



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115023419 A

(43) 申请公布日 2022. 09. 06

(21) 申请号 202080094725.5

(22) 申请日 2020.11.27

(30) 优先权数据

PCT/PL2019/000109 2019.11.27 PL

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.07.26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2020/083596 2020.11.27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/105334 EN 2021.06.03

(71) 申请人 凯普托尔治疗学股份有限公司

地址 波兰弗罗茨瓦夫

(72) 发明人 K·卡扎诺夫斯卡 S·科唐

R·普鲁塔 N·迪金森

M·瓦尔扎克

(74) 专利代理机构 北京汇知杰知识产权代理有

限公司 11587

专利代理师 杨巍 柴春玲

(51) Int.Cl.

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 495/14 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4525 (2006.01)

A61K 31/4535 (2006.01)

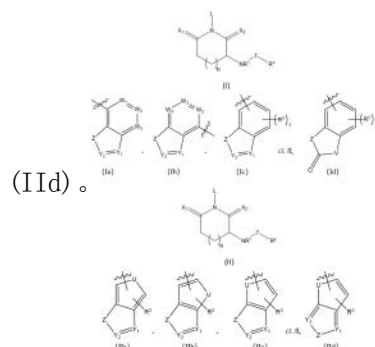
权利要求书17页 说明书88页 附图4页

(54) 发明名称

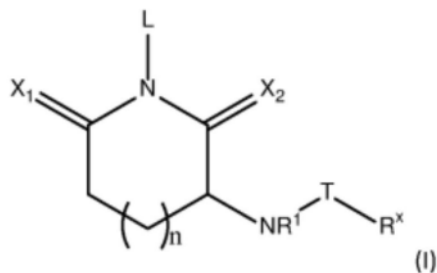
与cereblon结合的哌啶-2,6-二酮及其使用方法

(57) 摘要

本发明提供了与cereblon结合的新型化合物及其使用方法。所述化合物由下式(I)和式(II)表示：(I) 其中R^x选自(Ia)、(Ib)、(Ic)以及(IId)；(II) 其中R^y选自(IIa)、(IIb)、(IIc)以及



1. 式 (I) 的化合物:



其中:

X_1 和 X_2 各自独立地是 O 或 S;

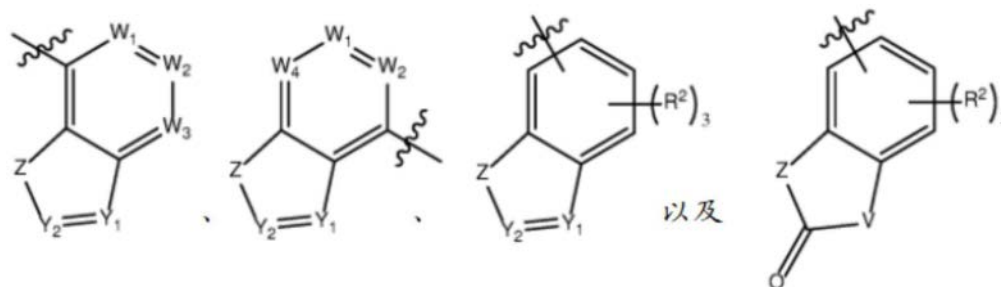
T 是 C=O 或 SO₂;

R^1 是氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基;

n 是 0、1 或 2;

L 是氢、烯基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-C(O)H、-C(O)R^{''}、-C(O)OH、-C(O)OR^{''}、-CH₂C(O)OR^{''}、-C(O)NH₂、-C(O)NHR^{''}、-C(O)NR^{''}₂、-OH、-OR^{''}、-NH₂、-NHR^{''}、-NR^{''}₂、-S(O)₂H 或 -S(O)₂R^{''};

R^x 选自



其中 表示至 T 的连接,

Z 是 O、S 或 NR⁴;

V 是 CR₂、NR⁴ 或 S;

W_1 、 W_2 、 W_3 和 W_4 各自独立地是 N 或 CR²,

Y_1 和 Y_2 各自独立地是 N 或 CR,

R 各自独立地是氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、稠合芳基-环烷基、稠合芳基-杂环烷基、杂芳基、被至少一个芳基基团取代的杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-NH₂、-NHR^{''}、-NR^{''}₂、-NHC(O)R^{''}、-NR^{''}C(O)R^{''}、NHC(O)CH(OH)R^{''}、-NR^{''}C(O)CH(OH)R^{''}、-NHC(O)OR^{''}、-NR^{''}C(O)OR^{''}、-NHSO₂R^{''}、-NR^{''}SO₂R^{''}、-NO₂、-CN、-C(O)H、C(O)R^{''}、-C(O)OH、-C(O)OR^{''}、-C(O)NH₂、-C(O)NHR^{''}、-C(O)NR^{''}₂、-OH、-OR^{''}、-OC(O)H、-OC(O)R^{''}、-OC(O)OH、-OC(O)OR^{''}、-OC(O)NH₂、-OC(O)NHR^{''}、-OC(O)NR^{''}₂、-SH、-SR^{''}、-S(O)₂H、-S(O)₂R^{''}、-S(O)₂OH、-S(O)₂OR^{''}、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHR^{''} 或 -S(O)₂NR^{''}₂; 或当 Y_1 和 Y_2 是 CR 时, 每个 R 与它所连接的碳原子一起形成 5 元环或 6 元环;

R^2 各自独立地是氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、被至少一个 -OR^{''} 取代的芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-NH₂、-NHR^{''}、-NR^{''}₂、-CH₂NH₂、-NHC(O)R^{''}、-NR^{''}C(O)R^{''}、NHC(O)CH(OH)R^{''}、-NR^{''}C(O)CH(OH)R^{''}、-NHC(O)OR^{''}、-NR^{''}C(O)OR^{''}、-NHSO₂R^{''}、-NR^{''}

$\text{SO}_2\text{R}''$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}''_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}''_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}''$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}''_2$;

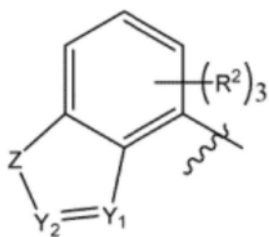
R^4 各自独立地是氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}''_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}''$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}''$ 、 $-\text{NR}''_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$;以及

R'' 各自独立地是烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基;

其中,当 $n=2$, R^2 各自是氢,且 W_1 、 W_2 、 W_3 和 W_4 各自是 CR^2 时, $\text{C}=\text{X}_1$ 可以被 CH 代替;

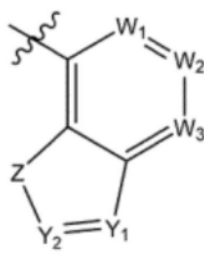
并且其中:

(i) 当 R^x 是

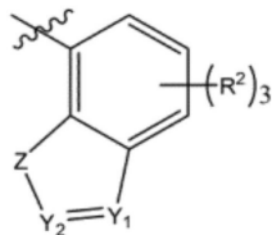


且 Z 是 NH 时, L 是氢、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 或 $-\text{OR}''$;

(ii) 当 R^x 是



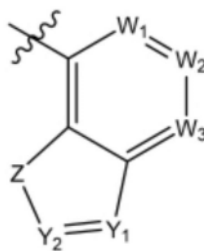
或



Z 是 NR^4 , Y_1 是 CR ,且 Y_2 是 N 时, R^4 不是烷基且 R^2 和

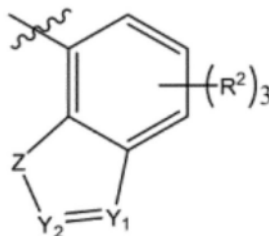
中的至少一个不是 H ;

(iii) 当 R^x 是



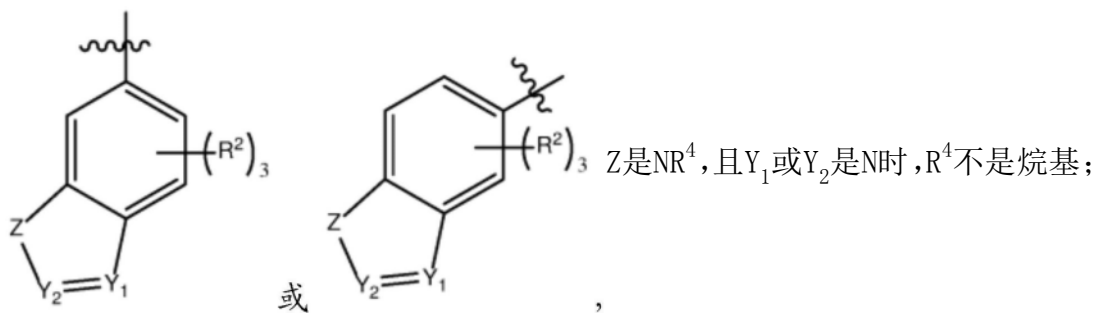
Z 是 NR^4 ,且 Y_1 和 Y_2 是 CR 时, W_1 、 W_2 和 W_3 中的至少一个是 N ;

(iv) 当 Z 是 NR^4 ,且 Y_1 和 Y_2 是 CR 时, R^x 不是

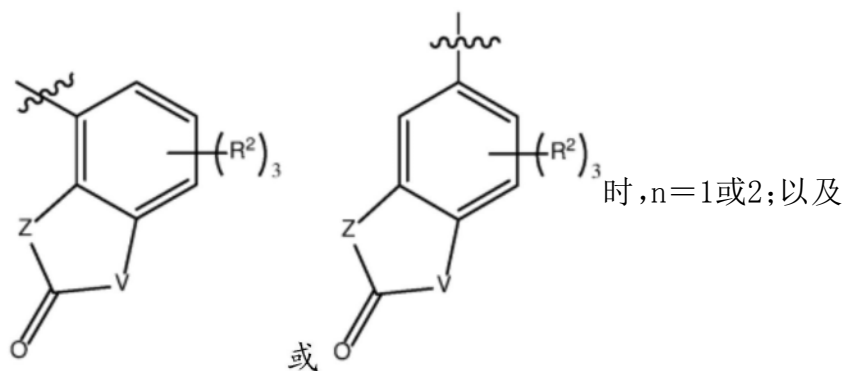


;

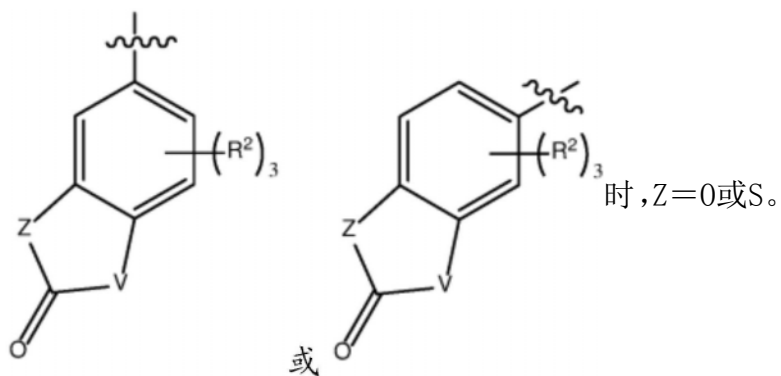
(v) 当 R^x 是



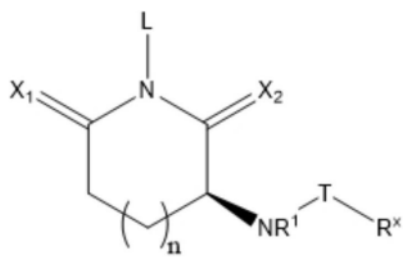
(vi) 当 R^x 是



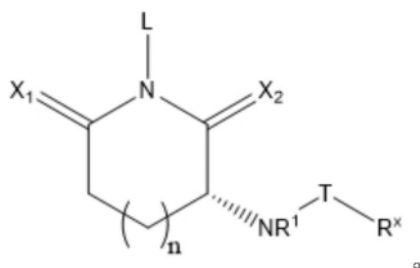
(vii) 当 R^x 是



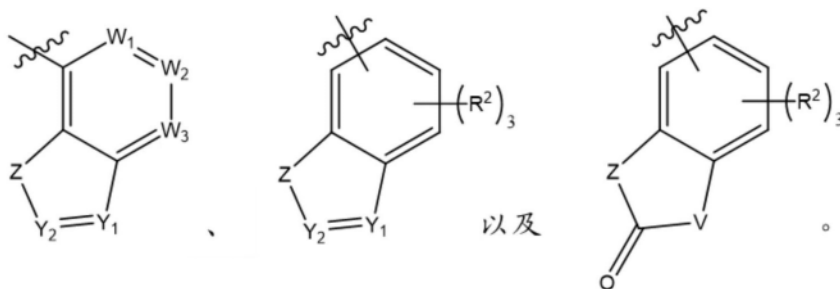
2. 根据权利要求1所述的化合物，具有以下结构：



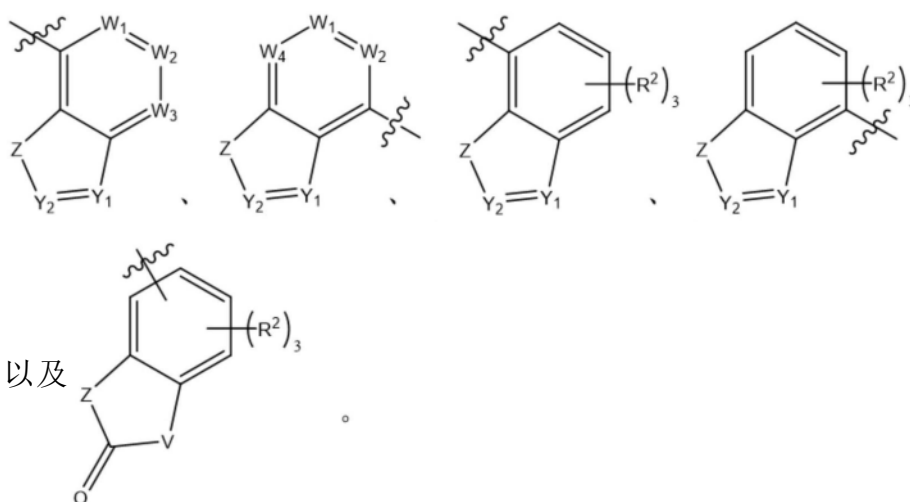
3. 根据权利要求1所述的化合物，具有以下结构：



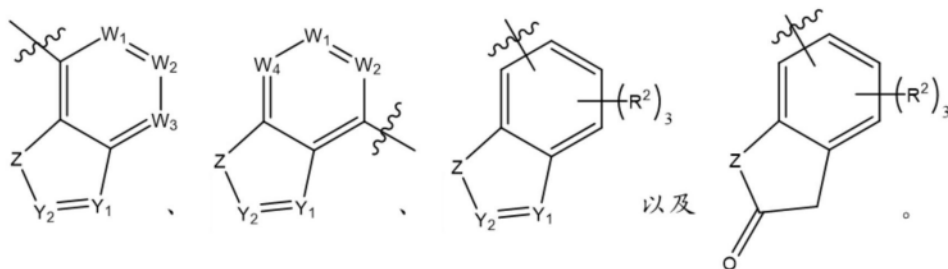
4. 根据任一项前述权利要求所述的化合物,其中T是C=O。
5. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中T是SO₂。
6. 根据任一项前述权利要求所述的化合物,其中Z是NR⁴。
7. 根据权利要求1-5中任一项所述的化合物,其中Z是O。
8. 根据权利要求1-5中任一项所述的化合物,其中Z是S。
9. 根据任一项前述权利要求所述的化合物,其中V是CR₂。
10. 根据任一项前述权利要求所述的化合物,其中V是NR⁴。
11. 根据任一项前述权利要求所述的化合物,其中V是S。
12. 根据任一项前述权利要求所述的化合物,其中Y₁是N,并且Y₂是CR。
13. 根据权利要求1-11中任一项所述的化合物,其中Y₂是N,并且Y₁是CR。
14. 根据权利要求1-11中任一项所述的化合物,其中Y₁和Y₂都是N。
15. 根据权利要求1-11中任一项所述的化合物,其中Y₁和Y₂都是CR。
16. 根据任一项前述权利要求所述的化合物,其中L是氢、烯基、芳基、杂芳基、苄基、-OH、-CH₂C(O)OR^{''}、-OR^{''}、-NH₂、-NHR^{''}、-NR^{''}₂、-S(O)₂H或-S(O)₂R^{''};任选地,其中L是氢、烷基、烯基、芳基、杂芳基或苄基。
17. 根据任一项前述权利要求所述的化合物,其中L是氢、-CH₂C(O)OR^{''}或-OR^{''}。
18. 根据权利要求17所述的化合物,其中L是氢。
19. 根据权利要求1-18中任一项所述的化合物,其中R^x选自



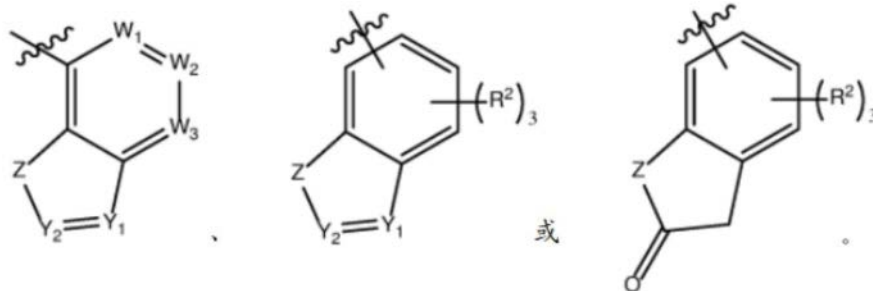
20. 根据权利要求1-18中任一项所述的化合物,其中R^x选自



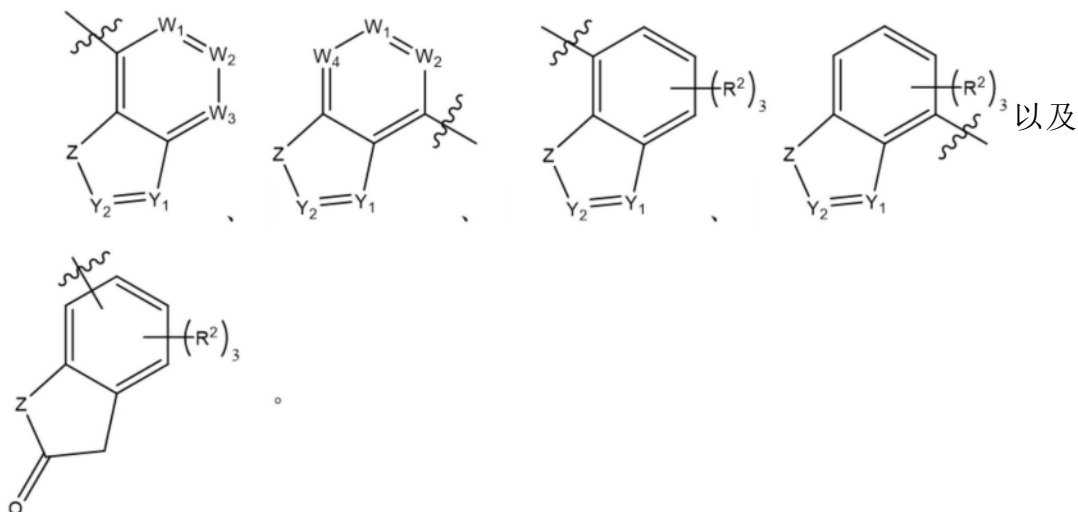
21. 根据权利要求1-18中任一项所述的化合物,其中R^x选自



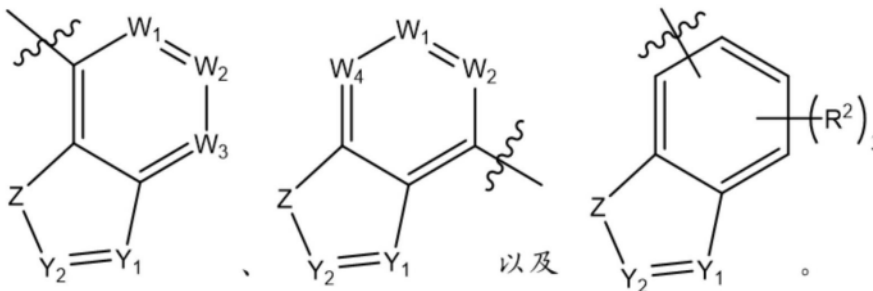
22. 根据权利要求1-18中任一项所述的化合物, 其中 R^x 是



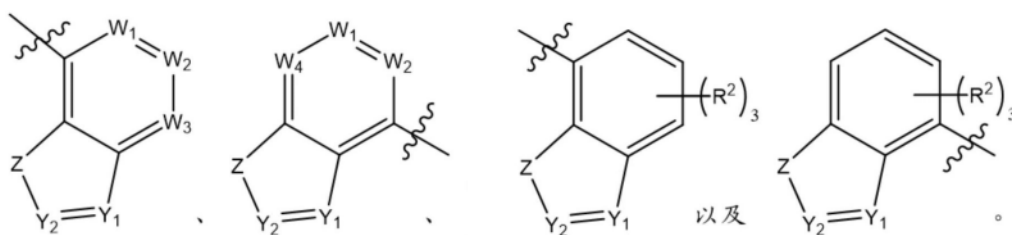
23. 根据权利要求1-18中任一项所述的化合物, 其中 R^x 选自



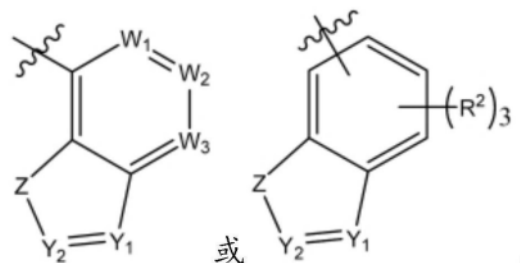
24. 根据权利要求1-18中任一项所述的化合物, 其中 R^x 选自



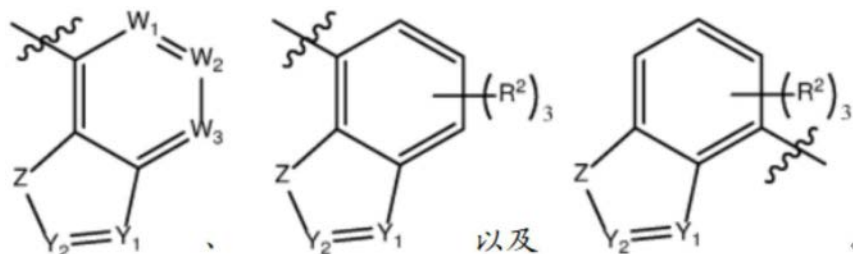
25. 根据权利要求1-18中任一项所述的化合物, 其中 R^x 选自



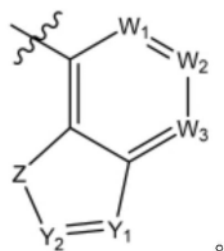
26. 根据权利要求1-18中任一项所述的化合物, 其中 R^x 是



27. 根据权利要求1-18中任一项所述的化合物, 其中 R^x 选自



28. 根据权利要求1-18中任一项所述的化合物, 其中 R^x 是



29. 根据权利要求1-28中任一项所述的化合物, 其中 W_1 、 W_2 和 W_3 中的一个为N, 并且 W_1 、 W_2 和 W_3 中剩余的两个各自为 CR^2 。

30. 根据权利要求1-28中任一项所述的化合物, 其中 W_1 、 W_2 和 W_3 中的两个为N, 且 W_1 、 W_2 和 W_3 中剩余的一个为 CR^2 。

31. 根据权利要求1-28中任一项所述的化合物, 其中 W_1 、 W_2 和 W_3 各自为N。

32. 根据权利要求1-28中任一项所述的化合物, 其中 W_1 、 W_2 和 W_3 各自为 CR^2 。

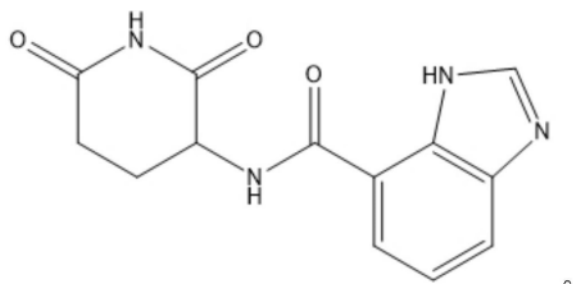
33. 根据权利要求31所述的化合物, 其中:

R^2 各自为氢

Y_1 为N

Y_2 为CH。

34. 根据权利要求33所述的化合物, 具有以下结构:

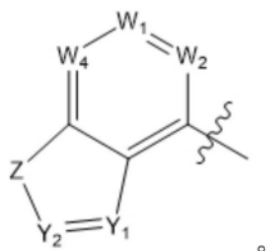


35. 根据权利要求32所述的化合物, 其中:

R^2 各自是氢,

Y_1 和 Y_2 各自是CH。

36. 根据权利要求1-18中任一项所述的化合物, 其中 R^x 是



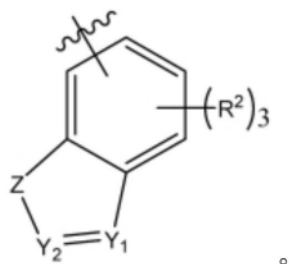
37. 根据权利要求1-36中任一项所述的化合物, 其中 W_1 、 W_2 和 W_4 中的一个为N, 并且 W_1 、 W_2 和 W_3 中剩余的两个各自是 CR^2 。

38. 根据权利要求1-36中任一项所述的化合物, 其中 W_1 、 W_2 和 W_4 中的两个为N, 并且 W_1 、 W_2 和 W_3 中剩余的一个是 CR^2 。

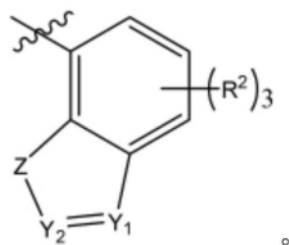
39. 根据权利要求1-36中任一项所述的化合物, 其中 W_1 、 W_2 和 W_4 各自是N。

40. 根据权利要求1-36中任一项所述的化合物, 其中 W_1 、 W_2 和 W_4 各自是 CR^2 。

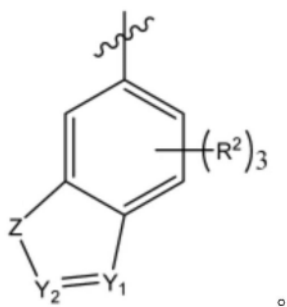
41. 根据权利要求1-18中任一项所述的化合物, 其中 R^x 是



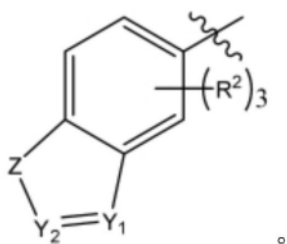
42. 根据权利要求41所述的化合物, 其中 R^x 是



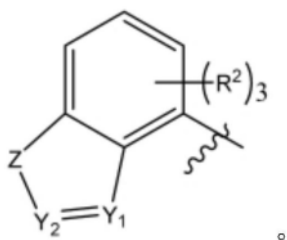
43. 根据权利要求41所述的化合物, 其中 R^x 是



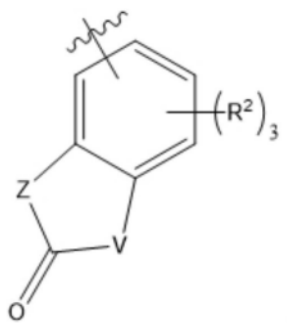
44. 根据权利要求41所述的化合物, 其中 R^x 是



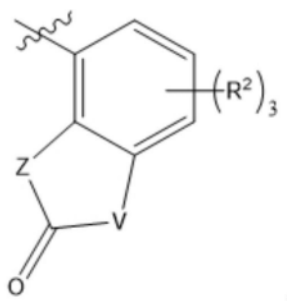
45. 根据权利要求41所述的化合物, 其中 R^x 是



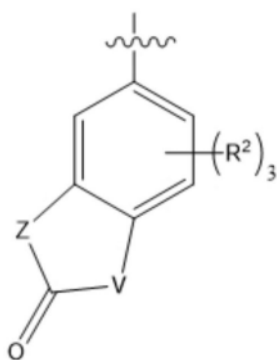
46. 根据权利要求1-18中任一项所述的化合物, 其中 R^x 是



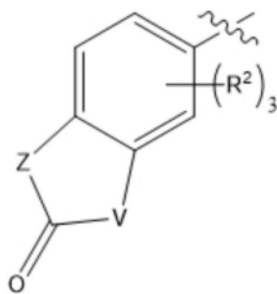
47. 根据权利要求46所述的化合物, 其中 R^x 是



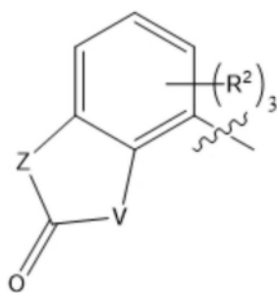
48. 根据权利要求46所述的化合物, 其中 R^x 是



49. 根据权利要求46所述的化合物, 其中 R^x 是



50. 根据权利要求46所述的化合物, 其中 R^x 是



51. 根据权利要求46-50中任一项所述的化合物, 其中 R^4 是氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、 $-OH$ 、 $-OR''$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR''$ 、 $-NR''_2$ 、 $-S(O)_2H$ 或 $-S(O)_2R''$; 任选地, 其中 R^4 是氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基或卤代烯基。

52. 根据权利要求51所述的化合物, 其中 R^4 是氢或烷基。

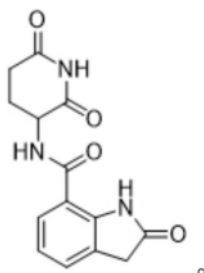
53. 根据权利要求46-50中任一项所述的化合物, 其中 V 是 CH_2 。

54. 根据权利要求46-53中任一项所述的化合物, 其中:

R^2 各自是氢,

Z 是 NH 。

55. 根据权利要求46所述的化合物, 具有以下结构:



56. 根据任一项前述权利要求所述的化合物, 其中 R^2 各自独立地是氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、被至少一个 $-OR''$ 取代的芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、 $-NH_2$ 、 $-NHR''$ 、 $-NR''_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-NHC(O)R''$ 、 $-NR''C(O)R''$ 、 $-NHC(O)CH(OH)R''$ 、 $-NR''C(O)CH(OH)R''$ 、 $-NHC(O)OR''$ 、 $-NR''C(O)OR''$ 、 $-NHSO_2R''$ 、 $-NR''SO_2R''$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR''$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-OC(O)R''$ 、 $-OC(O)OH$ 、 $-OC(O)OR''$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NHR''$ 、 $-OC(O)NR''_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR''$ 、 $-S(O)_2H$ 、 $-S(O)_2R''$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2OR''$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR''$ 或 $-S(O)_2NR''_2$ 。

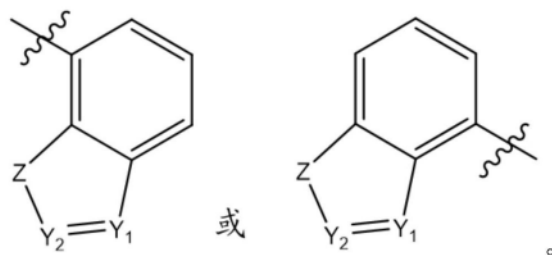
57. 根据权利要求56所述的化合物, 其中 R^2 各自独立地是氢、卤素、烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHR''$ 、 $-NHC(O)R''$ 、 $-NHSO_2R''$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR''$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR''$ 或 $-S(O)_2NR''_2$ 。

58. 根据权利要求56所述的化合物, 其中 R^2 各自独立地是氢、卤素、芳基、被至少一个 $-OR''$ 取代的芳基、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-NHC(O)R''$ 、 $-NO_2$ 或 $-OR''$ 。

59. 根据权利要求1-55中任一项所述的化合物, 其中 R^2 各自独立地为氢、卤素、烷基、杂芳基、 $-NH_2$ 、 $-NHR''$ 、 $-NHC(O)R''$ 、 $-NHSO_2R''$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR''$ 、 $-C(O)NR''_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR''$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR''$ 、或 $-S(O)_2NR''_2$ 。

60. 根据任一项前述权利要求所述的化合物, 其中 R^2 各自是氢。

61. 根据权利要求1-18中任一项所述的化合物, 其中当 $n=2$ 且 $C=X_1$ 被 CH 取代时, R^x 是



62. 根据任一项前述权利要求所述的化合物, 其中 R 各自独立地是氢、卤素、烷基、卤代烷基、稠合芳基-环烷基、稠合芳基-杂环烷基、杂芳基、被至少一个芳基基团取代的杂芳基、 $-NH_2$ 、 $-NHR''$ 、 $-NHC(O)R''$ 、 $-NHSO_2R''$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR''$ 、 $-C(O)NR''_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR''$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR''$ 或 $-S(O)_2NR''_2$; 或当 Y_1 和 Y_2 是 CR 时, 每个 R 与它所连接的碳原子一起形成5元环或6元环。

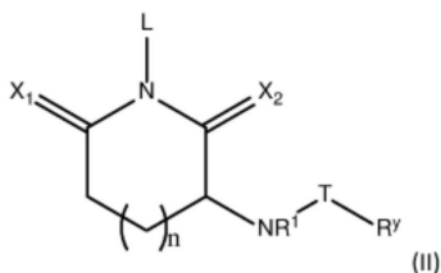
63. 根据任一项前述权利要求所述的化合物, 其中 R 各自独立地是氢、卤素、烷基、卤代烷基、稠合芳基-环烷基、稠合芳基-杂环烷基、杂芳基、被至少一个芳基基团取代的杂芳基、 $-NH_2$ 或 $-CN$; 或当 Y_1 和 Y_2 是 CR 时, 每个 R 与它所连接的碳原子一起形成5元环或6元环。

64. 根据任一项前述权利要求所述的化合物, 其中 R 各自是氢。

65. 根据任一项前述权利要求所述的化合物, 其中 R^1 是氢或烷基; 任选地, R^1 是氢或甲基; 进一步任选地, 其中 R^1 是氢。

66. 根据任一项前述权利要求所述的化合物, 其中 R^4 是氢或烷基; 任选地, R^4 是氢或甲基; 进一步任选地, 其中 R^4 是氢。

67. 式(II)的化合物:



其中：

X_1 和 X_2 各自独立地是O或S；

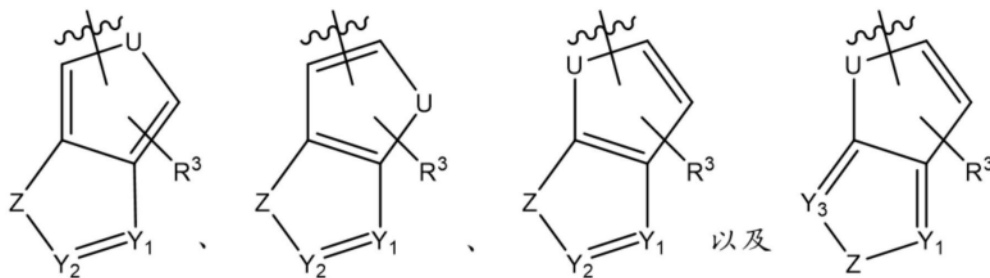
T是C=O或SO₂；

R^1 是氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基；

n是0、1或2；

L是氢、烷基、烯基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-C(O)H、-C(O)R''、-C(O)OH、-C(O)OR''、-C(O)NH₂、-C(O)NHR''、-C(O)NR''₂、-OH、-OR''、-NH₂、-NHR''、-NR''₂、-S(O)₂H或-S(O)₂R''；

R^y 选自



其中 表示至T的连接，

Z是O、S或NR³；

U是O、S、NR³或CR₂；

Y_1 、 Y_2 和 Y_3 各自独立地是N或CR；

R各自独立地是氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-NH₂、-NHR''、-NR''₂、-NHC(O)R''、-NR''C(O)R''、NHC(O)CH(OH)R''、-NR''C(O)CH(OH)R''、-NHC(O)OR''、-NR''C(O)OR''、-NHSO₂R''、-NR''SO₂R''、-NO₂、-CN、-C(O)H、C(O)R''、-C(O)OH、-C(O)OR''、-C(O)NH₂、-C(O)NHR''、-C(O)NR''₂、-OH、-OR''、-OC(O)H、-OC(O)R''、-OC(O)OH、-OC(O)OR''、-OC(O)NH₂、-OC(O)NHR''、-OC(O)NR''₂、-SH、-SR''、-S(O)₂H、-S(O)₂R''、-S(O)₂OH、-S(O)₂OR''、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHR''或-S(O)₂NR''₂；

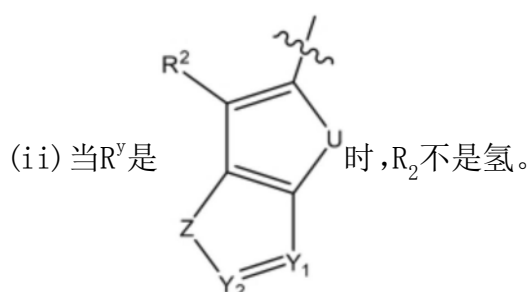
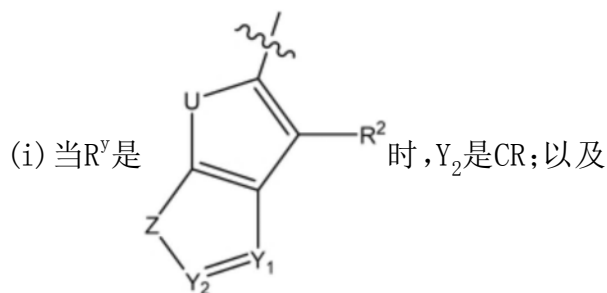
R^2 各自独立地是氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-NH₂、-NHR''、-NR''₂、-NHC(O)R''、-NR''C(O)R''、NHC(O)CH(OH)R''、-NR''C(O)CH(OH)R''、-NHC(O)OR''、-NR''C(O)OR''、-NHSO₂R''、-NR''SO₂R''、-NO₂、-CN、-C(O)H、C(O)R''、-C(O)OH、-C(O)OR''、-C(O)NH₂、-C(O)NHR''、-C(O)NR''₂、-OH、-OR''、-OC(O)H、-OC(O)R''、-OC(O)OH、-OC(O)OR''、-OC(O)NH₂、-OC(O)NHR''、-OC(O)NR''₂、-SH、-SR''、-S(O)₂H、-S(O)₂R''、-S(O)₂OH、-S(O)₂OR''、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHR''或-S(O)₂NR''₂；

R^3 各自独立地是氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤

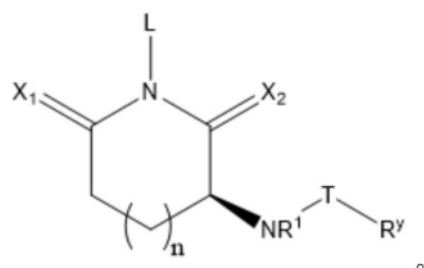
代烯基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}''$ 、 $-\text{NR}''_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{OH})\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{OH})\text{R}''$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}''$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}''_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}''_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}''$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}''_2$;

R'' 各自独立地是烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基;

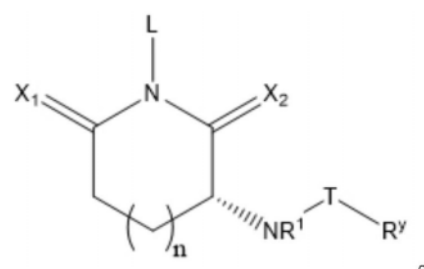
其中,



68. 根据权利要求67所述的化合物, 具有以下结构:



69. 根据权利要求67所述的化合物, 具有以下结构:



70. 根据权利要求67-69中任一项所述的化合物, 其中 T 是 $\text{C}=\text{O}$ 。

71. 根据权利要求67-69中任一项所述的化合物, 其中 T 是 SO_2 。

72. 根据权利要求67-71中任一项所述的化合物, 其中 Z 是 NR^3 。

73. 根据权利要求67-71中任一项所述的化合物, 其中 Z 是 O 。

74. 根据权利要求67-71中任一项所述的化合物, 其中 Z 是 S 。

75. 根据权利要求67-74中任一项所述的化合物, 其中 Y_1 是N, 并且 Y_2 是CR。

76. 根据权利要求67-74中任一项所述的化合物, 其中 Y_2 是N, 并且 Y_1 是CR。

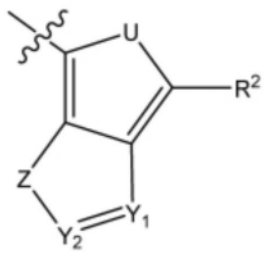
77. 根据权利要求48-55中任一项所述的化合物, 其中 Y_1 和 Y_2 都是N。

78. 根据权利要求48-55中任一项所述的化合物, 其中 Y_1 和 Y_2 都是CR。

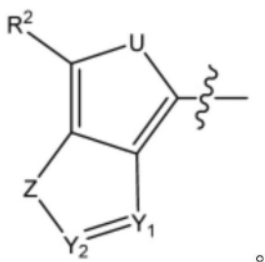
77. 根据权利要求67-76中任一项所述的化合物, 其中L是氢、烷基、烯基、芳基、杂芳基、苄基、-OH、-OR”、-NH₂、-NHR”、-NR”₂、-S(O)₂H或-S(O)₂R”；任选地, 其中L是氢、烷基、烯基、芳基、杂芳基或苄基。

78. 根据权利要求77所述的化合物, 其中L是氢。

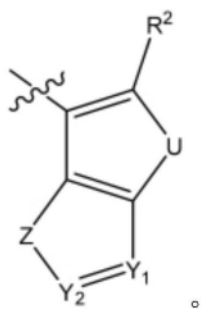
79. 根据权利要求67-78中任一项所述的化合物, 其中 R^y 是



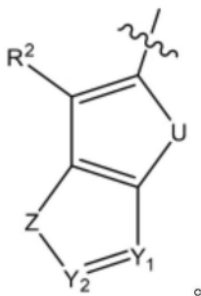
80. 根据权利要求67-78中任一项所述的化合物, 其中 R^y 是



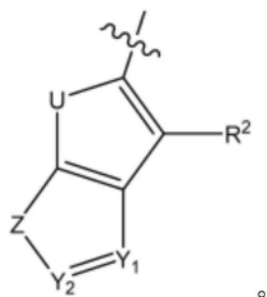
81. 根据权利要求76-78中任一项所述的化合物, 其中 R^y 是



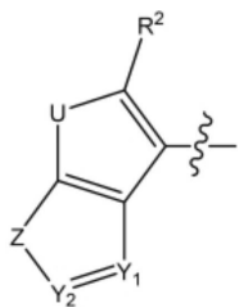
82. 根据权利要求67-78中任一项所述的化合物, 其中 R^y 是



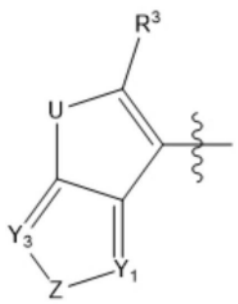
83. 根据权利要求67-78中任一项所述的化合物, 其中 R^y 是



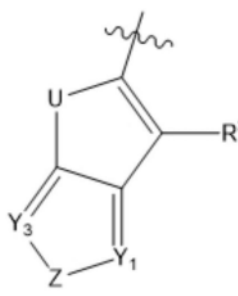
84. 根据权利要求67-78中任一项所述的化合物, 其中 R^y 是



85. 根据权利要求67-78中任一项所述的化合物, 其中 R^y 是



86. 根据权利要求67-78中任一项所述的化合物, 其中 R^y 是



87. 根据权利要求67-86中任一项所述的化合物, 其中 R^2 各自独立地是氢、卤素、烷基、杂芳基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}''$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}''$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}''_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}''$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}''_2$ 。

