



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114174281 B

(45) 授权公告日 2025. 02. 07

(21) 申请号 202080050815.4

(22) 申请日 2020.08.04

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114174281 A

(43) 申请公布日 2022.03.11

(30) 优先权数据
62/882,958 2019.08.05 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.01.12

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/044815 2020.08.04

(87) PCT国际申请的公布数据
W02021/026109 EN 2021.02.11

(73) 专利权人 达纳-法伯癌症研究公司
地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 杜广艳 纳撒尼尔·S·格雷
张庭湖 何志祥
尼古拉斯·克维亚特科夫斯基
姜杰

(74) 专利代理机构 北京品源专利代理有限公司
11332

专利代理师 刘明海 胡彬

(51) Int.Cl.
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/635 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 108366992 A, 2018.08.03

审查员 张旋

权利要求书23页 说明书105页 附图3页

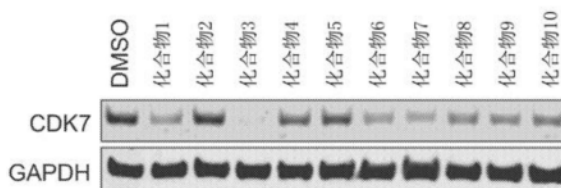
(54) 发明名称

细胞周期蛋白依赖性激酶7 (CDK7) 的降解剂
及其用途

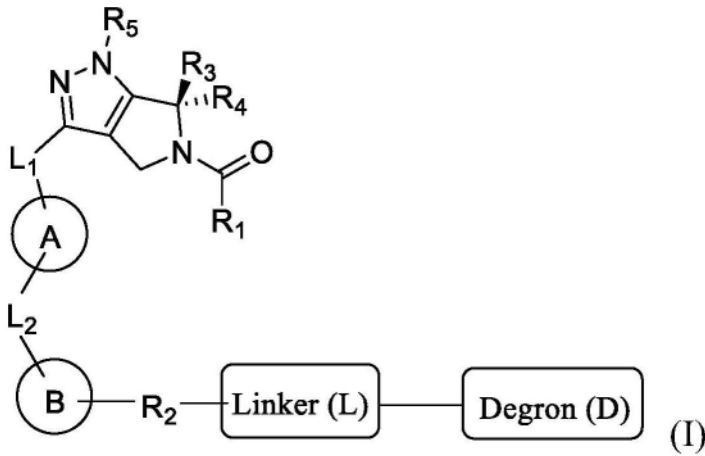
(57) 摘要

公开了靶向CDK7进行降解的双特异性化合物(降解剂)。还公开了含有所述降解剂的药物组合物和使用所述化合物治疗疾病的方法。

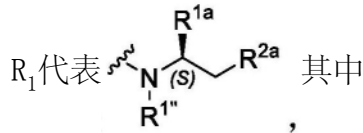
Jurkat; 1 μ M; 6 h



1. 一种双特异性化合物,其包含通过接头Linker (L) 彼此共价连接的部分和降解决定子Degron (D),所述部分结合细胞周期蛋白依赖性激酶7 (CDK7),其中所述化合物具有由式(I)表示的结构:



体,其中



$R^{1''}$ 是氢,

R^{1a} 是苯基,并且

R^{2a} 是 $-NR^{1N}R^{2N}$, 其中 R^{1N} 和 R^{2N} 各自独立地是 C_1 - C_6 烷基;

R_3 和 R_4 各自独立地代表 C_1 - C_6 烷基;

R_5 代表氢;

L_1 代表 $-NR^{L1}$ 、 $-NR^{L1}C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L1}-$, 其中 R^{L1} 是氢;

A 代表苯基;

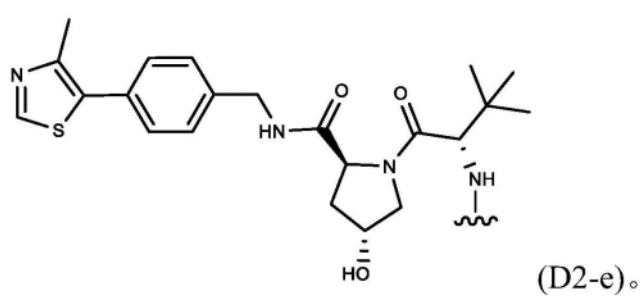
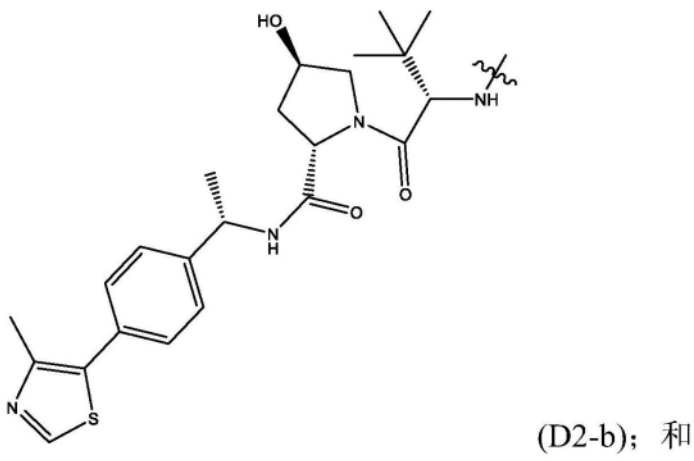
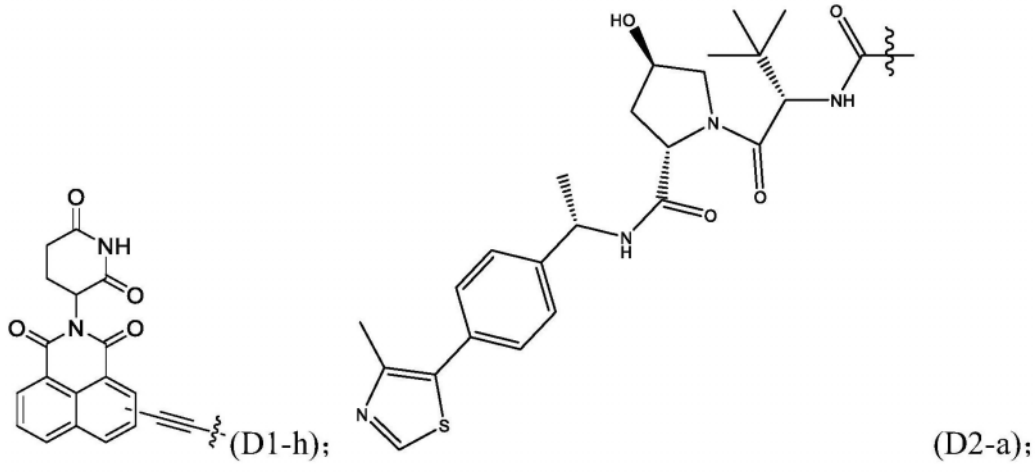
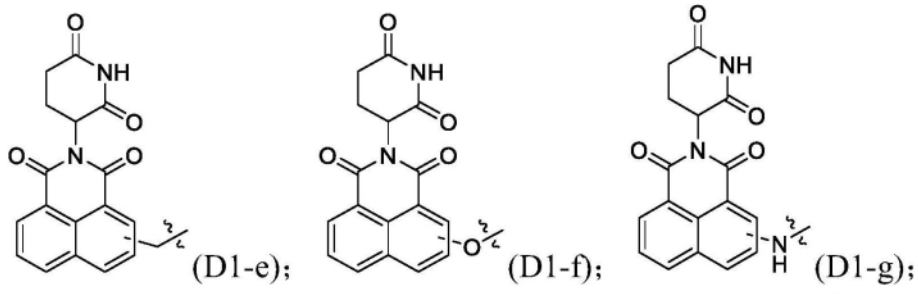
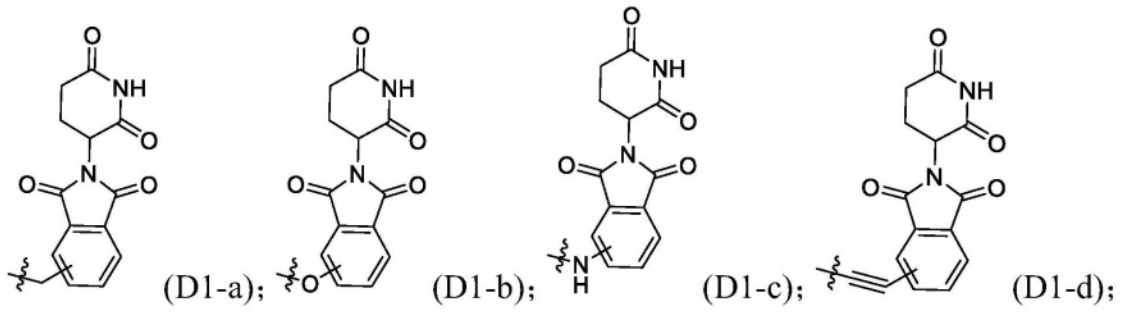
L_2 代表键、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L2}-$ 、 $-NR^{L2}C(=O)-$, 其中 R^{L2} 是氢;

B 代表键;并且

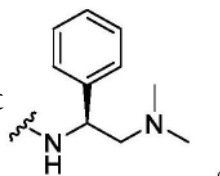
R_2 不存在,

其中接头是亚烷基链或聚乙二醇链,所述亚烷基链和聚乙二醇链的任何一个可以被以下的至少一个中断和/或在任一末端或两个末端终止: $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-C(O)N(R')C(O)-$ 、 $-C(O)N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')$ 、 $-C(NR')$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-N(R')S(O)-$ 、 $-S(O)N(R')$ 、 $-N(R')S(O)_2N(R')$ 、 $-N(R')S(O)N(R')$ 、 C_3 - C_{12} 亚碳环基、3至12元亚杂环基、5至12元亚杂芳基或其任意组合,其中 R' 是 H 或 C_1 - C_6 烷基,其中中断基团和一个或两个终止基团可以相同或不同,其中所述亚烷基链含有1-12个亚甲基单元,所述聚乙二醇链含有2-10个乙二醇单元;并且

其中所述降解决定子由结构(D1-a)至(D1-h)和(D2-a)、(D2-b)和(D2e)中的任一种表示:



2. 根据权利要求1所述的双特异性化合物,其中 R_1 是

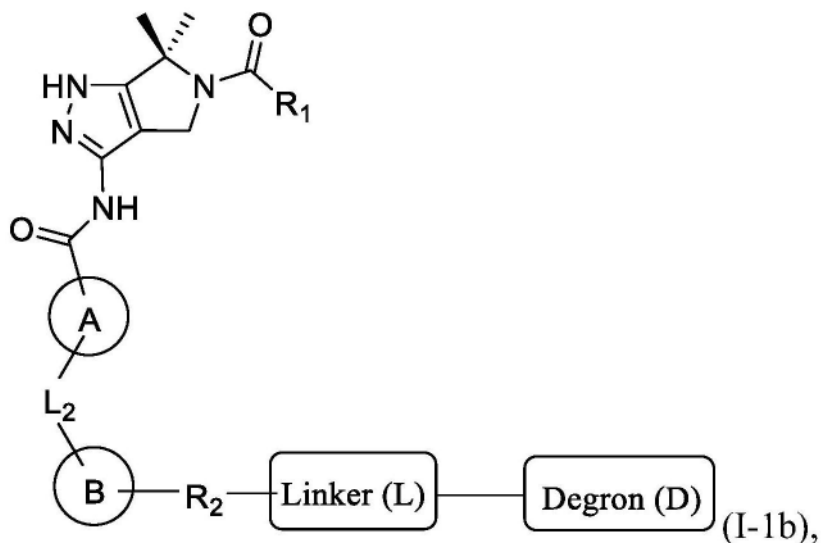


3. 根据权利要求1所述的双特异性化合物,其中 R_3 和 R_4 都是甲基。

4. 根据权利要求1所述的双特异性化合物,其中 L_1 是 $-NHC(O)-$ 。

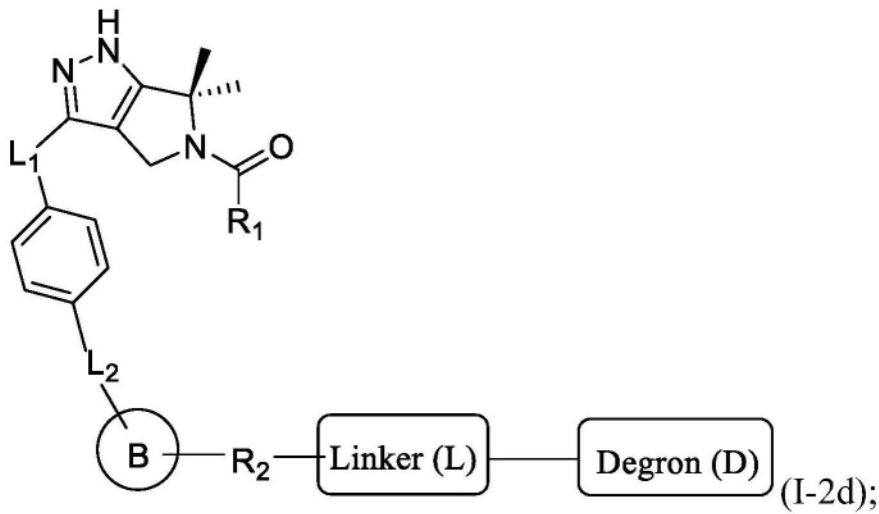
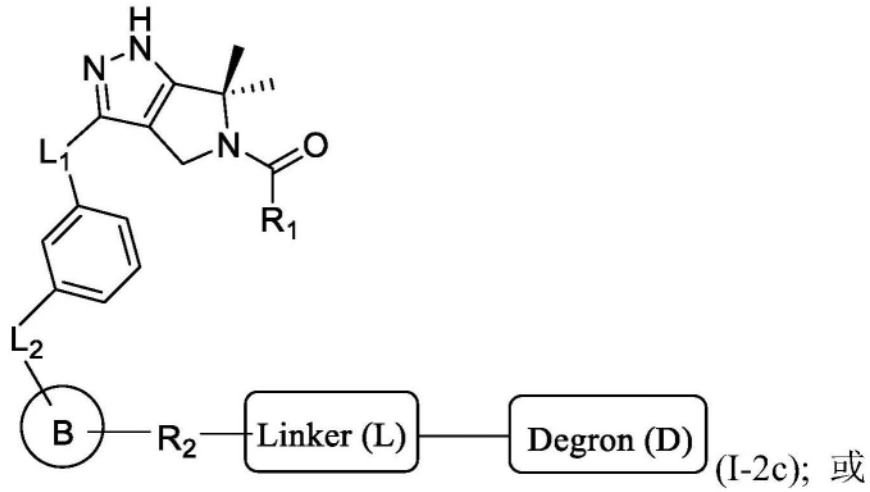
5. 根据权利要求1所述的双特异性化合物,其中 L_2 是键或 $-NHC(O)-$ 。

6. 根据权利要求1所述的双特异性化合物,其中 L_1 是 $-NHC(O)-$, R_3 和 R_4 是甲基,并且 R_5 是H,并且其具有由(I-1b)表示的结构:

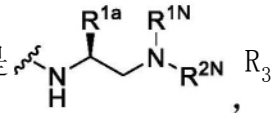


或其药学上可接受的盐或立体异构体。

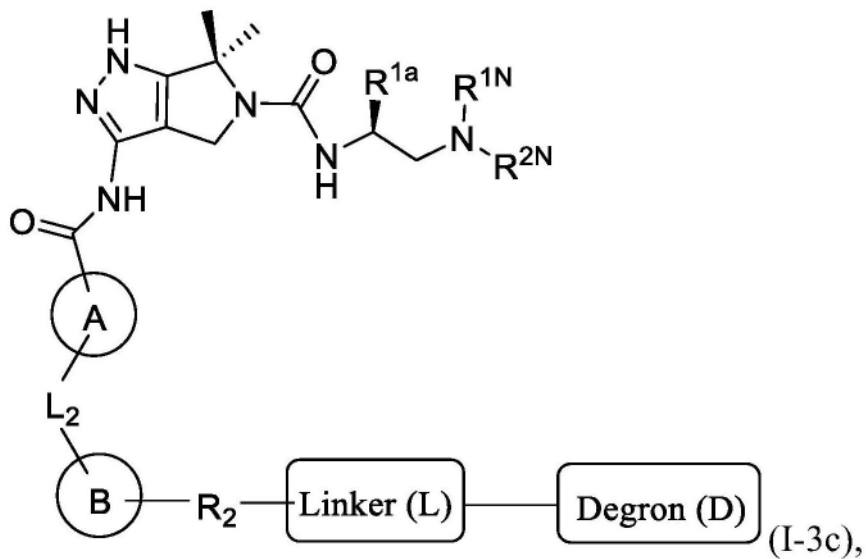
7. 根据权利要求1所述的双特异性化合物,其中 R_3 和 R_4 是甲基,并且 R_5 是H,并且其具有由式(I-2c)或(I-2d)表示的结构:



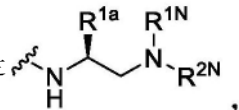
或其药学上可接受的盐或立体异构体。

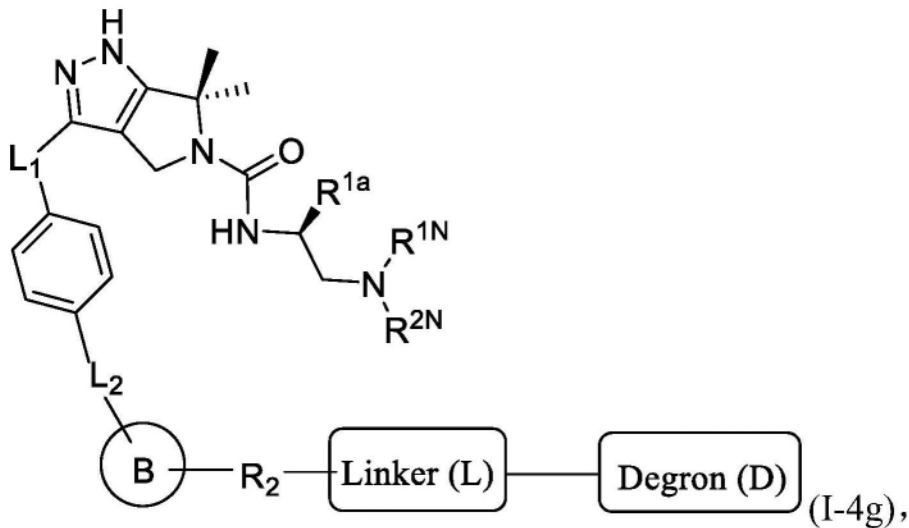
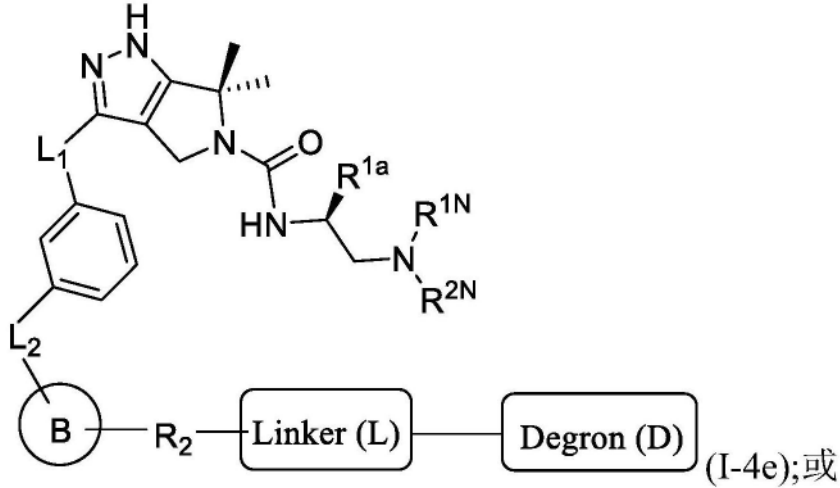
8. 根据权利要求1所述的双特异性化合物, 其中L₁是-NHC(O)-, R₁是 ,

和R₄是甲基, 并且R₅是H, 并且其具有由式(I-3c)表示的结构:

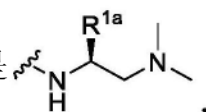


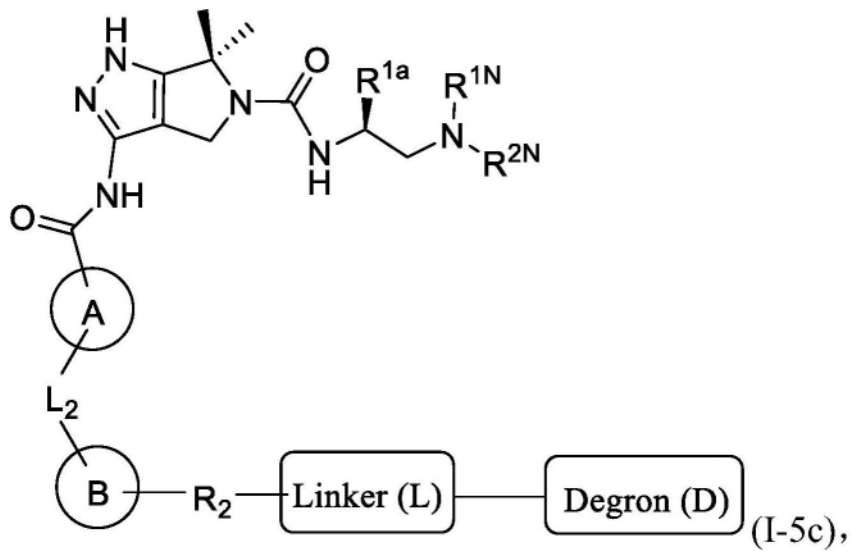
或其药学上可接受的盐或立体异构体。

9. 根据权利要求1所述的双特异性化合物,其中 R_1 是 , R_3 和 R_4 是甲基,并且 R_5 是H,其具有由式(I-4e)或(I-4g)中任一个表示的结构:

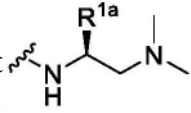


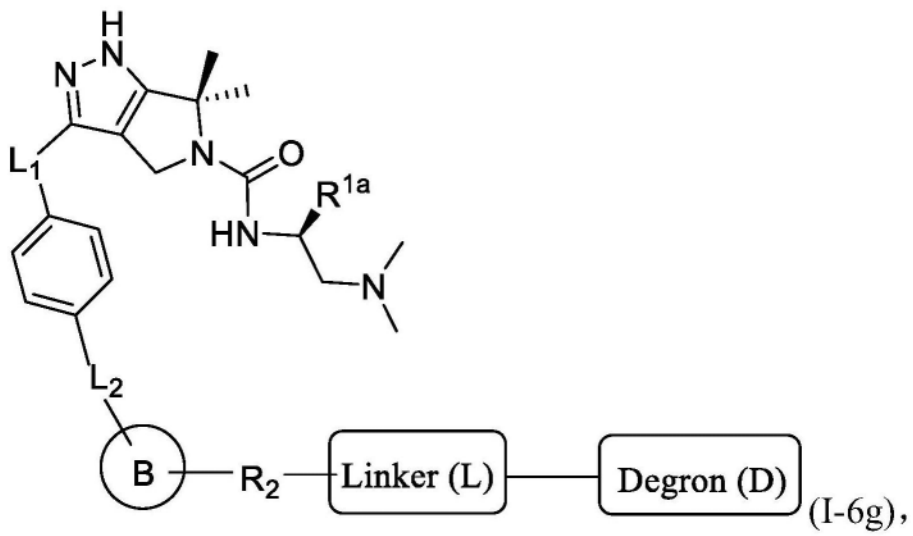
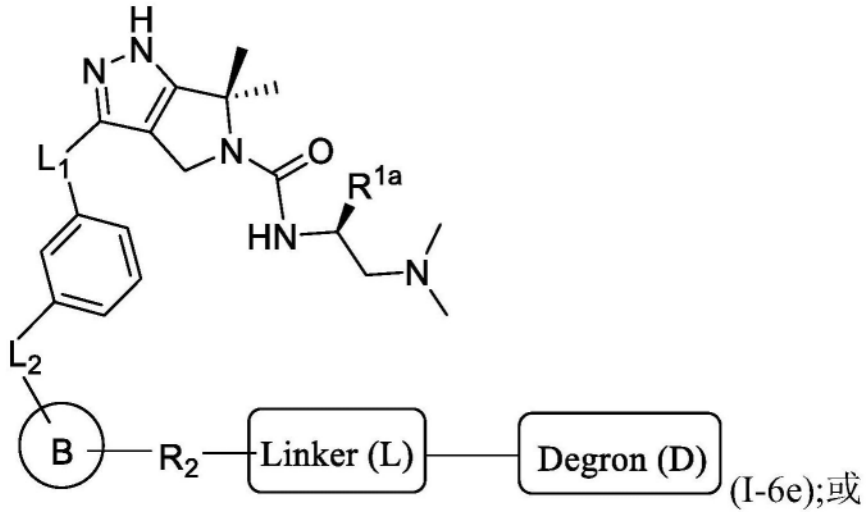
或其药学上可接受的盐或立体异构体。

10. 根据权利要求1所述的双特异性化合物,其中 L_1 是 $-NHC(O)-$, R_1 是 , R_3 和 R_4 是甲基,并且 R_5 是H,其具有由式(I-5c)表示的结构:



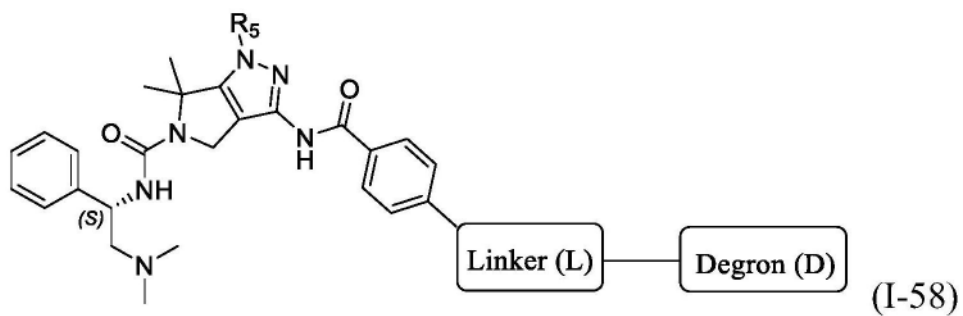
或其药学上可接受的盐或立体异构体。

11. 根据权利要求1所述的双特异性化合物,其中R₁是 , R₃和R₄是甲基,并且R₅是H,并且其具有由式(I-6e)或(I-6g)中任一个表示的结构:



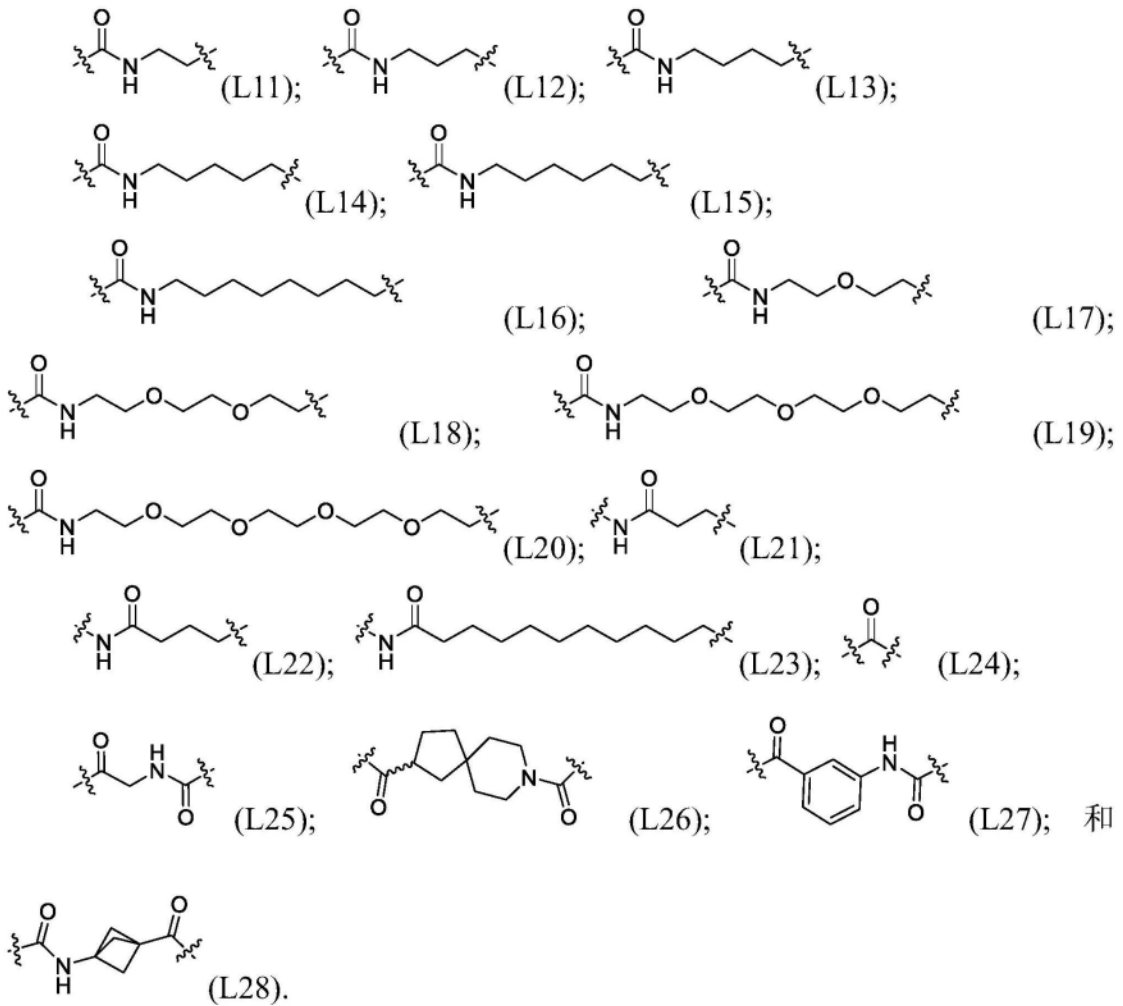
或其药学上可接受的盐或立体异构体。

12. 根据权利要求1所述的双特异性化合物,其具有由式(I-58)表示的结构:

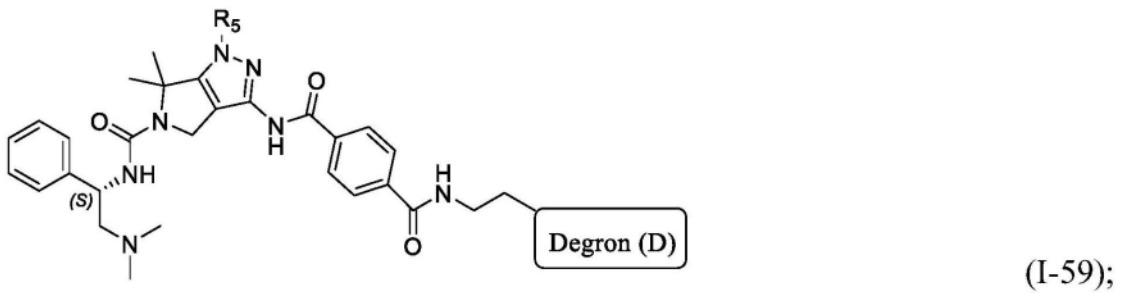


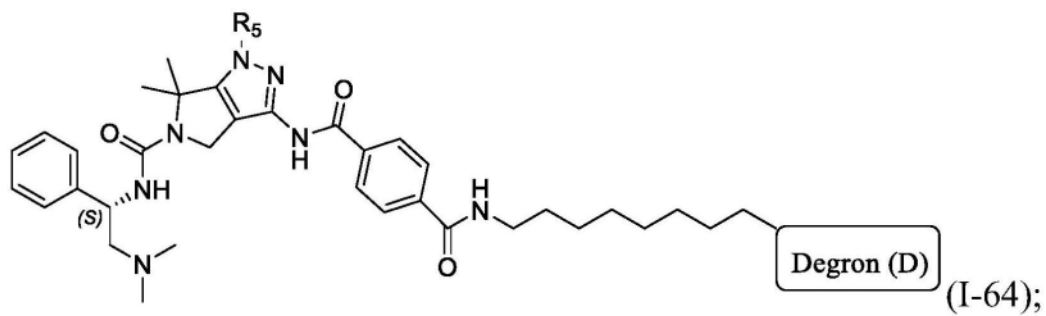
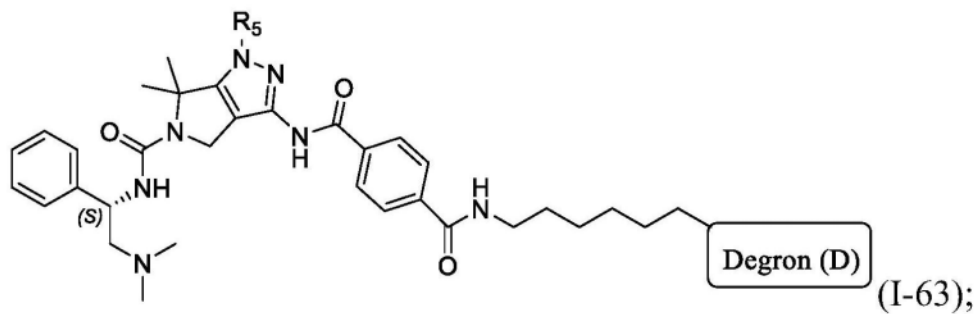
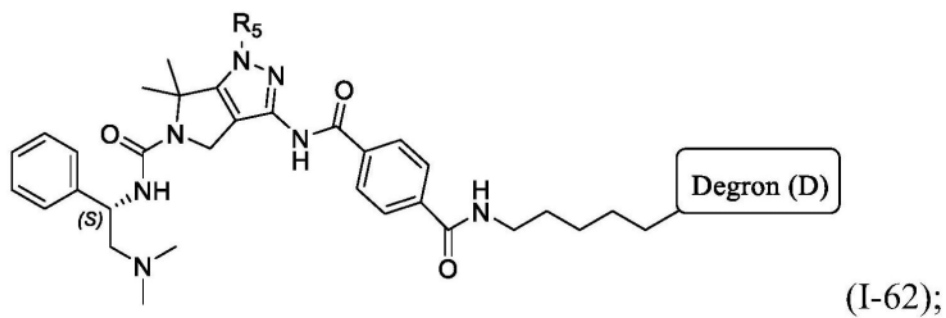
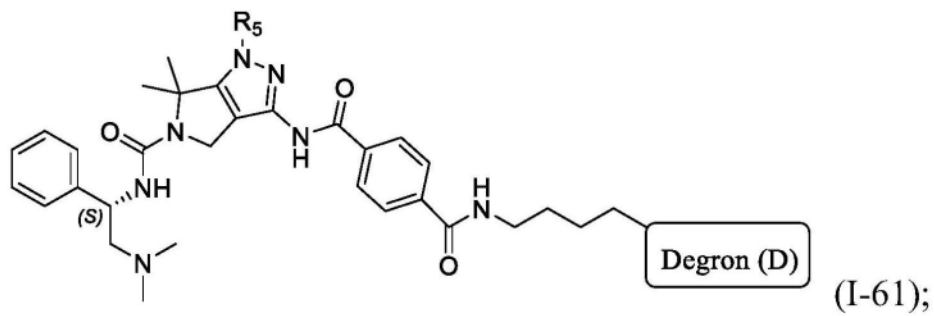
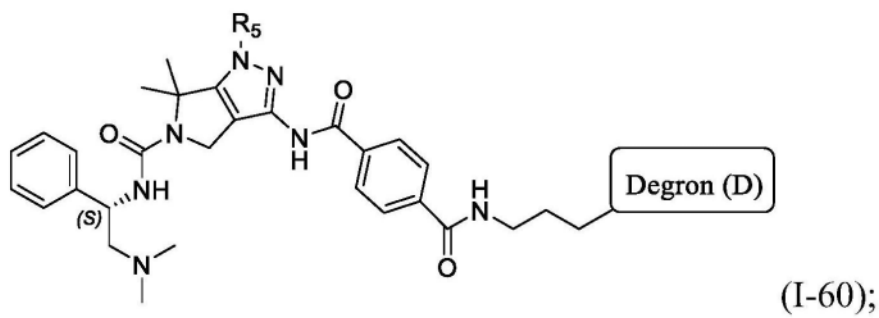
或其药学上可接受的盐或立体异构体。

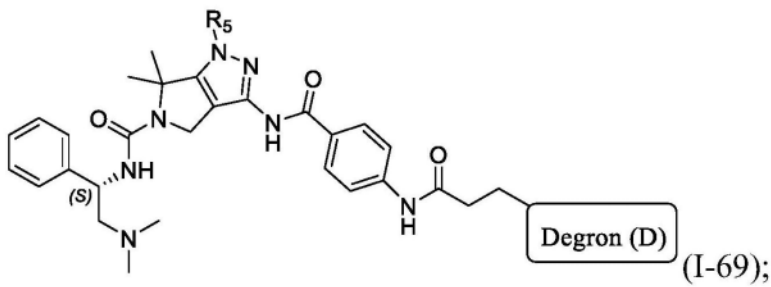
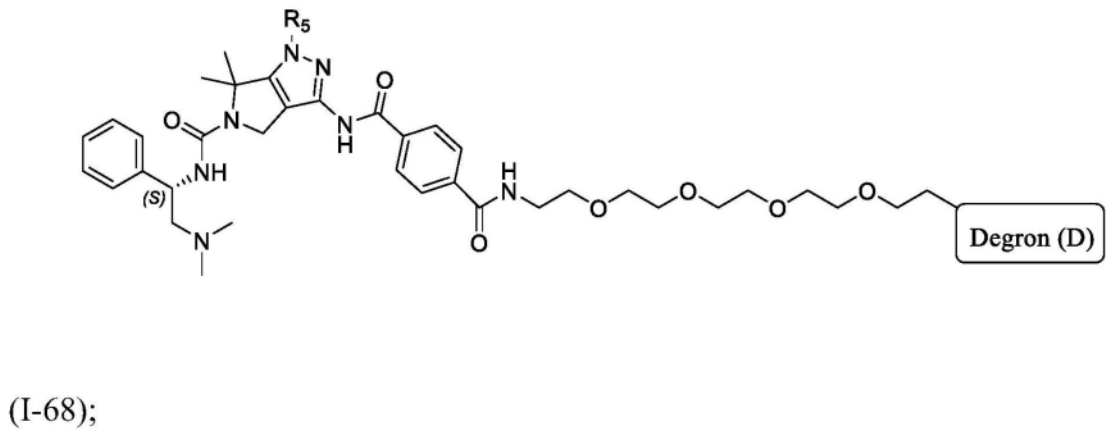
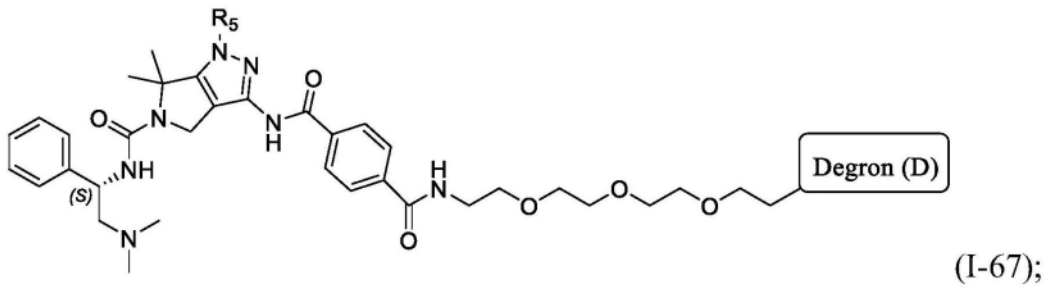
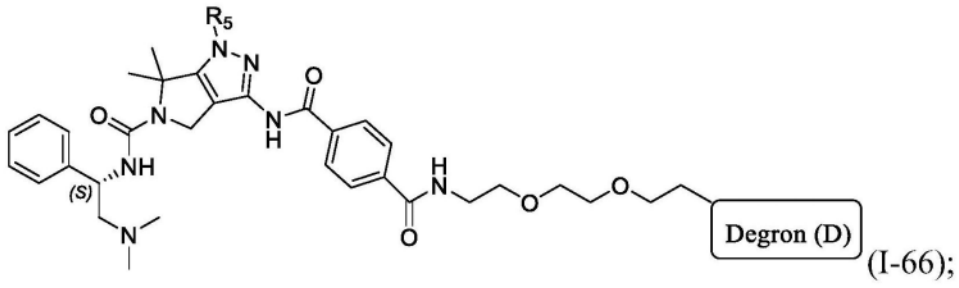
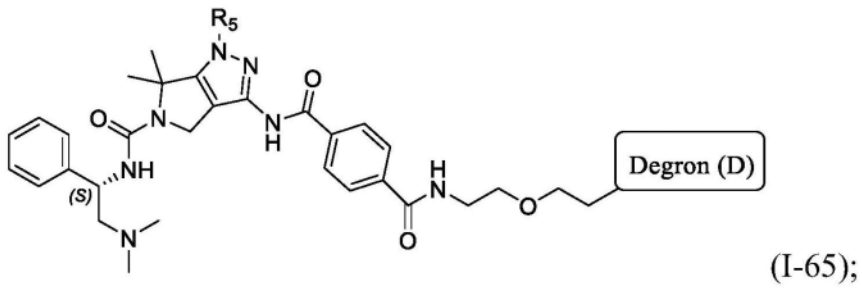
13. 根据权利要求1所述的双特异性化合物,其中所述接头由结构(L11)至(L28)中的任一种表示:

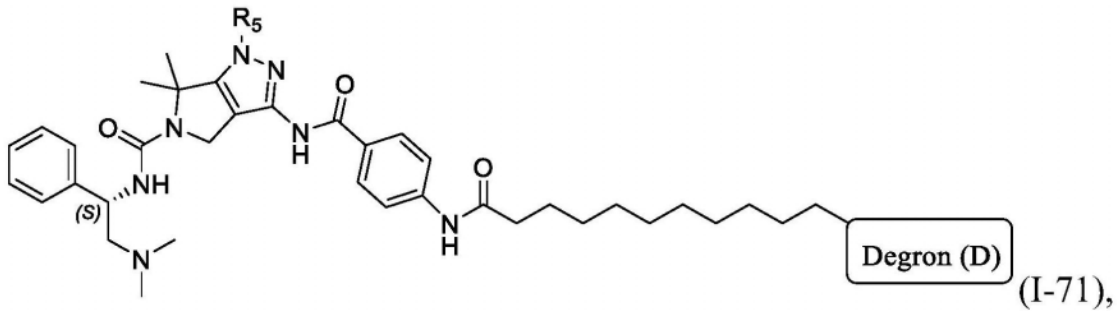
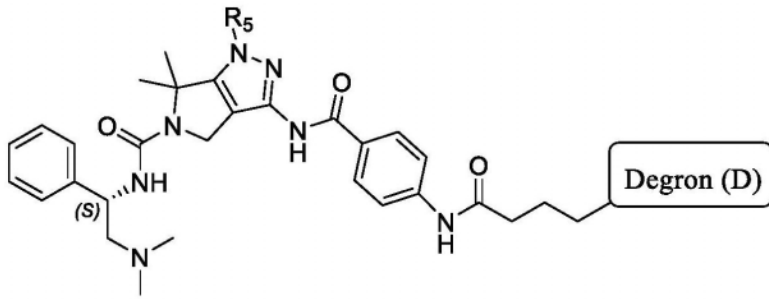


14. 根据权利要求1所述的双特异性化合物,其由式(I-59)至(I-71)中的任一个表示:









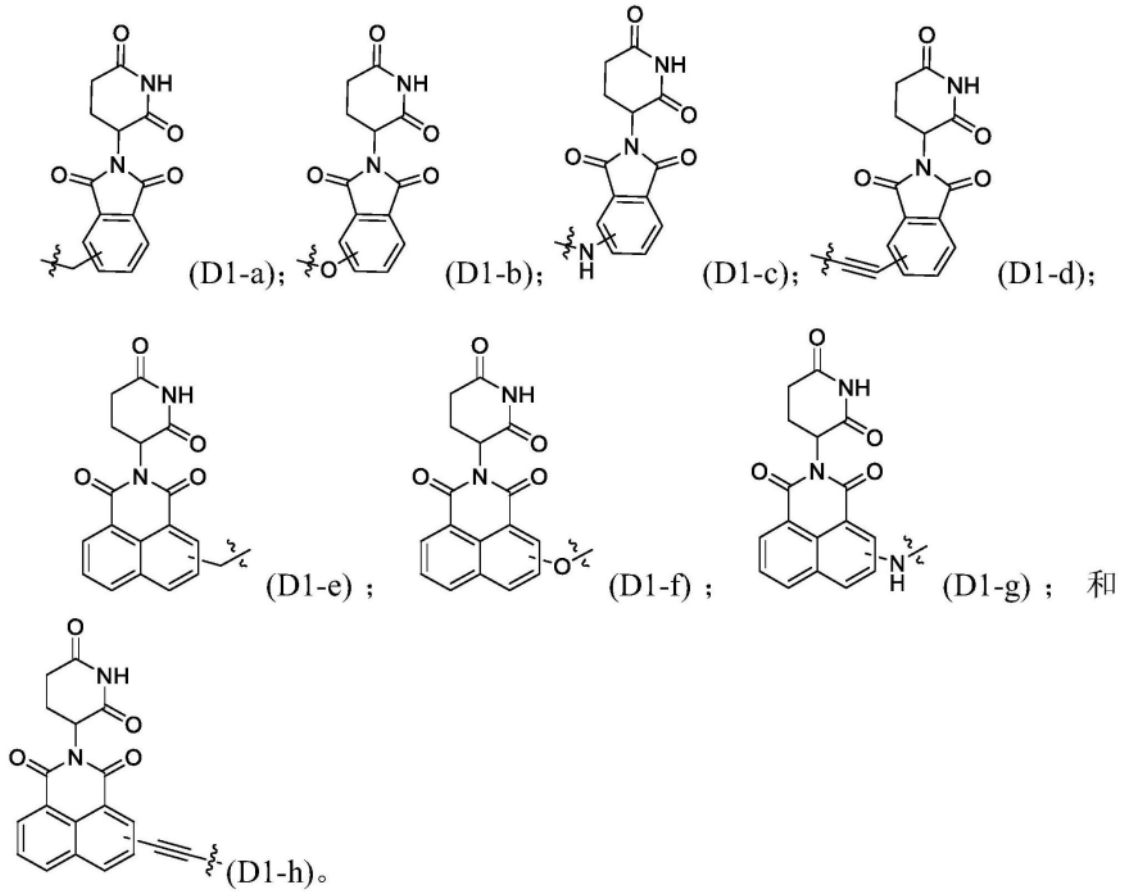
或其药学上可接受的盐或立体异构体。

15. 根据权利要求1所述的双特异性化合物,其中接头是亚烷基链,其可以被以下的至少一个中断和/或在任一末端或两个末端终止:

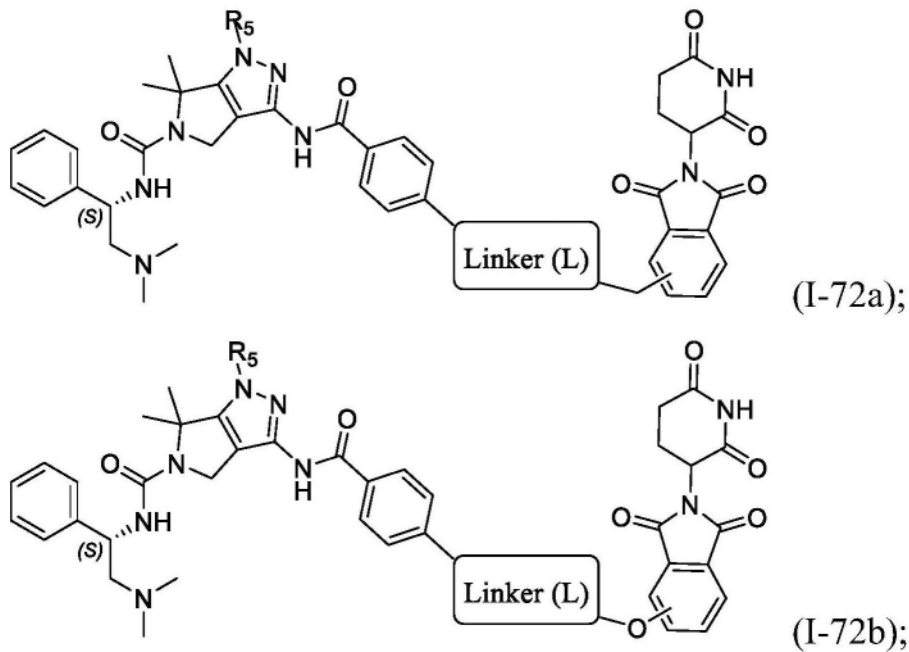
-O-、-S-、-N(R')-、-C≡C-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-C₃-C₁₂亚碳环基、3至12元亚杂环基、5至12元亚杂芳基或其任意组合,其中R'是H或C₁-C₆烷基,其中中断基团和一个或两个终止基团可以相同或不同。

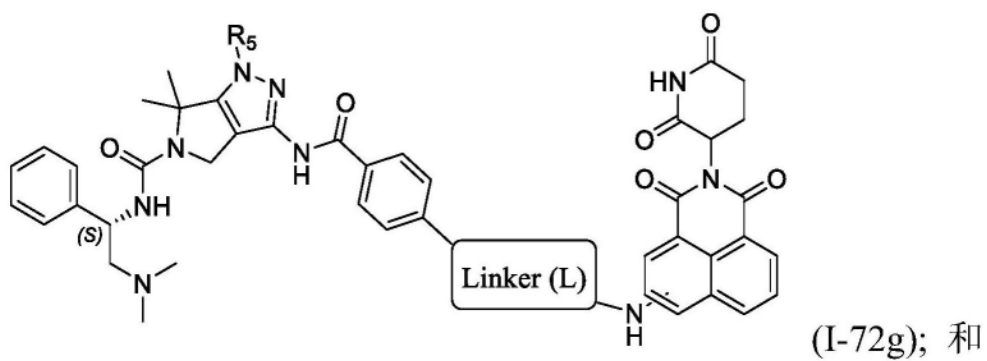
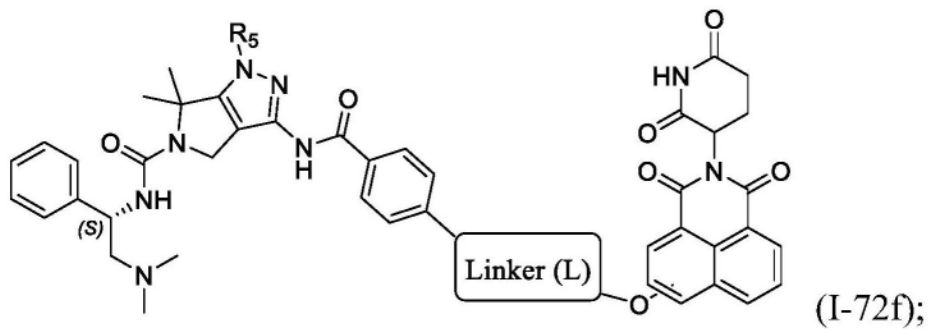
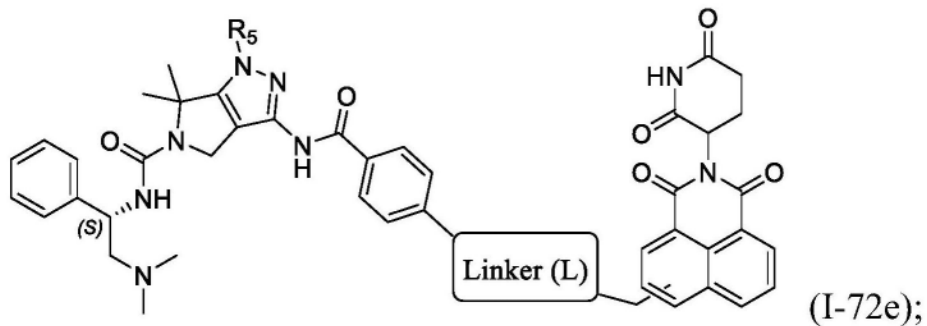
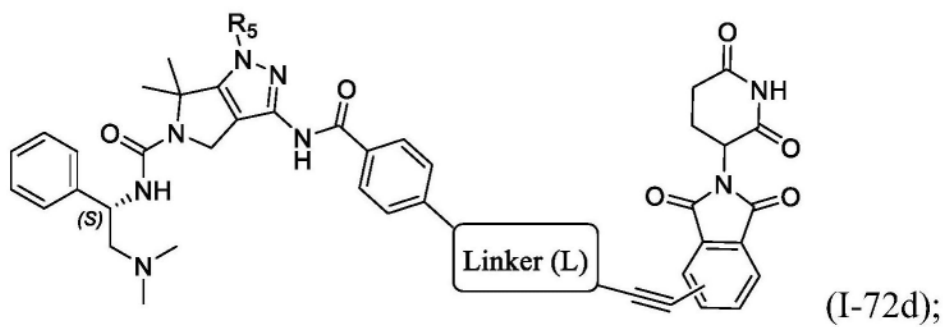
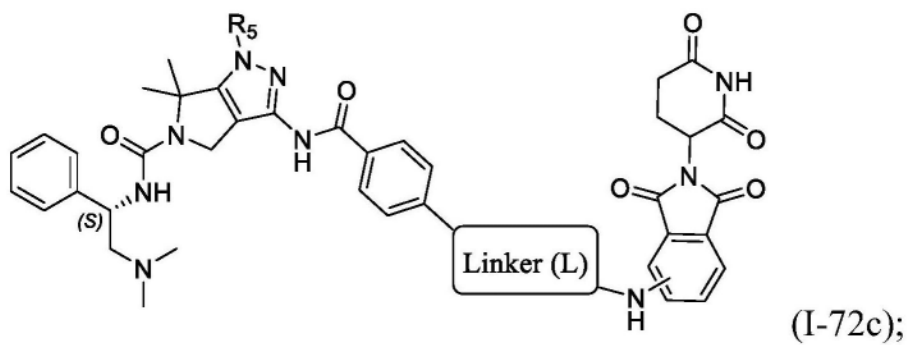
16. 根据权利要求1所述的双特异性化合物,其中接头是聚乙二醇链,其可以在任一末端或两个末端终止于以下至少一个处:-S-、-N(R')-、-C≡C-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-C₃-C₁₂亚碳环基、3至12元亚杂环基、5至12元亚杂芳基或其任意组合,其中R'是H或C₁-C₆烷基,其中一个或两个终止基团可以相同或不同。

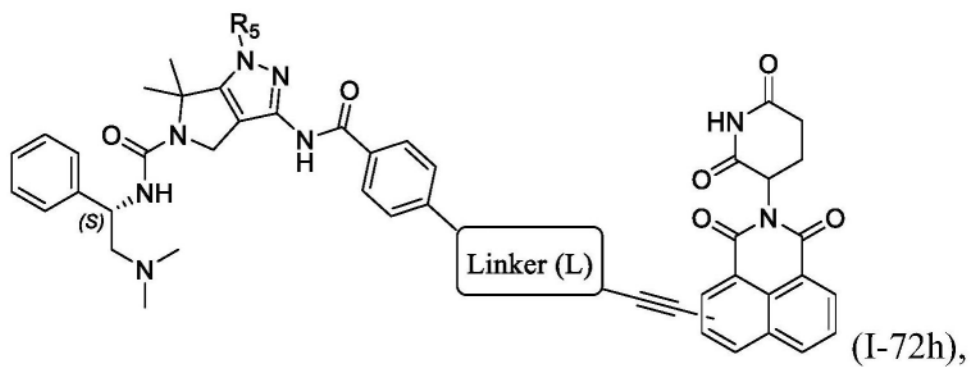
17. 根据权利要求1所述的双特异性化合物,其中所述降解决定子由结构(D1-a)至(D1-h)中的任一种表示:



