



(10) 授权公告号 CN 112601751 B

(45) 授权公告日 2024.04.02

(21) 申请号 201980039027.2

(22) 申请日 2019.06.11

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112601751 A

(43) 申请公布日 2021.04.02

(30) 优先权数据
62/684,495 2018.06.13 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.12.11

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/036581 2019.06.11

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/241271 EN 2019.12.19

(73) 专利权人 拜奥斯瑞克斯公司
地址 美国纽约

(72) 发明人 凯尔·W·H·程
阿帕瑞吉塔·荷思可特·克瑞西亚
保罗·E·艾德曼 方黎

法兰克·默库里奥

罗伯特·沙利文

(74) 专利代理机构 上海光华专利事务所(普通
合伙) 31219
专利代理师 余明伟 郭婧婧

(51) Int.Cl.
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 107073115 A, 2017.08.18
WO 2018118947 A1, 2018.06.28
Mary E. Matyskiela等.A Cereblon
Modulator (CC-220) with Improved
Degradation of Ikaros and Aiolos..Journal
of Medical Chemistry.2018,第61卷(第61期),
第535-542页.

审查员 陈俊霞

权利要求书7页 说明书62页

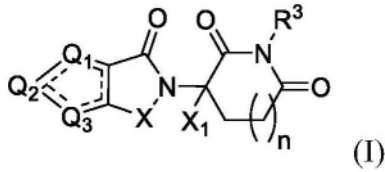
(54) 发明名称

稠合噻吩化合物

(57) 摘要

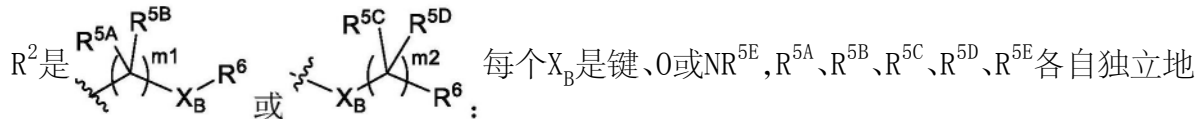
本发明提供了一种调节蛋白质功能、恢复蛋白质稳态和细胞间粘附的化合物。本发明提供了一种调节蛋白质介导的疾病(例如细胞因子介导的疾病、病症、病状或反应)的方法。本发明提供了一种组合物,其包括与其他细胞因子和炎症介质结合。本发明提供了一种治疗、改善或预防与蛋白质有关的疾病、病症或病状的方法。

1. 一种式 (I) 化合物:



或其药学上可接受的盐,其中,

Q₁为-S-、Q₂为CR¹;或Q₁为CR¹、Q₂为-S-;Q₃为CR²;
每个==是碳-碳单键、碳-碳双键或碳-硫单键;
R¹是氢、氘、或卤素;



是氢,m1和m2各自独立地是1、2或3的整数;

R³是氢或氘;

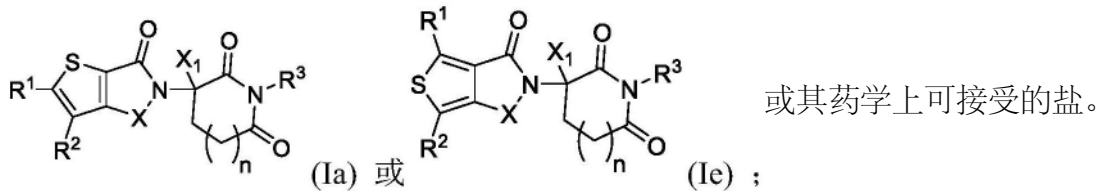
X是CH₂;

X₁是氢、氘或氟;

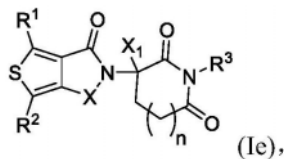
n是0、1或2的整数;和

R⁶是C₆-C₁₀芳基或5至10元杂芳基,其各自任选地被一个或多个各自独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、氨基(C₁-C₆烷基)、任选地被一个或多个R⁹取代的C₃-C₇环烷基和任选地被一个或多个R⁹取代的五元或六元杂环基(C₁-C₆烷基),其中各R₉独立地为C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中,该化合物具有式 (Ia) 或 (Ie) 的结构:



3. 根据权利要求1所述的化合物,其中,该化合物具有式 (Ie) 的结构:



或其药学上可接受的盐。

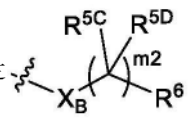
4. 根据权利要求1所述的化合物,其中n是1的整数。

5. 根据权利要求1所述的化合物,其中X₁是H。

6. 根据权利要求1所述的化合物,其中R³是H。

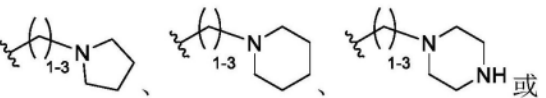
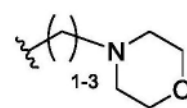
7. 根据权利要求1所述的化合物,其中,R²是 m1为1或2的整数;其中,X_B是O

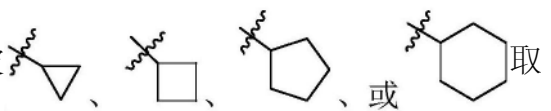
或NR^{5E}。

8. 根据权利要求1所述的化合物,其中, R^2 是  m_2 为1或2的整数; X_B 是0或 NR^{5E} 。

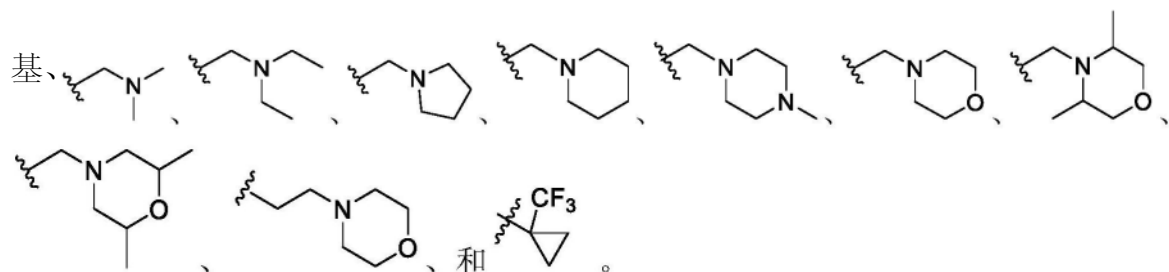
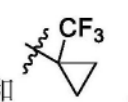
9. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R^1 是H。

10. 根据权利要求1所述的化合物,其中, R^6 是被一个、两个或三个取代基取代的苯基,所述取代基各自独立地选自由以下组成的组:卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、氨基(C_1-C_6 烷基)、任选被一个或多个 R^9 取代的 C_3-C_7 环烷基和任选地被一个或多个 R^9 取代的5元或6元杂环基(C_1-C_6 烷基)。

11. 根据权利要求1所述的化合物,其中, R^6 是被  或  取代的苯基,其各自任选地被一个或多个 R^9 取代。

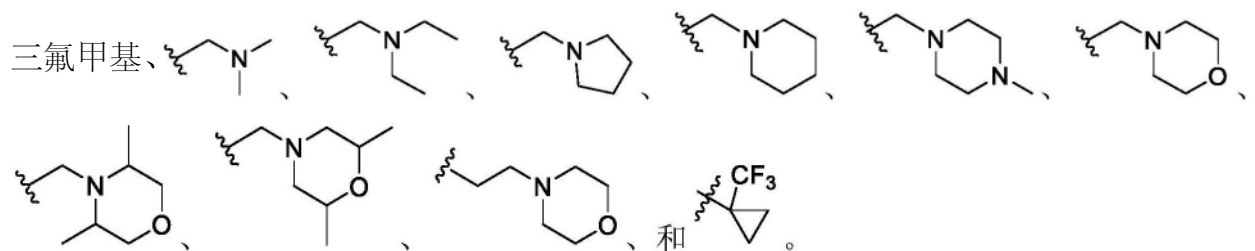
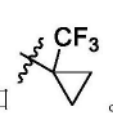
12. 根据权利要求1所述的化合物,其中, R^6 是被  取代的苯基,其各自任选地被一个或多个 R^9 取代。

13. 根据权利要求1所述的化合物,其中, R^6 是被一个、两个或三个取代基取代的苯基,所述取代基独立地选自由以下组成的组:氟、氯、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、三氟甲

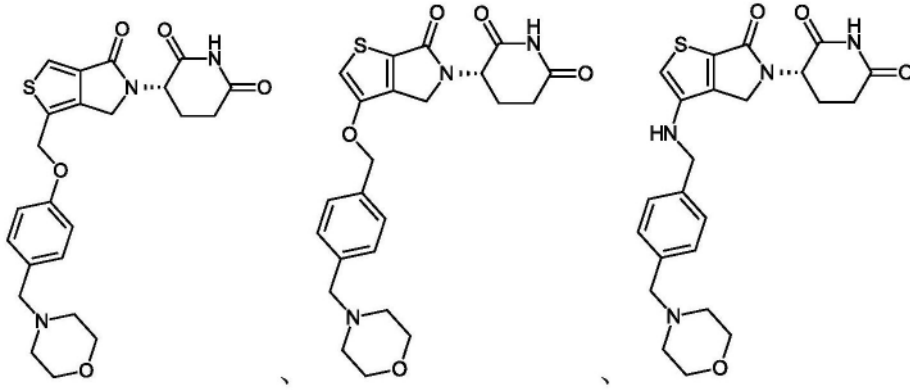
基、 和 。

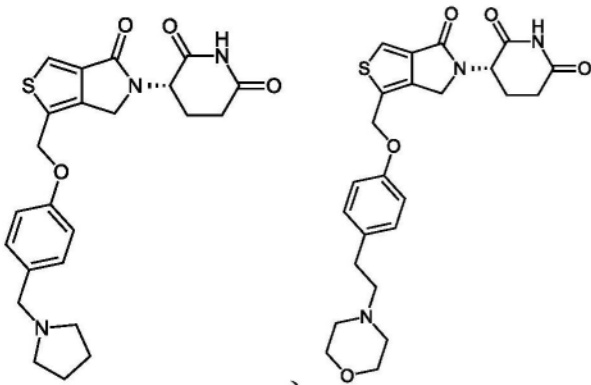
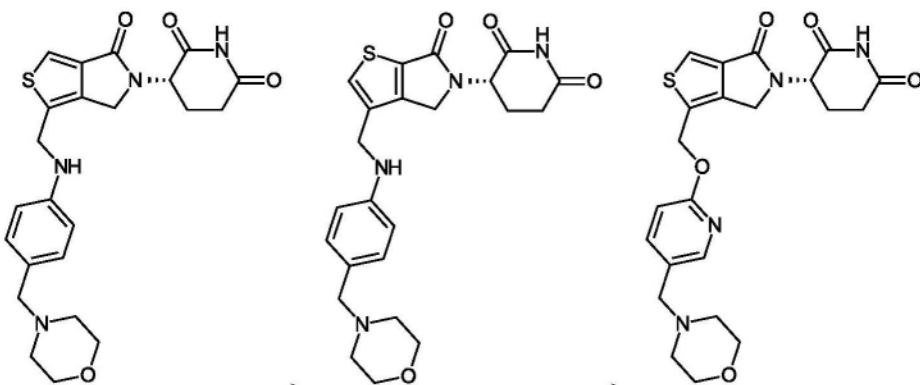
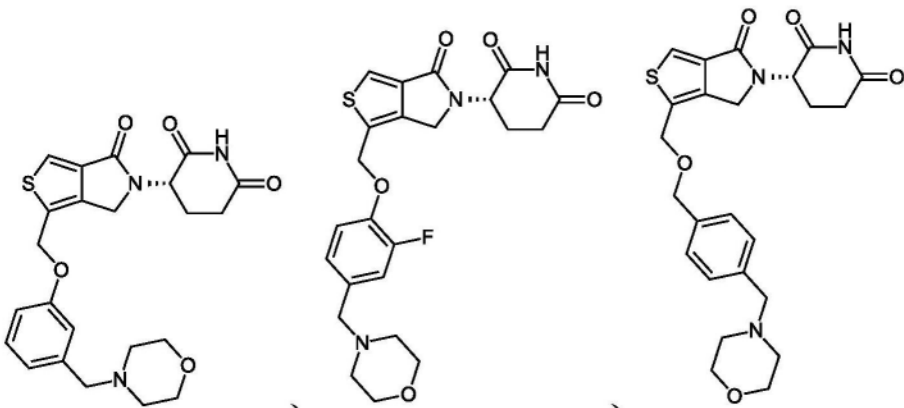
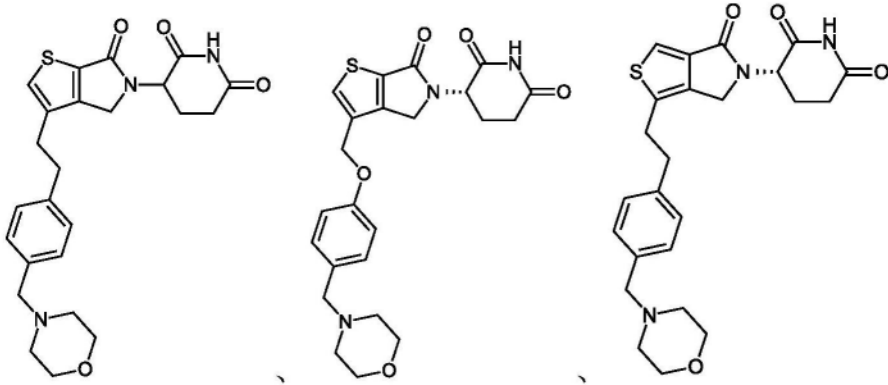
14. 根据权利要求1所述的化合物,其中, R^6 是被一个、两个或三个取代基取代的吡啶基,所述取代基各自独立地选自由以下组成的组:卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、氨基(C_1-C_6 烷基)、任选被一个或多个 R^9 取代的 C_3-C_7 环烷基和任选地被一个或多个 R^9 取代的5元或6元杂环基(C_1-C_6 烷基)。

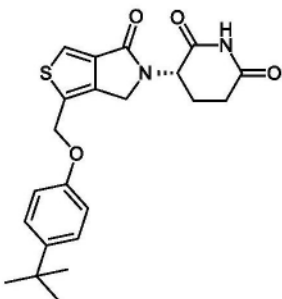
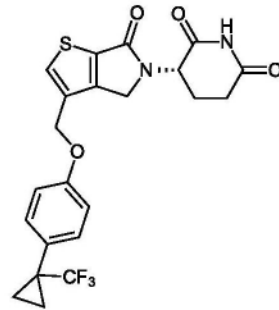
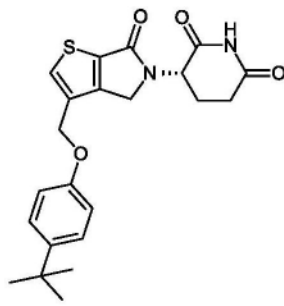
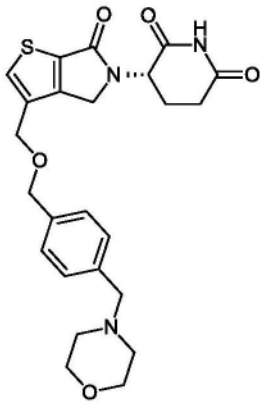
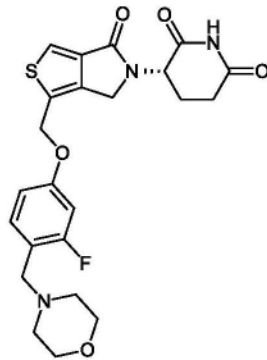
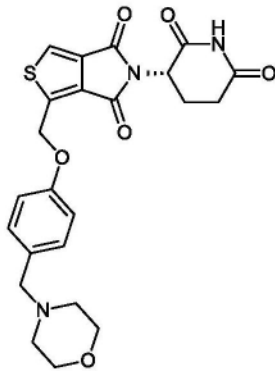
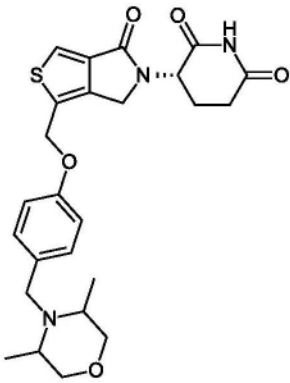
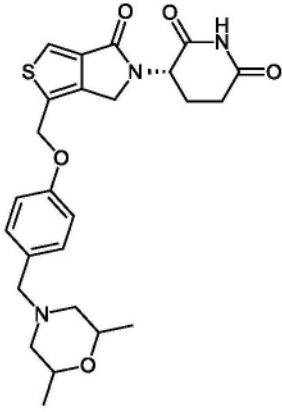
15. 根据权利要求1所述的化合物,其中, R^6 是被一个、两个或三个取代基取代的吡啶基,所述取代基各自独立地选自由以下组成的组:氟、氯、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、

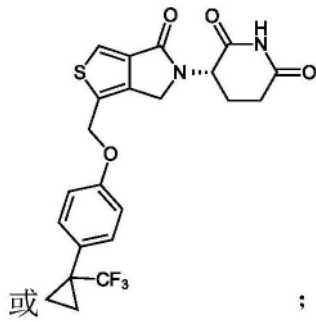
三氟甲基、 和 。

16. 根据权利要求1所述的化合物,其中,所述化合物选自由以下组成的组:



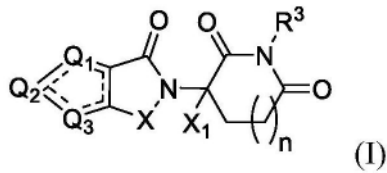






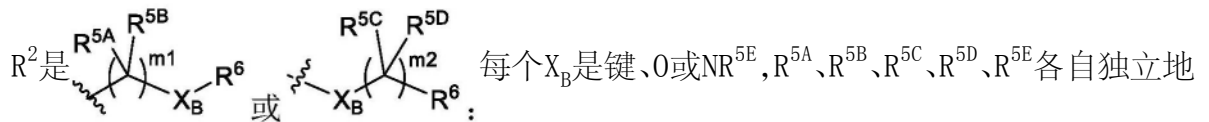
或其药学上可接受的盐。

17. 一种式 (I) 化合物:



或其药学上可接受的盐, 其中,

Q_1 为 -S-、 Q_2 为 CR^1 ; 或 Q_1 为 CR^1 、 Q_2 为 -S-; Q_3 为 CR^2 ;
 每个 \equiv 是碳-碳单键、碳-碳双键或碳-硫单键;
 R^1 是氢、氘、或卤素;



是氢, m_1 和 m_2 各自独立地是 1、2 或 3 的整数;

R^3 是氢或氘;

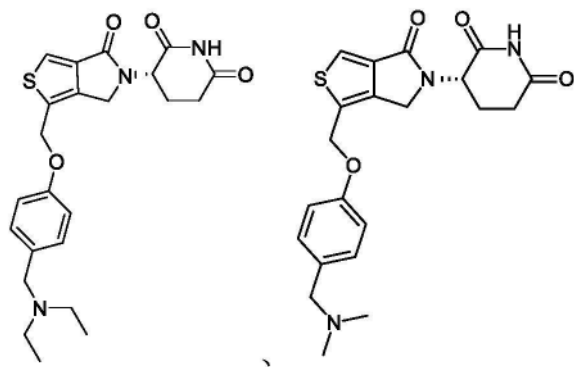
X 是 CH_2 ;

X_1 是氢、氘或氟;

n 是 0、1 或 2 的整数; 和

R^6 是被 $-(CH_2)_{1-3}-NH(C_1-C_4\text{烷基})$ 或 $-(CH_2)_{1-3}-N(C_1-C_4\text{烷基})_2$ 取代的苯基。

18. 根据权利要求 17 所述的化合物, 其中, 所述化合物选自由以下组成的组:



或其药学上可接受的盐。

19. 一种药物组合物, 其包含权利要求 1 至 18 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 以及至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

20. 如权利要求 1 至 18 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗、

改善或预防血液恶性肿瘤或实体瘤的药物中的用途；所述血液恶性肿瘤或实体瘤与一种或多种蛋白质有关，所述一种或多种蛋白质选自自由以下组成的组：IL-1 β 、IL-2、IL-6、TNF α 、CK1 α 、GSPT1、aiolos、ikaros和helios。

21. 根据权利要求20所述的用途，其中，所述血液恶性肿瘤或实体瘤是小细胞肺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、前列腺癌、头颈癌、胰腺癌、结肠癌、直肠癌、畸胎瘤、卵巢癌、胃癌、子宫内膜癌、脑癌、视网膜母细胞瘤、白血病、皮肤癌、黑素瘤、鳞状上皮癌、脂肉瘤、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、睾丸癌、肝癌、食道癌、肾癌、星形胶质增生、多发性骨髓瘤或成神经细胞瘤。

22. 根据权利要求20所述的用途，其中，所述血液恶性肿瘤是白血病、淋巴瘤或多发性骨髓瘤。

23. 如权利要求1至18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗、改善或预防疾病、病症或病状的药物中的用途，其中，所述疾病、病症或病状是神经退行性疾病、纤维化、狼疮、纤维肌痛、类风湿性关节炎、骨关节炎、强直性脊柱炎、银屑病、银屑病关节炎、炎性肠病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎或慢性阻塞性肺病；所述疾病、病症或病状与一种或多种蛋白质有关，所述一种或多种蛋白质选自自由以下组成的组：IL-1 β 、IL-2、IL-6、TNF α 、CK1 α 、GSPT1、aiolos、ikaros、helios及其组合。

24. 根据权利要求23所述的用途，其中，所述疾病、病症或病状是多发性硬化症、阿尔茨海默氏病、帕金森病、纤维化、狼疮、纤维肌痛、类风湿性关节炎、骨关节炎、强直性脊柱炎、银屑病、银屑病关节炎，克罗恩氏病或溃疡性结肠炎。

稠合噻吩化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2018年6月13日提交的美国临时申请第62/684,495号的优先权;所述美国临时申请以全文引用的方式并入本文。

技术领域

[0003] 本文提供了一种化合物,制备所述化合物的方法,包含所述化合物的药物组合物和药物,以及所述化合物治疗、预防或诊断与蛋白质功能障碍相关的疾病、病症或病状的用途。

背景技术

[0004] 蛋白质功能异常和/或蛋白质失衡是许多疾病状态的标志。例如,免疫系统的功能通过促炎和抗炎介质或细胞因子的活性得到了很好的平衡。一些细胞因子促进炎症(促炎细胞因子),而另一些细胞因子抑制促炎性细胞因子(抗炎细胞因子)的活性。例如,IL-4, IL-10和IL-13是B淋巴细胞的有效激活剂,同时还充当抗炎剂。IL-4, IL-10和IL-13是抗炎细胞因子,因其具有抑制促炎细胞因子(例如IL-1, TNF和趋化因子)基因的能力。

[0005] 上述介质的不正常活动可导致严重炎症的发展。例如,当免疫系统细胞(如淋巴细胞、巨噬细胞)对“自我”敏感时,就会出现自身免疫疾病。在该系统中,淋巴细胞以及巨噬细胞通常处于控制之下。然而,当响应未知诱因时,系统可能会对人体自身组织产生误导。一种假说认为,淋巴细胞识别出一种模仿“自我”的抗原,免疫系统不同组成部分发生了一系列激活,最终导致组织破坏。遗传易感性也被认为与自身免疫性疾病有关。

[0006] 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白介素-1 (IL-1) 是促炎细胞因子,其介导与感染因子和其他细胞应激有关的炎症反应。这些细胞因子的过量产生被认为是许多炎症性疾病发展的基础,包括类风湿性关节炎(RA)、克罗恩氏病、炎症性肠病、内毒素休克、骨质疏松症、神经退行性疾病(例如多发性硬化症、阿尔茨海默氏病和帕金森病)、充血性心力衰竭和银屑病等。

[0007] 最新临床试验数据表明可使用细胞因子蛋白拮抗剂(例如,可溶性TNF- α 受体融合蛋白(依那西普)或单克隆TNF- α 抗体(英夫利昔单抗))治疗类风湿性关节炎、克罗恩病、幼年慢性关节炎和银屑病性关节炎。因此,减少促炎细胞因子如TNF- α 和白介素-1 (IL-1) 已成为在这些状况下进行潜在药物干预的公认治疗方法。

[0008] 此外,IL-2现已被FDA批准用于治疗肾癌和黑色素瘤患者,IL-2可持久完全缓解达148个月。但是,血清中IL-2的半衰期短,需要注射大量IL-2才能达到治疗水平。人们已经做了许多尝试来减少全身性IL-2治疗的副作用,例如,将IL-2直接引入肿瘤(尽管这种方法使治疗复杂化,并且在很大程度上不会成功)。

[0009] 由于各种原因,细胞因子的局部递送比全身递送更有吸引力。细胞因子的局部递送利用了细胞因子的自然生物学特性,而这些细胞因子已经进化到以旁分泌或自分泌方式作用于局部。局部表达还大大减少了细胞因子全身递送的许多副作用。因此,与高剂量IL-2

治疗相比,增加IL-2局部表达的化合物和方法具有更好的耐受性,将会扩大增加IL-2的策略的治疗效用。

[0010] 其他靶标包括与细胞凋亡和细胞存活有关的几种候选基因,包括翻译终止因子GSPT1 (eRF3a), 酪蛋白激酶1 α (CK1 α) 和锌指转录因子aiolos、helios和ikaros。Aiolos、helios和ikaros为转录因子,其表达仅限于淋巴谱系。例如,aiolos与Bcl-2启动子结合,并且还和Bcl-2和Bcl-XL蛋白相互作用以促进细胞存活。例如,aiolos表达的上调可以减少被HIV-1感染的细胞的凋亡。

[0011] 同样,aiolos在肺癌和乳腺癌中的表达预示着患者存活率将大大降低。Aiolos会降低大量黏附相关基因的表达,破坏细胞-细胞和细胞-基质的相互作用,从而促进转移。在某些转移性上皮癌中,Aiolos还可作为淋巴细胞拟态的表观遗传驱动器。同样,ikaros和helios的异常表达可能促进Bcl-XL表达,从而促进血液系统恶性肿瘤的发展。因此,aiolos、helios和/或ikaros的下调可以减少或消除转移。

[0012] GSPT1介导终止密码子识别,促进核糖体释放新生肽,并且还参与其他几个关键的细胞过程,例如细胞周期调控、细胞骨架组织和凋亡。因此,GSPT1水平的降低可能会破坏细胞增殖的控制,并促进细胞迁移和瘢痕形成。实际上,GSPT1被认为是几种不同癌症类型的致癌驱动因素,包括乳腺癌、肝细胞癌、胃癌和前列腺癌。参见,Brito等人,《癌症发生 (Carcinogenesis)》,第26卷第12期,第2046-49页 (2005年); Brito等人,《癌症遗传学和细胞遗传学 (Canc. Genet. Cyto.)》第195卷132-42页 (2009年); Tavassoli等人,《医学肿瘤学 (Med. Oncol.)》,第29卷,1581-85页 (2011年); Wright和Lange,《自然评论泌尿学 (Rev. Urol.)》,第9卷第4期207-213页 (2007年); Hoshino等人,《细胞凋亡 (Apoptosis)》,第17卷,第1287-99页 (2012年); Liu等人, PLOS One, 第9卷第1期, e86371 (2014年); 以及Jean-Jean等人,《分子与细胞生物学 (Mol. Cell. Bio.)》,第27卷第16期,第5619-29页 (2007年)。GSPT1还参与中枢神经系统损伤后的胶质瘢痕形成和星形胶质细胞增生。参见, Ishii等人,《生物化学杂志 (J. Biol. Chem.)》,第292卷第4期,第1240-50页 (2017年)。

[0013] 酪蛋白激酶1 α (CK1 α) 是 β -连环蛋白降解复合物的组分,也是Wnt信号通路号传导途径的关键调节剂,其消融可诱导Wnt和p53激活。Schitteck和Sinnberg,《分子癌症 (Mol. Cancer.)》,2014,13,231; Cheong和Virshup,《生物化学和细胞生物学杂志 (J. Biochem. Cell Biol.)》,2011,43,465-469; Elyada等人,《自然 (Nature)》,2011,470,409-413。 β -catenin被CK1 α 磷酸化,随后被GSK-3 β 进一步磷酸化。这会破坏 β -catenin的稳定性,并标记该蛋白的泛素化和蛋白酶体降解。因此,CK1 α 充当Wnt途径的分子开关。Amit等人,《基因与发育 (Genes Dev.)》,2002,16,1066-1076。CK1 α 对于胚胎发生至关重要,在组织发育和对DNA损伤的反应中发挥重要作用,且至少在一定程度上与p53相协调。Elyada等人,《自然 (Nature)》,2011,470,409-413; Schneider等人,《癌细胞 (Cancer Cell)》,2014,26,509-520。Levine和Oren,《自然综述癌症 (Nature Reviews Cancer)》,2009,9,749-758。

[0014] 实际上,CK1 α 还使p53磷酸化,从而抑制其与MDM2 (p53抑制剂) 结合,稳定p53与转录机制的结合作用。Huart等,《生物化学杂志 (J. Biol. Chem.)》,2009,284,32384-32394。因此,抑制CK1 α 活性可增加p53的细胞水平。这对于皮肤癌尤为重要,自1980年以来,死于皮肤癌的人数超过了所有其他类型癌症的总和。Stern,《皮肤病学文献 (Arch Dermatol)》,2010,146,279-282。