88. 根据权利要求67-87中任一项所述的化合物, 其中 R^2 各自是氢。

89. 根据权利要求67-88中任一项所述的化合物, 其中 R 各自独立地是氢、卤素、烷基、杂芳基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}''$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}''$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}''_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}''$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}''_2$ 。

90. 根据权利要求67-89中任一项所述的化合物, 其中 R 各自是氢。

91. 根据权利要求67-90中任一项所述的化合物, 其中 R^3 各自独立地是氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基或 $\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 。

92. 根据权利要求67-91中任一项所述的化合物,其中 R^3 各自是氢。

93. 根据权利要求67-92中任一项所述的化合物,其中 R^1 是氢。

94. 根据任一项前述权利要求所述的化合物,其中 X_1 和 X_2 是O。

95. 根据权利要求1-93中任一项所述的化合物,其中 X_1 是O并且 X_2 是S。

96. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物,其中 X_1 是S并且 X_2 是O。

97. 根据权利要求1-93中任一项所述的化合物,其中 X_1 和 X_2 是S。

98. 根据任一项前述权利要求所述的化合物,其中n为0。

99. 根据权利要求1-97中任一项所述的化合物,其中n是1或2。

100. 根据权利要求99所述的化合物,其中n是1。

101. 根据权利要求99所述的化合物,其中n是2。

102. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其用作cereblon结合剂。

103. 一种药物组合物,其包含权利要求1-101中任一项所述的化合物。

104. 一种具有以下结构的双功能化合物:

CLM—L—PTM,

或其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物或前药,其中:

CLM是cereblon E3泛素连接酶结合部分;

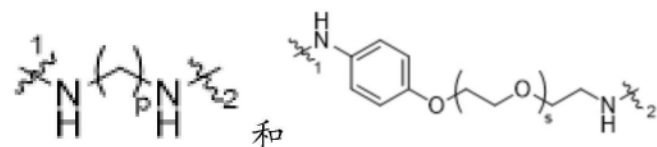
PTM是蛋白质靶向部分;以及

L选自共价偶联所述CLM和所述PTM的键和化学连接部分;以及

其中所述CLM是权利要求1-101中任一项所述的化合物,其中 R 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个含有通过其能够共价连接到L或所述PTM的基团或被修饰以含有通过其能够共价连接到L或所述PTM的

基团。

105. 根据权利要求104所述的双功能化合物,其中L选自:



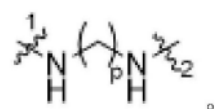
其中

~~~~~1 表示至所述PTM的连接,并且 ~~~~~2 表示至所述CLM的连接,

p是3至12的整数,以及

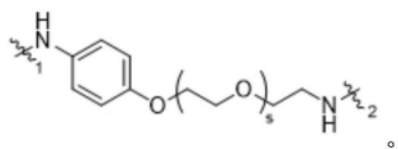
s是1至6的整数。

106. 根据权利要求105所述的双功能化合物,其中L是



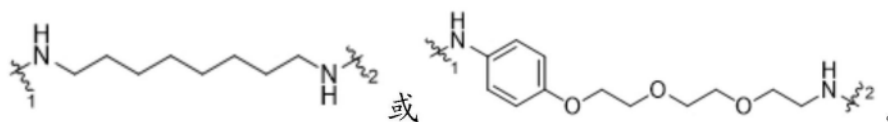
107. 根据权利要求105-106中任一项所述的双功能化合物,其中p是4至11、5至10、6至9、或7至8的整数。

108. 根据权利要求105所述的双功能化合物,其中L是



109. 根据权利要求105-108中任一项所述的双功能化合物, 其中s是2至5、或3至4的整数。

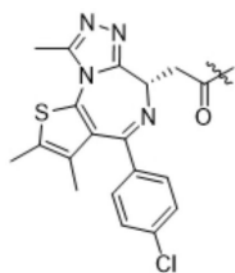
110. 根据权利要求105所述的双功能化合物, 其中L是



111. 根据权利要求104所述的双功能化合物, 其中L是键。

112. 根据权利要求104-111中任一项所述的双功能化合物, 其中所述PTM靶向BRD4。

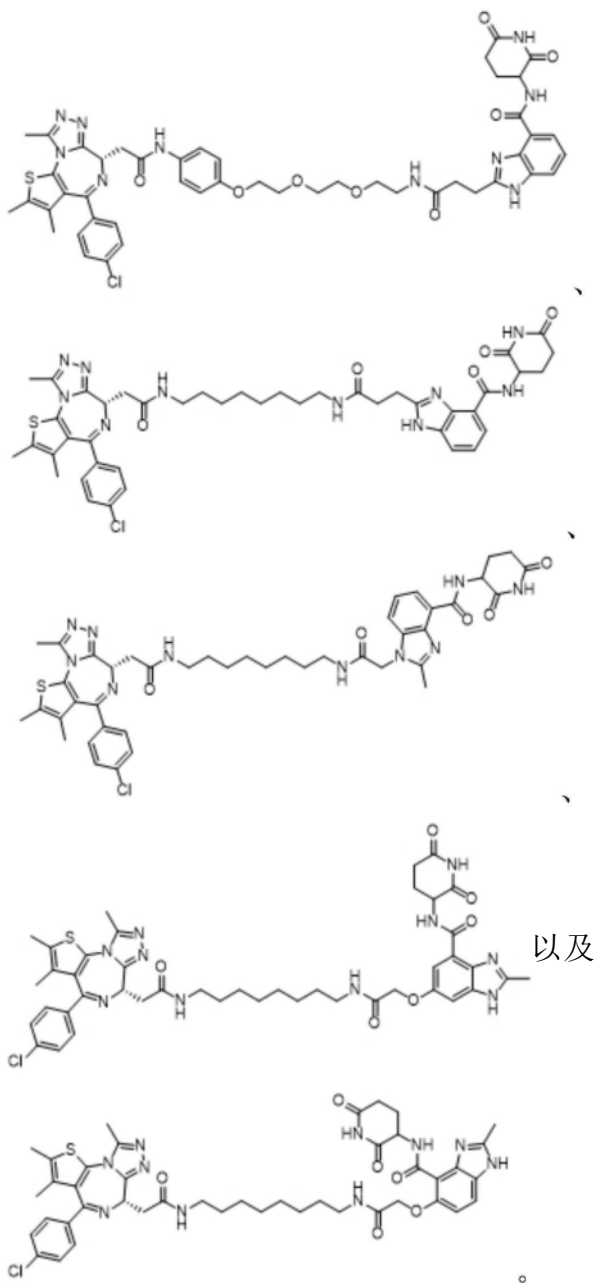
113. 根据权利要求104-112中任一项所述的双功能化合物, 其中所述PTM是



其中  表示至L的连接。

114. 根据权利要求104-113中任一项所述的双功能化合物, 其中R、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>中的至少一个被修饰以包括羧酸基团或酯基团。

115. 根据权利要求104-114中任一项所述的双功能化合物, 其中所述化合物选自



## 与cereblon结合的哌啶-2,6-二酮及其使用方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及与蛋白质cereblon结合并调节CUL4-DDB1-RBX1-CRBN泛素连接酶复合物(CRL4<sup>CRBN</sup>)的底物特异性的新型化合物。cereblon是CRL4<sup>CRBN</sup>的底物识别组件。cereblon的化学调节可诱导新型底物蛋白的结合,然后是它们的泛素化和降解。本发明还提供了双功能化合物,其包含与cereblon E3泛素连接酶结合的配体和结合靶蛋白的部分,使得靶蛋白放置为靠近泛素连接酶以诱导该蛋白的降解。

### 背景技术

[0002] Cereblon (CRBN) 是一种与DDB1 (DNA损伤结合蛋白1)、CUL4 (Cullin-4) 和RBX1 (RING-Box蛋白1) 相关的蛋白质。这些蛋白质共同形成泛素连接酶复合物,其属于Cullin RING连接酶(CRL) 蛋白家族,被称为CRL4<sup>CRBN</sup>。Cereblon在被证实是沙利度胺(thalidomide) 的直接蛋白质靶标后引起了科学界的特别兴趣,它介导了cereblon的生物活性。沙利度胺是一种在20世纪90年代后期被批准用于治疗多发性骨髓瘤的药物,它与cereblon结合并调节CRL4<sup>CRBN</sup>泛素连接酶复合物的底物特异性。这种机制是沙利度胺对免疫细胞和癌细胞的多效性作用的基础(参见Lu G et al.:The Myeloma Drug Lenalidomide Promotes the Cereblon-Dependent Destruction of Ikaros Proteins.Science.2014 Jan 17;343(6168):305-9)。

[0003] 沙利度胺在癌症治疗中的成功促使人们努力开发具有更高效力和更少有害副作用的类似物。因此,产生了多种候选药物:来那度胺(lenalidomide)、泊马度胺(pomalidomide)、CC-220、CC-122、CC-885和TD-106。这些化合物统称为Cereblon调节剂(CMA)。对于这些化合物的讨论,参见-例如-US 5635517 (B2)、W02008039489 (A2)、W02017197055 (A1)、W02018237026 (A1)、W02017197051 (A1)、US 8518972 (B2)、EP 2057143 (B1)、W02019014100 (A1)、W02004103274 (A2) 以及Kim SA et al.:A novel cereblon modulator for targeted protein degradation.Eur J Med Chem.2019Mar 15;166:65-74。

[0004] CMA在多种血液系统恶性肿瘤例如多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、淋巴瘤和白血病中的临床适用性已得到证实(参见Le Roy A et al.:Immunomodulatory Drugs Exert Anti-Leukemia Effects in Acute Myeloid Leukemia by Direct and Immunostimulatory Activities.Front Immunol.2018;9:977)。

[0005] cereblon调节剂的抗肿瘤活性由以下介导:

[0006] 1) 对癌细胞增殖的抑制和细胞凋亡的诱导,

[0007] 2) 对肿瘤基质的营养支持的破坏,

[0008] 3) 对免疫细胞的刺激,导致T细胞的增殖、细胞因子的产生和NK(自然杀伤)细胞的活化(参见Le Roy A et al.:Immunomodulatory Drugs Exert Anti-Leukemia Effects in Acute Myeloid Leukemia by Direct and Immunostimulatory Activities.Front Immunol.2018;9:977)。

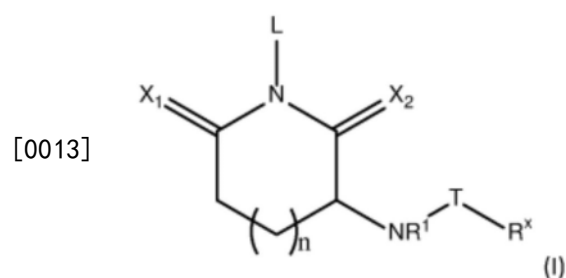
[0009] 已经证明了化学修饰的基于沙利度胺的衍生物可以显著改变CRL4<sup>CRBN</sup>泛素连接酶的底物特异性。因此,需要推进cereblon调节剂的开发,以在CMA结合的CRL4<sup>CRBN</sup>泛素连接酶复合物中实现所需的底物特异性(参见Sievers QL et al.:Defining the human C<sub>2</sub>H<sub>2</sub> zinc finger degrome targeted by thalidomide analogues through CRBN.Science.2018 Nov 2;362(6414))以达到所需的安全性。因此,不断需要提供具有药学相关特性的新型cereblon-结合化合物。

[0010] 或者,化学修饰的基于沙利度胺的衍生物可以与靶蛋白结合配体连接以形成双功能化合物。此类化合物在添加到细胞或施用于动物或人类后,能够通过它们向cereblon的募集和随后的泛素化来诱导蛋白酶体介导的选定蛋白质的降解。这个概念首先由Sakamoto KM et al.:Chimeric molecules that target proteins to the Skp1-Cullin-F box complex for ubiquitination and degradation.Proc Natl Acad Sci U S A.2001Jul 17;98(15):8554-9描述,并在最近由Burslem GM和Crews CM:Proteolysis-Targeting Chimeras as Therapeutics and Tools for Biological Discovery.Cell.2020Apr 2;181(1):102-114进行综述。

[0011] 用于设计cereblon-募集双功能化合物的沙利度胺衍生物,如泊马度胺和来那度胺,可诱导降解多种新型底物如IKZF1、IKZF3、SALL4和/或CK1 $\alpha$ 的降解。因此,使用由这些已知CMA构建的双功能化合物进行的处理不仅会导致选定靶蛋白的降解,还会导致由CRBN配体本身诱导的其他蛋白的降解,这可能会导致各种副作用。来那度胺活性引起的副作用包括中性粒细胞减少症、血小板减少症和出血性疾病(参见:Sun X et al.PROTACs:great opportunities for academia and industry.Signal Transduct Target Ther.2019Dec 24;4:64和Stahl M,Zeidan AM:Lenalidomide Use in Myelodysplastic Syndromes: Insights Into the Biologic Mechanisms and Clinical ApplicationsCancer.2017May 15;123(10):1703-1713)。

## 发明内容

[0012] 根据本发明的第一方面,提供了式(I)的化合物:



[0014] 其中:

[0015] X<sub>1</sub>和X<sub>2</sub>各自独立地是O或S;

[0016] T是C=O或SO<sub>2</sub>;

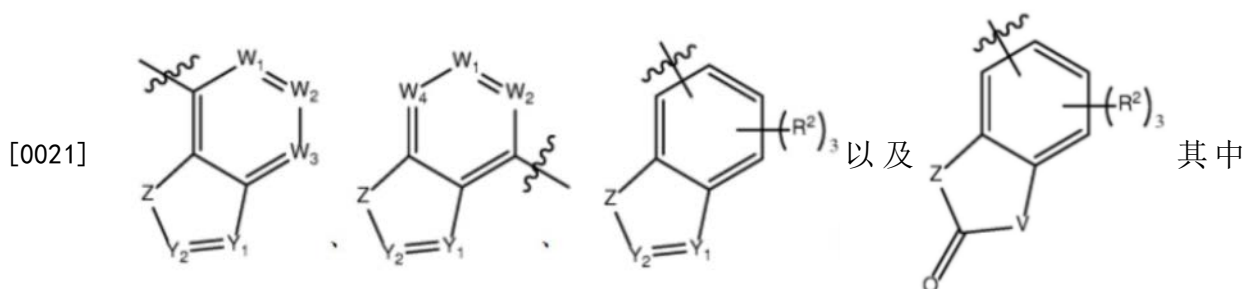
[0017] R<sup>1</sup>是氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基;

[0018] n是0、1或2;

[0019] L是氢、烯基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-C(O)H、-C(O)R'、-C(O)OH、-C(O)OR'、-CH<sub>2</sub>C(O)OR'、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR'、-C(O)NR'<sub>2</sub>、-OH、-OR'、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-NR'

"<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>H或-S(O)<sub>2</sub>R"

[0020] R<sup>x</sup>选自



 表示至T的连接，

[0022] Z是O、S或NR<sup>4</sup>；

[0023] V是CR<sub>2</sub>、NR<sup>4</sup>或S；

[0024] W<sub>1</sub>、W<sub>2</sub>、W<sub>3</sub>和W<sub>4</sub>各自独立地是N或CR<sup>2</sup>，

[0025] Y<sub>1</sub>和Y<sub>2</sub>各自独立地是N或CR，

[0026] R各自独立地是氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、稠合芳基-环烷基、稠合芳基-杂环烷基、杂芳基、被至少一个芳基基团取代的杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-NH<sub>2</sub>、-NHR"、-NR"<sub>2</sub>、-NHC(O)R"、-NR"C(O)R"、-NHC(O)CH(OH)R"、-NR"C(O)CH(OH)R"、-NHC(O)OR"、-NR"C(O)OR"、-NHSO<sub>2</sub>R"、-NR"SO<sub>2</sub>R"、-NO<sub>2</sub>、-CN、-C(O)H、C(O)R"、-C(O)OH、-C(O)OR"、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR"、-C(O)NR"<sub>2</sub>、-OH、-OR"、-OC(O)H、-OC(O)R"、-OC(O)OH、-OC(O)OR"、-OC(O)NH<sub>2</sub>、-OC(O)NHR"、-OC(O)NR"<sub>2</sub>、-SH、-SR"、-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>R"、-S(O)<sub>2</sub>OH、-S(O)<sub>2</sub>OR"、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NHR"或-S(O)<sub>2</sub>NR"<sub>2</sub>；或当Y<sub>1</sub>和Y<sub>2</sub>是CR时，每个R与它所连接的碳原子一起形成5元环或6元环；

[0027] R<sup>2</sup>各自独立地是氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、被至少一个-OR"取代的芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-NH<sub>2</sub>、-NHR"、-NR"<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHC(O)R"、-NR"C(O)R"、-NHC(O)CH(OH)R"、-NR"C(O)CH(OH)R"、-NHC(O)OR"、-NR"C(O)OR"、-NHSO<sub>2</sub>R"、-NR"SO<sub>2</sub>R"、-NO<sub>2</sub>、-CN、-C(O)H、C(O)R"、-C(O)OR"、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR"、-C(O)NR"<sub>2</sub>、-OH、-OR"、-OC(O)H、-OC(O)R"、-OC(O)OH、-OC(O)OR"、-OC(O)NH<sub>2</sub>、-OC(O)NHR"、-OC(O)NR"<sub>2</sub>、-SH、-SR"、-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>R"、-S(O)<sub>2</sub>OH、-S(O)<sub>2</sub>OR"、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NHR"或-S(O)<sub>2</sub>NR"<sub>2</sub>；

[0028] R<sup>4</sup>是氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-C(O)H、C(O)R"、-C(O)OH、-C(O)OR"、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR"、-C(O)NR"<sub>2</sub>、-OH、-OR"、-NH<sub>2</sub>、-NHR"、-NR"<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>H或-S(O)<sub>2</sub>R"；以及

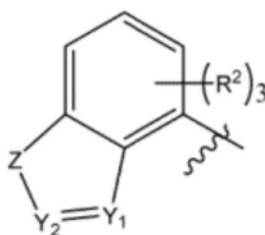
[0029] R"各自独立地是烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基；

[0030] 其中，当n=2，R<sup>2</sup>各自是氢，并且W<sub>1</sub>、W<sub>2</sub>、W<sub>3</sub>和W<sub>4</sub>各自是CR<sub>2</sub>时，C=X<sub>1</sub>可以被CH代替；

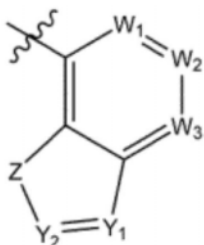
[0031] 并且其中：

[0032] (i) 当R<sup>x</sup>是

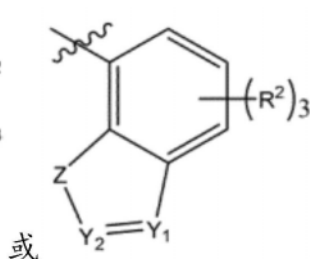
[0033]

并且Z是NH时,L是氢、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 或 $-\text{OR}''$ ;

[0034]

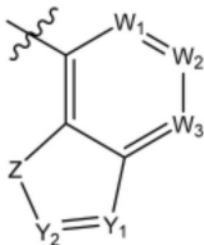
(ii) 当 $\text{R}^x$ 是

[0035]

Z是 $\text{NR}^4$ ,  $\text{Y}_1$ 是CR,  $\text{Y}_2$ 是N时,  $\text{R}^4$ 不是烷基且 $\text{R}^2$ 和

R中的至少一个不是H;

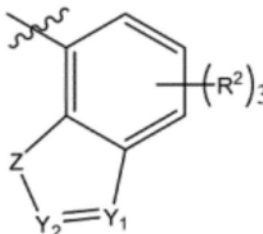
[0036]

(iii) 当 $\text{R}^x$ 是

[0037]

Z是 $\text{NR}^4$ , 并且 $\text{Y}_1$ 、 $\text{Y}_2$ 是CR时,  $\text{W}_1$ 、 $\text{W}_2$ 、 $\text{W}_3$ 中的至少一个是N;

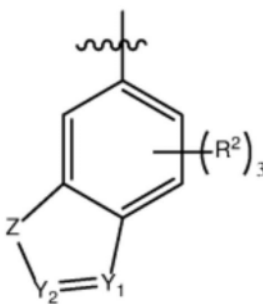
[0038]

(iv) 当Z是 $\text{NR}^4$ , 并且 $\text{Y}_1$ 和 $\text{Y}_2$ 是CR时,  $\text{R}^x$ 不是

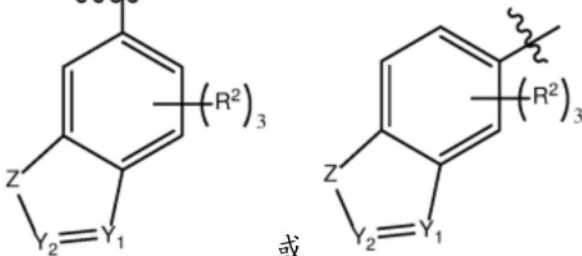
[0039]

;

[0040]

(v) 当 $\text{R}^x$ 是

[0041]

Z是 $\text{NR}^4$ , 并且 $\text{Y}_1$ 或 $\text{Y}_2$ 是N时,  $\text{R}^4$ 不是烷

或

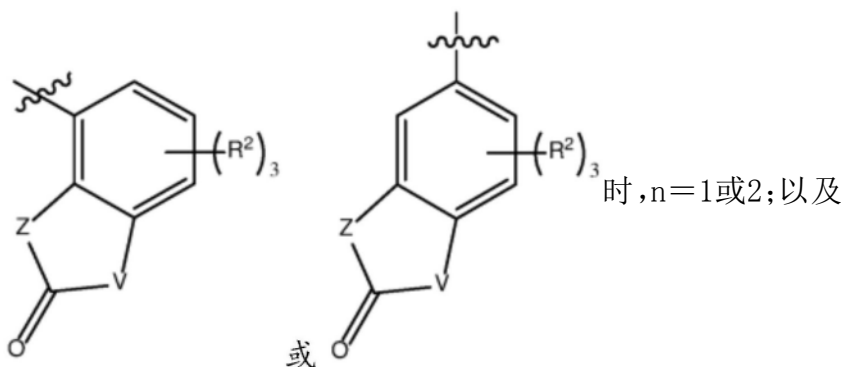
,

基;

[0042]

(vi) 当 $\text{R}^x$ 是

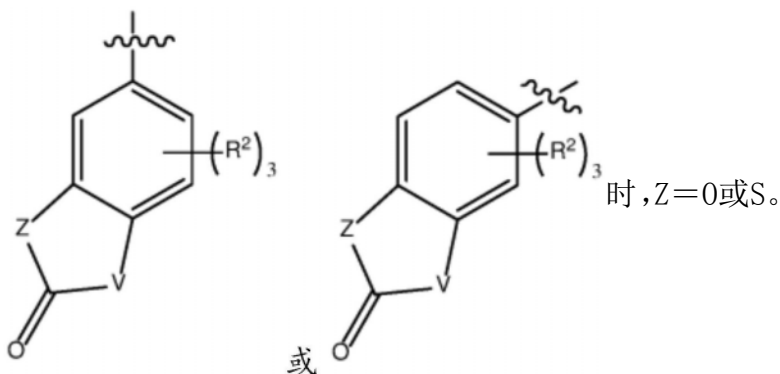
[0043]



[0044]

(vii) 当 $R^x$ 是

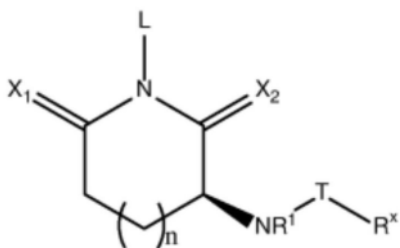
[0045]



[0046]

在一些实施方案中, 式 (I) 的化合物具有以下结构:

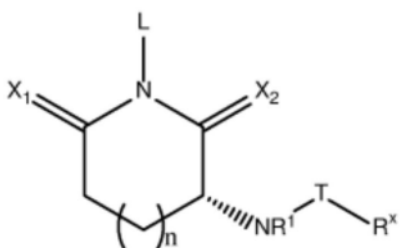
[0047]



[0048]

在其他实施方案中, 式 (I) 的化合物具有以下结构:

[0049]



[0050]

在式 (I) 的化合物的一些实施方案中,  $T$  是  $C=O$ 。在其他实施方案中,  $T$  是  $SO_2$ 。

[0051]

在式 (I) 的化合物的一些实施方案中,  $Z$  是  $NR^4$ 。在式 (I) 的化合物的一些实施方案中,  $Z$  是  $NH$ 。在其他实施方案中,  $Z$  是  $O$ 。在其他实施方案中,  $Z$  是  $S$ 。

[0052]

在式 (I) 的化合物的一些实施方案中,  $V$  是  $CR_2$ 。在其他实施方案中,  $V$  是  $NR^4$ 。在其他实施方案中,  $V$  是  $S$ 。

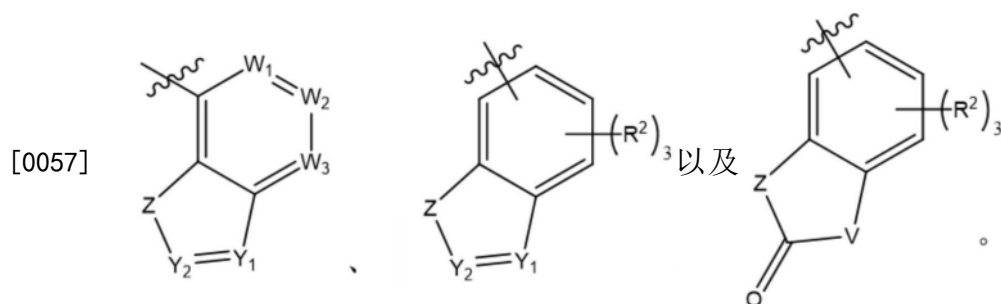
[0053]

在式 (I) 的化合物的一些实施方案中,  $Y_1$  是  $N$ , 并且  $Y_2$  是  $CR$ 。在其他实施方案中,  $Y_2$  是  $N$ , 并且  $Y_1$  是  $CR$ 。

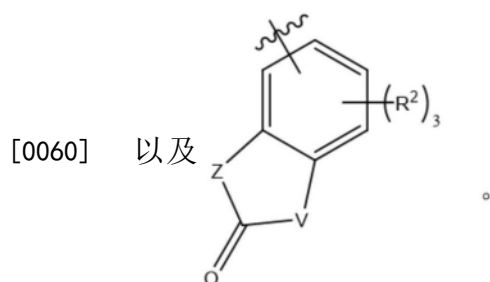
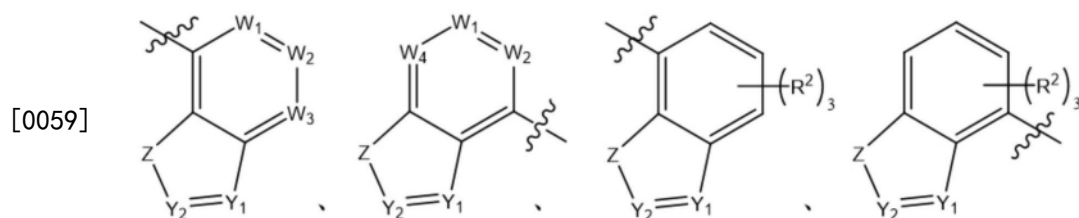
[0054] 在式(I)的化合物的一些实施方案中, $Y_1$ 和 $Y_2$ 都是N。在其他实施方案中, $Y_1$ 和 $Y_2$ 都是CR。

[0055] 在式(I)的化合物的一些实施方案中,L是氢、烯基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-OH、-OR”、-CH<sub>2</sub>C(O)OR”、-NH<sub>2</sub>、-NHR”、-NR”<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>H或-S(O)<sub>2</sub>R”。在式(I)的化合物的其他实施方案中,L是氢、烯基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-C(O)R”、-C(O)OR”、-CH<sub>2</sub>C(O)OR”、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR”或-C(O)NR”<sub>2</sub>。在式(I)的化合物的一些实施方案中,L是氢、烯基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-OH、-OR”、-CH<sub>2</sub>C(O)OR”、-NH<sub>2</sub>、-NHR”、-NR”<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>H或-S(O)<sub>2</sub>R”。在式(I)的化合物的一些实施方案中,L是氢、烯基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基或卤代烯基。在式(I)的化合物的其他实施方案中,L是-OH、-OR”、-CH<sub>2</sub>C(O)OR”、-NH<sub>2</sub>、-NHR”、-NR”<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>H或-S(O)<sub>2</sub>R”。在式(I)的化合物的一些实施方案中,L是氢、烯基、芳基、杂芳基或苄基。在式(I)的化合物的一些实施方案中,L是氢、烯基或芳基。在式(I)的化合物的一些实施方案中,L是氢或烯基。在式(I)的化合物的一些实施方案中,L是氢、-CH<sub>2</sub>C(O)OR”或-OR”。

[0056] 在式(I)的化合物的一些实施方案中, $R^x$ 选自

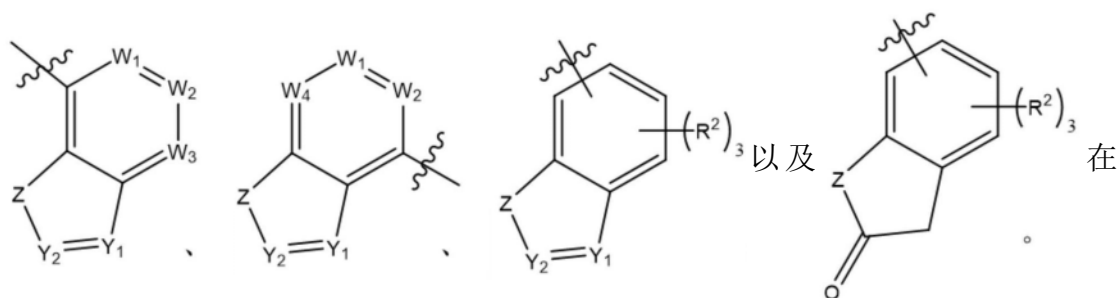


[0058] 在式(I)的化合物的一些实施方案中, $R^x$ 选自



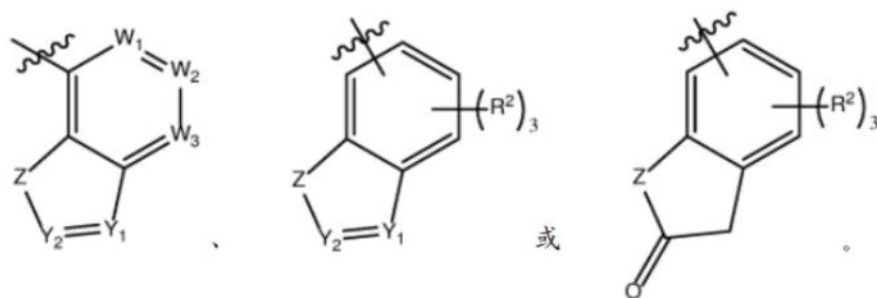
[0061] 在式(I)的化合物的一些实施方案中, $R^x$ 选自

[0062]



式(I)的化合物的一些实施方案中, R<sup>x</sup>是

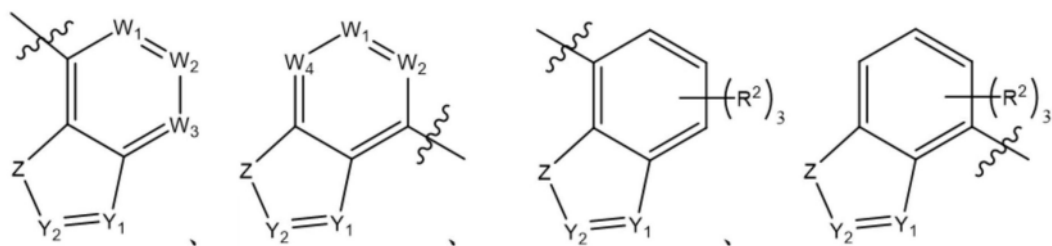
[0063]



[0064]

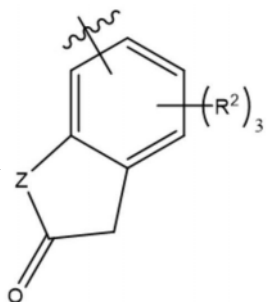
在式(I)的化合物的一些实施方案中, R<sup>x</sup>选自

[0065]

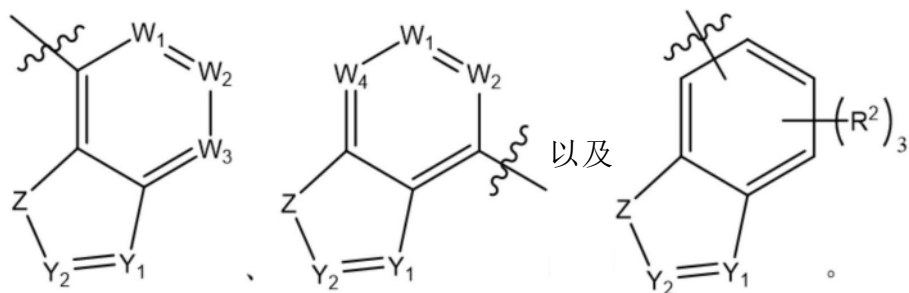


[0066]

以及 在式(I)的化合物的一些实施方案中, R<sup>x</sup>选自

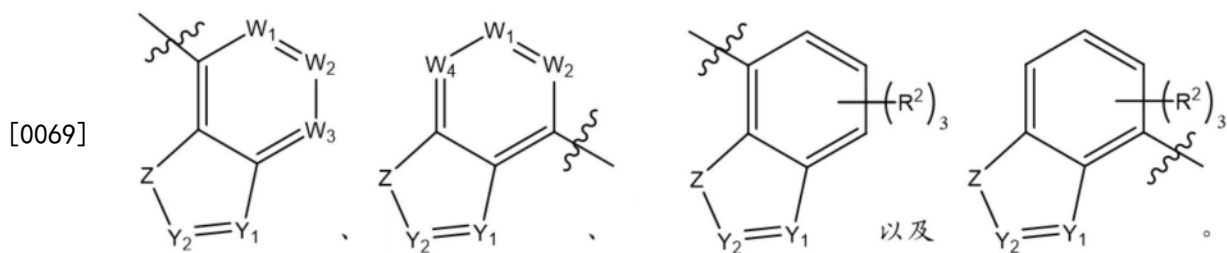


[0067]

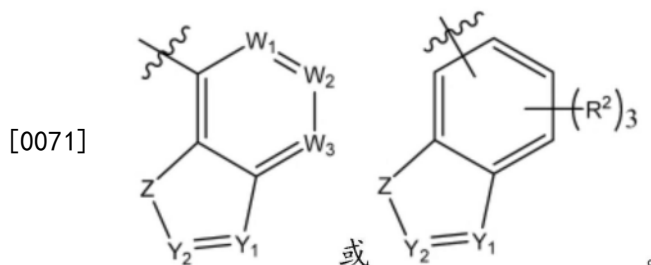


[0068]

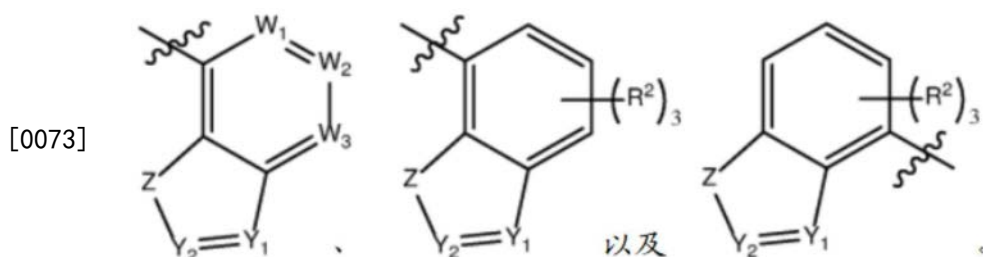
在式(I)的化合物的一些实施方案中, R<sup>x</sup>选自



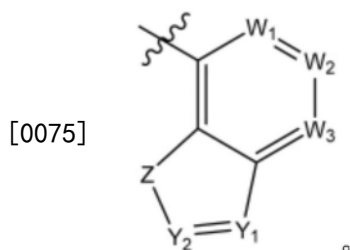
[0070] 在式(I)的化合物的一些实施方案中, $R^x$ 是



[0072] 在式(I)的化合物的一些实施方案中, $R^x$ 选自



[0074] 在式(I)的化合物的一些实施方案中, $R^x$ 是



[0076] 在一些这样的实施方案中, $W_1$ 、 $W_2$ 和 $W_3$ 中的一个为N,并且 $W_1$ 、 $W_2$ 和 $W_3$ 中剩余的两个各自是 $CR^2$ 。在一些实施方案中, $W_1$ 是N,并且 $W_2$ 和 $W_3$ 各自是 $CR^2$ 。在其他实施方案中, $W_2$ 是N,并且 $W_1$ 和 $W_3$ 各自是 $CR^2$ 。在其他实施方案中, $W_3$ 是N,并且 $W_1$ 和 $W_2$ 各自是 $CR^2$ 。

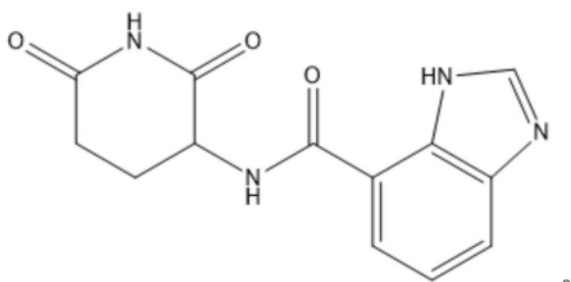
[0077] 在其他这样的实施方案中, $W_1$ 、 $W_2$ 和 $W_3$ 中的两个是N,且 $W_1$ 、 $W_2$ 和 $W_3$ 中剩余的一个是 $CR^2$ 。在一些实施方案中, $W_1$ 和 $W_2$ 各自是N,并且 $W_3$ 是 $CR^2$ 。在其他实施方案中, $W_1$ 和 $W_3$ 各自是N,并且 $W_2$ 是 $CR^2$ 。在其他实施方案中, $W_2$ 和 $W_3$ 各自是N,并且 $W_1$ 是 $CR^2$ 。

[0078] 在其他实施方案中, $W_1$ 、 $W_2$ 和 $W_3$ 各自是N。

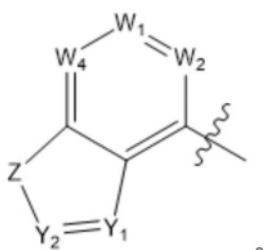
[0079] 在其他实施方案中, $W_1$ 、 $W_2$ 和 $W_3$ 各自是 $CR^2$ 。

[0080] 在一些这样的实施方案中, $R^2$ 各自是氢; $Y_1$ 是N; $Y_2$ 是CH。在一些这样的实施方案中,式(I)化合物具有以下结构:

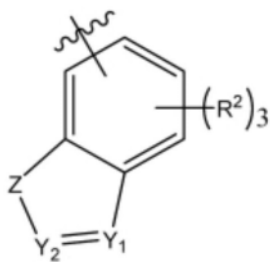
[0081]

[0082] 在其他这样的实施方案中,  $R^2$  各自是氢;  $Y_1$  和  $Y_2$  各自是CH。[0083] 在式 (I) 的化合物的一些实施方案中,  $R^x$  是

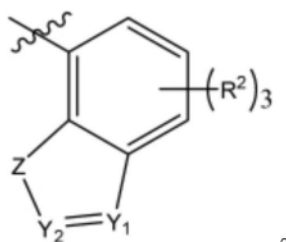
[0084]

[0085] 在一些这样的实施方案中,  $W_1$ 、 $W_2$  和  $W_4$  中的一个为N, 并且  $W_1$ 、 $W_2$  和  $W_3$  中剩余的两个各自是  $CR^2$ 。在一些实施方案中,  $W_1$  是N, 并且  $W_2$  和  $W_4$  各自是  $CR^2$ 。在其他实施方案中,  $W_2$  是N, 并且  $W_1$  和  $W_4$  各自是  $CR^2$ 。在其他实施方案中,  $W_4$  是N, 并且  $W_1$  和  $W_2$  各自是  $CR^2$ 。[0086] 在其他这样的实施方案中,  $W_1$ 、 $W_2$  和  $W_4$  中的两个为N, 并且  $W_1$ 、 $W_2$  和  $W_3$  中剩余的一个是  $CR^2$ 。在一些实施方案中,  $W_1$  和  $W_2$  各自是N, 并且  $W_4$  是  $CR^2$ 。在其他实施方案中,  $W_1$  和  $W_4$  各自是N, 并且  $W_2$  是  $CR^2$ 。在其他实施方案中,  $W_2$  和  $W_4$  各自是N, 并且  $W_1$  是  $CR^2$ 。[0087] 在其他这样的实施方案中,  $W_1$ 、 $W_2$  和  $W_4$  各自是N。[0088] 在其他这样的实施方案中,  $W_1$ 、 $W_2$  和  $W_4$  各自是  $CR^2$ 。[0089] 在式 (I) 的化合物的一些实施方案中,  $R^x$  是

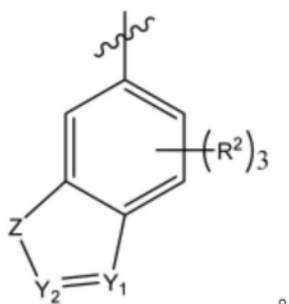
[0090]

[0091] 在一些这样的实施方案中,  $R^x$  是

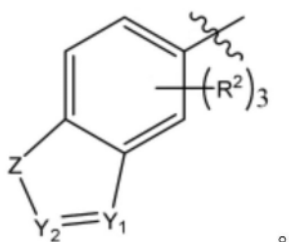
[0092]

[0093] 在其他这样的实施方案中,  $R^x$  是

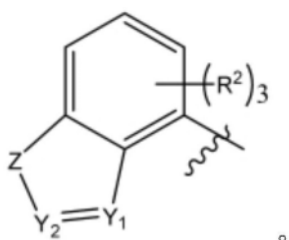
[0094]

[0095] 在其他这样的实施方案中,  $R^x$  是

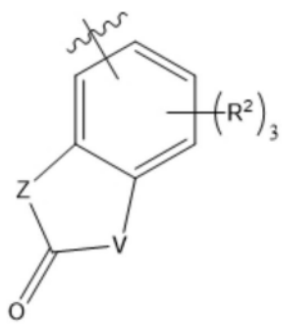
[0096]

[0097] 在其他这样的实施方案中,  $R^x$  是

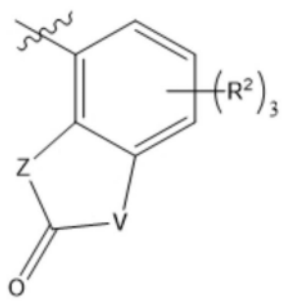
[0098]

[0099] 在式 (I) 的化合物的一些实施方案中,  $R^x$  是

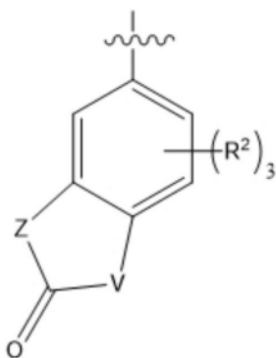
[0100]

[0101] 在一些这样的实施方案中,  $R^x$  是

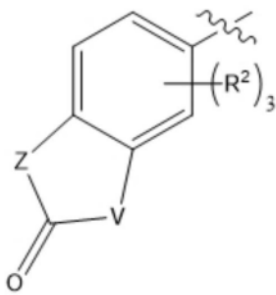
[0102]

[0103] 在其他这样的实施方案中,  $R^x$  是

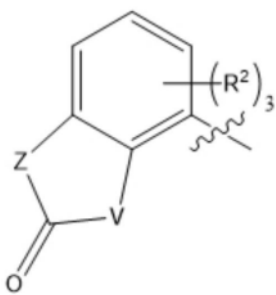
[0104]

[0105] 在其他这样的实施方案中,  $R^x$  是

[0106]

[0107] 在其他这样的实施方案中,  $R^x$  是

[0108]

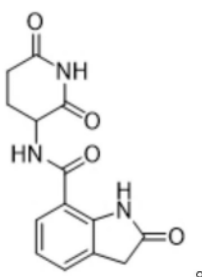


[0109] 在一些实施方案中,  $R^4$  是氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、 $-OH$ 、 $-OR''$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR''$ 、 $-NR''_2$ 、 $-S(O)_2H$  或  $-S(O)_2R''$ 。在其他实施方案中,  $R^4$  是氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R''$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR''$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR''$  或  $-C(O)NR''_2$ 。在一些实施方案中,  $R^4$  是氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基或苄基。在其他实施方案中,  $R^4$  是  $-OH$ 、 $-OR''$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR''$ 、 $-NR''_2$ 、 $-S(O)_2H$  或  $-S(O)_2R''$ 。在一些实施方案中,  $R^4$  是氢、烷基、烯基或芳基。在一些实施方案中,  $R^4$  是氢、烷基或烯基。在一些实施方案中,  $R^4$  是氢或烷基。在一些实施方案中,  $R^4$  是氢。

[0110] 在一些实施方案中,  $V$  是  $CH_2$ 。在一些实施方案中,  $R^2$  各自是氢并且  $Z$  是  $NH$ 。

[0111] 在一些这样的实施方案中, 所述化合物具有以下结构:

[0112]



[0113] 在式(I)的化合物的一些实施方案中, $R^2$ 各自独立地是氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、被至少一个-OR”取代的芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-NH<sub>2</sub>、-NHR”、-NR”<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHC(O)R”、-NR”C(O)R”、NHC(O)CH(OH)R”、-NR”C(O)CH(OH)R”、-NHC(O)OR”、-NR”C(O)OR”、-NHSO<sub>2</sub>R”、-NR”SO<sub>2</sub>R”、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-OR”、-OC(O)H、-OC(O)R”、-OC(O)OH、-OC(O)OR”、-OC(O)NH<sub>2</sub>、-OC(O)NHR”、-OC(O)NR”<sub>2</sub>、-SH、-SR”、-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>R”、-S(O)<sub>2</sub>OH、-S(O)<sub>2</sub>OR”、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NHR”或-S(O)<sub>2</sub>NR”<sub>2</sub>。

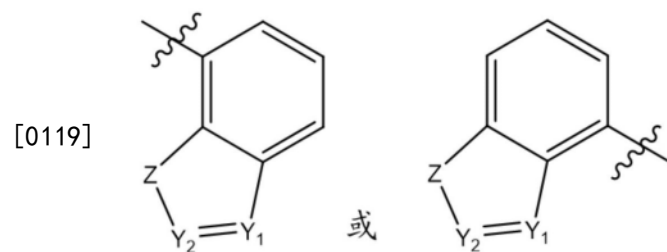
[0114] 在式(I)的化合物的一些实施方案中, $R^2$ 各自独立地是氢、卤素、烷基、-NH<sub>2</sub>、-NHR”、-NHC(O)R”、-NHSO<sub>2</sub>R”、-CN、-OH、-OR”、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NHR”或-S(O)<sub>2</sub>NR”<sub>2</sub>。

[0115] 在式(I)的化合物的一些实施方案中, $R^2$ 各自独立地为氢、卤素、芳基、被至少一个-OR”取代的芳基、-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHC(O)R”、-NO<sub>2</sub>或-OR”。

[0116] 在式(I)的化合物的一些实施方案中, $R^2$ 各自独立地为氢、卤素、烷基、杂芳基、-NH<sub>2</sub>、-NHR”、-NHC(O)R”、-NHSO<sub>2</sub>R”、-CN、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR”、-C(O)NR”<sub>2</sub>、-OH、-OR”、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NHR”或-S(O)<sub>2</sub>NR”<sub>2</sub>。

[0117] 在式(I)的化合物的一些实施方案中, $R^2$ 各自是氢。

[0118] 在式(I)的化合物的一些实施方案中,当n=2且C=X<sub>1</sub>被CH取代时, $R^x$ 是



[0120] 在式(I)的化合物的一些实施方案中,R各自独立地是氢、卤素、烷基、卤代烷基、稠合芳基-环烷基、稠合芳基-杂环烷基、杂芳基、被至少一个芳基基团取代的杂芳基、-NH<sub>2</sub>、-NHR”、-NHC(O)R”、-NHSO<sub>2</sub>R”、-CN、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR”、-C(O)NR”<sub>2</sub>、-OH、-OR”、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NHR”或-S(O)<sub>2</sub>NR”<sub>2</sub>;或当Y<sub>1</sub>和Y<sub>2</sub>是CR时,每个R与它所连接的碳原子一起形成5元环或6元环。

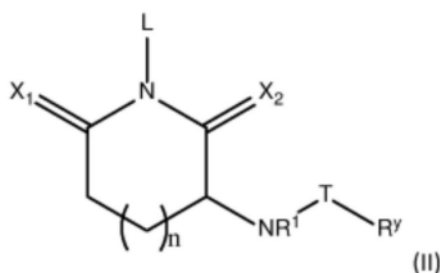
[0121] 在式(I)的化合物的一些实施方案中,R各自独立地是氢、卤素、烷基、卤代烷基、稠合芳基-环烷基、稠合芳基-杂环烷基、杂芳基、被至少一个芳基基团取代的杂芳基、-NH<sub>2</sub>或-CN;或当Y<sub>1</sub>和Y<sub>2</sub>是CR时,每个R与它所连接的碳原子一起形成5元环或6元环。在一些实施方案中,R各自是氢。

[0122] 在式(I)的化合物的一些实施方案中, $R^1$ 是氢或烷基。在一些实施方案中, $R^1$ 是氢或甲基。在一些实施方案中, $R^1$ 是氢。

[0123] 在式(I)的化合物的一些实施方案中, $R^4$ 是氢或烷基。在一些实施方案中, $R^4$ 是氢或甲基;进一步任选地,在一些实施方案中, $R^4$ 是氢。

[0124] 根据本发明的第二方面,提供了式(II)的化合物:

[0125]



[0126] 其中：

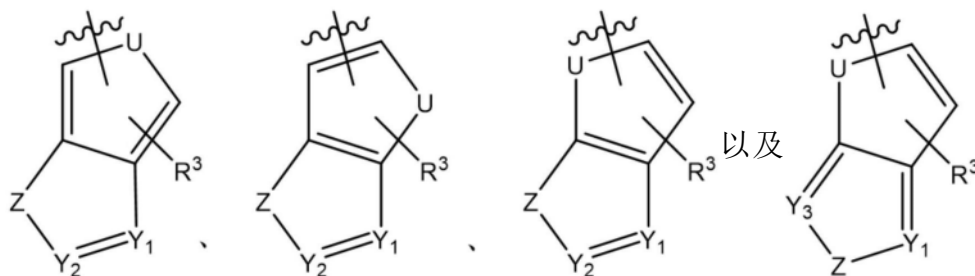
[0127]  $X_1$ 和 $X_2$ 各自独立地是O或S；[0128] T是C=O或SO<sub>2</sub>；[0129]  $R^1$ 是氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基；

[0130] n是0、1或2；

[0131] L是氢、烷基、烯基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-C(O)H、-C(O)R<sup>''</sup>、-C(O)OH、-C(O)OR<sup>''</sup>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR<sup>''</sup>、-C(O)NR<sup>''</sup><sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>''</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>''</sup>、-NR<sup>''</sup><sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>H或-S(O)<sub>2</sub>R<sup>''</sup>；

[0132]  $R^y$ 选自

[0133]



[0134] 其中 表示至T的连接，

[0135] Z是O、S或NR<sup>3</sup>；[0136] U是O、S、NR<sup>3</sup>或CR<sup>2</sup><sub>2</sub>；[0137]  $Y_1$ 、 $Y_2$ 和 $Y_3$ 各自独立地是N或CR；

[0138] R各自独立地是氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>''</sup>、-NR<sup>''</sup><sub>2</sub>、-NHC(O)R<sup>''</sup>、-NR<sup>''</sup>C(O)R<sup>''</sup>、NHC(O)CH(OH)R<sup>''</sup>、-NR<sup>''</sup>C(O)CH(OH)R<sup>''</sup>、-NHC(O)OR<sup>''</sup>、-NR<sup>''</sup>C(O)OR<sup>''</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>''</sup>、-NR<sup>''</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>''</sup>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-C(O)H、C(O)R<sup>''</sup>、-C(O)OH、-C(O)OR<sup>''</sup>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR<sup>''</sup>、-C(O)NR<sup>''</sup><sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>''</sup>、-OC(O)H、-OC(O)R<sup>''</sup>、-OC(O)OH、-OC(O)OR<sup>''</sup>、-OC(O)NH<sub>2</sub>、-OC(O)NHR<sup>''</sup>、-OC(O)NR<sup>''</sup><sub>2</sub>、-SH、-SR<sup>''</sup>、-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>''</sup>、-S(O)<sub>2</sub>OH、-S(O)<sub>2</sub>OR<sup>''</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>''</sup>或-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>''</sup><sub>2</sub>；

[0139]  $R^2$ 各自独立地是氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>''</sup>、-NR<sup>''</sup><sub>2</sub>、-NHC(O)R<sup>''</sup>、-NR<sup>''</sup>C(O)R<sup>''</sup>、NHC(O)CH(OH)R<sup>''</sup>、-NR<sup>''</sup>C(O)CH(OH)R<sup>''</sup>、-NHC(O)OR<sup>''</sup>、-NR<sup>''</sup>C(O)OR<sup>''</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>''</sup>、-NR<sup>''</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>''</sup>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-C(O)H、C(O)R<sup>''</sup>、-C(O)OH、-C(O)OR<sup>''</sup>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR<sup>''</sup>、-C(O)NR<sup>''</sup><sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>''</sup>、-OC(O)H、-OC(O)R<sup>''</sup>、-OC(O)OH、-OC(O)OR<sup>''</sup>、-OC(O)NH<sub>2</sub>、-OC(O)NHR<sup>''</sup>、-OC(O)NR<sup>''</sup><sub>2</sub>、-SH、-SR<sup>''</sup>、-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>''</sup>、-S(O)<sub>2</sub>OH、-S(O)<sub>2</sub>OR<sup>''</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>''</sup>或-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>''</sup><sub>2</sub>；

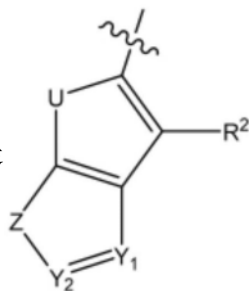
[0140]  $R^3$ 各自独立地是氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷

基、卤代烯基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}''$ 、 $-\text{NR}''_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{OH})\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{OH})\text{R}''$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}''$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}''_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}''_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}''$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}''_2$ ;

[0141]  $\text{R}''$ 各自独立地是烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基;

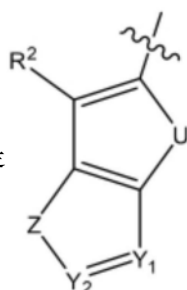
[0142] 其中,

[0143] (i) 当 $\text{R}^y$ 是



时, $\text{Y}_2$ 是CR;以及

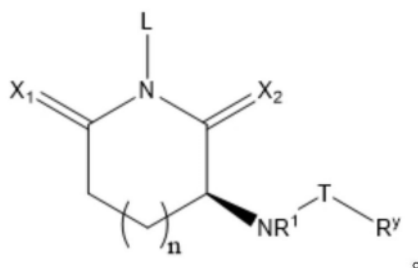
[0144] (ii) 当 $\text{R}^y$ 是



时, $\text{R}^2$ 不是氢。

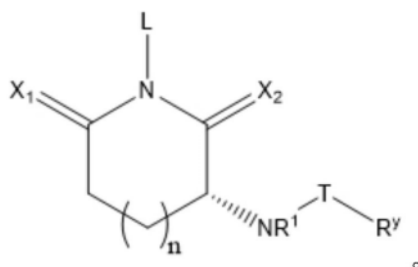
[0145] 在一些实施方案中,式(II)的化合物具有以下结构:

[0146]



[0147] 在其他实施方案中,式(II)的化合物具有以下结构:

[0148]



[0149] 在式(II)的化合物的一些实施方案中, $\text{T}$ 是 $\text{C}=\text{O}$ 。在其他实施方案中, $\text{T}$ 是 $\text{SO}_2$ 。

[0150] 在式(II)的化合物的一些实施方案中, $\text{Z}$ 是 $\text{NR}^3$ 。在其他实施方案中, $\text{Z}$ 是 $\text{O}$ 。在其他实施方案中, $\text{Z}$ 是 $\text{S}$ 。

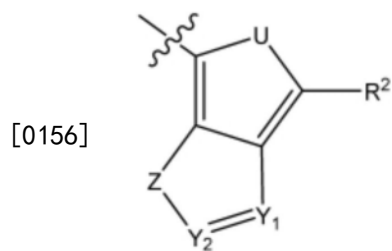
[0151] 在式(II)的化合物的一些实施方案中, $\text{Y}_1$ 是 $\text{N}$ ,并且 $\text{Y}_2$ 是 $\text{CR}$ 。在其他实施方案中, $\text{Y}_2$ 是 $\text{N}$ ,并且 $\text{Y}_1$ 是 $\text{CR}$ 。

[0152] 在式 (II) 的化合物的一些实施方案中,  $Y_1$  和  $Y_2$  都是 N。

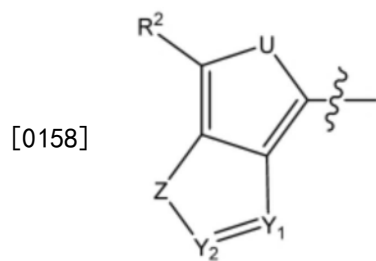
[0153] 在式 (II) 的化合物的一些实施方案中,  $Y_1$  和  $Y_2$  都是 CR。

[0154] 在式 (II) 的化合物的一些实施方案中, L 是氢、烷基、烯基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-OH、-OR”、-NH<sub>2</sub>、-NHR”、-NR”<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>H 或 -S(O)<sub>2</sub>R”。在式 (II) 的化合物的其他实施方案中, L 是氢、烷基、烯基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-C(O)R”、-C(O)OR”、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR” 或 -C(O)NR”<sub>2</sub>。在式 (II) 的化合物的一些实施方案中, L 是氢、烷基、烯基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-OH、-OR”、-NH<sub>2</sub>、-NHR”、-NR”<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>H 或 -S(O)<sub>2</sub>R”。在式 (II) 的化合物的一些实施方案中, L 是氢、烷基、烯基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基或卤代烯基。在式 (II) 的化合物的其他实施方案中, L 是 -OH、-OR”、-NH<sub>2</sub>、-NHR”、-NR”<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>H 或 -S(O)<sub>2</sub>R”。在式 (II) 的化合物的一些实施方案中, L 是氢、烷基、烯基、芳基、杂芳基或苄基。在式 (II) 的化合物的一些实施方案中, L 是氢、烷基、烯基或芳基。在式 (II) 的化合物的一些实施方案中, L 是氢、烷基或烯基。在式 (II) 的化合物的一些实施方案中, L 是氢或烷基。在式 (II) 的化合物的一些实施方案中, L 是氢。

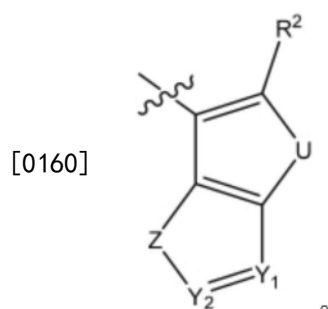
[0155] 在式 (II) 的化合物的一些实施方案中,  $R^y$  是



[0157] 在式 (II) 的化合物的其他实施方案中,  $R^y$  是

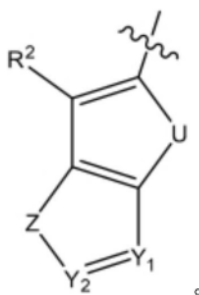


[0159] 在式 (II) 的化合物的其他实施方案中,  $R^y$  是

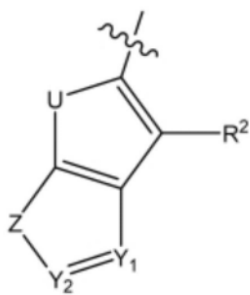


[0161] 在式 (II) 的化合物的一些实施方案中,  $R^y$  是

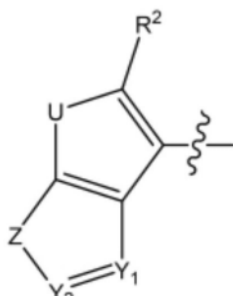
[0162]

[0163] 在式 (II) 的化合物的一些实施方案中,  $R^y$  是

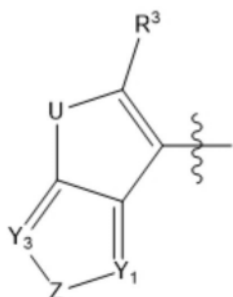
[0164]

[0165] 在式 (II) 的化合物的一些实施方案中,  $R^y$  是

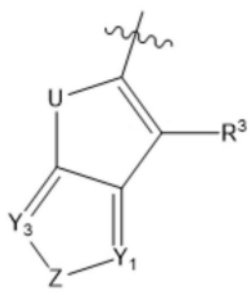
[0166]

[0167] 在式 (II) 的化合物的一些实施方案中,  $R^y$  是

[0168]

[0169] 在式 (II) 的化合物的一些实施方案中,  $R^y$  是

[0170]



[0171] 在式 (II) 的化合物的一些实施方案中,  $R^2$  各自独立地是氢、卤素、烷基、杂芳基、 $-NH_2$ 、 $-NHR''$ 、 $-NHC(O)R''$ 、 $-NHSO_2R''$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR''$ 、 $-C(O)NR''_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR''$ 、 $-S(O)$

$_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}''$  或  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}''_2$ 。在一些这样的实施方案中,  $\text{R}^2$  各自是氢。

[0172] 在式 (II) 的化合物的一些实施方案中,  $\text{R}$  各自独立地是氢、卤素、烷基、杂芳基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}''$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}''$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}''_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}''$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}''$  或  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}''_2$ 。在一些这样的实施方案中,  $\text{R}$  各自是氢。

[0173] 在式 (II) 的化合物的一些实施方案中,  $\text{R}^3$  各自独立地是氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基或  $\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 。在一些这样的实施方案中,  $\text{R}^3$  各自是氢。

[0174] 在式 (II) 的化合物的一些实施方案中,  $\text{R}^1$  是氢。

[0175] 在式 (II) 的化合物的一些实施方案中,  $\text{X}_1$  和  $\text{X}_2$  是  $\text{O}$ 。在其他实施方案中,  $\text{X}_1$  是  $\text{O}$  并且  $\text{X}_2$  是  $\text{S}$ 。在其他实施方案中,  $\text{X}_1$  是  $\text{S}$  并且  $\text{X}_2$  是  $\text{O}$ 。在其他实施方案中,  $\text{X}_1$  和  $\text{X}_2$  是  $\text{S}$ 。

[0176] 在式 (II) 的化合物的一些实施方案中,  $n$  是  $0$ 。在其他实施方案中,  $n$  是  $1$  或  $2$ 。在一些实施方案中,  $n$  是  $1$ 。在其他实施方案中,  $n$  是  $2$ 。

[0177] 根据本发明的第三方面, 提供了提供了一种药物组合物, 其包含根据本发明的上述任何方面的化合物。

[0178] 本发明还提供了根据本发明的上述任何方面的化合物, 其用作 cereblon 结合剂 (binder)。

[0179] 本发明还提供了根据本发明的上述任何方面的化合物或组合物, 其用于药物。

[0180] 本发明还提供了根据本发明的上述任何方面的化合物或组合物, 其用于免疫肿瘤学。

[0181] 本发明还提供了根据本发明的上述任何方面的化合物或组合物, 其用于治疗癌症、自身免疫性疾病、黄斑变性 (MD) 及相关障碍、与不希望的血管生成相关的疾病及障碍、皮肤病、肺部障碍、石棉相关障碍、寄生虫病及障碍、免疫缺陷障碍、动脉粥样硬化及相关病症、血红蛋白病及相关障碍、或  $\text{TNF}\alpha$  相关障碍。

[0182] 本发明还提供了用于治疗癌症、自身免疫性疾病、黄斑变性 (MD) 及相关障碍、与不希望的血管生成相关的疾病和及障碍、皮肤病、肺部障碍、石棉相关障碍、寄生虫病及障碍、免疫缺陷障碍、动脉粥样硬化及相关病症、血红蛋白病及相关障碍、或  $\text{TNF}\alpha$  相关障碍的方法; 其中所述方法包括向有需要的患者施用有效量的根据本发明的上述任何方面所述的化合物或组合物。

[0183] 在所述方法的一些实施方案中, 所述方法还包括向患者施用至少一种另外的活性剂。在一些实施方案中, 所述至少一种另外的活性剂是抗癌剂或用于治疗自身免疫性疾病的剂。在一些实施方案中, 所述至少一种另外的活性剂是小分子、肽、抗体、皮质类固醇或其组合。在一些实施方案中, 所述至少一种另外的活性剂是硼替佐米 (bortezomib)、地塞米松 (dexamethasone) 和利妥昔单抗 (rituximab) 中的至少一种。

[0184] 本发明还提供了本发明第一至第四方面中任一项的化合物和至少一种另外的活性剂的组合制剂, 其用于在疗法中同时使用、单独使用或按顺序使用。

[0185] 在所述组合制剂的一些实施方案中, 所述至少一种另外的活性剂是抗癌剂或用于治疗自身免疫性疾病的剂。在一些实施方案中, 所述至少一种另外的活性剂是小分子、肽、抗体、皮质类固醇或其组合。在一些实施方案中, 所述至少一种另外的活性剂是硼替佐米、地塞米松和利妥昔单抗中的至少一种。在一些实施方案中, 所述疗法是癌症、自身免疫性疾

病、黄斑变性 (MD) 及相关障碍、与不希望的血管生成相关的疾病及障碍、皮肤病、肺部障碍、石棉相关障碍、寄生虫病及障碍、免疫缺陷障碍、动脉粥样硬化及相关病症、血红蛋白病及相关障碍、或 TNF $\alpha$  相关障碍的治疗。

[0186] 本发明还提供了具有以下结构的双功能化合物:

[0187] CLM—L—PTM,

[0188] 或其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物或前药,其中:

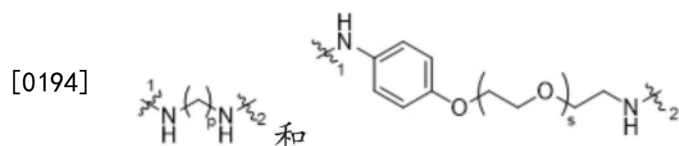