18. 根据权利要求1所述的双特异性化合物,其由式(I-72a)至(I-72h)中的任一个表示:

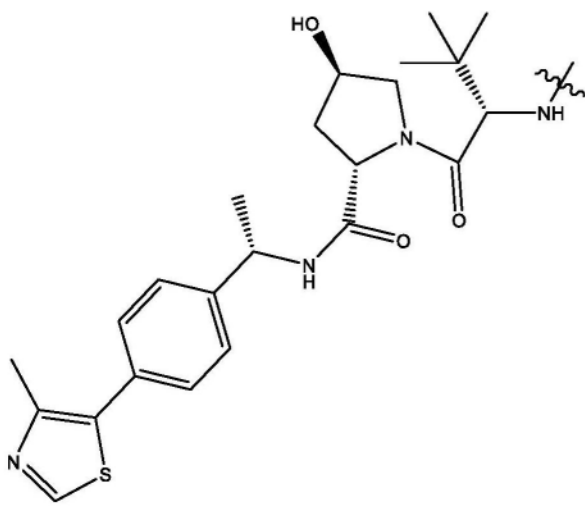
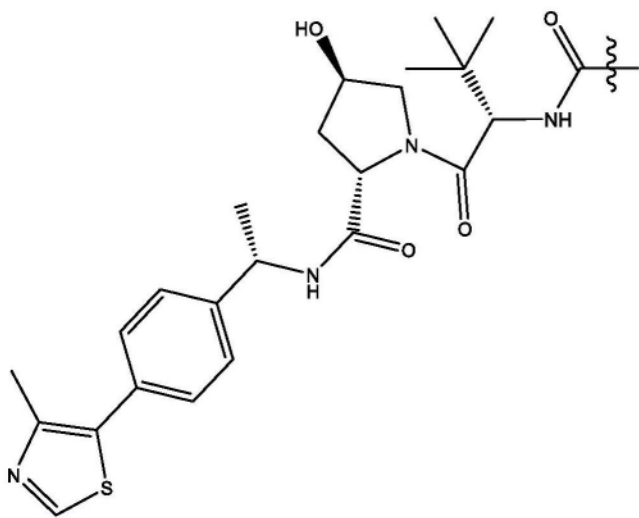


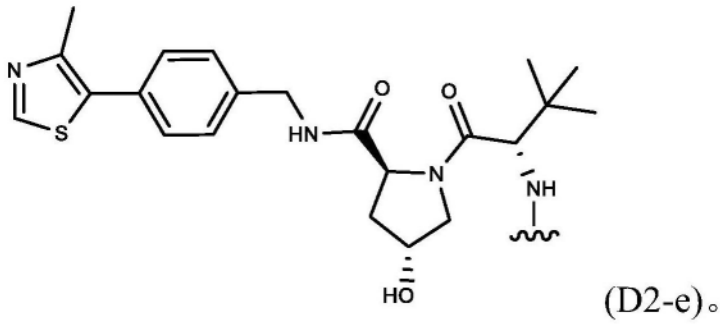




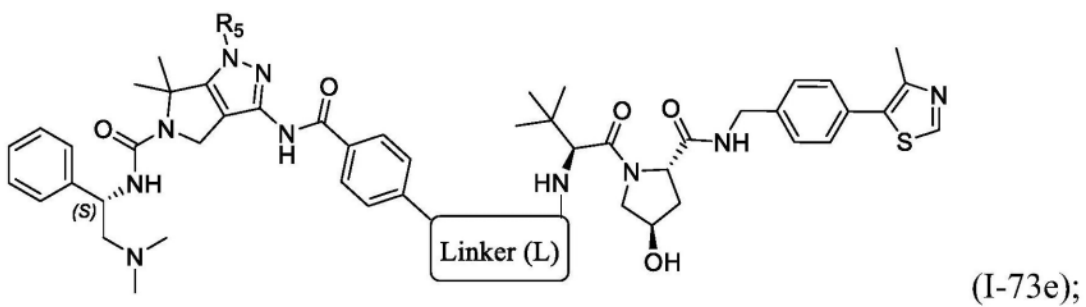
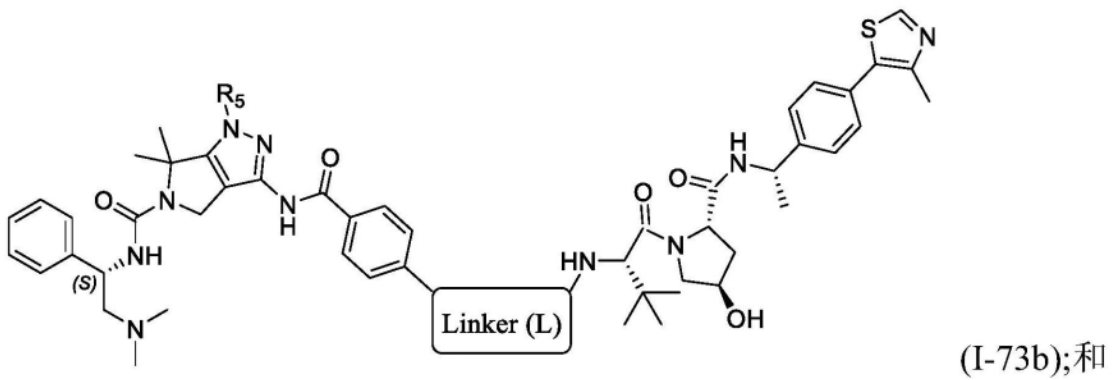
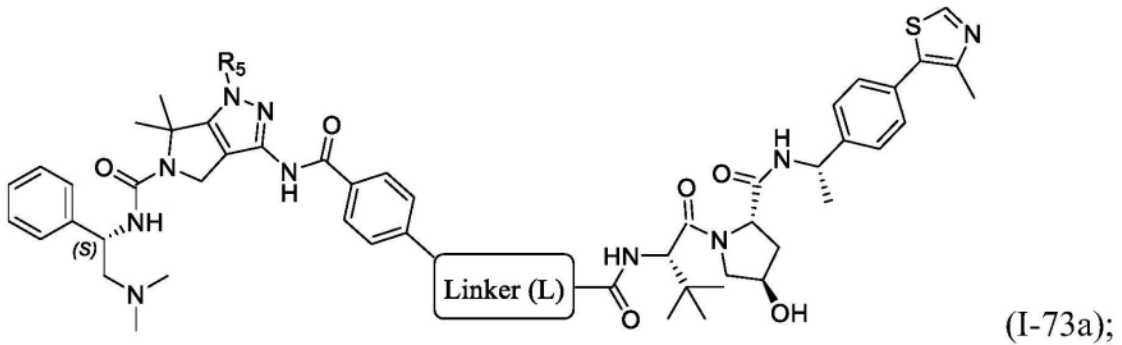
或其药学上可接受的盐或立体异构体。

19. 根据权利要求1所述的双特异性化合物,其中所述降解决定子由结构(D2-a)、(D2-b)和(D2-e)中的任一种表示:



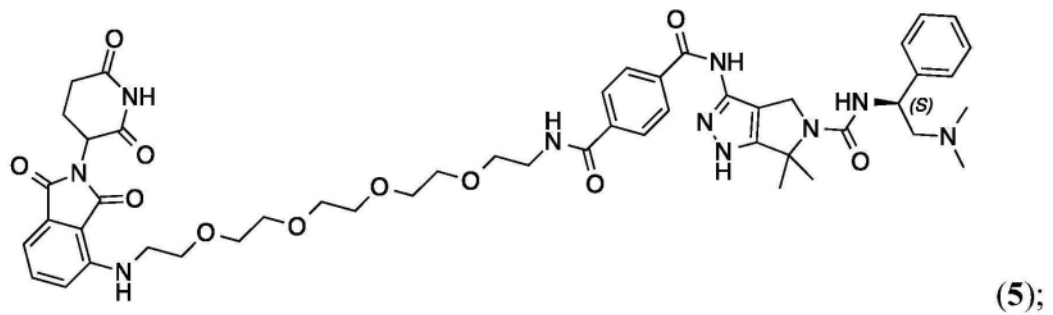
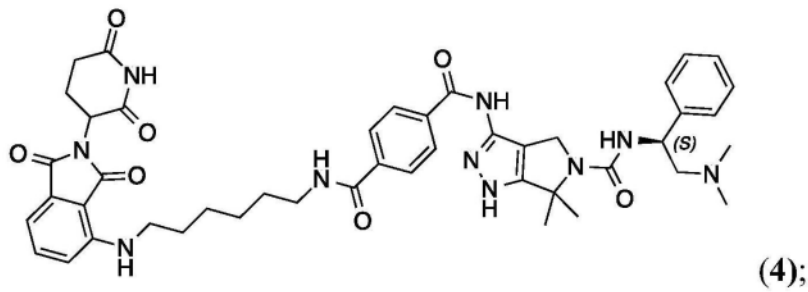
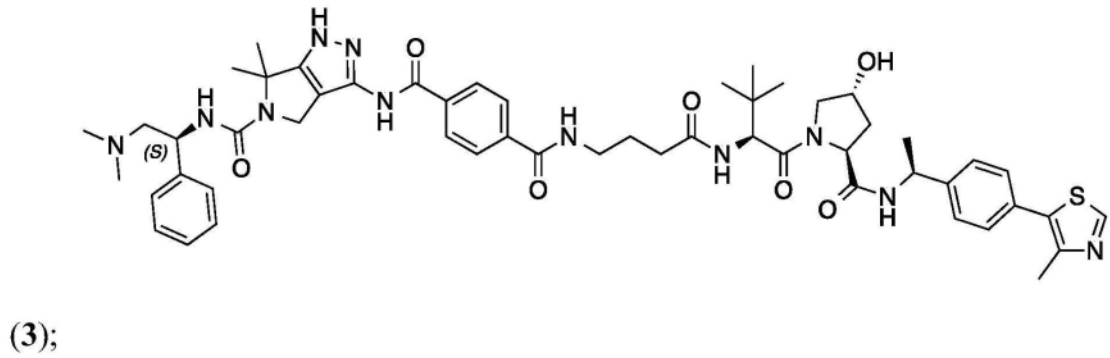
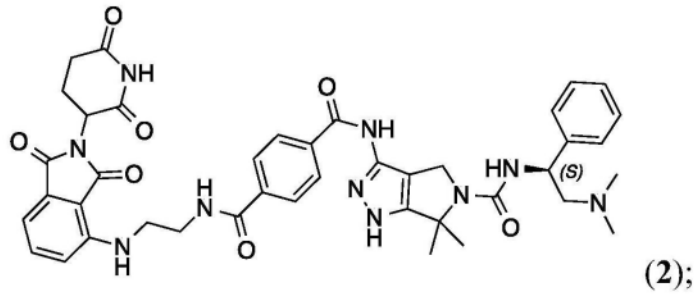
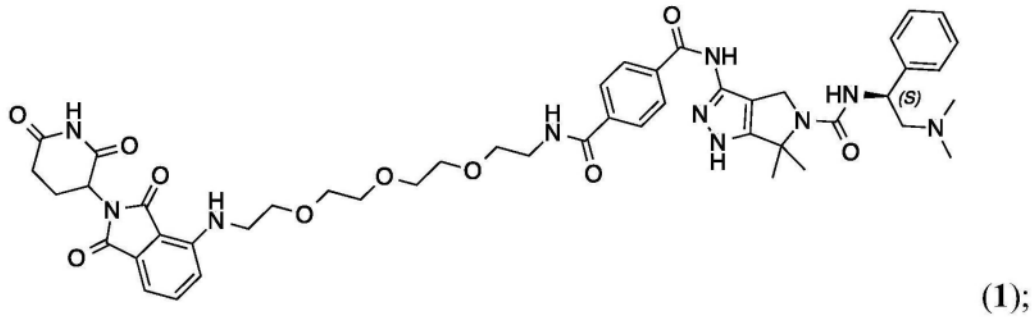


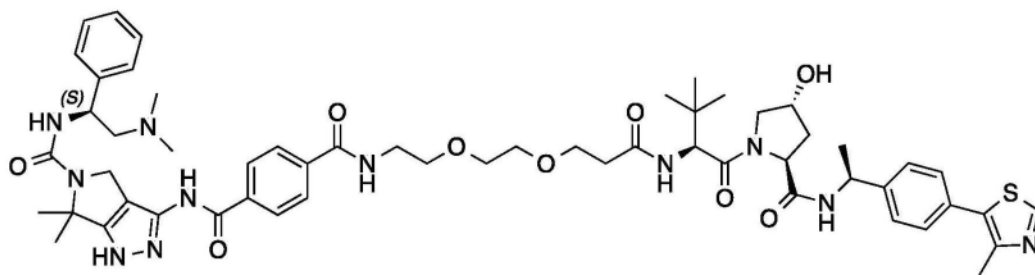
20. 根据权利要求1所述的双特异性化合物,其由式(I-73a)、(I-73b)和(I-73e)中的任一个表示:



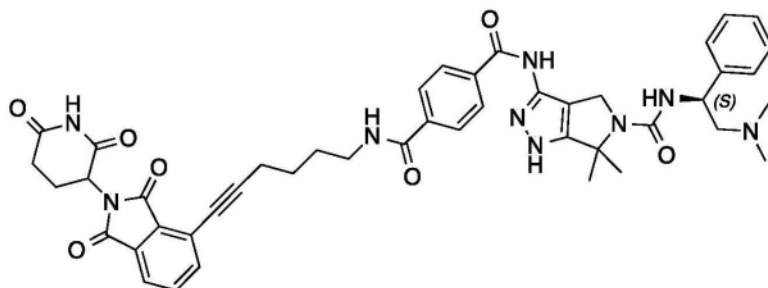
或其药学上可接受的盐或立体异构体。

21. 根据权利要求1所述的双特异性化合物,其由式(1)至(34)中的任一个表示:

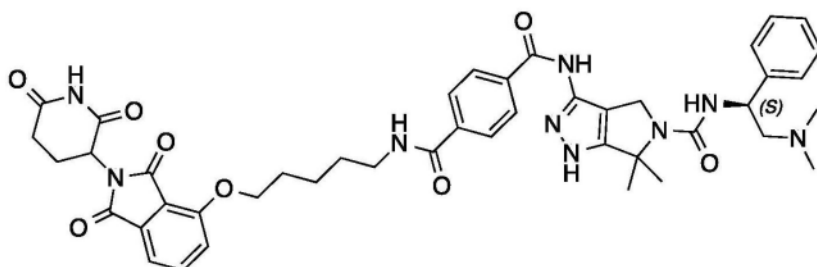




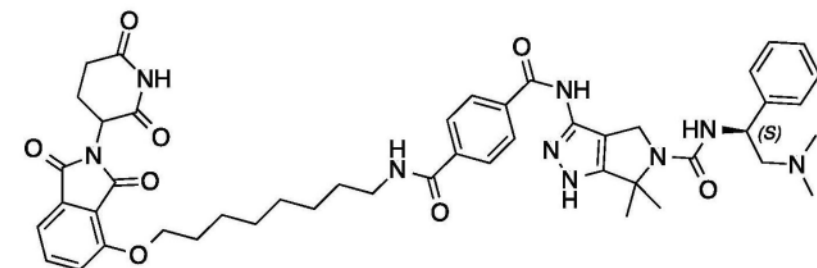
(6);



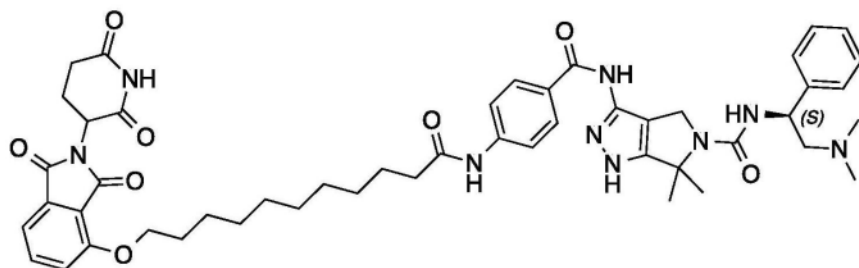
(7);



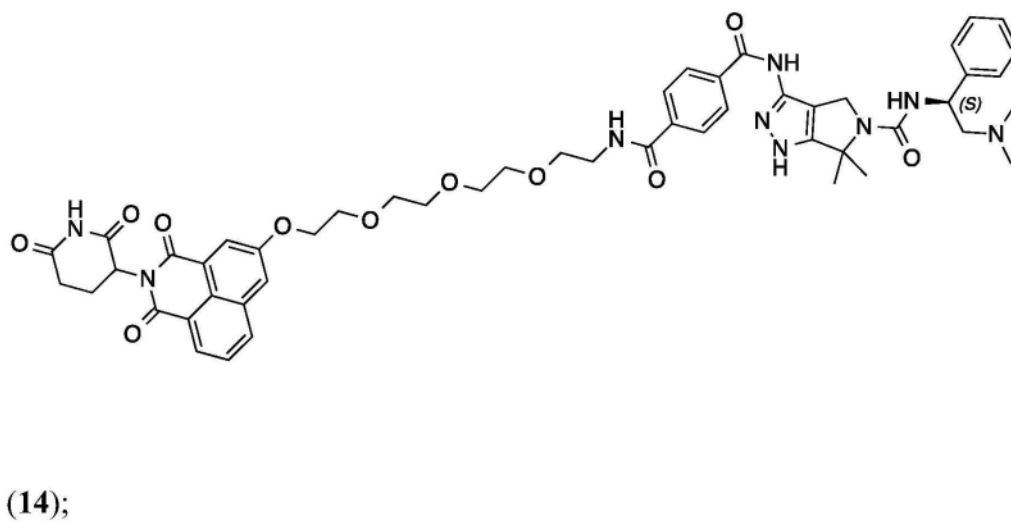
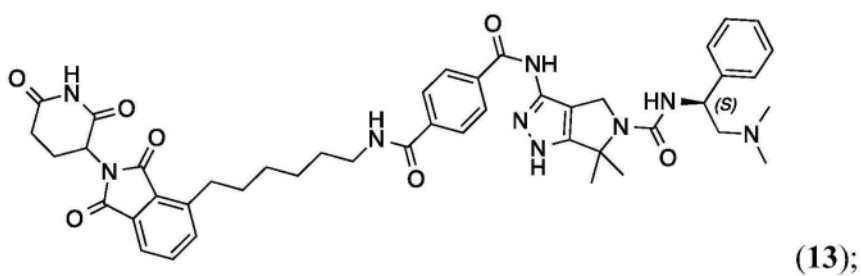
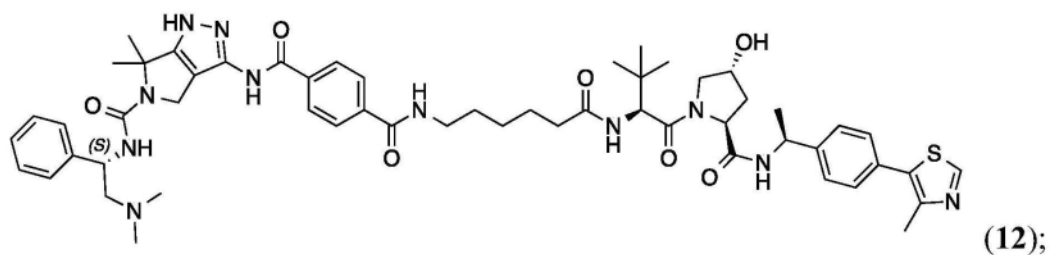
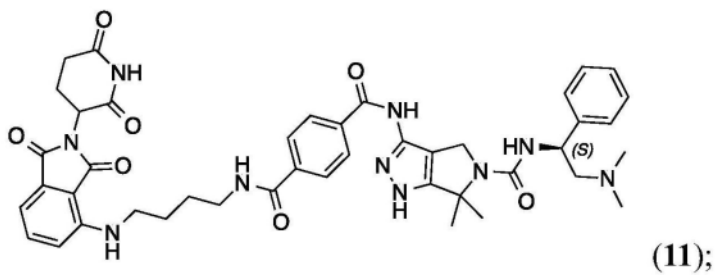
(8);

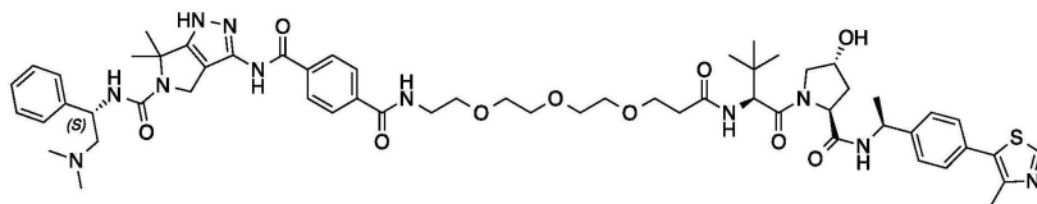
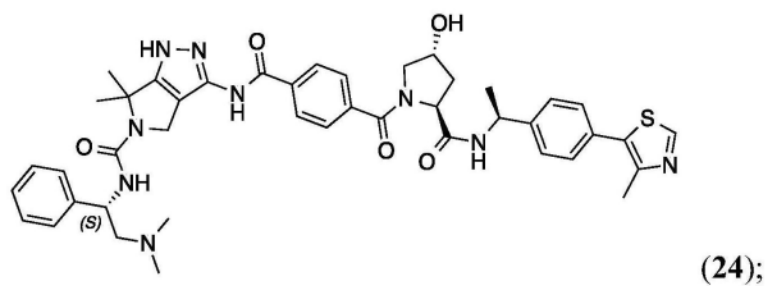
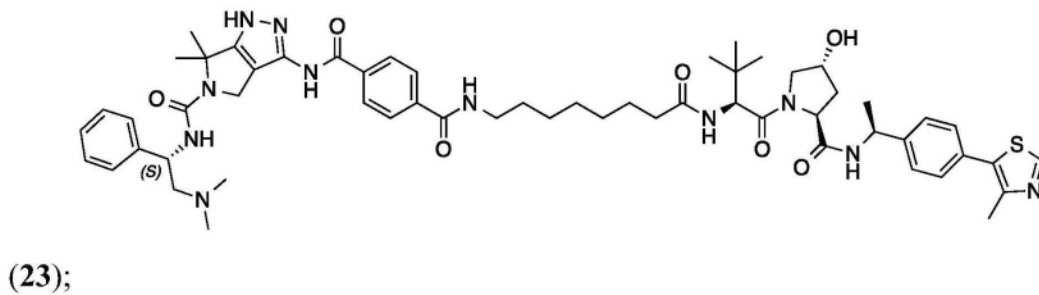
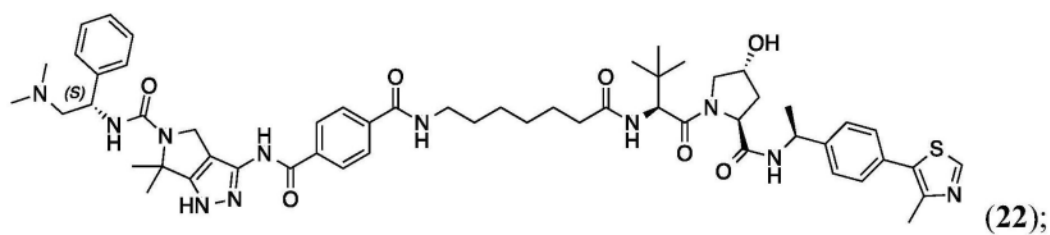
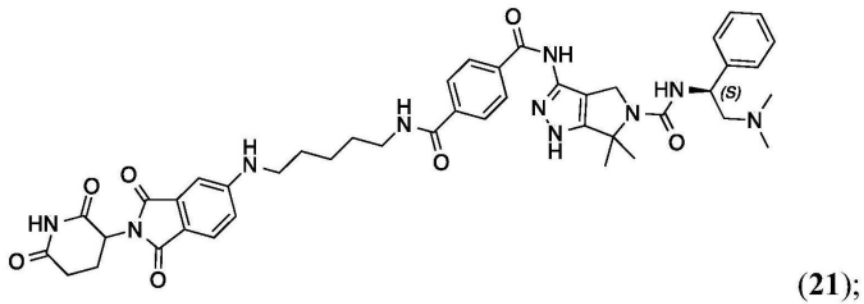
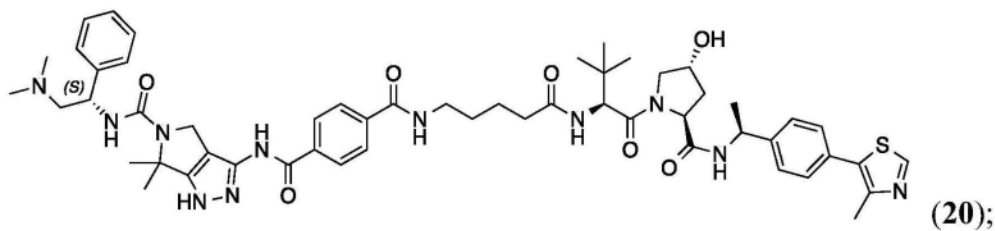


(9);

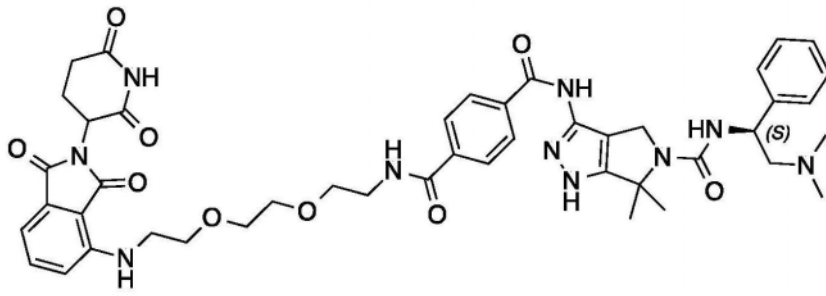


(10);

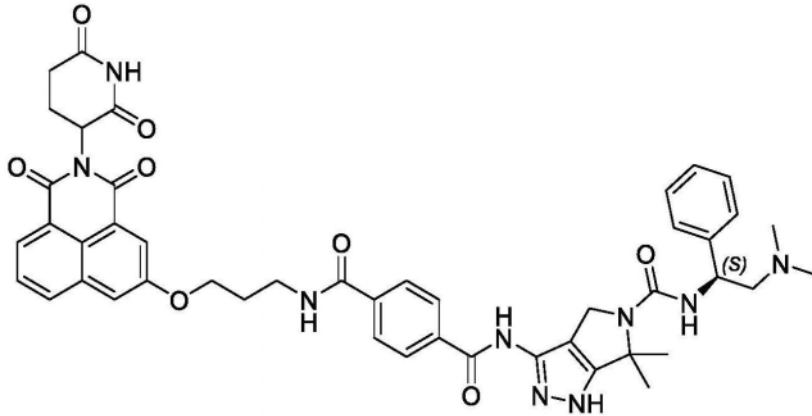




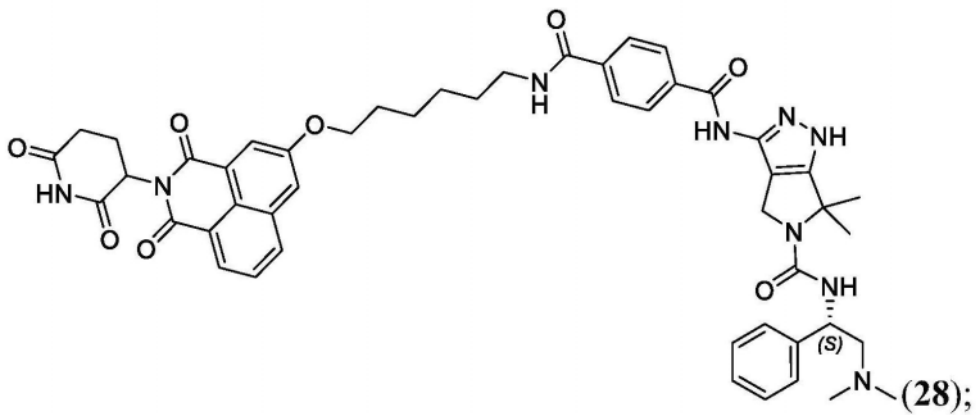
(25);



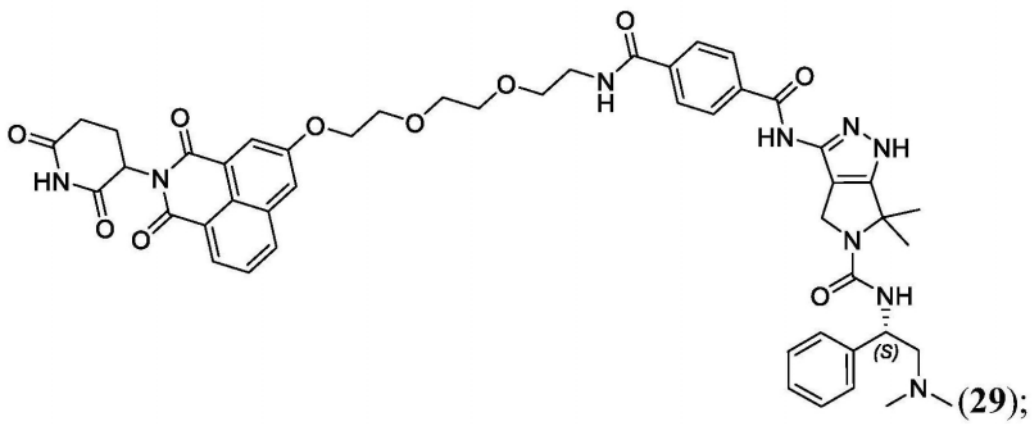
(26);



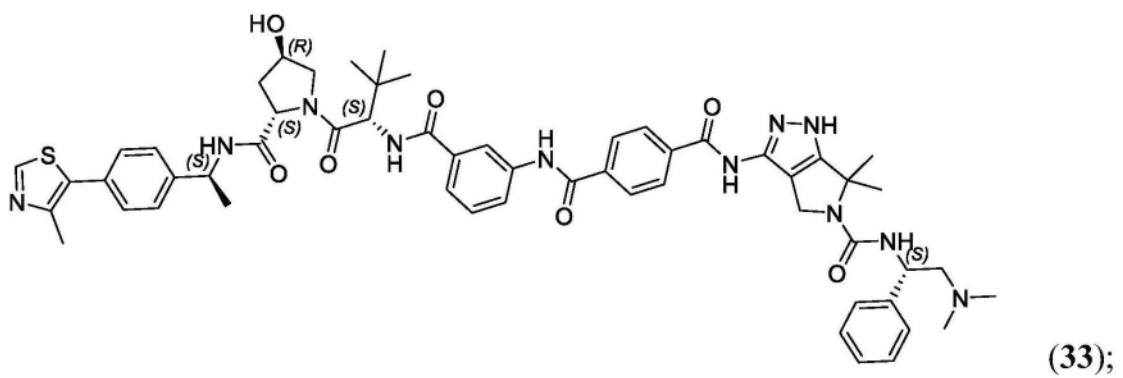
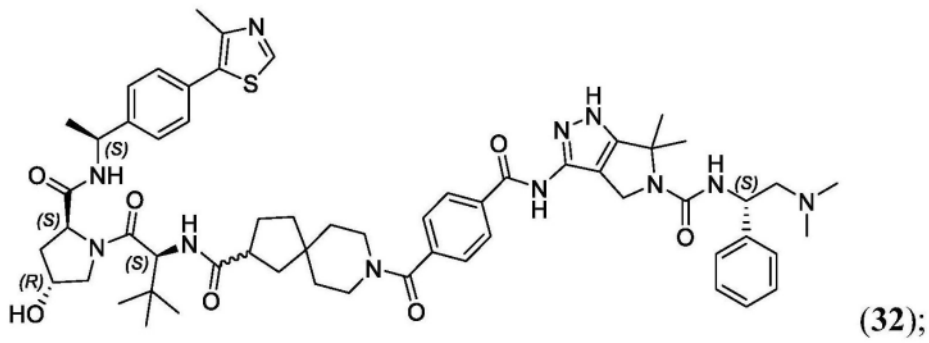
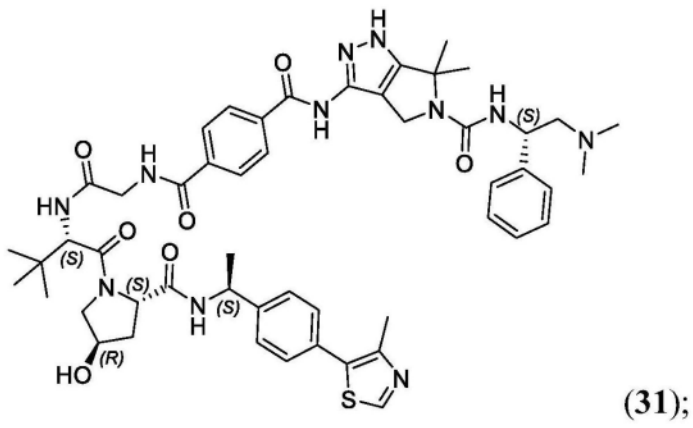
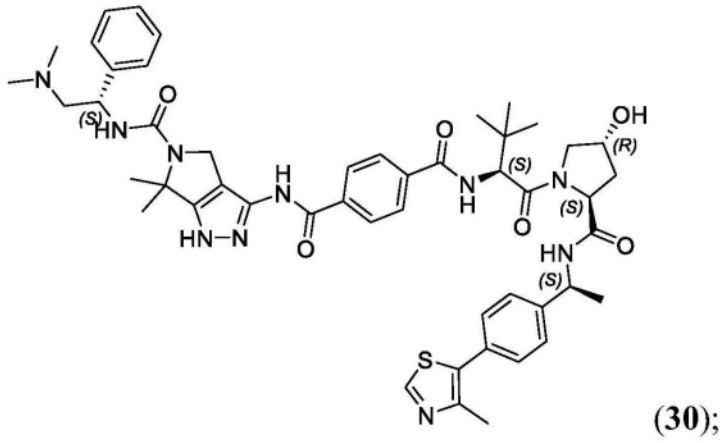
(27);



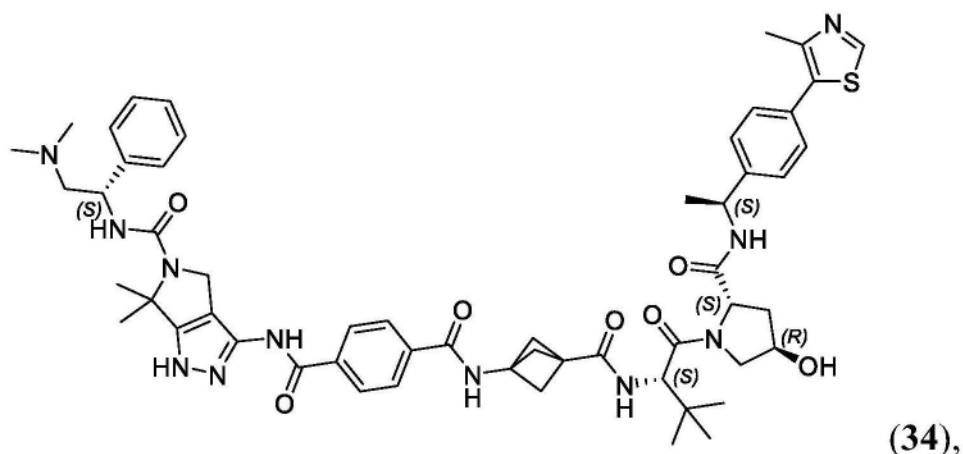
(28);



(29);



和



或其药学上可接受的盐和立体异构体。

22. 一种药物组合物,其包含治疗有效量的权利要求1-21中任一项所述的双特异性化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,以及药学上可接受的载体。

23. 权利要求1-21中任一项所述的双特异性化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗由异常CDK7活性介导的疾病或病症的药物中的用途。

24. 根据权利要求23所述的用途,其中所述疾病是癌症。

25. 根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症是实体瘤。

26. 根据权利要求25所述的用途,其中所述实体瘤是乳腺癌、脑癌、肺癌、结肠直肠癌、神经母细胞瘤或骨肉瘤。

27. 根据权利要求24所述的用途,其中所述癌症是血液系统癌症。

28. 根据权利要求27所述的用途,其中所述血液系统癌症是白血病、淋巴瘤或多发性骨髓瘤。

29. 根据权利要求23所述的用途,其中所述疾病是自身免疫性疾病。

细胞周期蛋白依赖性激酶7 (CDK7) 的降解剂及其用途

[0001] 相关申请

[0002] 根据35 U.S.C. §119(e), 本申请要求2019年8月5日提交的美国临时申请:62/882, 958的优先权, 其全部内容通过引用并入本文。

[0003] 政府许可权

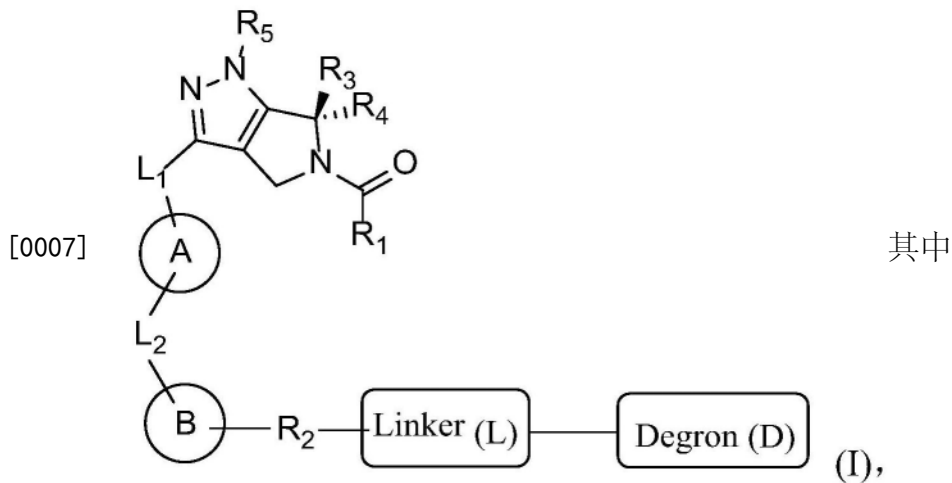
[0004] 本发明是在美国陆军医学研究和发育司令部授予的编号为W81XWH-16-1-0252的政府资助下完成的。政府对这项发明有一定的权利。

背景技术

[0005] 细胞周期蛋白依赖性激酶7 (CDK7) 是细胞周期进程和基因转录的主要调节因子。据报道, 在不同的肿瘤模型中, CDK7抑制降低了增殖并增加了细胞死亡 (Kwiatkowski et al., Nature 511 (7511):616-620 (2014); Olson et al., Cell Chem. Biol. 26 (6):792-803.e10 (2019))。

发明内容

[0006] 本发明的第一方面涉及双特异性化合物, 其包含通过接头 (Linker) 彼此共价连接的靶向配体和降解决定子 (Degron (D)), 所述靶向配体结合细胞周期蛋白依赖性激酶7 (CDK7), 其中所述化合物具有由式 (I) 表示的结构:



[0008] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 L_1 、 L_2 、A和B如本文所定义, 并且

[0009] 所述降解决定子代表结合E3泛素连接酶的部分;

[0010] 或其药学上可接受的盐或立体异构体。靶向配体 (TL) 通过TL的 R_2 基团连接到接头 (L) 上。

[0011] 本发明的另一方面涉及一种药物组合物, 其包含治疗有效量的式 (I) 的双特异性化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体, 以及药学上可接受的载体。

[0012] 本发明的另一方面涉及制备式 (I) 的双特异性化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体的方法。

[0013] 本发明的其他方面涉及治疗涉及异常 (例如, 功能失调或失调) CDK7活性的疾病或

病症的方法,其需要向有需要的受试者施用治疗有效量的式(I)的双特异性化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0014] 在一些实施方案中,所述疾病或病症是癌症。

[0015] 在一些实施方案中,所述癌症是实体瘤。在一些实施方案中,所述实体瘤是乳腺癌、脑癌、肺癌、结肠直肠癌、神经母细胞瘤、骨肉瘤或淋巴瘤。

[0016] 在一些实施方案中,所述癌症是血液系统癌症。在一些实施方案中,血液系统癌症是白血病、淋巴瘤或多发性骨髓瘤。

[0017] 在一些实施方案中,所述疾病或病症是自身免疫性疾病或病症。

[0018] 不希望被任何特定的操作理论所束缚,本发明的式(I)的双特异性化合物被认为通过募集细胞的泛素/蛋白酶体系统而引起CDK7的降解,由于CDK7和靶向配体之间的结合,使泛素/蛋白酶体系统与CDK7非常接近,所述泛素/蛋白酶体系统的功能是常规地识别和去除受损的蛋白质。CDK7蛋白被破坏后,降解剂被释放并继续活跃。申请人最近发现了一种具有低纳摩尔效力的CDK7抑制剂。通过将这种有效的CDK7配体与E3连接酶结合剂结合,发现本发明的双特异性降解剂分子能够募集E3连接酶,并因此促进CDK7的降解。因此,通过参与和利用身体自身的天然蛋白质处理系统,本发明的双特异性化合物可以代表对当前CDK7小分子抑制剂的潜在改进,并且可以克服关于其使用的一个或多个限制。因此,降解剂的有效细胞内浓度可能明显低于小分子CDK7抑制剂。总的来说,本发明的双特异性化合物可以代表一组用于敲除CDK7的新化学工具,并且可以为CDK7相关的癌症和自身免疫病症提供潜在的治疗方式。

附图说明

[0019] 图1A是显示用本发明的双特异性化合物1-10和DMSO(阴性对照)处理Jurkat细胞6小时后CDK7降解的免疫印迹。

[0020] 图1B是显示用本发明的双特异性化合物11-20、3(阳性对照)和DMSO(阴性对照)处理Jurkat细胞6小时后CDK7降解的免疫印迹。

[0021] 图1C是显示用本发明的双特异性化合物21-26和DMSO(阴性对照)处理Jurkat细胞6小时后CDK7降解的免疫印迹。

[0022] 图2A是显示在加入双特异性化合物3处理4小时之前,用选择性CDK7抑制剂YKL-5-124、化合物DGY-05-180、蛋白酶体抑制剂硼替佐米或内酰化抑制剂MLN4924处理Jurkat细胞2小时后CDK7降解的免疫印迹。

[0023] 图2B是显示在加入双特异性化合物20处理4小时之前,用YKL-5-124、化合物DGY-05-180、硼替佐米或MLN4924处理Jurkat细胞2小时后CDK7降解的免疫印迹。

具体实施方式

[0024] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本文主题所属领域的技术人员通常理解的含义相同的含义。如在说明书和所附权利要求中所使用的,除非有相反的说明,否则下列术语具有所示的含义,以便于理解本发明。

[0025] 如在说明书和所附权利要求书中所使用的,单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指代物,除非上下文另有明确规定。因此,例如,“一种组合物”包括两种或多种这种组

合物的混合物,“一种抑制剂”包括两种或多种这种抑制剂的混合物,等等。

[0026] 除非另有说明,术语“约”是指由术语“约”修饰的特定值的10%以内(例如,在5%、2%或1%之内)。

[0027] 与“包括”、“包含”或“特征在于”同义的过渡术语“包括”是包含性的或开放式的,并且不排除另外的、未记载的元素或方法步骤。相比之下,过渡短语“由...组成”排除了权利要求中未指定的任何元素、步骤或成分。过渡短语“基本上由...组成”将权利要求的范围限制为特定的材料或步骤“以及那些实质上不影响所要求保护的发明的基本和新颖特征的材料或步骤”。

[0028] 关于本发明的化合物,在以下术语在本文用于进一步描述它们的程度上,适用以下定义。

[0029] 如本文所用,术语“烷基”是指饱和的直链或支链单价烃基。在一个实施方案中,烷基是 C_1-C_{18} 基团。在其他实施方案中,烷基是 C_0-C_6 、 C_0-C_5 、 C_0-C_3 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_5 、 C_1-C_4 或 C_1-C_3 基团(其中 C_0 烷基是指键)。烷基的例子包括甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丙基、1-丁基、2-甲基-1-丙基、2-丁基、2-甲基-2-丙基、1-戊基、正戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基、3,3-二甲基-2-丁基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基和十二烷基。在一些实施方案中,烷基是 C_1-C_3 烷基。在一些实施方案中,烷基是 C_1-C_2 烷基。

[0030] 如本文所用,术语“亚烷基”是指将分子的其余部分连接到基团上的直链或支链二价烃链,所述基团仅由碳和氢组成,不含不饱和键并且具有1至12个碳原子,例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基等。亚烷基链可以通过单键连接到分子的其余部分,并通过单键连接到基团。在一些实施方案中,亚烷基包含1至8个碳原子(C_1-C_8 亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含1至5个碳原子(C_1-C_5 亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含1至4个碳原子(C_1-C_4 亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含1至3个碳原子(C_1-C_3 亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含1至2个碳原子(C_1-C_2 亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含一个碳原子(C_1 亚烷基)。

[0031] 如本文所用,术语“卤代烷基”是指被一个或多个(例如1、2、3或4个)卤素基团取代的如本文所定义的烷基。

[0032] 如本文所用,术语“烯基”是指具有至少一个碳-碳双键的直链或支链单价烃基。烯基包括具有“顺式”和“反式”取向,或者“E”和“Z”取向的基团。在一个例子中,烯基是 C_2-C_{18} 基团。在其它实施方案中,烯基是 C_2-C_{12} 、 C_2-C_{10} 、 C_2-C_8 、 C_2-C_6 或 C_2-C_3 基团。例子包括乙烯基(ethenyl)或乙烯基(vinyl)、丙-1-烯基、丙-2-烯基、2-甲基丙-1-烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、丁-1,3-二烯基、2-甲基丁-1,3-二烯基、己-1-烯基、己-2-烯基、己-3-烯基、己-4-烯基和己-1,3-二烯基。

[0033] 如本文所用,术语“炔基”是指具有至少一个碳-碳三键的直链或支链单价烃基。在一个例子中,炔基是 C_2-C_{18} 基团。在其它例子中,炔基是 C_2-C_{12} 、 C_2-C_{10} 、 C_2-C_8 、 C_2-C_6 或 C_2-C_3 。例子包括乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基和丁-3-炔基。

[0034] 本文使用的术语“烷氧基(alkoxy)”或“烷氧基(alkoxy)”是指如上定义的烷基,其上连接有氧基。代表性的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、叔丁氧基等。“醚”是由氧共

价连接的两个烃基。因此,使烷基成为醚的烷基的取代基是或类似于烷氧基,例如可以由-O-烷基、-O-烯基和-O-炔基之一表示。

[0035] 如本文所用,术语“卤素”(或“卤代”或“卤化物”)指氟、氯、溴或碘。

[0036] 如本文所用,术语“碳环”(也称为“碳环基”)是指单独使用或作为较大部分的一部分使用的基团,其包含具有3至20个碳原子的饱和、部分不饱和或芳环体系,其单独或作为较大部分(例如,烷基碳环基团)的一部分。术语碳环基包括单环、双环、三环、稠环、桥环和螺环体系及其组合。在一个实施方案中,碳环基包括3至15个碳原子(C₃-C₁₅)。在一个实施方案中,碳环基包括3至12个碳原子(C₃-C₁₂)。在另一个实施方案中,碳环基包括C₃-C₈、C₃-C₁₀或C₅-C₁₀。在另一个实施方案中,碳环基作为单环,包括C₃-C₈、C₃-C₆或C₅-C₆。在一些实施方案中,碳环基作为双环,包括C₇-C₁₂。在另一个实施方案中,碳环基作为螺环体系,包括C₅-C₁₂。单环碳环基的代表性例子包括环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊基-1-烯基、1-环戊基-2-烯基、1-环戊基-3-烯基、环己基、全氘代环己基、1-环己基-1-烯基、1-环己基-2-烯基、1-环己基-3-烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基、苯基和环十二烷基;具有7至12个环原子的双环碳环基包括[4,3]、[4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]环体系,例如双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、萘和双环[3.2.2]壬烷。螺环碳环基的代表性例子包括螺环[2.2]戊烷、螺环[2.3]己烷、螺环[2.4]庚烷、螺环[2.5]辛烷和螺环[4.5]癸烷。术语碳环基包括本文定义的芳基环体系。术语碳环基也包括环烷基环(例如,饱和或部分不饱和的单、双或螺碳环)。术语碳环基团还包括与一个或多个(例如1、2或3个)不同的环状基团(例如芳基或杂环)稠合的碳环,其中基团或连接点在碳环环上。

[0037] 因此,术语碳环也包括碳环基烷基基团,如本文所用,其是指式--R^c-碳环基的基团,其中R^c是亚烷基链。术语碳环也包括碳环基烷氧基基团,如本文所用,其指通过式--O--R^c-碳环基的氧原子键合的基团,其中R^c是亚烷基链。

[0038] 如本文所用,术语“杂环基”是指“碳环基”,其单独使用或作为更大部分的一部分使用,包含饱和、部分不饱和或芳环体系,其中一个或多个(例如,1、2、3或4个)碳原子已经被杂原子(例如,O、N、N(O)、S、S(O)或S(O)₂)取代。术语杂环基包括单环、双环、三环、稠环、桥环和螺环体系及其组合。在一些实施方案中,杂环基是指3至15元杂环基环体系。在一些实施方案中,杂环基是指3至12元杂环基环体系。在一些实施方案中,杂环基是指饱和环体系,例如3至12元饱和杂环基环体系。在一些实施方案中,杂环基是指杂芳基环体系,例如5至14元杂芳基环体系。术语杂环基也包括C₃-C₈杂环烷基,它是含有3-8个碳和一个或多个(1、2、3或4个)杂原子的饱和或部分不饱和的单、双或螺环体系。

[0039] 在一些实施方案中,杂环基包括3-12个环原子,并且包括单环、双环、三环和螺环体系,其中环原子是碳,1-5个环原子是杂原子,例如氮、硫或氧。在一些实施方案中,杂环基包括具有一个或多个选自氮、硫或氧的杂原子的3-至7-元单环。在一些实施方案中,杂环基包括具有一个或多个选自氮、硫或氧的杂原子的4-至6-元单环。在一些实施方案中,杂环基包括3元单环。在一些实施方案中,杂环基包括4元单环。在一些实施方案中,杂环基包括5-6元单环。在一些实施方案中,杂环基包括0至3个双键。在任一前述实施方案中,杂环基包括1、2、3或4个杂原子。任何氮或硫杂原子可以任选被氧化(例如,NO、SO、SO₂),并且任何氮杂原子可以任选被季铵化(例如,[NR₄]⁺C1⁻、[NR₄]⁺OH⁻)。杂环基的代表性例子包括环氧乙烷基、氮丙啶基、硫杂丙啶基、氮杂环丁啶基、氧杂环丁啶基、噻吩基、1,2-二噻吩基、1,3-二噻

吩基、吡咯烷基、二氢-1H-吡咯基、二氢呋喃基、四氢吡喃基、二氢噻吩基、四氢噻吩基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、1,1-二氧化-硫代吗啉基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、六氢噻喃基、六氢嘧啶基、噁嗪烷基(oxazinanyl)、噁嗪基(thiazinanyl)、噁吨基(thioxanyl)、高哌嗪基(homopiperazinyl)、高哌啶基(homopiperidinyl)、氮杂环庚烷基(azepanyl)、氧杂环庚烷基(oxepanyl)、硫杂环庚烷基(thiepanyl)、氧氮杂基(oxazepinyl)、氧杂氮杂环庚烷基(oxazepanyl)、二氮杂环庚烷基(diazepanyl)、1,4-二氮杂环庚烷基、二氮杂基(diazepinyl)、硫氮杂基(thiazepinyl)、硫氮杂环庚烷基(thiazepanyl)、四氢硫代吡喃基、唑烷基、噁唑基、异噁唑基、1,1-二氧化硫代噁唑啉基、唑烷基、咪唑烷基、4,5,6,7-四氢[2H]吡唑基、四氢苯并咪唑基、4,5,6,7-四氢苯并[d]咪唑基、1,6-二氢咪唑基[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶基、噁嗪基、噁吩基、噁嗪基、噁二嗪基、噁二嗪基、二噁嗪基、二噁嗪基、噁噁嗪基、噁三嗪基、噁三嗪基、二噁二嗪基、咪唑啉基、二氢嘧啶基、四氢嘧啶基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、吡啶基、噁吡喃基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧杂蒽基、1,3-二氧杂戊环基、吡唑啉基、吡唑烷基、二噁烷基、二硫杂蒽基、嘧啶壬基、嘧啶二壬基、嘧啶-2,4-二酮基、哌嗪壬基、哌嗪二壬基、吡唑烷基咪唑基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚基、6-氮杂双环[3.1.1]庚基、3-氮杂双环[4.1.0]庚基、氮杂双环[2.2.2]己基、2-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、2-氮杂双环[2.2.2]辛基、8-氮杂双环[2.2.2]辛基、7-氧杂双环[2.2.1]庚烷、氮杂螺环[3.5]壬基、氮杂螺环[2.5]辛基、氮杂螺环[4.5]癸基、1-氮杂螺[4.5]癸烷-2-基、氮杂螺[5.5]十一烷基、四氢吡啶基、八氢吡啶基、四氢异吡啶基、四氢吡唑基、1,1-二氧六环氢化吡喃基。含有硫或氧原子和1-3个氮原子的5元杂环的例子是噁唑基,包括噁唑-2-基和噁唑-2-基氮氧化物,噁二唑基,包括1,3,4-噁二唑-5-基和1,2,4-噁二唑-5-基,唑基,例如唑-2-基,和噁二唑基,例如1,3,4-噁二唑-5-基,和1,2,4-噁二唑-5-基。含有2-4个氮原子的5元环杂环的例子包括咪唑基,如咪唑-2-基;三唑基,例如1,3,4-三唑-5-基;1,2,3-三唑-5-基、1,2,4-三唑-5-基和四唑基,例如1H-四唑-5-基。苯并稠合5元杂环基的代表性例子是苯并噁唑-2-基、苯并噁唑-2-基和苯并咪唑-2-基。6-元杂环基的例子包括1-3个氮原子和任选的硫或氧原子,例如吡啶基,如吡啶-2-基、吡啶-3-基和吡啶-4-基;嘧啶基,例如嘧啶-2-基和嘧啶-4-基;三嗪基,例如1,3,4-三嗪-2-基和1,3,5-三嗪-4-基;哒嗪基,特别是哒嗪-3-基和吡嗪基。吡啶氮氧化物和哒嗪氮氧化物以及吡啶基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、哒嗪基和1,3,4-三嗪-2-基是杂环基的其他例子。在一些实施方案中,杂环基团包括与一个或多个(例如,1、2或3个)不同的环状基团(例如,碳环或杂环)稠合的杂环,其中基团或连接点在杂环上,并且在一些实施方案中,其中连接点是杂环中包含的杂原子。

[0040] 因此,术语杂环包括氮杂环基,如本文所用,其指含有至少一个氮的杂环基,其中杂环基与分子其余部分的连接点是通过杂环基中的氮原子。氮杂环基的代表性例子包括1-吗啉基、1-哌啶基、1-哌嗪基、1-吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑啉基和咪唑烷基。术语杂环也包括C-杂环基,如本文所用,它指含有至少一个杂原子的杂环基,其中杂环基与分子其余部分的连接点是通过杂环基中的碳原子。碳杂环基的代表性例子包括2-吗啉基、2-或3-或4-哌啶基、2-哌嗪基和2-或3-吡咯烷基。术语杂环也包括杂环基烷基基团,如上所述,它是指式 $-R^c$ -杂环基的基团,其中 R^c 是亚烷基链。术语杂环还包括杂环基烷氧基,如本文所用,它是指通过式 $-O-R^c$ -杂环基的氧原子键合的基团,其中 R^c 是亚烷基链。

