



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116457344 A

(43) 申请公布日 2023. 07. 18

(21) 申请号 202180067832.3

R·普鲁塔 M·瓦尔扎克

(22) 申请日 2021.08.03

(74) 专利代理机构 北京汇知杰知识产权代理有限公司 11587

(30) 优先权数据

专利代理师 杨巍 张林影

PCT/PL2020/000066 2020.08.03 PL

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int.Cl.

2023.03.31

C07D 401/04 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

C07D 405/14 (2006.01)

PCT/EP2021/071694 2021.08.03

C07D 401/14 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

C07D 491/107 (2006.01)

W02022/029138 EN 2022.02.10

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

(71) 申请人 凯普托尔治疗学股份有限公司

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

地址 波兰弗罗茨瓦夫

A61K 31/438 (2006.01)

(72) 发明人 S·科唐 N·迪金森

K·卡扎诺夫斯卡 K·奥德兹维尔

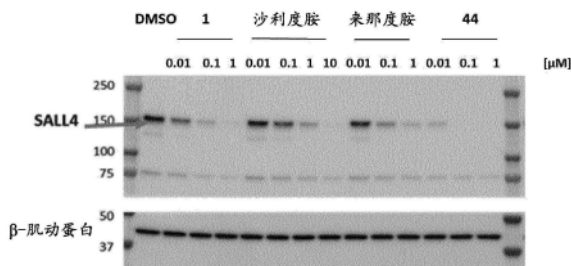
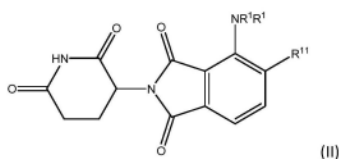
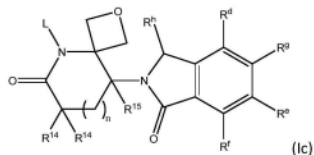
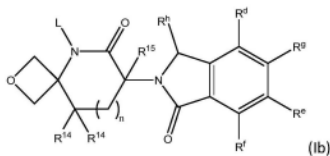
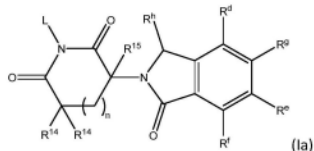
权利要求书19页 说明书85页 附图6页

(54) 发明名称

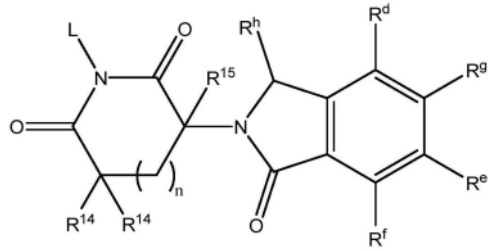
低分子量蛋白质降解剂及其应用

(57) 摘要

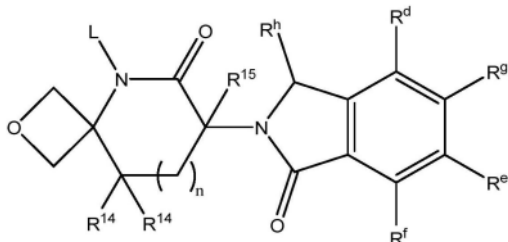
本发明涉及式 (Ia)、(Ib)、(Ic) 和 (II) 的化合物及其在治疗癌症的方法中的用途。这些化合物可以与现有的抗癌疗法联合使用,以提高其疗效。



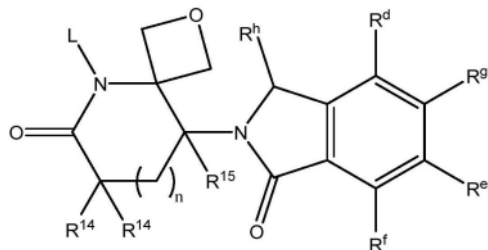
1. 式 (Ia)、(Ib) 或 (Ic) 的化合物:



(Ia)



(Ib)



(Ic)

或其药学上可接受的盐、酯、旋光异构体、外消旋体、溶剂化物、氨基酸缀合物、或前药，其中

L选自氢、烷基、烯基、苄基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烯基、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})^t\text{Bu}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}''_2$ 、 $-\text{OR}''$ 、 $-\text{NR}''_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ 或 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}'')$ (OR'')；

每个R''独立地选自氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基；

每个R¹⁴独立地选自氘和氢；

R¹⁵选自氢、氘和C₁-C₄烷基；

R^g是CR^aR^bR^c，

R^h选自H和C₁-C₄烷基；

R^a选自H、氘和C₁-C₄烷基；

R^b选自H、氘和C₁-C₄烷基；

R^c选自NR¹R²、OH、OR⁶、CH₂X、CHX₂和CX₃；

每个R^d、R^e和R^f独立地选自H、氘、X、C₁-C₄烷基和NH₂；

n是0、1或2；

X选自F、Cl、Br和I；

R¹选自H和C₁-C₃烷基，

R²选自H、C₁-C₃烷基、 $-\text{COR}^3$ 和 $-\text{COOR}^3$ ，

或可选地，R¹和R²与它们所连接的氮原子一起形成5元杂环或6元杂环，其中所述杂环是

未取代的或者其中所述杂环的一个或多个碳原子形成羰基基团的一部分；或者 R^1 和 R^a 与它们所连接的碳原子和氮原子一起形成5元杂环或6元杂环；

R^3 选自：

未取代的 C_1 - C_4 烷基；

被一个或多个 R^4 取代的 C_1 - C_{10} 烷基，其中每个 R^4 独立地选自 NH_2 、 $NHC(NH)NH_2$ 、 $NHCOR^5$ 、 $NHCOOR^5$ 、 $-OH$ 、 OR^5 、 $OCOR^5$ 、未取代的5元杂环基、取代或未取代的间二氧杂环戊烯基、未取代的6元杂环基、5元杂芳基、6元杂芳基、吡啶和被一个或多个独立地选自 C_1 - C_4 烷基、 $-OH$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-OCO(C_1-C_4$ 烷基)和 $CH_2OCO(C_1-C_4$ 烷基)的取代基取代的6元芳基；并且其中 R^4 不是X；

被卤代苯基基团取代的 C_2 - C_{10} 烷基；

被一个或多个独立地选自 CH_2-OH 或 $CH_2OCO(C_1-C_4$ 烷基)的取代基取代的6元芳基；

未取代的5元杂环基或6元杂环基；

R^5 是未取代的 C_1 - C_6 烷基；或被一个或多个独立地选自5元杂环基、6元杂环基、5元芳基、6元芳基、5元杂芳基和6元杂芳基的取代基取代的 C_1 - C_6 烷基；以及

R^6 是未取代的环戊基或环己基；或被一个或多个 NH_2 取代的环戊基或环己基；

其中，在式(Ia)中：

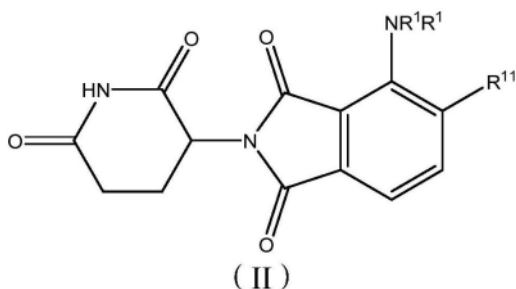
当 R^a 、 R^b 、 R^1 和 R^2 各自是H时，则n是0或1；

当 R^a 、 R^b 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^h 、 R^1 、 R^2 、 R^{14} 和L各自是H并且 R^{15} 是H或 C_1 - C_4 烷基时，则n是0；

当 R^a 、 R^b 和 R^1 各自是H且 R^2 是 $-COR^3$ 时，则n是0或1；以及

当 R^a 、 R^b 、 R^d 、 R^e 、 R^f 和 R^1 各自是H且 R^3 是未取代的 C_1 - C_4 烷基时，则n是0。

2. 式(II)的化合物：



或其药学上可接受的盐、酯、旋光异构体、外消旋体、溶剂化物、氨基酸缀合物、或前药，其中：

每个 R^1 独立地选自H和 C_1 - C_4 烷基；

R^{11} 是OH或 OR^{5a} ；以及

R^{5a} 是未取代的 C_1 - C_6 烷基；或被一个或多个独立地选自5元杂环基、6元杂环基、5元杂芳基和6元杂芳基的取代基取代的 C_1 - C_6 烷基。

3. 根据权利要求1所述的化合物，其中 R^3 选自：

未取代的 C_1 - C_4 烷基；

被一个或多个 R^4 取代的 C_1 - C_{10} 烷基，其中每个 R^4 独立地选自 NH_2 、 $NHC(NH)NH_2$ 、 $NHCOR^5$ 、 $NHCOOR^5$ 、 $-OH$ 、 OR^5 、 $OCOR^5$ 、未取代的5元杂环基、取代或未取代的间二氧杂环戊烯基、未取代的6元杂环基、5元杂芳基、6元杂芳基、吡啶和被一个或多个独立地选自 C_1 - C_4 烷基、 $-OH$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-OCO(C_1-C_4$ 烷基)和 $CH_2OCO(C_1-C_4$ 烷基)的取代基取代的6元芳基；并且其中 R^4 不是X；

被一个或多个独立地选自 CH_2-OH 或 $CH_2OCO(C_1-C_4$ 烷基)的取代基取代的6元芳基；以及

未取代的5元杂环基或6元杂环基。

4. 根据权利要求1或3所述的化合物,其中 R^3 选自:

未取代的 C_1-C_4 烷基;

被一个或多个 R^4 取代的 C_1-C_{10} 烷基,其中每个 R^4 独立地选自 NH_2 、 $NHC(NH)NH_2$ 、 $NHCOR^5$ 、 $NHCOOR^5$ 、 $-OH$ 、 OR^5 、 $OCOR^5$ 、未取代的5元杂环基、取代或未取代的间二氧杂环戊烯基、未取代的6元杂环基、5元杂芳基、6元杂芳基、吡啶和被一个或多个独立地选自 C_1-C_4 烷基、 $-OH$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-OCO(C_1-C_4$ 烷基)和 $CH_2OCO(C_1-C_4$ 烷基)的取代基取代的6元芳基;其中 R^4 不是X,并且其中当 C_1-C_{10} 烷基被吡啶取代时, C_1-C_{10} 烷基还被至少一个另外的 R^4 取代;

被一个或多个独立地选自 CH_2-OH 或 $CH_2OCO(C_1-C_4$ 烷基)的取代基取代的6元芳基;以及未取代的5元杂环基或6元杂环基。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 R^{11} 是OH。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 NR^1R^1 是 NH_2 。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 R^h 是H。

8. 根据权利要求1-6中任一项所述的化合物,其中 R^h 是甲基。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 R^a 和 R^b 各自是H。

10. 根据权利要求1-8中任一项所述的化合物,其中 R^a 和 R^b 各自是氘。

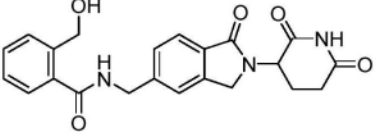
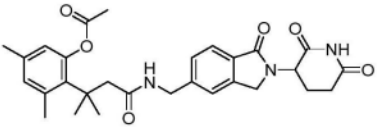
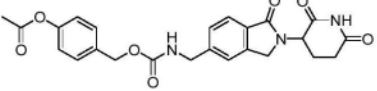
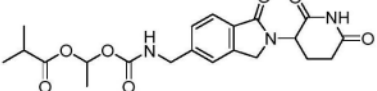
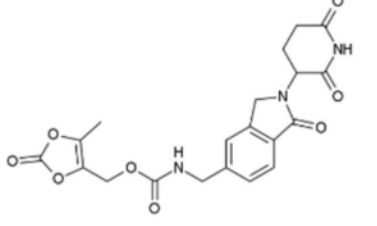
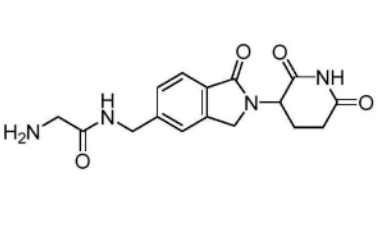
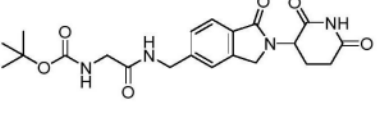
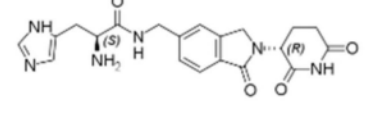
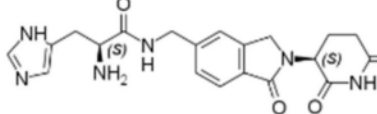
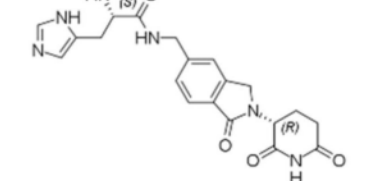
11. 根据权利要求1-8中任一项所述的化合物,其中 R^a 是H且 R^b 是甲基。

12. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 R^c 选自 NHR^2 和OH。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中所述化合物选自:

化合物 ID	结构	化合物 ID	结构

2		3	
4		5	
6		7	
8		9	
10		11	
13		14	
16		17	
18		19	

20		21	
22		23	
24		25	
26		27	
28		29	

30		31	
32		33	
34		35	
37		38	
39		40	
41		43	
50		52	

及其药学上可接受的盐、酯、旋光异构体、外消旋体、溶剂化物、氨基酸缀合物、或前药。

14. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 R^c 是 NHR^2 。

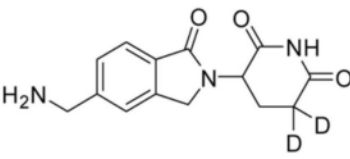
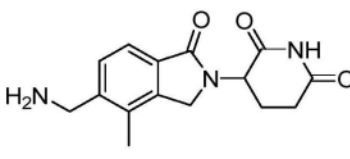
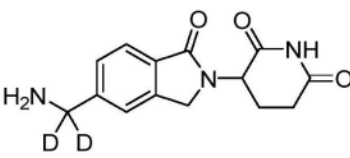
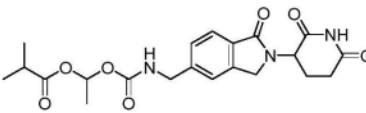
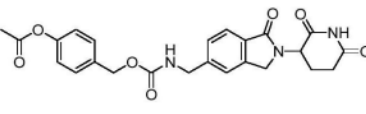
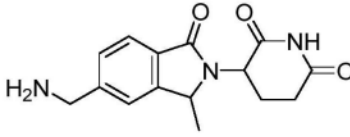
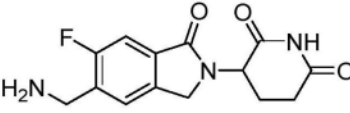
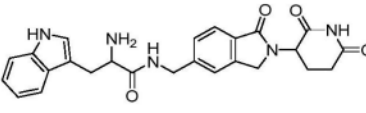
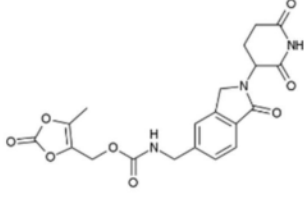
15. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 R^2 选自 H 、 $-COR^3$ 和 $-COOR^3$ 。

16. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 R^3 是被一个或多个 R^4 取代的 C_1 - C_{10} 烷基。

17. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中每个 R^4 独立地选自 NH_2 、 $OCOR^5$ 、取代或未取代的间二氧杂环戊烯基、咪唑和被一个或多个 $-OCO$ (C_1 - C_4 烷基)取代的6元芳基;其中 R^4 不是 X 。

18. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中所述化合物选自化合物51、2、22、

3、24、6、23、52和37:

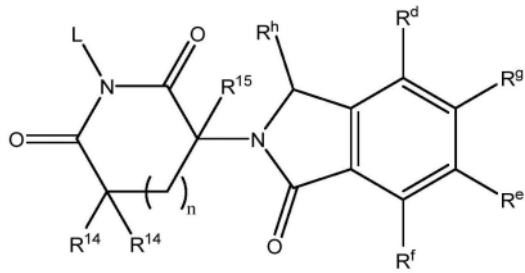
51		6	
2		23	
22		52	
3		37	
24			

及其药学上可接受的盐、酯、旋光异构体、外消旋体、溶剂化物、氨基酸缀合物、或前药。

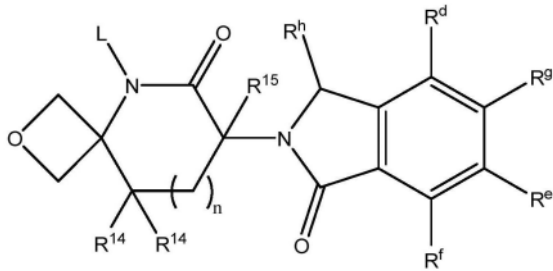
19. 一种药物组合物, 包含前述权利要求中任一项所述的化合物。

20. 一种用于治疗癌症的方法之用途的化合物, 所述方法包括向有此需要的受试者施用所述化合物, 其中所述化合物是:

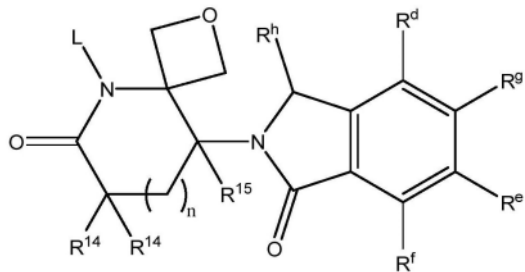
(i) 式(Ia)、(Ib)或(Ic)的化合物:



(Ia)



(Ib)



(Ic)

或其药学上可接受的盐、酯、旋光异构体、外消旋体、溶剂化物、氨基酸缀合物、或前药，其中

L选自氢、烷基、烯基、苄基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烯基、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})^t\text{Bu}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}''_2$ 、 $-\text{OR}''$ 、 $-\text{NR}''_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ 或 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}'')$ ；

每个 R'' 独立地选自氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基；

每个 R^{14} 独立地选自氘和氢；

R^{15} 选自氢、氘和 C_1 - C_4 烷基；

R^e 选自 $-\text{COOH}$ 和 $\text{CR}^a\text{R}^b\text{R}^c$ ；

R^h 选自H和 C_1 - C_4 烷基；

R^a 选自H、氘和 C_1 - C_4 烷基；

R^b 选自H、氘和 C_1 - C_4 烷基；

R^c 选自 NR^1R^2 、 OH 、 OR^6 、 CH_2X 、 CHX_2 和 CX_3 ；

每个 R^d 、 R^e 和 R^f 独立地选自H、氘、X、 C_1 - C_4 烷基和 NH_2 ；

n是0、1或2；

X选自F、Cl、Br和I；

R^1 选自H和 C_1 - C_4 烷基，

R^2 选自H、 C_1 - C_4 烷基、 $-\text{COR}^3$ 和 $-\text{COOR}^3$ ，

或可选地， R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成5元杂环或6元杂环，其中所述杂环是

未取代的或者其中所述杂环的一个或多个碳原子形成羰基基团的一部分；或者 R^1 和 R^a 与它们所连接的碳原子和氮原子一起形成5元杂环或6元杂环；

R^3 选自：

未取代的 C_1-C_4 烷基；

被一个或多个 R^4 取代的 C_1-C_{10} 烷基，其中每个 R^4 独立地选自 NH_2 、 $NHC(NH)NH_2$ 、 $NHCOR^5$ 、 $NHCOOR^5$ 、 $-OH$ 、 OR^5 、 $OCOR^5$ 、未取代的5元杂环基、取代或未取代的间二氧杂环戊烯基、未取代的6元杂环基、5元杂芳基、6元杂芳基、吡啶和被一个或多个独立地选自 C_1-C_4 烷基、 $-OH$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-OCO(C_1-C_4$ 烷基)和 $CH_2OCOC(C_1-C_4$ 烷基)的取代基取代的6元芳基；并且其中 R^4 不是X；

被卤代苯基基团取代的 C_2-C_{10} 烷基；

被一个或多个独立地选自 CH_2-OH 或 $CH_2OCOC(C_1-C_4$ 烷基)的取代基取代的6元芳基；以及未取代的5元杂环基或6元杂环基；

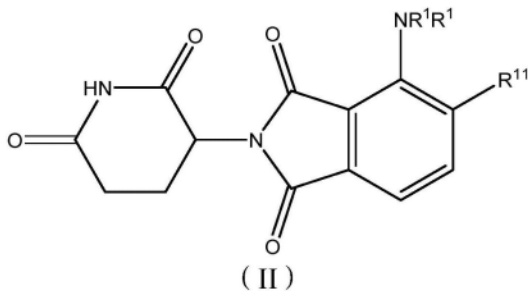
R^5 是未取代的 C_1-C_6 烷基；或被一个或多个独立地选自5元杂环基、6元杂环基、5元芳基、6元芳基、5元杂芳基和6元杂芳基的取代基取代的 C_1-C_6 烷基；以及

R^6 是未取代的环戊基或环己基；或被一个或多个 NH_2 取代的环戊基或环己基；

其中当 R^a 、 R^b 和 R^1 各自是H且 R^2 是H或 $-COR^3$ 时，则n是0或1；

或

(ii) 式(II)的化合物：



或其药学上可接受的盐、酯、旋光异构体、外消旋体、溶剂化物、氨基酸缀合物、或前药，其中：

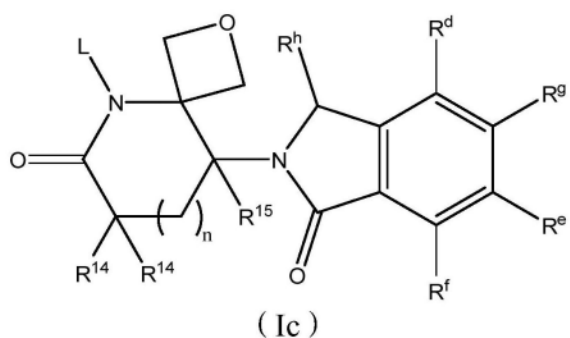
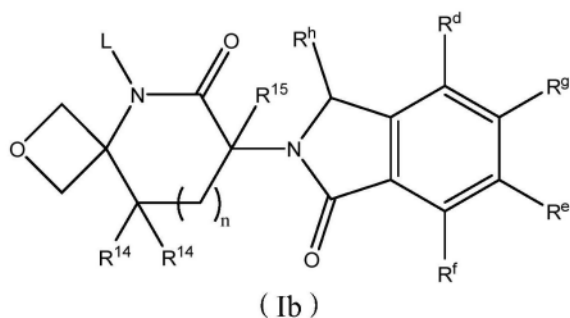
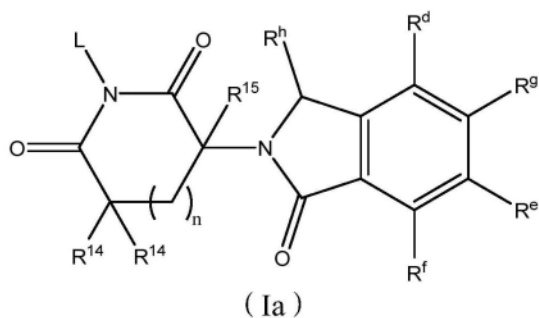
每个 R^1 独立地选自H和 C_1-C_4 烷基；

R^{11} 是OH或 OR^{5a} ；以及

R^{5a} 是未取代的 C_1-C_6 烷基；或被一个或多个独立地选自5元杂环基、6元杂环基、5元杂芳基和6元杂芳基的取代基取代的 C_1-C_6 烷基。

21. 一种用于治疗癌症的方法之用途的药物组合物，所述方法包括向有此需要的受试者施用所述药物组合物，其中所述药物组合物包含：

(i) 式(Ia)、(Ib)或(Ic)的化合物：



或其药学上可接受的盐、酯、旋光异构体、外消旋体、溶剂化物、氨基酸缀合物、或前药，其中

L选自氢、烷基、烯基、苄基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烯基、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})^t\text{Bu}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}''_2$ 、 $-\text{OR}''$ 、 $-\text{NR}''_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ 或 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}'')$ ；

每个 R'' 独立地选自氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基；

每个 R^{14} 独立地选自氘和氢；

R^{15} 选自氢、氘和 C_1 - C_4 烷基；

R^e 选自 $-\text{COOH}$ 和 $\text{CR}^a\text{R}^b\text{R}^c$ ，

R^h 选自H和 C_1 - C_4 烷基；

R^a 选自H、氘和 C_1 - C_4 烷基；

R^b 选自H、氘和 C_1 - C_4 烷基；

R^c 选自 NR^1R^2 、 OH 、 OR^6 、 CH_2X 、 CHX_2 和 CX_3 ；

每个 R^d 、 R^e 和 R^f 独立地选自H、氘、X、 C_1 - C_4 烷基和 NH_2 ；

n是0、1或2；

X选自F、Cl、Br和I；

R^1 选自H和 C_1 - C_4 烷基，

R^2 选自H、 C_1 - C_4 烷基、 $-\text{COR}^3$ 和 $-\text{COOR}^3$ ，

或可选地, R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成5元杂环或6元杂环,其中所述杂环是未取代的或者其中所述杂环的一个或多个碳原子形成羰基基团的一部分;或者 R^1 和 R^a 与它们所连接的碳原子和氮原子一起形成5元杂环或6元杂环;

R^3 选自:

未取代的 C_1 - C_4 烷基;

被一个或多个 R^4 取代的 C_1 - C_{10} 烷基,其中每个 R^4 独立地选自 NH_2 、 $NHC(NH)NH_2$ 、 $NHCOR^5$ 、 $NHCOOR^5$ 、 OH 、 OR^5 、 $OCOR^5$ 、未取代的5元杂环基、取代或未取代的间二氧杂环戊烯基、未取代的6元杂环基、5元杂芳基、6元杂芳基、吡啶和被一个或多个独立地选自 C_1 - C_4 烷基、 $-OH$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-OCO(C_1-C_4$ 烷基)和 $CH_2OCOC(C_1-C_4$ 烷基)的取代基取代的6元芳基;并且其中 R^4 不是X;

被卤代苯基基团取代的 C_2 - C_{10} 烷基;

被一个或多个独立地选自 CH_2-OH 或 $CH_2OCOC(C_1-C_4$ 烷基)的取代基取代的6元芳基;以及未取代的5元杂环基或6元杂环基;

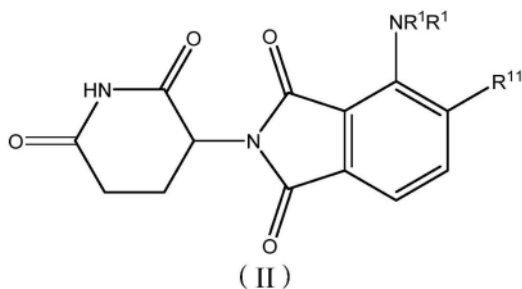
R^5 是未取代的 C_1 - C_6 烷基;或被一个或多个独立地选自5元杂环基、6元杂环基、5元芳基、6元芳基、5元杂芳基和6元杂芳基的取代基取代的 C_1 - C_6 烷基;以及

R^6 是未取代的环戊基或环己基;或被一个或多个 NH_2 取代的环戊基或环己基;

其中当 R^a 、 R^b 和 R^1 各自是H且 R^2 是H或 $-COR^3$ 时,则n是0或1;

或

(ii) 式(II)的化合物:



或其药学上可接受的盐、酯、旋光异构体、外消旋体、溶剂化物、氨基酸缀合物、或前药,其中:

每个 R^1 独立地选自H和 C_1 - C_4 烷基;

R^{11} 是OH或 OR^{5a} ;以及

R^{5a} 是未取代的 C_1 - C_6 烷基;或被一个或多个独立地选自5元杂环基、6元杂环基、5元杂芳基和6元杂芳基的取代基取代的 C_1 - C_6 烷基。

22. 根据权利要求20-21中任一项所述之用途的化合物或药物组合物,其中 R^3 选自:

未取代的 C_1 - C_4 烷基;

被一个或多个 R^4 取代的 C_1 - C_{10} 烷基,其中每个 R^4 独立地选自 NH_2 、 $NHC(NH)NH_2$ 、 $NHCOR^5$ 、 $NHCOOR^5$ 、 $-OH$ 、 OR^5 、 $OCOR^5$ 、未取代的5元杂环基、取代或未取代的间二氧杂环戊烯基、未取代的6元杂环基、5元杂芳基、6元杂芳基、吡啶和被一个或多个独立地选自 C_1 - C_4 烷基、 OH 、 $-CH_2-OH$ 、 $-OCOC(C_1-C_4$ 烷基)和 $CH_2OCOC(C_1-C_4$ 烷基)的取代基取代的6元芳基;并且其中 R^4 不是X;

被一个或多个独立地选自 CH_2-OH 或 $CH_2OCOC(C_1-C_4$ 烷基)的取代基取代的6元芳基;以及未取代的5元杂环基或6元杂环基。

23. 根据权利要求20-22中任一项所述之用途的化合物或药物组合物,其中 R^3 选自:

未取代的C₁-C₄烷基；

被一个或多个R⁴取代的C₁-C₁₀烷基，其中每个R⁴独立地选自NH₂、NHC(NH)NH₂、NHCOR⁵、NHCOR⁵、-OH、OR⁵、OCOR⁵、未取代的5元杂环基、取代或未取代的间二氧杂环戊烯基、未取代的6元杂环基、5元杂芳基、6元杂芳基、吡啶和被一个或多个独立地选自C₁-C₄烷基、-OH、-CH₂-OH、-OCO(C₁-C₄烷基)和CH₂OCO(C₁-C₄烷基)的取代基取代的6元芳基；其中R⁴不是X，并且其中当C₁-C₁₀烷基被吡啶取代时，C₁-C₁₀烷基还被至少一个另外的R⁴取代；

被一个或多个独立地选自CH₂-OH或CH₂OCO(C₁-C₄烷基)的取代基取代的6元芳基；以及未取代的5元杂环基或6元杂环基。

24. 根据权利要求20-23中任一项所述之用途的化合物或药物组合物，其中R¹¹为OH。

25. 根据权利要求20-24中任一项所述之用途的化合物或药物组合物，其中NR¹R¹为NH₂。

26. 根据权利要求20-25中任一项所述之用途的化合物或药物组合物，其中R^h为H。

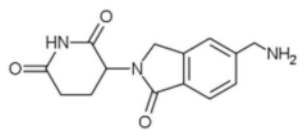
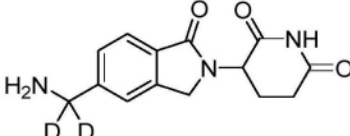
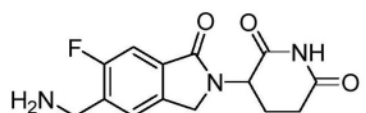
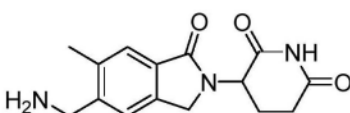
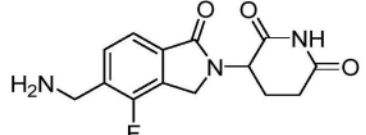
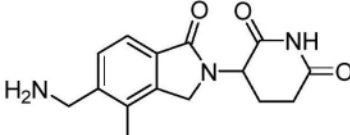
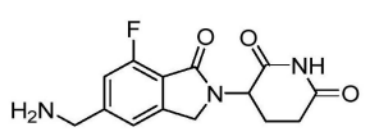
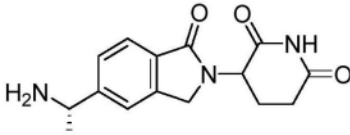
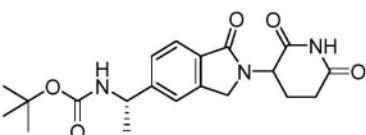
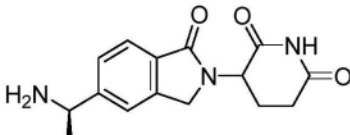
27. 根据权利要求20-26中任一项所述之用途的化合物或药物组合物，其中R^a和R^b各自为H。

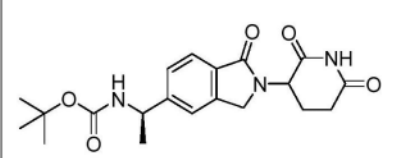
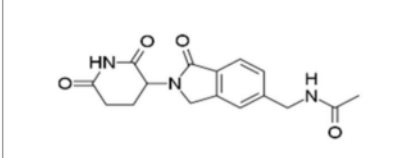
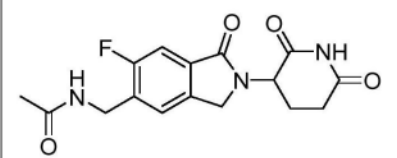
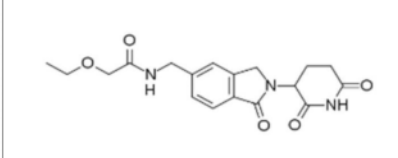
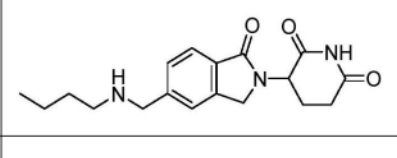
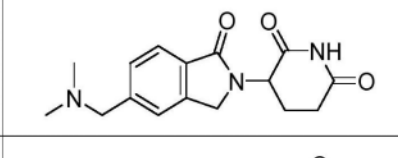
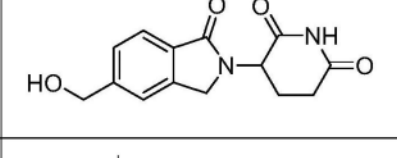
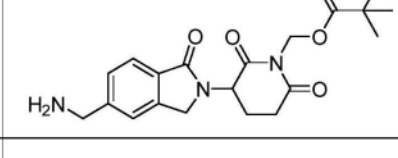
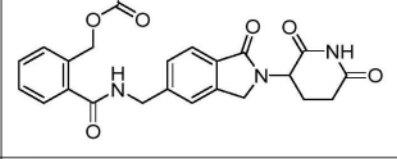
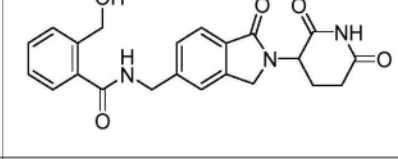
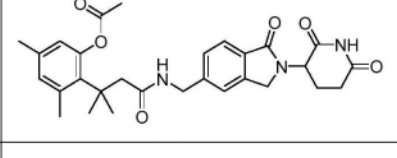
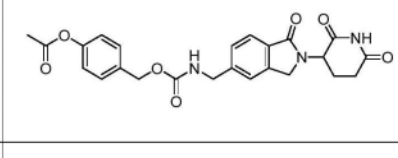
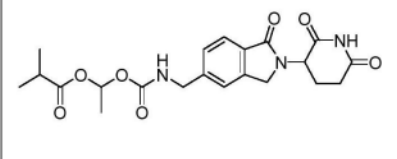
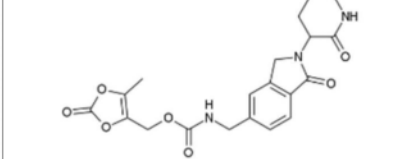
28. 根据权利要求20-26中任一项所述之用途的化合物或药物组合物，其中R^a和R^b各自为氘。