[0189] CLM是cereblon E3泛素连接酶结合部分;

[0190] PTM是蛋白质靶向部分;以及

[0191] L选自共价偶联所述CLM和所述PTM的键和化学连接部分;以及

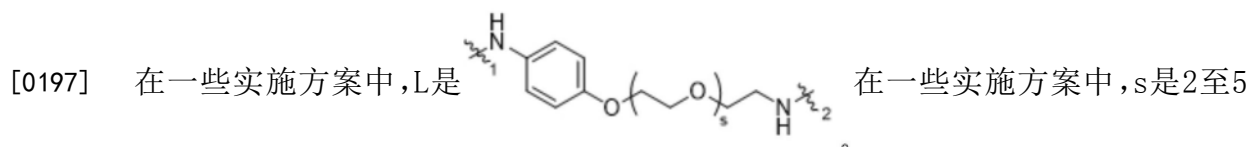
[0192] 其中所述CLM是权利要求1至101中任一项所述的化合物,其中R、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>中的至少一个含有能够通过其共价连接到L或所述PTM的基团或被修饰以含有能够通过其共价连接到L或所述PTM的基团。

[0193] 在一些实施方案中,L选自:



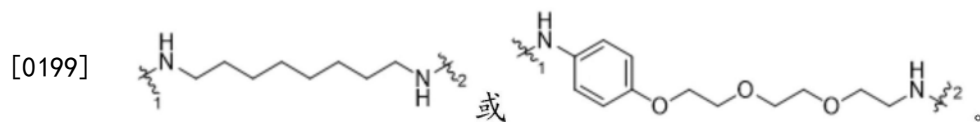
[0195] 其中 <sup>1</sup> 表示至所述PTM的连接,并且 <sup>2</sup> 表示至所述CLM的连接;p是3至12的整数;s是1至6的整数。

[0196] 在一些实施方案中，L是  $\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$ 。在一些实施方案中，p是4至11、5至10、6至9或7至8的整数。



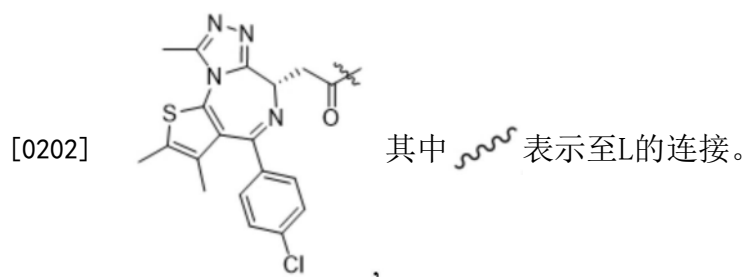
或3至4的整数。

[0198] 在一些实施方案中,L是



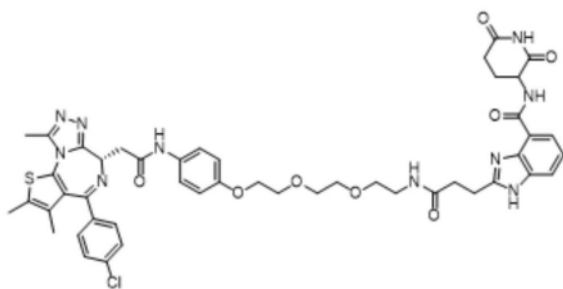
[0200] 在其他实施方案中,L是键。

[0201] 在一些实施方案中,所述PTM靶向BRD4。在一些实施方案中,所述PTM是

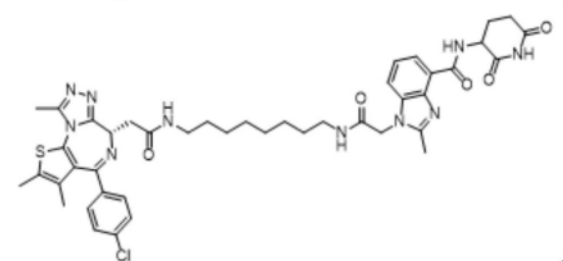
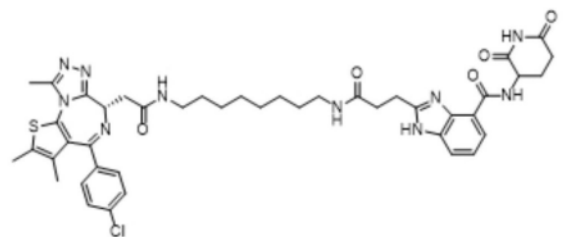


[0203] 在一些实施方案中,  $R$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 中的至少一个被修饰以包括羧酸基团或酯基团。

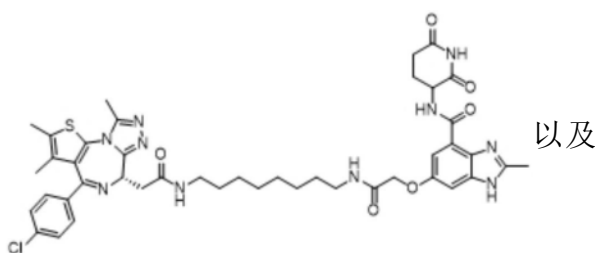
[0204] 在一些实施方案中, 双功能化合物选自



[0205]

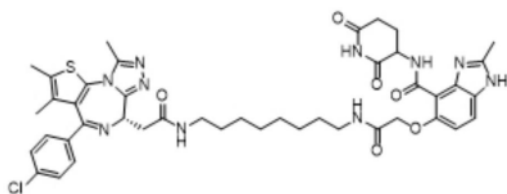


[0206]



以及

[0207]



[0208] 如本文所用, 术语“烷基”旨在包括未取代的烷基基团和被一个或多个另外的基团——例如 -OH、-OR”、-NH<sub>2</sub>、-NHR”、-NR”<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R”、-C(O)R”、-CN或-NO<sub>2</sub>取代的烷基基团。在一些实施方案中, 所述烷基基团是未取代的烷基基团。在一些实施方案中, 所述烷基基团是 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基基团、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基基团、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基基团、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基基团或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基基团。

[0209] 如本文所用, 术语“烯基”旨在包括未取代的烯基基团和被一个或多个另外的基团——例如 -OH、-OR”、-NH<sub>2</sub>、-NHR”、-NR”<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R”、-C(O)R”、-CN或-NO<sub>2</sub>取代的烯基基团。在一些实施方案中, 所述烯基基团是未取代的烯基基团。在一些实施方案中, 所述烯基基团是 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>烯基基团、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基基团、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基基团、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基基团或C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基基团。

[0210] 如本文所用, 术语“炔基”旨在包括未取代的炔基基团和被一个或多个另外的基团——例如 -OH、-OR”、卤素、-NH<sub>2</sub>、-NHR”、-NR”<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R”、-C(O)R”、-CN或-NO<sub>2</sub>取代的炔基基团。

团。在一些实施方案中,所述炔基基团是未取代的炔基基团。在一些实施方案中,所述炔基基团是 $C_2-C_{12}$ 炔基基团、 $C_2-C_{10}$ 炔基基团、 $C_2-C_8$ 炔基基团、 $C_2-C_6$ 炔基基团或 $C_2-C_4$ 炔基基团。

[0211] 如本文所用,术语“芳基”旨在包括未取代的芳基基团和被一个或多个另外的基团——例如-OH、-OR”、卤素、-NH<sub>2</sub>、-NHR”、-NR”<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R”、-C(O)R”、-CN或-NO<sub>2</sub>取代的芳基基团。在一些实施方案中,所述芳基基团是未取代的芳基。在一些实施方案中,所述芳基基团是 $C_6-C_{10}$ 芳基、 $C_6-C_8$ 芳基或 $C_6$ 芳基。

[0212] 如本文所用,术语“杂芳基”旨在包括未取代的杂芳基基团和被一个或多个另外的基团——例如-OH、-OR”、卤素、-NH<sub>2</sub>、-NHR”、-NR”<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R”、-C(O)R”、-CN或-NO<sub>2</sub>取代的杂芳基基团。在一些实施方案中,所述杂芳基基团是未取代的杂芳基基团。在一些实施方案中,所述杂芳基基团是 $C_6-C_{10}$ 杂芳基、 $C_6-C_9$ 杂芳基、 $C_6-C_8$ 杂芳基或 $C_6$ 杂芳基。

[0213] 如本文所用,术语“苄基”旨在包括未取代的苄基基团和被一个或多个另外的基团——例如-OH、-OR”、卤素、-NH<sub>2</sub>、-NHR”、-NR”<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R”、-C(O)R”、-CN或-NO<sub>2</sub>取代的苄基基团。在一些实施方案中,所述苄基基团是未取代的苄基基团。

## 附图说明

[0214] 图1是示出了本发明的多种化合物和多种参考化合物对Kelly细胞系中SALL4降解的影响的分析。

[0215] 图2是示出了本发明的多种化合物和多种参考化合物对Kelly细胞系中CK1 $\alpha$ 降解的影响的分析

[0216] 图3是示出了本发明的多种化合物和多种参考化合物对H929细胞系中的IKZF1降解的影响的分析。

[0217] 图4是示出了本发明的多种化合物和多种参考化合物对H929细胞系中IKZF1降解的影响的分析。

[0218] 图5是示出了本发明的多种化合物和多种参考化合物对H929细胞系中IKZF3降解的影响的分析。

[0219] 图6是示出了本发明的多种化合物和多种参考化合物对H929细胞系中IKZF3降解的影响的分析。

[0220] 图7是示出了本发明的多种化合物和多种参考化合物对H929细胞系中BRD4降解的影响的分析。

[0221] 图8示出了本发明的化合物对包含BRD4-化合物-CRBN/DDB1的三元复合物的形成的影响。

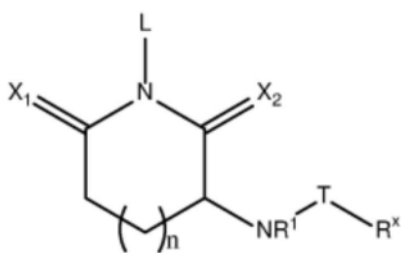
[0222] 图9示出了本发明的化合物对包含IKZF1-化合物-CRBN/DDB1的三元复合物的形成的影响。

[0223] 图10是用双功能化合物处理后的靶向蛋白质降解的一般原理的示意图。

## 具体实施方式

[0224] 如上所述,本发明提供了以下式(I)和式(II)的化合物:

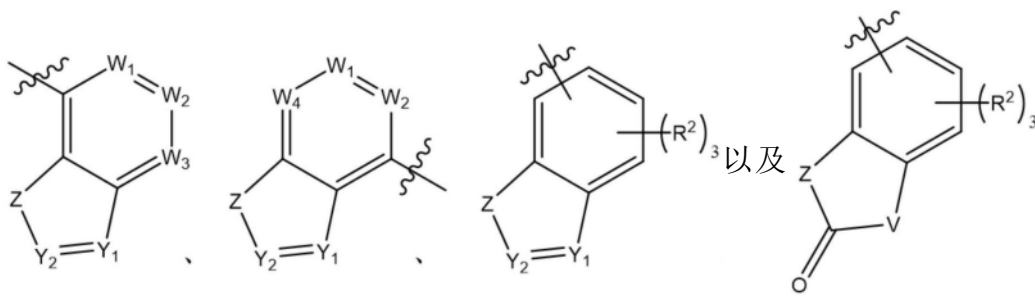
[0225]



(I)

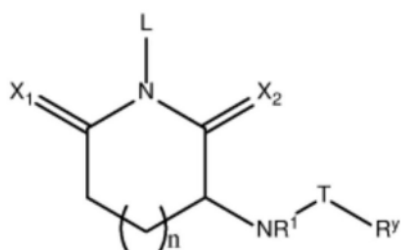
[0226] 其中 $R^x$ 选自

[0227]

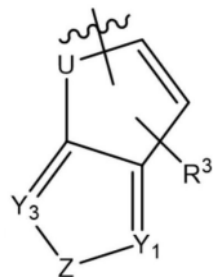
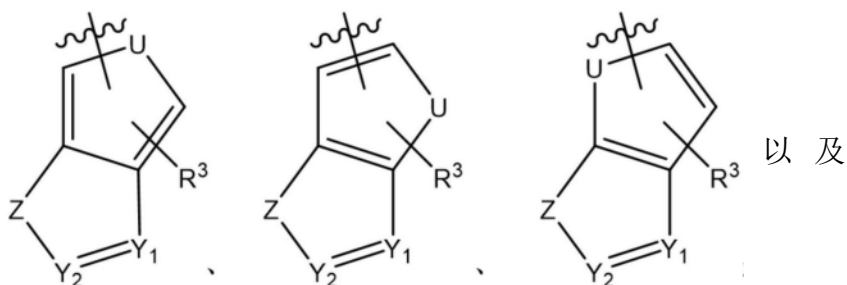


;

[0228]

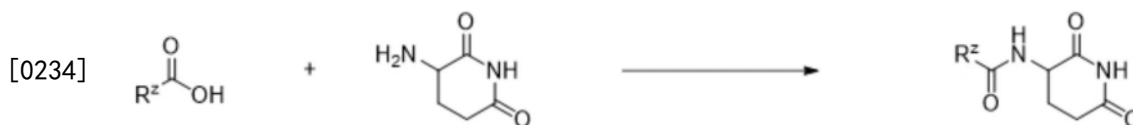


(II)

[0229] 其中 $R^y$ 选自[0230] 其中 $L$ 、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 、 $W_1$ 、 $W_2$ 、 $W_3$ 、 $W_4$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $T$ 、 $U$ 、 $V$ 和 $Z$ 如上所定义。[0231] 上述化合物与cereblon的结合可改变 $CRL4^{CRBN}$ 复合物的特异性,并诱导新型底物蛋白的结合,然后是它们的泛素化和降解。此类蛋白质的实例包括但不限于IKZF1和IKZF3。[0232] 上述化合物可以以一种独特的方式调节cereblon,该方式允许 $CRL4^{CRBN}$ 泛素连接

酶复合物识别与它原本可以识别的底物不同的底物,并靶向它们以进行降解。因此,本发明的化合物有望拓宽/改变CRBN的抗增殖活性,从而扩大对CMA治疗敏感的癌症类型的范围。

[0233] 本发明的化合物在其合成可行性方面是有利的。所述化合物的合成可概括如下:



[0235] 反应方案1

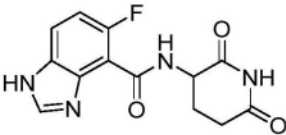
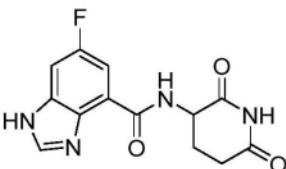
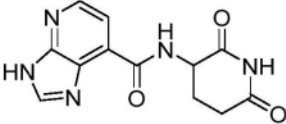
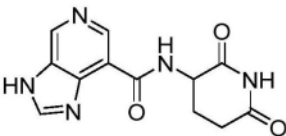
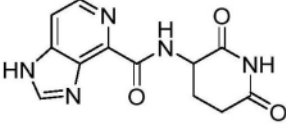
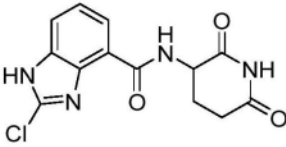
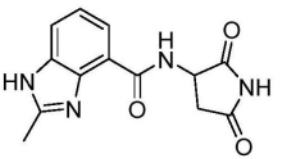
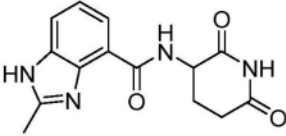
[0236] ( $R^z$  是  $R^x$  或  $R^y$ )

[0237] 本发明的示例性化合物如下所示:

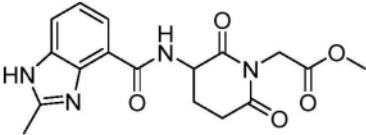
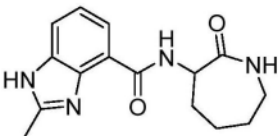
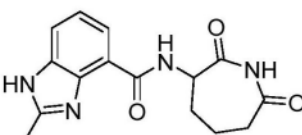
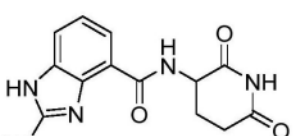
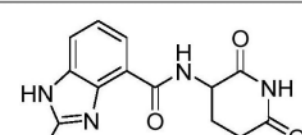
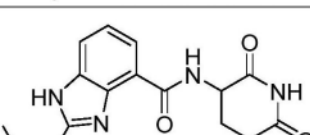
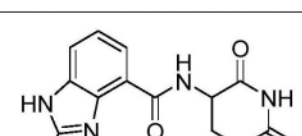
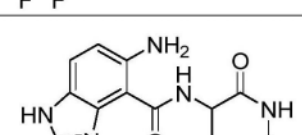
[0238]

| 化合物编号 | 结构 |
|-------|----|
| 1     |    |
| 2     |    |
| 3     |    |
| 4     |    |
| 5     |    |
| 6     |    |

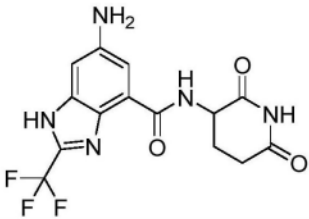
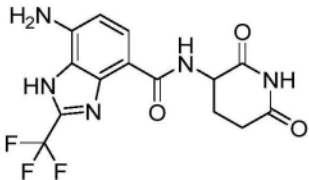
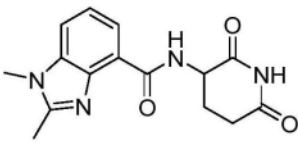
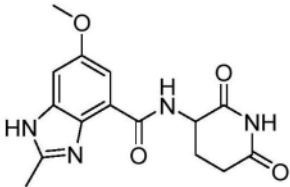
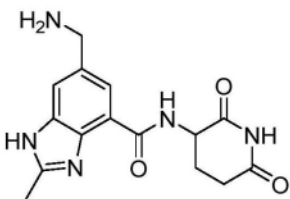
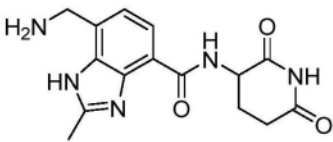
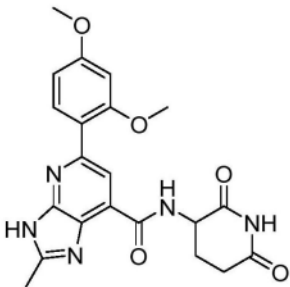
[0239]

|    |                                                                                     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 7  |    |
| 8  |    |
| 9  |    |
| 10 |    |
| 11 |   |
| 12 |  |
| 14 |  |
| 15 |  |

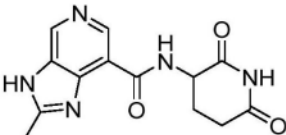
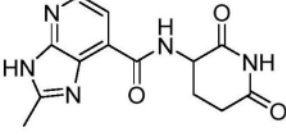
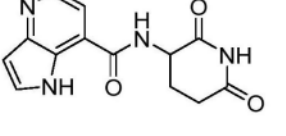
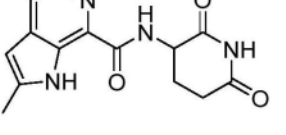
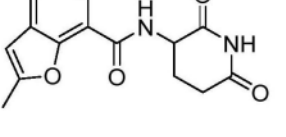
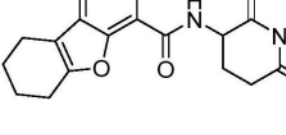
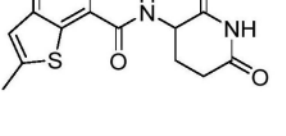
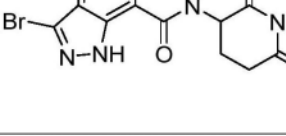
[0240]

|    |                                                                                     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 17 |   |
| 19 |    |
| 20 |    |
| 22 |    |
| 23 |   |
| 24 |  |
| 25 |  |
| 26 |  |

[0241]

|    |                                                                                     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 27 |    |
| 28 |    |
| 29 |    |
| 30 |    |
| 31 |  |
| 32 |  |
| 33 |  |

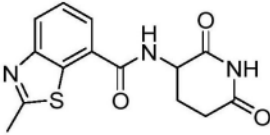
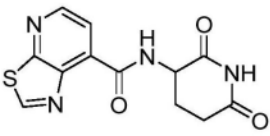
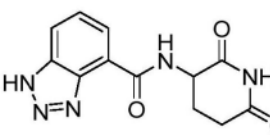
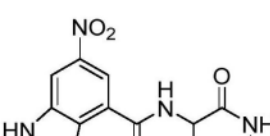
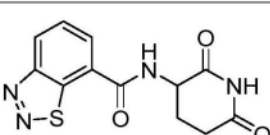
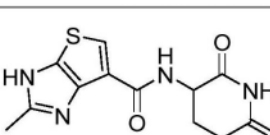
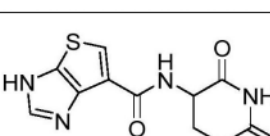
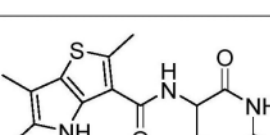
[0242]

|    |                                                                                     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 35 |    |
| 36 |    |
| 37 |    |
| 38 |    |
| 39 |   |
| 40 |  |
| 41 |  |
| 42 |  |

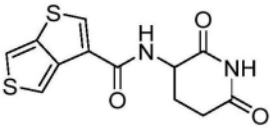
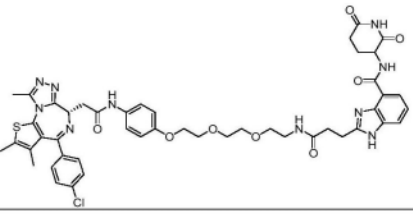
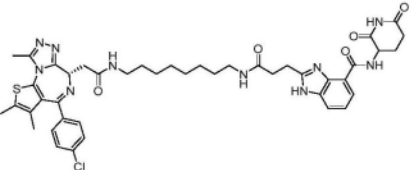
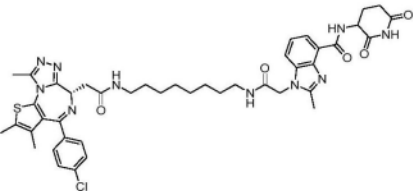
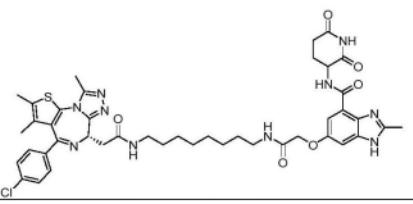
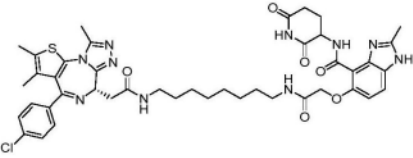
[0243]

|    |  |
|----|--|
| 43 |  |
| 45 |  |
| 46 |  |
| 47 |  |
| 48 |  |
| 50 |  |
| 51 |  |
| 52 |  |

[0244]

|    |                                                                                     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 53 |    |
| 54 |    |
| 55 |    |
| 57 |    |
| 58 |   |
| 58 |  |
| 60 |  |
| 61 |  |

[0245]

|    |                                                                                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 62 |     |
| 63 |    |
| 64 |    |
| 65 |    |
| 66 |   |
| 67 |  |

[0246] 如实施例部分所讨论的, 本发明人已发现上述化合物表现出了与已知的CMA, CC-122相似的cereblon结合能力。尽管诸如CC-122的已知CMA具有药学活性, 但患者通常会对这些化合物产生抗药性。使用新型化合物——例如如上所述的本发明的那些——可能有助于克服这一临床障碍 (obstacle)。

[0247] 目前可用的CMA的严重缺点之一是它们的安全性。例如, CMA的致畸性取决于CMA诱导SALL4转录因子降解的程度。已知的CMA会诱导若干种蛋白质 (包括SALL4) 的降解, 这些蛋白质仅在CMA存在时才与CRL4<sup>CRBN</sup>连接酶结合。在用CMA处理的情况下观察到的SALL4降解是 (至少部分地) 导致CMA的致畸性的原因。具有减弱的诱导SALL4降解的能力的化合物可表现出改进的安全性。

[0248] 本发明的化合物还可以具有药学上有利的性质, 例如增加的稳定性和改进的ADMET (吸收、分布、代谢、排泄和/或毒性) 性质。

[0249] 本发明的化合物可用于治疗多种疾病和障碍, 包括 (但不限于):

[0250] 1) 癌症。本文提供的化合物可用于治疗、预防或管理原发性或转移性肿瘤。癌症的

具体实例包括但不限于皮肤癌,例如黑色素瘤;淋巴结癌;乳腺癌;宫颈癌;子宫癌;胃肠道癌;肺癌;卵巢癌;前列腺癌;结肠癌;直肠癌;口腔癌;脑癌;头颈癌;咽喉(throat)癌;睾丸癌;肾癌;胰腺癌;骨癌;脾癌;肝癌;膀胱癌;喉(larynx)癌;鼻腔癌以及与AIDS相关的癌症和血液恶性肿瘤。

[0251] a) 血液恶性肿瘤包括白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤或冒烟型骨髓瘤。

[0252] ● 白血病可选自:急性白血病、急性淋巴细胞白血病(ALL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、急性髓细胞性白血病、急性髓系白血病(AML)、成人急性嗜碱性粒细胞白血病、成人急性嗜酸性粒细胞白血病、成人急性巨核细胞白血病、成人急性低分化髓系白血病、成人急性原始单核细胞白血病、成人急性单核细胞白血病、成人急性粒细胞白血病伴成熟型、成人急性未成熟粒细胞白血病伴未成熟型、成人急性髓系白血病伴异常、成人急性粒-单核细胞白血病、成人红白血病、成人红血病、继发性急性髓系白血病、未经治疗的成人急性髓系白血病、处于缓解期的成人急性髓系白血病、成人急性早幼粒细胞白血病伴PML-RARA、烷化剂相关急性髓系白血病、幼淋巴细胞白血病以及慢性粒-单核细胞白血病、难治性毛细胞白血病、T-细胞大颗粒淋巴细胞白血病、复发性或难治性慢性淋巴细胞白血病。

[0253] ● 淋巴瘤可选自由以下组成的组:成人III级淋巴瘤样肉芽肿病、成人鼻型结外NK/T-细胞淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞性T-细胞淋巴瘤、皮肤B-细胞非霍奇金(Hodgkin)淋巴瘤、粘膜相关淋巴组织的结外边缘区淋巴瘤、肝脾T-细胞淋巴瘤、眼内淋巴瘤、非皮肤结外部位淋巴瘤受累、成熟T-细胞和K-细胞非霍奇金淋巴瘤、结边缘区淋巴瘤、移植后淋巴组织增生性障碍、复发性成人Burkitt淋巴瘤、复发性成人弥漫性大细胞淋巴瘤、复发性成人弥漫性混合细胞淋巴瘤、复发性成人弥漫性小裂细胞淋巴瘤、复发性成人III级淋巴瘤样肉芽肿病、复发性成人免疫母细胞淋巴瘤、复发性成人淋巴瘤母细胞淋巴瘤、复发性成人T-细胞白血病/淋巴瘤、复发性皮肤T-细胞非霍奇金淋巴瘤、复发性1级滤泡性淋巴瘤、复发性2级滤泡性淋巴瘤、复发性3级滤泡性淋巴瘤、复发性套细胞淋巴瘤、复发性边缘区淋巴瘤、复发性蕈样肉芽肿和Sezary综合征、复发性小淋巴细胞淋巴瘤、Richter综合征、小肠淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、睾丸淋巴瘤、Waldenstrom巨球蛋白血症、成人T-细胞白血病-淋巴瘤、外周T-细胞淋巴瘤、B-细胞淋巴瘤、霍奇金病、皮肤T-细胞淋巴瘤、弥漫性大B-细胞淋巴瘤、MALT淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、中枢神经系统淋巴瘤、难治性原发性皮肤大B-细胞淋巴瘤(腿型)、难治性贫血、难治性贫血伴原始细胞过多、难治性贫血伴环形铁粒幼细胞、难治性血细胞减少伴多系发育异常、继发性骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常综合征以及骨髓增生性疾病。

[0254] 2) 自身免疫性疾病,例如:急性播散性脑脊髓炎、急性运动轴突性神经病、艾迪生病、痛性肥胖症、成人发病Still综合症、斑秃、强直性脊柱炎、抗肾小球基底膜肾炎、抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎、抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎、抗磷脂综合征、抗合成酶综合征、再生障碍性贫血、自身免疫性血管性水肿、自身免疫性脑炎、自身免疫性肠病、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性肝炎、自身免疫性内耳病、自身免疫性淋巴增生综合征、自身免疫性中性粒细胞减少症、自身免疫性卵巢炎、自身免疫性睾丸炎、自身免疫性胰腺炎、自身免疫性多内分泌腺病综合征、自身免疫性多内分泌腺病综合征2型、自身免疫性多内分泌腺病综合征3型、自身免疫性孕酮性皮炎、自身免疫性视网膜病、自身免疫性血小板减少性紫癜、自身免疫性甲状腺炎、自身免疫性荨麻疹、自身免疫性葡萄膜炎、巴洛同心圆性硬化、

白塞氏病 (Behçet's disease)、Bickerstaff 脑炎、大疱性类天疱疮、乳糜泻、慢性疲劳综合征、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病、许尔许斯特劳斯综合征、瘢痕性类天疱疮、cogan 综合征、冷凝集素病、复杂性区域疼痛综合征、CREST 综合征、克罗恩病、疱疹样皮炎、皮炎、1 型糖尿病、盘状红斑狼疮、子宫内膜异位症、附着点炎 (enthesitis)、附着点炎相关关节炎、嗜酸性食管炎、嗜酸性筋膜炎、获得性大疱性表皮松解症、结节性红斑、原发性混合冷球蛋白血症、伊文思综合征、费尔蒂综合征、纤维肌痛、胃炎、妊娠期类天疱疮、巨细胞性动脉炎、肺出血肾炎综合征、格雷夫斯病、格雷夫斯眼病、吉兰-巴雷综合征、桥本脑病、桥本甲状腺炎、过敏性紫癜、化脓性汗腺炎、特发性炎性脱髓鞘疾病、IgG4 相关全身性疾病、包涵体肌炎、炎症性肠病 (IBD)、中间葡萄膜炎、间质性膀胱炎、幼年型关节炎、川崎病、兰伯特-伊顿肌无力综合征、白细胞破坏性脉管炎、扁平苔藓、硬化性苔藓、木样结膜炎、线性 IgA 病、狼疮性肾炎、狼疮性血管炎、莱姆病 (慢性)、梅尼埃病、显微镜下结肠炎、显微镜下多血管炎、混合性结缔组织病、蚕蚀性角膜溃疡、硬斑病、Mucosa-Habermann 病、多发性硬化、重症肌无力、心肌炎、肌炎、视神经脊髓炎、神经肌强直、斜视性眼阵挛肌阵挛综合征、视神经炎、Orbital 甲状腺炎、复发性风湿病、副肿瘤性小脑变性、Parry Romberg 综合征、Parsonage-Turner 综合征、与链球菌相关的儿童自身免疫性神经精神性障碍、寻常型天疱疮、恶性贫血、急性苔藓样皮炎、骨硬化性骨髓瘤、结节性多动脉炎、风湿性多肌痛、多发性肌炎、心肌梗死后综合征、心包切开术后综合征、原发性胆汁性肝硬化、原发性免疫缺陷、原发性硬化性胆管炎、进行性炎症性神经病、银屑病、银屑病性关节炎、纯红细胞再生障碍、坏疽性脓皮病、雷诺现象、反应性关节炎、复发性多软骨炎、不宁腿综合征、腹膜后纤维化、风湿热、类风湿性关节炎、类风湿性血管炎、结节病、Schnitzler 综合征、硬皮病、干燥综合征、僵人综合征、亚急性细菌性心内膜炎、Susac 综合征、Sydenham 舞蹈病、交感性眼炎、系统性红斑狼疮、系统性硬皮病、血小板减少症、托洛萨-亨特综合征、横贯性脊髓炎、溃疡性结肠炎、未分化结缔组织病、荨麻疹、荨麻疹性血管炎、血管炎和白癜风；

[0255] 3) 与不希望的血管生成相关或以不希望的血管生成为特征的疾病及障碍，包括炎症性疾病、自身免疫性疾病、疼痛、病毒性疾病、遗传疾病、过敏性疾病、细菌性疾病、眼部新生血管性疾病、脉络膜新生血管性疾病、视网膜新生血管性疾病和虹膜发红 (角部新生血管形成)。与不希望的血管生成相关或以不希望的血管生成为特征的疾病和障碍的具体实例包括但不限于：关节炎、子宫内膜异位症、克罗恩病、心力衰竭、晚期心力衰竭、肾损伤、内毒素血症、中毒性休克综合征、骨关节炎、逆转录病毒复制、老年性消耗、脑膜炎、二氧化硅诱导的纤维化、石棉诱导的纤维化、兽医学障碍 (veterinary disorder)、恶性肿瘤相关高钙血症、中风、循环性休克、牙周炎、牙龈炎、大细胞性贫血、难治性贫血和 5q 缺失综合征、伤害性疼痛、神经性疼痛、伤害性和神经性疼痛的混合性疼痛、内脏痛、偏头痛、头痛和术后疼痛。伤害性疼痛的实例包括但不限于与化学灼伤或热灼伤、皮肤割伤、皮肤挫伤、骨关节炎、类风湿性关节炎、肌腱炎和肌筋膜疼痛相关的疼痛。神经性疼痛的实例包括但不限于 I 型 CRPS、II 型 CRPS、反射性交感神经营养不良 (RSD)、反射性神经血管营养不良、反射性营养不良、交感神经维持性疼痛综合征、灼痛、Sudeck 骨萎缩、痛觉神经营养不良、肩手综合征、创伤后营养不良、三叉神经痛、疱疹后神经痛、癌症相关疼痛、幻肢痛、纤维肌痛、慢性疲劳综合征、脊髓损伤疼痛、中枢性中风后疼痛、神经根病、糖尿病性神经病、中风后疼痛、病毒性神经病和其他疼痛性神经性病变，例如由长春新碱和 velcade 等药物引起的神经性病变；

[0256] 4) 黄斑变性 (“MD”) 及相关综合征, 例如: 萎缩性 (干性) MD、渗出性 (湿性) MD、年龄相关性黄斑病变 (ARM)、脉络膜新生血管 (CNVM)、视网膜色素上皮脱离 (PED)、和视网膜色素上皮 (RPE) 萎缩;

[0257] 5) 皮肤病, 例如: 角化病及相关病症、以表皮过度生长、痤疮和皱纹为特征的皮肤病或障碍。以表皮过度生长为特征的皮肤病或障碍的实例包括但不限于任何以存在表皮过度生长为特征的任何病症、疾病或障碍, 包括但不限于与乳头瘤病毒相关的感染、砷角化病、Leser-Trélat 体征、疣状角化不良瘤 (WD)、小棘毛壅病 (TS)、可变性红斑角皮症 (EKV)、胎儿鱼鳞病 (丑角样鱼鳞病)、指节垫、皮肤黑色素棘皮瘤、汗孔角化病、银屑病、鳞状细胞癌、融合性网状乳头状瘤病 (CRP)、软垂疣 (acrochordons)、皮角、cowden 病 (多发性错构瘤综合征)、黑色丘疹性皮肤病 (DPN)、表皮痣综合征 (ENS)、寻常型鱼鳞病、传染性软疣、结节性痒疹和黑棘皮病 (AN);

[0258] 6) 肺部障碍, 例如肺动脉高压及相关障碍。肺动脉高压和相关障碍的实例包括但不限于: 原发性肺动脉高压 (PPH); 继发性肺动脉高压 (SPH); 家族性 PPH; 散发性 PPH; 毛细血管前肺动脉高压; 肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH); 小儿肺动脉高压 (pulmonary artery hypertension); 特发性肺动脉高压; 血栓性肺动脉病 (TPA); 丛源性肺动脉病; 功能性 I 至 IV 级肺动脉高压; 与左心室功能障碍、二尖瓣疾病、缩窄性心包炎、主动脉瓣狭窄、心肌病、纵隔纤维化、肺静脉引流异常、肺静脉闭塞性疾病、胶原血管疾病、先天性心脏病、HIV 病毒感染、诸如氟苯丙胺的药物和毒素、先天性心脏病、肺静脉高压、慢性阻塞性肺病、间质性肺病、睡眠呼吸障碍、肺泡换气障碍、慢性高原缺氧暴露、新生儿肺病、肺泡毛细血管发育不良、镰状细胞病、其他凝血障碍、慢性血栓性栓塞、结缔组织病、包括系统性和皮肤狼疮的狼疮、血吸虫病、结节病或肺毛细血管瘤病相关的、有关联的肺动脉高压或继发于以上的肺动脉高压;

[0259] 7) 石棉相关障碍, 例如: 间皮瘤、石棉沉着症、恶性胸腔积液、良性渗出性积液、胸膜斑块、胸膜钙化、弥漫性胸膜增厚、圆形肺不张、纤维化肿块和肺癌;

[0260] 8) 由人类细胞内寄生虫引起的寄生虫病及障碍, 所述人类细胞内寄生虫例如但不限于恶性疟原虫 (*P.falciparum*)、卵形疟原虫 (*P.ovale*)、间日疟原虫 (*P.vivax*)、三日疟原虫 (*P.malariae*)、杜氏利什曼原虫 (*L.donovani*)、婴儿利什曼原虫 (*L.infantum*)、埃塞俄比亚利什曼原虫 (*L.aethiopica*)、硕大利什曼原虫 (*L.major*)、热带利什曼原虫 (*L.tropica*)、墨西哥利什曼原虫 (*L.mexicana*)、巴西利什曼原虫 (*L.braziliensis*)、刚地弓形虫 (*T.Gondii*)、微小巴贝虫 (*B.microti*)、分歧巴贝虫 (*B.divergens*)、结肠小袋纤毛虫 (*B.coli*)、小隐孢子虫 (*C.parvum*)、环孢子虫 (*C.cayetanensis*)、痢疾内变形虫 (*E.histolytica*)、贝氏等孢球虫 (*I.belli*)、曼氏血吸虫 (*S.monsonii*)、埃及血吸虫 (*S.haemolobium*)、锥虫属、弓形虫属和盘尾丝虫 (*O.volvulus*)。由非人类细胞内寄生虫引起的其他疾病和障碍, 所述非人类细胞内寄生虫例如, 但不限于: 牛巴贝虫 (*Babesia bovis*)、犬巴贝虫 (*Babesia canis*)、吉氏巴贝虫 (*Babesia gibsoni*)、蜥蜴的球孢子虫 (*Besnoitia darlingi*)、猫胞裂虫 (*Cytauxzoon felis*)、艾美耳球虫属 (*Eimeria* spp.)、哈芒球虫属 (*Hammondia* spp.) 和泰勒虫属 (*Theileria* spp.)。具体实例包括但不限于疟疾、巴贝虫病、锥虫病、利什曼病、弓形虫病、脑膜脑炎、角膜炎、变形虫病、贾第鞭毛虫病、隐孢子虫病、等孢子虫病、环孢子虫病、微孢子虫病、蛔虫病、鞭虫病、钩虫病、类圆线虫病、弓蛔

虫病、旋毛虫病、淋巴丝虫病、盘尾丝虫病、丝虫病、血吸虫病、动物血吸虫引起的皮炎；

[0261] 9) 免疫缺陷障碍，包括但不限于腺苷脱氨酶缺乏症、Igs正常或升高的抗体缺乏症、毛细血管扩张性共济失调、裸淋巴细胞综合征、普通变异型免疫缺陷病、伴高IgM的Ig缺乏症、Ig重链缺失、IgA缺乏症、伴胸腺瘤的免疫缺陷症、网状组织发育不良、胸腺发育不全、选择性IgG亚类缺陷、新生儿暂时性低丙种球蛋白血症、Wiscott-Aldrich综合征、X连锁无丙种球蛋白血症、X连锁严重联合免疫缺陷症；

[0262] 10) 动脉粥样硬化及相关病症，例如：涉及动脉粥样硬化的所有形式的病症，包括血管介入诸如血管成形术、支架置入术、粥样斑块切除术和移植术后的再狭窄；

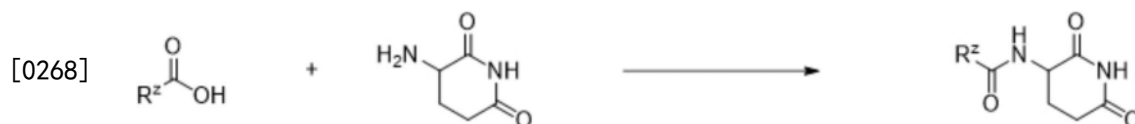
[0263] 11) 血红蛋白病及相关障碍，例如镰状细胞性贫血，以及与CD34+细胞分化相关的任何其他障碍；

[0264] 12) TNF $\alpha$ 相关障碍，例如：内毒素血症或中毒性休克综合征；恶病质；成人呼吸窘迫综合征；骨吸收疾病，如关节炎；高钙血症；移植物抗宿主反应；脑型疟疾；炎症；肿瘤生长；慢性肺部炎症性疾病；再灌注损伤；心肌梗死；中风；循环性休克；类风湿性关节炎；克罗恩病；HIV感染和AIDS；其他障碍，例如类风湿性关节炎、类风湿性脊柱炎、骨关节炎、银屑病性关节炎和其他关节炎性病症、感染性休克、脓毒症(septis)、内毒素性休克、移植物抗宿主病、老年性消耗、克罗恩病、溃疡性结肠炎、多发性硬化、系统性红斑狼疮、ENL麻风病、HIV、AIDS和AIDS中的机会性感染；诸如感染性休克、脓毒症、内毒素性休克、血流动力学休克和脓毒症综合征、缺血再灌注后损伤、疟疾、分枝杆菌感染、脑膜炎、银屑病、充血性心力衰竭、纤维化疾病、恶病质、移植物排斥、致癌或癌性病症、哮喘、自身免疫性疾病、辐射损伤和高氧肺泡损伤；病毒感染，例如那些由疱疹病毒引起的感染；病毒性结膜炎；或特应性皮炎。

[0265] 本发明的化合物还可用于预防、治疗或降低发生移植物抗宿主病(GVHD)或移植排斥的风险。

[0266] 本发明的化合物还可以抑制某些细胞因子(包括但不限于TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-12、IL-18、GM-CSF、IL-10、TGF- $\beta$ 和/或IL-6)的产生。本发明的化合物可以刺激某些细胞因子的产生，也可以作为T细胞活化的共刺激信号，导致细胞因子(例如但不限于IL-12、IL-2、IL-10、TGF- $\beta$ 和/或IFN- $\gamma$ )的产生增加。此外，本文提供的化合物可以增强NK细胞和抗体介导的细胞毒性(ADCC)的作用。此外，本文提供的化合物可以是免疫调节剂和/或细胞毒性的(cytotoxic)，因此可以用作化学治疗剂。

[0267] 实施例



[0269] 反应方案1

[0270] ( $R^Z$ 是 $R^x$ 或 $R^y$ )

[0271] 合成条件A

[0272] 将适当的酸(上述反应方案1中的 $R^ZCOOH$ ) (1当量)、DMAP (0.04当量) 和EDC (1.2当量) 添加到3-氨基吡咯啉-2,6-二酮(1当量) 和N-羟基苯并三唑(1.2当量) 在DMF (0.5M) 中的溶液中。将反应混合物在室温(20℃至25℃) 搅拌过夜。在减压条件下去除溶剂后，通过制备型HPLC、快速柱色谱或制备型TLC纯化粗产物。

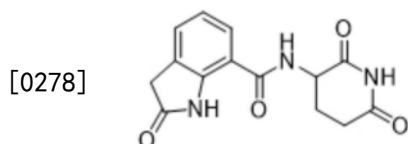
[0273] 合成条件B

[0274] 将DIPEA (2-3当量) 添加到适当的酸 (上述反应方案1中的 $R^2COOH$ )、DMAP (0-0.1当量)、HATU (1.0-1.5当量) 和3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (1.2-3.0当量) 在DMF (0.1-0.5M) 中的溶液中。将反应混合物在室温 (20℃至25℃) 搅拌过夜。在减压条件下去除溶剂后, 通过制备型HPLC、快速柱色谱或制备型TLC纯化粗产物。

[0275] 合成条件C

[0276] 将CDI (1.2-2当量) 添加到适当的酸 (上述反应方案1中的 $R^2COOH$ ) 在DMF (0.1-0.5M) 中的溶液中并在50℃搅拌1小时。冷却至室温后, 加入3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (1.2-1.5当量) 并将反应混合物在室温 (20℃至25℃) 搅拌过夜。在减压条件下去除溶剂后, 通过制备型HPLC、快速柱色谱或制备型TLC纯化粗产物。

[0277] 实施例1:N-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-2-氧代二氢吡啶-7-甲酰胺 (1) 的合成



[0279] 使用上述反应方案1和合成条件A中所示的通用程序 (32%的产率), 并以2-氧代二氢吡啶-7-羧酸 (20mg) 作为起始材料合成该化合物。

[0280]  $^1H$  NMR: (500MHz, DMSO)  $\delta$  10.91 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.83 (d,  $J=8.1$ Hz, 1H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 4.86-4.75 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.88-2.74 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.22-2.08 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H)

[0281] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 287.8

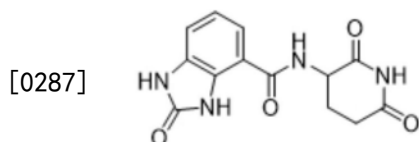
[0282] 实施例2:N-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-7-甲酰胺 (2) 的合成

[0283] 向3-氨基哌啶-2,6-二酮 (0.96g, 7.5mmol) 和N-羟基苯并三唑 (1.22g, 9.0mmol) 在DMF (15mL) 中的溶液中加入1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸 (8.25g, 1.3mmol)、DMAP (37mg, 0.30mmol) 和EDC (1.40g, 9.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。加入水 (30mL), 并用二氯甲烷 (3 $\times$ 20mL) 萃取所得溶液。将合并的有机层用水洗涤, 经 $Na_2SO_4$ 干燥, 并在减压条件下浓缩。通过制备型HPLC纯化粗产物以得到目标化合物 (0.41g, 20%的产率)。

[0284]  $^1H$  NMR: (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.49 (s, 1H), 9.67-9.52 (m, 1H), 9.45-9.28 (m, 1H), 8.12 (d,  $J=7.4$ Hz, 1H), 8.01 (d,  $J=8.1$ Hz, 1H), 7.64 (t,  $J=8.0$ Hz, 1H), 4.90-4.78 (m, 1H), 3.85 (brs, 1H), 2.92-2.77 (m, 1H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.36-2.16 (m, 1H), 2.15-2.02 (m, 1H)

[0285] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 273.1

[0286] 实施例3:N-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺 (3) 的合成



[0288] 使用上述反应方案1和合成条件B中所示的通用程序 (14%的产率), 并以2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (20mg) 作为起始材料合成该化合物。

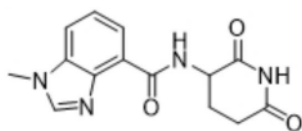
[0289]  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  10.89 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.74 (d,  $J=$

7.9Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.1, 1.0Hz, 1H), 7.09 (dd, J=7.6, 0.9Hz, 1H), 7.02 (t, J=7.8Hz, 1H), 4.84-4.74 (m, 1H), 2.82 (ddd, J=18.8, 13.4, 5.5Hz, 1H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.16 (qd, J=13.0, 4.5Hz, 1H), 2.00 (dddd, J=10.9, 8.2, 5.4, 2.9Hz, 1H).

[0290] LCMS (m/z [M+H]<sup>+</sup>): 288.7

[0291] 实施例4:N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺(4)的合成

[0292]



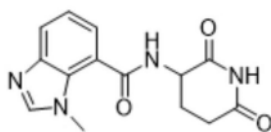
[0293] 使用上述反应方案1和合成条件B中所示的通用程序(25%的产率),并以1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸(20mg)作为起始材料合成该化合物。

[0294] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) δ10.93 (s, 1H), 10.19 (d, J=7.3Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.94 (dd, J=7.5, 1.0Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.1, 1.0Hz, 1H), 7.44 (t, J=7.8Hz, 1H), 4.91 (ddd, J=12.6, 7.2, 5.3Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.83 (ddd, J=17.6, 13.5, 5.5Hz, 1H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.26 (dtd, J=12.8, 5.4, 2.4Hz, 1H), 2.11 (qd, J=12.9, 4.5Hz, 1H).

[0295] LCMS (m/z [M+H]<sup>+</sup>): 286.4

[0296] 实施例5:N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺(5)的合成

[0297]



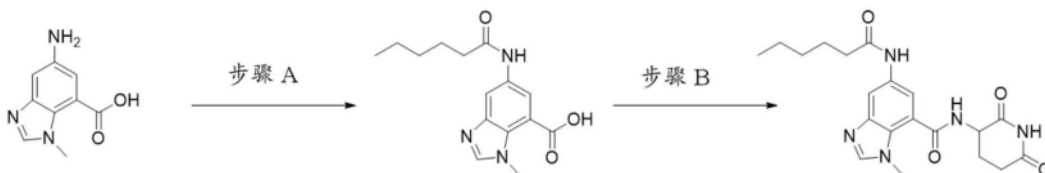
[0298] 使用上述反应方案1和合成条件B中所示的通用程序(4%的产率),并以1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸(20mg)作为起始材料合成该化合物。

[0299] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) δ10.87 (s, 1H), 8.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.84-7.71 (m, 1H), 7.37 (dt, J=7.4, 3.7Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.0, 7.5Hz, 1H), 4.80 (ddd, J=12.5, 8.4, 5.5Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.83 (ddd, J=17.4, 13.1, 5.7Hz, 1H), 2.56 (ddd, J=9.9, 5.2, 2.5Hz, 1H), 2.15 (qd, J=12.9, 4.5Hz, 1H), 2.07 (tdd, J=8.5, 5.6, 2.8Hz, 1H).

[0300] LCMS (m/z [M+H]<sup>+</sup>): 286.7

[0301] 实施例6:N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-己酰胺-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺(6)的合成

[0302]



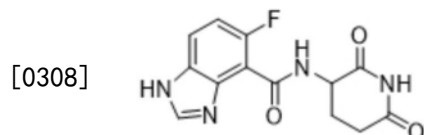
[0303] 步骤A:将5-氨基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸二盐酸盐(20mg, 0.076mmol)和己酰氯(1.1当量)溶解在4mL的干燥DCM中并在水/冰浴中冷却。将TEA(4当量)缓慢注入反应混合物中。移除冰浴并使反应升温至环境温度。反应在两小时内完成,由LCMS监测。将该溶液用DCM(10mL)稀释并用7mL的3% HCl水溶液洗涤。然后蒸发水相以得到灰白色晶体,并将5-己酰胺-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸直接用于下一步骤。

[0304] 步骤B:使用上述反应方案1和合成条件B中所示的通用程序(29%的产率),并以5-己酰胺-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸(20mg)作为起始材料合成该化合物。

[0305]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 10.87 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.97 (t,  $J=14.9\text{Hz}$ , 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.51 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 4.79 (ddd,  $J=12.6, 8.4, 5.4\text{Hz}$ , 1H), 3.82 (s, 3H), 2.82 (ddd,  $J=17.4, 13.1, 5.6\text{Hz}$ , 1H), 2.57 (dt,  $J=16.6, 3.2\text{Hz}$ , 1H), 2.31 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 2.20-2.09 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.37-1.25 (m, 4H), 0.87 (dt,  $J=7.1, 5.0\text{Hz}$ , 3H).

[0306] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 400.2

[0307] 实施例7:N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺(7)的合成

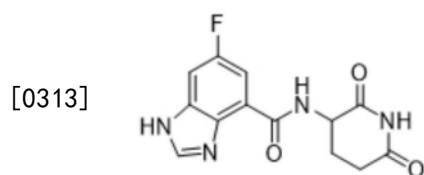


[0309] 使用上述反应方案1和合成条件C中所示的通用程序(35%的产率),并以5-氟-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸(20mg)作为起始材料合成该化合物。

[0310]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 12.66 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.17 (dd,  $J=11.9, 8.8\text{Hz}$ , 1H), 4.84 (dd,  $J=17.6, 7.8\text{Hz}$ , 1H), 2.90-2.74 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.25-2.07 (m, 2H).

[0311] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 291.3

[0312] 实施例8:N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺(8)的合成

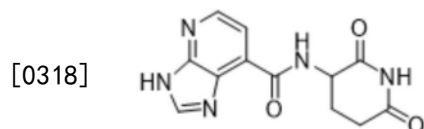


[0314] 使用上述反应方案1和合成条件B中所示的通用程序(43%的产率),并以6-氟-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸(19.5mg)作为起始材料合成该化合物。

[0315]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 13.09 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 10.25 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 8.51 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.62 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 4.91 (dt,  $J=12.4, 6.1\text{Hz}$ , 1H), 2.83 (ddd,  $J=17.6, 13.5, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 2.55 (t,  $J=12.4\text{Hz}$ , 1H), 2.31-2.19 (m, 1H), 2.11 (ddd,  $J=15.3, 12.0, 5.3\text{Hz}$ , 1H).

[0316] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 290.9

[0317] 实施例9:N-(2,6-三氧代哌啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-甲酰胺(9)的合成



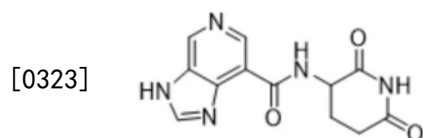
[0319] 使用上述反应方案1和合成条件C中所示的通用程序(76%的产率),并以3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-羧酸(20mg)作为起始材料合成该化合物。

[0320]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 13.68 (s, 0.8H), 12.84 (s, 0.2H), 10.98 (s, 0.8H), 10.94 (s, 0.2H), 9.93 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 0.8H), 9.27 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 0.2H), 8.72 (s, 0.8H), 8.56 (d,  $J=$

5.1Hz, 0.2H), 8.54 (d, J=5.0Hz, 0.8H), 8.47 (s, 0.2H), 7.78 (d, J=5.0Hz, 0.8H), 7.71 (d, J=5.0Hz, 0.2H), 4.95 (ddd, J=12.6, 7.1, 5.4Hz, 0.8H), 4.89-4.80 (m, 0.2H), 2.84 (ddd, J=17.6, 13.6, 5.5Hz, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.14 (ddd, J=26.3, 13.0, 4.6Hz, 1H).

[0321] LCMS (m/z [M+H]<sup>+</sup>): 274.1

[0322] 实施例10: N-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-甲酰胺(10)的合成

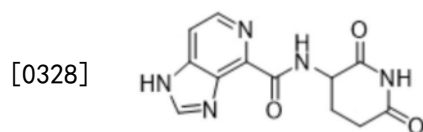


[0324] 使用上述反应方案1和合成条件C中所示的通用程序(57%的产率),并以3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-羧酸(20mg)作为起始材料合成该化合物。

[0325] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO, 353K) δ12.90 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 4.83-4.73 (m, 1H), 2.73 (ddd, J=18.5, 13.0, 5.6Hz, 1H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.07 (ddd, J=25.6, 12.8, 4.6Hz, 1H).

[0326] LCMS (m/z [M+H]<sup>+</sup>): 274.1

[0327] 实施例11: N-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲酰胺(11)的合成

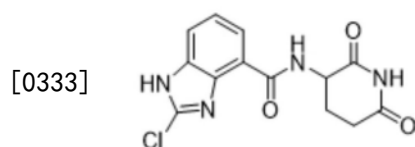


[0329] 使用上述反应方案1和合成条件C中所示的通用程序(75%的产率),并以1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸(20mg)作为起始材料合成该化合物。

[0330] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) δ12.93 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 9.14 (d, J=6.2Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.83 (d, J=5.0Hz, 1H), 4.81-4.67 (m, 1H), 2.79-2.67 (m, 1H), 2.47 (dd, J=17.3, 2.4Hz, 1H), 2.21 (dd, J=22.4, 12.1Hz, 1H), 2.04-1.92 (m, 1H).

[0331] LCMS (m/z [M+H]<sup>+</sup>): 273.9

[0332] 实施例12: 2-氯-N-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺(12)的合成

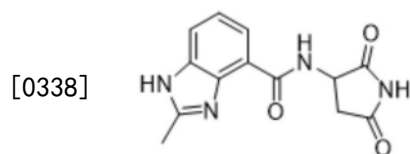


[0334] 使用上述反应方案1和合成条件B中所示的通用程序(13%的产率),并以2-氯-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸(15mg)作为起始材料合成该化合物。

