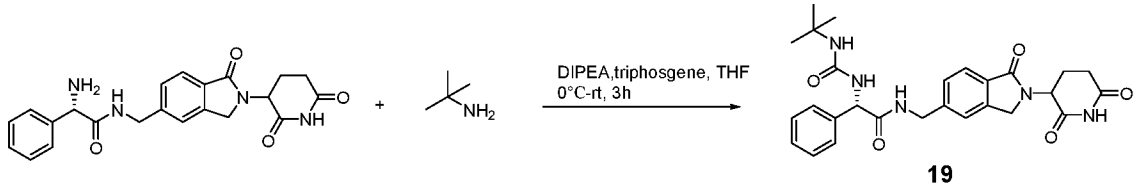
化合物 **18** 按照实施例 **1** 第五步方法制备。MS(m/z)：540.8 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.99 (s, 1H), 8.97 (dd, J = 5.7, 3.9 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48 - 7.18 (m, 9H), 6.96 (dd, J = 12.4, 4.6 Hz, 3H), 5.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.80 - 4.49 (m, 2H), 4.47 - 4.18 (m, 4H), 3.04 - 2.82 (m, 1H), 2.61 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 13.1, 4.4 Hz, 1H), 2.00 (dd, J = 9.0, 3.6 Hz, 1H).

实施例 19（5-16）

（2*S*）-2-（3-（叔丁基）脲基）-*N*-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）-2-苯乙酰胺



19



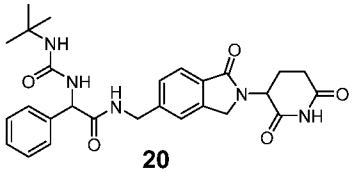
19

化合物 **19** 按照实施例 **16** 方法制备。MS(m/z)：505.9 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.97 (s, 1H), 9.13 - 8.82 (m, 2H), 7.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 6H), 6.58

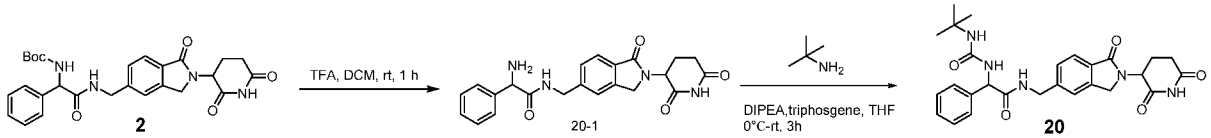
(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.32 (dt, *J* = 51.3, 13.5 Hz, 4H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 2.60 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.39 (ddd, *J* = 26.7, 13.3, 4.4 Hz, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 1H), 1.20 (s, 9H).

实施例 20（4-126）

2-（3-（叔丁基）脲基）-*N*-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）-2-苯乙酰胺



20



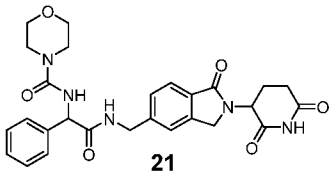
2 **20-1** **20**

中间体 20-1 按照实施例 **1** 第四步方法制备；

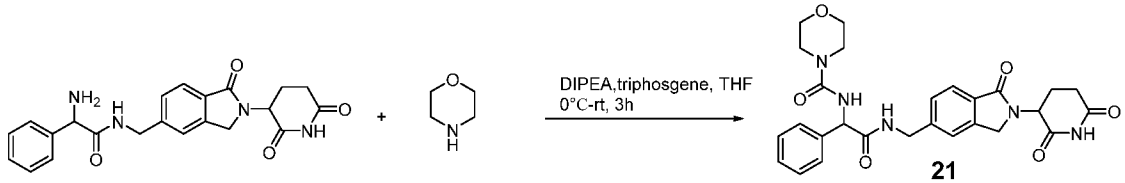
化合物 **20** 按照实施例 **16** 方法制备。MS(m/z)：505.9 $[M+H]^+$

实施例 21（4-129）

***N*-（2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代-1-苯乙基）吗啉-4-甲酰胺**



21

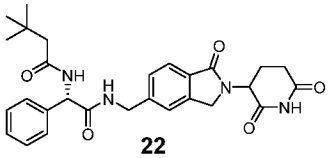


21

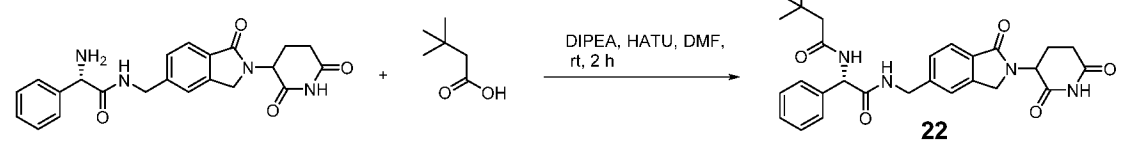
化合物 **21** 按照实施例 **16** 方法制备。MS(m/z)：519.8 $[M+H]^+$

实施例 22（4-158）

***N*-（（1*S*）-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代-1-苯乙基）-3,3-二甲基丁胺**



22



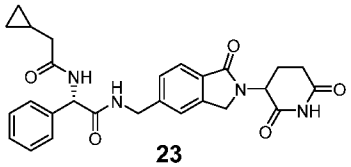
22

化合物 **22** 按照实施例 **1** 第五步方法制备。MS(m/z)：505.3 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.98 (s, 1H), 8.86 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.40 - 7.28 (m, 5H), 5.55 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.2, 5.0

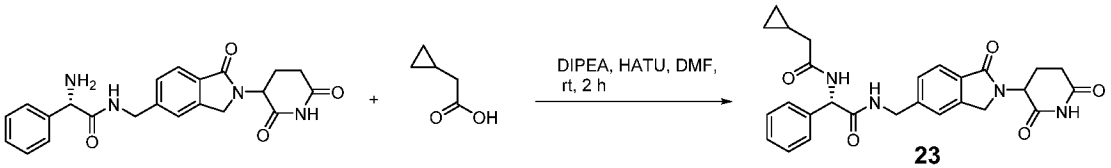
Hz, 1H), 4.46 - 4.20 (m, 4H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.61 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 2.48 - 2.31 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 0.95 (s, 9H).

实施例 23（4-165）

（2*S*）-2-（2-环丙基乙酰氨基）-N-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）-2-苯乙酰胺



23

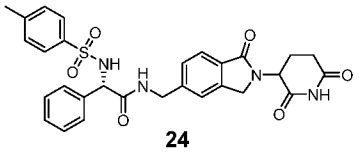


23

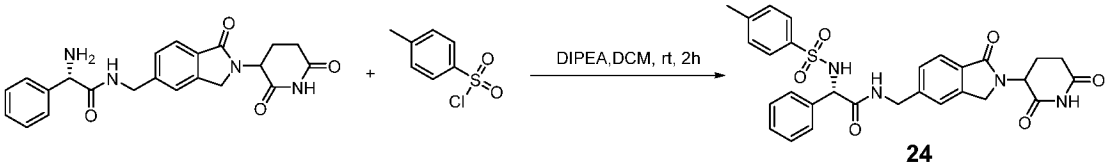
化合物 **23** 按照实施例 **1** 第五步方法制备。MS(m/z)：489.3 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.99 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 5.54 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 52.2, 17.8 Hz, 4H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.61 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 2.41 (qd, *J* = 13.2, 4.3 Hz, 1H), 2.22 - 2.08 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 0.96 (dd, *J* = 9.8, 4.9 Hz, 1H), 0.47 - 0.36 (m, 2H), 0.14 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H).

实施例 24（4-176）

（2*S*）-*N*-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）-2-（（4-甲基苯基）磺酰胺基）-2-苯乙酰胺



24

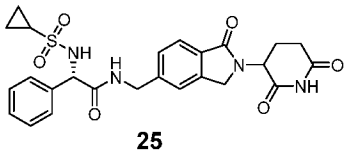


24

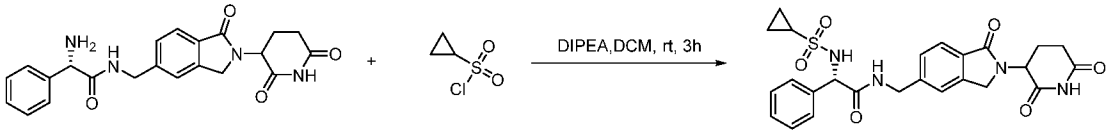
化合物 **24** 按照实施例 **11** 第二步方法制备。MS(m/z)：560.8 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.99 (s, 1H), 8.76 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 10.3, 8.2 Hz, 3H), 7.44 (dd, *J* = 35.1, 7.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.26 (dd, *J* = 12.4, 7.7 Hz, 4H), 7.21 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.50 - 4.15 (m, 4H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 2.61 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 2.48 - 2.37 (m, 1H), 2.37 - 2.29 (m, 3H), 2.08 - 1.94 (m, 1H).

实施例 25（4-177）

（2*S*）-2-（环丙烷磺酰胺）-*N*-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）-2-苯乙酰胺



25

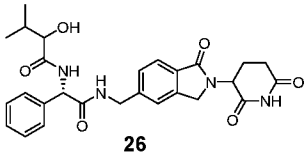


25

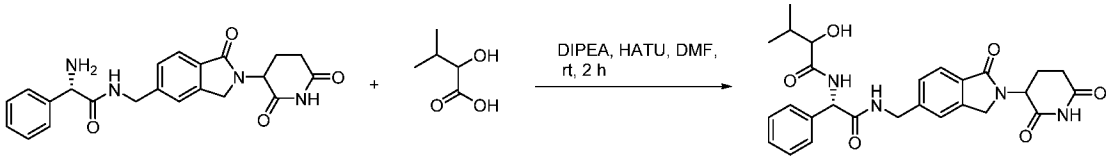
化合物 **25** 按照实施例 **11** 第二步方法制备。MS(m/z)：510.8 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.99 (s, 1H), 8.89 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 15.2, 7.1 Hz, 2H), 7.35 (ddt, J = 21.9, 14.7, 7.4 Hz, 5H), 5.11 (dd, J = 11.6, 5.8 Hz, 2H), 4.50 - 4.18 (m, 4H), 2.92 (ddd, J = 13.5, 11.9, 5.3 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.48 - 2.32 (m, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 2.11 - 1.94 (m, 1H), 1.25 (s, 1H), 0.96 - 0.65 (m, 3H).

实施例 **26**（**4-197**）

N-（（**1*S***）-**2**-（（**2**-（**2,6**-二氧代哌啶-**3**-基）-**1**-氧代异吲哚啉-**5**-基）甲基）氨基）-**2**-氧代-**1**-苯乙基）-**2**-羟基-**3**-甲基丁酰胺



26

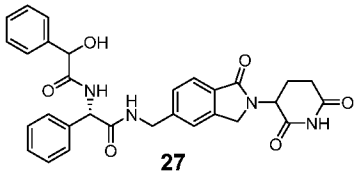


26

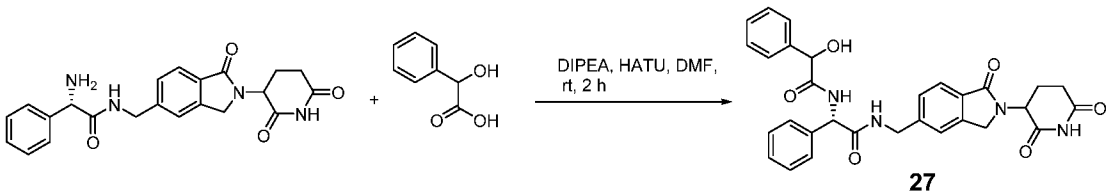
化合物 **26** 按照实施例 **1** 第五步方法制备。MS(m/z)：506.9 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.96 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 25.1, 7.9 Hz, 1H), 7.67 - 7.53 (m, 1H), 7.34 (ddd, J = 29.5, 20.2, 6.4 Hz, 6H), 5.66 - 5.41 (m, 2H), 5.09 (dd, J = 13.3, 4.8 Hz, 1H), 4.54 - 4.13 (m, 4H), 4.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.87 - 3.65 (m, 1H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 2.60 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.40 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 0.93 - 0.83 (m, 3H), 0.72 (dd, J = 35.5, 6.7 Hz, 3H).

实施例 **27**（**4-192**）

（**2*S***）-***N***-（（**2**-（**2,6**-二氧代哌啶-**3**-基）-**1**-氧代异吲哚啉-**5**-基）甲基）-**2**-（**2**-羟基-**2**-苯乙酰胺）-**2**-苯乙酰胺



27

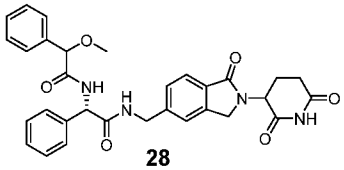


27

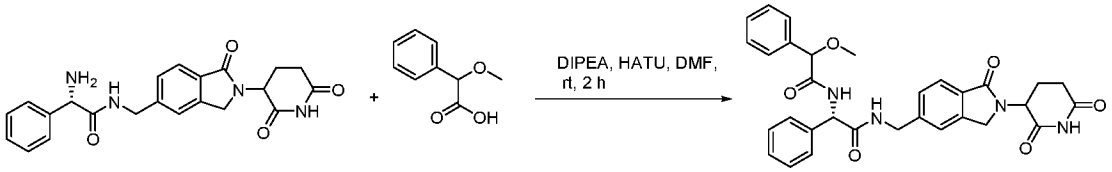
化合物 **27** 按照实施例 **1** 第五步方法制备。MS(m/z)：540.8 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.96 (s, 1H), 8.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 10.9, 8.1 Hz, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 13.9, 6.7 Hz, 4H), 7.27 (dd, J = 10.4, 5.6 Hz, 3H), 6.38 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 5.48 (dd, J = 12.9, 8.0 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.43 - 4.37 (m, 2H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 4.22 (dd, J = 17.3, 7.1 Hz, 1H), 4.07 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.61 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.40 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H).

实施例 28（4-199）

（2*S*）-*N*-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）-2-（2-甲氧基-2-苯乙酰胺）-2-苯乙酰胺



28

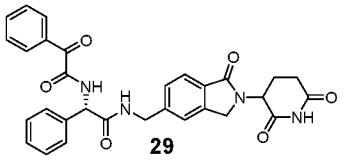


28

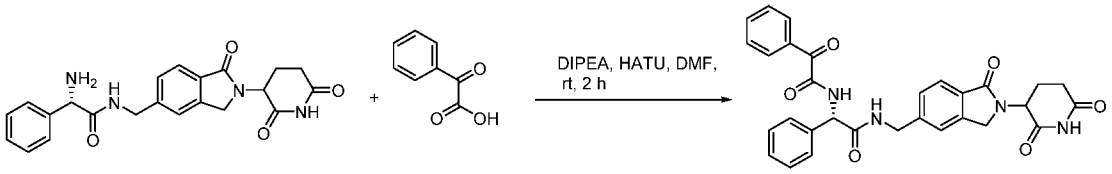
化合物 **28** 按照实施例 **1** 第五步方法制备。MS(m/z)：555.2$[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.97 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.45 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.16 (m, 12H), 5.50 (dd, J = 11.1, 8.0 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.50 - 4.14 (m, 4H), 2.91 (ddd, J = 13.6, 11.8, 5.4 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 13.1, 4.3 Hz, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

实施例 29（4-198）

（2*S*）-*N*-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）-2-（2-氧代-2-苯乙酰胺）-2-苯乙酰胺



29

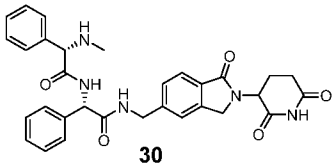


29

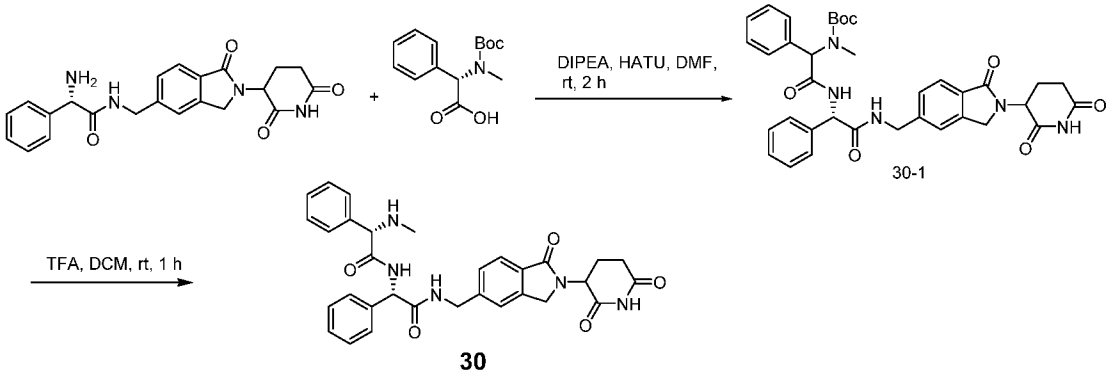
化合物 **29** 按照实施例 **1** 第五步方法制备。MS(m/z)：538.8 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.95 (s, 1H), 9.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.97 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.71 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 4H), 7.44 - 7.35 (m, 3H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.55 - 4.16 (m, 4H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.60 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.39 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.07 - 1.93 (m, 1H).

实施例 30（4-196-2）

（2*S*）-*N*-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）-2-（（*S*）-2-（甲氨基）-2-苯乙酰胺）-2-苯乙酰胺



30

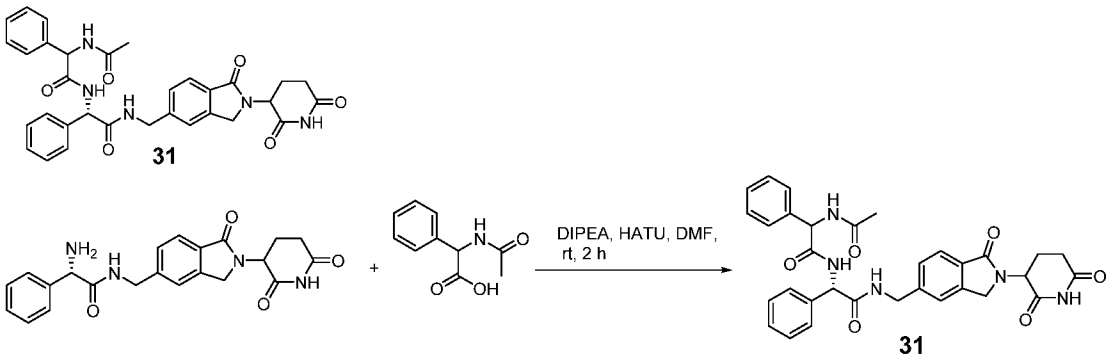


30

中间体 30-1 按照实施例 **1** 第五步方法制备。MS(m/z)：553.8 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.97 (s, 1H), 9.56 - 9.21 (m, 3H), 8.91 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 10.3, 5.1 Hz, 3H), 7.47 (dd, J = 5.4, 2.8 Hz, 4H), 7.36 (dt, J = 20.1, 6.9 Hz, 3H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 5.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.17 - 5.01 (m, 2H), 4.44 - 4.16 (m, 4H), 4.08 (s, 1H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.61 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.43 (dd, J = 13.3, 4.5 Hz, 1H), 2.38 (s, 2H), 2.00 (dd, J = 9.1, 3.6 Hz, 1H).

化合物 **30** 按照实施例 **1** 第四步方法制备。

实施例 31（4-193）

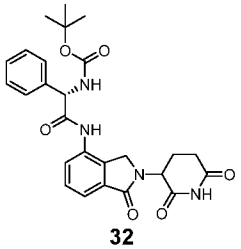


31

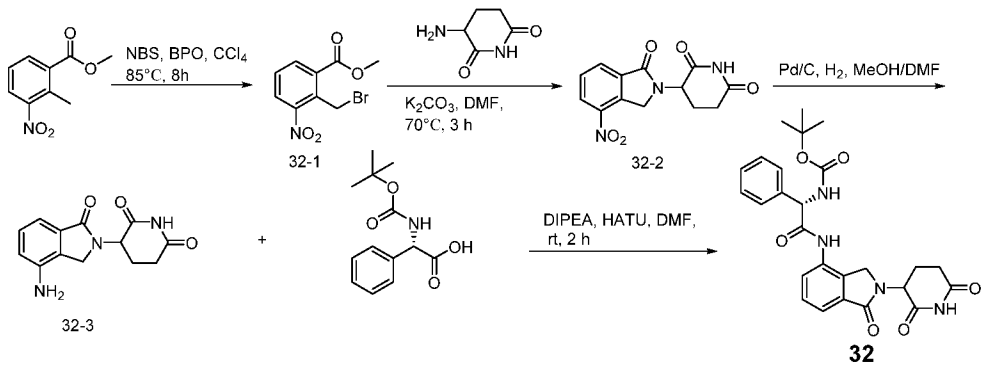
化合物 **31** 按照实施例 **1** 第五步方法制备。MS(m/z)：581.8 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.96 (s, 1H), 8.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 20.7, 7.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 15.8, 6.9 Hz, 3H), 7.37 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 5H), 7.21 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 5.73 (dd, J = 14.3, 8.1 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 13.1, 4.9 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 23.3, 5.4 Hz, 2H), 4.23 (dd, J = 33.0, 14.4 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 8.2, 4.5 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 13.0, 4.2 Hz, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.89 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

实施例 32（4-109）

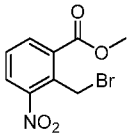
（（1*S*）-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-4-基）氨基）-2-氧代-1-苯乙基）氨基甲酸叔丁酯



32



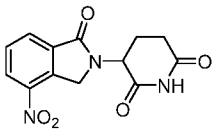
第一步 2-（溴甲基）-3-硝基苯甲酸甲酯（32-1）的制备



32-1

氮气保护下，将 2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯(3.4 g，17.4 mmol)、N-溴代丁二酰亚胺(3.4 g，19.1 mmol)和过氧化苯甲酰（43.0 mg，0.18 mmol）溶于四氯化碳(40 mL)中，85°C 搅拌反应 8 小时。反应液减压浓缩。残余物用硅胶柱层析分离(石油醚洗脱)得到中间体 32-1（1.9 g，收率 40.0%），白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16-8.14 (m, 1H), 8.02-8.00 (m, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

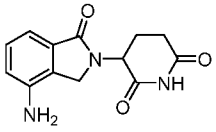
第二步 3-（4-硝基-1-氧代异吲哚啉-2-基）哌啶-2,6-二酮（32-2）的制备



32-2

氮气保护下，将 32-1(1.9 g，6.6 mmol)、3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐（1.1 g，6.6 mmol）和无水碳酸钾(2.8 g，19.7 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺(20 mL)中，75 °C 搅拌反应 3 小时。反应液减压浓缩。残余物加水（30 mL）室温搅拌 0.5 h，过滤干燥得 32-2（1.2 g，收率 63.2%），灰白色固体。MS(m/z)：289.9 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 5.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.86 (dd, J = 16.0, 12.0 Hz, 2H), 2.91 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.68- 2.54 (m, 2H), 2.05-2.03 (m, 1H).

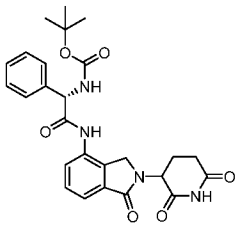
第三步 3-（4-氨基-1-氧代异吲哚啉-2-基）哌啶-2,6-二酮（32-3）的制备



32-3

氢气条件下，将 32-2(1.2 g，4.1 mmol)、钯碳（0.4 g）加入 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)和甲醇（20 mL）中，室温搅拌反应过夜。硅藻土过滤，反应液减压浓缩，得 32-3（0.8 g，收率 72.7%），灰白色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 6.92-6.90 (m, 1H), 6.80-6.78 (m, 1H), 5.43-5.41 (m, 2H), 5.09-5.07 (m, 1H), 4.15 (dd, J = 16.0, 8.0 Hz, 2H), 2.73-2.71 (m, 1H), 2.61 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.31-2.29 (m, 1H), 2.04-2.02 (m, 1H).

第四步（（1S）-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-4-基）氨基）-2-氧代-1-苯乙基）氨基甲酸叔丁酯（**32**）的制备

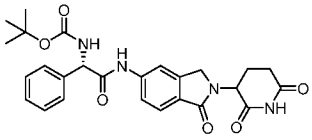


32

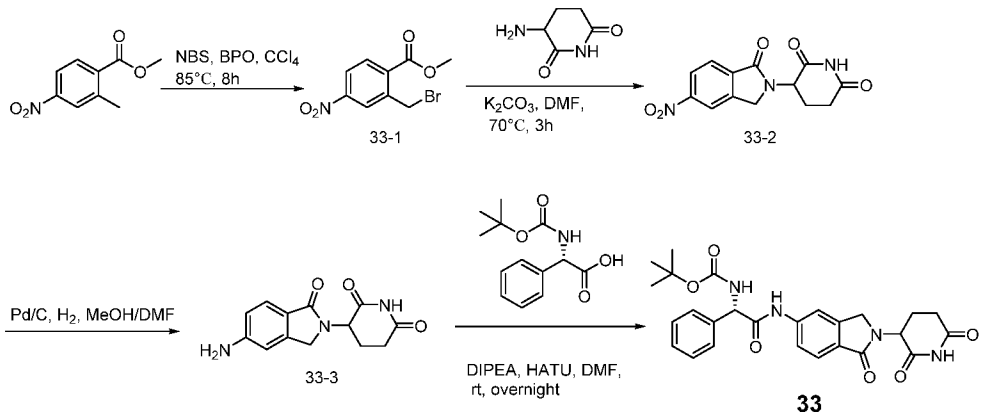
化合物 **32** 按照实施例 **1** 第五步方法制备。MS(m/z)：392.9 $[M-100]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ11.03 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 5H), 7.44 - 7.29 (m, 3H), 5.43 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 12.9, 4.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.67 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.04 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H).

实施例 33（4-118）

（（1*S*）-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）氨基）-2-氧代-1-苯乙基）氨基甲酸叔丁酯



33

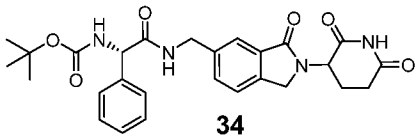


中间体 33-3 按照实施例 32 第一至第三步方法制备。

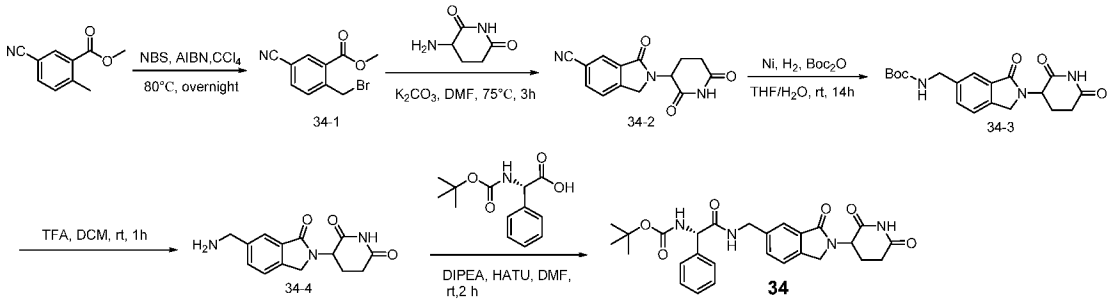
化合物 33 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：392.9 $[M-100]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.97 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69-7.48 (m, 5H), 7.34 (dt, J = 23.1, 7.2 Hz, 3H), 5.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 13.3, 4.9 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 53.9, 16.5 Hz, 2H), 2.90 (dd, J = 21.8, 9.2 Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.41 (s, 9H).

实施例 34（4-153）

（（1*S*）-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-3-氧异喹啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代-1-苯乙基）氨基甲酸叔丁酯



34

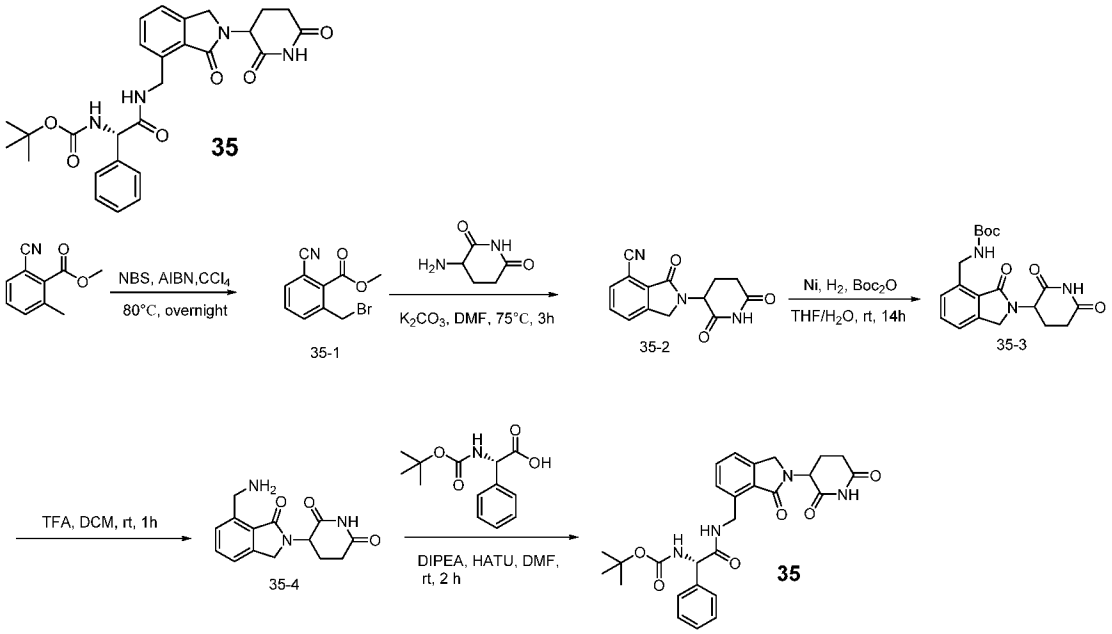


中间体 34-4 按照实施例 1 第一至第四步方法制备。

化合物 34 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：406.9 $[M-100]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.99 (s, 1H), 8.73 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 7.32 (dt, J = 13.8, 7.1 Hz, 4H), 5.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.37 (dt, J = 41.0, 17.3 Hz, 4H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.61 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.46 - 2.32 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

实施例 35（4-167）

（（1*S*）-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-3-氧异喹啉-4-基）甲基）氨基）-2-氧代-1-苯乙基）氨基甲酸叔丁酯

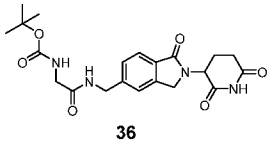


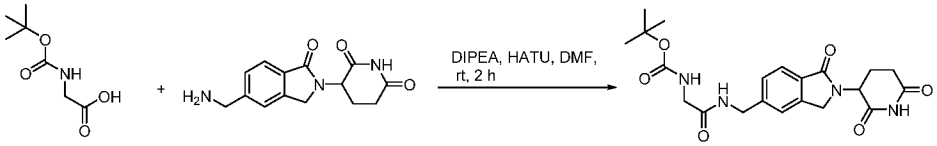
中间体 35-4 按照实施例 1 第一至第四步方法制备。

化合物 35 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：406.9 $[M-100]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.96 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 4H), 7.38 - 7.25 (m, 4H), 7.13 (s, 1H), 5.22 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.86 - 4.71 (m, 2H), 4.36 (dd, J = 48.0, 17.5 Hz, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.60 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).