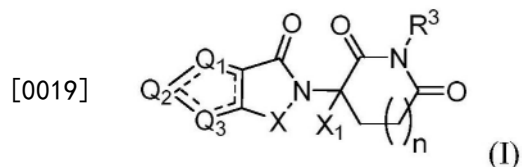
[0015] 一种破坏疾病蛋白质驱动因子的途径是降低这些蛋白质的细胞浓度。例如,细胞蛋白的蛋白水解降解对于正常细胞功能至关重要。针对特定的疾病相关蛋白拦截这一过程,为疾病的治疗提供了一种新的机制。蛋白水解的不可逆性使其非常适合用作控制单向过程的调节开关。

[0016] 泛素介导的蛋白水解起始于一个或多个泛素分子连接到一个特定的蛋白质底物。泛素化是通过泛素激活酶(E1)、泛素结合酶(E2)和泛素蛋白连接酶(E3)的活动发生的,其依次将泛素连接到底物蛋白的赖氨酸残基上。E3连接酶通过直接与特定底物结合而赋予泛素化反应特异性。

发明内容

[0017] 本发明中公开的化合物具有出人意料的生物学效应。特别地,本发明中公开的化合物可调节蛋白质功能和/或调节蛋白质水平,以恢复蛋白质稳态。

[0018] 本发明的一些实施例提供了式(I)化合物:



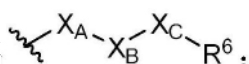
[0020] 或其药学上可接受的盐,其中

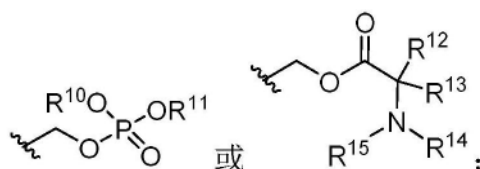
[0021] Q_1 、 Q_2 和 Q_3 各自独立地是 CR^1 、 CR^2 或 $-S-$;

[0022] 其中, Q_1 、 Q_2 和 Q_3 其中之一为 $-S-$; Q_1 、 Q_2 和 Q_3 其中之一是 CR^1 ; Q_1 、 Q_2 和 Q_3 其中之一为 CR^2 ;

[0023] 每个 \equiv 是碳-碳单键、碳-碳双键或碳-硫单键;

[0024] R^1 是氢、氘、羟基、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1 - C_6 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、任选取代的氨基、 C_1 - C_6 烷基氨基、氨基(C_1 - C_6 烷基)、(C_1 - C_6 烷氧基) C_1 - C_6 烷基、-O-(C_1 - C_6 烷氧基) C_1 - C_6 烷基或任选取代的 C_3 - C_8 碳环基;

[0025] R^2 是 ;

[0026] R^3 是氢、氘、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、;

[0027] X是 $C=O$ 、 CHR^{4A} 或 $CR^{4A}R^{4B}$;

[0028] 各 R^{4A} 和 R^{4B} 独立地为氢、氘或 C_1 - C_6 烷基;

[0029] X_1 是氢、氘、氟或 C_1 - C_6 烷基;

[0030] X_A 、 X_B 和 X_C 各自独立地是键、 $(CH_2)_m$ 、 $(CF_2)_m$ 、O、S或NH;其中, X_A-X_B 、 X_A-X_C 或 X_B-X_C 均不是选自N-N、N-O、N-S、O-N、S-N、O-O、S-S或N=N的键;其中, X_A 、 X_B 和 X_C 中的至多一个可以是键;其中, $(CH_2)_m$ 和NH基团中的任何氢均可被一个或多个 R^5 取代;

[0031] R^5 是氢、氘、卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基;

[0032] m是1、2或3；

[0033] n是0、1或2；

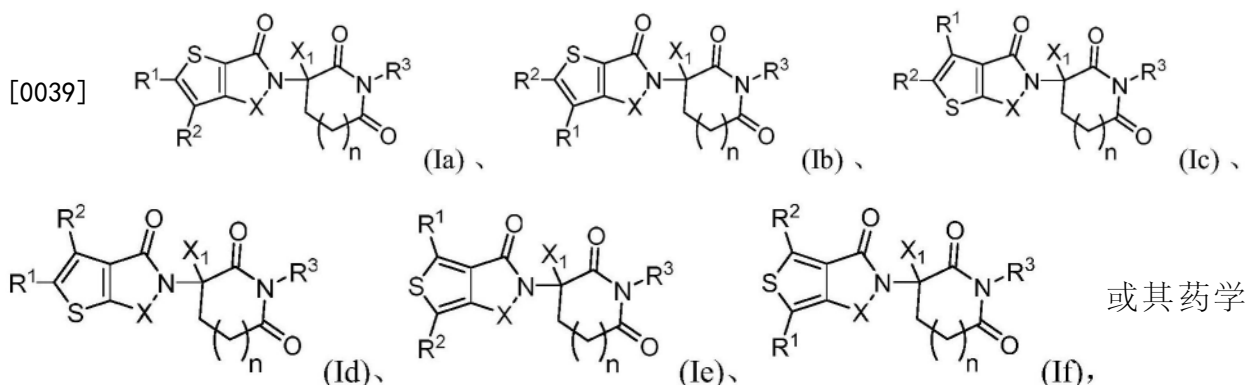
[0034] R^6 是 C_6 - C_{10} 芳基、5至10元杂芳基、 C_3 - C_8 碳环基或3至10元杂环基，其各自任选地被一个或多个独立地选自以下组的取代基取代：卤素、羟基、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、(C_1 - C_6 烷氧基) C_1 - C_6 烷基、-O-(C_1 - C_6 烷氧基) C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基氨基、氨基(C_1 - C_6 烷基)、-C(=O)NR^{16a}R^{16b}、任选取代的 C_3 - C_7 环烷基、任选取代的 C_3 - C_7 环烷基(C_1 - C_6 烷基)、任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基、任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基(C_1 - C_6 烷基)、任选取代的5至10元杂芳基、任选取代的5至10元杂芳基(C_1 - C_6 烷基)、任选取代的杂环基和任选取代的杂环基(C_1 - C_6 烷基)；

[0035] 各R^{16a}和R^{16b}独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基，或R^{16a}和R^{16b}与它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个或多个R⁹取代的5元或6元杂环基；

[0036] 各R⁹独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、(C_1 - C_6 烷氧基) C_1 - C_6 烷基、-O-(C_1 - C_6 烷氧基) C_1 - C_6 烷基、任选取代的氨基、卤素或氰基；或，两个偕R⁹形成羰基(=O)；以及

[0037] 各R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴和R¹⁵独立地为氢、任选取代的 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 环烷基；或R¹⁴和R¹⁵与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的5元或6元杂环基。在一些实施例中，R⁶是 C_6 - C_{10} 芳基、5至10元杂芳基、 C_3 - C_8 碳环基或3至10元杂环基，其各自任选地被一个或多个独立地选自以下组的取代基取代：卤素、羟基、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 烷基氨基、氨基(C_1 - C_6 烷基)、-C(=O)NR^{16a}R^{16b}、任选地被一个或多个R⁹取代的 C_3 - C_7 环烷基、任选地被一个或多个R⁹取代的 C_3 - C_7 环烷基(C_1 - C_6 烷基)、任选地被一个或多个R⁹取代的 C_6 - C_{10} 芳基、任选地被一个或多个R⁹取代的 C_6 - C_{10} 芳基(C_1 - C_6 烷基)、任选地被一个或多个R⁹取代的5元或6元杂芳基、任选地被一个或多个R⁹取代的5元或6元杂芳基(C_1 - C_6 烷基)、任选地被一个或多个R⁹取代的杂环基和任选地被一个或多个R⁹取代的杂环基(C_1 - C_6 烷基)。

[0038] 在一些实施例中，式(I)化合物由式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)表示：



上可接受的盐。

[0040] 本发明的一些实施例提供了一种药物组合物，其包含式(I)或(Ia)-(If)化合物或其药学上可接受的盐，以及至少一种药学上可接受的载体。

[0041] 本发明的一些实施例提供了一种调节生物样品中蛋白质活性的方法，该方法包括使生物样品与式(I)或(Ia)-(If)化合物或其药学上可接受的盐，或其药物组合物接触；其

中所述蛋白质是IL-1 β 、IL-2、IL-6、TNF α 、CK1 α 、GSPT1、aiolos、ikaros或helios。在一些实施例中,该方法抑制蛋白质的活性。

[0042] 本发明的一些进一步的实施例中提供了一种治疗、改善或预防受试者血液恶性肿瘤或实体瘤的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I)或(Ia)-(If)化合物或其药学上可接受的盐,或其药物组合物。在一些实施例中,所述血液恶性肿瘤或实体瘤与选自IL-1 β 、IL-2、IL-6、TNF α 、CK1 α 、GSPT1、aiolos、ikaros、helios及其任何组合中的一种或多种蛋白质有关。在一些进一步的实施例中,血液恶性肿瘤是白血病,淋巴瘤或多发性骨髓瘤。

[0043] 本发明的一些进一步的实施例中提供了一种治疗、改善或预防疾病、病症或病状的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I)或(Ia)-(If)化合物或其药学上可接受的盐,或其药物组合物;其中所述疾病、病症或病状是神经退行性疾病、纤维化、狼疮、纤维肌痛、类风湿性关节炎、骨关节炎、强直性脊柱炎、银屑病、银屑病关节炎、炎性肠病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎或慢性阻塞性肺病。在一些实施例中,所述疾病、病症或病状与选自由IL-1 β 、IL-2、IL-6、TNF α 、CK1 α 、GSPT1、aiolos、ikaros、helios及其任何组合组成的组中的一种或多种蛋白质有关。

具体实施方式

[0044] 本文公开了可用于治疗各种疾病、病症或病状(例如炎症性疾病和癌症)的化合物。在一些实施例中,这些化合物是各种蛋白质活性的调节剂,例如,细胞因子(如IL-1 β 、IL-2和IL-6)、TNF α 、aiolos、ikaros、helios、CK1 α 或GSPT1。在某些方面,这些化合物是蛋白质活性的抑制剂。在其他方面,本文所述的某些化合物可诱导蛋白质活性(例如,IL-2)。

[0045] 本文中使用的章节标题只是为了组织的目的,而不应被解释成限定本发明所描述的主题。

[0046] 定义

[0047] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语与本领域的一般技术人员通常所理解的含义相同。除非另有说明,否则本文引用的所有专利、申请、公开的申请和其他出版物均以全文引用的方式并入本文。如果此处的术语有多种定义,除非另有说明,否则以本节中的定义为准。说明书和所附权利要求书中所使用的单数形式“一”、“一个”和“所述”包括复数对象,除非上下文另外明确指出。除非另有说明,否则采用常规的质谱、NMR、HPLC、蛋白质化学、生物化学、重组DNA技术和药理学方法。除非另有说明,否则“或”或“和”的使用表示“和/或”。此外,术语“包括”以及其他形式的使用不是限制性的。

[0048] 本文引用的所有参考文献以全文引用的方式并入本文中。如果通过引用并入的出版物和专利或专利申请与本说明书中的披露内容相抵触,本说明书将取代和/或优先于任何此类相互矛盾的材料。

[0049] 除非另有定义,否则所有术语(包括技术术语和科学术语)具有本技术领域普通技术人员通常理解的含义,而不局限于一个特殊的或自定义的含义,除非本文中有明确规定。应当注意,描述本发明的某些特征或方面时采用的特定术语并不意味着该术语在这里被重新定义以被限制为包括本发明的与该术语有关的特征或方面的任何具体特性。

[0050] 在提供数值的范围的情况下,应理解,所述范围的上限和下限以及介于上下限之

间的每个值都应包含在实施例中。

[0051] 在本文中,常见有机缩写的定义如下:

[0052]	ACN	乙腈
[0053]	AcOH	醋酸
[0054]	CCl ₄	四氯化碳
[0055]	CDI	1,1'-羰基二咪唑,N,N'-羰基二咪唑
[0056]	d	天
[0057]	DCM	二氯甲烷(亚甲基氯)
[0058]	DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
[0059]	DIEA	N,N-二异丙基乙胺
[0060]	DMA	N,N-二甲基酰胺
[0061]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0062]	DMSO	二甲基亚砷
[0063]	EDAC • HCl	1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐
[0064]	EDCI	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺
[0065]	Ether	乙醚
[0066]	EA	乙酸乙酯
[0067]	EtOH	乙醇
[0068]	K ₂ CO ₃	碳酸钾
[0069]	LiAlH ₄	氢化铝锂
[0070]	LiCl	氯化锂
[0071]	LiOH	氢氧化锂
[0072]	h	小时
[0073]	H ₂	氢气
[0074]	HCl	盐酸
[0075]	HOBt	1-羟基苯并三唑
[0076]	MeOH	甲醇
[0077]	m	分钟
[0078]	NaHCO ₃	碳酸氢钠
[0079]	Na ₂ SO ₄	硫酸钠
[0080]	NBS	N-溴代丁二酰亚胺
[0081]	N ₂	氮气
[0082]	Pd/C	活性炭上的钯
[0083]	PE	石油醚
[0084]	RT	室温
[0085]	TEA	三乙胺
[0086]	TFA	三氟乙酸
[0087]	THF	四氢呋喃
[0088]	quant	定量收率

[0089] 术语“有效量”和“治疗有效量”是广义的术语,具有本领域普通技术人员所知悉的普通和通常的含义(并且不局限于一个特殊的或自定义的含义),是指(但不限于)足够剂量的药剂或化合物,其施用时可以在一定程度上减轻所治疗的疾病或病状的一种或多种症状。其结果可以是体征、症状或病因的减轻和/或缓和,或生物系统的任何其他需要的改变。例如,用于治疗用途的“有效量”是指包含本文所公开的化合物的组合物的量,该化合物在临床上显著减少疾病症状。在任何情况下,可以使用诸如剂量递增试验等技术确定适当的“有效”量。如果药物已获得美国食品和药物管理局(FDA)或相应的外国药品机构的批准,则“治疗有效量”可选地是指FDA或相应的外国药品机构批准的用于治疗所确定疾病或病状的剂量。

[0090] 如本文所用,术语“治疗”是指为了预防和/或治疗目的向受试者施用化合物或药物组合物。术语“预防性治疗”是指对尚未表现出疾病或病状的症状,但易患或有患某一疾病或病状风险的患者进行治疗,使得该治疗降低患者患该疾病或病状的可能性。术语“治疗性治疗”是指对已患有疾病或病状的受试者进行治疗。

[0091] 本文所用的“共同施用”和类似术语为广义术语,具有本领域普通技术人员所知悉的普通和通常的含义(并且不局限于一个特殊的或自定义的含义),是指(但不限于)将所选择的治疗药物施用于单个患者,旨在包括令药物通过相同或不同给药途径或在相同或不同时间给药的治疗方案。

[0092] 如本文所用,任何“R”基团表示可以连接至指定原子的取代基。R基团可以是取代的或未取代的。如果两个“R”基团被“结合在一起”,那么该R基团与其相连的原子就可以形成环烷基、芳基、杂芳基或杂环。例如但不限于,如果R^a和R^b以及与之相连的原子被表示为

“结合在一起”或“连接在一起”,这意味着它们彼此共价结合形成一个环:。该结构显示一个氮原子(N)与两个基团R^a和R^b相连,形成一个三元环。

[0093] 当基团被描述为“任选地被取代的”时,该基团可以未被取代或被一个或多个指定取代基取代。同样地,当一个基团被描述为“未被取代或被取代”时,如被取代,其取代基可选自一个或多个指定的取代基。如果未指定取代基,则表示所述“任选地被取代的”或“被取代的”基团可以独立地被一个或多个基团取代,其中所述一个或多个基团独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基、杂环基(烷基)、羟基、烷氧基、环烷氧基、芳氧基、酰基、巯基、烷硫基、芳硫基、氰基、卤素、C-酰胺基、N-酰胺基、C-羧基、O-羧基、异氰酸基、硫氰基、异硫氰基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基和烷基氨基。当基团未被描述为“任选取代的”、“未取代的”或“取代的”时,该基团是未取代的,除非该基团的定义另有说明。

[0094] 如本文所用,“C_a至C_b”中“a”和“b”是整数,是指一个烷基上的碳原子数,或一个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基上的环原子数。即,烷基、环烷基的环和芳基的环可以包含“a”至“b”(包括端点)个碳原子。同样地,杂芳基的环和杂环基的环可包含从“a”至“b”(包括端点)的全部环原子。因此,例如,“C₁至C₄烷基”是指具有1-4个碳的所有烷基,即CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH-、CH₃CH₂CH₂CH₂-、CH₃CH₂CH(CH₃)-和(CH₃)₃C-;“C₃至C₄环烷基”是指具有3-4个碳原子的所有环烷基,即环丙基和环丁基。类似地,“4至6元杂环基”是指具有4至6个总环原子的所有杂环基,例如氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、恶唑啉、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉

等。如果烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基未指定“a”和“b”，则假定这些定义中所描述的是最广泛的范围。如本文所用，术语“C₁-C₆”包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅和C₆，以及由其中任意两个数所定义的范围。例如，C₁-C₆烷基包括C₁烷基、C₂烷基、C₃烷基、C₄烷基、C₅烷基、C₆烷基、C₂-C₆烷基、C₁-C₃烷基等。同理，C₃-C₈碳环基或环烷基各包括含有3、4、5、6、7或8个碳原子的烃环，或由其中任意两个数所定义的范围，如C₃-C₇环烷基或C₅-C₆环烷基。

[0095] 如本文所用，“烷基”是指包括完全饱和(无双键或三键)烃基的直链或支链烃链。烷基可具有1至20个碳原子(本文中出现的诸如“1至20”的数值范围是指给定范围内的每个整数；例如，“1至20个碳原子”是指烷基可由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等组成，最多包含20个碳原子，尽管本定义还涵盖了未指定数字范围的术语“烷基”)。烷基也可以是具有1至10个碳原子的中等大小的烷基。烷基也可以是具有1至6个碳原子的低碳数烷基。化合物的烷基可以命名为“C₁-C₄烷基”或类似的名称。仅作为示例，“C₁-C₄烷基”表示在烷基链中存在1至4个碳原子，即，烷基链选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异-丁基、仲丁基和叔丁基。典型的烷基包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基(直链或支链)和己基(直链或支链)。烷基可以是取代的或未取代的。

[0096] 如本文所用，术语“烯基”是指含有碳-碳双键的2至20个碳原子的单价直链或支链基团，包括但不限于1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基等。烯基可以是未取代的或取代的。

[0097] 如本文所用，术语“炔基”是指含有碳-碳三键的2至20个碳原子的单价直链或支链基团，包括但不限于1-丙炔基、2-丁炔基等。炔基可以是未取代的或取代的。

[0098] 如本文所用，“环烷基”是指完全饱和(无双键或三键)的单环或多环烃环系统。当由两个或更多个环组成时，这些环可以以稠合、桥连或螺环的方式连接在一起。如本文所用，术语“稠合”是指共有两个原子和一个键的两个环。如本文所用，术语“桥连的环烷基”是指其中环烷基包含一个或多个连接不相邻原子的原子的连接的化合物。如本文所用，术语“螺环”是指具有一个共同原子的两个环，且这两个环不通过桥连接。环烷基在其环中可包含3至30个原子、3至20个原子、3至10个原子、3至8个原子或3至6个原子。环烷基可以是未取代的或取代的。单环烷基的实例包括(但不限于)环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基。稠合的环烷基的实例是十氢萘基、十二氢-1H-非那烯基和十四氢蒎基；桥连的环烷基的实例是双环[1.1.1]戊基，金刚烷基和降冰片烷基；螺环烷基的实例包括螺[3.3]庚烷和螺[4.5]癸烷。

[0099] 如本文所用，“碳环基”是指非芳香族的单环或多环烃环系统。如本文所述，当由两个或更多个环组成时，这些环可以以稠合、桥连或螺环的方式连接在一起。碳环基在其环中可包含3至30个原子、3至20个原子、3至10个原子、3至8个原子或3至6个原子。碳环基可以是未取代的或取代的。碳环基的实例包括但不限于本文所定义的环境基，以及1,2,3,4-四氢萘，2,3-二氢-1H-茚，5,6,7,8-四氢喹啉和6,7-二氢-5H-环戊烷并[b]吡啶的非芳香部分。

[0100] 如本文所用，“芳基”是指碳环(全碳)单环或多环芳环系统(包括两个碳环共用一个化学键的稠环体系)，其在所有环上具有一个完全离域的π电子系统。芳基中的碳原子数可以变化。例如，芳基可以是C₆-C₁₄芳基、C₆-C₁₀芳基或C₆芳基。芳基的实例包括但不限于苯，萘和蒎。芳基可以是取代的或未取代的。

[0101] 如本文所用，“杂芳基”是指包含一个或多个杂原子(例如1、2或3个杂原子)的单环

或多环芳环系统(具有完全离域 Π 电子系统的环系统),杂原子即是除碳以外的元素,包括但不限于氮、氧和硫。杂芳基的环中的原子数可以变化。例如,杂芳基在其环中可包含4至14个原子、5至10个原子或5至6个原子,例如可以是9个碳原子和1个杂原子;8个碳原子和2个杂原子;7个碳原子和3个杂原子;8个碳原子和1个杂原子;7个碳原子和2个杂原子;6个碳原子和3个杂原子;5个碳原子和4个杂原子;5个碳原子和1个杂原子;4个碳原子和2个杂原子;3个碳原子和3个杂原子;4个碳原子和1个杂原子;3个碳原子和2个杂原子;或2个碳原子和3个杂原子。此外,术语“杂芳基”包括其中两个环(如至少一个芳基环和至少一个杂芳基环或至少两个杂芳基环)共享至少一个化学键的稠环体系。杂芳基环的实例包括(但不限于)呋喃、呋咱、噻吩、苯并噻吩、酞嗪、吡咯、恶唑、苯并恶唑、1,2,3-恶二唑、1,2,4-恶二唑、噻唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、苯并噻唑、咪唑、苯并咪唑、吡啶、吡啶、苯并吡啶、异恶唑、苯并异恶唑、异噻唑、三唑、苯并三唑、噻二唑、四唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、嘌呤、蝶啶、喹啉、异喹啉、喹唑啉、喹喔啉、噌啉和三嗪。杂芳基可以是取代的或未取代的。

[0102] 如本文所用,“杂环基”是指三元、四元、五元、六元、七元、八元、九元、十元、至多18元的单环、双环和三环环系统,其中碳原子与1-5个杂原子共同构成所述环系统。杂环可任选地包含一个或多个不饱和键,然而,完全离域的 Π 电子系统并不存在于所有环中(即,该环系统并非芳香族)。杂原子是除碳以外的元素,包括(但不限于)氧、硫和氮。杂环可进一步包含一个或多个羰基官能度,从而使该定义包括羰基体系,如内酰胺、内酯和环氨基甲酸酯。当由两个或更多个环组成时,这些环可以以稠合、桥连或螺环的方式连接在一起。如本文所用,术语“稠合”是指共有两个原子和一个键的两个环。如本文所用,术语“桥连的杂环基”是指其中杂环基包含一个或多个连接不相邻原子的原子的连接的化合物。如本文所用,术语“螺环”是指具有一个共同原子的两个环,且这两个环不通过桥连接。杂环基在其环中可包含3至30个原子、3至20个原子、3至10个原子、3至8个原子或3至6个原子。例如,5个碳原子和1个杂原子;4个碳原子和2个杂原子;3个碳原子和3个杂原子;4个碳原子和1个杂原子;3个碳原子和2个杂原子;2个碳原子和3个杂原子;1个碳原子和4个杂原子;3个碳原子和1个杂原子;或2个碳原子和1个杂原子。另外,杂环基中的任何氮可以被季铵化。杂环基可通过杂环基中的碳原子(C-连接)或杂原子如氮原子(N-连接)与分子的其余部分连接。杂环基可以是未取代的或取代的。“杂环基”基团的实例包括(但不限于)氮丙啶、环氧乙烷、环硫乙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、1,3-二恶英、1,3-二恶烷、1,4-二恶烷、1,2-二氧戊环、1,3-二氧戊环、1,4-二氧戊环、1,3-氧硫杂环己烷、1,4-氧硫杂环己二烯、1,3-氧硫杂环戊烷、1,3-二硫杂环戊二烯、1,3-二硫戊环、1,4-氧硫杂环己烷、四氢-1,4-噻嗪、2H-1,2-恶嗪、马来酰亚胺、琥珀酰亚胺、巴比妥酸、硫代巴比妥酸、二氧代哌嗪、乙内酰脲、二氢尿嘧啶、三恶烷、六氢-1,3,5-三嗪、咪唑啉、咪唑啉、异恶唑啉、异恶唑啉、恶唑啉、恶唑啉、恶唑啉酮、噻唑啉、噻唑啉、吗啉、环氧乙烷、哌啶N-氧化物、哌啶、哌嗪、吡咯烷、氮杂环庚烷、吡咯烷酮、吡咯烷二酮、4-哌啶酮、吡唑啉、吡唑啉、2-氧吡咯烷、四氢吡喃、4H-吡喃、硫代环己烷、硫代吗啉、硫代吗啉亚砷、硫代吗啉砷及其苯并稠合类似物(例如苯并咪唑啉酮,四氢喹啉和/或3,4-亚甲二氧基苯酚)。螺杂环基的实例包括2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺并[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.4]辛烷和2-氮杂螺[3.4]辛烷。

[0103] “亚烷基”是直链的-CH₂-连接基团,通过其末端的碳原子形成键连接分子片段。亚

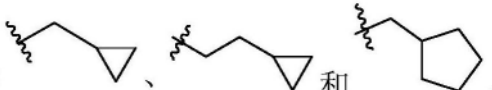
烷基含有1至10个碳原子。低碳数亚烷基的实例包括(但不限于)亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(-CH₂CH₂-)、亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)和亚丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)。亚烷基可通过用“取代”定义中列出的取代基来取代亚烷基上的一个或多个氢。

[0104] 如本文所用,“芳烷基”和“芳基(烷基)”是指由如上定义的亚烷基作为取代基连接的如上定义的芳基。芳烷基的亚烷基和芳基可以是取代的或未取代的。实例包括(但不限于)苄基、2-苯基烷基、3-苯基烷基和萘基烷基。

[0105] 如本文所用,“杂芳烷基”和“杂芳基(烷基)”是指由如上定义的亚烷基作为取代基连接的如上定义的杂芳基。杂芳烷基的亚烷基和杂芳基可以是取代的或未取代的。实例包括(但不限于)2-噻吩基烷基、3-噻吩基烷基、呋喃基烷基、噻吩基烷基、吡咯基烷基、吡啶基烷基、异恶唑基烷基和咪唑基烷基及其苯并稠合类似物。

[0106] 如本文所用,“杂环基(烷基)”或“杂环基烷基”是指由如上定义的亚烷基作为取代基连接的如上定义的杂环或杂环基。杂环基(烷基)的亚烷基和杂环基可以是取代的或未取代的。实例包括(但不限于)四氢呋喃基甲基、哌嗪基甲基和吗啉基乙基。当杂环基烷基包含仲氨基(即,-NH-)时,杂环基烷基的烷基部分可以取代杂环基环中氮上的氢,使得杂环基环通过氮原子连接至杂环基烷基的烷基部分。

[0107] 如本文所用,“环烷基(烷基)”是指由如上定义的亚烷基作为取代基连接的如上定义环烷基。环烷基(烷基)的亚烷基和环烷基部分可以是取代的或未取代的。实例包括(但

不限于) 。

[0108] 如本文所用,“烷氧基”是指式-OR,其中R是如上定义的烷基。烷氧基包括(但不限于)甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(异丙氧基)、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。烷氧基可以是取代的或未取代的。

[0109] 如本文所用,“环烷氧基”是指式-OR,其中R是如上定义环烷基。环烷氧基包括(但不限于)环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基和环己氧基。环烷氧基可以是取代的或未取代的。

[0110] 如本文所用,“酰基”是指通过羰基作为取代基连接的如上定义的氢、烷基、芳基、杂芳基或杂环基。实例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基和苯甲酰基。酰基可以是取代的或未取代的。“羰基”基团是指C=O基团。

[0111] 如本文所用,“羟烷基”是指其中一个或多个氢原子被羟基取代的烷基。羟烷基的实例包括(但不限于)2-羟乙基、3-羟丙基、2-羟丙基和2,2-二羟乙基。羟烷基可以是取代的或未取代的。

[0112] 如本文所用,“卤代烷基”是指其中一个或多个氢原子被卤素取代的烷基(例如,单卤代烷基,二卤代烷基和三卤代烷基)。卤代烷基包括(但不限于)氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氯-2-氟甲基和2-氟异丁基。卤代烷基可以是取代的或未取代的。

[0113] 如本文所用,“卤代烷氧基”是指其中一个或多个氢原子被卤素取代的烷氧基(例如,单卤代烷氧基,二卤代烷氧基和三卤代烷氧基)。卤代烷氧基包括(但不限于)氯代甲氧基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、1-氯-2-氟甲氧基和2-氟异丁氧基。卤代烷氧基可以是取代的或未取代的。

[0114] 如本文所用,“烷氧基烷基”或“(烷氧基)烷基”是指经由低碳数亚烷基连接的烷氧基,例如 C_2 - C_8 烷氧基烷基或 $(C_1-C_6$ 烷氧基) C_1-C_6 烷基,如 $-(CH_2)_{1-3}-OCH_3$ 。

[0115] 如本文所用,“-O-烷氧基烷基”或“-O-(烷氧基)烷基”是指经由-O-(低碳数亚烷基)连接的烷氧基,例如-O- $(C_1-C_6$ 烷氧基) C_1-C_6 烷基,如-O- $(CH_2)_{1-3}-OCH_3$ 。