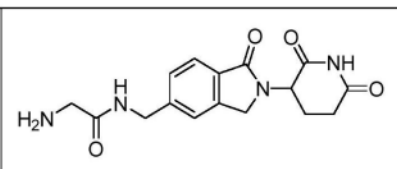
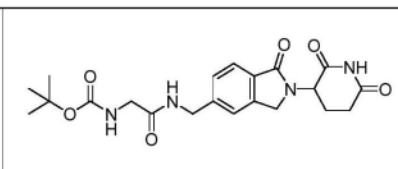
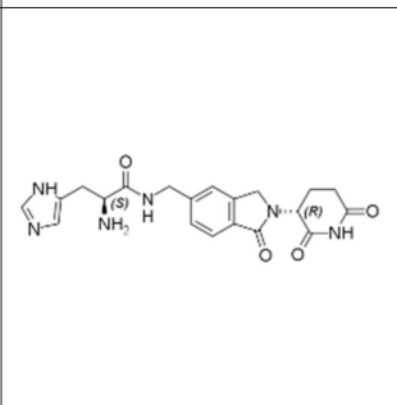
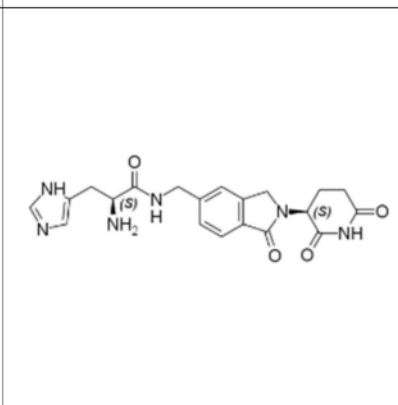
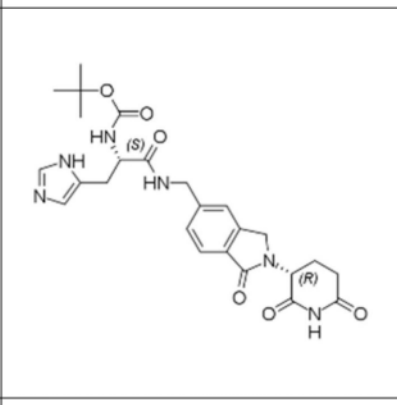
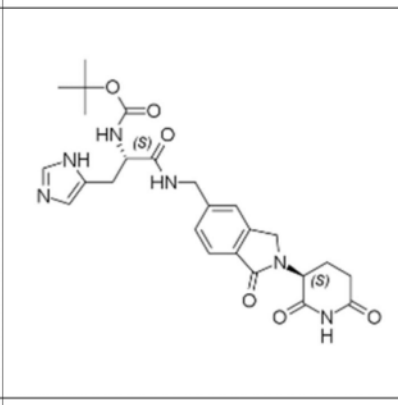
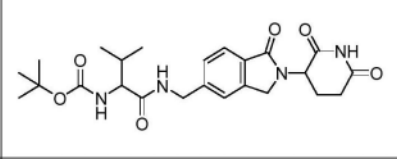
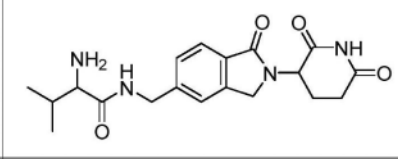
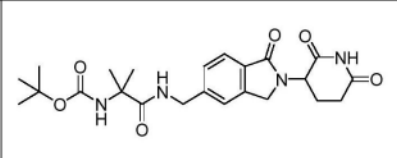
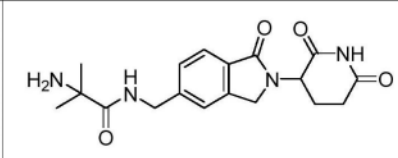
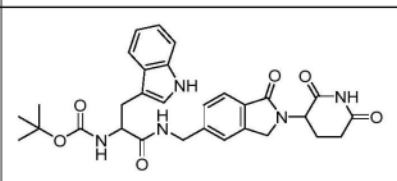
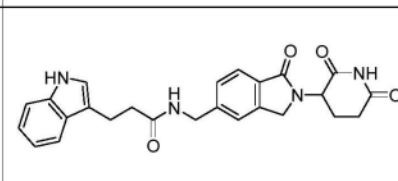
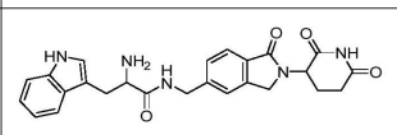
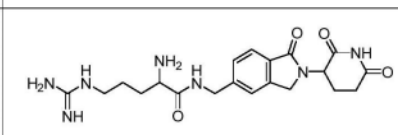
29. 根据权利要求20-26中任一项所述之用途的化合物或药物组合物，其中R^a为H且R^b为甲基。

30. 根据权利要求20-29中任一项所述之用途的化合物或药物组合物，其中R^c选自NHR²和OH。

31. 根据权利要求20-30中任一项所述之用途的化合物或药物组合物，其中所述化合物选自：

化合物 ID	结构	化合物 ID	结构
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	

11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	

39		40	
41		42	
43		44	
50		51	
52		53	
54		48	
49			

及其药学上可接受的盐、酯、旋光异构体、外消旋体、溶剂化物、氨基酸缀合物、或前药。

32. 根据权利要求20-31中任一项所述之用途的化合物或药物组合物,其中 R^c 为 NHR^2 。

33. 根据权利要求20-32中任一项所述之用途的化合物或药物组合物,其中 R^2 选自H、-COR³和-COOR³。

34. 根据权利要求20-33中任一项所述之用途的化合物或药物组合物,其中 R^3 为被一个或多个 R^4 取代的 C_1 - C_{10} 烷基。

35. 根据权利要求20-34中任一项所述之用途的化合物或药物组合物,其中每个 R^4 独立地选自 NH_2 、 $OCOR^5$ 、吡啶和被一个或多个- OCO (C_1 - C_4 烷基)取代的6元芳基;其中 R^4 不是X。

36. 根据权利要求20-35中任一项所述之用途的化合物或药物组合物,其中所述化合物选自化合物51、2、22、3、24、6、23、52、37和1:

51		6	
2		23	
22		52	
3		37	
24		1	

37. 根据权利要求20-36中任一项所述之用途的化合物或药物组合物,其中所述癌症与选自由SALL4或GSPT1组成的组的一种或多种蛋白质相关。

38. 根据权利要求20-37中任一项所述之用途的化合物或药物组合物,其中所述癌症为肝细胞癌、成神经细胞瘤、白血病、急性髓细胞白血病(AML)、急性早幼粒细胞性白血病(APL)、多发性骨髓瘤、乳腺癌、前列腺癌、膀胱癌、肾癌、肌肉癌、卵巢癌、皮肤癌、胰腺癌、乳腺癌、结肠癌、血液癌、结缔组织癌、胎盘癌、骨癌、子宫癌、宫颈癌、绒毛膜癌、子宫内膜癌、胃癌或肺癌。

39. 根据权利要求38所述之用途的化合物或药物组合物,其中所述癌症是肝细胞癌、成神经细胞瘤、白血病、前列腺癌或多发性骨髓瘤。

40. 根据权利要求38-39中任一项所述之用途的化合物或药物组合物,其中所述癌症是肝细胞癌。

41. 根据权利要求40所述之用途的化合物或药物组合物,其中所述化合物是:

(a) 选自化合物6、3、36、42、26、23、24、1、52、28、27、37、39、38和5;或

(b) 选自化合物6、3、36、42、26、23、24、1和52。

42. 根据权利要求38-39中任一项所述之用途的化合物或药物组合物,其中所述癌症是成神经细胞瘤。

43. 根据权利要求42所述之用途的化合物或药物组合物,其中所述化合物选自化合物

3、36、42、37、28、27和1。

44. 根据权利要求38-39中任一项所述之用途的化合物或药物组合物,其中所述癌症是白血病。

45. 根据权利要求44所述之用途的化合物或药物组合物,其中所述化合物选自化合物3、36、42、37、28、27、24和1。

46. 根据权利要求20-45中任一项所述之用途的化合物或药物组合物,其中所述治疗癌症的方法还包括向所述受试者施用第二癌症疗法。

47. 根据权利要求46所述之用途的化合物或药物组合物,其中所述第二癌症疗法是化疗、放疗或免疫疗法。

48. 根据权利要求46或权利要求47所述之用途的化合物或药物组合物,其中所述第二剂选自特异性结合癌症抗原的治疗性抗体、造血生长因子、细胞因子、抗癌剂、抗生素、cox-2抑制剂、免疫调节剂、免疫抑制剂、皮质类固醇或其药理学活性突变体或衍生物。

49. 根据权利要求20-48中任一项所述之用途的化合物或药物组合物,其中所述方法包括将所述化合物或所述药物组合物口服施用于所述受试者。

50. 根据权利要求1-19中任一项所述的化合物或药物组合物,或根据权利要求20-49中任一项所述之用途的化合物或药物组合物,其中所述化合物是式(Ia)或式(II)的化合物。

51. 根据权利要求1-19中任一项所述的化合物或药物组合物,或根据权利要求20-49中任一项所述之用途的化合物或药物组合物,其中所述化合物是式(Ib)的化合物。

52. 根据权利要求1-19中任一项所述的化合物或药物组合物,或根据权利要求20-49中任一项所述之用途的化合物或药物组合物,其中所述化合物是式(Ic)的化合物。

53. 根据权利要求1-19中任一项所述的化合物或药物组合物,或根据权利要求20-49中任一项所述之用途的化合物或药物组合物,其中所述化合物是式(Ia)或式(Ic)的化合物。

54. 根据权利要求1-19中任一项所述的化合物或药物组合物,或根据权利要求20-49中任一项所述之用途的化合物或组合物,其中所述化合物是式(II)的化合物。

55. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物、药物组合物、所述之用途的化合物或所述之用途的药物组合物,其中L选自氢、烷基、烯基、苄基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烯基、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})^t\text{Bu}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}''_2$ 、 $-\text{OR}''$ 、 $-\text{NR}''_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ 。

56. 根据权利要求55所述的化合物、药物组合物、所述之用途的化合物或所述之用途的药物组合物,其中L是烷基、苄基、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{Me}$ 或 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})^t\text{Bu}$ 。

57. 根据权利要求56所述的化合物、药物组合物、所述之用途的化合物或所述之用途的药物组合物,其中L是氢。

58. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物、药物组合物、所述之用途的化合物或所述之用途的药物组合物,其中n为1。

59. 根据权利要求1-57中任一项所述的化合物、药物组合物、所述之用途的化合物或所述之用途的药物组合物,其中n为0。

60. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物、药物组合物、所述之用途的化合物或所述之用途的药物组合物,其中每个 R^{14} 为氘。

61. 根据权利要求1-59中任一项所述的化合物、药物组合物、所述之用途的化合物或所

述之用途的药物组合物,其中每个 R^{14} 为氢。

62. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物、药物组合物、所述之用途的化合物或所述之用途的药物组合物,其中 R^{15} 为氧。

63. 根据权利要求1-61中任一项所述的化合物、药物组合物、所述之用途的化合物或所述之用途的药物组合物,其中 R^{15} 为氢。

64. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物、药物组合物、所述之用途的化合物或所述之用途的药物组合物,其中 R^e 为X。

65. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物、药物组合物、所述之用途的化合物或所述之用途的药物组合物,其中 R^1 选自H和甲基。

66. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物、药物组合物、所述之用途的化合物或所述之用途的药物组合物,其中 R^2 选自H、甲基、 $-COR^3$ 和 $-COOR^3$ 。

67. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物、药物组合物、所述之用途的化合物或所述之用途的药物组合物,其中向受试者施用所述化合物或药物组合物降低所述受试者中靶蛋白的水平。

68. 根据权利要求67所述的化合物、药物组合物、所述之用途的化合物或所述之用途的药物组合物,其中所述靶蛋白选自SALL-4或GSPT1。

69. 根据权利要求67-68中任一项所述的化合物、药物组合物、所述之用途的化合物或所述之用途的药物组合物,其中向所述受试者施用所述化合物或药物组合物诱导IKZF1或IKZF3蛋白水平的最小降低或基本上不降低。

低分子量蛋白质降解剂及其应用

技术领域

[0001] 本发明涉及调节多种疾病相关蛋白(例如转录因子SALL4和翻译终止因子GSPT1)的细胞浓度的化合物及其应用。

背景技术

[0002] 泛素-蛋白酶体系统(UPS)负责维持健康和平衡良好的蛋白质组。在泛素化过程中,泛素单元共价连接至蛋白质,形成多泛素链,这标志着蛋白质通过蛋白酶体降解。泛素化对几乎所有细胞过程的调节都至关重要,并且自身也受到严格的调节。泛素连接酶如cereblon(CRBN)促进体内不同蛋白质的泛素化,并有助于系统的精确调节。识别后,泛素连接酶介导泛素部分与靶蛋白的结合,这使靶蛋白被标记以便其被蛋白酶体降解。

[0003] 通过调节UPS进行选择性靶蛋白降解(TPD)的想法在1999年首次被描述(US2002173049 A1(PROTEINIX INC)2002年11月21日)。这一概念的实施在经临床批准的沙利度胺(thalidomide)类似物中已经得到证实,因为沙利度胺类似物与CRL4^{CRBN} E3连接酶的结合引起所选定靶蛋白的募集,导致其泛素化和随后的蛋白酶体降解。最近,Faust TB et al. Annu. Rev. Cancer Biol. 2021. 5:181-201综述了TPD的最新科学和临床进展。

[0004] 癌症治疗中的cereblon调节剂

[0005] 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^{CRBN}。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^{CRBN}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(Lu G et al. Science. 2014 Jan 17; 343(6168):305-9)。

[0006] 已经证实了cereblon调节剂在许多血液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(Le Roy A et al. Front Immunol. 2018; 9: 977)。CMA的抗肿瘤活性由以下介导:

[0007] ●对癌细胞增殖的抑制和细胞凋亡的诱导,

[0008] ●对肿瘤基质的营养支持的破坏,

[0009] ●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

[0010] (自然杀伤)细胞的活化。

[0011] 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,包括来那度胺(lenalidomide)、泊马度胺(pomalidomide)、CC-220、CC-122、CC-885和CC-90009。这些化合物统称为Cereblon调节剂(CMA)。关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Surka Ch et al. Blood. 2021 Feb 4; 137(5):661-677。

[0012] cereblon调节剂的新底物降解模式以环境特异的方式介导表型和临床结果。例如,淋巴转录因子IKZF1(KAROS家族锌指蛋白1)和IKZF3(KAROS家族锌指蛋白3)的下调介导了来那度胺和泊马度胺在多发性骨髓瘤中的临床疗效。同时,已经表明IKZF1和IKZ3的下调有助于副作用的发生,这减少了可以施用于患有骨髓增生异常综合征的患者的药物剂量。在来那度胺治疗期间出现的副作用包括中性粒细胞减少症、白细胞减少症、血小板减少症、贫血和出血性疾病(Stahl M et al.Cancer.2017May 15;123(10):1703-1713)。因此,期望推进cereblon调节剂的开发,以实现期望的CRL4^{CRBN}泛素连接酶复合物的底物特异性,从而根据临床情况实现期望的疗效和安全性特征(Sievers QL et al.Science.2018Nov 2;362(6414))。

[0013] 清除肿瘤细胞的SALL4靶向策略

[0014] Sall样蛋白4(SALL4)转录因子的表达主要在胚胎干细胞(ESC)、成体生殖细胞和血液祖细胞群体中检测到,其中在发育事件中,它作为核心控制器调节细胞“干细胞性”。然而,SALL4在多种癌症(包括:急性髓细胞白血病(AML)、B细胞急性淋巴细胞白血病(B-ALL)、生殖细胞肿瘤、乳腺癌、肝细胞癌(HCC)、肺癌、神经胶质瘤和胃癌)中被重新激活和错误调节。在骨髓增生异常综合征(MDS)患者中也检测到了SALL4的异常表达,其表达水平与疾病的进展相关。此外,SALL4的表达与肝细胞癌中较差的存活率和较差的预后相关,并且与例如在子宫内膜癌、结肠直肠癌和食管鳞状细胞癌中的转移相关(Yong KJ et al.The New England Journal of Medicine,2013,Forghanifard MM et al.Journal of Biomedical Science,2013)。

[0015] SALL4的下调导致细胞凋亡增加和细胞周期停滞(Gao C et al.Transfusion, 2013;Ma Y et al.Blood,2006;Cao D et al.The American Journal of Surgical Pathology,2009;Kobayashi D et al.International Journal of Oncology,2011., Oikawa T et al.Hepatology,2013.,Morita S et al.The American Journal of Surgical Pathology,2013,Zhang L et al.:Journal of Neuro-Oncology,2015;Wang F et al.Journal of Hematology Oncology,2013;Zhang L et al.:Oncogene,2013)。SALL4衍生肽阻断其与核小体重塑和组蛋白去乙酰化(NuRD)复合物的蛋白质-蛋白质相互作用,导致显著的白血病细胞死亡,但对正常CD34⁺HSC/HPC没有细胞毒性作用(Gao C et al.Blood,2013)。

[0016] 研究表明,上调癌细胞中的SALL4可以促进其增殖和侵袭能力以及肿瘤的耐药性,而下调SALL4可以抑制癌细胞的生长。寻找更有效和高效的癌细胞清除方法的其他方法是结合现有的实践。在这里,下调SALL4是使肿瘤细胞对标准护理癌症疗法(例如手术、化疗、激素疗法、放射疗法和/或生物疗法以及免疫治疗)敏感的一种方式。

[0017] 清除肿瘤细胞的GSPT1靶向策略

[0018] GSPT1是翻译终止因子,它的下调可能激活导致癌细胞死亡的整合应激反应。已经证明,GSPT1缺失在CC-90009的抗AML活性中起重要的功能性作用,目前CC-90009正处于临床开发阶段。GSPT1降解激活整合应激反应的GCN1/GCN2/eIF2 α /ATF4轴,并随后诱导在AML中的急性凋亡(Surka Ch et al.Blood.2021Feb 4;137(5):661-677)。

发明内容

[0019] 本发明提供了可以在体外和体内调节靶标疾病相关蛋白(例如,SALL4和GSPT1)水平的化合物。本发明的化合物表现出对靶标蛋白的优先降解,从而产生独特的表型特征。

[0020] 本发明还提供了一种治疗癌症的方法,所述方法包括向患者施用包含本发明化合物的药物组合物。

[0021] 本发明涉及抑制癌症发展和/或增加目前可用疗法的有效性的候选药物的开发。小分子药物疗效依赖于优先靶向的蛋白质的诱导降解。本发明化合物优先靶向的蛋白质的一个实例是SALL4,它在癌变过程及其进展中起重要作用。本发明化合物优先靶向的另一种蛋白质是GSPT1。

[0022] 本发明提供了一种调节治疗性蛋白质的表达水平(例如以增加疗效和/或减少副作用)的方法。本发明提供了导致具体靶标(例如SALL4)优先降解的化合物,从而为原本不容易受小分子化合物作用影响的蛋白质提供了一种新的治疗性活性的机制。

[0023] 本发明的化合物有效抑制了以下几种癌症类型的生长:肝细胞癌(HEP3B、SNU-398)、成神经细胞瘤(Kelly)、白血病(KG-1、KG-1a、UOC-M1、MOLT-3、MOLT-4、MOLM-13、MOLM-1、MOLM-6)、前列腺癌(22Rv1)、多发性骨髓瘤(MOLP-2)。同时,本发明的化合物未表现出对H929和多种其他细胞系的活性(表10和表12),这使得它们与已知化合物CC-90009、来那度胺、泊马度胺、CC-122和CC-220相比是独特的。这一令人惊讶的效果使得所述化合物在临床上具有吸引力,因为它们的增强的选择性可能对应于具体癌症类型如HCC的治疗窗。

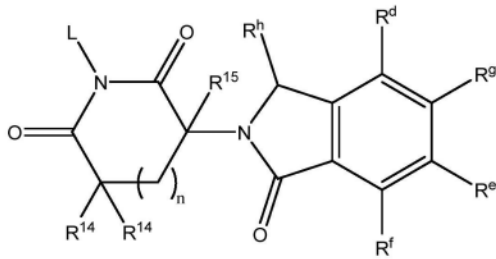
[0024] 开发出的SALL4降解候选药物可用于治疗已知IMiD不适用的新的癌症类型。

[0025] 使用本发明的化合物可以消除在服用来那度胺的患者中出现的副作用。由于来那度胺的这些作用是由IKZF1/IKZF3的降解引起的,因此它们可以通过使用本发明的化合物来消除。

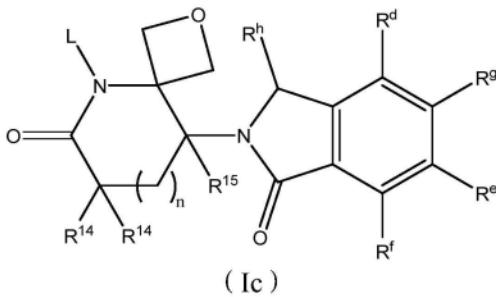
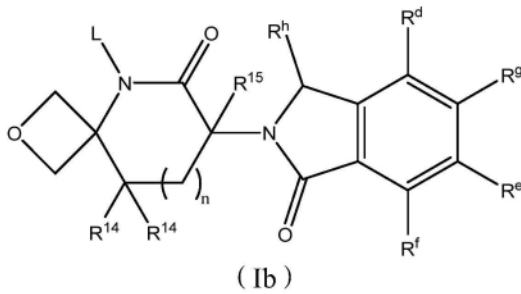
[0026] 为了最大限度减少由IKZF1或IKZF3降解导致的潜在不利副作用的发生,提供了优先靶向SALL4的候选药物,与目前的IMiD药物相比,其对指定蛋白质没有活性或活性较低。

[0027] 本发明的化合物对SALL4蛋白质降解具有高度优先性,并能有效和快速地诱导蛋白质降解,将显著改善癌症患者的预后。

[0028] 在第一方面,本发明提供了式(Ia)、(Ib)或(Ic)的化合物:



[0029]



[0030] 或其药学上可接受的盐、酯、旋光异构体、外消旋体、溶剂化物、氨基酸缀合物、或前药，

[0031] 其中

[0032] L选自氢、烷基、烯基、苄基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烯基、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})^t\text{Bu}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}''_2$ 、 $-\text{OR}''$ 、 $-\text{NR}''_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ 或 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}'')$ (OR'')；

[0033] 每个 R'' 独立地选自氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基；

[0034] 每个 R^{14} 独立地选自氘和氢；

[0035] R^{15} 选自氢、氘和 C_1 - C_4 烷基；

[0036] R^g 是 $\text{CR}^a\text{R}^b\text{R}^c$ ，

[0037] R^h 选自H和 C_1 - C_4 烷基；

[0038] R^a 选自H、氘和 C_1 - C_4 烷基；

[0039] R^b 选自H、氘和 C_1 - C_4 烷基；

[0040] R^c 选自 NR^1R^2 、 OH 、 OR^6 、 CH_2X 、 CHX_2 和 CX_3 ；

[0041] 每个 R^d 、 R^e 和 R^f 独立地选自H、氘、X、 C_1 - C_4 烷基和 NH_2 ；

[0042] n是0、1或2；

[0043] X选自F、Cl、Br和I；

[0044] R^1 选自H和 C_1 - C_3 烷基，

[0045] R^2 选自H、 C_1 - C_3 烷基、 $-\text{COR}^3$ 和 $-\text{COOR}^3$ ，

[0046] 或可选地， R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成5元杂环或6元杂环，其中所述杂

环是未取代的或者其中所述杂环的一个或多个碳原子形成羰基基团的一部分；或者 R^1 和 R^a 与它们所连接的碳原子和氮原子一起形成5元杂环或6元杂环；

[0047] R^3 选自：

[0048] 未取代的 C_1-C_4 烷基；

[0049] 被一个或多个 R^4 取代的 C_1-C_{10} 烷基，其中每个 R^4 独立地选自 NH_2 、 $NHC(NH)NH_2$ 、 $NHCOR^5$ 、 $NHCOOR^5$ 、 $-OH$ 、 OR^5 、 $OCOR^5$ 、未取代的5元杂环基、取代或未取代的间二氧杂环戊烯基、未取代的6元杂环基、5元杂芳基、6元杂芳基、吡啶和被一个或多个独立地选自 C_1-C_4 烷基、 $-OH$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-OCO(C_1-C_4$ 烷基)和 $CH_2OCO(C_1-C_4$ 烷基)的取代基取代的6元芳基；并且

[0050] 其中 R^4 不是 X ；

[0051] 被卤代苯基基团取代的 C_2-C_{10} 烷基；

[0052] 被一个或多个独立地选自 CH_2-OH 或 $CH_2OCO(C_1-C_4$ 烷基)的取代基取代的6元芳基；

[0053] 未取代的5元杂环基或6元杂环基；

[0054] R^5 是未取代的 C_1-C_6 烷基；或被一个或多个独立地选自5元杂环基、6元杂环基、5元芳基、6元芳基、5元杂芳基和6元杂芳基的取代基取代的 C_1-C_6 烷基；以及

[0055] R^6 是未取代的环戊基或环己基；或被一个或多个 NH_2 取代的环戊基或环己基；

[0056] 其中，在式(Ia)中：

[0057] 当 R^a 、 R^b 、 R^1 和 R^2 各自是H时，则 n 是0或1；

[0058] 当 R^a 、 R^b 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^h 、 R^1 、 R^2 、 R^{14} 和 L 各自是H，且 R^{15} 是H或 C_1-C_4 烷基时，则 n 是0；

[0059] 当 R^a 、 R^b 和 R^1 各自是H且 R^2 是 $-COR^3$ 时，则 n 是0或1；以及

[0060] 当 R^a 、 R^b 、 R^d 、 R^e 、 R^f 和 R^1 各自为H且 R^3 为未取代的 C_1-C_4 烷基时，则 n 为0。

[0061] 在一些实施方案中， R^3 选自：

[0062] 未取代的 C_1-C_4 烷基；

[0063] 被一个或多个 R^4 取代的 C_1-C_{10} 烷基，其中每个 R^4 独立地选自 NH_2 、 $NHC(NH)NH_2$ 、 $NHCOR^5$ 、 $NHCOOR^5$ 、 $-OH$ 、 OR^5 、 $OCOR^5$ 、未取代的5元杂环基、取代或未取代的间二氧杂环戊烯基、未取代的6元杂环基、5元杂芳基、6元杂芳基、吡啶和被一个或多个独立地选自 C_1-C_4 烷基、 $-OH$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-OCO(C_1-C_4$ 烷基)和 $CH_2OCO(C_1-C_4$ 烷基)的取代基取代的6元芳基；并且其中 R^4 不是 X ；

[0064] 被一个或多个独立地选自 CH_2-OH 或 $CH_2OCO(C_1-C_4$ 烷基)的取代基取代的6元芳基；以及

[0065] 未取代的5元杂环基或6元杂环基。

[0066] 在一些实施方案中， R^3 选自：

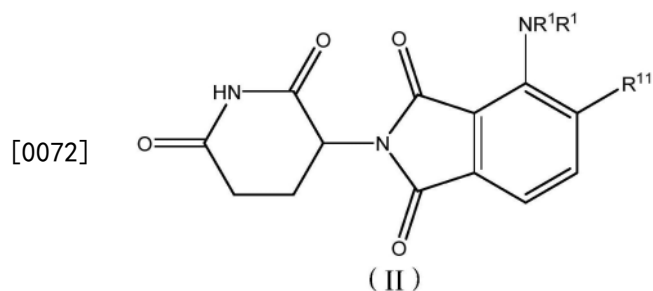
[0067] 未取代的 C_1-C_4 烷基；

[0068] 被一个或多个 R^4 取代的 C_1-C_{10} 烷基，其中每个 R^4 独立地选自 NH_2 、 $NHC(NH)NH_2$ 、 $NHCOR^5$ 、 $NHCOOR^5$ 、 $-OH$ 、 OR^5 、 $OCOR^5$ 、未取代的5元杂环基、取代或未取代的间二氧杂环戊烯基、未取代的6元杂环基、5元杂芳基、6元杂芳基、吡啶和被一个或多个独立地选自 C_1-C_4 烷基、 $-OH$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-OCO(C_1-C_4$ 烷基)和 $CH_2OCO(C_1-C_4$ 烷基)的取代基取代的6元芳基；其中 R^4 不是 X ，并且其中当 C_1-C_{10} 烷基被吡啶取代时， C_1-C_{10} 烷基还被至少一个另外的 R^4 取代；

[0069] 被一个或多个独立地选自 CH_2-OH 或 $CH_2OCO(C_1-C_4$ 烷基)的取代基取代的6元芳基；以及

[0070] 未取代的5元杂环基或6元杂环基。

[0071] 在第二方面,本发明提供了式(II)的化合物:



[0073] 或其药学上可接受的盐、酯、旋光异构体、外消旋体、溶剂化物、氨基酸缀合物、或前药,

[0074] 其中:

[0075] 每个 R^1 独立地选自H和 C_1-C_4 烷基;

[0076] R^{11} 是OH或 OR^{5a} ;以及

[0077] R^{5a} 是未取代的 C_1-C_6 烷基;或被一个或多个独立地选自5元杂环基、6元杂环基、5元杂芳基和6元杂芳基的取代基取代的 C_1-C_6 烷基。

[0078] 在任一上述方面的一些实施方案中, R^{11} 是OH。

[0079] 在任一上述方面的一些实施方案中, NR^1R^1 是 NH_2 。在任一上述方面的一些实施方案中, R^h 是H。在其他实施方案中, R^h 是甲基。

[0080] 在任一上述方面的一些实施方案中, R^a 和 R^b 各自为H。在其他实施方案中, R^a 和 R^b 各自为氘。在其他实施方案中, R^a 是H且 R^b 是甲基。

[0081] 在任一上述方面的一些实施方案中, R^c 选自 NHR^2 和OH。

[0082] 在任一上述方面的一些实施方案中,所述化合物选自:

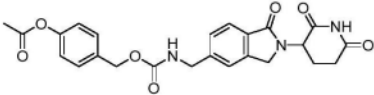
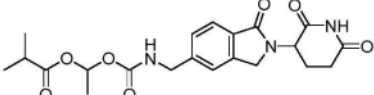
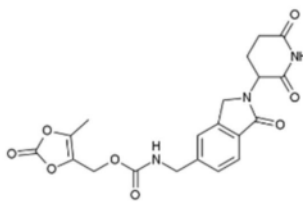
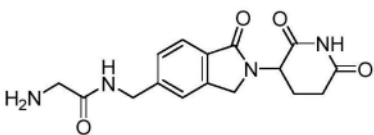
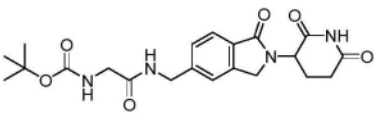
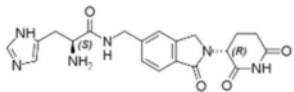
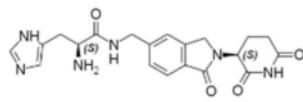
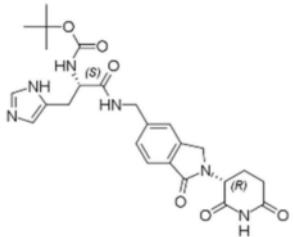
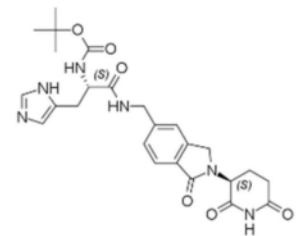
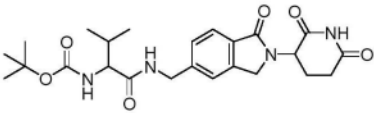
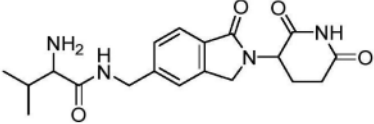
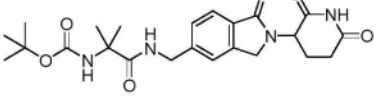
[0083]

化合物 ID	结构	化合物 ID	结构

[0084]

2		3	
4		5	
6		7	
8		9	
10		11	
13		14	
16		17	
18		19	
20		21	

[0085]

22		23	
24		25	
26		27	
28		29	
30		31	
32		33	

[0086]	34		35	
	37		38	
	39		40	
	41		43	
	50		52	

[0087] 及其药学上可接受的盐、酯、旋光异构体、外消旋体、溶剂化物、氨基酸缀合物、或前药。

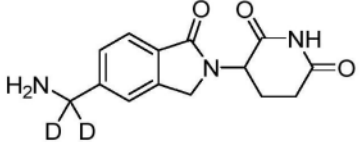
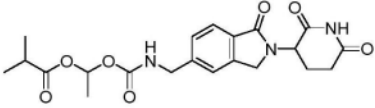
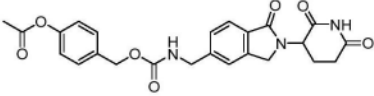
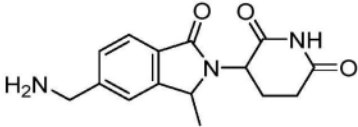
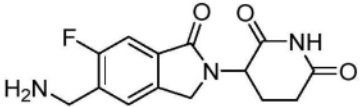
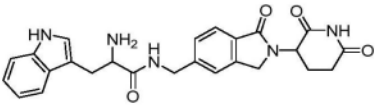
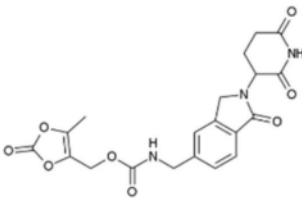
[0088] 在任一上述方面的一些实施方案中， R^c 是 NHR^2 。

[0089] 在任一上述方面的一些实施方案中， R^2 选自H、 $-COR^3$ 和 $-COOR^3$

[0090] 在任一上述方面的一些实施方案中， R^3 是被一个或多个 R^4 取代的 C_1 - C_{10} 烷基。在一些实施方案中，每个 R^4 独立地选自 NH_2 、 $OCOR^5$ 、取代的或未取代的间二氧杂环戊烯基、吡啶和被一个或多个 $-OCO(C_1-C_4$ 烷基)取代的6元芳基；其中 R^4 不是X。

[0091] 在任一上述方面的一些实施方案中，所述化合物选自化合物51、2、22、3、24、6、23、52和37：

[0092]	51		6	
--------	----	--	---	--

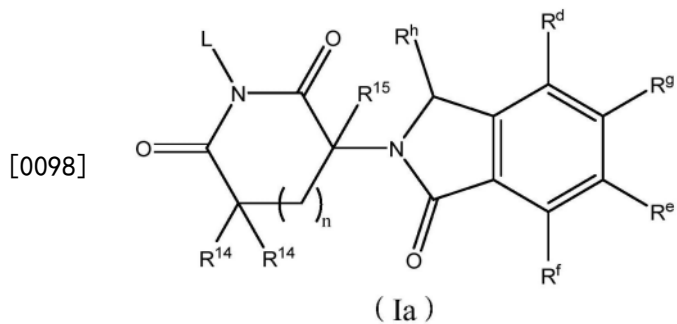
2		23	
22		52	
[0093] 3		37	
24			

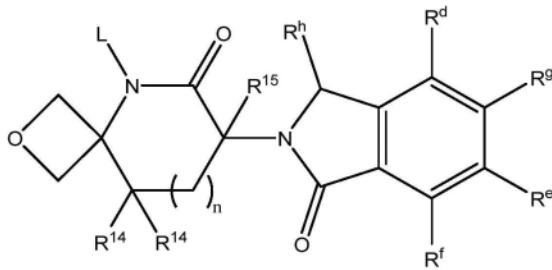
[0094] 及其药学上可接受的盐、酯、旋光异构体、外消旋体、溶剂化物、氨基酸缀合物、或前药。

[0095] 在第三方面,本发明提供了一种药物组合物,其包含上述任一实施方案的化合物。

[0096] 在第四方面,本发明提供了一种用于治疗癌症的方法之用途的化合物,所述方法包括向有此需要的受试者施用所述化合物,其中所述化合物是:

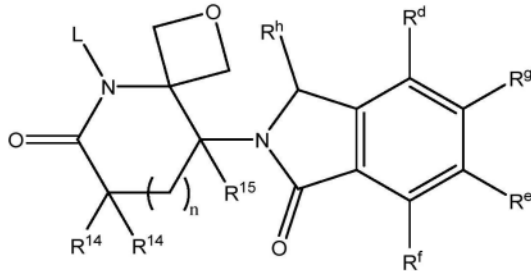
[0097] (i) 式(Ia)、(Ib)或(Ic)的化合物:





(Ib)

[0099]



(Ic)

[0100] 或其药学上可接受的盐、酯、旋光异构体、外消旋体、溶剂化物、氨基酸缀合物、或前药，

[0101] 其中

[0102] L选自氢、烷基、烯基、苄基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烯基、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})^t\text{Bu}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}''_2$ 、 $-\text{OR}''$ 、 $-\text{NR}''_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ 或 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}'')$ (OR'')；

[0103] 每个 R'' 独立地选自氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基；

[0104] 每个 R^{14} 独立地选自氘和氢；

[0105] R^{15} 选自氢、氘和 C_1 - C_4 烷基；

[0106] R^s 选自 $-\text{COOH}$ 和 $\text{CR}^a\text{R}^b\text{R}^c$ ，

[0107] R^h 选自H和 C_1 - C_4 烷基；

[0108] R^a 选自H、氘和 C_1 - C_4 烷基；

[0109] R^b 选自H、氘和 C_1 - C_4 烷基；

[0110] R^c 选自 NR^1R^2 、 OH 、 OR^6 、 CH_2X 、 CHX_2 和 CX_3 ；

[0111] 每个 R^d 、 R^e 和 R^f 独立地选自H、氘、X、 C_1 - C_4 烷基和 NH_2 ；

[0112] n是0、1或2；

[0113] X选自F、Cl、Br和I；

[0114] R^1 选自H和 C_1 - C_4 烷基，

[0115] R^2 选自H、 C_1 - C_4 烷基、 $-\text{COR}^3$ 和 $-\text{COOR}^3$ ，

[0116] 或可选地， R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成5元杂环或6元杂环，其中所述杂环是未取代的或者其中所述杂环的一个或多个碳原子形成羰基基团的一部分；或者 R^1 和 R^a 与它们所连接的碳原子和氮原子一起形成5元杂环或6元杂环；

[0117] R^3 选自：

[0118] 未取代的 C_1 - C_4 烷基；

[0119] 被一个或多个 R^4 取代的 C_1 - C_{10} 烷基，其中每个 R^4 独立地选自 NH_2 、 $\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 NHCOR^5 、 NHCOOR^5 、 $-\text{OH}$ 、 OR^5 、 OCOR^5 、未取代的5元杂环基、取代或未取代的间二氧杂环戊烯基、

未取代的6元杂环基、5元杂芳基、6元杂芳基、吡啶和被一个或多个独立地选自 C_1-C_4 烷基、OH、 $-CH_2-OH$ 、 $-OCO(C_1-C_4$ 烷基)和 $CH_2OCO(C_1-C_4$ 烷基)的取代基取代的6元芳基；并且其中 R^4 不是X；