实施例 36（4-117）

（2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）氨基）-2-氧代乙基）氨基甲酸叔丁酯



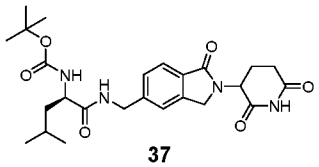


36

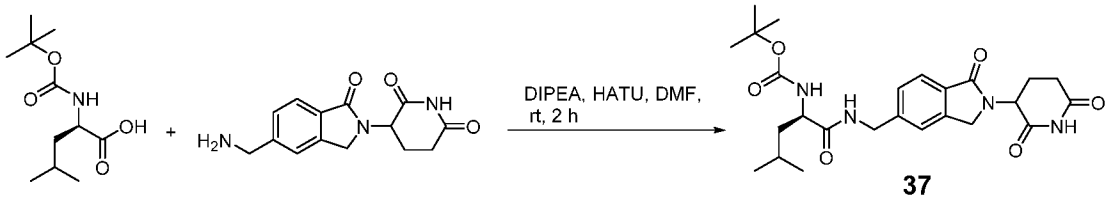
化合物 36 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：330.9 [M-100]$^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.98 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57-7.33 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.54-4.21 (m, 4H), 3.60 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.04-2.84 (m, 1H), 2.66 (d, J = 20.3 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 13.3, 4.1 Hz, 1H), 2.09-1.94 (m, 1H), 1.37 (d, J = 29.6 Hz, 9H).

实施例 37（4-123）

（（2*R*）-1-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-4-甲基-1-氧恶戊烷-2-基）氨基甲酸叔丁酯



37

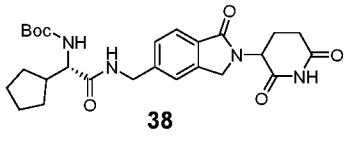


37

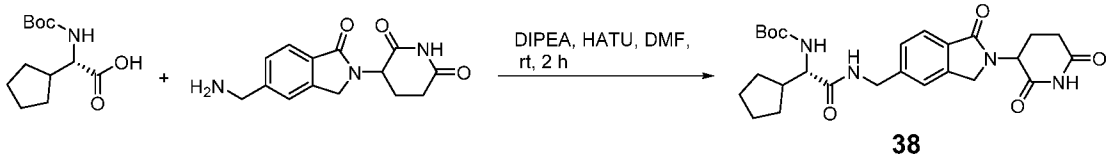
化合物 37 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：387.0[M-100]+；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.98 (s, 1H), 8.46 (dd, J = 13.0, 7.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 26.2, 7.7 Hz, 1H), 7.49-7.33 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.47-4.31 (m, 4H), 3.18 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.00-2.86 (m, 1H), 2.61 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 13.1, 3.9 Hz, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.66-1.55 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 0.88 (dd, J = 11.2, 6.6 Hz, 6H).

实施例 38（5-57）

（（1*S*）-1-环戊基-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代乙基）氨基甲酸叔丁酯



38

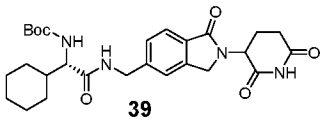


38

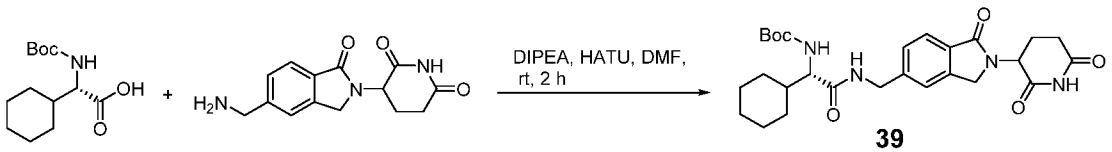
化合物 38 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：399.0[M-100]$^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.95 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.28 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.2, 4.9 Hz, 1H), 4.50 - 4.22 (m, 4H), 2.98 - 2.78 (m, 1H), 2.60 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.45 - 2.29 (m, 1H), 2.19 - 1.94 (m, 2H), 1.66 (s, 1H), 1.52 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 1.48 - 1.43 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.33 - 1.16 (m, 4H).

实施例 39（5-56）

（（1*S*）-1-环己基-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代乙基）氨基甲酸叔丁酯



39

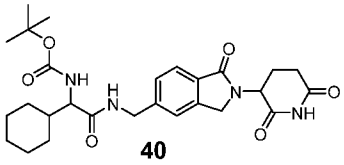


39

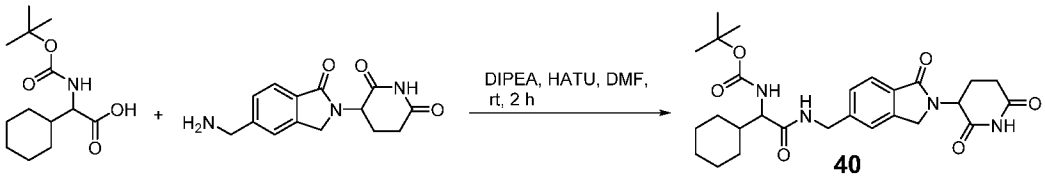
化合物 39 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：413.0[M-100]$^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.96 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.34 (m, 2H), 6.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.54 - 4.20 (m, 4H), 3.81 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.02 - 2.80 (m, 1H), 2.60 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.40 (dt, J = 13.2, 8.9 Hz, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 1H), 1.75 - 1.46 (m, 6H), 1.45 - 1.21 (m, 9H), 1.20 - 0.89 (m, 5H).

实施例 40（4-124）

（1-环已基-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代乙基）氨基甲酸叔丁酯



40

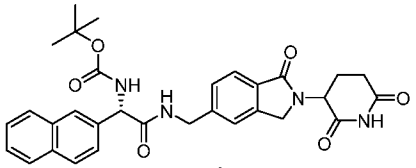


40

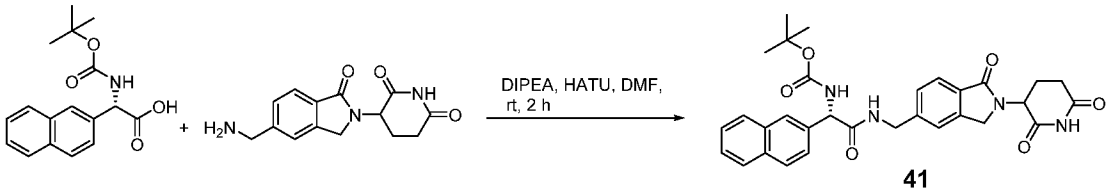
化合物 40 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：413.0[M-100]$^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.98 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 26.3, 7.8 Hz, 1H), 7.51-7.34 (m, 2H), 6.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.2, 4.9 Hz, 1H), 4.36 (dt, J = 22.2, 17.2 Hz, 4H), 3.82 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 21.9, 9.3 Hz, 1H), 2.69-2.57 (m, 1H), 2.40 (dd, J = 21.9, 13.4 Hz, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.71-1.47 (m, 6H), 1.37 (d, J = 26.9 Hz, 9H), 1.18-0.93 (m, 5H).

实施例 41（4-133）

（（1*S*）-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-1-（萘-2-基）-2-氧代乙基）氨基甲酸叔丁酯



41



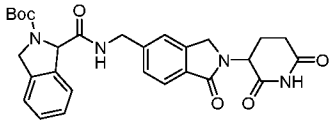
41

化合物 41 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：456.2 [M-100]$^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.99 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 12.1, 6.9 Hz, 3H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 13.7, 8.3 Hz, 2H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.39 (dt, J = 16.0, 10.0 Hz, 2H), 4.17 - 4.06 (m, 2H), 2.99 - 2.84 (m, 1H), 2.62 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.32 (dt, J = 13.2, 8.9

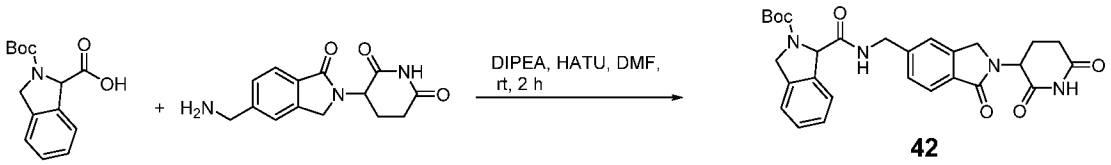
Hz, 2H), 2.06 - 1.93 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).

实施例 42（4-134）

1-氧代异吲哚啉 1-（((2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨甲酰基）异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯



42

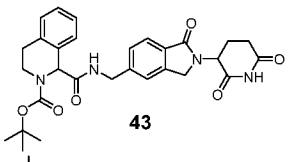


42

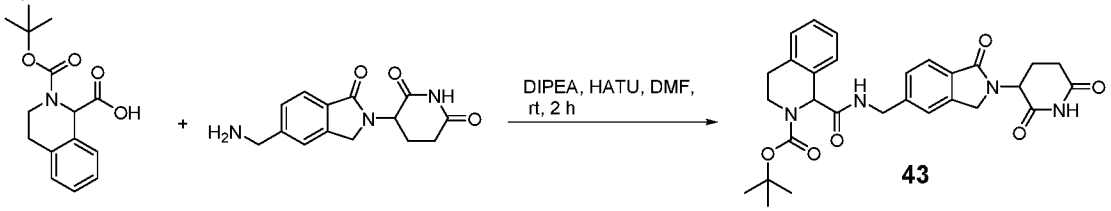
化合物 42 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：419.1 $[M-100]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 8.85 (d, J = 24.7 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 14.6, 7.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.23 (m, 6H), 5.35 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 4.8 Hz, 1H), 4.81 - 4.61 (m, 2H), 4.56 - 4.35 (m, 2H), 4.30 (dd, J = 20.7, 11.7 Hz, 2H), 2.91 (dd, J = 21.8, 9.1 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.42 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.48 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.42 (s, 1H), 1.33 (s, 5H).

实施例 43（5-32）

1-（((2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨甲酰基）-3,4-二氢异喹啉-2-甲酸叔丁酯



43

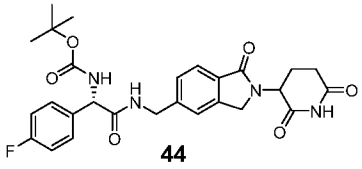


43

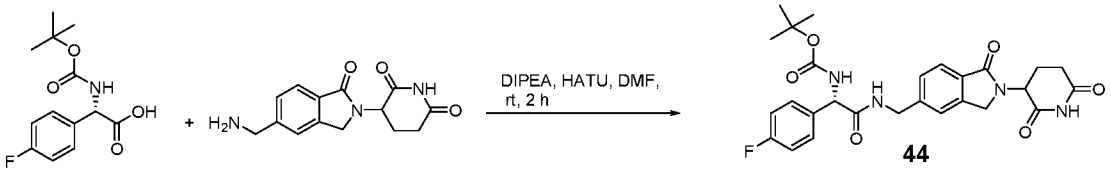
化合物 43 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：432.9 $[M-100]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.94 (s, 1H), 8.84 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 35.9 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.21 (dt, J = 9.0, 5.1 Hz, 3H), 5.09 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.46 - 4.16 (m, 4H), 3.87 (dd, J = 12.0, 5.3 Hz, 1H), 3.69 - 3.57 (m, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.07 - 2.84 (m, 2H), 2.81 - 2.70 (m, 1H), 2.60 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.46 - 2.33 (m, 1H), 1.99 (dd, J = 7.1, 5.4 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 46.8 Hz, 9H).

实施例 44（4-136）

（(1*S*）-2-（(2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-1-（4-氟苯基）-2-氧代乙基）氨基甲酸叔丁酯



44

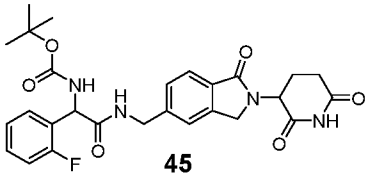


44

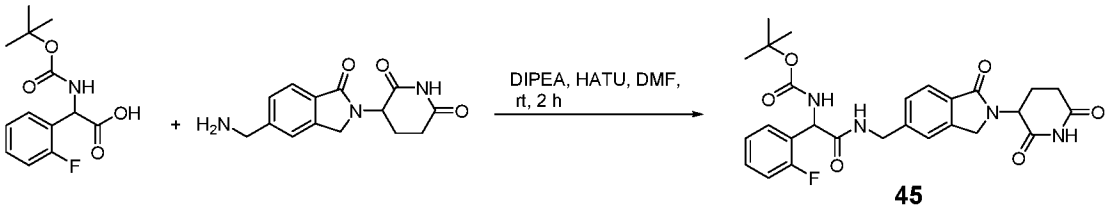
化合物 44 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：424.9 [M-100]$^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.98 (s, 1H), 8.76 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.0, 5.8 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.22 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.43 - 4.22 (m, 4H), 2.92 (ddd, J = 13.7, 12.1, 5.3 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.47 - 2.32 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

实施例 45（5-5）

（2-（(2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-1-（2-氟苯基）-2-氧代乙基）氨基甲酸叔丁酯



45

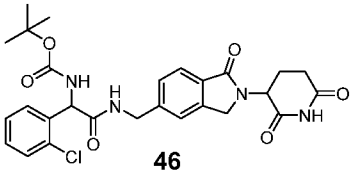


45

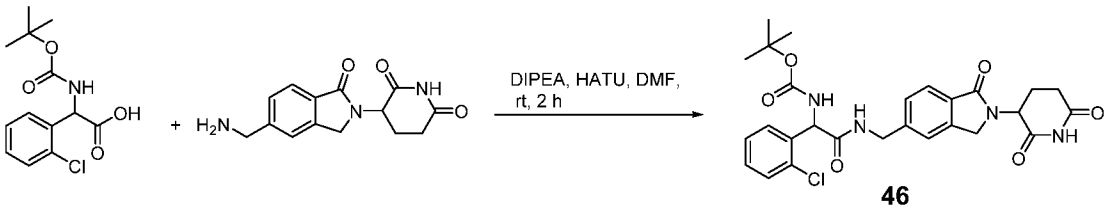
化合物 45 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：424.9 [M-100]$^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.97 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.31 (m, 4H), 7.25 - 7.13 (m, 2H), 5.45 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.2, 4.9 Hz, 1H), 4.52 - 4.18 (m, 4H), 2.98 - 2.83 (m, 1H), 2.60 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 13.0, 4.0 Hz, 1H), 2.06 - 1.92 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).

实施例 46（4-200）

（1-（2-氯苯基）-2-（(2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代乙基）氨基甲酸叔丁酯



46

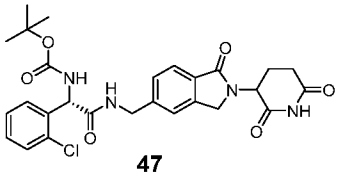


46

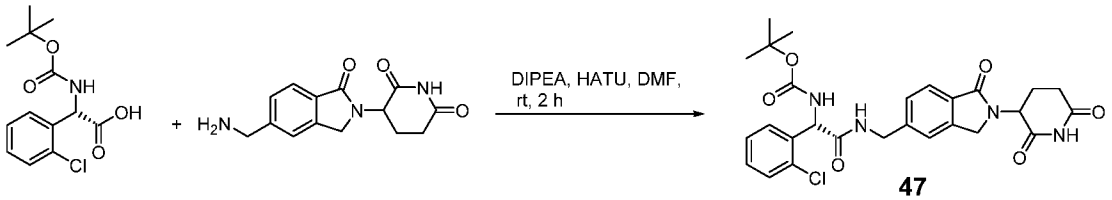
化合物 46 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：441.2 [M-100]$^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.96 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (dt, J = 12.9, 6.5 Hz, 3H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 5.4, 3.6 Hz, 2H), 5.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.2, 4.9 Hz, 1H), 4.46 - 4.22 (m, 4H), 2.91 (ddd, J = 13.6, 11.8, 5.2 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).

实施例 47（5-17）

（（1*S*）-1-（2-氯苯基）-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代乙基）氨基甲酸叔丁酯



47

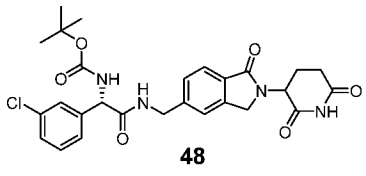


47

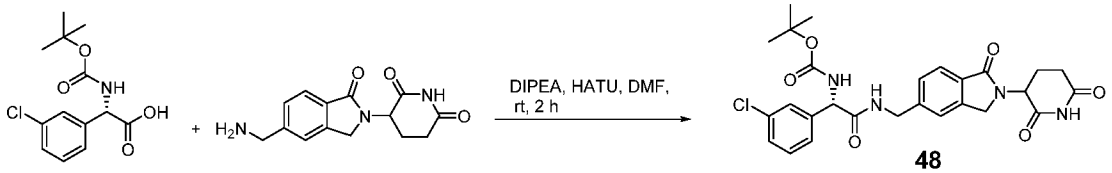
化合物 47 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：441.2 $[M-100]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.95 (s, 1H), 8.65 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.69 - 7.26 (m, 8H), 5.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.52 - 4.18 (m, 4H), 2.89 (td, J = 9.4, 5.0 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 13.1, 4.2 Hz, 1H), 2.09 - 1.90 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).

实施例 48（4-140）

（（1*S*）-1-（3-氯苯基）-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代乙基）氨基甲酸叔丁酯



48

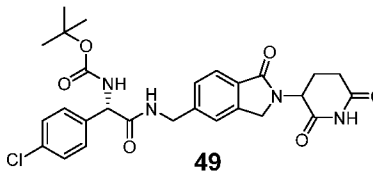


48

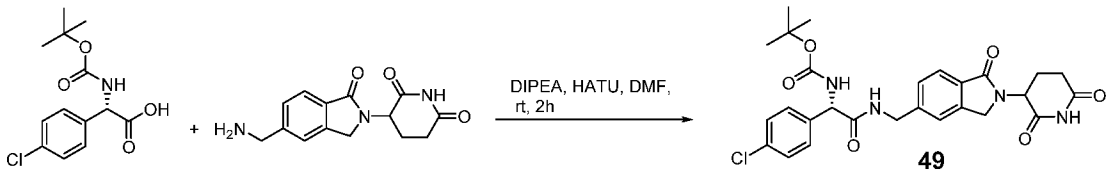
化合物 48 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：441.2 $[M-100]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.98 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 5.1 Hz, 3H), 7.31 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 5.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.43 - 4.23 (m, 4H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.41 (ddd, J = 26.4, 13.1, 4.1 Hz, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

实施例 49（4-150）

（（1*S*）-1-（4-氯苯基）-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代乙基）氨基甲酸叔丁酯



49



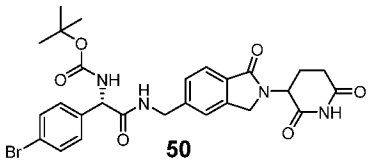
49

化合物 49 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：441.2 $[M-100]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.99 (s, 1H), 8.78 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (q, J = 8.4 Hz,

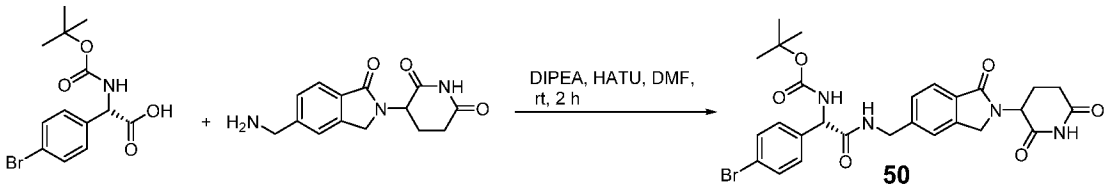
5H), 7.30 (dd, *J* = 12.0, 6.1 Hz, 2H), 5.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.48 - 4.19 (m, 4H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 1H), 2.39 (ddd, *J* = 26.1, 13.1, 4.1 Hz, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

实施例 50（5-7）

（（1*S*）-1-（4-溴苯基）-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代乙基）氨基甲酸叔丁酯



50

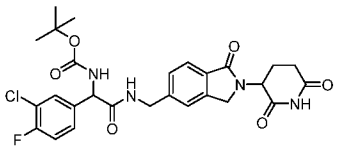


50

化合物 50 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：485.1 $[M-100]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.96 (s, 1H), 8.75 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 13.2, 4.9 Hz, 1H), 4.47 - 4.18 (m, 4H), 2.98 - 2.83 (m, 1H), 2.61 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.38 (dd, *J* = 13.1, 4.3 Hz, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 1H), 1.38 (s, 9H).

实施例 51（4-152）

（1-（3-氯-4-氟苯基）-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代乙基）氨基甲酸叔丁酯



51

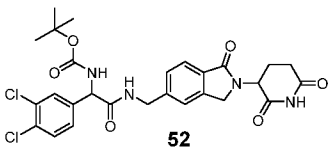


51

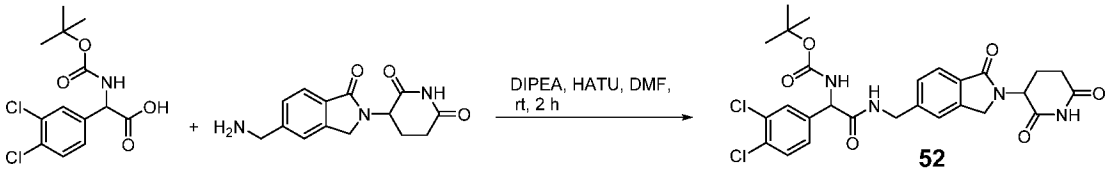
化合物 51 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：458.2 $[M-100]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.99 (s, 1H), 8.80 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 16.8, 7.6 Hz, 2H), 7.33 (dd, *J* = 11.1, 5.6 Hz, 2H), 5.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.35 (dt, *J* = 49.5, 11.5 Hz, 4H), 3.00 - 2.84 (m, 1H), 2.61 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

实施例 52（4-151）

（1-（3,4-二氯苯基）-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代乙基）氨基甲酸叔丁酯



52

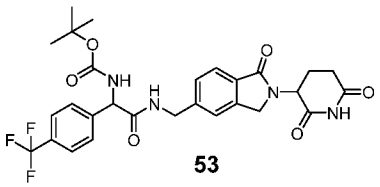


52

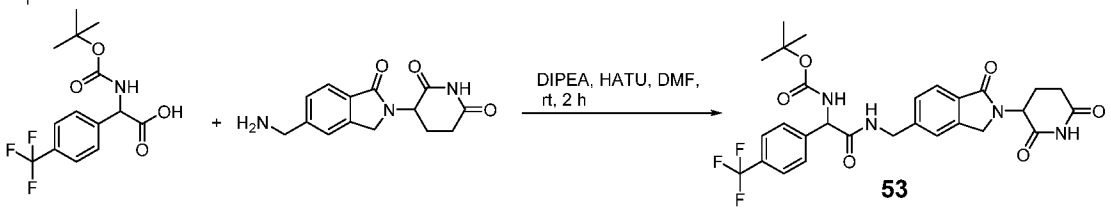
化合物 52 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：474.2 $[M-100]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.99 (s, 1H), 8.83 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 3H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 2H), 5.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.21 (m, 4H), 2.98 - 2.84 (m, 1H), 2.62 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 13.1, 4.3 Hz, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

实施例 53（5-6）

（2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代-1-（4-（三氟甲基）苯基）乙基）氨基甲酸叔丁酯



53

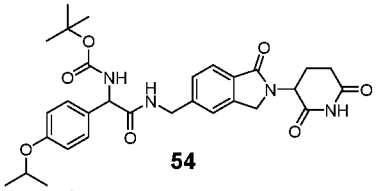


53

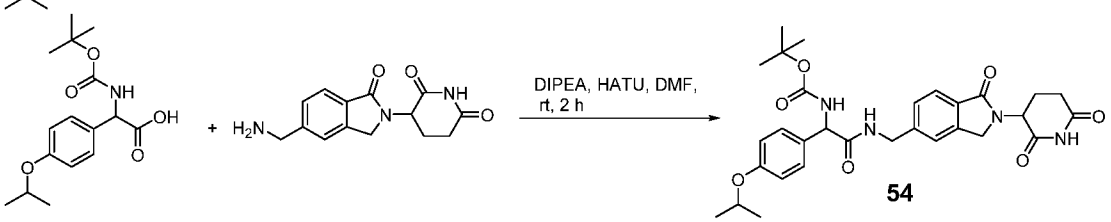
化合物 53 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：475.2 $[M-100]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.97 (s, 1H), 8.85 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.2, 4.9 Hz, 1H), 4.48 - 4.13 (m, 4H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.60 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.36 (dd, J = 13.2, 4.3 Hz, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).

实施例 54（5-13）

（2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-1-（4-异丙氧基苯基）-2-氧代乙基）氨基甲酸叔丁酯



54

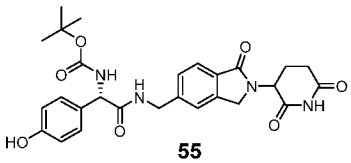


54

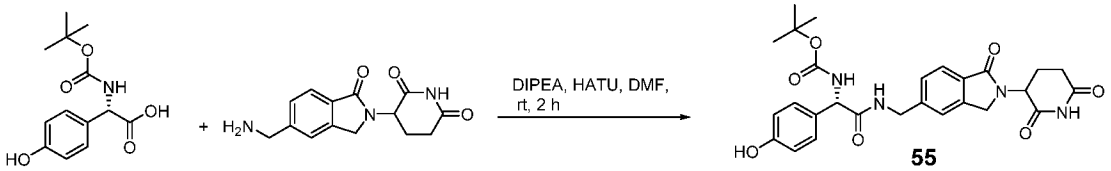
化合物 54 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：465.2 $[M-100]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.96 (s, 1H), 8.65 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.12 (m, 5H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.09 (dd, J = 13.0, 4.2 Hz, 2H), 4.66 - 4.51 (m, 1H), 4.47 - 4.16 (m, 4H), 2.91 (ddd, J = 13.7, 11.3, 5.4 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.36 (qd, J = 13.1, 4.2 Hz, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 1H), 1.38 (s, 6H), 1.26 (s, 9H).

实施例 55（4-137）

（（1*S*）-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-1-（4-羟基苯基）-2-氧代乙基）氨基甲酸叔丁酯



55

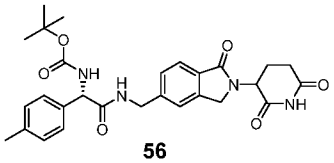


55

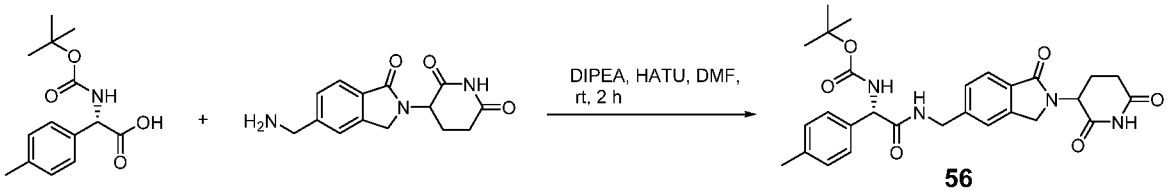
化合物 55 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：422.2 $[M-100]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.99 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.62 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.09 (m, 5H), 6.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.10 (dd, J = 18.8, 6.0 Hz, 2H), 4.47 - 4.19 (m, 4H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 2.61 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.41 (d, J = 11.2 Hz, 9H).