[0041] 如本文所用,术语“芳基”单独使用或作为更大部分的一部分使用(例如,“芳烷基”,其中烷基上的末端碳原子是连接点,例如,苄基)、“芳烷氧基”,其中氧原子是连接点,或“芳氧基烷基”,其中连接点在芳基上,是指包括单环、双环或三环碳环体系的基团,其包括稠环,其中该体系中至少一个环是芳族的。在一些实施方案中,芳烷氧基是苯氧基。术语“芳基”可以与术语“芳基环”互换使用。在一个实施方案中,芳基包括具有6-18个碳原子的基团。在另一个实施方案中,芳基包括具有6-10个碳原子的基团。芳基的例子包括苯基、萘基、蒽基、联苯基、菲基、并四苯基、1,2,3,4-四氢萘基、1H-茛基、2,3-二氢-1H-茛基、萘啶基等,它们可以被一个或多个本文所述的取代基取代或独立取代。一种特殊的芳基是苯基。在一些实施方案中,芳基包括与一个或多个(例如,1、2或3个)不同的环状基团(例如,碳环或杂环)稠合的芳基环,其中基团或连接点在芳基环上。

[0042] 因此,术语芳基包括芳烷基基团(例如,苄基),如上所述,它是指式 $-R^c$ -芳基的基团,其中 R^c 是亚烷基链,例如亚甲基或亚乙基。在一些实施方案中,芳烷基基团是任选取代的苄基。术语芳基也包括芳烷氧基基团,本文使用的芳烷氧基是指通过式 $-O-R^c$ -芳基的氧原子键合的基团,其中 R^c 是亚烷基链,例如亚甲基或亚乙基。

[0043] 如本文所用,术语“杂芳基”单独使用或作为更大部分的一部分使用(例如,“杂芳基烷基”(也称为“杂芳烷基”)或“杂芳基烷氧基”(也称为“杂芳烷氧基”),是指具有5至14个环原子的单环、双环或三环环体系,其中至少一个环是芳族的并含有至少一个杂原子。在一个实施方案中,杂芳基包括4-6元单环芳族基团,其中一个或多个环原子是独立任选取代的氮、硫或氧。在另一个实施方案中,杂芳基包括5-6元单环芳族基团,其中一个或多个环原子是氮、硫或氧。杂芳基基团的代表性例子包括噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、唑基、异唑基、三唑基、噻二唑基、噁二唑基、四唑基、噻三唑基、噁三唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、四嗪基、四唑基[1,5-b]哒嗪基、嘌呤基、去氮杂嘌呤基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、苯并咪唑基、吡啶基、1,3-噻唑-2-基、1,3,4-三唑-5-基、1,3-唑-2-基、1,3,4-噁二唑-5-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,3,4-噻二唑-5-基、1H-四唑-5-基、1,2,3-三唑-5-基和吡啶-2-基氮氧化物。术语“杂芳基”还包括其中杂芳基稠合至一个或多个环状(例如碳环基或杂环基)环的基团,其中基团或连接点在杂芳基环上。非限制性的例子包括吡啶基、吡啶嗪基、异吡啶基、苯并噻吩基、苯并硫代苯基、亚甲二氧基苯基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并二氧杂唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、咪唑基、吡啶基、苯并嗪基、吩噻嗪基、苯并噁嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基和吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。杂芳基可以是单环、双环或三环的。在一些实施方案中,杂芳基包括与一个或多个(例如1、2或3个)不同的环状基团(例如碳环或杂环)稠合的杂芳基环,其中基团或连接点在杂芳基环上,并且在一些实施方案中,其中连接点是杂环中包含的杂原子。

[0044] 术语杂芳基也包括N-杂芳基,如本文所用,其是指如上定义的含有至少一个氮原子的杂芳基基团,其中N-杂芳基基团与分子其余部分的连接点是通过杂芳基基团中的氮原子。术语杂芳基还包括C-杂芳基基团,如本文所用,指如上定义的杂芳基基团,并且其中杂芳基与分子其余部分的连接点是通过杂芳基基团中的碳原子。术语杂芳基还包括杂芳基烷基基团,如上文所公开的,其是指式 $-R^c$ -杂芳基的基团,其中 R^c 是如上所定义的亚烷基链。

术语杂芳基还包括杂芳烷氧基(或杂芳基烷氧基)基团,如本文所用,其指通过式-O-Rc-杂芳基的氧原子键合的基团,其中R^c是如上定义的亚烷基。

[0045] 除非另有说明,并且在没有对任何特定基团进一步定义的程度,本文所述的任何基团可以是取代的或未取代的。如本文所用,术语“取代的”广义上指所有允许的取代基,隐含的条件是此类取代是根据取代原子和取代基的允许化合价确定的,并且该取代产生稳定的化合物,即,一种不会自发发生转化(如重排、环化、消除等)的化合物。代表性的取代基包括卤素、羟基和任何其它含有任意数量碳原子(例如,1-14个碳原子)的有机基团,并且其可以包括一个或多个(例如,1、2、3或4)杂原子(例如氧、硫和氮),以线性、支化或环状结构形式分组。

[0046] 就任何特定基团未公开的程度而言,取代基的代表性例子可以因此包括烷基、取代的烷基(例如,C₁-C₆、C₁-C₅、C₁-C₄、C₁-C₃、C₁-C₂、C₁)、烷氧基(例如,C₁-C₆、C₁-C₅、C₁-C₄、C₁-C₃、C₁-C₂、C₁)、取代的烷氧基(例如,C₁-C₆、C₁-C₅、C₁-C₄、C₁-C₃、C₁-C₂、C₁)、卤代烷基(例如,CF₃)、烯基(例如,C₂-C₆、C₂-C₅、C₂-C₄、C₂-C₃、C₂)、取代的烯基(例如,C₂-C₆、C₂-C₅、C₂-C₄、C₂-C₃、C₂)、炔基(例如,C₂-C₆、C₂-C₅、C₂-C₄、C₂-C₃、C₂)、取代的炔基(例如,C₂-C₆、C₂-C₅、C₂-C₄、C₂-C₃、C₂)、环(例如,C₃-C₁₂、C₅-C₆)、取代的环(例如,C₃-C₁₂、C₅-C₆)、碳环(例如,C₃-C₁₂、C₅-C₆)、取代的碳环(例如,C₃-C₁₂、C₅-C₆)、杂环(例如,C₃-C₁₂、C₅-C₆)、取代的杂环(例如,C₃-C₁₂、C₅-C₆)、芳基(例如,苄基和苯基)、取代的芳基(例如,取代的苄基或苯基)、杂芳基(例如,吡啶基或嘧啶基)、取代的杂芳基(例如,取代的吡啶基或嘧啶基)、芳烷基(例如,苄基)、取代的芳烷基(例如,取代的苄基)、卤素、羟基、芳氧基(例如,C₆-C₁₂、C₆)、取代的芳氧基(例如,C₆-C₁₂、C₆)、烷硫基(例如,C₁-C₆)、取代的烷硫基(例如,C₁-C₆)、芳硫基(例如,C₆-C₁₂、C₆)、取代的芳硫基(例如,C₆-C₁₂、C₆)、氰基、羰基、取代的羰基、羧基、取代的羧基、氨基、取代的氨基、酰氨基、取代的酰氨基、硫代、取代的硫代、亚磺酰基、取代的亚磺酰基、磺酰基、取代的磺酰基、亚磺酰亚胺、取代的亚磺酰亚胺、磺酰胺、取代的磺酰胺、脲、取代的脲、氨基甲酸酯、取代的氨基甲酸酯、氨基酸和肽基团。

[0047] 取代基可以是“氮保护基团”(也称为氨基保护基团)。氮保护基团包括但不限于-OH、-OR^{aa}、-N(R^{bb})₂、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-SO₂N(R^{bb})₂、-SO₂R^{bb}、-SO₂OR^{bb}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{bb}、-C(=S)SR^{bb}、C₁₋₁₀烷基(例如芳烷基、杂芳烷基)、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₄芳基和5-14元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳烷基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{cc}基团取代,并且其中R^{aa}、R^{bb}和R^{cc}如本文所定义。氮保护基团在本领域是众所周知的,包括在有机合成中的保护基团,T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第三版,John Wiley&Sons,1999中详细描述的那些。

[0048] 氮保护基团如酰胺基团(例如,-C(=O)R^{aa})的代表性例子包括但不限于甲酰胺、乙酰胺、氯乙酰胺、三氯乙酰胺、三氟乙酰胺、苯乙酰胺、3-苯基丙酰胺、吡啶甲酰胺、3-吡啶基甲酰胺、N-苯甲酰苯丙氨酰衍生物、苯甲酰胺、对苯基苯甲酰胺、邻硝基苯乙酰胺、邻硝基苯氧基乙酰胺、乙酰乙酰胺、(N'-二硫代苄氧基酰氨基)乙酰胺、3-(对羟基苯基)丙酰胺、3-(邻硝基苯基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻硝基苯氧基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻苯基偶氮苯氧基)丙酰胺、4-氯丁酰胺、3-甲基-3-硝基苯甲酰胺、邻硝基肉桂酰胺、N-乙酰基甲硫氨酸衍生物、邻硝基苯甲酰胺和邻-(苯甲酰氧基甲基)苯甲酰胺。

[0049] 氨基甲酸酯基等氮保护基团(例如, $-C(=O)OR^{aa}$)包括但不限于氨基甲酸甲酯、氨基甲酸乙酯、9-苄基甲基氨基甲酸酯(Fmoc)、9-(2-磺基)苄基甲基氨基甲酸酯、9-(2,7-二溴)苄基甲基氨基甲酸酯、2,7-二叔丁基-[9-(10,10-二氧化-10,10,10,10-四氢硫杂蒽基)]氨基甲酸甲酯(DBD-Tmoc)、4-甲氧基苯酰基氨基甲酸酯(Phenoc)、2,2,2-三氯乙基氨基甲酸酯(Troc)、2-三甲基甲硅烷基乙基氨基甲酸酯(Teoc)、2-苄乙基氨基甲酸酯(hZ)、1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙基氨基甲酸酯(Adpoc)、1,1-二甲基-2-卤乙基氨基甲酸酯、1,1-二甲基-2,2-二溴乙基氨基甲酸酯(DB-t-BOC)、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基氨基甲酸酯、1-甲基-1-(4-联苯基)乙基氨基甲酸酯(Bpoc)、1-(3,5-二叔丁基苯基)-1-甲基氨基甲酸乙酯(t-Bumeoc)、2-(2-和4-吡啶基)氨基甲酸乙酯(Pyoc)、2-(N,N-二环己基甲酰胺基)氨基甲酸乙酯、叔丁基氨基甲酸酯(BOC或Boc)、1-金刚烷基氨基甲酸酯(Adoc)、氨基甲酸乙烯酯(Voc)、烯丙基氨基甲酸酯(Alloc)、1-异丙基烯丙基氨基甲酸酯(Ipaoc)、肉桂基氨基甲酸酯(Coc)、4-硝基肉桂基氨基甲酸酯(Noc)、8-喹啉基氨基甲酸酯、N-羟基哌啶基氨基甲酸酯、烷基二硫代氨基甲酸酯、苄基氨基甲酸酯(Cbz)、对-甲氧基苄基氨基甲酸酯(Moz)、对-硝基苄基氨基甲酸酯、对-溴苄基氨基甲酸酯、对-氯苄基氨基甲酸酯、2,4-二氯苄基氨基甲酸酯、4-甲基磺酰基苄基氨基甲酸酯(Msz)、9-蒎基甲基氨基甲酸酯、二苯基甲基氨基甲酸酯、2-甲基硫乙基氨基甲酸酯、2-甲基磺酰基乙基氨基甲酸酯、2-(对甲苯磺酰基)乙基氨基甲酸酯、[2-0,3-二氰基]氨基甲酸甲酯(Dmoc)、4-甲基噻吩基氨基甲酸酯(Mtpc)、2,4-二甲基噻吩基氨基甲酸酯(Bmpc)、2-磷酰氨基甲酸乙酯(Peoc)、2-三苯基磷酰异丙基氨基甲酸酯(Ppoc)、1,1-二甲基-2-氰乙基氨基甲酸酯、间-氯-对-酰氧基苄基氨基甲酸酯、对-(二羟基硼基)苄基氨基甲酸酯、5-苯并异噁唑基甲基氨基甲酸酯、2-(三氟甲基)-6-色基甲基氨基甲酸酯(Tcroc)、间-硝基苄基氨基甲酸酯、3,5-二甲氧基苄基氨基甲酸酯、邻-硝基苄基氨基甲酸酯、3,4-二甲氧基-6-硝基苄基氨基甲酸酯、苯基(邻-硝基苯基)氨基甲酸甲酯、叔戊基氨基甲酸酯、S-苄基硫代氨基甲酸酯、对-氰基苄基氨基甲酸酯、环丁基氨基甲酸酯、环己基氨基甲酸酯、环戊基氨基甲酸酯、环丙基甲基氨基甲酸酯、对-癸氧基苄基氨基甲酸酯、2,2-二甲氧基酰基乙烯基氨基甲酸酯、o-(N,N-二甲基甲酰胺基)苄基氨基甲酸酯、1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基甲酰胺基)丙基氨基甲酸酯、1,1-二甲基丙炔基氨基甲酸酯、二(2-吡啶基)甲基氨基甲酸酯、2-咪喃基甲基氨基甲酸酯、2-碘乙基氨基甲酸酯、异冰片基氨基甲酸酯、异丁基氨基甲酸酯、异烟酸酯、对-(对甲氧基苯偶氮)苄基氨基甲酸酯、1-甲基环丁基氨基甲酸酯、1-甲基环己基氨基甲酸酯、1-甲基-1-环丙基甲基氨基甲酸酯、1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙基氨基甲酸酯、1-甲基-1-苯基乙基氨基甲酸酯、1-甲基-1-苯基乙基氨基甲酸酯、1-甲基-1-(4-吡啶基)乙基氨基甲酸酯、苯基氨基甲酸酯、对-(苯偶氮)苄基氨基甲酸酯、2,4,6-三叔丁基苯基氨基甲酸酯、4-(三甲基铵)苄基氨基甲酸酯和2,4,6-三甲基苄基氨基甲酸酯。

[0050] 氮保护基团如磺酰胺基团(例如, $-S(=O)_2R^{aa}$)包括但不限于对甲苯磺酰胺(Ts)、苯磺酰胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mrt)、2,4,6-三甲氧基苯磺酰胺(Mtb)、2,6-二甲氧基-4-甲氧基苯磺酰胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mte)、4-甲氧基苯磺酰胺(Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺酰胺(Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰胺(iMds)、2,2,5,7,8-五甲基苯并二氢吡喃-6-磺酰胺(Pmc)、甲磺酰胺(Ms)、13-三甲基甲硅烷基乙磺酰胺(SES)、9-蒎磺酰胺、4-(4',8'-二甲氧基萘基甲基)苯磺酰胺(DNMBS)、苄基磺酰胺、三氟甲

基磺酰胺和苯磺酰胺。

[0051] 其他氮保护基团包括但不限于吩噻嗪-(10)-酰基衍生物、N'-对甲苯磺酰氨基酰基衍生物、N'-苯氨基硫酰基、N-苯甲酰基苯丙氨酰基衍生物、N-乙酰甲硫氨酸衍生物、4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮、N-邻苯二甲酰亚胺、N-二硫代琥珀酰亚胺(Dts)、N-2,3-二苯基马来酰亚胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-1,1,4,4-四甲基二甲硅烷基氮杂环戊烷加合物(STABASE)、5-取代的1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己烷-2-酮、5-取代的1,3-二苄基-1,3,5-三氮杂环己烷-2-酮、1-取代的3,5-二硝基-4-吡啶酮、N-甲胺、N-烯丙胺、N-[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲胺(SEM)、N-3-乙酰氧基丙胺、N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡咯啉-3-基)胺、季铵盐、N-苄胺、N-二(4-甲氧基苯基)甲胺、N-5-二苯并环庚胺、N-三苯基甲胺(Tr)、N-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]胺(MMTr)、N-9-苯基苄基胺(PhF)、N-2,7-二氯-9-苄基亚甲基胺、N-二茂铁基甲氨基(Fcm)、N-2-吡啶甲基氨基N'-氧化物、N-1,1-二甲基硫代亚甲基胺、N-亚苄基胺、N-对甲氧基亚苄基胺、N-二苯基亚甲基胺、N-[(2-吡啶基)2,4,6-三甲苯基]亚甲基胺、N-(N',N-二甲基亚甲基)胺、N',N-异亚丙基二胺、N-对硝基亚苄基胺、N-亚水杨基胺、N-5-氯水杨醛胺、N-(5-氯-2-羟基苯基)苯基亚甲基胺、N-亚环己基胺、N-(5,5-二甲基-3-氧代-1-环己烯基)胺、N-硼烷衍生物、N-二苯基硼酸衍生物、N-[苯基(五酰基铬-或钨)酰基]胺、N-铜螯合物、N-锌螯合物、N-亚硝胺、N-亚硝胺、胺N-氧化物、二苯基膦酰胺(Dpp)、二甲基硫代磷酰胺(Mpt)、二苯基硫代磷酰胺(Ppt)、二烷基氨基磷酸酯、二苄基氨基磷酸酯、二苯基氨基磷酸酯、苯亚磺酰胺、邻硝基苯亚磺酰胺(Nps)、2,4-二硝基苯亚磺酰胺、五氯苯亚磺酰胺、2-硝基-4-甲氧基苯亚磺酰胺、三苯基甲基亚磺酰胺和3-硝基吡啶亚磺酰胺(Npys)。

[0052] 取代基可以是“氧保护基团”(也称为羟基保护基团)。氧保护基团在本领域中是众所周知的,并包括在Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第三版,John Wiley&Sons,1999中详细描述的那些,以引用方式并入本文。示例性的氧保护基团包括但不限于甲基、叔丁氧基羰基(Boc或BOC)、甲氧基甲基(MOM)、甲基硫代甲基(MTM)、叔丁基硫代甲基、(苯基二甲基甲硅烷基)甲氧基甲基(SMOM)、苄氧基甲基(BOM)、对甲氧基苄氧基甲基(PMBM)、(4-甲氧基苯氧基)甲基(p-AOM)、愈创木酚甲基(GUM)、叔丁氧基甲基、4-戊烯氧基甲基(POM)、甲硅烷氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、双(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、四氢吡喃基(THP)、3-溴代四氢吡喃基、四氢硫吡喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基(MTHP)、4-甲氧基四氢硫代吡喃基、4-甲氧基四氢噻喃基S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基(CTMP)、1,4-二噁烷-2-基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-甲基苯并呋喃-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-(苯基硒基)乙基、叔丁基、烯丙基、对-氯苯基、对-甲氧基苯基、2,4-二硝基苯基、苄基(Bn)、对-甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻-硝基苄基、对-硝基苄基、对-卤代苄基、2,6-二氯苄基、对-氰基苄基、对-苯基苄基、2-甲基吡啶基、4-甲基吡啶基、3-甲基-2-甲基吡啶基N-氧化物、二苯基甲基、对、对-二硝基苯基、5-二苯并二芳基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基、对-甲氧基苯基二苯基甲基、二(对-甲氧基苯基)苯基甲基、三(对-甲氧基苯基)甲基、4-(4'-溴代苯酰氧基苯基)二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯苯

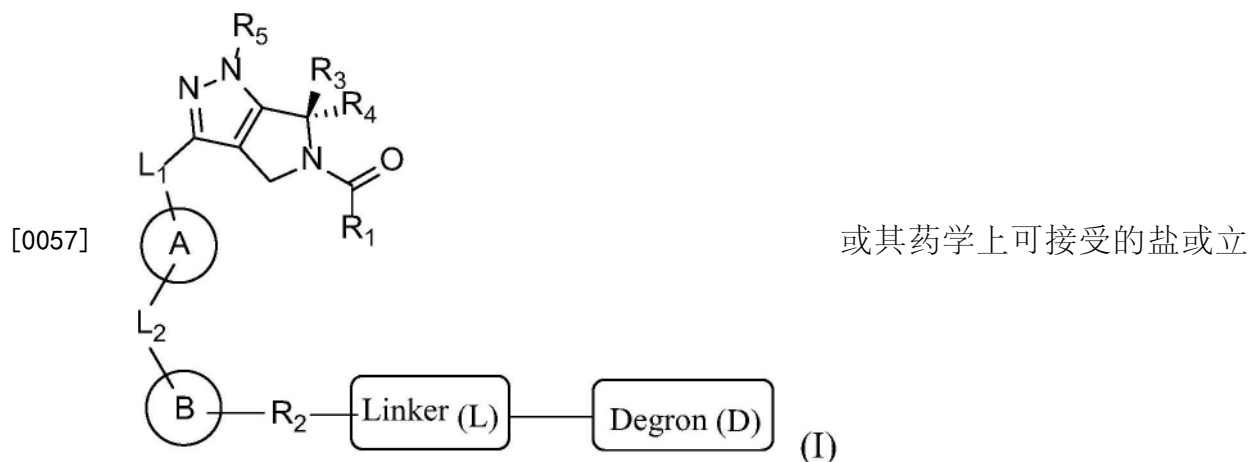
酰亚胺基)甲基、4,4',4''-三(乙酰丙酰氧基苯基)甲基、4,4',4''-三(苯甲酰氧基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基)双(4',4''-二甲氧基苯基)甲基、1,1-双(4-甲氧基苯基)-1'-苧基甲基、9-苎基、9-(9-苯基)咕吨基、9-(9-苯基-10-氧代)苎基、1,3-苯并二磺咪喃-2-基、苯并异噻唑基、S-二噁英、三甲基甲硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TEs)、三异丙基硅烷基(TIPS)、二甲基异丙基硅烷基(IPDMS)、二乙基异丙基硅烷基(DEIPS)、二甲基甲硅烷基(dimethylhexylsilyl)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、三苧基甲硅烷基、三对二甲苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基(DPMS)、叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基(TBMPS)、甲酸酯、苯甲酰甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、对氯苯氧乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代戊酸酯(乙酰丙酸酯)、4,4-(亚乙基二硫)五烯酸酯(乙酰丙酰二硫缩醛)、新戊酸酯、金刚烷酸酯、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、对苯苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(甲磺酸盐)、碳酸烷基甲酯、9-苧甲基碳酸酯(Fmoc)、烷基乙基碳酸酯、烷基2,2,2-三氯乙基碳酸酯(Trot)、2-(三甲基甲硅烷基)乙基碳酸酯(TMSEC)、2-(苯磺酰基)乙基碳酸酯(Psec)、2-(三苯基膦酰)乙基碳酸酯(Peoc)、烷基异丁基碳酸酯、烷基乙烯基碳酸酯烷基烯丙基碳酸酯、烷基对硝基苯碳酸酯、烷基苧基碳酸酯、烷基对甲氧基苧基碳酸酯、烷基3,4-二甲氧基苧基碳酸酯、烷基邻硝基苧基碳酸酯、烷基对硝基苧基碳酸酯、烷基硫代苧基碳酸酯、4-乙氧基-1-碳酸萘乙酯、甲基二硫代碳酸酯、2-碘代苯甲酸酯、4-叠氮丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、邻-(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲酰基苯磺酸盐、2-(甲硫基甲氧基)乙基、4-(甲硫基甲氧基)丁酸盐、2-(甲硫基甲氧基甲基)苯甲酸盐、2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸盐、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基乙酸盐、2,4-双(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯代二苯基乙酸酯、异丁酸酯、单琥珀酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯、邻-(甲氧基酰基)苯甲酸酯、 α -萘甲酸酯、硝酸盐、N,N,N',N'-四甲基磷酸二酰胺烷基酯、N-苧基氨基甲酸烷基酯、硼酸酯、二甲基膦酰基、2,4-二硝基苯亚磺酸烷基酯、硫酸盐、甲磺酸酯(甲磺酸盐)、苧基磺酸盐和甲苧磺酸酯(Ts)。

[0053] 术语“离去基团”在合成有机化学领域中给出其普通含义,并指能够被亲核试剂取代的原子或基团。例如,参见Smith, March Advanced Organic Chemistry第6版(501-502)。合适的离去基团的例子包括但不限于卤素(如F、Cl、Br或I)、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、烷磺酰氧基、芳烃磺酰氧基、烷基羰基氧基(如乙酰氧基)、芳基羰基氧基、芳氧基、甲氧基、N,0-二甲基羟氨基、9-(9-苯基)咕吨基和卤代甲酸酯。示例性离去基团包括但不限于活化的取代羟基(例如, $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3$ 、 $-OP(=O)_2R^{aa}$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$ 和 $-OP(=O)(NR^{bb})_2$,其中 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文所定义)。在某些情况下,离去基团是磺酸酯,例如甲苧磺酸酯(甲苧磺酸酯, -OTs)、甲磺酸酯(甲磺酸酯, -OMs)、对溴苧磺酰氧基(对溴苧磺酸酯, -OBs)、 $-OS(=O)_2(CF_2)_3CF_3$ (九氟丁磺酸酯, -ONf,或三氟甲磺酸酯(三氟甲磺酸酯, -OTf)。在某些情况下,离去基团是对溴苧磺酸酯,例如对溴苧磺酰氧基。在某些情况下,离去基团是对硝基苧磺酸酯,如2-硝基苧磺酰氧基。离去基团也可以是次膦酸盐(例如,在光延(Mitsunobu)反应中形成的)或内部离去基团,例如环氧化物或环状硫酸盐。离去基团的其它非限制性例子是水、氨、醇、醚部分、硫醚部分、卤化锌、镁部分、重氮盐和铜部分。

[0054] 术语“结合”当涉及靶向配体和靶向蛋白质(就本发明而言是CDK7及其突变体形式(统称为“CDK7”))之间的相互作用时,通常是指分子间的相互作用,该相互作用可能是优先的或基本上特异性的(在本文中也称为“选择性的”),因为靶向配体与细胞中存在的其他蛋白质实体的结合在功能上是不显著的。本发明的双特异性化合物可以优先结合和募集CDK7及其突变形式,用于靶向降解。

[0055] 术语“结合”在涉及降解决定子和E3泛素连接酶之间的相互作用时,通常是指分子间相互作用,该相互作用可以表现出或不表现出等于或超过靶向配体和靶蛋白之间亲和力的亲和力水平,但是尽管如此,其中亲和力足以实现将连接酶募集到靶向蛋白的靶向降解和选择性降解。

[0056] 广义而言,双特异性化合物包括结合细胞周期蛋白依赖性激酶7(CDK7)的一个部分(本文称为靶向配体)和结合E3泛素连接酶的第二个部分(称为“降解决定子”),它们通过接头连接在一起。该化合物具有由式(I)表示的结构:



体异构体,其中

[0058] R_1 代表 $-NR^aR^b$ 、 $-CHR^aR^b$ 或 $-OR^a$,其中 R^a 和 R^b 各自独立地是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、当连接到氮原子时的氮保护基、或当连接到氧原子时的氧保护基,或者 R^a 和 R^b 与它们所连接的原子一起形成任选取代的碳环、任选取代的杂环、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基环;

[0059] R_3 和 R_4 各自独立地代表氢、卤素、任选取代的 C_1-C_6 烷基或任选取代的芳基,或者 R_3 和 R_4 与它们所连接的原子一起形成任选取代的 C_3-C_6 碳环基环;

[0060] R_5 独立地代表氢、任选取代的 C_1-C_6 烷基或氮保护基团;

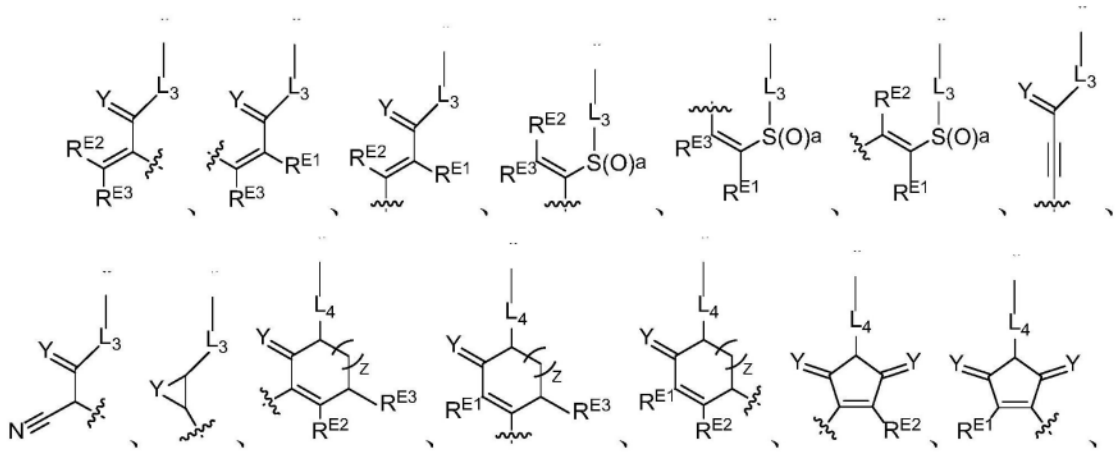
[0061] L_1 代表 $-NR^{L1}$ 、 $-NR^{L1}C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L1}$ 、 $-O-$ 或 $-S-$,其中 R^{L1} 是氢、任选取代的 C_1-C_6 烷基或氮保护基团;

[0062] A代表任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

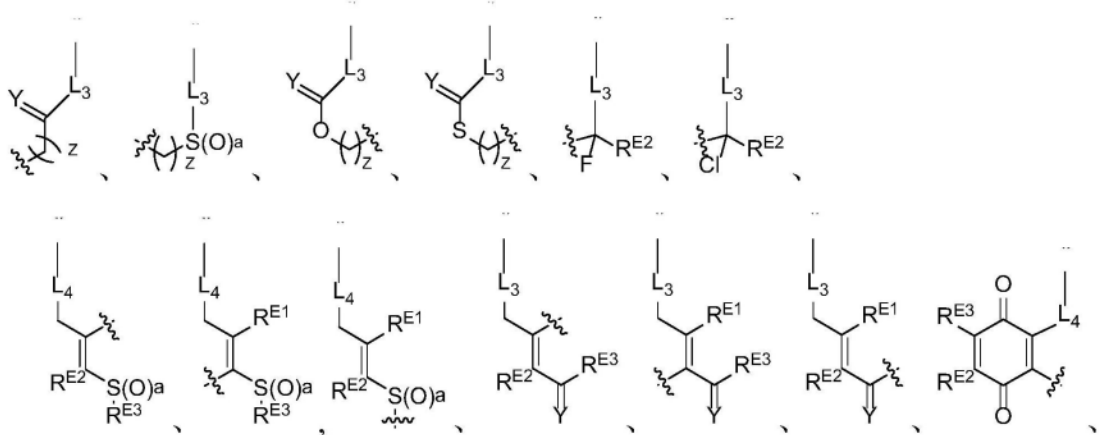
[0063] L_2 代表键或不存在、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L2}$ 、 $-NR^{L2}C(=O)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$,其中 R^{L2} 是氢、任选取代的 C_1-C_6 烷基或氮保护基团;

[0064] B是键或不存在、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;和

[0065] R₂是不存在,或以下任何一种结构:



[0066]



0) -、-S(=O)₂-、-S(=O)₂O-、-OS(=O)₂-、-S(=O)₂NR^{L3a}-或-NR^{L3a}S(=O)₂-取代,其中R^{L3a}是氢、取代或未取代的C₁₋₆烷基或氮保护基团,并且其中R^{L3b}的每次出现独立地是氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,或者两个R^{L3b}基团与它们所结合的原子一起形成任选取代的碳环或任选取代的杂环;

[0071] L₄是键或任选取代的、支链或非支链的C₁₋₆烃链;

[0072] R^{E1}、R^{E2}和R^{E3}各自独立地是氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-CN、-CH₂OR^{EE}、-CH₂N(R^{EE})₂、-CH₂SR^{EE}、-OR^{EE}、-N(R^{EE})₂、-Si(R^{EE})₃和-SR^{EE},其中R^{EE}的每次出现独立地是氢、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,或两个R^{EE}基团与它们所结合的原子一起形成任选取代的杂环;或者R^{E1}和R^{E3},或者R^{E2}和R^{E3},或者R^{E1}和R^{E2}与它们所结合的原子一起形成任选取代的碳环或任选取代的杂环;

[0073] R^{E4}是离去基团;

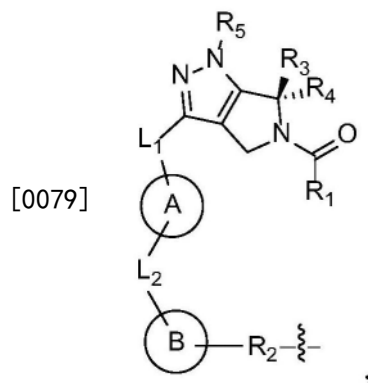
[0074] R^{E6}是氢、取代或未取代的C₁₋₆烷基或氮保护基团;

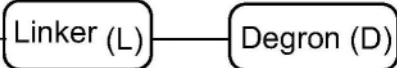
[0075] Y的每种情况独立地是O、S或NR^{E7},其中R^{E7}是氢、取代或未取代的C₁₋₆烷基或氮保护基团;

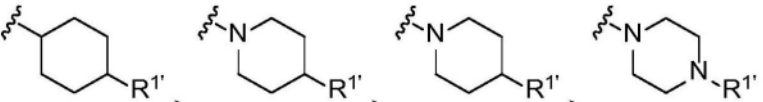
[0076] a是1或2;和

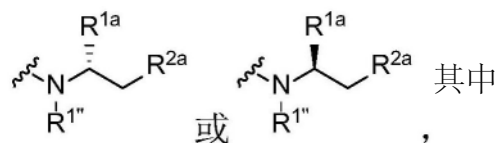
[0077] 在化合价允许的情况下,z的每种情况独立地是0、1、2、3、4、5或6。

[0078] 关于本发明的化合物,靶向配体由以下结构表示:



[0080] 其中曲线代表与  的连接点。

[0081] 在一些实施方案中,R₁是 

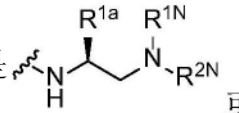
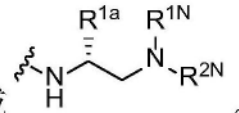


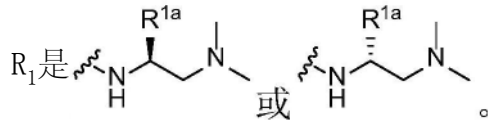
[0082] 每个R^{1'}是R^{1''}独立地是氢、任选取代的C₁₋₆烷基或氮保护基团,

[0083] R^{1a}是氢、C₁₋₆烷基或任选取代的芳基,和

[0084] R^{2a} 是氢、 $-OR^{1N}$ 或 $-NR^{1N}R^{2N}$,其中 R^{1N} 和 R^{2N} 各自独立地是氢、 C_1-C_6 烷基或当连接到氮上的氮保护基团或当连接到氧原子上时的氧保护基团。

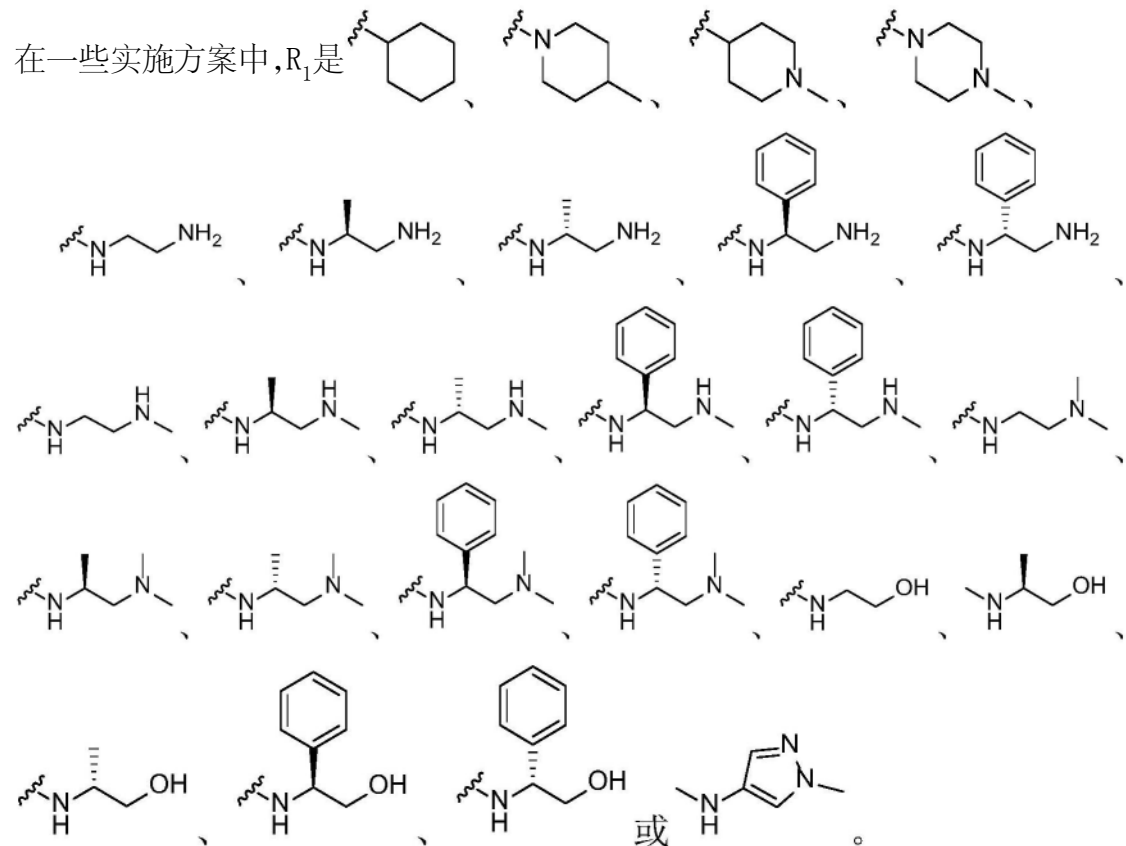
[0085] 在一些实施方案中, $R^{1''}$ 是氢、Bn、BOC、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基或Ts。

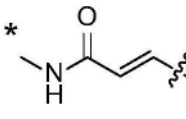
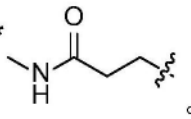
[0086] 在一些实施方案中, R_1 是  或  在一些实施方案中,



[0087] 在一些实施方案中, R^{1a} 是氢、甲基、乙基、丙基或苯基。

[0088] 在某些实施方案中, R^{2a} 是氢。在一些实施方案中, R^{2a} 是 $-OR^{1N}$,其中 R^{1N} 是氢、 C_1-C_6 烷基或氧保护基团。在一些实施方案中, R^{2a} 是 $-OH$ 。在某些实施方案中, R^{2a} 是 $-NR^{1N}R^{2N}$,其中 R^{1N} 和 R^{2N} 各自独立地是氢、 C_1-C_6 烷基或氮保护基团。在一些实施方案中, R^{1N} 和 R^{2N} 都是氢、甲基、乙基、丙基或氮保护基团。在一些实施方案中, R^{1N} 和 R^{2N} 中的至少一个是氢、甲基、乙基、丙基或氮保护基团。在一些实施方案中, R^{1N} 是甲基,并且 R^{2N} 是氢。在一些实施方案中, R^{1N} 是乙基,并且 R^{2N} 是氢。在一些实施方案中, R^{1N} 是丙基,并且 R^{2N} 是氢。在一些实施方案中, R^{1N} 是氮保护基团,并且 R^{2N} 是氢。在一些实施方案中, R^{1N} 是甲基, R^{2N} 是氮保护基团。在一些实施方案中, R^{1N} 是乙基, R^{2N} 是氮保护基团。在一些实施方案中, R^{1N} 是丙基, R^{2N} 是氮保护基团。

[0089] 在一些实施方案中, R_1 是  。

[0090] 在一些实施方案中, R_2 是键、 或 .

[0091] 在一些实施方案中, R_3 和 R_4 独立地是甲基、异丙基或苯基, 或者 R_3 和 R_4 与它们所结合的原子一起形成任选取代的 C_3 - C_6 碳环基环。在一些实施方案中, R_3 和 R_4 都是甲基。

[0092] 在一些实施方案中, R_5 是氢或甲基。

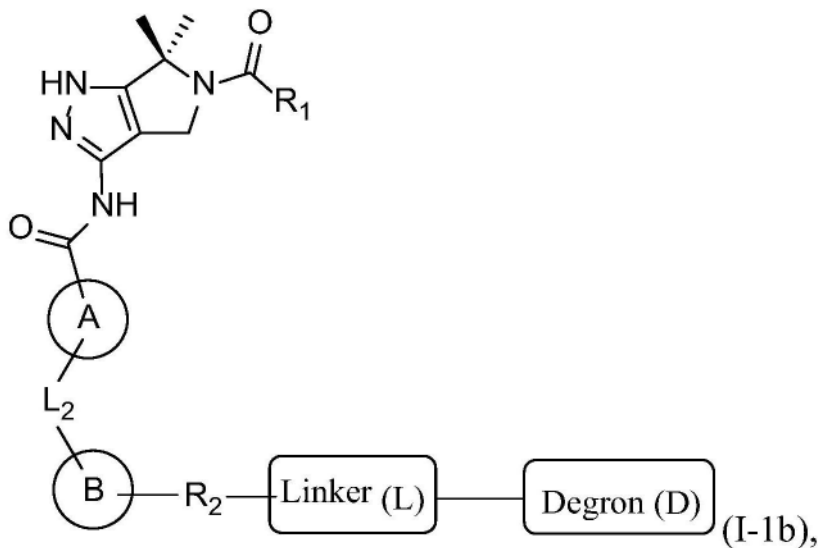
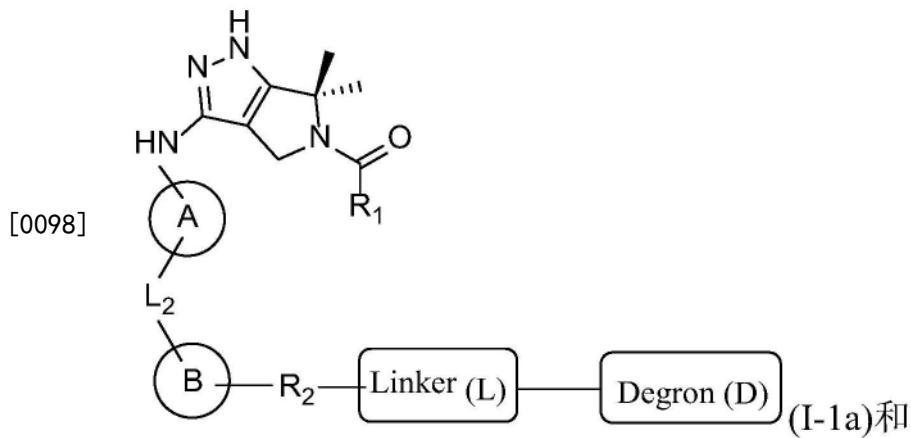
[0093] 在一些实施方案中, A 是 6 元碳环基或 6 元杂环基。

[0094] 在一些实施方案中, B 是 6 元碳环基或 6 元杂环基。

[0095] 在一些实施方案中, L_1 是 NH 或 $-NHC(O)-$ 。

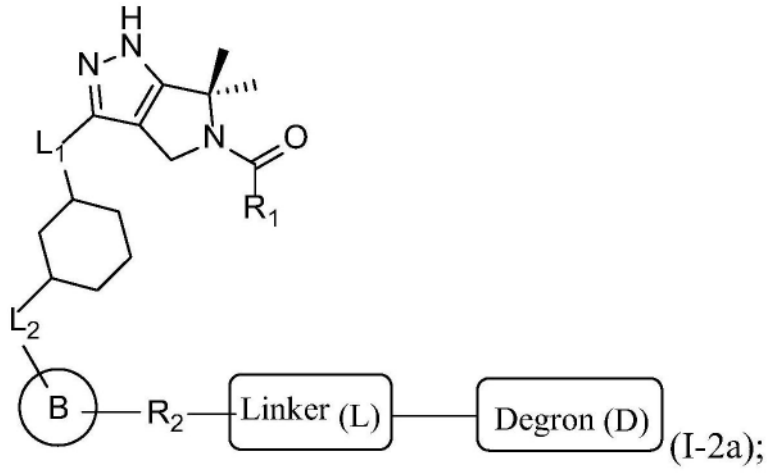
[0096] 在一些实施方案中, L_2 是键、 NH 或 $-NHC(O)-$ 。

[0097] 在一些实施方案中, 其中 L_1 是 NH 或 $-NHC(O)-$, R_3 和 R_4 是甲基, 并且 R_5 是 H , 式 (I) 的化合物具有由式 (I-1a) 和 (I-1b) 中任一个表示的结构:

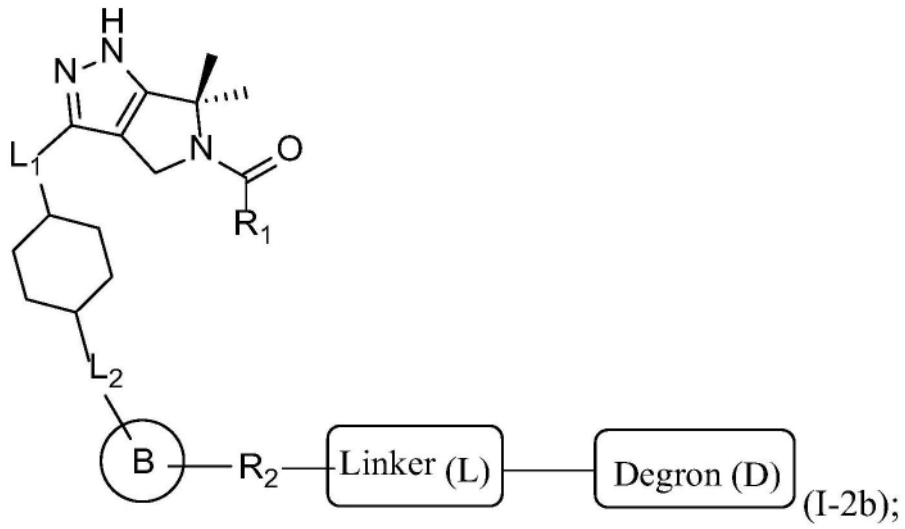


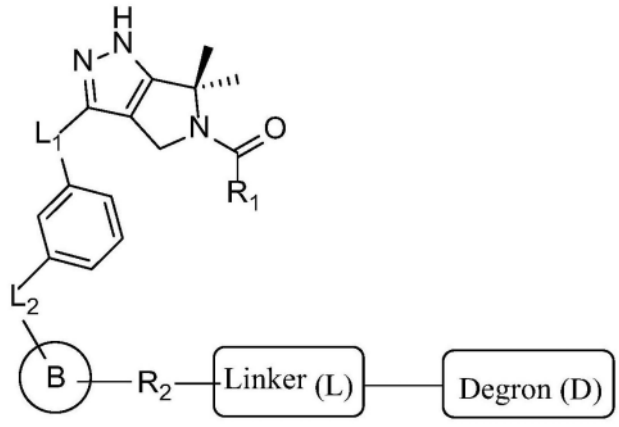
[0099] 或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0100] 在一些实施方案中, 其中 A 是 6 元碳环基, R_3 和 R_4 是甲基, R_5 是 H , 式 (I) 的化合物具有由式 (I-2a) 至 (I-2f) 中任一个表示的结构:

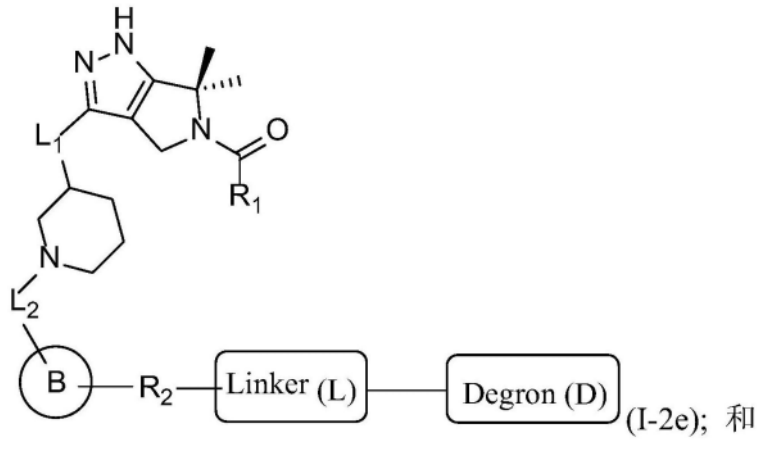
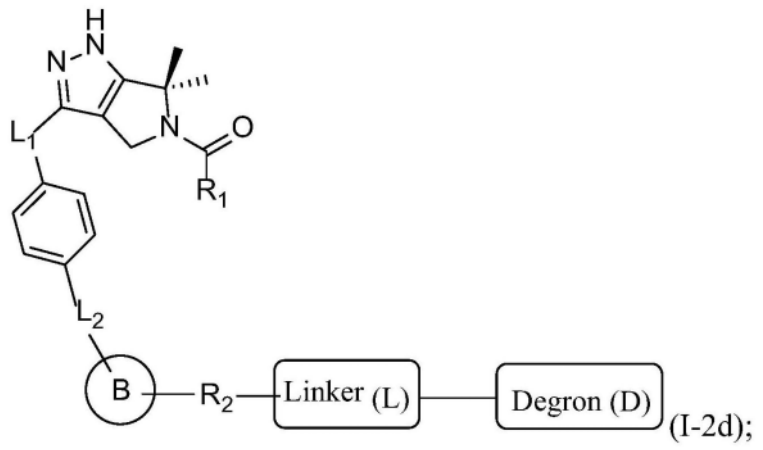


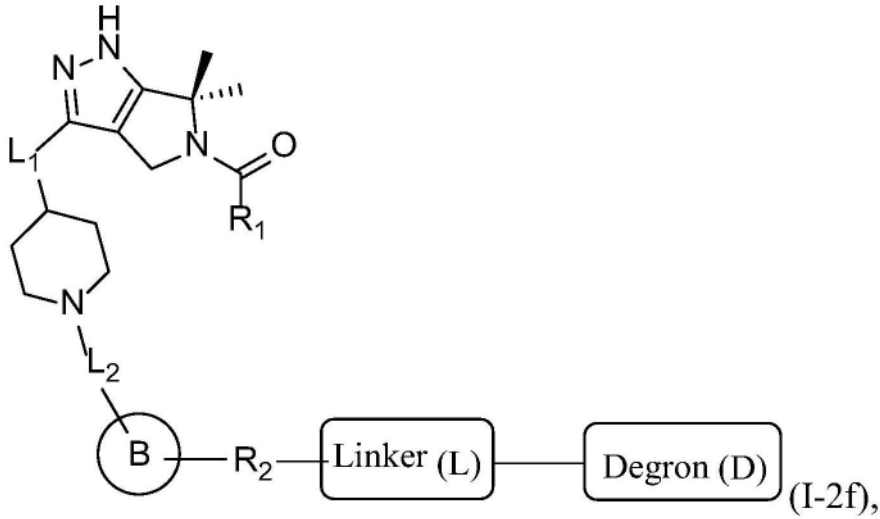
[0101]





[0102]

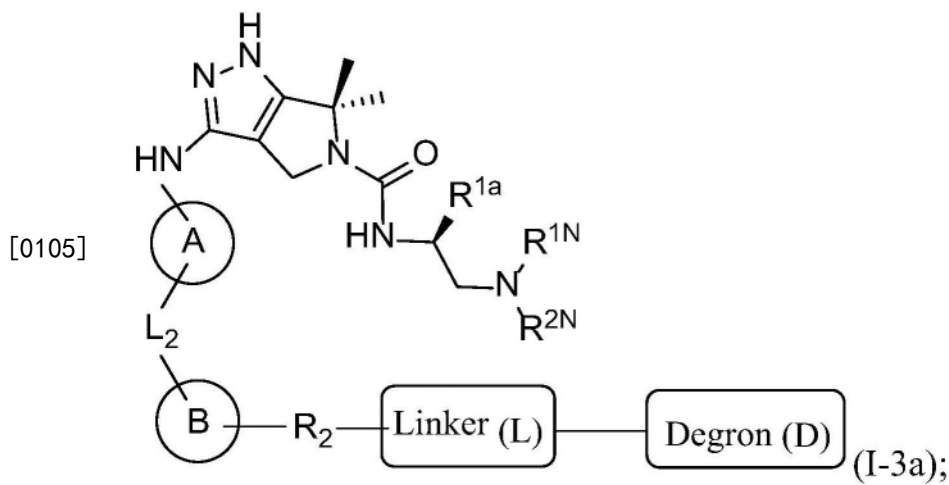


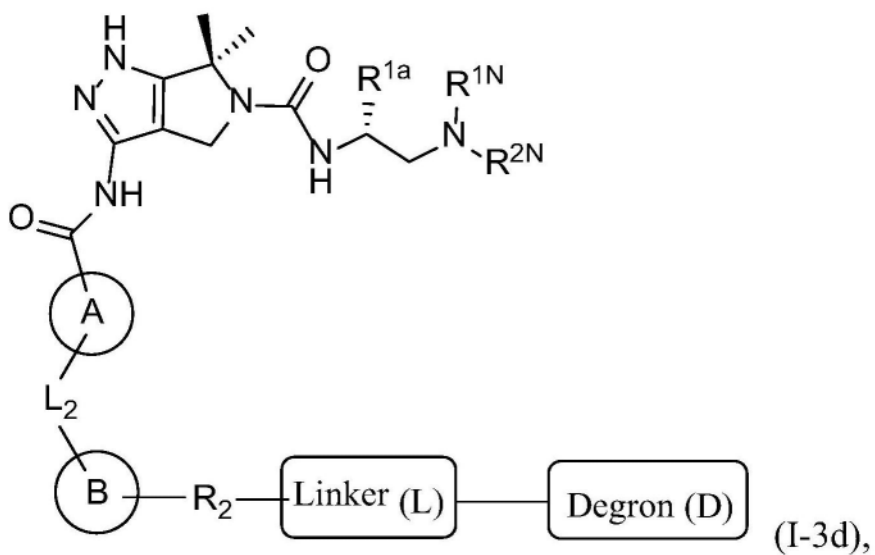
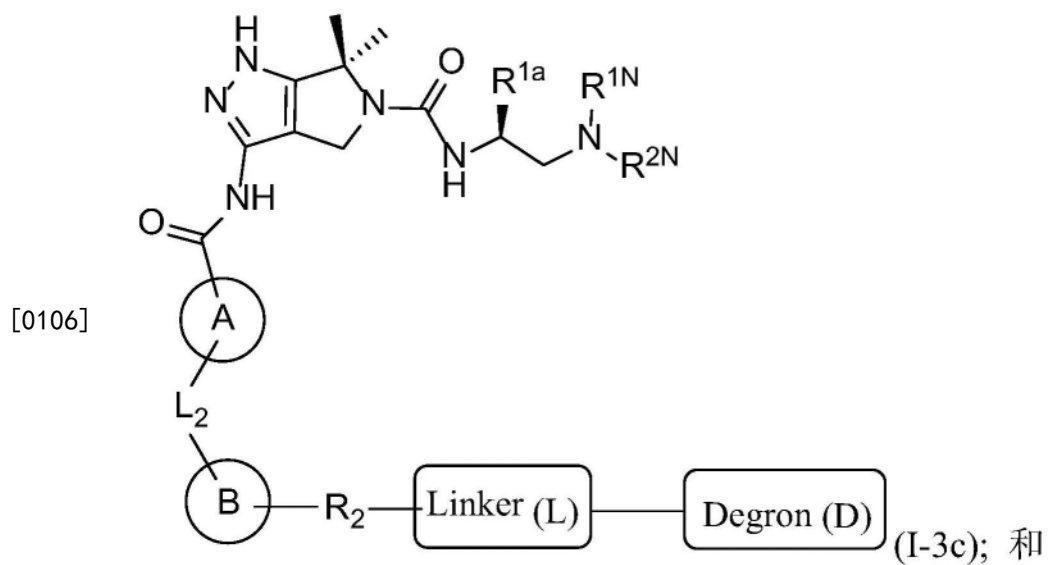
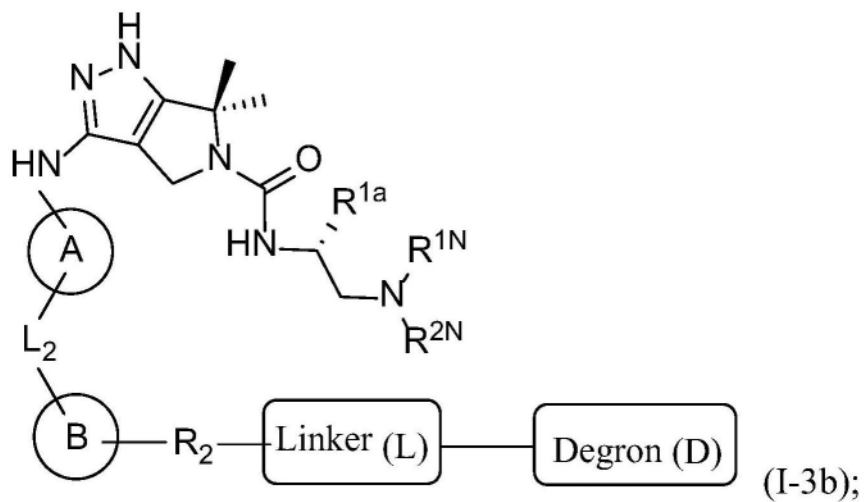