[0120] 被卤代苯基基团取代的 C_2-C_{10} 烷基；

[0121] 被一个或多个独立地选自 CH_2-OH 或 $CH_2OCO(C_1-C_4$ 烷基)的取代基取代的6元芳基；以及

[0122] 未取代的5元杂环基或6元杂环基

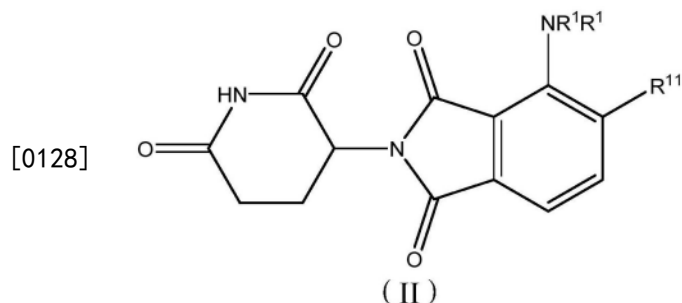
[0123] R^5 是未取代的 C_1-C_6 烷基；或被一个或多个独立地选自5元杂环基、6元杂环基、5元芳基、6元芳基、5元杂芳基和6元杂芳基的取代基取代的 C_1-C_6 烷基；以及

[0124] R^6 是未取代的环戊基或环己基；或被一个或多个 NH_2 取代的环戊基或环己基；

[0125] 其中当 R^a 、 R^b 和 R^1 各自是H且 R^2 是H或 $-COR^3$ 时，则n是0或1；

[0126] 或者

[0127] (ii) 式(II)的化合物：



[0129] 或其药学上可接受的盐、酯、旋光异构体、外消旋体、溶剂化物、氨基酸缀合物、或前药，

[0130] 其中：

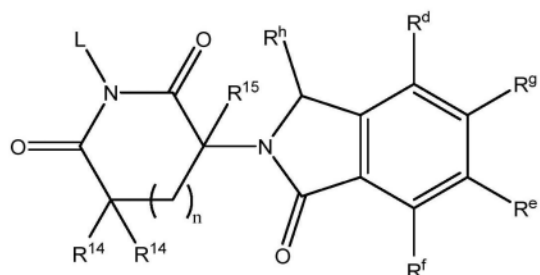
[0131] 每个 R^1 独立地选自H和 C_1-C_4 烷基；

[0132] R^{11} 是OH或 OR^{5a} ；以及

[0133] R^{5a} 是未取代的 C_1-C_6 烷基；或被一个或多个独立地选自5元杂环基、6元杂环基、5元杂芳基和6元杂芳基的取代基取代的 C_1-C_6 烷基。

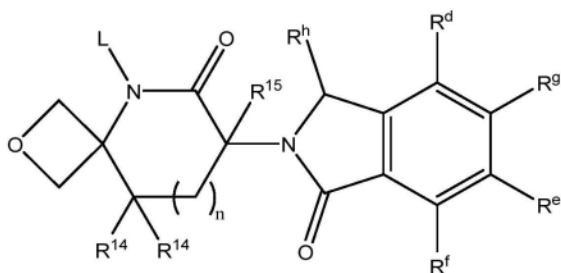
[0134] 在第五方面，本发明提供了用于治疗癌症的方法之用途的药物组合物，所述方法包括向有此需要的受试者施用所述药物组合物，其中所述药物组合物包含：

[0135] (i) 式(Ia)、(Ib)或(Ic)的化合物：



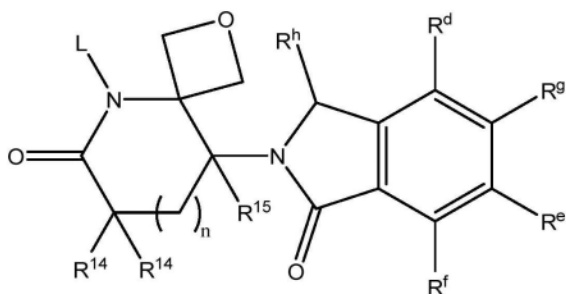
(Ia)

[0136]



(Ib)

[0137]



(Ic)

[0138] 或其药学上可接受的盐、酯、旋光异构体、外消旋体、溶剂化物、氨基酸缀合物、或前药，

[0139] 其中

[0140] L选自氢、烷基、烯基、苄基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烯基、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})^t\text{Bu}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}''_2$ 、 $-\text{OR}''$ 、 $-\text{NR}''_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ 或 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}'')$ (OR'')；

[0141] 每个 R'' 独立地选自氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、芳基、杂芳基或苄基；

[0142] 每个 R^{14} 独立地选自氘和氢；

[0143] R^{15} 选自氢、氘和 C_1 - C_4 烷基；

[0144] R^e 选自 $-\text{COOH}$ 和 $\text{CR}^a\text{R}^b\text{R}^c$ ，

[0145] R^h 选自H和 C_1 - C_4 烷基；

[0146] R^a 选自H、氘和 C_1 - C_4 烷基；

[0147] R^b 选自H、氘和 C_1 - C_4 烷基；

[0148] R^c 选自 NR^1R^2 、 OH 、 OR^6 、 CH_2X 、 CHX_2 和 CX_3 ；

[0149] 每个 R^d 、 R^e 和 R^f 独立地选自H、氘、X、 C_1 - C_4 烷基和 NH_2 ；

[0150] n是0、1或2；

[0151] X选自F、Cl、Br和I；

[0152] R^1 选自H和 C_1 - C_4 烷基，

[0153] R^2 选自H、 C_1-C_4 烷基、 $-COR^3$ 和 $-COOR^3$,

[0154] 或可选地, R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成5元杂环或6元杂环,其中所述杂环是未取代的或者其中所述杂环的一个或多个碳原子形成羰基基团的一部分;或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的碳原子和氮原子一起形成5元杂环或6元杂环;

[0155] R^3 选自:

[0156] 未取代的 C_1-C_4 烷基;

[0157] 被一个或多个 R^4 取代的 C_1-C_{10} 烷基,其中每个 R^4 独立地选自 NH_2 、 $NHC(NH)NH_2$ 、 $NHCOR^5$ 、 $NHCOOR^5$ 、 OH 、 OR^5 、 $OCOR$ 、未取代的5元杂环基、取代或未取代的间二氧杂环戊烯基、未取代的6元杂环基、5元杂芳基、6元杂芳基、吲哚和被一个或多个独立地选自 C_1-C_4 烷基、 OH 、 $-CH_2-OH$ 、 $-OCO(C_1-C_4$ 烷基)和 $CH_2OCO(C_1-C_4$ 烷基)的取代基取代的6元芳基;并且

[0158] 其中 R^4 不是X;

[0159] 被卤代苯基基团取代的 C_2-C_{10} 烷基;

[0160] 被一个或多个独立地选自 CH_2-OH 或 $CH_2OCO(C_1-C_4$ 烷基)的取代基取代的6元芳基;

以及

[0161] 未取代的5元杂环基或6元杂环基;

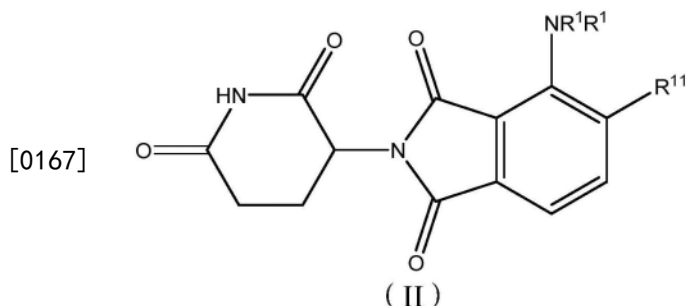
[0162] R^5 是未取代的 C_1-C_6 烷基;或被一个或多个独立地选自5元杂环基、6元杂环基、5元芳基、6元芳基、5元杂芳基和6元杂芳基的取代基取代的 C_1-C_6 烷基;以及

[0163] R^6 是未取代的环戊基或环己基;或被一个或多个 NH_2 取代的环戊基或环己基;

[0164] 其中当 R^a 、 R^b 和 R^1 各自是H且 R^2 是H或 $-COR^3$ 时,则n是0或1;

[0165] 或者

[0166] (ii)式(II)的化合物:



[0168] 或其药学上可接受的盐、酯、旋光异构体、外消旋体、溶剂化物、氨基酸缀合物、或前药,

[0169] 其中:

[0170] 每个 R^1 独立地选自H和 C_1-C_4 烷基;

[0171] R^{11} 是OH或 OR^{5a} ;以及

[0172] R^{5a} 是未取代的 C_1-C_6 烷基;或被一个或多个独立地选自5元杂环基、6元杂环基、5元杂芳基和6元杂芳基的取代基取代的 C_1-C_6 烷基。

[0173] 在第六方面,本发明提供了一种治疗癌症的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用第四方面和第五方面中任一方面所述的化合物或药物组合物。

[0174] 在第四至第六方面中任一方面的一些实施方案中, R^3 选自:

[0175] 未取代的 C_1-C_4 烷基;

[0176] 被一个或多个 R^4 取代的 C_1-C_{10} 烷基,其中每个 R^4 独立地选自 NH_2 、 $NHC(NH)NH_2$ 、 $NHCOR^5$ 、 $NHCOOR^5$ 、 $-OH$ 、 OR^5 、 $OCOR^5$ 、未取代的5元杂环基、取代或未取代的间二氧杂环戊烯基、未取代的6元杂环基、5元杂芳基、6元杂芳基、吡啶和被一个或多个独立地选自 C_1-C_4 烷基、 $-OH$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-OCO(C_1-C_4$ 烷基)和 $CH_2OCO(C_1-C_4$ 烷基)的取代基取代的6元芳基;并且其中 R^4 不是X;

[0177] 被一个或多个独立地选自 CH_2-OH 或 $CH_2OCO(C_1-C_4$ 烷基)的取代基取代的6元芳基;
以及

[0178] 未取代的5元杂环基或6元杂环基。

[0179] 在第四至第六方面中任一方面的一些实施方案中, R^3 选自:

[0180] 未取代的 C_1-C_4 烷基;

[0181] 被一个或多个 R^4 取代的 C_1-C_{10} 烷基,其中每个 R^4 独立地选自 NH_2 、 $NHC(NH)NH_2$ 、 $NHCOR^5$ 、 $NHCOOR^5$ 、 $-OH$ 、 OR^5 、 $OCOR^5$ 、未取代的5元杂环基、取代或未取代的间二氧杂环戊烯基、未取代的6元杂环基、5元杂芳基、6元杂芳基、吡啶和被一个或多个独立地选自 C_1-C_4 烷基、 $-OH$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-OCO(C_1-C_4$ 烷基)和 $CH_2OCO(C_1-C_4$ 烷基)的取代基取代的6元芳基;其中 R^4 不是X,并且其中当 C_1-C_{10} 烷基被吡啶取代时, C_1-C_{10} 烷基还被至少一个另外的 R^4 取代;

[0182] 被一个或多个独立地选自 CH_2-OH 或 $CH_2OCO(C_1-C_4$ 烷基)的取代基取代的6元芳基;
以及

[0183] 未取代的5元杂环基或6元杂环基。

[0184] 在第四至第六方面中任一方面的一些实施方案中, R^{11} 是 OH 。

[0185] 在第四至第六方面中任一方面的一些实施方案中, NR^1R^1 是 NH_2 。

[0186] 在第四至第六方面中任一方面的一些实施方案中, R^h 是 H 。在其他实施方案中, R^h 是甲基。

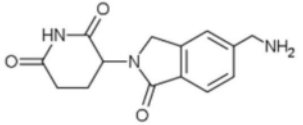
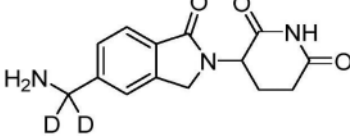
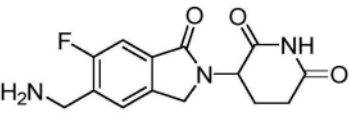
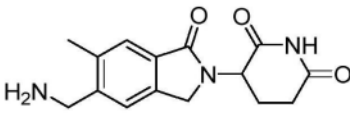
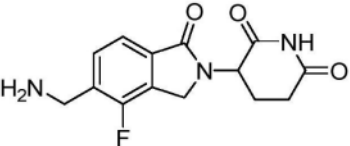
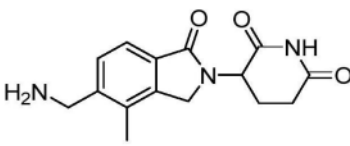
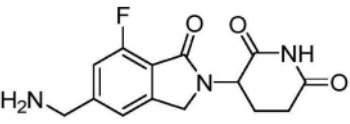
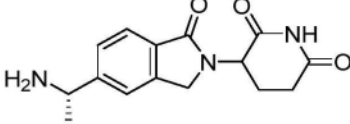
[0187] 在第四至第六方面中任一方面的一些实施方案中, R^a 和 R^b 各自为 H 。在其他实施方案中, R^a 和 R^b 各自为氘。在其他实施方案中, R^a 是 H 且 R^b 是甲基。

[0188] 在第四至第六方面中任一方面的一些实施方案中, R^c 选自 NHR^2 和 OH 。

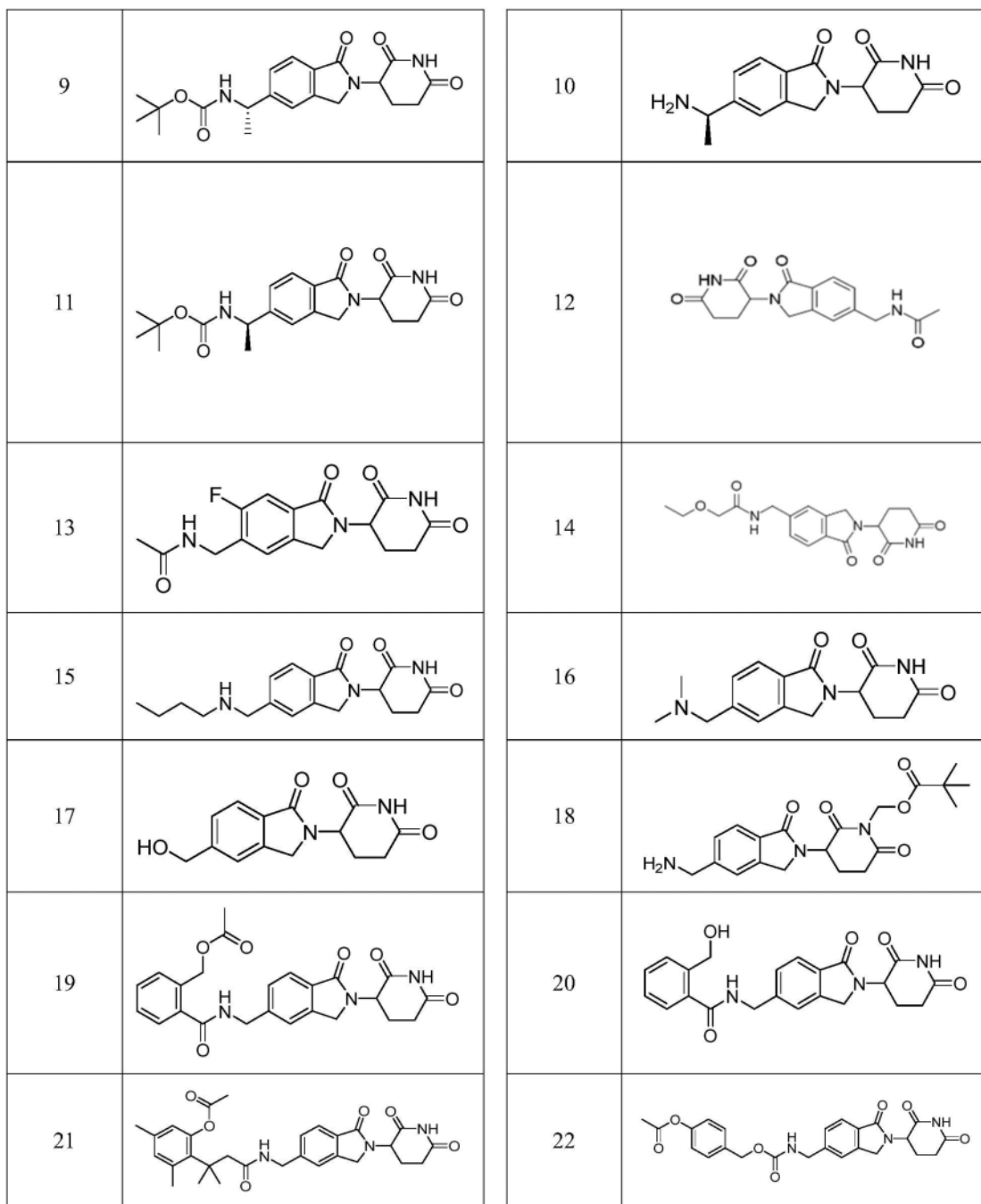
[0189] 在第四至第六方面中任一方面的一些实施方案中,所述化合物选自表1中的化合物:

[0190] 表1.

[0191]

化合物 ID	结构	化合物 ID	结构
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

[0192]



[0193]

23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	

37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
50		51	
52		53	
54		48	
49			

[0194]

[0195] 及其药学上可接受的盐、酯、旋光异构体、外消旋体、溶剂化物、氨基酸缀合物、或前药。

[0196] 在第四至第六方面中任一方面的一些实施方案中， R^c 是 NHR^2 。

[0197] 在第四至第六方面中任一方面的一些实施方案中， R^2 选自H、 $-COR^3$ 和 $-COOR^3$ 。

[0198] 在第四至第六方面中任一方面的一些实施方案中， R^3 是被一个或多个 R^4 取代的 C_1 - C_{10} 烷基。

[0199] 在第四至第六方面中任一方面的一些实施方案中，每个 R^4 独立地选自 NH_2 、 $OCOR^5$ 、

吲哚和被一个或多个-OCO(C₁-C₄烷基)取代的6元芳基;其中R⁴不是X。

[0200] 在第四至第六方面中任一方面的一些实施方案中,所述化合物选自化合物51、2、22、3、24、6、23、52、37和1:

[0201]

51		6	
2		23	
22		52	
3		37	
24		1	

[0202] 在第四至第六方面中任一方面的一些实施方案中,所述癌症是肝细胞癌、成神经细胞瘤、白血病、急性髓细胞白血病(AML)、急性早幼粒细胞性白血病(APL)、多发性骨髓瘤、乳腺癌、前列腺癌、膀胱癌、肾癌、肌肉癌、卵巢癌、皮肤癌、胰腺癌、乳腺癌、结肠癌、血液癌、结缔组织癌、胎盘癌、骨癌、子宫癌、宫颈癌、绒毛膜癌、子宫内膜癌、胃癌或肺癌。在一些实施方案中,所述癌症是肝细胞癌、成神经细胞瘤、白血病、前列腺癌或多发性骨髓瘤。

[0203] 在第四至第六方面中任一方面的一些实施方案中,所述癌症是肝细胞癌。在一些这样的实施方案中,所述化合物:

[0204] (a) 选自化合物6、3、36、42、26、23、24、1、52、28、27、37、39、38和5;

[0205] (b) 选自化合物6、3、36、42、26、23、24、1和52。

[0206] 在第四至第六方面中任一方面的一些实施方案中,所述癌症是成神经细胞瘤。在一些这样的实施方案中,所述化合物选自化合物3、36、42、37、28、27和1。

[0207] 在第四至第六方面中任一方面的一些实施方案中,所述癌症是白血病。在一些这样的实施方案中,所述化合物选自化合物3、36、42、37、28、27、24和1。

[0208] 在第四至第六方面中任一方面的一些实施方案中,所述治疗癌症的方法还包括向

所述受试者施用第二癌症疗法。在一些实施方案中,所述第二癌症疗法是化疗、放疗或免疫疗法。在一些实施方案中,所述第二癌症疗法包括施用选自特异性结合癌症抗原的治疗性抗体、造血生长因子、细胞因子、抗癌剂、抗生素、cox-2抑制剂、免疫调节剂、免疫抑制剂、皮质类固醇或其药理学活性突变体或衍生物的剂。

[0209] 在第四至第六方面中任一方面的一些实施方案中,所述方法包括将所述化合物或所述药物组合物口服施用于所述受试者。

[0210] 在第四至第六方面中任一方面的一些实施方案中,所述癌症与选自由SALL4或GSPT1组成的组的一种或多种蛋白质相关。

[0211] 在第一至第六方面中任一方面的一些实施方案中,所述化合物具有式(Ia)或式(II)

[0212] 在第一至第六方面中任一方面的一些实施方案中,所述化合物具有式(Ib)。

[0213] 在第一至第六方面中任一方面的一些实施方案中,所述化合物具有式(Ic)。

[0214] 在第一至第六方面中任一方面的一些实施方案中,所述化合物具有式(Ia)或式(Ic)。

[0215] 在第一至第六方面中任一方面的一些实施方案中,所述化合物具有式(II)。

[0216] 在第一至第六方面中任一方面的一些实施方案中,L选自氢、烷基、烯基、苄基、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烯基、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})^t\text{Bu}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}''_2$ 、 $-\text{OR}''$ 、 $-\text{NR}''_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$ 。在一些实施方案中,L是烷基、苄基、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{Me}$ 或 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})^t\text{Bu}$ 。在其他实施方案中,L是氢。

[0217] 在第一至第六方面中任一方面的一些实施方案中,n是1。在其他实施方案中,n是0。

[0218] 在第一至第六方面中任一方面的一些实施方案中,每个 R^{14} 是氘。在其他实施方案中,每个 R^{14} 是氢。

[0219] 在第一至第六方面中任一方面的一些实施方案中, R^{15} 是氘。在其他实施方案中, R^{15} 是氢。

[0220] 在第一至第六方面中任一方面的一些实施方案中, R^e 是X。

[0221] 在第一至第六方面中任一方面的一些实施方案中, R^1 选自H和甲基。在一些实施方案中, R^1 是H。

[0222] 在第一至第六方面中任一方面的一些实施方案中, R^2 选自H、甲基、 $-\text{COR}^3$ 和 $-\text{COOR}^3$ 。在一些实施方案中, R^2 是H或甲基。在一些实施方案中, R^2 是 $-\text{COR}^3$ 或 $-\text{COOR}^3$ 。

[0223] 在第一至第六方面中任一方面的一些实施方案中, R^1 是H, R^2 是H。在其他实施方案中, R^1 是甲基, R^2 是甲基。在其他实施方案中, R^1 是H, R^2 是 $-\text{COR}^3$ 或 $-\text{COOR}^3$ 。

[0224] 在第一至第六方面中任一方面的一些实施方案中,向受试者施用所述化合物或所述药物组合物降低了所述受试者中靶蛋白的水平。

[0225] 在一些实施方案中,所述靶蛋白选自SALL-4和GSPT1。

[0226] 在第一至第六方面中任一方面的一些实施方案中,向所述受试者施用所述化合物或所述药物组合物诱导了IKZF1或IKZF3蛋白水平的最小降低或基本上不降低。

附图说明

[0227] 图1显示了Kelly细胞系中SALL4降解试验的代表性结果。用浓度为0.01 μ M至1 μ M的本发明的化合物1和化合物44以及参照化合物沙利度胺和来那度胺处理细胞24小时。

[0228] 图2显示了Kelly细胞系中的SALL4降解-时间过程。用浓度为0.1 μ M的来那度胺、化合物1和化合物44处理细胞3、6、12、24、48和72小时。A) WB膜, B) DMSO对照的光密度百分比, 归一化为上样对照。

[0229] 图3显示了Hep3B细胞系中GSPT1降解试验的代表性结果。用浓度为10 μ M的本发明的化合物52、5、7和54处理细胞24小时。

[0230] 图4显示了H929细胞系中Ikaros (IKZF1) 降解试验的代表性结果。A) 用浓度为1 μ M和10 μ M的本发明的化合物1、44、28和27以及参照化合物来那度胺处理细胞24小时。B) 用浓度为10 μ M的化合物4、52、5、7和54以及参照化合物100、CC-90009和泊马度胺处理细胞24小时。

[0231] 图5显示了H929细胞系中Aiolos (IKZF3) 降解试验的代表性结果。用浓度为1 μ M和10 μ M的本发明的化合物1、44、28和27以及参照化合物来那度胺处理细胞24小时。

[0232] 图6显示了多种化合物对细胞活力的影响。发光 (RLU) 值归一化为DMSO对照。A) 用浓度范围为0.001 μ M至50 μ M的本发明化合物1、2、3、6、23、37和52处理Hep3B细胞72h。B) 用浓度范围为0.001 μ M至50 μ M的本发明的化合物1、3、37、52和参照化合物CC-90009和泊马度胺处理H929细胞72h。C) 用浓度范围为0.001 μ M至50 μ M的本发明的化合物3和参照化合物CC-90009处理SNU-398细胞72h。

[0233] 图7显示了多种化合物对细胞存活的影响。用浓度范围为0.1 μ M至10 μ M的化合物1或来那度胺处理A) Kelly和B) Hep3B细胞。在培养9至10天后进行结晶紫染色。

具体实施方式

[0234] 本发明提供了如上定义的式 (Ia)、(Ib)、(Ic) 和 (II) 的化合物, 以及包含这些化合物的药物组合物。

[0235] 本发明还提供了一种用于治疗癌症的方法, 所述方法包括向有此需要的受试者施用本发明的化合物或药物组合物。

[0236] 本发明的化合物在宽浓度范围诱导Kelly (成神经细胞瘤) 细胞系中SALL4蛋白的有效降解 (参见图1)。因此, 本发明的化合物可用作抗癌候选药物。本发明的化合物具有独特的降解特性, 因为它们诱导选定的致癌蛋白例如SALL4蛋白和GSPT1蛋白的有效降解, 但对Ikaros (IKZF1) 和Aiolos (IKZF3) 无活性或效力较低。考虑到现有降解剂如沙利度胺和来那度胺的特性, 这些化合物独特的降解特性令人惊讶 (参见图1-图5)。此外, 对SALL4降解的动力学进行了评估 (参见图2)。本发明的化合物比来那度胺更快速且更有效地降解SALL4, 这表明本发明的化合物可以以比参照化合物更低的剂量施用。

[0237] 本发明的化合物有效抑制了以下几种癌症类型的生长: 肝细胞癌 (HEP3B、SNU-398)、成神经细胞瘤 (Kelly)、白血病 (KG-1、KG-1a、UOC-M1、MOLT-3、MOLT-4、MOLM-13、MOLM-1、MOLM-6)、前列腺癌 (22Rv1)、多发性骨髓瘤 (MOLP-2)。同时, 本发明的化合物未表现出对H929和多种其他细胞系的活性 (表10和表12), 这使得它们与已知化合物CC-90009、来那度胺、泊马度胺、CC-122和CC-220相比是独特的。这一令人惊讶的效果使得所述化合物在临床

上具有吸引力,因为它们增强的选择性可能对应于具体癌症类型如HCC的治疗窗。

[0238] 此外,评估了本发明化合物影响癌细胞系存活的能力(参见图7A和图7B)。在表达SALL4的细胞系(Kelly、Hep3B)中,本发明的化合物损害了细胞的存活,而来那度胺对此没有活性。

[0239] 本发明的化合物还表现出特别有利的药代动力学。

[0240] 本发明的化合物(或根据本发明之用途的化合物)包括:

[0241]

化合物 ID	结构	化合物 ID	结构

[0242]

1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	

15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
[0243]			
23		24	
25		26	
27		28	

[0244]

29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	

[0245]

50		51	
52		53*	
54		48	
49			

[0246] *可商购的所述化合物可以是其药学上可接受的盐、酯、旋光异构体、外消旋体、溶剂化物(例如水合物)、氨基酸缀合物或前药的形式。

[0247] 如本文所用,且除非另有说明,术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒酸(包括无机酸和有机酸)所制备的盐。合适的无毒酸包括无机酸和有机酸,例如但不限于乙酸、海藻酸、邻氨基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙烯磺酸、甲酸、富马酸、糠酸、葡萄糖酸、谷氨酸、葡萄糖醛酸(glucuronic)、半乳糖醛酸、缩水甘油酸、氢溴酸、盐酸、羟乙基磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、帕莫酸、泛酸、苯乙酸、丙酸、磷酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、对氨基苯磺酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等。合适的是盐酸、氢溴酸、磷酸和硫酸。如本文所用,除非另有说明,术语“溶剂化物”是指还包括通过非共价分子间力结合的化学计量或非化学计量的量的溶剂的本发明的化合物或其盐。当所述溶剂是水时,所述溶剂化物是水合物。

[0248] 如本文所用,除非另有说明,术语“前药”是指化合物的衍生物,其可以在生物条件下(体外或体内)水解、氧化或以其他方式反应以提供所述化合物。前药的实例包括但不限于包含可生物水解部分的化合物,所述可生物水解部分是例如可生物水解的酰胺、可生物水解的酯、可生物水解的氨基甲酸酯、可生物水解的碳酸酯、可生物水解的酰脲和可生物水解的磷酸酯类似物。前药的其他实例包括包含-NO、-NO₂、-ONO或-ONO₂部分的化合物。前药通常可以用众所周知的方法例如描述于Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed. 1995) 和 Design of Prodrugs (H. Bundgaard ed., Elsevier, New York 1985) 中的那些方法来制备。

[0249] 如本文所用,除非另有说明,术语“氨基酸缀合物”是指化合物(例如本文所公开的式(I)、(II)或(III)的化合物)与任何合适的氨基酸的缀合物。例如,合适的氨基酸可以包括(但不限于)丙氨酸、缬氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、丝氨酸、苏氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、半胱氨酸、甘氨酸、脯氨酸、精氨酸、组氨酸、赖氨酸、天冬氨酸和谷氨酸。特别合适的氨基酸包括(但不限于)缬氨酸、苏氨酸、酪氨酸、色氨酸和精

氨酸。

[0250] 如本文所用,除非另有说明,术语“可生物水解的氨基甲酸酯”、“可生物水解的碳酸酯”、“可生物水解的酰脲”和“可生物水解的磷酸酯”分别是指化合物的氨基甲酸酯、碳酸酯、酰脲和磷酸酯,它们符合以下任一项:1) 不干扰所述化合物的生物活性,但是可以赋予所述化合物在体内有利的性质,例如摄取、作用持续时间或作用开始;或2) 无生物活性,但在体内转化为生物活性化合物。可生物水解的氨基甲酸酯的实例包括但不限于低级烷基胺、取代的乙二胺、氨基酸、羟烷基胺、杂环胺和杂芳族胺以及聚醚胺。

[0251] 如本文所用,术语“旋光异构体”是指旋光化合物的选定异构体,其以至少两个使平面偏振光向相反方向旋转的异构体对(由手性中心定义)存在。

[0252] 如本文所用,除非另有说明,术语“立体异构体”包括本发明的所有对映体/立体异构体纯的和/或对映体/立体异构体富集的化合物。

[0253] 如本文所用,除非另有说明,术语“立体异构体纯的”是指包含化合物的一种立体异构体并且基本上不含该化合物的其他立体异构体的组合物。例如,具有一个手性中心的化合物的立体异构体纯的组合物将基本上不含该化合物的相反对映体。具有两个手性中心的化合物的立体异构体纯的组合物将基本上不含该化合物的其他非对映异构体。典型的立体异构体纯的化合物包含大于约80重量%的该化合物的一种立体异构体和小于约20重量%的该化合物的其他立体异构体,更优选包含大于约90重量%的该化合物的一种立体异构体和小于约10重量%的该化合物的其他立体异构体,甚至更优选包含大于约95重量%的该化合物的一种立体异构体和小于约5重量%的该化合物的其他立体异构体,最优选包含大于约97重量%的该化合物的一种立体异构体和小于约3重量%的该化合物的其他立体异构体。

[0254] 如本文所用,除非另有说明,术语“立体异构体富集的”是指包含大于约55重量%的化合物的一种立体异构体、大于约60重量%的化合物的一种立体异构体、优选大于约70重量%的化合物的一种立体异构体、更优选大于约80重量%的化合物的一种立体异构体的组合物。如本文所用,除非另有说明,术语“对映体纯的”是指具有一个手性中心的化合物的立体异构体纯的组合物。类似地,术语“对映体富集的”是指具有一个手性中心的化合物的立体异构体富集的组合物。

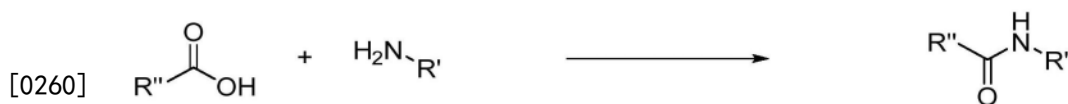
[0255] 如本文所用,提及诱导具体蛋白质水平的“最小降低”的化合物是指在用10 μ M化合物孵育测试细胞24小时后,小于25%的蛋白质水平的降低。如本文所用,提及诱导具体蛋白质水平的“基本上不降低”的化合物是指在用20 μ M化合物孵育测试细胞24小时后,小于25%的蛋白质水平的降低。

[0256] 实施例

[0257] 通用程序

[0258] 本发明的化合物在其合成可行性方面是有利的。这些化合物的合成可以总结为下面列出的通用步骤:

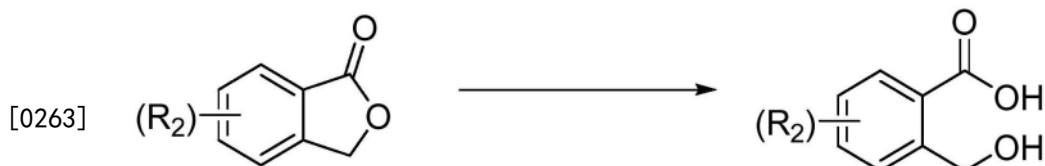
[0259] 实施例方法1:胺与酸的偶联



反应方案1: 胺与酸的偶联

[0261] 在惰性气氛下,向胺 (R^2NH_2 , 盐酸盐, 1eq)、适当的酸 (上述反应方案中的 R^1COOH) (1.2eq) 和DMAP (0-0.1eq) 在无水DMF中的溶液中加入在无水DMF中的DIPEA (2.2-5eq) 和HATU (1.2-2.5eq)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。通过制备型HPLC或/和制备型TLC纯化粗产物。

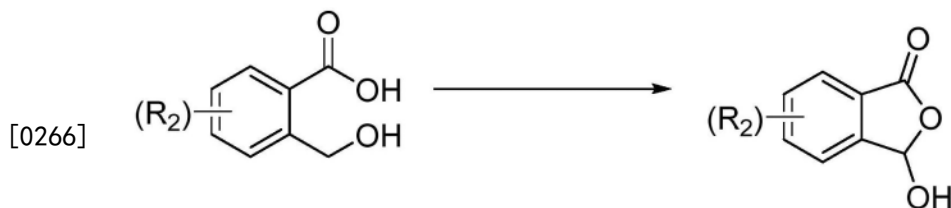
[0262] 实施例方法2: 内酯的水解



反应方案2. 内酯的水解

[0264] 向取代的苯酐在MeOH、THF (或2-MeTHF) 和 H_2O (1:1:1) 的混合物中的溶液中加入NaOH (4eq), 并将反应混合物在室温下搅拌1至18小时。完成后, 将混合物用水稀释, 用10% $KHSO_4$ 酸化, 并将产物用2-MeTHF萃取。将有机层用无水 Na_2SO_4 干燥并在减压条件下浓缩, 得到作为游离酸的产物。

[0265] 实施例方法3: 羟基酸的氧化



反应方案3. 羟基酸的氧化

[0267] 向氯铬酸吡啶鎓 (1.5eq) 在无水DCM中的悬浮液中加入羟基酸 (1eq) 在DCM中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌1至3小时, 用乙醚稀释, 通过硅藻土过滤, 并在减压条件下浓缩。通过快速柱色谱纯化产物。

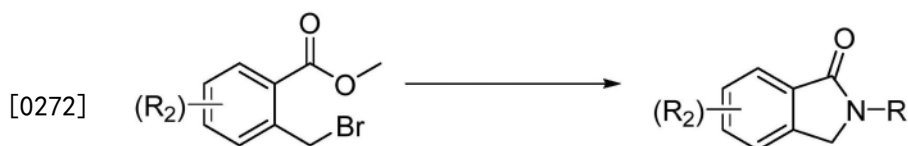
[0268] 实施例方法4: 与胺的还原性胺化



反应方案4. 还原性胺化

[0270] 向羟基咪喃酮 (1eq) 和胺 (R^2NH_2 , 盐酸盐, 1.5eq) 在DMF中的溶液中加入 $NaBH(OAc)_3$ (2.5-5eq), 然后加入TFA或AcOH (0-50eq)。将反应混合物在室温下搅拌18小时, 在减压条件下浓缩, 并将粗产物通过快速柱色谱或/和制备型HPLC或/和制备型TLC纯化。

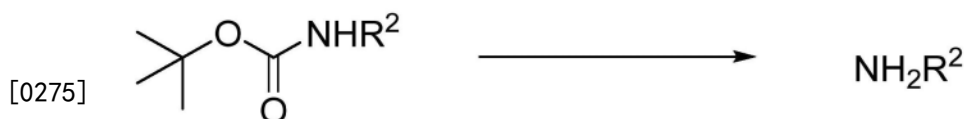
[0271] 实施例方法5: 邻-(溴甲基)芳基酯与胺的反应



反应方案 5. 邻-(溴甲基)芳基酯与胺的反应

[0273] 向2-(溴甲基)芳基酯(1eq)和胺(R^2NH_2 , 盐酸盐, 1.0-1.2eq)在DMF或ACN中的混合物中加入DIPEA(2-5eq),并将混合物在90℃搅拌6至18小时。将反应混合物在减压条件下浓缩,并将粗产物通过制备型HPLC或/和通过制备型TLC纯化。