实施例 56（4-166）

（（1*S*）-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代-1-（对甲苯基）乙基）氨基甲酸叔丁酯



56

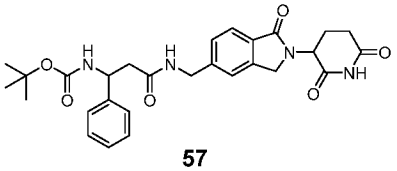


56

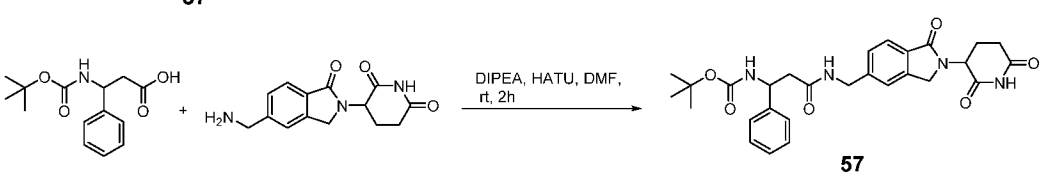
化合物 56 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：421.2 $[M-100]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.99 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 7.26 (s, 2H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.20 - 5.06 (m, 2H), 4.46 - 4.19 (m, 4H), 3.00 - 2.86 (m, 1H), 2.61 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.46 - 2.33 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

实施例 57（4-130）

（3-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-3-氧代-1-苯丙基）氨基甲酸叔丁酯



57



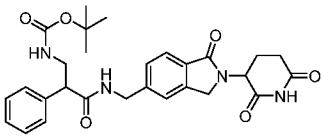
57

化合物 57 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：420.9 $[M-100]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.99 (s, 1H), 8.40 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37-7.23 (m, 5H), 7.17 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 5.11 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 7.5

Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 49.5, 17.3 Hz, 4H), 2.99-2.86 (m, 1H), 2.61 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 2.43 (dd, *J* = 13.4, 4.1 Hz, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.32 (d, *J* = 31.0 Hz, 9H).

实施例 58（4-131）

（3-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）氨基）-3-氧代-2-苯丙基）氨基甲酸叔丁酯



58

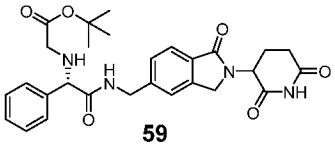


58

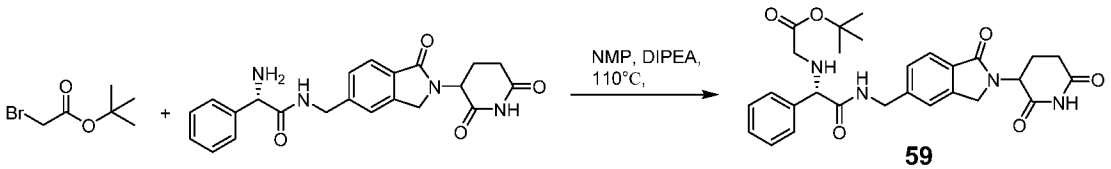
化合物 58 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：421.2 [M-100]$^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.98 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40-7.18 (m, 7H), 6.86 (s, 1H), 5.10 (dd, *J* = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.46 - 4.20 (m, 4H), 3.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 12.6, 6.0 Hz, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 2.99 - 2.84 (m, 1H), 2.61 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.35 (s, 9H).

实施例 59（4-201）

（（1*S*）-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代-1-苯乙基）甘氨酸叔丁酯



59

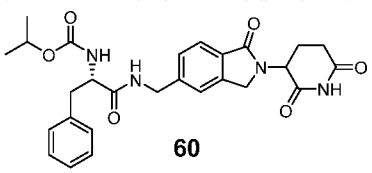


59

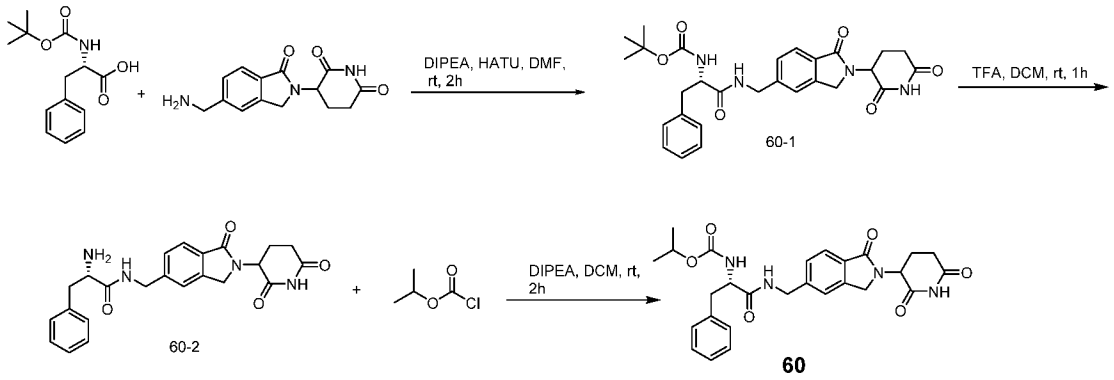
将中间体 11-1（250.0mg，0.6 mmol）和 *N*,*N*-二异丙基乙胺（232.0 mg，1.8 mmol）溶于 *N*-甲基吡咯烷酮（10 mL）中，加入溴乙酸叔丁酯（120.0 mg，0.6 mmol），110℃油浴搅拌 3 h。向反应体系中加水（20 mL），用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，有机相合并，用饱和氯化钠溶液（30 mL×3）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，残余物用硅胶柱层析纯化(甲醇/二氯甲烷=1/40 洗脱)得到化合物 **59**（135.0 mg，收率 43.1%），白色固体。MS(m/z)：520.8[M+H]$^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.95 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.75 - 7.24 (m, 9H), 5.09 (dd, *J* = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 21.4, 8.2 Hz, 4H), 4.23 (dd, *J* = 17.2, 3.9 Hz, 1H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 2.69 (s, 2H), 2.60 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 2.39 (dd, *J* = 13.1, 4.3 Hz, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.52 - 1.29 (m, 9H).

实施例 60（5-39）

（（2*S*）-1-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-1-氧代-3-苯基丙-2-基）氨基甲酸异丙酯



60



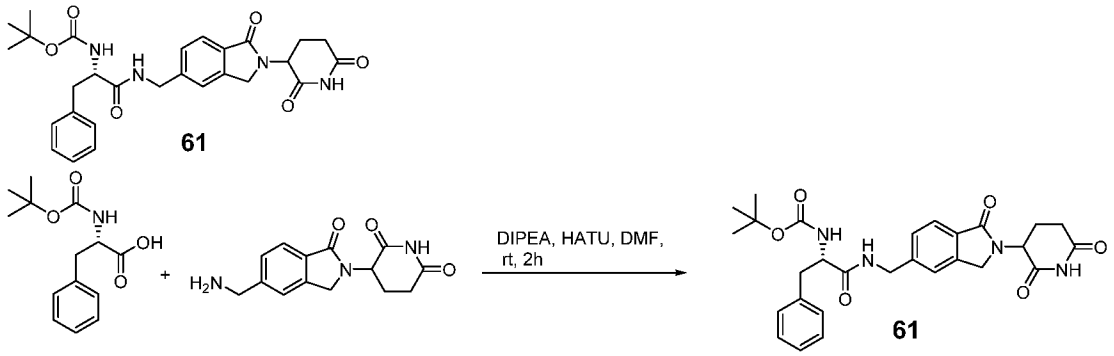
中间体 60-1 按照实施例 1 第五步方法制备。

中间体 60-2 按照实施例 1 第四步方法制备。

化合物 60 按照实施例 11 第二步方法制备。MS(m/z)：506.9 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.96 (s, 1H), 9.71 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.83 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 5.11 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.42 (qd, J = 15.8, 5.7 Hz, 4H), 4.30 (dd, J = 17.4, 2.3 Hz, 1H), 3.31 (s, 6H), 3.15 (dd, J = 13.7, 4.9 Hz, 1H), 3.01 - 2.86 (m, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.41 (qd, J = 13.2, 4.3 Hz, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H).

实施例 61（5-37）

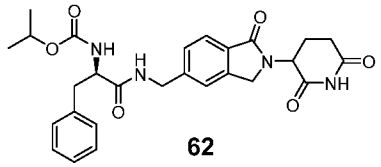
叔丁基（（2*S*）-1-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-1-氧代-3-苯基丙-2-基）氨基甲酸酯

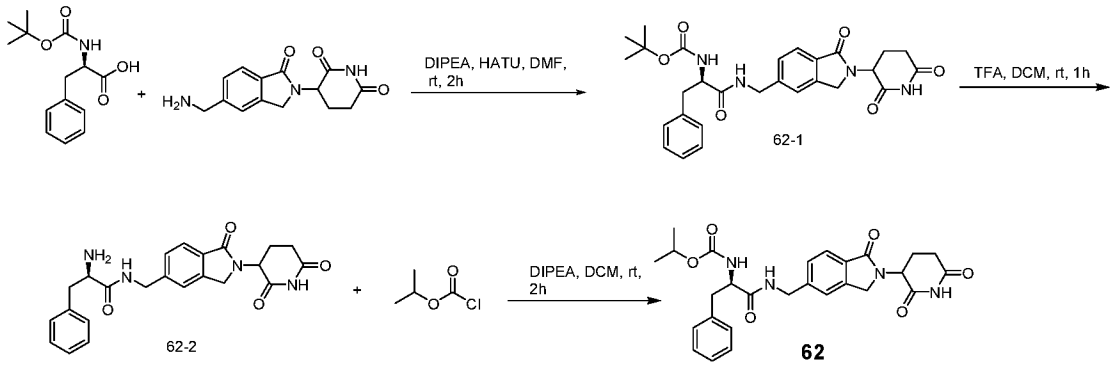


化合物 61 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：420.2 $[M-100]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.96 (s, 1H), 8.50 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.17 (m, 4H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.44 - 4.19 (m, 4H), 2.97 (dd, J = 14.0, 5.2 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 2.69 (s, 1H), 2.60 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 13.2, 4.2 Hz, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.30 (d, J = 19.5 Hz, 9H).

实施例 62（5-22）

（（2*R*）-1-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-1-氧代-3-苯基丙-2-基）氨基甲酸异丙酯





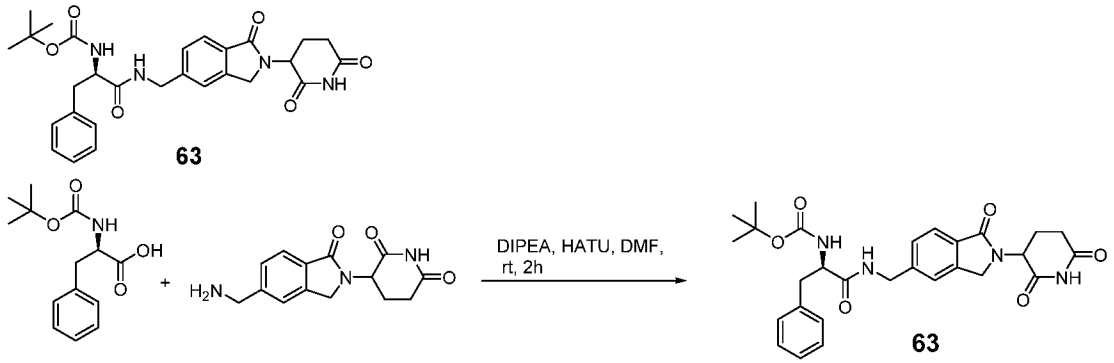
中间体 62-1 按照实施例 1 第五步方法制备。

中间体 62-2 按照实施例 1 第四步方法制备。

化合物 62 按照实施例 11 第二步方法制备。MS(m/z)：506.9 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.97 (s, 1H), 9.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.84 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 6.4 Hz, 4H), 7.22 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.53 - 4.34 (m, 4H), 4.29 (dd, J = 17.3, 2.3 Hz, 1H), 3.31 (s, 6H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 3.03 - 2.85 (m, 2H), 2.60 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 1H).

实施例 63（4-132）

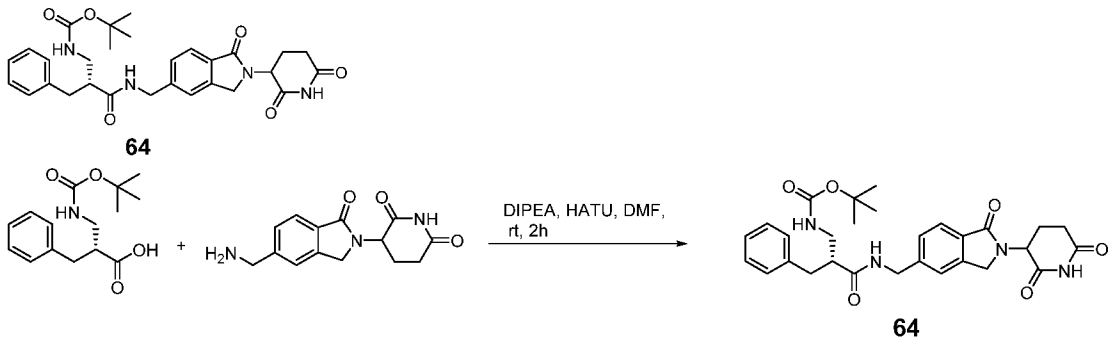
（（2*R*）-1-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-1-氧代-3-苯基丙-2-基）氨基甲酸叔丁酯



化合物 63 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：421.2 $[M-100]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.98 (s, 1H), 8.53 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.14 (m, 7H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 4.9 Hz, 1H), 4.47 - 4.29 (m, 4H), 4.28 - 4.18 (m, 1H), 3.04 - 2.87 (m, 2H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.61 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 13.2, 4.2 Hz, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.39 - 1.26 (m, 9H).

实施例 64（4-171）

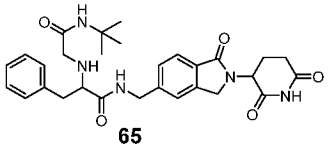
（（2*R*）-2-苄基-3-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-3-氧代丙基）氨基甲酸叔丁酯



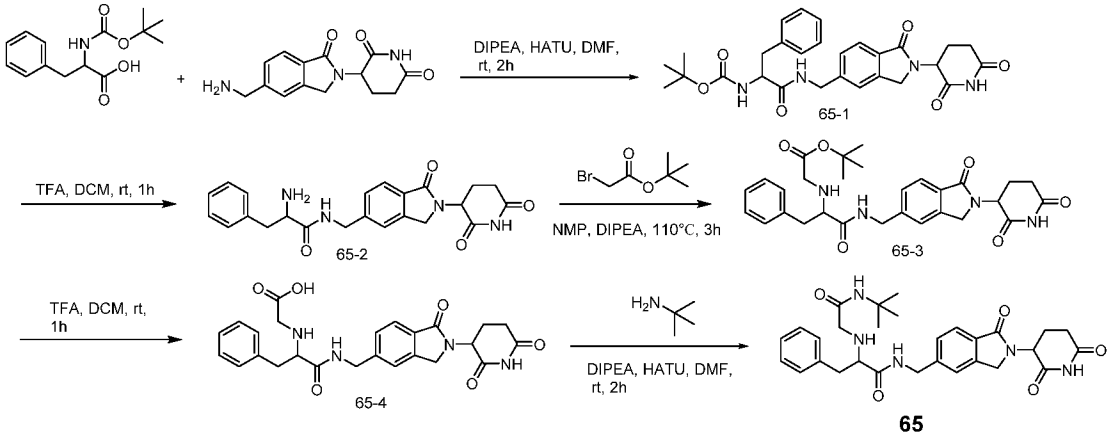
化合物 64 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：434.9 $[M-100]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.99 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.03 (m, 7H), 6.86 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.54 - 4.08 (m, 4H), 3.21 - 3.02 (m, 2H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.83 - 2.77 (m, 1H), 2.74 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.62 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.43 (dd, J = 13.2, 4.2 Hz, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).

实施例 65（4-186）

2-（(2-（叔丁氨基）-2-氧代乙基）氨基）-*N*-((2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）-3-苯丙酰胺



65



中间体 65-1 按照实施例 1 第五步方法制备。

中间体 65-2 按照实施例 1 第四步方法制备。

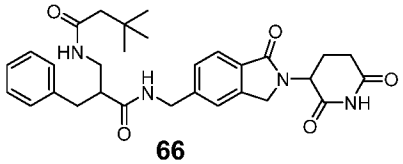
中间体 65-3 按照实施例 59 方法制备。

中间体 65-4 按照实施例 1 第四步方法制备。

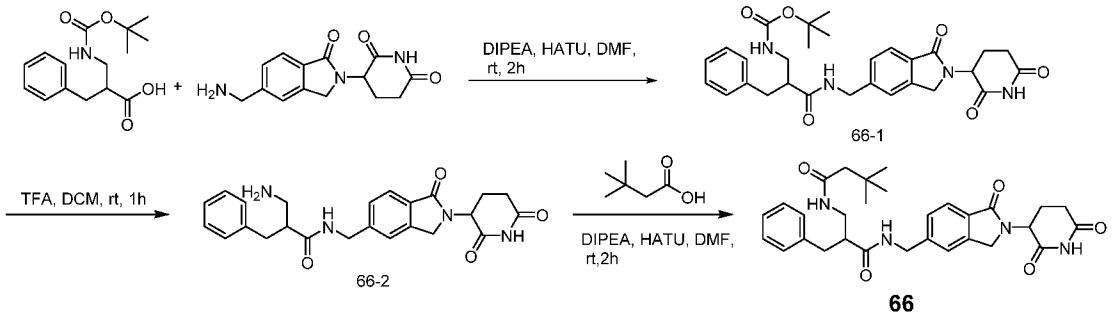
化合物 65 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：533.8 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.99 (s, 1H), 8.63 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.19 (m, 7H), 7.08 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.52 - 4.25 (m, 4H), 3.28 (s, 1H), 3.06 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.99 - 2.84 (m, 2H), 2.80 - 2.67 (m, 2H), 2.61 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 13.2, 4.3 Hz, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.13 (s, 9H).

实施例 66（4-187）

***N*-（2-苄基-3-((2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-3-氧代丙基）-3,3-二甲基丁酰胺**



66



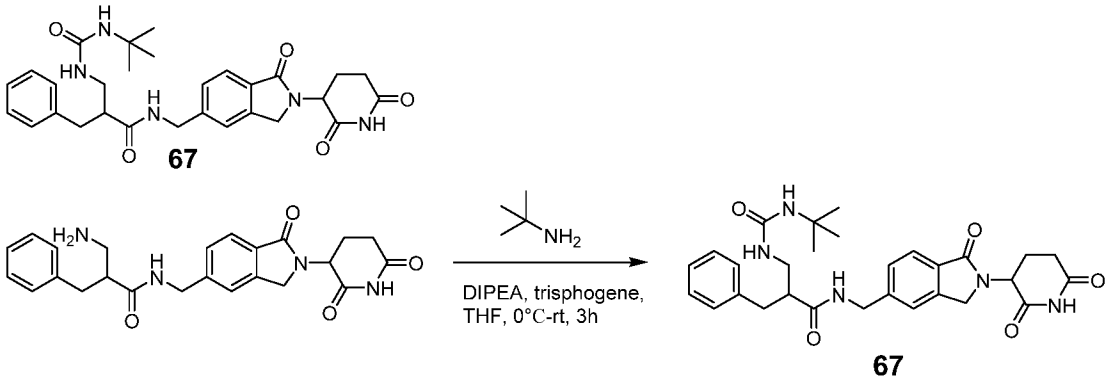
中间体 66-1 按照实施例 1 第五步方法制备。

中间体 66-2 按照实施例 1 第四步方法制备。

化合物 66 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：532.9 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.99 (s, 1H), 8.40 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J = 15.5, 9.3, 4.9 Hz, 3H), 7.20 - 7.15 (m, 2H), 7.12 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.45 - 4.14 (m, 4H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.83 (dd, J = 13.8, 7.0 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.62 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.97 (s, 2H), 0.99 (s, 2H), 0.96 (s, 9H).

实施例 67（4-188）

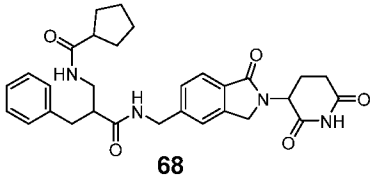
2-苄基-3-（3-（叔丁基）脲基）-*N*-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）丙酰胺

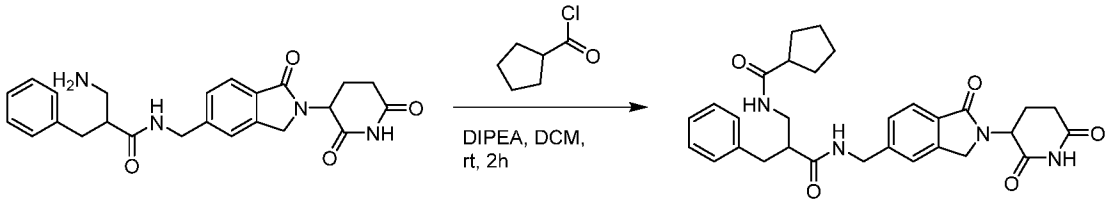


化合物 67 按照实施例 16 方法制备。MS(m/z)：533.8 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.99 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 3H), 7.17 (dd, J = 10.7, 4.7 Hz, 4H), 5.81 - 5.71 (m, 2H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 - 4.35 (m, 2H), 4.30 - 4.20 (m, 2H), 3.12 - 3.03 (m, 1H), 3.00 - 2.85 (m, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 2H), 2.68 (dd, J = 18.7, 11.8 Hz, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.42 (dt, J = 13.3, 8.9 Hz, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.22 (s, 9H).

实施例 68（4-189）

***N*-（2-苄基-3-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-3-氧代丙基）环戊酰胺**



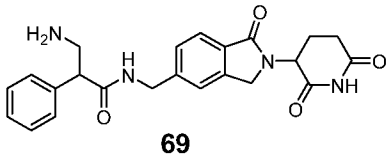


68

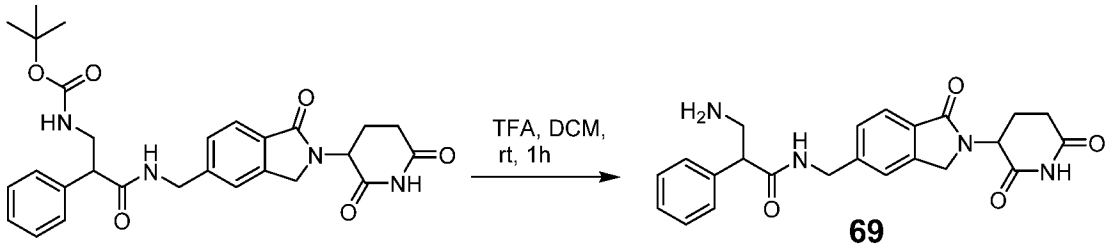
化合物 68 按照实施例 11 第二步方法制备。MS(m/z)：531.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.99 (s, 1H), 8.41 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.05 (m, 7H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.45 - 4.11 (m, 4H), 3.20 (ddd, J = 38.3, 13.6, 7.0 Hz, 2H), 2.98 - 2.79 (m, 2H), 2.77 - 2.66 (m, 2H), 2.58 (dd, J = 28.6, 13.8 Hz, 2H), 2.43 (dd, J = 13.1, 4.3 Hz, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.73 - 1.65 (m, 2H), 1.60 (d, J = 1.9 Hz, 4H), 1.51 (dd, J = 15.4, 8.5 Hz, 2H).

实施例 69（5-8-2）

3-氨基-*N*-（(2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）-2-苯丙酰胺



69

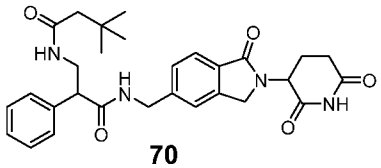


69

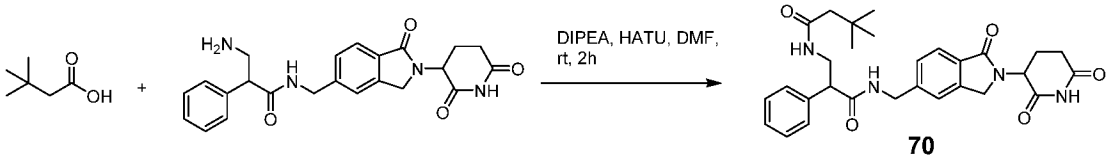
化合物 69 按照实施例 1 第四步方法制备。MS(m/z)：420.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.97 (s, 1H), 8.81 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.87 (s, 3H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 14.2, 6.7 Hz, 4H), 7.25 (dd, J = 12.1, 5.6 Hz, 2H), 5.09 (dd, J = 13.2, 4.9 Hz, 1H), 4.56 - 4.16 (m, 4H), 3.43 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 3.08 (s, 1H), 2.98 - 2.84 (m, 1H), 2.60 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.46 - 2.31 (m, 1H), 2.07 - 1.93 (m, 1H).

实施例 70（5-2）

***N*-（3-（(2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-3-氧代-2-苯丙基）-3,3-二甲基丁酰胺**



70

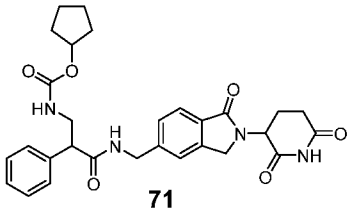


70

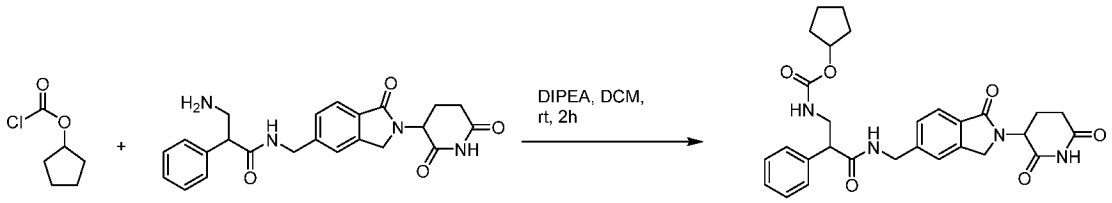
化合物 70 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：519.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.95 (s, 1H), 8.68 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 - 7.22 (m, 7H), 5.09 (dd, J = 13.2, 3.3 Hz, 1H), 4.43 - 4.23 (m, 4H), 3.86 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.97 - 2.83 (m, 1H), 2.60 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.91 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 0.88 (s, 9H).

实施例 71（5-3）

（3-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-3-氧代-2-苯丙基）氨基甲酸环戊酯



71

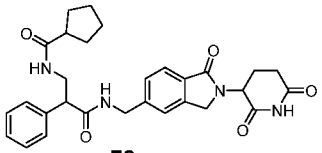


71

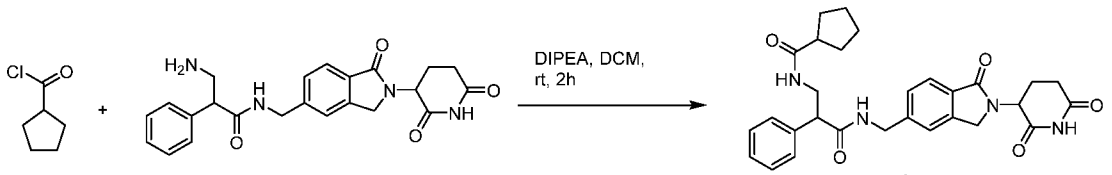
化合物 71 按照实施例 11 第二步方法制备。MS(m/z)：532.8 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.97 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.23 (m, 7H), 7.08 (s, 1H), 5.09 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.48 - 4.19 (m, 4H), 3.86 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.59 - 3.42 (m, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 2.98 - 2.84 (m, 1H), 2.60 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 1H), 1.74 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.51 (s, 5H).

实施例 72（5-9）

N-（3-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-3-氧代-2-苯丙基）环戊基甲酰胺



72

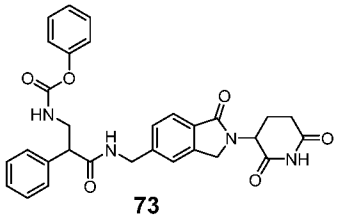


72

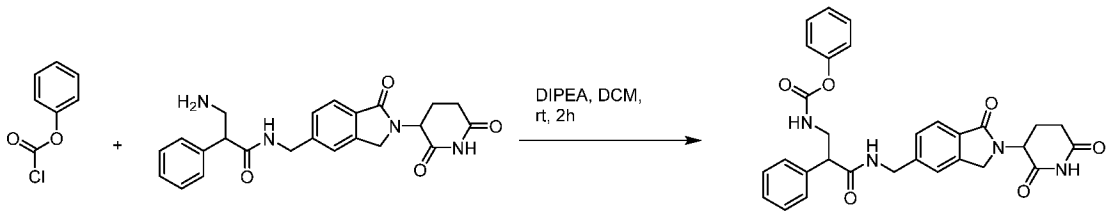
化合物 72 按照实施例 11 第二步方法制备。MS(m/z)：517.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.97 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.22 (m, 7H), 7.07 (s, 1H), 5.09 (dd, J = 13.1, 4.8 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.47 - 4.18 (m, 5H), 3.86 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.98 - 2.83 (m, 1H), 2.60 (d, J= 17.3 Hz, 1H), 2.38 (dt, J = 23.0, 11.5 Hz, 1H), 2.06 - 1.91 (m, 1H), 1.74 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 1.51 (s, 6H).