[0103] 或其药学上可接受的盐或立体异构体。

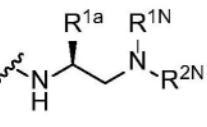
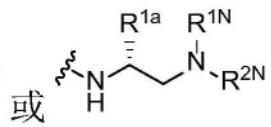
[0104] 在一些实施方案中,其中 L_1 是NH或 $-NHC(O)-$, R_1 是 或

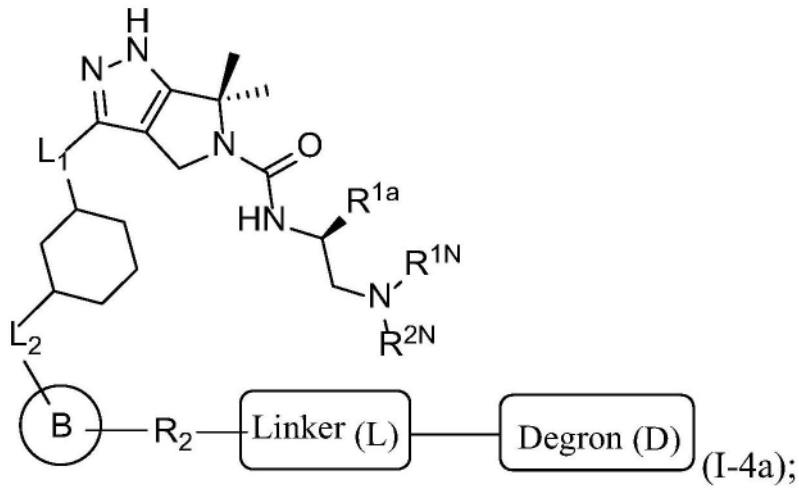
R_3 和 R_4 是甲基,并且 R_5 是H,式(I)的化合物具有由式(I-3a)至(I-3d)中任一表示的结构:



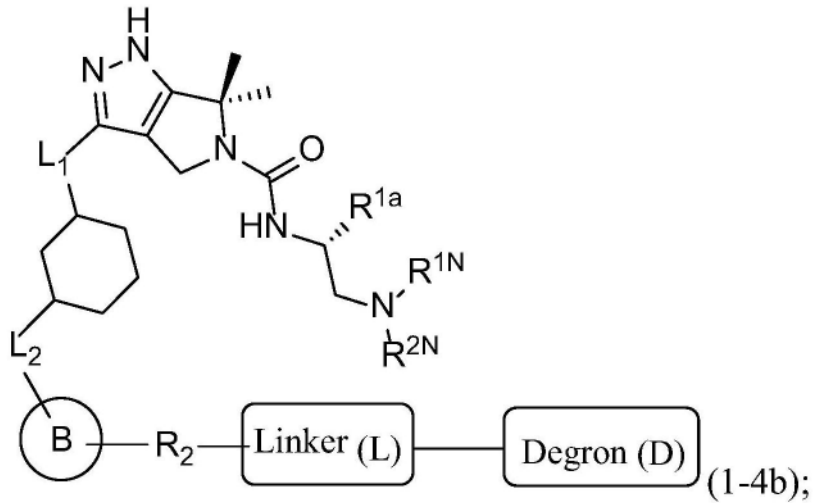


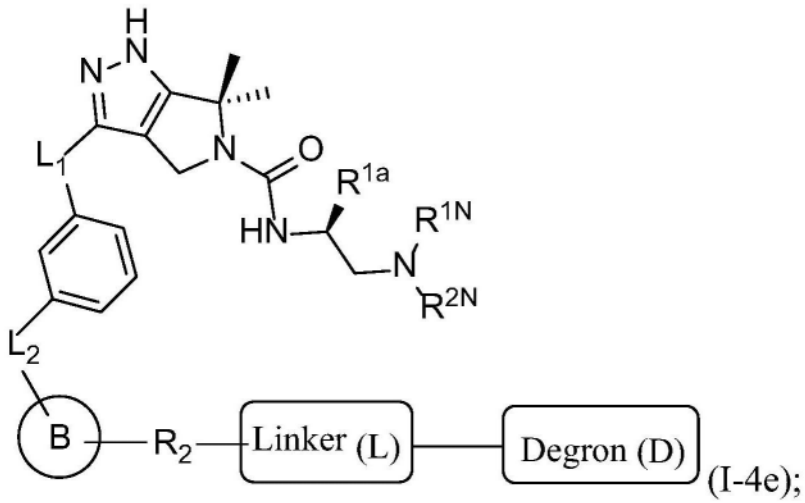
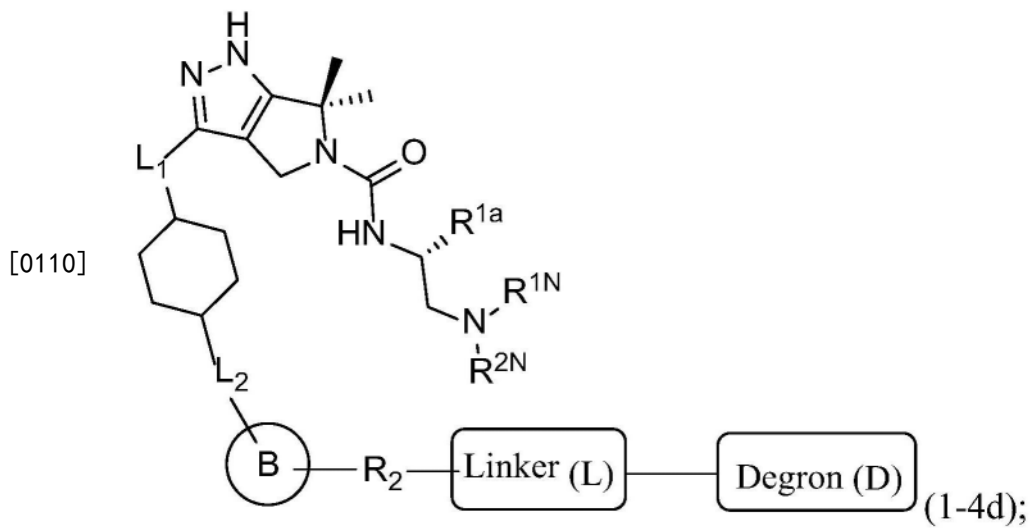
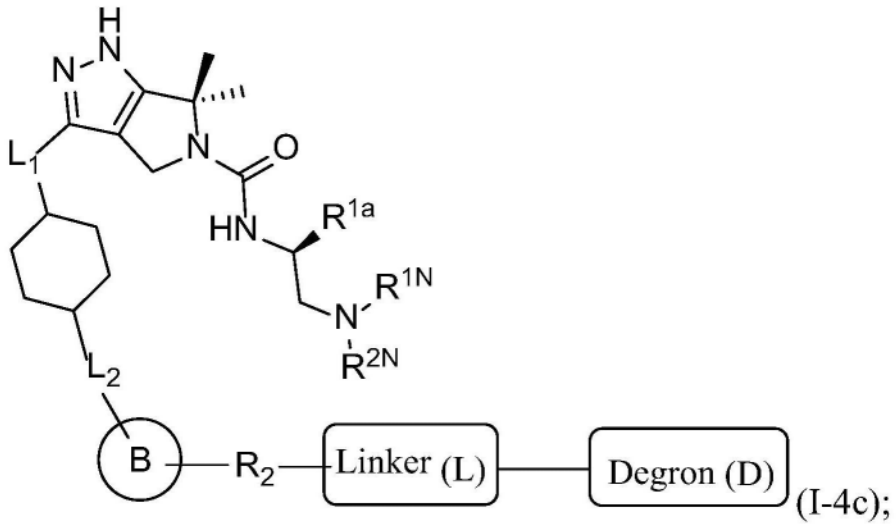
[0107] 或其药学上可接受的盐或立体异构体。

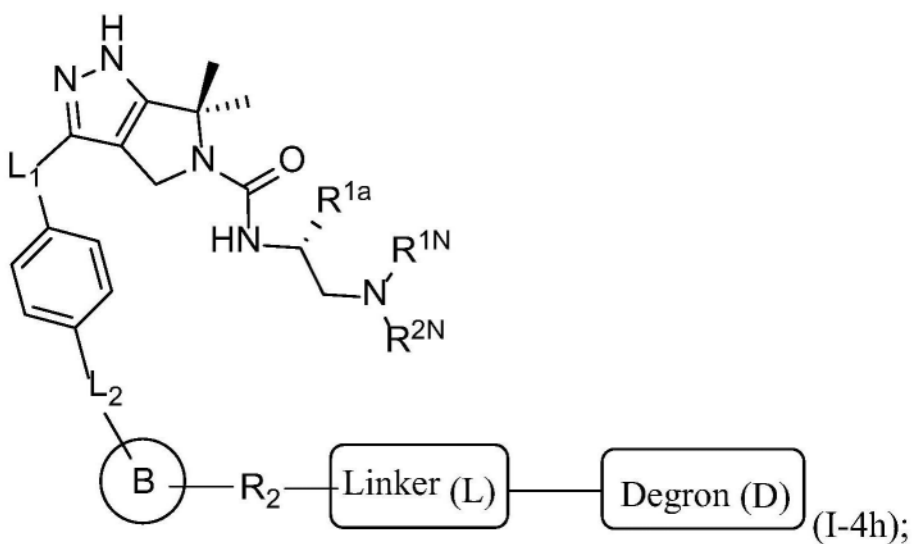
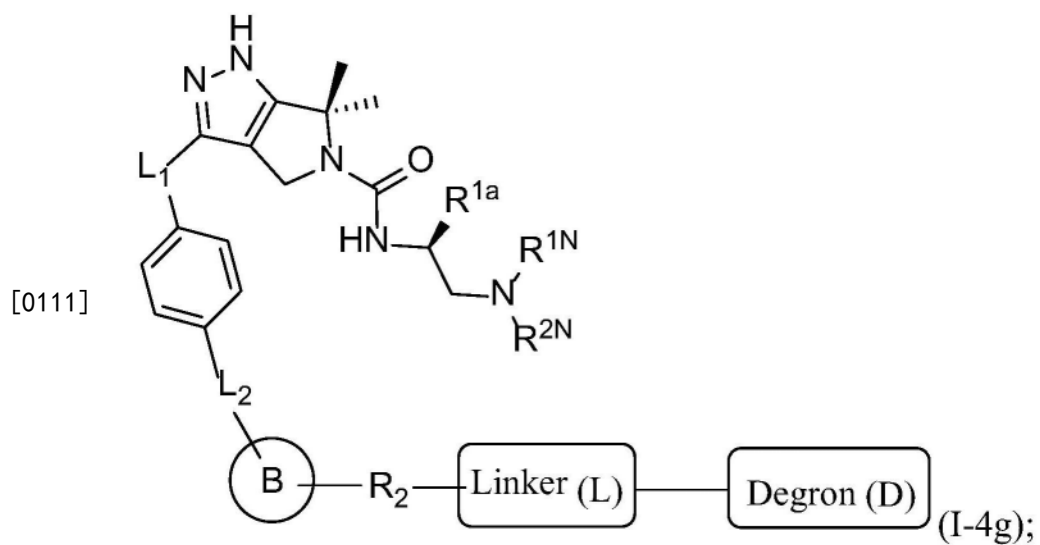
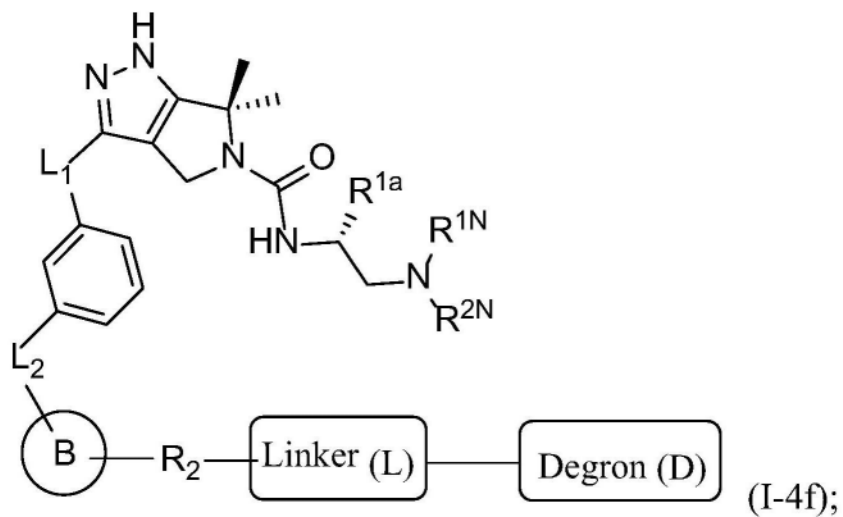
[0108] 在一些实施方案中,其中A是6元碳环基, R_1 是  或 , R_3 和 R_4 是甲基,并且 R_5 是H,式(I)的化合物具有由式(I-4a)至(I-41)中任一个表示的结构:

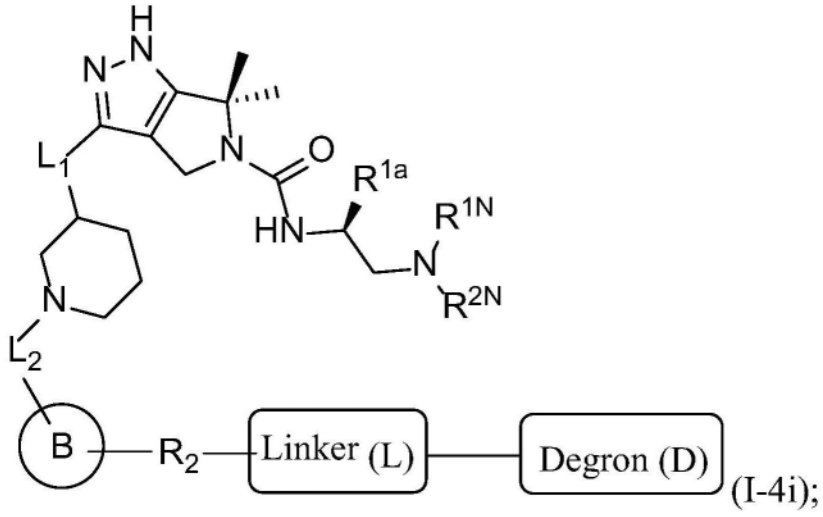


[0109]

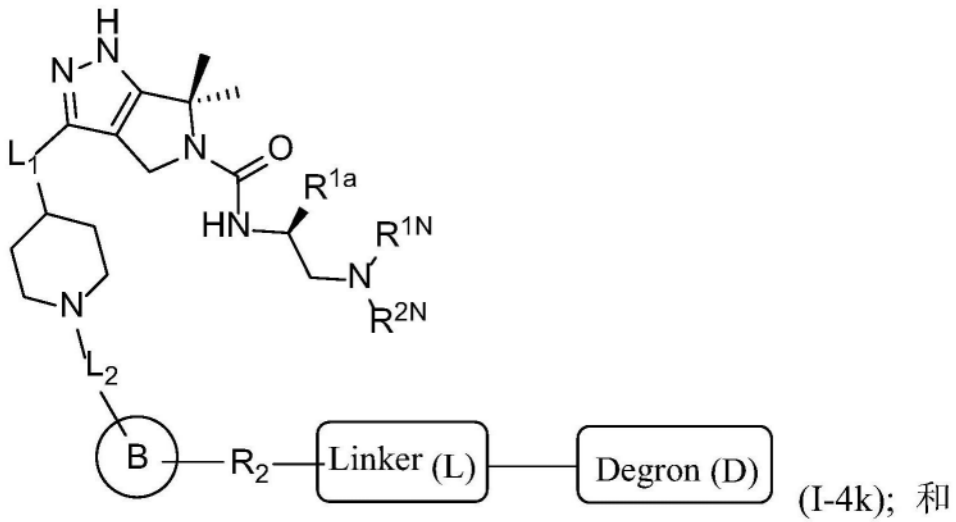
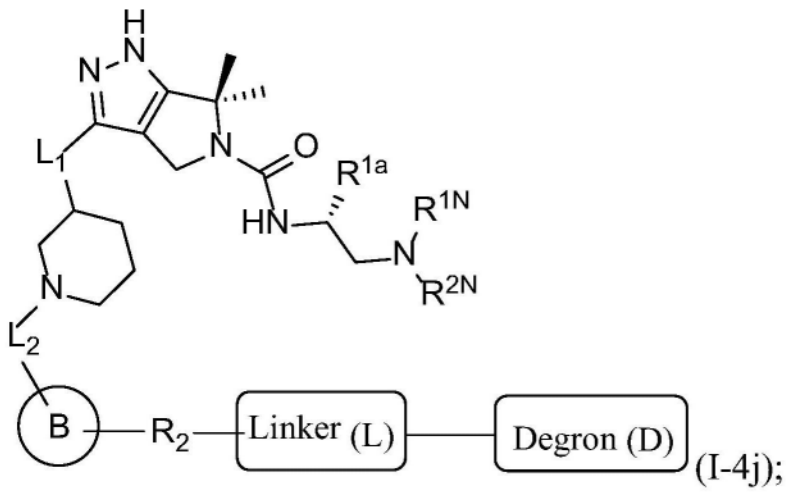


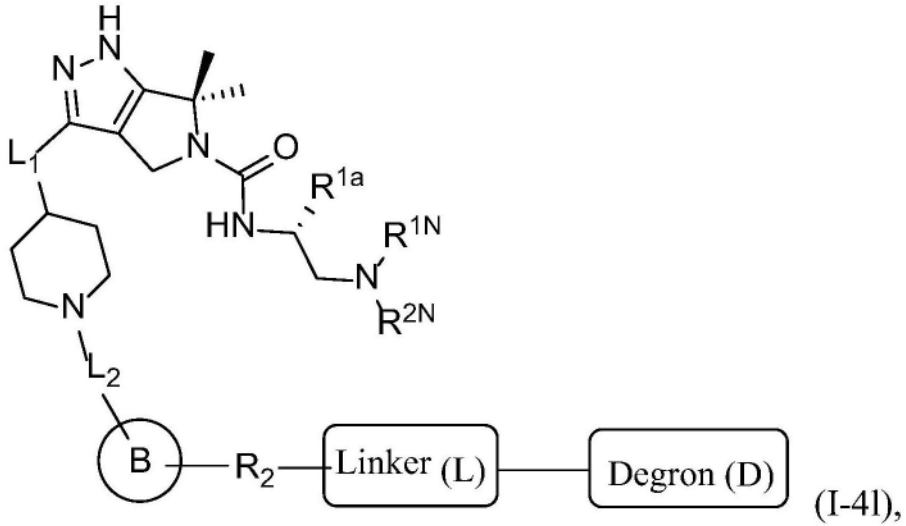




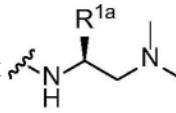
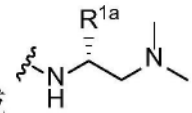


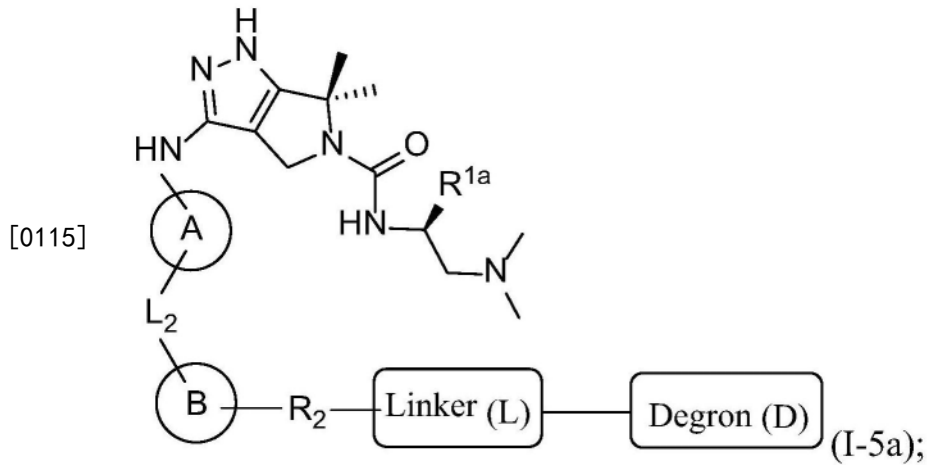
[0112]

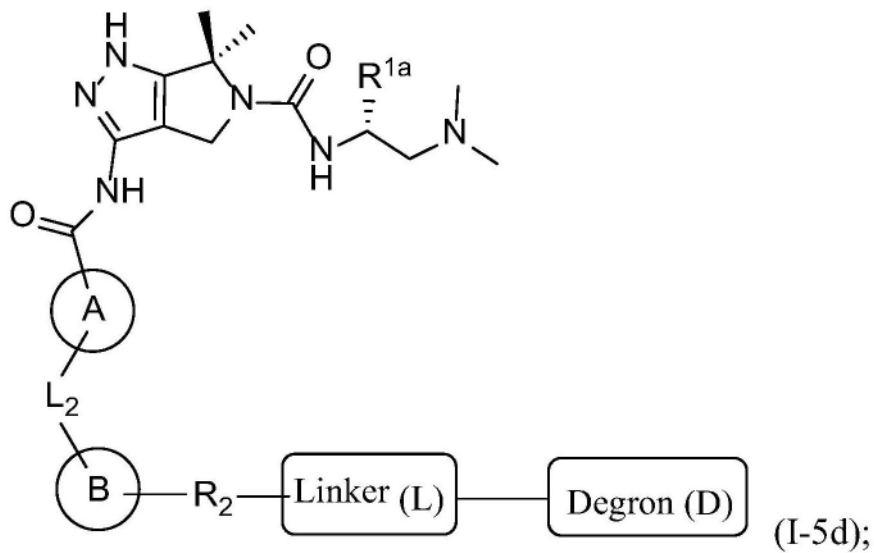
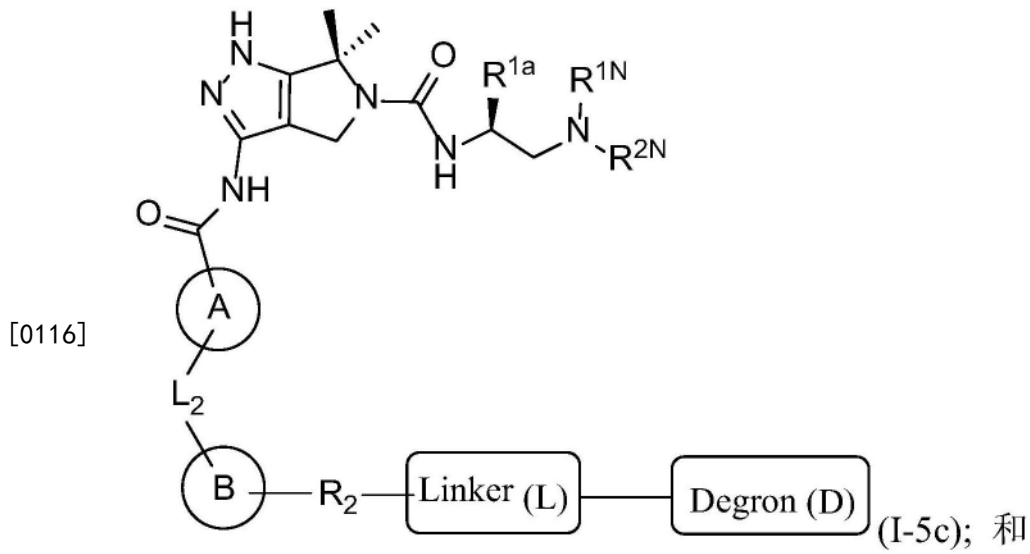
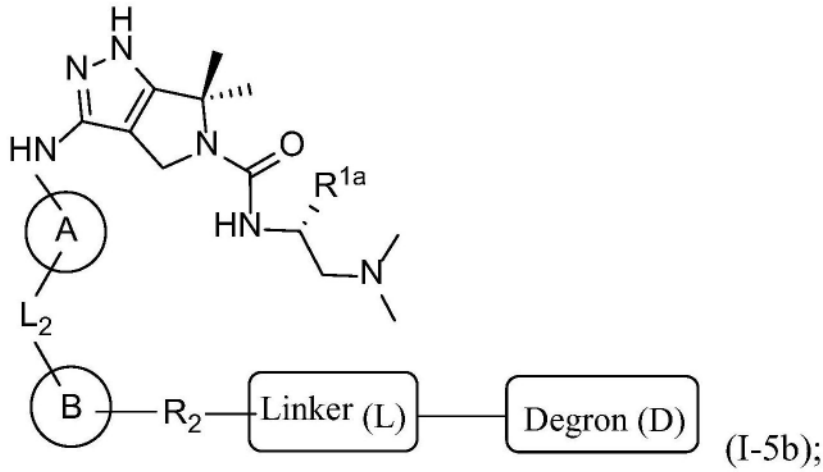




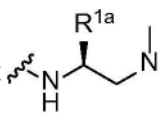
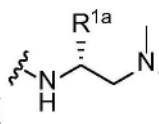
[0113] 或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0114] 在一些实施方案中,其中 L_1 是NH或-NHC(O)-, R_1 是  或 , R_3 和 R_4 是甲基,并且 R_5 是H,式(I)的化合物具有由式(I-5a)和(I-5b)中任一个表示的结构:

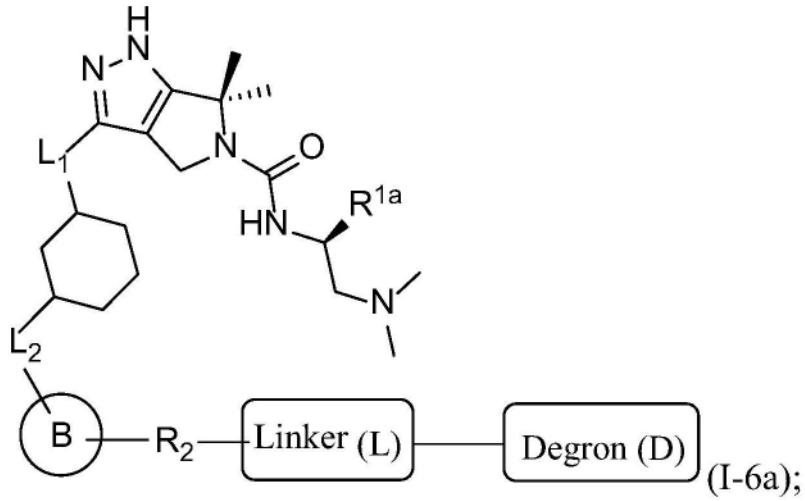




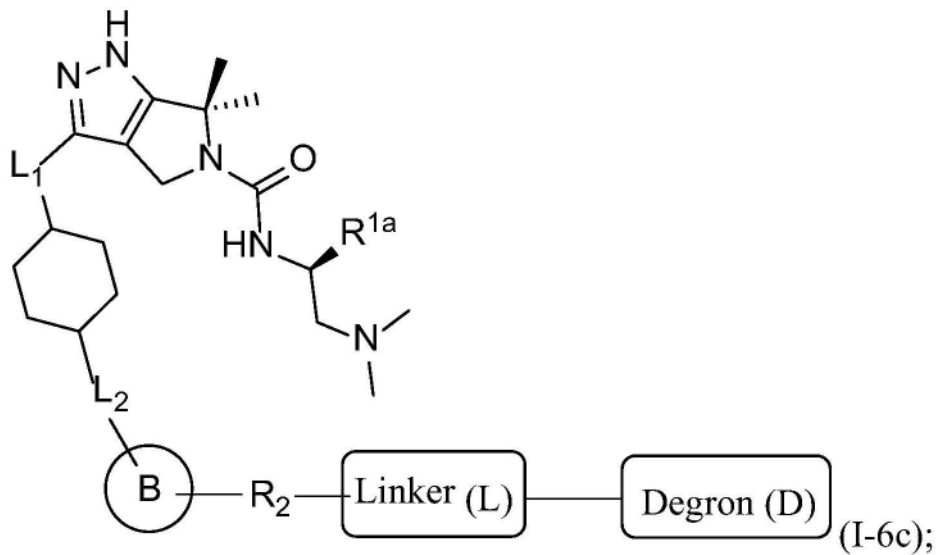
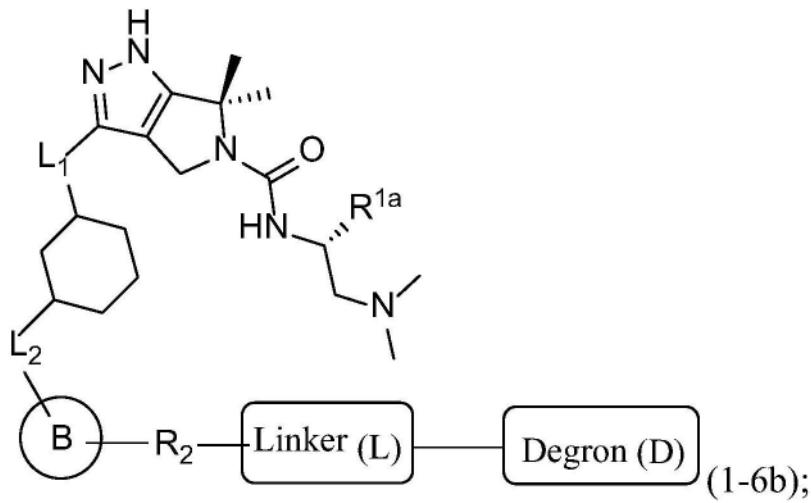
[0117] 或其药学上可接受的盐或立体异构体。

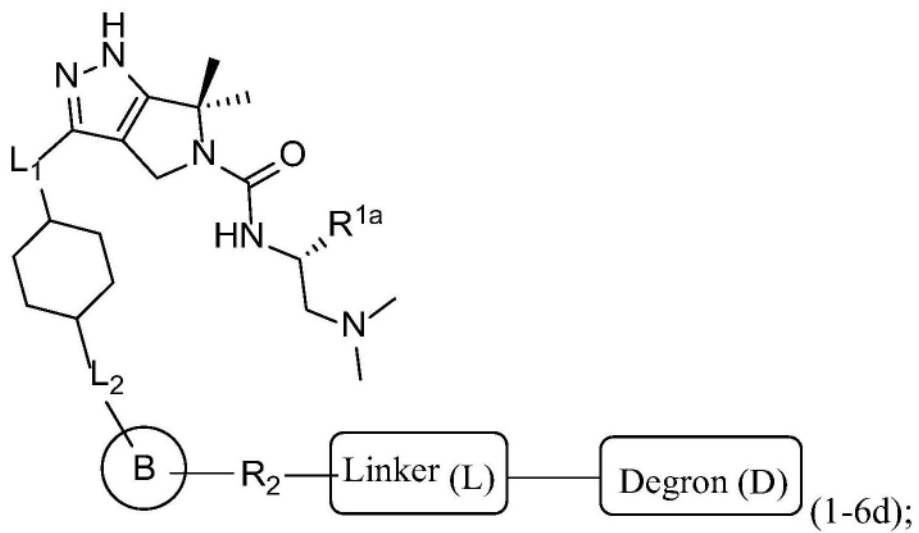
[0118] 在一些实施方案中,其中A是6元碳环基, R_1 是  或  , R_3 和 R_4

是甲基,并且 R_5 是H,式(I)的化合物具有由式(I-6a)至(I-6l)中任一个表示的结构:

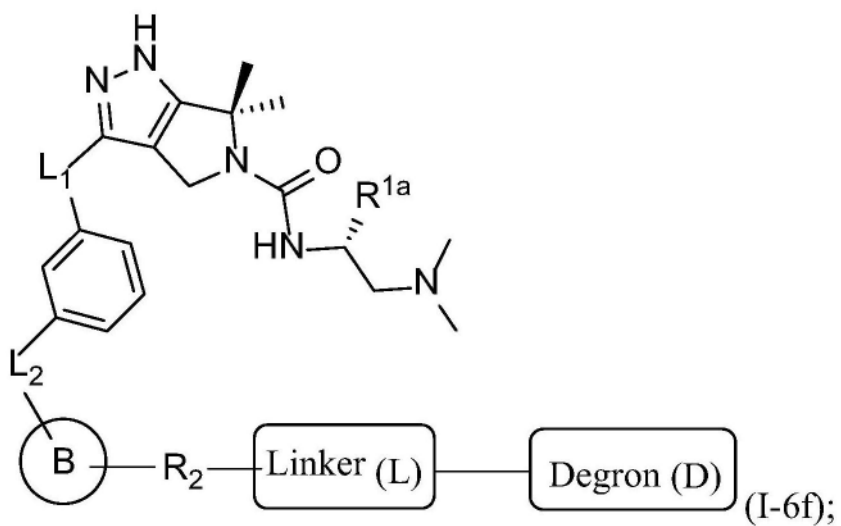
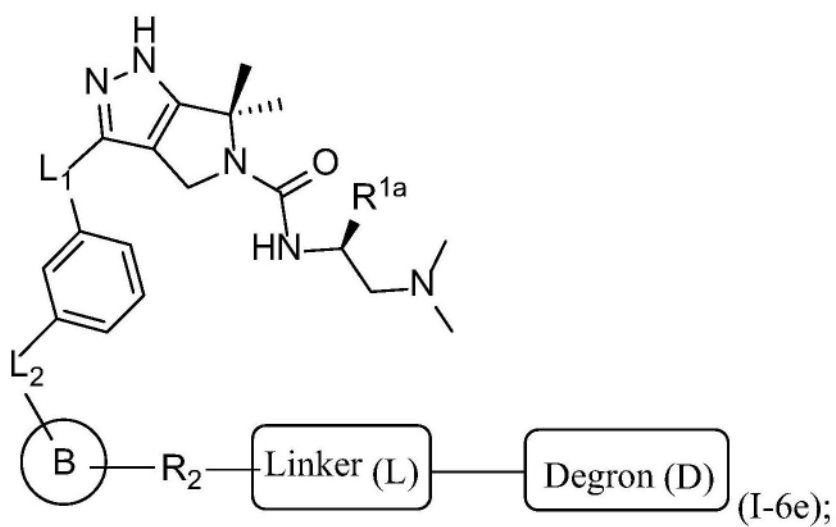


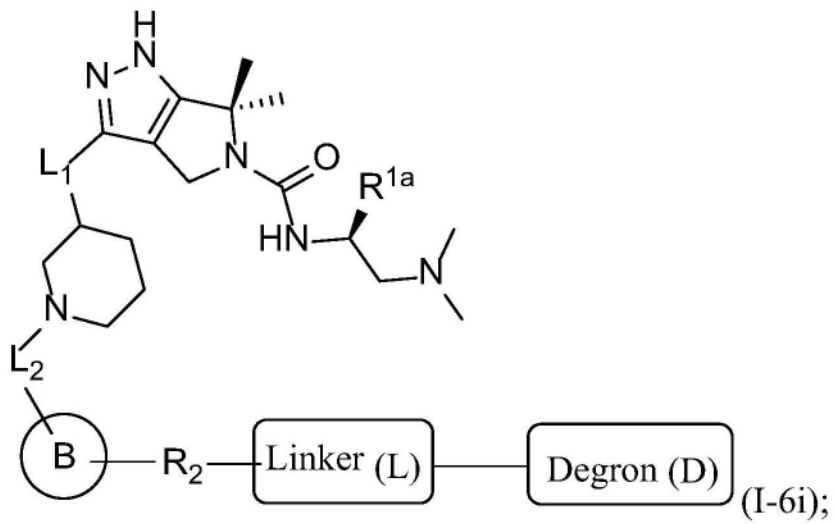
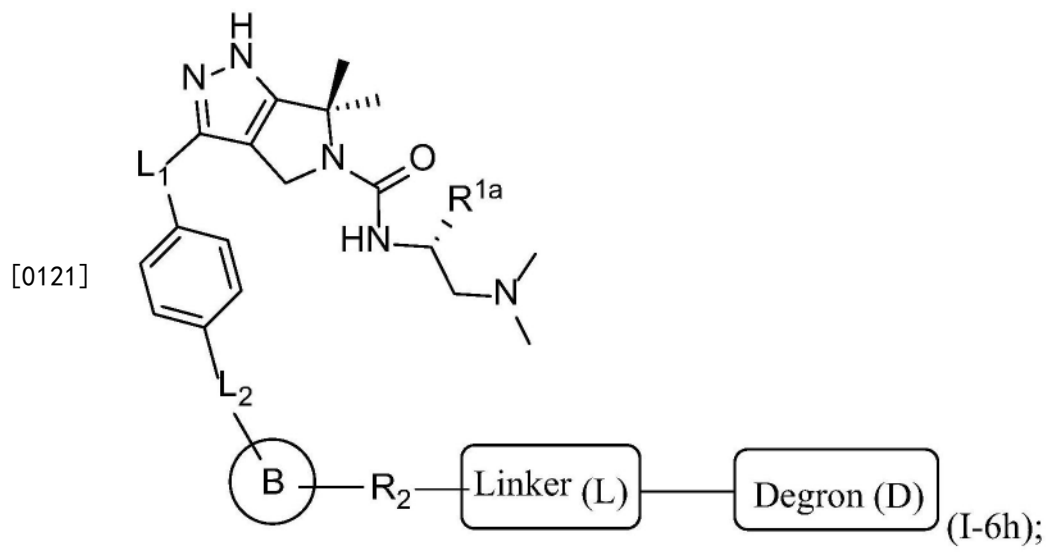
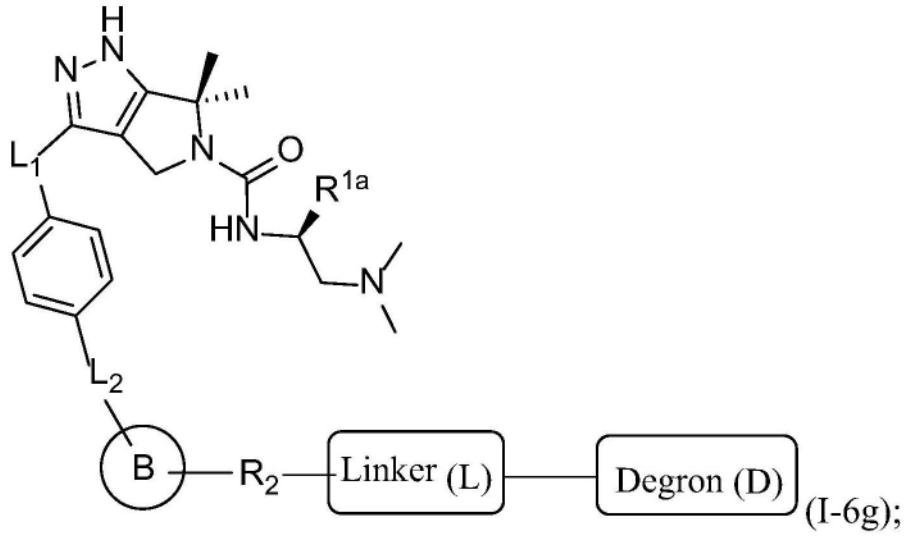
[0119]

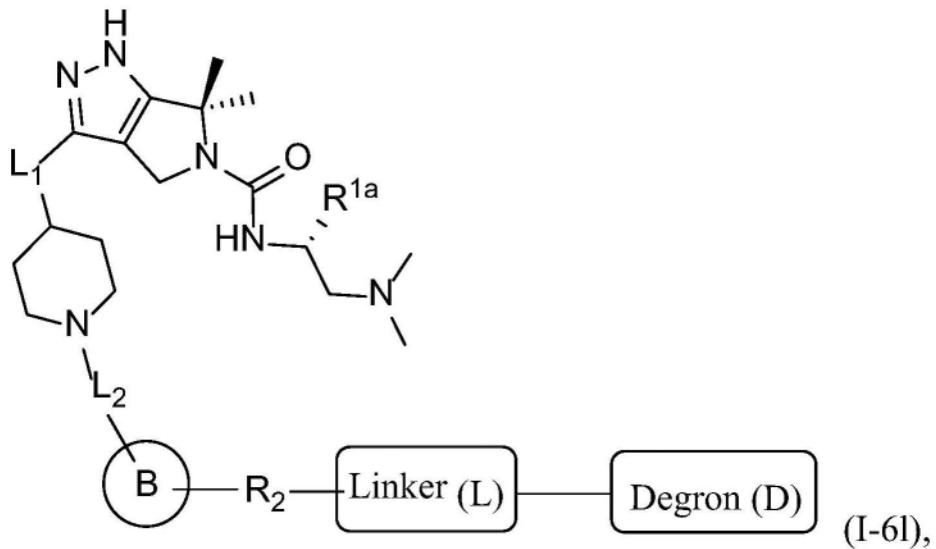
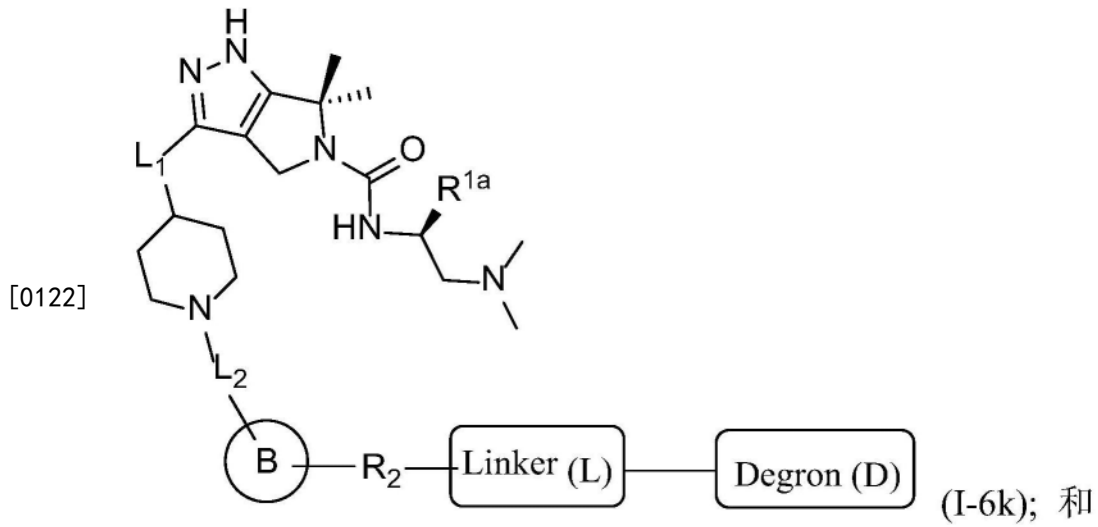
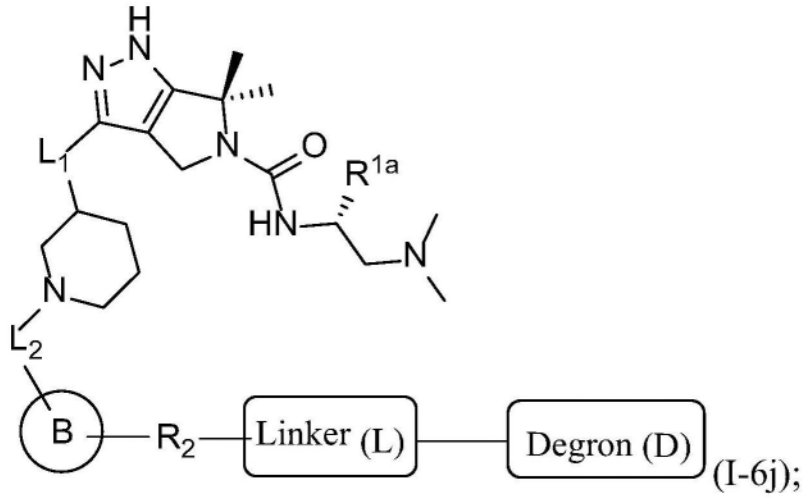




[0120]

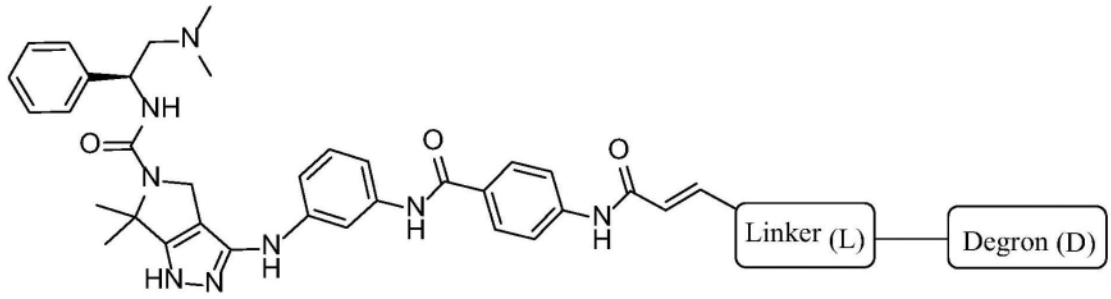






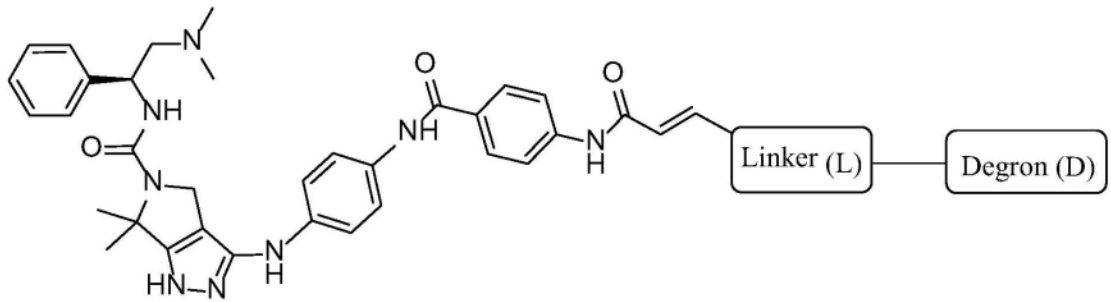
[0123] 或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0124] 在一些实施方案中,式(I)的化合物具有由式(I-7)至(I-57)中任一个表示的结构:

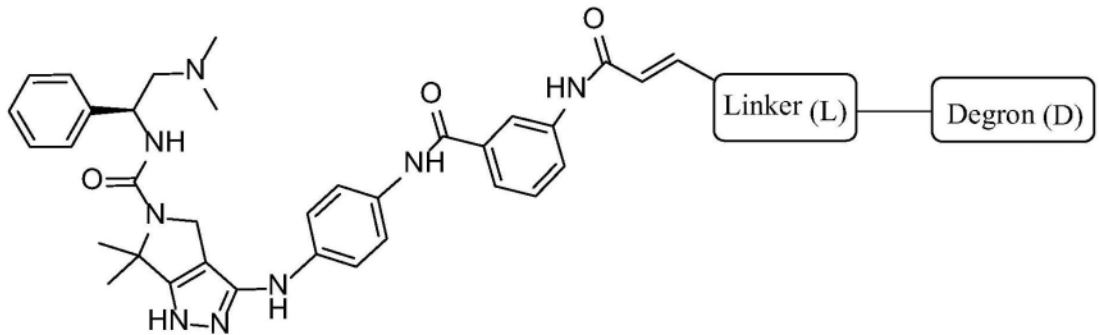


(I-7);

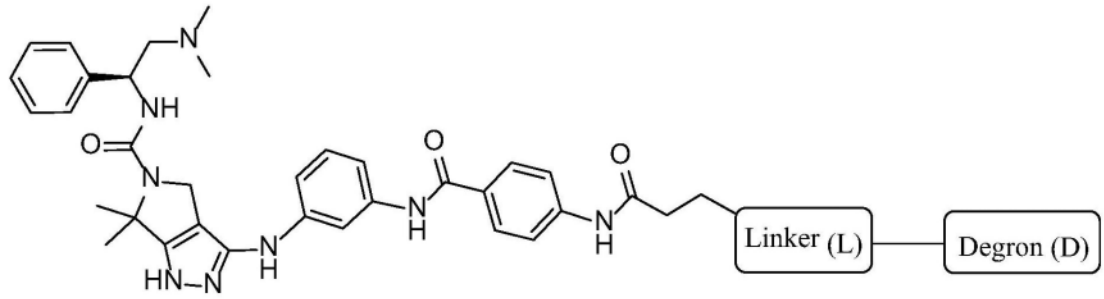
[0125]



(I-8);

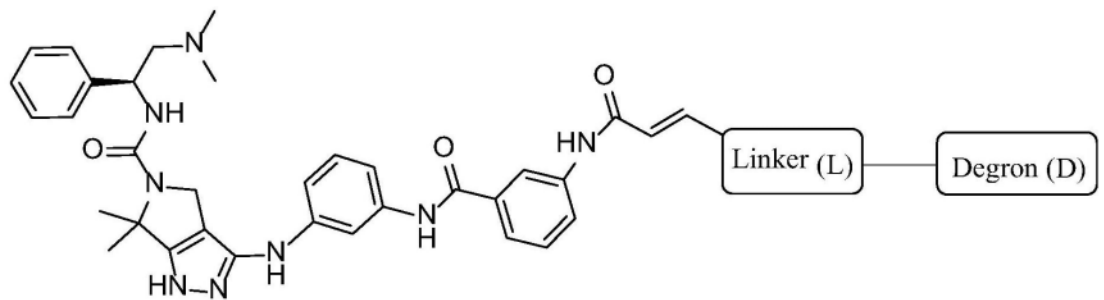


(I-9);

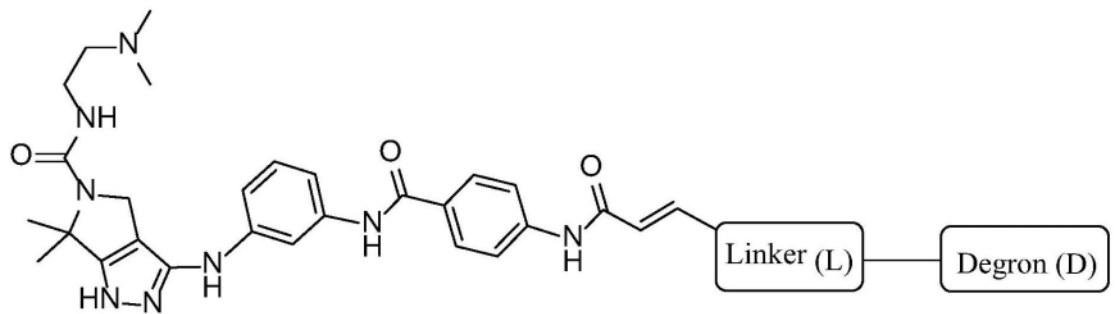


(I-10);

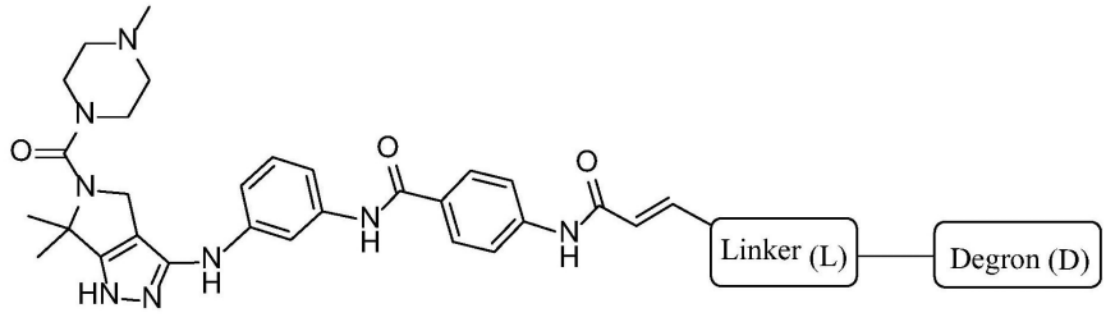
[0126]



(I-11);

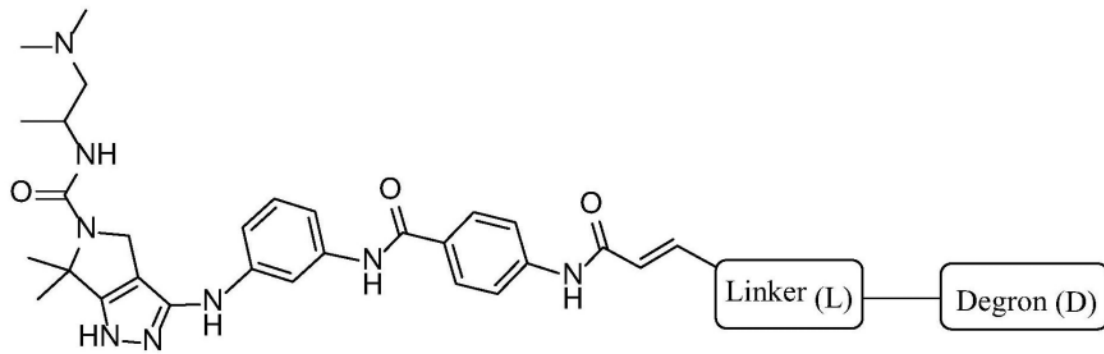


(I-12);

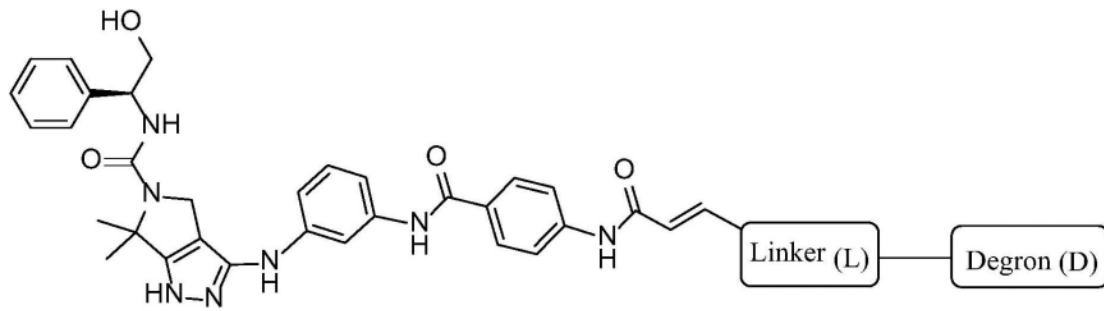


(I-13);