[0274] 实施例方法6:氨基甲酸叔丁酯的脱保护



反应方案 6. 氨基甲酸叔丁酯的脱保护

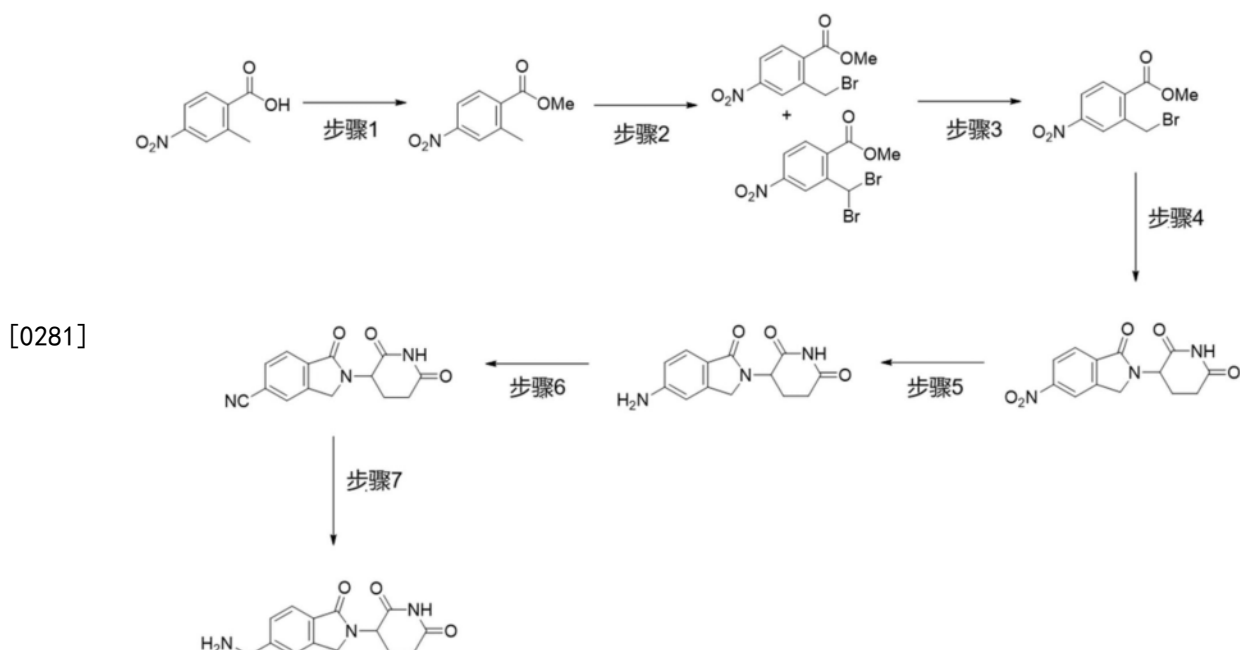
[0276] 程序A

[0277] 在室温下用TFA处理Boc保护的胺(纯胺或在DCM中的溶液)。将反应混合物在室温下搅拌1至24小时,并在减压条件下浓缩以得到产物。加入0.01M HCl以将其转化为HCl盐。

[0278] 程序B

[0279] 在室温下向Boc保护的胺在1,4-二噁烷/ H_2O 中的混合物中加入浓HCl。将反应混合物室温下搅拌1至24小时,并浓缩以得到产物。

[0280] 实施例1:3-(5-(氨基甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(1)的合成



[0282] 步骤1.将2-甲基-4-硝基苯甲酸(181.2g, 1mol)溶解在甲醇(500mL)中,加入 $SOCl_2$ (119g, 73mL, 1mmol)并将混合物回流6小时。在减压条件下蒸发溶剂。向残余物中加入 $NaHCO_3(aq)$,将产物萃取到 $CHCl_3$ 中并在减压条件下浓缩,得到181.5g的2-甲基-4-硝基苯甲酸甲酯(93%产率)。

[0283] 步骤2.将2-甲基-4-硝基苯甲酸甲酯(195.2g, 1mol)溶解在 CCl_4 (600mL)中,加入N-溴琥珀酰亚胺(178.0g, 1mol)并将混合物搅拌30分钟。加入催化量的过氧化苯甲酰,并将

混合物回流3小时,冷却至室温并过滤。将母液蒸发,得到2-(溴甲基)-4-硝基苯甲酸甲酯和2-(二溴甲基)-4-硝基苯甲酸甲酯的混合物,无需纯化即用于下一步骤。

[0284] 步骤3.将2-(溴甲基)-4-硝基苯甲酸甲酯和2-(二溴甲基)-4-硝基苯甲酸甲酯的混合物溶解在THF(400mL)中,加入亚磷酸二乙酯(1eq)和DIPEA(1eq)。将反应混合物在室温下搅拌12小时。去除溶剂,并将残余物溶解在EtOAc(300mL)中,过滤,并将滤液用水(3×150mL)洗涤。将有机层分离,用无水Na₂SO₄干燥,并在减压条件下蒸发,得到184g的2-(溴甲基)-4-硝基苯甲酸酯(67%产率,两步)。

[0285] 步骤4.向2-(溴甲基)-4-硝基苯甲酸酯(274g,1mol)和3-氨基戊二酰亚胺盐酸盐(198g,1.200mol)在DMF(150mL)中的混合物中加入DIPEA(259g,350mL,2mol),并将混合物在90℃搅拌6小时,冷却并用水(300mL)稀释。将沉淀物过滤,用水洗涤,得到209g的3-(5-硝基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(72%产率)。

[0286] 步骤5.将3-(5-硝基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(145g,500mmol)溶解在乙酸(150mL)中,加入5% Pd/C(10mmol),并将反应混合物在氢气气氛(30巴)下于50℃搅拌12小时。将混合物过滤,用EtOAc(2×100mL)洗涤,并在减压条件下蒸发合并的滤液。将残余物通过柱色谱纯化,得到108g的3-(5-氨基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(83%产率)。

[0287] 步骤6.将3-(5-氨基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(25.92g,100mmol)在乙酸(100mL)中的悬浮液冷却至+15℃并用NaNO₂(8.3g,120mmol)在50mL水中的溶液逐滴处理。将悬浮液在室温下搅拌2小时,然后在30分钟内逐滴加入CuCN(134.5g,1.5mol)和NaCN(49g,1mol)在水(75mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌3小时,然后在60℃加热2小时。将沉淀物过滤,用水洗涤,并从DMF/i-PrOH(1:1)中结晶,获得14g的2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-腈(52%产率)。

[0288] 步骤7.向2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-腈(2.69g,10mmol)在1,4-二噁烷(150mL)中的溶液中加入乙酸(10mL),将混合物在氢气气氛(60巴)下于50℃搅拌10小时。完成后,将混合物过滤,用EtOAc(2×100mL)洗涤,在减压条件下蒸发合并的滤液。通过柱色谱纯化残余物,得到2.08g的3-[5-(氨基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮盐酸盐(67%产率)。

[0289] LCMS: (ESI+) m/z 274.2 [M+H]⁺

[0290] ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 8.46 (s, 3H), 7.79 (dd, J = 7.8, 0.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 2.93 (ddd, J = 17.3, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.48 – 2.38 (m, 1H), 2.03 (dtd, J = 12.7, 5.3, 2.3 Hz, 1H).

[0291] 实施例2:3-(5-(氨基-d₂)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(2)的合成



[0293] 将2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-腈(0.1g,0.37mmol)和PtO₂

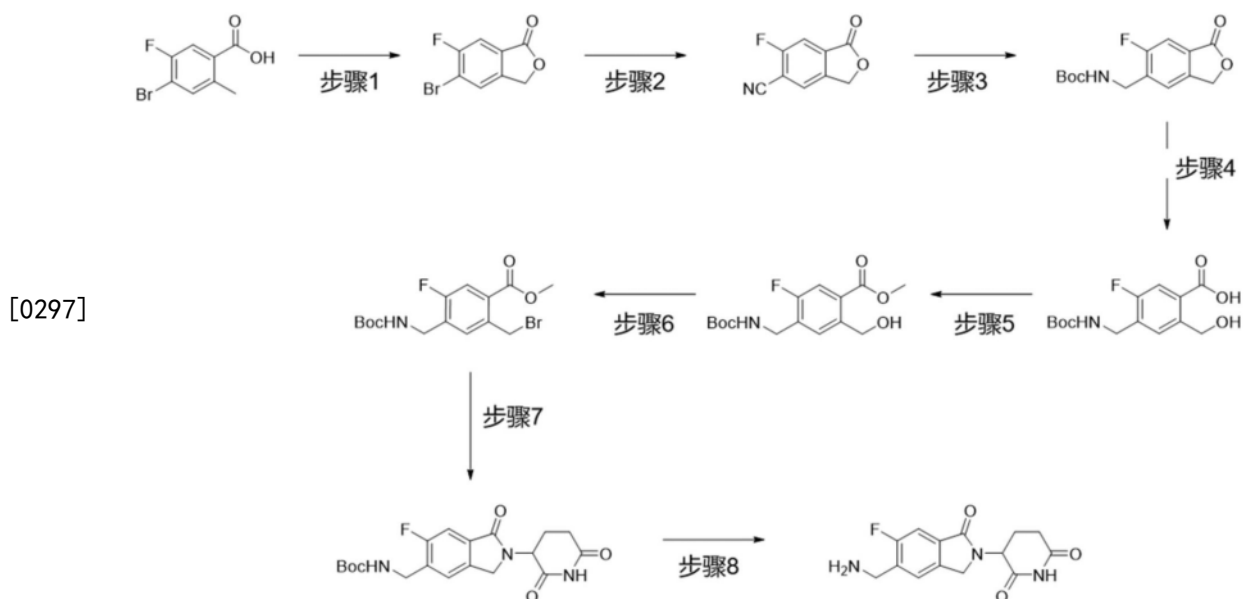
(0.05g) 在 *i*-PrOD (3mL)、DMF (1mL) 和 4M DC1 (0.3mL) 中的混合物脱气, 并将反应混合物在 D₂ 气体 (1巴) 下于室温搅拌 24 小时。将反应混合物过滤并浓缩。通过制备型 HPLC 纯化粗产物, 得到 2mg 的 3-(5-(氨甲基-d₂)-1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮乙酸酯 (20% 产率)。

[0294] LCMS: (ESI+) *m/z* 276.2 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 13.3,

[0295] 5.0 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 2.91 (t, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.40 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.00 (s, 1H). 可交换质子不可见。

[0296] 实施例 3: 3-[5-(氨甲基)-6-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(3)的合成



[0298] 步骤 1. 室温下, 向 4-溴-5-氟-2-甲基苯甲酸 (2.0g, 8.62mmol) 在 EtOAc/H₂O (25/20mL) 混合物中的溶液中加入 NaBrO₃ (4.0g, 25.86mmol) 和 NaHSO₃ (2.7g, 25.86mmol), 并将反应混合物搅拌 48 小时。将混合物用水洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩并通过快速柱色谱纯化, 得到 0.8g 的 5-溴-6-氟异苯并呋喃-1(3H)-酮 (40% 产率)。

[0299] 步骤 2. 向 5-溴-6-氟异苯并呋喃-1(3H)-酮 (300mg, 1.30mmol) 在 DMF (7mL) 中的溶液中加入 Zn(CN)₂ (384mg, 3.26mmol), 将混合物用氩气吹扫 10 分钟。然后向反应混合物中加入 Pd(PPh₃)₄ (227mg, 0.2mmol), 并用氩气吹扫 10 分钟。将反应混合物在密封管中于 90℃ 搅拌 16 小时。反应完成后, 将混合物通过硅藻土床过滤并用 EtOAc 洗涤。将滤液用 EtOAc 稀释并用水洗涤。将有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥, 在减压条件下浓缩得到粗产物。将粗产物用柱色谱纯化, 得到 110mg 的 6-氟-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-腈 (产率 47.6%), 为淡黄色固体。

[0300] 步骤 3. 向 6-氟-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-腈 (630mg, 3.56mmol) 在乙醇 (10mL) 中的溶液中加入雷尼镍和 Boc-酸酐 (3.3mL, 14.26mmol), 并将反应混合物在 H₂ 气氛下于室温搅拌 16 小时。反应完成后, 将混合物通过硅藻土床过滤, 并用乙醇洗涤。将滤液在减压下浓缩, 通过柱色谱纯化粗产物, 得到 600mg 的 ((6-氟-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (59.9% 产率), 为灰白色固体。

[0301] 步骤 4. 在 0℃, 向 ((6-氟-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (500mg, 1.88mmol) 在 THF (10mL) 和水 (8.0mL) 的混合物中的溶液中加入 NaOH (227mg,

5.65mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌16小时。在减压下蒸发挥发物,将残余物溶解在水中。用EtOAc (20mL) 萃取,然后在冷却的同时用1 (N) HCl酸化水相。用EtOAc萃取,将合并的有机层用水洗涤,然后用盐水溶液洗涤。将有机层用无水Na₂SO₄干燥,在减压条件下浓缩得到450mg的4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-5-氟-2-(羟甲基)苯甲酸(87%产率)。

[0302] 步骤5. 在-10℃,向4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-5-氟-2-(羟甲基)苯甲酸(600mg, 2.0mmol) 在甲醇(8mL) 和EtOAc (8mL) 中的溶液中逐滴加入TMS-重氮甲烷(11mL, 20.06mmol) (在乙醚中的2M溶液)。然后将反应混合物在室温下搅拌3小时。然后通过加入水猝灭反应混合物,并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水洗涤,然后用盐水溶液洗涤。将有机层用无水Na₂SO₄干燥,在减压条件下浓缩,得到粗的600mg的4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-5-氟-2-(羟甲基)苯甲酸甲酯,无需进一步纯化即可用于下一步的合成。

[0303] 步骤6. 在0℃,向4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-5-氟-2-(羟甲基)苯甲酸甲酯(900mg, 2.87mmol) 在THF (20mL) 中的溶液中加入PPh₃ (1.51g, 5.75mmol) 和碳CBr₄ (1.91g, 5.75mmol)。然后在氮气气氛下,将反应混合物在室温下搅拌16小时。通过加入水猝灭反应混合物,并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水洗涤,然后用盐水溶液洗涤。将有机层用无水Na₂SO₄干燥,在减压条件下浓缩,得到粗产物。通过快速柱色谱纯化粗产物,得到360mg的2-(溴甲基)-4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-5-氟苯甲酸甲酯(31%产率),为白色固体。

[0304] 步骤7. 使用上述反应方案5和实施例方法5中所示的通用程序,并以2-(溴甲基)-4-({[(叔丁氧基)羰基]氨基}甲基)-5-氟苯甲酸甲酯(50.0mg, 0.133mmol)、3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(1.200eq) 作为起始材料合成N-{{2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}甲基}氨基甲酸叔丁酯(产率73.8%)。

[0305] LCMS: (ESI+) m/z 392.2 [M+H]⁺, (ESI-) m/z 389.9 [M-H]⁻

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 7.58 – 7.41 (m, 3H), 5.11 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J =

[0306] 17.2 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.91 (ddd, J = 17.3, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.60 (ddd, J = 17.4, 4.5, 2.3 Hz, 1H), 2.38 (qd, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

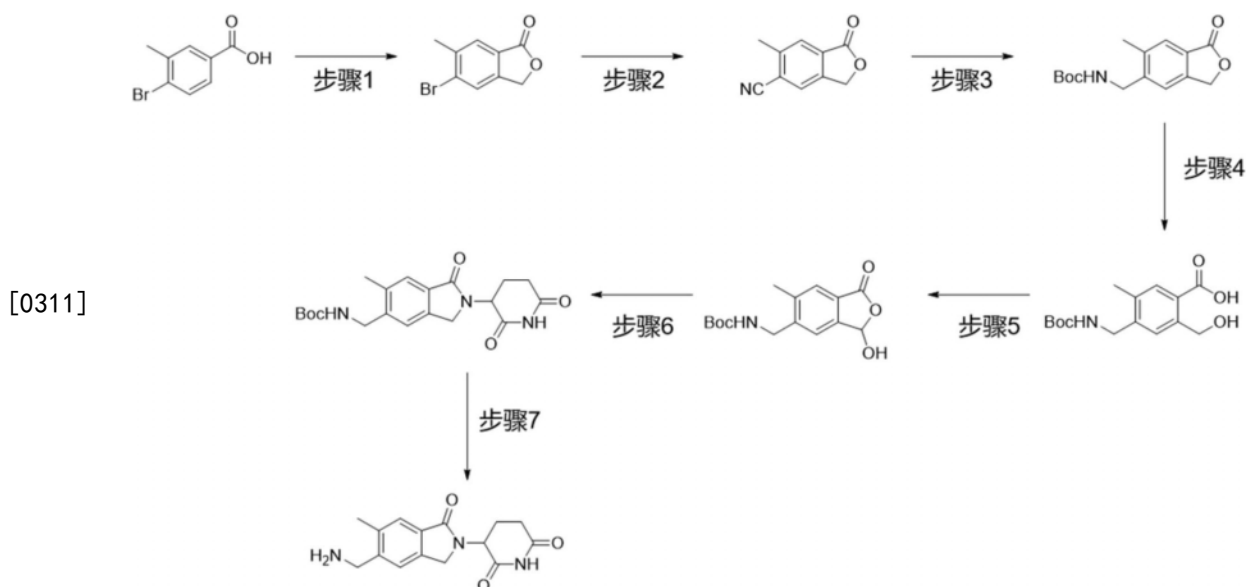
[0307] 步骤8. 使用上述反应方案6和实施例方法6的程序B中所示的通用程序,并以N-{{2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}甲基}氨基甲酸叔丁酯(7.2mg, 0.018mmol) 作为起始材料合成3-[5-(氨甲基)-6-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(产率97.7%)。

[0308] LCMS: (ESI+) m/z 292.1 [M+H]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 8.26 (s, 3H), 7.76 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.13

[0309] (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.92 (ddd, J = 16.6, 13.4, 5.1 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 13.1, 4.5 Hz, 1H), 2.03 (dtd, J = 12.5, 5.3, 2.2 Hz, 1H).

[0310] 实施例4:3-[5-(氨甲基)-6-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(4)的合成



[0312] 步骤1.向4-溴-3-甲基苯甲酸(2.5g,11.628mmol)在 CH_2Br_2 (25mL)中的溶液中加入 K_2HPO_4 (6.07g,34.88mmol)和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (261mg,1.163mmol)。在惰性气氛下,将反应混合物在密封管中于140℃搅拌48小时。将混合物过滤、浓缩并通过快速柱色谱纯化,得到750mg的5-溴-6-甲基异苯并咪喃-1(3H)-酮(28%产率)。

[0313] 步骤2.向5-溴-6-甲基异苯并咪喃-1(3H)-酮(1.5g,6.60mmol)在DMF(15mL)中的溶液中加入 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (1.933g,16.52mmol),然后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.763g,0.661mmol),并将反应混合物在惰性气氛下于100℃加热16小时。用冰水猝灭反应,将产物萃取到EtOAc中。将有机层用 Na_2SO_4 干燥,浓缩并通过快速柱色谱纯化,得到900mg的6-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并咪喃-5-腈(78%产率)。

[0314] 步骤3.向6-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并咪喃-5-腈(400mg,2.30mmol)在乙醇(5mL)中的溶液中加入 Boc_2O (1.056mL,4.598mmol),然后加入雷尼镍(80mg),并将反应混合物在氢气气氛(1巴)下搅拌16小时。将反应混合物过滤,在减压条件下浓缩。用快速柱色谱纯化粗产物,得到360mg的((6-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并咪喃-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(56%产率)。

[0315] 步骤4.使用上述反应方案2和实施例方法2中所示的通用程序,并以N-[(6-甲基-1-氧代-1,3-二氢-2-苯并咪喃-5-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(30.0mg,0.108mmol)作为起始材料合成4-([[(叔丁氧基)羰基]氨基]甲基)-2-(羟甲基)-5-甲基苯甲酸(82%产率)。

[0316] 步骤5.使用上述反应方案3和实施例方法3中所示的通用程序,并以4-([[(叔丁氧基)羰基]氨基]甲基)-2-(羟甲基)-5-甲基苯甲酸(26.4mg,0.089mmol)作为起始材料合成N-[(3-羟基-6-甲基-1-氧代-1,3-二氢-2-苯并咪喃-5-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(87%产率)。

[0317] 步骤6.使用上述反应方案4和实施例方法4中所示的通用程序,并以N-[(3-羟基-6-甲基-1-氧代-1,3-二氢-2-苯并咪喃-5-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(22.9mg,0.070mmol)作为起始材料合成N-[[2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-6-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(21%产率)。

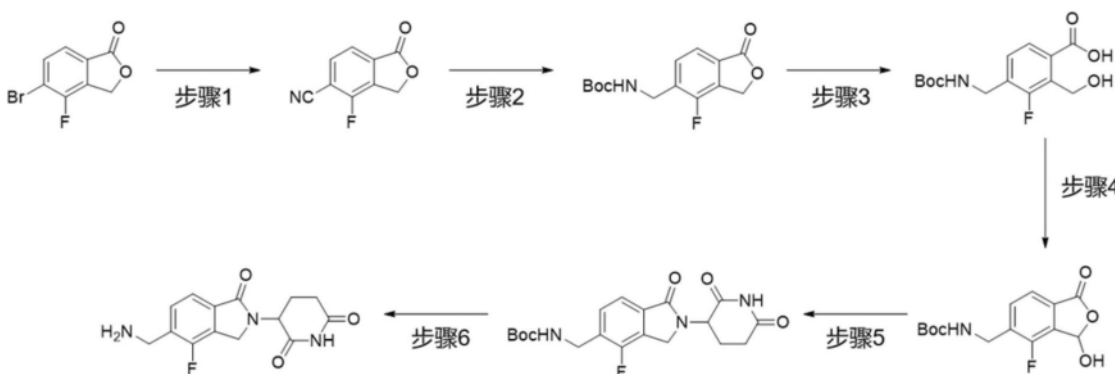
[0318] 步骤7.使用上述反应方案6和实施例方法6的程序A中所示的通用程序,并以N-

{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯(5.1mg,0.013mmol)作为起始材料合成3-[5-(氨基甲基)-6-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(100%产率)。

[0319] LCMS: (ESI+) m/z 288.1 [M+H]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO, 300 K) δ 10.98 (s, 1H), 8.19 (s, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.15 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 2.92 (ddd, J = 17.3, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.63 – 2.57 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (dd, J = 13.0, 4.6 Hz, 1H), 2.02 (ddt, J = 12.8, 5.5, 2.8 Hz, 1H).

[0321] 实施例5:3-[5-(氨基甲基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(5)的合成



[0322] 步骤1.向5-溴-4-氟异苯并呋喃-1(3H)-酮(1.00g,4.35mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入Zn(CN)₂(1.24g,10.87mmol),然后加入Pd(PPh₃)₄(0.753g,0.652mmol),并将反应混合物在惰性气氛下于90℃加热16小时。用冰水猝灭反应,将产物萃取到EtOAc中。将有机层用Na₂SO₄干燥,浓缩并通过快速柱色谱纯化,得到500mg的4-氟-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-腈(65%产率)。

[0324] 步骤2.向4-氟-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-腈(500mg,2.80mmol)在乙醇(10mL)中的溶液中加入Boc₂O(1.29mL,5.61mmol),然后加入雷尼镍(100mg),并将反应混合物在氢气气氛(1巴)下搅拌16小时。将反应混合物过滤,在减压条件下浓缩。用快速柱色谱纯化粗产物,得到395mg的((6-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(50%产率)。

[0325] 步骤3.使用上述反应方案2和实施例方法2中所示的通用程序,并以N-[(4-氟-1-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(30.0mg,0.107mmol)作为起始材料合成4-({[(叔丁氧基)羰基]氨基}甲基)-3-氟-2-(羟甲基)苯甲酸(98.4%产率)。

[0326] 步骤4.使用上述反应方案3和实施例方法3中所示的通用程序,并以4-({[(叔丁氧基)羰基]氨基}甲基)-3-氟-2-(羟甲基)苯甲酸(31.4mg,0.105mmol)作为起始材料合成N-[(4-氟-3-羟基-1-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(58%产率)。

[0327] 步骤5.使用上述反应方案4和实施例方法4中所示的通用程序,并以N-[(4-氟-3-羟基-1-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(20.2mg,0.061mmol)作为起始材料合成N-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(32%产率)。

[0328] 步骤6.使用上述反应方案6和实施例方法6的程序A中所示的通用步骤,并以N-

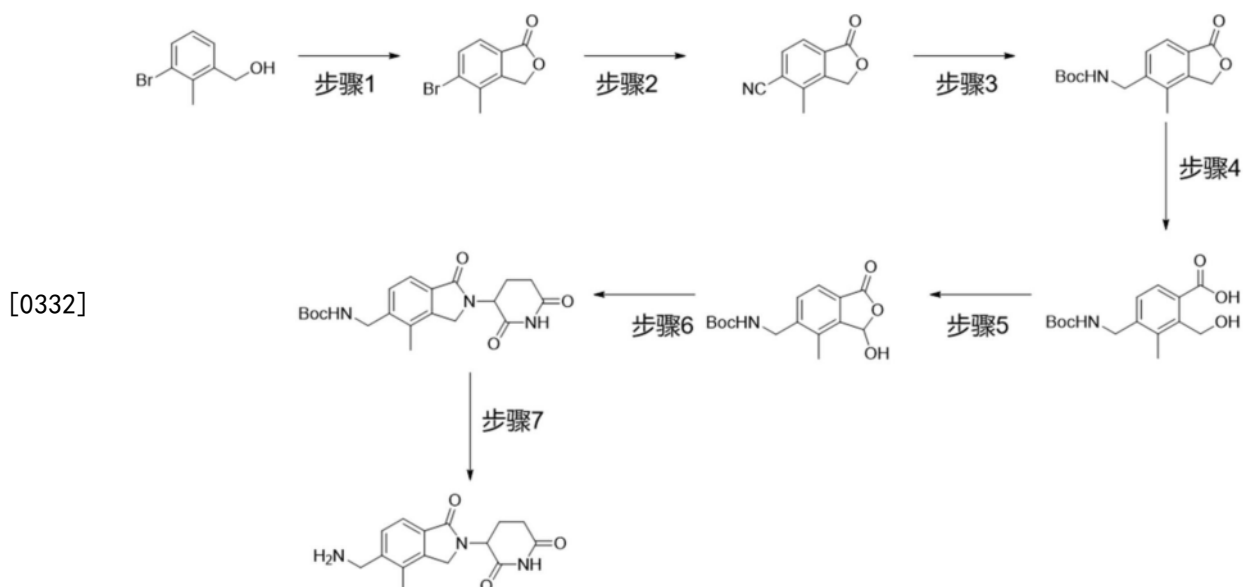
{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]甲基}氨基甲酸叔丁酯(3.8mg,0.010mmol)作为起始材料合成3-[5-(氨基甲基)-4-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(100%产率)。

[0329] LCMS: (ESI+) m/z 333.1 [M+H+ACN]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO, 300 K) δ 11.01 (s, 1H), 8.28 (s, 3H), 7.73 – 7.66 (m, 2H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.1$

[0330] Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.93 (ddd, $J = 17.3, 13.7, 5.5$ Hz, 1H), 2.63 – 2.56 (m, 1H), 2.42 (dd, $J = 13.4, 4.5$ Hz, 1H), 2.03 (dtd, $J = 12.6, 5.4, 2.3$ Hz, 1H).

[0331] 实施例6:3-[5-(氨基甲基)-4-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(6)的合成



[0333] 步骤1. 在0℃,向(3-溴-2-甲基苯基)甲醇(2.3g,11.439mmol)在TFA(10mL)中的溶液中加入三氟乙酸铯(III)(8.081mg,14.871mmol),并将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物在减压条件下浓缩,与DCE共沸(两次),并溶解在脱气的甲醇(12mL)中。加入MgO(968mg,24.023mmol)、LiCl(970mg,22.879mmol)和PdCl₂(203mg,1.144mmol),并将反应混合物在CO气氛(1巴)下搅拌4小时。将混合物过滤、浓缩并通过快速柱色谱法纯化,得到1.55g的5-溴-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮(60%产率)。

[0334] 步骤2.向5-溴-4-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮(1.5g,6.60mmol)在DMF(15mL)中的溶液中加入Zn(CN)₂(1.933g,16.52mmol),然后加入Pd(PPh₃)₄(0.763g,6.61mmol),并将反应混合物在惰性气氛下于100℃加热16小时。用冰水猝灭反应,将产物萃取到EtOAc中。将有机层用Na₂SO₄干燥,浓缩并通过快速柱色谱纯化,得到700mg的4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-腈(61%产率)。

[0335] 步骤3.向4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-腈(1.5g,8.67mmol)在乙醇(15mL)中的溶液中加入Boc₂O(3.98mL,17.34mmol),然后加入雷尼镍(250mg),并将反应混合物在氢气气氛(1巴)下搅拌16小时。将反应混合物过滤,在减压条件下浓缩。用快速柱色谱纯化粗产物,得到360mg的((4-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(45%产率)。

[0336] 步骤4.使用上述反应方案2和实施例方法2中所示的通用程序,并以N-[4-甲基-

1-氧代-1,3-二氢-2-(苯并呋喃-5-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(30.0mg,0.108mmol)作为起始材料合成4-([[(叔丁氧基)羰基]氨基]甲基)-2-(羟甲基)-3-甲基苯甲酸(100.0%产率)。

[0337] 步骤5.使用上述反应方案3和实施例方法3中所示的通用程序,并以4-([[(叔丁氧基)羰基]氨基]甲基)-2-(羟甲基)-3-甲基苯甲酸(36.1mg,0.116mmol)作为起始材料合成N-[(3-羟基-4-甲基-1-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(52%产率)。

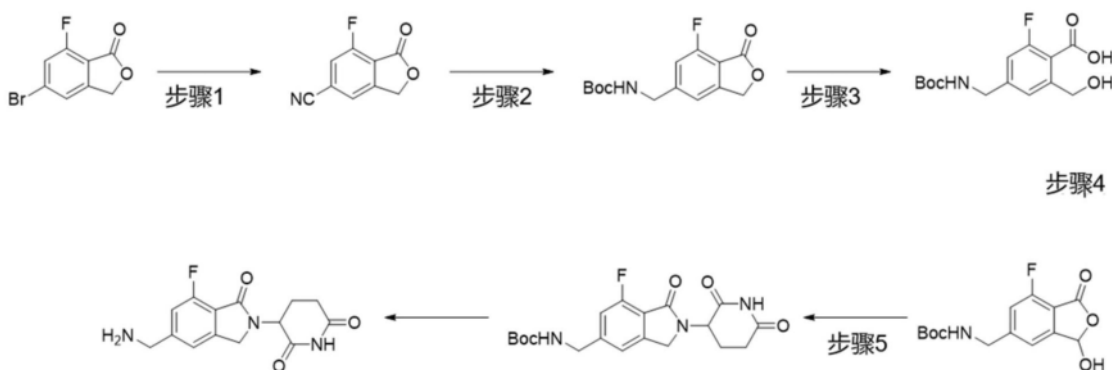
[0338] 步骤6.使用上述反应方案4和实施例方法4中所示的通用程序,并以N-[(3-羟基-4-甲基-1-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(36.1mg,0.064mmol)作为起始材料合成N-[[2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-4-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(15%产率)。

[0339] 步骤7.使用上述反应方案6和实施例方法6的程序A中所示的通用程序,并以N-[[2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-4-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(11.8mg,0.031mmol)作为起始材料合成3-[5-(氨甲基)-4-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(22.6%产率)。

[0340] LCMS: (ESI+) m/z 288.1 [M+H]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO, 300 K) δ 10.98 (s, 1H), 8.19 (s, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.15 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 2.92 (ddd, J = 17.3, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.63 – 2.57 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (dd, J = 13.0, 4.6 Hz, 1H), 2.02 (ddt, J = 12.8, 5.5, 2.8 Hz, 1H).

[0342] 实施例7:3-[5-(氨甲基)-7-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(7)的合成



[0343]

[0344] 步骤1.向5-溴-7-氟异苯并呋喃-1(3H)-酮(250mg,1.082mmol)在二噁烷(7mL)的溶液中加入Zn(CN)₂(254mg,2.165mmol),然后加入Pd₂dba₃(99mg,0.11mmol)和4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(Xantphos)(94mg,0.162mmol),并将反应混合物在惰性气氛下于100℃加热16小时。将反应物过滤、浓缩并通过快速柱色谱纯化,得到100mg的7-氟-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-腈(52%产率)。

[0345] 步骤2.向7-氟-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-腈(500mg,2.825mmol)在乙醇(20mL)中的溶液中加入Boc₂O(739mg,3.39mmol),然后加入雷尼镍(500mg),并将反应混合物在氢气气氛(1巴)下搅拌16小时。将反应混合物过滤,在减压条件下浓缩。用快速柱色谱纯化粗产物,得到300mg的((7-氟-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)甲基)氨基甲

酸叔丁酯(37%产率)。

[0346] 步骤3.使用上述反应方案2和实施例方法2中所示的通用程序,并以N-[(7-氟-1-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(30.0mg,0.107mmol)作为起始材料合成4-([[(叔丁氧基)羰基]氨基]甲基)-2-氟-6-(羟甲基)苯甲酸(92.4%产率)。

[0347] 步骤4.使用上述反应方案3和实施例方法3中所示的通用程序,并以4-([[(叔丁氧基)羰基]氨基]甲基)-2-氟-6-(羟甲基)苯甲酸(29.5mg,0.089mmol)作为起始材料合成N-[(7-氟-3-羟基-1-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(77%产率)。

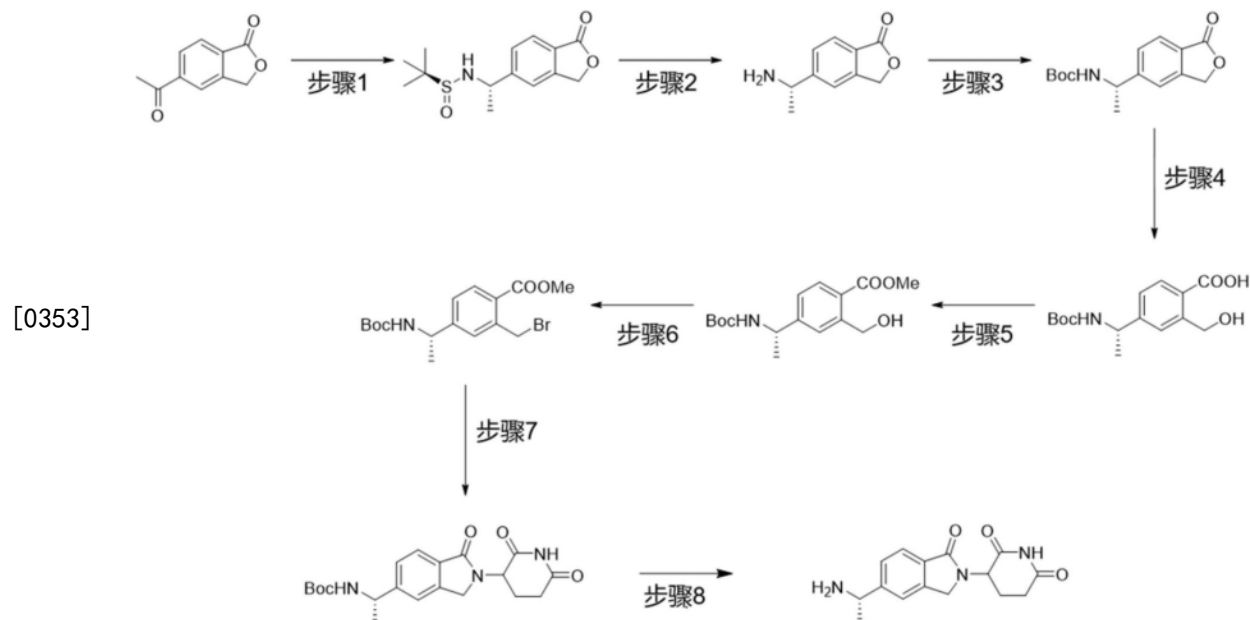
[0348] 步骤5.使用上述反应方案4和实施例方法4中所示的通用程序,并以N-[(7-氟-3-羟基-1-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(20.3mg,0.061mmol)作为起始材料合成N-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(17.9%产率)。

[0349] 步骤6.使用上述反应方案6和实施例方法6的程序A中所示的通用程序,并以N-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(4.3mg,0.011mmol)作为起始材料合成该化合物(100.0%产率)。

[0350] LCMS: (ESI+) m/z 292.1 [M+H]⁺, m/z 333.1 [M+H+ACN]⁺

[0351] ¹H NMR (500 MHz, DMSO, 300 K) δ 11.00 (s, 1H), 8.25 (s, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.92 (ddd, J = 17.3, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.63 – 2.57 (m, 1H), 2.39 (dd, J = 13.1, 4.5 Hz, 1H), 2.02 (dtd, J = 10.6, 5.4, 2.8 Hz, 1H).