实施例 73（5-10）

（3-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-3-氧代-2-苯丙基）氨基甲酸苯酯



73

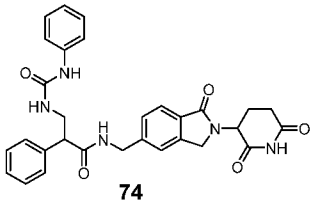


73

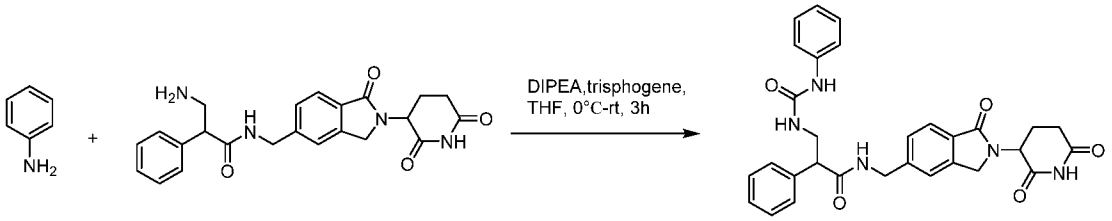
化合物 73 按照实施例 11 第二步方法制备。MS(m/z)：540.8 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.95 (s, 1H), 8.78 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.93 (dt, J = 11.0, 5.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.25 (m, 9H), 7.18 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 7.4, 3.5 Hz, 2H), 5.07 (dd, J = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 4.54 - 4.12 (m, 4H), 3.96 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 8.3, 4.8 Hz, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 1H), 2.96 - 2.81 (m, 1H), 2.58 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.39 - 2.19 (m, 1H), 1.95 (dd, J = 14.2, 9.0 Hz, 1H).

实施例 74（5-11）

***N*-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）-2-苯基-3-（3-苯基脲基）丙酰胺**



74

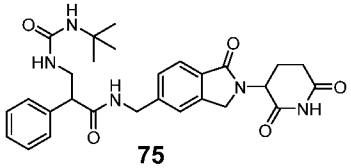


74

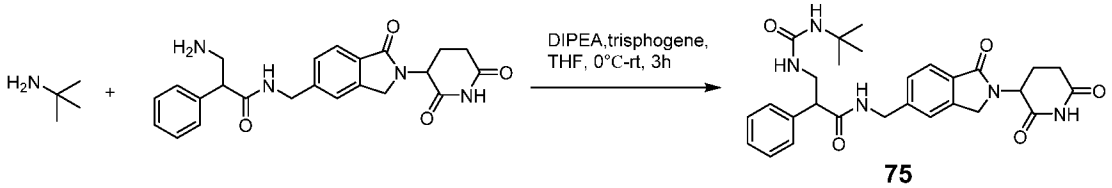
化合物 74 按照实施例 16 方法制备。MS(m/z)：539.8 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.97 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.8, 2.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 9.1, 7.7 Hz, 6H), 7.30 (dd, J = 15.1, 4.8 Hz, 3H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.87 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.30 (dt, J = 15.5, 5.9 Hz, 1H), 5.07 (dt, J = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 4.52 (td, J = 16.1, 6.3 Hz, 1H), 4.35 - 4.03 (m, 4H), 3.58 - 3.43 (m, 2H), 2.97 - 2.82 (m, 1H), 2.58 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 2.29 - 2.06 (m, 1H), 2.04 - 1.86 (m, 1H).

实施例 75（5-12）

3-（3-（叔丁基）脲基）-*N*-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）-2-苯丙酰胺



75



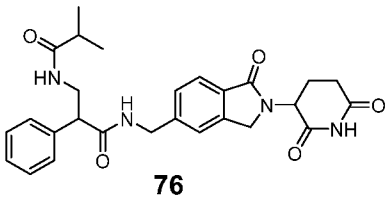
75

化合物 75 按照实施例 16 方法制备。MS(m/z)：519.9 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.96 (s, 1H), 8.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.20 (m, 7H),

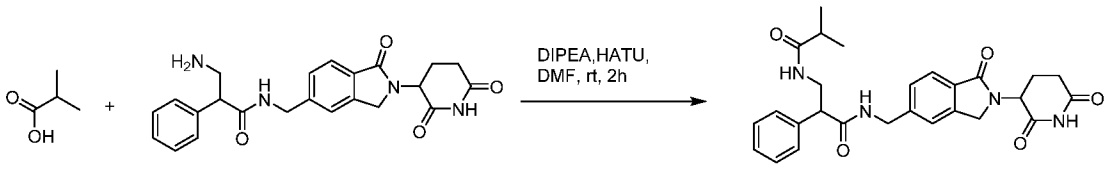
5.77 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 5.09 (dd, *J* = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.52 - 4.20 (m, 4H), 3.77 (dd, *J* = 8.6, 6.2 Hz, 1H), 3.43 - 3.32 (m, 2H), 3.02 - 2.80 (m, 1H), 2.60 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 2.37 (dd, *J* = 13.2, 4.3 Hz, 1H), 2.11 - 1.94 (m, 1H), 1.20 (s, 9H).

实施例 76（5-24）

***N*-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）-3-异丁酰氨基-2-苯丙酰胺**



76

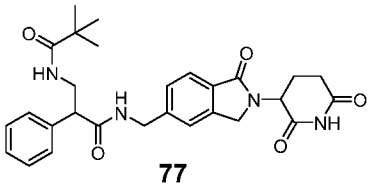


76

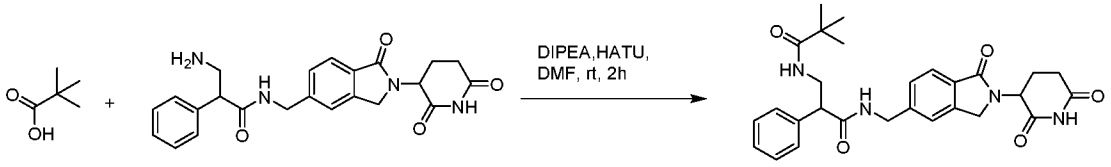
化合物 76 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：490.9 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.97 (s, 1H), 8.72 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.92 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.20 (m, 7H), 5.09 (dd, *J* = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.51 - 4.18 (m, 4H), 3.95 - 3.81 (m, 1H), 3.51 - 3.36 (m, 2H), 2.90 (ddd, *J* = 13.6, 12.4, 5.4 Hz, 1H), 2.60 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 2.40 (dd, *J* = 13.1, 4.3 Hz, 1H), 2.32 (dt, *J* = 13.6, 6.9 Hz, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 0.96 - 0.85 (m, 6H).

实施例 77（5-23）

***N*-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）-2-苯基-3-特戊酰氨基丙酰胺**



77

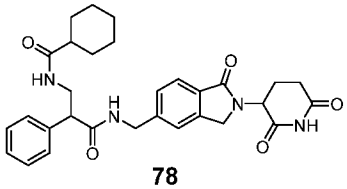


77

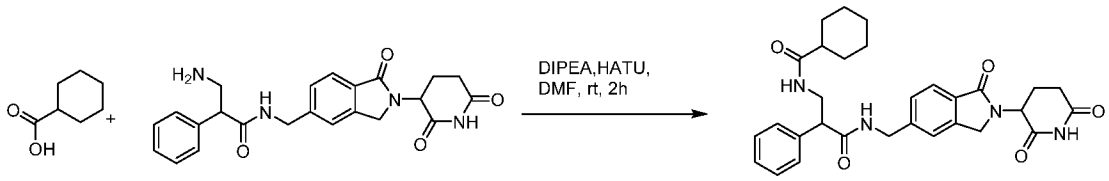
化合物 77 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：504.9 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.96 (s, 1H), 8.70 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.65 - 7.46 (m, 2H), 7.42 - 7.18 (m, 7H), 5.09 (dd, *J* = 13.2, 4.9 Hz, 1H), 4.49 - 4.19 (m, 4H), 3.91 (dd, *J* = 8.2, 6.5 Hz, 1H), 3.50 (td, *J* = 8.1, 4.3 Hz, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 2.60 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.40 (dd, *J* = 13.0, 4.2 Hz, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 0.99 (s, 9H).

实施例 78（5-25）

***N*-（3-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-3-氧代-2-苯丙基）环已基甲酰胺**



78

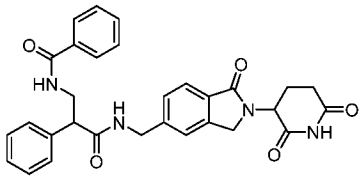


78

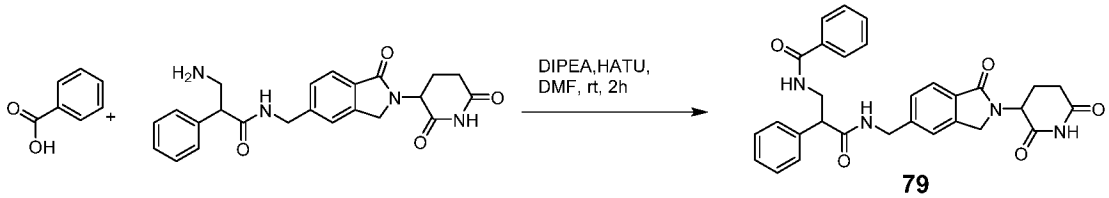
化合物 78 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：531.0 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.97 (s, 1H), 8.71 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 10.4, 5.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.12 (m, 7H), 5.10 (dd, J = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 4.51 - 4.19 (m, 4H), 3.86 (dd, J = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 3.41 (ddd, J = 19.3, 10.7, 5.8 Hz, 2H), 2.89 (dd, J = 13.3, 4.6 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.38 (dd, J = 13.0, 4.4 Hz, 1H), 2.01 (dt, J = 10.7, 9.4 Hz, 2H), 1.69 - 1.52 (m, 4H), 1.47 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.23 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 1.17 - 1.04 (m, 3H).

实施例 79（5-26）

***N*-（3-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-3-氧代-2-苯丙基）苯甲酰胺**



79

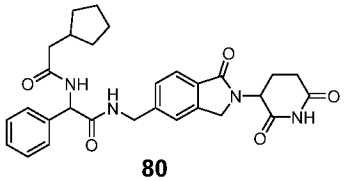


79

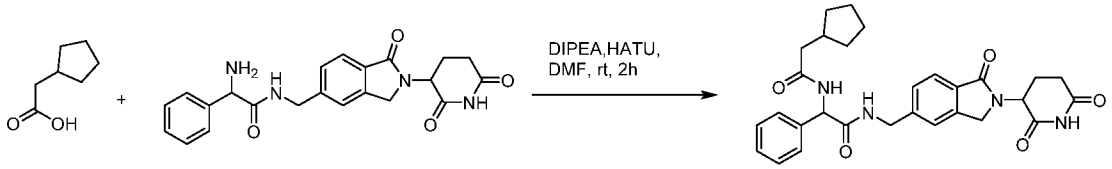
化合物 79 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：524.9 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.75 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 2H), 7.50 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.42 (dd, J = 14.3, 7.3 Hz, 4H), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 14.9, 7.2 Hz, 3H), 5.07 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 15.5, 6.3 Hz, 1H), 4.26 - 3.99 (m, 4H), 3.79 - 3.56 (m, 2H), 2.98 - 2.82 (m, 1H), 2.62 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.40 - 2.26 (m, 1H), 1.98 (d, J = 5.7 Hz, 1H).

实施例 80（5-29）

2-（2-环戊基乙酰氨基）-*N*-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）-2-苯乙酰胺



80

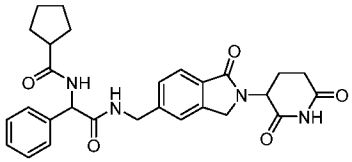


80

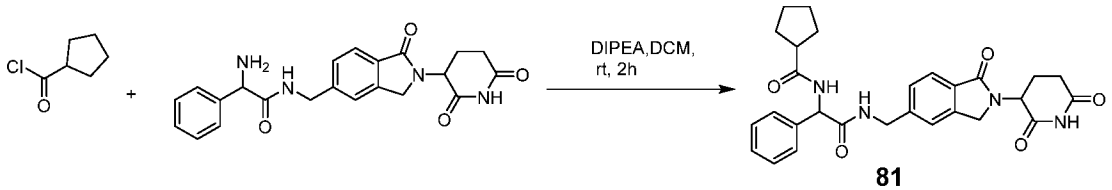
化合物 80 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：517.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.97 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 5.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 13.3, 4.9 Hz, 1H), 4.50 - 4.14 (m, 4H), 3.02 - 2.82 (m, 1H), 2.60 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.45 - 2.31 (m, 1H), 2.22 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.12 (dt, J = 15.0, 7.5 Hz, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 1H), 1.74 - 1.38 (m, 6H), 1.19 - 1.06 (m, 2H).

实施例 81（5-30）

***N*-（2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代-1-苯乙基）环戊酰胺**



81

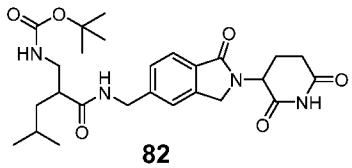


81

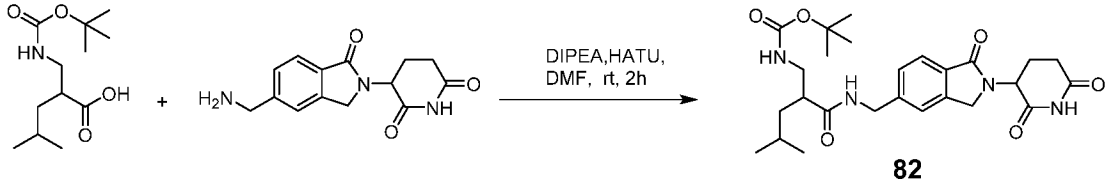
化合物 81 按照实施例 11 第二步方法制备。MS(m/z)：503.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.97 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.30 (dd, J = 7.1, 5.1 Hz, 3H), 5.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.46 - 4.19 (m, 4H), 2.96 - 2.75 (m, 2H), 2.60 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.47 - 2.31 (m, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.79 - 1.68 (m, 2H), 1.67 - 1.52 (m, 4H), 1.48 (dd, J = 12.8, 5.0 Hz, 2H).

实施例 82（5-33）

（2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）氨甲酰）-4-甲基戊基）氨基甲酸叔丁酯



82

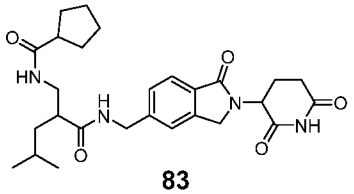


82

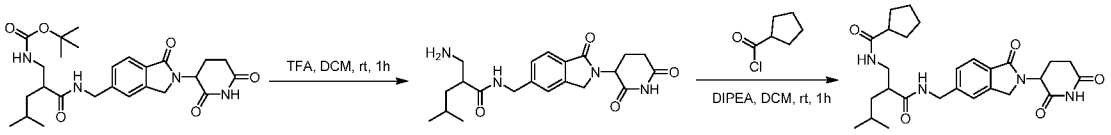
化合物 82 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：401.0 $[M-100]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.94 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.32 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.10 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.54 - 4.24 (m, 4H), 3.11 - 3.00 (m, 1H), 2.92 (ddd, J = 17.6, 12.6, 5.5 Hz, 2H), 2.60 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 2.45 - 2.31 (m, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 1H), 1.45 (dd, J = 17.0, 9.7 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.26 - 1.10 (m, 2H), 0.85 (dd, J = 12.0, 6.3 Hz, 6H).

实施例 83（5-38）

N-（2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨甲酰）-4-甲基戊基）环戊基甲酰胺



83



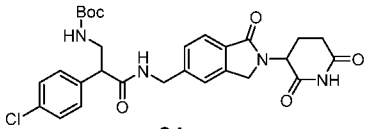
83-1 83

中间体 83-1 按照实施例 1 第四步方法制备。

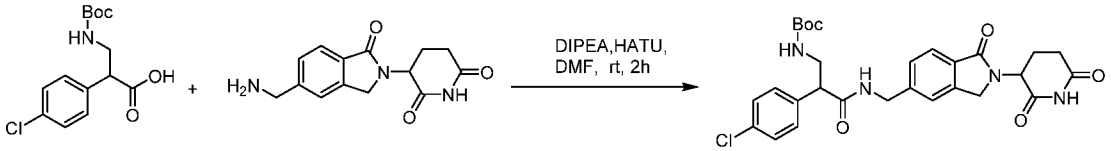
化合物 83 按照实施例 11 第二步方法制备。MS(m/z)：497.0 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.97 (s, 1H), 8.53 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 2H), 5.11 (dd, J = 13.2, 4.9 Hz, 1H), 4.51 - 4.24 (m, 4H), 3.20 - 3.09 (m, 2H), 3.07 - 2.85 (m, 2H), 2.60 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 2.40 (dd, J = 13.1, 3.9 Hz, 1H), 2.06 - 1.93 (m, 1H), 1.57 (s, 4H), 1.41 (d, J = 22.2 Hz, 4H), 1.30 - 1.21 (m, 2H), 1.13 (dd, J = 12.6, 4.6 Hz, 1H), 0.86 (dd, J = 11.1, 6.4 Hz, 6H).

实施例 84（5-41）

（2-（4-氯苯基）-3-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-3-氧代丙基）氨基甲酸叔丁酯



84

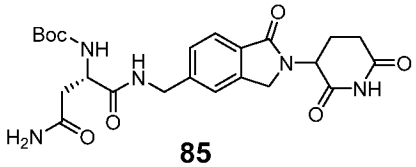


84

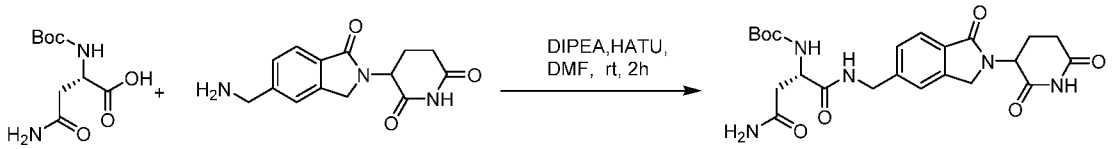
化合物 84 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：454.8 $[M-100]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.95 (s, 1H), 8.70 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (dd, J = 14.3, 7.9 Hz, 4H), 6.84 (s, 1H), 5.09 (dd, J = 13.2, 4.9 Hz, 1H), 4.34 (ddt, J = 36.0, 25.6, 12.4 Hz, 5H), 3.87 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 2.98 - 2.80 (m, 1H), 2.60 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.37 (dd, J = 13.0, 4.2 Hz, 1H), 2.08 - 1.84 (m, 1H), 1.33 (s, 9H).

实施例 85（5-43）

（（2*S*）-4-氨基-1-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-1,4-二氧丁烷-2-基）氨基甲酸叔丁酯



85

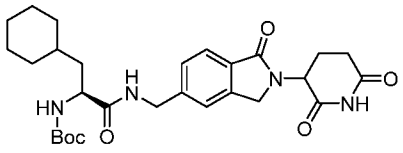


85

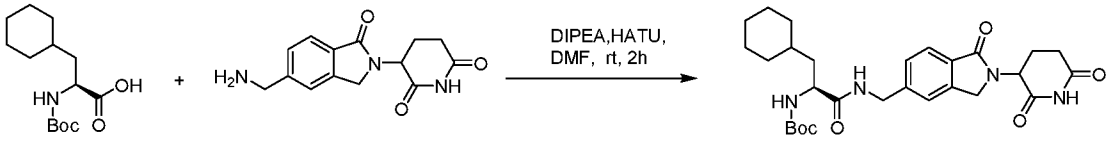
化合物 85 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：387.9 $[M-100]^+$

实施例 86（5-46）

（（2*S*）-3-环已基-1-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-1-氧丙烷-2-基）氨基甲酸叔丁酯



86

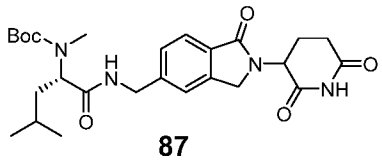


86

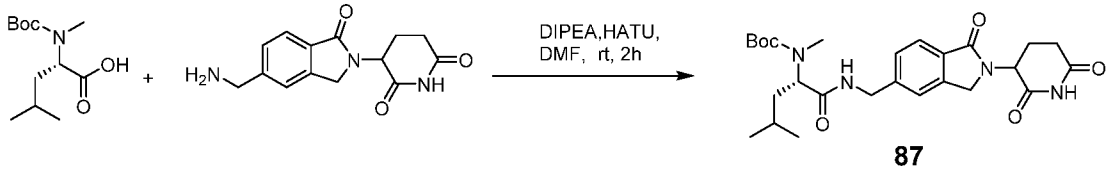
化合物 86 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：427.0 $[M-100]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.95 (s, 1H), 8.41 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.30 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.46 - 4.24 (m, 4H), 3.02 - 2.86 (m, 2H), 2.60 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 13.2, 4.3 Hz, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.66 (dd, J = 27.7, 15.8 Hz, 5H), 1.46 - 1.41 (m, 2H), 1.35 (d, J = 25.0 Hz, 9H), 1.32 (s, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.85 (dd, J = 19.2, 10.4 Hz, 2H).

实施例 87（5-47）

叔丁基（（2*S*）-1-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-4-甲基-1-氧代戊-2-基）（甲基）氨基甲酸叔丁基酯



87

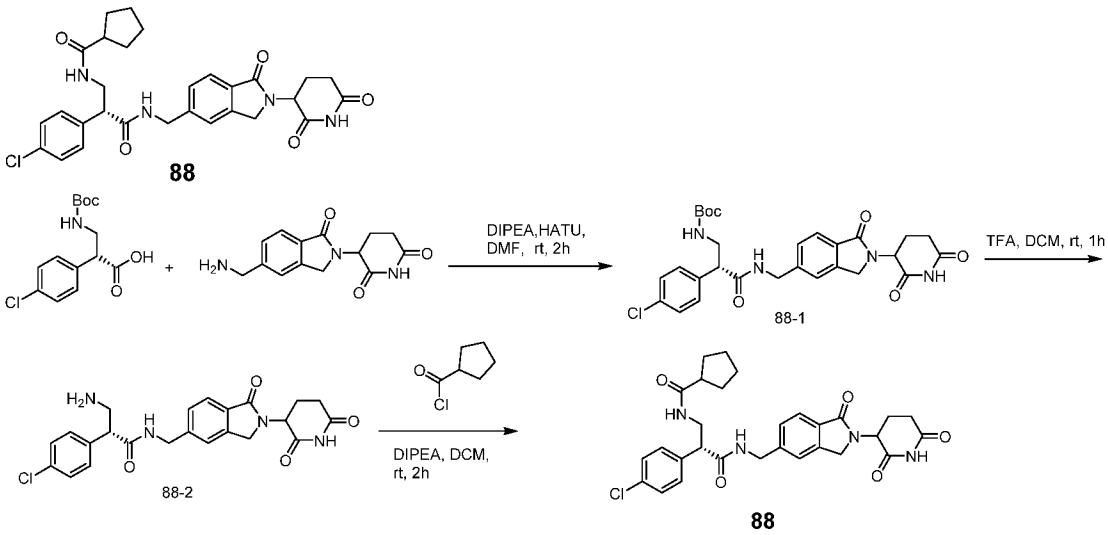


87

化合物 87 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：401.0 $[M-100]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.96 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.28 (m, 2H), 5.10 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.71 - 4.22 (m, 5H), 2.98 - 2.84 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.60 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 13.0, 4.0 Hz, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.59 (s, 2H), 1.39 (d, J = 12.1 Hz, 9H), 1.27 - 1.23 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

实施例 88（5-52）

***N*-（（2*R*）-2-（4-氯苯基）-3-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧异辛多林-5-基）甲基）氨基）-3-氧代丙基）环戊基甲酰胺**



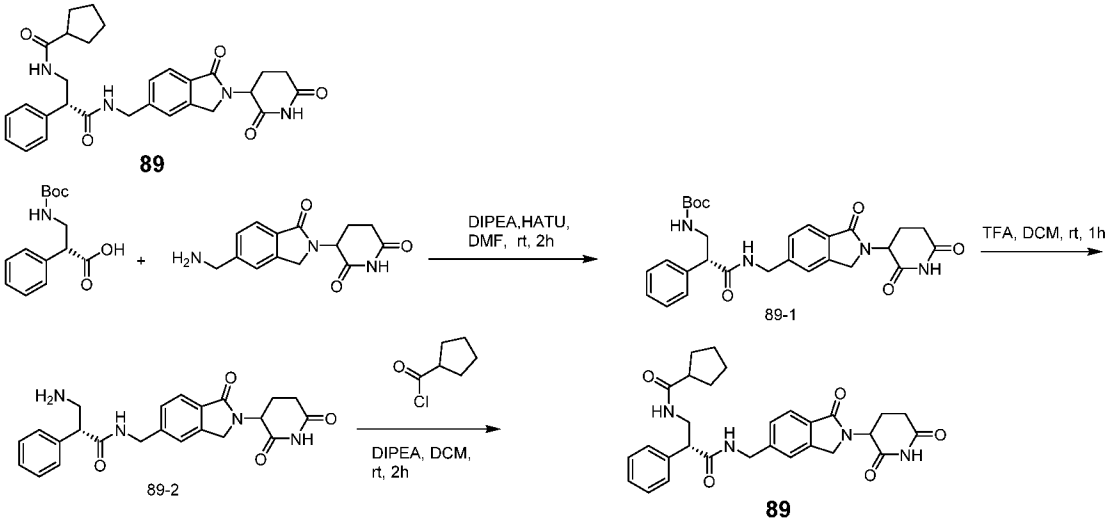
中间体 88-1 按照实施例 1 第五步方法制备。

中间体 88-2 按照实施例 1 第四步方法制备。

化合物 88 按照实施例 11 第二步方法制备。MS(m/z)：550.9 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.96 (s, 1H), 8.75 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (d, J = 9.8 Hz, 3H), 5.10 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.54 - 4.16 (m, 4H), 3.89 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.51 - 3.36 (m, 2H), 3.00 - 2.84 (m, 1H), 2.68 - 2.56 (m, 1H), 2.38 (dd, J = 13.1, 4.3 Hz, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.86 - 1.70 (m, 1H), 1.60 - 1.42 (m, 8H).

实施例 89（5-53）

***N*-（（2*R*）-3-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-3-氧代-2-苯丙基）环戊基甲酰胺**



中间体 89-1 按照实施例 1 第五步方法制备。

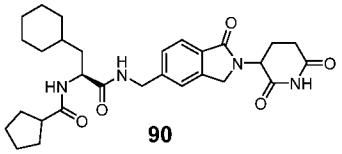
中间体 89-2 按照实施例 1 第四步方法制备。

化合物 89 按照实施例 11 第二步方法制备。MS(m/z)：516.9 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.96 (s, 1H), 8.69 (dd, J = 22.2, 16.5 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 5.8, 2.7 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.09 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.50 - 4.18 (m, 4H), 3.64 - 3.58 (m, 2H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.60 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.78 (s, 1H), 1.60 - 1.42 (m, 8H).

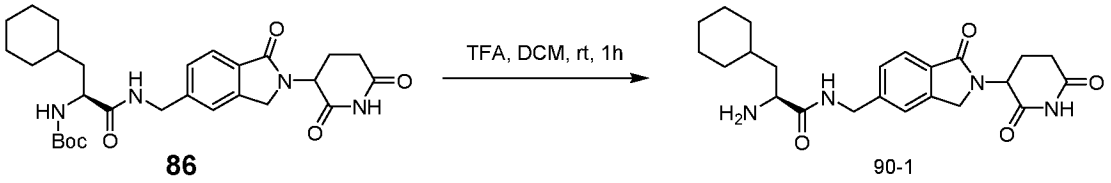
实施例 90（5-54）

***N*-（（2*S*）-3-环已基-1-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨**

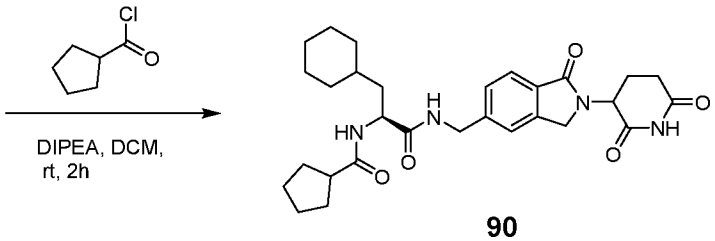
基）-1-氧代丙-2-基）环戊基甲酰胺



90



86 90-1



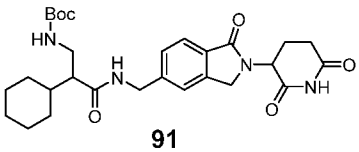
90

中间体 90-1 按照实施例 1 第四步方法制备。

化合物 90 按照实施例 11 第二步方法制备。MS(m/z)：522.9 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.95 (s, 1H), 8.47 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.30 (m, 2H), 5.10 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.36 (dt, J = 40.3, 17.3 Hz, 5H), 3.69 - 3.55 (m, 1H), 2.99 - 2.84 (m, 1H), 2.63 (dd, J = 21.5, 13.5 Hz, 2H), 2.47 - 2.32 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 1H), 1.82 - 1.39 (m, 15H), 1.10 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 0.95 - 0.75 (m, 2H).

实施例 91（5-55）

（2-环己基-3-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-3-氧代丙基）氨基甲酸叔丁酯



91

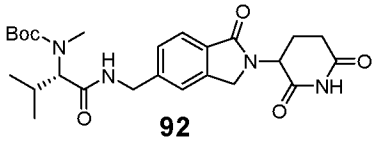


91

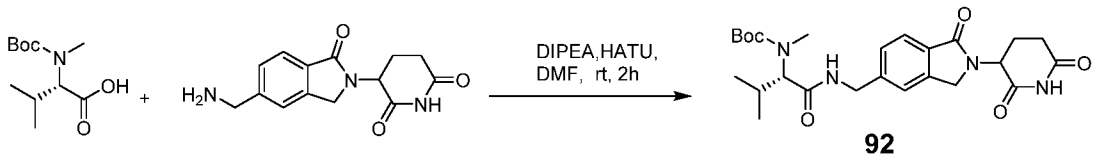
化合物 91 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：427.0 $[M-100]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.96 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.32 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.10 (dd, J = 13.2, 4.9 Hz, 1H), 4.52 - 4.24 (m, 4H), 3.15 - 3.00 (m, 2H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 2.60 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.36 (ddd, J = 26.2, 12.9, 7.0 Hz, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.75 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.65 (s, 2H), 1.61 - 1.49 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.29 - 0.88 (m, 6H).