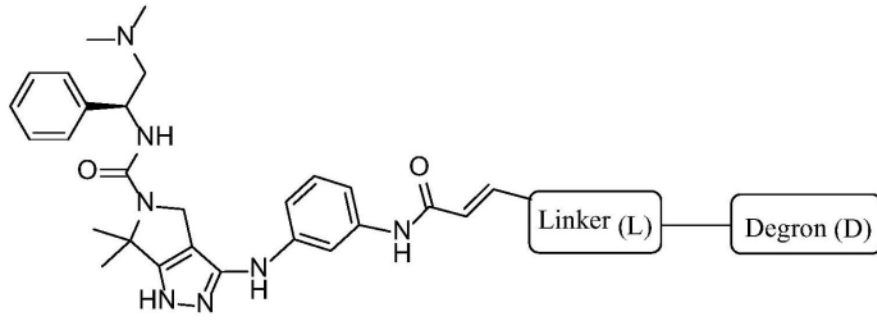
[0127]



(I-14);

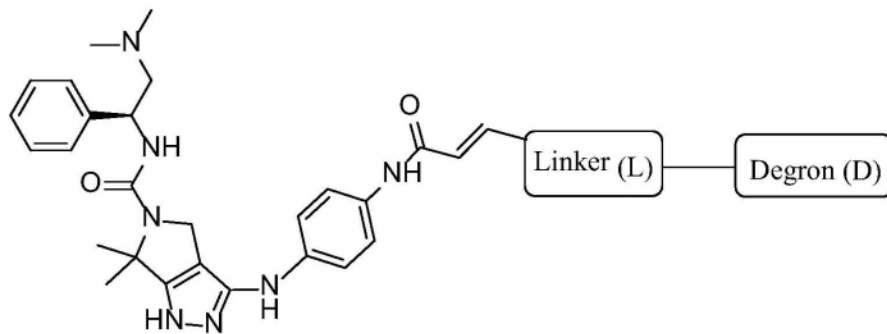


(I-15);

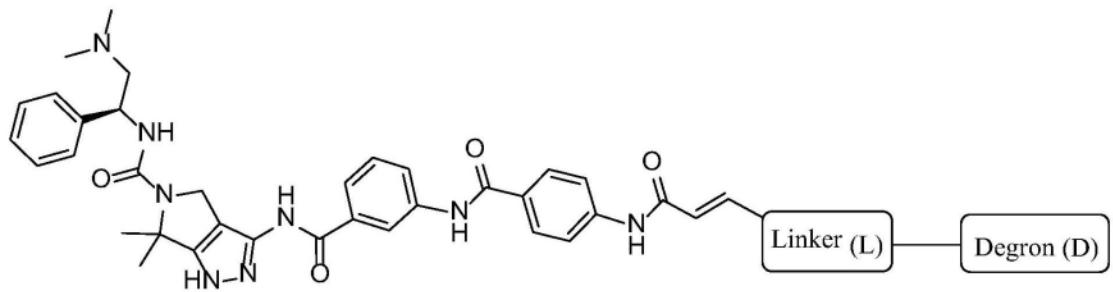


(I-16);

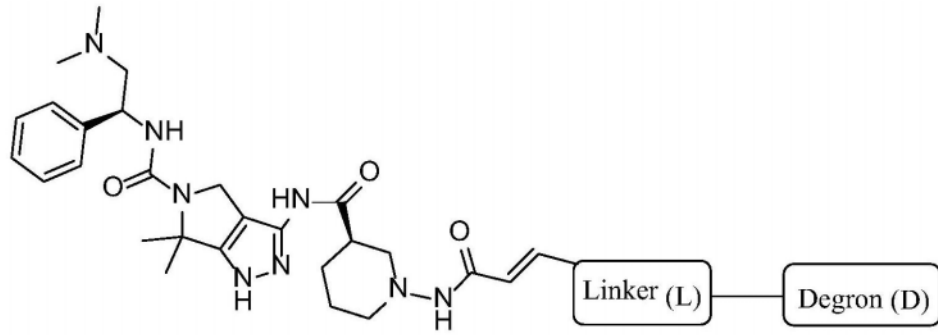
[0128]



(I-17);

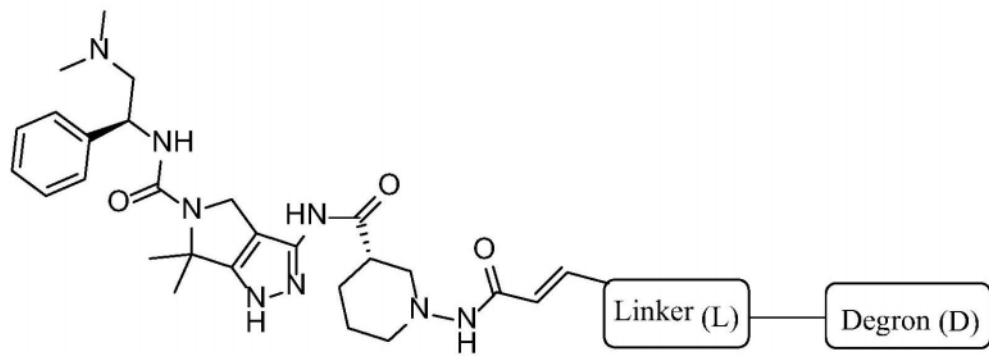


(I-18);

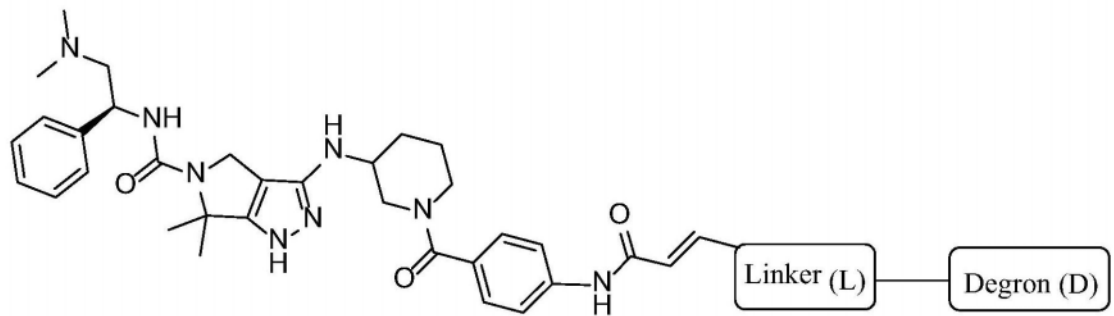


(I-19);

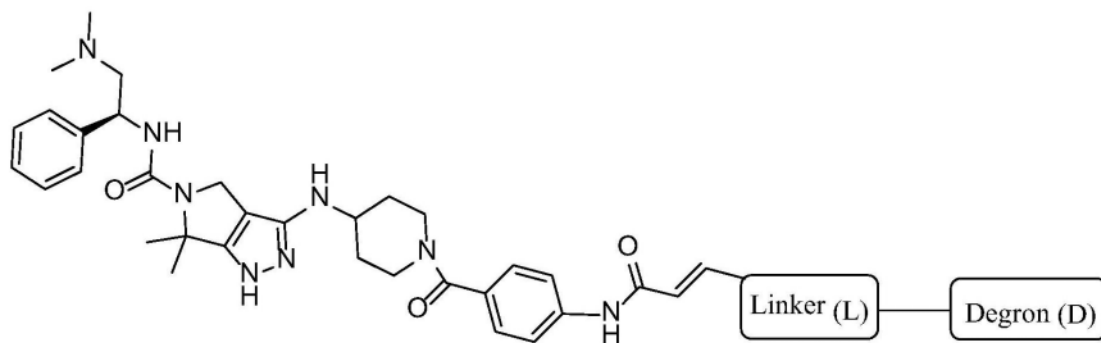
[0129]



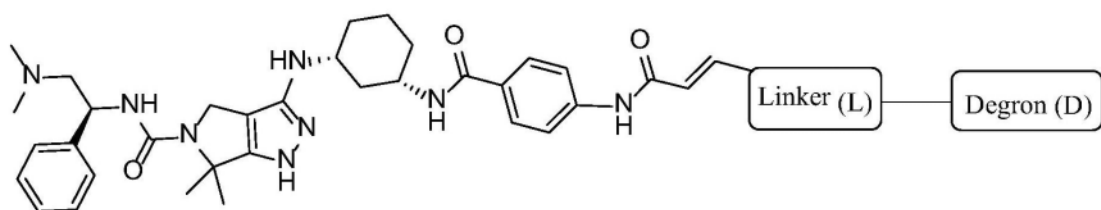
(I-20);



(I-21);

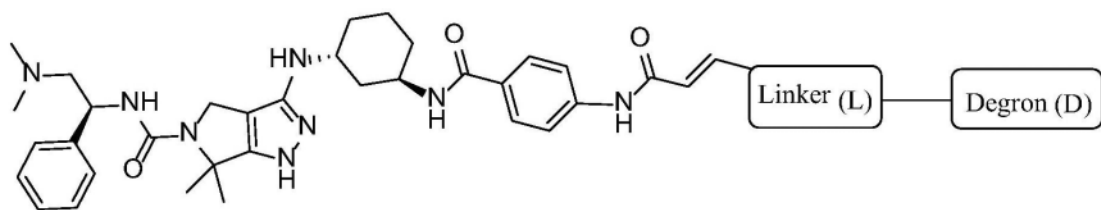


(I-22);

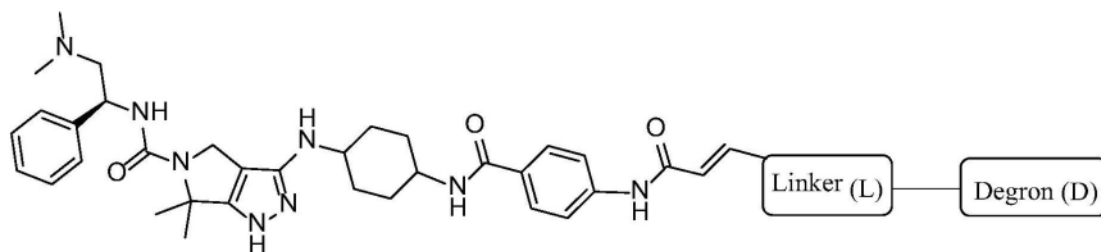


[0130]

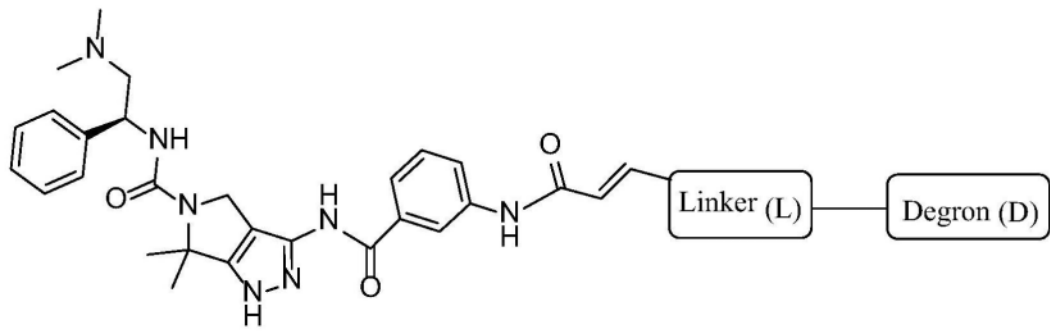
(I-23);



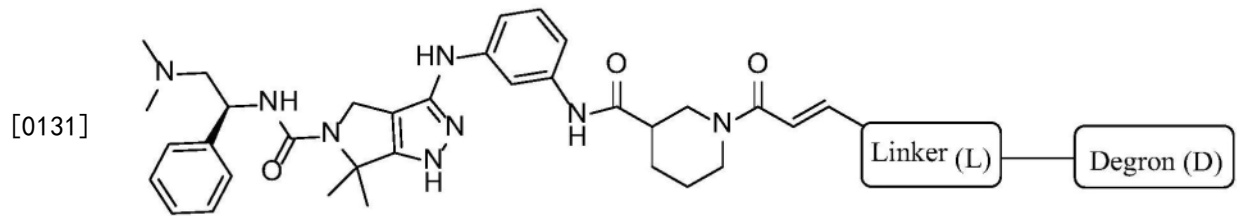
(I-24);



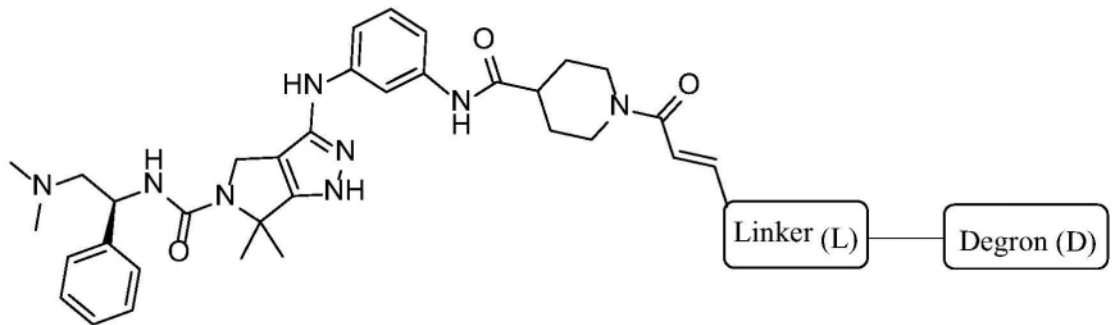
(I-25);



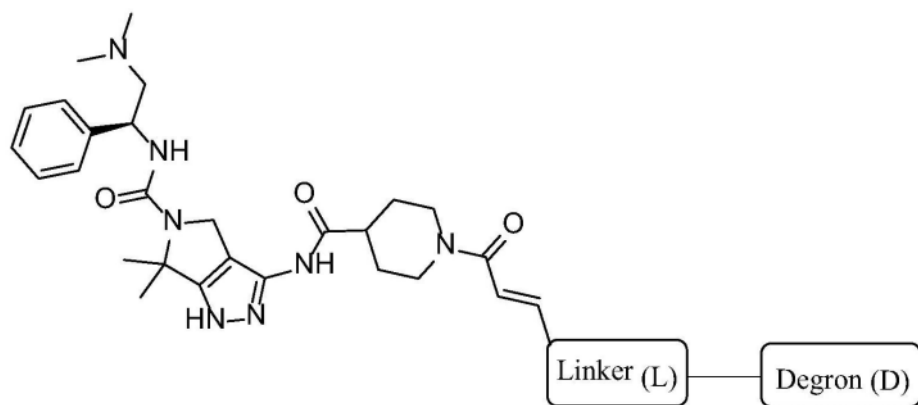
(I-26);



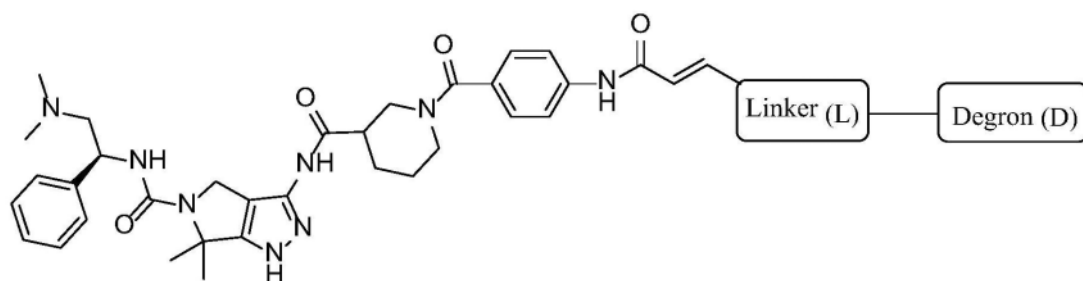
(I-27);



(I-28);

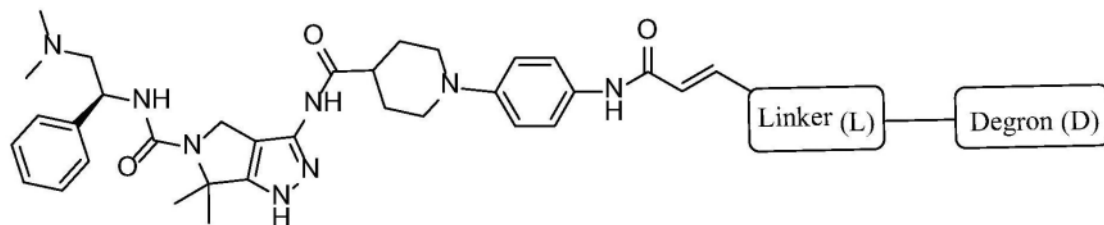


(I-29);

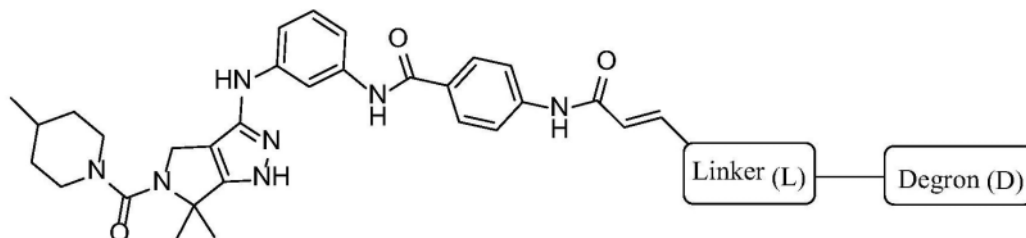


[0132]

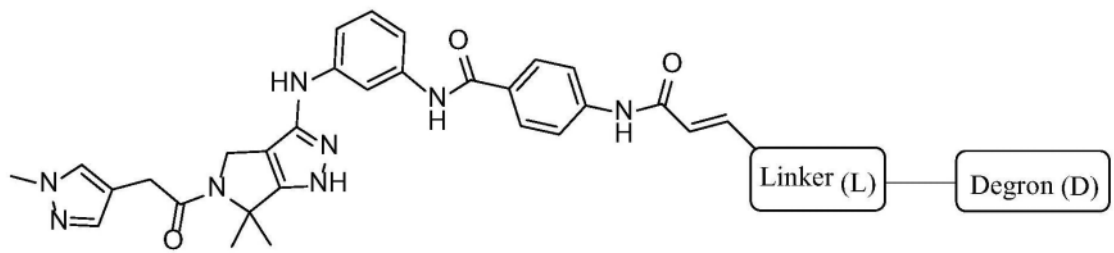
(I-30);



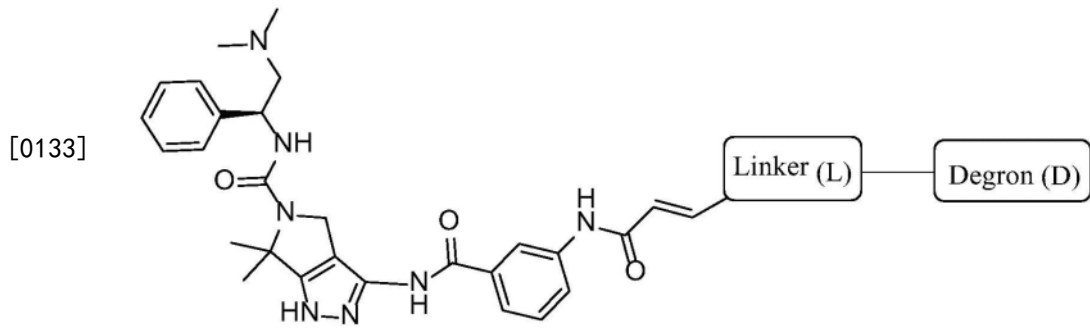
(I-31);



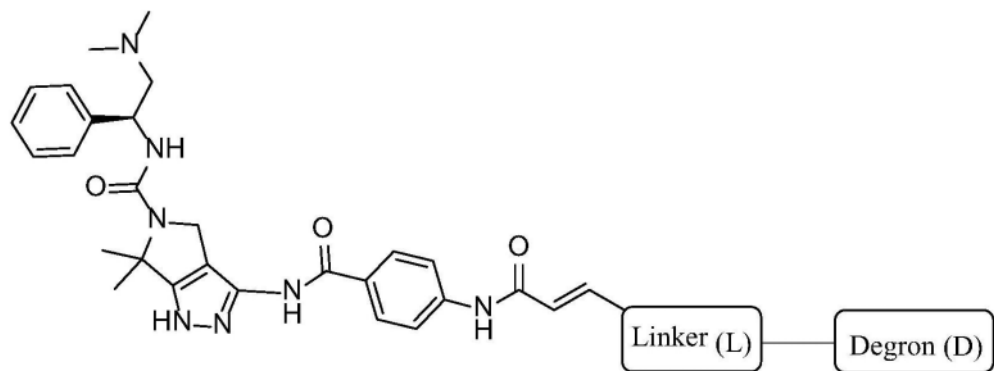
(I-32);



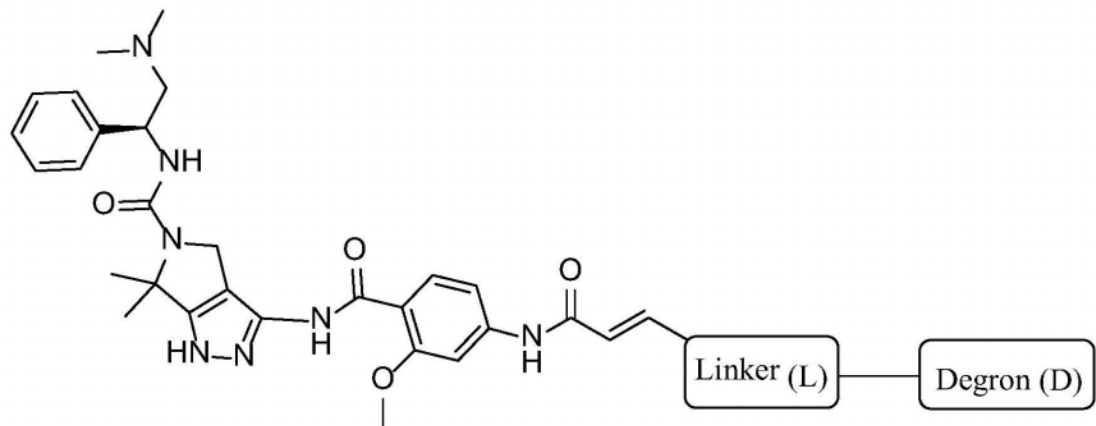
(I-33);



(I-34);

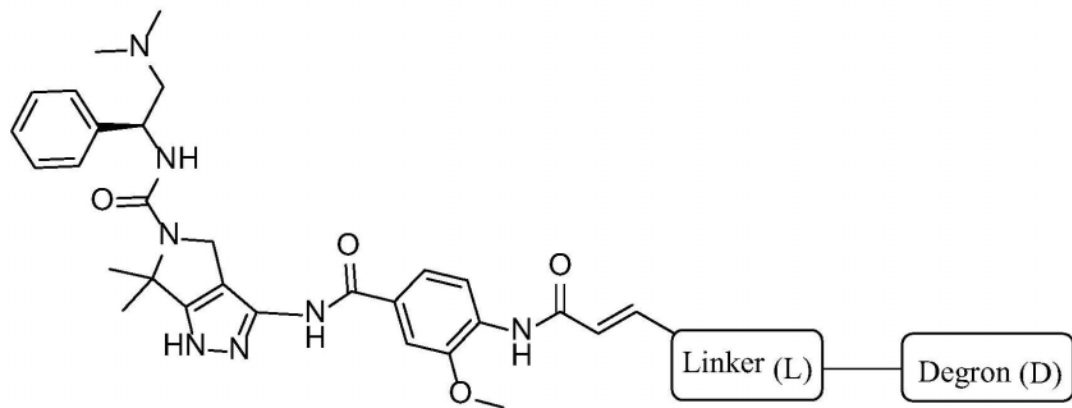


(I-35);

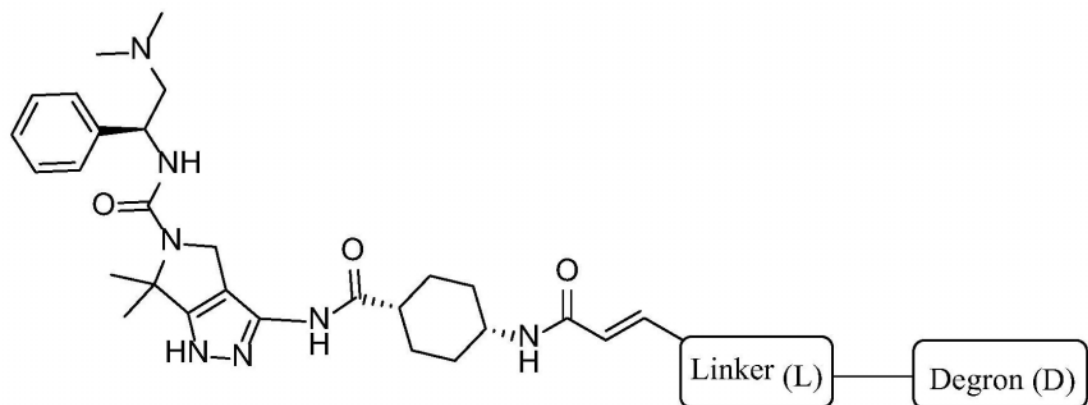


(I-36);

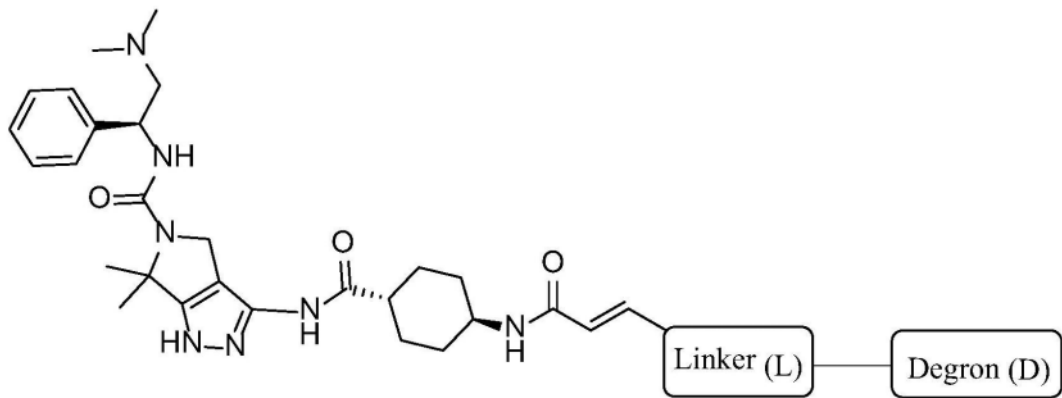
[0134]



(I-37);

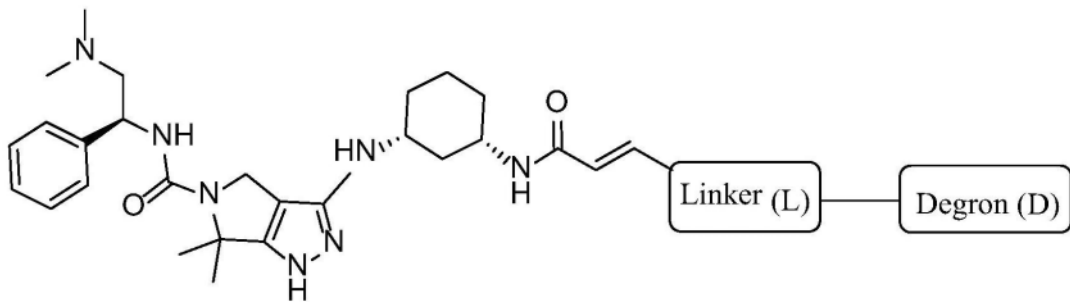


(I-38);

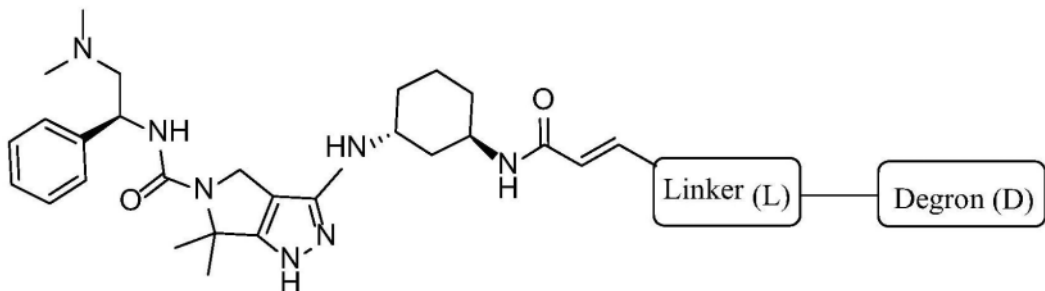


(I-39);

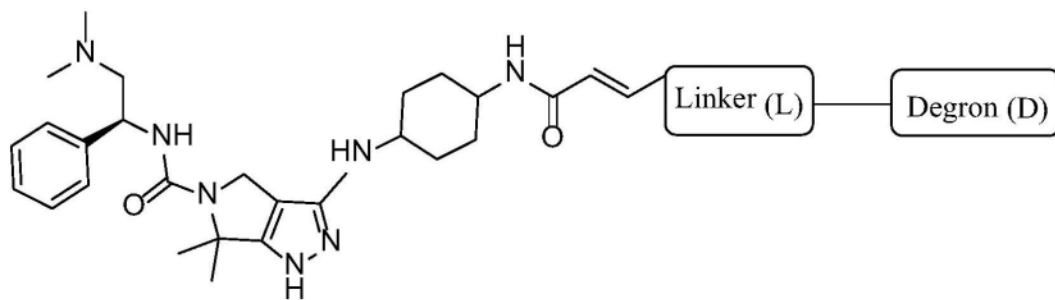
[0135]



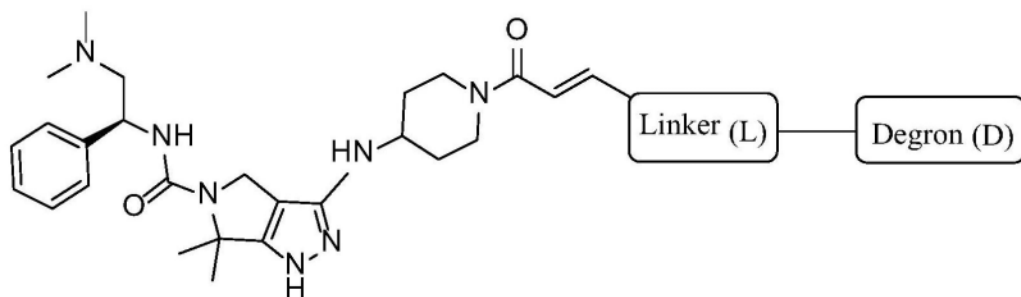
(I-40);



(I-41);

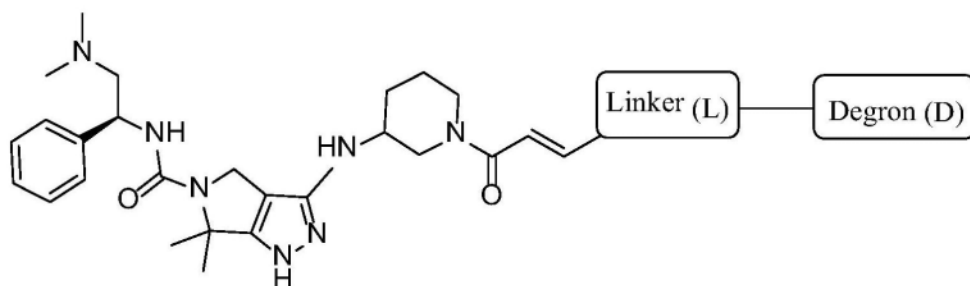


(I-42);

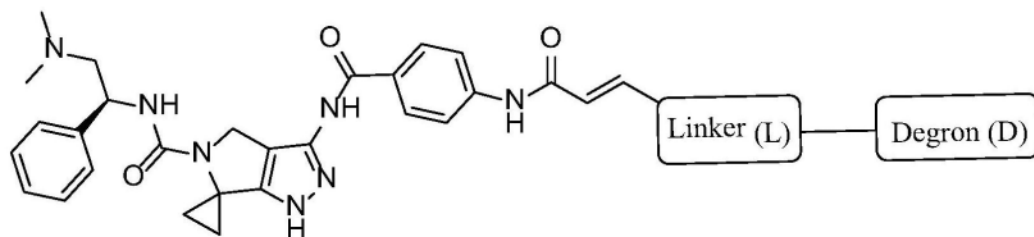


[0136]

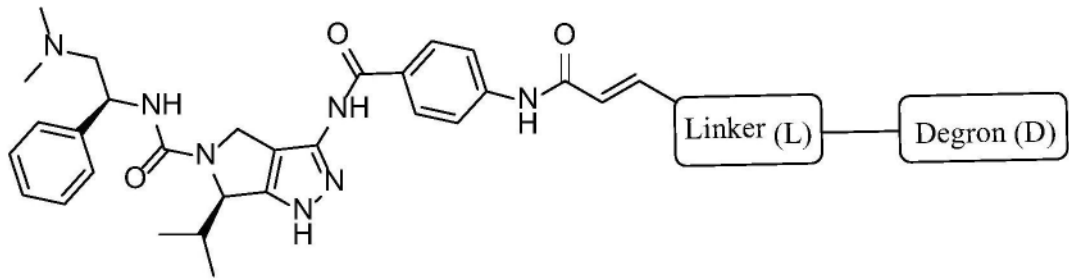
(I-43);



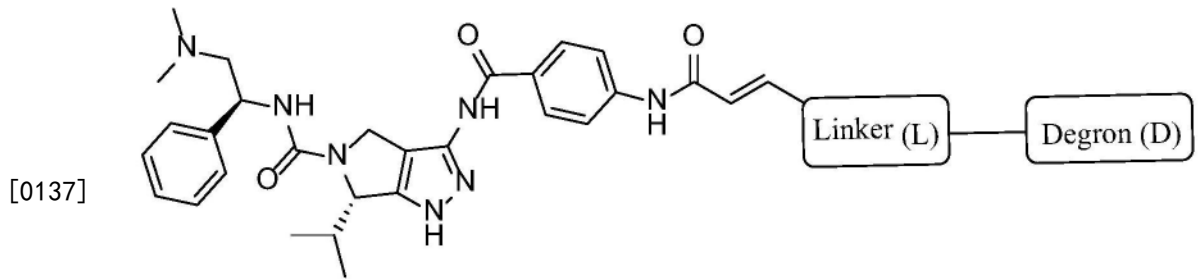
(I-44);



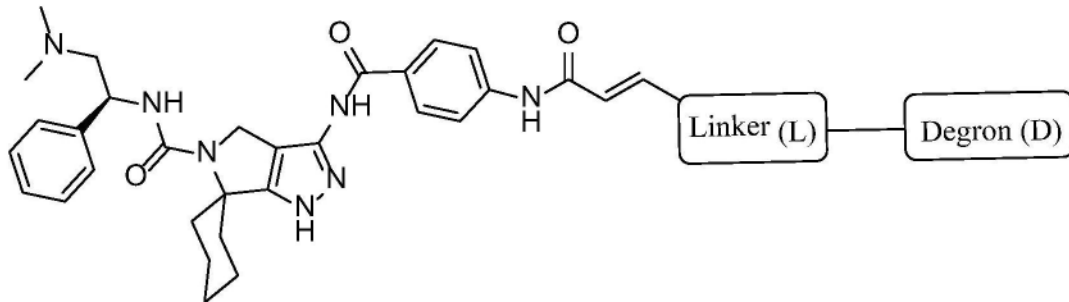
(I-45);



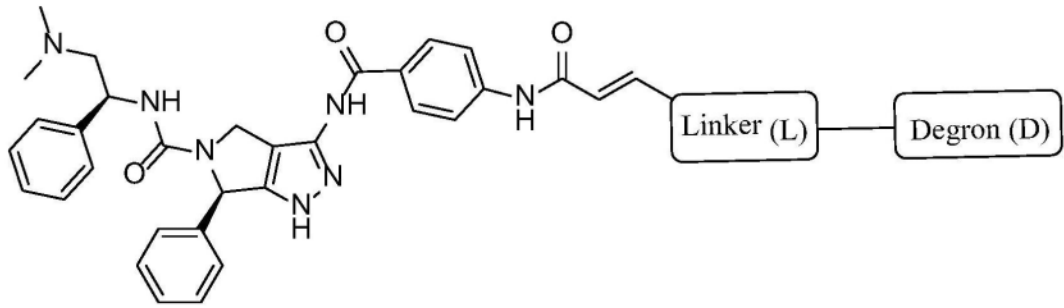
(I-46);



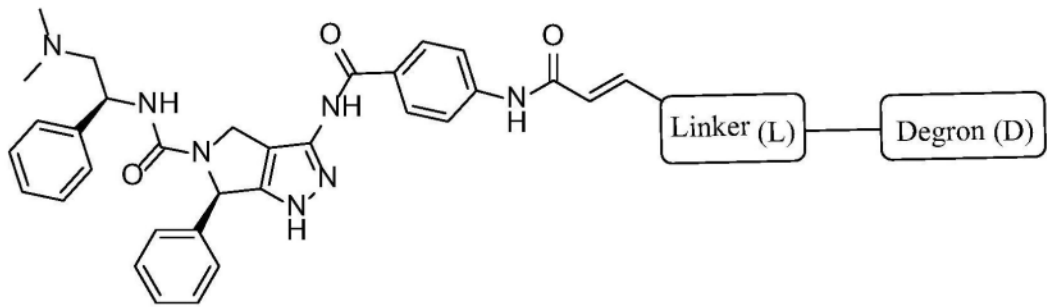
(I-47);



(I-48);

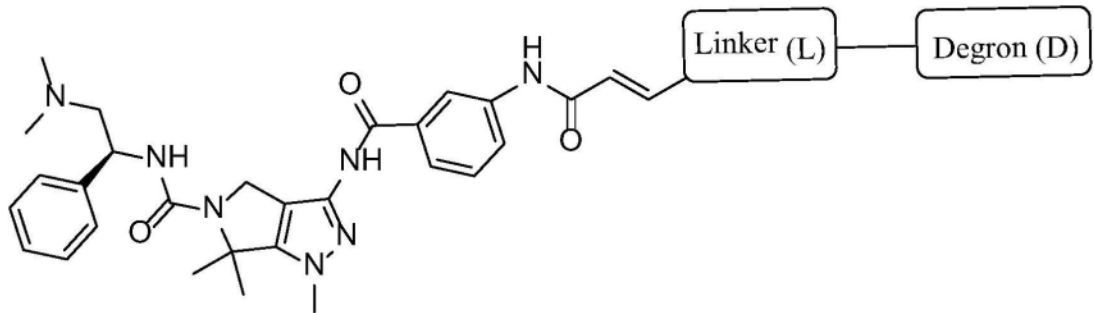


(I-49);

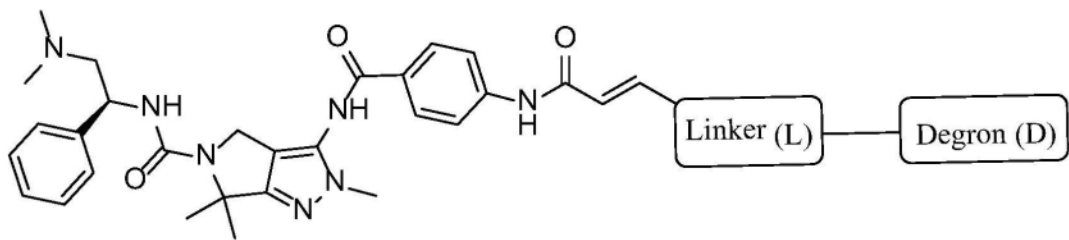


[0138]

(I-50);



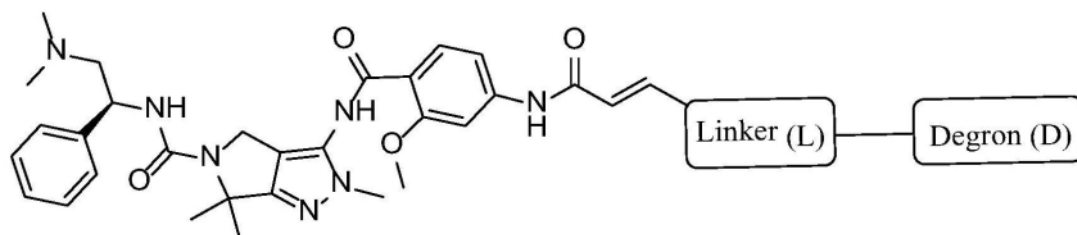
(I-51);



(I-52);

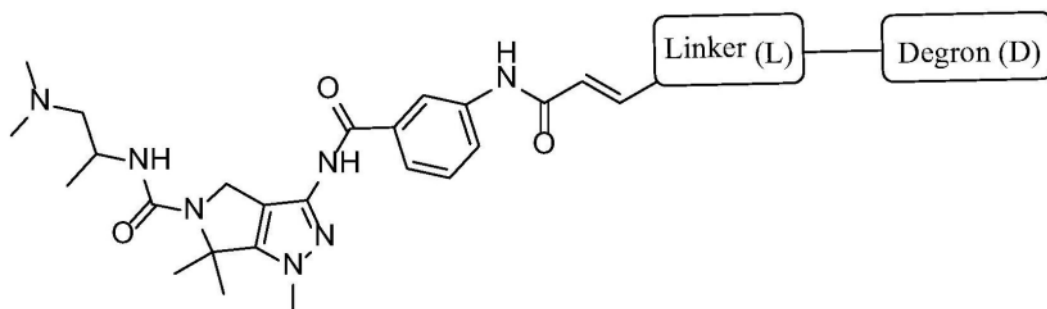


(I-53);

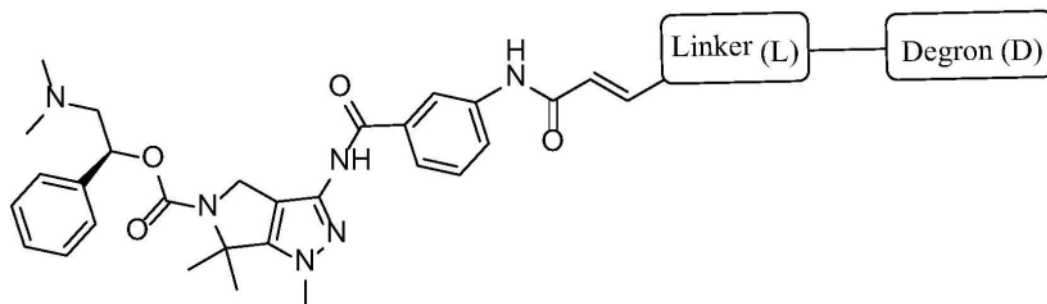


[0139]

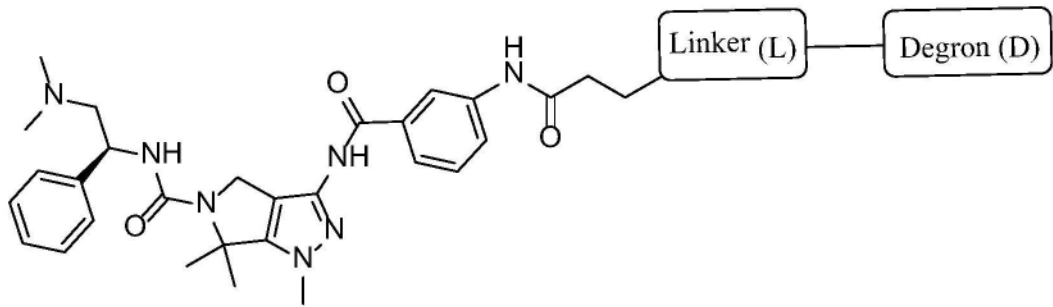
(I-54);



(I-55);



(I-56); 和

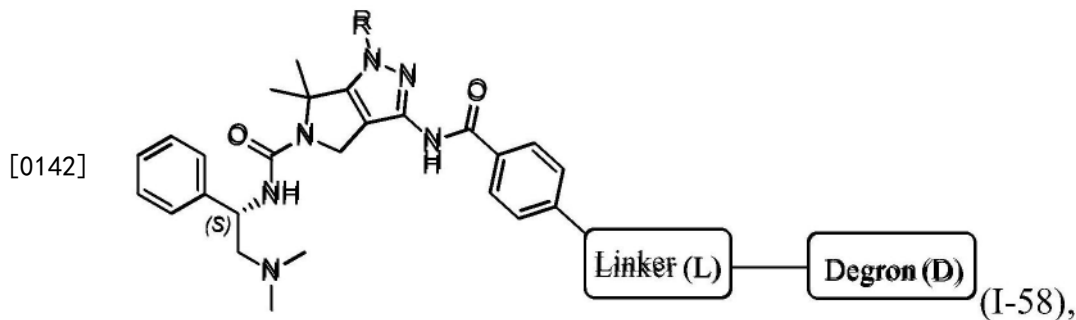


(I-57),

[0140] 或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0141] 在一些实施方案中,其中L₁是-NHC(O)-,A是6元碳环基,B、L₂和R₂中的每一个是键

的结构:

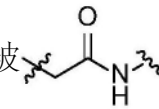
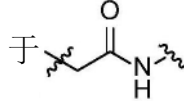


[0143] 或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0144] 接头

[0145] 接头("L")为靶向配体和降解决定子提供共价连接。接头的结构可能并不重要,只要它基本上不干扰靶向配体或降解决定子的活性。在一些实施方案中,接头包括亚烷基链(例如,具有2-20个亚烷基单元)。在其他实施方案中,接头可以包括亚烷基链或二价亚烷基链,它们中的任一个可以被-O-、-S-、-N(R')-、-C≡C-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(NOR')-、-C(O)N(R')-、-C(O)N(R')C(O)-、-C(O)N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-C(NR')-、-N(R')C(NR')-、-C(NR')N(R')-、-N(R')C(NR')N(R')-、-OB(Me)O-、-S(O)₂-、-OS(O)-、-S(O)O-、-S(O)-、-OS(O)₂-、-S(O)₂O-、-N(R')S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)-、-S(O)N(R')-、-N(R')S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)N(R')-、C₃-C₁₂亚碳环基、3至12元亚杂环基、5至12元亚杂芳基或其任意组合中的至少一个中断和/或终止(在一个或两个末端),其中R'是H或C₁-C₆烷基,其中中断基团和一个或两个终止基团可以相同或不同。

[0146] 在一些实施方案中,接头可以包括终止于NH-基团的C₁-C₁₂亚烷基链,其中氮也结合到降解决定子上。

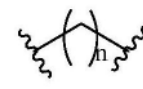
[0147] 在某些实施方案中,接头包括具有1-10个亚烷基单元并被  中断或终止于  的亚烷基链。

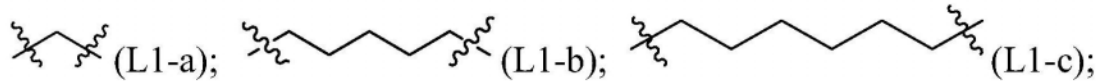
[0148] “亚碳环基”是指任选被取代的二价碳环基团。


[0149] “亚杂环基”是指可以任选被取代的二价杂环基。

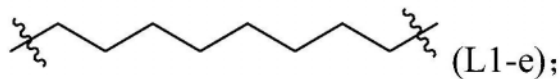
[0150] “亚杂芳基”是指可以任选被取代的二价杂芳基。

[0151] 适用于本发明的接头的代表性例子包括如下:

[0152]  (L1), 其中n是1-12的整数(端值包括在内),例如,1-12、1-11、1-10、1-9、1-8、1-7、1-6、1-5、1-4、1-3、1-2、2-10、2-9、2-8、2-7、2-6、2-5、2-4、2-3、3-10、3-9、3-8、3-7、3-6、3-5、3-4、4-10、4-9、4-8、4-7、4-6、4-5、5-10、5-9、5-8、5-7、5-6、6-10、6-9、6-8、6-7、7-10、7-9、7-8、8-10、8-9、9-10和1、2、3、4、5、6、7、8、9和10,其例子包括:

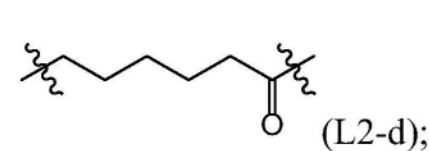
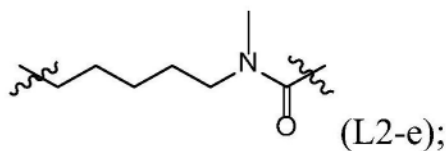


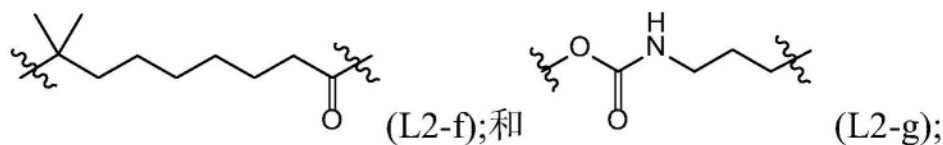
[0153]  (L1-d); 和



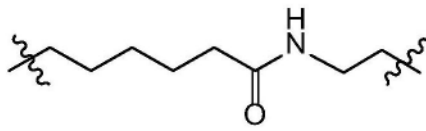
[0154] 终止于各种官能团的亚烷基链(如上所述),其例子如下:



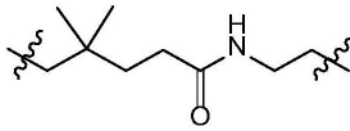
[0155]  (L2-d);  (L2-e);



[0156] 被各种官能团中断的亚烷基链(如上所述),其例子如下:

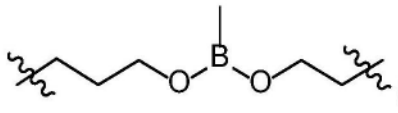


(L3-a);

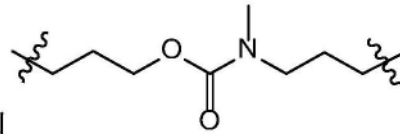


(L3-b);

[0157]



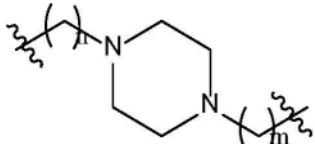
(L3-c); 和



(L3-d);

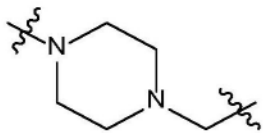
[0158] 用亚杂环基基团中断或终止的亚烷基链,例如,

[0159]

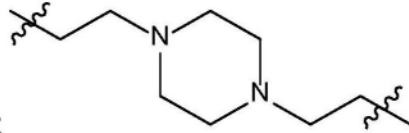


(L4),

其中m和n独立地是0-10的整数,其例子包括:

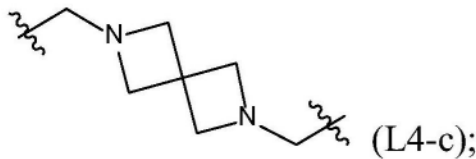


(L4-a);

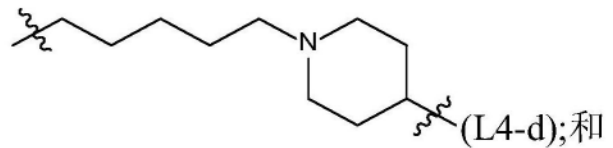


(L4-b);

[0160]

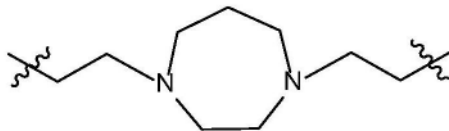


(L4-c);



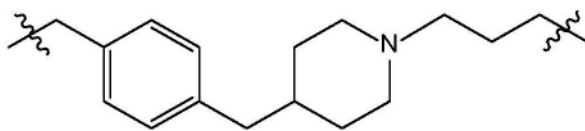
(L4-d); 和

[0161]



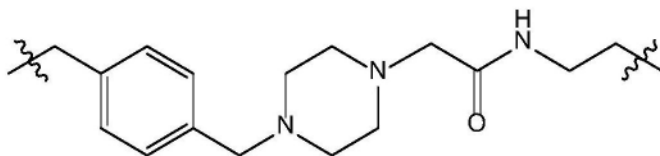
(L4-e);

[0162] 被酰胺、亚杂环基和/或芳基中断的亚烷基链,其例子包括:



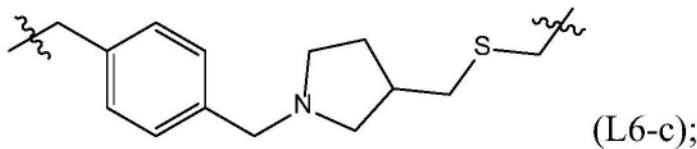
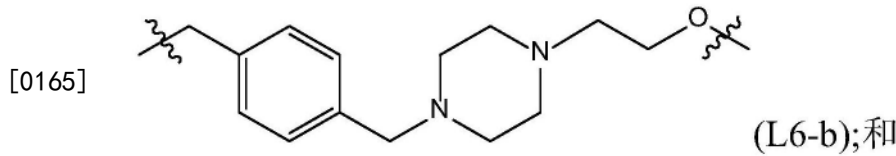
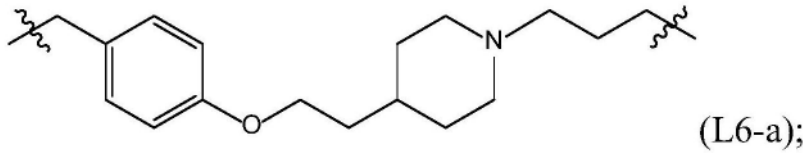
(L5-a); 和

[0163]



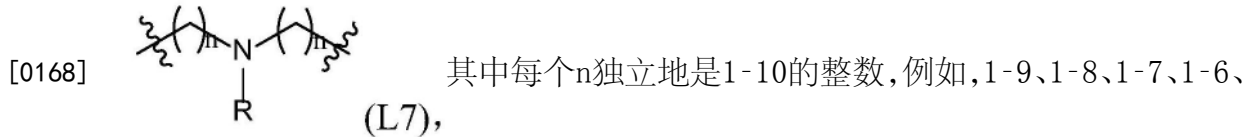
(L5-b);

[0164] 被亚杂环基和芳基基团以及杂原子中断的亚烷基链,其例子包括:

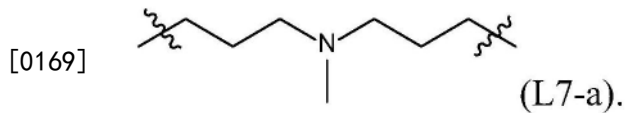


[0166] 和

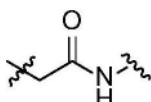
[0167] 被杂原子如氮、氧或硼中断的亚烷基链,例如,



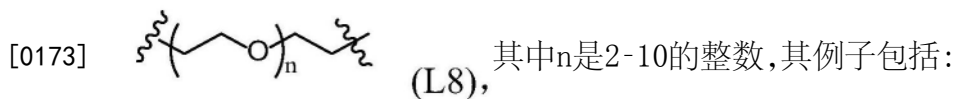
1-5、1-4、1-3、1-2、2-10、2-9、2-8、2-7、2-6、2-5、2-4、2-3、3-10、3-9、3-8、3-7、3-6、3-5、3-4、4-10、4-9、4-8、4-7、4-6、4-5、5-10、5-9、5-8、5-7、5-6、6-10、6-9、6-8、6-7、7-10、7-9、7-8、8-10、8-9、9-10和1、2、3、4、5、6、7、8、9和10,并且R是氢或C₁至C₄烷基,其例子是