[0335] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) δ13.85 (s, 1H), 10.92 (s, 2H), 9.66 (s, 2H), 7.86 (s, 2H), 7.70 (d, J=6.9Hz, 3H), 7.36 (t, J=7.5Hz, 3H), 4.86 (s, 3H), 2.89-2.76 (m, 3H), 2.61-2.53 (m, 4H), 2.16 (s, 6H).

[0336] LCMS (m/z [M+H]<sup>+</sup>): 307.0

[0337] 实施例13:N-(2,5-二氧化吡咯烷-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺(14)的合成

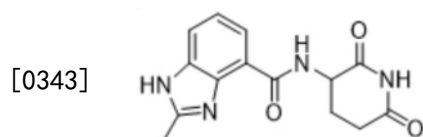


[0339] 使用上述反应方案1和合成条件C中所示的通用程序(70%的产率),并使用2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸(36mg)和3-氨基吡咯烷-2,5-二酮盐酸盐(20.5mg)作为起始原料合成该化合物。

[0340]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO, 353K)  $\delta$  11.73 (s, 2H), 10.03 (s, 1H), 7.77 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.25 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 4.83-4.74 (m, 1H), 3.03 (dd,  $J=17.5$ , 9.2Hz, 1H), 2.77 (dd,  $J=17.5$ , 5.7Hz, 1H), 2.60 (s, 3H).

[0341] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 272.85

[0342] 实施例14:N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺(15)的合成

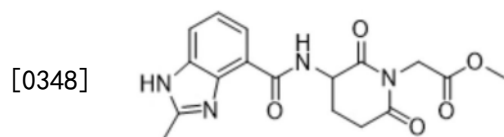


[0344] 使用上述反应方案1和合成条件B中所示的通用程序(20%的产率),并以2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸(20mg)作为起始材料合成该化合物。

[0345]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  12.73 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 10.29 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.63 (s, 1H), 7.32-7.23 (m, 1H), 4.87 (ddd,  $J=12.6$ , 7.1, 5.4Hz, 1H), 2.89-2.76 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.55 (d,  $J=3.7\text{Hz}$ , 1H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 1H).

[0346] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 286.5

[0347] 实施例15:2-(3-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺基)-2,6-二氧化哌啶-1-基)乙酸甲酯(17)的合成



[0349] 使用上述反应方案1和合成条件B中所示的通用程序(31%的产率),并使用2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸(40mg)和2-(3-氨基-2,6-二氧化哌啶-1-基)乙酸甲酯(三氟乙酸盐, 1.0当量)作为起始材料合成该化合物。

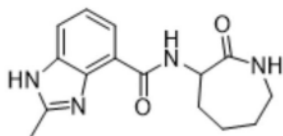
[0350]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  12.75 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65 (d,  $J=4.6\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H), 5.06 (d,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H), 4.45 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.03 (t,  $J=15.4\text{Hz}$ , 1H), 2.81 (d,  $J=16.9\text{Hz}$ , 1H), 2.57 (t,  $J=11.7\text{Hz}$ , 3H), 2.30 (s, 1H), 2.16 (d,  $J=12.9\text{Hz}$ , 1H).

[0351] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 359.0

[0352] 实施例16:2-甲基-N-(2-氧代氮杂环庚烷-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-4-甲酰胺

(19)的合成

[0353]



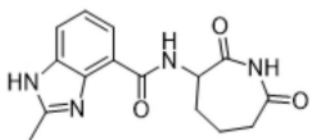
[0354] 向小瓶中加入2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸(60.0mg,0.341mmol,1.000当量)、3-氨基氮杂环庚烷-2-酮盐酸盐(67.3mg,0.409mmol,1.200当量)、DMAP(4.2mg,0.034mmol,0.100当量)并用氩气吹扫15分钟。通过注射器加入DMF(10mL),然后加入DIPEA(0.119mL,0.681mmol,2.000当量)和HATU(155.4mg,0.409mmol,1.200当量)并将反应混合物搅拌过夜。在减压条件下蒸发溶剂,通过制备型TLC纯化粗化合物以得到81mg的产物(82%的产率)。

[0355]  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,DMSO)  $\delta$ 12.77(s,1H),10.45(s,1H),7.90-7.73(m,2H),7.61(dd, $J=7.8,0.7\text{Hz}$ ,1H),7.23(t, $J=7.8\text{Hz}$ ,1H),4.73(ddd, $J=10.9,6.6,1.3\text{Hz}$ ,1H),3.30-3.21(m,1H),3.18-3.06(m,1H),2.58(s,3H),2.03-1.90(m,2H),1.82-1.70(m,2H),1.53(dd, $J=24.4,11.9\text{Hz}$ ,1H),1.34-1.21(m,1H)。

[0356] LCMS( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ):286.9

[0357] 实施例17:N-(2,7-二氧化氮杂环庚烷-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺(20)的合成

[0358]



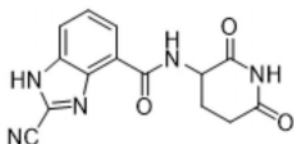
[0359] 向2-甲基-N-(2-氧代氮杂环庚烷-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-4-甲酰胺(20.0mg,0.070mmol,1.000当量)在MeCN(4.0mL)/DMSO(0.085mL)/水(0.010mL)中的溶液中加入戴斯-马丁过碘烷(Dess-Martin periodinane)(74.1mg,0.175mmol,2.500当量)。将悬浮液于80℃加热1小时。在减压条件下蒸发溶剂,通过制备型TLC和HPLC纯化粗产物以得到16mg(76%)的产物。

[0360]  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,DMSO)  $\delta$ 12.73(s,1H),10.67(s,1H),10.38(d, $J=6.5\text{Hz}$ ,1H),7.81(dd, $J=7.6,1.0\text{Hz}$ ,1H),7.64(d, $J=7.8\text{Hz}$ ,1H),7.27(t, $J=7.7\text{Hz}$ ,1H),5.19-5.06(m,1H),3.08-2.95(m,1H),2.65-2.61(m,1H),2.60(s,3H),2.35-2.22(m,1H),2.08-1.94(m,1H),1.89-1.69(m,2H)。

[0361] LCMS( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ):301.1

[0362] 实施例18:2-氰基-N-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺(22)的合成

[0363]



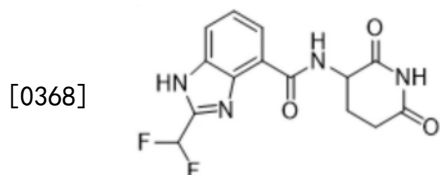
[0364] 使用上述反应方案1和合成条件B中所示的通用程序(59%的产率),并以2-氰基-苯并[d]咪唑-4-羧酸(20mg)作为起始材料合成该化合物。

[0365]  $^1\text{H}$  NMR(500 MHz,DMSO)  $\delta$ 14.23(s,1H),10.59(s,1H),9.32(s,1H),8.06(d, $J=$

7.4Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.56 (t, J=7.7Hz, 1H), 4.86 (dt, J=13.0, 7.2Hz, 1H), 2.82 (ddd, J=18.5, 12.8, 5.9Hz, 1H), 2.63 (dt, J=17.4, 3.7Hz, 1H), 2.20 (ddd, J=25.4, 12.6, 4.5Hz, 2H).

[0366] LCMS (m/z [M+H]<sup>+</sup>): 297.9

[0367] 实施例19: 2-(二氟甲基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺 (23) 的合成

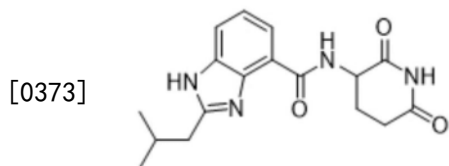


[0369] 使用上述反应方案1和合成条件B中所示的通用程序(86%的产率),并以2-(二氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸(20mg)作为起始材料合成该化合物。

[0370] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) δ 13.89 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 7.97 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.83 (d, J=23.7Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44-7.17 (m, 1H), 4.88 (s, 1H).

[0371] LCMS (m/z [M+H]<sup>+</sup>): 323.3

[0372] 实施例20: N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-异丁基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺 (24) 的合成

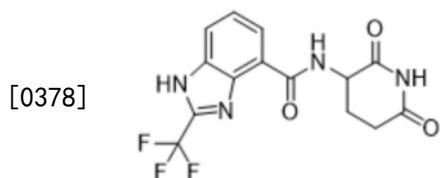


[0374] 使用上述反应方案1和合成条件B中所示的通用程序(21%的产率),并以2-异丁基-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸(20mg)作为起始材料合成该化合物。

[0375] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) δ 12.80 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 7.81 (d, J=6.1Hz, 1H), 7.66 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.37-7.12 (m, 1H), 4.81 (d, J=43.5Hz, 1H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.76 (td, J=7.2, 2.5Hz, 3H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.33-2.18 (m, 1H), 2.17-2.03 (m, 1H), 1.02-0.90 (m, 6H).

[0376] LCMS (m/z [M+H]<sup>+</sup>): 329.0

[0377] 实施例21: N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺 (25) 的合成

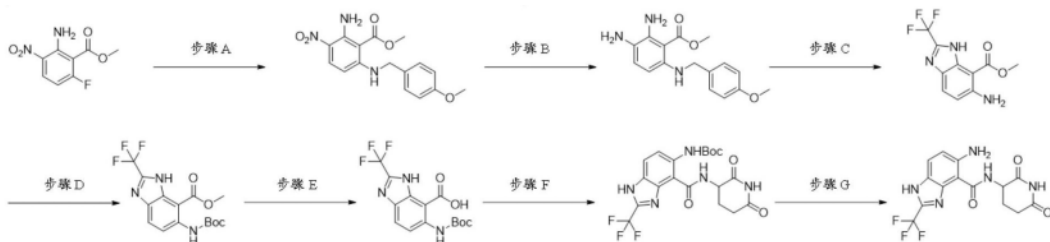


[0379] 使用上述反应方案1和合成条件B中所示的通用程序(74%的产率),并以2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸(21mg)作为起始材料合成该化合物。

[0380] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) δ 14.58 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 2.89-2.76 (m, 1H), 2.57 (d, J=17.5Hz, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.20-2.08 (m, 1H).

[0381] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 340.9

[0382] 实施例22: 6-氨基-N-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-2-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-7-甲酰胺 (26) 的合成



[0384] 步骤A: 向2-氨基-6-氟-3-硝基苯甲酸甲酯 (2g, 9.339mmol) 在DMSO (20mL) 中的搅拌溶液中加入 $K_2CO_3$  (2.58g, 18.67mmol), 然后加入(4-甲氧基苄基)甲胺 (1.59mL, 12.14mmol)。然后将反应混合物在室温搅拌16小时。反应完成后, 用冰水猝灭, 过滤沉淀, 干燥, 得到2.0g的2-氨基-6-((4-甲氧基苄基)氨基)-3-硝基苯甲酸甲酯 (64%的产率)。

[0385] 步骤B: 向2-氨基-6-((4-甲氧基苄基)氨基)-3-硝基苯甲酸甲酯 (550mg, 1.66mmol) 在THF (16mL) 中的搅拌溶液中加入Zn (1.5g, 21.6mmol), 然后在0℃加入在水 (3mL) 中的 $NH_4Cl$  (1.15g, 21.6mmol) 并在室温搅拌1小时。反应完成后, 将反应混合物通过硅藻土过滤, 用乙酸乙酯洗涤。将有机层用水、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并在减压条件下浓缩以得到呈褐色固体的2,3-二氨基-6-((4-甲氧基苄基)氨基)苯甲酸甲酯 (250mg, 粗品)。

[0386] 步骤C: 将TFA (20mL) 中的2,3-二氨基-6-((4-甲氧基苄基)氨基)苯甲酸甲酯 (2g, 6.645mmol) 在室温搅拌16小时。反应完成后, 将TFA去除并用 $NaHCO_3$ 水溶液猝灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤并用 $Na_2SO_4$ 干燥, 浓缩并通过快速柱色谱法纯化, 得到200mg的6-氨基-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸甲酯 (13%的产率)。

[0387] 步骤D: 向6-氨基-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸甲酯 (600mg, 2.317mmol) 在二噁烷 (5mL) 中的搅拌溶液中加入NaOH水溶液 (1N) (15mL), 然后在0℃加入 $Boc_2O$  (3.2mL, 13.9mmol), 并在室温搅拌72小时。反应完成后, 用冰水猝灭并用乙酸乙酯萃取, 用硫酸钠干燥并浓缩。通过快速柱色谱法纯化粗产物以得到600mg的6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸甲酯 (72%的产率)。

[0388] 步骤E: 将6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸甲酯在50%NaOH水溶液 (13mL) 中的溶液在80℃搅拌4小时。反应完成后, 将反应混合物用2M HCl酸化, 过滤沉淀, 得到300mg的6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸 (52%的产率)。

[0389] 步骤F: 使用上述反应方案1和合成条件B中所示的通用程序 (36%的产率), 并使用5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (30.0mg) 作为起始材料来合成N-{7-[(2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基甲酰基]-2-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基}氨基甲酸叔丁酯。

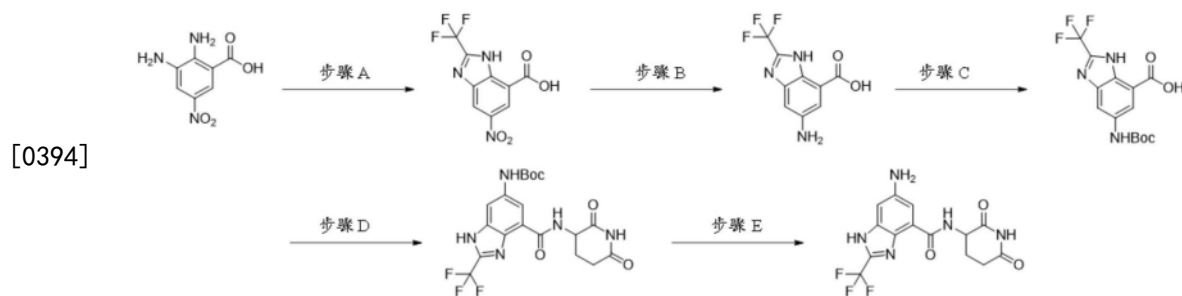
[0390] 步骤G: 将4-((2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基甲酰基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯 (10.0mg, 0.022mmol, 1.000当量) 溶解在THF (0.220mL) 中并加入在二噁烷 (0.038mL, 1.098mmol, 50.000当量) 中的4M HCl。将混合物在室温搅拌4小时。在减压条件下蒸发溶剂, 得到8.0mg的6-氨基-N-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-2-(三氟甲基)-1H-

1,3-苯并二唑-7-甲酰胺盐酸盐(88.0%的产率)。

[0391]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 14.15 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 7.54 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 6.94 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 4.86-4.77 (m, 1H), 2.88-2.75 (m, 1H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.33-2.22 (m, 1H), 2.10 (qd,  $J=12.9, 4.4\text{Hz}$ , 1H)。

[0392] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 356.3

[0393] 实施例23: 5-氨基-N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺(27)的合成



[0395] 步骤A: 将TFA (2mL) 和4 (N) HCl (5mL) 加入到2,3-二氨基-5-硝基苯甲酸(500mg, 2.54mmol)中。然后使所得反应混合物回流12小时。反应完成后, 将反应混合物冷却至0℃, 然后小心地用10M NaOH溶液中和。使用DCM (100mL x 3) 萃取水性部分。将有机层用盐水洗涤并经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并浓缩以得到粗品。最后将粗品与戊烷和乙醚一起研磨以得到呈深棕色固体的5-硝基-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸的粗品化合物(500mg)。化合物无需进一步纯化即可用于下一步。

[0396] 步骤B: 向5-硝基-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸(500.0mg, 1.82mmol)在MeOH (10mL) 中的搅拌溶液中加入10%Pd/C (193mg)。在氢气气氛下, 将反应混合物在室温搅拌4小时。反应完成后, 将反应混合物通过硅藻土过滤并在减压条件下浓缩以得到粗品5-氨基-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酸(500mg), 其无需进一步纯化即可用于下一步。

[0397] 步骤C: 向5-氨基-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酸(1.0g, 4.1mmol)在二噁烷(5.0mL)和 $\text{H}_2\text{O}$  (5.0mL) 中的用冰冷却的溶液中加入TEA (0.85mL, 6.1mmol)。将反应混合物在冰冷条件下搅拌2至3分钟。加入 $\text{Boc}_2\text{O}$  (1.0mL, 4.49mmol) 并将反应混合物在室温搅拌6小时。反应完成后, 蒸发溶剂, 通过制备型HPLC纯化粗产物, 得到呈白色固体的5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸(50mg) (3步产率为2.8%)。

[0398] 步骤D: 使用上述反应方案1和合成条件B中所示的通用程序(37%的产率), 并使用5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸(30.0mg)作为起始材料来合成(7-((2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基甲酰基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯。

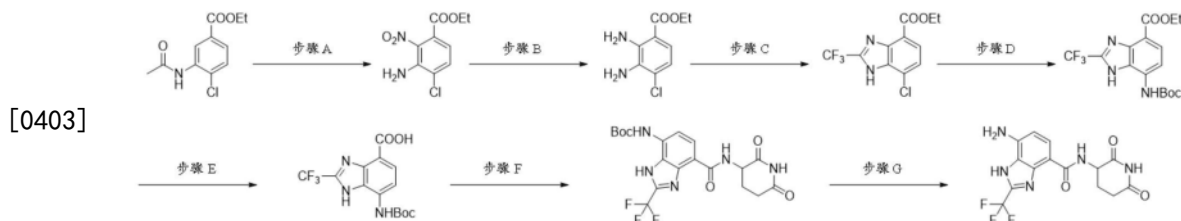
[0399] 步骤E: 将(7-((2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基甲酰基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯(10.0mg, 0.022mmol, 1.000当量)溶解在THF (0.220mL) 中并加入在二噁烷(0.038mL, 1.098mmol, 50.000当量)中的4M HCl。将混合物在室温搅拌4小时。在减压条件下蒸发溶剂, 得到5-氨基-N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺盐酸盐。

[0400]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 13.67 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 7.48-7.34 (m,

1H), 6.86 (d, J=2.1Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.84 (ddd, J=12.4, 7.0, 5.2Hz, 2H), 2.80 (ddd, J=17.3, 13.5, 5.5Hz, 1H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.32-2.21 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 1H) .

[0401] LCMS (m/z [M+H]<sup>+</sup>): 355.9

[0402] 实施例24: 7-氨基-N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺 (28) 的合成



[0403] 步骤A: 在-15℃向3-乙酰氨基-4-氯苯甲酸乙酯 (20.0g, 82.97mmol) 中滴加40.0mL的100% HNO<sub>3</sub>, 搅拌所得反应混合物并在2小时期间缓慢升温至10℃, 然后在室温搅拌12小时, 倒入碎冰中, 过滤固体, 在减压条件下干燥, 并将硝基化合物的混合物 (16g) 直接用于下一步。向硝基化合物在160mL乙醇中的搅拌溶液中加入7.5mL的浓H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>。将反应混合物回流16小时, 在减压条件下浓缩并加入冰水。将产物萃取到DCM中, 将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。通过快速柱色谱法纯化粗产物以得到3-氨基-4-氯-2-硝基苯甲酸乙酯 (6.3g, 30%)。

[0405] 步骤B: 向3-氨基-4-氯-2-硝基苯甲酸乙酯 (6.3g, 25.753mmol) 在乙醇 (60.0mL) 和水 (30.0mL) 中的搅拌溶液中加入Fe粉末 (10.78g), 然后加入NH<sub>4</sub>Cl (1.791g)。将反应混合物回流12小时, 在减压条件下浓缩, 用DCM稀释, 通过硅藻土床过滤并在减压条件下浓缩。通过快速柱色谱法纯化粗产物以得到2,3-二氨基-4-氯苯甲酸乙酯 (5g, 90.45%)。

[0406] 步骤C: 向2,3-二氨基-4-氯苯甲酸乙酯 (2.0g, 9.317mmol, 1.0当量) 中加入15mL的TFA, 将反应混合物回流12小时并在减压条件下浓缩。向残余物中加入NaHCO<sub>3</sub>溶液, 并将产物用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。通过快速柱色谱法纯化粗产物以得到7-氯-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸乙酯 (2.4g, 88%的产率)。

[0407] 步骤D: 将7-氯-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸乙酯 (1.0g, 3.417mmol) 在二噁烷 (12mL) 中的溶液在氩气气氛下脱气10至15分钟。加入Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.22g, 6.834mmol)、NH<sub>2</sub>Boc (1.60g, 13.669mmol)、X-phos (326mg, 0.683mmol) 和X-phosPdG3 (0.289g, 0.342mmol), 并在85℃搅拌反应混合物16小时。将反应混合物通过硅藻土床过滤, 浓缩并通过快速柱色谱法纯化, 得到7-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸乙酯 (800mg, 62%的产率)。

[0408] 步骤E: 在冰冷条件下, 向7-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸乙酯 (500.0mg, 1.339mmol) 在MeOH (3.0mL) 和THF (3.0mL) 中的搅拌溶液中缓慢加入50% NaOH水溶液 (6.0mL)。然后将所得反应混合物在室温搅拌16小时。将反应混合物在减压条件下浓缩, 然后用水稀释并用乙酸乙酯洗涤。然后在冰冷条件下用饱和柠檬酸水溶液缓慢中和水性部分, 然后用乙酸乙酯萃取。然后将合并的有机层用盐水洗涤, 然后用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩得到粗品, 将其与戊烷和乙醚一起研磨以得到呈白色固体的7-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (250mg, 54.06%的产率)。

[0409] 步骤F: 使用上述反应方案1和合成条件B中所示的通用程序 (80%的产率), 并以7-

((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸(30mg)作为起始材料合成(4-((2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基甲酰基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0410]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 14.02 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 4.86 (dt,  $J=12.3, 5.9\text{Hz}$ , 1H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.29 (d,  $J=12.4\text{Hz}$ , 1H), 2.11 (td,  $J=13.1, 4.5\text{Hz}$ , 1H), 1.53 (s, 9H) .

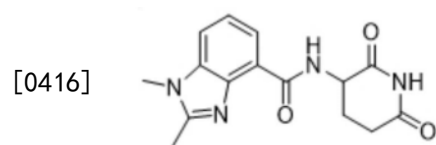
[0411] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 456.5

[0412] 步骤G: 向(4-((2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基甲酰基)-2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氨基甲酸叔丁酯(8mg, 0.018mmol)在DCM(0.5mL)中的混合物中加入TFA(0.1mL)并将反应混合物在室温搅拌18小时。将混合物在减压条件下浓缩并通过HPLC纯化, 得到7-氨基-N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-4-甲酰胺三氟乙酸(trifluoroacetate) (44%的产率)。

[0413]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 10.51 (s, 1H), 7.75 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 6.58 (s, 1H), 5.97 (d,  $J=72.1\text{Hz}$ , 2H), 4.76 (d,  $J=10.7\text{Hz}$ , 1H), 2.81-2.73 (m, 1H), 2.60 (dd,  $J=17.5, 3.9\text{Hz}$ , 1H), 2.12 (d,  $J=26.4\text{Hz}$ , 2H) .

[0414] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 356.0

[0415] 实施例25:N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺(29)的合成

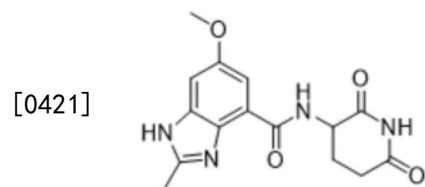


[0417] 使用上述反应方案1和合成条件B中所示的通用程序(10%的产率), 并以1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸(8.9mg)作为起始材料合成该化合物。

[0418]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 10.91 (s, 1H), 10.25 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.85 (dd,  $J=7.6, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (dd,  $J=8.0, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.33 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 4.87 (ddd,  $J=12.6, 7.2, 5.3\text{Hz}$ , 1H), 3.81 (s, 3H), 2.82 (ddd,  $J=17.5, 13.5, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 2.62 (s, 3H), 2.56 (ddd,  $J=17.4, 4.1, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 2.24 (dtd,  $J=12.9, 5.4, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 2.18-2.07 (m, 1H) .

[0419] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 301.0

[0420] 实施例26:N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-6-甲氧基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺(30)的合成



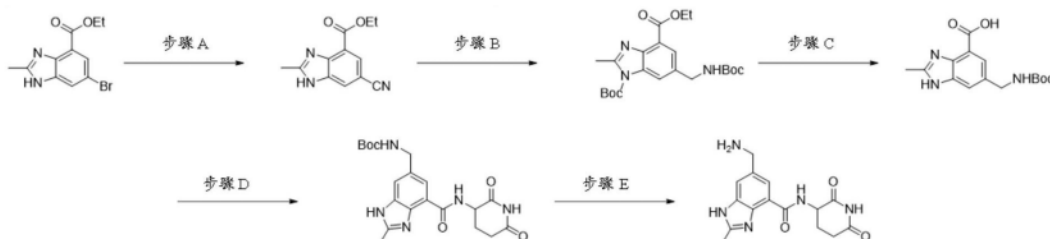
[0422] 使用上述反应方案1和合成条件B中所示的通用程序(49%的产率), 并以6-甲氧基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸(22mg)作为起始材料合成该化合物。

[0423]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 12.52 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 10.26 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.39 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.16 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 4.86 (ddd,  $J=12.6, 7.3, 5.4\text{Hz}$ , 1H), 3.82 (s,

3H), 2.87-2.76 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.53-2.51 (m, 1H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.12 (qd, J = 12.9, 4.5 Hz, 1H).

[0424] LCMS (m/z [M+H]<sup>+</sup>): 317.5

[0425] 实施例27: 6-(氨基甲基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺 (31) 的合成



[0426]

[0427] 步骤A: 向6-溴-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸乙酯 (500mg, 1.76mmol) 在DMF (12mL) 中的脱气溶液中加入Zn(CN)<sub>2</sub> (518mg, 4.41mmol) 和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (408mg, 0.35mmol), 将反应混合物在120℃反应16小时, 用冰水猝灭, 用乙酸乙酯萃取, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 在减压条件下浓缩并通过快速柱色谱法纯化以得到6-氰基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸乙酯 (27%的产率)。

[0428] 步骤B: 向6-氰基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸乙酯 (400mg, 1.747mmol) 在乙醇 (13mL) 中的溶液中加入雷尼镍和Boc<sub>2</sub>O (2.1mL, 8.734mmol) 并且将反应混合物在氢气 (15psi) 下搅拌16小时, 通过硅藻土床过滤, 将滤液在减压条件下浓缩并通过快速柱色谱法纯化以得到1-(叔丁基) 4-乙基6-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1,4-二羧酸酯 (47%的产率)。

[0429] 步骤C: 向1-(叔丁基) 4-乙基6-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1,4-二羧酸酯 (430mg, 0.993mmol) 在THF:MeOH 1:1 (10mL) 中的溶液中加入50% NaOH水溶液 (4mL) 并将反应混合物在室温搅拌16小时, 用1M HCl中和并过滤。将固体干燥以得到6-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (62%的产率)。

[0430] 步骤D: 使用上述反应方案1和合成条件B中所示通用程序 (45%的产率), 并以6-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (30mg) 作为起始材料合成((4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。

[0431] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) δ 12.64 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 10.24 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.45 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.88 (dt, J = 12.6, 6.4 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.82 (ddd, J = 17.3, 13.3, 5.5 Hz, 1H), 2.61-2.52 (m, 4H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.11 (qd, J = 12.9, 4.3 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H).

[0432] LCMS (m/z [M+H]<sup>+</sup>): 416.0

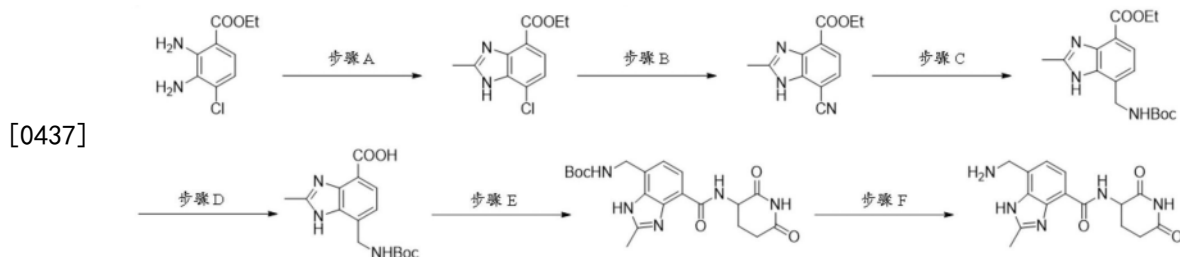
[0433] 步骤E: 将((4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基甲酰基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯悬浮在DCM (0.5mL) 中。向混合物中加入TFA (0.1mL) 并在室温搅拌2小时。将粗品在真空中浓缩, 溶于水并冷冻干燥, 得到6-(氨基甲基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺。

[0434] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) δ 10.93 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.14 (s, 3H), 7.97 (d, J =

1.6Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.88 (dt,  $J=13.0, 7.1$ Hz, 1H), 4.20 (q,  $J=5.8$ Hz, 2H), 2.84 (ddd,  $J=17.3, 13.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.67-2.53 (m, 4H), 2.25-2.09 (m, 2H) .

[0435] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 315.8

[0436] 实施例28: 7-((氨基甲基)-N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺 (32) 的合成



[0438] 步骤A: 向2,3-二氨基-4-氯苯甲酸乙酯 (1.5g, 6.99mmol) 在甲苯 (20.0mL) 中的搅拌溶液中分别加入原乙酸三乙酯 (5.1mL, 27.95mmol) 和PTSA (0.337g, 1.957mmol) 并将反应混合物回流16小时, 在减压条件下浓缩, 通过快速柱色谱法纯化粗产物, 得到1.2g的7-氯-2-甲基-1H-苯并咪唑-4-羧酸乙酯 (71%的产率)。

[0439] 步骤B: 将7-氯-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸乙酯 (400mg, 1.676mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液在氩气气氛下脱气10至15分钟。加入 $Zn(CN)_2$  (492mg, 4.19mmol)、X-phos (159.792mg, 0.335mmol) 和X-phosPdG3 (0.141.86mg, 0.168mmol) 并将反应混合物加热至110℃并保持16小时。将混合物通过硅藻土床过滤, 用水稀释, 将产物用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 经 $Na_2SO_4$ 干燥并在减压条件下浓缩。通过快速柱色谱法纯化粗产物, 得到251mg的7-氰基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸乙酯 (65%的产率)。

[0440] 步骤C: 向7-氰基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸乙酯 (3) (375mg, 1.636mmol) 在乙醇 (10mL) 中的搅拌溶液中加入 $Boc_2O$  (0.564mL, 2.454mmol) 和雷尼镍 (200mg), 并将反应混合物在室温在氢气气氛下搅拌16小时, 通过硅藻土床过滤并在减压条件下浓缩。通过快速柱色谱法纯化粗产物, 得到230mg的7-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸乙酯 (42%的产率)。

[0441] 步骤D: 在0℃向7-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸乙酯 (200.0mg, 0.6mmol) 在MeOH (1mL) 和THF (1mL) 中的溶液加入50%NaOH溶液 (2mL)。将反应混合物在室温搅拌16小时, 在减压条件下浓缩, 用水稀释并用DCM洗涤。将水相用柠檬酸溶液缓慢酸化, 将产物用乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤,  $Na_2SO_4$ 干燥, 在减压条件下浓缩。将粗产物和乙醚一起研磨以得到60mg的7-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (32%)。

[0442] 步骤E: 使用上述反应方案1和合成条件B中所示的通用程序 (47%的产率), 并以7-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸 (20mg) 作为起始材料合成((4-((2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基甲酰基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。

[0443]  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  12.66 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 10.24 (d,  $J=7.3$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.79 (d,  $J=7.8$ Hz, 1H), 7.47 (t,  $J=6.1$ Hz, 1H), 7.13 (d,  $J=7.9$ Hz, 1H), 4.86 (ddd,  $J=12.5, 7.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.42 (d,  $J=6.1$ Hz, 2H), 2.81 (ddd,  $J=17.3, 13.5, 5.5$ Hz, 1H),

2.61-2.51 (m, 4H), 2.26-2.20 (m, 1H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

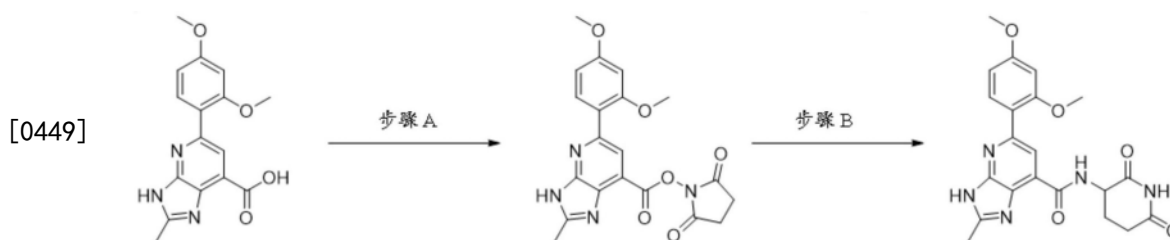
[0444] LCMS ( $m/z$  [M+H]<sup>+</sup>): 416.0

[0445] 步骤F: 将((4-((2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基甲酰基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯悬浮在DCM (0.5mL) 中。向混合物中加入TFA (0.1mL) 并在室温搅拌2小时。将粗品在真空中浓缩, 溶于水并冷冻干燥, 得到7-(氨基甲基)-N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺。

[0446] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  10.91 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.30 (s, 3H), 7.85 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.37 (d, J=7.9Hz, 1H), 4.82 (d, J=10.7Hz, 1H), 4.39 (d, J=5.7Hz, 2H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.62-2.50 (m, 1H), 2.17 (s, 2H).

[0447] LCMS ( $m/z$  [M+H]<sup>+</sup>): 316.1

[0448] 实施例29: 5-(2,4-二甲氧基苯基)-N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-甲酰胺(33)的合成



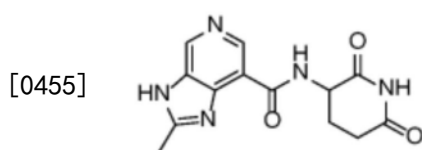
[0450] 步骤A: 向5-(2,4-二甲氧基苯基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-羧酸(10.0mg, 31.917 $\mu$ mol, 1.000当量)和HOSu(4.4mg, 38.300 $\mu$ mol, 1.200当量)在DCM(1.0mL)中的悬浮液中加入DCC(7.9mg, 38.300 $\mu$ mol, 1.200当量)在DCM(0.500mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌18小时。将反应混合物在减压条件下浓缩并通过制备型TLC纯化, 得到2,5-二氧化吡咯烷-1-基5-(2,4-二甲氧基苯基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-羧酸酯(71%的产率)。

[0451] 步骤B: 向3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(8.4mg, 51.171 $\mu$ mol, 3.000当量)和DIPEA(9 $\mu$ L, 51.171 $\mu$ mol, 3.000当量)在DMF(2.0mL)中的溶液中加入一份(in one portion)2,5-二氧化吡咯烷-1-基5-(2,4-二甲氧基苯基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-羧酸酯(7.0mg, 17.057 $\mu$ mol, 1.000当量)。将反应混合物在室温搅拌18小时。在减压条件下蒸发溶剂, 通过制备型TLC纯化残余物, 得到4.1mg(56%)的产物。

[0452] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  13.04 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.72 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.73 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.70 (dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 4.81 (q, J=8.2Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.81 (dt, J=18.0, 9.5Hz, 1H), 2.67-2.57 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.15 (dq, J=9.1, 5.2, 4.1Hz, 2H).

[0453] LCMS ( $m/z$  [M+H]<sup>+</sup>): 423.9

[0454] 实施例30: N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-甲酰胺(35)的合成

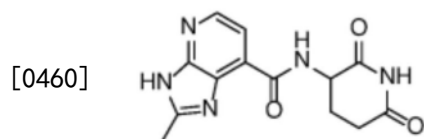


[0456] 使用上述反应方案1和合成条件C中所示的通用程序(60%的产率),并以2-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-羧酸(20mg)作为起始材料合成该化合物。

[0457]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO, 353K)  $\delta$  12.65 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.14 (s, 0H), 4.85 (dt,  $J=12.6, 6.9\text{Hz}$ , 1H), 2.81 (ddd,  $J=17.5, 12.9, 5.7\text{Hz}$ , 1H), 2.63 (s, 2H), 2.62-2.57 (m, 0H), 2.25 (s, 1H), 2.22-2.11 (m, 1H) .

[0458] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 288.1

[0459] 实施例31:N-(2,6-二氢代哌啶-3-基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-甲酰胺(36)的合成

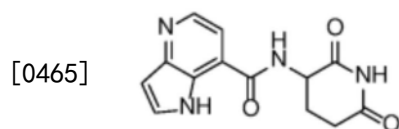


[0461] 使用上述反应方案1和合成条件C中所示的通用程序(29%的产率),并以2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-羧酸(20mg)作为起始材料合成该化合物。

[0462]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO, 353K)  $\delta$  12.93 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.38 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 7.66 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 4.86 (ddd,  $J=12.4, 7.3, 5.3\text{Hz}$ , 1H), 2.81 (ddd,  $J=17.3, 13.1, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 2.65-2.57 (m, 4H), 2.29 (dtd,  $J=10.7, 5.2, 2.7\text{Hz}$ , 1H), 2.15 (qd,  $J=12.8, 4.7\text{Hz}$ , 1H) .

[0463] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 287.6

[0464] 实施例32:N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-甲酰胺(37)的合成

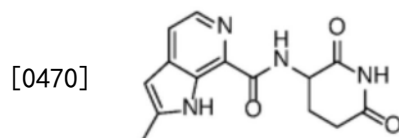


[0466] 使用上述反应方案1和合成条件C中所示的通用程序(30%的产率),并以1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-羧酸(20mg)作为起始材料合成该化合物。