实施例 92（5-58）

（（2*S*）-1-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-3-甲基-1-氧代丁-2-基）（甲基）氨基甲酸叔丁酯



92



92

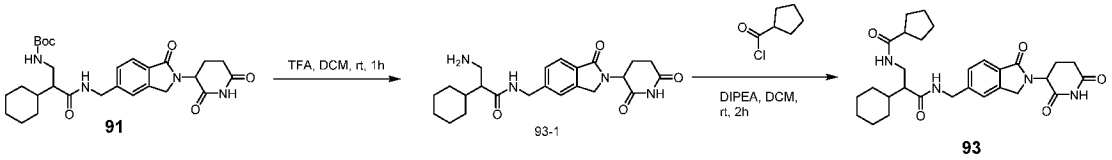
化合物 92 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：387.0 $[M-100]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.95 (s, 1H), 8.54 (d, J = 66.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.28 (m, 2H), 5.10 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.48 - 4.13 (m, 5H), 2.98 - 2.82 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.60 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.45 - 2.31 (m, 1H), 2.11 (s, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.25 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 0.82 (dd, J = 18.4, 5.7 Hz, 6H).

实施例 93（5-59）

***N*-（2-环已基-3-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-3-氧代丙基）环戊基甲酰胺**



93



91 93-1 93

中间体 93-1 按照实施例 1 第四步方法制备。

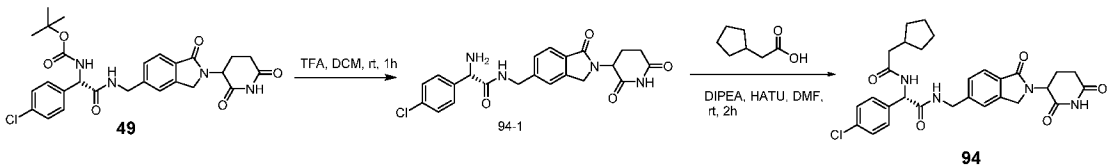
化合物 93 按照实施例 11 第二步方法制备。MS(m/z)：523.0 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.96 (s, 1H), 8.43 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 16.0, 6.0 Hz, 2H), 7.50 - 7.37 (m, 2H), 5.10 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.55 - 4.21 (m, 4H), 3.61 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 7.3, 4.3 Hz, 1H), 3.06 - 2.84 (m, 2H), 2.60 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.37 (dd, J = 15.1, 10.4 Hz, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.77 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 1.56 (t, J = 15.5 Hz, 7H), 1.43 (s, 3H), 1.14 (dd, J = 25.5, 11.2 Hz, 3H), 1.07 - 0.92 (m, 2H).

实施例 94（5-69）

（2*S*）-2-（4-氯苯基）-2-（2-环戊基乙酰氨基）-*N*-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）乙酰胺



94



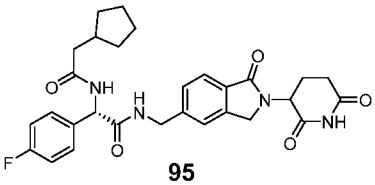
49 94-1 94

中间体 94-1 按照实施例 1 第四步方法制备。

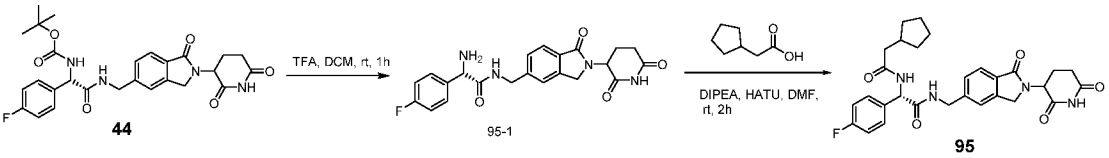
化合物 94 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：550.8 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.96 (s, 1H), 8.86 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 4H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.2, 4.9 Hz, 1H), 4.42 - 4.15 (m, 4H), 2.89 (td, J = 9.1, 5.3 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.38 (ddd, J = 26.6, 13.3, 4.2 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.11 (dt, J = 15.0, 7.4 Hz, 1H), 2.01 (dd, J = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 1.71 - 1.40 (m, 6H), 1.11 (dt, J = 11.7, 7.6 Hz, 2H).

实施例 95（5-70）

（2*S*）-2-（2-环戊基乙酰氨基）-*N*-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）-2-（4-氟苯基）乙酰胺



95



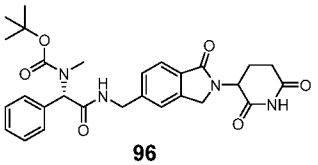
44 95-1 95

中间体 95-1 按照实施例 1 第四步方法制备。

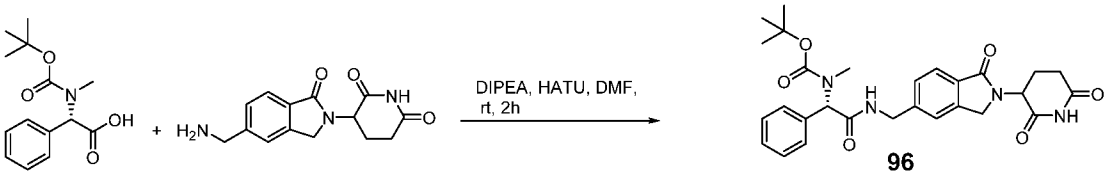
化合物 95 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：534.9 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.96 (s, 1H), 8.84 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.19 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.20 (m, 4H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.60 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 13.2, 4.3 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.12 (dt, J = 14.9, 7.3 Hz, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.70 - 1.41 (m, 6H), 1.11 (dt, J = 11.7, 7.8 Hz, 2H).

实施例 96（4-135）

（（1*S*）-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代-1-苯乙基）（甲基）氨基甲酸叔丁酯



96

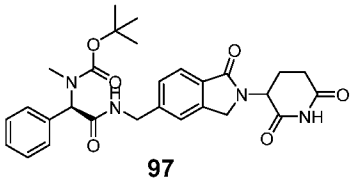


96

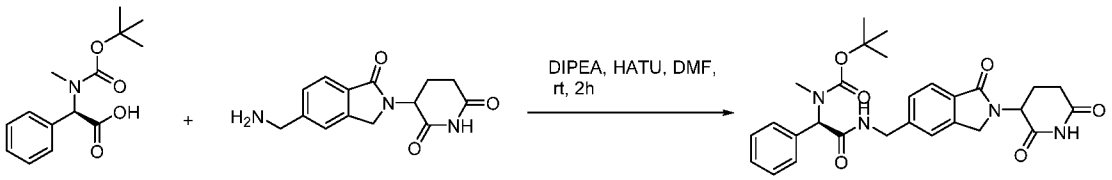
化合物 96 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：421.2 $[M-100]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.99 (s, 1H), 8.79 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38 (dt, J = 14.1, 8.3 Hz, 4H), 7.24 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.77 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.37 (ddd, J = 21.9, 17.3, 3.9 Hz, 4H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.62 (d, J = 15.4 Hz, 4H), 2.47 - 2.33 (m, 1H), 2.08 - 1.95 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

实施例 97（5-31）

（（1*R*）-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代-1-苯乙基）（甲基）氨基甲酸叔丁酯



97

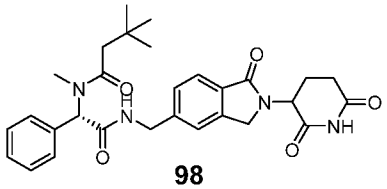


97

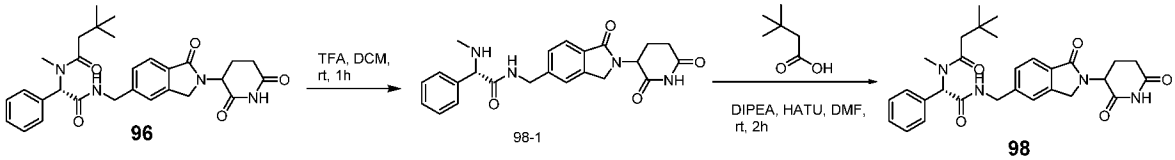
化合物 97 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：421.0 $[M-100]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.96 (s, 1H), 8.77 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (dt, J = 14.2, 8.9 Hz, 4H), 7.23 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 5.10 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.36 (ddd, J = 21.4, 17.2, 3.7 Hz, 4H), 2.91 (ddd, J = 13.7, 11.3, 5.3 Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).

实施例 98（5-34）

***N*-（（1*S*）-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代-1-苯乙基）-*N*,3,3-三甲基丁酰胺**



98



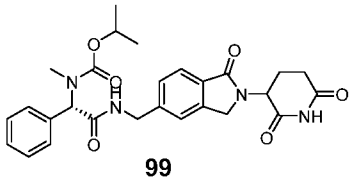
96 98-1 98

中间体 98-1 按照实施例 1 第四步方法制备。

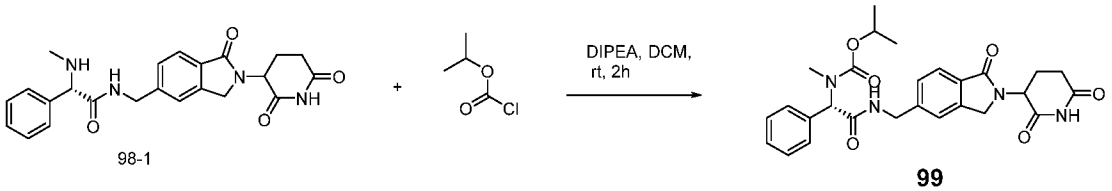
化合物 98 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：541.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.96 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.44 - 7.29 (m, 4H), 7.20 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.10 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.56 - 4.24 (m, 4H), 2.91 (ddd, J = 13.6, 11.5, 5.4 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 14.5 Hz, 3H), 2.60 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 13.0, 4.3 Hz, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.02 (s, 9H).

实施例 99（5-35）

（（1*S*）-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代-1-苯乙基）（甲基）氨基甲酸异丙酯



99

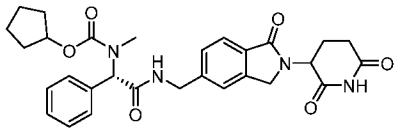


98-1 99

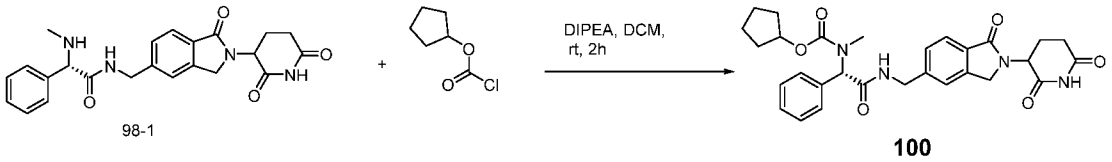
化合物 99 按照实施例 11 第二步方法制备。MS(m/z)：506.9 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.96 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.32 (m, 5H), 7.23 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.11 (dd, J = 13.2, 4.9 Hz, 1H), 4.83 (dt, J = 12.3, 6.2 Hz, 1H), 4.36 (ddd, J = 52.8, 17.1, 4.5 Hz, 4H), 3.00 - 2.82 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.58 (s, 1H), 2.41 (dt, J = 13.1, 9.0 Hz, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.29 - 1.08 (m, 6H).

实施例 100（5-36）

（（1*S*）-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代-1-苯乙基）（甲基）氨基甲酸环戊酯



100

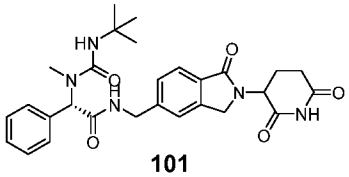


98-1 **100**

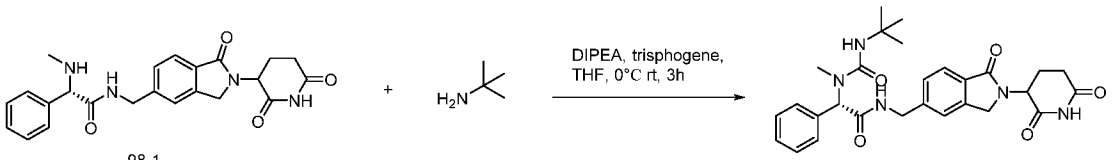
化合物 100 按照实施例 11 第二步方法制备。MS(m/z)：533.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.96 (s, 1H), 8.79 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (dt, J = 20.3, 7.1 Hz, 4H), 7.23 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 5.21 - 4.95 (m, 2H), 4.36 (ddd, J = 52.5, 16.9, 5.1 Hz, 4H), 3.02 - 2.85 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.59 - 2.56 (m, 1H), 2.40 (ddd, J = 26.3, 13.1, 4.3 Hz, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.79 (s, 2H), 1.69 - 1.48 (m, 6H).

实施例 101（5-40）

（2*S*）-2-（3-（叔丁基）-1-甲基脲）-*N*-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）-2-苯乙酰胺



101

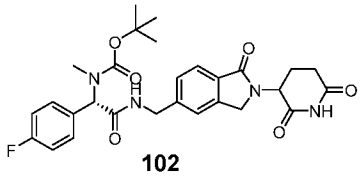


98-1 **101**

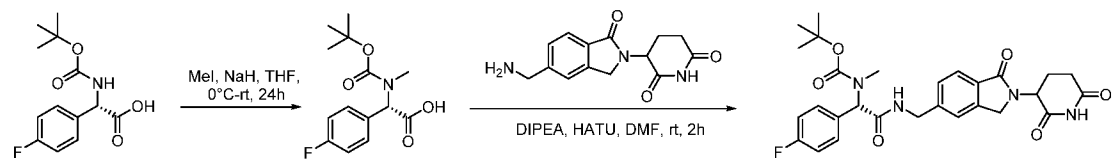
化合物 101 按照实施例 19 方法制备。MS(m/z)：519.9 $[M+H]^+$

实施例 102（5-75）

（（1*S*）-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-1-（4-氟苯基）-2-氧代乙基）（甲基）氨基甲酸叔丁酯

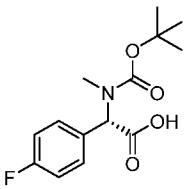


102



102-1 **102**

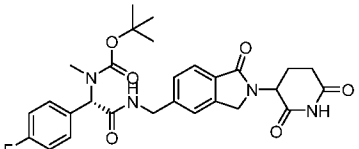
第一步中间体（*S*）-2-（（叔丁氧羰基）（甲基）氨基）-2-（4-氟苯基）乙酸（102-1）制备



102-1

将（S）-2-((叔丁氧羰基）氨基）-2-（4-氟苯基）乙酸（100.0 mg，0.4 mmol）溶于无水四氢呋喃（5 mL）中，冰浴搅拌，缓慢加入氢化钠（65.0 mg，1.9 mmol），反应 1 小时，加入碘甲烷（264.0 mg，1.9 mmol），室温反应 24 小时。反应结束后，向体系中加水（10 mL），并用柠檬酸溶液调 pH=3，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，有机相合并，用饱和氯化钠溶液（30 mL×3）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到中间体 102-1，无需纯化，直接进行下一步反应。

第二步化合物（(1*S*）-2-((2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-1-（4-氟苯基）-2-氧代乙基）（甲基）氨基甲酸叔丁酯（**102**）制备

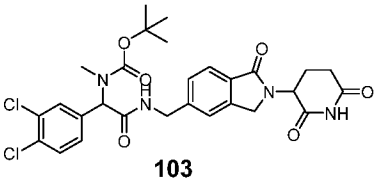


102

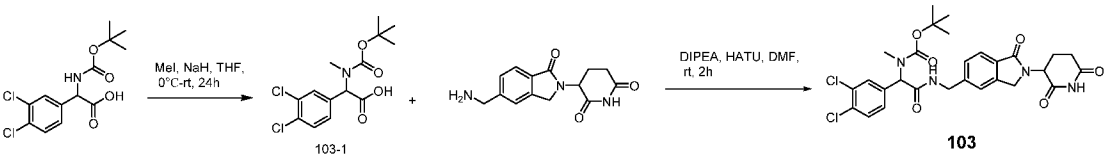
化合物 102 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：438.9 $[M-100]^+$

实施例 103（5-76）

（1-（3,4-二氯苯基）-2-((2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代乙基（甲基）氨基甲酸叔丁酯



103



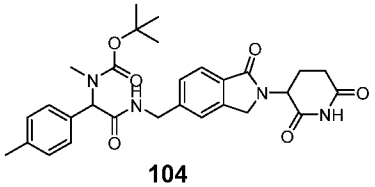
103-1 **103**

中间体 103-1 按照实施例 102 第一步方法制备。

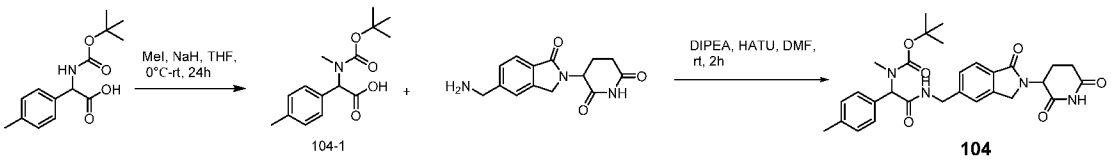
化合物 103 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：488.8 $[M-100]^+$

实施例 104（5-77）

（2-((2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）氨基）-2-氧代-1-（对甲苯基）乙基）（甲基）氨基甲酸叔丁酯



104



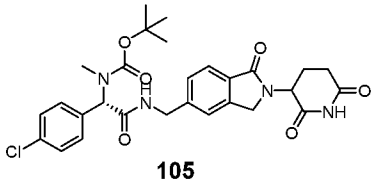
104-1 **104**

中间体 104-1 按照实施例 102 第一步方法制备。

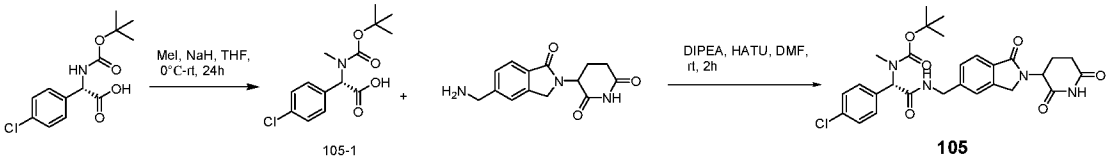
化合物 104 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：435.0 $[M-100]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.95 (s, 1H), 8.71 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 33.1, 7.1 Hz, 4H), 5.72 (d, J = 21.9 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 - 4.18 (m, 4H), 2.98 - 2.84 (m, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.46 - 2.34 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

实施例 105（5-78）

（（1*S*）-1-（4-氯苯基）-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代乙基（甲基）氨基甲酸叔丁酯



105



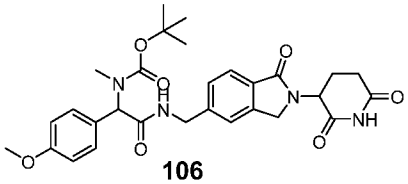
105-1 105

中间体 105-1 按照实施例 102 第一步方法制备。

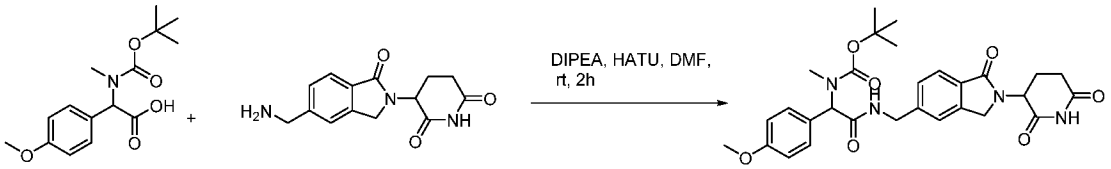
化合物 105 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：454.9 $[M-100]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.96 (s, 1H), 8.79 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 20.2, 8.1 Hz, 4H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 5.10 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.52 - 4.20 (m, 4H), 2.98 - 2.80 (m, 1H), 2.61 (s, 4H), 2.40 (dd, J = 13.1, 4.4 Hz, 1H), 2.13 - 1.90 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

实施例 106（5-79）

（2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）氨基）-1-（4-甲氧基苯基）-2-氧代乙基）（甲基）氨基甲酸叔丁酯



106

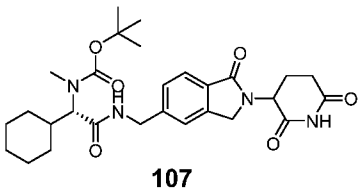


106

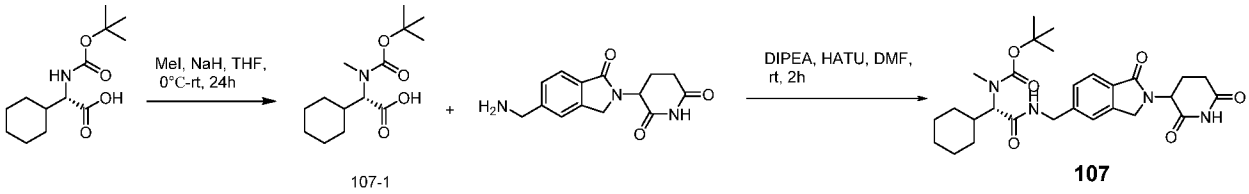
化合物 106 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：450.9 $[M-100]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.97 (s, 1H), 8.70 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.30 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 5.11 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.54 - 4.16 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.00 - 2.80 (m, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.46 - 2.32 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

实施例 107（1-86）

（（1*S*）-1-环己基-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代乙基（甲基）氨基甲酸叔丁酯



107



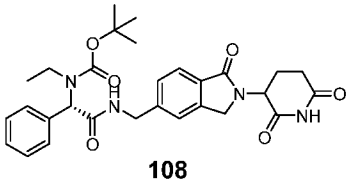
107-1 107

中间体 107-1 按照实施例 102 第一步方法制备。

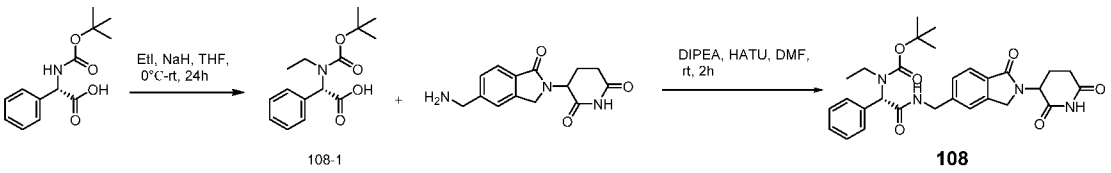
化合物 107 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：426.2 $[M-100]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.96 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.10 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.42 - 4.22 (m, 4H), 2.91 (ddd, J = 17.6, 12.3, 5.2 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.60 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.45 - 2.31 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.63 (d, J = 26.1 Hz, 4H), 1.49 (d, J = 11.5 Hz, 3H), 1.41 (s, 9H), 0.90 (dd, J = 28.8, 10.4 Hz, 2H).

实施例 108（1-89）

（（1*S*）-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代-1-苯乙基）（乙基）氨基甲酸叔丁酯



108



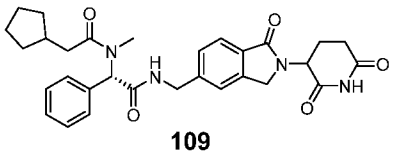
108-1 108

中间体 108-1 按照实施例 102 第一步方法制备。

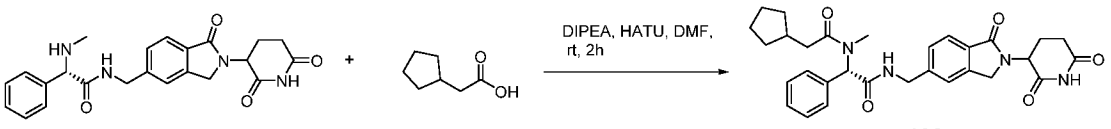
化合物 108 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：434.2 $[M-100]^+$

实施例 109（5-50）

2-环戊基-*N*-（（1*S*）-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代-1-苯乙基）-N-甲基乙酰胺



109



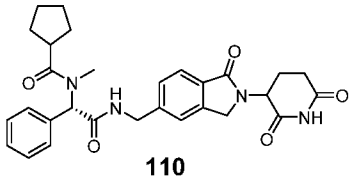
109

化合物 109 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：530.9 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.96 (s, 1H), 8.78 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 22.1, 20.9, 13.7 Hz, 5H), 7.20 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.11 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.36 (ddd, J = 22.3, 16.5, 5.3 Hz, 4H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.60 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.47 - 2.31 (m, 3H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.77 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 1.61 - 1.41 (m, 4H),

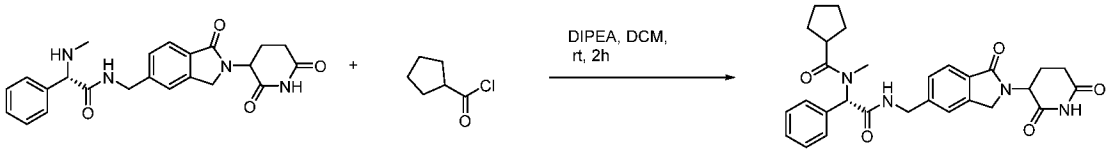
1.27 - 1.08 (m, 2H).

实施例 **110**（**5-49**）

N-（（**1*S***）**-2-**（（**2-**（**2,6-**二氧代哌啶**-3-**基）**-1-**氧代异吲哚啉**-5-**基）甲基）氨基）**-2-**氧代**-1-**苯乙基）**-*N*-**甲基环戊基甲酰胺



110

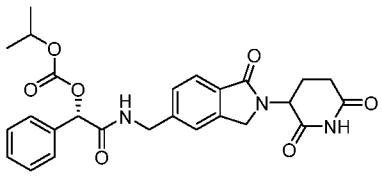


110

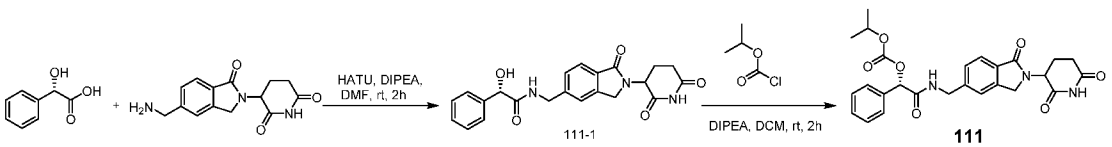
化合物 110 按照实施例 11 第二步方法制备。MS(m/z)：516.8 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.96 (s, 1H), 8.77 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.28 (m, 5H), 7.21 (dd, J = 19.9, 6.6 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.11 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.55 - 4.22 (m, 4H), 3.10 - 2.99 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.60 (d, J = 18.2 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 13.1, 4.2 Hz, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.88 - 1.45 (m, 8H).

实施例 **111**（**5-88**）

（**1*S***）**-2-**（（**2-**（**2,6-**二氧代哌啶**-3-**基）**-1-**氧代异吲哚啉**-5-**基）甲基）氨基）**-2-**氧代**-1-**苯乙基碳酸异丙酯



111



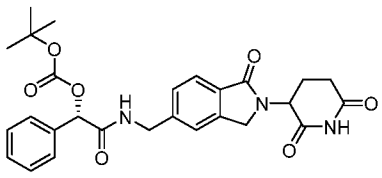
111-1 **111**

中间体 111-1 按照实施例 1 第五步方法制备。

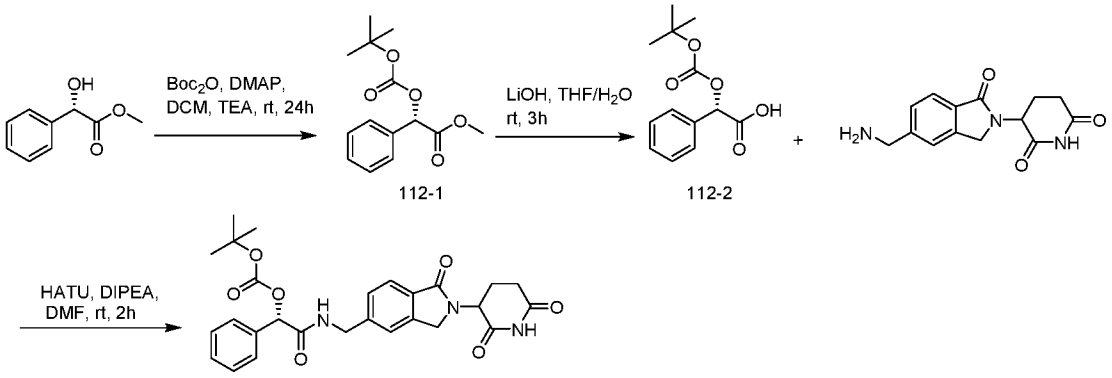
化合物 111 按照实施例 11 第二步方法制备。MS(m/z)：494.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.96 (s, 1H), 8.94 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 6.4, 2.7 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 5.0, 1.8 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.09 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.30 (ddd, J = 21.5, 20.0, 4.8 Hz, 4H), 3.63 (dd, J = 6.5, 3.9 Hz, 1H), 2.90 (ddd, J = 13.7, 12.4, 5.4 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.27 (s, 6H).