[0352] 实施例8:N-[(1S)-1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(9)和3-{5-[(1S)-1-氨基乙基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(8)的合成



[0354] 步骤1.在0℃,向5-乙酰基异苯并呋喃-1(3H)-酮(3.0g,17.04mmol)和(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.27g,18.74mmol)在THF(50mL)中的溶液中加入Ti(OEt)₄(7.14mL,34.08mmol),并将反应混合物在70℃搅拌20小时。然后在-60℃将反应混合物逐滴加入到

NaBH₄ (2.57g, 68.16mmol) 在THF中的悬浮液中,并缓慢加热至室温。用MeOH(10mL)猝灭反应混合物,并将其倒入盐水溶液中,过滤并用水稀释。用EtOAc萃取产物。将有机层用无水Na₂SO₄干燥,在减压条件下浓缩并通过快速柱色谱纯化,得到2.8g的(S)-2-甲基-N-((S)-1-(1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(58%产率),为白色固体。

[0355] 步骤2. 在10°C,向(S)-2-甲基-N-((S)-1-(1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(510mg, 1.815mmol) 在1,4-二噁烷(2mL)中的溶液中加入4M HCl在1,4-二噁烷中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌1小时并浓缩,得到315mg的(S)-5-(1-氨基乙基)异苯并呋喃-1(3H)-酮(97%产率)并随后用于下一步骤。

[0356] 步骤3. 在0°C,向(S)-5-(1-氨基乙基)异苯并呋喃-1(3H)-酮(2.3g, 12.99mmol) 在THF/H₂O(30/20mL)中的溶液中加入Boc₂O(4.47mL, 19.49mmol) 和NaHCO₃(2.18g, 25.98mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌16小时。将产物萃取到EtOAc中。将有机层用无水Na₂SO₄干燥,在减压条件下浓缩并通过快速柱色谱纯化,得到1.9g的(S)-(1-(1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(52%产率),为白色固体。

[0357] 步骤4. 在0°C,向(S)-(1-(1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.9g, 6.85mmol) 在THF/H₂O(6/24mL)中的溶液中加入NaOH(412mg, 10.29mmol), 将反应混合物在室温下搅拌1小时。反应完成后,将混合物在0°C用10% HCl溶液酸化(pH~5),并用EtOAc萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥并浓缩,得到1.75g的(S)-4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-2-(羟甲基)苯甲酸(88.5%产率),为白色固体。

[0358] 步骤5. 在-10°C,向(S)-4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-2-(羟甲基)苯甲酸(1.0g, 3.37mmol) 在MeOH/EtOAc(6/6mL)中的溶液中加入TMS-重氮甲烷(0.912mL, 16.89mmol)。将反应混合物搅拌30分钟并用冰水猝灭。将产物萃取到EtOAc中,用Na₂SO₄干燥并浓缩,得到1.1g的(S)-4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-2-(羟甲基)苯甲酸甲酯(粗产物)。该产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[0359] 步骤6. 在0°C,向(S)-4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-2-(羟甲基)苯甲酸甲酯(1.1g, 3.56mmol, 粗产物) 在THF(15mL)中的溶液中加入PPh₃(1.76g, 5.34mmol) 和CBr₄(1.4g, 5.34mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌1小时。用冰水猝灭反应,并将产物萃取到EtOAc中。将有机层用无水Na₂SO₄干燥,在减压条件下浓缩并通过快速柱色谱纯化,得到610mg的(S)-2-(溴甲基)-4v(1-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)苯甲酸甲酯(36%产率,两步),为白色固体。

[0360] 步骤7. 使用上述反应方案5和实施例方法5中所示的通用程序,并以2-(溴甲基)-4-[(1S)-1-[(叔丁氧基)羰基]氨基]乙基]苯甲酸甲酯(50.0mg, 0.134mmol)、3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(1.200eq) 作为起始材料合成N-[(1S)-1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(67%产率)。

[0361] LCMS: (ESI+) m/z 387.8 [M+H]⁺, (ESI-) m/z 385.9 [M-H]⁻

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.71 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 17.2, 4.6 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 17.2, 5.0 Hz, 1H), 2.91 (ddd, J = 17.2, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.40 (td, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.03 – 1.96 (m, 1H), 1.44 – 1.27 (m, 12H).

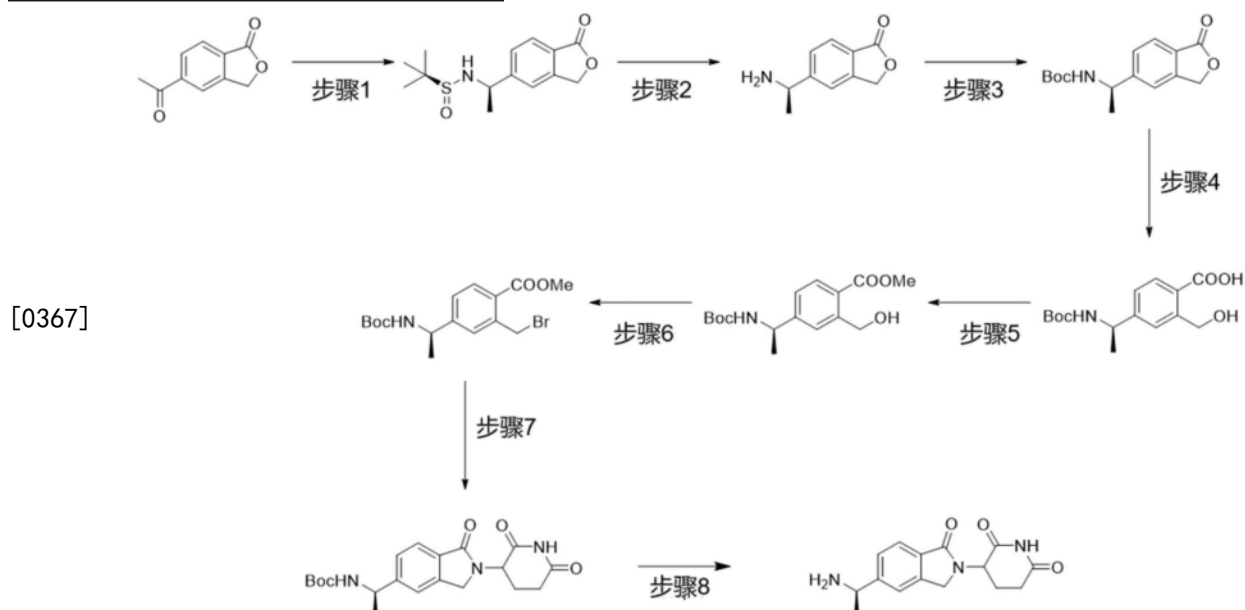
[0362]

[0363] 步骤8. 使用上述反应方案6和实施例方法6的程序B中所示的通用程序, 并以N-[[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(30mg, 0.077mmol) 作为起始材料合成3-{5-[(1S)-1-氨基乙基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(95%产率)。

[0364] LCMS: (ESI+) m/z 287.8 [M+H]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 8.54 (s, 3H), 7.80 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J = 8.1, 3.4, 1.5 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.60 – 4.50 (m, 1H), 4.50 – 4.44 (m, 1H), 4.35 (dd, J = 17.4, 10.0 Hz, 1H), 2.92 (ddd, J = 17.3, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.66 – 2.56 (m, 1H), 2.46 – 2.37 (m, 1H), 2.02 (ddq, J = 10.3, 5.3, 3.1, 2.6 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0366] 实施例9:N-[(1R)-1-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(11)和3-{5-[(1R)-1-氨基乙基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(10)的合成



[0368] 步骤1. 在0℃, 向5-乙酰基异苯并呋喃-1(3H)-酮(3.5g, 19.88mmol) 和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.65mmol) 在THF(50mL) 中的溶液中加入Ti(OEt)₄(8.34mL, 39.90mmol), 并将反应混合物在70℃ 搅拌20小时。然后在-60℃ 将反应混合物逐滴加入到NaBH₄(3.00g, 79.5mmol) 在THF中的悬浮液中, 并缓慢加热至室温。用MeOH(10mL) 猝灭反应混合物, 并将其倒入盐水溶液中, 过滤并用水稀释。用EtOAc萃取产物。将有机层用无水Na₂SO₄干燥, 在减压条件下浓缩并通过快速柱色谱纯化, 得到2.8g的(R)-2-甲基-N-((R)-1-(1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(50%产率), 为白色固体。

[0369] 步骤2. 在10℃, 向(S)-2-甲基-N-((S)-1-(1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(510mg, 1.815mmol) 在1,4-二噁烷(2mL) 中的溶液中加入4M HCl在1,4-二噁烷中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌1小时并浓缩, 得到2.1g的(R)-5-(1-氨基乙基)异苯并呋喃-1(3H)-酮(95%产率), 为白色固体。

[0370] 步骤3. 在0℃, 向(R)-5-(1-氨基乙基)异苯并呋喃-1(3H)-酮(2.1g, 11.86mmol) 在THF/H₂O(20/20mL) 中的溶液中加入Boc₂O和NaHCO₃, 并将反应混合物在室温下搅拌16小时。

将产物萃取到EtOAc中。将有机层用无水Na₂SO₄干燥,在减压条件下浓缩并通过快速柱色谱纯化,得到2.6g的(R)-(1-(1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(79%产率),为白色固体。

[0371] 步骤4.在0℃,向(R)-(1-(1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.6g,5.77mmol)在THF/H₂O(6/24mL)中的溶液中加入NaOH(347mg,8.66mmol),将反应混合物在室温下搅拌1小时。反应完成后,在0℃用10% HCl溶液酸化(pH~5)反应混合物,用EtOAc萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥并浓缩,得到1.51g的(R)-4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-2-(羟甲基)苯甲酸(88.5%产率),为白色固体。

[0372] 步骤5.在-10℃,向(R)-4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-2-(羟甲基)苯甲酸(1.5g,5.068mmol)在MeOH/EtOAc(8/8mL)中的溶液中加入TMS-重氮甲烷(12.66mL,25.33mmol)。将反应混合物搅拌30分钟,并用冰水猝灭。将产物萃取到EtOAc中,用Na₂SO₄干燥并浓缩,得到1.67g的(R)-4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-2-(羟甲基)苯甲酸甲酯(粗产物)。粗产物无需纯化即可直接进入下一步骤。

[0373] 步骤6.在0℃,向搅拌着的(R)-4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-2-(羟甲基)-苯甲酸甲酯(1.67g,5.405mmol,粗产物)在THF(20mL)中的溶液中加入PPh₃(2.68g,8.10mmol)和CBr₄(2.12g,8.10mmol),并将反应混合物在室温下搅拌1小时。用冰水猝灭反应,并将产物萃取到EtOAc中。将有机层用无水Na₂SO₄干燥,在减压条件下浓缩并通过快速柱色谱纯化,得到610mg的(R)-2-(溴甲基)-4-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)苯甲酸甲酯(30%产率,两步),为白色固体。

[0374] 步骤7.使用上述反应方案5和实施例方法5中所示的通用程序,并以2-(溴甲基)-4-[(1R)-1-[(叔丁氧基)羰基]氨基]乙基]苯甲酸甲酯(50.0mg,0.134mmol)、3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(1.200eq)作为起始材料合成N-[(1R)-1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(66.8%产率)。

[0375] LCMS: (ESI+) m/z 388.25 [M+H]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.77 – 4.67 (m, 1H), 4.45 (dd, J = 17.2, 4.6 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 17.2, 5.1 Hz, 1H), 2.92 (ddd, J = 17.2, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.40 (qd, J = 13.3, 4.5 Hz, 1H), 2.06 – 1.95 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.34 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

[0377] 步骤8.使用上述反应方案6和实施例方法6的程序B中所示的通用程序(95%产率),并以N-[(1R)-1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(15.0mg,0.039mmol)作为起始材料合成3-{5-[(1R)-1-氨基乙基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮盐酸盐。

[0378] LCMS: (ESI+) m/z 287.9 [M+H]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 8.44 (s, 3H), 7.82 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (ddd, J = 7.9, 3.1, 1.2 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.61 – 4.52 (m, 1H), 4.50 (dd, J = 17.5, 10.1 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 17.5, 9.4 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.5, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.67 – 2.58 (m, 1H), 2.43 (qd, J = 13.3, 4.5 Hz, 1H), 2.06 – 1.98 (m, 1H), 1.55 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0380] 实施例10:N-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-

基]甲基}乙酰胺(12)的合成



[0382] 将3-[5-(氨基甲基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮盐酸盐(20.0mg,0.065mmol)溶解在DMF(2.0mL)中,并一次性加入DIPEA(0.034mL,0.194mmol)。一次性加入乙酰氯(7 μ L,0.093mmol)并将反应混合物在室温下搅拌24小时。在减压条件下去除DMF,并通过制备型HPLC纯化残余物,得到9.6mg的N-([2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]甲基}乙酰胺(47%产率)。

[0383] LCMS: (ESI+) m/z 330.0 [M+H]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 8.44 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.31 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 2.92 (ddd, *J* = 17.4, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.64 – 2.57 (m, 1H), 2.45 – 2.38 (m, 1H), 2.01 (dtd, *J* = 12.6, 5.3, 2.2 Hz, 1H), 1.90 (s, 3H).

[0384]

[0385] 实施例11:N-([2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]甲基}乙酰胺(13)的合成



[0387] 向3-[5-(氨基甲基)-6-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮盐酸盐(10.1mg,0.031mmol)、DMAP(0.4mg,0.003mmol)、DIPEA(11 μ L,0.062mmol)和DMF(1.0mL)的混合物中加入乙酸酐(3 μ L,0.031mmol)。将反应物在室温下搅拌12小时。反应完成后,蒸发混合物,并将干燥残余物通过制备型HPLC纯化,得到5.4mg的N-([2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]甲基}乙酰胺(52.1%产率),为白色固体。

[0388] LCMS: (ESI+) m/z 334.0 [M+H]⁺, (ESI-) m/z 332.0 [M-H]⁻

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 8.43 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.30 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 2.91 (ddd, *J* = 17.3, 13.7, 5.5 Hz, 1H), 2.62 – 2.56 (m, 1H), 2.43 – 2.37 (m, 1H), 2.01 (dtd, *J* = 12.8, 5.4, 2.3 Hz, 1H), 1.89 (s, 3H).

[0389]

[0390] 实施例12:N-([2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]甲基}-2-乙氧基乙酰胺(14)的合成



[0392] 将3-[5-(氨基甲基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮盐酸盐(20.0mg,0.065mmol)溶解在DMF(2.0mL)中,并一次性加入DIPEA(34 μ L,0.194mmol)。一次性

加入2-乙氧基乙酰氯 (11 μ L, 0.097mmol) 并将反应混合物在室温下搅拌24小时。在减压条件下去除DMF, 并将残余物通过制备型HPLC纯化, 得到9.9mg的N- {[2- (2,6- 二氧化哌啶-3-基) -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基] 甲基} -2-乙氧基乙酰胺 (42%产率)。

[0393] LCMS: (ESI+) m/z 360.0 [M+H]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 8.39 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 3H), 4.31 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.52 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.92 (ddd, *J* = 17.4, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.65 – 2.57 (m, 1H), 2.40 (qd, *J* = 13.3, 4.5 Hz, 1H), 2.05 – 1.97 (m, 1H), 1.17 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[0395] 实施例13:3- {5- [(丁氨基) 甲基] -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基} 哌啶-2,6-二酮 (15) 的合成



[0397] 向3- [5- (氨基甲基) -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (60.0mg, 0.194mmol) 在DMF (1.0mL) 中的溶液中加入DIPEA (135 μ L, 0.775mmol), 然后加入碘丁烷 (24 μ L, 0.213mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌18小时。将该溶液在减压下浓缩, 将残余物重新溶解在少量水/DMSO中, 通过制备型HPLC纯化, 得到2.8mg的3- {5- [(丁氨基) 甲基] -1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基} 哌啶-2,6-二酮甲酸酯 (3.9%产率)。

[0398] LCMS: (ESI+) m/z 330.1 [M+H]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 8.22 (s, 1H, formic acid), 7.66 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.96 – 2.86 (m, 1H), 2.63 – 2.56 (m, 1H), 2.45 – 2.37 (m, 1H), 2.00 (ddt, *J* = 10.6, 5.2, 2.7 Hz, 2H), 1.68 – 1.58 (m, 1H), 1.42 (p, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.35 – 1.27 (m, 2H), 0.86 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

可交换质子不可见。

[0400] 实施例14:3- (5- ((二甲基氨基) 甲基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮 (16) 的合成



[0402] 向3- (5- (氨基甲基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (70mg, 0.226mmol) 在水/1,4-二噁烷 (1/1, 2mL) 中的溶液中加入0.1mL 37%甲醛 (6eq)。将反应物在室温下搅拌6小时, 并加入NaBH₃CN (10eq)。然后将反应物在室温下搅拌2天, 并在减压下浓缩。通过制备型TLC纯化粗产物, 得到13.0mg的3- (5- ((二甲基氨基) 甲基) -1-氧代异吲哚啉-2-基) 哌啶-2,6-二酮 (19%产率)。

[0403] LCMS: (ESI+) m/z) 302.0 [M+H]⁺

[0404] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 11.16 (d, $J = 75.8$ Hz, 1H), 11.00 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.43 (dt, $J = 19.7, 17.7$ Hz, 4H), 2.97 – 2.87 (m, 1H), 2.72 – 2.69 (m, 3H), 2.69 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 2.60 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 2.42 (qd, $J = 13.3, 4.4$ Hz, 1H), 2.01 (ddd, $J = 10.2, 5.1, 3.1$ Hz, 1H).

[0405] 实施例15: 3-(5-(羟甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(17)的合成

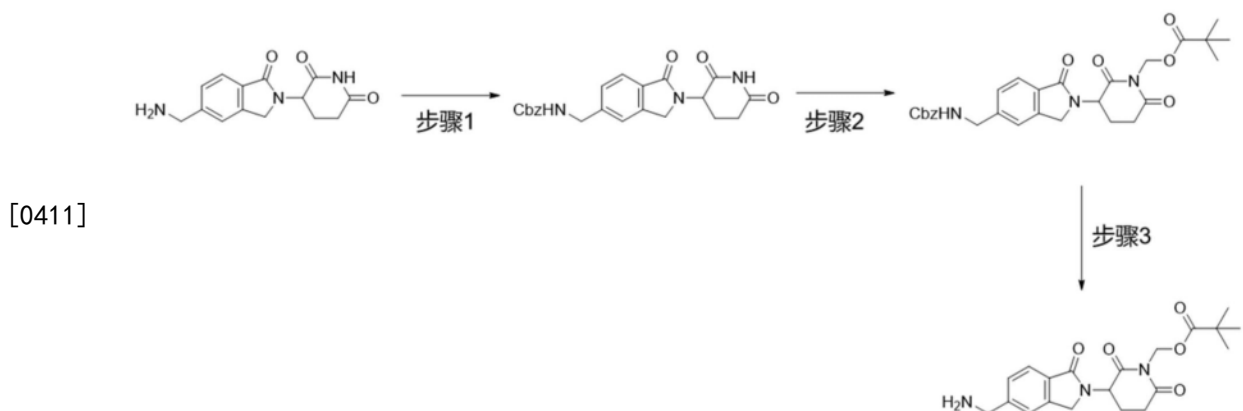


[0407] 将3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(100mg, 0.31mmol)溶解在DMF(2mL)中。加入(三丁基锡烷基)甲醇(149.0mg, 0.46mmol, 1.5eq)和Pd(PPh₃)₄(35mg, 0.031mmol, 0.1eq), 并将反应混合物在90℃搅拌18小时。通过制备型HPLC纯化粗混合物, 得到8mg的3-(5-(羟甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(9%产率)。

[0408] LCMS: (ESI+) m/z 275.2 [M+H]⁺

[0409] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11.92 (br. s, 1H), 7.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.4, 5.2$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 4.44 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.91 (td, $J = 15.6, 13.7, 5.3$ Hz, 1H), 2.65 – 2.55 (m, 1H), 2.46 – 2.29 (m, 1H), 2.00 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H).

[0410] 实施例16: {3-[5-(氨基甲基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-2,6-二氧代哌啶-1-基} 2,2-二甲基丙酸甲酯(18)的合成



[0412] 步骤1. 向3-[5-(氨基甲基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮盐酸盐(120.0mg, 0.387mmol)在ACN(2.0mL)中的悬浮液中加入N-(苄氧羰基氧基)琥珀酰亚胺(101.4mg, 0.407mmol), 然后加入DIPEA(0.169mL, 0.969mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌2小时。将该溶液在减压条件下浓缩, 用反相快速柱色谱纯化粗产物, 得到135.0mg的N-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]甲基}氨基甲酸苄酯(85%产率)。

[0413] 步骤2. 在小瓶中放入N-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]甲基}氨基甲酸苄酯(104.0mg, 0.255mmol)、Cs₂CO₃(91.5mg, 0.281mmol)、碘化四丁基铵(94.3mg, 0.255mmol)。加入DMF(2.5mL), 然后加入新戊酸氯甲酯(40μL, 0.278mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌18小时。将混合物通过硅藻土过滤, 在减压条件下浓缩, 通过反

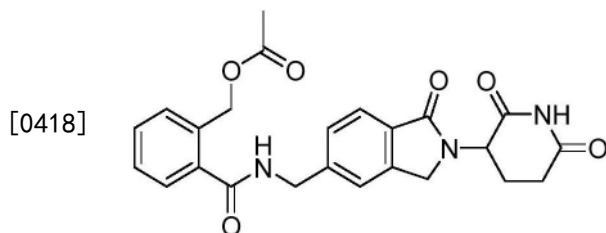
相快速柱色谱和快速柱色谱纯化,得到100.0mg的{3-[5-({[(苄氧基)羰基]氨基}甲基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-2,6-二氧代哌啶-1-基}2,2-二甲基丙酸甲酯(75%产率)。

[0414] 步骤3.向{3-[5-({[(苄氧基)羰基]氨基}甲基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-2,6-二氧代哌啶-1-基}2,2-二甲基丙酸甲酯(100.0mg,0.192mmol)在乙醇(10.0mL)中的溶液中加入Pd/C(10.0mg,10重量%),并将反应混合物在氢气气氛(1巴)下搅拌1小时。将反应混合物过滤,在减压条件下浓缩并通过制备型HPLC纯化,得到36.0mg的{3-[5-(氨基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]-2,6-二氧代哌啶-1-基}2,2-二甲基丙酸甲酯(48%产率)。

[0415] LCMS: (ESI+) m/z 388.1 [M+H]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.27 (s, 2H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.14 (ddd, J = 17.6, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.86 (ddd, J = 17.5, 4.1, 2.3 Hz, 1H), 2.44 (qd, J = 13.4, 4.3 Hz, 2H), 2.10 (dtt, J = 9.0, 5.2, 2.4 Hz, 1H), 1.13 (s, 9H).

[0417] 实施例17: [2-({[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]甲基}氨基甲酰基)苯基]乙酸甲酯(19)的合成

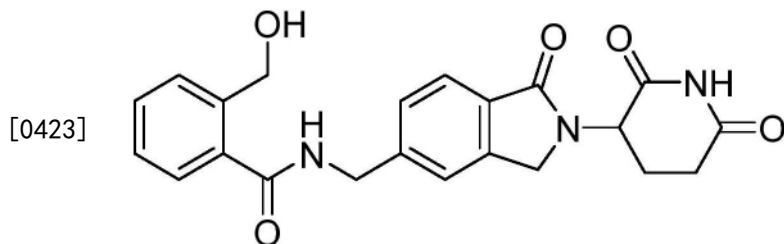


[0419] 使用上述反应方案1和实施例方法1中所示的通用程序,并以2-(乙酰氧基甲基)苯甲酸(30.0mg,0.0.154mmol)、3-[5-(氨基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮盐酸盐(1.0eq)作为起始材料合成[2-({[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]甲基}氨基甲酰基)苯基]乙酸甲酯(59%产率)。

[0420] LCMS: (ESI+) m/z 450.15 [M+H]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.90 (s, 1H), 8.98 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 3H), 7.35 (td, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.04 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.38 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.85 (ddd, J = 17.4, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.53 (ddd, J = 16.9, 4.1 2.1 Hz, 1H), 2.33 (qd, J = 13.2, 4.3 Hz, 1H), 1.97 - 1.93 (m, 1H), 1.92 (s, 3H).

[0422] 实施例18: N-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]甲基}-2-(羟甲基)苯甲酰胺(20)的合成



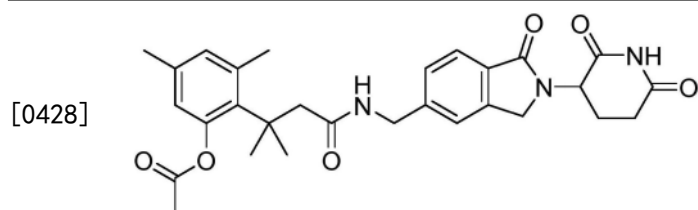
[0424] 使用上述反应方案1和实施例方法1中所示的通用程序,并以2-(羟甲基)苯甲酸

(49.1mg, 0.323mmol)、3-[5-(氨基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮盐酸盐(1.0eq)作为起始材料合成N-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]甲基}-2-(羟甲基)苯甲酰胺(3.4%产率)。

[0425] LCMS: (ESI+) m/z 408.2 [M+H]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 9.02 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.48 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.35 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 5.24 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.48 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.4, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.62 (ddd, J = 17.1, 4.3, 2.3 Hz, 1H), 2.41 (qd, J = 13.3, 4.5 Hz, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H).

[0427] 实施例19:2-[1-({[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]甲基}氨基甲酰基)-2-甲基丙-2-基]-3,5-二甲基苯基乙酸酯(21)的合成

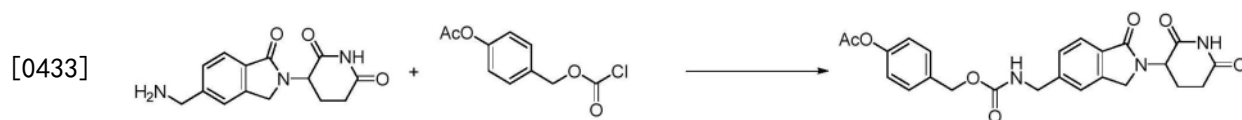


[0429] 使用上述反应方案1和实施例方法1中所示的通用程序,并以3-(2-乙酰氧基-4,6-二甲基苯基)-3-甲基丁酸(30.0mg, 0.113mmol)、3-[5-(氨基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮盐酸盐(1.2eq)作为起始材料合成2-[1-({[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]甲基}氨基甲酰基)-2-甲基丙-2-基]-3,5-二甲基苯基乙酸酯(80%产率)。

[0430] LCMS: (ESI+) m/z 520.0 [M+H]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 8.14 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.80 - 6.77 (m, 1H), 6.62 - 6.59 (m, 1H), 5.10 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 3H), 2.91 (ddd, J = 17.3, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.00 (ddq, J = 10.4, 5.3, 3.1, 2.6 Hz, 1H), 1.49 (s, 6H).

[0432] 实施例20:4-((((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)苯基乙酸酯(22)的合成

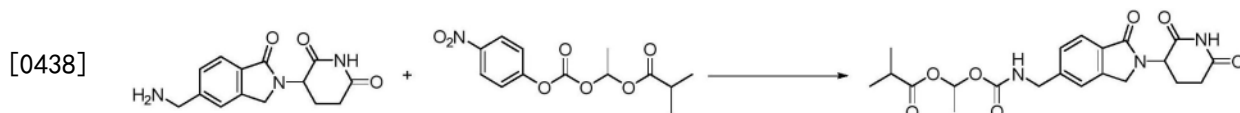


[0434] 向3-(5-(氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(25mg, 0.081mmol)和DIPEA(3eq)在DMF(1mL)中的溶液中加入4-(乙酰氧基)氯甲酸苄酯(28mg, 0.121mmol),并将反应混合物在室温下搅拌18小时。在真空条件下去除溶剂,并将产物通过制备型HPLC纯化,得到11.0mg的4-((((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基甲酰基)氧基)甲基)苯基乙酸酯(28%产率)。

[0435] LCMS: (ESI+) m/z 466.1 [M+H]⁺

[0436] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 7.95 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 3H), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.44 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.36 – 4.27 (m, 3H), 2.92 (ddd, $J = 17.5, 13.7, 5.5$ Hz, 1H), 2.65 – 2.57 (m, 1H), 2.40 (qd, $J = 13.2, 4.5$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.01 (ddq, $J = 10.2, 5.1, 2.8, 2.1$ Hz, 1H)

[0437] 实施例21: 1-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基甲酰基)氧基)异丁酸乙酯(23)的合成

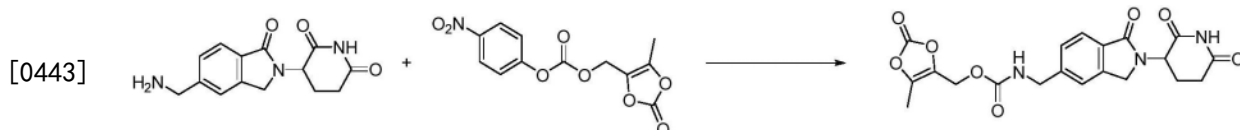


[0439] 向3-(5-(氨基甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(25mg, 0.081mmol)和1-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)异丁酸乙酯(26.4mg, 0.089mmol)在DMF(1mL)中的溶液中加入DIPEA(0.028mL, 0.161mmol),并将反应混合物在室温下搅拌18小时。通过制备型HPLC纯化该产物,得到15.8mg的1-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基甲酰基)氧基)异丁酸乙酯(45.4%产率)。

[0440] LCMS: (ESI+) m/z 430.1 [M-H]⁻

[0441] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 8.17 – 8.07 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.69 (q, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 17.4, 2.2$ Hz, 1H), 4.37 – 4.25 (m, 3H), 2.92 (ddd, $J = 17.4, 13.7, 5.4$ Hz, 1H), 2.66 – 2.56 (m, 1H), 2.51 (hept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.40 (qd, $J = 13.4, 4.6$ Hz, 1H), 2.01 (ddq, $J = 10.4, 5.2, 3.1, 2.7$ Hz, 1H), 1.42 (d, $J = 5.4$ Hz, 3H), 1.10 – 1.03 (m, 6H).

[0442] 实施例22: (5-甲基-2-氧代-2H-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基N-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]甲基]氨基甲酸酯(24)的合成



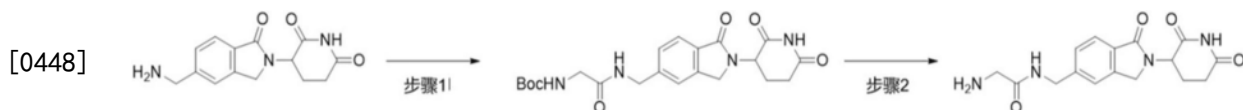
[0444] 在10mL小瓶中放入3-[5-(氨基甲基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮盐酸盐(20.0mg, 0.065mmol)、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基4-硝基苯基碳酸酯(21.0mg, 0.071mmol)和DMF(1mL)。加入DIPEA(0.022mL, 0.129mmol)并将反应混合物在室温下搅拌18小时。在减压条件下去除溶剂,通过制备型HPLC纯化残余物,得到21.4mg的(5-甲基-2-氧代-2H-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基N-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]甲基]氨基甲酸酯(77%产率)。

[0445] LCMS: (ESI+) m/z 430.3 [M+H]⁺

[0446] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 8.05 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.45 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.36 – 4.23 (m, 3H), 2.92 (ddd, $J = 17.4, 13.7, 5.4$ Hz, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.40 (ddd, $J = 17.8, 12.8, 4.1$ Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.01 (dtd, $J = 12.6, 5.2, 2.2$ Hz, 1H).

[0447] 实施例23: 2-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(26)和2-氨基-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲

咪啉-5-基)甲基)乙酰胺(25)的合成



[0449] 步骤1.使用上述反应方案1和实施例方法1中所示的通用程序,并以3-(5-(氨基)-1-氧代异咪啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(60mg,0.194mmol)和(叔丁氧基羰基)甘氨酸(1.200eq)作为起始材料合成(2-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异咪啉-5-基)甲基)氨基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(86%产率)。

[0450] LCMS: (ESI+) m/z 331.2 [M+H-BOC]⁺; m/z 429.3 [M-H]⁻

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 8.39 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.47–4.23 (m, 4H), 3.59 (d, $J = 6.0$

[0451] Hz, 2H), 2.91 (ddd, $J = 17.4, 13.7, 5.4$ Hz, 1H), 2.63–2.56 (m, 1H), 2.45–2.34 (m, 1H), 2.04–1.94 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).

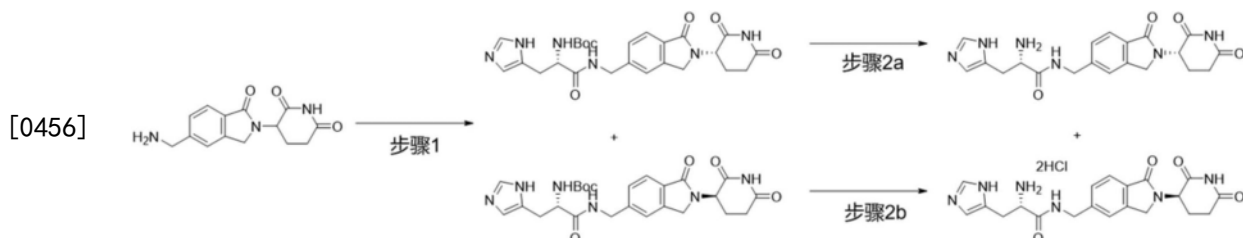
[0452] 步骤2.使用上述反应方案6和实施例方法6的程序A中所示的通用程序,并以(2-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异咪啉-5-基)甲基)氨基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(51.7mg,0.120mmol)作为起始材料合成2-氨基-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异咪啉-5-基)甲基)乙酰胺(31%产率)。

[0453] LCMS: (ESI+) m/z 331.3 [M+H]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.95 (s, 1H), 8.91 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 22.7, 7.8$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (t, $J = 12.5$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.53–4.20 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 2.91 (ddd, $J =$

[0454] 17.4, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.61 (ddd, $J = 17.2, 4.2, 2.2$ Hz, 1H), 2.40 (qd, $J = 13.3, 4.5$ Hz, 1H), 2.01 (dtd, $J = 12.5, 5.2, 2.2$ Hz, 1H).

[0455] 实施例24: ((S)-1-(((2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异咪啉-5-基)甲基)氨基)-3-(1H-咪唑-4-基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(30)、((S)-1-(((2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异咪啉-5-基)甲基)氨基)-3-(1H-咪唑-4-基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(29)、(S)-2-氨基-N-((2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异咪啉-5-基)甲基)-3-(1H-咪唑-4-基)丙酰胺(28)和(S)-2-氨基-N-((2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异咪啉-5-基)甲基)-3-(1H-咪唑-4-基)丙酰胺(27)的合成



[0457] 步骤1.将3-[5-(氨基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异咪啉-2-基]哌啶-2,6-二酮盐酸盐(60.0mg,0.194mmol)和Boc-His-OH(59.3mg,0.232mmol)溶解在DMF(6mL)中。加入DIPEA(0.074mL,0.426mmol),然后加入HATU(88.4mg,0.232mmol),并将所得溶液在室温下搅拌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41mg的((S)-1-(((2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异咪啉-5-基)甲基)氨基)-3-(1H-咪唑-4-

基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(41%产率)和21.0mg的((S)-1-((2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)-3-(1H-咪唑-4-基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(21%产率)。

[0458] ((S)-1-((2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)-3-(1H-咪唑-4-基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0459] LCMS: (ESI+) m/z 511.6 [M+H]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.99 (s, 2H), 10.98 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.53 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.47 - 4.24 (m, 5H), 3.11 (dd, J = 15.0, 5.8 Hz, 1H), 2.98 - 2.86 (m, 2H), 2.67 - 2.56 (m, 1H), 2.46 - 2.34 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.36 (s, 9H).

[0461] ((S)-1-((2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)-3-(1H-咪唑-4-基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0462] LCMS: (ESI+) m/z 511.6 [M+H]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.86 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.40 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.69 - 7.49 (m, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.45 - 4.17 (m, 5H), 2.99 - 2.78 (m, 3H), 2.62 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.48 - 2.35 (m, 1H), 2.01 (ddd, J = 10.4, 5.2, 2.7 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H).

[0464] 步骤2a: 使用上述反应方案6和实施例方法6的程序B中所示的通用程序, 并以((S)-1-((2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)-3-(1H-咪唑-4-基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(10.0mg, 0.020mmol)作为起始材料合成(S)-2-氨基-N-((2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-3-(1H-咪唑-4-基)丙酰胺(100%产率)。

[0465] LCMS: (ESI+) m/z 411.0 [M+H]⁺

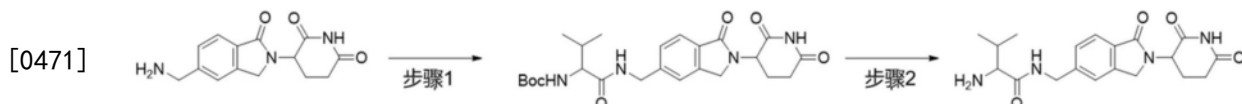
¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 14.58 (s, 1H), 14.26 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 9.25 (dd, J = 13.1, 6.1 Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.52 (s, 3H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.52 - 4.37 (m, 3H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 3.30 - 3.17 (m, 2H), 2.94 (ddd, J = 17.5, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 2.02 (dtd, J = 12.4, 5.1, 2.1 Hz, 1H).