[0116] 如本文所用,“芳氧基”和“芳硫基”是指RO-和RS-,其中R是如上定义的芳基,例如(但不限于)苯基。芳氧基和芳硫基均可以是取代的或未取代的。

[0117] 如本文所用,“O-羧基”是指“RC(=O)O-*”基团,其中R可以是如本文所定义的氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、芳烷基或杂环基(烷基),且“*”表示O-羧基与分子其余部分的连接。O-羧基可以是取代的或未取代的。

[0118] 如本文所用,“酯”和“C-羧基”是指“*-C(=O)OR”基团,其中R可以是如本文所定义的氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、芳烷基或杂环基(烷基),且“*”表示C-羧基(或酯)基团与分子其余部分的连接。C-羧基或酯基可以是取代的或未取代的。

[0119] 如本文所用,“氨基”或“任选取代的氨基”是指 $-NR_A R_B$,其中 R_A 和 R_B 独立地是如本文所定义的氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、芳烷基或杂环基(烷基)。未取代的氨基是 $-NH_2$ 。

[0120] 如本文所用,“烷基氨基”或“(烷基)氨基”是指“ $-NR_A R_B$ ”,其中 R_A 和 R_B 为如上定义的氢或烷基,且 R_A 和 R_B 中的至少一个为烷基。(烷基)氨基的烷基部分包括例如 C_1-C_6 烷基。烷基氨基的实例包括但不限于甲基氨基($-NHMe$)、乙基氨基($-NHEt$)、二甲基氨基($-N(Me)_2$)、甲基乙基氨基($-N(Me)(Et)$)和异丙基氨基($-NHiPr$)。

[0121] 如本文所用,“氨基烷基”或“氨基(烷基)”是指其中一个或多个氢原子被氨基或被如本文定义的 $-NR_A R_B$ 基团所取代的烷基。氨基(烷基)的烷基部分包括例如 C_1-C_6 烷基。氨基烷基的实例包括但不限于 $-(CH_2)_{1-4}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{1-4}NHCH_3$ 、 $-(CH_2)_{1-4}NHC_2H_5$ 、 $-(CH_2)_{1-4}N(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_{1-4}N(C_2H_5)_2$ 、 $-(CH_2)_{1-4}NH-CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_{1-4}N(CH_3)C_2H_5$ 和 $-CH(NH_2)CH_3$ 。

[0122] 如本文所用,术语“羟基”是指-OH基团。

[0123] “氰基”基团是指“-CN”基团。

[0124] 如本文所用,术语“叠氮基”是指 $-N_3$ 基团。

[0125] “异氰酸基”基团是指“-NCO”基团。

[0126] “硫氰基”基团是指“-CNS”基团。

[0127] “异硫氰基”基团是指“-NCS”基团。

[0128] “巯基”基团是指“-SH”基团。

[0129] “C-酰胺基”是指“*-C(=O)N($R_A R_B$)”基团,其中R和 R_A 可以独立地是如上定义的氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、芳烷基或杂环基(烷基),且“*”表示C-酰胺基与分子其余部分的连接。C-酰胺基可以是取代的或未取代的。

[0130] “N-酰胺基”基团是指“RC(=O)N(R_A)-*”基团,其中R和 R_A 可以独立地是如上定义的氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、芳烷基或杂环基(烷基),且“*”表示N-酰胺基与分子其余部分的连接。N-酰胺基可以是取代的或未取代的。

[0131] “脲”基团是指“ $-N(R_A R_B)-C(=O)-N(R_A R_B)-$ ”基团,其中 R_A 和 R_B 可以独立地是如上定义的氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、芳烷基或杂环基(烷基)。脲基可以是取代的或未取代的。

[0132] “硫脲”基团是指“-N(R_AR_B)-C(=S)-N(R_AR_B)-”基团,其中R_A和R_B可以独立地是如上定义的氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、芳烷基或杂环基(烷基)。硫脲基团可以是取代的或未取代的。

[0133] 如本文所用,术语“卤素原子”或“卤素”是指元素周期表第7列中放射性稳定的原子之一,例如氟、氯、溴和碘。

[0134] 在没有指定取代基数的情况下(例如,卤代烷),可能有一个或多个取代基。例如,“卤代烷基”可以包括一个或多个相同或不同的卤素。再如,“C₁-C₃烷氧基苯基”可以包括一个或多个含有一个、两个或三个原子的相同或不同的烷氧基。

[0135] 除非另有说明,否则本文所用的任何保护基团、氨基酸和其他化合物的缩写均与其一般用法、公认缩写或IUPAC-IUB生化命名委员会一致(见生物化学,11:942-944(1972))。

[0136] 如本文所用,术语“保护基团”是指为防止分子中现有基团发生不需要的化学反应而加入到分子中的任何原子或原子团。保护基团的例子在T.W.Greene和P.G.M.Wuts的《有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis)》(第三版,JohnWiley& Sons,1999)以及J.F.W.McOmie的《有机化学中的保护基(Protective Groups in Organic Chemistry)》(PlenumPress,1973)中有所描述,为了披露合适的保护基团的有限目的,两者以引用的方式并入本文。保护基团部分可以以如下方式选择:其在某些反应条件下稳定,并且易于在便利的阶段采用本领域已知的方法除去。保护基团包括(但不限于):苄基;取代苄基;烷基羰基(例如叔丁氧羰基(BOC)、乙酰基或异丁酰基);芳烷基羰基(例如苄氧羰基或苯甲酰基);取代甲醚(例如甲氧基甲醚);取代乙醚;取代苄基醚;四氢吡喃基醚;甲硅烷基醚(例如三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基或叔丁基二苯基甲硅烷基);酯(例如苯甲酸酯);碳酸酯(例如甲氧基甲基碳酸酯);磺酸酯(例如甲苯磺酸酯或甲磺酸酯);无环缩酮(例如二甲基乙缩醛);环状缩酮(例如1,3-二氧六环或1,3-二氧戊环);无环缩醛;环状缩醛;无环半缩醛;环状半缩醛;环状二硫缩酮(例如1,3-二噻烷或1,3-二噻茂烷);以及三芳基甲基基团(例如三苯甲基、单甲氧基三苯甲基(MMTr)、4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTr)或4,4',4"-三甲氧基三苯甲基(TMTr))。

[0137] 术语“离去基团”是指在化学反应中能够被另一个原子或部分取代的任何原子或部分。更具体地,在一些实施例中,“离去基团”是指在亲核取代反应中被取代的原子或部分。在一些实施例中,“离去基团”是作为强酸的共轭碱基的任何原子或部分。适合的离去基团包括(但不限于)甲苯磺酸酯和卤素。离去基团的非限制性特征和实例可见于,例如《有机化学(Organic Chemistry)》(第2版,Francis Carey,1992)第328-331页;《有机化学概论》(第2版,Andrew Streitwieser和Clayton Heathcock,1981)第169-171页;《有机化学(Organic Chemistry)》(第5版,John McMurry,2000)第398和408页;为了披露离去基团特征和实例的有限目的,上述均以引用的方式并入本文。

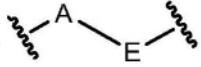
[0138] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是广义的术语,具有本领域普通技术人员所知悉的普通和通常的含义(并且不局限于一个特殊的或自定义的含义),是指(但不限于)一种化合物的盐,其在给药后对机体无明显刺激作用,且不会破坏该化合物的生物活性和性质。在一些实施例中,所述盐是化合物的酸加成盐。药学上可接受的盐可以通过使化合物与无机酸(例如,氢卤酸(如盐酸或氢溴酸)、硫酸、硝酸和磷酸)反应而获得。药学上可接受

的盐也可以通过使化合物与有机酸(例如脂肪族或芳香族的羧酸或磺酸)反应而获得,例如甲酸、乙酸(AcOH)、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、丙二酸、马来酸、富马酸、三氟乙酸(TFA)、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、琥珀酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、烟酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸、丁酸、苯乙酸,苯基丁酸、丙戊酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸或萘磺酸。药学上可接受的盐也可以通过使化合物与碱反应生成盐而获得,例如铵盐、碱金属盐(例如锂盐、钠盐或钾盐)、碱土金属盐(例如钙盐、镁盐或铝盐)、有机碱盐(有机碱例如二环己胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、三(羟甲基)甲胺、(C₁-C₇烷基)胺、环己胺、二环己胺或三乙醇胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺,氨丁三醇)、氨基酸盐(氨基酸例如精氨酸和赖氨酸)或者无机碱盐(无机碱例如氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、氢氧化钠)等。

[0139] 如本文所用,术语“前药”是广义的术语,具有本领域普通技术人员所知悉的普通和通常的含义(并且不局限于一个特殊的或自定义的含义),是指(但不限于)一种化合物或药物组合物,其可以低活性或非活性的形式施用于患者,然后在体内代谢为活性较强的代谢物。在某些实施例中,在体内给药时,前药被化学转化为该化合物的生物、药学、治疗活性物形式。在某些实施例中,前药通过一个或多个步骤或过程被酶代谢为该化合物的生物、药学、治疗活性物形式。本文所述的某些化合物是前药。

[0140] 应当理解,对于本文所述的任何具有一个或多个手性中心的化合物,如果未明确指出绝对构型,则每个中心可以独立地是R-构型、S-构型或其混合。因此,本文提供的化合物可以是对映体纯的、对映体富集的,或者可以是立体异构混合物,包括所有非对映异构和对映异构形式。此外,应当理解,对于本文所述的任何具有一个或多个双键的、且该双键生成可定义为E或Z的几何异构体的化合物中,每个双键可独立地是E或Z或其混合。必要时,立体异构体可通过立体选择性合成和/或通过手性色谱柱分离立体异构体来获得。

[0141] 同样,应当理解,本文所述的任何化合物中也包括所有互变异构形式。

[0142] 如果将取代基描述为双自由基(即与分子其余部分有两个连接点),则应当理解取代基可以以任何方向的构型连接,除非另有说明。例如,用-AE-或表示的取代基包括有取向的取代基,使得A连接到分子最左边的连接点上,或者A连接到分子最右边的连接点上。

[0143] 应当理解,若本文所述的化合物有未填充的化合价,则这些化合价应由氢和/或氦填充。

[0144] 应当理解,本文所述的化合物可以同位素标记或通过其他方式标记,包括(但不限于)使用发色团或荧光基团、生物发光标记或化学发光标记。同位素具有更高的代谢稳定性,因此用同位素(如氦)替代可能带来一定治疗优势,例如增加体内半衰期或减少所需剂量。在化合物结构中所表示的每种化学元素都可以包括所述元素的任何同位素。例如,在化合物结构中,氢原子可被明确公开或理解为存在于化合物中。氢原子可存在于化合物中的任何位置,氢原子可以是氢的任何同位素,包括(但不限于)氢-1(氕)、氢-2(氘)和氢3(氚)。因此,除非上下文另有明确指示,否则本文中提及的化合物涵盖所有可能的同位素形式。

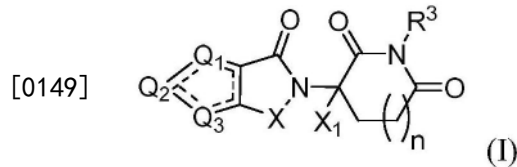
[0145] 应当理解,本文所述的方法和制剂包括使用优选实施例的化合物的药学上可接受的盐和/或构象异构体,以及该化合物的具有同种活性的代谢物和活性代谢物。构象异构

体是作为构象异构体的结构。构象异构是指分子具有相同结构式但围绕旋转键的原子构象不同的现象。

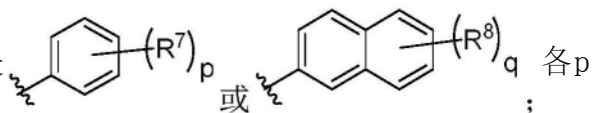
[0146] 同样,应当理解,本文所述的化合物,例如优选实施例的化合物,包括本文所述的任何形式的化合物(例如,药学上可接受的盐、前药、对映体形式以及互变异构形式等)。

[0147] 化合物

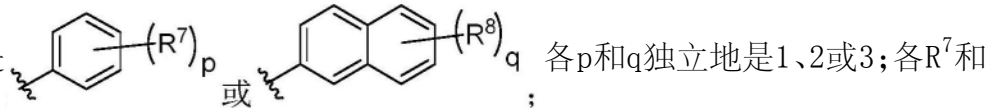
[0148] 本发明的一些实施例提供了式(I)化合物:



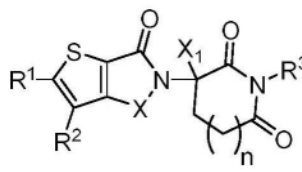
[0150] 或本文所述的其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, R^1 是氢、氘、羟基、卤素、氰基、硝基、任选取代的氨基、任选取代的 C_1 - C_6 烷氧基或任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施

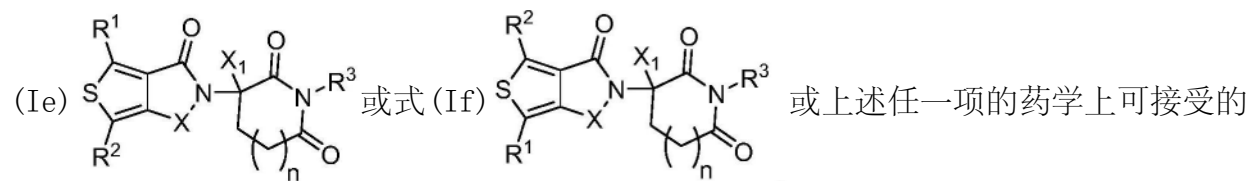
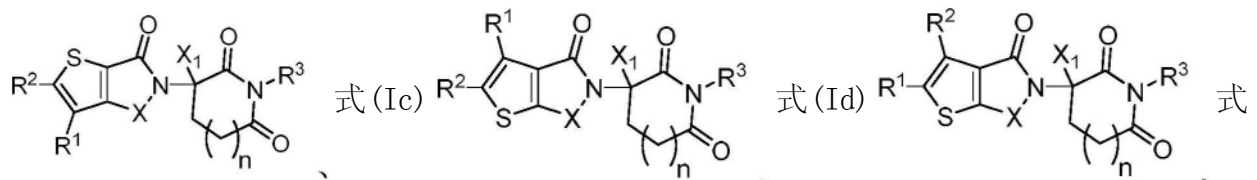
例中, R^5 是氢、氘或甲基。在一些实施例中, R^6 是  ;

和q独立地是1、2或3;各 R^7 和 R^8 独立地是卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷基氨基、氨基(C_1 - C_6 烷基)、任选地被一个或多个 R^9 取代的杂环基或任选地被一个或多个 R^9 取代的杂环基(C_1 - C_6 烷基)。在一些进一步的实施例中,各 R^7 和 R^8 独立地是卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷基氨基、未取代的杂环基、被 C_1 - C_6 烷基取代的杂环基、未取代的杂环基(C_1 - C_6 烷基)或被 C_1 - C_6 烷基取代的杂环基(C_1 - C_6 烷基)。在一些进一步的实施例中, R^1 是氢、氘、羟基、卤素、氰基、硝基、任选取代的氨基、任选取代的 C_1 - C_6 烷氧基或任选取代的 C_1 - C_6 烷基; R^5 是

氢、氘或甲基; R^6 是  ;

R^8 独立地是卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷基氨基、未取代的杂环基、被 C_1 - C_6 烷基取代的杂环基、未取代的杂环基(C_1 - C_6 烷基)或被 C_1 - C_6 烷基取代的杂环基(C_1 - C_6 烷基)。

[0151] 在一些实施例中,式(I)化合物也可由式(Ia)  式(Ib)



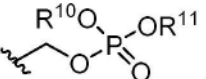
盐表示。在一个实施例中,化合物具有式(Ia)。在另一个实施例中,化合物具有式(Ie)。

[0152] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物的一些实施例中,n为1。在其他实施例中,n为2。在另外的其他实施例中,n为0。

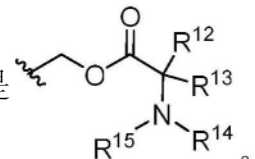
[0153] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物的一些实施例中,X是C=O。在其他实施例中,X是CHR^{4A}。在另外的其他实施例中,X是CR^{4A}R^{4B}。在一些实施例中,各R^{4A}是氢或氘。在另外的其他实施例中,各R^{4A}是C₁-C₆烷基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基(直链或支链)或己基(直链或支链)。在一实施例中,R^{4A}是甲基。在一些实施例中,各R^{4B}是氢或氘。在另外的其他实施例中,各R^{4B}为例如本文所述的C₁-C₆烷基。在一些实施例中,各R^{4B}是甲基。在一个实施例中,R^{4A}和R^{4B}均为氢。

[0154] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物的一些实施例中,X₁是氢。在一些实施例中,X₁为D。在一些实施例中,X₁为氟。在一些实施例中,X₁为例如本文所述的C₁-C₆烷基。在一些实施例中,X₁是甲基。

[0155] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物的一些实施例中,R³是氢。在其他实施例中,R³是氘或例如本文所述的任选取代的C₁-C₆烷基。在一些实施例中,R³是甲基。在一些其他实施例中,R³是

 在一些这样的实施例中,各R¹⁰和R¹¹独立地

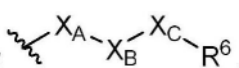
是氢、C₁-C₆烷基或C₃-C₆环烷基(如环丙基、环丁基、环戊基和环己基)。在一些这样的实施例中,R¹⁰和R¹¹中至少有一个是氢或C₁-C₆烷基。在一个实施例中,R¹⁰和R¹¹均为C₁-C₆烷基(如异

丙基)。在一些其他实施例中,R³是  在一些这样的实施例中,各R¹²和R¹³独

立地是例如本文所述的氢、C₁-C₆烷基或C₃-C₆环烷基。在一些这样的实施例中,R¹²和R¹³中至少有一个是氢或C₁-C₆烷基。在一个实施例中,R¹²和R¹³均为H。在另一个实施例中,R¹²为H且R¹³为C₁-C₆烷基(如异丙基)。在一些这样的实施例中,各R¹⁴和R¹⁵独立地是例如本文所述的氢、C₁-C₆烷基或C₃-C₆环烷基。在一些这样的实施例中,R¹⁴和R¹⁵中至少有一个是氢或C₁-C₆烷基。在一个实施例中,R¹⁴和R¹⁵均为H。在其他实施方案中,R¹⁴和R¹⁵与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的5元或6元杂环基,例如,含一个或两个氮原子、一个或两个氧原子、或一个氮原子和一个氧原子的5元或6元单环杂环基。在一些进一步的实施例中,R¹⁴和R¹⁵一起形成吡咯烷、哌啶、哌嗪或吗啉。

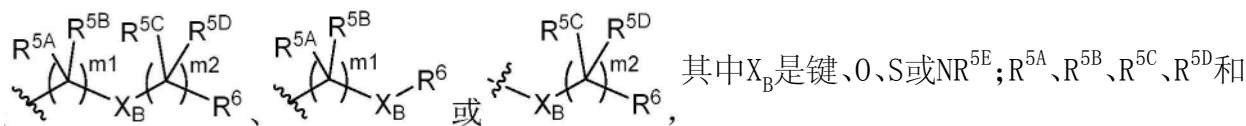
[0156] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物的一些实施例中,R¹是任选取代的C₁-C₆烷基(包括C₁-C₆卤代烷基,如三氟甲基)、任选取代的C₁-C₆烷氧基(包括C₁-C₆卤代烷氧基,如甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基(直链或支链)或己氧基(直链或支链))、任选取代的氨基(例如未取代的氨基或被一个或两个选自C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、苯基、3-6元杂环基或5-6元杂环基的基团取代的氨基)。在其他实施例中,R¹是卤素。在其他实施例中,R¹是氢。

[0157] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物的一些实施例中,R²为

 其中X_A是键;X_B是O、S、NH、(CF₂)_m或(CH₂)_m;X_C是(CF₂)_m或(CH₂)_m。在一些其他实施例中,X_A是(CF₂)_m或(CH₂)_m;X_B是O、S、NH、(CF₂)_m或(CH₂)_m;X_C是键。在一些其他实施例

中, X_A 是 $(CH_2)_m$; X_B 是 O、S 或 NH; X_C 是 $(CH_2)_m$ 。在任一实施例中, NH 任选地被一个 R^5 (例如甲基) 取代。在任一实施例中, $(CH_2)_m$ 任选地被一个或两个 R^5 (例如甲基或卤素) 取代。在任一实施例中, m 是 1、2 或 3。在一实施例中, m 是 1。在另一个实施例中, m 是 2。

[0158] 在式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) 或 (If) 化合物的一些实施例中, R^2 是



其中各 m_1 和 m_2 独立地是 1 或 2。在一些这样的实施例中, X_B 是键、O 或 NR^{5E} 。在一些实施例中, R^2 是

其中 m_1 是 1 或 2。在一些这样的实施例中, X_B 是 O 或 NR^{5E} 。在一些实施例中, R^2 是

其中 m_2 是 1 或 2。在一些这样的实施例中, X_B 是 O 或 NR^{5E} 。在一些实施例中, R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、 R^{5D} 和 R^{5E} 各自独立地是氢、氘或 C_1 - C_6 烷基 (例如甲基)。在一些实施例中, R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 和 R^{5D} 各自独立地是氢、氘、卤素或 C_1 - C_6 烷基。在一个实施例中, R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、 R^{5D} 中的每一个都是氢。在其他实施例中, R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、 R^{5D} 中的至少一个是卤素或 C_1 - C_6 烷基。在任一这样的实施例中, R^{5E} 独立地是氢或甲基。

[0159] 在一些进一步的实施例中, X_A 、 X_B 和 X_C 按下表 A 所示选择。

[0160] 表 A.

[0161]

X_A	X_B	X_C
$(CH_2)_{1-3}$	$(CH_2)_{1-3}$	$(CH_2)_{1-3}$
$(CH_2)_{1-3}$	NH	$(CH_2)_{1-3}$
$(CH_2)_{1-3}$	O	$(CH_2)_{1-3}$

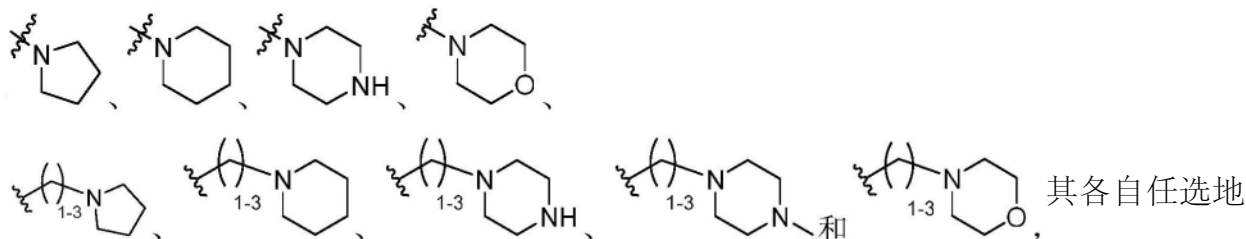
[0162]

(CH ₂) ₁₋₃	S	(CH ₂) ₁₋₃
(CH ₂) ₁₋₃	键	(CH ₂) ₁₋₃
(CH ₂) ₁₋₃	(CH ₂) ₁₋₃	NH
(CH ₂) ₁₋₃	(CH ₂) ₁₋₃	O
(CH ₂) ₁₋₃	(CH ₂) ₁₋₃	S
(CH ₂) ₁₋₃	(CH ₂) ₁₋₃	键
NH	(CH ₂) ₁₋₃	(CH ₂) ₁₋₃
NH	(CH ₂) ₁₋₃	键
NH	(CH ₂) ₁₋₃	O
NH	(CH ₂) ₁₋₃	NH
NH	(CH ₂) ₁₋₃	S
NH	键	(CH ₂) ₁₋₃
O	(CH ₂) ₁₋₃	(CH ₂) ₁₋₃
O	(CH ₂) ₁₋₃	键
O	(CH ₂) ₁₋₃	O
O	(CH ₂) ₁₋₃	NH
O	键	(CH ₂) ₁₋₃
键	NH	(CH ₂) ₁₋₃
键	O	(CH ₂) ₁₋₃
键	(CH ₂) ₁₋₃	NH
键	(CH ₂) ₁₋₃	O
键	(CH ₂) ₁₋₃	S

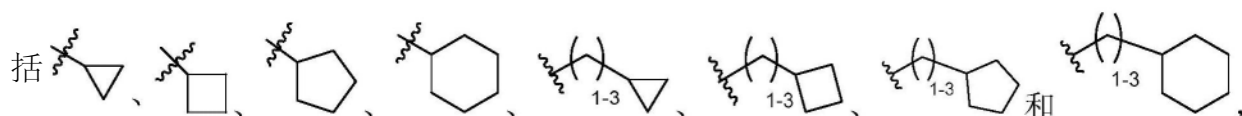
[0163] 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(I f)化合物的一些实施例中, R⁶是任选取代的苯基、任选取代的5至10元杂芳基(例如, 含一个、两个或三个选自O、N或S的杂原子的5元或6元杂芳基; 包括但不限于吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、二噻唑基、恶唑基和异恶唑基)、任选取代的C₃-C₈碳环基(例如, 环丙基、环丁基、环戊基或环己基)或任选取代的3至10元杂环基(例如, 含一个、两个或三个选自O、N或S的杂原子的4至6元单环杂环基; 包括但不限于吡咯烷、哌啶、哌嗪或吗啉); 其中取代基独立地选自由以下组成的组: 卤素、羟基、任选取代的C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆烷基氨基、氨基(C₁-C₆烷基)、任选取代的C₃-C₇环烷基、任选取代的C₃-C₇环烷基(C₁-C₆烷基)、任选取代的C₆-C₁₀芳基、任选取代的C₆-C₁₀芳基(C₁-C₆烷基)、任选

取代的5至10元杂芳基、任选取代的5至10元杂芳基(C₁-C₆烷基)、任选取代的杂环基和任选取代的杂环基(C₁-C₆烷基)。在一些进一步的实施例中,R⁶的一个或多个取代基独立地选自自由以下组成的组:

[0164] 卤素、羟基、任选取代的C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆烷基氨基、氨基(C₁-C₆烷基)、-C(=O)NR^{16a}R^{16b}、任选地被一个或多个R⁹取代的C₃-C₇环烷基、任选地被一个或多个R⁹取代的C₃-C₇环烷基(C₁-C₆烷基)、任选地被一个或多个R⁹取代的C₆-C₁₀芳基、任选地被一个或多个R⁹取代的C₆-C₁₀芳基(C₁-C₆烷基)、任选地被一个或多个R⁹取代的5元或6元杂芳基、任选地被一个或多个R⁹取代的5元或6元杂芳基(C₁-C₆烷基)、任选地被一个或多个R⁹取代的杂环基和任选地被一个或多个R⁹取代的杂环基(C₁-C₆烷基);其中,各R⁹独立地为C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、(C₁-C₆烷氧基)C₁-C₆烷基、-O-(C₁-C₆烷氧基)C₁-C₆烷基、任选取代的氨基、卤素或氰基;或,两个偕R⁹形成羰基(=O)。在一些实施例中,R⁶未被取代。在其他实施例中,R⁶被本文所述的一个、两个或三个取代基取代。杂环基和杂环基(C₁-C₆烷基)取代基的非限制性实施例包括



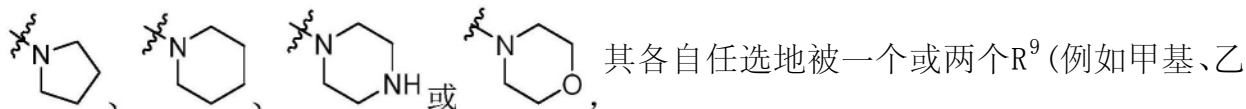
被一个或多个R⁹取代。C₃-C₇环烷基和C₃-C₇环烷基(C₁-C₆烷基)取代基的非限制性实施例包



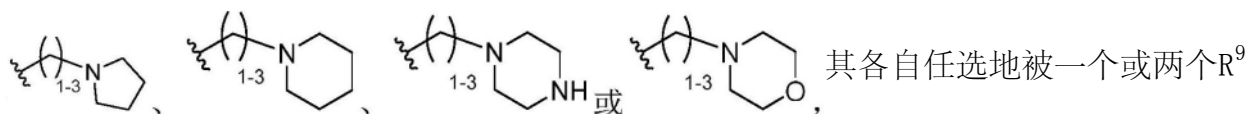
括其各自任选地被一个或多个R⁹取代。C₆-C₁₀芳基和C₆-C₁₀芳基(C₁-C₆烷基)取代基的非限制性实施例包括苯基和苄基,其各自任选地被一个或多个R⁹取代。5元或6元杂芳基和5元或6元杂芳基(C₁-C₆烷基)取代基的非限制性实施例包括吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、二噻唑基、恶唑基和异恶唑基、-(CH₂)₁₋₃-吡啶基、-(CH₂)₁₋₃-嘧啶基、-(CH₂)₁₋₃-噻吩基、-(CH₂)₁₋₃-呋喃基、-(CH₂)₁₋₃-吡咯基、-(CH₂)₁₋₃-吡唑基、-(CH₂)₁₋₃-咪唑基、-(CH₂)₁₋₃-噻唑基、-(CH₂)₁₋₃-异噻唑基、-(CH₂)₁₋₃-二噻唑基、-(CH₂)₁₋₃-恶唑基和-(CH₂)₁₋₃-异恶唑基,其各自任选地被一个或多个R⁹取代。在一些进一步的实施例中,R⁹是卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基(例如,三氟甲基)。