实施例 **112**（**5-82**）

（（**1*S***）**-2-**（（**2-**（**2,6-**二氧代哌啶**-3-**基）**-1-**氧代异吲哚啉**-5-**基）甲基）氨基）**-2-**氧代**-1-**苯乙基）碳酸叔丁酯

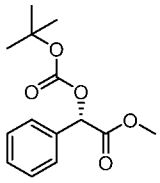


112



112

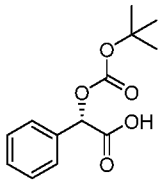
第一步中间体（S）-2-（（叔丁氧羰基）氧基）-2-苯乙酸甲酯（112-1）制备



112-1

将（S）-2-羟基-2-苯乙酸甲酯（200.0 mg，1.2 mmol），二碳酸二叔丁酯（394.0 mg，1.8 mmol），三乙胺（364.0 mg，3.6 mmol），4-二甲氨基吡啶（146.0 mg, 1.2 mmol）溶于二氯甲烷（10 mL）中，室温反应 24 小时。反应结束后，向体系中加水（20 mL），用二氯甲烷(30 mL×3)萃取，有机相合并，用饱和氯化钠溶液（30 mL×3）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到中间体 112-1，无需纯化，直接进行下一步反应。

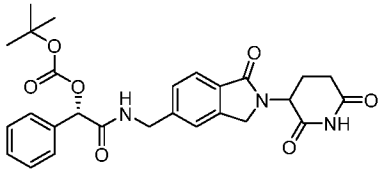
第二步中间体（S）-2-（（叔丁氧羰基）氧基）-2-苯乙酸（112-2）制备



112-2

将中间体 112-1 溶于四氢呋喃和水（2:1）的混合溶液中，加入一水合氢氧化锂（151.0 mg，3.6 mmol），室温水解 3 个小时。反应结束后，用 1N 的盐酸溶液调体系 pH=3，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，有机相合并，用饱和氯化钠溶液（30 mL×3）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到中间体 112-2，无需纯化，直接进行下一步反应。

第三步化合物叔丁基（（1S）-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代-1-苯乙基）碳酸酯（112）制备



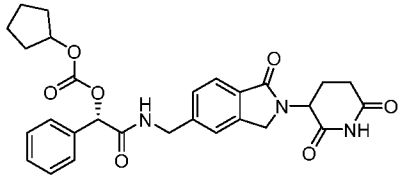
112

化合物 112 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：408.2 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.95 (s, 1H), 8.91 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 5.0, 1.9 Hz, 3H), 7.29 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 4.48 - 4.15 (m, 4H), 2.89 (s, 1H), 2.60 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 2.06 - 1.93 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

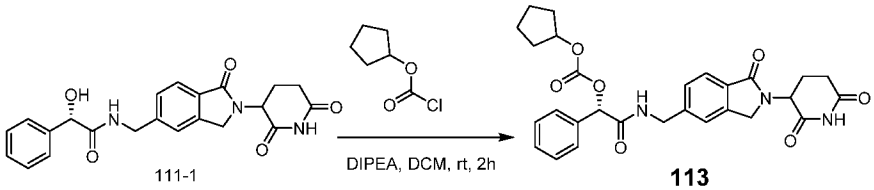
实施例 113（5-87）

（（1*S*）-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代-1-

苯乙基）碳酸环戊酯



113

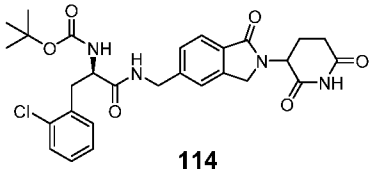


111-1 113

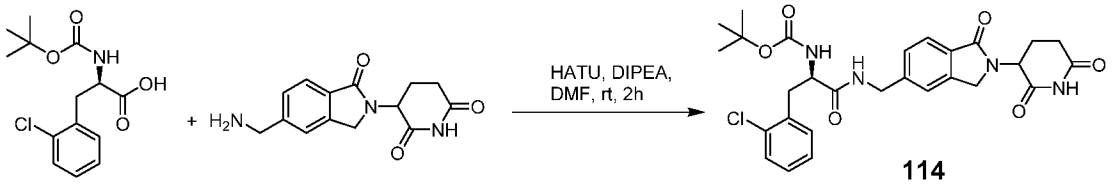
化合物 113 按照实施例 11 第二步方法制备。MS(m/z)：520.2 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.97 (s, 1H), 8.94 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.09 (dd, J = 13.5, 5.1 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 43.5, 12.0 Hz, 4H), 3.62 (dd, J = 10.3, 6.5 Hz, 2H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 2.60 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.06 - 1.93 (m, 1H), 1.85 (s, 2H), 1.73 - 1.52 (m, 5H).

实施例 **114**（**5-83**）

（（**2*R***）**-3-**（**2-**氯苯基）**-1-**（（**2-**（**2,6-**二氧代哌啶**-3-**基）**-1-**氧代异吲哚啉**-5-**基）甲基）氨基）**-1-**氧带丙烷**-2-**基）氨基甲酸叔丁酯



114

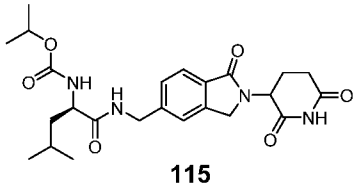


114

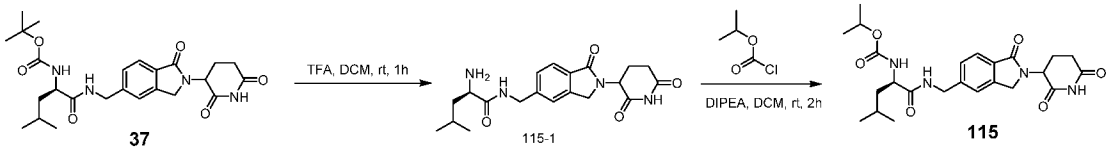
化合物 114 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：454.2 $[M-100]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.95 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.20 (m, 6H), 7.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.48 - 4.22 (m, 5H), 3.62 (qd, J = 10.5, 6.4 Hz, 2H), 2.93 - 2.86 (m, 1H), 2.60 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 13.2, 4.0 Hz, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 1H), 1.27 (d, J = 5.9 Hz, 9H).

实施例 **115**（**5-85**）

（（**2*R***）**-1-**（（**2-**（**2,6-**二氧代哌啶**-3-**基）**-1-**氧代异吲哚啉**-5-**基）甲基）氨基）**-4-**甲基**-1-**氧代戊**-2-**基）氨基甲酸异丙酯



115



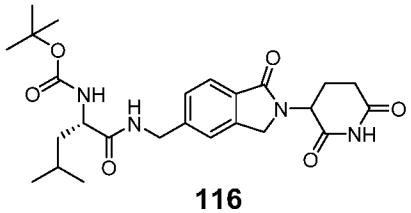
37 115-1 115

中间体 115-1 按照实施例 1 第四步方法制备。

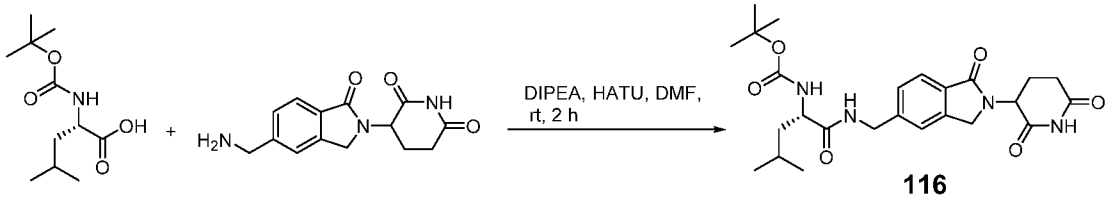
化合物 115 按照实施例 11 第二步方法制备。MS(m/z)：473.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.95 (s, 1H), 8.45 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.32 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.74 (dt, J = 12.6, 6.3 Hz, 1H), 4.50 - 4.20 (m, 4H), 4.09 - 3.98 (m, 1H), 3.00 - 2.82 (m, 1H), 2.59 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.71 - 1.35 (m, 3H), 1.31 - 1.04 (m, 6H), 0.87 (dd, J = 10.8, 6.6 Hz, 6H).

实施例 116（5-84）

（（2*S*）-1-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-4-甲基-1-氧代戊-2-基）氨基甲酸叔丁酯



116

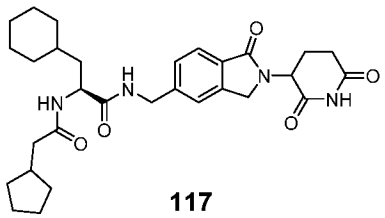


116

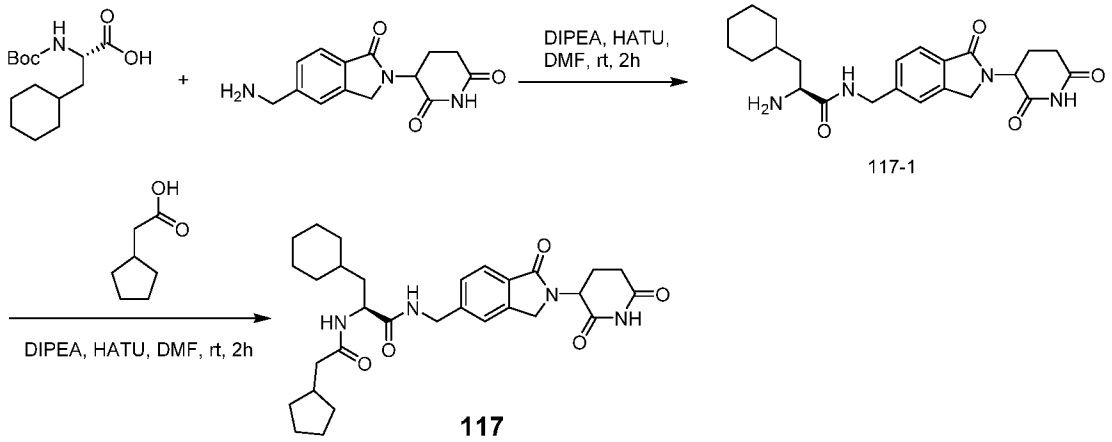
化合物 116 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：387.0$[M-100]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.96 (s, 1H), 8.43 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.30 (m, 2H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.50 - 4.20 (m, 4H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.60 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 13.0, 4.2 Hz, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 1H), 1.66 - 1.53 (m, 1H), 1.52 -1.29 (m, 11H), 1.28 - 1.19 (m, 1H), 0.87 (dd, J = 11.1, 6.6 Hz, 6H).

实施例 117（5-92）

（2*S*）-3-环已基-2-（2-环戊基乙酰氨基）-*N*-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）丙酰胺



117



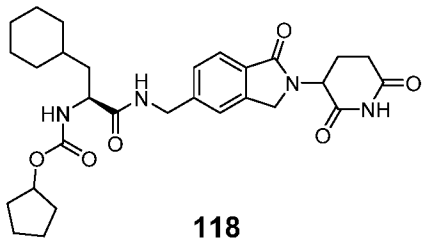
117

中间体 117-1 按照实施例 1 第五步方法制备。

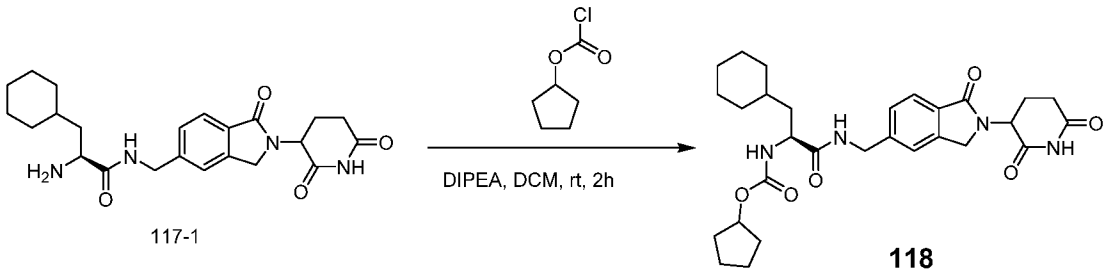
化合物 117 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：536.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.96 (s, 1H), 8.48 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 16.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.28 (m, 2H), 5.10 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.54 - 4.20 (m, 5H), 3.00 - 2.82 (m, 1H), 2.60 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 13.1, 4.3 Hz, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 3H), 2.00 (dd, J = 9.0, 3.5 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 34.2 Hz, 6H), 1.59 - 1.53 (m, 2H), 1.51 - 1.40 (m, 4H), 1.24 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.11 (s, 5H), 0.98 - 0.75 (m, 2H).

实施例 118（5-93）

（（2*S*）-3-环己基-1-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-1-氧丙烷-2-基）氨基甲酸环戊酯



118



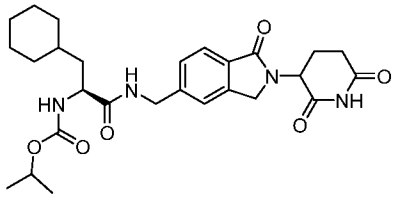
117-1

118

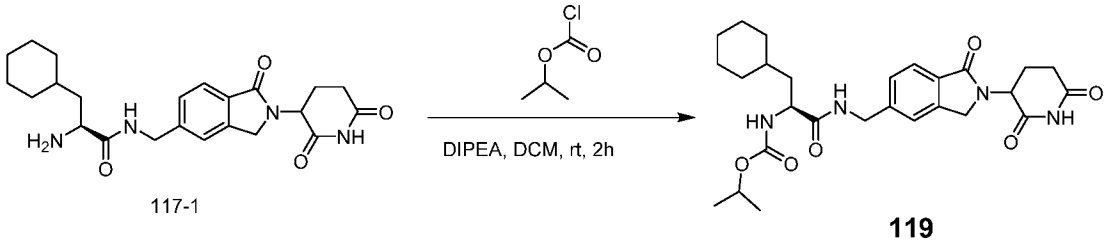
化合物 118 按照实施例 11 第二步方法制备。MS(m/z)：539.3 $[M+H]^+$；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.95 (s, 1H), 8.44 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.36 (dt, J = 39.7, 17.2 Hz, 4H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.60 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.40 (ddd, J = 26.2, 13.2, 4.2 Hz, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.78 (s, 2H), 1.69 - 1.53 (m, 10H), 1.45 (s, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.11 (s, 3H), 0.87 (dd, J = 25.6, 14.3 Hz, 2H).

实施例 119（5-94）

（（2*S*）-3-环己基-1-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-1-氧代丙烷-2-基）氨基甲酸异丙酯



119

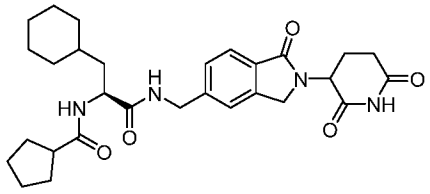


117-1 119

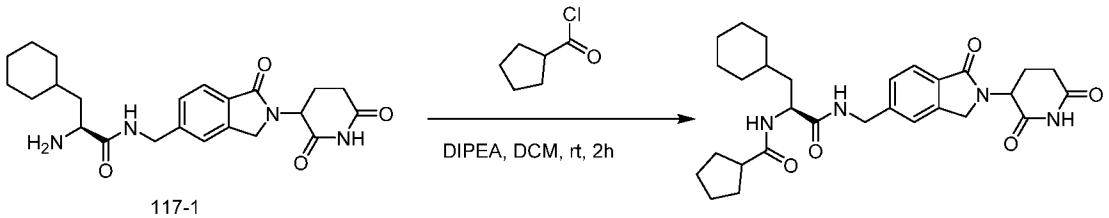
化合物 119 按照实施例 11 第二步方法制备。MS(m/z)：513.3[M+H]$^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.95 (s, 1H), 8.45 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.26 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.10 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.87 - 4.66 (m, 1H), 4.48 - 4.22 (m, 4H), 3.00 - 2.82 (m, 1H), 2.60 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 13.1, 4.3 Hz, 1H), 1.99 (dd, J = 6.7, 3.9 Hz, 1H), 1.64 (t, J = 13.7 Hz, 5H), 1.45 (s, 2H), 1.34 - 0.97 (m, 10H), 0.96 - 0.77 (m, 2H).

实施例 120（5-95）

***N*-（（2*S*）-3-环己基-1-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-1-氧代丙烷-2-基）环戊基甲酰胺**



120

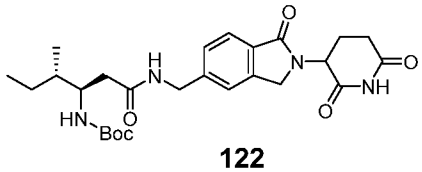


117-1 120

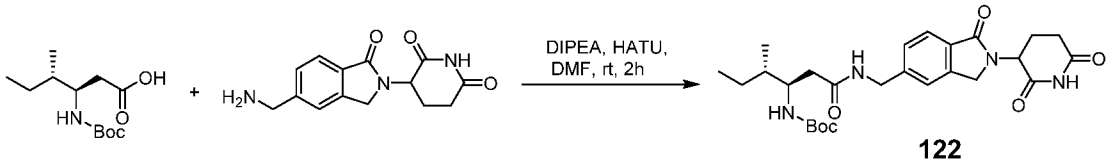
化合物 120 按照实施例 11 第二步方法制备。MS(m/z)：522.3 [M+H]$^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.96 (s, 1H), 8.71 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.93 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.20 (m, 6H), 5.09 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.56 - 4.18 (m, 4H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.62 (dq, J = 10.6, 6.6 Hz, 2H), 2.99 - 2.84 (m, 1H), 2.60 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 13.2, 4.3 Hz, 1H), 2.06 - 1.93 (m, 1H), 1.69 - 1.40 (m, 9H).

实施例 121（5-97）

（（3*R*，4*S*）-1-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-4-甲基-1-氧代己烷-3-基）氨基甲酸叔丁酯



122

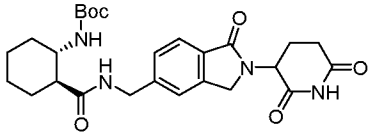


122

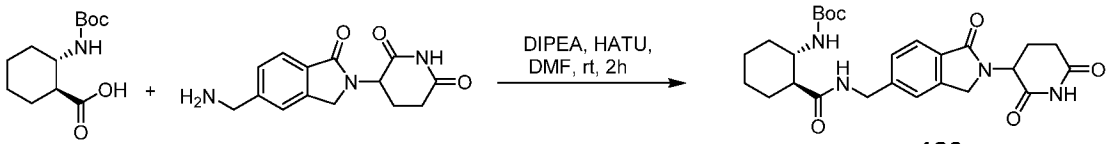
化合物 122 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：401.3 $[M-100]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.95 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.32 (m, 2H), 6.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.36 (dt, J = 31.4, 17.2 Hz, 4H), 3.76 (s, 1H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 2.60 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 1H), 2.32 - 2.15 (m, 2H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.53 - 1.18 (m, 12H), 1.04 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 0.83 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 6.6 Hz, 2H).

实施例 122（5-98）

（（1*S*，2*S*）-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨甲酰基）环己基）氨基甲酸叔丁酯



123

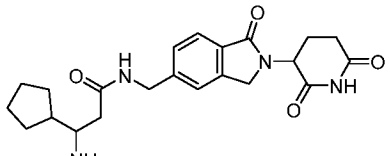


123

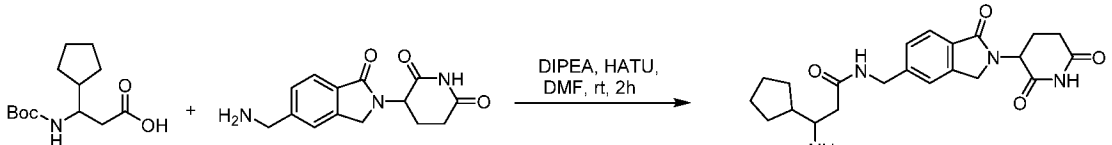
化合物 123 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：399.2 $[M-100]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.95 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.32 (m, 2H), 6.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.54 - 4.24 (m, 4H), 3.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.04 - 2.82 (m, 1H), 2.60 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.41 - 2.29 (m, 1H), 2.22 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.79 (dd, J = 28.9, 11.2 Hz, 2H), 1.64 (s, 2H), 1.51 - 1.40 (m, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.29 - 1.07 (m, 4H).

实施例 123（5-99）

（1-环戊基-3-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-3-氧代丙基）氨基甲酸叔丁酯



124

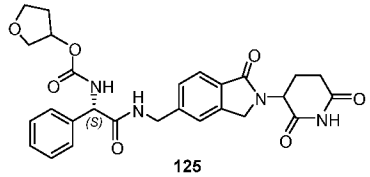


124

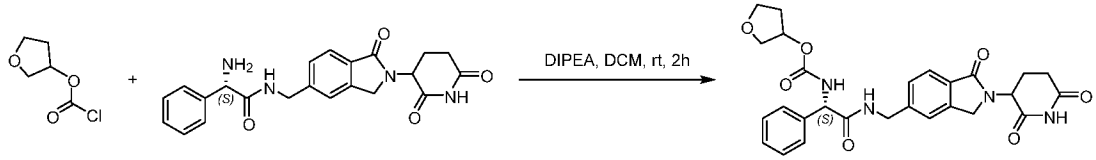
化合物 124 按照实施例 1 第五步方法制备。MS(m/z)：413.2$[M-100]^+$;^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.96 (s, 1H), 8.36 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.32 (m, 2H), 6.63 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.48 - 4.28 (m, 4H), 3.74 (dd, J = 14.4, 7.5 Hz, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.60 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.39 (ddd, J = 27.3, 13.7, 4.8 Hz, 1H), 2.32 - 2.21 (m, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 1H), 1.55 (d, J = 4.7 Hz, 5H), 1.47 - 1.38 (m, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.21 - 1.11 (m, 1H).

实施例 124（6-01）

（（1S）-2-（（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代-1-苯基乙基）氨基甲酸-β-氧杂环戊醇酯



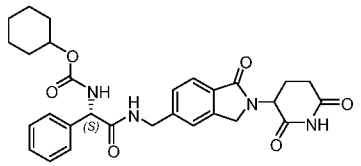
125



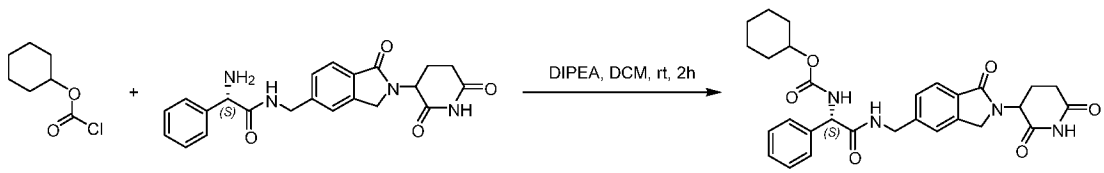
化合物 **125** 按照实施例 **11** 第二步方法制备。MS(m/z)：521.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.99 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.37 – 7.25 (m, 5H), 5.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.17 – 5.05 (m, 2H), 4.42 – 4.18 (m, 3H), 3.82 – 3.60 (m, 5H), 2.98 – 2.85 (m, 1H), 2.59 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 2.47 – 2.34 (m, 1H), 2.10 (s, 1H), 2.03 – 1.93 (m, 1H), 1.86 (s, 1H)

实施例 125（6-02）

（（1S）-2-（（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代-1-苯基乙基）氨基甲酸-环己醇酯



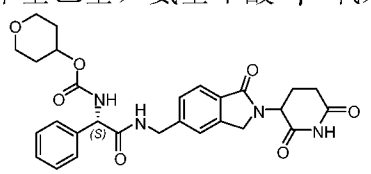
126



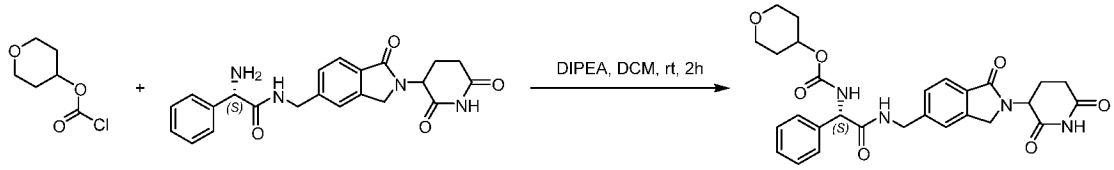
化合物 **126** 按照实施例 **11** 第二步方法制备。MS(m/z)：533.3 $[M+H]^+$;^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.98 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.39 – 7.22 (m, 5H), 5.25 (s, 1H), 5.09 (dd, J = 13.1, 4.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.41 – 4.19 (m, 4H), 2.96 – 2.85 (m, 1H), 2.59 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.40 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.80 (s, 2H), 1.67 (s, 2H), 1.47 (s, 1H), 1.40 – 1.12 (m, 6H)

实施例 126（6-03）

（（1S）-2-（（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代-1-苯基乙基）氨基甲酸-γ-氧杂环己醇酯



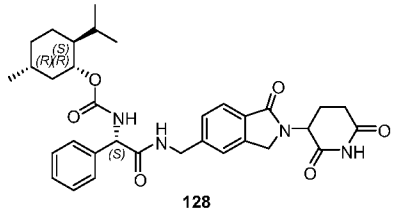
127



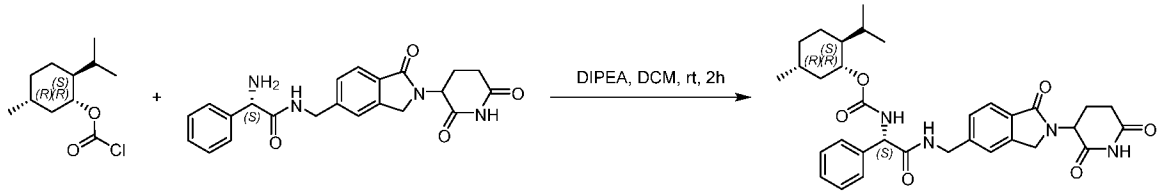
化合物 **127** 按照实施例 **11** 第二步方法制备。MS(m/z)：535.3 $[M+H]^+$;^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.99 (s, 1H), 8.79 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.38 – 7.23 (m, 6H), 5.26 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.70 (dq, J = 8.7, 4.2 Hz, 1H), 4.45 – 4.14 (m, 4H), 3.86 – 3.75 (m, 2H), 3.48 – 3.39 (m, 2H), 2.98 – 2.84 (m, 1H), 2.59 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.41 (td, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.04 – 1.93 (m, 1H), 1.89 – 1.75 (m, 2H), 1.60 – 1.41 (m, 2H).

实施例 127（4-175b）

（（1*S*）-2-（（2-（2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代-1-苯乙基）氨基甲酸-(-)-薄荷醇酯



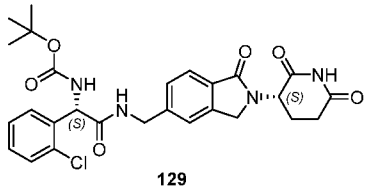
128



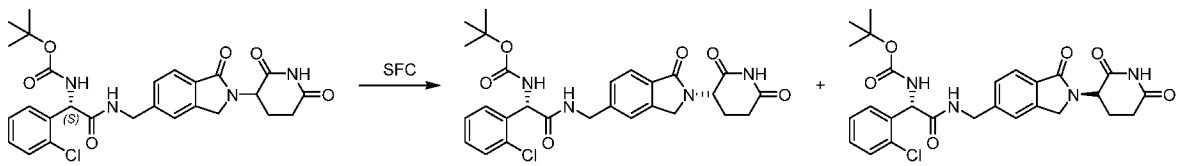
化合物 **128** 按照实施例 **11** 第二步方法制备。MS(m/z)：589.0 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.99 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.70 – 7.55 (m, 2H), 7.45 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.31 (dq, J = 22.5, 8.6, 7.7 Hz, 5H), 5.28 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.35 (d, J = 17.9 Hz, 3H), 4.22 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.91 (ddd, J = 17.8, 13.6, 5.2 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.39 (qd, J = 14.4, 13.8, 5.0 Hz, 1H), 2.04 – 1.88 (m, 2H), 1.83 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.62 (s, 2H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.34 – 1.27 (m, 1H), 1.07 – 0.58 (m, 12H).