[0467] 步骤2b: 使用上述反应方案6和实施例方法6的程序B中所示的通用程序, 并以((S)-1-((2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)-3-(1H-咪唑-4-基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(10.0mg, 0.020mmol)作为起始材料合成(S)-2-氨基-N-((2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-3-(1H-咪唑-4-基)丙酰胺(100%产率)。

[0468] LCMS: (ESI+) m/z 411.2 [M+H]⁺

[0469] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 14.71 (s, 1H), 14.39 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 9.35 (dd, $J = 13.5, 6.1$ Hz, 1H), 9.08 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.60 (s, 3H), 7.69 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.53–4.37 (m, 3H), 3.77–3.63 (m, 1H), 3.53–3.44 (m, 1H), 3.35–3.19 (m, 2H), 2.93 (ddd, $J = 17.4, 13.7, 5.4$ Hz, 1H), 2.69–2.56 (m, 1H), 2.47–2.33 (m, 1H), 2.02 (ddd, $J = 10.2, 5.2, 3.1$ Hz, 1H).

[0470] 实施例25: (1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(31)和2-氨基-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-3-甲基丁酰胺(32)的合成



[0472] 步骤1.使用上述反应方案1和实施例方法1中所示的通用程序,并以3-(5-(氨基甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(50mg,0.161mmol)和(叔丁氧基羰基)缬氨酸(1.200eq)作为起始材料合成(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(76%产率)。

[0473] LCMS: (ESI+) m/z 471.6 [M-H]⁻

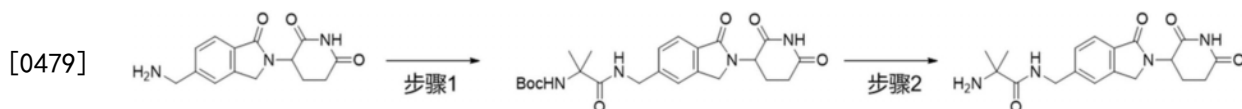
[0474] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 8.46 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.51–4.21 (m, 4H), 3.78 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.91 (ddd, $J = 17.4, 13.7, 5.4$ Hz, 1H), 2.67–2.55 (m, 1H), 2.43–2.34 (m, 1H), 2.04–1.90 (m, 2H), 1.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 9H), 0.84 (s, 3H), 0.83 (s, 3H)

[0475] 步骤2.使用上述反应方案6和实施例方法6的程序A中所示的通用程序,并以(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(88.8mg,0.188mmol)作为起始材料合成2-氨基-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-3-甲基丁酰胺(92%产率)。

[0476] LCMS: (ESI+) m/z 372.8 [M+H]⁺

[0477] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.53–4.24 (m, 4H), 3.53 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.01–2.84 (m, 1H), 2.67–2.56 (m, 1H), 2.45–2.34 (m, 1H), 2.12–2.04 (m, 1H), 2.04–1.96 (m, 1H), 0.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)

[0478] 实施例26: (1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(33)和2-氨基-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2-甲基丙酰胺(34)的合成



[0480] 步骤1.使用上述反应方案1和实施例方法1中所示的通用程序,并以3-(5-(氨基甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(30mg,0.097mmol)和2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酸(1.200eq)作为起始材料合成(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(67%产率)。

[0481] LCMS: (ESI+) m/z 358.8 [M+H-BOC]⁺; (ESI-) m/z 457.0 [M-H]⁻

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.10 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.34 (dt, J = 53.9, 17.2 Hz, 4H), 2.91 (ddd, J = 17.4, 13.7,

[0482]

5.4 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 14.5, 2.0 Hz, 1H), 2.44 – 2.37 (m, 1H), 1.99 (ddd, J = 10.4, 5.3, 3.1 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 4.2 Hz, 6H), 1.31 (t, J = 9.6 Hz, 9H).

[0483] 步骤2. 使用上述反应方案6和实施例方法6的程序A中所示的通用程序, 并以(1-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(26.1mg, 0.057mmol)作为起始材料合成2-氨基-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-2-甲基丙酰胺(83%产率)。

[0484] LCMS: (ESI+) m/z 358.9

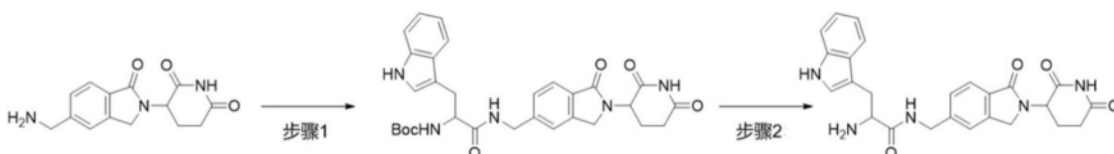
¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 8.96 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.40

[0485]

(d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.49 – 4.26 (m, 4H), 2.91 (ddd, J = 17.4, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.65 – 2.57 (m, 1H), 2.45 – 2.34 (m, 1H), 2.01 (dtd, J = 12.5, 5.2, 2.1 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 1.5 Hz, 6H)

[0486] 实施例27: (1-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)-3-(1H-吲哚-3-基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(35)和2-氨基-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-3-(1H-吲哚-3-基)丙酰胺(37)的合成

[0487]



[0488] 步骤1. 使用上述反应方案1和实施例方法1中所示的通用程序, 并以3-(5-(氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(50mg, 0.161mmol)和(叔丁氧基羰基)色氨酸(1.200eq)作为起始材料合成(1-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)-3-(1H-吲哚-3-基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(66%产率)。

[0489] LCMS: (ESI+) m/z 460.3 [M+H-BOC]⁺; (ESI-) m/z 558.4 [M-H]⁻

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.49 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.67 – 7.54 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.11 – 7.02 (m, 1H), 6.97 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.87 (d,

[0490]

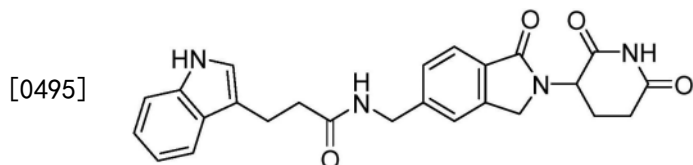
J = 8.1 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.45 – 4.12 (m, 5H), 3.11 (dd, J = 14.4, 5.8 Hz, 1H), 2.92 (ddd, J = 19.0, 13.0, 6.6 Hz, 2H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 2.44 – 2.34 (m, 1H), 2.04 – 1.95 (m, 1H), 1.34 (s, 9H)

[0491] 步骤2. 使用上述反应方案6和实施例方法6的程序A中所示的通用程序, 并以(1-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)-3-(1H-吲哚-3-基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(15.0mg, 0.027mmol)作为起始材料合成2-氨基-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-3-(1H-吲哚-3-基)丙酰胺(63.3%产率)。

[0492] LCMS: (ESI+) m/z 460.2 [M+H]⁺

[0493] ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.52 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.10 – 7.03 (m, 1H), 6.97 (dd, $J = 7.8, 7.1$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.46 – 4.19 (m, 4H), 3.65 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J = 14.2, 6.0$ Hz, 1H), 2.96 – 2.87 (m, 2H), 2.60 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.45 – 2.37 (m, 1H), 2.05 – 1.96 (m, 1H).

[0494] 实施例28:N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-3-(1H-吲哚-3-基)丙烯酰胺(36)的合成

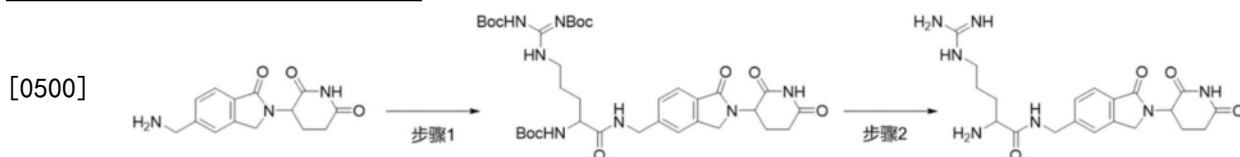


[0496] 使用上述反应方案1和实施例方法1中所示的通用程序,并以3-(5-(氨基甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(40mg,0.129mmol)和3-吲哚丙酸(26.9mg,0.142mmol)作为起始材料合成N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-3-(1H-吲哚-3-基)丙烯酰胺(70%产率)。

[0497] LCMS: (ESI+) m/z 445.15 [M+H]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.43 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.36 (dt, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.08 (ddd, $J = 8.1, 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 6.98 (ddd, $J = 7.9, 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.42 – 4.32 (m, 3H), 4.24 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 3.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.94 (ddd, $J = 17.4, 13.9, 5.6$ Hz, 2H), 2.64 (ddd, $J = 17.0, 3.6, 1.9$ Hz, 1H), 2.57 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.41 (ddd, $J = 26.4, 13.3, 4.2$ Hz, 1H).

[0499] 实施例29:2-氨基-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-5-胍基戊酰胺(38)的合成



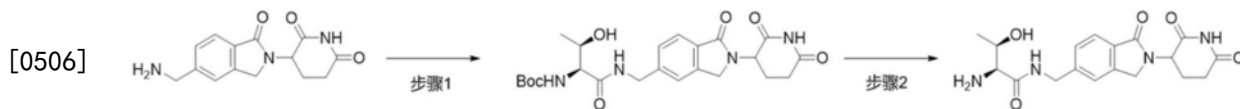
[0501] 步骤1.使用上述反应方案1和实施例方法1中所示的通用程序,并以3-(5-(氨基甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(40mg,0.129mmol)和(E)-N²,N^ω,N^{ω'}-三(叔丁氧基羰基)精氨酸(1.200eq)作为起始材料合成N-(4-{{(Z)-[[叔丁氧基]羰基]氨基}}甲基)氨基)-1-({[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]甲基}氨基甲酰基)丁基)氨基甲酸叔丁酯(93%产率)。

[0502] 步骤2.使用上述反应方案6和实施例方法6的程序A中所示的通用程序,并以N-(4-{{(Z)-[[叔丁氧基]羰基]氨基}}甲基)氨基)-1-({[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]甲基}氨基甲酰基)丁基)氨基甲酸叔丁酯(87.6mg,0.120mmol)作为起始材料合成2-氨基-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-5-胍基戊酰胺(50%产率)。

[0503] LCMS: (ESI+) m/z 430.4 [M+H]⁺

[0504] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 9.02 (q, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (t, $J = 14.8$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.56 – 4.23 (m, 4H), 3.75 (td, $J = 6.4, 2.5$ Hz, 1H), 3.12 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.92 (ddd, $J = 17.4, 13.7, 5.4$ Hz, 1H), 2.65 – 2.57 (m, 1H), 2.40 (ddd, $J = 26.3, 13.2, 4.3$ Hz, 1H), 2.01 (ddd, $J = 10.3, 5.2, 3.1$ Hz, 1H), 1.80 – 1.65 (m, 2H), 1.55 – 1.46 (m, 2H)

[0505] 实施例30: (2S,3R)-2-氨基-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-3-羟基丁酰胺(39)的合成



[0507] 步骤1. 使用上述反应方案1和实施例方法1中所示的通用程序,并以3-(5-(氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(84.8mg,0.274mmol)和(叔丁氧基羰基)-L-苏氨酸(1.000eq)作为起始材料合成((2S,3R)-1-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)-3-羟基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(69%产率)。

[0508] LCMS: (ESI+) m/z 375.0 [M+H-BOC] $^+$; (ESI-) m/z 473.1 [M-H] $^-$

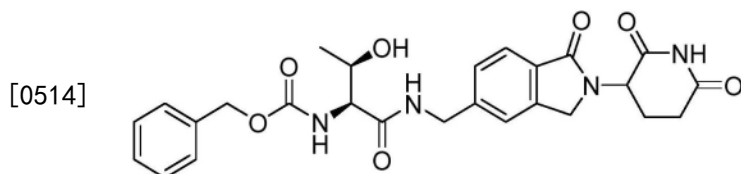
[0509] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 10.63 (s, 1H), 8.11 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 7.8, 0.7$ Hz, 1H), 7.50 (dt, $J = 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.05 (dd, $J = 13.0, 5.2$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J = 5.7, 1.1$ Hz, 1H), 4.50 – 4.31 (m, 4H), 4.05 – 3.88 (m, 2H), 2.88 (ddd, $J = 17.4, 13.4, 5.5$ Hz, 1H), 2.64 (ddd, $J = 17.4, 4.6, 2.6$ Hz, 1H), 2.41 (qd, $J = 13.0, 4.6$ Hz, 1H), 2.08 – 2.02 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.08 (dd, $J = 10.8, 6.2$ Hz, 3H)

[0510] 步骤2. 使用上述反应方案6和实施例方法6的程序B中所示的通用程序,并以((2S,3R)-1-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)-3-羟基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(70.5mg,0.149mmol)作为起始材料合成(2S,3R)-2-氨基-N-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-3-羟基丁酰胺(100%产率)。

[0511] LCMS: (ESI+) m/z 375.2 [M+H] $^+$; (ESI-) m/z 373.2 [M-H] $^-$

[0512] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 10.69 – 10.60 (m, 1H), 8.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.04 (s, 3H), 7.69 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 – 7.46 (m, 1H), 5.06 (dd, $J = 13.0, 5.2$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.47 – 4.34 (m, 2H), 4.02 (p, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 2.89 (ddd, $J = 17.3, 13.4, 5.5$ Hz, 1H), 2.68 – 2.61 (m, 1H), 2.42 (qd, $J = 13.1, 4.7$ Hz, 1H), 2.06 (dtd, $J = 13.0, 5.4, 2.6$ Hz, 1H), 1.19 (dd, $J = 6.4, 0.7$ Hz, 3H)

[0513] 实施例31: ((2S,3R)-1-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)-3-羟基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸苄酯(40)的合成

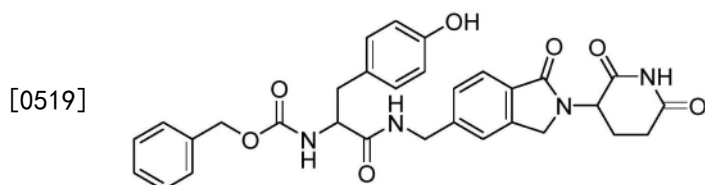


[0515] 使用上述反应方案1和实施例方法1中所示的通用程序,并以3-(5-(氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(30mg,0.097mmol)和(2S,3R)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-羟基丁酸(1.200eq)作为起始材料合成(2S,3R)-1-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)-3-羟基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸苄酯(64%产率)。

[0516] LCMS: (ESI+) m/z 508.4 [M+H]⁺; (ESI-) m/z 506.8

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 8.47 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.46 – 7.23 (m, 6H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.16 – 4.98 (m, 3H), 4.81 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.47 – 4.21 (m, 4H), 4.06 – 3.83 (m, 2H), 2.98 – 2.83 (m, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.38 (dd, J = 13.9, 5.0 Hz, 1H), 2.05 – 1.94 (m, 1H), 1.06 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

[0518] 实施例32: 1-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基)-3-(4-羟基苯基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸苄酯(41)的合成

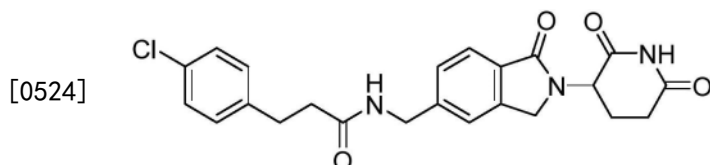


[0520] 使用上述反应方案1和实施例方法1中所示的通用程序,并以3-(5-(氨基甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(30mg, 0.097mmol)和((苄氧基)羰基)酪氨酸(1.200eq)作为起始材料合成该化合物(52.7%产率)。

[0521] LCMS: (ESI+) m/z 570.3 [M+H]⁺; (ESI-) m/z 569.1

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.56 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 – 7.22 (m, 6H), 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.10 (dd, J = 13.3, 4.7 Hz, 1H), 5.03 – 4.93 (m, 2H), 4.49 – 4.18 (m, 5H), 2.91 (ddd, J = 19.3, 12.8, 5.3 Hz, 2H), 2.77 – 2.66 (m, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.44 – 2.38 (m, 1H), 2.01 (s, 1H).

[0523] 实施例33: N-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)-3-(1H-吲哚-3-基)丙酰胺(42)的合成

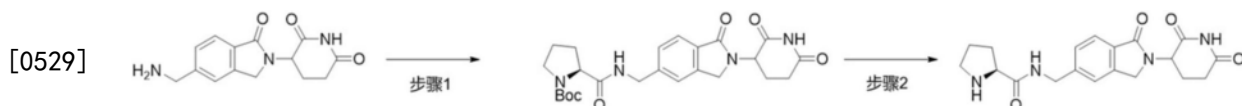


[0525] 使用上述反应方案1和实施例方法1中所示的通用程序,并以3-(5-(氨基甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(40mg, 0.129mmol)和3-(4-氯苯基)丙酸(26.2mg, 0.142mmol)作为起始材料合成该化合物(产率)。

[0526] LCMS: (ESI+) m/z 440.1 [M+H]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 8.43 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 2H), 7.32 – 7.23 (m, 4H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.28 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.94 (ddd, J = 17.4, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.87 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.68 – 2.59 (m, 1H), 2.55 – 2.45 (m, 2H), 2.41 (qd, J = 13.3, 4.5 Hz, 1H), 2.03 (ddq, J = 10.4, 5.2, 2.7 Hz, 1H).

[0528] 实施例34: (2S)-N-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺)盐酸盐(43)的合成



[0530] 步骤1. 使用上述反应方案1和实施例方法1中所示的通用程序, 并以3-(5-(氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(86.3mg, 0.279mmol)和(叔丁氧基羰基)-L-脯氨酸(50mg, 0.232mmol)作为起始材料进行该步骤(56.3%产率)。

[0531] LCMS: (ESI+) m/z 371.0 [M+H-BOC]⁺; (ESI-) m/z 469.1 [M-H]⁻

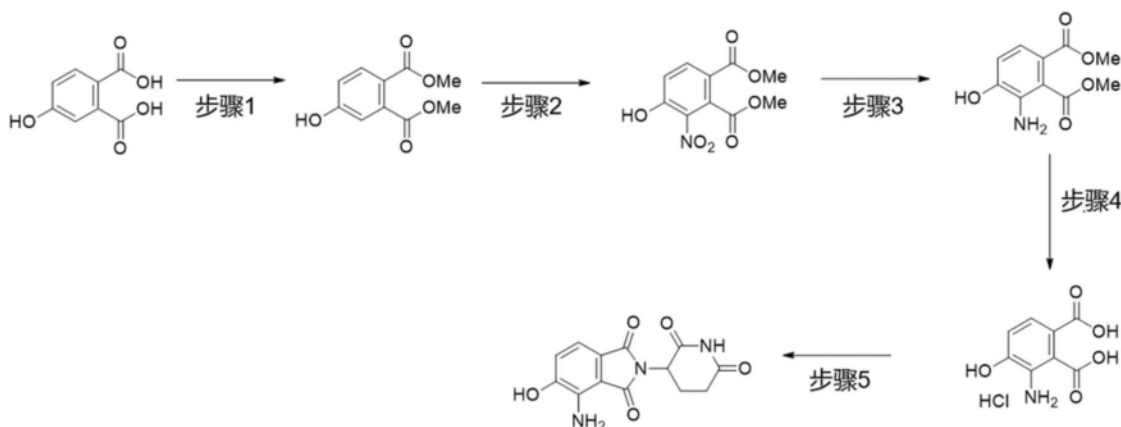
¹H NMR (500 MHz, DMSO, T=353K) δ 10.62 (s, 1H), 8.13 (t, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 13.0, 5.2 Hz, 1H), 4.48 – 4.32 (m, 4H), 4.18 – 4.12 (m, 1H), 3.42 (ddd, J = 10.3, 7.6, 5.3 Hz, 1H), 3.35 (dt, J = 10.1, 6.9 Hz, 1H), 2.88 (ddd, J = 17.4, 13.4, 5.5 Hz, 1H), 2.64 (ddd, J = 17.4, 4.6, 2.6 Hz, 1H), 2.41 (qd, J = 13.1, 4.7 Hz, 1H), 2.13 (tt, J = 7.9, 3.6 Hz, 1H), 2.08 – 2.02 (m, 1H), 1.90 – 1.75 (m, 3H), 1.36 (s, 9H)

[0533] 步骤2. 使用上述反应方案6和实施例方法6的程序B中所示的通用程序, 并以(2S)-2-(((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(56.9mg, 0.121mmol)作为起始材料完成该步骤(99.6%产率)。

[0534] LCMS: (ESI+) m/z 371.1 [M+H]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 9.61 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 9.18 (dt, J = 6.5, 3.2 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.38 (dd, J = 66.2, 17.6 Hz, 2H), 4.22 (h, J = 6.2 Hz, 1H), 3.22 (ddq, J = 23.6, 11.8, 6.4 Hz, 2H), 2.92 (ddd, J = 17.3, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.65 – 2.52 (m, 1H), 2.45 – 2.29 (m, 2H), 2.01 (dtd, J = 12.7, 5.3, 2.3 Hz, 1H), 1.95 – 1.84 (m, 3H)

[0536] 实施例35: 4-氨基-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-5-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(44)的合成



[0538] 步骤1. 向4-羟基邻苯二甲酸(30g, 164.7mmol)在无水MeOH(600mL)中的溶液中加入浓H₂SO₄(5mL), 并将混合物回流过夜。冷却至室温后, 蒸发甲醇, 将混合物用DCM稀释, 用NaHCO₃溶液洗涤, 并用Na₂SO₄干燥。在减压条件下浓缩得到定量产率的4-羟基邻苯二甲酸二甲酯。

[0539] 步骤2. 向冷却至-10℃的4-羟基邻苯二甲酸二甲酯(30g, 142.7mmol)在浓H₂SO₄(300mL)中的溶液中逐滴加入65% HNO₃(16.5mL), 并将混合物在0℃搅拌30分钟。将反应混合物倒在冰上, 将产物用EtOAc萃取, 用水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 并在减压条件下浓缩, 得到4-羟基-3-硝基邻苯二甲酸二甲酯和4-羟基-5-硝基邻苯二甲酸二甲酯的混合物, 用柱色谱分离。

[0540] 步骤3. 在氩气气氛下, 向4-羟基-3-硝基邻苯二甲酸酯(5g, 19.6mmol) 在无水MeOH (100mL) 中的溶液中加入Pd/C(5重量%)。将烧瓶用氢气填充/排空, 重复三次。将溶液在氢气气氛(1巴)下于室温搅拌12小时。在起始材料消耗后, 蒸发溶剂, 得到3.97g的3-氨基-4-羟基邻苯二甲酸二甲酯(90%产率)。

[0541] 步骤4. 将3-氨基-4-羟基邻苯二甲酸二甲酯(3.97g, 17.6mmol) 和浓HCl水溶液(100mL) 的混合物回流6小时, 并在减压条件下蒸发, 得到2.84g的3-氨基-4-羟基邻苯二甲酸盐酸盐。

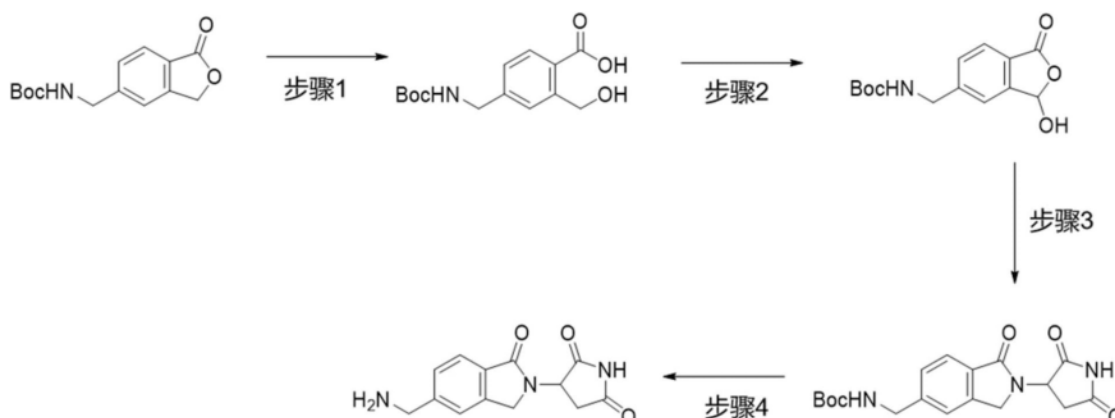
[0542] 步骤5. 将3-氨基-4-羟基邻苯二甲酸盐酸盐(2.84g, 12.1mmol)、3-氨基哌啶-2,6-二酮酸盐(2g, 18.2mmol)、乙腈(26mL)、乙酸(7mL) 和三乙胺(8.3mL) 的混合物回流过夜。然后将反应混合物冷却至室温, 倒入水中。收集沉淀的固体并干燥, 得到1.73g的4-氨基-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(43%产率)。

[0543] LCMS: (ESI+) m/z 290.2 [M+H]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.05 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H),

[0544] 5.95 (s, 2H), 5.01 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H), 2.88 (tdd, $J = 15.7, 4.6, 2.9$ Hz, 1H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 2.07 – 1.95 (m, 1H).

[0545] 实施例36: 3-(5-(氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)吡咯烷-2,5-二酮(50)的合成



[0547] 步骤1. 使用上述反应方案2和实施例方法2中所示的通用程序, 并以((1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(500mg, 1.9mmol) 作为起始材料合成4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-2-(羟甲基)苯甲酸(94%产率)。

[0548] 步骤2. 使用上述反应方案3和实施例方法3中所示的通用程序, 并以4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-2-(羟甲基)苯甲酸(430mg, 1.53mmol) 作为起始材料合成((3-羟基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(81%产率)。

[0549] 步骤3. 使用上述反应方案4和实施例方法4中所示的通用程序, 并以((3-羟基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(50mg, 0.18mmol) 和3-氨基吡咯烷-2,5-二酮酸盐(1eq) 作为起始材料合成((2-(2,5-二氧化吡咯烷-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。

[0550] LCMS: (ESI+) m/z 360.1 [M+H]⁺; (ESI-) m/z 358.1 [M-H]⁻

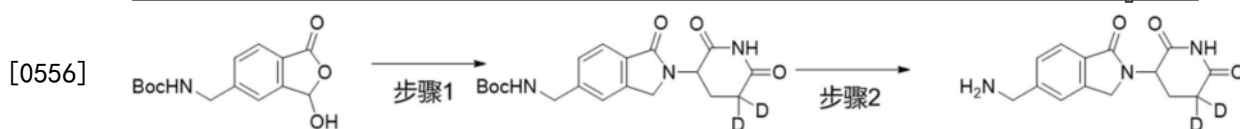
[0551] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 11.49 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 1H), 5.22 (dd, $J = 9.3, 6.2$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J = 130.4, 17.2$ Hz, 2H), 4.23 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.02 – 2.85 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

[0552] 步骤4. 使用上述反应方案6和实施例方法6的程序A中所示的通用程序, 并以((2-(2,5-二氧代吡咯烷-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(64.3mg, 0.18mmol)作为起始材料合成3-(5-(氨甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)吡咯烷-2,5-二酮(12%产率, 两步)。

[0553] LCMS: (ESI-) m/z 258.0 [M-H]⁻

[0554] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 8.94 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 5.24 (dd, $J = 9.2, 6.3$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $J = 133.2, 17.4$ Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.04 – 2.87 (m, 2H).

[0555] 实施例37: 3-(5-(氨甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮-5,5- d_2 (51)



[0557] 步骤1. 使用上述反应方案4和实施例方法4中所示的通用程序, 并以((3-羟基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(50mg, 0.18mmol)和3-氨基吡咯烷-2,5-二酮-3,5,5- d_3 (1eq)作为起始材料合成((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基-5,5- d_2)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(39%产率)。

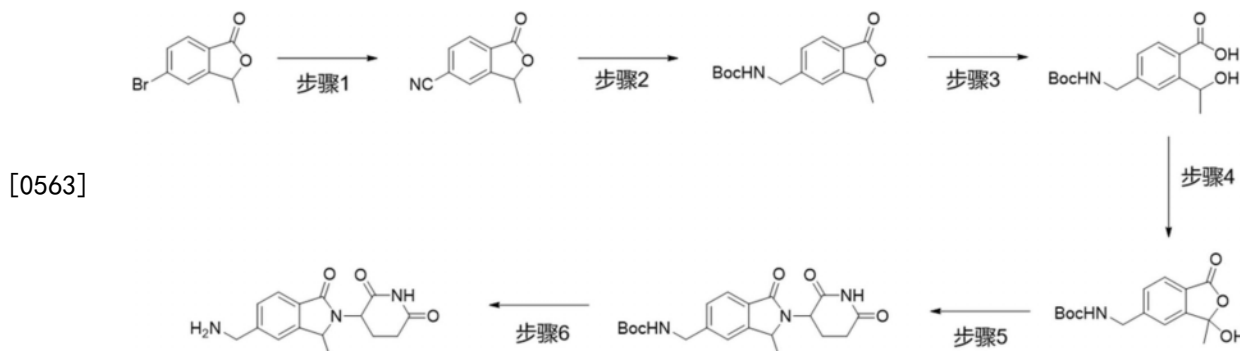
[0558] LCMS: (ESI+) m/z 376.3 [M+H]⁺

[0559] 步骤2. 使用上述反应方案6和实施例方法6的程序A中所示的通用程序, 并以((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基-5,5- d_2)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(27mg, 0.073mmol)作为起始材料合成3-(5-(氨甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮-5,5- d_2 (15%产率)。

[0560] LCMS: (ESI+/ESI-) 276.0 [M+H]⁺

[0561] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 45.7$ Hz, 3H), 7.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.4, 5.2$ Hz, 1H), 4.52 – 4.32 (m, 2H), 4.18 (q, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.01 (dd, $J = 12.6, 5.2$ Hz, 1H), 1.29 – 1.21 (m, 1H).

[0562] 实施例38: 3-[5-(氨甲基)-3-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(52)的合成



[0564] 步骤1. 向5-溴-6-甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮(500mg, 2.21mmol)在DMF(5mL)中的

溶液中加入 $Zn(CN)_2$ (648.7mg, 5.52mmol), 然后加入 $Pd(PPh_3)_4$ (255mg, 0.221mmol), 并将反应混合物在惰性气氛下于 $100^\circ C$ 加热16小时。用冰水猝灭反应, 将产物萃取到EtOAc中。将有机层用 Na_2SO_4 干燥, 浓缩并通过快速柱色谱纯化, 得到314mg的3-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-腈(82%产率)。

[0565] 步骤2. 向3-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-腈(400mg, 2.30mmol)在乙醇(5mL)中的溶液中加入 Boc_2O (1.056mL, 4.598mmol), 然后加入雷尼镍(80mg), 并将反应混合物在氢气气氛(1巴)下搅拌16小时。将反应混合物过滤, 在减压条件下浓缩。用快速柱色谱纯化粗产物, 得到320mg的((3-甲基-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(50%产率)。

[0566] 步骤3. 使用上述反应方案2和实施例方法2中所示的通用程序, 并以N-[(3-甲基-1-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(32.0mg, 0.115mmol)作为起始材料合成4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-2-(1-羟乙基)苯甲酸(99.8%产率)。

[0567] 步骤4. 使用上述反应方案3和实施例方法3中所示的通用程序, 并以4-(((叔丁氧基)羰基)氨基)甲基)-2-(1-羟乙基)苯甲酸(33.5mg, 0.114mmol)作为起始材料合成N-[(3-羟基-3-甲基-1-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(80.0%产率)。

[0568] 步骤5. 使用上述反应方案4和实施例方法4中所示的通用程序, 并以N-[(3-羟基-3-甲基-1-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(33.3mg, 0.091mmol)作为起始材料合成N-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(4.0%产率)。

[0569] 步骤6. 使用上述反应方案6和实施例方法6的程序B中所示的通用程序, 并以N-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(1.4mg, 0.004mmol)作为起始材料合成3-[5-(氨基甲基)-3-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(100%产率)。

[0570] LCMS: (ESI+) m/z 288.1 [M+H]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.59 (s, 1H), 8.38 (s, 3H), 7.76 – 7.69 (m, 2H), 7.61 (dd, $J = 7.7, 5.3$ Hz, 1H),

[0571] 4.73 (td, $J = 12.4, 5.2$ Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 2.84 – 2.73 (m, 1H), 2.69 – 2.56 (m, 2H), 2.11 – 2.02 (m, 1H), 1.48 (dd, $J = 13.0, 6.7$ Hz, 3H).

[0572] 实施例39: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-羧酸(54)的合成



[0574] 将3-(5-溴-6-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(50.0mg, 0.147mmol)、 $Mo(CO)_6$ (0.035mL, 0.256mmol)、DMAP(35.8mg, 0.293mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (13.4mg, 0.015mmol)、三叔丁基磷烷三氟硼酸盐(8.5mg, 0.029mmol)、1,4-二噁烷(2.0mL)、 H_2O (0.200mL)和DIPEA(51 μ L, 0.293mmol)置于小瓶中。反应在微波反应器中于 $150^\circ C$ 进行30分钟。通过制备型HPLC纯化粗产物, 得到13.0mg的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代-

2,3-二氢-1H-异吲哚-5-羧酸(28%产率),为白色固体。

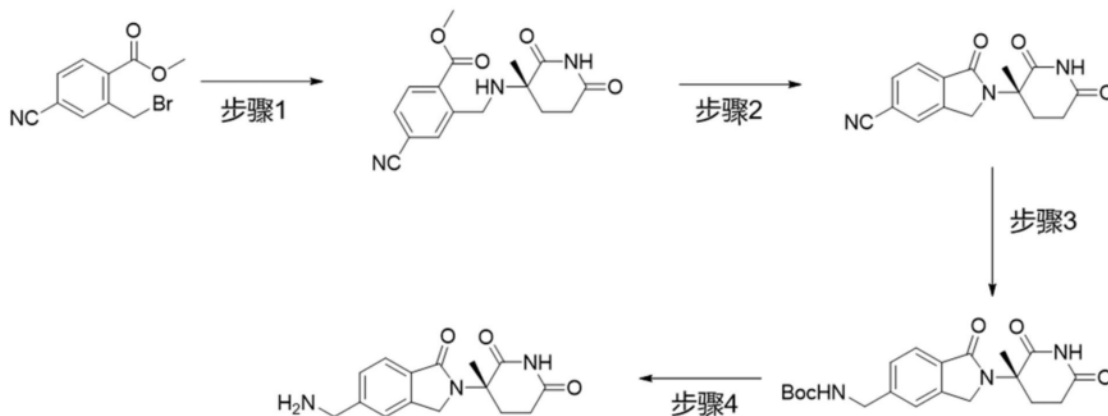
[0575] LCMS: (ESI+) m/z 307.0 [M+H]⁺; (ESI-) m/z 304.9 [M-H]⁻

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.58 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.08 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.3 Hz, 1H),

[0576]

5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.91 (ddd, J = 17.3, 13.7, 5.5 Hz, 1H), 2.60 (ddd, J = 17.1, 5.0, 2.5 Hz, 1H), 2.41 (td, J = 13.1, 4.5 Hz, 1H), 2.03 (dtd, J = 12.8, 5.4, 2.3 Hz, 1H)

[0577] 实施例40: (S)-3-(5-(氨甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-3-甲基哌啶-2,6-二酮(48)的合成



[0578]

[0579] 步骤1.向2-溴甲基-4-氰基苯甲酸甲酯(114.0mg,0.448mmol)和(S)-3-氨基-3-甲基哌啶-2,6-二酮氢溴酸盐(100.0mg,0.448mmol)在ACN(6mL)中的溶液中加入DIPEA(0.390mL,2.242mmol),并将反应混合物在室温下搅拌18小时。在减压条件下去除挥发物,并将残余物通过制备型HPLC纯化,得到63.0mg的(S)-4-氰基-2-(((3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(47%产率)。

[0580] 步骤2.向(S)-4-氰基-2-(((3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)甲基)苯甲酸酯(67.0mg,0.212mmol)在无水甲苯(6mL)中的悬浮液中加入双(三甲基铝)-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷加合物(5.4mg,0.021mmol),并将反应混合物回流12小时。在减压条件下去除挥发物,并将残余物通过制备型HPLC纯化,得到45mg的(S)-2-(3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-腈(74%产率)。

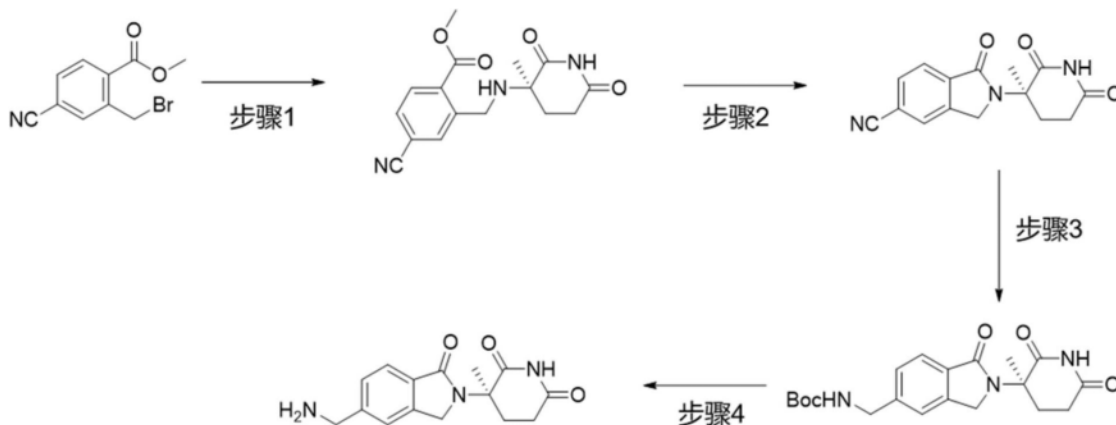
[0581] 步骤3.向(S)-2-(3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-腈(25.0mg,0.088mmol)和Boc₂O(38.5mg,0.176mmol)在DMF(1.5mL)和THF(2.5mL)的混合物中的溶液中加入雷尼镍(33mg),并将反应混合物在氢气(1巴)下搅拌24小时。将反应混合物过滤,在减压条件下浓缩,并将残余物通过制备型HPLC纯化,得到18.2mg的(S)-((2-(3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(53%产率)。

[0582] 步骤4.使用上述反应方案6和实施例方法6的程序A中所示的通用程序,并以(S)-((2-(3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(18.2mg,0.047mmol)作为起始材料合成(S)-3-(5-(氨甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-3-甲基哌啶-2,6-二酮(90%产率)。

[0583] LCMS: (ESI+) m/z 288.1 [M+H]⁺

[0584] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 10.88 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.16 (s, 2H), 4.73 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.84 – 2.62 (m, 2H), 2.58 – 2.53 (m, 1H), 1.92 (dq, $J = 12.9, 5.1, 4.2$ Hz, 1H), 1.71 (s, 3H).