[0467]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  11.36 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 9.16 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 8.47 (d,  $J=4.9\text{Hz}$ , 1H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.56 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 6.64 (d,  $J=3.0\text{Hz}$ , 1H), 4.84 (ddd,  $J=12.6, 8.2, 5.4\text{Hz}$ , 1H), 2.85 (ddd,  $J=17.4, 13.4, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 2.60 (ddd,  $J=17.3, 4.3, 2.9\text{Hz}$ , 1H), 2.23 (qd,  $J=13.0, 4.5\text{Hz}$ , 1H), 2.05 (dddd,  $J=10.8, 8.2, 5.4, 2.8\text{Hz}$ , 1H) .

[0468] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 272.9

[0469] 实施例33:N-(2,6-三氧代哌啶-3-基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺(38)的合成



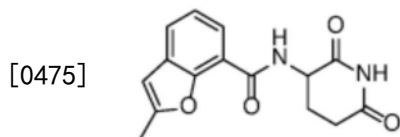
[0471] 使用上述反应方案1和合成条件B中所示的通用程序(39%的产率),并以2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-羧酸(10mg)作为起始材料合成该化合物。

[0472]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  11.43 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 9.13 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 8.14

(d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 6.39-6.29 (m, 1H), 4.85-4.75 (m,  $J=13.4, 8.1, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 2.84 (ddd,  $J=17.4, 13.8, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 2.61-2.56 (m,  $J=17.8, 3.1\text{Hz}$ , 1H), 2.51 (s, 3H), 2.37-2.27 (m,  $J=13.1, 4.5\text{Hz}$ , 1H), 2.14-2.04 (m, 1H) .

[0473] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 287.1

[0474] 实施例34:N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-甲基苯并呋喃-7-甲酰胺 (39) 的合成

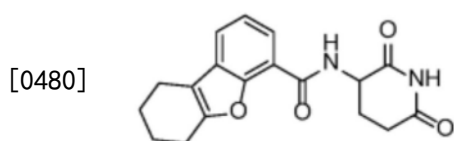


[0476] 使用上述反应方案1和合成条件B中所示的通用程序 (62%的产率), 并以2-甲基-1-苯并呋喃-7-羧酸 (20mg) 作为起始材料合成该化合物。

[0477]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  10.91 (s, 1H), 8.52 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.72 (dd,  $J=7.7, 1.3\text{Hz}$ , 1H), 7.67 (dd,  $J=7.6, 1.3\text{Hz}$ , 1H), 7.30 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.71 (q,  $J=1.1\text{Hz}$ , 1H), 4.83 (ddd,  $J=12.1, 7.6, 5.7\text{Hz}$ , 1H), 2.82 (ddd,  $J=17.3, 13.1, 5.9\text{Hz}$ , 1H), 2.56 (ddd,  $J=17.3, 4.4, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 2.51 (s, 3H), 2.24-2.10 (m, 2H) .

[0478] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 287.1

[0479] 实施例35:N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-6,7,8,9-四氢二苯并[b,d]呋喃-4-甲酰胺 (40) 的合成

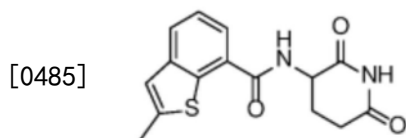


[0481] 使用上述反应方案1和合成条件B中所示的通用程序, 使用COMU代替HATU (45.5%的产率), 并以6,7,8,9-四氢二苯并[b,d]呋喃-4-羧酸 (20mg) 作为起始材料合成该化合物。

[0482] NMR:  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  10.90 (s, 1H), 8.50 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.67 (ddd,  $J=12.0, 7.7, 1.3\text{Hz}$ , 2H), 7.32 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 4.82 (ddd,  $J=12.1, 7.6, 5.6\text{Hz}$ , 1H), 2.86-2.75 (m, 3H), 2.65-2.60 (m, 2H), 2.56 (ddd,  $J=17.3, 4.3, 2.7\text{Hz}$ , 1H), 2.25-2.09 (m, 2H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 2H) .

[0483] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 327.2

[0484] 实施例36:N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-甲基苯并[b]噻吩-7-甲酰胺 (41) 的合成



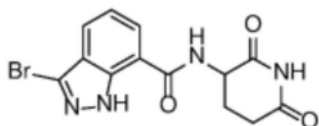
[0486] 使用上述反应方案1和合成条件B中所示的通用程序 (31%的产率), 并以2-甲基苯并[b]噻吩-7-羧酸 (20mg) 作为起始材料合成该化合物。

[0487]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  10.54 (s, 1H), 8.68 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.88 (dd,  $J=7.7, 1.3\text{Hz}$ , 2H), 7.44 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.20-7.12 (m, 1H), 4.82 (ddd,  $J=11.9, 8.1, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 2.81 (ddd,  $J=17.5, 12.8, 5.6\text{Hz}$ , 1H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.58 (d,  $J=1.1\text{Hz}$ , 3H), 2.20 (qd,  $J=12.8, 4.6\text{Hz}$ , 1H), 2.15-2.07 (m, 1H) .

[0488] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 303.0

[0489] 实施例37:3-溴-N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1H-吡唑-7-甲酰胺(42)的合成

[0490]



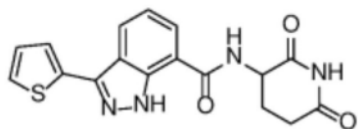
[0491] 使用上述反应方案1和合成条件B中所示的通用程序(17%的产率),并以3-溴-1H-吡唑-7-羧酸(20mg)作为起始材料合成该化合物。

[0492]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO):  $\delta$ 13.46 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 9.07 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 8.05 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.36 (t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 4.87-4.79 (m,  $J=13.1$ , 8.1, 5.4Hz, 1H), 2.90-2.77 (m,  $J=18.6, 13.4, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.22 (qd,  $J=12.9, 4.4\text{Hz}$ , 1H), 2.08-2.02 (m, 1H) .

[0493] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 351.1

[0494] 实施例38:N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-3-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-7-甲酰胺(43)的合成

[0495]



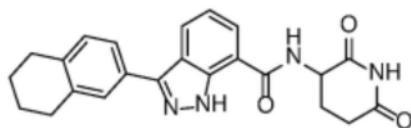
[0496] 使用上述反应方案1和合成条件B中所示的通用程序(32%的产率),并以3-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-7-羧酸(7mg)作为起始材料合成该化合物。

[0497]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO):  $\delta$ 13.22 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 9.05 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 8.33 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 8.01 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.79 (d,  $J=3.1\text{Hz}$ , 1H), 7.60 (d,  $J=4.9\text{Hz}$ , 1H), 7.35 (t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (dd,  $J=5.1, 3.6\text{Hz}$ , 1H), 4.84 (ddd,  $J=13.2, 7.9, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 2.84 (ddd,  $J=18.5, 13.4, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 2.59 (dd,  $J=13.7, 3.3\text{Hz}$ , 1H), 2.23 (qd,  $J=12.9, 4.4\text{Hz}$ , 1H), 2.06 (dd,  $J=9.4, 4.6\text{Hz}$ , 1H) .

[0498] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 355.1

[0499] 实施例39:N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-3-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1H-吡唑-7-甲酰胺(45)的合成

[0500]



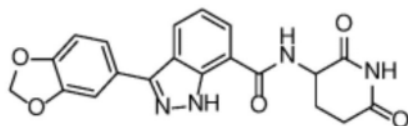
[0501] 使用上述反应方案1和合成条件B中所示的通用程序(76%的产率),并以3-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1H-吡唑-7-羧酸(8mg)作为起始材料合成该化合物。

[0502]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 13.13 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.26 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.98 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.30 (t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.21 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 4.90-4.79 (m, 1H), 2.87-2.76 (m, 5H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.22 (dt,  $J=13.3, 6.5\text{Hz}$ , 1H), 2.07 (s, 1H), 1.79 (h,  $J=3.9, 3.5\text{Hz}$ , 4H) .

[0503] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 403.4

[0504] 实施例40:3-(苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)-N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1H-吡唑-7-甲酰胺(46)的合成

[0505]



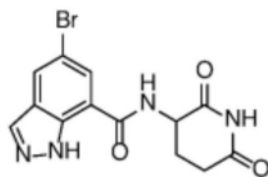
[0506] 使用上述反应方案1和合成条件B中所示的通用程序(40%的产率),并以3-(苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)-1H-吡唑-7-羧酸(18mg)作为起始材料合成该化合物。

[0507]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO):  $\delta$ 13.13 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.24 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.54-7.42 (m, 2H), 7.30 (t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.08 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.10 (s, 2H), 4.91-4.79 (m, 1H), 2.84 (ddd,  $J=18.5, 13.4, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 2.59 (dd,  $J=13.8, 3.4\text{Hz}$ , 1H), 2.22 (td,  $J=12.9, 8.9\text{Hz}$ , 1H), 2.07 (s, 1H).

[0508] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 393.1

[0509] 实施例41:5-溴-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1H-吡唑-7-甲酰胺(47)的合成

[0510]



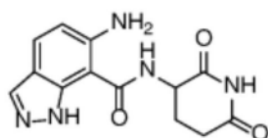
[0511] 使用上述反应方案1和合成条件B中所示的通用程序(14%的产率),并以5-溴-1H-吡唑-7-羧酸(30mg)作为起始材料合成该化合物。

[0512]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 13.30 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 9.11 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 1H), 8.24 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 8.13 (d,  $J=17.5\text{Hz}$ , 2H), 4.89-4.79 (m, 1H), 2.88-2.78 (m,  $J=18.5, 13.3, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 2.62-2.54 (m,  $J=13.7, 3.5\text{Hz}$ , 1H), 2.18 (qd,  $J=12.8, 4.2\text{Hz}$ , 1H), 2.09-1.94 (m, 1H).

[0513] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 351.1

[0514] 实施例42:6-氨基-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1H-吡唑-7-甲酰胺(48)的合成

[0515]



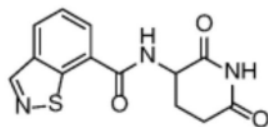
[0516] 使用上述反应方案1和合成条件B中所示的通用程序(20%的产率)和6-氨基-1H-吡唑-7-羧酸(30mg)作为起始材料合成该化合物。

[0517]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 13.57 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 10.00 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H), 8.25 (s, 1H), 7.60 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 6.64 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 4.90-4.78 (m,  $J=12.5, 6.3\text{Hz}$ , 1H), 2.91-2.73 (m, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.30-2.19 (m, 1H), 2.11-1.96 (m,  $J=23.7, 11.1\text{Hz}$ , 1H).

[0518] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 288.2

[0519] 实施例43:N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯并[d]异噻唑-7-甲酰胺(50)的合成

[0520]

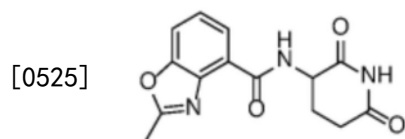


[0521] 使用上述反应方案1和合成条件B中所示的通用程序(48%的产率),并以苯并[d]异噻唑-7-羧酸(20mg)作为起始材料合成该化合物。

[0522]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 10.93 (s, 1H), 9.32 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 9.17 (s, 1H), 8.44 (dd,  $J=7.8, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 8.33 (dd,  $J=7.5, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.70 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 4.89 (ddd,  $J=13.3, 8.2, 5.4\text{Hz}$ , 1H), 2.84 (ddd,  $J=17.4, 13.4, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 2.59 (dt,  $J=17.2, 3.9\text{Hz}$ , 1H), 2.21 (qd,  $J=13.0, 4.5\text{Hz}$ , 1H), 2.09-2.00 (m, 1H).

[0523] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 290.3

[0524] 实施例44:N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-甲基苯并[d]噁唑-4-甲酰胺(51)的合成

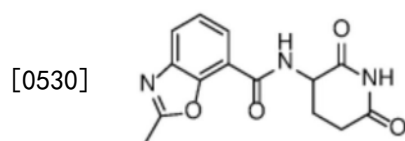


[0526] 使用上述反应方案1和合成条件B中所示的通用程序(35%的产率),并以2-甲基苯并[d]噁唑-4-羧酸(20mg)作为起始材料合成该化合物。

[0527]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 10.90 (s, 1H), 8.62 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.84 (dd,  $J=7.9, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (dd,  $J=7.8, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.44 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 4.86-4.79 (m, 1H), 2.82 (ddd,  $J=17.3, 13.4, 5.6\text{Hz}$ , 1H), 2.67 (s, 3H), 2.56 (ddd,  $J=17.3, 4.4, 2.7\text{Hz}$ , 1H), 2.19 (qd,  $J=12.9, 4.5\text{Hz}$ , 1H), 2.12-2.04 (m, 1H).

[0528] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 288.0

[0529] 实施例45:N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-甲基苯并[d]噁唑-7-甲酰胺(52)的合成

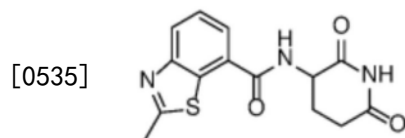


[0531] 使用上述反应方案1和合成条件B中所示的通用程序(47%的产率),并以2-甲基苯并[d]噁唑-7-羧酸(20mg)作为起始材料合成该化合物。

[0532]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 10.95 (s, 1H), 9.30 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.94 (ddd,  $J=16.3, 7.9, 1.0\text{Hz}$ , 2H), 7.50 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 4.89 (ddd,  $J=12.6, 7.2, 5.3\text{Hz}$ , 1H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.56 (ddd,  $J=17.6, 4.5, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 2.24 (dtd,  $J=13.1, 5.5, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 2.18-2.08 (m, 1H).

[0533] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 287.8

[0534] 实施例46:N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-甲基苯并[d]噻唑-7-甲酰胺(53)的合成



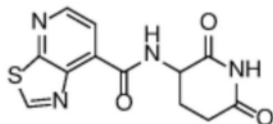
[0536] 使用上述反应方案1和合成条件B中所示的通用程序(32%的产率),并以2-甲基苯并[d]噻唑-7-羧酸(20mg)作为起始材料合成该化合物。

[0537]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 10.90 (s, 1H), 9.13 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 8.10 (dd,  $J=8.0, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 8.06 (dd,  $J=7.7, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.63 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 4.86 (ddd,  $J=12.5, 8.2, 5.4\text{Hz}$ , 1H), 2.87-2.77 (m, 4H), 2.57 (ddd,  $J=17.3, 4.4, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 2.18 (qd,  $J=13.0, 4.5\text{Hz}$ , 1H), 2.02 (dtd,  $J=13.2, 5.5, 2.8\text{Hz}$ , 1H).

[0538] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 304.0

[0539] 实施例47:N-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)噻唑并[5,4-b]吡啶-7-甲酰胺(54)的合成

[0540]



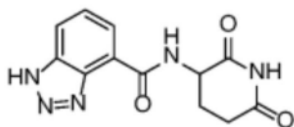
[0541] 使用上述反应方案1和合成条件B中所示的通用程序(56%的产率),并以噻唑并[5,4-b]吡啶-7-羧酸(20mg)作为起始材料合成该化合物。

[0542]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  10.98 (s, 1H), 9.93 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 9.86-9.80 (m, 1H), 8.89 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 4.93 (ddd,  $J=12.6, 7.2, 5.4\text{Hz}$ , 1H), 2.83 (ddd,  $J=17.5, 13.5, 5.6\text{Hz}$ , 1H), 2.53-2.51 (m, 1H), 2.25 (dtd,  $J=13.1, 5.5, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 2.20-2.10 (m, 1H) .

[0543] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 290.9

[0544] 实施例48:N-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-甲酰胺(55)的合成

[0545]



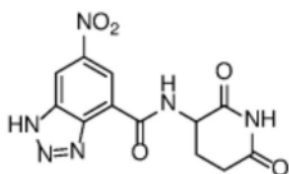
[0546] 使用上述反应方案1和合成条件C中所示的通用程序(76%的产率),并以1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-羧酸(20mg)作为起始材料合成该化合物。

[0547]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO, 353K)  $\delta$  15.65 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.18-8.00 (m, 2H), 7.58 (t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 4.89 (dt,  $J=12.8, 6.6\text{Hz}$ , 1H), 2.83 (ddd,  $J=17.2, 12.8, 5.8\text{Hz}$ , 1H), 2.63 (dt,  $J=17.4, 3.8\text{Hz}$ , 1H), 2.21 (qd,  $J=13.2, 12.7, 5.4\text{Hz}$ , 2H) .

[0548] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 274.1

[0549] 实施例49:N-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-6-硝基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-甲酰胺(57)的合成

[0550]

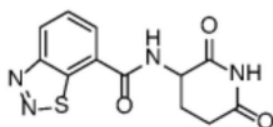


[0551] 使用上述反应方案1和合成条件C中所示的通用程序(48%的产率),并以6-硝基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-羧酸(5mg)作为起始材料合成该化合物。

[0552]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  10.93 (s, 1H), 9.32 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 8.81 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 8.48 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 4.78-4.67 (m,  $J=12.6, 7.0, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 2.82 (ddd,  $J=17.5, 13.6, 5.6\text{Hz}$ , 1H), 2.53 (s, 1H), 2.26-2.08 (m, 2H) .

[0553] 实施例50:N-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-甲酰胺(58)的合成

[0554]



[0555] 使用上述反应方案1和合成条件B中所示的通用程序(62%的产率),并以苯并[d][1,2,3]噻二唑-7-甲酸(10mg)作为起始材料合成该化合物。

[0556]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  10.95 (s, 1H), 9.51 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 9.01-8.89 (m, 1H), 8.53 (dd,  $J=7.4, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.97 (dd,  $J=8.2, 7.4\text{Hz}$ , 1H), 4.96-4.84 (m, 1H), 2.84 (ddd,  $J=17.4, 13.4, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 2.59 (ddd,  $J=17.3, 4.5, 2.7\text{Hz}$ , 1H), 2.21 (qd,  $J=13.0, 4.5\text{Hz}$ , 1H), 2.05 (dtd,  $J=13.0, 5.3, 2.7\text{Hz}$ , 1H) .

[0557] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 291.1

[0558] 实施例51: N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-甲基-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-6-甲酰胺的合成(59)



[0560] 步骤A:将二噁烷(3mL)中的4,5-二氨基噻吩-3-羧酸甲酯(400mg, 2.04mmol)、原乙酸三乙酯(3mL)和PTSA(102mg, 0.40mmol)的混合物加热回流16小时,将反应混合物在减压条件下浓缩,通过快速柱色谱法纯化粗品,得到200mg的2-甲基-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-6-羧酸甲酯(50%的产率)。

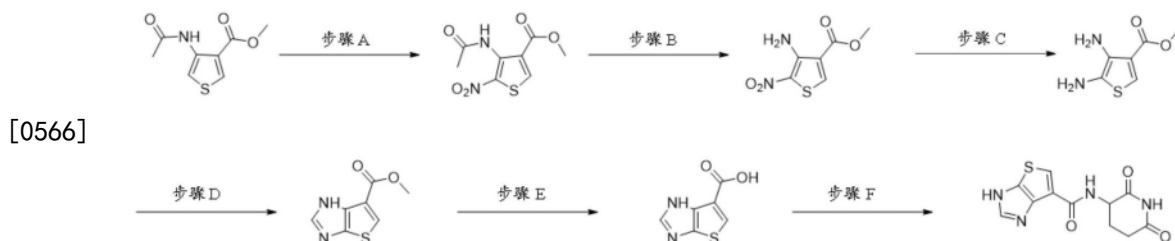
[0561] 步骤B:向2-甲基-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-6-羧酸甲酯(0.13g, 1.02mmol)在甲醇(0.5mL)和THF(2mL)中的搅拌溶液中加入在水(0.5mL)中的NaOH(27mg, 0.68mmol)并将所得溶液在室温搅拌16小时。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯洗涤。将水性部分用6N HCl酸化至pH~5,过滤所得沉淀,用水洗涤并通过HPLC纯化,得到70mg的2-甲基-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-6-羧酸(37%)。

[0562] 步骤C:使用上述反应方案1和合成条件B中所示的通用程序(17%的产率),并以2-甲基-3H-噻吩并[2,3-d]咪唑-6-羧酸(20mg)为起始材料合成N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-甲基-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-6-甲酰胺。

[0563]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  12.53 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.70 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (s, 1H), 4.78-4.67 (m, 1H), 2.81 (ddd,  $J=17.4, 13.3, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 2.56 (ddd,  $J=17.1, 4.1, 2.9\text{Hz}$ , 1H), 2.43 (s, 3H), 2.16 (qd,  $J=12.9, 4.5\text{Hz}$ , 1H), 2.04-1.96 (m, 1H) .

[0564] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 293.0

[0565] 实施例52: N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-6-甲酰胺(60)的合成



[0567] 步骤A:将4-乙酰氨基噻吩-3-羧酸甲酯(3g, 12.3mmol)在乙酸酐(40mL)中的溶液在-15℃冷却。在搅拌下非常缓慢地向其中滴加浓硝酸(6mL)在30mL乙酸酐中的预冷溶液(在-15℃)。30分钟后,将反应混合物倒入碎冰中,过滤所得浅黄色固体。用水和乙醚彻底洗涤固体,得到2.4g(81%)的4-乙酰氨基-5-硝基噻吩-3-羧酸甲酯。

[0568] 步骤B:向4-乙酰氨基-5-硝基噻吩-3-羧酸甲酯(2g,8.19mmol)在4N HCl-二噁烷(20mL)中的搅拌溶液中加入甲醇(10mL)并将所得溶液在100℃加热16小时。冷却后,在减压条件下去除二噁烷。将残余物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。在减压条件下浓缩后,850mg的粗品4-氨基-5-硝基噻吩-3-羧酸甲酯(51%)无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[0569] 步骤C:向4-氨基-5-硝基噻吩-3-羧酸甲酯(1g,4.95mmol)在二噁烷-HCl(10mL)和甲醇(10mL)的混合物中的搅拌溶液中加入SnCl<sub>2</sub>,然后将所得溶液在室温搅拌2小时。然后将反应混合物倒入预冷的氢氧化铵溶液中并用乙酸乙酯萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并在减压条件下干燥。700mg的粗品4,5-二氨基-噻吩-3-羧酸甲酯(82%)无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[0570] 步骤D:向4,5-二氨基噻吩-3-羧酸甲酯(650mg,3.78mmol)在原甲酸三甲酯(2.5mL)和甲苯(2.5mL)的混合物中的搅拌溶液中加入催化量的PTSA(189mg,0.75mmol)并将所得溶液在110℃加热2小时。之后在减压条件下去除挥发物,通过快速柱色谱法纯化粗品,得到350mg的1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-6-羧酸甲酯(50%)。

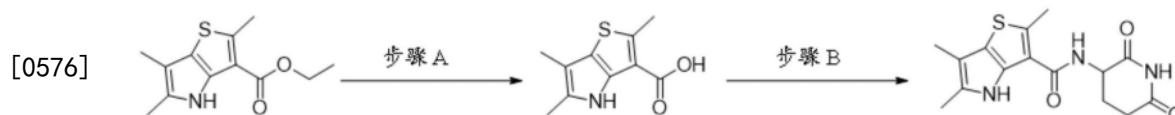
[0571] 步骤E:向1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-6-羧酸甲酯(400mg,2.2mmol mmol)在甲醇(3mL)和THF(3mL)中的搅拌溶液中加入溶解在水(1mL)中的NaOH(439mg,10.9mmol)并将所得溶液搅拌16小时。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯洗涤。将水性部分用6N HCl酸化至pH~5,过滤所得棕色沉淀,用水和乙醚洗涤,得到230mg(62%)的1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-6-羧酸。

[0572] 步骤F:使用上述反应方案1和合成条件B中所示的通用程序(40%的产率),并以1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-6-羧酸(20mg)作为起始材料合成N-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-6-甲酰胺。

[0573] <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO) δ12.79(s,1H),10.88(s,1H),8.74(d,J=8.2Hz,1H),7.99(d,J=1.3Hz,1H),7.90(s,1H),4.74(ddd,J=13.3,8.1,5.3Hz,1H),2.81(ddd,J=17.2,13.3,5.5Hz,1H),2.57(dt,J=18.0,4.1Hz,1H),2.16(qd,J=12.9,4.5Hz,1H),2.01(dtd,J=13.1,5.4,2.8Hz,1H)。

[0574] LCMS(m/z[M+H]<sup>+</sup>):279.0

[0575] 实施例53:N-(2,6-三氧代哌啶-3-基)-2,5,6-三甲基-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-3-甲酰胺(61)的合成



[0577] 步骤A:向2,5,6-三甲基-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-3-羧酸乙酯(10.0mg,0.042mmol,1.000当量)在H<sub>2</sub>O(1.0mL)、THF(1.0mL)和MeOH(1.0mL)的混合物中的溶液中加入1M LiOH(2.0mL,2.000mmol,17.702当量)。将反应在室温搅拌24小时。此后,向混合物中加入1M HCl(2.0mL,2.000mmol,17.702当量)以中和pH。将粗品在真空中浓缩并用于下一步骤而无需进一步纯化。

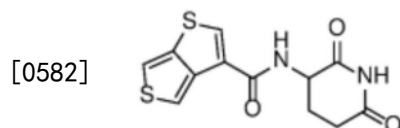
[0578] 步骤B:使用上述反应方案1和合成条件B中所示的通用程序(23%产率),并以2,5,6-三甲基-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-3-羧酸(8.8mg)作为起始材料合成N-(2,6-二氧化代哌啶-

3-基)-2,5,6-三甲基-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-3-甲酰胺。

[0579]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 10.87 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 7.94 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 4.76 (ddd,  $J=12.3, 8.2, 5.4\text{Hz}$ , 1H), 2.80 (ddd,  $J=17.3, 13.4, 5.6\text{Hz}$ , 1H), 2.63 (s, 3H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.16 (qd,  $J=13.0, 4.5\text{Hz}$ , 1H), 2.05 (qd,  $J=4.8, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 2.02 (s, 3H)。

[0580] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 319.8

[0581] 实施例54: N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)噻吩并[3,4-b]噻吩-2-甲酰胺 (62) 的合成

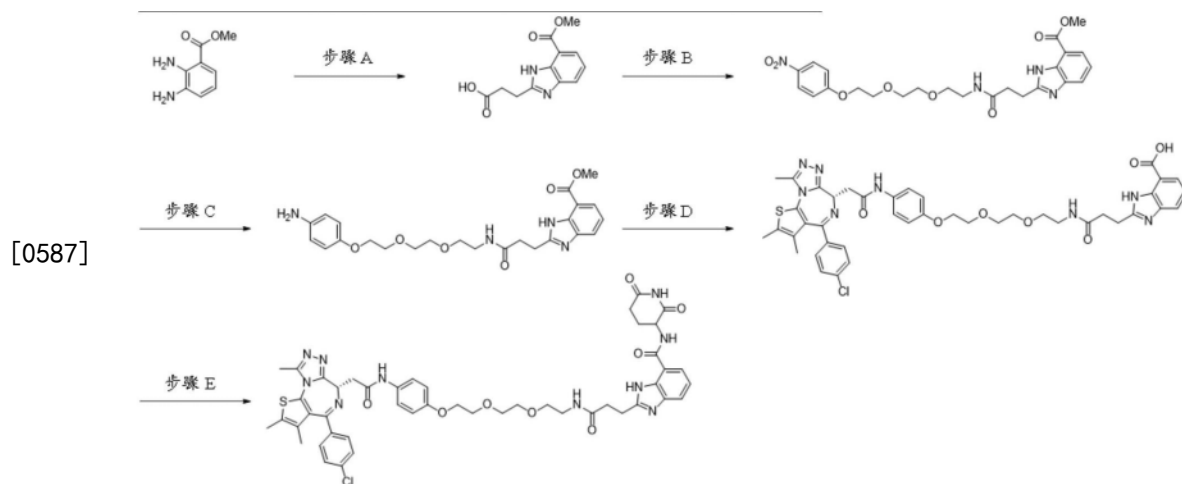


[0583] 使用上述反应方案1和合成条件B中所示的通用程序(50%的产率),并以噻吩并[3,4-b]噻吩-2-羧酸(10mg)作为起始材料合成该化合物。

[0584]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 10.89 (s, 1H), 8.94 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.97 (d,  $J=27\text{Hz}$ , 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71 (dd,  $J=2.7, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.12 (qd,  $J=12.9, 4.5\text{Hz}$ , 1H), 2.00 (dtd,  $J=12.9, 5.4, 2.8\text{Hz}$ , 1H)。

[0585] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 294.5

[0586] 实施例55: 2-(3-((2-(2-(2-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂-6-基)乙酰氨基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-3-氧代丙基)-N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺 (63) 的合成



[0588] 步骤A: 将2,3-二氨基苯甲酸甲酯(2g, 12.05mmol)和琥珀酸酐(1.2g, 12.05mmol)在乙酸(70mL)中的混合物在80℃加热16小时。反应完成后,在减压条件下去除乙酸。将粗产物和水(10mL)一起研磨并过滤,将固体用冷水(5mL)洗涤并真空干燥,得到2.5g(83%)的3-(7-(甲氧羰基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙酸。

[0589] 步骤B: 向2-(2-(2-(4-硝基苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙胺(77mg, 0.251mmol, 1当量)、3-(7-(甲氧羰基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙酸(74.8mg, 0.301mmol, 1.2当量)、DMAP(3.1mg, 0.025mmol, 0.1当量)和HATU(114.5mg, 0.301mmol, 1.2当量)在DMF(13mL)中的溶液加入DIPEA(0.175mL, 1.0mmol, 4当量)。将反应混合物在室温搅拌2小时。将溶剂蒸发

后,通过HPLC纯化粗产物,得到87mg (69%)的2-(3-((2-(2-(2-(4-硝基苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-3-氧代丙基)-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸甲酯。

[0590] 步骤C:将2-(3-((2-(2-(2-(4-硝基苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-3-氧代丙基)-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸甲酯(85mg,0.170mmol,1当量)溶解在20mL EtOH和10mL水中。然后加入NH<sub>4</sub>Cl(2.27g,250当量),然后加入Fe粉(663mg,70当量),并立即用隔膜将烧瓶封闭。将浆液在40℃搅拌3h。将混合物用水稀释并在硅藻土上过滤,将固体残余物用DCM洗涤。将滤液用DCM萃取,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并蒸发,得到77mg (97%)的2-(3-((2-(2-(2-(4-氨基苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-3-氧代丙基)-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸甲酯。

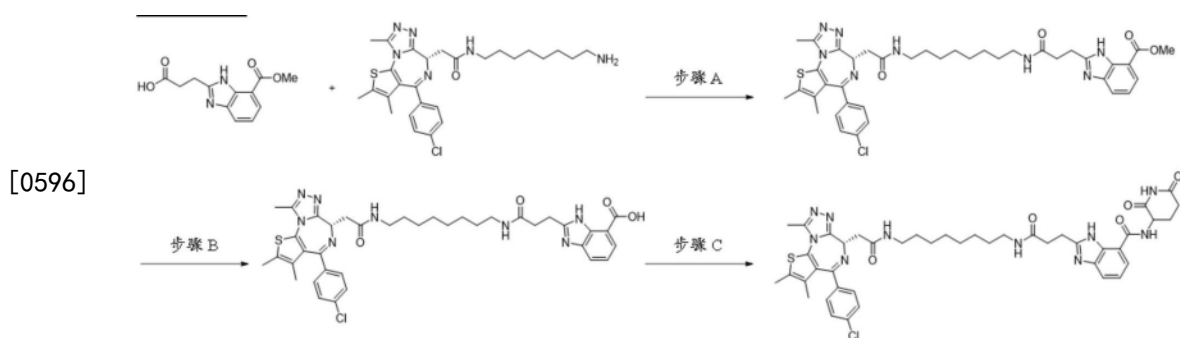
[0591] 步骤D:向2-(3-((2-(2-(2-(4-氨基苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-3-氧代丙基)-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸甲酯(75mg,0.159mmol,1.04当量)、(S)-[4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂-6-基]乙酸(61.5mg,0.15mmol,1当量)、HATU(72.7mg,0.191mmol,1.2当量)和DMAP(1.9mg,0.016mmol,0.1当量)在DMF(8mL)中的溶液中加入DIPEA(0.111mL,0.638mmol,4当量),并将反应混合物在室温搅拌3小时。在减压条件下去除DMF并将残余物重新溶解在甲醇(8mL)中。加入在水(8mL)中的1M氢氧化锂并将反应混合物在室温搅拌2小时。将混合物用1M HCl中和,在减压条件下浓缩并通过HPLC纯化,得到(S)-2-(3-((2-(2-(2-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂-6-基)乙酰氨基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-3-氧代丙基)-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸(40mg,30%)。

[0592] 步骤E:将(S)-2-(3-((2-(2-(2-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂-6-基)乙酰氨基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-3-氧代丙基)-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸(21.5mg,0.026mmol,1当量)、3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(12.6mg,0.77mmol,3当量)、HATU(29.2mg,0.077mmol,3当量)和DMAP(0.3mg,0.003mmol,0.1当量)溶解在DMF(2mL)中。加入DIPEA(0.036mL,0.205mmol,8当量)并将反应混合物在室温搅拌2小时。在减压条件下去除溶剂,通过制备型HPLC纯化残余物,得到2-(3-((2-(2-(2-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂-6-基)乙酰氨基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-3-氧代丙基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺(14.6mg,60%)。

[0593] <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO) δ12.69(s,1H),10.91(s,1H),10.35(d,J=6.7Hz,1H),10.15(s,1H),7.97(s,1H),7.81(d,J=7.5Hz,1H),7.64(d,J=7.7Hz,1H),7.55-7.50(m,2H),7.48(d,J=8.8Hz,2H),7.42(d,J=8.6Hz,2H),7.27(t,J=7.7Hz,1H),6.89(d,J=9.1Hz,2H),4.86(d,J=6.7Hz,1H),4.59(t,J=7.1Hz,1H),4.07-4.00(m,2H),3.74-3.66(m,2H),3.54(d,J=4.8Hz,2H),3.49(d,J=4.8Hz,2H),3.46(d,J=7.1Hz,2H),3.39(t,J=5.8Hz,2H),3.20(dd,J=11.4,5.6Hz,2H),3.11(t,J=7.4Hz,2H),2.88-2.77(m,1H),2.71(t,J=7.3Hz,2H),2.60(s,2H),2.57(d,J=18.5Hz,1H),2.42(d,J=0.6Hz,3H),2.24(s,1H),2.20-2.09(m,1H),1.63(d,J=0.6Hz,3H)。

[0594] LCMS(m/z[M+H]<sup>+</sup>):949.9

[0595] 实施例56:2-(3-((8-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂-6-基)乙酰氨基)辛基)氨基)-3-氧代丙基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺(64)的合成



[0597] 步骤A:向(S)-N-(8-氨基辛基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂-6-基)乙酰胺(59.2mg,0.105mmol,1当量)、3-(7-(甲氧羰基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙酸(31.3mg,0.126mmol,1.2当量)、HATU(47.9mg,0.126mmol,1.2当量)和DMAP(1.3mg,0.011mmol,0.1当量)在DMF(5mL)中的溶液中加入DIPEA(0.110mL,0.630mmol,6当量)。将反应混合物在室温搅拌18小时,在减压条件下去除溶剂,通过快速柱色谱法纯化残余物,得到79.5mg(>99%)的(S)-2-(3-((8-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂-6-基)乙酰胺基)辛基)氨基)-3-氧代丙基)-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸甲酯。

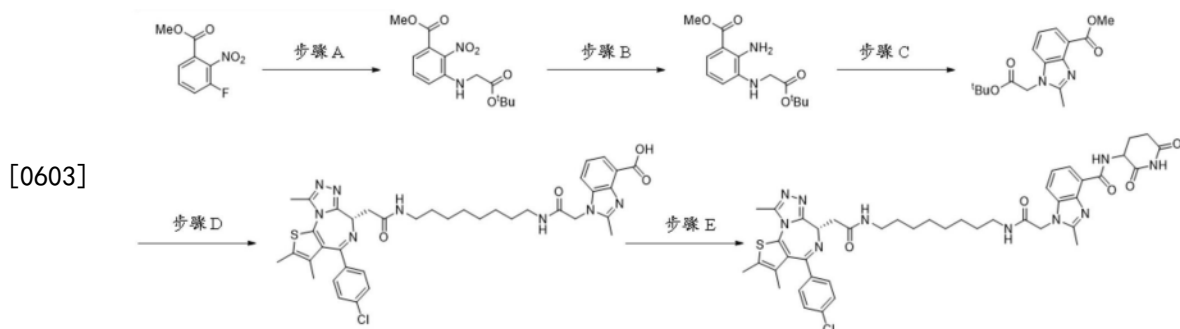
[0598] 步骤B:向(S)-2-(3-((8-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂-6-基)乙酰胺基)辛基)氨基)-3-氧代丙基)-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸甲酯(79.5mg,0.105mmol,1当量)在THF(2.5mL)、甲醇(0.5mL)和水(0.9mL)中的溶液中加入氢氧化锂(80mg,3.34mmol)并将反应混合物在室温搅拌18小时。将溶液用1M HCl酸化并用乙酸乙酯萃取。将有机相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在减压条件下浓缩,得到(S)-2-(3-((8-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂-6-基)乙酰胺基)辛基)氨基)-3-氧代丙基)-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸(75mg,96%)。