[0165] 在一些进一步的实施例中,R⁶是被一个、两个或三个R⁷取代的苯基,其中各R⁷独立地是卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷基氨基、氨基(C₁-C₆烷基)、任选地被一个或多个R⁹取代的杂环基(如任选地被C₁-C₆烷基或卤素取代)或任选地被一个或多个R⁹取代的杂环基(C₁-C₆烷基)(如任选地被C₁-C₆烷基或卤素取代)。在一些实施例中,R⁷是卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷基氨基、未取代的杂环基、被C₁-C₆烷基取代的杂环基、未取代的杂环基(C₁-C₆烷基)或被C₁-C₆烷基取代的杂环基(C₁-C₆烷基)。在一些这样的实施例中,R⁷是卤素(例如,氟或氯)。在一些这样的实施例中,R⁷是C₁-C₆烷基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基)。在一些这样的实施例中,R⁷是C₁-C₆卤代烷基(如-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃和-CF₂Cl)。在一些这样的实施例中,R⁷是C₁-C₆烷基氨基(例如,-NH(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基

)₂、甲基氨基、二甲基氨基、乙基氨基、二乙基氨基、正丙基氨基、二正丙基氨基、异丙基氨基、二异丙基氨基、甲基乙基氨基或甲基异丙基氨基)。在一些这样的实施例中, R⁷是任选取代的氨基(C₁-C₆烷基)(例如, -(CH₂)₁₋₃-NH(C₁-C₄烷基)或-(CH₂)₁₋₃-N(C₁-C₄烷基)₂)。在一些这样的实施例中, R⁷是任选地被一个或多个R⁹取代的杂环基(例如, 含有一个或两个杂原子(如N、O或S)的4元、5元或6元单环杂环基, 其任选地被一个或多个R⁹取代)。在一些进一步的实施例中, 杂环基为5元或6元单环杂环基, 例如吡咯烷、哌啶、哌嗪或吗啉, 例如



基、异丙基或叔丁基)取代。在一些进一步的实施例中, R⁷是任选地被一个或多个R⁹取代的杂环基(C₁-C₆烷基)(例如, 其杂环基部分可为含有一个或两个杂原子(如N、O或S)的4元、5元或6元单环杂环基, 其任选地被一个或多个R⁹取代)。非限制性实例包括

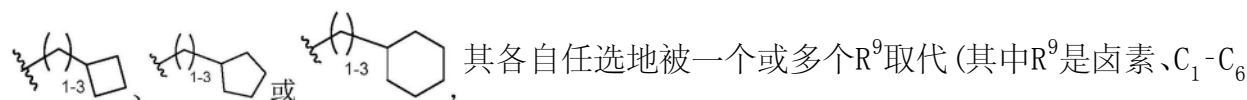


(例如甲基、乙基、异丙基或叔丁基)取代。当杂环基或杂环基(C₁-C₆烷基)的杂环基部分包含

仲胺基团时, 该仲胺基团的氮原子可被R⁹取代(例如, 其中R⁹

是C₁-C₆烷基, 如甲基、乙基、异丙基或叔丁基)。在一些其他实施例中, R⁷为本文所述的未取代的杂环基或杂环基(C₁-C₆烷基)。在一些其他实施例中, R⁶是被C₃-C₇环烷基或C₃-C₇环烷基

(C₁-C₆烷基)取代的苯基。非限制性实例包括



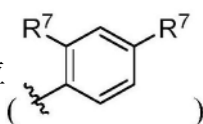
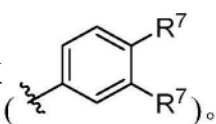
烷基或C₁-C₆卤代烷基(如三氟甲基))。在一些进一步的实施例中, R⁶是被一个、两个或三个

取代基取代的苯基, 所述取代基独立地选自由以下组成的组: 氟、氯、甲基、乙基、正丙基、异

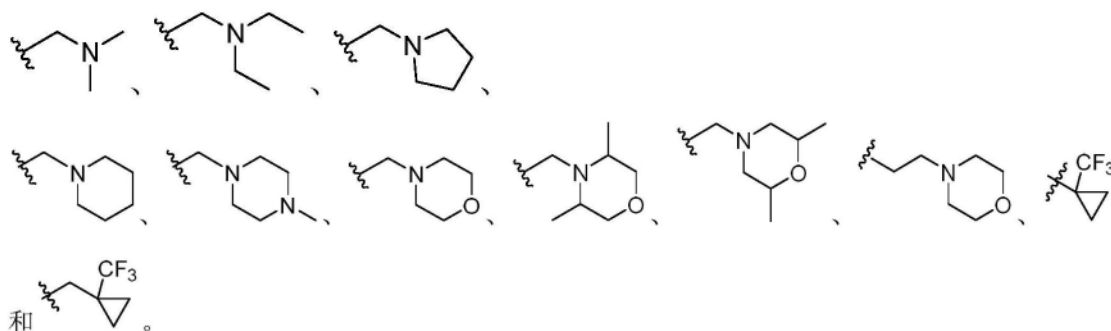
丙基、叔丁基、三氟甲基、-NH(Me)、-NH(Et)、-N(Me)₂、-N(Et)₂, 和

在一些进一步的实施例中, R⁶被本文所述的一个或两个取代基取代。当R⁶被一个取代基取代

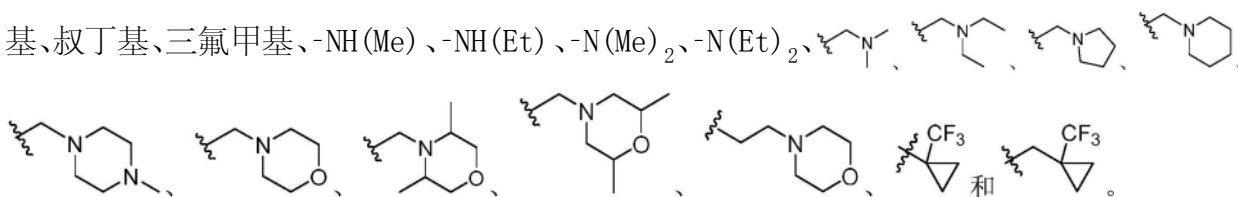
时, 该取代基可以在对位 或间位 当R⁶被两个取代基取代时, 取代

基可以在对位和邻位  或在是对位和间位 .

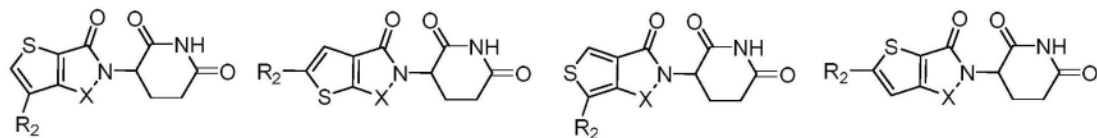
[0166] 在一些其他实施例中, R^6 是被一个、两个或三个 R^8 取代的萘基, 其中各 R^8 独立地是卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷基氨基、氨基 (C_1 - C_6 烷基)、任选地被一个或多个 R^9 取代的 C_3 - C_7 环烷基、任选地被一个或多个 R^9 取代的 C_3 - C_7 环烷基 (C_1 - C_6 烷基)、任选地被一个或多个 R^9 取代的杂环基 (如任选地被 C_1 - C_6 烷基或卤素取代) 或任选地被一个或多个 R^9 取代的杂环基 (C_1 - C_6 烷基) (如任选地被 C_1 - C_6 烷基或卤素取代)。在一些实施例中, R^7 是卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷基氨基、未取代的杂环基、被 C_1 - C_6 烷基取代的杂环基、未取代的杂环基 (C_1 - C_6 烷基) 或被 C_1 - C_6 烷基取代的杂环基 (C_1 - C_6 烷基)。在一些进一步的实施例中, R^6 被一个、两个或三个取代基取代, 所述取代基独立地选自由以下组成的组: 氟、氯、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、三氟甲基、 $-NH(Me)$ 、 $-NH(Et)$ 、 $-N(Me)_2$ 、 $-N(Et)_2$ 、



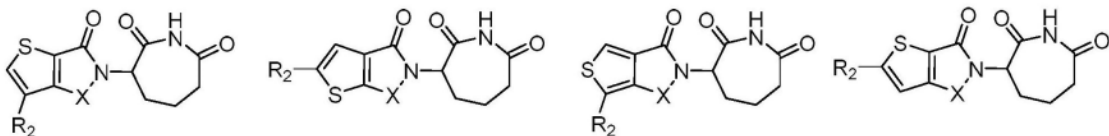
[0167] 在一些其他实施方案中, R^6 是被一个、两个或三个取代基取代的吡啶基, 所述取代基独立地选自由以下组成的组: 卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷基氨基, 氨基 (C_1 - C_6 烷基)、任选被一个或多个 R^9 取代的 C_3 - C_7 环烷基、任选被一个或多个 R^9 取代的 C_3 - C_7 环烷基 (C_1 - C_6 烷基)、任选地被一个或多个 R^9 取代的 5 元或 6 元杂环基和任选地被一个或多个 R^9 取代的 5 元或 6 元杂环基 (C_1 - C_6 烷基)。在一些进一步的实施例中, R^6 是被一个、两个或三个取代基取代的吡啶基, 所述取代基独立地选自由以下组成的组: 氟、氯、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、三氟甲基、 $-NH(Me)$ 、 $-NH(Et)$ 、 $-N(Me)_2$ 、 $-N(Et)_2$ 、



[0168] 在一些实施例中, 式 (I) 化合物为:

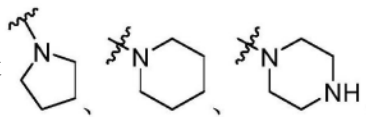
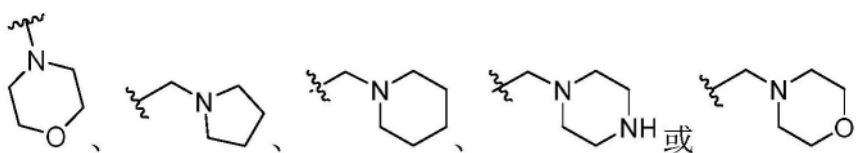



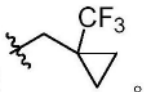
[0169]



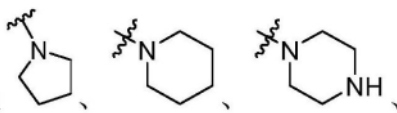
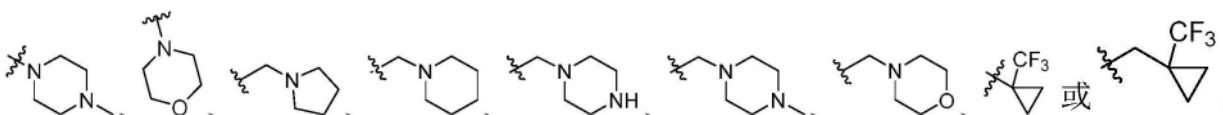
[0170] 或上述任一项的药学上可接受的盐。在一些实施例中, X 是 $C=O$ 或 CH_2 。在一些实施例中, X 是 $C=O$ 。在其他实施例中, X 是 CH_2 。在一些实施例中, X_A 和 X_C 之一是键。在其他实施例

中, X_A 和 X_C 均为 $-CH_2-$ 。在一些这样的实施例中, R^2 是 $-CH_2-CH_2-R^6$ 。在一些这样的实施例中, R^2 是 $-O-CH_2-R^6$ 。在其他实施例中, R^2 是 $-S-CH_2-R^6$ 。在另外的其他实施例中, R^2 是 $-NH-CH_2-R^6$ 。在一些这样的实施例中, R^2 是 $-CH_2-O-R^6$ 。在其他实施例中, R^2 是 $-CH_2-S-R^6$ 。在另外的其他实施例中, R^2 是 $-CH_2-NH-R^6$ 。在一些这样的实施例中, R^2 是 $-CH_2-O-CH_2-R^6$ 。在其他实施例中, R^2 是 $-CH_2-S-CH_2-R^6$ 。在另外的其他实施例中, R^2 是 $-CH_2-NH-CH_2-R^6$ 。在一些实施例中, R^6 是被一个或两个取代基取代的苯基。在一些这样的实施例中, 当 R^6 是被一个取代基取代的苯基时, 该取代基是氟、氯、甲基、乙基、异丙基或叔丁基。在一些这样的实施例中, 当 R^6 是被一个取代基取代的苯基时, 该取代基是 $-N(Me)_2$ 、 $-N(Et)_2$ 、 $-(CH_2)_{1-2}-N(Me)_2$ 或 $-(CH_2)_{1-2}N(Et)_2$ 。在一些这

样的实施例中, 当 R^6 是被一个取代基取代的苯基时, 该取代基是 、 其各自任选地被一个或多个

R^9 取代, 如 C_1-C_6 烷基。在一些这样的实施例中, 当 R^6 是被一个取代基取代的苯基时, 该取代基是  或 。在一些这样的实施例中, 当 R^6 是被两个取代基取代的苯基时,

该取代基各自独立地是氟、氯、甲基、三氟甲基、乙基、异丙基或叔丁基。在一些这样的实施例中, 当 R^6 是被两个取代基取代的苯基时, 该取代基中的一个为 $-N(Me)_2$ 、 $-N(Et)_2$ 、 $-(CH_2)_{1-2}-N(Me)_2$ 或 $-(CH_2)_{1-2}N(Et)_2$; 该取代基中的另一个是氟、氯、甲基、三氟甲基、乙基、异丙基或叔丁基。在一些这样的实施例中, 当 R^6 是被两个取代基取代的苯基时, 该取代基中的

一个是 、 ,

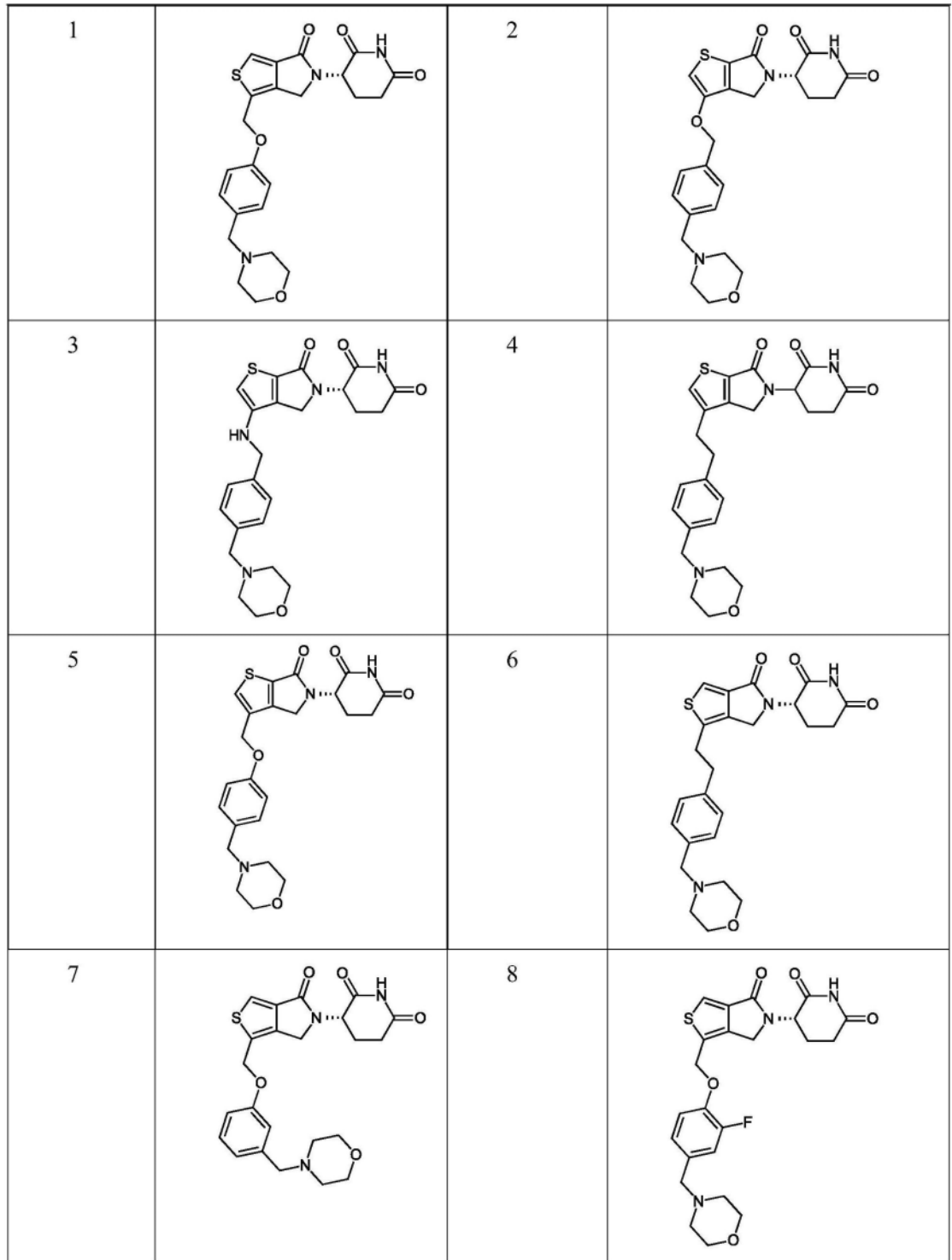
其各自任选地被一个或多个 R^9 (如 C_1-C_6 烷基) 取代; 该取代基中的另一个是氟、氯、甲基、三氟甲基、乙基、异丙基、叔丁基、 $-N(Me)_2$ 、 $-N(Et)_2$ 、 $-(CH_2)_{1-2}-N(Me)_2$ 或 $-(CH_2)_{1-2}N(Et)_2$ 。

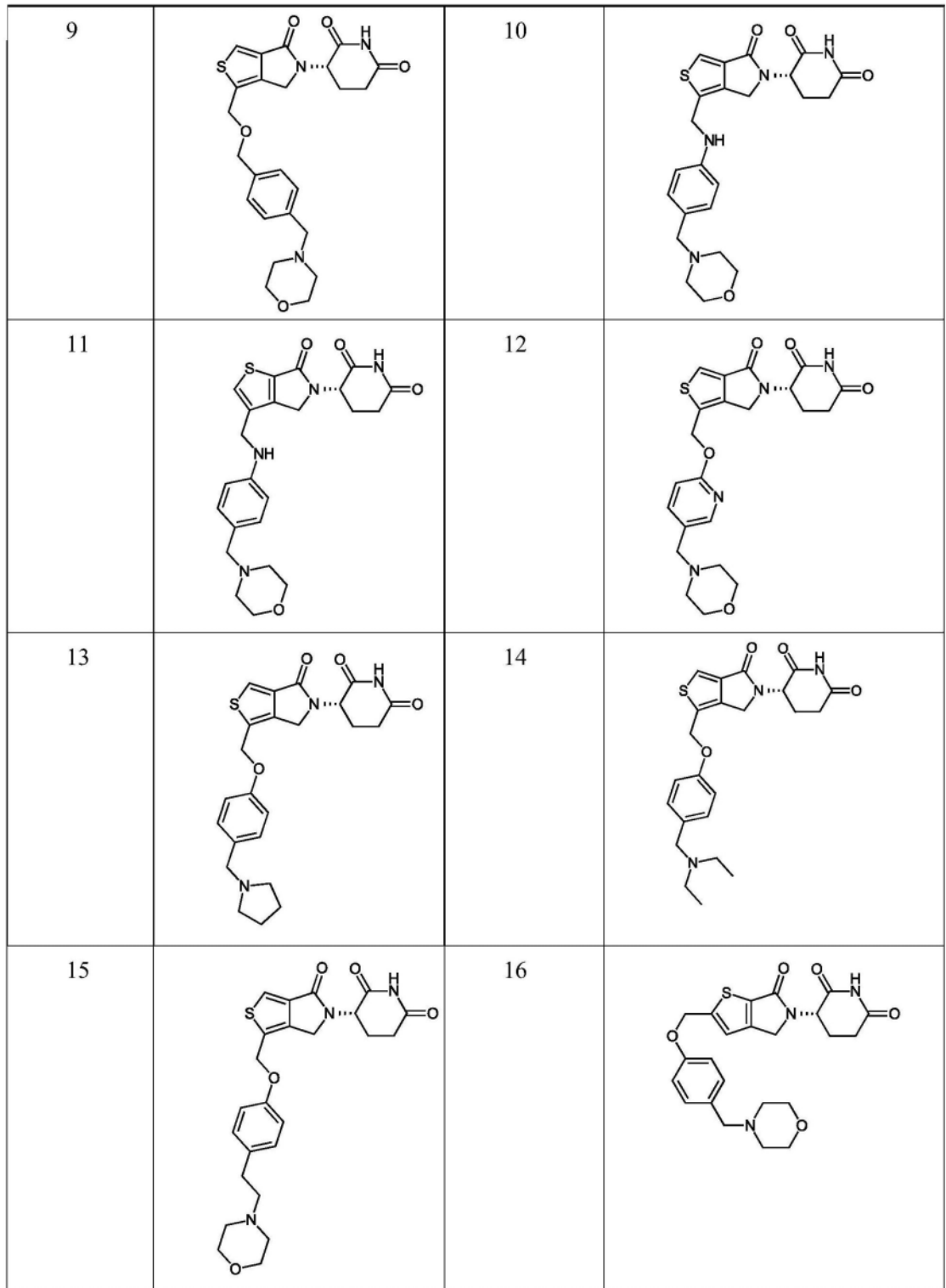
[0171] 在一些实施例中, 式(I)化合物选自表B的化合物1-31及其药学上可接受的盐。

[0172] 表B. 式(I)的示例性化合物

[0173]	化合物编号	结构式	化合物编号	结构式
--------	-------	-----	-------	-----

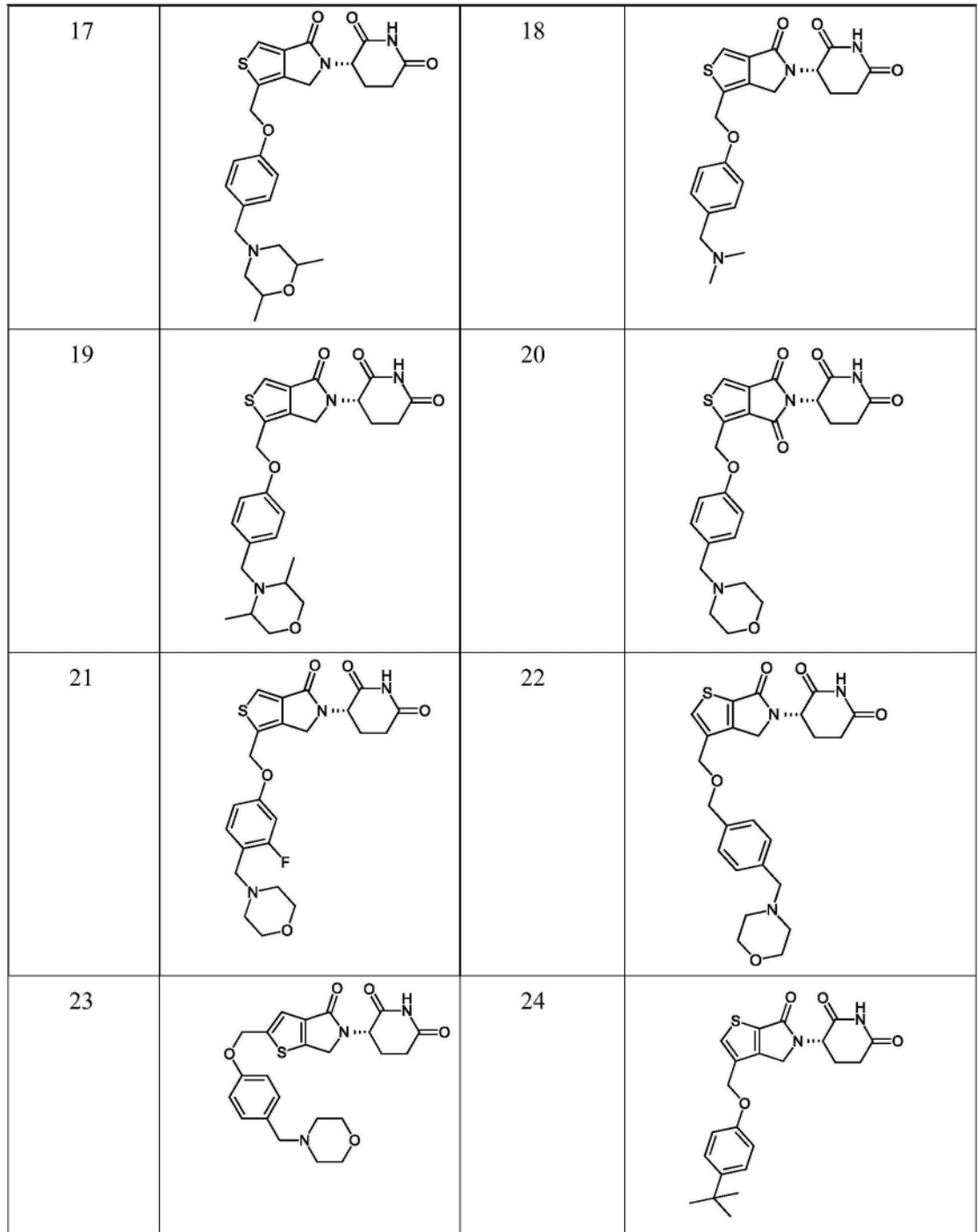
[0174]



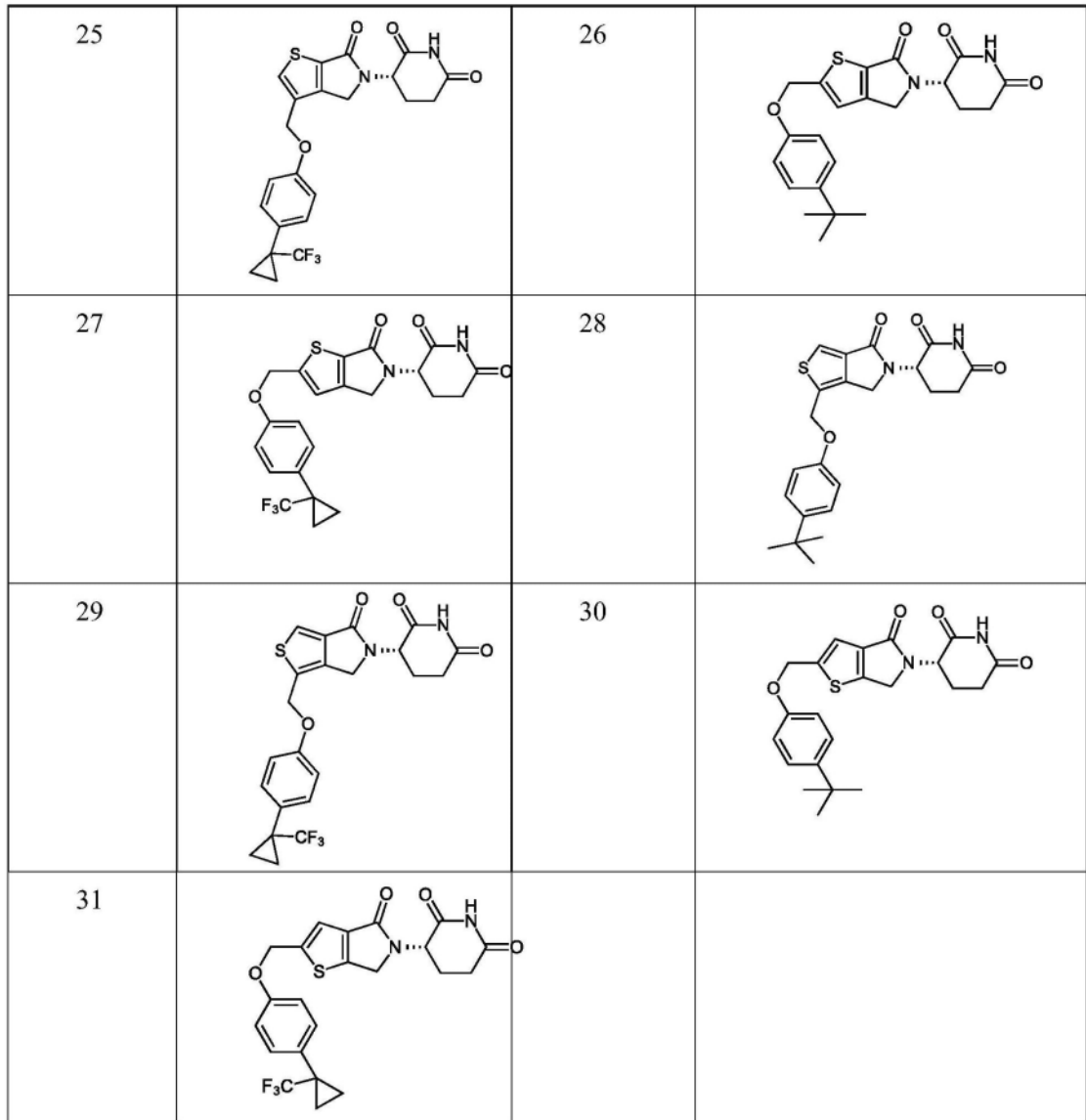


[0175]

[0176]



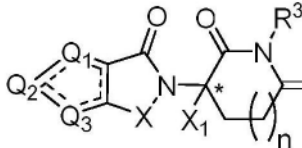
[0177]