实施例 128（5-17b）

（（1S）-1-（2-氯苯基）-2-（（2-（（S）-2,6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代异吲哚啉-5-基）甲基）氨基）-2-氧代乙基）氨基甲酸叔丁酯



129



化合物 **129** 由实施例 47 经 SFC 拆分得到，ee=99%。MS(m/z)：586.3 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.92 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 15.2, 7.6, 2.3 Hz, 2H), 7.30 (ddd, J = 6.9, 4.5, 2.0 Hz, 2H), 7.24 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.42 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.97 – 2.78 (m, 2H), 2.42 – 2.29 (m, 1H), 2.25 – 2.16 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

测试例 1、Western blot 检测化合物降解 GSPT1 蛋白的活性

细胞株：Jeko-1 细胞株用含 20%胎牛血清的 RPMI1640 培养基于 37°C、5% CO_2、饱和湿度孵育箱内培养。

设置 DMSO 对照组、测试化合物（浓度见下表），处理 24 小时收集细胞后加入预冷的

细胞裂解液，冰上放置 10 min，提取细胞总蛋白，BCA 法测定蛋白浓度并进行定量。常规制胶、上样、电泳，然后转膜，封闭，封闭液 1:500-5000 比例稀释一抗，将膜浸没在稀释后的一抗中，4°C 孵育过夜。漂洗后，封闭液 1:10000-20000 稀释二抗，将膜浸没在稀释后的二抗中，室温孵育 45 分钟。漂洗后，在 ODYSSEY (Li-COR)上检测试验结果。以 GAPDH 作为内参对照。

使用 Image J 软件对各条带进行灰度分析，计算化合物降解 GSPT1 蛋白的降解率。

结果显示，本发明化合物对 Jeko-1 细胞中 GSPT1 蛋白具有显著的降解活性，结果见下表：

表 1. 本发明化合物对 Jeko-1 细胞中 GSPT1 蛋白的降解活性

化合编号	GSPT1 降解率（%）		化合编号	GSPT1 降解率（%）	
	100 nM	10 μM		100 nM	10 μM
组 I					
4-176	35	53	**4-186**	26	56
5-82	29.8	74.8	**4-87-2**	21	15
组 II					
4-138	31	88	**4-160**	96	89
4-87	89	93	**4-159**	93	99
4-175	93	90	**4-139**	98	97
4-184	21	85	**4-199**	14	81
4-123	79.9	92.7	**5-57**	75	98.1
5-56	18.8	84.1	**4-133**	79	86
4-136	82	97	**5-5**	100	100
4-200	99	100	**5-17**	94.2	95.6
4-150	90	99	**5-7**	94	100
4-152	93	82	**4-151**	77	95
4-166	82	93	**5-29**	70	97
5-30	59	93	**5-31**	84	99
4-135	80	93	**5-36**	97	97
1-89	97.8	98.7	**5-76**	65.2	84.6
5-50	94.9	96.9			
组 III					
4-131	96	97	**4-171**	29	88
4-188	32	63	**5-10**	73	90
5-11	17	77	**5-12**	18	71
5-23	28	93	**5-25**	58	96
5-26	33	98	**5-33**	52	80
5-41	96.9	96.7	**5-52**	38.1	92.7
5-53	26.1	91.2	**5-55**	85.1	93.9
5-59	36	93.7	**5-95**	16	70
5-3	76	49	**5-9**	45	93

组 IV					
4-130	51	94	5-97	97	98
5-99	98	99			
组 V					
5-39	65.2	85.8			
5-37	97.8	99.5	**5-22**	77.7	95.7
4-132	93	96	**5-43**	11.6	87.9
5-46	90.6	93.6	**5-54**	41.3	87.1
5-83	96.2	95.5	**5-84**	52.7	82.7
5-92	79	97	**5-93**	99	100
5-94	85	95			

表 2. 本发明化合物对 Jeko-1 细胞中 GSPT1 蛋白的降解活性

化合编号	GSPT1 降解率（%）		化合编号	GSPT1 降解率（%）	
	10 nM	1 μM		10 nM	1 μM
6-01	10	68	**6-02**	95	96
6-03	28	90	**4-175b**	98	99
5-17b	57	100	**4-108**	10	95

测试例 2 CTG 法检测式化合物对 HNT-34 或 HL-60 细胞增殖的抑制作用

实验步骤：

取 HNT-34 或 HL-60 细胞培养于含 20%胎牛血清的 RPMI1640 培养基中。接种于 96 孔板，1×10^4 细胞/孔，置于 37℃，5%CO_2 孵化箱中。加入测试化合物后，培养 72 小时。随后加入适量的 CTG 试剂，测量发光值，计算抑制率。

实验结果表明，本发明化合物具有显著的抗 HL-60 或 HNT-34 细胞增殖活性。

表 3. 本发明化合物对 HL-60 或 HNT-34 细胞增殖的抑制活性

化合编号	细胞增殖抑制 IC_{50}(nM)		化合编号	细胞增殖抑制 IC_{50}(nM)	
	HL-60	HNT-34		HL-60	HNT-34
组 II					
4-151	11.6	7.8	**4-136**	/	3.6
5-17	4.2	3.2	**1-89**	5.0	3.8
4-123	28.9	26.9	**5-50**	6.9	5.8
5-31	12.5	6.6	**4-152**	7.9	6.6
4-200	8.3	3.2	**5-56**	25.8	18.0
4-150	9.2	6.5	**5-57**	15.0	7.5
5-7	12.4	8.7	**4-135**	14.3	6.2
4-166	12.8	11.3	**4-133**	14.3	3.2
5-17b	4.6	/			
组 III					

5-33	35.4	32.7	**5-10**	37.7	36.9
组 IV					
5-97	11.0	6.9			
组 V					
5-22	18.6	21.3	**5-92**	25.2	25.2
5-94	12.8	7.4	**5-46**	8.3	3.7

测试例 3 CCK8 法检测式化合物对 Jeko-1 细胞增殖的抑制作用

实验步骤：

细胞培养：将 Jeko-1 细胞株（人淋巴瘤细胞）培养于含有 10%胎牛血清和 1%青霉素-链霉素的 RPMI-1640 完全培养基中，于 37℃、5% CO_2及饱和湿度条件下的培养箱培养。

细胞铺板：取处于对数生长期的 Jeko-1 细胞，离心后，加入适量完全培养基获得单细胞混悬液，采用血球计数板进行细胞计数，配制成 1.5×10^5 个/mL 细胞悬液，以每孔 100μL 细胞悬液接种于 96 孔培养板中，置于 CO_2细胞培养箱培养 24h。

细胞给药：取实施例中的待测化合物，配制成 2.5μM 母液，按如图 1 所示，每孔加入 25μL 实施例化合物，摇匀，置于 CO_2细胞培养箱中，继续培养 72h。

CCK-8 检测：给药 72h 后，每孔加入 10%CCK-8 溶液，置于 CO_2细胞培养箱中，孵育 1-4h。采用酶标仪于 450nm 下测定各孔吸光度。

细胞增殖抑制率计算：

细胞增殖抑制率（%）= [(Ac-As)/（Ac-Ab）]×100%

As：实验孔吸光度（含细胞、培养基、CCK-8 溶液和药物溶液）

Ac：对照孔吸光度（含细胞、培养基、CCK-8 溶液，不含药物）

Ab：空白孔吸光度（含培养基、CCK-8 溶液，不含细胞、药物）

实验结果表明，本发明化合物具有显著的抗 Jeko-1 细胞增殖活性。

表 4. 本发明化合物对 Jeko-1 细胞增殖的抑制活性

化合编号	细胞增殖抑制 IC_{50}(nM)	化合编号	细胞增殖抑制 IC_{50}(nM)
4-151	1.3	**4-152**	0.7
5-17	0.1	**5-41**	0.04
4-87	0.2	**5-37**	0.6
5-22	0.6	**5-46**	0.2
5-5	0.2	**4-159**	0.02
5-36	1.0	**4-175**	0.03
4-150	3.9		

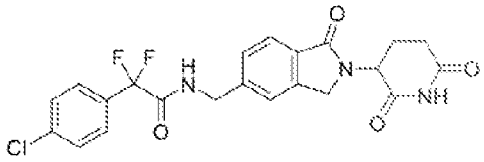
测试例 4 化合物对 MV-4-11 皮下移植瘤体内药效

实验方法：采用人急性单核细胞白血病细胞 MV-4-11，构建 SCID 小鼠皮下移植瘤模型。分组：溶媒组、参比化合物（IV：2mg/kg，Day 0-12；IP：20mg/kg，Day13-26）组、5-17 和 5-22（IV：0.5mg/kg，Day 0-12；IP：10mg/kg，Day13-26），每组 5 只，每天 1 次。测量第 27 天的肿瘤体积，计算抑瘤率。抑瘤率（%）= [(溶媒组瘤体积-给药组瘤体积)/溶媒组瘤体积]×100%

实验结果显示，本发明化合物具有显著的体内抗肿瘤活性。

化合编号	抑瘤率（%）
5-17	99.6
5-22	99.8
参比化合物	28.3

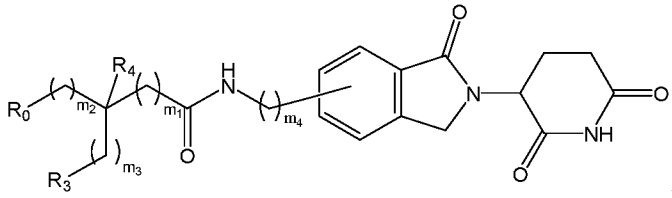
参比化合物结构式：



本领域的普通技术人员可以理解，上述各实施方式是实现本发明的具体实施例，而在实际应用中，可以在形式上和细节上对其作各种改变，而不偏离本发明的精神和范围。

权 利 要 求 书

1．一种如下式 I 所示的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物，或其立体异构体：



式 I，

其中，

R_0 为 NR_1R_2 或 OR_2；

R_1 选自：氢、C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-10} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、和杂芳基；

R_2 选自：氢、C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-10} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、$(CH_2)_nC(O)R_5$、$C(O)(CHR_6)_nR_5$、$C(O)(CHR_6)_nOR_5$、$S(O)_2R_5$、$C(O)C(O)R_5$；其中，各 R_5 各自独立地选自：氢、C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、NR_7R_8；R_7 选自：氢、C_{1-8} 烷基，R_8 选自：氢、C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-10} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、烷基羰基、烷氧基羰基，或 R_7 和 R_8 连接成环；各 R_6 各自独立地选自：氢、C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基，各 n 各自独立地为 0 或 1；

R_3 选自：C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-10} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、$C(O)R_9$；其中，R_9 选自：C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、氨基；或者，R_2 和 R_3 连接成环；

R_4 选自：氢、C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-10} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、和杂芳基；或者，R_3 和 R_4 连接成环(优选为非取代的或被 1-3 个取代基取代的 3-20 元的环，可以为饱和、不饱和的碳环或杂环)；

其中，各个上述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、和杂芳基任选地且各自独立地被 1-3 个取代基取代，所述的取代基各自独立地为卤素、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、单或多卤代 C_{1-4} 烷基（如三氟甲基）、烷氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、CN、羟基、氨基、或 NO_2；

m_1 为 0、1 或 2；

m_2 为 0、1 或 2；

m_3 为 0、1 或 2；

m_4 为 0、1 或 2。

2.如权利要求 1 所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物，或其立体异构体，其特征在于，

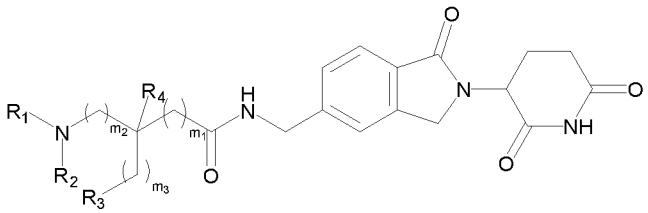
m_1 为 0，m_2 为 0，并且 m_3 为 0；或者

m_1 为 1 或 2，m_2 为 0，并且 m_3 为 0；或者

m_1 为 0，m_2 为 1 或 2，并且 m_3 为 0；或者

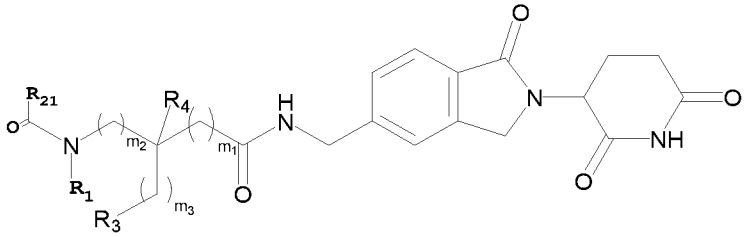
m_1 为 0，m_2 为 0，并且 m_3 为 1 或 2。

3. 如权利要求 1 所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物，或其立体异构体，其特征在于，所述化合物结构如下式 I’所示：



式 I'。

4. 如权利要求 1 所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物，或其立体异构体，其特征在于，所述化合物结构如下式 I"所示：

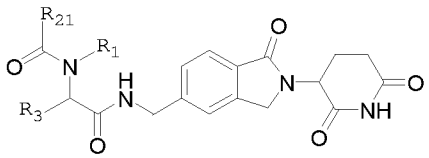


式 I"

其中，R_{21} 选自：C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、OR_{22}；其中，R_{22} 选自：C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基；

其中，各个上述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、和杂芳基任选地且各自独立地被 1-3 个取代基取代，所述的取代基各自独立地为卤素、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、CN、羟基、氨基、或 NO_2。

5.如权利要求 1 所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物，或其立体异构体，其特征在于，所述化合物结构如式 II 所示，



，式 II

其中，

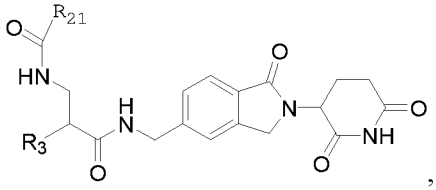
R_1 选自：氢、C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、和杂芳基；

R_3 选自：C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、和杂芳基；

R_{21} 选自：C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、OR_{22}；其中，R_{22} 选自：C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基；

其中，各个上述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、和杂芳基任选地且各自独立地被 1-3 个取代基取代，所述的取代基各自独立地为卤素、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、杂芳基、CN、羟基、氨基、或 NO_2。

6. 如权利要求 1 所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物，或其立体异构体，其特征在于，所述化合物结构如式 III 所示，



，式 III

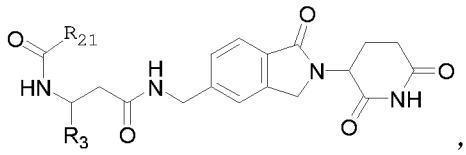
其中，

R_3 选自：C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、和杂芳基；

R_{21}选自：C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{3-8}环烷基、3-至8-元杂环基、芳基、杂芳基、OR_{22}；其中，R_{22}选自：C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{3-8}环烷基、3-至8-元杂环基、芳基、杂芳基；

其中，各个上述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、和杂芳基任选地且各自独立地被1-3个取代基取代，所述的取代基各自独立地为卤素、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-8}环烷基、3-至8-元杂环基、芳基、杂芳基、CN、羟基、氨基、或NO_2。

7. 如权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物，或其立体异构体，其特征在于，所述化合物结构如式IV所示，



，式IV

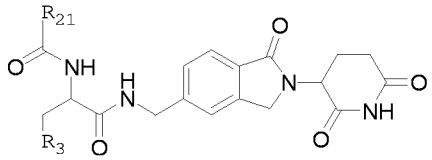
其中，

R_3选自：C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{3-8}环烷基、3-至8-元杂环基、芳基、和杂芳基；

R_{21}选自：C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{3-8}环烷基、3-至8-元杂环基、芳基、杂芳基、OR_{22}；其中，R_{22}选自：C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{3-8}环烷基、3-至8-元杂环基、芳基、杂芳基；

其中，各个上述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、和杂芳基任选地且各自独立地被1-3个取代基取代，所述的取代基各自独立地为卤素、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-8}环烷基、3-至8-元杂环基、芳基、杂芳基、CN、羟基、氨基、或NO_2。

8. 如权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物，或其立体异构体，其特征在于，所述化合物结构如式V所示，



，式V

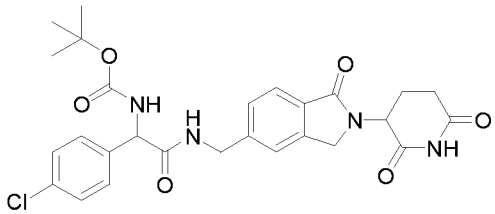
其中，

R_3选自：C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{3-8}环烷基、3-至8-元杂环基、芳基、和杂芳基；

R_{21}选自：C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{3-8}环烷基、3-至8-元杂环基、芳基、杂芳基、OR_{22}；其中，R_{22}选自：C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{3-8}环烷基、3-至8-元杂环基、芳基、杂芳基；

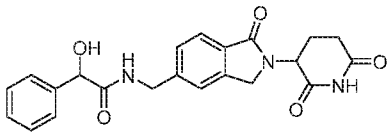
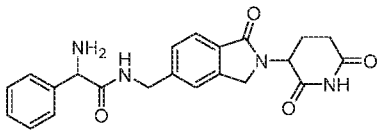
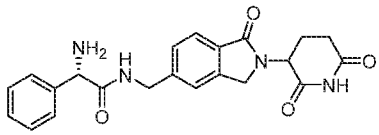
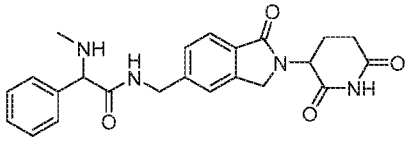
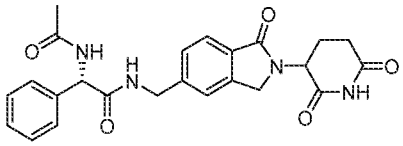
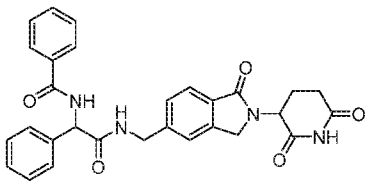
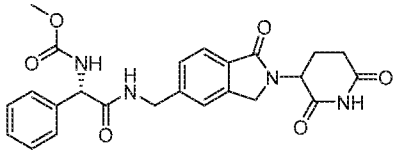
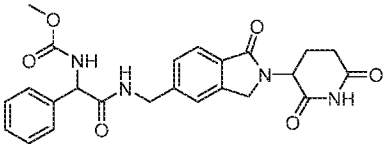
其中，各个上述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、和杂芳基任选地且各自独立地被1-3个取代基取代，所述的取代基各自独立地为卤素、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-8}环烷基、3-至8-元杂环基、芳基、杂芳基、CN、羟基、氨基、或NO_2。

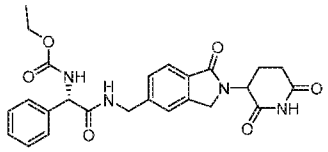
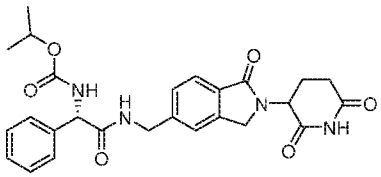
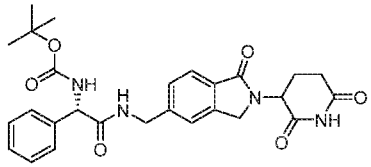
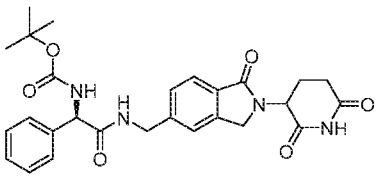
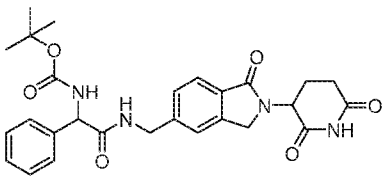
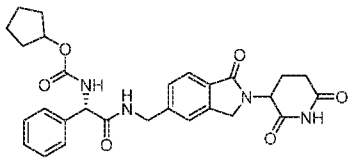
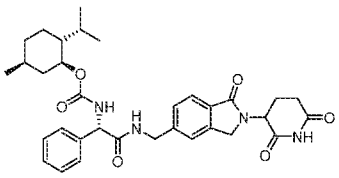
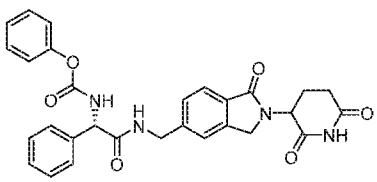
9. 如权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物，或其立体异构体，其特征在于，所述化合物不是：

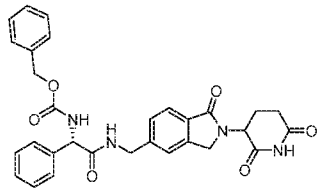
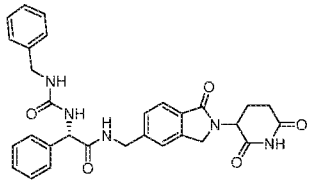
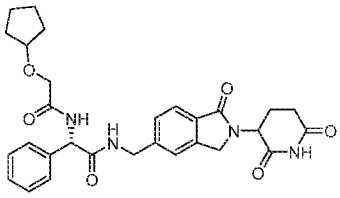
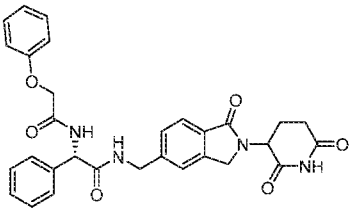
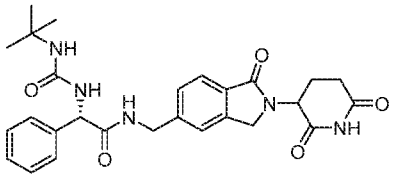
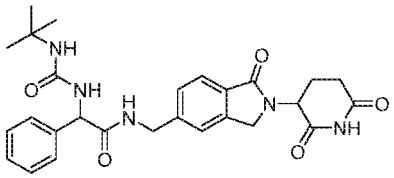
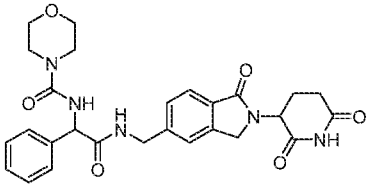
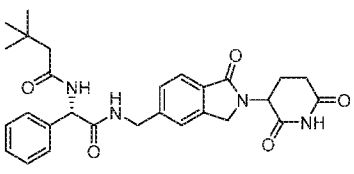


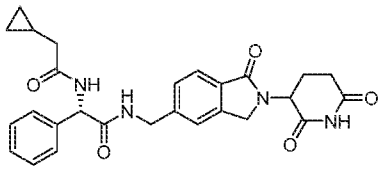
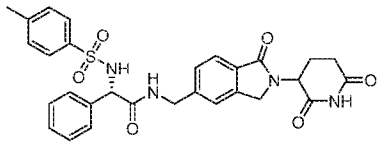
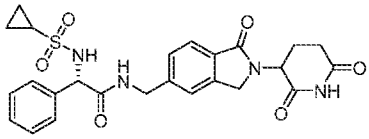
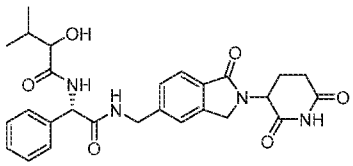
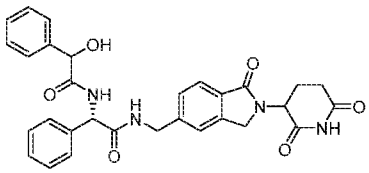
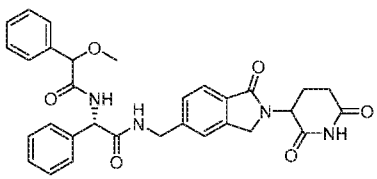
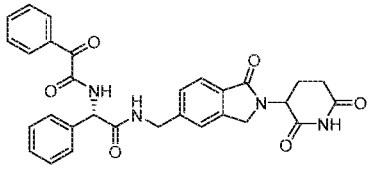
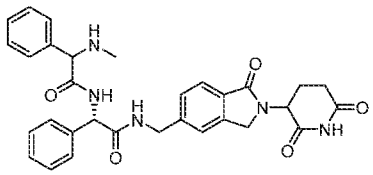
。

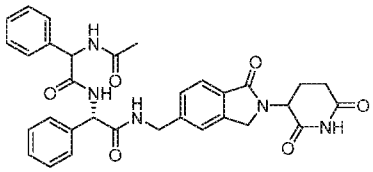
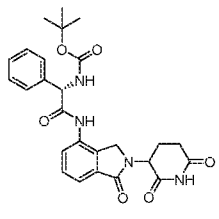
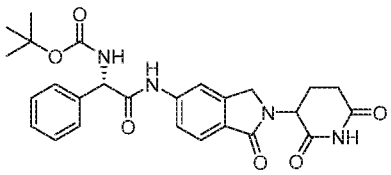
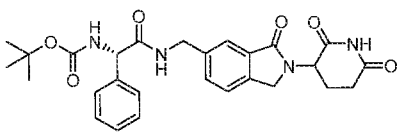
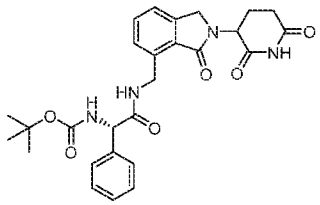
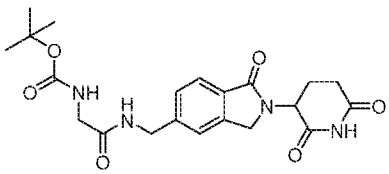
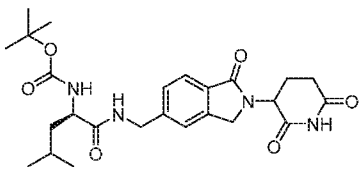
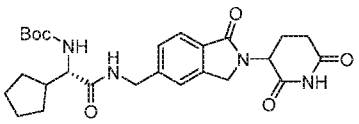
10. 如权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物，或其立体异构体，其特征在于，所述化合物选自下组：

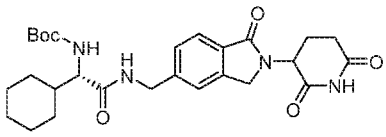
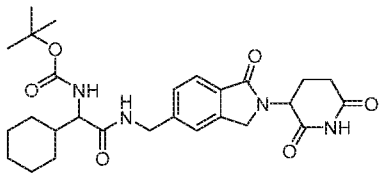
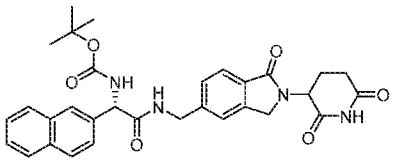
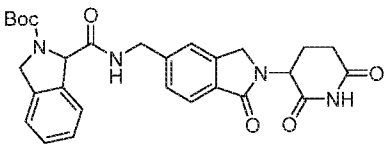
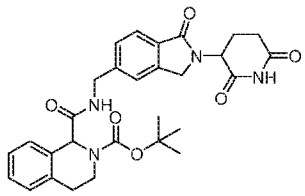
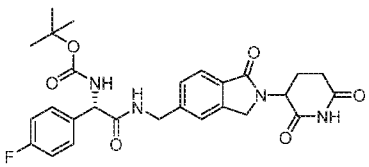
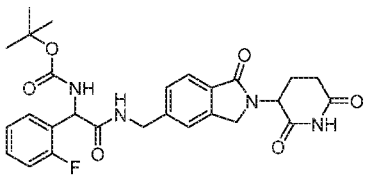
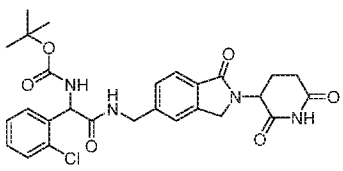
编号	结构
4-85	
5-15-2	
4-87-2	
4-122-2	
4-112	
4-111	
4-121	
4-125	

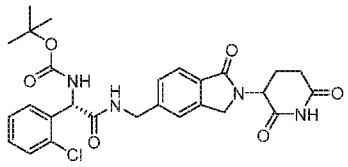
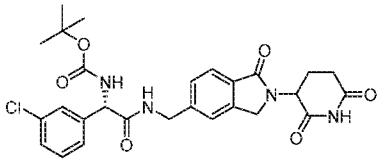
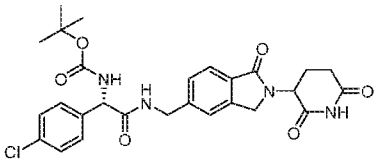
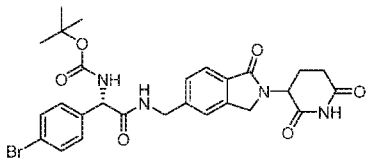
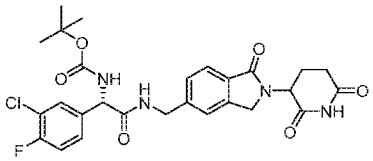
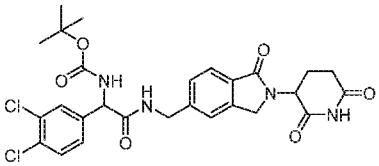
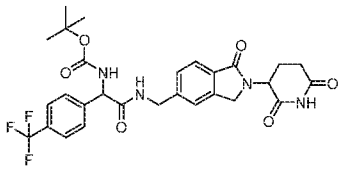
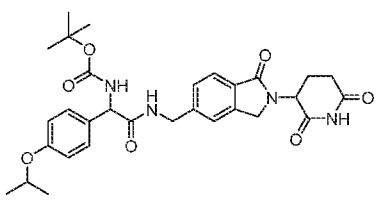
4-138	
4-160	
4-87	
4-108	
4-127	
4-159	
4-175	
4-195	

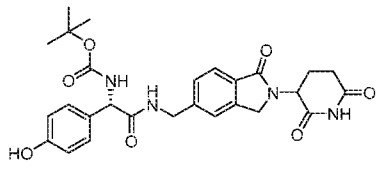
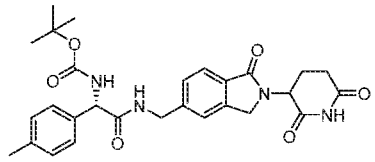
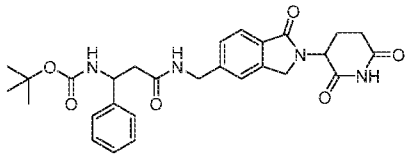
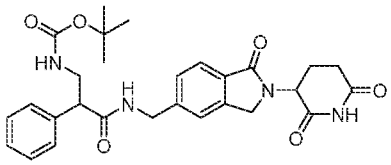
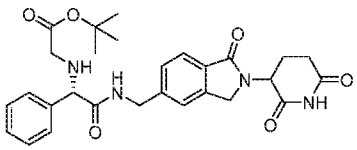
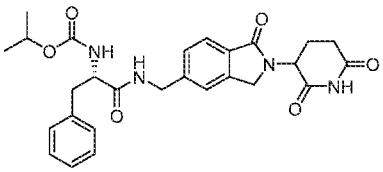
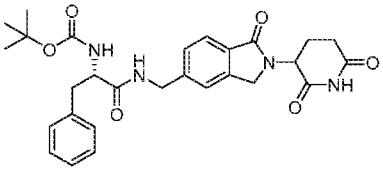
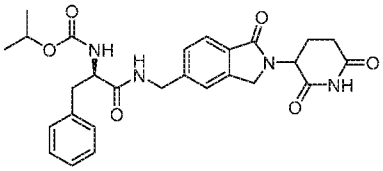
4-139	
4-184	
4-182	
4-172	
5-16	
4-126	
4-129	
4-158	