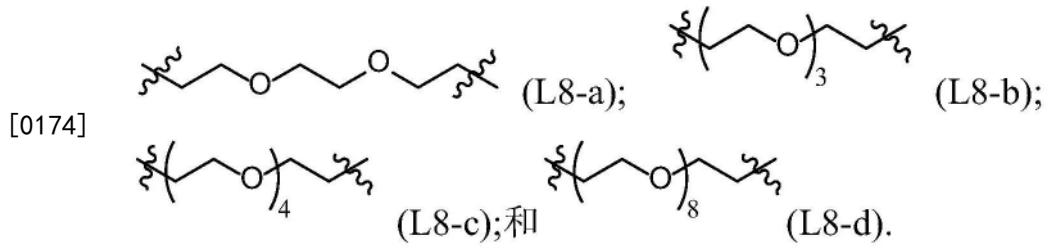


[0170] 在一些实施方案中,接头可以包括聚乙二醇链,其可以(在任一端或两端)终止于-S-、-N(R')-、-C≡C-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(NOR')-、-C(O)N(R')-、-C(O)N(R')C(O)-、-C(O)N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-C(NR')-、-N(R')C(NR')-、-C(NR')N(R')-、-N(R')C(NR')N(R')-、-OB(Me)O-、-S(O)₂-、-OS(O)-、-S(O)O-、-S(O)-、-OS(O)₂-、-S(O)₂O-、-N(R')S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)-、-S(O)N(R')-、-N(R')S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)N(R')-、C₃₋₁₂亚碳环基、3至12元亚杂环基、5至12元亚杂芳基或其任意组合中的至少一个,其中R'是H或C₁-C₆烷基,其中一个或两个终止基团可以相同或不同。

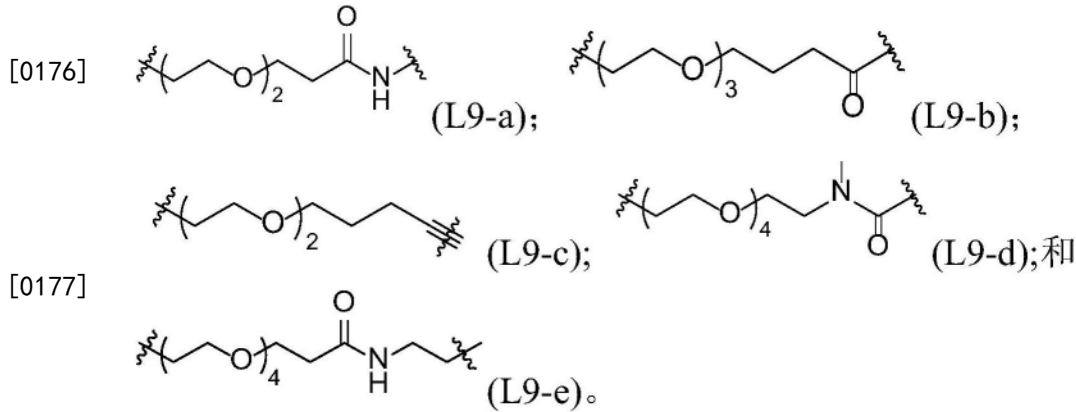
[0171] 在一些实施方案中,接头包括具有2-8个PEG单元并终止于  的聚乙二醇链。

[0172] 包括聚乙二醇链的接头的例子包括:

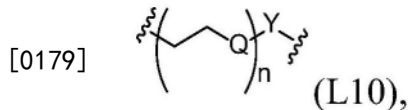




[0175] 在一些实施方案中,聚乙二醇接头可以终止于官能团,所述官能团的例子如下:



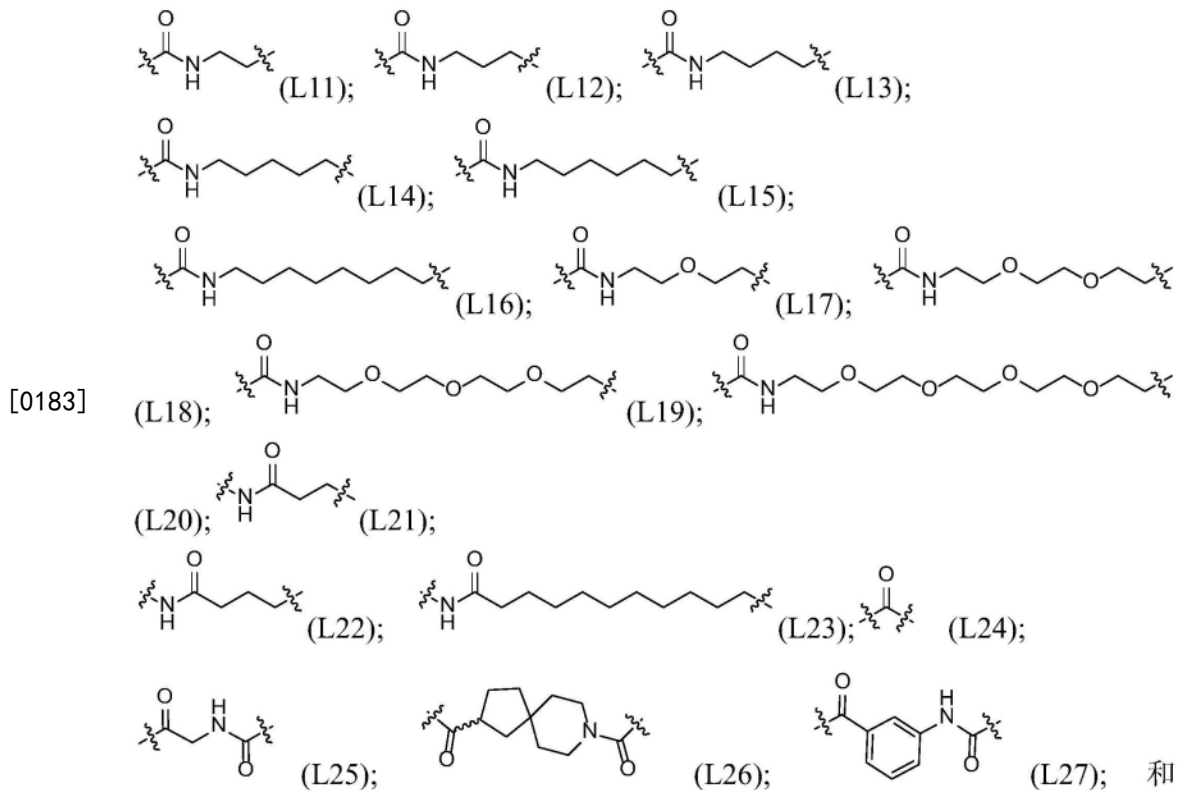
[0178] 在一些实施方案中,式(I)的化合物包括由结构(L10)表示的接头:

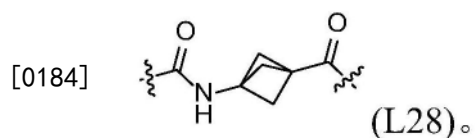


[0180] 其中Q是CH₂或O;

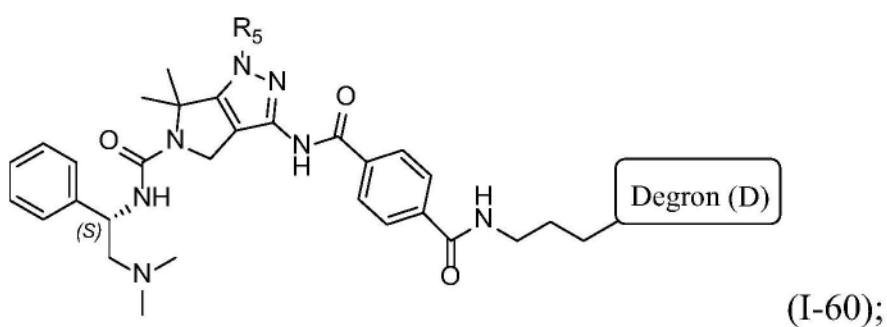
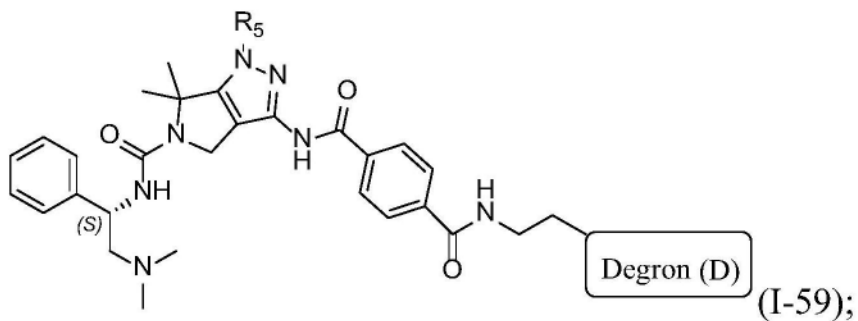
[0181] Y是CH₂、CH₂CH₂、或不存在,条件是当X是0时,Y是CH₂CH₂;并且n是从0到6的整数。

[0182] 在一些实施方案中,接头由结构L11-L23中的任何一种表示:

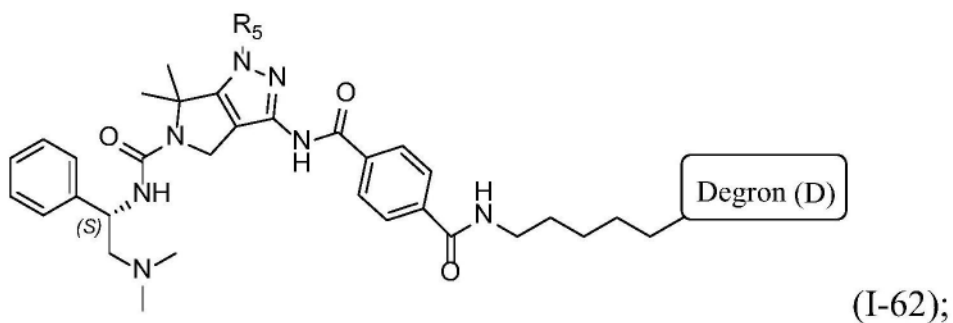
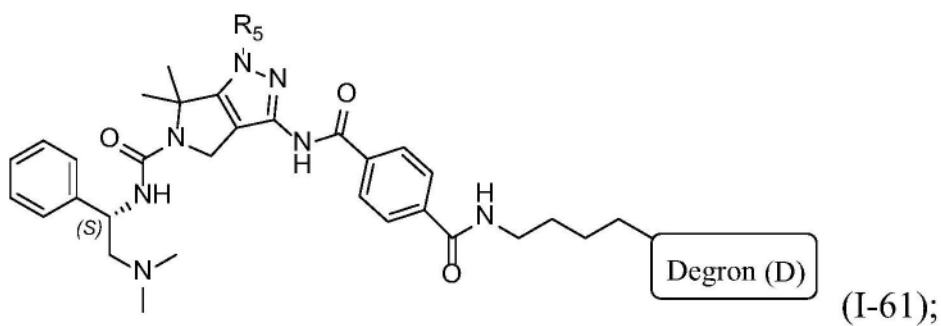


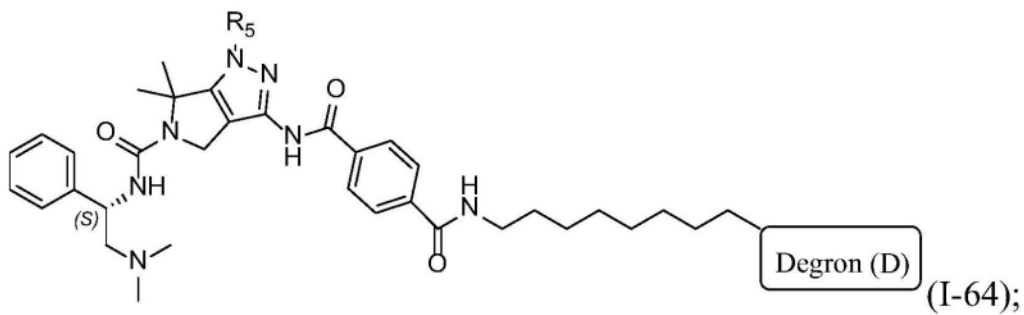
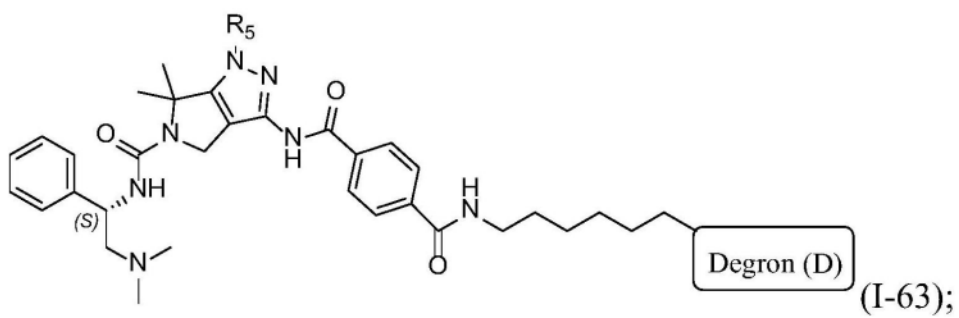


[0185] 在一些实施方案中,式(I)的双特异性化合物具有由式(I-59)至(I-71)中任一表示的结构:

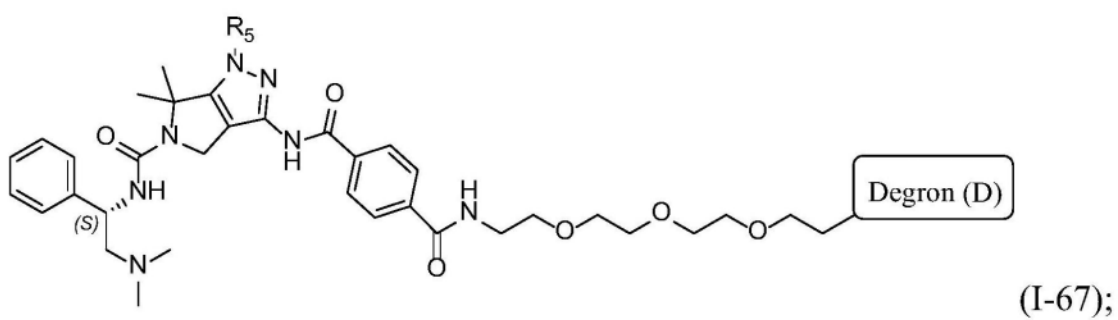
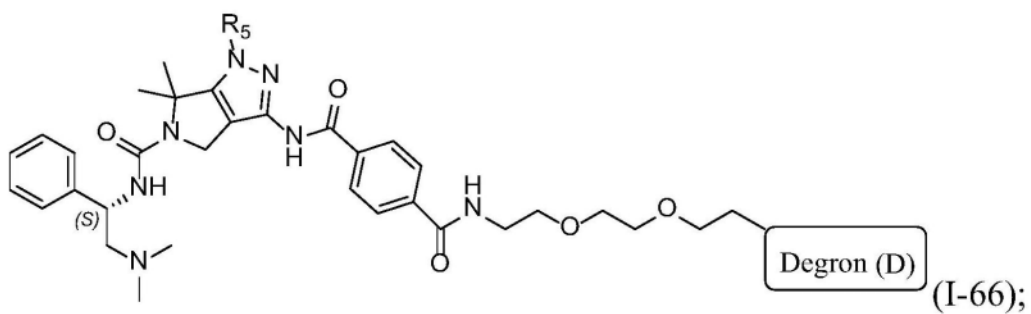
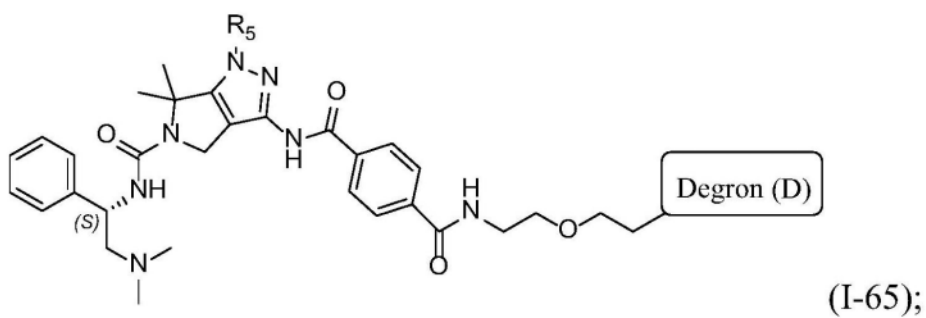


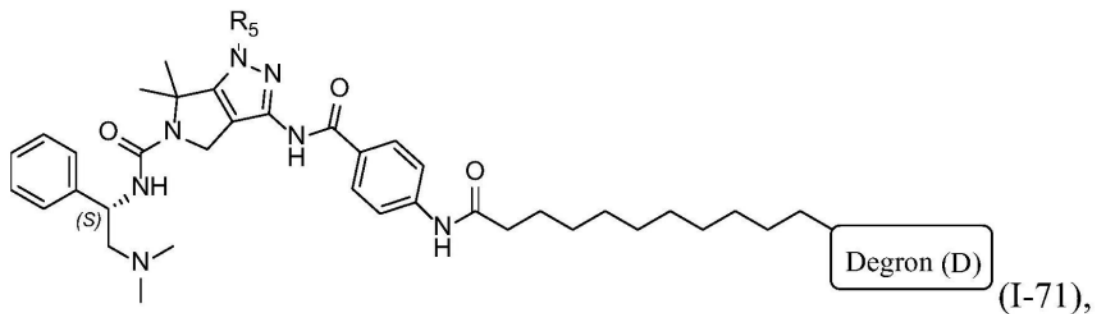
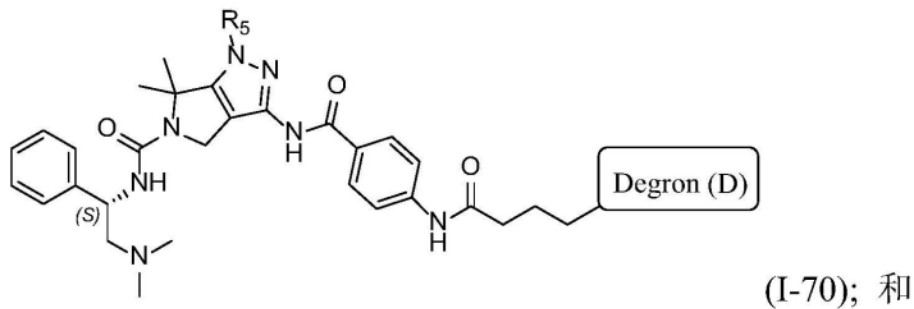
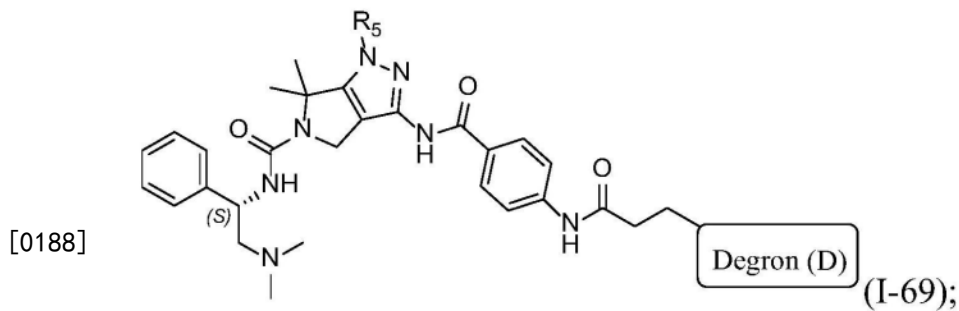
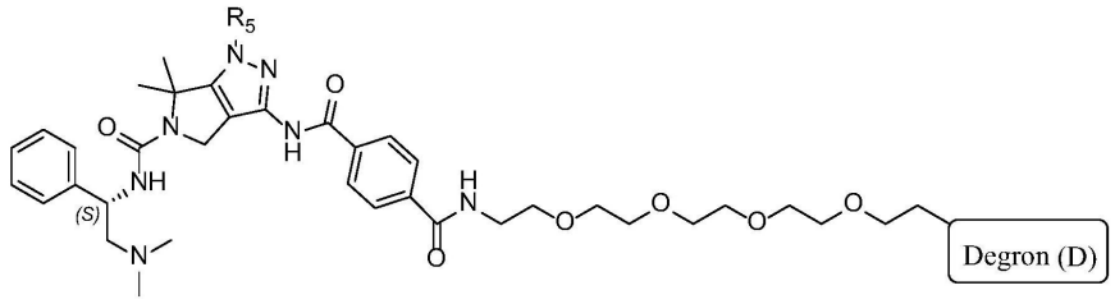
[0186]





[0187]





[0189] 或其药学上可接受的盐或立体异构体。

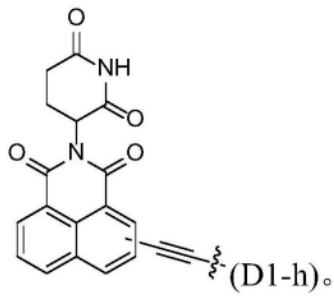
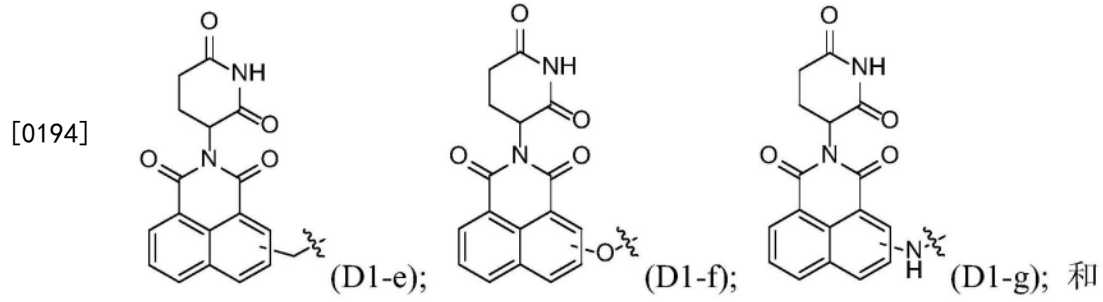
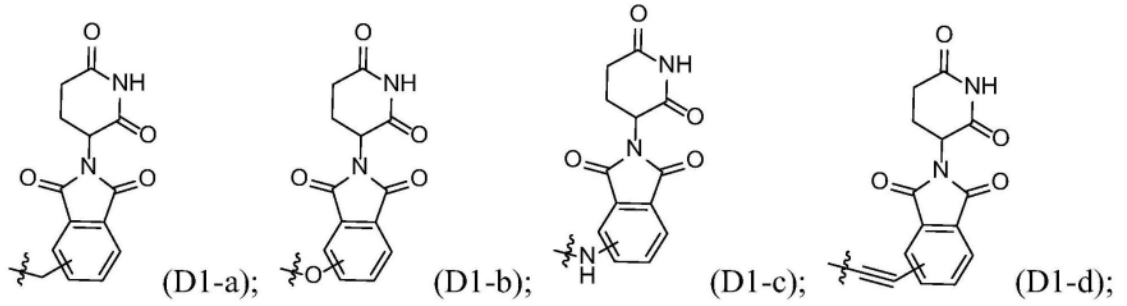
[0190] 降解决定子

[0191] 降解决定子 (“D”) 是结合E3泛素连接酶的功能性部分。在一些实施方案中,降解决定子结合cereblon (CRBN)。

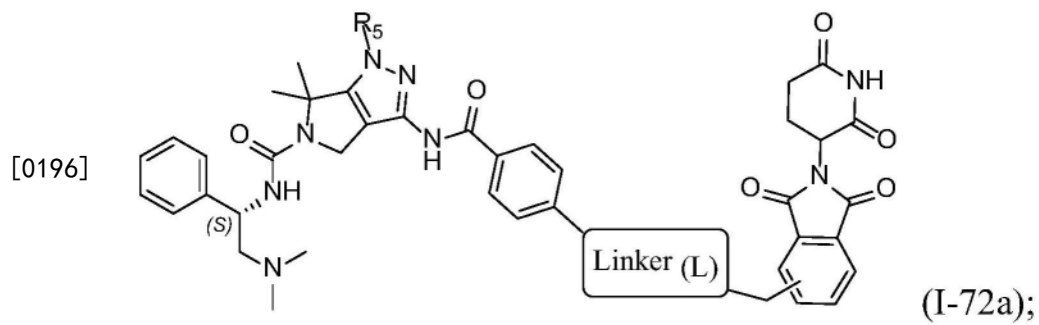
[0192] 在美国专利申请公开2018/0015085中描述了结合cereblon并可适用于本发明的降解决定子的代表性实例(例如,其中式IA和IA'所包含的吡啶酮如异吡啶酮和异吡啶啉-1,3-二酮,以及其中式1B和1B'所包含的桥连环烷基化合物)。

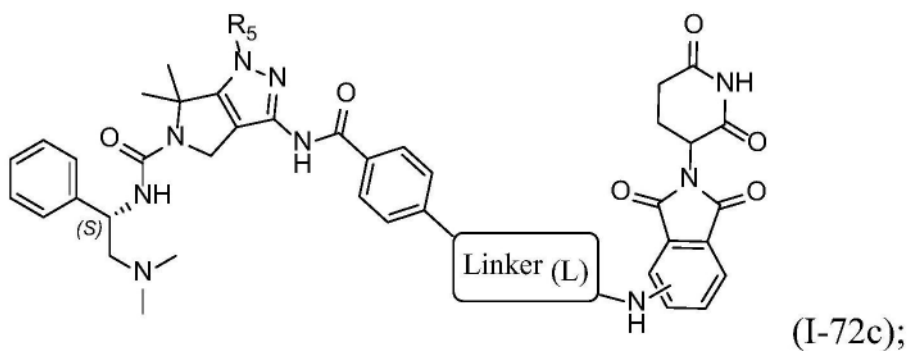
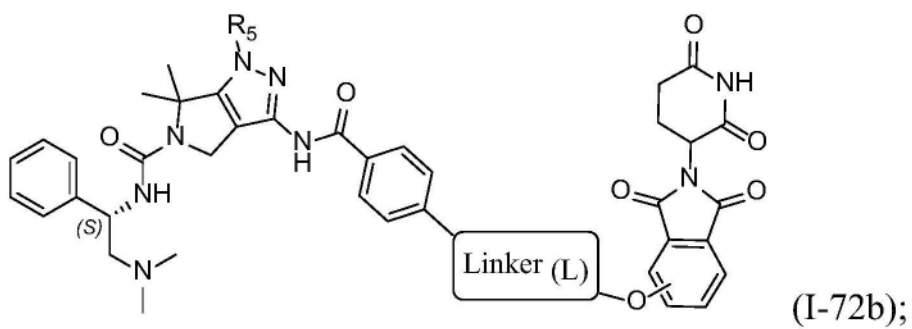
[0193] 在一些实施方案中,式(I)的化合物包括由结构(D1-a)至(D1-h)中的任何一种表

示的结合cereblon的降解决定子:

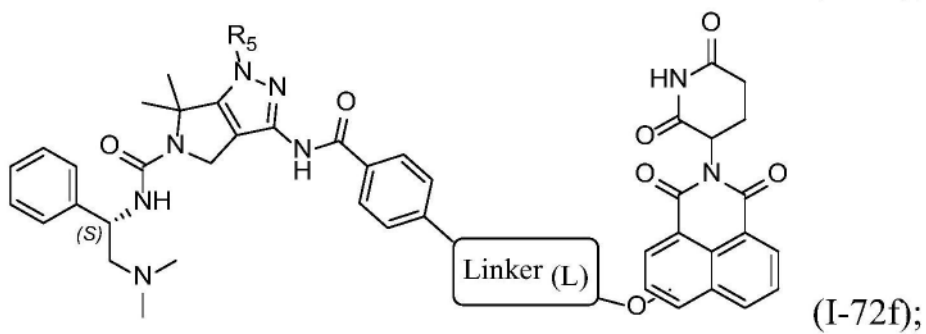
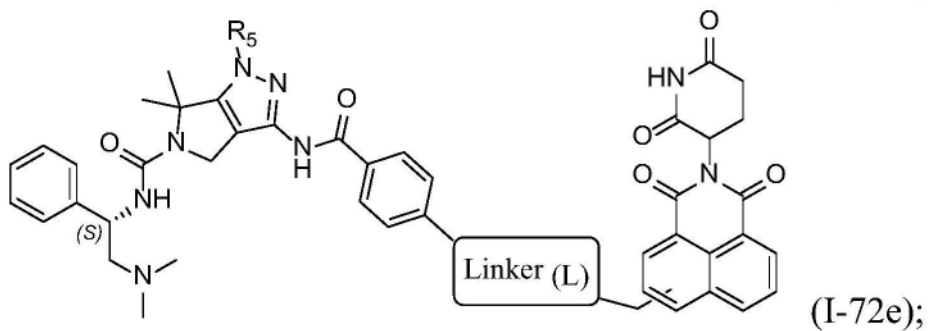
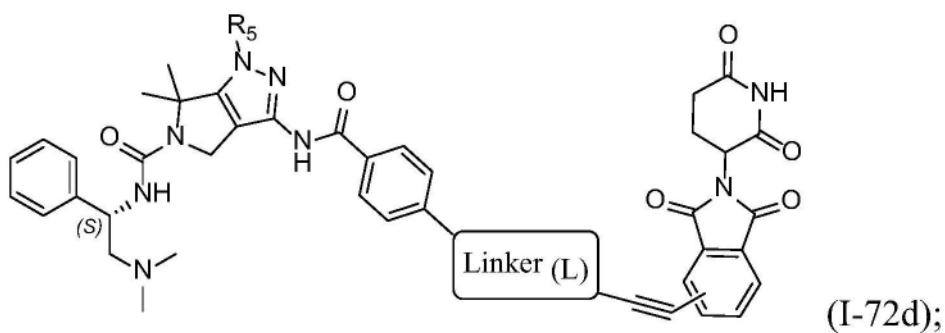


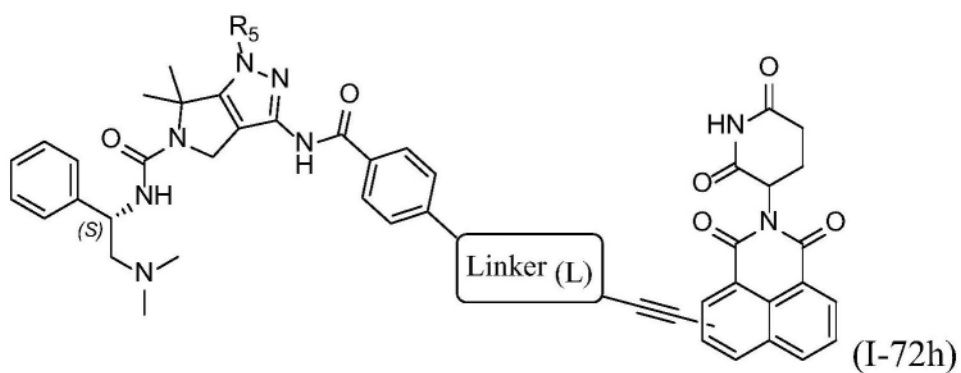
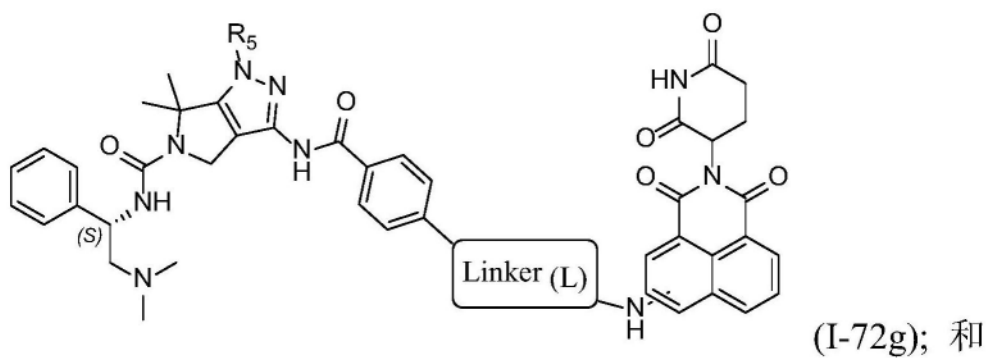
[0195] 在一些实施方案中,式(I)的化合物具有由式(I-72a)至(I-72h)中任一个表示的结构:





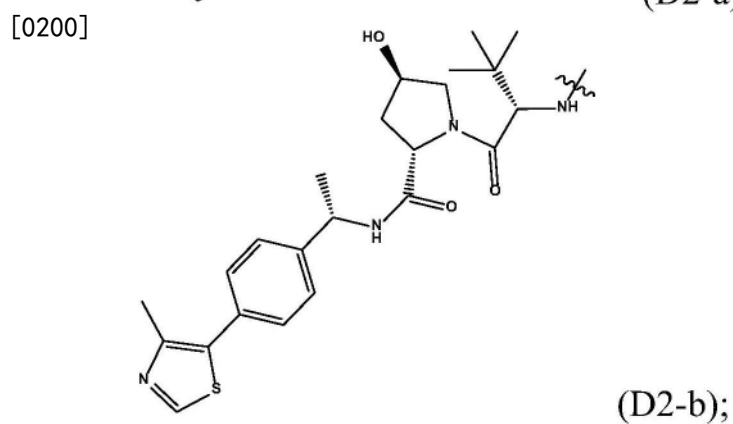
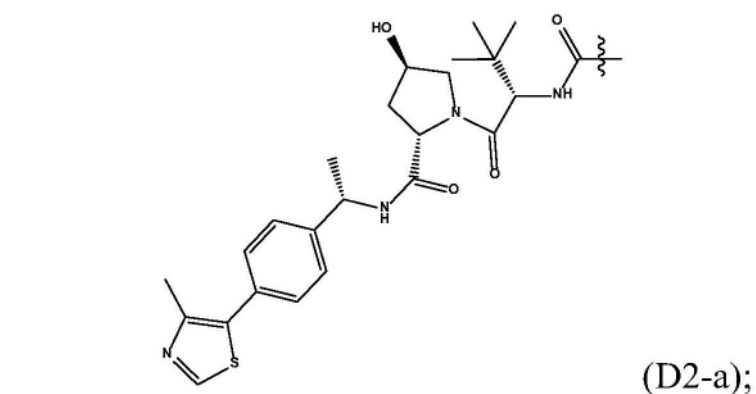
[0197]

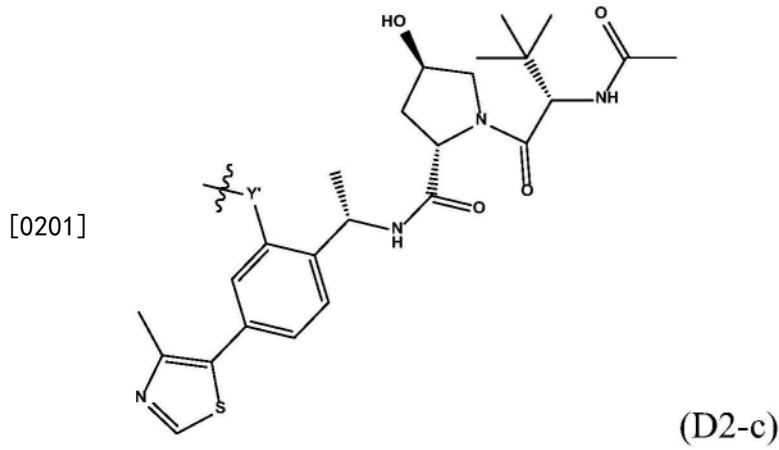




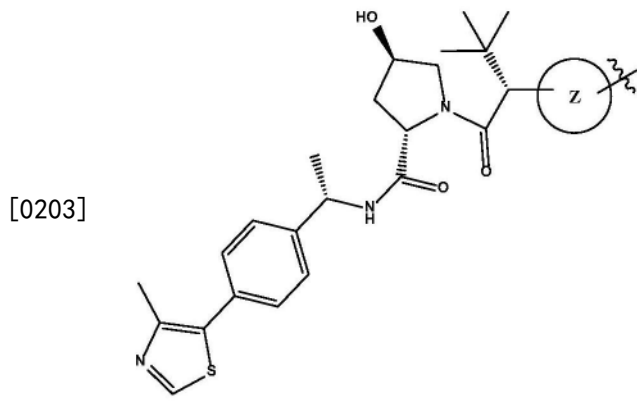
[0198] 或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0199] 在一些实施方案中,降解决定子结合Von Hippel-Lindau (VHL) 肿瘤抑制因子。结合VHL的降解决定子的代表性例子如下:

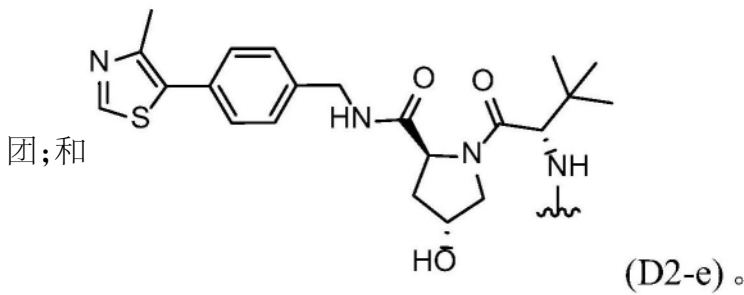




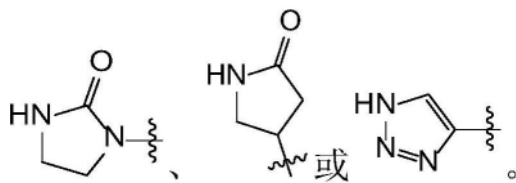
[0202] ,其中Y' 是键、N、O或C;



其中Z是C₅-C₆碳环或C₅-C₆杂环基

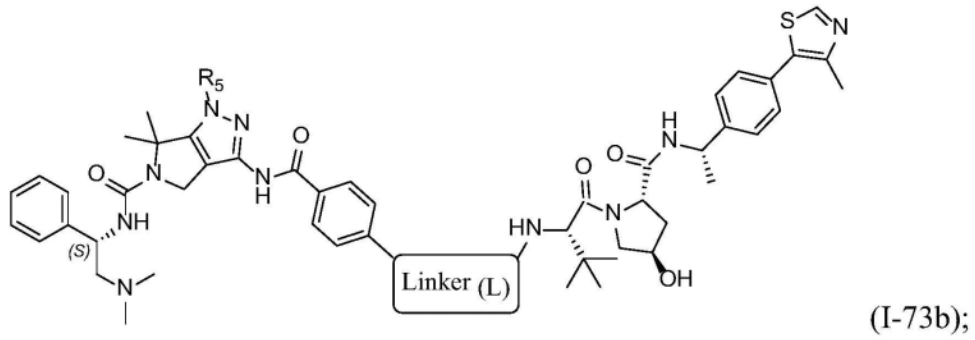
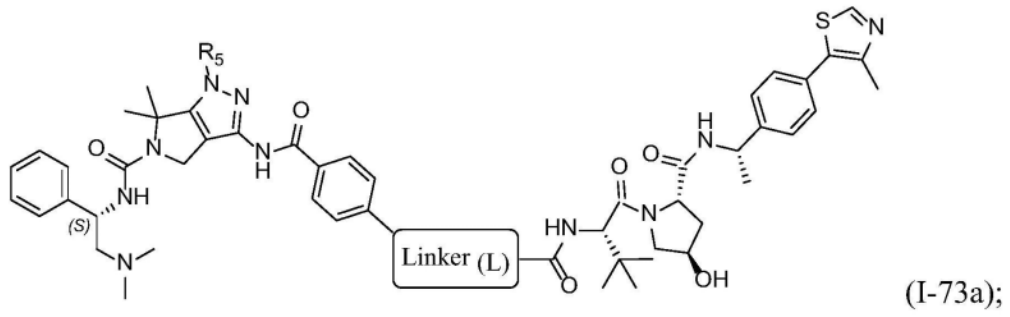


在一些实施方案中,Z是

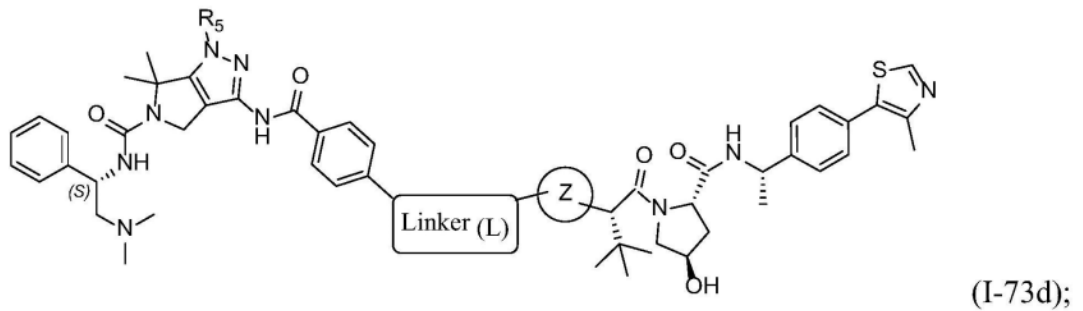
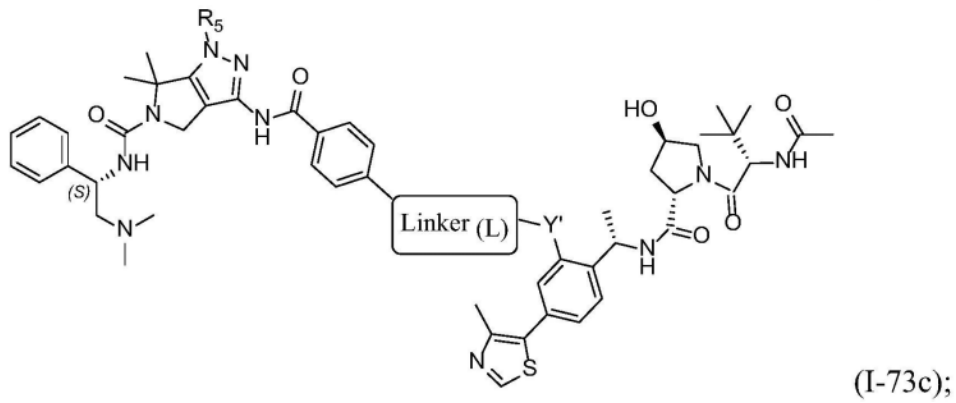


[0204] 美国专利申请公开2017/0121321A1公开了结合VHL并且可能适合在本发明中用作降解决定子的其他降解决定子。

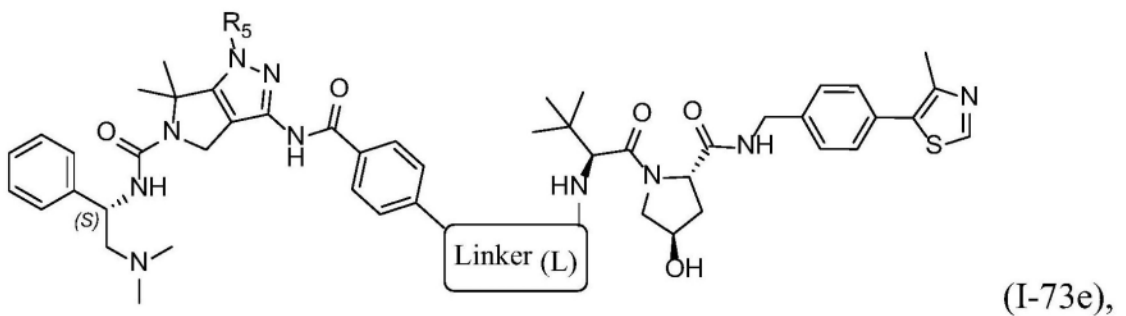
[0205] 在一些实施方案中,式(I)的化合物具有由式(I-73a)至(I-73e)中任一个表示的结构:



[0206]



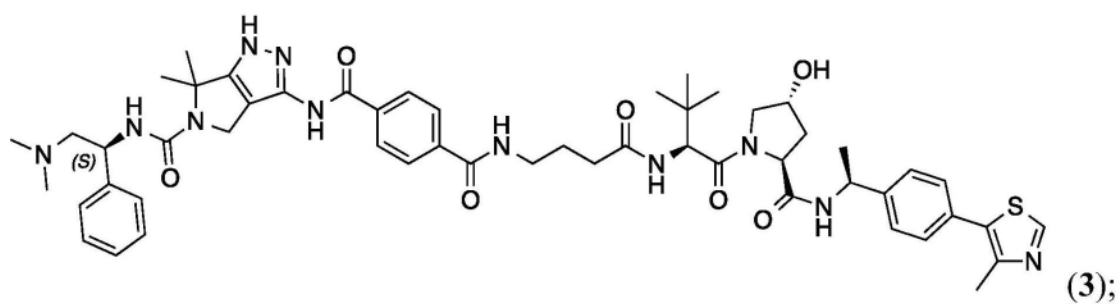
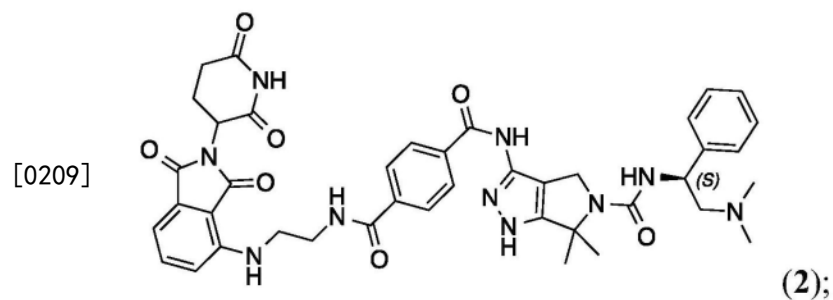
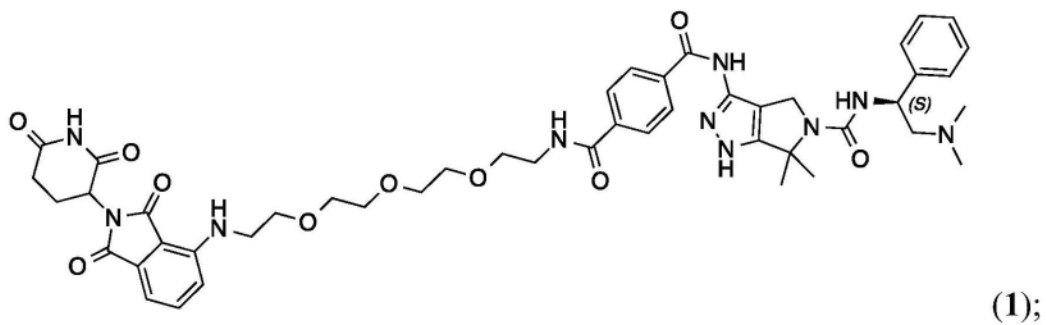
和

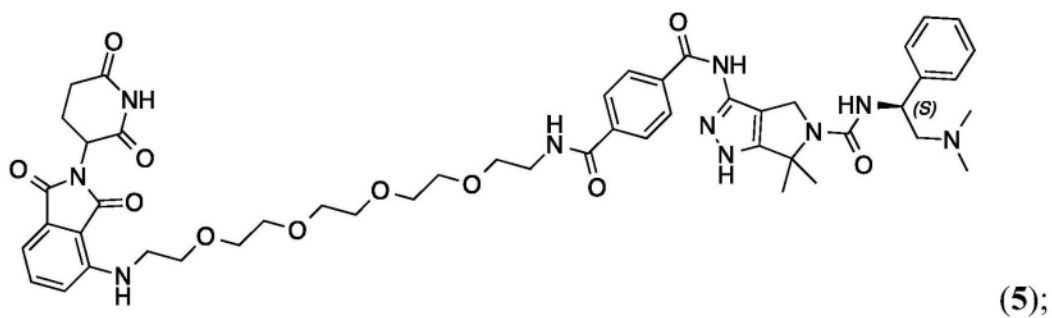
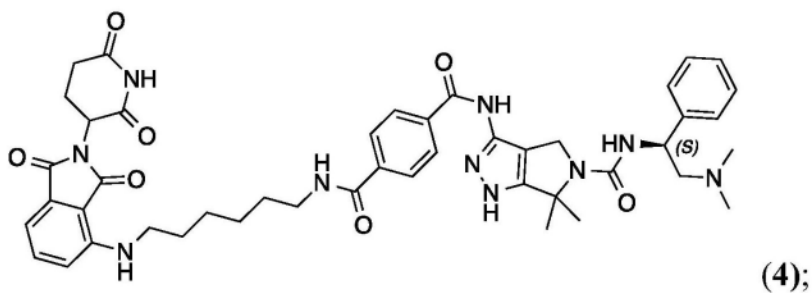


[0207] 其中R代表H、甲基、乙基、异丙基或CF₃; Y' 是键, N, O或C; 并且Z是C5-C6碳环或杂环

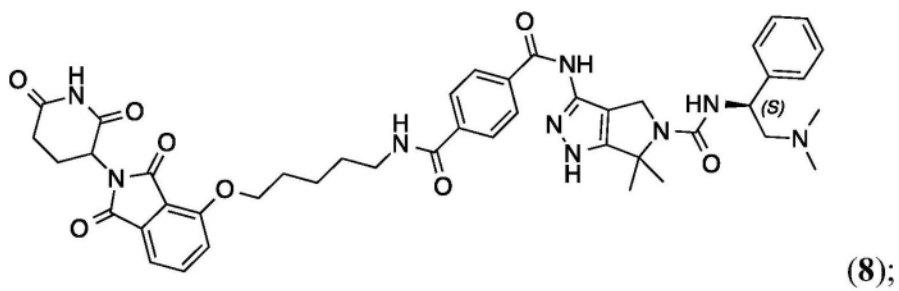
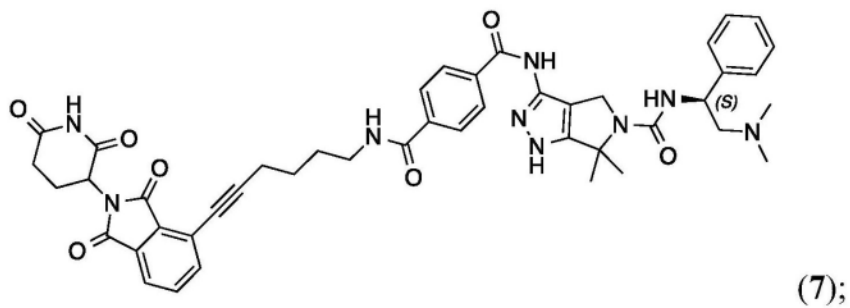
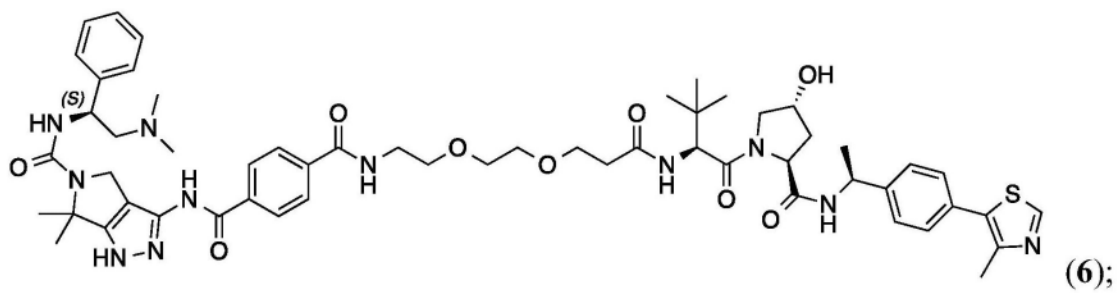
基团;或其药学上可接受的盐或立体异构体。

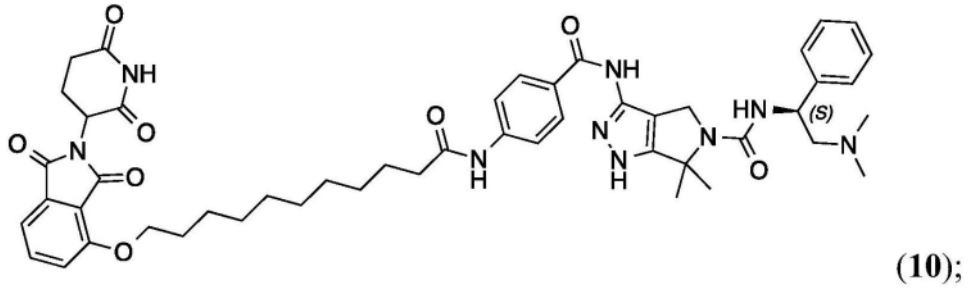
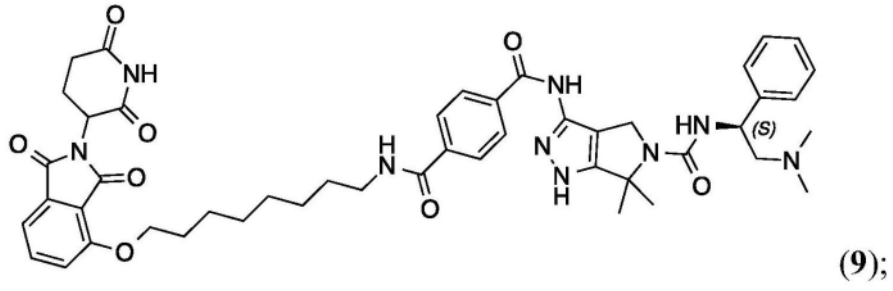
[0208] 在一些实施方案中,式(I)的化合物由结构(1)至(26)中的任何一种表示:



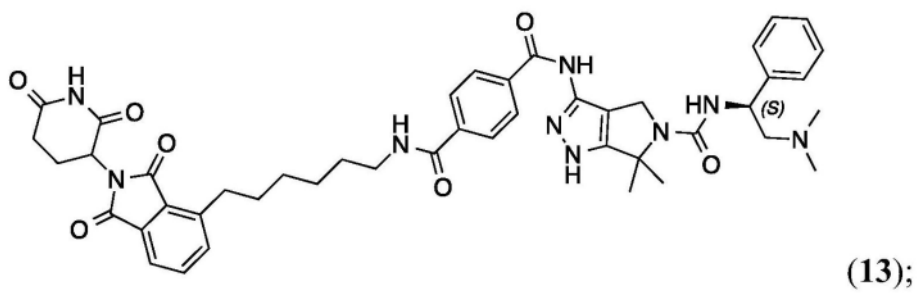
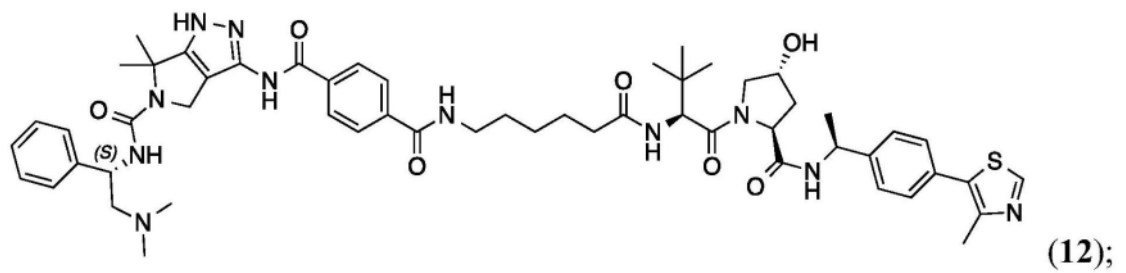
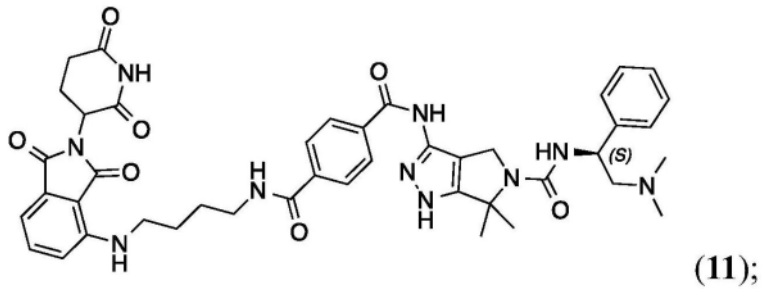