[0178] 本发明的一些实施例提供了一种药物组合物,其包含式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(I f)化合物或其药学上可接受的盐,以及至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0179] 在本文所述化合物的任一实施例中,当取代基选自碳环基(例如, C_3 - C_8 碳环基)时,其包括 C_3 - C_8 环烷基。当取代基选自3元至7元杂环基时,其包括3元至7元单环杂环,环结构内没有双键或三键。

[0180] 在一些实施例中,式(I)化合物(包括式(Ia)-(I f)化合物)形成一种药学上可接受的盐。在一些实施例中,药学上可接受的盐是三氟乙酸盐。在一些实施例中,式(I)化合物(包括式(Ia)-(I f)化合物)或上述任一项的药学上可接受的盐是外消旋的。在一些实施例中,式(I)化合物(包括式(Ia)-(I f)化合物)或上述任一项的药学上可接受的盐具有S构型

或R构型(例如,在带星号的碳原子上。)。在一些实施例中,式(I)化

合物(包括式(Ia)-(I f)化合物)或上述任一项的药学上可接受的盐对一种对映体的富集程

度高于另一种对映体,例如富集约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%,或前述任意两个值定义的范围。在一些实施例中,式(I)化合物(包括式(Ia)-(If)化合物)或上述任一项的药学上可接受的盐对一种非对映体的富集程度高于另一种非对映体,例如富集约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%,或前述任意两个值定义的范围。在一些实施例中,式(I)化合物(包括式(Ia)-(If)化合物)形成一种药学上可接受的溶剂合物。

[0181] 治疗方法/用途

[0182] 本发明的一些实施例提供了一种调节生物样品中蛋白质活性的方法,该方法包括使生物样品与式(I)化合物(包括式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物)或其药学上可接受的盐接触;其中所述蛋白质是IL-1 β 、IL-2、IL-6、TNF α 、CK1 α 、GSPT1、aiolos、ikaros、helios或其组合。本发明的一些实施例提供了式(I)化合物(包括式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物)或其药学上可接受的盐用于调节生物样品中蛋白质活性的用途,包括使生物样品与式(I)化合物(包括式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物)或其药学上可接受的盐接触;其中所述蛋白质是IL-1 β 、IL-2、IL-6、TNF α 、CK1 α 、GSPT1、aiolos、ikaros、helios或其组合。在一些实施例中,所述蛋白质为野生型。在其他实施方案中,所述蛋白质是蛋白质的突变形式。在一些实施例中,所述蛋白质过表达。在一些方面,所述方法或用途抑制蛋白质的活性。在另一方面,所述方法或用途诱导蛋白质(例如,IL-2)的活性。在一些实施例中,所述生物样品包含一种或多种癌细胞。在一些实施例中,所述细胞是小细胞肺癌细胞、非小细胞肺癌细胞、乳腺癌细胞、前列腺癌细胞、头颈癌细胞、胰腺癌细胞、结肠癌细胞、直肠癌细胞、畸胎瘤细胞、卵巢癌细胞、胃癌细胞、子宫内膜癌细胞、脑癌细胞、视网膜母细胞瘤细胞、白血病细胞、皮肤癌细胞、黑素瘤细胞、鳞状上皮癌细胞、脂肪瘤细胞、淋巴瘤细胞、多发性骨髓瘤细胞、睾丸癌细胞、肝癌细胞、食道癌细胞、肾癌细胞、星形胶质细胞、多发性骨髓瘤细胞(复发/难治性)或成神经细胞瘤细胞。在一些进一步的实施例中,生物样品包含白血病细胞、淋巴瘤细胞或多发性骨髓瘤细胞。

[0183] 本发明的一些实施例提供了一种治疗、改善或预防受试者与蛋白质有关的疾病、病症或病状的方法,所述蛋白质为IL-1 β 、IL-2、IL-6、TNF α 、CK1 α 、GSPT1、aiolos、ikaros、helios或其任何组合;所述方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I)化合物(包括式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物)或其药学上可接受的盐,或其药物组合物;其中所述疾病、病症或病状是血液恶性肿瘤或实体瘤。本发明的一些实施例提供了式(I)化合物(包括式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物)或其药学上可接受的盐或其药物组合物用于治疗、改善或预防与蛋白质有关的疾病、病症或病状的用途;其中所述蛋白质为IL-1 β 、IL-2、IL-6、TNF α 、CK1 α 、GSPT1、aiolos、ikaros、helios或其任何组合;所述疾病、病症或病状是血液恶性肿瘤或实体瘤。在一些实施例中,所述蛋白质为野生型。在其他实施方案中,所述蛋白质是蛋白质的突变形式。在一些实施例中,所述蛋白质过表达。

[0184] 本发明的其他实施例中提供了一种治疗、改善或预防受试者血液恶性肿瘤或实体瘤的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I)化合物(包括式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物)或其药学上可接受的盐,或其药物组合物。本发明的一些实施例提供了式(I)化合物(包括式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物)或其药学上可接受的盐或其药物组合物用于治疗、改善或预防血液恶性肿瘤或实体瘤的用途。在一些实施例

中,所述血液恶性肿瘤或实体瘤与一种蛋白质有关,该蛋白质是IL-1 β 、IL-2、IL-6、TNF α 、CK1 α 、GSPT1、aiolos、ikaros、helios或其任何组合。在一些实施例中,所述蛋白质为野生型。在其他实施方案中,所述蛋白质是蛋白质的突变形式。在一些实施例中,所述蛋白质过表达。

[0185] 在本文所述的方法或用途的一些实施例中,所述血液恶性肿瘤或实体瘤是小细胞肺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、前列腺癌、头颈癌、胰腺癌、结肠癌、直肠癌、畸胎瘤、卵巢癌、胃癌、子宫内膜癌、脑癌、视网膜母细胞瘤、白血病、皮肤癌、黑素瘤、鳞状上皮癌、脂肉瘤、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、睾丸癌、肝癌、食道癌、肾癌、星形胶质增生、多发性骨髓瘤(复发/难治性)或成神经细胞瘤。在一些进一步的实施例中,血液恶性肿瘤是白血病、淋巴瘤或多发性骨髓瘤。

[0186] 本发明其他实施例提供了一种治疗、改善或预防受试者与蛋白质有关的疾病、病症或病状的方法,所述蛋白质为IL-1 β 、IL-2、IL-6、TNF α 、CK1 α 、GSPT1、aiolos、ikaros、helios或其任何组合;所述方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I)化合物(包括式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(I f)化合物)或其药学上可接受的盐,或其药物组合物;其中所述疾病、病症或病状是神经退行性疾病、纤维化、狼疮、纤维肌痛、类风湿性关节炎、骨关节炎、强直性脊柱炎、银屑病、银屑病关节炎、炎性肠病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎或慢性阻塞性肺病。在一些进一步的实施例中,所述神经退行性疾病可包括多发性硬化症、阿尔茨海默氏病、帕金森病和其他中枢神经系统的慢性炎症性疾病。在一些进一步的实施例中,纤维化可包括肾纤维化、肺纤维化和肝纤维化。本发明的一些实施例提供了式(I)化合物(包括式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(I f)化合物)或其药学上可接受的盐或其药物组合物用于治疗、改善或预防与蛋白质有关的疾病、病症或病状的用途;其中所述蛋白质为IL-1 β 、IL-2、IL-6、TNF α 、CK1 α 、GSPT1、aiolos、ikaros、helios或其任何组合;所述疾病、病症或病状是神经退行性疾病、纤维化、狼疮、纤维肌痛、类风湿性关节炎、骨关节炎、强直性脊柱炎、银屑病、银屑病关节炎、炎性肠病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎或慢性阻塞性肺病。在一些实施例中,所述疾病、病症或病状是多发性硬化症、阿尔茨海默氏病、帕金森病、狼疮、纤维肌痛、类风湿性关节炎、骨关节炎、强直性脊柱炎、银屑病、银屑病关节炎、克罗恩氏病或溃疡性结肠炎。在一些实施例中,所述蛋白质为野生型。在其他实施方案中,所述蛋白质是蛋白质的突变形式。在一些实施例中,所述蛋白质过表达。

[0187] 本发明的实施例中提供了一种治疗、改善或预防受试者炎症性疾病、病症或病状的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I)化合物(包括式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(I f)化合物)或其药学上可接受的盐,或其药物组合物。本发明的一些实施例提供了式(I)化合物(包括式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(I f)化合物)或其药学上可接受的盐或其药物组合物用于治疗、改善或预防炎症性疾病、病症或病状的用途。在一些实施例中,所述炎症性疾病、病症或病状是神经退行性疾病(例如多发性硬化症、阿尔茨海默氏病和帕金森病)、肺纤维化、狼疮、纤维肌痛、类风湿性关节炎、骨关节炎、强直性脊柱炎、银屑病、银屑病关节炎、炎性肠病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎或慢性阻塞性肺病。在一些实施例中,所述炎症性疾病、病症或病状与蛋白质有关,该蛋白质是IL-1 β 、IL-2、IL-6、TNF α 、CK1 α 、GSPT1、aiolos、ikaros、helios或其任何组合。在一些实施例中,所述蛋白质为野生型。在其他实施方案中,所述蛋白质是蛋白质的突变形式。在一些实施例中,所述蛋白

质过表达。

[0188] 其他治疗剂

[0189] 本发明一些实施例提供了药物组合物,其包含式(I)化合物(包括式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(I f)化合物)或其药学上可接受的盐,以及第二治疗剂。在一些实施例中,第二治疗剂是抗炎剂。在一些实施例中,第二治疗剂是非甾类抗炎剂。在一些实施例中,第二治疗剂是抗癌剂。在一些实施例中,第二治疗剂是免疫刺激剂。在一些实施例中,第二治疗剂是免疫抑制剂。在一些实施例中,第二治疗剂是抗体。

[0190] 在一些实施例中,第二治疗剂选自阿司匹林、二氟尼柳、水杨酰水杨酸、对乙酰氨基酚、布洛芬、右旋布洛芬、萘普生、非诺洛芬、酮洛芬、右酮洛芬、氟比洛芬、奥沙普秦、氯索洛芬、吲哚美辛、托美丁、苏灵大、依托度酸、酮咯酸、双氯芬酸、乙酰氯芬酸、纳布美通、烯醇酸、吡罗昔康、美洛昔康、替诺昔康、屈昔康、氯诺昔康、炎喜康、甲芬那酸、甲氯芬那酸、氟芬那酸、托芬那酸、磺酰苯胺、氯尼辛、利克飞龙、地塞米松和泼尼松。在一些实施例中,第二治疗剂是氮芥、环磷酰胺、美法仑、瘤可宁、异环磷酰胺、白消安、N-亚硝基-N-甲基脲(MNU)、卡莫司汀(BCNU)、洛莫司汀(CCNU)、司莫司汀(MeCCNU)、福莫司汀、链脲佐菌素、达卡巴嗪、米托唑胺、替莫唑胺、塞替派、丝裂霉素、亚丝醌(AZQ)、顺铂、卡铂或奥沙利铂。在一些实施例中,第二治疗剂是长春新碱、长春花碱、长春瑞滨、长春地辛、长春氟宁、紫杉醇、多西他赛、依托泊苷、替尼泊苷、托法替尼、伊沙匹隆、伊立替康、拓扑替康、喜树碱、阿霉素米托蒽醌或替尼泊苷。在一些实施例中,第二治疗剂是放线菌素、博来霉素、普卡霉素、丝裂霉素、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、吡柔比星、阿柔比星、米托蒽醌、环磷酰胺、甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶、泼尼松龙、亚叶酸、甲氨蝶呤、美法仑、卡培他滨、氮芥、乌拉莫司汀、美法仑、瘤可宁、异环磷酰胺、苯达莫司汀、6-巯基嘌呤或甲基苄胍。在一些实施例中,第二治疗剂是克拉屈滨、培美曲塞、氟达拉滨、吉西他滨、羟基脲、奈拉滨、克拉屈滨、氯法拉滨、阿糖胞苷、地西他滨、阿糖胞苷、阿糖胞苷脂质体、普拉曲沙、氟尿苷、氟达拉滨、秋水仙碱、硫鸟嘌呤、卡巴他赛、拉洛他赛、奥他赛、替司他赛、氨蝶呤钠、培美曲塞、普拉曲沙、雷替曲塞、培美曲塞、卡莫氟或氟尿苷。在一些实施例中,第二治疗剂是阿扎胞苷、地西他滨、羟基脲、拓扑替康、伊立替康、贝洛替康、替尼泊苷、阿柔比星、表柔比星、伊达比星、氨柔比星、吡柔比星、戊柔比星、佐柔比星、米托蒽醌、匹克生琼、氮芥、苯丁酸氮芥、泼尼莫司汀、乌拉莫司汀、雌莫司汀、卡莫司汀、洛莫司汀、福莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀、卡波醌、塞替派、三亚胺醌或曲他胺。在一些实施例中,第二治疗剂是奈达铂、沙铂、丙卡巴胍、达卡巴嗪、替莫唑胺、六甲蜜胺、二溴甘露醇、哌泊溴烷、放线菌素、博来霉素、普卡霉素、氨基乙酰丙酸、氨基酮戊酸甲酯、乙法昔罗、他拉泊芬、替莫泊芬、维替泊芬、夫拉平度、塞利西利、帕博西尼、硼替佐米、卡非佐米、阿那格雷、马索罗酚、奥拉帕利、贝林司他、帕比司他、罗米地新、伏林司他、艾代拉里斯、阿曲生坦、贝沙罗汀、鞣内酯、安吡啶、曲贝替定、阿利维A酸、维A酸、秋水仙胺、依沙芦星、依托格鲁、氯尼达明、硫蒽酮、米托胍脲、米托坦、奥利美生、美琥他辛或艾日布林。在一些实施例中,第二治疗剂是硫唑嘌呤、麦考酚酸、来氟米特、特立氟胺、他克莫司、环孢菌素、吡美莫司、阿贝莫司、胍立莫司、来那度胺、泊马度胺、沙利度胺、阿那白滞素、西罗莫司、依维莫司、地磷莫司、坦罗莫司、尤米莫司、唑罗莫司、依库珠单抗、阿达木单抗、阿非莫单抗、赛妥珠单抗、戈利木单抗、英利昔单抗、奈瑞莫单抗、美泊珠单抗、奥马珠单抗、法拉莫单抗、艾西莫单抗、来瑞组单抗、乌司奴单抗、依那西普、奥昔组单抗、替利组单抗、维西珠单抗、克立昔单

抗、凯利昔单抗、扎木单抗、依法珠单抗、厄利珠单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗或奥瑞组单抗。在一些实施例中,第二治疗剂是帕考珠单抗、高密昔单抗、鲁昔单抗、替奈昔单抗、托利珠单抗、阿塞珠单抗、加利昔单抗、加维莫单抗、卢利珠单抗、贝利木单抗、blisibimod、伊匹木单抗、曲美木单抗、柏替木单抗、乐德木单抗、美替木单抗、那他珠单抗、托珠单抗、奥度莫单抗、巴利昔单抗、达克珠单抗、伊诺莫单抗、阿佐莫单抗、阿托木单抗、西利珠单抗、芳妥珠单抗、马司莫单抗、莫罗木单抗、培克珠单抗、瑞利珠单抗、罗维珠单抗、西利珠单抗、他利珠单抗、阿替莫单抗、伐利昔单抗、维帕莫单抗、阿巴西普、贝拉西普、培那西普、阿柏西普、阿来西普或利钠西普。

[0191] 给药方式

[0192] 在一些实施例中,每天、每周或每个治疗周期施用式(I)化合物(包括式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(I f)化合物)或上述任一项的药学上可接受的盐,剂量约为1毫克至5克或介于两者之间的任何量。

[0193] 在一些实施例中,每日一次、每日两次、每日三次、每日四次或每日超过四次,施用式(I)化合物(包括式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(I f)化合物)或上述任一项的药学上可接受的盐。在一些实施例中,每日一次、每日两次、每日三次、每日四次或每个治疗周期超过四次,施用式(I)化合物(包括式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(I f)化合物)或上述任一项的药学上可接受的盐。

[0194] 在一些实施例中,每个治疗周期持续1天至14天,或介于两者之间的任何天数。在一些实施例中,每个治疗周期为至少1天至14天,或介于两者之间的任何天数。在一些实施例中,每个治疗周期包括一种或多种其他治疗剂,如本文所述。在一些实施例中,在约10分钟内至约4小时内或介于两者之间的任何时间段内,通过静脉提供式(I)化合物(包括式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(I f)化合物)或上述任一项的药学上可接受的盐。

[0195] 药物组合物

[0196] 本文所述的一些实施例涉及一种药物组合物,该药物组合物可包含有效量的本文所述的一种或多种化合物(例如,式(I)化合物(包括式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(I f)化合物)或其药学上可接受的盐),以及至少一种药学上可接受的赋形剂或载体。

[0197] 术语“药物组合物”是指本文公开的一种或多种化合物和/或盐与其他化学成分(例如一种或多种赋形剂)的混合物。所述药物组合物便于将所述化合物施用于机体。药物组合物也可以通过使化合物与无机酸或有机酸反应获得,例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸和水杨酸。药物组合物通常会根据指定的给药途径进行调整。

[0198] 如本文所用,“赋形剂”是指基本上惰性的物质,其被添加至药物组合物中以提供(但不限于)该组合物的体积、稠度、稳定性、结合能力、润滑性、崩解能力等。例如,稳定剂如抗氧化剂和金属螯合剂都是赋形剂。赋形剂还包括药物组合物中的成分,这些成分缺乏明显的药理活性,但在药学上可能是必需的或合乎需要的。例如,增加那些因体积太小而无法制造和/或给药的强效药的体积。赋形剂也可以是用于溶解药物的液体,以便其通过注射、摄入或吸入给药。例如,一种缓冲溶液,例如(但不限于)可以模拟人体血液的pH值和等张力的磷酸盐缓冲液。

[0199] 本文所述的药物组合物可自身施用于人类患者,或作为与其他活性成分(如在联

合疗法中)、赋形剂或其组合混合的药物组合物中施用。合适的制剂取决于选择的给药途径。本文所述化合物的制剂和给药技术是本领域技术人员已知的。

[0200] 本文公开的药物组合物可以以其本身已知的方式生产,例如通过常规的混合、溶解、造粒、糖衣丸制备、研磨、乳化、包封、包埋或压片工艺。此外,其活性成分的含量可以有效实现其预期的目的。用于本文公开的药物组合物的许多化合物可以作为盐与药学上相容的反离子一起提供。

[0201] 优选实施例中的一种或多种化合物可以以药学上可接受的盐、活性代谢物、互变异构体或其前药的形式提供。一些实施例可以以包含治疗有效量的所述化合物的药物组合物的形式提供。在一些实施例中,药物组合物还包含至少一种药学上可接受的非活性成分。所述药物组合物可配制用于静脉注射、皮下注射、口服、颊部给药、吸入、鼻腔给药、局部给药、经皮给药、眼部给药或耳部给药。药物组合物可以是片剂、丸剂、胶囊剂、液体剂、吸入剂、鼻喷雾剂溶液、栓剂、混悬剂、凝胶剂、胶体、分散剂、溶液剂、乳剂、软膏、乳液、眼药水或滴耳剂。

[0202] 本领域存在多种施用化合物、盐和/或组合物的技术,包括(但不限于)口服、直肠给药、肺部给药、局部给药、气雾剂给药、注射给药以及输液和肠外给药,包括肌肉注射、皮下注射、静脉注射、髓内注射、鞘内注射、直接脑室注射、腹腔注射、鼻内注射和眼内注射。在一些实施例中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可以口服施用。

[0203] 也可以以局部而非全身的方式施用所述化合物、盐和/或组合物,例如,通常以长效制剂或缓释制剂的形式将化合物直接注射至或植入患处。此外,可以在靶向药物递送系统中,例如在涂有组织特异性抗体的脂质体中,施用所述化合物。脂质体靶向于器官并被器官选择性吸收。例如,也可采用鼻内或肺部给药,以治疗呼吸道疾病或病状。

[0204] 必要时,组合物可置于包装或分配器装置中,该包装或分配器装置可包含一种或多种含有活性成分的单位剂型。包装可以包括例如金属或塑料箔,如泡罩包装。包装或分配器装置可随附施用说明。包装或分配器也可以随附容器相关的通知,其形式由管理药品制造、使用或销售的政府机构规定,该通知反映了该机构对人用或兽用药物形式的批准。例如,此类通知可以是美国食品和药物管理局批准的处方药标签,也可以是批准的产品说明书。还可以制备可包括以相容的药物赋形剂配制的化合物和/或盐的组合物,放置于适合的容器,并标记为用于治疗指定的病状。

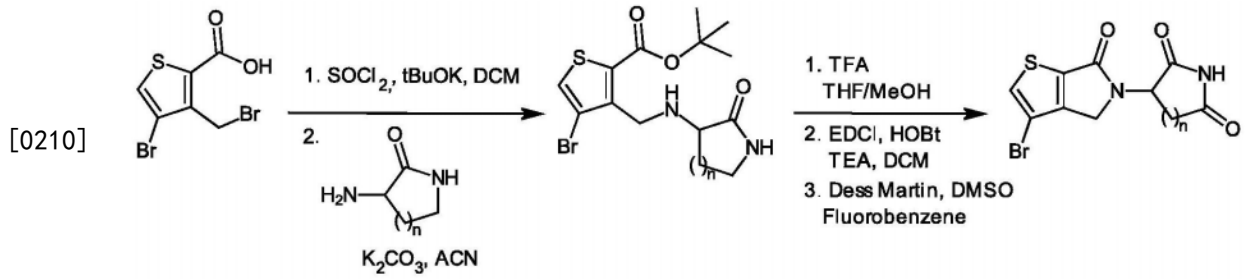
[0205] 实例

[0206] 以下方案中进一步详细公开了其他实施例,这些例子并不意图以任何方式来限制本发明的范围。

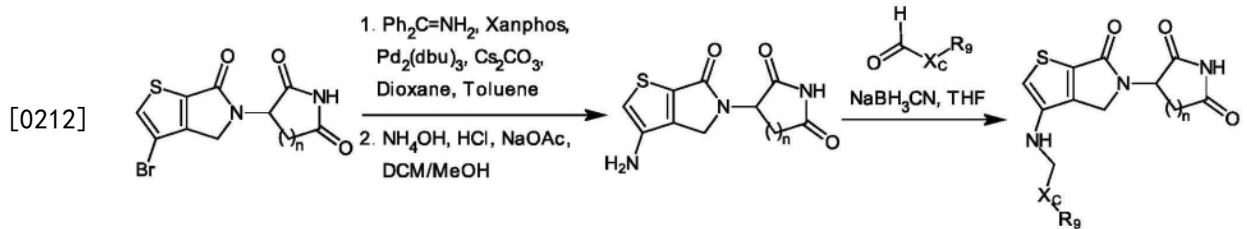
[0207] 使用Bruker AV-500和Bruker DRX-500核磁共振光谱仪和Perkin Elmer PE-SCIEX API-150质谱仪对本文公开的化合物进行表征。

[0208] 一般合成

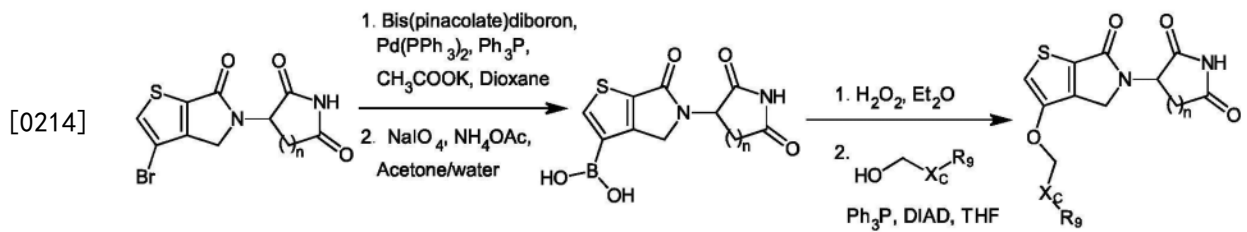
[0209] 方案1



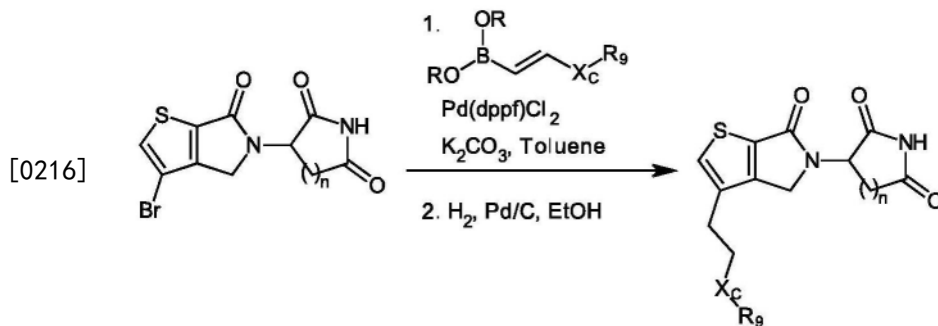
[0211] 方案2



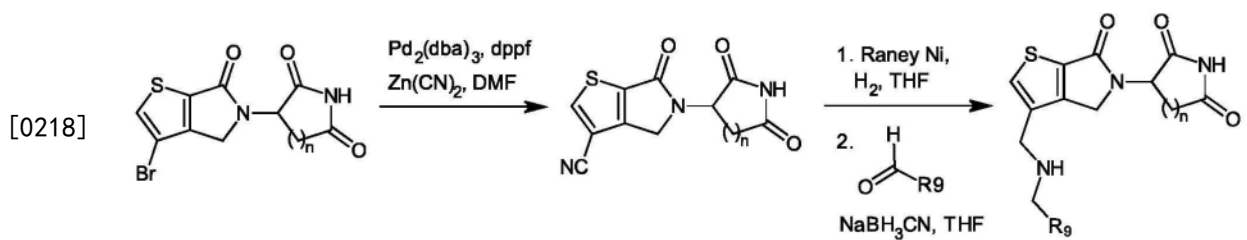
[0213] 方案3



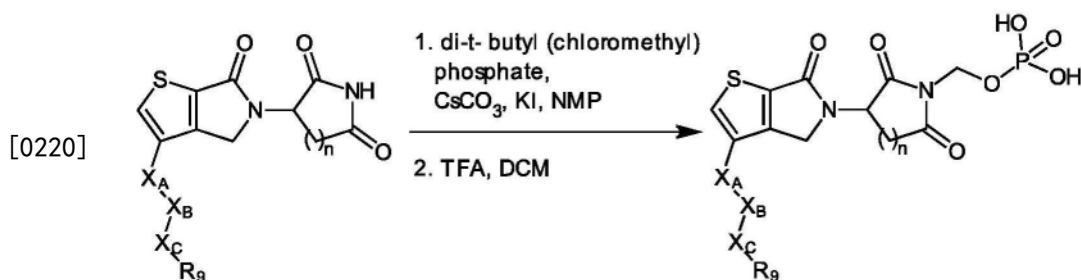
[0215] 方案4



[0217] 方案5

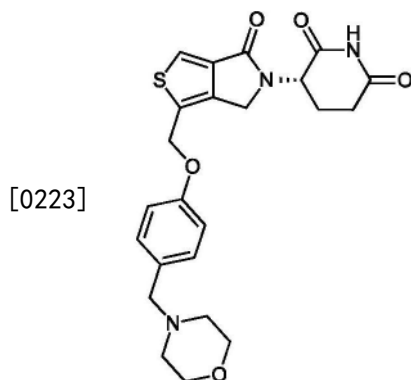


[0219] 方案6



[0221] 实例1

[0222] 化合物1: (S)-3-(1-((4-(吗啉甲基)苯氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)哌啶-2,6-二酮



[0224] 在0℃下,向4-甲基噻吩-3-羧酸甲酯(5.0g,32mmol)的DMF(25mL)溶液中添加NBS(6.0g,34mmol)。将混合物室温搅拌过夜,然后倒入水中,并用EA萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到油状的5-溴-4-甲基噻吩-3-羧酸甲酯(7.2g,粗品)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.06(s,1H),3.86(s,3H),2.42(s,3H)。

[0225] 向5-溴-4-甲基噻吩-3-羧酸甲酯(7.2g,30mmol,粗品)在CCl₄(70mL)的溶液中加入NBS(5.75g,32.3mmol)和过氧化苯甲酰(2.18g,9.00mmol)。80℃加热5小时后,过滤混合物,浓缩滤液。残余物用硅胶以PE/EA(1:1)洗脱纯化,得到油状的5-溴-4-(溴甲基)噻吩-3-羧酸甲酯(4.4g,46%收率)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ8.04(s,1H),4.77(s,2H),3.83(s,3H)。

[0226] 向5-溴-4-(溴甲基)噻吩-3-羧酸甲酯(4.4g,1.0mmol)和(S)-4,5-二氨基-5-氧代戊酸叔丁酯(4.00g,16.9mmol)在DMF(40mL)的溶液中加入TEA(4mL)。将混合物在40℃下搅拌3小时,然后用水淬灭,用DCM萃取。合并的有机层用1M LiCl水溶液和盐水洗涤,然后经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到油状的(S)-4-(((1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧戊-2-基)氨基)甲基)-5-溴噻吩-3-羧酸甲酯(5.70g,93%收率)。MS(ESI)m/z 435.1[M+H]⁺。