[0599] 步骤C:将(S)-2-(3-((8-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂-6-基)乙酰胺基)辛基)氨基)-3-氧代丙基)-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸(70mg,0.094mmol,1当量)、3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(18.6mg,0.113mmol,1.2当量)、HATU(43mg,0.113mmol,1.2当量)和DMAP(0.2mg,0.009mmol,0.1当量)溶解在DMF(3.6mL)中。加入DIPEA(0.049mL,0.283mmol,3当量)并将反应混合物在室温搅拌18小时。在减压条件下去除溶剂,通过制备型HPLC纯化残余物,得到31mg(26%)的2-(3-((8-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂-6-基)乙酰胺基)辛基)氨基)-3-氧代丙基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺。

[0600] <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO) δ12.70(s,1H),10.93(s,1H),10.37(s,1H),8.14(t,J=5.6Hz,1H),7.83(s,1H),7.82(s,1H),7.66(s,1H),7.47(d,J=8.8Hz,2H),7.41(dd,J=10.2,8.4Hz,2H),7.29(s,1H),4.85(d,J=5.2Hz,1H),4.55-4.46(m,1H),3.28-3.15(m,2H),3.15-3.05(m,4H),3.05-2.95(m,2H),2.83(ddd,J=17.5,13.3,5.6Hz,1H),2.68(t,J=7.4Hz,2H),2.59(s,3H),2.55(dd,J=10.8,3.7Hz,1H),2.40(d,J=0.5Hz,3H),2.36(dt,J=14.1,6.1Hz,1H),2.32-2.24(m,1H),1.62(d,J=0.5Hz,3H),1.45-1.36(m,2H),1.36-1.28(m,2H),1.23(s,3H),1.16(s,5H)。

[0601] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 852.9

[0602] 实施例57: 1-(2-((8-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂-6-基)乙酰氨基)辛基)氨基)-2-氧代乙基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺 (65) 的合成



[0604] 步骤A: 向3-氟-2-硝基苯甲酸甲酯(150mg, 0.753mmol, 1当量)和甘氨酸叔丁酯盐(429mg, 2.56mmol, 3.4当量)在乙腈(6mL)中的溶液中加入DIPEA(0.656mL, 3.75mmol, 5当量)并将反应混合物在70℃搅拌18小时。在减压条件下去除溶剂, 通过快速柱色谱法纯化残余物, 得到3-((2-((叔丁氧基)-2-氧代乙基)氨基)-2-硝基苯甲酸甲酯(149mg, 63%)。

[0605] 步骤B: 将3-((2-((叔丁氧基)-2-氧代乙基)氨基)-2-硝基苯甲酸甲酯(70mg, 0.226mmol, 1当量)溶解在乙醇(5mL)和水(2mL)中。加入铁粉(882mg, 70当量), 然后加入氯化铵(3.02g, 250当量), 将反应混合物在40℃搅拌18小时。将反应混合物过滤, 用DCM洗涤固体, 并在减压条件下浓缩滤液。通过快速柱色谱法纯化粗产物以得到2-氨基-3-((2-((叔丁氧基)-2-氧代乙基)氨基)苯甲酸甲酯(36mg, 56%)。

[0606] 步骤C: 将2-氨基-3-((2-((叔丁氧基)-2-氧代乙基)氨基)苯甲酸甲酯(110mg, 0.393mmol, 1当量)溶解在六氟异丙醇(4mL)中。加入原乙酸乙酯(0.577mL, 3.14mmol, 8当量)并将反应混合物在室温搅拌60小时。在减压条件下去除挥发物, 通过快速柱色谱法纯化反应混合物, 得到1-(2-((叔丁氧基)-2-氧代乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯(89mg, 74%)。

[0607] 步骤D: 将1-(2-((叔丁氧基)-2-氧代乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯(30.4mg, 0.100mmol, 1当量)溶解在三氟乙酸(3mL)中并将反应混合物在室温搅拌18小时。在减压条件下去除挥发物并在高真空下干燥。加入HATU(48.8mg, 1.28mmol, 1.28当量)、DMAP(1.3mg, 0.011mmol, 0.11当量)和(S)-N-(8-氨基辛基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂-6-基)乙酰胺(50mg, 0.11mmol, 1.1当量), 然后加入DMF(12mL)和DIPEA(0.225mL, 1.28mmol, 12当量)。将反应混合物在室温搅拌6小时并在减压条件下去除溶剂。将固体重新溶解在甲醇(4mL)和水(1mL)中, 并加入氢氧化锂(64mg, 25当量)。将混合物在室温搅拌72小时。加入1M HCl以酸化混合物, 蒸发溶剂, 通过HPLC纯化残余物, 得到(S)-1-(2-((8-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂-6-基)乙酰氨基)辛基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸(69.4mg, 87%)。

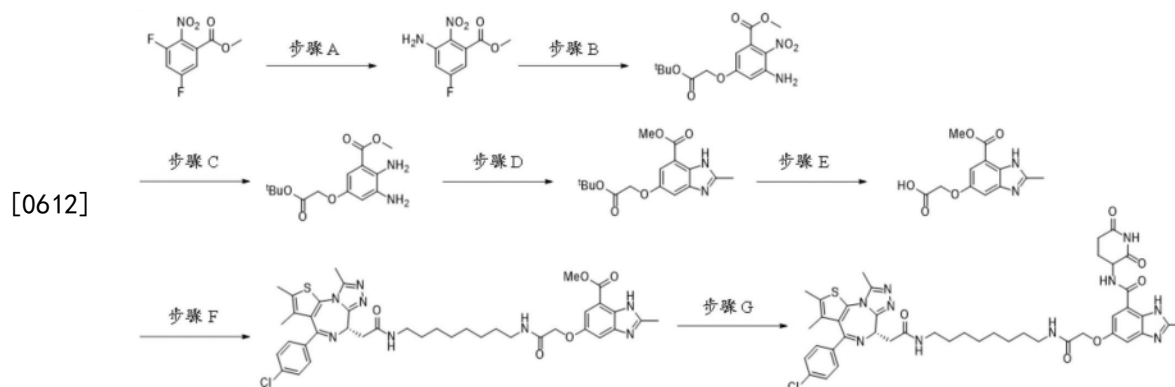
[0608] 步骤E: 将(S)-1-(2-((8-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂-6-基)乙酰氨基)辛基)氨基)-2-氧代乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸(14mg, 0.019mmol, 1当量)、3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(18.6mg,

0.113mmol, 1.2当量)、HATU (43mg, 0.113mmol, 1.2当量) 和DMAP (0.5mg, 0.004mmol, 0.1当量) 溶解在NMP (2mL) 中。加入DIPEA (0.098mL, 0.565mmol, 30当量) 并将反应混合物在室温搅拌3小时。通过HPLC纯化反应混合物以得到1-(2-((8-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂-6-基)乙酰氨基)辛基)氨基)-2-氧代乙基)-N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酰胺 (6.4mg, 39%)。

[0609]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  10.91 (s, 1H), 10.23 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 8.33 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 8.15 (q,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 7.85 (dd,  $J=7.6, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.64 (dd,  $J=8.1, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.48 (dd,  $J=8.8, 3.1\text{Hz}$ , 3H), 7.42 (dd,  $J=8.7, 2.0\text{Hz}$ , 3H), 7.31 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 4.94 (s, 2H), 4.89 (ddd,  $J=12.6, 9.0, 5.3\text{Hz}$ , 1H), 4.50 (dd,  $J=8.1, 6.1\text{Hz}$ , 1H), 2.86-2.77 (m, 2H), 2.58 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 3H), 2.56 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 3H), 2.40 (d,  $J=0.5\text{Hz}$ , 3H), 2.28-2.21 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.47-1.36 (m, 5H), 1.33-1.19 (m, 12H)。

[0610] LCMS ( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ): 853.9

[0611] 实施例58: 5-(2-((8-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂-6-基)乙酰氨基)辛基)氨基)-2-氧代乙氧基)-N-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺 (66) 的合成



[0613] 步骤A: 将3,5-二氟-2-硝基-苯甲酸甲酯 (10g, 46.083mmol) 溶解在DMF中并用碳酸铵 (5.3g, 55.3mmol) 处理。将反应在60℃加热6小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水连续洗涤。将有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并在减压条件下浓缩, 得到粗产物, 将其通过快速柱色谱法纯化, 得到7.6g (77%) 的3-氨基-5-氟-2-硝基-苯甲酸甲酯。

[0614] 步骤B: 在0℃在氮气下将氢化钠 (706mg, 17.674mmol) 加入到2-羟基乙酸叔丁酯 (2.4g, 18.6mmol) 的DMF (100mL) 溶液中。将反应混合物在0℃搅拌30分钟。在0℃向混合物中加入3-氨基-5-氟-2-硝基-苯甲酸甲酯 (2g, 9.302mmol)。将所得混合物在室温搅拌1.5小时。然后将反应混合物冷却至0℃, 通过加入饱和氯化铵溶液猝灭, 用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。将有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并在减压条件下浓缩得到粗产物, 将其通过快速柱色谱法纯化, 得到1.5g (49%) 的3-氨基-5-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)-2-硝基苯甲酸甲酯。

[0615] 步骤C: 将3-氨基-5-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)-2-硝基苯甲酸甲酯 (1.5g, 4.6mmol) 溶解在甲醇 (30mL) 中, 使用氩气球对反应混合物进行脱氧并加入钯炭 (75mg)。将反应容器用氢气 (1巴) 回填并在室温搅拌18小时并经硅藻土过滤。在减压条件下浓缩滤液, 将残余物通过快速柱色谱法进行纯化, 得到900mg (66%) 的2,3-二氨基-5-(2-(叔丁氧基)-

2-氧代乙氧基) 苯甲酸甲酯。

[0616] 步骤D:向亚硫酸氢钠水溶液(40%在水中,15mL,4.561mmol)中加入2,3-二氨基-5-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)苯甲酸甲酯(900mg,3.041mmol),然后加入乙醛(0.3mL,4.561mmol)在乙醇(15mL)中的溶液。将反应混合物加热回流4小时。在减压条件下去除挥发物,用二氯甲烷稀释并用水和盐水洗涤。将有机层萃取物用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在减压条件下浓缩得到粗产物,将其通过快速柱色谱法纯化,得到400mg(40%)的6-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯。

[0617] 步骤E:将6-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯(400mg,1.25mmol)悬浮在二噁烷(5mL)中并冷却至0℃。滴加在二噁烷(4mL)中的4M HCl并将反应混合物在室温下搅拌16小时。在减压条件下去除挥发物,将产物与乙醚和戊烷一起研磨,得到300mg(91%)的2-((4-(甲氧基羰基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)乙酸。

[0618] 步骤F:向(S)-N-(8-氨基辛基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂-6-基)乙酰胺(55mg,0.098mmol,1当量)、2-((7-(甲氧基羰基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)乙酸(31mg,0.117mmol,1.2当量)、HATU(260mg,0.976mmol,7当量)在DMF(3mL)中的溶液中加入DIPEA(0.170mL,0.976mmol,10当量)并将反应混合物在室温搅拌20小时。在减压条件下去除溶剂,通过快速柱色谱法纯化残余物,得到(S)-5-(2-((8-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂-6-基)乙酰胺基)辛基)氨基)-2-氧代乙氧基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸甲酯(35mg,46%)。

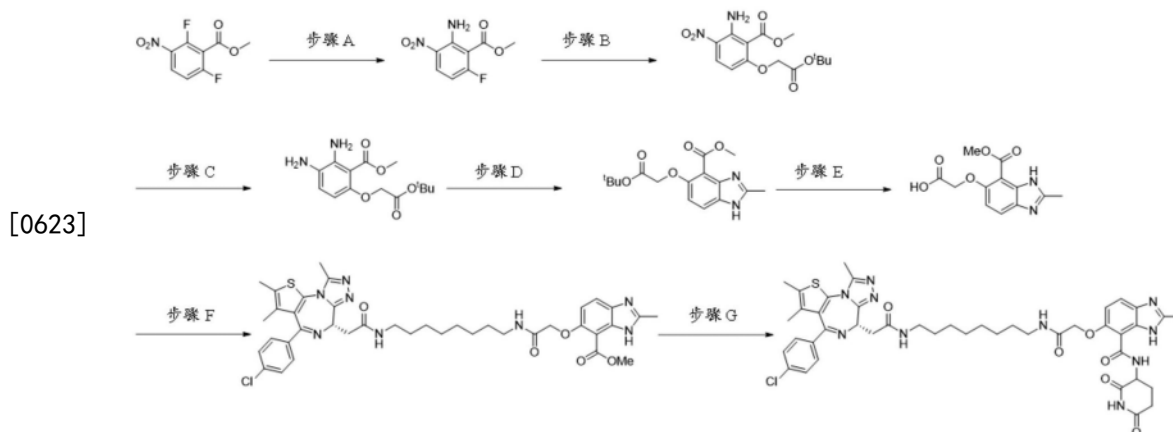
[0619] 步骤G:向(S)-5-(2-((8-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂-6-基)乙酰胺基)辛基)氨基)-2-氧代乙氧基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸甲酯(34mg,0.044mmol,1当量)在甲醇(2mL)中的溶液中加入氢氧化钠(2.3mL,1M),并将反应混合物在室温搅拌20小时。加入1M HCl以中和碱并将混合物在减压条件下蒸发。向残余物中加入3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(37mg,0.224mmol,5当量)、HATU(34mg,0.090mmol,2当量)和NMP(1mL)。加入DIPEA(0.023mL,0.134mmol,3当量)并将反应混合物在室温搅拌20小时。通过HPLC纯化反应混合物以得到26mg(65%)的5-(2-((8-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂-6-基)乙酰胺基)辛基)氨基)-2-氧代乙氧基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺。

[0620] <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO) δ12.57(s,1H),10.90(s,1H),10.25(d,J=7.3Hz,1H),8.12(dd,J=13.5,5.8Hz,2H),7.52-7.40(m,5H),7.18(d,J=2.5Hz,1H),4.87(ddd,J=12.6,7.2,5.4Hz,1H),4.53-4.46(m,3H),3.21(ddd,J=21.0,15.0,7.1Hz,3H),3.08(ddd,J=18.9,13.1,6.3Hz,4H),2.82(ddd,J=18.5,15.9,8.7Hz,1H),2.59(s,3H),2.53(s,3H),2.40(d,J=0.5Hz,3H),2.27-2.17(m,1H),2.11(qd,J=12.9,3.8Hz,1H),1.61(s,3H),1.41(d,J=6.5Hz,4H),1.22(d,J=14.5Hz,8H)。

[0621] LCMS(m/z[M+H]<sup>+</sup>):869.9

[0622] 实施例59:6-(2-((8-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂-6-基)乙酰胺基)辛基)氨基)-2-氧代乙氧基)-N-(2,

## 6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺 (67) 的合成



[0624] 步骤A:将2,6-二氟-3-硝基-苯甲酸甲酯(10g,46.08mmol)溶解在DMF中并用碳酸铵(5.3g,55.3mmol)处理。将反应在60℃加热6小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水连续洗涤。将有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并在减压条件下浓缩,得到粗产物,将其通过快速柱色谱法纯化,得到5.1g(51%)的2-氨基-6-氟-3-硝基-苯甲酸甲酯。

[0625] 步骤B:在0℃在氮气下将氢化钠(896mg,22.43mmol)加入到2-羟基乙酸叔丁酯(3.1g,23.3mmol)的DMF(100ml)溶液中。将反应混合物在0℃搅拌30分钟并在0℃加入2-氨基-6-氟-3-硝基-苯甲酸甲酯(2g,9.302mmol)。将所得混合物在室温搅拌1.5小时。然后将反应混合物冷却至0℃,通过加入饱和氯化铵溶液猝灭,用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。将有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并在减压条件下浓缩得到粗产物,将其通过快速柱色谱法纯化得到700mg(23%)的2-氨基-6-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)-3-硝基苯甲酸甲酯。

[0626] 步骤C:将2-氨基-6-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)-3-硝基苯甲酸甲酯(700mg,2.14mmol)溶解在甲醇(30mL)中。使用氩气球对反应混合物进行脱氧并加入钯炭(70mg)。将反应容器用氢气(1巴)回填并在室温搅拌18小时并经硅藻土过滤。在减压条件下浓缩滤液,将残余物通过快速柱色谱法纯化,得到600mg(94%)的2,3-二氨基-6-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)-苯甲酸甲酯。

[0627] 步骤D:向亚硫酸氢钠水溶液(40%在水中,15mL,3.041mmol)中加入2,3-二氨基-6-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)-苯甲酸甲酯(600mg,2.027mmol),然后加入乙醛(0.2ml,3.041mmol)在乙醇(15mL)中的溶液。将反应混合物加热回流4小时。在减压条件下去除挥发物,用二氯甲烷稀释并用水和盐水洗涤。将有机层萃取物用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并在减压条件下浓缩得到粗产物,将其通过快速柱色谱法纯化,得到400mg(61%)的5-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯。

[0628] 步骤E:将5-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸甲酯(400mg,1.25mmol,1当量)悬浮在二噁烷(5mL)中并冷却至0℃。滴加在二噁烷(4mL)中的4M HCl并将反应混合物在室温下搅拌16小时。在减压条件下去除挥发物,将产物与乙醚和戊烷一起研磨,得到280mg(84%)的2-((7-(甲氧基羰基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)乙酸。

[0629] 步骤F:向(S)-N-(8-氨基辛基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂-6-基)乙酰胺(55mg,0.098mmol,1当量)、2-((7-

(甲氧羰基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)乙酸(31mg,0.117mmol,1.2当量)、HATU(260mg,0.976mmol,7当量)在DMF(3mL)中的溶液中加入DIPEA(0.170mL,0.976mmol,10当量)并将反应混合物在室温搅拌20小时。在减压条件下去除溶剂,通过快速柱色谱法纯化残余物,得到36mg(47%)的(S)-6-(2-((8-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂-6-基)乙酰氨基)辛基)氨基)-2-氧代乙氧基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸甲酯。

[0630] 步骤G:向(S)-6-(2-((8-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂-6-基)乙酰氨基)辛基)氨基)-2-氧代乙氧基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸甲酯(35mg,0.045mmol,1当量)在甲醇(2mL)中的溶液中加入氢氧化钠(2.3mL,1M),并将反应混合物在室温搅拌20小时。加入1M HCl以中和碱并将混合物在减压条件下蒸发。向残余物中加入3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(37mg,0.224mmol,5当量)、HATU(34mg,0.090mmol,2当量)和NMP(1mL)。加入DIPEA(0.023mL,0.134mmol,3当量)并将反应混合物在室温搅拌20小时。通过HPLC纯化反应混合物以得到24mg(60%)的6-(2-((8-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂-6-基)乙酰氨基)辛基)氨基)-2-氧代乙氧基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酰胺。

[0631]  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,DMSO)  $\delta$ 12.06(s,1H),10.87(s,1H),9.45(d,J=7.9Hz,1H),8.24-8.06(m,2H),7.60(d,J=8.7Hz,1H),7.48(d,J=8.8Hz,2H),7.42(d,J=8.6Hz,2H),6.86(d,J=8.8Hz,1H),4.84-4.75(m,1H),4.73-4.54(m,2H),4.50(dd,J=8.1,6.1Hz,1H),3.21(ddd,J=21.0,15.0,7.1Hz,3H),3.15-3.03(m,4H),2.87-2.77(m,1H),2.59(s,3H),2.48(s,3H),2.40(d,J=0.5Hz,3H),2.27(qd,J=13.0,4.4Hz,1H),2.12-2.05(m,1H),1.62(d,J=0.5Hz,3H),1.48-1.35(m,4H),1.23(s,8H)。

[0632] LCMS( $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$ ):868.8

#### [0633] 实施例60:荧光偏振(FP)分析

[0634] 将CRBN-DDB1蛋白复合物与Cy5标记的沙利度胺和待测化合物(“测试化合物”)混合。测试溶液含有50mM Tris pH=7.0、200mM NaCl、0.02%v/v Tween-20、2mM DTT、5nM Cy5标记的沙利度胺(示踪剂)、25nM CRBN-DDB1蛋白、2%v/v DMSO。将测试溶液加入到384-孔酶联板中。

[0635] 将平板向下旋转(1分钟,1000rpm,22°C),然后使用VibroTurbulator在室温(20°C至25°C)摇晃10分钟,其中频率设置为3级。含有蛋白质和示踪剂的酶联板在室温(20°C至25°C)孵育60分钟,然后用酶标仪读出。通过Pherastar酶标仪,使用Cy5 FP Filterset(590nm/675nm)进行读出(荧光偏振)。

[0636] 用多种浓度的测试化合物进行FP实验以测量 $K_i$ 值。

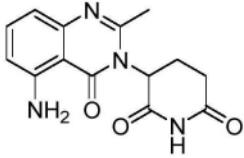
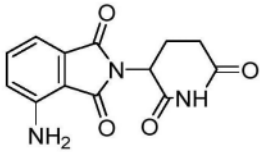
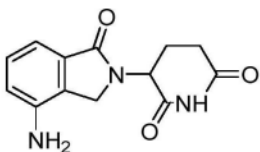
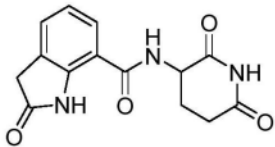
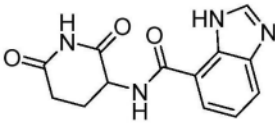
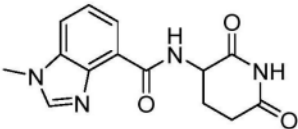
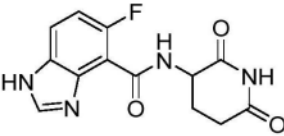
[0637] 竞争性抑制剂的 $K_i$ 值是基于化合物浓度与测量的荧光偏振之间关系的 $IC_{50}$ 值、Cy5-T和CRBN/DDB1复合物的 $K_d$ 值以及置换分析中的蛋白质和示踪剂的浓度的公式(如Z.Nikolovska-Coleska et al.,Analytical Biochemistry 332(2004)261-273中所述)来计算的。

#### [0638] 荧光偏振(FP)分析-结果

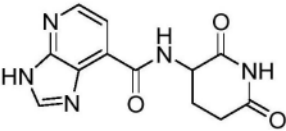
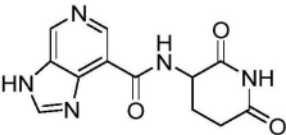
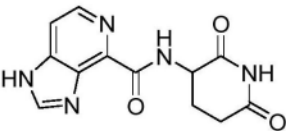
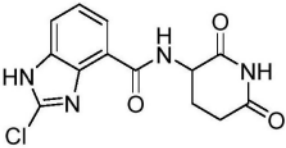
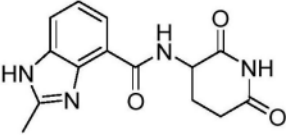
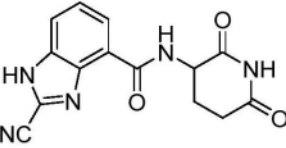
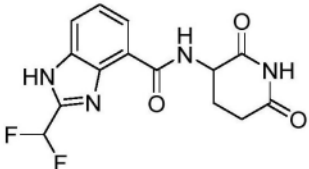
[0639] 化合物是基于它们对CRBN的亲合力(定义为 $K_i$ )来进行分类的。如下表1中所报道

的,本发明的化合物与CRBN-DDB1蛋白在与参考化合物所报道的相似亲和力范围内相互作用。

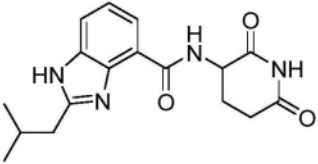
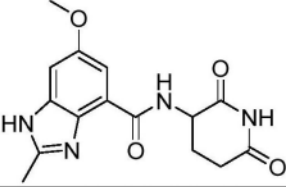
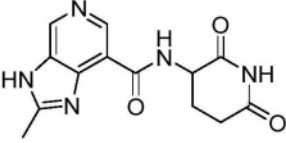
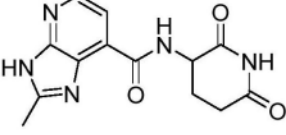
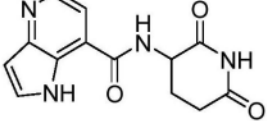
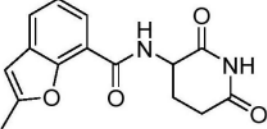
[0640] 表1:本发明化合物和对照化合物CC-122、来那度胺和泊马度胺的FP分析结果。

| 化合物 ID | 结构                                                                                  | CRBN 结合 $K_i$ [ $\mu$ M]* |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| CC-122 |    | B                         |
| 泊马度胺   |    | A                         |
| 来那度胺   |    | A                         |
| 1      |   | C                         |
| 2      |  | B                         |
| 4      |  | B                         |
| 7      |  | B                         |

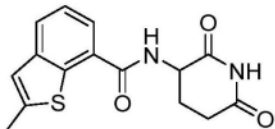
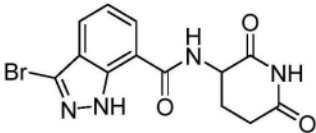
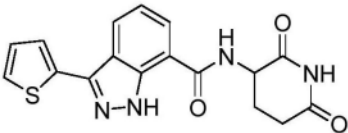
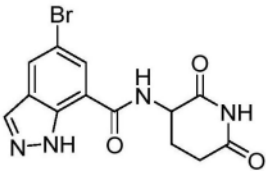
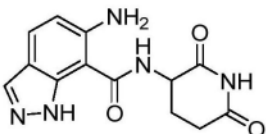
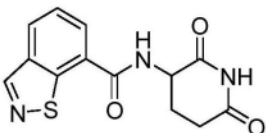
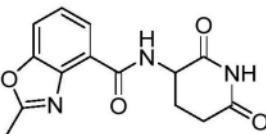
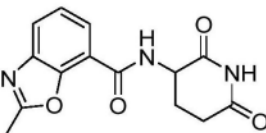
[0642]

|    |                                                                                     |   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 8  |    | B |
| 9  |    | B |
| 10 |    | B |
| 11 |    | B |
| 12 |   | A |
| 15 |  | A |
| 22 |  | A |
| 23 |  | B |

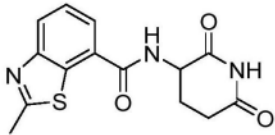
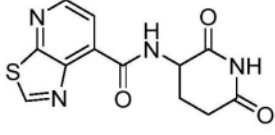
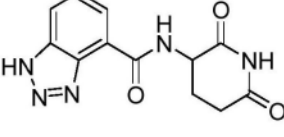
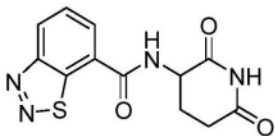
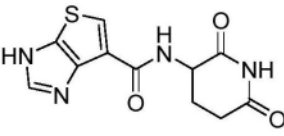
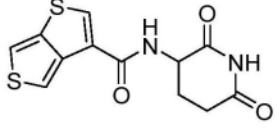
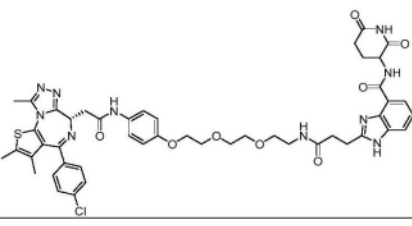
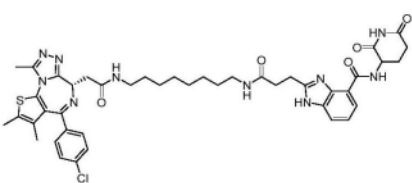
[0643]

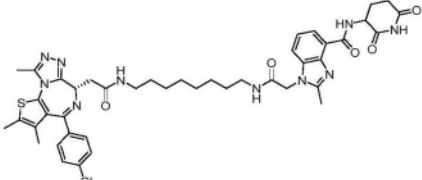
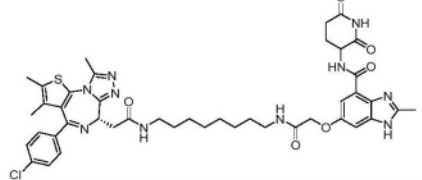
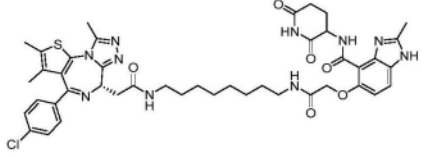
|    |                                                                                     |   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 24 |   | B |
| 25 |    | A |
| 26 |    | B |
| 30 |    | A |
| 35 |  | B |
| 36 |  | B |
| 37 |  | C |
| 39 |  | A |

[0644]

|    |                                                                                     |   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 41 |    | B |
| 42 |   | C |
| 43 |   | B |
| 47 |    | B |
| 48 |   | B |
| 50 |  | B |
| 51 |  | B |
| 52 |  | B |

[0645]

|    |                                                                                      |   |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 53 |     | B |
| 54 |     | B |
| 55 |     | B |
| 58 |     | C |
| 60 |    | B |
| 62 |   | B |
| 63 |  | B |
| 64 |  | B |

|           |                                                                                    |   |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 65        |  | A |
| [0646] 66 |  | A |
| 67        |  | B |

[0647] \*CRBN结合Ki [μM]  $A \leq 1; 1 < B \leq 10, 10 < C \leq 50$  实施例61: SALL4降解分析—Kelly细胞系

[0648] 使用以下降解分析方案研究了本发明的多种化合物和多种参考化合物对Kelly细胞系中SALL4降解的影响。

[0649] 将Kelly细胞保持在补充有青霉素/链霉素和10%胎牛血清 (FBS) 的RPMI-1640培养基中。将细胞接种在6-孔板上, 并将待测化合物按需要的浓度范围添加。最终的DMSO浓度为0.25%。孵育 (37°C, 5% CO<sub>2</sub>) 24小时后, 洗涤细胞并使用RIPA裂解缓冲液制备细胞裂解物。通过BCA分析确定蛋白质的量, 然后将适当的量加载到预制凝胶上用于蛋白质分离。在一抗和二抗染色后, 洗涤膜并产生信号。进行光密度分析以获得稍后在蛋白质水平评估过程中使用的数值。

[0650] 本分析中测试的化合物为: 浓度为10μM和20μM的来那度胺、泊马度胺、39、35和50, 以及浓度为20μM的表3中列出的一组化合物; 所有化合物处理24小时。使用以下标记将光密度值归一化为上样对照 (β-ACTIN), 并表示为DMSO对照的百分比:

[0651]  $\leq 25\%$  用于0%至25%的SALL4蛋白减少,

[0652]  $> 25\%$  用于26%至74%的SALL4蛋白减少,

[0653]  $\geq 75\%$  用于75%至100%的SALL4蛋白减少。

[0654] 化合物: 来那度胺、39、35、50和泊马度胺的代表性结果示于图1和表2中。其余化合物示于表10中。如图1和表2和表10所示, 不同于参考化合物来那度胺或泊马度胺, 本发明的化合物不具备SALL4降解能力。

[0655] 表2: Kelly细胞系中的SALL4降解。用以下化合物处理细胞24小时: 浓度为10μM和20μM的来那度胺、39、35、50和泊马度胺。SALL4蛋白减少的百分比是基于归一化的光密度值来提供的。

[0656]

| 基于光密度值的 SALL4 蛋白减少的百分比 |       |             |             |             |             |             |             |             |             |             |             |
|------------------------|-------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                        | DMSO  | 来那度胺        |             | 39          |             | 35          |             | 50          |             | 泊马度胺        |             |
| [ $\mu$ M]             | 0.25% | 10          | 20          | 10          | 20          | 10          | 20          | 10          | 20          | 10          | 20          |
| SALL4                  | 0%    | $\geq 75\%$ | $\geq 75\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\geq 75\%$ | $\geq 75\%$ |

[0657] 表3. 在20 $\mu$ M的浓度下,用于SALL4和CK1 $\alpha$ 降解分析的化合物列表。

[0658]

|   |    |    |
|---|----|----|
| 1 | 7  | 24 |
| 3 | 8  | 25 |
| 4 | 15 | 30 |
| 5 | 20 | 36 |
| 6 | 23 | 37 |

[0659] 实施例62:CK1 $\alpha$ 降解分析—Kelly细胞系

[0660] 使用以下降解分析方案研究了本发明的多种化合物和多种参考化合物对Kelly细胞系中CK1 $\alpha$ 降解的影响。

[0661] 将Kelly细胞保持在补充有青霉素/链霉素和10%胎牛血清(FBS)的RPMI-1640培养基中。将细胞接种在6孔板上,并将待测化合物按需要的浓度范围添加。最终的DMSO浓度为0.25%。孵育(37 $^{\circ}$ C, 5%CO<sub>2</sub>) 24小时后,洗涤细胞并使用RIPA裂解缓冲液制备细胞裂解物。通过BCA分析确定蛋白质的量,然后将适当的量加载到预制凝胶上用于蛋白质分离。在一抗和二抗染色后,洗涤膜并产生信号。进行光密度分析以获得稍后在蛋白质水平评估过程中使用的数值。

[0662] 本分析中测试的化合物为:浓度为10 $\mu$ M和20 $\mu$ M的来那度胺、泊马度胺、39、35和50,以及浓度为20 $\mu$ M的表3中列出的一组化合物;所有化合物处理24小时。使用以下标记将光密度值归一化为上样对照( $\beta$ -ACTIN),并表示为DMSO对照的百分比:

[0663]  $\leq 25\%$ 用于0%至25%的CK1 $\alpha$ 蛋白减少,

[0664]  $> 25\%$ 用于26%至74%的CK1 $\alpha$ 蛋白减少,

[0665]  $\geq 75\%$ 用于75%至100%的CK1 $\alpha$ 蛋白减少。

[0666] 化合物:来那度胺、39、35、50和泊马度胺的代表性结果示于图2和表4中。其余化合物示于表10中。如图2和表4和表10所示,Kelly细胞系中的CK1 $\alpha$ 不被本发明的化合物诱导降解,而被参考化合物:来那度胺所降解,或在较小程度上被泊马度胺所降解。

[0667] 表4.Kelly细胞系中的CK1 $\alpha$ 降解。用以下化合物处理细胞24小时:浓度为10 $\mu$ M和20 $\mu$ M的来那度胺、39、35、50和泊马度胺。CK1 $\alpha$ 蛋白减少的百分比是基于归一化的光密度值来提供的。

[0668]

| 基于光密度值的 CK1 $\alpha$ 蛋白减少的百分比 |       |      |      |             |             |             |             |             |             |      |      |
|-------------------------------|-------|------|------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|------|
|                               | DMSO  | 来那度胺 |      | 39          |             | 35          |             | 50          |             | 泊马度胺 |      |
| [ $\mu$ M]                    | 0.25% | 10   | 20   | 10          | 20          | 10          | 20          | 10          | 20          | 10   | 20   |
| CK1 $\alpha$                  | 0%    | >25% | >25% | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | >25% | >25% |

[0669] 实施例63: IKZF1降解分析—H929细胞系

[0670] 使用以下降解分析方案研究了本发明的多种化合物和多种参考化合物对H929细胞系中IKZF1降解的影响。

[0671] 将H929细胞保持在补充有青霉素/链霉素、10%胎牛血清(FBS)和0.05mM 2-巯基乙醇的RPMI-1640培养基中。将细胞接种在6孔或12孔板上,并将待测化合物按需要的浓度范围添加。最终的DMSO浓度为0.25%。孵育(37 $^{\circ}$ C, 5%CO<sub>2</sub>) 6或24小时后,收获细胞,洗涤并使用RIPA裂解缓冲液制备细胞裂解物。通过BCA分析确定蛋白质的量,然后将适当的量加载到预制凝胶上用于蛋白质分离。在一抗和二抗染色后,洗涤膜并产生信号。进行光密度分析以获得稍后在蛋白质水平评估过程中使用的数值。

[0672] 本分析中测试的化合物为:浓度为10 $\mu$ M和20 $\mu$ M的39、35、50、来那度胺和泊马度胺,以及浓度为20 $\mu$ M的表5中列出的一组化合物;所有化合物处理24小时。此外,在该分析中,化合物64、化合物66和ARV-825以0.1 $\mu$ M、1 $\mu$ M和10 $\mu$ M的浓度进行了测试,持续时间为6小时。使用以下标记将光密度值归一化为上样对照( $\beta$ -ACTIN),并表示为DMSO对照的百分比:

[0673]  $\leq 25\%$  用于0%至25%的IKZF1蛋白减少,

[0674]  $>25\%$  用于26%至74%的IKZF1蛋白减少,

[0675]  $\geq 75\%$  用于75%至100%的IKZF1蛋白减少。

[0676] 表5示出了在IKZF1降解分析中测试的化合物的列表,浓度为20 $\mu$ M。

[0677] 表5. IKZF1降解分析中使用的化合物的列表,浓度为20 $\mu$ M。

[0678]

|   |    |    |
|---|----|----|
| 1 | 7  | 24 |
| 3 | 8  | 25 |
| 4 | 15 | 30 |
| 5 | 20 | 36 |
| 6 | 23 | 37 |

[0679] 化合物:64、66和ARV-825的代表性结果示于图3和表6中。如图3和表6所示,与可诱导约50%的IKZF1降解的参考化合物ARV-825相比,本发明的化合物呈现出没有IKZF1降解潜力。

[0680] 化合物:来那度胺、39、35、50和泊马度胺的代表性结果示于图4和表7中。其余化合物示于表10中。如图4和表7和表10所示,与来那度胺和甚至更有效的泊马度胺相比,本发明的化合物呈现出没有IKZF1降解能力。

[0681] 表6. H929细胞系中的IKZF1降解。用以下化合物处理细胞6小时:多种浓度(0.1 $\mu$ M至10 $\mu$ M)的64、66和ARV-825。IKZF1 $\alpha$ 蛋白减少的百分比是基于归一化的光密度值来提供的。

[0682]

| 基于光密度值的 IKZF1 $\alpha$ 蛋白减少的百分比 |       |             |             |             |             |             |             |         |         |         |
|---------------------------------|-------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------|---------|---------|
|                                 | DMSO  | 64          |             |             | 66          |             |             | ARV-825 |         |         |
| [ $\mu$ M]                      | 0.25% | 10          | 1           | 0.1         | 10          | 1           | 0.1         | 10      | 1       | 0.1     |
| IKZF1                           | 0%    | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $>25\%$ | $>25\%$ | $>25\%$ |

[0683] 表7.H929细胞系中的IKZF1降解。用以下化合物处理细胞24小时：浓度为10 $\mu$ M和20 $\mu$ M的来那度胺、39、35、50和泊马度胺。IKZF1 $\alpha$ 蛋白减少的百分比是基于归一化的光密度值来提供的。

[0684]

| 基于光密度值的 IKZF1 $\alpha$ 蛋白减少的百分比 |       |         |         |             |             |             |             |             |             |             |             |
|---------------------------------|-------|---------|---------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                                 | DMSO  | 来那度胺    |         | 39          |             | 35          |             | 50          |             | 泊马度胺        |             |
| [ $\mu$ M]                      | 0.25% | 10      | 20      | 10          | 20          | 10          | 20          | 10          | 20          | 10          | 20          |
| IKZF1                           | 0%    | $>25\%$ | $>25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\geq 75\%$ | $\geq 75\%$ |

[0685] 实施例64：IKZF3降解分析—H929细胞系

[0686] 使用以下降解分析方案研究了本发明的多种化合物和多种参考化合物对H929细胞系中IKZF3降解的影响。

[0687] 将H929细胞保持在补充有青霉素/链霉素、10%胎牛血清(FBS)和0.05mM 2-巯基乙醇的RPMI-1640培养基中。将细胞接种在6孔或12孔板上,并将待测化合物按需要的浓度范围添加。最终的DMSO浓度为0.25%。孵育(37 $^{\circ}$ C, 5%CO<sub>2</sub>) 24小时后,收获细胞,洗涤并使用RIPA裂解缓冲液制备细胞裂解物。通过BCA分析确定蛋白质的量,然后将适当的量加载到预制凝胶上用于蛋白质分离。在一抗和二抗染色后,洗涤膜并产生信号。进行光密度分析以获得稍后在蛋白质水平评估过程中使用的数值。

[0688] 本分析中测试的化合物为：浓度为10 $\mu$ M和20 $\mu$ M的来那度胺、泊马度胺、15、30、39、35和50。所有化合物处理24小时。此外,在该分析中,化合物64、化合物66和ARV-825以0.1 $\mu$ M、1 $\mu$ M和10 $\mu$ M的浓度进行了测试,持续时间为6小时。使用以下标记将光密度值归一化为上样对照( $\beta$ -ACTIN),并表示为DMSO对照的百分比：

[0689]  $\leq 25\%$ 用于0%至25%的IKZF3蛋白减少,

[0690]  $>25\%$ 用于26%至74%的IKZF3蛋白减少,

[0691]  $\geq 75\%$ 用于75%至100%的IKZF3蛋白减少。

[0692] 化合物：64、66和ARV-825的代表性结果示于图5和表8中。如图5和表8所示,与示出约60%的IKZF3降解的参考化合物ARV-825相比,本发明的化合物呈现出没有至几乎没有IKZF3降解潜力。

[0693] 化合物：来那度胺、39、35、50、15、30、55和泊马度胺的代表性结果示于图6和表9中。如图6和表9所示,与来那度胺和更有效的泊马度胺相比,本发明的化合物呈现出没有IKZF3降解效力。

[0694] 表8.H929细胞系中的IKZF3降解。用以下化合物处理细胞6小时：多种浓度(0.1 $\mu$ M

至10 $\mu$ M)的64、66和ARV-825。IKZF3蛋白减少的百分比是基于归一化的光密度值来提供的。

[0695]

| 基于光密度值的 IKZF3 蛋白减少的百分比 |       |             |             |             |             |             |             |         |         |         |
|------------------------|-------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------|---------|---------|
|                        | DMSO  | 64          |             |             | 66          |             |             | ARV-825 |         |         |
| [ $\mu$ M]             | 0.25% | 10          | 1           | 0.1         | 10          | 1           | 0.1         | 10      | 1       | 0.1     |
| IKZF3<br>条带 I          | 0%    | $\leq 25\%$ | $>25\%$     | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $>25\%$ | $>25\%$ | $>25\%$ |
| IKZF3<br>条带 II         | 0%    | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $>25\%$ | $>25\%$ | $>25\%$ |

[0696] 表9.H929细胞系中的IKZF3降解。用以下化合物处理细胞24小时：浓度为10 $\mu$ M和20 $\mu$ M的来那度胺、39、35、50、15、30、55和泊马度胺。IKZF3蛋白减少的百分比是基于归一化的光密度值来提供的。

[0697]

| 基于光密度值的 IKZF3 蛋白减少的百分比 |       |         |         |             |             |             |             |             |             |
|------------------------|-------|---------|---------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                        | DMSO  | 来那度胺    |         | 39          |             | 35          |             | 50          |             |
| [ $\mu$ M]             | 0.25% | 10      | 20      | 10          | 20          | 10          | 20          | 10          | 20          |
| IKZF3<br>条带 I          | 0%    | $>25\%$ | $>25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ |

[0698]

|                |    |         |         |             |             |             |             |             |             |
|----------------|----|---------|---------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| IKZF3<br>条带 II | 0% | $>25\%$ | $>25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ |
|----------------|----|---------|---------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|

[0699]

| 基于光密度值的 IKZF3 蛋白减少的百分比 |             |             |             |             |             |             |             |             |