[0585] 实施例41: (R)-3-(5-(氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-3-甲基哌啶-2,6-二酮(49)的合成



[0586]

[0587] 步骤1. 向2-溴甲基-4-氰基苯甲酸甲酯(57.0mg, 0.224mmol)和(R)-3-氨基-3-甲基哌啶-2,6-二酮氢溴酸盐(50.0mg, 0.224mmol)在ACN(3mL)中的溶液中加入DIPEA(0.195mL, 1.121mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌18小时。在减压条件下去除挥发物, 并将残余物通过制备型HPLC纯化, 得到37.0mg的(R)-4-氰基-2-(((3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(52%产率)。

[0588] 步骤2. 向(R)-4-氰基-2-(((3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)甲基)苯甲酸酯(37.0mg, 0.117mmol)在无水甲苯(3mL)中的悬浮液中加入双(三甲基铝)-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷加合物(3.0mg, 0.012mmol), 并将反应混合物回流12小时。在减压条件下去除挥发物, 并将残余物通过制备型HPLC纯化, 得到17mg的(R)-2-(3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-腈(51%产率)。

[0589] 步骤3. 向(R)-2-(3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-腈(15.0mg, 0.053mmol)和Boc₂O(23.1mg, 0.106mmol)在DMF(1.0mL)和THF(1.5mL)的混合物中的溶液中加入雷尼镍(20mg), 并将反应混合物在氢气(1巴)下搅拌24小时。将反应混合物过滤, 在减压条件下浓缩, 并通过制备型HPLC纯化残余物, 得到11.1mg的(R)-((2-(3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(54%产率)。

[0590] 步骤4. 使用上述反应方案6和实施例方法6的程序A中所示的通用程序, 并以(R)-((2-(3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(11.1mg, 0.029mmol)作为起始材料合成(R)-3-(5-(氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-3-甲基哌啶-2,6-二酮(72%产率)。

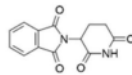
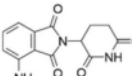
[0591] LCMS: (ESI+) m/z 288.1 [M+H]⁺

[0592] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 10.87 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.02 (br s, 2H), 4.72 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 2.82 – 2.64 (m, 2H), 2.59 – 2.51 (m, 1H), 1.92 (dq, $J = 12.9, 5.2, 4.2$ Hz, 1H), 1.71 (s, 3H).

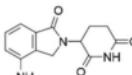
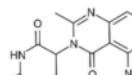
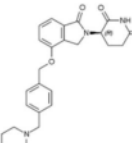
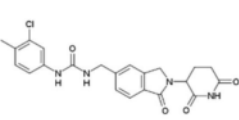
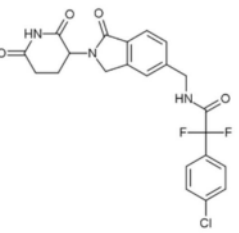
[0593] 实施例42-50: 降解试验、细胞活力试验和细胞存活试验

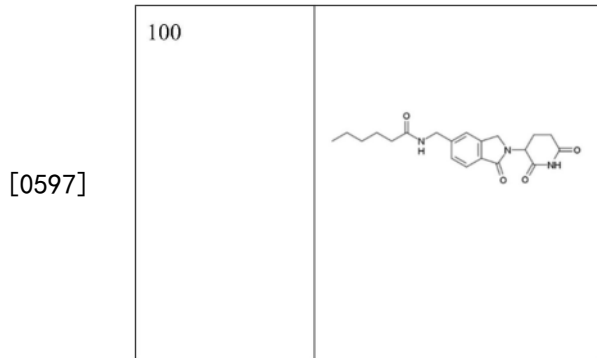
[0594] 表2. 参照化合物ID和化学结构。

[0595]

参照化合物	
化合物 ID	结构
沙利度胺	
泊马度胺	

[0596]

来那度胺	
CC-122	
CC-220	
CC-885	
CC-90009	



[0598] 实施例42: 荧光偏振 (FP) 试验

[0599] 将CRBN-DDB1蛋白复合物与Cy5标记的沙利度胺和待测试的化合物(“测试化合物”)混合。测试溶液含有50mM Tris pH=7.0、200mM NaCl、0.02%v/v吐温-20、2mM DTT、5nM Cy5标记的沙利度胺(示踪剂)、25nM CRBN-DDB1蛋白、2%v/v DMSO。将该测试溶液加入到384孔检测板中。

[0600] 将该板向下旋转(spun-down)(1分钟,1000rpm,22°C),然后在室温(20-25°C)下使用VibroTurbulator摇动10分钟,其中将频率设定为3级。将含有蛋白质和示踪剂的检测板在室温(20-25°C)下孵育60分钟,然后用读板仪读出。使用Cy5 FP Filterset(590nm/675nm),通过Pherastar读板仪进行读出(荧光偏振)。

[0601] 使用多种浓度的测试化合物进行FP实验以测量 K_i 值,。

[0602] 竞争性抑制剂的 K_i 值使用基于化合物浓度和测量的荧光偏振之间的关系的 IC_{50} 值、Cy5-T和CRBN/DDB1复合物的 K_d 值、以及置换试验中蛋白质和示踪剂的浓度的方程来计算(如Z.Nikolovska-Coleska et al., Analytical Biochemistry 332(2004) 261-273所述)。

[0603] 荧光偏振 (FP) 试验-结果

[0604] 根据化合物对CRBN的亲合力(定义为 K_i)对它们进行分类。如下表3中所报告的,本发明的化合物与CRBN-DDB1蛋白在与参照化合物中所报告的相似的亲合力范围内相互作用。

[0605] CRBN结合 K_i [μ M]表示如下:

[0606] $A < 0.5 \mu$ M

[0607] 0.5μ M $\leq B \leq 1 \mu$ M表3: 荧光偏振 (FP) 试验

[0608]

化合物 ID	CRBN 结合 Ki [μ M]
1	A
12	B
14	A
30	B
29	B
28	A
27	A
24	A
31	A
35	A
11	A
10	A
32	A
41	A
40	A
23	A
22	A
9	A
8	A
33	A
17	A
37	A
34	A
43	A
39	A
16	A

[0609]	26	A
	38	A
	25	A
	21	A
	19	A
	20	A
	15	A
	3	B
	2	A
	36	A
	42	A
	6	A
	5	B
	4	B
	7	B
	13	A

[0610] 实施例43: SALL4降解试验-Kelly细胞系

[0611] 使用下面的降解试验方案,研究了本发明的多种化合物和多种参照化合物对Kelly细胞系中SALL4降解的影响。

[0612] 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-孔板或12-孔板上,并加入所需浓度范围的待测化合物。最终的DMSO浓度为0.25%。孵育(37°C、5% CO₂)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试验测定蛋白质的量,然后将合适的量加载到预制凝胶上以用于蛋白质的分离。在第一Ab和第二Ab染色后,洗涤膜并产生信号。实施光密度测定分析以获得随后在蛋白质水平评估过程中所使用的数值。

[0613] 用100nM化合物处理24小时的结果如下表4所示。

[0614] 表4:用本发明的化合物和参照化合物沙利度胺处理Kelly细胞后的SALL4蛋白减少的百分比。显示了n≥2次实验的平均值。

化合物	蛋白减少的百分比
2	>80%
21	>80%
23	>80%
27	>80%

1	>80%
44	>80%
沙利度胺	53%
来那度胺	65%

[0616] 沙利度胺、来那度胺、1和44也在0.01 μ M至1 μ M的浓度下测试了24小时。如图1所示，本发明的化合物在低浓度(0.01M)下诱导了SALL4的有效降解(>50%)，而来那度胺和沙利度胺则具有较低的活性。

[0617] 如表4和图1所示，本发明的化合物以比参照化合物更低的浓度诱导了Kelly(成神经细胞瘤)细胞系中SALL4蛋白的降解。因此，本发明的化合物可用作抗癌候选药物。

[0618] 实施例44:Kelly细胞系中的SALL4降解-时间过程

[0619] 还分析了在用本发明的多种化合物和多种参照化合物处理后，Kelly细胞系中SALL4降解的时间过程。

[0620] 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-孔板或12-孔板上，并加入所需浓度范围的待测化合物。最终的DMSO浓度为0.25%。在孵育(37 $^{\circ}$ C, 5%CO₂)一段具体时间后，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试验测定蛋白质的量，然后将合适的量加载到预制凝胶上以用于蛋白质的分离。在第一Ab和第二Ab染色后，洗涤膜并产生信号。实施光密度测定分析以获得随后在蛋白质水平评估过程中所使用的数值。

[0621] 在该试验中测试的化合物是浓度为0.1 μ M的来那度胺、1和44，持续3、6、12、24、48和72h。结果如图2所示。如该图所示，本发明的化合物比来那度胺更快速且更有效地降解SALL4，这表明本发明的化合物可以以比参照化合物更低的剂量施用。

[0622] 实施例45:GSPT1降解试验-Hep3B细胞系

[0623] 使用下面的降解试验方案，研究了本发明的多种化合物和多种参照化合物对Hep3B细胞系中GSPT1降解的影响。

[0624] 将Hep3B细胞保持在补充有青霉素/链霉素和10%胎牛血清(FBS)的EMEM培养基中。将细胞接种在6-孔板或12-孔板上，并加入所需浓度范围的待测化合物。最终的DMSO浓度为0.25%。孵育(37 $^{\circ}$ C, 5%CO₂)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试验测定蛋白质的量，然后将合适的量加载到预制凝胶上以用于蛋白质的分离。在第一Ab和第二Ab染色后，洗涤膜并产生信号。实施光密度测定分析以获得随后在蛋白质水平评估过程中所使用的数值。将光密度测定值归一化为上样对照，并计算为DMSO对照的[百分比]。

[0625] 用1 μ M和10 μ M的化合物处理24小时的结果如下表5所示。

[0626] 表5:用本发明的化合物处理HEP3B细胞后GSPT1蛋白减少的百分比

化合物	蛋白减少的百分比	
	1uM	10uM
54		A
7		B
5		A
52		A
2		A
[0627] 3		A
20		B
19		B
53	B	A
27	A	
28	A	
1	A	A
44	B	

[0628] A代表80-100%的GSPT1蛋白减少,B代表50-79%的GSPT1蛋白减少如表5和图3所示,本发明的化合物诱导了Hep3B细胞系中GSPT1蛋白的降解。因此,本发明的化合物可用作抗癌候选药物。

[0629] 实施例46: Ikaros降解试验-H929细胞系

[0630] 使用上述降解试验方案,研究了本发明的多种化合物和多种参照化合物对H929细胞系中Ikaros降解的影响。

[0631] 将H929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-孔板或12-孔板上,并加入所需浓度范围的待测化合物。最终的DMSO浓度为0.25%。孵育(37°C,5%CO₂)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试验测定蛋白质的量,然后将合适的量加载到预制凝胶上以用于蛋白质的分离。在第一Ab和第二Ab染色后,洗涤膜并产生信号。实施光密度测定分析以获得随后在蛋白质水平评估过程中所使用的数值。

[0632] 用10μM或20μM的化合物处理24小时的结果如下表6所示。

[0633] 表6:用本发明化合物和参照化合物处理H929细胞后IKZF1蛋白减少的百分比

[0634]

化合物	蛋白减少的百分比	
	10uM	20uM
54	C	
7	C	
4	C	
5	C	
52	C	
2	C	
3	C	
25		C
26		C
16	C	

	39		C
	43		C
	34		C
	37		C
	17	C	
	33		C
	8		C
	9		C
	23		C
	32		C
	10	C	
	11		C
[0635]	31		C
	24		C
	27	C	
	28	C	
	29		C
	30		C
	1	C	C
	44	C	
	泊马度胺	86%	91%
	来那度胺	66%	70%
	CC-885	> 99%	> 99%
	CC-90009	33%	-
	100	52%	-

[0636] C代表0-24%的IKZF1蛋白减少

[0637] 来那度胺、1、44、28和27也在1 μ M和10 μ M的浓度下测试了24小时。结果如图4A所示。

[0638] 本发明的化合物4、52、5、7和54也与参照化合物100、CC-90009和泊马度胺一起在10 μ M的浓度下测试了24小时。结果如图4B所示。

[0639] 如实施例所示,本发明的化合物比参照化合物对Ikaros (IKZF1)的效力低。

[0640] 实施例47:Aiolos降解试验-H929细胞系

[0641] 使用下面的降解试验方案,研究了本发明的多种化合物和多种参照化合物对H929细胞系中Aiolos降解的影响。

[0642] 将H929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-孔板或12-孔板上,并加入所需浓度范围的待测化合物。最终的DMSO浓度为0.25%。孵育(37°C,5%CO₂)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试验测定蛋白质的量,然后将合适的量加载到预制凝胶上以用于蛋白质的分离。在第一Ab和第二Ab染色后,洗涤膜并产生信号。实施光密度测定分析以获得随后在蛋白质水平评估过程中所使用的数值。

[0643] 用20μM的化合物处理24小时的结果如下表7所示。

[0644] 表7:用本发明化合物和参照化合物处理H929细胞后IKZF3蛋白减少的百分比

化合物	蛋白减少的百分比
27	C
28	C
29	C
1	C
泊马度胺	87%
来那度胺	57%
100	52%

[0646] C代表0-24%的IKZF1蛋白减少

[0647] 来那度胺、1、44、28和27也在1μM和10μM的浓度下测试了24小时。将光密度测定值归一化为上样对照,并计算为DMSO对照的[百分比]。结果如图5所示。如实施例所示,本发明的化合物比参照化合物对Aiolos (IKZF3)的效力低。

[0648] 本发明的化合物具有独特的降解特性,因为它们诱导某些蛋白质如致癌的SALL4和GSPT1蛋白的有效降解(图1-图3),但对Ikaros和Aiolos无活性或效力较低(图4-图5)。

[0649] 实施例48:Hep3B、Kelly、H929、KG-1和SNU-398细胞系中的细胞活力

[0650] 使用下面的细胞活力-CTG试验方案,研究了本发明的多种化合物和多种参照化合物对多种细胞系中细胞活力的影响。

[0651] 将Hep3B、Kelly、H929、KG-1和SNU-398细胞保持在各自的细胞培养基中(参见下表8)。将细胞接种在96-孔板或384-白板上,并加入所需浓度范围的待测化合物。将化合物在DMSO中稀释,并且在整个检测板上保持恒定的0.25%v/v的DMSO浓度。孵育(37°C,5%CO₂)72小时后,将CellTiter-Glo[®]试剂(Promega/G7570)加入孔中。将板摇动4分钟,并在黑暗中孵育8分钟,然后使用CLARIOstar多模式读板仪(Multimode Plate Reader)读取发光(LU)。信号与ATP的量成正比,而ATP的量与培养物中存在的细胞数量成正比。

[0652] 发光(RLU)值归一化为DMSO对照。剂量反应通过使用百分比抑制的技术复制的平均值的非线性回归和IC₅₀计算进行评估。IC₅₀值报告为绝对IC₅₀值,即T/C=50%时浓度-反应曲线交点处的测试化合物的浓度。对于平均IC₅₀值的计算,使用几何平均值。

[0653] 表9列出了在KG-1、Kelly和Hep3B细胞试验中测试的化合物。测试了在0.001μM-50μM的浓度范围的化合物,持续72h。表9显示了绝对IC₅₀值。代表性化合物1、2、3、6、23、37和52在Hep3B细胞中的剂量反应曲线如图6A所示。如该图和表9所示,本发明的化合物在分别来

源于白血病、成神经细胞瘤和肝细胞癌的KG-1、Kelly和Hep3B细胞中表现出了有效的抗癌活性。

[0654] 表10列出了在H929细胞试验中测试的化合物。测试了在0.001 μ M-50 μ M的浓度范围的化合物,持续72h。将发光(RLU)值归一化为DMSO对照。表10显示了绝对IC₅₀值。本发明的代表性化合物1、3、37和52以及参照化合物CC-90009和泊马度胺的剂量反应曲线如图6B所示。如该图所示,在H929细胞系中,本发明的化合物没有表现出活性或表现出较小的活性,而参照化合物有效地抑制了细胞的生长。

[0655] 在SNU-398细胞试验中测试的化合物是本发明的化合物3和参照临床阶段化合物CC-90009,浓度范围为0.001 μ M-50 μ M,持续72h。将发光(RLU)值归一化为DMSO对照。结果如图6C所示。如该图所示,在来源于肝细胞癌的SNU-398细胞系中,细胞的生长被本发明的化合物有效抑制(IC₅₀=82nM),而CC-90009则显示出较小的活性(IC₅₀>9.9 μ M)。

[0656] 表8:细胞系和培养基。

细胞系	来源 (ref#)	生长特性	培养基
Hep3B	ATCC (HB-8064)	贴壁	89% Eagle 最低基础培养基(EMEM) 10%胎牛血清, 合格的, 热灭活 1%青霉素/链霉素
Kelly	DSMZ (ACC355)	贴壁	89% RPMI 1640 培养基 10%胎牛血清, 合格的, 热灭活 1%青霉素/链霉素
[0657] H929	ATCC (CRL-9068)	非贴壁	89% RPMI 1640 (ATCC 改良) 10%胎牛血清, 合格的, 热灭活 1%青霉素/链霉素 0.05 mM β -巯基乙醇
KG-1	DMSZ (ACC14)	非贴壁	89% RPMI 1640 培养基 10%胎牛血清, 合格的, 热灭活 1%青霉素/链霉素
SNU-398	ATCC, CRL-2233	贴壁	89% RPMI 1640 培养基(Gibco, 21875-034) 10%胎牛血清, 合格的, 热灭活 (Gibco, 10500-064) 1%青霉素/链霉素(Biowest, L0022-100)

[0658] 表9:用本发明化合物处理后的细胞活力

化合物	KG-1	Kelly	Hep3B
	分子的几何平均绝对 IC50, 72H [μM]	分子的几何平均绝对 IC50, 72H [nM]	分子的几何平均绝对 IC50, 72H [μM]
[0659]			
1	A	B	A
28	B	B	B
27	B	B	B
	A	C	A
	C	C	B
			A
	A	B	A
	B	B	A
	C		B
	C	C	B
			A
			B
[0660]			
25	C	C	B
21	C	C	A
3	A	A	A
2	B	B	A
36	A	A	A
42	A	A	A
6			A
52			A
5			B

[0661] A代表 $\text{IC}_{50} \leq 100\text{nM}$, B代表 $1\mu\text{M} \geq \text{IC}_{50} > 100\text{nM}$, C代表 $5\mu\text{M} \geq \text{IC}_{50} > 1\mu\text{M}$

[0662] 表10: 用本发明化合物和参照化合物处理后的H929细胞的活力

化合物	分子的几何平均绝对 IC ₅₀ , 72H [uM]
1	无活性
28	无活性
27	无活性
24	无活性
31	无活性
23	无活性
22	C
37	无活性
43	无活性

[0663]

[0664]

39	无活性
26	无活性
38	无活性
25	无活性
21	无活性
3	无活性
2	C
6	无活性
52	无活性
5	无活性
来那度胺	0.433
泊马度胺	0.061
CC-122	0.072
CC-220	0.004
CC-90009	0.189

[0665] 无活性代表 $IC_{50} > 50 \mu M$, C代表 $50 \mu M \geq IC_{50} > 5 \mu M$ 实施例49:细胞活力,其他细胞系

[0666] 肿瘤细胞在37℃、含5% CO₂的潮湿空气中,在补充有10% (v/v) 胎牛血清和50μg/ml庆大霉素的RPMI 1640培养基中生长,传达最高达20次,并且每周传代一次或两次。

[0667] 细胞从指数期培养物中收获,计数并铺在96孔平底微量滴定板中,细胞密度取决

于在补充有10% (v/v) 胎牛血清和50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 庆大霉素(140 μl /孔)的RPMI 1640培养基中的细胞系的生长率(4,000个至20,000个细胞/孔,取决于细胞系的生长率,对于血液癌细胞系,最高达60,000个细胞/孔)。将培养物在37 $^{\circ}\text{C}$ 和5% CO_2 的潮湿环境中孵育。24小时后,加入10 μl 测试化合物或对照培养基,并在细胞上再放置72小时。使用Tecan Freedom EVO 200机器人平台,将化合物在DMSO中连续稀释,转移到细胞培养基中,并加入到检测板中。在整个检测板上保持恒定的0.3%v/v的DMSO浓度。通过CellTiter-Glo[®]细胞活力检测(Promega G8462)来对细胞的活力进行定量。细胞孵育后,向每个孔中加入100 μl CellTiter-Glo[®] One Solution Assay试剂。将板摇动2分钟以诱导细胞裂解,并孵育20分钟,然后使用EnVision[®]Xcite多标记读板仪(Perkin Elmer)读取发光(LU)。

[0668] 对于单一剂的疗效评估,使用4参数非线性曲线拟合(Charles River DRS Datawarehouse Software)对从每个肿瘤模型获得的数据点(测试与对照,T/C值)进行S形浓度-反应曲线拟合。IC50值报告为绝对IC50值,即T/C=50%时浓度-反应曲线的交点处的测试化合物的浓度。对于平均IC50值的计算,使用几何平均值。结果显示为所有测试肿瘤模型的热图(个体IC50值相对于几何平均IC50值)。

[0669] 表11:对1敏感的细胞系

细胞系	在 9.5 μM 的测试/ 对照活力 *	绝对 IC50**
HEP-3B	A	B
KG-1	A	A
KG-1a	A	A
UOC-M1	A	A
[0670] 22Rv1	B	C
MOLT-3	B	C
MOLT-4	B	C
MOLM-13	B	C
MOLM-1	A	A
MOLM-6	B	B
MOLP-2	B	B

[0671] *测试/对照活力:A代表测试/对照活力 $\leq 30\%$,B $\leq 60\%$

[0672] **绝对IC50:A代表IC50 $\leq 100\text{nM}$,B-100 nM <IC50 $\leq 1\mu\text{M}$,C-IC50 $\geq 30\mu\text{M}$

[0673] 表12:对1有抗性但对CC-90009敏感的细胞系

		绝对 IC50, μM	
[0674]	细胞系	1	CC-90009
	EOL-1	>30	0,002
	HL-60	>30	0,003
[0675]	Kasumi-1	>30	0,035
	NOMO-1	>30	0,04
	OCI-AML2	>30	0,018
	PL-21	>30	0,01
	SU-DHL-1	>30	0,153
	TMD8	>30	0,264
	U-937	>30	0,078
	IM-9	>30	0,085
	LP-1	>30	0,028
	NCI-H929	>30	0,399
	OPM-2	>30	0,074
	U-266	>30	0,056

[0676] 本发明的化合物有效抑制以下几种癌症类型的生长：肝细胞癌 (HEP3B、SNU-398)、成神经细胞瘤 (Kelly)、白血病 (KG-1、KG-1a、UOC-M1、MOLT-3、MOLT-4、MOLM-13、MOLM-1、MOLM-6)、前列腺癌 (22Rv1)、多发性骨髓瘤 (MOLP-2)。

[0677] 同时，本发明的化合物对H929和表“对1有抗性但对CC-90009敏感的细胞系”中列出的其他细胞系没有表现出活性，这显示出了其与现有技术化合物如临床阶段化合物CC-90009的区别。这种令人惊讶的效果对应于该化合物的临床吸引力，由于它们增强的选择性，这可能对应于特定癌症类型如HCC的治疗窗。

[0678] 实施例50：细胞存活

[0679] 使用细胞存活-克隆形成试验方案，研究了本发明的多种化合物和多种参照化合物对Kelly和Hep3B细胞系中细胞存活的影响。

[0680] 为了确定单个细胞形成集落（定义为至少50个细胞的集落）的能力，将Kelly和Hep3B细胞保持在补充有青霉素/链霉素和10% FBS的RPMI1640 (Kelly) 或EMEM (Hep3B) 培养基中。对细胞进行计数，并以每孔 1×10^3 个细胞的密度将其接种在6孔板上，加入所需浓度范围的待测化合物，并在 $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2$ 下培养细胞。在集落形成后（9-10天），将细胞洗涤并用6.0%戊二醛和0.5%结晶紫混合物处理30分钟，随后用水冲洗并在室温 (RT) 下干燥。

[0681] 在本试验中测试的化合物为浓度范围为 $0.1\mu\text{M}$ 至 $10\mu\text{M}$ 的来那度胺和1。在培养9至10天后进行结晶紫染色。结果如图8所示。如该图所示，在表达SALL4的Kelly和Hep3B细胞系

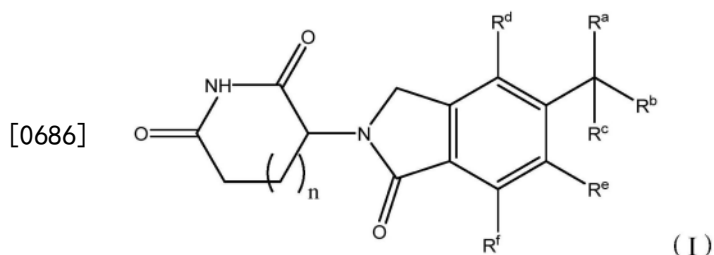
中,在大多数情况下,本发明的化合物抑制了细胞的存活,而来那度胺或其他市场上已知的化合物则未显示出活性。

[0682] 附加描述

[0683] 本文还描述了根据以下条款之用途的化合物:

[0684] 条款1.一种用于治疗癌症的方法之用途的化合物,所述方法包括向有此需要的受试者施用所述化合物,其中所述化合物是:

[0685] (i) 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、旋光异构体、外消旋体、溶剂化物、氨基酸缀合物、或前药:



[0687] 其中

[0688] R^a 选自H、氘和 C_1 - C_4 烷基;

[0689] R^b 选自H、氘和 C_1 - C_4 烷基;

[0690] R^c 选自 NR^1R^2 、OH、 OR^6 、 CH_2X 、 CHX_2 和 CX_3 ;

[0691] 每个 R^d 、 R^e 和 R^f 独立地选自H、氘、X、 C_1 - C_4 烷基和 NH_2 ;

[0692] n是1或2;

[0693] X选自F、Cl、Br和I;

[0694] R^1 选自H和 C_1 - C_4 烷基,

[0695] R^2 选自H、 C_1 - C_4 烷基和 $-COR^3$,

[0696] 或可选地, R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成5元杂环或6元杂环,其中所述杂环是未取代的或者其中所述杂环的一个或多个碳原子形成羰基基团的一部分;或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的碳原子和氮原子一起形成5元杂环或6元杂环;

[0697] R^3 是未取代的 C_1 - C_4 烷基;或被一个或多个 R^4 取代的 C_1 - C_{10} 烷基,其中每个 R^4 独立地选自 NH_2 、 $NHCOR^5$ 、 $NHCOOR^5$ 、 OR^5 、未取代的5元杂环基、未取代的6元杂环基、5元杂芳基和6元杂芳基;

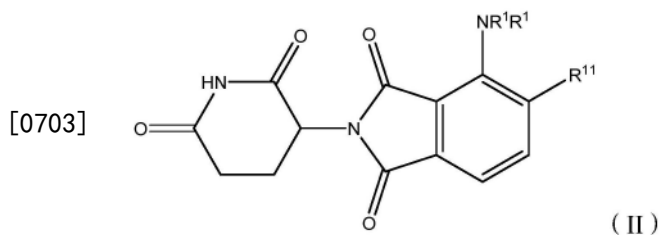
[0698] R^5 是未取代的 C_1 - C_6 烷基;或被一个或多个独立地选自5元杂环基、6元杂环基、5元杂芳基和6元杂芳基的取代基取代的 C_1 - C_6 烷基;以及

[0699] R^6 是未取代的环戊基或环己基;或被一个或多个 NH_2 取代的环戊基或环己基;

[0700] 其中,当 R^a 、 R^b 、 R^1 和 R^2 各自是H时,则n是1;

[0701] 或

[0702] (ii) 式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、旋光异构体、外消旋体、溶剂化物、氨基酸缀合物、或前药:



[0704] 其中：

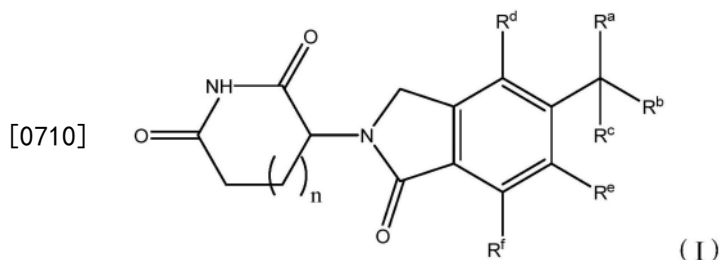
[0705] 每个R¹独立地选自H和C₁-C₄烷基；

[0706] R¹¹是OH或OR⁵；以及

[0707] R⁵是未取代的C₁-C₆烷基；或被一个或多个独立地选自5元杂环基、6元杂环基、5元杂芳基和6元杂芳基的取代基取代的C₁-C₆烷基。

[0708] 条款2. 一种用于治疗癌症的方法之用途的药物组合物，所述方法包括向有此需要的受试者施用所述药物组合物，其中所述药物组合物包含：

[0709] (i) 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、旋光异构体、外消旋体、溶剂化物、氨基酸缀合物、或前药：



[0711] 其中

[0712] R^a选自H、氘和C₁-C₄烷基；

[0713] R^b选自H、氘和C₁-C₄烷基；

[0714] R^c选自NR¹R²、OH、OR⁶、CH₂X、CHX₂和CX₃；

[0715] 每个R^d、R^e和R^f独立地选自H、氘、X、C₁-C₄烷基和NH₂；

[0716] n是1或2；

[0717] X选自F、Cl、Br和I；

[0718] R¹选自H和C₁-C₄烷基，

[0719] R²选自H、C₁-C₄烷基和-COR³，

[0720] 或可选地，R¹和R²与它们所连接的氮原子一起形成5元杂环或6元杂环，其中所述杂环是未取代的或者其中所述杂环的一个或多个碳原子形成羰基基团的一部分；或者R¹和R^a与它们所连接的碳原子和氮原子一起形成5元杂环或6元杂环；

[0721] R³是未取代的C₁-C₄烷基；或被一个或多个R⁴取代的C₁-C₁₀烷基，其中每个R⁴独立地选自NH₂、NHCOR⁵、NHCOR⁵、OR⁵、未取代的5元杂环基、未取代的6元杂环基、5元杂芳基和6元杂芳基；

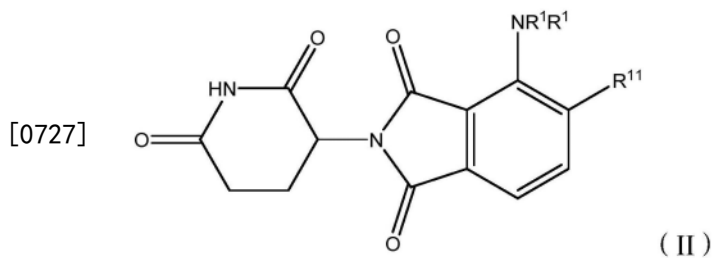
[0722] R⁵是未取代的C₁-C₆烷基；或被一个或多个独立地选自5元杂环基、6元杂环基、5元杂芳基和6元杂芳基的取代基取代的C₁-C₆烷基；以及

[0723] R⁶是未取代的环戊基或环己基；或被一个或多个NH₂取代的环戊基或环己基；

[0724] 其中，当R^a、R^b、R¹和R²各自是H时，则n是1；

[0725] 或

[0726] (ii) 式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、旋光异构体、外消旋体、溶剂化物、氨基酸缀合物、或前药：



[0728] 其中：

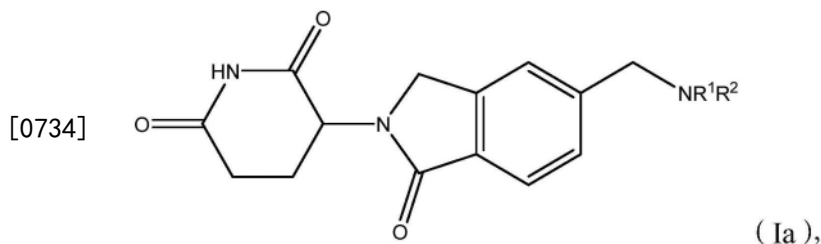
[0729] 每个R¹独立地选自H和C₁-C₄烷基；

[0730] R¹¹是OH或OR⁵

[0731] R⁵是未取代的C₁-C₆烷基；或被一个或多个独立地选自5元杂环基、6元杂环基、5元杂芳基和6元杂芳基的取代基取代的C₁-C₆烷基。

[0732] 条款3. 条款1或条款2所述之用途的化合物或组合物，其中式 (I) 的化合物是

[0733] 式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、旋光异构体、外消旋体、溶剂化物、氨基酸缀合物、或前药：



[0735] 其中；

[0736] R¹选自H和C₁-C₄烷基；

[0737] R²选自H和-COR³；

[0738] R³是未取代的C₁-C₄烷基；或被一个或多个R⁴取代的C₁-C₁₀烷基，其中每个R⁴独立地选自NH₂、NHCOR⁵、NHCOOR⁵、OR⁵、未取代的5元杂环基、未取代的6元杂环基、5元杂芳基和6元杂芳基；和

[0739] R⁵是未取代的C₁-C₆烷基；或被一个或多个独立地选自5元杂环基、6元杂环基、5元杂芳基和6元杂芳基的取代基取代的C₁-C₆烷基。

[0740] 条款4. 前述条款中任一项所述之用途的化合物或组合物，其中R¹¹是OH。

[0741] 条款5. 前述条款中任一项所述之用途的化合物或组合物，其中NR¹R¹是NH₂。

[0742] 条款6. 前述条款中任一项所述之用途的化合物或组合物，其中所述癌症是肝细胞癌、成神经细胞瘤、急性髓细胞白血病 (AML)、急性早幼粒细胞性白血病 (APL)、乳腺癌、前列腺癌、膀胱癌、肾癌、肌肉癌、卵巢癌、皮肤癌、胰腺癌、乳腺癌、结肠癌、血液癌、结缔组织癌、胎盘癌、骨癌、子宫癌、宫颈癌、绒毛膜癌、子宫内膜癌、胃癌或肺癌。

[0743] 条款7. 前述条款中任一项所述之用途的化合物或组合物，其中所述癌症为肝细胞癌。

[0744] 条款8. 条款1-6中任一项所述之用途的化合物或组合物，其中所述癌症是成神经

细胞瘤。

[0745] 条款9. 前述条款中任一项所述之用途的化合物或组合物, 其中所述治疗癌症的方法还包括向所述受试者施用第二癌症疗法。

[0746] 条款10. 条款9所述之用途的化合物或组合物, 其中所述第二癌症疗法是化疗或放疗。

[0747] 条款11. 条款9或条款10所述之用途的化合物或组合物, 其中:

[0748] (a) 所述癌症是慢性髓细胞白血病(CML), 并且所述第二癌症疗法是使用伊马替尼(imatinib)、达沙替尼(dasatinib)或尼罗替尼(nilotinib)的化疗;

[0749] (b) 所述癌症是子宫内膜癌, 并且所述第二癌症疗法是使用卡铂的化疗;

[0750] (c) 所述癌症是胶质母细胞瘤, 并且所述第二癌症疗法是使用替莫唑胺(TMZ)的化疗;

[0751] (d) 所述癌症是肺癌, 并且所述第二癌症疗法是使用顺铂的化疗;