[0227] 在0℃下,向(S)-4-(((1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧戊-2-基)氨基)甲基)-5-溴噻吩-3-羧酸甲酯(5.70g,13.1mmol)在THF(80mL)的溶液中加入0.6M LiOH水溶液(33mL)。将混合物在0℃下搅拌2小时,然后浓缩。将残余物溶解在水中,并用EA洗涤。使用1N HCl将水相调节至pH为6。过滤收集所得沉淀物,得到固体状的(S)-4-(((1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧戊-2-基)氨基)甲基)-5-溴噻吩-3-羧酸(2.2g,40%收率)。MS(ESI)m/z 421.1[M+H]⁺。

[0228] 向(S)-4-(((1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧戊-2-基)氨基)甲基)-5-溴噻吩-3-羧酸(2.2g,5.2mmol)在DMF中的混合物中加入2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四

甲基脲六氟磷酸盐 (4.00g, 10.4mmol) 和DIEA (2.6mL)。2小时后,将混合物用水淬灭并用EA萃取。合并的有机层用1M LiCl水溶液、饱和NaHCO₃和盐水洗涤,然后经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物用硅胶以PE/EA (1:2) 洗脱纯化,得到固状的(S)-5-氨基-4-(1-溴-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(2.5g, 定量)。MS (ESI) m/z 403.0 [M+H]⁺。

[0229] 向(S)-5-氨基-4-(1-溴-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(1.20g, 3.00mmol) 在DMF (6mL) 中的溶液中加入1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(333mg, 0.60mmol)、氰化锌(388mg, 3.30mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯(275mg, 0.30mmol)。用氮气吹扫后,将混合物在微波下于150℃搅拌1h。将混合物用水稀释,EA萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物用硅胶以PE/EA (1:2) 洗脱纯化,得到固状的(S)-5-氨基-4-(1-氰基-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(260mg, 26%收率)。MS (ESI) m/z 350.1 [M+Na]⁺。

[0230] 向(S)-5-氨基-4-(1-氰基-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(260mg, 0.74mmol) 在AcOH (2mL)、吡啶(4mL) 和水(2mL) 的溶液中加入次磷酸钠(320mg, 3.72mmol) 和雷尼镍(50mg)。1小时后,将混合物过滤。浓缩滤液,用DCM稀释,用1N HCl和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物用硅胶以PE/EA (1:2) 洗脱纯化,得到固状的(S)-5-氨基-4-(1-甲酰基-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(130mg, 50%收率)。MS (ESI) m/z 353.1 [M+H]⁺。

[0231] 在0℃下,向(S)-5-氨基-4-(1-甲酰基-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(130mg, 0.37mmol) 在MeOH (4mL) 的溶液中加入硼氢化钠(8.5g, 0.22mmol)。将混合物在室温搅拌3小时,然后浓缩,并用制备性TLC以EA洗脱纯化,得到固状的(S)-5-氨基-4-(1-(羟甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(100mg, 76%收率)。MS (ESI) m/z 355.1 [M+Na]⁺。

[0232] 向(S)-5-氨基-4-(1-(羟甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(100mg, 0.28mmol)、4-二甲基氨基吡啶(3.5mg, 0.028mmol) 和TEA (57mg, 0.56mmol) 在DCM (4mL) 的溶液中加入甲苯磺酰氯(108mg, 0.56mmol)。将混合物搅拌2小时,然后浓缩,得到固状的(S)-5-氨基-4-(1-(氯甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(80mg, 粗品)。MS (ESI) m/z 373.1 [M+H]⁺。

[0233] 向4-羟基苯甲醛(1.0g, 8.2mmol) 和吗啉(1mL) 在DCM (20mL) 的溶液中加入三乙酰氧基硼氢化钠(3.50g, 16.4mmol)。室温加热过夜后,混合物用饱和NaHCO₃水溶液洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物用硅胶以PE/EA (1:1) 洗脱纯化,得到固状的4-(吗啉甲基)苯酚(1.0g, 63%收率)。MS (ESI) m/z 194.1 [M+H]⁺。

[0234] 向(S)-5-氨基-4-(1-(氯甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(80mg, 0.21mmol, 粗品) 和4-(吗啉甲基)苯酚(81mg, 0.42mmol) 在ACN (4mL) 的溶液中加入K₂CO₃ (60mg, 0.42mmol)。混合物在80℃下搅拌2h,然后浓缩,残余物用硅胶以PE/EA (1:2) 洗脱纯化,得到油状的(S)-5-氨基-4-(1-((4-(吗啉甲基)苯氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(60mg, 52%收率)。MS (ESI) m/z 530.2 [M+H]⁺。

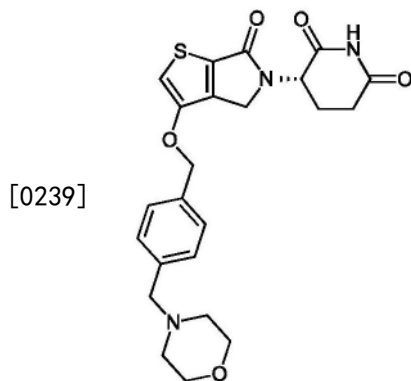
[0235] 向(S)-5-氨基-4-(1-((4-(吗啉甲基)苯氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]

吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(60mg,0.11mmol)在DCM(4mL)的溶液中加入TFA(1mL)。将混合物搅拌1h,然后浓缩,得到固状的(S)-5-氨基-4-(1-((4-(吗啉甲基)苯氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸(0.11mmol,粗品),其无需进一步提纯即可在下一步使用。

[0236] 向(S)-5-氨基-4-(1-((4-(吗啉甲基)苯氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸(0.11mmol,粗品)在ACN(4mL)的溶液中加入CDI(72mg,0.44mmol)。将混合物在95℃下搅拌3h,然后浓缩,经制备性TLC以EA洗脱纯化,得到固状的化合物1(26.8mg,53%产率)。MS(ESI)m/z 456.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ10.99(s,1H),8.02(s,1H),7.23(d,J=8.4Hz,2H),6.98(d,J=8.4Hz,2H),5.28(s,2H),5.02(dd,J=4.8,13.2Hz,1H),4.35(d,J=15.6Hz,1H),4.22(d,J=16.0Hz,1H),3.55(d,J=4.0Hz,4H),3.37-3.40(m,2H),2.84-2.93(m,1H),2.56-2.60(m,1H),2.29-2.37(m,5H),1.96-2.00(m,1H)。

[0237] 实例2

[0238] 化合物2: (S)-3-(3-((4-(吗啉甲基)苄基)氧基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)哌啶-2,6-二酮



[0240] 在0℃下,向4-溴-3-甲基噻吩-2-羧酸甲酯(15.0g,64.1mmol)在THF(100mL)和MeOH(50mL)的溶液中加入LiOH(163mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜,然后浓缩。残余物用2M HCl酸化至pH约为3至4。过滤混合物,干燥滤饼,得到固状的4-溴-3-甲基噻吩-2-羧酸(12.5g,89%收率)。

[0241] 在0℃下,向4-溴-3-甲基噻吩-2-羧酸(11.5g,52.3mmol)在DCM(100mL)的溶液中逐滴加入(COCl)₂(13.3g,549mmol)和DMF(1mL)。2小时后,将混合物浓缩。将残余物溶解在THF(100mL)中,并加入t-BuOK(17.6g,157mmol)的THF(50mL)溶液。将混合物搅拌1小时,然后用水淬灭,用DCM萃取。合并的有机层用无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到油状的4-溴-3-甲基噻吩-2-羧酸叔丁酯(9.2g,64%收率)。

[0242] 向4-溴-3-甲基噻吩-2-羧酸叔丁酯(8.60g,31.3mmol)在1,4-二氧六环(150mL)的溶液中加入KOAc(9.20g,93.8mmol)和联硼酸频那醇酯(11.9g,46.9mmol)。吹扫氮气后,添加Pd(PPh₃)Cl₂(4.6g,6.3mmol),并将混合物在100℃下加热过夜。浓缩后,残余物用硅胶以PE/EA(1:2)洗脱纯化,得到固体状的3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)噻吩-2-羧酸叔丁酯(6.45g粗产品,64%收率)。

[0243] 在0℃下,向3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)噻吩-2-羧酸叔丁酯(6.97g,21.5mmol)在丙酮(90mL)和水(90mL)的溶液中加入NaIO₄(13.8g,

64.5mmol) 和NH₄OAc (3.3g, 43mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜,然后浓缩。残余物用硅胶以PE/EA (1:1) 洗脱纯化,得到固状的(5-(叔丁氧羰基)-4-甲基噻吩-3-基)硼酸(2.08g, 40%收率)。

[0244] 在0℃下,向(5-(叔丁氧羰基)-4-甲基噻吩-3-基)硼酸(2.08g, 8.39mmol)在乙醚(50mL)的溶液中加入H₂O₂(2.5mL)。2小时后,将反应用饱和Na₂SO₃淬灭,并用EA萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物用硅胶以PE/EA (1:1) 洗脱纯化,得到胶质状的4-羟基-3-甲基噻吩-2-羧酸叔丁酯(1.6g, 89%收率)。

[0245] 向4-羟基-3-甲基噻吩-2-羧酸叔丁酯(1.50g, 7.01mmol)在DMF(3mL)的溶液中加入咪唑(1.43g, 21.0mmol)和TBDMSCl(1.58g, 10.51mmol)。60℃加热1小时后,加入水,并将混合物用甲基叔丁基醚萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物用硅胶以PE/EA (1:1) 洗脱纯化,得到油状的4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基噻吩-2-羧酸叔丁酯(2.23g, 97%收率)。

[0246] 向4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基噻吩-2-羧酸叔丁酯(1.93g, 5.88mmol)在CCl₄(50mL)的溶液中加入NBS(1.10g, 6.18mmol)和AIBN(506mg, 2.94mmol)。加热回流过夜后,将混合物浓缩。将残余物溶解在水中,并用EA萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物用硅胶以PE/EA (1:1) 洗脱纯化,得到油状的3-(溴甲基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)噻吩-2-羧酸叔丁酯(2.0g, 84%收率)。

[0247] 在0℃下,向(S)-4,5-二氨基-5-氧代戊酸甲酯(1.7g, 6.2mmol)在DMF(50mL)中的溶液中加入DIEA(1.85g, 14.33mmol)和3-(溴甲基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)噻吩-2-羧酸叔丁酯(1.94g, 4.78mmol)。室温搅拌过夜后,将混合物用水稀释并用EA萃取。合并的层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物用硅胶以PE/EA (1:2) 洗脱纯化,得到油状的(S)-3-(((1-氨基-5-甲氧基-1,5-二氧戊-2-基)氨基)甲基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)噻吩-2-羧酸叔丁酯(815mg, 35%收率)。MS (ESI)m/z 487[M+H]⁺。

[0248] 在0℃下,向(S)-3-(((1-氨基-5-甲氧基-1,5-二氧戊-2-基)氨基)甲基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)噻吩-2-羧酸叔丁酯(715mg, 1.47mmol)在DCM(10mL)的溶液中加入TFA(3mL)。将混合物在室温搅拌8小时,然后浓缩,得到油状的(S)-3-(((1-氨基-5-甲氧基-1,5-二氧戊-2-基)氨基)甲基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)噻吩-2-羧酸(633mg, 定量)。MS (ESI)m/z 431[M+H]⁺。

[0249] 在0℃下,向(S)-3-(((1-氨基-5-甲氧基-1,5-二氧戊-2-基)氨基)甲基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)噻吩-2-羧酸(633mg, 1.47mmol)在DMF(15mL)的溶液中加入HATU(670.8g, 1.765mmol)和DIEA(474.4mg, 3.678mmol)。8小时后,将混合物用水稀释并用DCM萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物用EA研磨,得到固体状的(S)-5-氨基-4-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸甲酯(606mg, 定量)。MS (ESI)m/z 413[M+H]⁺。

[0250] 向(S)-5-氨基-4-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸甲酯(606mg, 1.47mmol)在DMF(14mL)的溶液中加入TBAF(463.3mg, 1.471mmol)。40℃加热1小时后,将混合物冷却至室温,然后加入4-(4-(氯甲基)苄基)吗啉(845mg, 3.24mmol)和K₂CO₃(304.5mg, 2.206mmol)。将混合物在50℃加热过夜,然后冷却至室温,用水淬灭,并用EA萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物

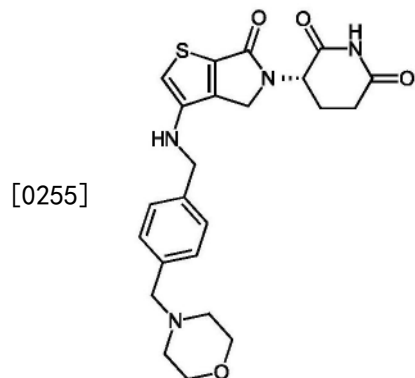
用EA研磨,得到固体状的(S)-5-氨基-4-(3-((4-(吗啉甲基)苄基)氧基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸甲酯(80mg,11%收率)。MS(ESI)m/z 488[M+H]⁺。

[0251] 在0℃下,向(S)-5-氨基-4-(3-((4-(吗啉甲基)苄基)氧基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸甲酯(80mg,0.16mmol)在THF(5mL)的溶液中加入LiOH(0.5mL,0.49mmol)。2小时后,将混合物浓缩。残余物用2M HCl酸化至pH约为4至5,并用EA萃取。合并的有机层用无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到固体状的(S)-5-氨基-4-(3-((4-(吗啉甲基)苄基)氧基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸(77.7mg,粗品),其无需进一步纯化即可用于下一步。

[0252] 向(S)-5-氨基-4-(3-((4-(吗啉甲基)苄基)氧基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸(77.7mg,0.164mmol)在ACN(5mL)的溶液中加入CDI(106.4mg,0.6568mmol)。将混合物加热至80℃过夜,然后浓缩。残余物用硅胶以0-90%EA的石油洗脱纯化,并进一步用制备性HPLC(5μM C18色谱柱,0.1%TFA的水,0.1%TFA的ACN,5%-95%)纯化,得到固体状的化合物2(12.7mg,17%收率)。MS(ESI)m/z 456[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.95(s,1H),7.32-7.43(m,4H),7.18(s,1H),5.11(s,2H),4.96-5.00(m,1H),4.15-4.37(m,2H),3.55-3.57(m,4H),3.46(s,2H),2.83-2.92(m,1H),2.55-2.59(m,1H),2.34(s,5H),1.97-2.00(m,1H)。

[0253] 实例3

[0254] 化合物3: (S)-3-(3-((4-(吗啉甲基)苄基)氨基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)哌啶-2,6-二酮



[0256] 向(S)-5-氨基-4-(3-溴-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(1.00g,2.48mmol)、4-(吗啉甲基)苄基甲胺(1.00g,4.96mmol)和碳酸铯(2.40g,7.44mmol)在N,N-二甲基乙醇胺(5mL)中的混合物中加入Pd-peppi-IpentCl(208mg,0.248mmol)。用氮气吹扫后,将混合物在微波下于120℃搅拌3h。混合物用水稀释,并用EA萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物用制备性TLC以PE/EA(1:2)洗脱纯化,得到固状的(S)-5-氨基-4-(3-((4-(吗啉甲基)苄基)氨基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(100mg,8%收率)。MS(ESI)m/z 529.3[M+H]⁺。

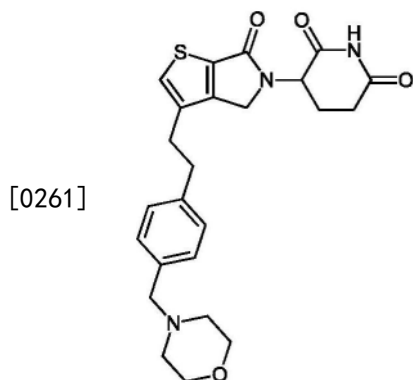
[0257] 向(S)-5-氨基-4-(3-((4-(吗啉甲基)苄基)氨基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(100mg,0.19mmol)在DCM(4mL)的溶液中加入TFA(1mL)。将混合物搅拌1h,然后浓缩,得到固状的(S)-5-氨基-4-(3-((4-(吗啉甲基)苄基)氨基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸(0.19mmol,粗品),其无需进一步提

纯即可在下一步使用。

[0258] 向(S)-5-氨基-4-(3-((4-(吗啉甲基)苄基)氨基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸(0.19mmol,粗品)在ACN(4mL)的溶液中加入CDI(125mg,0.771mmol)。95℃下加热3小时后,将混合物浓缩,并用前述制备型HPLC纯化,得到固体的化合物3(10.2mg,12%收率)。MS(ESI)m/z 455.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.94(s,1H),7.23-7.35(m,4H),6.29-6.32(m,2H),4.97(dd,J=5.2,13.2Hz,1H),4.15-4.22(m,4H),3.55(t,J=4.8Hz,4H),3.41(s,2H),2.83-2.92(m,1H),2.56-2.61(m,1H),2.25-2.33(m,5H),1.99-2.04(m,1H)。

[0259] 实例4

[0260] 化合物4: (S)-3-(3-(4-(吗啉甲基)苄基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)哌啶-2,6-二酮



[0262] 向在THF(40mL)中的4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(1.34g,2.31mmol)中添加氯化亚铜(230mg,2.31mmol)和叔丁醇钠(445mg,4.62mmol)。于氮气下放置30分钟后,加入4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂戊硼烷)(19.6g,0.077mol)的THF(20mL)溶液。10分钟后,加入4-乙炔基苯甲醛(10.0g,0.077mol)的THF(40mL)溶液。将混合物搅拌过夜,然后浓缩,残余物用硅胶以PE/EA(50:1)洗脱纯化,得到固体状的(E)-4-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)乙烯基)苯甲醛(2.4g,12%收率)。¹H NMR(400MHz,CDC13) δ9.99(s,1H),7.85(d,J=7.6Hz,2H),7.62(d,J=8.0Hz,2H),7.42(d,J=18.4Hz,1H),6.32(d,J=18.4Hz,1H),1.26(s,12H)。

[0263] 向(S)-5-氨基-4-(3-溴-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(700mg,1.74mmol)和(E)-4-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)乙烯基)苯甲醛(900mg,3.48mmol)在1,4-二恶烷(9mL)和水(1mL)的溶液中加入磷酸钾(1.10g,5.22mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯化钡(II)(254mg,0.35mmol)。混合物在氮气下于110℃加热过夜,然后加水,用EA萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,然后浓缩。残余物用硅胶以PE/EA(1:1-100%EA)洗脱纯化,得到固状的(S,E)-5-氨基-4-(3-(4-甲酰基苯乙烯基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(370mg,47%收率)。MS(ESI)m/z=477.1[M+Na]⁺。

[0264] 向(S,E)-5-氨基-4-(3-(4-甲酰基苯乙烯基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(370mg,0.81mmol)在异丙醇(10mL)的溶液中加入10%Pd/C(740mg)。将混合物在氢气下搅拌过夜,过滤并浓缩,得到(S)-5-氨基-4-(3-(4-(羟甲基)苄基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(371mg,粗品),其无

需提纯即可在下一步使用。MS (ESI) m/z 459.2 $[M+H]^+$ 。

[0265] 向(S)-5-氨基-4-(3-(4-(羟甲基)苯乙基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(371mg, 0.81mmol, 粗品)在DCM(10mL)的溶液中加入戴斯-马丁(Dess-Martin)(345mg, 0.81mmol)。2h后,加入饱和硫代硫酸钠溶液,用EA萃取混合物。合并的有机层先后用饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤,然后经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到固状的(S)-5-氨基-4-(3-(4-甲酰基苯乙基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(300mg, 粗品)。MS (ESI) m/z = 457.2 $[M+H]^+$ 。

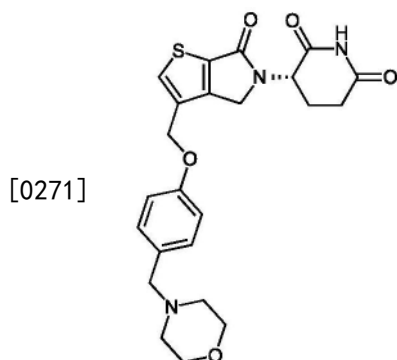
[0266] 向(S)-5-氨基-4-(3-(4-甲酰基苯乙基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(300mg, 0.68mmol, 粗品)和吗啉(115mg, 1.32mmol)在DCM(10mL)的溶液中加入三乙酰氧基硼氢化钠(420mg, 1.98mmol)。2小时后,将混合物浓缩,残余物用制备性TLC以PE/EA(1:1)洗脱纯化,得到固状的(S)-5-氨基-4-(3-(4-(吗啉甲基)苯乙基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(200mg, 58%收率)。MS (ESI) m/z = 528.3 $[M+H]^+$ 。

[0267] 向(S)-5-氨基-4-(3-(4-(吗啉甲基)苯乙基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(200mg, 0.38mmol)在DCM(4mL)的溶液中加入TFA(2mL)。1小时后,将混合物浓缩,得到(S)-5-氨基-4-(3-(4-(吗啉甲基)苯乙基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸(200mg, 0.38mmol, 粗品),其无需提纯即可在下一步使用。MS (ESI) m/z = 472.2 $[M+H]^+$ 。

[0268] 向(S)-5-氨基-4-(3-(4-(吗啉甲基)苯乙基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸(200mg, 0.38mmol, 粗品)在ACN(10mL)的溶液中加入CDI(250mg, 1.52mmol)。将混合物在90℃下搅拌过夜,浓缩,残余物用前述制备型HPLC纯化,得到固状的化合物4(36mg, 21%收率)。MS (ESI) m/z = 454.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 10.96(s, 1H), 7.65(s, 1H), 7.16-7.21(m, 4H), 4.98(dd, J = 4.8, 13.2Hz, 1H), 4.11-4.26(m, 2H), 3.55(t, J = 4.4Hz, 4H), 3.40(s, 2H), 2.84-2.92(m, 5H), 2.56-2.61(m, 1H), 2.28-2.34(m, 5H), 1.96-1.99(m, 1H)。

[0269] 实例5

[0270] 化合物5: (S)-3-(3-((4-(吗啉甲基)苯氧基)甲基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)哌啶-2,6-二酮



[0272] 向4-溴-3-甲基噻吩-2-羧酸甲酯(10.0g, 42.5mmol)在 CCl_4 (50mL)的溶液中加入1-溴代-2,5-丁二酰亚胺(9.09g, 51.1mmol)和过氧化苯甲酰(1.03g, 4.25mmol)。混合物在85℃下搅拌16小时,过滤,用DCM洗涤滤饼。浓缩合并的有机层,残余物用硅胶以PE/EA(1:1)

洗脱纯化,得到固体状的4-溴-3-(溴甲基)噻吩-2-羧酸甲酯(10.42g,粗品),其无需进一步提纯即可在下一步使用。

[0273] 在0℃下,向4-溴-3-(溴甲基)噻吩-2-羧酸甲酯(10.42g,33.17mmol,粗品)在DMF(50mL)的溶液中加入(S)-4,5-二氨基-5-氧代戊酸叔丁酯盐酸盐(9.50g,39.8mmol)和TEA(7.37g,72.9mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜,然后浓缩。残余物用硅胶以PE/EA(1:2)洗脱纯化,得到油状的(S)-3-(((1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧戊-2-基)氨基)甲基)-4-溴噻吩-2-羧酸甲酯(11.53g,80%收率)。MS(ESI)m/z 435.1,437.1[M+H]⁺。

[0274] 向(S)-3-(((1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧戊-2-基)氨基)甲基)-4-溴噻吩-2-羧酸甲酯(11.53g,26.49mmol)在THF(110mL)的溶液中加入LiOH—水合物(1.67g,39.7mmol)和水(66mL)。将混合物搅拌3小时,然后浓缩。用水稀释残留物,并用1M HCl酸化至pH为6。搅拌0.5小时后,过滤混合物,滤饼用水洗涤并干燥,得到固体状的(S)-3-(((1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧戊-2-基)氨基)甲基)-4-溴噻吩-2-羧酸(14.7克,粗品)。MS(ESI)m/z 421.0,423.0[M+H]⁺。

[0275] 在0℃下,向(S)-3-(((1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧戊-2-基)氨基)甲基)-4-溴噻吩-2-羧酸(6.70g,粗品,15.9mmol)在DMF(150mL)的溶液中加入1-羟基苯并三唑(3.22g,23.9mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(4.58g,23.9mmol)和DIEA(6.17g,47.7mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时,然后浓缩。残余物用硅胶以PE/EA(1:1)洗脱纯化,得到固状的(S)-5-氨基-4-(3-溴-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(2.73g,43%收率)。MS(ESI)m/z 347.0,349.0[M-55]⁺。

[0276] 向(S)-5-氨基-4-(3-溴-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(1.00g,2.48mmol)在DMF(6mL)中的溶液中加入氧化锌(320mg,2.73mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钼(229mg,0.25mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(302mg,0.55mmol)。将混合物在150℃下微波搅拌1小时,然后浓缩。残余物用硅胶以PE/EA(1:2)洗脱纯化,得到固状的(S)-5-氨基-4-(3-氧基-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(428mg,50%收率)。MS(ESI)m/z 294.0[M-55]⁺。

[0277] 向(S)-5-氨基-4-(3-氧基-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(1.12g,3.21mmol)和次磷酸二氢钠(1.66g,19.26mmol)在AcOH(5mL)、吡啶(10mL)和水(5mL)的溶液中加入雷尼镍(200mg)。将混合物搅拌1小时,过滤,用DCM洗涤滤饼。合并的有机层用1N HCl洗涤,然后浓缩。残余物用硅胶以PE/EA(1:2)洗脱纯化,得到固状的(S)-5-氨基-4-(3-甲酰基-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(550mg,49%收率)。MS(ESI)m/z 297.1,299.1[M-55]⁺。

[0278] 在0℃下,向(S)-5-氨基-4-(3-甲酰基-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(550mg,1.56mmol)在MeOH(40mL)的溶液中加入硼氢化钠(24mg,0.63mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时,然后浓缩。残余物用水稀释并用DCM萃取。浓缩合并的有机层,得到固状的(S)-5-氨基-4-(3-(羟甲基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(497mg,91%收率)。MS(ESI)m/z 299.1,300.1[M-55]⁺。

[0279] 向(S)-5-氨基-4-(3-(羟甲基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(180mg,0.51mmol)、4-二甲基氨基吡啶(6.0mg,0.05mmol)和TEA(103mg,1.02mmol)在DCM(10mL)的溶液中加入对甲苯磺酰氯(145mg,0.76mmol)。3小时后,将反应用

氯化铵水溶液淬灭,并用DCM萃取。浓缩合并的有机层,残余物用硅胶以PE/EA(1:2)洗脱纯化,得到油状的(S)-5-氨基-4-(3-(氯甲基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(100mg,53%收率)。MS(ESI)m/z 317.0,319.0[M-55]⁺。

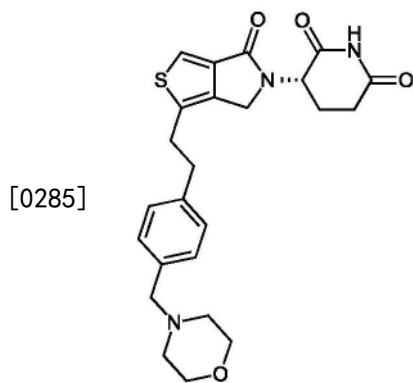
[0280] 向(S)-5-氨基-4-(3-(氯甲基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(100mg,0.27mmol)在ACN(10mL)的溶液中加入4-(吗啉甲基)苯酚(104mg,0.54mmol)和K₂CO₃(75mg,0.54mmol)。将混合物在80℃下搅拌16小时,然后浓缩。残余物用硅胶以PE/EA(1:2-100%EA)洗脱纯化,得到油状的(S)-5-氨基-4-(3-((4-(吗啉甲基)苯氧基)甲基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(70mg,49%收率)。MS(ESI)m/z 474.1,476.1[M-55]⁺。

[0281] 将(S)-5-氨基-4-(3-((4-(吗啉甲基)苯氧基)甲基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(70mg,0.13mmol)在TFA(1.0mL)和DCM(4.0mL)中的混合物搅拌1h,浓缩,得到油状的(S)-5-氨基-4-(3-((4-(吗啉甲基)苯氧基)甲基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸(62mg,0.13mmol,粗品),其无需进一步提纯即可在下一步使用。MS(ESI)m/z 474.2[M+H]⁺。

[0282] 将(S)-5-氨基-4-(3-((4-(吗啉甲基)苯氧基)甲基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸(62mg,0.13mmol,粗品)与CDI(84mg,0.52mmol)在ACN(5mL)中的混合物回流加热72小时后浓缩。残余物用前述制备型HPLC纯化,得到固状的化合物5(28mg,47%收率)。MS(ESI)m/z456.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ10.98(s,1H),8.02(s,1H),7.22(d,J=8.8,2H),6.98(d,J=8.4,2H),5.15(s,2H),5.01(dd,J=13.2,4.8,1H),4.36(dd,J=48.0,18.0,2H),3.55(t,J=4.4,4H),3.38(s,2H),2.93-2.84(m,1H),2.67-2.55(m,1H),2.51-2.31(m,5H),2.01-1.98(m,1H)。

[0283] 实例6

[0284] 化合物6: (S)-3-(1-(4-(吗啉甲基)苯乙基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)哌啶-2,6-二酮



[0286] 向(S)-5-氨基-4-(1-溴-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(500mg,1.24mmol)在甲苯(30mL)和水(3mL)的溶液中加入(E)-4-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)乙烯基)苯甲醛(640mg,2.48mmol)、K₂CO₃(514mg,3.72mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯化钨(II)(181mg,0.25mmol)。100℃加热过夜后,过滤混合物,用DCM洗涤滤饼。浓缩合并的有机层,残余物用硅胶以PE/EA(1:1)洗脱纯化,得到固体状的(S,E)-5-氨基-4-(1-(4-甲酰基苯乙烯基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(337mg,60%收率)。MS(ESI)m/z 399.0[M-55]⁺。