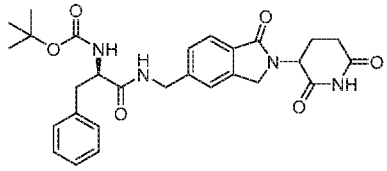
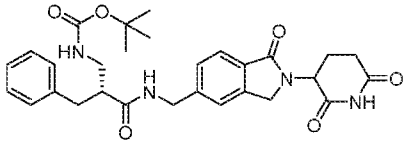
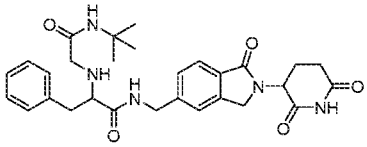
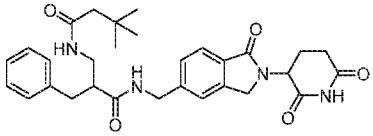
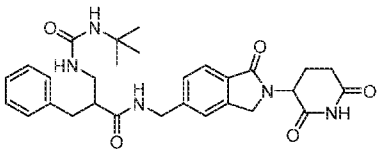
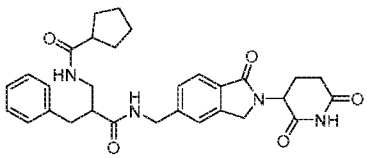
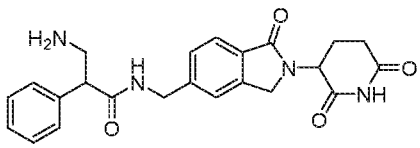
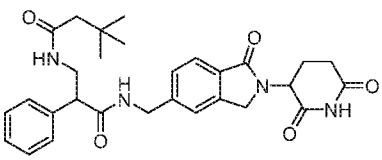
4-165	
4-176	
4-177	
4-197	
4-192	
4-199	
4-198	
4-196-2	

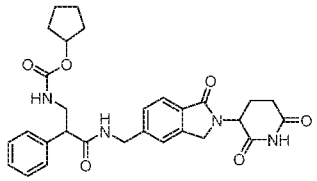
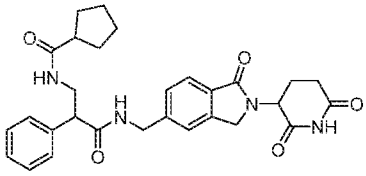
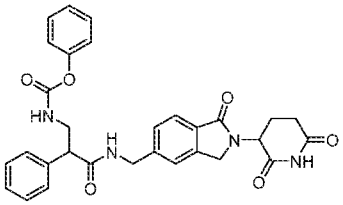
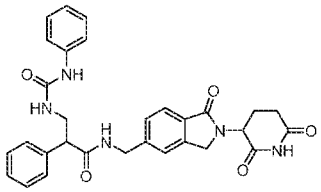
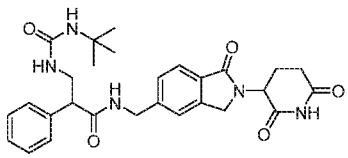
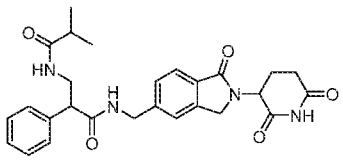
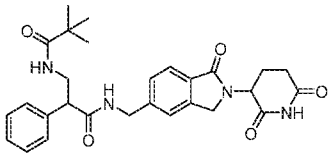
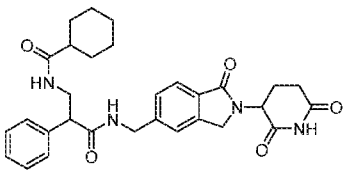
4-193	
4-109	
4-118	
4-153	
4-167	
4-117	
4-123	
5-57	

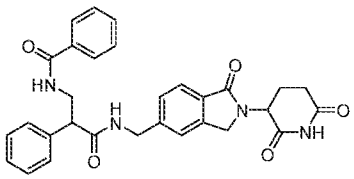
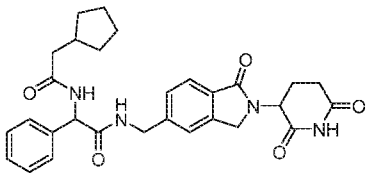
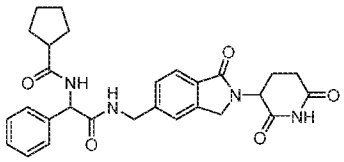
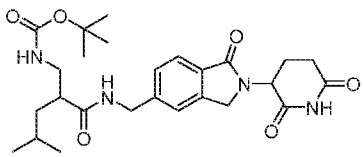
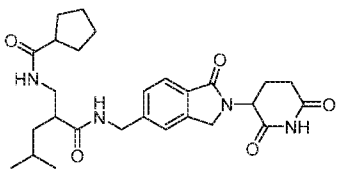
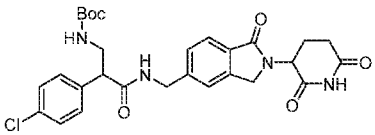
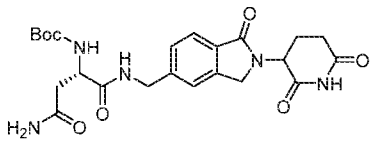
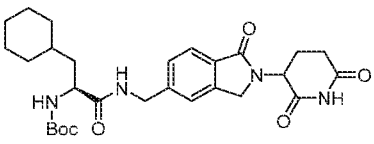
5-56	
4-124	
4-133	
4-134	
5-32	
4-136	
5-5	
4-200	

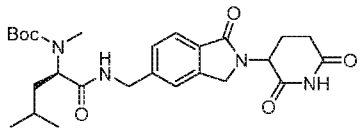
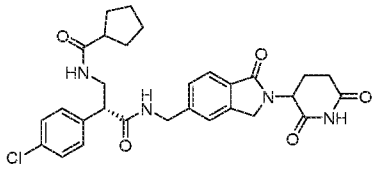
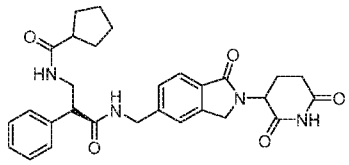
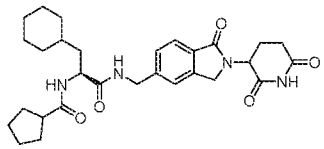
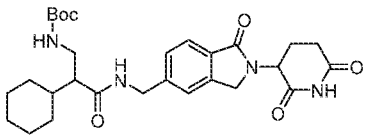
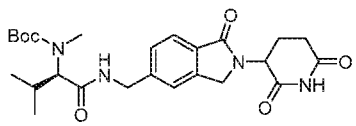
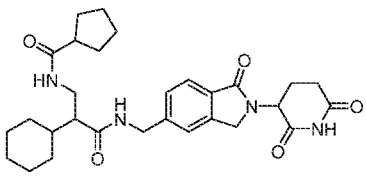
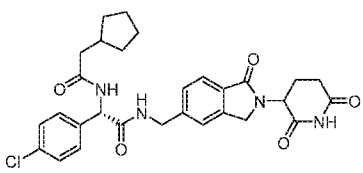
5-17	
4-140	
4-150	
5-7	
4-152	
4-151	
5-6	
5-13	

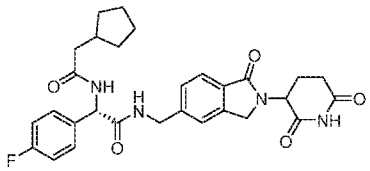
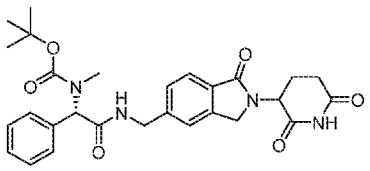
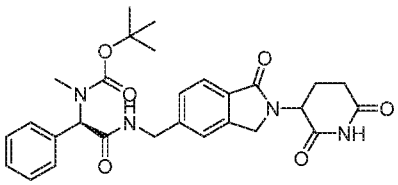
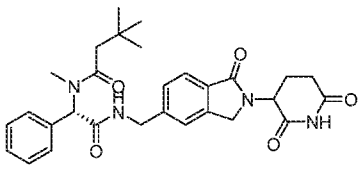
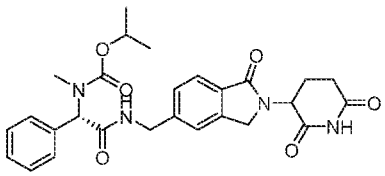
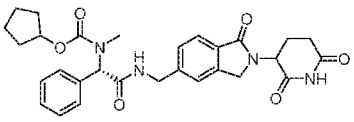
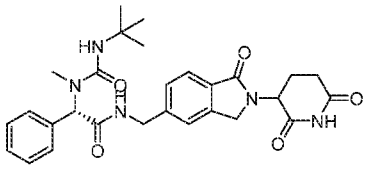
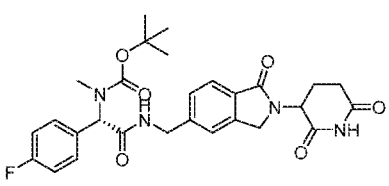
4-137	
4-166	
4-130	
4-131	
4-201	
5-39	
5-37	
5-22	

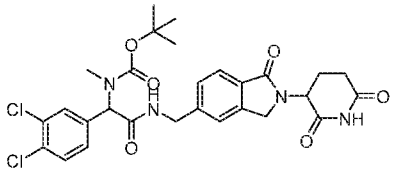
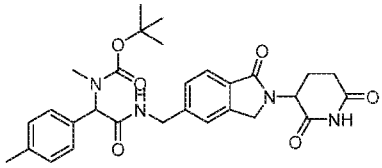
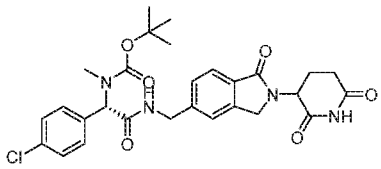
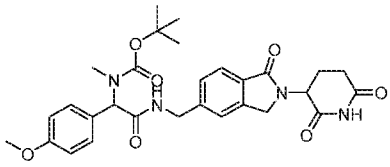
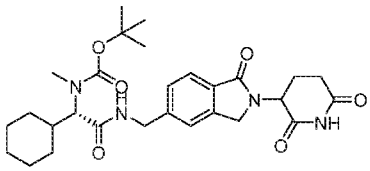
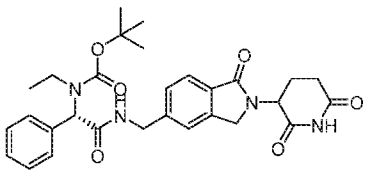
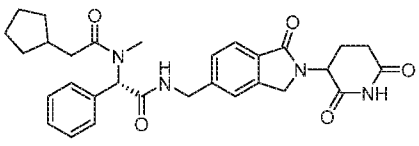
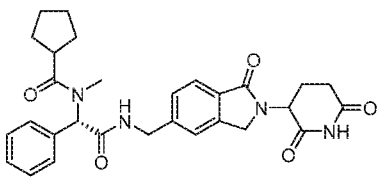
4-132	
4-171	
4-186	
4-187	
4-188	
4-189	
5-8-2	
5-2	

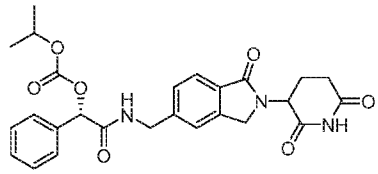
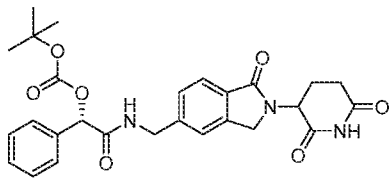
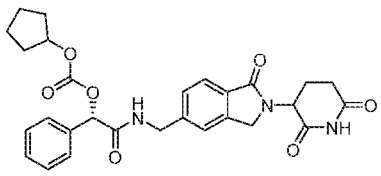
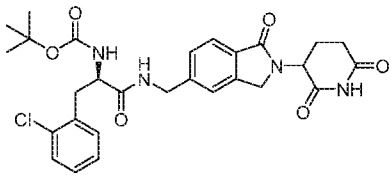
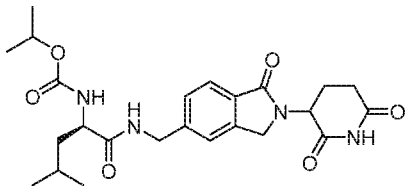
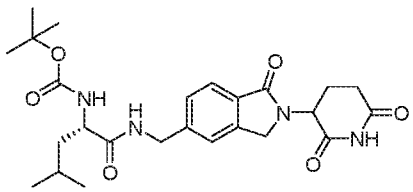
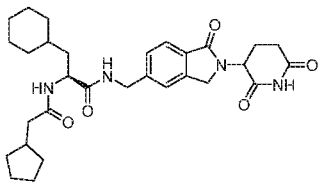
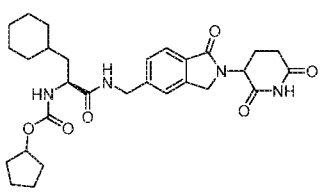
5-3	
5-9	
5-10	
5-11	
5-12	
5-24	
5-23	
5-25	

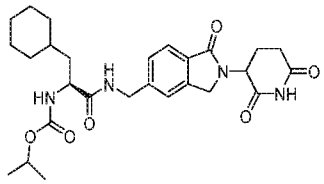
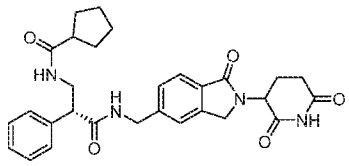
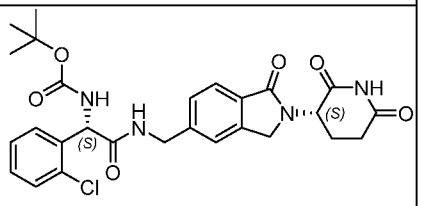
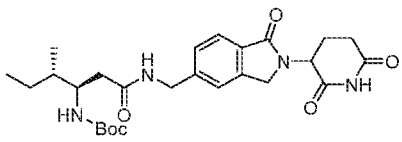
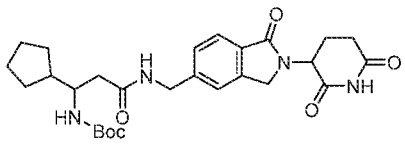
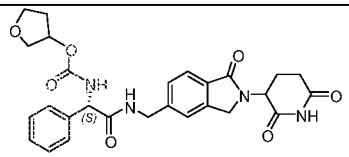
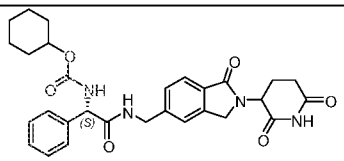
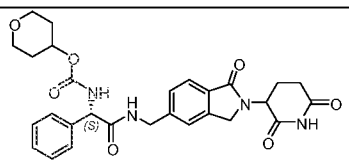
5-26	
5-29	
5-30	
5-33	
5-38	
5-41	
5-43	
5-46	

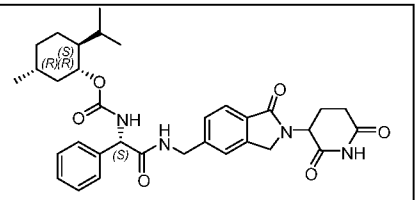
5-47	
5-52	
5-53	
5-54	
5-55	
5-58	
5-59	
5-69	

5-70	
4-135	
5-31	
5-34	
5-35	
5-36	
5-40	
5-75	

5-76	
5-77	
5-78	
5-79	
1-86	
1-89	
5-50	
5-49	

5-88	
5-82	
5-87	
5-83	
5-85	
5-84	
5-92	
5-93	

5-94	
5-95	
5-17b	
5-97	
5-99	
6-01	
6-02	
6-03	

4-175b	

。

11. 一种药物组合物，其特征在于，所述的组合物含有有效量的权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、前药，以及药学上可接受的载体。

12. 一种如权利要求 1 所述的化合物的用途，其特征在于，用于：

(a) 制备治疗与 GSPT1 活性或表达量相关的疾病的药物；

(b) 制备 GSPT1 靶向抑制剂或降解剂；

(c) 体外非治疗性地抑制或降解 GSPT1；

(d) 体外非治疗性地抑制肿瘤细胞增殖；和/或

(e) 治疗与 GSPT1 活性或表达量相关的疾病。

13．一种体外抑制肿瘤细胞的方法，其特征在于，所述方法包括：对肿瘤细胞施用抑制有效量的如权利要求 1 所述的式 I 化合物，或如权利要求 11 所述的药物组合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/129952

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D401/14(2006.01)i;C07D487/04(2006.01)i;A61K31/519(2006.01)i;A61P35/00(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D,A61K,A61P

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

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

CNKI, CNTXT, DWPI, ENTXT, STN: 上海美志, GSPT1, 翻译终止因子, degrada+, cereblon, 结构检索 structural seacrh

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 102264720 A (CELGENE CORP.) 30 November 2011 (2011-11-30) claims 15, 21 and 23-30, and description, page 75, compound 5.53	1-3, 11-13
PX	CN 114835680 A (CHENGDU FENDI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 02 August 2022 (2022-08-02) embodiments	1-13
A	US 2018264000 A1 (BIOTHERYX INC.) 20 September 2018 (2018-09-20) see entire document	1-13
X	WO 2019241274 A1 (BIOTHERYX INC.) 19 December 2019 (2019-12-19) claims 1-44, description, table 3, and embodiment compounds 1 and 14-18	1-13
A	WO 2021022076 A1 (ST. JUDE CHILDREN'S RESEARCH HOSPITAL) 04 February 2021 (2021-02-04) see entire document	1-13
A	WO 2021155050 A1 (BIOTHERYX INC.) 05 August 2021 (2021-08-05) see entire document	1-13

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 January 2023	**06 February 2023**

Name and mailing address of the ISA/CN	Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**	
Facsimile No. **(86-10)62019451**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/129952

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2021222542 A1 (PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE; MEMORIAL SLOAN-KETTERING CANCER CENTER) 04 November 2021 (2021-11-04) see entire document	1-13
PX	WO 2022029138 A1 (CAPTOR THERAPEUTICS S.A.) 10 February 2022 (2022-02-10) see entire document	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/129952

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 102264720 A	30 November 2011	TW 201022227 A	16 June 2010
		TWI 469974 B	16 June 2010
		US 2016115161 A1	28 April 2016
		US 9550766 B2	28 April 2016
		IL 234164 A	31 July 2016
		AU 2009311477 A1	14 May 2010
		AU 2009311477 B2	14 May 2010
		KR 20170007531 A	18 January 2017
		MX 361467 B	06 December 2018
		ES 2662407 T3	06 April 2018
		WO 2010053732 A1	14 May 2010
		BRPI 0919942 A2	23 December 2014
		BRPI 0919942 B1	23 December 2014
		EP 2985281 A2	17 February 2016
		EP 2985281 A3	17 February 2016
		EP 2985281 B1	17 February 2016
		US 2012252843 A1	04 October 2012
		US 8318773 B2	04 October 2012
		IL 234167 A	28 September 2017
		HK 1154859 A1	04 May 2012
		RU 2011121567 A	10 December 2012
		RU 2527952 C2	10 December 2012
		CA 2957226 A1	14 May 2010
		CA 2957226 C	14 May 2010
		CA 2741299 A1	14 May 2010
		CA 2741299 C	14 May 2010
		JP 2015227343 A	17 December 2015
		JP 6034924 B2	17 December 2015
		SMT 201600025 B	25 February 2016
		IL 212435 A0	30 June 2011
		IL 212435 A	30 June 2011
		IL 234162 A	30 June 2016
		US 2017088538 A1	30 March 2017
		US 9796698 B2	30 March 2017
		UA 107783 C2	25 February 2015
		NI 201100082 A	26 October 2011
		AR 106942 A2	07 March 2018
		SI 2358697 T1	29 February 2016
		PE 20110547 A1	04 August 2011
		JP 2014224119 A	04 December 2014
		JP 5998179 B2	04 December 2014
		IL 234165 A	31 August 2017
		MX 2011004470 A	31 May 2011
		US 2013045976 A1	21 February 2013
		US 9227954 B2	21 February 2013
		IL 228597 A0	31 December 2013
		IL 228597 A	31 December 2013
		KR 20180000750 A	03 January 2018
		CO 6361916 A2	20 January 2012
		AR 106945 A2	07 March 2018

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/129952

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				ES	2559388	T3	11 February 2016
				US	2012122865	A1	17 May 2012
				US	8222249	B2	17 May 2012
				EP	2358697	A1	24 August 2011
				EP	2358697	B1	24 August 2011
				AR	106963	A2	07 March 2018
				IL	234168	A	31 July 2016
				CL	2011000957	A1	16 September 2011
				IL	234163	A	30 June 2016
				HUE	026105	T2	30 May 2016
				DK	2358697	T3	25 January 2016
				PL	2358697	T3	29 April 2016
				SG	10201703508	QA	29 June 2017
				IL	234166	B	30 April 2018
				SG	195613	A1	30 December 2013
				HRP	20151366	T1	15 January 2016
				PT	2358697	E	03 February 2016
				AR	106943	A2	07 March 2018
				ZA	201102941	B	25 July 2012
				EP	3354646	A1	01 August 2018
				KR	20110089162	A	04 August 2011
				KR	101696938	B1	04 August 2011
				PE	20140963	A1	06 August 2014
				AR	106944	A2	07 March 2018
				NZ	592425	A	26 April 2013
				AR	074001	A1	15 December 2010
				JP	2012507541	A	29 March 2012
				JP	5603876	B2	29 March 2012
				US	2010204227	A1	12 August 2010
				US	8129375	B2	12 August 2010
CN	114835680	A	02 August 2022		None		
US	2018264000	A1	20 September 2018	WO	2018169777	A1	20 September 2018
				US	10406165	B2	20 September 2018
				TW	201837031	A	16 October 2018
				US	2019365775	A1	05 December 2019
				US	10857155	B2	05 December 2019
WO	2019241274	A1	19 December 2019	CA	3101338	A1	19 December 2019
				US	2020009120	A1	09 January 2020
				US	10905684	B2	09 January 2020
				US	2021145812	A1	20 May 2021
				US	11400084	B2	20 May 2021
				TW	202000656	A	01 January 2020
				AU	2019284608	A1	17 December 2020
WO	2021022076	A1	04 February 2021	US	2022251097	A1	11 August 2022
WO	2021155050	A1	05 August 2021		None		
WO	2021222542	A1	04 November 2021	WO	2021222542	A8	04 November 2021
WO	2022029138	A1	10 February 2022		None		

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/129952

A. 主题的分类

C07D401/14(2006.01)i;C07D487/04(2006.01)i;A61K31/519(2006.01)i;A61P35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D,A61K,A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

CNKI,CNTXT,DWPI,ENTXT,STN:上海美志，GSPT1，翻译终止因子，degrada+,cereblon,结构检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 102264720 A (细胞基因公司 西建公司) 2011年11月30日 (2011-11-30) 权利要求15、21、23-30和说明书第75页的化合物5.53	1-3,11-13
PX	CN 114835680 A (成都分迪药业有限公司) 2022年8月2日 (2022-08-02) 实施例	1-13
A	US 2018264000 A1 (BIOTHERYX INC) 2018年9月20日 (2018-09-20) 参见全文	1-13
X	WO 2019241274 A1 (BIOTHERYX INC) 2019年12月19日 (2019-12-19) 权利要求1-44，说明书表3，实施例化合物1,14-18	1-13
A	WO 2021022076 A1 (ST JUDE CHILDRENS RES HOSPITAL) 2021年2月4日 (2021-02-04) 参见全文	1-13
A	WO 2021155050 A1 (BIOTHERYX INC) 2021年8月5日 (2021-08-05) 参见全文	1-13
A	WO 2021222542 A1 (HARVARD COLLEGE;MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER;) 2021年11月4日 (2021-11-04) 参见全文	1-13

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。　☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：
"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件
"D" 申请人在国际申请中引证的文件
"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利
"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）
"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件
"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件
"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件
"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性
"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2023年1月26日	2023年2月6日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 王颖 电话号码 (+86) 010-62086304

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
PX	WO 2022029138 A1 (CAPTOR THERAPEUTICS S A) 2022年2月10日 (2022-02-10) 参见全文	1-13

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/129952

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	102264720	A	2011年11月30日	TW	201022227	A	2010年6月16日
				TWI	469974	B	2010年6月16日
				US	2016115161	A1	2016年4月28日
				US	9550766	B2	2016年4月28日
				IL	234164	A	2016年7月31日
				AU	2009311477	A1	2010年5月14日
				AU	2009311477	B2	2010年5月14日
				KR	20170007531	A	2017年1月18日
				MX	361467	B	2018年12月6日
				ES	2662407	T3	2018年4月6日
				WO	2010053732	A1	2010年5月14日
				BR-PI	0919942	A2	2014年12月23日
				BR-PI	0919942	B1	2014年12月23日
				EP	2985281	A2	2016年2月17日
				EP	2985281	A3	2016年2月17日
				EP	2985281	B1	2016年2月17日
				US	2012252843	A1	2012年10月4日
				US	8318773	B2	2012年10月4日
				IL	234167	A	2017年9月28日
				HK	1154859	A1	2012年5月4日
				RU	2011121567	A	2012年12月10日
				RU	2527952	C2	2012年12月10日
				CA	2957226	A1	2010年5月14日
				CA	2957226	C	2010年5月14日
				CA	2741299	A1	2010年5月14日
				CA	2741299	C	2010年5月14日
				JP	2015227343	A	2015年12月17日
				JP	6034924	B2	2015年12月17日
				SMT	201600025	B	2016年2月25日
				IL	212435	A0	2011年6月30日
				IL	212435	A	2011年6月30日
				IL	234162	A	2016年6月30日
				US	2017088538	A1	2017年3月30日
				US	9796698	B2	2017年3月30日
				UA	107783	C2	2015年2月25日
				NI	201100082	A	2011年10月26日
				AR	106942	A2	2018年3月7日
				SI	2358697	T1	2016年2月29日
				PE	20110547	A1	2011年8月4日
				JP	2014224119	A	2014年12月4日
				JP	5998179	B2	2014年12月4日
				IL	234165	A	2017年8月31日
				MX	2011004470	A	2011年5月31日
				US	2013045976	A1	2013年2月21日
				US	9227954	B2	2013年2月21日
				IL	228597	A0	2013年12月31日
				IL	228597	A	2013年12月31日
				KR	20180000750	A	2018年1月3日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/129952

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				CO	6361916	A2	2012年1月20日
				AR	106945	A2	2018年3月7日
				ES	2559388	T3	2016年2月11日
				US	2012122865	A1	2012年5月17日
				US	8222249	B2	2012年5月17日
				EP	2358697	A1	2011年8月24日
				EP	2358697	B1	2011年8月24日
				AR	106963	A2	2018年3月7日
				IL	234168	A	2016年7月31日
				CL	2011000957	A1	2011年9月16日
				IL	234163	A	2016年6月30日
				HUE	026105	T2	2016年5月30日
				DK	2358697	T3	2016年1月25日
				PL	2358697	T3	2016年4月29日
				SG	10201703508	QA	2017年6月29日
				IL	234166	B	2018年4月30日
				SG	195613	A1	2013年12月30日
				HRP	20151366	T1	2016年1月15日
				PT	2358697	E	2016年2月3日
				AR	106943	A2	2018年3月7日
				ZA	201102941	B	2012年7月25日
				EP	3354646	A1	2018年8月1日
				KR	20110089162	A	2011年8月4日
				KR	101696938	B1	2011年8月4日
				PE	20140963	A1	2014年8月6日
				AR	106944	A2	2018年3月7日
				NZ	592425	A	2013年4月26日
				AR	074001	A1	2010年12月15日
				JP	2012507541	A	2012年3月29日
				JP	5603876	B2	2012年3月29日
				US	2010204227	A1	2010年8月12日
				US	8129375	B2	2010年8月12日
CN	114835680	A	2022年8月2日		无		
US	2018264000	A1	2018年9月20日	WO	2018169777	A1	2018年9月20日
				US	10406165	B2	2018年9月20日
				TW	201837031	A	2018年10月16日
				US	2019365775	A1	2019年12月5日
				US	10857155	B2	2019年12月5日
WO	2019241274	A1	2019年12月19日	CA	3101338	A1	2019年12月19日
				US	2020009120	A1	2020年1月9日
				US	10905684	B2	2020年1月9日
				US	2021145812	A1	2021年5月20日
				US	11400084	B2	2021年5月20日
				TW	202000656	A	2020年1月1日
				AU	2019284608	A1	2020年12月17日
WO	2021022076	A1	2021年2月4日	US	2022251097	A1	2022年8月11日
WO	2021155050	A1	2021年8月5日		无		
WO	2021222542	A1	2021年11月4日	WO	2021222542	A8	2021年11月4日
WO	2022029138	A1	2022年2月10日		无		