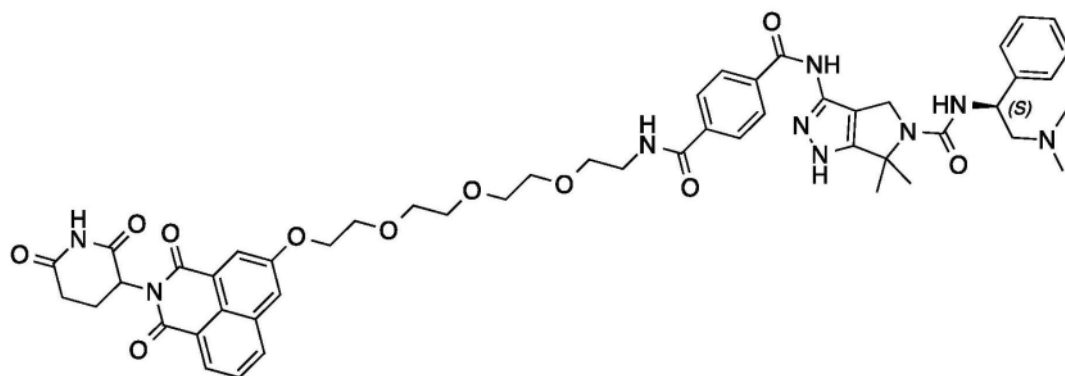
[0210]





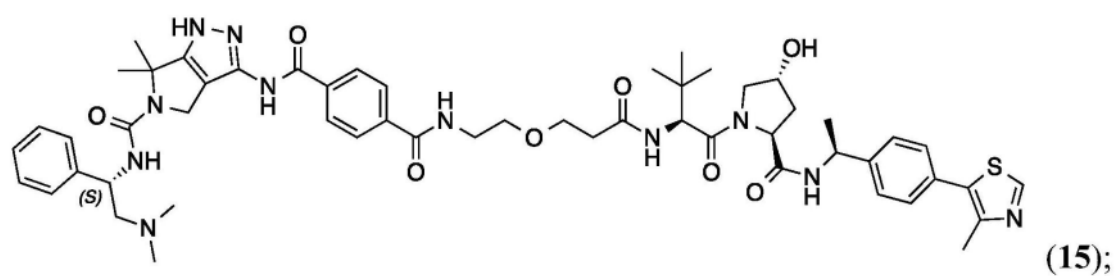
[0211]



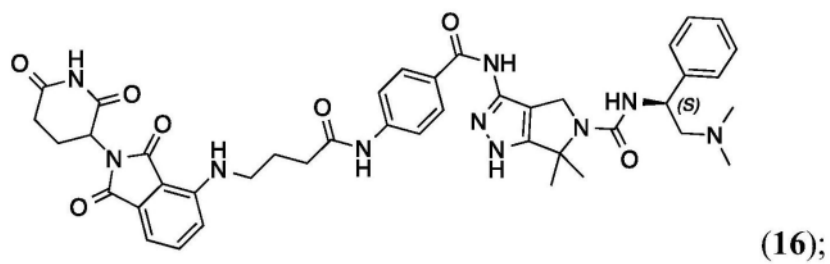


(14);

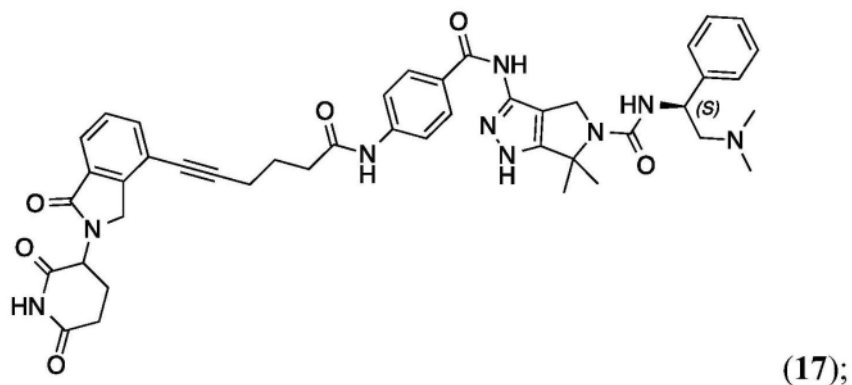
[0212]



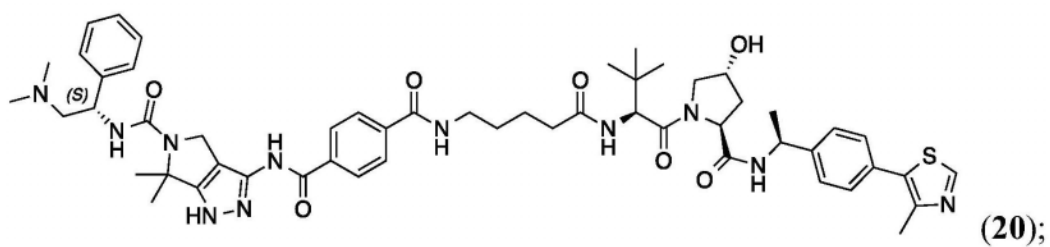
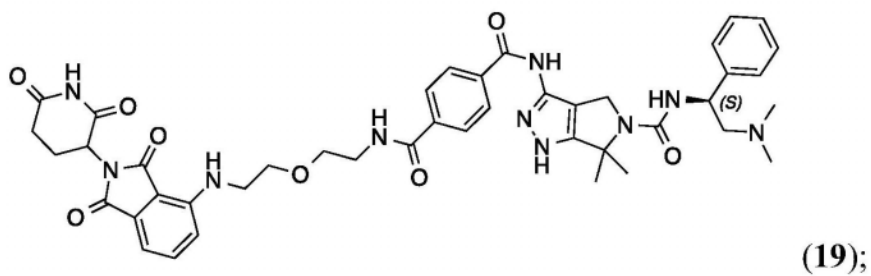
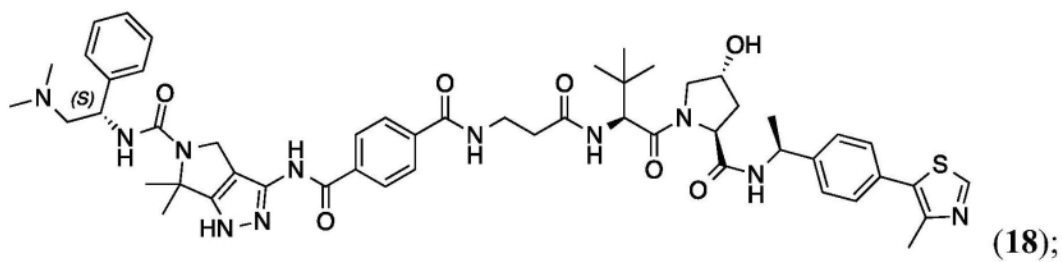
(15);



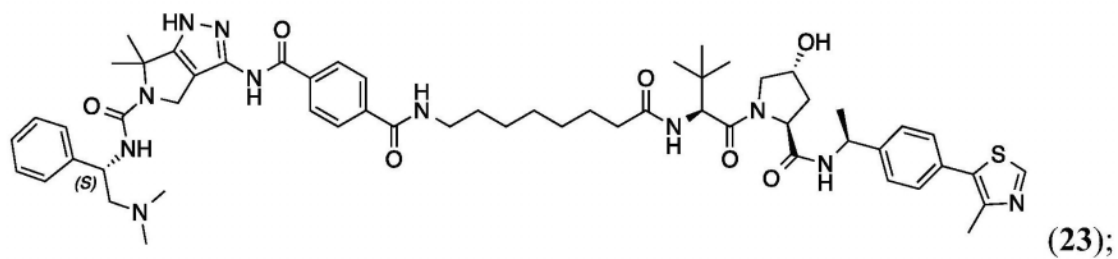
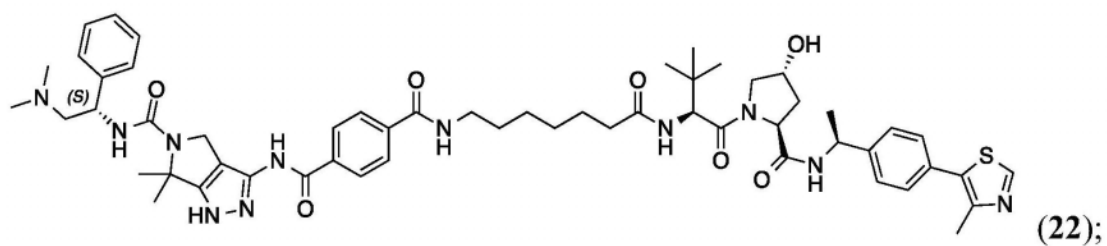
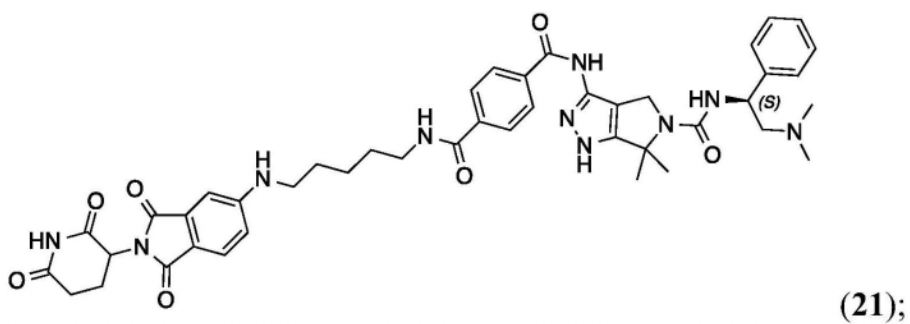
(16);

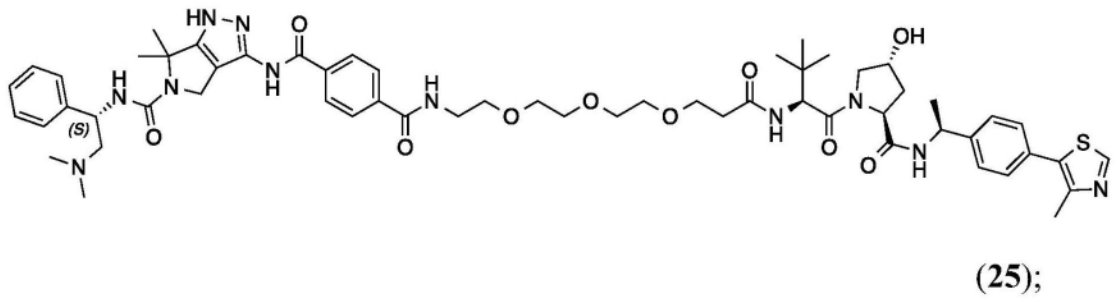
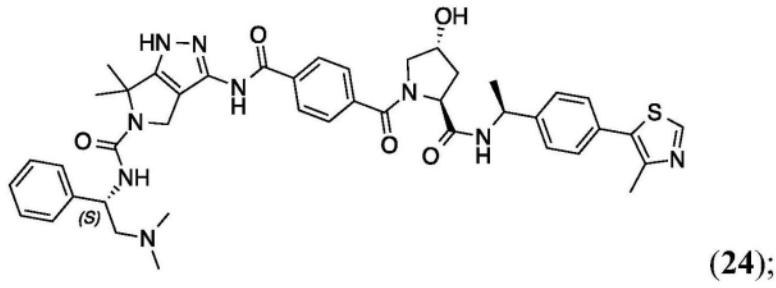


(17);

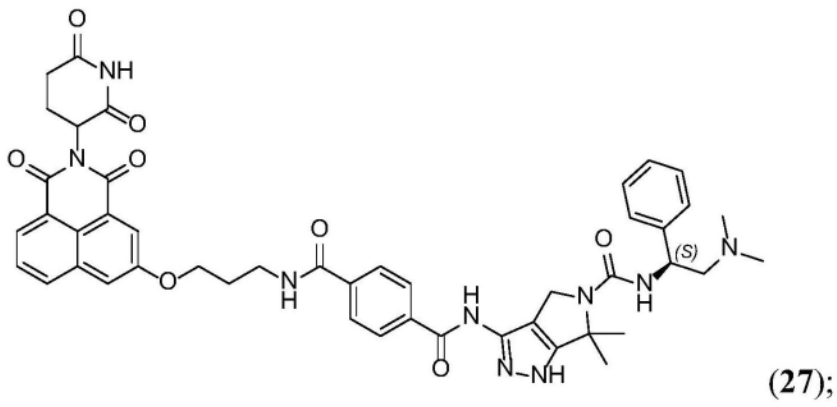
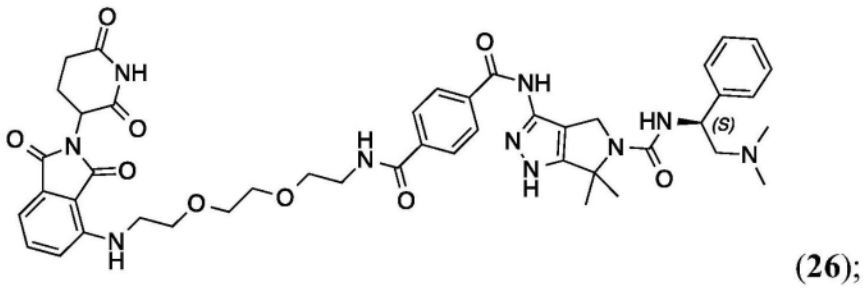


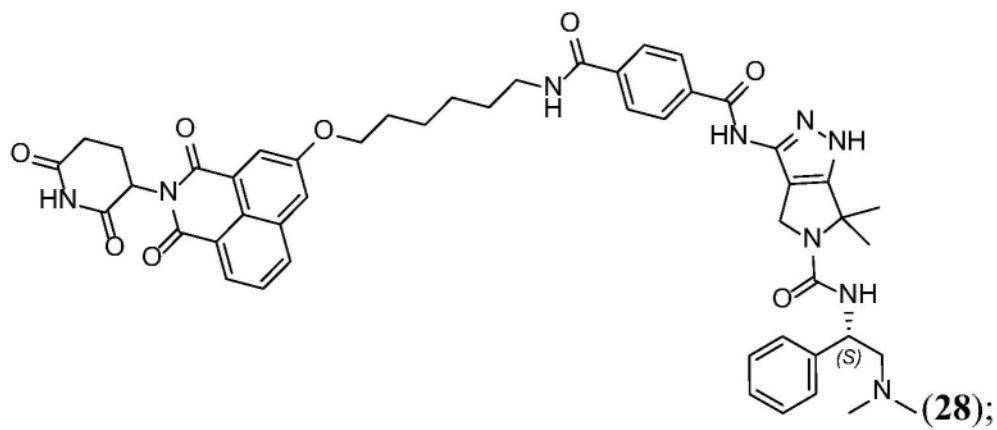
[0213]



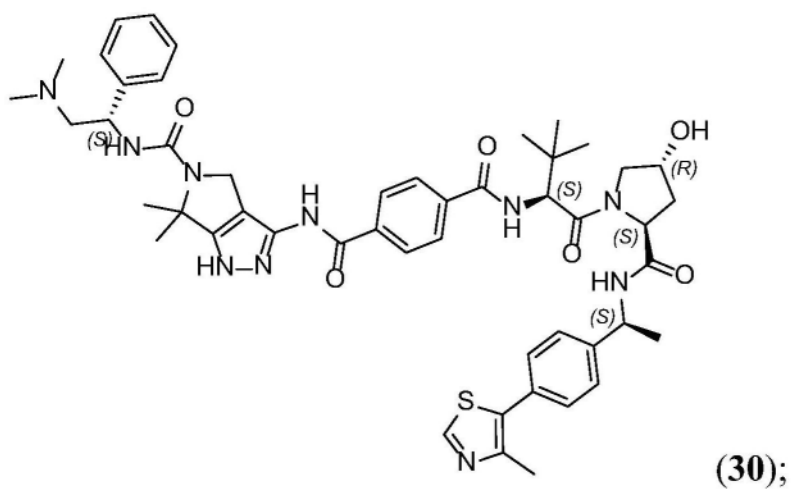
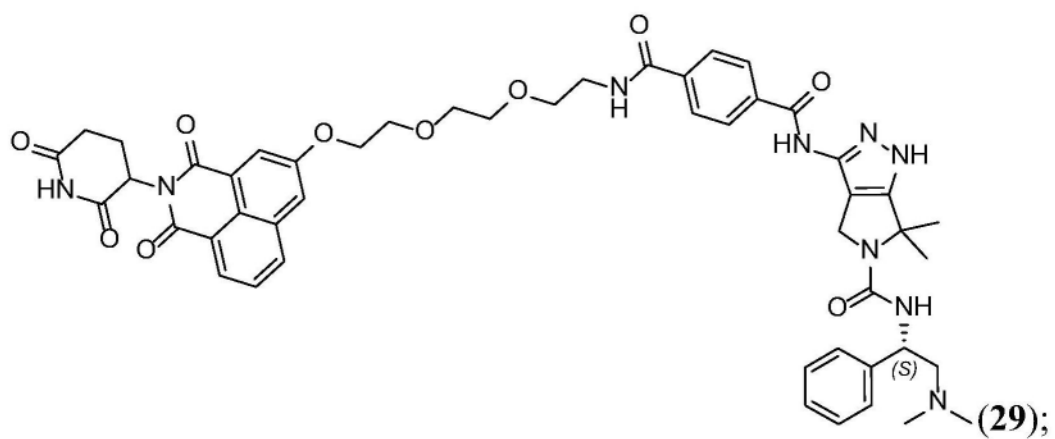


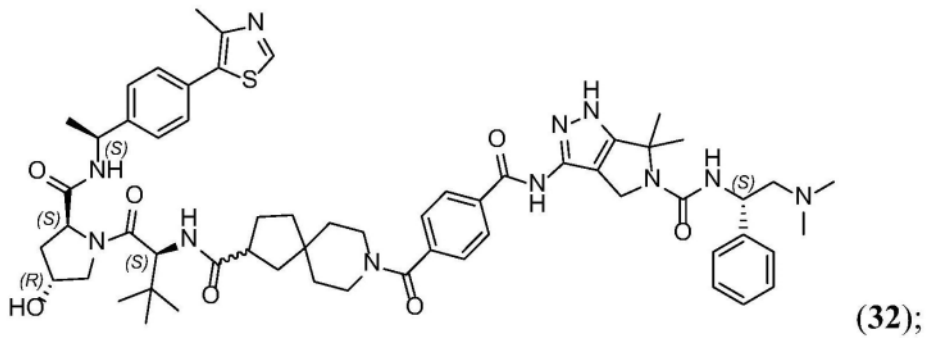
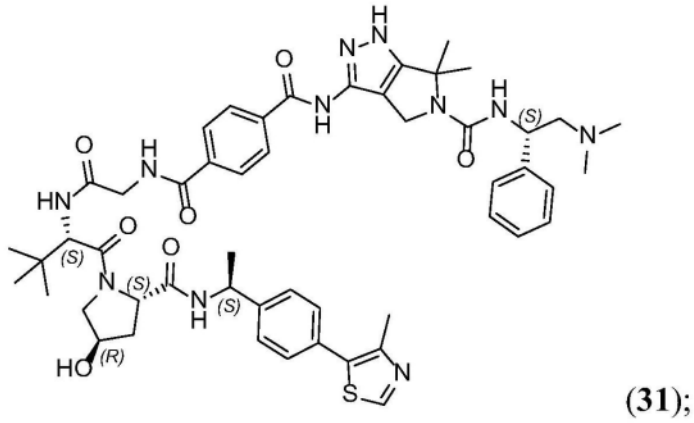
[0214]



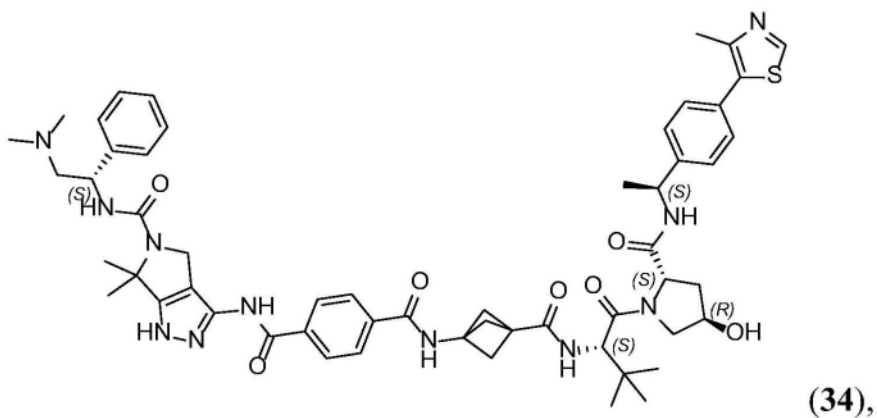
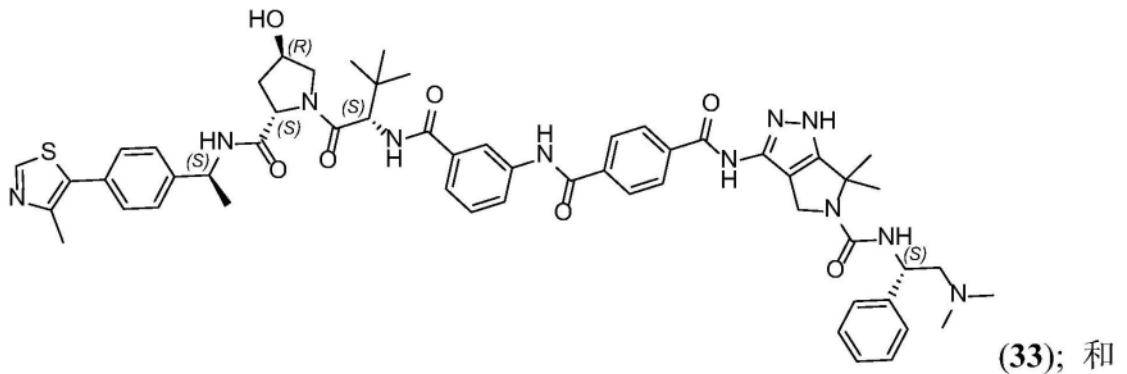


[0215]





[0216]



[0217] 或其药学上可接受的盐和立体异构体。

[0218] 式(I)的双特异性化合物可以是以游离酸或游离碱或药学上可接受的盐的形式。如本文所用,如本文所用,在盐的上下文中,术语“药学上可接受的”是指不消除化合物的生物学活性或性质的化合物的盐,并且相对无毒,即,盐形式的化合物可以施用于受试者,而

不会引起不希望的生物学效应(如头晕或胃部不适)或以有害的方式与包含它的组合物的任何其它组分相互作用。术语“药学上可接受的盐”是指通过本发明的化合物与合适的酸或碱反应获得的产物。本发明化合物的药学上可接受的盐的例子包括那些衍生自合适的无机碱如锂、钠、钾、钙、镁、铁、铜、铝、锌和锰盐的盐。药学上可接受的无毒酸加成盐的例子是与无机酸形成的氨基的盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘化物、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡聚糖盐、蔗糖盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、4-甲基苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐等。本发明的某些化合物可以与各种有机碱如赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺或二甲双胍形成药学上可接受的盐。

[0219] 式(I)的双特异性化合物可以具有至少一个手性中心。因此,它们可以是立体异构体的形式。如本文所用,术语“立体异构体”包括单个化合物的所有异构体,这些异构体的不同之处仅在于其原子在空间中的取向不同。术语立体异构体包括镜像异构体(包括化合物的(R-)或(S-)构型的对映异构体)、化合物的镜像异构体的混合物(对映异构体的物理混合物和外消旋物或外消旋混合物)、化合物的几何(顺式/反式或E/Z,R/S)异构体和具有一个以上手性中心但彼此不是镜像的化合物的异构体(非对映异构体)。化合物的手性中心可能在体内发生差向异构化;因此,对于这些化合物来说,以(R-)形式施用的化合物被认为等同于以(S-)形式施用的化合物。因此,本发明的化合物可以以单独异构体的形式制备和使用,并且基本上不含其他异构体,或者以各种异构体的混合物的形式,例如,立体异构体的外消旋混合物。

[0220] 在一些实施方案中,式(I)的双特异性化合物是同位素衍生物,因为它具有至少一个原子的期望的同位素取代,其取代度高于同位素的自然丰度,即,被富集。在一个实施方案中,该化合物包括氘或多个氘原子。用较重的同位素(例如氘(即²H))替代,可提供由于更高的代谢稳定性而产生的某些治疗优势,例如体内半衰期增加或剂量需求减少,因此在某些情况下可能是有利的。

[0221] 除了同位素衍生物之外,术语“式(I)的双特异性化合物”包括化合物的N-氧化物、晶体形式(也称为多晶型物)、具有相同活性类型的化合物的活性代谢物、互变异构体和用药学上可接受的溶剂(例如水,乙醇等)制成的非溶剂化物和溶剂化物形式的使用。本文给出的缀合物的溶剂化形式也被认为是本文公开的。

[0222] 合成方法

[0223] 在一些实施方案中,本发明涉及制备式(I)的双特异性化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体的方法。广义而言,本发明的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体可以通过任何已知适用于制备化学相关化合物的方法来制备。代表性的合成方案在各种工作实施例中进行了描述,这举例说明了制备本发明化合物的非限制性方法。

[0224] 药物组合物

[0225] 本发明的另一方面涉及一种药物组合物,其包含治疗有效量的式(I)的双特异性化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,以及药学上可接受的载体。如本领域已知的,术语“药学上可接受的载体”是指适于向哺乳动物施用本发明化合物的药学上可接受的材料、组合物或媒介物。合适的载体可以包括,例如,液体(水性和非水性的,及其组合)、固体、

封装材料、气体及其组合(例如,半固体),和气体,其功能是将化合物从一个器官或身体的一部分运送或输送到另一个器官或身体的另一部分。载体是“可接受的”,意思是对制剂的其它成分呈生理惰性并与之相容,且对受试者或患者无害。根据制剂的类型,组合物可以包括一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0226] 广义而言,式(I)的双特异性化合物及其药学上可接受的盐和立体异构体可根据常规制药实践如常规混合、溶解、制粒、制糖衣丸、磨细、乳化、胶囊化、包埋和压缩方法(参见,例如,Remington:The Science and Practice of Pharmacy(20th ed.), ed.A.R.Gennaro,Lippincott Williams&Wilkins,2000 and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology,eds.J.Swarbrick and J.C.Boylan,1988-1999,Marcel Dekker,New York)配制成给定类型的组合物。制剂的类型取决于施用方式,所述施用方式可以包括肠内(例如,口服、含服、舌下和直肠)、肠胃外(例如,皮下(s.c.)、静脉注射(i.v.)、肌肉注射(i.m.)、和胸骨内注射、或输注技术、眼内、动脉内、髓内、鞘内、心室内、透皮、真皮内、阴道内、腹膜内、粘膜、鼻腔、气管内滴注、支气管滴注和吸入)和局部(例如透皮)。一般来说,最合适的施用途径取决于多种因素,包括例如药剂的性质(例如,其在胃肠道环境中的稳定性)和/或受试者的状况(例如,受试者是否能够耐受口服给药)。例如,肠胃外的(例如,静脉内)施用也是有利的,因为例如在单剂量治疗和/或急性病症的情况下,化合物可以相对快速地施用。

[0227] 在一些实施方案中,所述化合物被配制用于口服或静脉施用(例如,全身静脉注射)。

[0228] 因此,本发明的双特异性化合物可以配制成固体组合物(例如,粉末、片剂、可分散颗粒、胶囊、扁囊剂和栓剂)、液体组合物(例如,化合物溶解于其中的溶液、化合物固体颗粒分散于其中的悬浮液、乳液和含有脂质体、胶束或纳米颗粒的溶液、糖浆和酞剂);半固体组合物(例如,凝胶、悬浮液和乳膏);和气体(例如,气溶胶组合物的推进剂)。化合物也可以配制成用于快速、中间或延长释放。

[0229] 口服固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这样的固体剂型中,活性化合物与载体(如柠檬酸钠或磷酸二钙)和另外的载体或赋形剂如a)填充剂或增量剂(如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸),b)粘合剂(如甲基纤维素、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶),c)湿润剂(如甘油),d)崩解剂(如交联聚合物(例如,交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠、淀粉乙醇酸钠、琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠),e)溶液阻滞剂(如石蜡),f)吸收促进剂(如季铵化合物),g)润湿剂(如鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯),h)吸收剂(如高岭土和膨润土),和i)润滑剂(如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠)及其混合物混合。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型也可以包括缓冲剂。类似类型的固体组合物也可用作软和硬填充明胶胶囊中的填充剂,使用诸如乳糖或乳糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以用包衣和壳(如肠溶衣和其它包衣)来制备。它们可以进一步包含遮光剂。

[0230] 在一些实施方案中,本发明的双特异性化合物可以配制在硬或软明胶胶囊中。可以使用的代表性赋形剂包括预胶化淀粉、硬脂酸镁、甘露醇、硬脂酰富马酸钠、无水乳糖、微晶纤维素和交联羧甲基纤维素钠。明胶壳可以包括明胶、二氧化钛、氧化铁和着色剂。

[0231] 口服液体剂型包括溶液剂、混悬剂、乳剂、微乳剂、糖浆剂和酞剂。除了化合物之外,液体剂型可以包含本领域常用的水性或非水性载体(取决于化合物的溶解度),例如水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯及其混合物。口服组合物还可包括赋形剂,如润湿剂、悬浮剂、着色剂、甜味剂、调味剂和加香剂。

[0232] 注射制剂可包括无菌水溶液或油质悬浮液。它们可以根据标准技术使用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂来配制。无菌注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液、悬浮液或乳剂,例如在1,3-丁二醇中的溶液。可接受的载体和溶剂包括水、林格氏溶液、U.S.P.和等渗氯化钠溶液。此外,无菌固定油通常用作溶剂或悬浮介质。为此,可以使用任何温和的固定油,包括合成甘油一酯或甘油二酯。此外,脂肪酸(如油酸)用于制备注射剂。可注射制剂可被灭菌,例如,通过细菌保留过滤器过滤,或通过以无菌固体组合物的形式掺入灭菌剂,其可在使用前溶解或分散在无菌水或其它无菌注射介质中。该化合物的效果可以通过减缓其吸收来延长,这可以通过使用水溶性差的液体悬浮液或结晶或无定形材料来实现。该化合物从肠胃外施用制剂中的延长吸收也可以通过将该化合物悬浮在油性载体中来实现。

[0233] 在某些实施方案中,式(I)的双特异性化合物可以以局部而非全身的方式施用,例如,通过将缀合物直接注射到器官中,通常以贮库制剂或持续释放制剂的形式。在具体实施方案中,长效制剂通过植入(例如皮下或肌内)或肌内注射施用。可注射贮库形式是通过在可生物降解的聚合物中形成该化合物的微胶囊基质来制备的,所述可生物降解的聚合物例如,聚交酯-聚乙交酯、聚(原酸酯)和聚(酸酐)。化合物的释放速率可以通过改变化合物与聚合物的比例和所用特定聚合物的性质来控制。可注射贮库制剂也是通过将化合物包裹在与身体组织相容的脂质体或微乳剂中来制备的。此外,在其他实施方案中,化合物在靶向药物递送系统中递送,例如在涂有器官特异性抗体的脂质体中。在这样的实施方案中,脂质体靶向器官并被器官选择性吸收。

[0234] 所述本发明的双特异性化合物可以配制成用于颊内或舌下施用,其例子包括片剂、锭剂和凝胶。

[0235] 所述双特异性化合物可以配制成用于吸入施用。适于吸入施用的各种形式包括气溶胶、薄雾或粉末。药物组合物可以通过使用合适的推进剂(例如,二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适的气体),以气雾剂形式,从加压包装或喷雾器中递送。在一些实施方案中,加压气雾剂的剂量单位可以通过提供阀门以递送经计量的量来确定。在一些实施方案中,例如用于吸入器或吹入器的包含明胶的胶囊和药筒(cartridge)可以被配制成包含化合物和合适的粉末基质(如乳糖或淀粉)的粉末混合物。

[0236] 式(I)的双特异性化合物可配制成用于局部施用,如本文所用,其是指通过将制剂施用于表皮的皮内施用。这些类型的组合物通常是软膏、糊剂、乳膏、洗液、凝胶、溶液和喷雾剂的形式。

[0237] 用于配制局部应用的组合物的载体的代表性例子包括溶剂(例如,醇、多元醇、水)、乳膏、洗液、软膏、油、膏药、脂质体、粉末、乳液、微乳液和缓冲溶液(例如,低渗或缓冲盐水)。乳膏,例如,可以使用饱和或不饱和脂肪酸(如硬脂酸、棕榈酸、油酸、棕榈油酸、鲸蜡

醇或油醇)来配制。乳膏也可以含有非离子表面活性剂,如聚氧乙烯(40)硬脂酸酯。

[0238] 在一些实施方案中,局部制剂还可以包括赋形剂,其一个例子是渗透增强剂。这些药剂能够将药理活性化合物输送通过角质层并进入表皮或真皮,优选地,具有很少或没有全身吸收。已经评价了多种化合物在提高药物渗透过皮肤的速率方面的效力。参见,例如, *Percutaneous Penetration Enhancers*, Maibach H.I. and Smith H.E. (eds.), CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla. (1995), 其调查了各种皮肤渗透增强剂的使用和测试,以及 *Buyuktimkin et al., Chemical Means of Transdermal Drug Permeation Enhancement in Transdermal and Topical Drug Delivery Systems*, Gosh T.K., Pfister W.R., Yum S.I. (Eds.), Interpharm Press Inc., Buffalo Grove, Ill. (1997)。渗透增强剂的代表性例子包括甘油三酯(例如,大豆油)、芦荟组合物(例如,芦荟凝胶)、乙醇、异丙醇、十八烷基苯基聚乙二醇、油酸、聚乙二醇400、丙二醇、N-癸基甲基亚砷、脂肪酸酯(例如,肉豆蔻酸异丙酯、月桂酸甲酯、甘油单油酸酯和丙二醇单油酸酯)和N-甲基吡咯烷酮。

[0239] 可以包含在局部制剂以及其他类型制剂中的其他赋形剂的代表性例子(在它们相容的程度上)包括防腐剂、抗氧化剂、保湿剂、润肤剂、缓冲剂、增溶剂、皮肤保护剂和表面活性剂。合适的防腐剂包括醇、季胺、有机酸、对羟基苯甲酸酯和酚类。合适的抗氧化剂包括抗坏血酸及其酯、亚硫酸氢钠、丁基化羟基甲苯、丁基化羟基茴香醚、生育酚和螯合剂如乙二胺四乙酸和柠檬酸。合适的保湿剂包括甘油、山梨醇、聚乙二醇、尿素和丙二醇。合适的缓冲剂包括柠檬酸、盐酸和乳酸缓冲剂。合适的增溶剂包括季铵氯化物、环糊精、苯甲酸苄酯、卵磷脂和聚山梨醇酯。合适的皮肤保护剂包括维生素E油、尿囊素(allatoin)、二甲基硅油、甘油、凡士林和氧化锌。

[0240] 透皮制剂通常采用透皮施用装置和透皮施用贴片,其中化合物被配制成亲脂性乳液或缓冲水溶液,溶解和/或分散在聚合物或粘合剂中。贴片可以构造成用于连续、脉动式(pulsatile)或按需递送药剂。化合物的透皮递送可以通过离子电渗贴片来完成。透皮贴片可以提供化合物的受控递送,其中通过使用速率控制膜或通过将化合物捕获在聚合物基质或凝胶中来减缓吸收速率。吸收增强剂可用于增加吸收,其例子包括可吸收的药学上可接受的溶剂,其有助于通过皮肤。

[0241] 眼科制剂包括滴眼剂。

[0242] 用于直肠施用的制剂包括灌肠剂、直肠凝胶、直肠泡沫、直肠气雾剂和滞留灌肠剂,其可包含常规栓剂基质(如可可脂或其他甘油酯),以及合成聚合物(如聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇)等。用于直肠或阴道施用的组合物也可以配制成栓剂,其可以通过将化合物与合适的非刺激性载体和赋形剂(如可可脂、脂肪酸甘油酯的混合物、聚乙二醇、栓剂蜡及其组合)混合来制备,所有这些物质在环境温度下是固体,但在体温下是液体,因此在直肠或阴道腔中融化并释放化合物。

[0243] 剂量

[0244] 如本文所用,术语“治疗有效量”是指式(I)的双特异性化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体的量,该量能有效地在患有以异常CDK7活性为特征或由异常CDK7活性介导的疾病或病症的特定患者中产生所需的治疗反应。术语“治疗有效量”因此包括本发明化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体的量,当施用该量时,该量能诱导待治疗的疾病或病症的积极改变(例如,以选择性地抑制/降解FGFR2),或足以防止疾病或病症的发展或进展,

或在某种程度上减轻受试者中正在治疗的疾病或病症的一种或多种症状,或仅杀死或抑制患病(例如神经母细胞瘤)细胞的生长,或减少患病细胞中CDK7的量。

[0245] 所述双特异性化合物的总日剂量及其用法可根据标准医学实践决定,例如,由主治医师运用合理的医学判断。任何特定受试者的具体的治疗有效剂量可取决于多种因素,包括所治疗的疾病或病症及其严重程度(例如,其现状);受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;所用特定化合物的施用时间、施用途径和排泄速率;治疗的持续时间;与双特异性化合物组合使用或同时使用的药物;以及医学领域众所周知的因素(参见,例如, Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Edition, A. Gilman, J. Hardman and L. Limbird, eds., McGraw-Hill Press, 155-173, 2001)。

[0246] 式(I)的双特异性化合物及其药学上可接受的盐和立体异构体可在宽剂量范围内有效。在一些实施方案中,总日剂量(例如,对于成年人来说)可以在约0.001至约1600mg、0.01至约1600mg、0.01至约500mg、约0.01至约100mg、约0.5至约100mg、1至约100-400mg每天、约1至约50mg每天、约5至约40mg每天,并且在其他实施方案中,为约10至约30mg每天。根据化合物每天施用的次数,可以将单个剂量配制成包含所需的剂量。举例来说,胶囊可以用约1至约200mg的式(I)的双特异性化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体(例如1、2、2.5、3、4、5、10、15、20、25、50、100、150和200mg)配制。在一些实施方案中,根据化合物每天施用的次数,可以将单个剂量配制成包含所需的剂量。

[0247] 使用方法

[0248] 在一些方面,本发明涉及治疗涉及异常(例如,功能异常或失调)的CDK7活性的疾病或病症的方法,其需要向有此需要的受试者施用治疗有效量的式(I)的双特异性化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0249] 可以说这些疾病或病症以异常的(例如,功能丧失或失调)FGFR2活性为特征或由异常的CDK7活性介导(例如,相对于非病理状态,蛋白质的水平升高或在功能上异常)。“疾病”通常被认为是受试者的健康状况,其中受试者不能保持体内平衡,并且其中如果疾病没有改善,则受试者的健康继续恶化。相比之下,受试者的“病症”是指受试者能够保持体内平衡,但受试者的健康状况不如没有病症时的健康状况好的健康状况。如果不治疗,病症不一定会导致动物健康状况的进一步下降。

[0250] 本文使用的术语“受试者”(或“患者”)包括动物王国中易患或患有所述疾病或病症的所有成员。在一些实施方案中,受试者是哺乳动物,例如,人类或非人类哺乳动物。这些方法也适用于伴侣动物,如狗和猫,以及家畜,如牛、马、绵羊、山羊、猪和其他家养和野生动物。根据本发明“需要”治疗的受试者可能“患有或疑似患有”特定疾病或病症,受试者可能已被确诊或以其他方式呈现足够数量的风险因素或足够数量或组合的体征或症状,使得医学专业人员可以诊断或怀疑该受试者患有该疾病或病症。因此,患有和疑似患有特定疾病或病症的受试者不一定是两个不同的群体。

[0251] 可以用本发明的化合物治疗的非癌性(例如,细胞增生性)疾病或病症的示例性类型包括炎症性疾病和病症、自身免疫性疾病、神经退行性疾病、心脏病、病毒性疾病、慢性和急性肾脏疾病或损伤、代谢性疾病以及过敏性和遗传性疾病。

[0252] 特定非癌性疾病和病症的代表性例子包括淋巴组织增生性病况、自身免疫性疾病、胆囊炎、肢端肥大症、类风湿性脊椎炎、骨关节炎、痛风、脓毒症、脓毒性休克、泪腺炎、蛋

白相关周期性综合征 (CAPS)、内毒素休克、子宫内膜炎、革兰氏阴性脓毒症、干燥性角膜结膜炎、中毒性休克综合征、哮喘、成人呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺疾病、慢性肺部炎症、慢性移植排斥、化脓性汗腺炎、炎症性肠病、克罗恩病、白塞氏综合征、肾小球肾炎、多发性硬化、幼年型糖尿病、甲状腺炎、爱迪生氏病、阑尾炎、肉芽肿性睾丸炎、湿疹、胰腺纤维化、肝炎、肝纤维化、CD14介导的脓毒症、非CD14介导的脓毒症、急性和慢性肾病、肠易激综合征、发热、再狭窄、宫颈炎、中风和缺血性损伤、神经损伤、急性和慢性疼痛、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、慢性心力衰竭、充血性心力衰竭、急性冠状动脉综合征、恶病质、疟疾、急性和慢性心力衰竭、充血性心力衰竭、急性冠状动脉综合征、恶病质、疟疾、麻风病、利什曼病、莱姆病、雷特氏综合征、急性滑膜炎、肌肉退化、滑囊炎、肌腱炎、腱鞘炎、椎间盘突出、破裂或脱垂综合征、骨硬化、鼻腔鼻窦炎、血栓形成、矽肺、肺肌病、骨吸收疾病(如骨质疏松症)、纤维肌痛、AIDS和其他病毒性疾病(如带状疱疹、单纯疱疹I或II、流感病毒和巨细胞病毒)、I型和II型糖尿病、肥胖症、胰岛素抵抗和糖尿病性视网膜病变、22q11.2缺失综合征、Angelman综合征、Canavan病、Charcot-Marie-Tooth病、色盲、Cri du chat、唐氏综合征、囊性纤维化、Duchenne肌营养不良、血友病、Klinefelter综合征、神经纤维瘤病、苯丙酮尿症、Prader-Willi综合征、镰状细胞病、Tay-Sachs病、Turner综合征、尿素循环障碍、地中海贫血、中耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、肺炎、葡萄膜炎、多发性肌炎、直肠炎、间质性肺纤维化、皮炎、动脉粥样硬化、动脉硬化、肌萎缩性侧索硬化、血管性痴呆、静脉曲张、阴道炎、抑郁症和婴儿猝死综合征。

[0253] 自身免疫性疾病的例子包括自身免疫性血液病(例如溶血性贫血、再生障碍性贫血、无汗性外胚层发育不良、纯红细胞贫血和特发性血小板减少症)、斑秃、类风湿性关节炎、硬皮病、系统性红斑狼疮、自身免疫性葡萄膜视网膜炎、自身免疫性血管炎、扁平苔藓、大疱性天疱疮、寻常天疱疮、叶状天疱疮、副肿瘤性天疱疮、重症肌无力、免疫球蛋白A肾病、桥本氏病、干燥综合征、白癜风、韦格纳肉芽肿病、自身免疫性卵巢炎、结节病、风湿性心脏病、强直性脊柱炎、格雷夫斯病、自身免疫性血小板减少性紫癜、银屑病、银屑病关节炎、疱疹样皮炎、溃疡性结肠炎和乳糜泻。

[0254] 在其他实施方案中,该方法针对治疗患有癌症的受试者。概括地说,本发明的双特异性化合物可有效治疗癌(实体瘤,包括原发性和转移性肿瘤)、肉瘤、黑素瘤和血液系统癌症(影响血液(包括淋巴细胞、骨髓和/或淋巴结)的癌症),如白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤。包括成人肿瘤/癌症和儿童肿瘤/癌症。癌症可以是血管化的,或者还没有实质上血管化的,或者是非血管化的肿瘤。

[0255] 癌症的代表性例子包括肾上腺皮质癌、AIDS相关性癌症(例如,卡波西氏和AIDS相关的淋巴瘤)、阑尾癌、儿童癌(例如,儿童小脑星形细胞瘤、儿童脑星形细胞瘤)、基底细胞癌、皮肤癌(非黑色素瘤)、胆管癌、肝外胆管癌、肝内胆管癌、膀胱癌、尿膀胱癌、脑癌(例如,胶质瘤和胶质母细胞瘤(如脑干胶质瘤、妊娠滋养细胞肿瘤胶质瘤、小脑星形细胞瘤、脑星形细胞瘤/恶性胶质瘤、室管膜瘤、髓母细胞瘤、幕上原始神经外胚瘤、视觉通路和下丘脑胶质瘤)、乳腺癌、支气管腺瘤/类癌、类癌瘤、神经系统癌(例如,中枢神经系统癌症、中枢神经系统淋巴瘤)、宫颈癌、慢性骨髓增生性疾病、结肠直肠癌(例如,结肠癌、直肠癌)、淋巴瘤、蕈样真菌病、Sezary综合征、子宫内膜癌、食道癌、颅外生殖细胞瘤、性腺外生殖细胞瘤、肝外胆管癌、眼癌、眼内黑色素瘤、视网膜母细胞瘤、胆囊癌、胃肠癌(例如,胃癌、小肠癌、胃

肠道类癌、胃肠道间质瘤(GIST)、胆管癌、生殖细胞瘤、卵巢生殖细胞瘤、头颈癌、神经内分泌肿瘤、霍奇金淋巴瘤、Ann Arbor III期和IV期儿童非霍奇金淋巴瘤、ROS1阳性难治性非霍奇金淋巴瘤、白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、下咽癌、眼内黑色素瘤、眼癌、胰岛细胞瘤(内分泌胰腺)、肾癌(例如,肾母细胞瘤、肾细胞癌)、肝癌、肺癌(例如,非小细胞肺癌和小细胞肺癌)、细胞ALK阳性间变性大淋巴瘤、ALK阳性晚期恶性实体肿瘤、Waldenstrom氏巨球蛋白瘤、黑色素瘤、眼内(眼)黑色素瘤、默克尔细胞癌、间皮瘤、伴隐匿性原发性转移性鳞状颈癌、多发性内分泌瘤(MEN)、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常/骨髓增生性疾病、鼻咽癌、神经母细胞瘤、口腔癌(例如,口腔癌、唇癌、口腔癌、舌癌、口咽癌、喉癌、咽癌)、卵巢癌(例如,卵巢上皮癌、卵巢生殖细胞瘤、卵巢低恶性潜能肿瘤)、胰腺癌、胰岛细胞胰腺癌、副鼻窦和鼻腔癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、鼻咽癌、嗜铬细胞瘤、松果体母细胞瘤、转移性未分化甲状腺癌、未分化甲状腺癌、甲状腺乳头状癌、垂体肿瘤、浆细胞瘤/多发性骨髓瘤、胸膜肺母细胞瘤、前列腺癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、子宫癌(例如,子宫内膜癌、子宫肉瘤、子宫体癌)、鳞状细胞癌、睾丸癌、胸腺瘤、胸腺癌、甲状腺癌、青少年黄色肉芽肿、肾盂和输尿管及其他泌尿器官的移行细胞癌、尿道癌、妊娠滋养细胞肿瘤、阴道癌、外阴癌、肝母细胞瘤、横纹肌样瘤和肾母细胞瘤。

[0256] 可用本发明化合物治疗的肉瘤包括软组织癌和骨癌,其代表性例子包括骨肉瘤或成骨性肉瘤(骨)(例如,尤因氏肉瘤)、软骨肉瘤(软骨)、平滑肌肉瘤(平滑肌)、横纹肌肉瘤(骨骼肌)、间皮肉瘤或间皮瘤(体腔的膜性内层)、纤维肉瘤(纤维组织)、血管肉瘤或血管内皮瘤(血管)、脂肪肉瘤(脂肪组织)、神经胶质瘤或星形细胞瘤(发现于大脑中的神经源性结缔组织)、粘液肉瘤(原始胚胎结缔组织)、间叶或混合中胚叶肿瘤(混合结缔组织类型)和组织细胞肉瘤(免疫癌)。

[0257] 在一些实施方案中,本发明的方法能够治疗患有血液系统、肝、脑、肺、结肠、胰腺、前列腺、卵巢、乳房、皮肤和子宫内膜的细胞增殖性疾病或病症的受试者。

[0258] 如本文所用,“血液系统的细胞增殖性疾病或病症”(也称为“血液系统癌症”)包括淋巴瘤、白血病、髓样肿瘤、肥大细胞肿瘤、骨髓发育不良、良性单克隆丙种球蛋白病、淋巴瘤样丘疹病、真性红细胞增多症、慢性髓细胞白血病、特发性髓样化生、和原发性血小板增多症。因此,血液系统癌症的代表性例子可以包括多发性骨髓瘤、淋巴瘤(包括T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、套细胞淋巴瘤(MCL)和ALK+间变性大细胞淋巴瘤(例如,选自弥漫性大B细胞淋巴瘤的B细胞非霍奇金淋巴瘤(例如,生发中心B细胞样弥漫性大B细胞淋巴瘤或活化B细胞样弥漫性大B细胞淋巴瘤)、伯基特淋巴瘤/白血病、套细胞淋巴瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤/Waldenstrom巨球蛋白血症、转移性胰腺癌、难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤、和复发的B细胞非霍奇金淋巴瘤、儿童淋巴瘤以及淋巴细胞和皮肤来源的淋巴瘤,例如,小淋巴细胞淋巴瘤、白血病(包括儿童白血病)、毛细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、急性粒细胞白血病、急性髓细胞白血病(例如,急性单核细胞白血病)、慢性淋巴细胞白血病、小淋巴细胞白血病、慢性粒细胞白血病、慢性髓细胞白血病和肥大细胞白血病、髓样肿瘤和肥大细胞肿瘤。

[0259] 如本文所用,“肝脏的细胞增殖性疾病或病症”包括影响肝脏的所有形式的细胞增殖性疾病。肝脏的细胞增殖性疾病可以包括肝癌(例如,肝细胞癌、肝内胆管细胞癌和肝母

细胞瘤)、肝脏的癌前或癌前期病况、肝脏的良性生长或病变、肝脏的恶性生长或病变以及除肝脏以外的体内组织和器官的转移性病变。肝脏的细胞增殖性疾病可能包括肝脏的增生、化生和发育不良。

[0260] 如本文所用,“脑的细胞增殖性疾病或病症”包括影响脑的所有形式的细胞增殖性疾病。大脑的细胞增殖性疾病可以包括脑癌(例如,胶质细胞瘤、胶质母细胞瘤、脑膜瘤、垂体腺瘤、前庭神经鞘瘤和原始神经外胚层肿瘤(髓母细胞瘤))、脑的癌前或癌前期病况、脑的良性生长或病变、脑的恶性生长或病变以及除脑以外的身体组织和器官的转移性病变。大脑的细胞增殖性疾病可能包括大脑的增生、化生和发育不良。

[0261] 如本文所用,“肺的细胞增殖性疾病或病症”包括影响肺细胞的所有形式的细胞增殖性疾病。肺的细胞增殖性疾病包括肺癌、肺的癌前和癌前期病况、肺的良性生长或病变、肺的增生、化生和发育不良以及除肺以外的身体组织和器官的转移性病变。肺癌包括所有形式的肺的癌症,例如,恶性肺肿瘤、原位癌、典型类癌瘤和非典型类癌瘤。肺癌包括小细胞肺癌(“SLCL”)、非小细胞肺癌(“NSCLC”)、腺癌、小细胞癌、大细胞癌和间皮瘤。肺癌可包括“疤痕癌”、细支气管癌、巨细胞癌、梭形细胞癌和大细胞神经内分泌癌。肺癌还包括具有组织学和超微结构异质性的肺肿瘤(例如,混合细胞类型)。在一些实施方案中,本发明的化合物可用于治疗非转移性或转移性肺癌(例如,NSCLC、ALK阳性NSCLC、含有ROS1重排的NSCLC、肺腺癌和鳞状细胞癌)。

[0262] 如本文所用,“结肠的细胞增殖性疾病或病症”包括影响结肠细胞的所有形式的细胞增殖性疾病,包括结肠癌、结肠癌前或癌前期病况、结肠腺瘤性息肉和结肠异时病变。结肠癌包括散发性和遗传性结肠癌、恶性结肠瘤、原位癌、典型类癌瘤和非典型类癌瘤、腺癌、鳞状细胞癌和鳞状细胞癌。结肠癌可能与遗传性综合征有关,如遗传性非息肉病性结肠直肠癌、常见的腺瘤性息肉病、MYH相关的息肉病、Gardner氏综合征、Peutz-Jeghers综合征、Turcot氏综合征和青少年息肉病。结肠的细胞增殖性疾病也可以以结肠的增生、化生或发育不良为特征。

[0263] 如本文所用,“胰腺的细胞增殖性疾病或病症”包括影响胰腺细胞的所有形式的细胞增殖性疾病。胰腺的细胞增殖性疾病可包括胰腺癌、胰腺的癌前或癌前期病症、胰腺的增生、胰腺的发育不良、胰腺的良性生长或病变、胰腺的恶性生长或病变以及除胰腺之外的身体组织和器官的转移性病变。胰腺癌包括所有形式的胰腺癌,包括导管腺癌、腺鳞癌、多形性巨细胞癌、粘液腺癌、破骨细胞样巨细胞癌、粘液性囊腺癌、腺泡癌、未分类的大细胞癌、小细胞癌、胰腺母细胞瘤、乳头状肿瘤、粘液性囊腺瘤、乳头状囊性肿瘤和浆液性囊腺瘤,以及具有组织学和超微结构异质性的胰腺肿瘤(例如,混合细胞)。

[0264] 如本文所用,“前列腺的细胞增殖性疾病或病症”包括影响前列腺的所有形式的细胞增殖性疾病。前列腺的细胞增殖性疾病可包括前列腺癌、前列腺的癌前或癌前期病况、前列腺的良性生长或病变、前列腺的恶性生长或病变,以及除前列腺之外的体内组织和器官的转移性病变。前列腺细胞增生性疾病可能包括前列腺增生、化生和发育不良。

[0265] 如本文所用,“卵巢的细胞增殖性疾病或病症”包括影响卵巢细胞的所有形式的细胞增殖性疾病。卵巢的细胞增殖性疾病可包括卵巢的癌前或癌前期病况、卵巢的良性生长或病变、卵巢癌以及除卵巢之外的体内组织和器官的转移性病变。卵巢的细胞增殖性疾病可能包括卵巢增生、化生和发育不良。

[0266] 如本文所用,“乳腺的细胞增殖性疾病或病症”包括影响乳腺细胞的所有形式的细胞增殖性疾病。乳腺的细胞增殖性疾病可以包括乳腺癌、乳腺的癌前或癌前期病况、乳腺的良性生长或病变以及除乳腺之外的身体组织和器官中的转移性病变。乳腺的细胞增殖性疾病可能包括乳腺增生、化生和发育不良。

[0267] 如本文所用,“皮肤的细胞增殖性疾病或病症”包括影响皮肤细胞的所有形式的细胞增殖性疾病。皮肤的细胞增殖性疾病可以包括皮肤的癌前或癌前期病况、皮肤的良性生长或病变、黑色素瘤、恶性黑色素瘤或皮肤的其他恶性生长或病变,以及除皮肤之外的身体组织和器官中的转移性病变。皮肤的细胞增殖性疾病可能包括皮肤增生、化生和发育不良。

[0268] 如本文所用,“子宫内膜的细胞增殖性疾病或病症”包括影响子宫内膜细胞的所有形式的细胞增殖性疾病。子宫内膜的细胞增殖性疾病可包括子宫内膜的癌前或癌前期病况、子宫内膜的良性生长或病变、子宫内膜癌以及除子宫内膜之外的体内组织和器官的转移性病变。子宫内膜的细胞增殖性疾病可能包括子宫内膜的增生、化生和发育不良。