|------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                        | 15          |             | 30          |             | 55          |             | 泊马度胺        |             |
| [ $\mu$ M]             | 10          | 20          | 10          | 20          | 10          | 20          | 10          | 20          |
| IKZF3<br>条带 I          | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\geq 75\%$ | $\geq 75\%$ |
| IKZF3<br>条带 II         | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$ | $\geq 75\%$ | $\geq 75\%$ |

[0700] 表10: 实施例61-65的总结: 基于光密度值的蛋白质减少百分比

[0701]

| 化合物  | IKZF 1 (24H) | IKZF3 (24H) | CK1 $\alpha$ (24H) | SALL4 (24H) |
|------|--------------|-------------|--------------------|-------------|
| 1    | $\leq 25\%$  |             | $\leq 25\%$        | $\leq 25\%$ |
| 3    | $\leq 25\%$  |             | $\leq 25\%$        | $\leq 25\%$ |
| 4    | $\leq 25\%$  |             | $\leq 25\%$        | $\leq 25\%$ |
| 5    | $\leq 25\%$  |             | $\leq 25\%$        | $\leq 25\%$ |
| 6    | $\leq 25\%$  |             | $\leq 25\%$        | $\leq 25\%$ |
| 7    | $\leq 25\%$  |             | $\leq 25\%$        | $\leq 25\%$ |
| 8    | $\leq 25\%$  |             | $\leq 25\%$        | $\leq 25\%$ |
| 15   | $\leq 25\%$  | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$        | $\leq 25\%$ |
| 20   | $\leq 25\%$  |             | $\leq 25\%$        | $\leq 25\%$ |
| 23   | $\leq 25\%$  |             | $\leq 25\%$        | $\leq 25\%$ |
| 24   | $\leq 25\%$  |             | $\leq 25\%$        | $\leq 25\%$ |
| 25   | $\leq 25\%$  |             | $\leq 25\%$        | $\leq 25\%$ |
| 30   | $\leq 25\%$  | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$        | $\leq 25\%$ |
| 35   | $\leq 25\%$  | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$        | $\leq 25\%$ |
| 36   | $\leq 25\%$  |             | $\leq 25\%$        | $\leq 25\%$ |
| 37   | $\leq 25\%$  |             | $\leq 25\%$        | $\leq 25\%$ |
| 39   | $\leq 25\%$  | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$        | $\leq 25\%$ |
| 50   | $\leq 25\%$  | $\leq 25\%$ | $\leq 25\%$        | $\leq 25\%$ |
| 来那度胺 | $> 25\%$     | $> 25\%$    | $> 25\%$           | $\geq 75\%$ |
| 泊马度胺 | $\geq 75\%$  | $\geq 75\%$ | $> 25\%$           | $\geq 75\%$ |

[0702] 实施例65:BRD4降解分析—H929细胞系

[0703] 使用以下降解分析方案研究了本发明的多种化合物和多种参考化合物对H929细胞系中BRD4降解的影响。

[0704] 将H929细胞保持在补充有青霉素/链霉素、10%胎牛血清(FBS)和0.05mM 2-巯基乙醇的RPMI-1640培养基(ATCC改良, cat.:Gibco A1049101)中。将细胞接种在6孔板上( $1 \times 10^6$ 个细胞/条件),并将待测化合物按需要的浓度范围添加。最终的DMSO浓度为0.25%。孵育(37°C, 5%CO<sub>2</sub>)6小时后,收获细胞,洗涤并使用RIPA裂解缓冲液制备细胞裂解物。通过BCA分析确定蛋白质的量,然后将适当的量加载到预填充的微孔板上。使用SIMPLE WESTERN™技术(来自Protein Simple)进行分析,这是一种基于毛细管的自动化免疫分析。使用专用于Simple Western分析的软件计算用于进一步的蛋白质水平评估过程中的数值。蛋白质的归一化是基于Protein Simple的蛋白质归一化试剂。使用以下标记将数值表示为DMSO对照的百分比:

[0705]  $\leq 25\%$ 用于0%至25%的BRD4蛋白减少,

[0706]  $> 25\%$ 用于26%至74%的BRD4蛋白减少,

[0707]  $\geq 75\%$ 用于75%至100%的BRD4蛋白减少。

[0708] 本分析中测试的化合物为:浓度分别为0.1 $\mu$ M、1 $\mu$ M和10 $\mu$ M的64、66和ARV-825,持续6小时。此外,对0.01 $\mu$ M的ARV-825进行了测试。结果如图7和表11所示。如图所示,本发明的化合物具备BRD4降解能力。

[0709] 表11:H929细胞系中的BRD4降解。用以下化合物处理细胞6小时:多种浓度(0.1 $\mu$ M至10 $\mu$ M)的64、66和ARV-825。BRD4蛋白减少的百分比是基于归一化值来提供的。

| 基于归一化值的 BRD4 蛋白减少的百分比 |       |      |      |       |       |       |      |         |       |       |      |
|-----------------------|-------|------|------|-------|-------|-------|------|---------|-------|-------|------|
|                       | DMSO  | 64   |      |       | 66    |       |      | ARV-825 |       |       |      |
| [0710] [μM]           | 0.25% | 10   | 1    | 0.1   | 10    | 1     | 0.1  | 10      | 1     | 0.1   | 0.01 |
| BRD4                  | 0%    | >25% | >25% | ≤ 25% | ≥ 75% | ≥ 75% | >25% | ≤ 25%   | ≤ 25% | ≥ 75% | >25% |

[0711] 实施例66:BRD4-化合物-CRBN/DDB1三元复合物形成—AlphaLISA均相分析

[0712] 研究了本发明化合物对包含BRD4-化合物-CRBN/DDB1的三元复合物的形成的影响。

[0713] 将生物素化的BRD4和His-CRBN/DDB1复合物制剂离心以去除大聚集体(18000rcf, 4℃, 5分钟)。收集上清液并用分光光度法测定蛋白质浓度。制备AlphaLISA珠-蛋白质混合物:CRBN-受体珠(在补充有0.1%Tween-20的PBS pH 7.4中的40 $\mu$ g/ml Anti-6xHis珠、200nM His-CRBN/DDB1)和BRD4-供体珠(在补充有0.1%Tween-20和2mM DTT的PBS pH 7.4中的40 $\mu$ g/ml的链霉亲和素珠、40nM BRD4)。在室温下,珠混合物在黑暗中孵育30分钟。使用Echo 555液体处理器将测试的化合物分配到小体积的AlphaPlate(Perkin Elmer)中。将CRBN-受体珠混合物和BRD4-供体珠混合物混合并分配到仅含有化合物和DMSO的板中(每孔10 $\mu$ l的主混物)。最终样品组成:20 $\mu$ g/ml Anti-6xHis珠、20 $\mu$ g/ml链霉亲和素珠、100nM His-CRBN/DDB1、20nM BRD4、2%DMSO、0.1%Tween-20、1mM DTT在PBS pH 7.4中,+/-化合物。将板密封并覆盖以避免光。使用振动调节器(Vibroturbulator)混合样品。然后,将板中的溶液离心并在黑暗中于25℃孵育30分钟。移除板密封并使用Perkin Elmer Enspire酶标仪测定样品发光。将读数分配给一定的化合物浓度。没有化合物的溶液用于确定背景响应(平均值),该背景响应随后从化合物混合物收集的原始数据中被减去。结果以TF50值(介导(mediate)了观察到的三元复合物的最大响应的一半的化合物浓度)和AUC(曲线下面积,表示整体化合物效力)值表示。

[0714] 本分析中测试的化合物为:66、64、65和dBET1。测试的化合物浓度为:1.63nM、4.11nM、10.3nM、25.3nM、64.3nM、160nM、392nM、980nM和2500nM。结果示于图8和表12中。如图所示,本发明的双功能化合物能高效促进BRD4-化合物-CRBN/DDB1复合物形成。

[0715] 表12.随着化合物浓度变化而记录的BRD4-CRBN/DDB1 TCF的AlphaLISA信号(发光)。点表示具有标准偏差的平均值(N=3)。

|        |       |          |               |
|--------|-------|----------|---------------|
| [0716] | 化合物   | TF50[nM] | 将AUC归一化为dBET1 |
|        | dBET1 | 27.2     | 1             |
|        | 64    | 70.5     | 1.45          |
|        | 65    | 38.8     | 1.22          |
|        | 66    | 42.1     | 1.53          |

[0717] 实施例67:IKZF1-化合物-CRBN/DDB1三元复合物形成—AlphaLISA均相分析

[0718] 研究了本发明化合物对包含IKZF1-化合物-CRBN/DDB1的三元复合物的形成的影响。

[0719] 将带有Strep标签的Ikaros (IKZF1 ZF2) 和His-CRBN/DDB1复合物制剂离心以去除

大聚集体 (18000rcf, 4°C, 5分钟)。收集上清液并用分光光度法测定蛋白质浓度。制备 AlphaLISA 珠-蛋白质混合物: CRBN-受体珠 (40µg/ml Anti-6xHis 珠、200nM His-CRBN/DDB1 在补充有 0.1% Tween-20 的 PBS pH 7.4 中)、Ikaros-供体珠混合物 (40µg/ml Strep-Tactin 珠、800nM IKZF1 在补充有 0.1% Tween-20 和 2mM DTT 的 PBS pH 7.4 中)。在室温下, 珠混合物在黑暗中孵育 30 分钟。使用 Echo 555 液体处理器将测试的化合物分配到小体积的 AlphaPlate (Perkin Elmer) 中。将 CRBN-受体珠混合物和 Ikaros-供体珠混合物混合并分配到仅含有化合物和 DMSO 的板中 (每孔 10µl 的主混物)。最终样品组成: 20µg/ml Anti-6xHis 珠、20µg/ml Strep-Tactin 珠、100nM His-CRBN/DDB1、400nM IKZF1、2% DMSO、0.1% Tween-20、1mM DTT 在 PBS pH 7.4 中, +/- 化合物。将板密封并覆盖以避光。使用振动调节器混合样品。然后, 将板中的溶液离心并在黑暗中于 25°C 孵育 30 分钟。移除板密封并使用 Perkin Elmer Enspire 酶标仪测定样品发光。将读数分配给一定的化合物浓度。没有化合物的溶液用于确定背景响应 (平均值), 该背景响应随后从化合物混合物收集的原始数据中被减去。计算每个化合物浓度点的平均值和标准偏差 (SD)。最后, 将发光值归一化并表示为给定浓度下来那度胺响应的百分比 (内部, 阳性对照)。

[0720] 本分析中测试的化合物为: 65 和来那度胺。测试的化合物浓度为: 0.1µM、1µM 和 10µM。结果如图 9 所示 (AlphaLISA 结果来自在 65 存在下的 Ikaros-CRBN/DDB1 TCF, 其中具有 65 的混合物获得的发光被归一化为来那度胺介导的响应)。如图所示, 本发明的双功能化合物不促进 IKZF1-化合物-CRBN/DDB1 复合物的形成。

#### [0721] 总结

[0722] 总之, 用于本发明化合物的所呈现的新型底物 SALL4、CK1α、IKZF1、IKZF3 降解分析结果示出了化合物对蛋白质的不降解至低降解。这种特性使化合物具有成为双功能降解剂中的弹头 (warhead) 的能力。双功能化合物 64 和双功能化合物 66 可以降解 BRD4, 且同时对底物降解更具选择性。

#### [0723] 双功能化合物

[0724] 图 10 是用双功能化合物处理后靶向蛋白质降解的一般原理的示意图。

[0725] 双功能化合物包含蛋白质靶向部分 (PTM)、cereblon 靶向部分 (CTM) 和任选地将 PTM 连接至 CTM 的接头部分 (L)。双功能化合物的一端与 cereblon (CRBN) 泛素连接酶结合, 另一端与靶蛋白 (PROTEIN) 结合, 使靶蛋白与 cereblon 非常接近 (参见图 10 左下侧)。然后, 多泛素化蛋白质 (示于图 10 底部中间) 被细胞的蛋白酶体机制靶向降解 (参见图 10 的右下侧)。接头部分的实例包括如 W02019/199816 和 W02020/010227 中所述的那些。

#### [0726] 缩略语和定义

[0727] 本申请中使用的缩略语列表如下表 13 所示:

[0728] 表 13: 缩略语

[0729]

| 缩略语                                                        | 意义                                                                  |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| CRBN                                                       | Cereblon                                                            |
| CRL                                                        | Cullin RING 连接酶                                                     |
| CMA                                                        | Cereblon 调节剂                                                        |
| Cy5-T                                                      | Cy5 标记的沙利度胺                                                         |
| DDB1                                                       | DNA 损伤结合蛋白 1                                                        |
| CUL4                                                       | Cullin-4                                                            |
| RBX1                                                       | RING-Box 蛋白 1                                                       |
| Bn                                                         | 苄基                                                                  |
| Tris                                                       | 三(羟甲基)氨基甲烷                                                          |
| DMSO                                                       | 二甲基亚砷                                                               |
| DMAP                                                       | 4-(二甲氨基)吡啶                                                          |
| DIPEA                                                      | N,N-二异丙基乙胺                                                          |
| HATU                                                       | 六氟磷酸盐氮杂苯并三唑四甲基脲: 即 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐 |
| CDI                                                        | 1,1'-羰基二咪唑                                                          |
| EDC                                                        | 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺                                              |
| THF                                                        | 四氢呋喃                                                                |
| m-CPBA                                                     | 间氯过苯甲酸                                                              |
| MTBE                                                       | 甲基叔丁基醚                                                              |
| Pd(dppf)Cl <sub>2</sub><br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II), 与二氯甲烷的复合物                               |
| DTT                                                        | 二硫苏糖醇                                                               |
| NK cells                                                   | 自然杀伤细胞                                                              |
| ADCC                                                       | 抗体介导的细胞毒性                                                           |

[0730]

|      |         |
|------|---------|
| GVHD | 移植物抗宿主病 |
| HPLC | 高效液相色谱  |
| TLC  | 薄层色谱    |

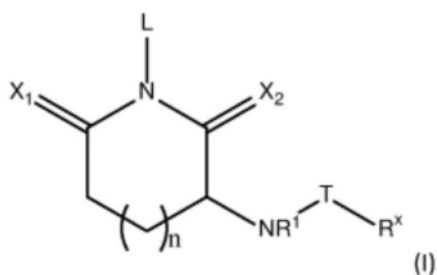
[0731] 如本文所用,术语“室温”是指20℃至25℃的温度。

[0732] 如本文所用,术语“小分子”是指分子量小于900道尔顿的有机化合物。

[0733] 本发明的实施方案

[0734] 1. 式(I)的化合物:

[0735]



[0736] 其中：

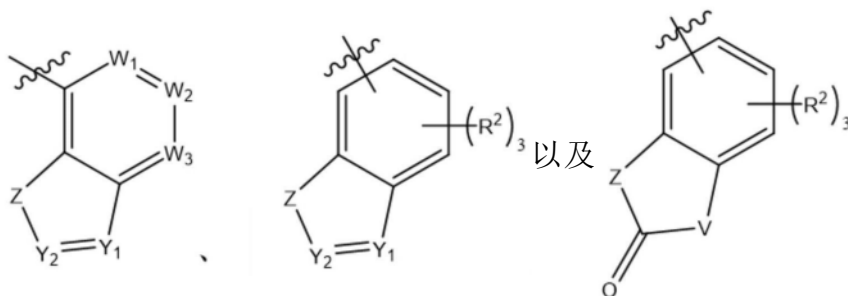
[0737]  $X_1$ 和 $X_2$ 各自独立地是O或S；[0738] T是C=O或SO<sub>2</sub>；[0739] R<sup>1</sup>是氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基；

[0740] n是0、1或2；

[0741] L是氢、烷基、烯基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-C(O)H、-C(O)R''、-C(O)OH、-C(O)OR''、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR''、-C(O)NR''<sub>2</sub>、-OH、-OR''、-NH<sub>2</sub>、-NHR''、-NR''<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>H或-S(O)<sub>2</sub>R''；

[0742] R<sup>x</sup>选自

[0743]



[0744] 其中 表示至T的连接，

[0745] Z是O、S或NH；

[0746] V是CR<sub>2</sub>、NR<sup>4</sup>或S；[0747] W<sub>1</sub>、W<sub>2</sub>和W<sub>3</sub>各自独立地是N或CR<sup>2</sup>，[0748] Y<sub>1</sub>和Y<sub>2</sub>各自独立地是N或CR，

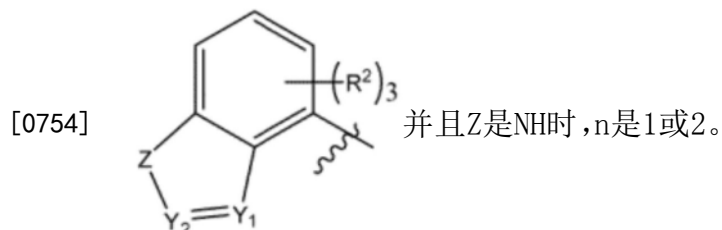
[0749] R各自独立地是氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-NH<sub>2</sub>、-NHR''、-NR''<sub>2</sub>、-NHC(O)R''、-NR''C(O)R''、NHC(O)CH(OH)R''、-NR''C(O)CH(OH)R''、-NHC(O)OR''、-NR''C(O)OR''、-NHSO<sub>2</sub>R''、-NR''SO<sub>2</sub>R''、-NO<sub>2</sub>、-CN、-C(O)H、C(O)R''、-C(O)OH、-C(O)OR''、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR''、-C(O)NR''<sub>2</sub>、-OH、-OR''、-OC(O)H、-OC(O)R''、-OC(O)OH、-OC(O)OR''、-OC(O)NH<sub>2</sub>、-OC(O)NHR''、-OC(O)NR''<sub>2</sub>、-SH、-SR''、-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>R''、-S(O)<sub>2</sub>OH、-S(O)<sub>2</sub>OR''、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NHR''或-S(O)<sub>2</sub>NR''<sub>2</sub>；

[0750] R<sup>2</sup>各自独立地是氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-NH<sub>2</sub>、-NHR''、-NR''<sub>2</sub>、-NHC(O)R''、-NR''C(O)R''、NHC(O)CH(OH)R''、-NR''C(O)CH(OH)R''、-NHC(O)OR''、-NR''C(O)OR''、-NHSO<sub>2</sub>R''、-NR''SO<sub>2</sub>R''、-NO<sub>2</sub>、-CN、-C(O)H、C(O)R''、-C(O)OH、-C(O)OR''、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR''、-C(O)NR''<sub>2</sub>、-OH、-OR''、-OC(O)H、-OC(O)R''、-OC(O)OH、-OC(O)OR''、-OC(O)NH<sub>2</sub>、-OC(O)NHR''、-OC(O)NR''<sub>2</sub>、-SH、-SR''、-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>R''、-S(O)<sub>2</sub>OH、-S(O)<sub>2</sub>OR''、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NHR''、或-S(O)<sub>2</sub>NR''<sub>2</sub>；

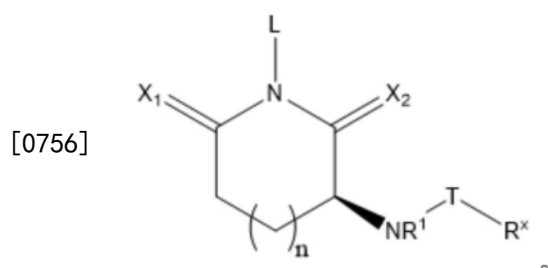
[0751]  $R^4$ 各自独立地是氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R''$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR''$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR''$ 、 $-C(O)NR''_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR''$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR''$ 、 $-NR''_2$ 、 $-S(O)_2H$ 或 $-S(O)_2R''$ ；以及

[0752]  $R''$ 各自独立地是烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基；

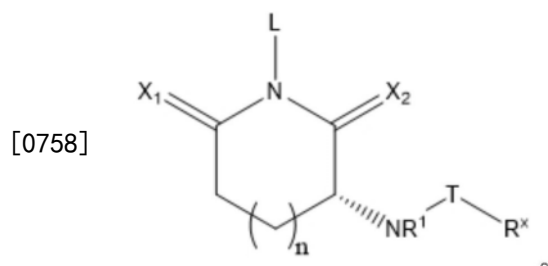
[0753] 其中，当 $R^x$ 是



[0755] 2. 根据实施方案1所述的化合物，具有以下结构：



[0757] 3. 根据实施方案1所述的化合物，具有以下结构：



[0759] 4. 根据任一项前述实施方案所述的化合物，其中T是 $C=O$ 。

[0760] 5. 根据实施方案1-3中任一项所述的化合物，其中T是 $SO_2$ 。

[0761] 6. 根据任一项前述实施方案所述的化合物，其中Z是NH。

[0762] 7. 根据实施方案1-5中任一项所述的化合物，其中Z是O。

[0763] 8. 根据实施方案1-5中任一项所述的化合物，其中Z是S。

[0764] 9. 根据任一项前述实施方案所述的化合物，其中V是 $CR_2$ 。

[0765] 10. 根据任一项前述实施方案所述的化合物，其中V是 $NR^4$ 。

[0766] 11. 根据任一项前述实施方案所述的化合物，其中V是S。

[0767] 12. 根据任一项前述实施方案所述的化合物，其中 $Y_1$ 是N，并且 $Y_2$ 是CR。

[0768] 13. 根据实施方案1-11中任一项所述的化合物，其中 $Y_2$ 是N，并且 $Y_1$ 是CR。

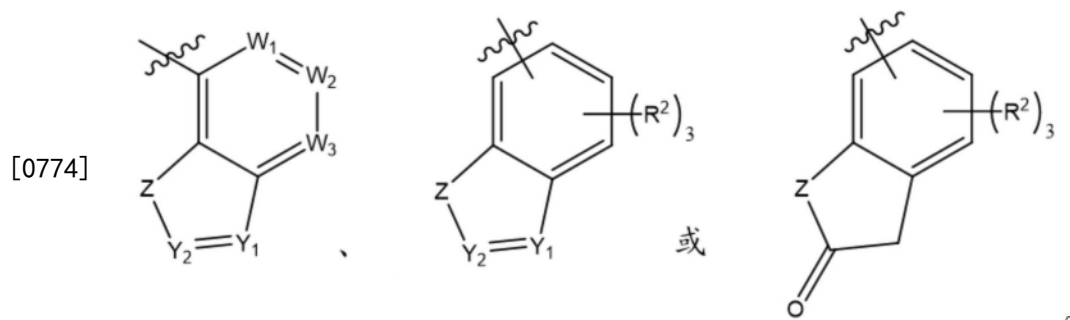
[0769] 14. 根据实施方案1-11中任一项所述的化合物，其中 $Y_1$ 和 $Y_2$ 都是N。

[0770] 15. 根据实施方案1-11中任一项所述的化合物，其中 $Y_1$ 和 $Y_2$ 都是CR。

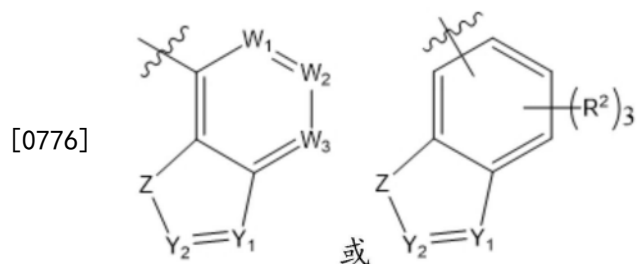
[0771] 16. 根据任一项前述实施方案所述的化合物，其中L是氢、烷基、烯基、芳基、杂芳基、苄基、 $-OH$ 、 $-OR''$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR''$ 、 $-NR''_2$ 、 $-S(O)_2H$ 或 $-S(O)_2R''$ ；任选地，其中L是氢、烷基、烯基、芳基、杂芳基或苄基。

[0772] 17. 根据实施方案16所述的化合物, 其中L是氢。

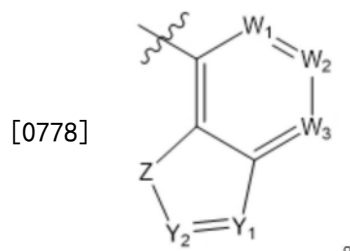
[0773] 18. 根据任一项前述实施方案所述的化合物, 其中 $R^x$ 是



[0775] 19. 根据任一项前述实施方案所述的化合物, 其中 $R^x$ 是



[0777] 20. 根据实施方案19所述的化合物, 其中 $R^x$ 是



[0779] 21. 根据实施方案20所述的化合物, 其中 $W_1$ 、 $W_2$ 和 $W_3$ 中的一个为N, 并且 $W_1$ 、 $W_2$ 和 $W_3$ 中剩余的两个各自是 $CR^2$ 。

[0780] 22. 根据实施方案20所述的化合物, 其中 $W_1$ 、 $W_2$ 和 $W_3$ 中的两个为N, 且 $W_1$ 、 $W_2$ 和 $W_3$ 中剩余的一个是 $CR^2$ 。

[0781] 23. 根据实施方案20所述的化合物, 其中 $W_1$ 、 $W_2$ 和 $W_3$ 各自是N。

[0782] 24. 根据实施方案20所述的化合物, 其中 $W_1$ 、 $W_2$ 和 $W_3$ 各自是 $CR^2$ 。

[0783] 25. 根据实施方案24所述的化合物, 其中:

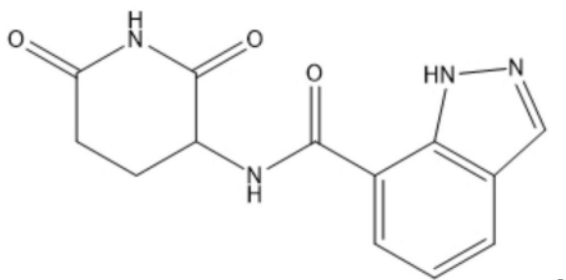
[0784]  $R^2$ 各自是氢

[0785]  $Y_1$ 是N

[0786]  $Y_2$ 是CH。

[0787] 26. 根据实施方案25所述的化合物, 具有以下结构:

[0788]

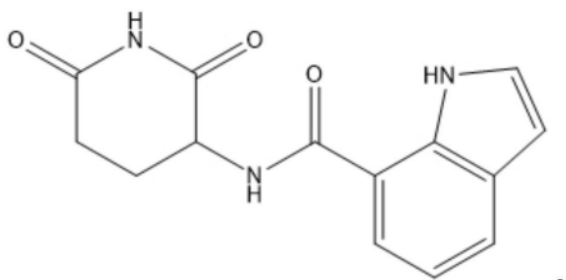


[0789] 27. 根据实施方案24所述的化合物, 其中:

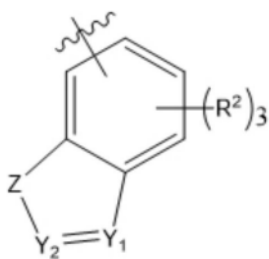
[0790]  $R^2$ 各自是氢,[0791]  $Y_1$ 和 $Y_2$ 各自是CH。

[0792] 28. 根据实施方案27所述的化合物, 具有以下结构:

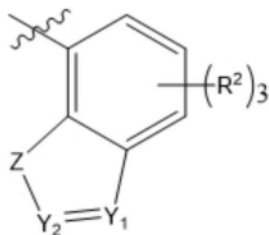
[0793]

[0794] 29. 根据实施方案19所述的化合物, 其中 $R^x$ 是

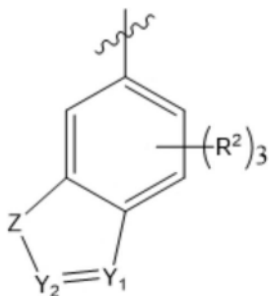
[0795]

[0796] 30. 根据实施方案29所述的化合物, 其中 $R^x$ 是

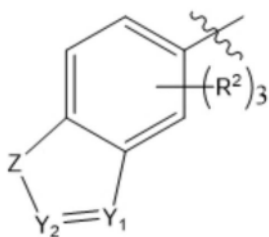
[0797]

[0798] 31. 根据实施方案29所述的化合物, 其中 $R^x$ 是

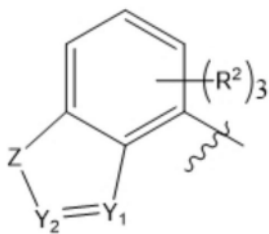
[0799]

[0800] 32. 根据实施方案29所述的化合物, 其中 $R^x$ 是

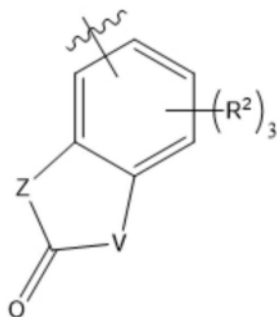
[0801]

[0802] 33. 根据实施方案29所述的化合物, 其中R<sup>x</sup>是

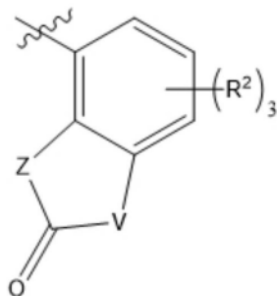
[0803]

[0804] 34. 根据实施方案1-17中任一项所述的化合物, 其中R<sup>x</sup>是

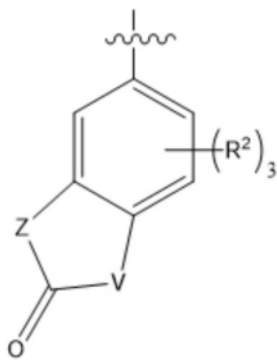
[0805]

[0806] 35. 根据实施方案34所述的化合物, 其中R<sup>x</sup>是

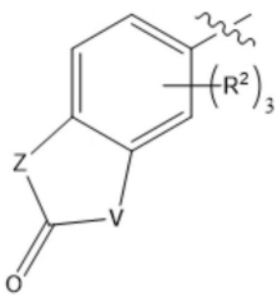
[0807]

[0808] 36. 根据实施方案34所述的化合物, 其中R<sup>x</sup>是

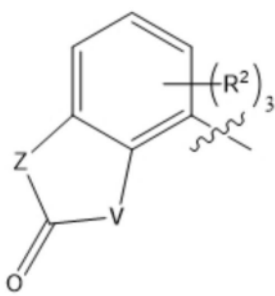
[0809]

[0810] 37. 根据实施方案34所述的化合物, 其中R<sup>x</sup>是

[0811]

[0812] 38. 根据实施方案34所述的化合物, 其中R<sup>x</sup>是

[0813]



[0814] 39. 根据实施方案34-38中任一项所述的化合物, 其中R<sup>4</sup>是氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-OH、-OR<sup>''</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>''</sup>、-NR<sup>''</sup><sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>H或-S(O)<sub>2</sub>R<sup>''</sup>; 任选地其中R<sup>4</sup>是氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基或卤代烯基。

[0815] 40. 根据实施方案39所述的化合物, 其中R<sup>4</sup>是氢或烷基。[0816] 41. 根据实施方案34-38中任一项所述的化合物, 其中V是CH<sub>2</sub>。

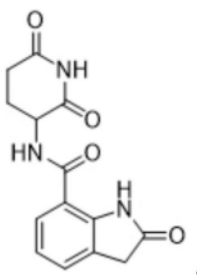
[0817] 42. 根据实施方案34-41中任一项所述的化合物, 其中:

[0818] R<sup>2</sup>各自是氢

[0819] Z是NH。

[0820] 43. 根据实施方案34所述的化合物, 具有以下结构:

[0821]



[0822] 44. 根据任一项前述实施方案所述的化合物, 其中R<sup>2</sup>各自独立地是氢、卤素、烷基、杂芳基、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>''</sup>、-NHC(O)R<sup>''</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>''</sup>、-CN、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR<sup>''</sup>、-C(O)NR<sup>''</sup><sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>''</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>''</sup>或-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>''</sup><sub>2</sub>; 任选地其中R<sup>2</sup>各自是氢。

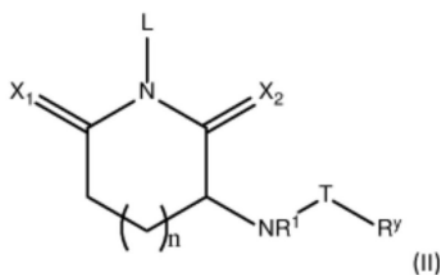
[0823] 45. 根据任一项前述实施方案所述的化合物, 其中R各自独立地为氢、卤素、烷基、杂芳基、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>''</sup>、-NHC(O)R<sup>''</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>''</sup>、-CN、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR<sup>''</sup>、-C(O)NR<sup>''</sup><sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>''</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>''</sup>或-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>''</sup><sub>2</sub>。

[0824] 46. 根据任一项前述实施方案所述的化合物, 其中R各自是氢。

[0825] 47. 根据任一项前述实施方案所述的化合物, 其中R<sup>1</sup>是氢。

[0826] 48. 式(II)的化合物:

[0827]



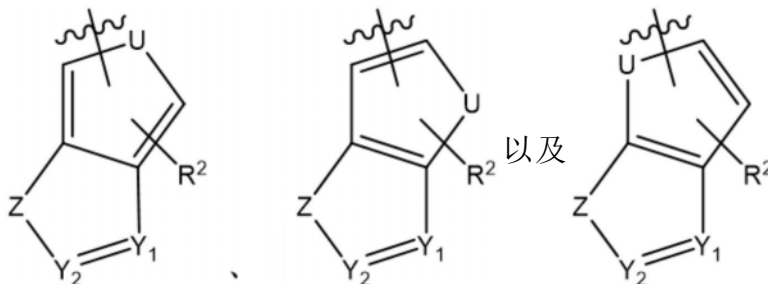
[0828] 其中:

[0829]  $X_1$ 和 $X_2$ 各自独立地是O或S;[0830] T是C=O或 $SO_2$ ;[0831]  $R^1$ 是氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基;

[0832] N是0、1或2;

[0833] L是氢、烷基、烯基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-C(O)H、-C(O) $R''$ 、-C(O)OH、-C(O)OR''、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR''、-C(O)NR''<sub>2</sub>、-OH、-OR''、-NH<sub>2</sub>、-NHR''、-NR''<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>H或S(O)<sub>2</sub>R'';[0834]  $R^Y$ 选自

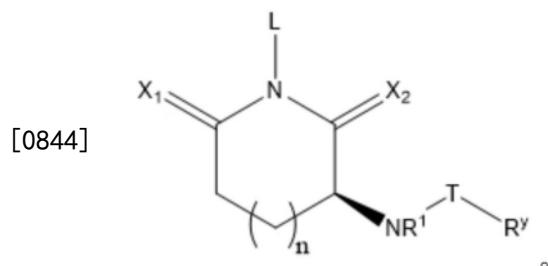
[0835]

[0836] Z是O、S或NR<sup>3</sup>;[0837] U是O、S、NR<sup>3</sup>或CR<sub>2</sub><sup>2</sup>;[0838]  $Y_1$ 和 $Y_2$ 各自独立地是N或CR;[0839] R各自独立地是氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-NH<sub>2</sub>、-NHR''、-NR''<sub>2</sub>、-NHC(O)R''、-NR''C(O)R''、NHC(O)CH(OH)R''、-NR''C(O)CH(OH)R''、-NHC(O)OR''、-NR''C(O)OR''、-NHSO<sub>2</sub>R''、-NR''SO<sub>2</sub>R''、-NO<sub>2</sub>、-CN、-C(O)H、C(O)R''、-C(O)OH、-C(O)OR''、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR''、-C(O)NR''<sub>2</sub>、-OH、-OR''、-OC(O)H、-OC(O)R''、-OC(O)OH、-OC(O)OR''、-OC(O)NH<sub>2</sub>、-OC(O)NHR''、-OC(O)NR''<sub>2</sub>、-SH、-SR''、-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>R''、-S(O)<sub>2</sub>OH、-S(O)<sub>2</sub>OR''、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NHR''或-S(O)<sub>2</sub>NR''<sub>2</sub>;[0840]  $R^2$ 各自独立地是氢、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-NH<sub>2</sub>、-NHR''、-NR''<sub>2</sub>、-NHC(O)R''、-NR''C(O)R''、NHC(O)CH(OH)R''、-NR''C(O)CH(OH)R''、-NHC(O)OR''、-NR''C(O)OR''、-NHSO<sub>2</sub>R''、-NR''SO<sub>2</sub>R''、-NO<sub>2</sub>、-CN、-C(O)H、C(O)R''、-C(O)OH、-C(O)OR''、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR''、-C(O)NR''<sub>2</sub>、-OH、-OR''、-OC(O)H、-OC(O)R''、-OC(O)OH、-OC(O)OR''、-OC(O)NH<sub>2</sub>、-OC(O)NHR''、-OC(O)NR''<sub>2</sub>、-SH、-SR''、-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>R''、-S(O)<sub>2</sub>OH、-S(O)<sub>2</sub>OR''、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NHR''或-S(O)<sub>2</sub>NR''<sub>2</sub>;[0841]  $R^3$ 各自独立地是氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基、-NH<sub>2</sub>、-NHR''、-NR''<sub>2</sub>、-NHC(O)R''、-NR''C(O)R''、NHC(O)CH(OH)R''、-NR''C(O)CH

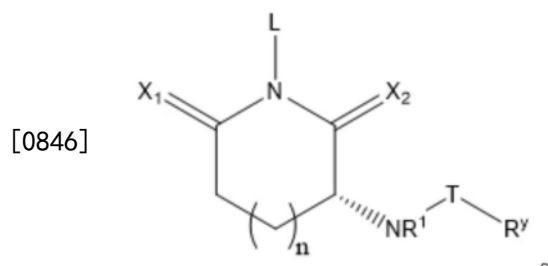
(OH)R<sup>''</sup>、-NHC(O)OR<sup>''</sup>、-NR<sup>''</sup>C(O)OR<sup>''</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>''</sup>、-NR<sup>''</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>''</sup>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-C(O)H、C(O)R<sup>''</sup>、-C(O)OH、-C(O)OR<sup>''</sup>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR<sup>''</sup>、-C(O)NR<sup>''</sup><sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>''</sup>、-OC(O)H、-OC(O)R<sup>''</sup>、-OC(O)OH、-OC(O)OR<sup>''</sup>、-OC(O)NH<sub>2</sub>、-OC(O)NHR<sup>''</sup>、-OC(O)NR<sup>''</sup><sub>2</sub>、-SH、-SR<sup>''</sup>、-S(O)<sub>2</sub>H、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>''</sup>、-S(O)<sub>2</sub>OH、-S(O)<sub>2</sub>OR<sup>''</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>''</sup>，或-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>''</sup><sub>2</sub>；

[0842] R<sup>''</sup>各自独立地是烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基。

[0843] 49. 根据实施方案48所述的化合物，具有以下结构：



[0845] 50. 根据实施方案48所述的化合物，具有以下结构：



[0847] 51. 根据实施方案48-50中任一项所述的化合物，其中T是C=O。

[0848] 52. 根据实施方案48-50中任一项所述的化合物，其中T是SO<sub>2</sub>。

[0849] 53. 根据实施方案48-52中任一项所述的化合物，其中Z是NR<sup>3</sup>。

[0850] 54. 根据实施方案48-52中任一项所述的化合物，其中Z是O。

[0851] 55. 根据实施方案48-52中任一项所述的化合物，其中Z是S。

[0852] 56. 根据实施方案48-55中任一项所述的化合物，其中Y<sub>1</sub>是N，并且Y<sub>2</sub>是CR。

[0853] 57. 根据实施方案48-55中任一项所述的化合物，其中Y<sub>2</sub>是N，并且Y<sub>1</sub>是CR。

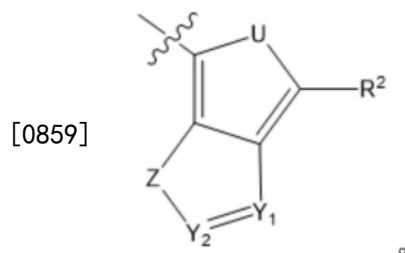
[0854] 58. 根据实施方案48-55中任一项所述的化合物，其中Y<sub>1</sub>和Y<sub>2</sub>都是N。

[0855] 59. 根据实施方案48-55中任一项所述的化合物，其中Y<sub>1</sub>和Y<sub>2</sub>都是CR。

[0856] 60. 根据实施方案48-59中任一项所述的化合物，其中L是氢、烷基、烯基、芳基、杂芳基、苄基、-OH、-OR<sup>''</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>''</sup>、-NR<sup>''</sup><sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>H或-S(O)<sub>2</sub>R<sup>''</sup>；任选地，其中L是氢、烷基、烯基、芳基、杂芳基或苄基。

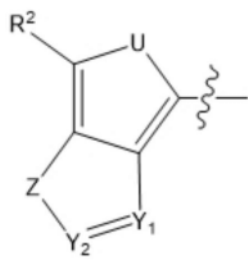
[0857] 61. 根据实施方案60所述的化合物，其中L是氢。

[0858] 62. 根据实施方案48-61中任一项所述的化合物，其中R<sup>y</sup>是

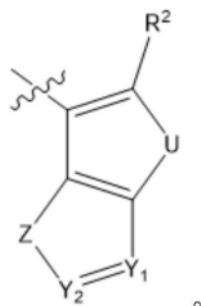


[0860] 63. 根据实施方案48-61中任一项所述的化合物，其中R<sup>y</sup>是

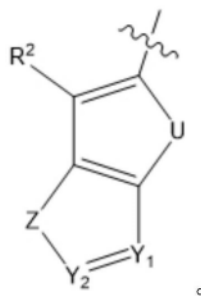
[0861]

[0862] 64. 根据实施方案48-61中任一项所述的化合物,其中R<sup>y</sup>是

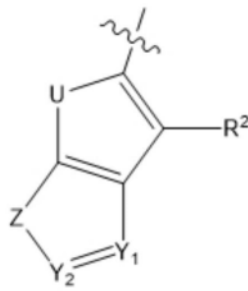
[0863]

[0864] 65. 根据实施方案48-61中任一项所述的化合物,其中R<sup>y</sup>是

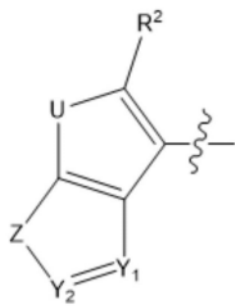
[0865]

[0866] 66. 根据实施方案48-61中任一项所述的化合物,其中R<sup>y</sup>是

[0867]

[0868] 67. 根据实施方案48-61中任一项所述的化合物,其中R<sup>y</sup>是

[0869]



[0870] 68. 根据实施方案48-67中任一项所述的化合物,其中R<sup>2</sup>各自独立地是氢、卤素、烷基、杂芳基、-NH<sub>2</sub>、-NHR''、-NHC(O)R''、-NHSO<sub>2</sub>R''、-CN、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR''、-C(O)NR''<sub>2</sub>、-OH、-

OR”、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NHR”或-S(O)<sub>2</sub>NR”<sub>2</sub>。

[0871] 69. 根据实施方案48-68中任一项所述的化合物,其中R<sup>2</sup>各自是氢。

[0872] 70. 根据实施方案48-69中任一项所述的化合物,其中R各自独立地是氢、卤素、烷基、杂芳基、-NH<sub>2</sub>、-NHR”、-NHC(O)R”、-NHSO<sub>2</sub>R”、-CN、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR”、-C(O)NR”<sub>2</sub>、-OH、-OR”、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NHR”或-S(O)<sub>2</sub>NR”<sub>2</sub>。

[0873] 71. 根据实施方案48-70中任一项所述的化合物,其中R各自是氢。

[0874] 72. 根据实施方案48-71中任一项所述的化合物,其中R<sup>3</sup>各自独立地是氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、苄基、卤代烷基、卤代烯基或C(O)R”。

[0875] 73. 根据实施方案48-72中任一项所述的化合物,其中R<sup>3</sup>各自是氢。

[0876] 74. 根据实施方案48-74中任一项所述的化合物,其中R<sup>1</sup>是氢。

[0877] 75. 根据任一项前述实施方案所述的化合物,其中X<sub>1</sub>和X<sub>2</sub>是O。

[0878] 76. 根据实施方案1-74中任一项所述的化合物,其中X<sub>1</sub>是O并且X<sub>2</sub>是S。

[0879] 77. 根据实施方案1-74中任一项所述的化合物,其中X<sub>1</sub>是S并且X<sub>2</sub>是O。

[0880] 78. 根据实施方案1-74中任一项所述的化合物,其中X<sub>1</sub>和X<sub>2</sub>都是S。

[0881] 79. 根据任一项任何前述实施方案所述的化合物,其中n是0。

[0882] 80. 根据实施方案1-78中任一项所述的化合物,其中n为1。

[0883] 81. 根据实施方案1-78中任一项所述的化合物,其中n为2。

[0884] 82. 前述实施方案中任一项所述的化合物,其用作cereblon结合剂。

[0885] 83. 一种药物组合物,其包含实施方案1-81中任一项所述的化合物。

[0886] 84. 实施方案1-81中任一项所述的化合物,或实施方案83所述的组合物,其用于药物。

[0887] 85. 实施方案1-81中任一项所述的化合物或实施方案83所述的组合物,其用于免疫肿瘤学。

[0888] 86. 实施方案1-81中任一项所述的化合物或实施方案83所述的组合物,其用于治疗癌症、自身免疫性疾病、黄斑变性(MD)及相关障碍、与不希望的血管生成相关的疾病及障碍、皮肤病、肺部障碍、石棉相关障碍、寄生虫病及障碍、免疫缺陷障碍、动脉粥样硬化及相关病症、血红蛋白病及相关障碍、或TNFα相关障碍。

[0889] 87. 一种用于治疗癌症、自身免疫性疾病、黄斑变性(MD)及相关障碍、与不希望的血管生成相关的疾病及障碍、皮肤病、肺部障碍、石棉相关障碍、寄生虫病及障碍、免疫缺陷障碍、动脉粥样硬化及相关病症、血红蛋白病及相关障碍、或TNFα相关障碍的方法;

[0890] 其中所述方法包括向有需要的患者施用有效量的实施方案1-81中任一项所述的化合物或实施方案83所述的组合物。

[0891] 88. 根据实施方案87所述的方法,其还包括向所述患者施用至少一种另外的活性剂。

[0892] 89. 实施方案1-81中任一项所述的化合物和所述至少一种另外的活性剂的组合制剂,其用于在疗法中同时使用、单独使用或按顺序使用。

[0893] 90. 根据实施方案89所述的组合制剂或根据实施方案88所述的方法,其中所述至少一种另外的活性剂是抗癌剂或用于治疗自身免疫性疾病的剂。

[0894] 91. 根据实施方案89-90中任一项所述的组合制剂或根据实施方案88或90所述的

方法,其中所述至少一种另外的活性剂是小分子、肽、抗体、皮质类固醇或其组合。

[0895] 92. 根据实施方案91所述的组合制剂或方法,其中所述至少一种另外的活性剂是硼替佐米、地塞米松和利妥昔单抗中的至少一种。

[0896] 93. 根据实施方案89-92中任一项所述的组合制剂,其中所述疗法是癌症、自身免疫性疾病、黄斑变性 (MD) 及相关障碍、与不希望的血管生成相关的疾病及障碍、皮肤病、肺部障碍、石棉相关障碍、寄生虫病及障碍、免疫缺陷障碍、动脉粥样硬化及相关病症、血红蛋白病及相关障碍、或TNF $\alpha$ 相关障碍的治疗。

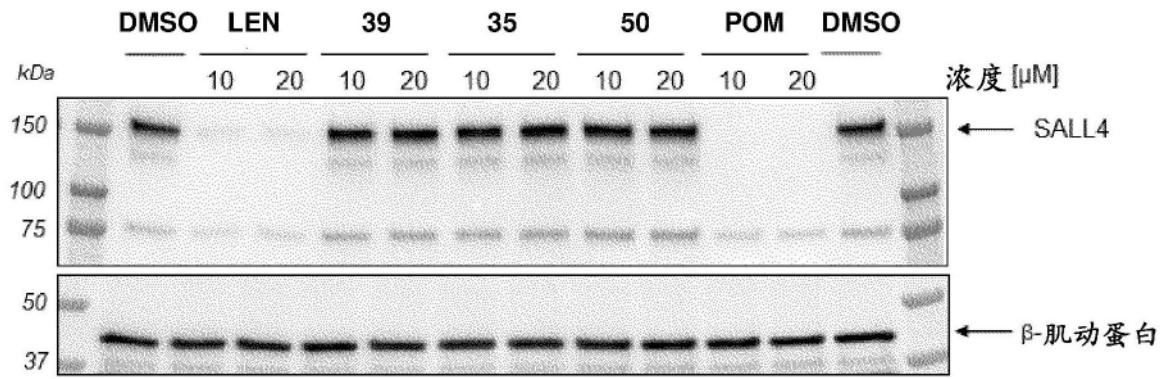


图1

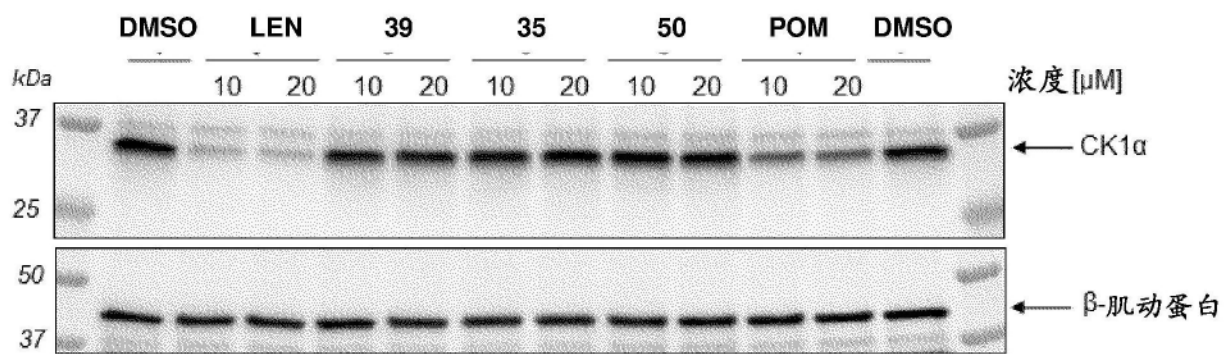


图2

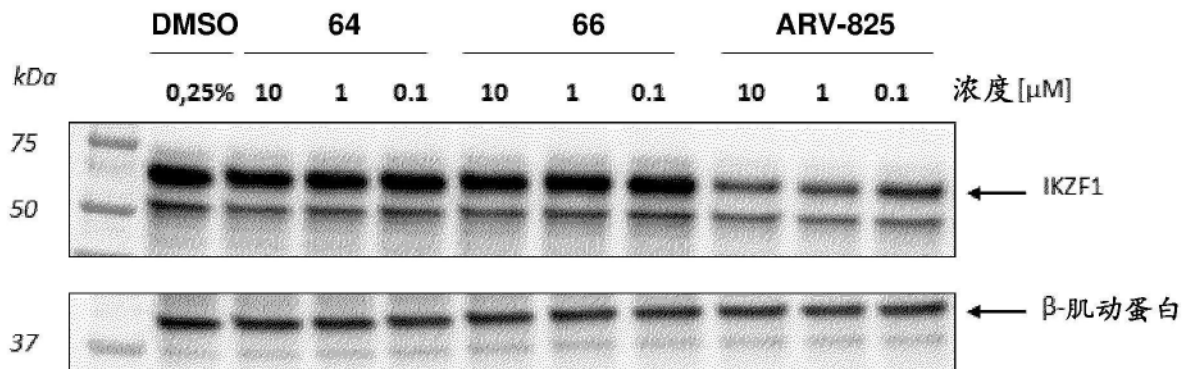


图3

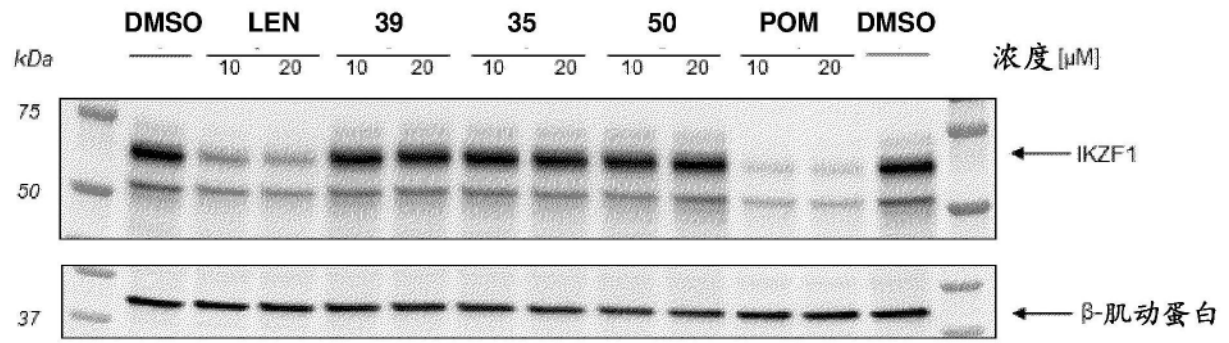


图4

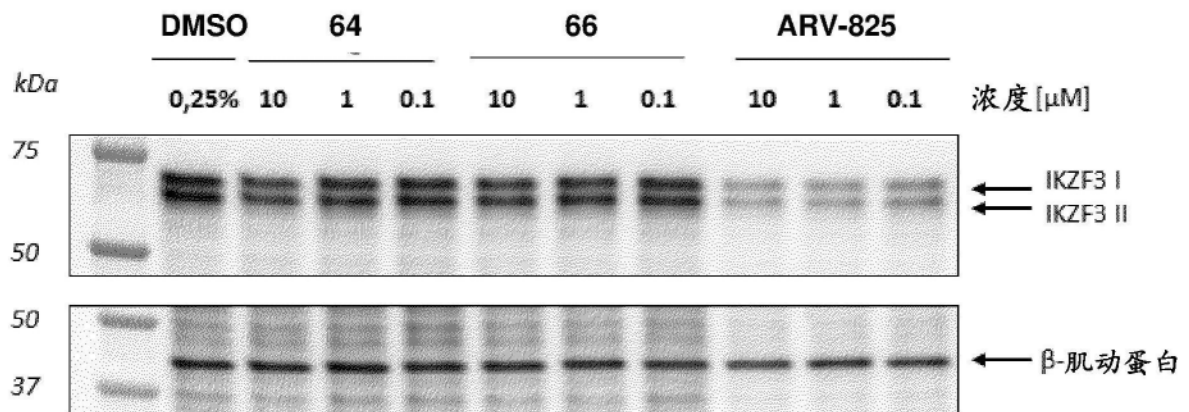


图5

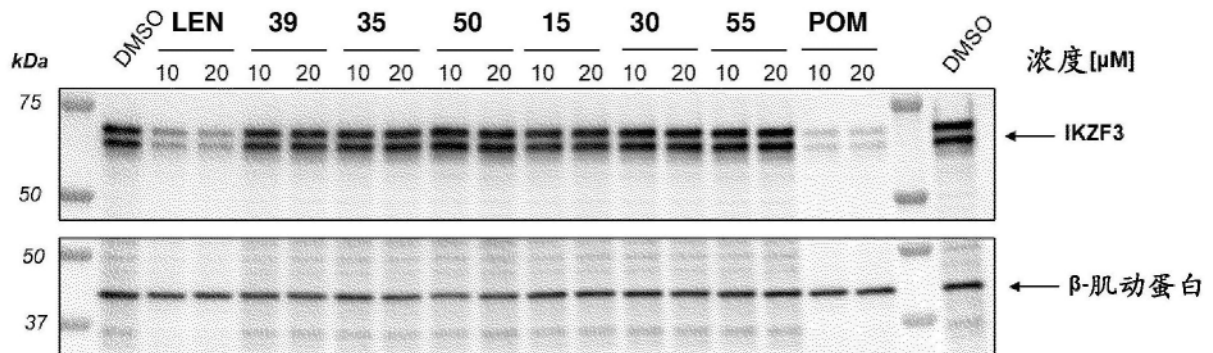


图6

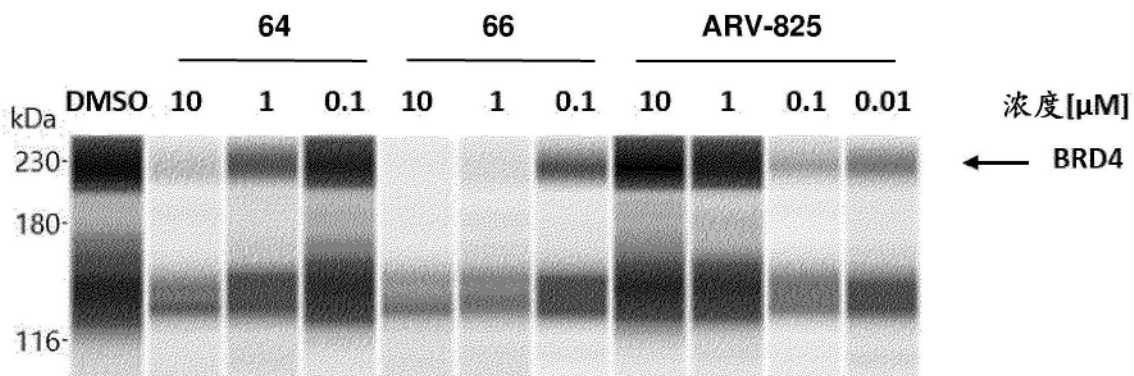


图7

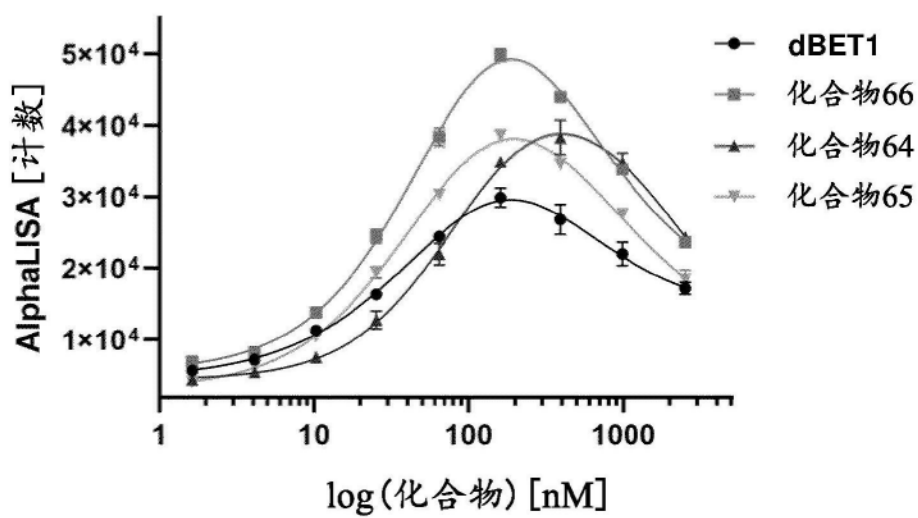


图8

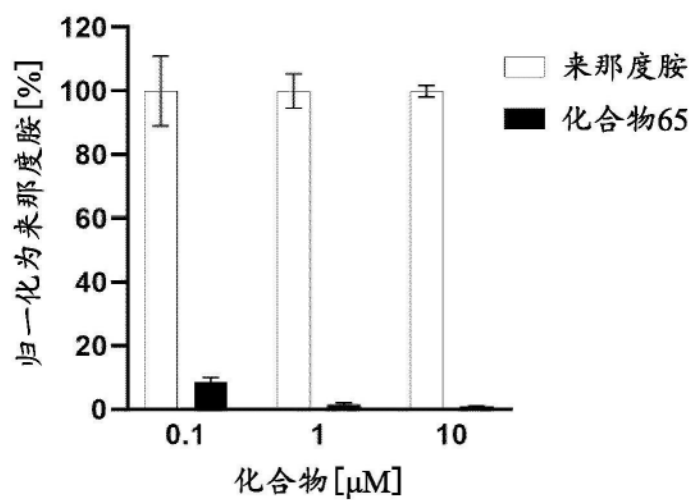


图9

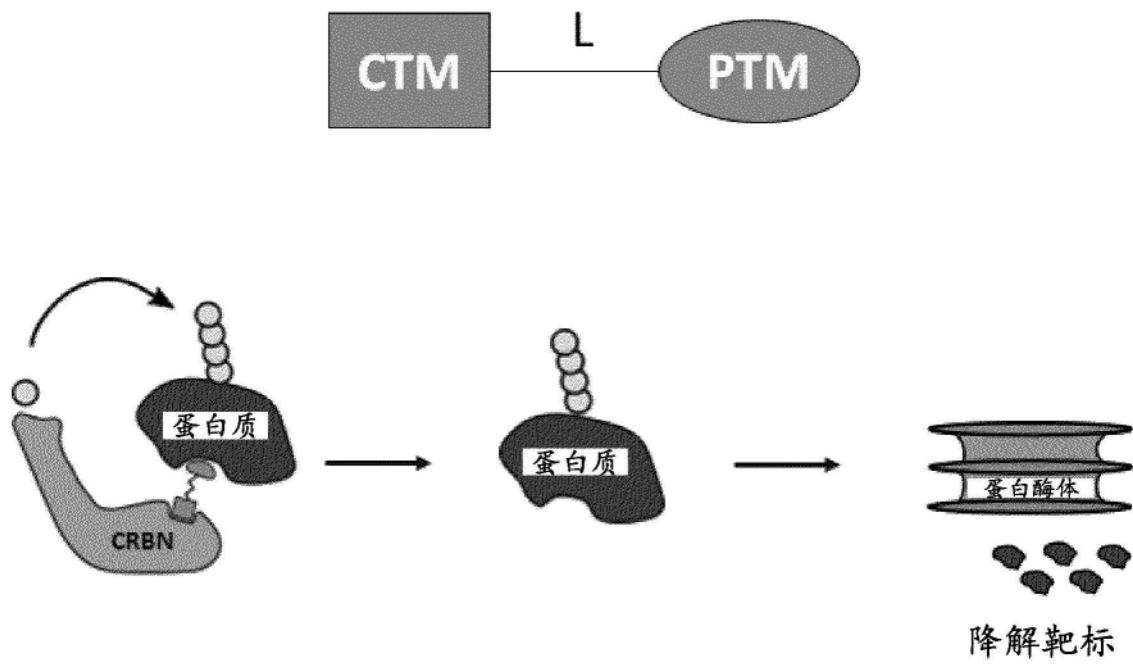


图10