[0752] (e) 所述癌症是肺癌, 并且所述第二癌症疗法是使用埃罗替尼(Erlotinib)的化疗;

[0753] (f) 所述癌症是肺癌, 并且所述第二癌症疗法是使用恩替司他(entinostat)的化疗;

[0754] (g) 所述癌症是肺癌, 并且所述第二癌症疗法是使用顺铂、卡铂或紫杉醇的化疗;

[0755] (h) 所述癌症是骨髓增生异常综合征(MDS)/急性髓细胞白血病(AML), 并且所述第二癌症疗法是使用多柔比星(doxorubicin)的化疗; 或

[0756] (i) 所述癌症是鼻咽癌, 并且所述第二癌症疗法是放疗。

[0757] 条款12. 前述条款中任一项所述之用途的化合物或组合物, 其中所述化合物选自

[0758]

化合物 ID	结构	化合物 ID	结构
1		12	
28		14	
27		30	
44		29	
		24	

[0759]

[0760] 及其药学上可接受的盐、酯、旋光异构体、外消旋体、溶剂化物、氨基酸缀合物、或

前药。

[0761] 条款13. 条款12所述之用途的化合物或组合物, 其中所述化合物:

[0762] (a) 选自化合物12、14、30和29,

[0763] (b) 选自化合物1、28、27和24,

[0764] (c) 选自化合物1、44、28、27和24,

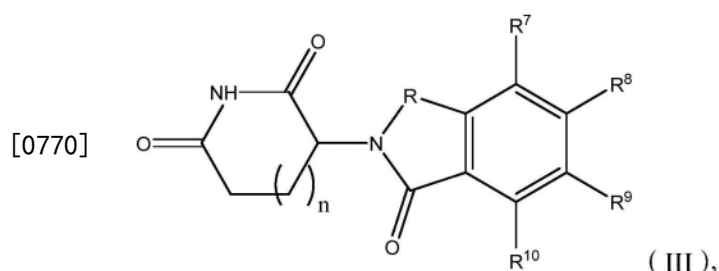
[0765] (d) 选自化合物44、28、27和24,

[0766] (e) 选自化合物1、44、28和27,

[0767] (f) 选自化合物44和1, 或

[0768] (g) 是化合物1。

[0769] 条款14. 一种用于调节受试者中靶蛋白水平的方法之用途的化合物, 所述方法包括向所述受试者施用所述化合物, 其中所述化合物是式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、旋光异构体、外消旋体、溶剂化物、氨基酸缀合物、或前药:



[0771] 其中;

[0772] R是C=O或CH₂;

[0773] R⁷选自H、氘、X、C₁-C₄烷基和NR¹R¹,

[0774] R⁸选自OH、OR⁵和CR^aR^bR^c,

[0775] 其中

[0776] 当R是C=O且R⁸是OH时, 则R⁷选自NR¹R¹、氘、X和C₁-C₄烷基;

[0777] R⁹和R¹⁰独立地选自H、氘、X、C₁-C₄烷基和NH₂

[0778] R^a选自H、氘和C₁-C₄烷基;

[0779] R^b选自H、氘和C₁-C₄烷基;

[0780] R^c选自NR¹R²、OH、OR⁶、CH₂X、CHX₂和CX₃;

[0781] n是1或2;

[0782] X选自F、Cl、Br和I;

[0783] R¹选自H和C₁-C₄烷基,

[0784] R²选自H、C₁-C₄烷基和-COR³,

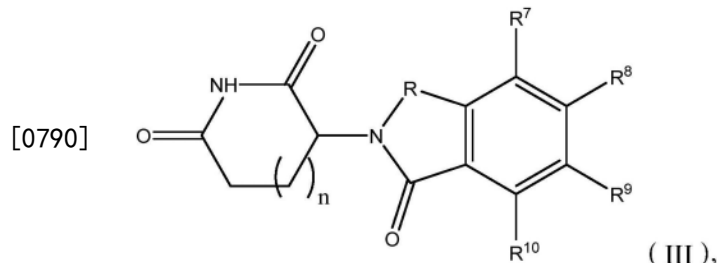
[0785] 或可选地, R¹和R²与它们所连接的氮原子一起形成5元杂环或6元杂环, 其中所述杂环是未取代的或者其中所述杂环的一个或多个碳原子形成羰基基团的一部分; 或者当R⁸是CR^aR^bR^c并且R^c是NR¹R²时, 则R¹和R^a与它们所连接的碳原子和氮原子一起形成5元杂环或6元杂环;

[0786] R³是未取代的C₁-C₁₀烷基; 或被一个或多个R⁴取代的C₁-C₁₀烷基, 其中每个R⁴独立地选自NH₂、NHCOR⁵、NHCOR⁵、OR⁵、未取代的5元杂环基、未取代的6元杂环基、5元杂芳基和6元杂芳基;

[0787] R^5 是未取代的 C_1-C_6 烷基;或被一个或多个独立地选自5元杂环基、6元杂环基、5元杂芳基和6元杂芳基的取代基取代的 C_1-C_6 烷基;以及

[0788] R^6 是未取代的环戊基或环己基;或被一个或多个 NH_2 取代的环戊基或环己基。

[0789] 条款15.一种用于调节受试者中靶蛋白水平的方法之用途的药物组合物,所述方法包括向所述受试者施用所述药物组合物,其中所述药物组合物包含式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、旋光异构体、外消旋体、溶剂化物、氨基酸缀合物、或前药:



[0791] 其中;

[0792] R 是 $C=O$ 或 CH_2 ;

[0793] R^7 选自 H 、氘、 X 、 C_1-C_4 烷基和 NR^1R^1 ,

[0794] R^8 选自 OH 、 OR^5 和 $CR^aR^bR^c$,

[0795] 其中

[0796] 当 R 是 $C=O$ 且 R^8 是 OH 时,则 R^7 选自 NR^1R^1 、氘、 X 和 C_1-C_4 烷基;

[0797] R^9 和 R^{10} 独立地选自 H 、氘、 X 、 C_1-C_4 烷基和 NH_2 ;

[0798] R^a 选自 H 、氘和 C_1-C_4 烷基;

[0799] R^b 选自 H 、氘和 C_1-C_4 烷基;

[0800] R^c 选自 NR^1R^2 、 OH 、 OR^6 、 CH_2X 、 CHX_2 和 CX_3 ;

[0801] n 是1或2;

[0802] X 选自 F 、 Cl 、 Br 和 I ;

[0803] R^1 选自 H 和 C_1-C_4 烷基,

[0804] R^2 选自 H 、 C_1-C_4 烷基和 $-COR^3$,

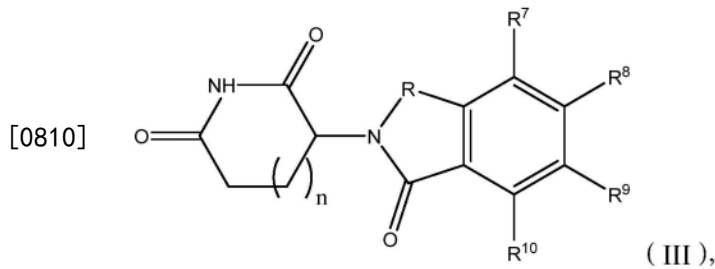
[0805] 或可选地, R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成5元杂环或6元杂环,其中所述杂环是未取代的或者其中所述杂环的一个或多个碳原子形成羰基基团的一部分;或者当 R^8 是 $CR^aR^bR^c$ 并且 R^c 是 NR^1R^2 时,则 R^1 和 R^a 与它们所连接的碳原子和氮原子一起形成5元杂环或6元杂环;

[0806] R^3 是未取代的 C_1-C_{10} 烷基;或被一个或多个 R^4 取代的 C_1-C_{10} 烷基,其中每个 R^4 独立地选自 NH_2 、 $NHCOR^5$ 、 $NHCOOR^5$ 、 OR^5 、未取代的5元杂环基、未取代的6元杂环基、5元杂芳基和6元杂芳基;

[0807] R^5 是未取代的 C_1-C_6 烷基;或被一个或多个独立地选自5元杂环基、6元杂环基、5元杂芳基和6元杂芳基的取代基取代的 C_1-C_6 烷基;以及

[0808] R^6 是未取代的环戊基或环己基;或被一个或多个 NH_2 取代的环戊基或环己基。

[0809] 条款16.一种调节细胞中靶蛋白水平的体外方法,所述方法包括向所述细胞施用式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、旋光异构体、外消旋体、溶剂化物、氨基酸缀合物、或前药:



[0811] 其中;

[0812] R是C=O或CH₂;

[0813] R⁷选自H、氘、X、C₁-C₄烷基和NR¹R¹,

[0814] R⁸选自OH、OR⁵和CR^aR^bR^c,

[0815] 其中

[0816] 当R是C=O且R⁸是OH时,则R⁷选自NR¹R¹、氘、X和C₁-C₄烷基;

[0817] R⁹和R¹⁰独立地选自H、氘、X、C₁-C₄烷基和NH₂;

[0818] R^a选自H、氘和C₁-C₄烷基;

[0819] R^b选自H、氘和C₁-C₄烷基;

[0820] R^c选自NR¹R²、OH、OR⁶、CH₂X、CHX₂和CX₃;

[0821] n是1或2;

[0822] X选自F、Cl、Br和I;

[0823] R¹选自H和C₁-C₄烷基,

[0824] R²选自H、C₁-C₄烷基和-COR³,

[0825] 或可选地,R¹和R²与它们所连接的氮原子一起形成5元杂环或6元杂环,其中所述杂环是未取代的或者其中所述杂环的一个或多个碳原子形成羰基基团的一部分;或者当R⁸是CR^aR^bR^c并且R^c是NR¹R²时,则R¹和R^a与它们所连接的碳原子和氮原子一起形成5元杂环或6元杂环;

[0826] R³是未取代的C₁-C₁₀烷基;或被一个或多个R⁴取代的C₁-C₁₀烷基,其中每个R⁴独立地选自NH₂、NHCOR⁵、NHCOR⁵、OR⁵、未取代的5元杂环基、未取代的6元杂环基、5元杂芳基和6元杂芳基;

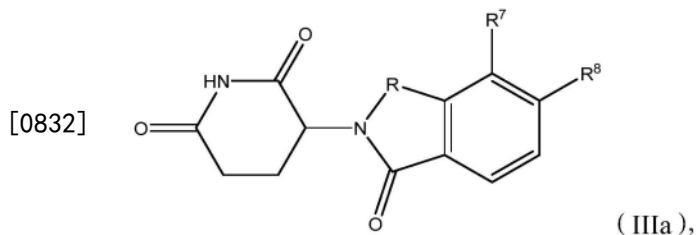
[0827] R⁵是未取代的C₁-C₆烷基;或被一个或多个独立地选自5元杂环基、6元杂环基、5元杂芳基和6元杂芳基的取代基取代的C₁-C₆烷基;以及

[0828] R⁶是未取代的环戊基或环己基;或被一个或多个NH₂取代的环戊基或环己基。

[0829] 条款17. 条款14或条款15所述之用途的化合物或组合物,或条款16所述的方法,其中所述靶蛋白是SALL4。

[0830] 条款18. 条款14-17中任一项所述之用途的化合物、所述之用途的组合物或所述方法,其中,当R^a、R^b、R¹和R²各自为H时,则n为1。

[0831] 条款19. 条款14-18中任一项所述之用途的化合物、所述之用途的组合物或所述方法,其中所述化合物是式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、旋光异构体、外消旋体、溶剂化物、氨基酸缀合物、或前药:



[0833] 其中;

[0834] R是C=O或CH₂;

[0835] R⁷选自H和NR¹R¹,

[0836] R⁸选自OH、OR⁵和CH₂NR¹R²,

[0837] 其中

[0838] 当R是C=O且R⁸是OH时,则R⁷是NR¹R¹;

[0839] R¹是H或C₁-C₄烷基;

[0840] R²是H或-COR³;

[0841] R³是未取代的C₁-C₁₀烷基;或被一个或多个R⁴取代的C₁-C₁₀烷基,其中每个R⁴独立地选自NH₂、NHCOR⁵、NHCOOR⁵、OR⁵、5元杂环基、6元杂环基、5元杂芳基和6元杂芳基;以及

[0842] R⁵是未取代的C₁-C₆烷基;或被一个或多个独立地选自5元杂环基、6元杂环基、5元杂芳基和6元杂芳基的取代基取代的C₁-C₆烷基。

[0843] 条款20. 条款14-19中任一项所述之用途的化合物、所述之用途的组合物或所述方法,其中R是CH₂。

[0844] 条款21. 条款20所述之用途的化合物、所述之用途组合物或所述方法,其中R⁷是H,并且R⁸是CH₂NR¹R²。

[0845] 条款22. 条款14-19中任一项所述之用途的化合物或组合物、所述方法,其中R是C=O

[0846] 条款23. 条款22所述之用途的化合物、所述之用途的组合物、或所述方法,其中R⁷是NR¹R¹,并且R⁸是OH或OR⁵。

[0847] 条款24. 前述条款中任一项所述之用途的化合物、所述之用途的组合物、或所述方法,其中R¹是H。

[0848] 条款25. 前述条款中任一项所述之用途的化合物、所述之用途的组合物、或所述方法,其中R²是-COR³。

[0849] 条款26. 前述条款中任一项所述之用途的化合物、所述之用途的组合物、或所述方法,其中R³是未取代的C₁-C₁₀烷基。

[0850] 条款27. 条款1-25中任一项所述之用途的化合物、所述之用途的组合物、或所述方法,其中R³是被一个或多个R⁴取代的C₁-C₁₀烷基,其中每个R⁴独立地选自NH₂、NHCOR⁵、NHCOOR⁵、OR⁵、5元杂环基、6元杂环基、5元杂芳基和6元杂芳基。

[0851] 条款28. 条款27所述之用途的化合物、所述之用途的组合物、或所述方法,其中R³是被一个或多个R⁴取代的C₁-C₁₀烷基,其中每个R⁴独立地选自NH₂、NHCOR⁵和NHCOOR⁵。

[0852] 条款29. 条款14-17中任一项所述之用途的化合物、所述之用途的组合物、或所述方法,其中所述化合物选自

[0853]

化合物 ID	结构	化合物 ID	结构
1		12	
28		14	
27		30	

[0854]

29		44	
24			

[0855] 及其药学上可接受的盐、酯、旋光异构体、外消旋体、溶剂化物、氨基酸缀合物、或前药。

[0856] 条款30. 条款29所述之用途的化合物、所述之用途的组合物、或所述方法,其中所述化合物:

[0857] (a) 选自化合物12、14、44、30和29,

[0858] (b) 选自化合物1、28、27和24,

[0859] (c) 选自化合物1、44、28、27和24,

[0860] (d) 选自化合物44、28、27和24,

[0861] (e) 选自化合物1、44、28和27,

[0862] (f) 是化合物1。

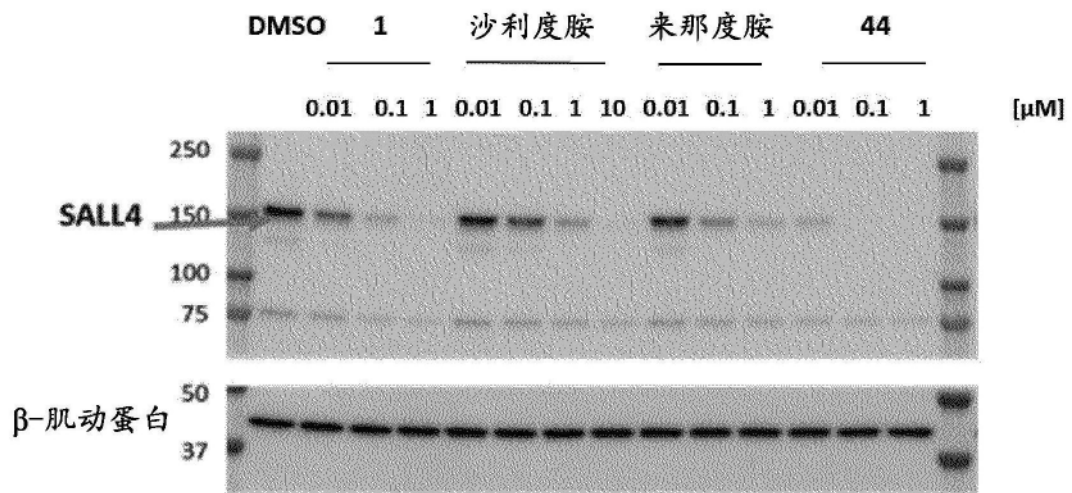


图1

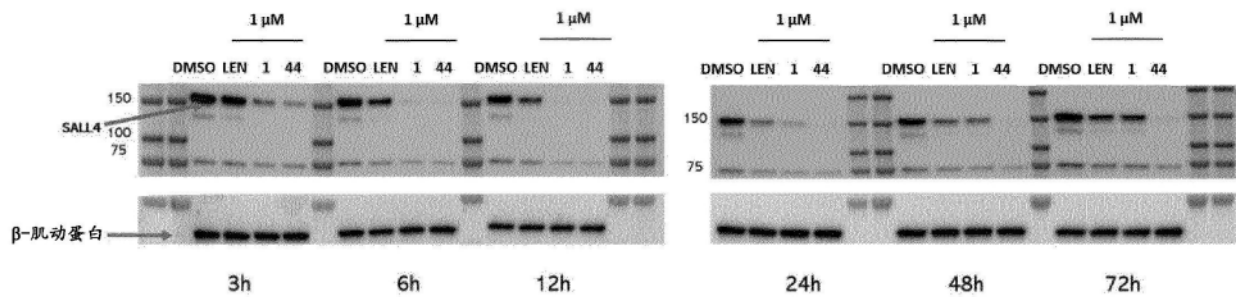


图2A

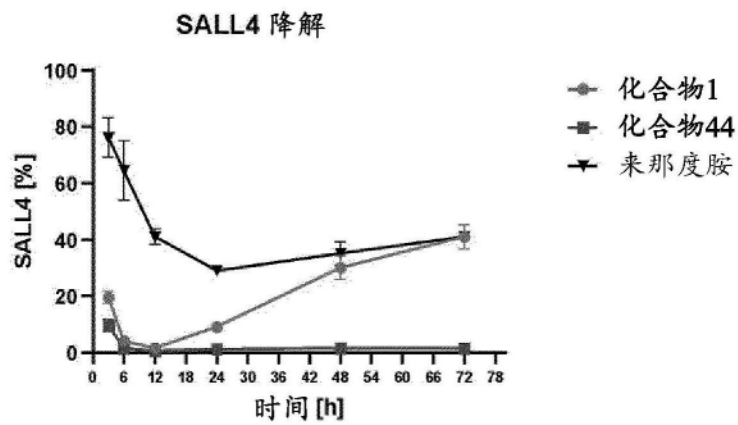


图2B

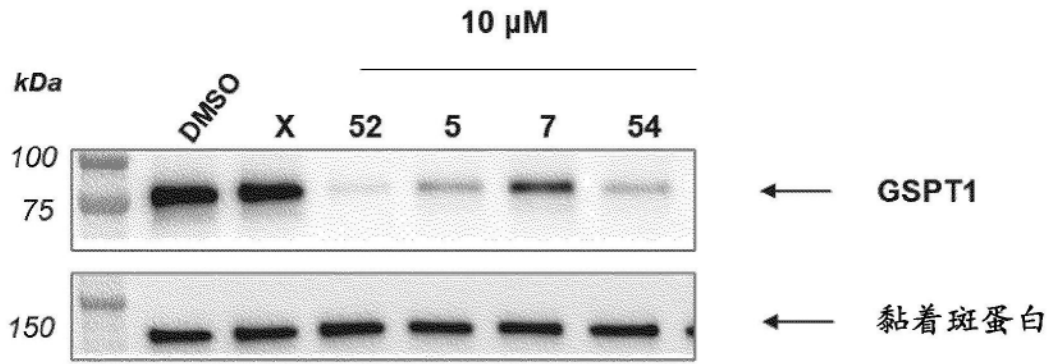


图3

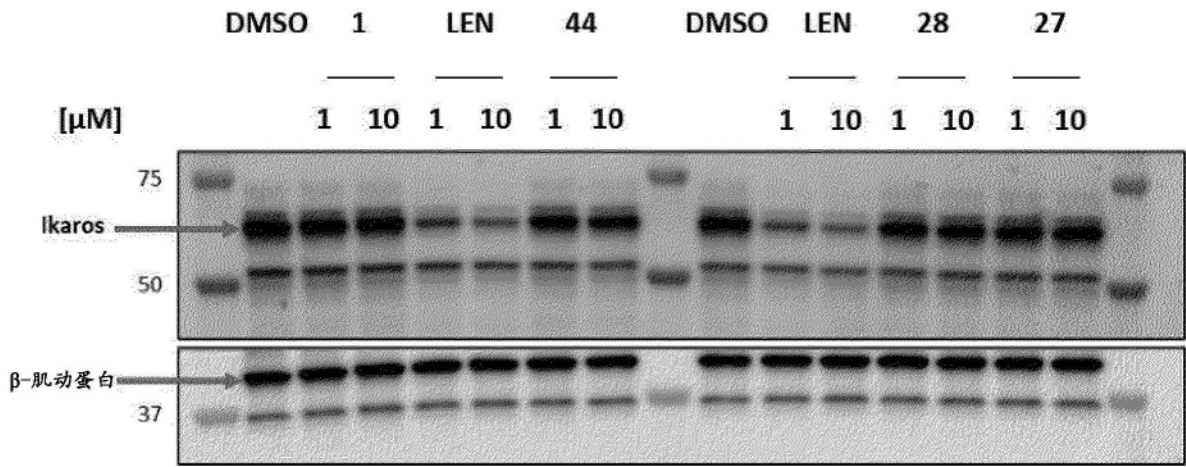


图4A

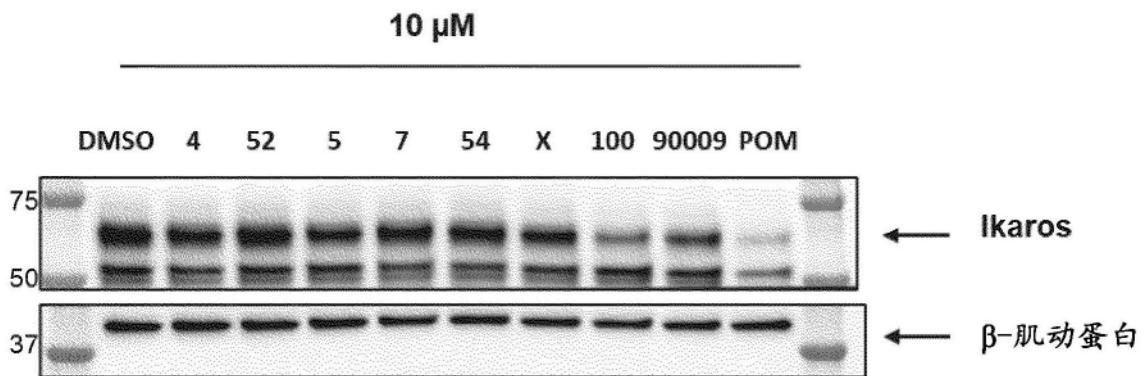


图4B

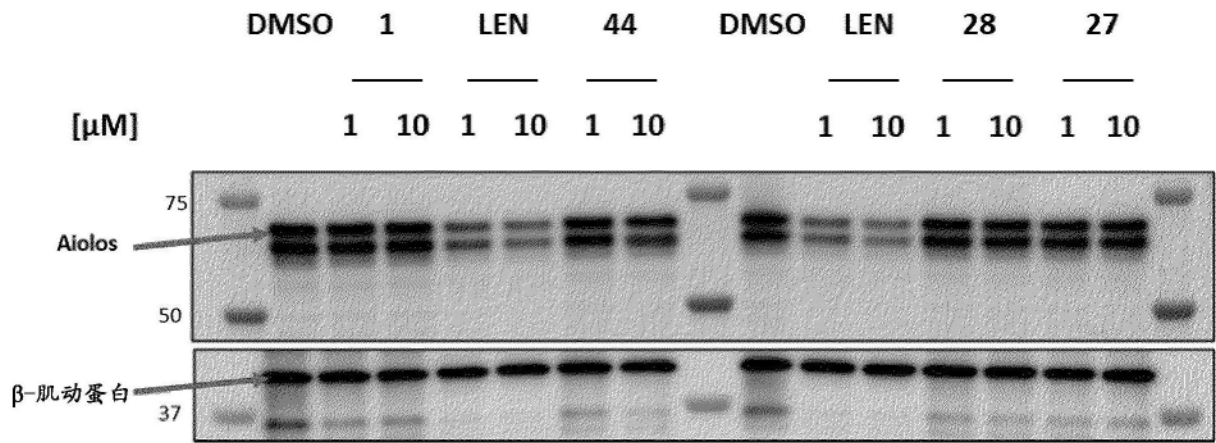


图5

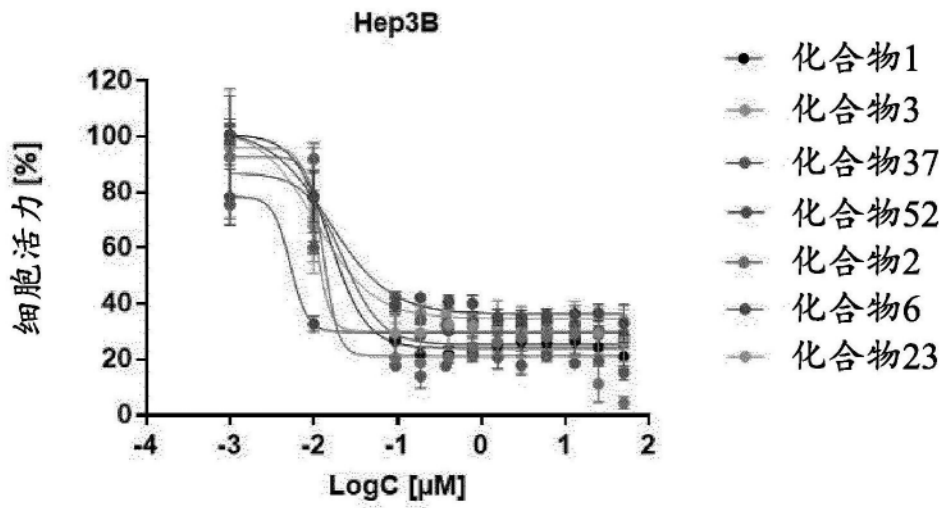


图6A

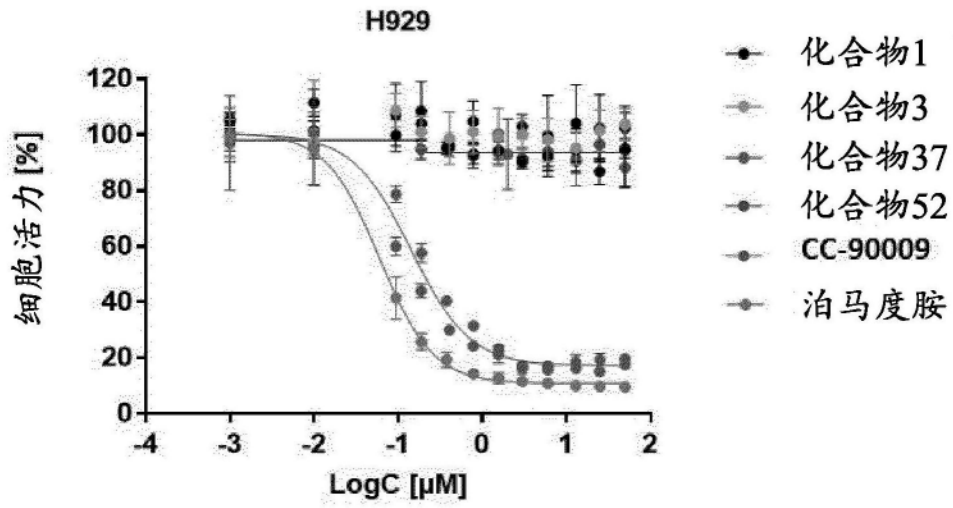


图6B

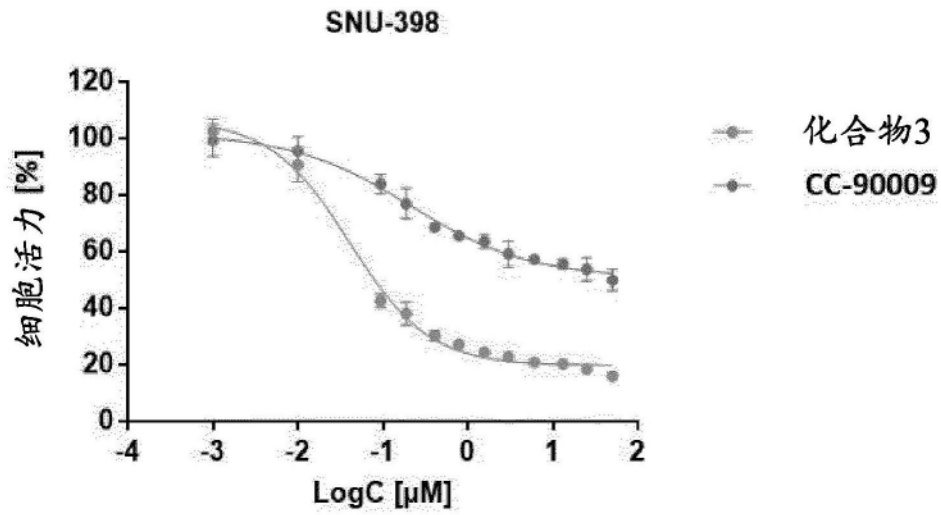


图6C

Kelly 细胞

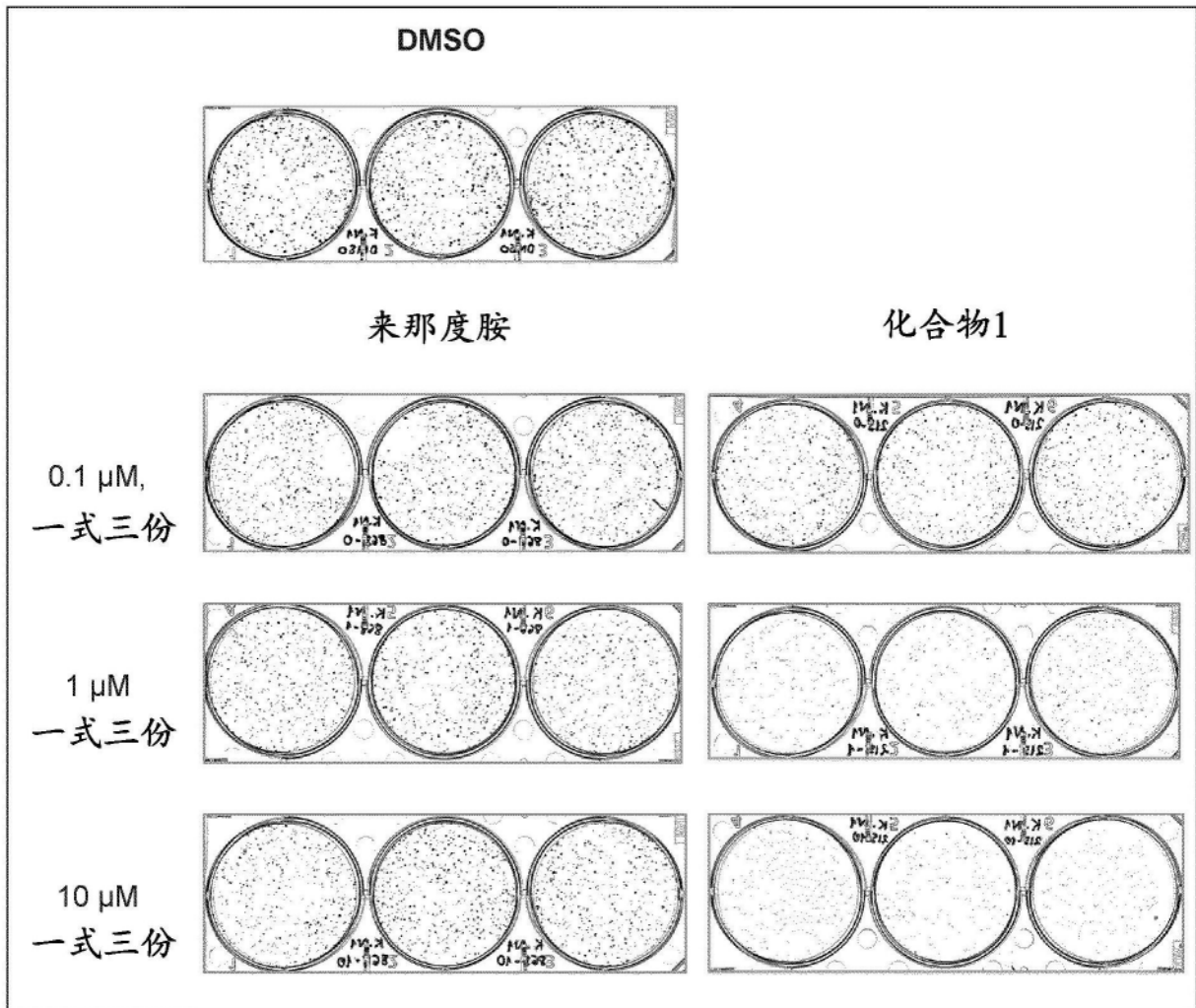


图7A

Hep3B 细胞

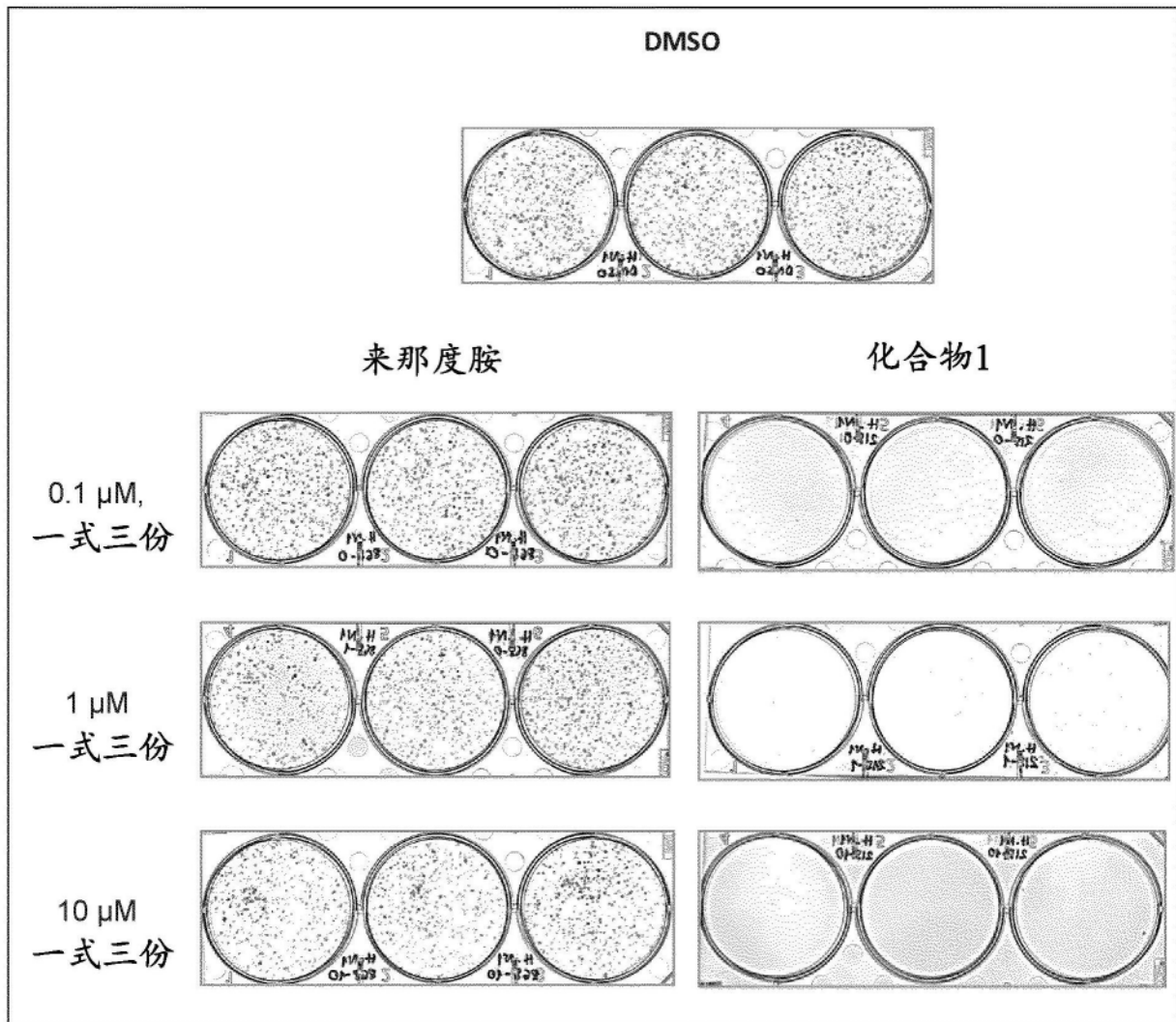


图7B