[0287] 在N₂条件下,向(S,E)-5-氨基-4-(1-(4-甲酰基苯乙烯基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(420mg,0.93mmol)在异丙醇(30mL)的溶液中加入Pd/C(1.27g,10%,0.28mmol)。混合物用氢气脱气和吹扫,然后搅拌过夜。过滤后,滤饼用EA洗涤。浓缩合并的有机层,得到油状的(S)-5-氨基-4-(1-(4-(羟甲基)苯乙基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(粗品),其无需进一步纯化即可用于下一步。MS(ESI)m/z 403[M-55]⁺。

[0288] 向(S)-5-氨基-4-(1-(4-(羟甲基)苯乙基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(0.93mmol,粗品)在DCM(30.0mL)的溶液中加入戴斯-马丁(Dess-Martin)氧化剂(394mg,0.93mmol)。2小时后,混合物用饱和硫代硫酸钠淬灭,并用DCM萃取。合并的有机层用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤,然后浓缩得到油状的(S)-5-氨基-4-(1-(4-甲酰基苯乙烯基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(1.0mmol,粗品),其无需进一步纯化即可用于下一步。MS(ESI)m/z 401[M-55]⁺。

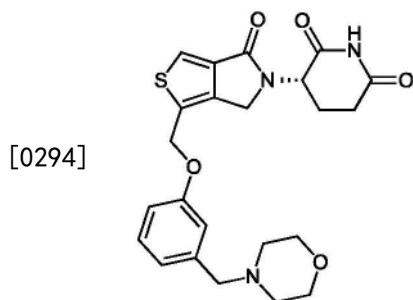
[0289] 向(S)-5-氨基-4-(1-(4-甲酰基苯乙烯基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(1.0mmol,粗品)和吗啉(174mg,2.0mmol)在DCM(30mL)的溶液中加入醋酸硼氢化钠(636mg,3.0mmol)。将混合物搅拌过夜,然后用饱和硫代硫酸钠淬灭,并用DCM萃取。合并的有机层用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤,浓缩,用硅胶以PE/EA(1:2)洗脱纯化,得到油状的(S)-5-氨基-4-(1-(4-(吗啉甲基)苯乙基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(150mg,28%收率)。MS(ESI)m/z 472[M-55]⁺。

[0290] 将(S)-5-氨基-4-(1-(4-(吗啉甲基)苯乙基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(100mg,0.19mmol)和TFA(2mL)在DCM(8mL)中的混合物搅拌2h,浓缩,得到油状的(S)-5-氨基-4-(1-(4-(吗啉甲基)苯乙基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸(0.19mmol,粗品),其无需进一步提纯即可在下一步使用。MS(ESI)m/z 472[M+H]⁺。

[0291] 将(S)-5-氨基-4-(1-(4-(吗啉甲基)苯乙基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸(0.19mmol,粗品)与CDI(123mg,0.76mmol)在ACN(10mL)中的混合物80℃加热过夜后浓缩。残余物用前述制备型HPLC纯化,得到固状的化合物6(19mg,22%收率)。MS(ESI)m/z 454.0[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.94(s,1H),7.78(s,1H),7.21-7.16(m,4H),4.98(dd,J=13.2,5.2Hz,1H),4.04(dd,J=38.8,15.2Hz,2H),3.56-3.54(m,4H),3.41(s,2H),3.09-3.05(m,2H),2.92-2.85(m,3H),2.60-2.55(m,1H),2.33-2.24(m,5H),1.95-1.90(m,1H)。

[0292] 实例7

[0293] 化合物7: (S)-3-(1-((3-(吗啉甲基)苯氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)哌啶-2,6-二酮



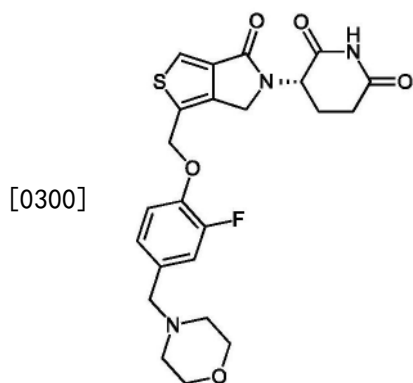
[0295] 向(S)-5-氨基-4-(1-(氯甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(110mg, 0.30mmol)在ACN(3mL)的溶液中加入3-(吗啉甲基)苯酚(87mg, 0.45mmol)和 K_2CO_3 (83mg, 0.60mmol)。90℃加热4小时后,用水(5ml)稀释,用EA(5ml)萃取。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。残余物用硅胶以PE/EA(1:4)洗脱纯化,得到固状的(S)-5-氨基-4-(1-((3-(吗啉甲基)苯氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(114mg, 72%收率)。MS(ESI)m/z 530.2[M+H]⁺。

[0296] 向(S)-5-氨基-4-(1-((3-(吗啉甲基)苯氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(114mg, 0.22mmol)在DCM(6mL)的溶液中加入TFA(2mL)。将混合物搅拌1h,然后浓缩,得到固状的(S)-5-氨基-4-(1-((3-(吗啉甲基)苯氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸(104mg, 定量)。MS(ESI)m/z 474.1[M+H]⁺。

[0297] 向(S)-5-氨基-4-(1-((3-(吗啉甲基)苯氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸(104mg, 0.22mmol)在ACN(6mL)的溶液中加入CDI(1.78mg, 1.10mmol)。90℃加热16小时后,过滤混合物,浓缩滤液。残余物用前述制备型HPLC纯化,得到固状的化合物7(18.6mg, 19%收率)。MS(ESI)m/z 456.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.00(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.26(t, J=8.0Hz, 1H), 6.96-6.91(m, 3H), 5.31(s, 2H), 5.05-5.01(m, 1H), 4.37-4.20(m, 2H), 3.56(t, J=4.4Hz, 4H), 3.43(s, 2H), 2.94-2.85(m, 1H), 2.61-2.51(m, 1H), 2.39-2.27(m, 5H), 2.00-1.97(m, 1H)。

[0298] 实例8

[0299] 化合物8: (S)-3-(1-((2-氟-4-(吗啉甲基)苯氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)哌啶-2,6-二酮



[0301] 将2-氟-4-羟基苯甲醛(1.4g, 10mmol)和吗啉(1.3g, 15mmol)在DCM(30mL)中的混合物搅拌0.5h,然后加入 $NaBH_3CN$ (1.3g, 20mmol)。0.5小时后,混合物用水洗涤,浓缩有机层。残余物用硅胶以PE/EA(1:12)洗脱纯化,得到固状的3-氟-4-(吗啉甲基)苯酚(660mg,

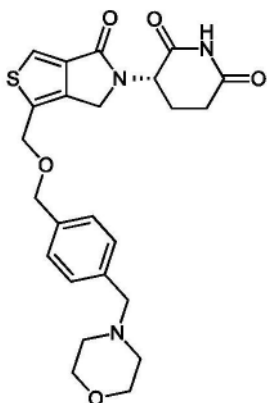
32%收率)。MS (ESI)m/z 212[M+H]⁺。

[0302] 向(S)-5-氨基-4-(1-(氯甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(100mg,0.27mmol)和2-氟-4-(吗啉甲基)苯酚(85mg,0.42mmol)在ACN(5mL)的溶液中加入K₂CO₃(75mg,0.54mmol)。回流加热3小时后,将混合物用水淬灭,并用EA萃取。浓缩合并的有机层,得到油状的(S)-5-氨基-4-(1-((2-氟-4-(吗啉甲基)苯氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(163mg,粗品)。MS (ESI)m/z 548[M+H]⁺。

[0303] 向(S)-5-氨基-4-(1-((2-氟-4-(吗啉甲基)苯氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(148mg,0.27mmol,粗品)在DCM(5mL)的溶液中加入TFA(2mL)。将混合物搅拌3小时,然后浓缩。将残余物溶于ACN(5mL)中,加入CDI(66mg,0.41mmol)。回流加热过夜后,将混合物冷却至室温,用水洗涤,并用EA萃取。浓缩合并的有机层,用前述制备型HPLC纯化,得到固状的化合物8(21.3mg,18%收率)。MS (ESI)m/z 474.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.97(s,1H),8.03(s,1H),7.18(m,2H),7.06(m,1H),5.35(s,2H),5.02(m,1H),4.27(q,2H),3.55(t,4H),3.39(s,2H),2.88(m,1H),2.58(m,1H),2.32(m,1H),2.31(t,4H),1.99(m,1H)。

[0304] 实例9

[0305] 化合物9: (S)-3-(1-(((4-(吗啉甲基)苄基)氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)哌啶-2,6-二酮



[0306]

[0307] 向(S)-5-氨基-4-(1-(羟甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(370mg,1.05mmol)和4-(溴乙基)苯甲醛(420mg,2.1mmol)在ACN(10mL)的溶液中加入K₂CO₃(580mg,4.2mmol)。回流加热1小时后,浓缩混合物,残余物用硅胶以EA洗脱纯化,得到油状的(S)-5-氨基-4-(1-(((4-甲酰基苄基)氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(60mg,13%收率)。MS (ESI)m/z 473.2[M+H]⁺。

[0308] 向(S)-5-氨基-4-(1-(((4-甲酰基苄基)氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(60mg,0.127mmol)在DCM(2mL)的溶液中加入TFA(0.5mL)。2小时后,将混合物浓缩,得到固状的(S)-5-氨基-4-(1-(((4-甲酰基苄基)氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸(0.127mmol,粗品),其无需进一步提纯即可在下一步使用。MS (ESI)m/z417.1[M+H]⁺。

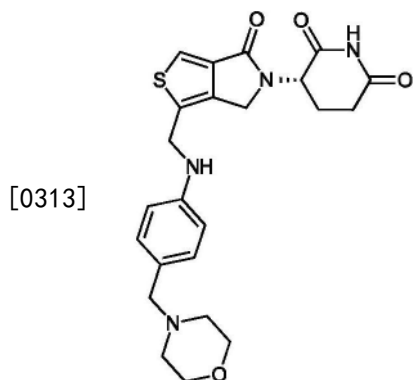
[0309] 向(S)-5-氨基-4-(1-(((4-甲酰基苄基)氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸(0.127mmol,粗品)在ACN(2mL)的溶液中加入CDI(81mg,

0.5mmol)。90℃加热2小时后,浓缩混合物,残余物用制备性TLC以PE/EA(1:2)洗脱纯化,得到固状的(S)-4-(((5-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-氧代-5,6-二氢-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-1-基)甲氧基)甲基)苯甲醛(40mg,80%收率)。MS(ESI)m/z 399.1[M+H]⁺。

[0310] 向4-羟基苯甲醛(S)-4-(((5-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-氧代-5,6-二氢-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-1-基)甲氧基)甲基)苯甲醛(40mg,0.10mmol)和吗啉(26mg,0.30mmol)在DCM(4mL)的溶液中加入三乙酰氧基硼氢化钠(106mg,0.50mmol)。1小时后,将混合物浓缩,残余物用前述制备型HPLC纯化,得到固状的化合物9(5.3mg,11%收率)。MS(ESI)m/z 470.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.96(s,1H),7.98(s,1H),7.28(s,4H),5.28(s,2H),5.01(dd,J=5.2,12.8Hz,1H),4.68(s,2H),4.53(s,2H),4.30(d,J=15.6Hz,1H),4.16(d,J=16.0Hz,1H),3.55(t,J=4.4Hz,4H),3.44(s,2H),2.55-2.60(m,1H),2.51-2.52(m,1H),2.29-2.33(m,5H),1.96-2.00(m,1H)。

[0311] 实例10

[0312] 化合物10: (S)-3-(1-(((4-(吗啉甲基)苯基)氨基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)哌啶-2,6-二酮

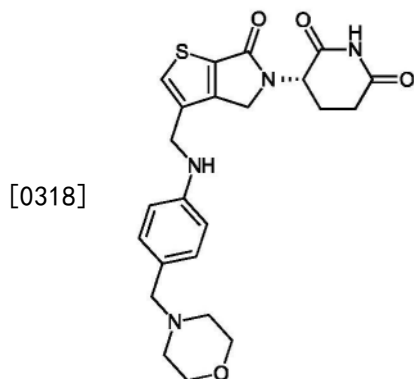


[0314] 向(S)-5-氨基-4-(1-甲酰基-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(140mg,0.397mmol)和4-(吗啉甲基)苯胺(92.0mg,0.477mmol)在DCM(5mL)的溶液中加入NaBH(OAc)₃(253mg,1.197mmol)。混合物搅拌2h,浓缩,残余物用硅胶以PE/EA(1:2)洗脱纯化,得到固状的(S)-5-氨基-4-(1-(((4-(吗啉甲基)苯基)氨基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(130mg,62%收率)。MS(ESI)m/z 529.3[M+H]⁺。

[0315] 向(S)-5-氨基-4-(1-(((4-(吗啉甲基)苯基)氨基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(130mg,0.246mmol)在DCM(4mL)的溶液中加入TFA(1mL)。混合物搅拌过夜,浓缩,溶于ACN(6mL)。加入CDI(120mg,0.738mmol),并将混合物90℃加热3小时。浓缩后,残余物用前述制备型HPLC纯化,得到固状的化合物10(25.2mg,22%收率)。MS(ESI)m/z 455.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.97(s,1H),7.83(s,1H),6.99(d,J=8.4Hz,2H),6.56(d,J=8.8Hz,2H),6.27(t,J=6.0Hz,1H),5.01-4.97(m,1H),4.42(d,J=5.6Hz,2H),4.27-4.13(m,2H),3.52(s,4H),3.27(s,2H),2.87-2.86(m,1H),2.59-2.54(m,1H),2.32-2.27(m,5H),1.96-1.90(m,1H)。

[0316] 实例11

[0317] 化合物11: (S)-3-(3-(((4-(吗啉甲基)苯基)氨基)甲基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)哌啶-2,6-二酮



[0319] 在 N_2 条件下,向(S)-5-氨基-4-(3-溴-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(1.50g,3.73mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (355mg,0.37mmol)和dppf(401mg,0.74mmol)在DMF(22mL)的混合物中加入 $Zn(CN)_2$ (481mg,4.10mmol)。将混合物在 $150^\circ C$ 下微波加热1小时。冷却至室温后,将混合物用水稀释,过滤,并用EA萃取。有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。残余物用硅胶以PE/EA(1:2)洗脱纯化,得到油状的(S)-5-氨基-4-(3-氰基-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(300mg,23%收率)。MS(ESI)m/z 294.1[M+H-56]⁺。

[0320] 在 $0^\circ C$ 下,向(S)-5-氨基-4-(3-氰基-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(300mg,0.86mmol)在AcOH(1mL)、吡啶(5mL)和水(1mL)的溶液中加入 NaH_2PO_2 (370mg,4.30mmol)和雷尼镍(200mg)。将混合物搅拌4小时,然后过滤。滤液用EA萃取,合并的有机层用1N HCl和盐水洗涤,然后经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。残余物用硅胶以PE/EA(1:2)洗脱纯化,得到固状的(S)-5-氨基-4-(3-甲酰基-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(170mg,56%收率)。MS(ESI)m/z 297.1[M+H-56]⁺。

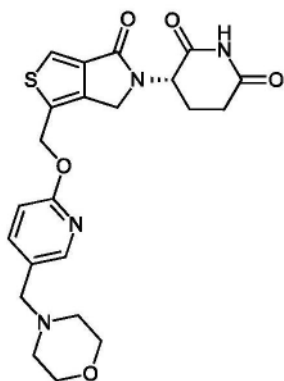
[0321] 向(S)-5-氨基-4-(3-甲酰基-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(170mg,0.483mmol)和4-(吗啉甲基)苯胺(130mg,0.676mmol)在DCM(4mL)的溶液中加入 $NaBH(OAc)_3$ (307mg,1.45mmol)。将混合物搅拌2小时,然后浓缩。残余物用硅胶以PE/EA(1:2)洗脱纯化,得到固状的(S)-5-氨基-4-(3-(((4-(吗啉甲基)苯基)氨基)甲基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(220mg,86%收率)。MS(ESI)m/z 529.3[M+H]⁺。

[0322] 向(S)-5-氨基-4-(3-(((4-(吗啉甲基)苯基)氨基)甲基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(220mg,0.416mmol)在DCM(4mL)的溶液中加入TFA(1mL)。将混合物搅拌过夜,然后浓缩。将残余物溶于ACN(6mL)中,加入CDI(203mg,1.250mmol)。将混合物在 $90^\circ C$ 下加热3小时,然后浓缩。残余物用前述制备型HPLC纯化,得到固状的化合物11(45.1mg,23%收率)。MS(ESI)m/z 455.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 10.95(s,1H),7.80(s,1H),6.97(d,J=8.0Hz,2H),6.56(d,J=8.8Hz,2H),6.07(t,J=6.0Hz,1H),5.01-4.96(m,1H),4.36-4.22(m,4H),3.52(t,J=4.4Hz,4H),3.26(s,2H),2.87-2.86(m,1H),2.60-2.57(m,1H),2.31-2.27(m,5H),2.00-1.90(m,1H)。

[0323] 实例12

[0324] 化合物12: (S)-3-(1-(((5-(吗啉甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)哌啶-2,6-二酮

[0325]



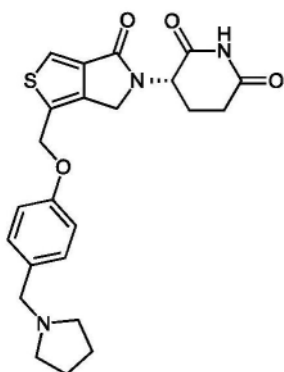
[0326] 向(S)-5-氨基-4-(1-(氯甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(150mg,0.27mmol)和5-(吗啉甲基)吡啶-2-醇(92mg,0.32mmol)在ACN(10mL)的混合物中加入 K_2CO_3 (75mg,0.54mmol)。回流加热8小时后,将混合物浓缩,残余物用制备性TLC以PE/EA(1:2)洗脱纯化,得到固状的(S)-5-氨基-4-(1-(((5-(吗啉甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(40mg,19%收率)。

[0327] 向(S)-5-氨基-4-(1-(((5-(吗啉甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(40mg,0.087mmol)在DCM(3mL)的溶液中加入TFA(1mL)。将混合物搅拌2小时,然后浓缩。将残余物溶于ACN(3mL)中,加入CDI(43mg,0.262mmol)。将混合物回流加热8小时,然后用水稀释,并用EA萃取。浓缩合并的有机层,残余物用前述制备型HPLC纯化,得到固状的化合物12(4.5mg,12%收率)。MS(ESI)m/z 456.8 $[M+H]^+$ 。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 10.99(s,1H),7.93(s,1H),7.76(d,1H),7.40(m,1H),6.41(d,1H),5.20(q,2H),5.00(m,1H),4.25(q,2H),3.55(t,4H),2.20(s,2H),2.87(m,1H),2.57(m,1H),2.27(t,4H),1.97(m,1H)。

[0328] 实例13

[0329] 化合物13: (S)-3-(4-氧代-1-((4-吡咯烷-1-基甲基)苯氧基)甲基)-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)哌啶-2,6-二酮

[0330]



[0331] 向(S)-5-氨基-4-(1-(氯甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(300mg,0.80mmol)在ACN(10mL)的溶液中加入4-羟基苯甲醛(108mg,0.88mmol)、 K_2CO_3 (166mg,1.20mmol)和KI(133mg,0.80mmol)。将混合物搅拌3小时,然后浓缩。残余物用硅胶以PE/EA(1:2)洗脱纯化,得到固状的(S)-5-氨基-4-(1-((4-甲酰基苯氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(350mg,95%收

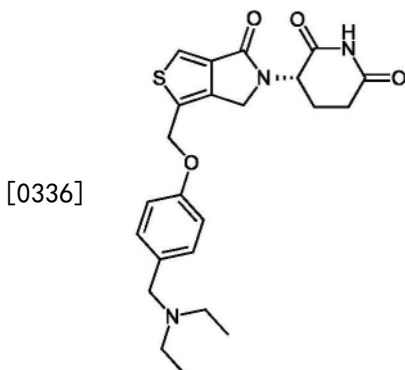
率)。MS (ESI) m/z 403.1 $[M+H]^+$ 。

[0332] 向(S)-5-氨基-4-(1-((4-甲酰基苯氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(150mg, 0.327mmol)和吡咯烷(70mg, 0.982mmol)在DCM(6mL)的溶液中加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (208mg, 0.982mmol)。混合物搅拌10h, 浓缩, 残余物用硅胶以PE/EA(1:2)洗脱纯化, 得到固状的(S)-5-氨基-5-氧代-4-(4-氧代-1-((4-吡咯烷-1-基甲基)苯氧基)甲基)-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)戊酸叔丁酯(140mg, 83%收率)。MS (ESI) m/z 514.2 $[M+H]^+$ 。

[0333] 向(S)-5-氨基-5-氧代-4-(4-氧代-1-((4-吡咯烷-1-基甲基)苯氧基)甲基)-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)戊酸叔丁酯(140mg, 0.273mmol)在DCM(4mL)的溶液中加入TFA(1mL)。将混合物搅拌过夜, 然后浓缩。将残余物溶于ACN(8mL)中, 加入CDI(133mg, 0.818mmol)。将混合物加热回流4小时, 然后浓缩。残余物用前述制备型HPLC纯化, 得到固状的化合物13(49.6mg, 41%收率)。MS (ESI) m/z 440.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.97(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.21(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.96(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 5.28(s, 2H), 5.04-4.99(m, 1H), 4.36-4.20(m, 2H), 3.49(s, 2H), 2.94-2.84(m, 1H), 2.60-2.56(m, 1H), 2.38-2.31(m, 5H), 2.00-1.96(m, 1H), 1.68-1.65(m, 4H)。

[0334] 实例14

[0335] 化合物14: (S)-3-(1-((4-((二乙氨基)甲基)苯氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)哌啶-2,6-二酮



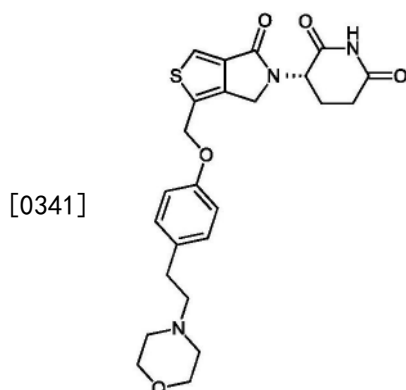
[0337] 向(S)-5-氨基-4-(1-((4-甲酰基苯氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(200mg, 0.436mmol)和DIEA(96mg, 1.31mmol)在DCM(6mL)的溶液中加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (278mg, 1.31mmol)。将混合物搅拌10小时, 然后浓缩。残余物用硅胶以PE/EA(1:2)洗脱纯化, 得到油状的(S)-5-氨基-4-(1-((4-((二乙氨基)甲基)苯氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(230mg, 粗品)。MS (ESI) m/z 516.3 $[M+H]^+$ 。

[0338] 向(S)-5-氨基-4-(1-((4-((二乙氨基)甲基)苯氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(230mg, 0.446mmol)在DCM(4mL)的溶液中加入TFA(1mL)。将混合物搅拌过夜, 然后浓缩。将残余物溶于ACN(6mL)中, 加入CDI(289mg, 1.786mmol)。将混合物加热回流3小时, 然后浓缩。残余物用前述制备型HPLC纯化, 得到固状的化合物14的三氟乙酸盐(25.8mg, 13%收率)。MS (ESI) m/z 442.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.97(s, 1H), 9.31(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.46(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.12(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 5.35(s, 2H), 5.05-5.00(m, 1H), 4.338-4.20(m, 4H), 3.08-3.00(m, 4H), 2.90-

2.85(m, 1H), 2.61-2.56(m, 1H), 2.35-2.30(m, 1H), 1.99-1.97(m, 1H), 1.23-1.19(m, 6H)。

[0339] 实例15

[0340] 化合物15: (S)-3-(1-((4-(2-吗啉乙基)苯氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)哌啶-2,6-二酮



[0342] 在0℃下,向2-(4-(苄氧基)苯基)乙醇(2.4g, 10.5mmol)的DCM(20mL)溶液中滴加PBr₃(3.4g, 12.6mmol)。混合物在室温搅拌30分钟,加入水,并用DCM萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到油状的1-(苄氧基)-4-(2-溴乙基)苯(2.6g, 85%收率),其无需提纯即可在下一步使用。

[0343] 向1-(苄氧基)-4-(2-溴乙基)苯(2.6g, 8.93mmol)在DMF(15mL)中的溶液中加入吗啉(1.16g, 13.3mmol)和碳酸钾(1.84g, 13.3mmol)。将混合物在50℃加热过夜,然后用水淬灭,并用EA萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残余物用硅胶以PE/EA(1:1)洗脱纯化,得到固状的4-(4-(苄氧基)苯乙基)吗啉(1.5g, 57%收率)。MS(ESI)m/z 298[M+H]⁺。

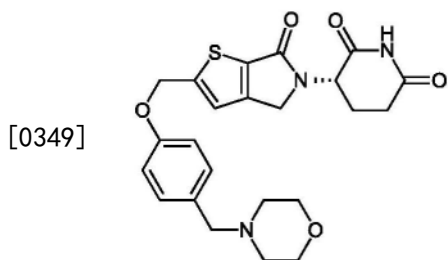
[0344] 向4-(4-(苄氧基)苯乙基)吗啉(500mg, 1.68mmol)的MeOH(10mL)溶液中加入Pd/C(200mg)。混合物用氢气脱气和吹扫。搅拌过夜后,将混合物过滤并浓缩,得到油状的4-(2-吗啉乙基)苯酚(340mg, 98%收率)。MS(ESI)m/z 208[M+H]⁺。

[0345] 向经过搅拌的(S)-5-氨基-4-(1-(氯甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(80mg, 0.21mmol)和4-(2-吗啉乙基)苯酚(66mg, 0.32mmol)在ACN(8mL)的溶液中加入碳酸钾(58mg, 0.42mmol)。置于80℃下2小时后浓缩混合物,残余物用硅胶以PE/EA(1:1)洗脱纯化,得到固状的(S)-5-氨基-4-(1-((4-(2-吗啉乙基)苯氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(100mg, 85%收率)。MS(ESI)m/z 544[M+H]⁺。

[0346] 向(S)-5-氨基-4-(1-((4-(2-吗啉乙基)苯氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(100mg, 0.22mmol)在DCM(5mL)的溶液中加入TFA(2mL)。2小时后,将混合物浓缩,并将残余物溶于ACN(8mL)中,加入CDI(143mg, 0.88mmol)。置于95℃下3小时后,用水洗涤混合物。浓缩有机层,残余物用前述制备型HPLC纯化,得到固状的化合物15(27mg, 26%收率)。MS(ESI)m/z 470[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.97(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.15(d, J=8.4Hz, 2H), 6.93(d, J=8.8Hz, 2H), 5.26(s, 2H), 5.02(dd, J=5.2, 5.2Hz, 1H), 4.19-4.36(q, 2H), 3.56(t, 4H), 2.84-2.92(m, 1H), 2.66(t, 2H), 2.60(m, 1H), 2.50(m, 1H), 2.40(t, 4H), 2.36(m, 1H), 1.97-1.99(m, 1H)。

[0347] 实例16

[0348] 化合物16: (S)-3-(2-((4-(吗啉甲基)苯氧基)甲基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)哌啶-2,6-二酮



[0350] 在0℃下,向5-溴-3-甲基噻吩-2-羧酸(4.4g,20mmol)的DCM溶液中加入乙二酰氯(5.1g,40mmol)和DMF(10滴)。将混合物在0℃下搅拌2小时,然后加入MeOH(20mL)。混合物置于0℃下2h,然后浓缩,残余物用硅胶以PE/EA(1:1)洗脱纯化,得到固状的5-溴-3-甲基噻吩-2-羧酸甲酯(2.615g,56%收率)。

[0351] 向5-溴-3-甲基噻吩-2-羧酸甲酯(2.615g,11.18mmol)在CCl₄(30mL)的溶液中加入NBS(2.387g,13.41mmol)和过氧化苯甲酰(270.5mg,1.12mmol)。将混合物在85℃下搅拌16小时,然后冷却至室温,过滤,用DCM洗涤。浓缩合并的有机层,残余物用硅胶以PE/EA(1:1)洗脱纯化,得到固状的5-溴-3-(溴甲基)噻吩-2-羧酸甲酯(2.784g,80%收率)。

[0352] 在0℃下,向5-溴-3-(溴甲基)噻吩-2-羧酸甲酯(2.784g,8.92mmol)在DMF(20mL)的溶液中加入(S)-4,5-二氨基-5-氧代戊酸叔丁酯(3.186g,13.39mmol)和TEA(1.8g,17.84mmol)。将混合物搅拌16小时,然后浓缩。残余物用硅胶以PE/EA(1:2)洗脱纯化,得到油状的(S)-3-(((1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧戊-2-基)氨基)甲基)-5-溴噻吩-2-羧酸甲酯(3.439g,89%收率)。MS(ESI)m/z 435.1,437.1[M+H]⁺。

[0353] 向(S)-3-(((1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧戊-2-基)氨基)甲基)-5-溴噻吩-2-羧酸甲酯(2.51g,5.79mmol)在THF(15mL)和水(15mL)的溶液中加入LiOH一水合物(365mg,8.68mmol)。3小时后,将混合物浓缩,残余物用水稀释。水层用1M HCl酸化至pH为6。搅拌0.5小时后,过滤混合物,滤饼用水洗涤并干燥,得到固体状的(S)-3-(((1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧戊-2-基)氨基)甲基)-5-溴噻吩-2-羧酸(2.43g,粗品)。MS(ESI)m/z 421.0,423.0[M+H]⁺。

[0354] 在0℃下,向(S)-3-(((1-氨基-5-(叔丁氧基)-1,5-二氧戊-2-基)氨基)甲基)-5-溴噻吩-2-羧酸(2.43g,粗品,5.79mmol)在DMF(20mL)的溶液中加入HATU(3.29g,8.68mmol)和DIEA(1.49g,11.6mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时,然后浓缩。残余物用硅胶以PE/EA(1:2)洗脱纯化,得到固状的(S)-5-氨基-4-(2-溴-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(1.50g,65%收率)。MS(ESI)m/z 403.0,405.0[M+H]⁺。

[0355] 向(S)-5-氨基-4-(2-溴-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(1.50g,3.72mmol)在DMF(24mL)中的溶液中加入氰化锌(480mg,4.11mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(342mg,0.36mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(453mg,0.81mmol)。将混合物在150℃下微波加热1小时,然后浓缩。残余物用硅胶以PE/EA(1:2)洗脱纯化,得到固状的(S)-5-氨基-4-(2-氰基-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(956mg,71%收率)。MS(ESI)m/z 350.1[M+H]⁺。

[0356] 向(S)-5-氨基-4-(2-氰基-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊

酸叔丁酯(850mg, 2.44mmol)和次磷酸二氢钠(1.07g, 12.2mmol)在AcOH(5mL)、吡啶(10mL)和水(5mL)的溶液中加入雷尼镍(300mg)。1小时后,将混合物过滤,滤液用1M HCl洗涤,然后浓缩。残余物用硅胶以PE/EA(1:2)洗脱纯化,得到固状的(S)-5-氨基-4-(2-甲酰基-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(533mg, 62%收率)。MS(ESI)m/z 353.1[M+H]⁺。

[0357] 在0℃下,向(S)-5-氨基-4-(2-甲酰基-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(594mg, 1.69mmol)在MeOH(20mL)的溶液中加入硼氢化钠(26mg, 0.68mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时,然后浓缩。残余物用水稀释并用DCM萃取。浓缩合并的有机层,得到固状的(S)-5-氨基-4-(2-(羟甲基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(408mg, 68%收率)。MS(ESI)m/z 355.1[M+H]⁺。

[0358] 向(S)-5-氨基-4-(2-(羟甲基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(308mg, 0.87mmol)、4-二甲基氨基吡啶(10.9mg, 0.08mmol)和TEA(219mg, 2.18mmol)在DCM(10mL)的溶液中加入对甲苯磺酰氯(249mg, 1.31mmol)。将混合物搅拌3小时,然后用氯化铵水溶液淬灭,并用DCM萃取。浓缩合并的有机层,残余物用硅胶以PE/EA(1:2)洗脱纯化,得到固状的(S)-5-氨基-4-(2-(氯甲基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(200mg, 62%收率)。MS(ESI)m/z 373.1[M+H]⁺。

[0359] 向(S)-5-氨基-4-(2-(氯甲基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(268mg, 0.72mmol)在ACN(10mL)的溶液中加入4-(吗啉甲基)苯酚(278mg, 1.44mmol)和K₂CO₃(198mg, 1.44mmol)。将混合物在80℃下加热4小时,然后浓缩。残余物用硅胶以PE/EA(1:2)洗脱纯化,得到固状的(S)-5-氨基-4-(2-((4-(吗啉甲基)苯氧基)甲基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(145mg, 38%收率)。MS(ESI)m/z 530.2[M+H]⁺。

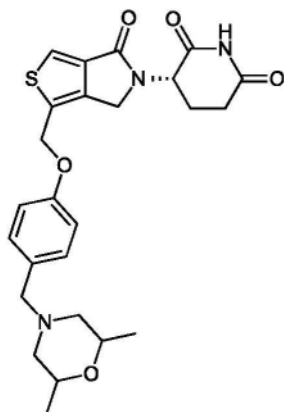
[0360] 将(S)-5-氨基-4-(2-((4-(吗啉甲基)苯氧基)甲基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(145mg, 0.27mmol)和TFA(4mL)在DCM(8mL)中的混合物搅拌12h,浓缩,得到油状的(S)-5-氨基-4-(2-((4-(吗啉甲基)苯氧基)甲基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸(129mg, 0.27mmol, 粗品),其无需进一步提纯即可在下一步使用。MS(ESI)m/z 474.2[M+H]⁺。

[0361] 将(S)-5-氨基-4-(2-((4-(吗啉甲基)苯氧基)甲基)-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸(129mg, 0.27mmol, 粗品)与CDI(176mg, 1.09mmol)在ACN(10mL)中的混合物在90℃下搅拌4小时。浓缩后,残余物用前述制备型HPLC纯化,得到固状的化合物16(28.1mg, 23%收率)。MS(ESI)m/z 456.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.97(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.24-7.22(m, 2H), 7.01-6.99(m, 2H), 5.38(s, 2H), 5.00(dd, J=8.4, 13.2Hz, 1H), 4.55(dd, J=36.4, 54.4Hz, 2H), 3.58-3.52(m, 4H), 3.38(s, 2H), 2.92-2.84(m, 1H), 2.60-2.56(m, 1H), 2.41-2.31(m, 1H), 2.02-1.98(m, 1H)。

[0362] 实例17

[0363] 化合物17: (3S)-3-(1-((4-((2,6-二甲基吗啉代)甲基)苯氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)哌啶-2,6-二酮

[0364]



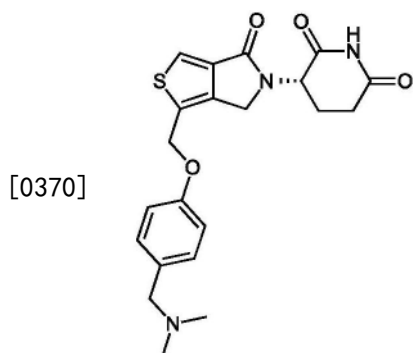
[0365] 向(S)-5-氨基-4-(1-(氯甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(372mg, 1.0mmol)和4-羟基苯甲醛(134mg, 1.1mmol)在ACN(10mL)的混合物中加入 K_2CO_3 (269mg, 1.5mmol)和KI(83mg, 0.5mmol)。回流加热2小时后,将混合物用水稀释,并用EA萃取。浓缩合并的有机层,残余物用硅胶以DCM/MeOH(30:1至15:1)洗脱纯化,得到固体状的(S)-5-氨基-4-(1-((4-甲酰基苯氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(423mg, 92%收率)。

[0366] 向(S)-5-氨基-4-(1-((4-甲酰基苯氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(200mg, 0.44mmol)和2,6-二甲基吗啉(50mg, 0.44mmol)在DCM(10mL)的混合物中加入 $NaBH_3CN$ (33mg, 0.54mmol)。搅拌过夜后,将混合物浓缩,残余物用制备性TLC以PE/EA(1:2)洗脱纯化,得到固状的(4S)-5-氨基-4-(1-((4-((2,6-二甲基吗啉代)甲基)苯氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(62mg, 30%收率)。MS(ESI)m/z 557[M+H]⁺。

[0367] 向(4S)-5-氨基-4-(1-((4-((2,6-二甲基吗啉代)甲基)苯氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(62mg, 0.11mmol)在DCM(3mL)的溶液中加入TFA(1mL)。搅拌2小时后,将混合物浓缩。将残余物溶于ACN(5mL)中,加入CDI(89mg, 0.55mmol)。将混合物回流加热过夜,然后浓缩。残余物用前述制备型HPLC纯化,得到固状的化合物17(15mg, 28%收率)。MS(ESI)m/z 484.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 10.98(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.21(d, 2H), 6.97(d, 2H), 5.28(s, 2H), 5.02(m, 1H), 4.27(q, 2H), 3.53(t, 2H), 3.36(t, 2H), 2.88(m, 1H), 2.63(m, 2H), 2.56(m, 1H), 2.34(m, 1H), 1.98(m, 1H), 1.59(m, 1H), 1.00(s, 6H)。

[0368] 实例18

[0369] 化合物18: (S)-3-(1-((4-((二甲氨基)甲基)苯氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)哌啶-2,6-二酮

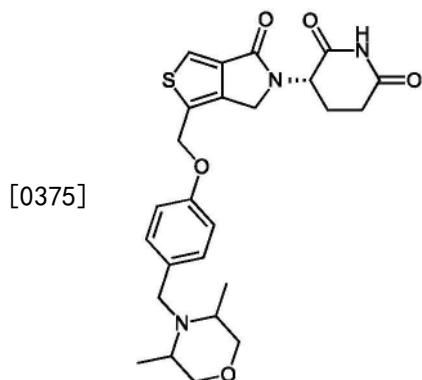


[0371] 向(S)-5-氨基-4-(1-((4-甲酰基苯氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(493mg, 1.0mmol)在DCM(10mL)的溶液中加入TFA(5mL)。2小时后,将混合物浓缩。将残余物溶于ACN(10mL)中,加入CDI(810mg, 5mmol)。将所得混合物回流加热过夜。加水后,用EA萃取混合物,浓缩合并的有机层,得到固状的(S)-4-((5-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氧代-5,6-二氢-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-1-基)甲氧基)苯甲醛(150mg, 39%收率)。MS (ESI) m/z 385 [M+H]⁺。

[0372] 向(S)-4-((5-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氧代-5,6-二氢-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-1-基)甲氧基)苯甲醛(80mg, 0.21mmol)和二甲胺(0.12mL, 0.25mmol)在THF(3mL)的溶液中加入NaBH₃CN(27mg, 0.42mmol)。搅拌过夜后,将混合物浓缩,残余物用前述制备型HPLC纯化,得到固状的化合物18(19.4mg, 22%收率)。MS (ESI) m/z 414.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.97 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.20 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 5.28 (s, 2H), 5.01 (m, 1H), 4.28 (q, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.11 (s, 6H), 1.99 (m, 1H)。

[0373] 实例19

[0374] 化合物19: (3S)-3-(1-((4-((3,5-二甲基吗啉代)甲基)苯氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)哌啶-2,6-二酮



[0376] 向(S)-5-氨基-4-(1-(氯甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(300mg, 0.805mmol)在ACN(7mL)的溶液中加入4-羟基苯甲醛(108.2mg, 0.8859mmol)和K₂CO₃(222.3mg, 0.4027mmol)。80℃加热2小时后,将混合物浓缩,残余物用硅胶以PE/EA(1:2)洗脱纯化,得到固状的(S)-5-氨基-4-(1-((4-甲酰基苯氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(358mg, 97%收率)。MS (ESI) m/z 459 [M+H]⁺。

[0377] 在0℃下,向(S)-5-氨基-4-(1-((4-甲酰基苯氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(257mg, 0.561mmol)在DCM(8mL)的溶液中加入TFA

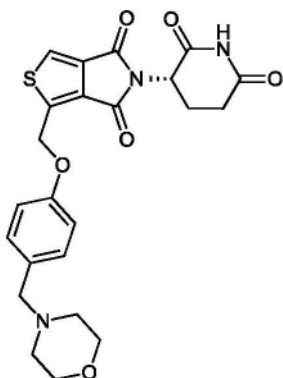
(3mL)。在室温下8小时后,将混合物浓缩。将残余物溶于ACN(8mL)中,加入CDI(363.6mg, 2.244mmol)。将混合物80℃加热过夜,然后浓缩。残余物用硅胶以PE/EA(1:2)洗脱纯化,得到固状的(S)-4-((5-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-氧代-5,6-二氢-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-1-基)甲氧基)苯甲醛(188mg,87%收率)。MS(ESI)m/z 385[M+H]⁺。

[0378] 在0℃下,向(S)-4-((5-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-氧代-5,6-二氢-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-1-基)甲氧基)苯甲醛(143mg,0.372mmol)在THF(5mL)的溶液中加入3,5-二甲基吗啉(85.7mg,0.745mmol)、钛酸四乙酯(254.8mg,1.117mmol)和NaBH(OAc)₃(394.7mg, 1.862mmol)。回流加热2天后,将混合物浓缩。残余物用硅胶以0%-8%MeOH/DCM洗脱纯化,并进一步用前述制备性HPLC纯化,得到固体状的化合物19(52.1mg,23%收率)。MS(ESI)m/z 484[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ10.97(s,1H),8.02(s,1H),7.26(d,J=8.8Hz,2H),6.96(d,J=8.4Hz,2H),5.27(s,2H),4.99-5.04(m,1H),4.24-4.37(m,2H),3.84(d,J=13.6Hz,1H),3.53-3.56(m,2H),3.21-3.26(m,3H),2.84-2.93(m,1H),2.67(s,2H),2.56-2.65(m,1H),2.31-2.35(s,1H),1.97-2.00(s,1H),0.92(d,J=6.4Hz,6H)。

[0379] 实例20

[0380] 化合物20: (S)-5-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-((4-(吗啉甲基)苯氧基)甲基)-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-4,6(5H)-二酮

[0381]



[0382] 在0℃下,向2-氰基噻吩-3,4-二羧酸二甲酯(1.90g,8.44mmol)在AcOH(8mL)、吡啶(16mL)和水(8mL)的溶液中加入NaH₂PO₂(5.80g,67.6mmol)和雷尼镍(1.0g)。将混合物在室温下搅拌3小时,然后过滤。滤液用DCM萃取,合并的有机层用1N HCl洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到2-甲酰基噻吩-3,4-二羧酸二甲酯(1.0g,52%收率),其无需提纯即可在下一步使用。MS(ESI)m/z 229.0[M+1]⁺。

[0383] 在0℃下,向2-甲酰基噻吩-3,4-二羧酸二甲酯(1.0g,4.4mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中分批加入硼氢化钠(250mg,6.6mmol)。在室温下2小时后,浓缩混合物,得到胶状的2-(羟甲基)噻吩-3,4-二羧酸二甲酯(1.0g,粗品),其无需提纯即可在下一步使用。MS(ESI)m/z 231.1[M+H]⁺。

[0384] 向2-(羟甲基)噻吩-3,4-二羧酸二甲酯(1.0g,4.4mmol,粗品)在甲苯(10mL)的溶液中滴加亚硫酸氯(10mL,50mmol)。将混合物80℃搅拌过夜,然后浓缩,残余物用硅胶以PE/EA(4:1)洗脱纯化,得到2-(氯甲基)噻吩-3,4-二羧酸二甲酯(905mg,83%收率)。MS(ESI)m/z 249.0[M+H]⁺。

[0385] 在0℃下,向2-(氯甲基)噻吩-3,4-二羧酸二甲酯(810mg,3.26mmol)在THF(5mL)中的溶液中分批加入氢化钠(60%分散于矿物油中,196mg,3.92mmol)。混合物用氮气脱气和

吹扫。在0℃下30分钟后,加入4-(吗啉甲基)苯酚(756mg,3.92mmol)的THF(5ml)溶液。在80℃下放置16小时后,将混合物浓缩,残余物用硅胶以PE/EA(4:1)洗脱纯化,得到固状的2-((4-(吗啉甲基)苯氧基)甲基)噻吩-3,4-二羧酸二甲酯(604mg,46%收率)。MS(ESI)m/z406.1[M+H]⁺。

[0386] 向2-((4-(吗啉甲基)苯氧基)甲基)噻吩-3,4-二羧酸二甲酯(857mg,2.12mmol)在THF(4mL)和H₂O(4mL)的溶液中加入LiOH一水合物(444mg,10.58mmol)。16小时后,将混合物浓缩,用水稀释,并用1N HCl酸化至pH为2。过滤混合物,滤饼用水洗涤并干燥,得到固体状的2-((4-(吗啉甲基)苯氧基)甲基)噻吩-3,4-二羧酸(604mg,76%收率),其无需提纯即可在下一步使用。MS(ESI)m/z378.1[M+H]⁺。

[0387] 将2-((4-(吗啉甲基)苯氧基)甲基)噻吩-3,4-二羧酸(604mg,1.6mmol)在乙酸酐(15mL)中的混合物在80℃加热4h,然后浓缩得到油状的4-((4-(吗啉甲基)苯氧基)甲基)噻吩并[3,4-c]呋喃-1,3-二酮(574mg,粗品),其无需提纯即可在下一步使用。

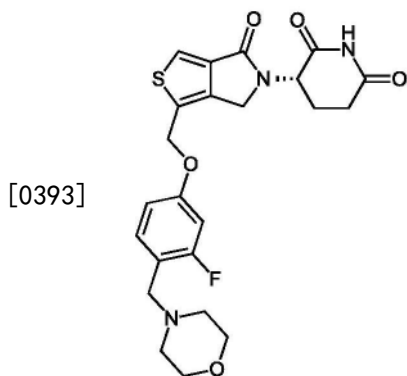
[0388] 向4-((4-(吗啉甲基)苯氧基)甲基)噻吩并[3,4-c]呋喃-1,3-二酮(574mg,1.6mmol,粗品)在THF(20mL)的溶液中加入(S)-4,5-二氨基-5-氧代戊酸叔丁酯盐酸盐(381mg,1.6mmol)和DIEA(250mg,1.92mmol)。4小时后,加入CDI(312mg,1.92mmol)和DMAP(20mg,0.16mmol),并将混合物回流加热6小时,然后浓缩。残余物用硅胶柱以PE/EA(1:1)洗脱纯化,得到固状的(S)-5-氨基-4-(1-((4-(吗啉甲基)苯氧基)甲基)-4,6-二氧化-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(260mg,28%收率)。MS(ESI)m/z544.2[M+H]⁺。

[0389] 向(S)-5-氨基-4-(1-((4-(吗啉甲基)苯氧基)甲基)-4,6-二氧化-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(260mg,0.48mmol)在DCM(6mL)的溶液中加入TFA(2mL)。16小时后,将混合物浓缩,得到固状的(S)-5-氨基-4-(1-((4-(吗啉甲基)苯氧基)甲基)-4,6-二氧化-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸(233mg,定量)。MS(ESI)m/z488.1[M+H]⁺。

[0390] 向(S)-5-氨基-4-(1-((4-(吗啉甲基)苯氧基)甲基)-4,6-二氧化-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-氧代戊酸(233mg,0.48mmol)在ACN(10mL)的溶液中加入CDI(233mg,1.44mmol)。在80℃下16小时后,将混合物浓缩,用硅胶以PE/EA(1:1)洗脱纯化,再用前述制备型HPLC纯化,得到固状的化合物20(64mg,29%收率)。MS(ESI)m/z469.9[M+H]⁺。¹HNMR(DMSO-d₆,400MHz)δ11.09(s,1H),8.40(s,1H),7.24(d,J=8.4Hz,2H),7.01(d,J=8.8Hz,2H),5.50(s,2H),5.07(dd,J=5.6,7.2Hz,1H),3.55(t,J=4.8Hz,4H),3.39(s,2H),2.91-2.83(m,1H),2.60-2.54(m,1H),2.50-2.47(m,1H),2.32(t,J=4.4Hz,4H),2.07-2.02(m,1H)。

[0391] 实例21

[0392] 化合物21: (S)-3-(1-((3-氟-4-(吗啉甲基)苯氧基)甲基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)哌啶-2,6-二酮



[0394] 将3-氟-4-羟基苯甲醛 (1.4g, 10mmol) 和吗啉 (1.3g, 15mmol) 在DCM (30mL) 中的混合物搅拌0.5h, 然后加入NaBH₃CN (1.3g, 20mmol) 。0.5小时后, 混合物用水洗涤, 浓缩有机层。残余物用硅胶以PE/EA (1:1) 洗脱纯化, 得到油状的3-氟-4- (吗啉甲基) 苯酚 (1.1g, 52% 收率)。MS (ESI) m/z 212 [M+H]⁺。

[0395] 向(S)-5-氨基-4- (1- (氯甲基) -4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基) -5-氧代戊酸叔丁酯 (100mg, 0.27mmol) 和3-氟-4- (吗啉甲基) 苯酚 (68mg, 0.32mmol) 在ACN (5mL) 的溶液中加入K₂CO₃ (75mg, 0.54mmol) 。回流加热4小时后, 将反应用水淬灭, 并用EA萃取。浓缩合并的有机层, 得到油状的(S)-5-氨基-4- (1- ((3-氟-4- (吗啉甲基) 苯氧基) 甲基) -4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基) -5-氧代戊酸叔丁酯 (180mg, 粗品)。MS (ESI) m/z 548 [M+H]⁺。

[0396] 向(S)-5-氨基-4- (1- ((3-氟-4- (吗啉甲基) 苯氧基) 甲基) -4-氧代-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基) -5-氧代戊酸叔丁酯 (160mg, 0.27mmol, 粗品) 在DCM (5mL) 的溶液中加入TFA (2mL) 。3小时后, 将混合物浓缩。将残余物溶于ACN (5mL) 中, 加入CDI (216mg, 1.35mmol) 。回流加热2天后, 将混合物用水洗涤, 并用EA萃取。浓缩合并的有机层, 用前述制备型HPLC纯化, 得到固状的化合物21 (36.7mg, 29% 收率)。MS (ESI) m/z 474.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H) , 8.03 (s, 1H) , 7.30 (dd, 1H) , 6.91 (dd, 1H) , 6.85 (dd, 1H) , 5.31 (s, 2H) , 5.02 (m, 1H) , 4.27 (q, 2H) , 3.54 (t, 4H) , 3.43 (s, 2H) , 2.87 (m, 1H) , 2.58 (m, 1H) , 2.33 (m, 1H) , 2.32 (t, 4H) , 1.99 (m, 1H) 。

[0397] 化合物22-31可按照实施例1-21中所述的类似合成方法制备。

[0398] 实例22生物测定

[0399] 蛋白质印迹分析

[0400] 在添加有10%胎牛血清、链霉素和青霉素的RPMI 1640培养基中培养MV-4-11细胞。

[0401] 细胞培养浓度约为10⁶个/mL, 在DMSO或指定化合物中培养6-8小时。根据制造商的方案 (Pierce), 使用RIPA缓冲液制备全细胞提取物。简而言之, 将3×10⁶个细胞在PBS中洗涤一次, 细胞团粒在RIPA缓冲液中重悬, 并置于冰上孵育15分钟。离心去除细胞碎片, 将清理后的全细胞裂解物转移到新的试管中以进行进一步分析。

[0402] 为了进行蛋白质印迹分析, 全细胞蛋白提取物用4-12% SDS-聚丙烯酰胺凝胶分离, 转移到硝化纤维素上, 并用指定的一抗进行探测。随后将膜清洗, 并用适当的IRDye二抗 (LI-COR) 探测。使用Odyssey成像系统 (LI-COR) 检测信号。

[0403] 研究中采用了以下抗体: Anti-eRF3/GSPT1抗体Abcam, ab126090 (Cambridge, MA) ;

Anti-Ikaros抗体:Abcam, ab191394 (Cambridge, MA); Anti-CK1 α 抗体:Abcam, ab108296 (Cambridge, MA); β -actin(8H10D10)小鼠单克隆抗体:Cell Signaling Technology, #3700 (Danvers, MA); IRDye680RD山羊抗兔抗体:LI-COR, 926-68071 (Lincoln, NE); IRDye 800CW山羊抗小鼠抗体:LI-COR, 926-32210 (Lincoln, NE)。

[0404] IKAROS活性如表1和表2所示。CK-1 α 活性如表3所示。GSPT1活性如表4所示。在表1-4中,%降解值均报告为“A”、“B”、“C”或“D”。“A”表示%降解值小于25%(值<25%)。“B”表示%降解值等于或大于25%且小于50%(25% \leq 值<50%)。“C”表示%降解值等于或大于50%且小于75%(50% \leq 值<75%)。“D”表示%降解值等于或大于75%(值 \geq 75%)。

[0405] 表1化合物在IKAROS降解测定中的活性。在10 μ M下测试的化合物。

化合物编号	IKAROS 在 10 μ M 下的 降解 (%)
3	C

14	B
16	A
18	C
20	B

[0408] 表2化合物在IKAROS降解测定中的活性。在1 μ M下测试的化合物。

化合物编号	IKAROS 在 1 μ M 下的 降解(%)
1	D
4	B
6	B
7	C
8	B
13	B
15	B
17	C
19	C

[0410] 表3化合物*在CK1 α 降解测定中的活性。在1 μ M下测试的化合物。

化合物编号	CK1 α 在 1 μ M 下的降解 (%)
1	D
4	B
[0411] 13	C
14	C
15	B
17	D
18	D

[0412] 19	D
-----------	---

[0413] 表4化合物*在GSPT1降解测定中的活性。在1 μ M下测试的化合物。

化合物编号	GSPT1 在 1 μ M 下的降解 (%)
[0414] 1	C
2	B
4	B
19	C

[0415] 基于细胞的测定

[0416] 冷冻的原代血单核细胞 (PBMCs) 或冷冻的CD14+动员外周血单核细胞均购自 AllCells (PB003F, 正常外周血单核细胞 (Alameda, CA))。将细胞快速解冻, 用RPMI-1640 (10%胎牛血清/1%Pen-Strep) 洗涤1次, 并以每孔200000个细胞铺敷在96孔板上。细胞仅用DMSO或用指定化合物预处理1小时, 然后用100ng/mL脂多糖 (LPS) 诱导18-24小时。上清分析IL-1 β 、IL-6和TNF α , 根据制造商的方案使用中尺度分析。阴性对照孔用DMSO处理。

[0417] 为了进行IL-2分析, 在96孔板上预涂1 μ g/mL抗人CD3抗体 (OKT3, eBioscience Inc., San Diego, CA)。用PBS洗涤后, 加入指定化合物 (50 μ L每孔), PBMC稀释至3-4百万细胞/mL (150 μ L/孔)。孔板孵育24小时, 收集上清液进行中尺度IL-2分析。IL-2活性以与DMSO对照的倍数差来衡量。

[0418] IL-1 β 活性如表5所示。IL-6活性如表6所示。TNF α 活性如表7所示。IL-2活性如表8所示。在表5-7中, %抑制值均报告为“A”、“B”、“C”或“D”。“A”表示%抑制值小于50% (值<50%)。“B”表示%抑制值等于或大于50%且小于70% (50% \leq 值<70%)。“C”表示%抑制值等于或大于70%且小于90% (70% \leq 值<90%)。“D”表示%抑制值等于或大于90% (值 \geq 90%)。在表8中, 倍数变化值报告为“A”、“B”、“C”或“D”。“A”表示倍数变化值等于或小于1

(值 ≤ 1)。“B”表示倍数变化值大于1且等于或小于2(1<值 ≤ 2)。“C”表示倍数变化值大于2且等于或小于3(2<值 ≤ 3)。“D”表示倍数变化值大于3(值 > 3)。

[0419] 表5化合物在IL-1 β 抑制测定中的活性。在10 μM 下测试的化合物。

化合物编号	IL-1 β 在 10 μM 下的抑制百分比
1	D
2	A
6	C
7	C
8	D
9	C
10	C
13	D
14	C
15	D
17	C
18	B
19	C
20	B

[0420]

[0421] 表6化合物*在IL-6抑制测定中的活性。在10 μM 下测试的化合物。

[0422]

化合物编号	IL-6 在 10 μ M 下的抑制百分比
1	B
6	A
8	C
9	A
10	A
13	B
14	A
15	B

[0423]

17	A
19	A

[0424] 表7化合物在TNF- α 抑制测定中的活性。在10 μ M下测试的化合物。

[0425]

化合物编号	TNF- α %在 10 μ M 下的抑制百分比
2	A
3	A
6	C
7	C
8	D
9	D
10	D
11	A
12	A
13	D
14	C
15	C
16	A
17	D
18	C
19	C
20	B

[0426] 表8化合物*在IL-2倍数变化测定中的活性。在10 μ M下测试的化合物。

[0427]

化合物编号	IL-2 在 10 μ M 下的倍数变化
1	B

	2	B
	3	A
	4	C
	5	B
	6	C
	7	C
	8	C
	9	D
	10	C
[0428]	11	B
	12	B
	13	C
	14	C
	15	D
	16	A
	17	B
	18	C
	19	A
	20	B

[0429] 细胞存活力测定

[0430] 在添加有10%胎牛血清、链霉素和青霉素的RPMI 1640培养基中培养MOLM-13细胞,以每孔2500个细胞铺敷在白壁96孔板上。将细胞置于DMSO(对照)或指定化合物中,37℃,5%CO₂下孵育3天。孵育后,将100μL CellTiterGlow(CTG)试剂(CellTiter-Glo[®]发光法细胞活力检测,Promega(Madison,WI))添加到每个孔中。振荡孵育10分钟后,使用EnVision多模板读数仪测量发光。

[0431] 表9显示了各化合物在MOLM-13细胞存活力测定中的抗增殖活性。以%DMSO表示的MOLM-13细胞存活力值报告为“A”、“B”、“C”或“D”。“A”表示%存活力值小于25%(值<25%)。“B”表示%存活力值等于或大于25%且小于50%(25%≤值<50%)。“C”表示%存活力值等于或大于50%且小于75%(50%≤值<75%)。“D”表示%存活力值等于或大于75%(值≥75%)。结果表明,该化合物能抑制癌细胞的存活力,如白血病细胞存活力。

[0432] 表9化合物在MOLM-13细胞存活力测定中的活性。在10μM下测试的化合物。

[0433]

化合物编号	MOLM-13 细胞存活力 在 10 μ M 下的%DMSO
1	C
10	B
11	A
13	C
14	C
17	C
18	A
19	C
20	A