[0269] 在一些实施方案中,本发明的双特异性化合物或药学上可接受的盐或立体异构体是高风险神经母细胞瘤(NB)的疾病或病症。

[0270] 在一些实施方案中,可以用本发明的双特异性化合物治疗的疾病或病症是急性髓细胞白血病(AML)、多发性骨髓瘤(MM)、黑色素瘤、横纹肌肉瘤或弥漫性大B细胞淋巴瘤。在其他实施方案中,所述疾病或病症是小实体瘤。在其他实施方案中,所述疾病或病症是结肠癌、直肠癌、胃癌、乳腺癌或胰腺癌。

[0271] 式(I)的双特异性化合物可施用于患者,例如,癌症患者,作为单一疗法或通过联合疗法。治疗可以是“前/一线”,即,作为没有接受过先前抗癌治疗方案的患者的初始治疗,单独或与其他治疗组合;或“二线”,作为对已经经历过先前抗癌治疗方案的患者的治疗,单独或与其它治疗组合;或作为“三线”、“四线”等治疗,单独治疗或与其他治疗联合治疗。也可以对以前接受过不成功或部分成功治疗但对特定治疗变得无反应或不耐受的患者进行治疗。也可以作为辅助治疗来给予治疗,即,在当前未检测到疾病的患者中或在手术切除肿瘤之后防止癌症的再次发生。因此,在一些实施方案中,所述化合物可以给予已经接受另一种治疗(例如化疗、放射免疫治疗、外科治疗、免疫治疗、放射治疗、靶向治疗或其任意组合)的患者。

[0272] 本发明的方法可能需要以单剂量或多剂量(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、10、15、20或更多剂量)向患者施用式(I)的双特异性化合物或其药物组合物。例如,施用频率可以从每天一次到大约每八周一次。在一些实施方案中,施用的频率范围约为每天一次,持续1、2、3、4、5或6周,在其他实施方案中需要28天的周期,其包括3周(21天)的每天施用。在其他实施方案中,双特异性化合物可以在两天半的过程中每天给药两次(BID)(总共5次剂量),或者在两天的过程中每天施用一次(QD)(总共2次剂量)。在其他实施方案中,双特异性化合物可以在五天内每天施用一次(QD)。

[0273] 组合疗法

[0274] 式(I)的双特异性化合物可以与至少一种其它活性剂(例如,抗癌剂)或疗法组合或同时使用,用于治疗疾病和病症。术语“组合”和“同时”在本文中是指药剂共同施用,其包括基本上同时施用,通过相同或单独的剂型,和通过相同或不同的施用模式,或顺序施用,例如,作为相同治疗方案的一部分,或者通过连续治疗方案。因此,如果连续施用,在开始施

用第二种化合物时,在某些情况下,两种化合物中的第一种仍可以在治疗部位以有效浓度检测到。可以确定顺序和时间间隔,使得它们可以一起起作用(例如,协同作用以提供比以其他方式施用增加的益处)。例如,可以同时施用或在不同的时间点以任何顺序依次施用治疗剂;然而,如果不同时施用,它们可以在足够接近的时间内施用,以提供期望的治疗效果,这可以是协同方式。因此,这些术语不限于在完全相同的时间施用活性剂。

[0275] 在一些实施方案中,治疗方案可包括将式(I)的双特异性化合物与一种或多种已知用于治疗疾病或病况(例如癌症)的其他治疗剂组合施用。另外的抗癌治疗剂的剂量可以与已知或推荐的剂量相同或甚至更低。参见,Hardman et al., eds., Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics, 10th ed., McGraw-Hill, New York, 2001; Physician's Desk Reference, 60th ed., 2006。例如,适于与本发明的双特异性化合物结合使用的抗癌剂是本领域已知的。参见,例如,美国专利9,101,622(其中第5.2节)和美国专利9,345,705B2(其中第12-18栏)。另外的活性剂和治疗方案的代表性例子包括放射疗法、化学疗法(例如,有丝分裂抑制剂、血管生成抑制剂、抗激素、自噬抑制剂、烷化剂、嵌入抗生素(intercalating antibiotics)、生长因子抑制剂、抗雄激素、信号转导途径抑制剂、抗微管剂、铂配位络合物、HDAC抑制剂、蛋白酶体抑制剂和拓扑异构酶抑制剂)、免疫调节剂、治疗性抗体(例如,单特异性和双特异性抗体)和CAR-T疗法。

[0276] 在一些实施方案中,式(I)的双特异性化合物和另外的(例如抗癌)治疗剂可以间隔小于5分钟、间隔小于30分钟、间隔小于1小时、间隔约1小时、间隔约1至约2小时、间隔约2小时至约3小时、间隔约3小时至约4小时、间隔约4小时至约5小时,间隔约5小时至约6小时,间隔约6小时至约7小时,间隔约7小时至约8小时,间隔约8小时至约9小时,间隔约9小时至约10小时,间隔约10小时至约11小时,间隔约11小时至约12小时,间隔约12小时至18小时,间隔18小时至24小时,间隔24小时至36小时,间隔36小时至48小时,间隔48小时至52小时,间隔52小时至60小时,间隔60小时至72小时,间隔72小时至84小时,间隔84小时至96小时,或间隔96小时至120小时施用。两种或更多种(例如抗癌)治疗剂可以在同一次患者就诊中施用。

[0277] 在一些涉及癌症治疗的实施方案中,式(I)的双特异性化合物和另外的抗癌剂或治疗剂被循环施用。循环疗法包括施用一种抗癌治疗剂一段时间,随后施用第二种抗癌治疗剂一段时间,并重复这种顺序施用(即,该循环),以便减少对一种或两种抗癌疗法的耐药性的发展,避免或减少一种或两种抗癌疗法的副作用,和/或提高疗法的疗效。在一个示例中,循环疗法包括施用第一种抗癌治疗剂一段时间,随后施用第二种抗癌治疗剂一段时间,任选地,随后施用第三种抗癌治疗剂一段时间等,并重复这种顺序施用(即,该循环),以便减少对所述抗癌剂之一的耐药性的发展,避免或减少所述抗癌剂之一的副作用,和/或提高所述抗癌剂的疗效。

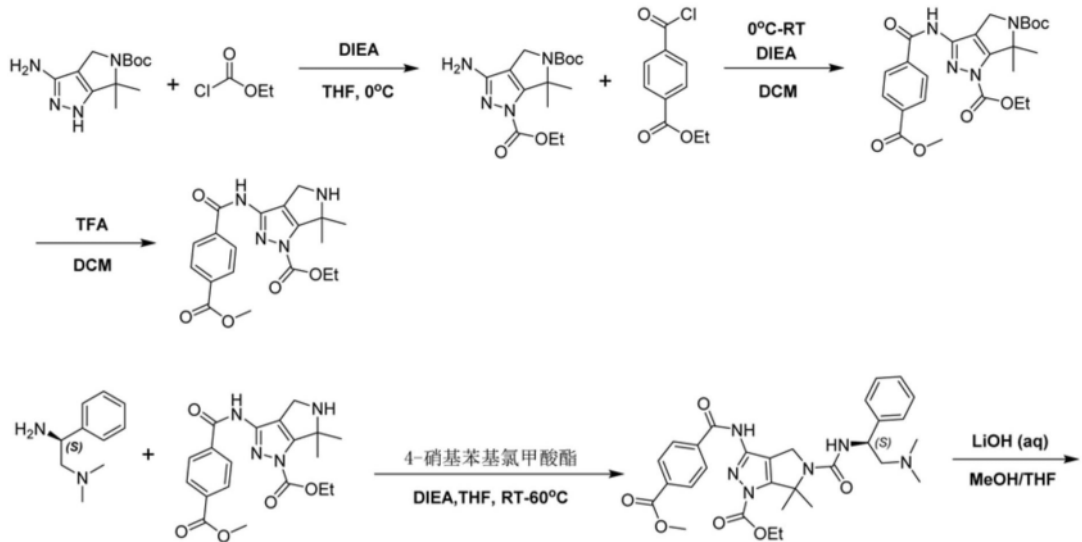
[0278] 医药试剂盒

[0279] 本发明的双特异性化合物和/或包含它们的组合物可以组装成试剂盒或药物系统。根据本发明的这一方面的试剂盒或药物系统包括载体或包装,例如盒、纸箱、管等,在其中具有严密限制的一个或多个容器,例如小瓶、管、安瓿或瓶,其包含本发明式(I)的双特异性化合物或其药物组合物。本发明的试剂盒或药物系统还可以包括使用所述化合物和组合物的印刷说明书。

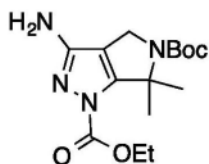
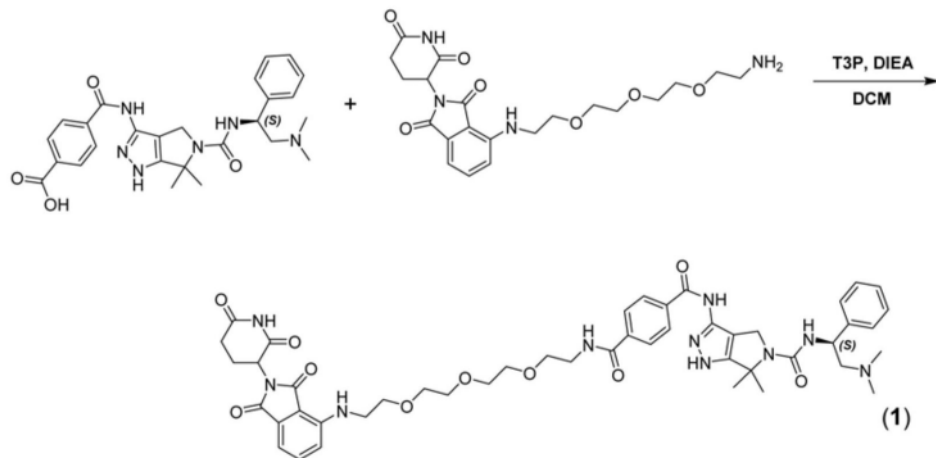
[0280] 本发明的这些和其他方面将在考虑以下实施例后得到进一步理解,这些实施例旨在说明本发明的某些特定实施方案,但不旨在限制由权利要求限定的本发明的范围。

[0281] 实施例

[0282] 实施例1:N1-(5-(((S)-2-(二甲氨基)-1-苯乙基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-N4-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1,3-二氧杂吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)对苯二胺(1)的合成。



[0283]

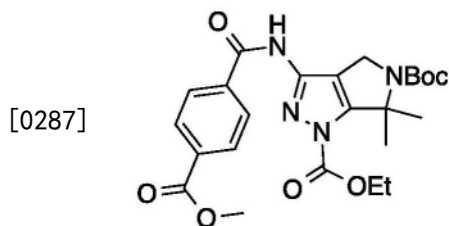


[0284] 5-(叔丁基)1-乙基3-氨基-6,6-二甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-1,5-二羧酸酯

[0285] 在0°C,向叔丁基3-氨基-6,6-二甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H)-羧酸酯(4g,16mmol)和N,N-二异丙基乙胺(DIEA)(5.2mL,32mmol)在THF(160mL)中的溶液中滴加氯甲酸乙酯(1.5mL,16mmol,溶于40mLTHF),持续30分钟。然后将混合物在室温下搅拌1小

时。反应完成后,将混合物浓缩,然后用一些水稀释。混合物用乙酸乙酯(EA)萃取。真空浓缩有机层,然后通过硅胶柱色谱纯化(EA/己烷,40%),得到白色固体形式的所需化合物(1.6g,33%)。

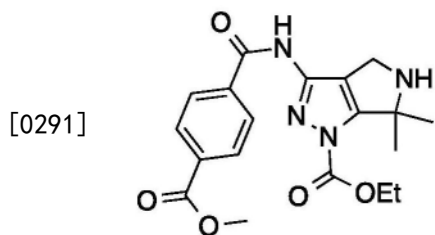
[0286] LCMS:325[M+H]⁺。



[0288] 5-(叔丁基)-1-乙基-3-(4-(甲氧羰基)苯甲酰胺基)-6,6-二甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1,5-二羧酸酯

[0289] 在0℃下,向5-(叔丁基)-1-乙基-3-氨基-6,6-二甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1,5-二羧酸酯(972mg,3mmol)和DIEA(990μL,6mmol)在干燥DCM(20mL)中的溶液中加入4-(氯羰基)苯甲酸甲酯(713mg,3.6mmol)。混合物在40℃搅拌过夜。反应完成后,真空浓缩混合物,然后通过硅胶柱色谱纯化(EA/己烷,40%),得到所需化合物(1.28g,87%)。

[0290] LCMS:487[M+H]⁺。

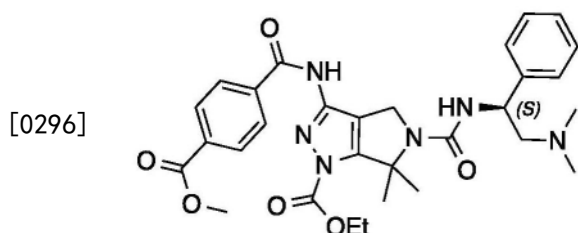


[0292] 3-(4-(甲氧羰基)苯甲酰胺基)-6,6-二甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1(4H)-羧酸乙酯

[0293] 在0℃,向5-(叔丁基)-1-乙基-3-(4-(甲氧羰基)苯甲酰胺基)-6,6-二甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1,5-二羧酸酯(1275mg,2.6mmol)的DCM(8mL)溶液中加入TFA(2mL)。然后混合物在室温下搅拌2小时。反应完成后,混合物用一些水稀释。在用异丙醇(IPA)/氯仿(v/v=1/3)萃取之前,向混合物中加入Et₃N(2mL)。收集有机层,真空浓缩,通过硅胶柱色谱纯化(MeOH/DCM,16%),得到所需化合物(940mg,72%)。

[0294] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ11.03(s,1H),9.78(s,1H),8.19(d,J=8.5Hz,2H),8.06(d,J=8.5Hz,2H),4.63(s,2H),4.49(q,J=7.1Hz,2H),3.92(s,3H),1.68(s,6H),1.38(t,J=7.1Hz,3H)。

[0295] LCMS:387[M+H]⁺。

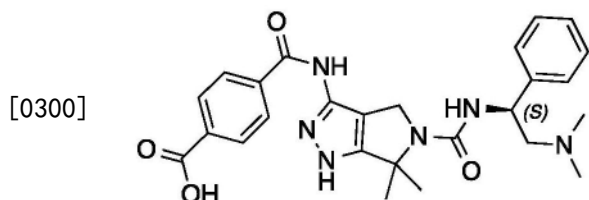


[0297] (S)-5-((2-(二甲氨基)-1-苯乙基)氨基甲酰基)-3-(4-(甲氧羰基)苯甲酰胺基)-

6,6-二甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-1(4H)-羧酸乙酯

[0298] 在0℃下,向(S)-N¹,N¹-二甲基-2-苯基乙烷-1,2-二胺(401mg,2.45mmol)和DIEA(808μL,4.9mmol)在干燥THF(20mL)中的溶液中加入4-硝基苯基氯甲酸酯(542mg,2.69mmol)。混合物在室温下搅拌1小时,然后加入3-(4-(甲氧羰基)苯甲酰胺基)-6,6-二甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-1(4H)-羧酸乙酯(850mg,2.2mmol)。混合物在60℃搅拌过夜。反应完成后,将混合物浓缩,然后通过硅胶柱色谱纯化(MeOH/DCM,5%),得到所需化合物(498mg,39%)。

[0299] LCMS:577[M+H]⁺。

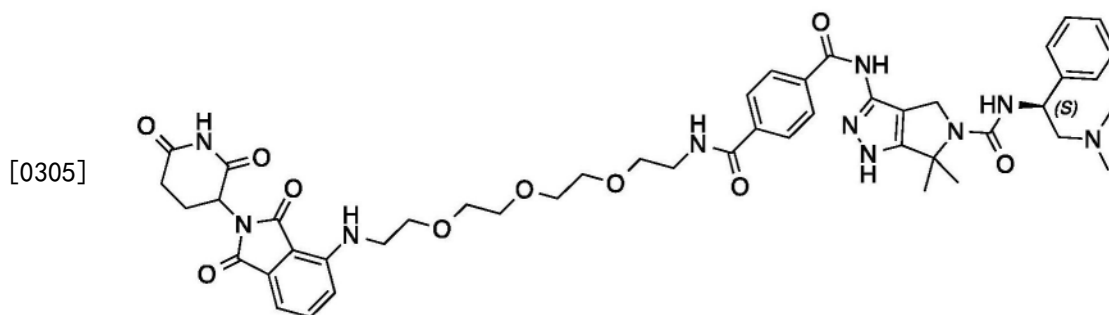


[0301] (S)-4-((5-((2-(二甲氨基)-1-苯乙基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)氨基甲酰基)苯甲酸

[0302] 向(S)-5-((2-(二甲氨基)-1-苯乙基)氨基甲酰基)-3-(4-(甲氧羰基)苯甲酰胺基)-6,6-二甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-1(4H)-羧酸乙酯(498mg,0.86mmol)在MeOH/THF(4mL,1:1)中的溶液中加入LiOH(1M aq.,4.3mL,4.3mmol)。将混合物搅拌0.5小时。反应完成后,加入HCl(2M aq.,2mL),混合物真空浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱纯化(0.5% TFA在MeOH/DCM中,40%),得到所需化合物(407mg,78%),为TFA盐。

[0303] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ12.75(s,1H),11.09(s,1H),10.23(s,1H),8.15-7.93(m,4H),7.51-7.41(m,2H),7.36(t,J=7.7Hz,2H),7.31-7.20(m,1H),6.87(s,1H),5.19-5.04(m,1H),4.62(q,J=12.1Hz,2H),3.13(d,J=14.8Hz,1H),2.79(d,J=12.0Hz,1H),2.49(s,6H),1.65(s,3H),1.58(s,3H)。

[0304] LCMS:491[M+H]⁺。



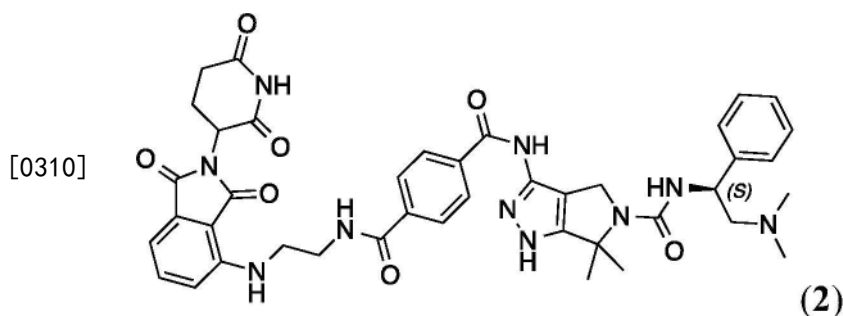
[0306] 向(S)-4-((5-((2-(二甲氨基)-1-苯乙基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)氨基甲酰基)苯甲酸(22mg,0.036mmol)和DIEA(60μL,0.36mmol)在干燥DCM(2mL)中的溶液中加入丙磷酸酐(T3P®)(50%重量,在EA中,115μL,0.18mmol)。在加入4-((2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(16mg,0.036mmol)之前,将反应搅拌10分钟。将混合物搅拌30分钟,然后真空浓缩。通过预HPLC纯化粗产物,得到化合物1(2.6mg,7%),为TFA盐。

[0307] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ12.47(s,1H),11.10(s,1H),11.02(s,1H),8.66(s,1H),

8.09(d, J=8.1Hz, 2H), 7.95(d, J=8.1Hz, 2H), 7.58(dd, J=8.6, 7.1Hz, 1H), 7.38(d, J=7.2Hz, 2H), 7.30(t, J=7.5Hz, 2H), 7.20(t, J=7.3Hz, 1H), 7.14(d, J=8.6Hz, 1H), 7.04(d, J=7.0Hz, 1H), 6.60(t, J=5.8Hz, 1H), 6.27(s, 1H), 5.06(dd, J=12.8, 5.4Hz, 1H), 4.90(s, 1H), 4.57(s, 2H), 3.61(t, J=5.4Hz, 2H), 3.54(d, J=3.5Hz, 9H), 3.45(dt, J=11.2, 5.6Hz, 4H), 3.33(s, 6H), 2.88(ddd, J=16.7, 13.7, 5.4Hz, 1H), 2.62-2.53(m, 1H), 2.22(s, 5H), 2.10-1.98(m, 1H), 1.66(s, 3H), 1.58(s, 3H)。

[0308] LCMS: 921 [M+H]⁺。

[0309] 实施例2: N1-(5-(((S)-2-(二甲氨基)-1-苯乙基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-N4-(2-((2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧异吲哚啉-4-基)氨基)乙基)对苯二甲酰胺(2)的合成。

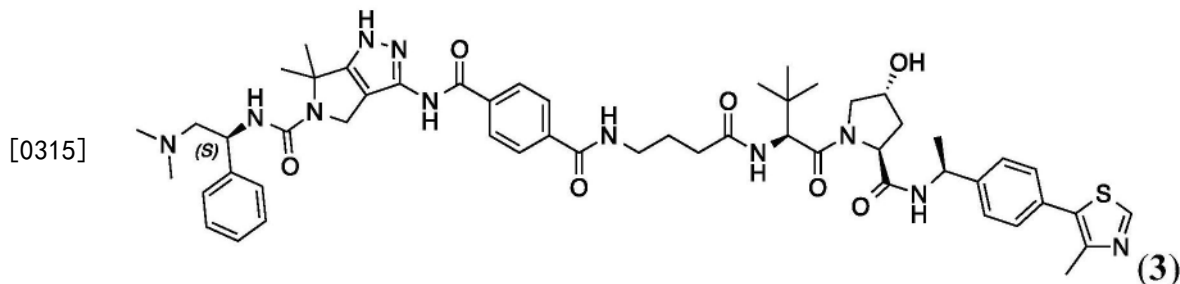


[0311] 根据实施例1中化合物1与4-((2-氨基乙基)氨基)-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成路线,获得化合物2(20.4mg, 65%)。

[0312] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.09(d, J=6.4Hz, 2H), 9.05(s, 1H), 8.86(t, J=5.3Hz, 1H), 8.10(d, J=8.5Hz, 2H), 7.96(d, J=8.5Hz, 2H), 7.59(dd, J=8.6, 7.0Hz, 1H), 7.48-7.43(m, 2H), 7.40(t, J=7.7Hz, 2H), 7.34-7.28(m, 1H), 7.26(d, J=8.7Hz, 1H), 7.04(d, J=7.0Hz, 1H), 6.86(s, 1H), 6.77(d, J=9.2Hz, 1H), 5.36(ddd, J=12.6, 9.2, 3.9Hz, 1H), 5.06(dd, J=12.8, 5.5Hz, 1H), 4.78(d, J=11.8Hz, 1H), 4.58(d, J=11.9Hz, 1H), 3.62-3.47(m, 5H), 3.36(ddd, 1H), 2.89(d, J=4.7Hz, 3H), 2.85(d, J=4.8Hz, 3H), 2.60(dt, J=17.6, 3.5Hz, 1H), 2.03(dtd, J=11.3, 6.3, 5.6, 3.0Hz, 1H), 1.69(s, 3H), 1.60(s, 3H)。

[0313] LCMS: 789 [M+H]⁺。

[0314] 实施例3: N1-(5-(((S)-2-(二甲氨基)-1-苯乙基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-N4-(4-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-4-氧代丁基)对苯二甲酰胺(3)的合成。



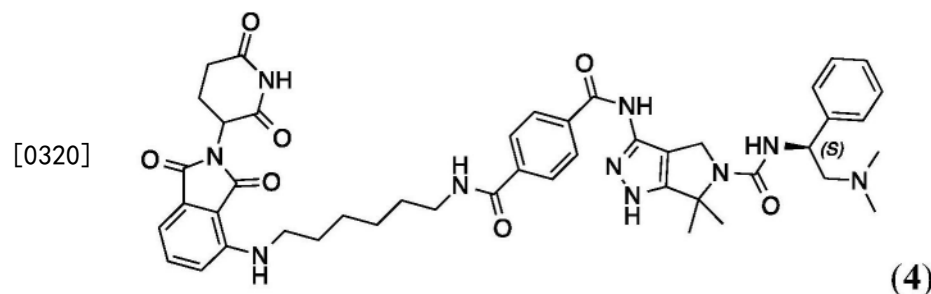
[0316] 根据实施例1中化合物1与(2S,4R)-1-((S)-2-(4-氨基丁酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺的合成路

线,获得化合物3(13.2mg,35%)。

[0317] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 8.64 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.38 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.22-8.05 (m, 2H), 8.04-7.94 (m, 2H), 7.90 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.44 (dd, $J=8.5, 2.0\text{Hz}$, 4H), 7.40 (td, $J=8.3, 7.9, 2.8\text{Hz}$, 4H), 7.36-7.27 (m, 1H), 6.77 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 5.40-5.31 (m, 2H), 4.93 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.79 (d, $J=11.8\text{Hz}$, 1H), 4.56 (dd, $J=17.6, 10.6\text{Hz}$, 2H), 4.44 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.67-3.51 (m, 4H), 3.39-3.26 (m, 4H), 2.89 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H), 2.85 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (dt, $J=14.8, 7.8\text{Hz}$, 1H), 2.22 (dt, $J=14.5, 7.3\text{Hz}$, 1H), 2.01 (d, $J=14.5\text{Hz}$, 1H), 1.79 (tdd, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.38 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 0.96 (s, 9H)。

[0318] LCMS: 1002 [M+H] $^+$ 。

[0319] 实施例4: N¹- (5- (((S)- 2- (二甲氨基) -1- 苯乙基) 氨基甲酰基) -6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基) -N⁴- (6- ((2- (2,6-二氧哌啶-3-基) -1,3-二氧异吲哚啉-4-基) 氨基) 己基) 对苯二甲酰胺 (4) 的合成。

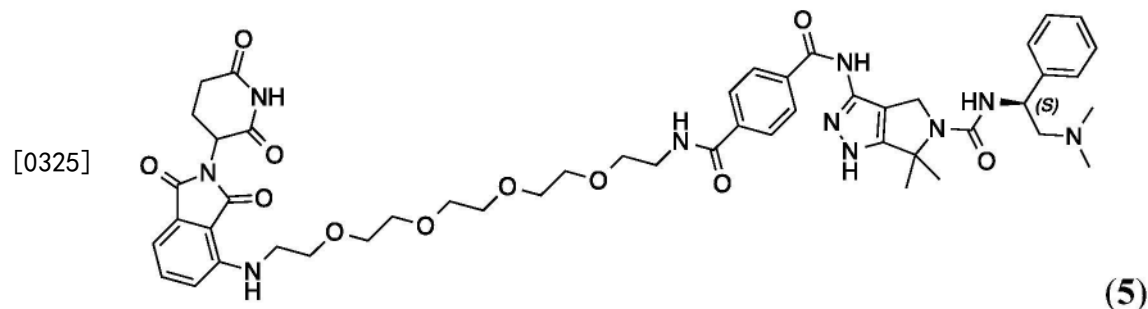


[0321] 根据实施例1中化合物1与4- ((6-氨基己基) 氨基) -2- (2,6-二氧哌啶-3-基) 异吲哚啉-1,3-二酮的合成路线,获得化合物4(11mg,38%)。

[0322] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 12.55 (s, 1H), 11.07 (d, $J=21.1\text{Hz}$, 2H), 8.64 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.13-8.05 (m, 2H), 7.97 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.58 (dd, $J=8.6, 7.1\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.37 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.27 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.55 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 5.21 (s, 1H), 5.06 (dd, $J=12.7, 5.5\text{Hz}$, 1H), 4.74 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 4.57 (d, $J=11.8\text{Hz}$, 1H), 3.34 (s, 6H), 3.29 (p, $J=6.6\text{Hz}$, 4H), 2.89 (ddd, $J=16.8, 13.7, 5.4\text{Hz}$, 1H), 2.72-2.55 (m, 6H), 2.03 (dtd, $J=13.1, 5.3, 2.2\text{Hz}$, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.39 (dt, $J=7.0, 3.7\text{Hz}$, 4H)。

[0323] LCMS: 845 [M+H] $^+$ 。

[0324] 实施例5: N¹- (5- (((S)- 2- (二甲氨基) -1- 苯乙基) 氨基甲酰基) -6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基) -N⁴- (14- ((2- (2,6-二氧哌啶-3-基) -1,3-二氧异吲哚啉-4-基) 氨基) -3,6,9,12-四氧十四烷基) 对苯二甲酰胺 (5) 的合成。

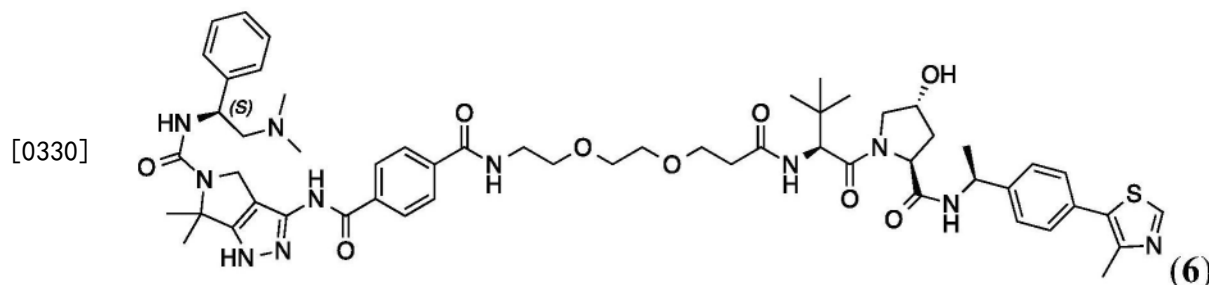


[0326] 根据实施例1中化合物1与4-((14-氨基-3,6,9,12-四氧十四烷基)氨基)-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成路线,获得化合物5(5mg,17%)。

[0327] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 12.49(s, 1H), 11.10(s, 1H), 11.03(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.09(d, J=8.1Hz, 2H), 7.96(d, J=8.1Hz, 2H), 7.58(dd, J=8.6, 7.0Hz, 1H), 7.39(d, J=7.2Hz, 2H), 7.32(t, J=7.5Hz, 2H), 7.22(t, J=7.3Hz, 1H), 7.14(d, J=8.6Hz, 1H), 7.04(d, J=7.0Hz, 1H), 6.60(t, J=5.8Hz, 1H), 6.35(s, 1H), 5.06(dd, J=12.7, 5.4Hz, 1H), 4.98(s, 1H), 4.58(s, 2H), 3.62(t, J=5.4Hz, 2H), 3.57-3.49(m, 12H), 3.46(dt, J=12.0, 5.8Hz, 5H), 2.89(ddd, J=16.9, 13.7, 5.4Hz, 1H), 2.63-2.54(m, 2H), 2.31(s, 1H), 2.03(ddd, J=11.7, 6.4, 3.9Hz, 1H), 1.66(s, 3H), 1.59(s, 3H)。

[0328] LCMS: 965[M+H] $^+$ 。

[0329] 实施例6: N^1 -(5-(((S)-2-(二甲氨基)-1-苯乙基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)- N^4 -(2-(2-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-3-氧丙氧基)乙氧基)乙基)对苯二甲酰胺(6)的合成。

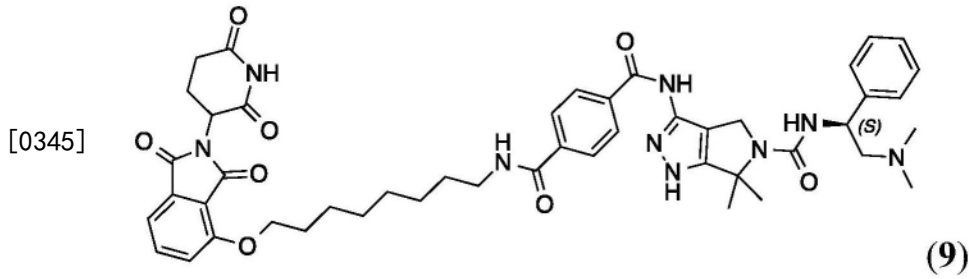


[0331] 根据实施例1中化合物1与(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺的合成路线,获得化合物6(6.5mg,20%)。

[0332] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.08(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.99(s, 1H), 8.69(t, J=5.6Hz, 1H), 8.38(d, J=7.8Hz, 1H), 8.10(d, J=8.5Hz, 2H), 7.98(d, J=8.5Hz, 2H), 7.87(d, J=9.3Hz, 1H), 7.46-7.42(m, 4H), 7.42-7.35(m, 4H), 7.33-7.29(m, 1H), 6.77(d, J=9.1Hz, 1H), 5.36(ddd, J=12.4, 9.1, 4.0Hz, 2H), 4.91(p, J=7.3Hz, 2H), 4.79(d, J=11.9Hz, 1H), 4.55(dd, J=19.3, 10.6Hz, 2H), 4.43(t, J=8.1Hz, 1H), 4.29(dd, J=4.7, 2.4Hz, 1H), 3.67-3.47(m, 11H), 3.45(q, J=6.8, 6.3Hz, 2H), 3.36(ddt, J=12.6, 8.9, 4.4Hz, 1H), 2.89(d, J=4.8Hz, 3H), 2.84(d, J=4.8Hz, 3H), 2.46(s, 3H), 2.36(dt, J=14.6, 6.1Hz, 1H), 2.07-1.99(m, 1H), 1.80(ddd, J=12.9, 8.5, 4.6Hz, 1H), 1.69(s, 3H), 1.60(s, 3H), 1.37(d, J=7.0Hz, 3H), 0.94(s, 9H)。

[0333] LCMS: 1076[M+H] $^+$ 。

[0334] 实施例7: N^1 -(5-(((S)-2-(二甲氨基)-1-苯乙基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)- N^4 -(6-(2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧异吲哚啉-4-基)己-5-炔-1-基)对苯二甲酰胺(7)的合成。

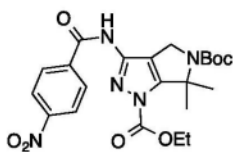
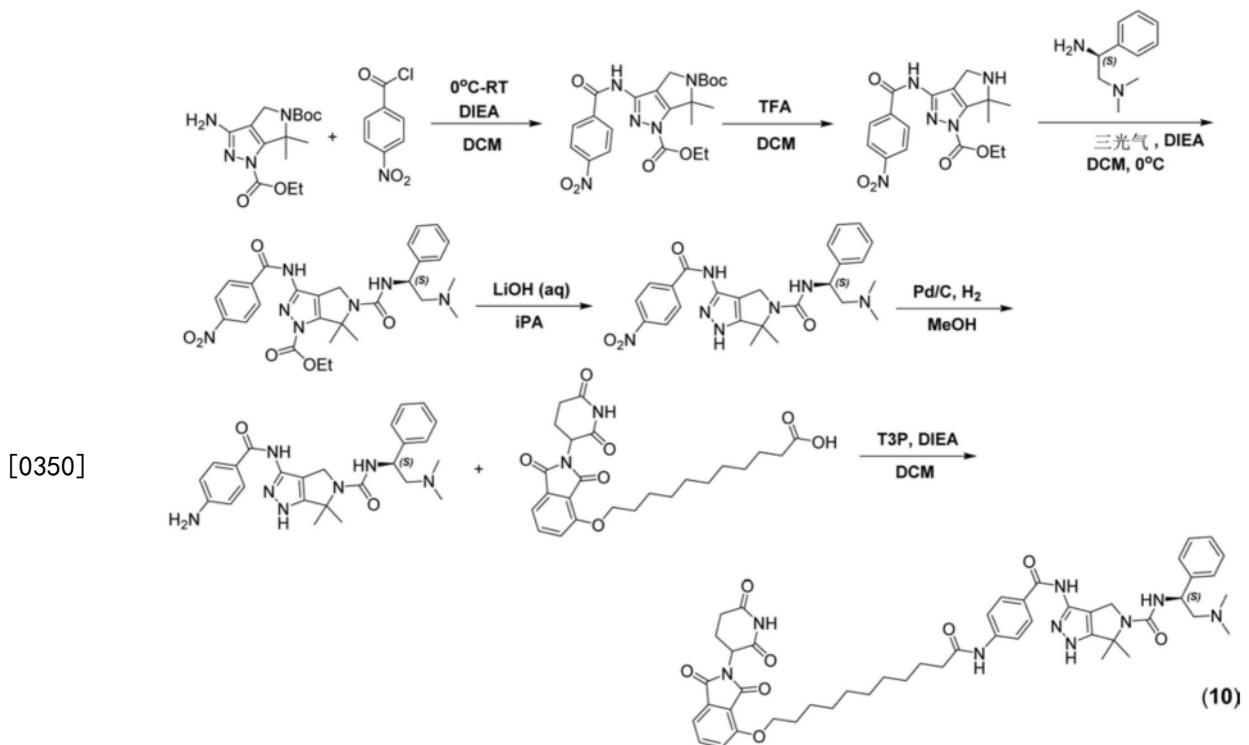


[0346] 根据实施例1中化合物1与4-((8-氨基辛基)氧基)-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成路线,获得化合物9(15mg,52%)。

[0347] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 12.49(s, 1H), 11.11(s, 1H), 11.02(s, 1H), 8.60(t, J=5.7Hz, 1H), 8.09(d, J=8.1Hz, 2H), 7.95(d, J=8.1Hz, 2H), 7.81(dd, J=8.5, 7.3Hz, 1H), 7.52(d, J=8.5Hz, 1H), 7.44(d, J=7.2Hz, 1H), 7.32(t, J=7.6Hz, 2H), 7.22(t, J=7.3Hz, 1H), 6.33(s, 1H), 5.09(dd, J=12.8, 5.5Hz, 1H), 4.95(s, 1H), 4.59(s, 2H), 4.21(t, J=6.4Hz, 2H), 3.33(s, 6H), 2.89(ddd, J=16.8, 13.8, 5.4Hz, 1H), 2.64-2.54(m, 1H), 2.33-2.18(m, 5H), 2.03(dtd, J=13.0, 5.3, 2.2Hz, 1H), 1.83-1.71(m, 2H), 1.66(s, 3H), 1.63-1.53(m, 5H), 1.48(t, J=7.8Hz, 2H), 1.35(d, J=4.1Hz, 6H)。

[0348] LCMS: 874[M+H] $^+$ 。

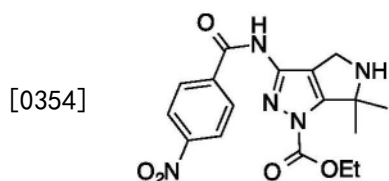
[0349] 实施例10:N-((S)-2-(二甲氨基)-1-苯乙基)-3-(4-(11-((2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧异吲哚啉-4-基)氧基)十一碳酰胺基)苯甲酰胺基)-6,6-二甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H)-甲酰胺(10)的合成。



[0351] 5-(叔丁基)-1-乙基-6,6-二甲基-3-(4-硝基苯甲酰胺基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-1,5-二羧酸酯

[0352] 在0℃下,向5-(叔丁基)-1-乙基-3-氨基-6,6-二甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-1,5-二羧酸酯(875mg,2.7mmol)和DIEA(1.34mL,8.1mmol)在DCM(40mL)中的溶液中加入4-硝基苯甲酰氯(600mg,3.24mmol)。反应在室温下搅拌过夜。真空浓缩混合物,然后通过硅胶柱色谱纯化(EA/己烷,30%),得到所需化合物(822mg,64%)。

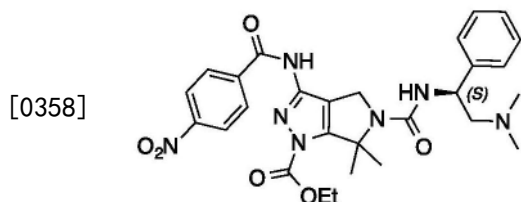
[0353] LCMS:474[M+H]⁺。



[0355] 6,6-二甲基-3-(4-硝基苯甲酰胺基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-1(4H)-羧酸乙酯

[0356] 在0℃下,向5-(叔丁基)-1-乙基-6,6-二甲基-3-(4-硝基苯甲酰胺基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-1,5-二羧酸酯(822mg,1.74mmol)的DCM(8mL)溶液中加入TFA(2mL)。混合物在室温下搅拌2小时,然后真空浓缩。粗产物用于下一步,无需进一步纯化。

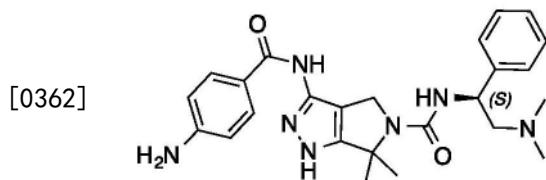
[0357] LCMS:374[M+H]⁺。



[0359] (S)-5-((2-(二甲氨基)-1-苯乙基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-3-(4-硝基苯甲酰胺基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-1(4H)-羧酸乙酯

[0360] 在0℃下,向6,6-二甲基-3-(4-硝基苯甲酰胺基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-1(4H)-羧酸乙酯(633mg,1.3mmol)和DIEA(130μL,0.78mmol)在DCM(10mL)中的溶液中滴加三光气(194mg,0.65mmol,溶于2mL DCM)。混合物在0℃搅拌30分钟。然后加入(S)-N¹,N¹-二甲基-2-苯乙烷-1,2-二胺(256mg,1.56mmol)和DIEA(320μL,1.95mmol)。混合物在40℃搅拌过夜。反应完成后,真空浓缩混合物,然后通过硅胶柱色谱纯化(MeOH/DCM,6%),得到所需化合物(232mg,32%)。

[0361] LCMS:564[M+H]⁺。



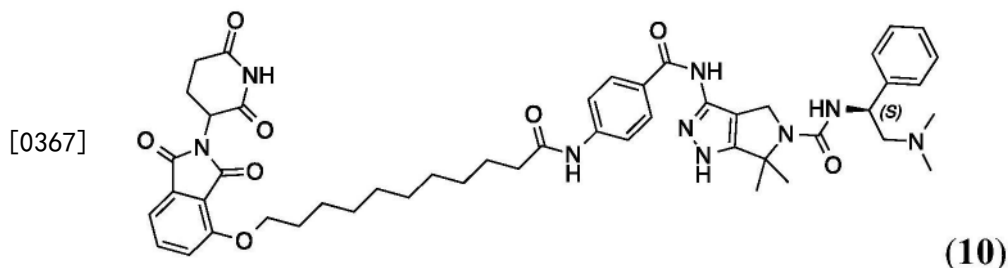
[0363] (S)-3-(4-氨基苯甲酰胺基)-N-(2-(二甲氨基)-1-苯乙基)-6,6-二甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H)-甲酰胺

[0364] 向(S)-5-((2-(二甲氨基)-1-苯乙基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-3-(4-硝基苯甲酰胺基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-1(4H)-羧酸乙酯(232mg,0.41mmol)在异丙醇(2mL)

中的溶液中加入LiOH(1N aq., 2mL)。反应在室温下搅拌10分钟,然后用IPA/氯仿(v/v=1/3)萃取。真空浓缩合并的有机层。然后将所得产物再溶解在MeOH(20mL)中。加入钯(活性炭上10%, 30mg),混合物在H₂气氛下搅拌3小时。反应完成后,过滤混合物,滤液真空浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱纯化(1.75N NH₃在MeOH/DCM中, 30%),得到所需化合物(153mg, 81%, 2步)。

[0365] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ12.33 (s, 0H), 10.33 (s, 0H), 9.19 (s, 0H), 7.77 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.41 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.3Hz, 1H), 5.88 (s, 0H), 5.75 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.53 (d, J=11.9Hz, 2H), 3.17 (d, J=5.2Hz, 1H), 2.64 (p, J=1.8Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.58 (s, 3H)。

[0366] LCMS: 462 [M+H]⁺。

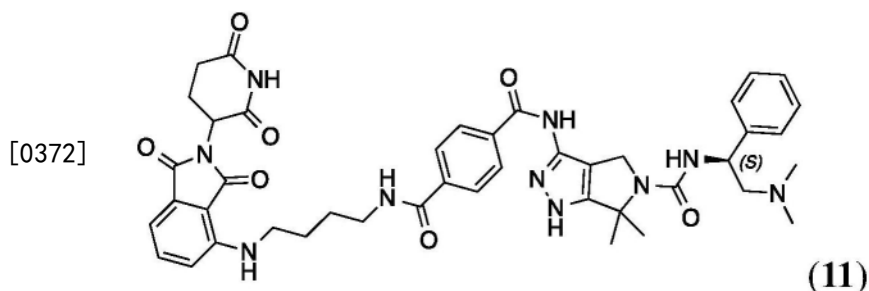


[0368] 向11-((2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧异吲哚啉-4-基)氧基)十一烷酸(14mg, 0.03mmol)和DIEA(50μL, 0.3mmol)在干燥DCM(2mL)中的溶液中加入T3P(50%w.t.在EA中, 90μL, 0.15mmol)。在加入(S)-3-(4-氨基苯甲酰胺基)-N-(2-(二甲氨基)-1-苯乙基)-6,6-二甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H)-甲酰胺(14mg, 0.03mmol)之前,将反应搅拌10分钟。将混合物搅拌30分钟,然后真空浓缩。通过制备HPLC纯化粗产物,得到化合物10(7.6mg, 25%),为TFA盐。

[0369] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ11.10 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.81 (dd, J=8.5, 7.2Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.4Hz, 3H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 1H), 6.76 (d, J=9.1Hz, 1H), 5.35 (ddd, J=12.4, 9.0, 3.9Hz, 1H), 5.08 (dd, J=12.8, 5.5Hz, 1H), 4.76 (d, J=11.9Hz, 1H), 4.55 (d, J=11.8Hz, 1H), 4.20 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.59-3.51 (m, 1H), 3.35 (ddt, J=17.1, 12.3, 6.2Hz, 1H), 3.18-3.13 (m, 1H), 2.89 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.84 (d, J=4.9Hz, 3H), 2.59 (dt, J=17.4, 3.4Hz, 1H), 2.34 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.03 (dtd, J=13.0, 5.2, 2.2Hz, 1H), 1.75 (q, J=6.9, 6.4Hz, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.46 (dq, J=15.1, 7.3, 6.7Hz, 2H), 1.38-1.22 (m, 12H)。

[0370] LCMS: 902 [M+H]⁺。

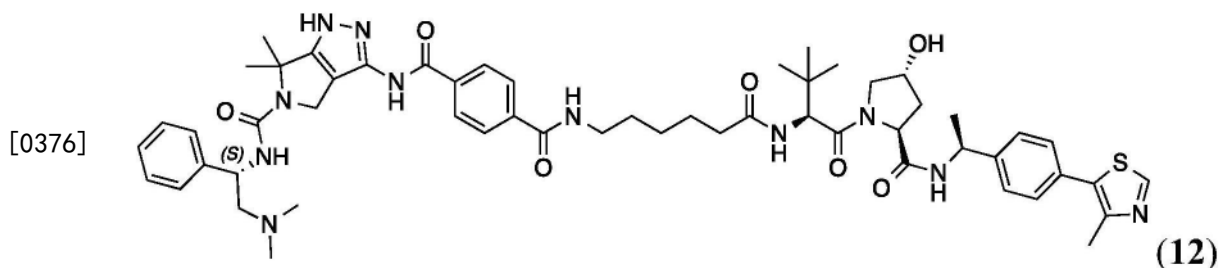
[0371] 实施例11N¹-(5-(((S)-2-(二甲氨基)-1-苯乙基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-N⁴-(8-((2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧异吲哚啉-4-基)氧基)辛基)对苯二甲酰胺(11)的合成。



[0373] 根据实施例1中化合物1与4-((4-氨基丁基)氨基)-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成路线,获得化合物9(15mg,52%)。

[0374] LCMS:817[M+H]⁺。

[0375] 实施例12:N¹-(5-(((S)-2-(二甲氨基)-1-苯乙基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-N⁴-(6-(((S)-1-(2S,4R)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-6-氧己基)对苯二甲酰胺(12)的合成。



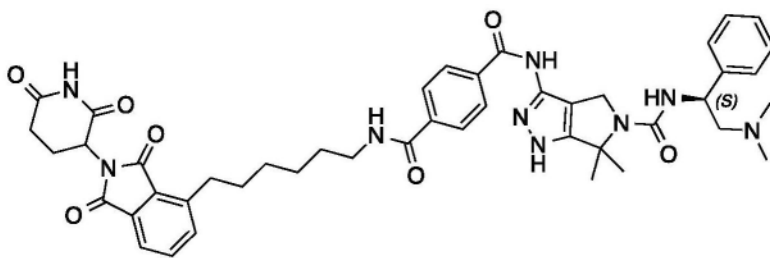
[0377] 根据实施例1中化合物1与(2S,4R)-1-((S)-2-(6-氨基己酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺的合成路线,获得化合物12(8.6mg,28%)。

[0378] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ11.08(s,1H),9.00(s,1H),8.60(t,J=5.6Hz,1H),8.38(d,J=7.8Hz,1H),8.09(d,J=8.5Hz,2H),7.96(d,J=8.5Hz,2H),7.80(d,J=9.3Hz,1H),7.65(s,1H),7.48-7.42(m,4H),7.42-7.38(m,4H),7.34-7.28(m,1H),6.77(d,J=9.2Hz,1H),5.36(ddd,J=12.5,9.1,3.9Hz,2H),4.92(t,J=7.2Hz,1H),4.78(d,J=11.8Hz,1H),4.58(d,J=11.9Hz,2H),4.53(d,J=9.3Hz,1H),4.43(t,J=8.0Hz,1H),4.29(t,J=3.6Hz,1H),3.66-3.50(m,5H),3.35(td,J=8.6,4.2Hz,1H),3.27(q,J=6.5Hz,2H),2.89(d,J=4.8Hz,3H),2.85(d,J=4.8Hz,3H),2.46(s,3H),2.27(dq,J=13.3,6.9,6.1Hz,1H),2.15(tdd,J=14.3,8.2,5.5Hz,2H),2.02(ddd,J=11.1,7.8,2.7Hz,1H),1.80(td,J=8.4,4.2Hz,1H),1.69(s,3H),1.60(s,3H),1.38(d,J=7.0Hz,3H),0.94(s,9H)。

[0379] LCMS:1030[M+H]⁺。

[0380] 实施例13:N¹-(5-(((S)-2-(二甲氨基)-1-苯乙基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-N⁴-(6-(2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧异吲哚啉-4-基)己基)对苯二甲酰胺(13)的合成。

[0381]



(13)

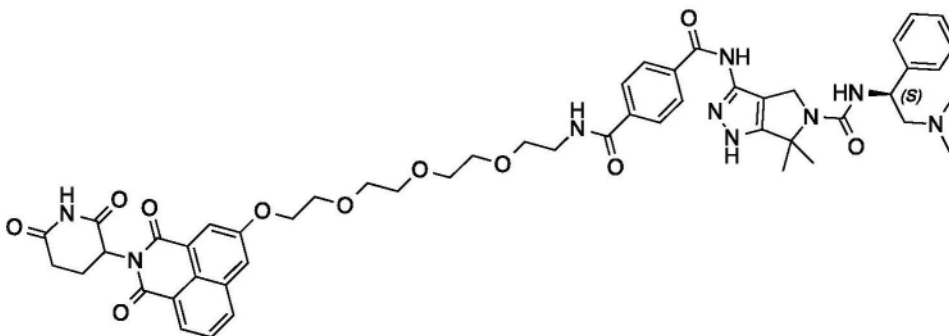
[0382] 根据实施例1中化合物1与4-(6-氨基己基)-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成路线,获得化合物13(12mg,48%)。

[0383] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.12 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.60 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.96 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.71 (dd, J=6.9, 1.9Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.3Hz, 2H), 7.40 (t, J=7.7Hz, 2H), 7.35-7.29 (m, 1H), 6.77 (d, J=9.1Hz, 1H), 5.36 (ddd, J=12.6, 9.1, 3.9Hz, 1H), 5.13 (dd, J=12.7, 5.5Hz, 1H), 4.78 (d, J=11.9Hz, 1H), 4.58 (d, J=11.9Hz, 1H), 3.56 (td, J=12.9, 2.7Hz, 1H), 3.36 (ddd, J=12.8, 8.8, 4.0Hz, 1H), 3.27 (q, J=6.6Hz, 2H), 3.09-2.99 (m, 2H), 2.89 (d, J=4.7Hz, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.06 (dp, J=10.5, 3.3Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.60 (s, 5H), 1.55 (t, J=7.0Hz, 2H), 1.42-1.33 (m, 4H)。

[0384] LCMS: 830 [M+H] $^+$ 。

[0385] 实施例14: N^1 - (5-(((S)-2-(二甲氨基)-1-苯乙基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)- N^4 - (2-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧-2,3-二氢-1H-苯并[去]异喹啉-4-基)氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)对苯二甲酰胺 (14) 的合成。

[0386]



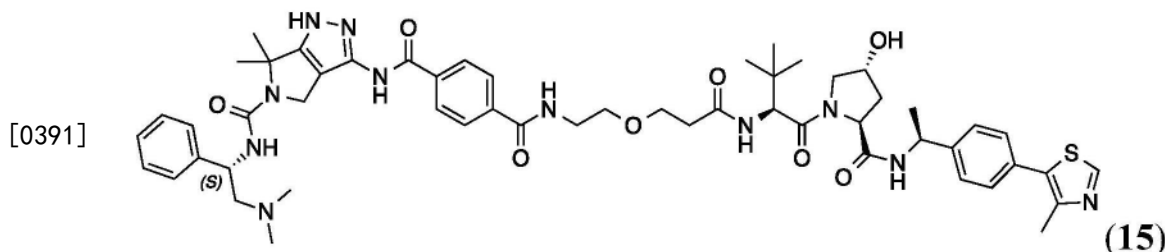
(14)

[0387] 根据实施例1中化合物1与4-(2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1H-苯并[去]异喹啉-1,3(2H)-二酮的合成路线,获得化合物14(5mg,16%)。

[0388] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.07 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.67 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.46-8.26 (m, 2H), 8.14-8.06 (m, 2H), 8.03-7.93 (m, 4H), 7.84 (dt, J=11.0, 7.8Hz, 1H), 7.48-7.37 (m, 4H), 7.33-7.26 (m, 1H), 6.76 (d, J=9.2Hz, 1H), 5.83 (dt, J=11.9, 6.0Hz, 1H), 5.36 (td, J=10.6, 9.1, 3.9Hz, 1H), 4.78 (d, J=11.8Hz, 1H), 4.57 (d, J=11.8Hz, 1H), 4.40-4.21 (m, 2H), 3.85 (d, J=4.2Hz, 2H), 3.63 (dt, J=5.7, 2.5Hz, 2H), 3.56 (dt, J=8.2, 5.1Hz, 10H), 3.44 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.89 (d, J=4.7Hz, 3H), 2.84 (d, J=4.7Hz, 3H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.06 (d, J=19.3Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.60 (s, 3H)。

[0389] LCMS: 972 [M+H]⁺。

[0390] 实施例15: N¹- (5- (((S)-2- (二甲氨基)-1-苯乙基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-N⁴- (2- (3- (((S)-1- ((2S,4R)-4-羟基-2- (((S)-1- (4- (4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-3-氧丙氧基)乙基)对苯二甲酰胺 (15) 的合成。

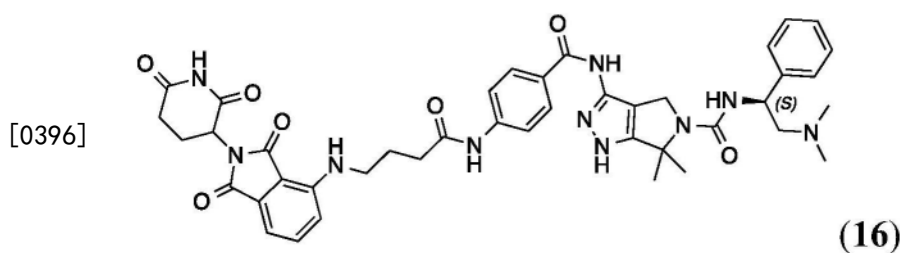


[0392] 根据实施例1中化合物1与 (2S,4R)-1- ((S)-2- (3- (2-氨基乙氧基)丙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N- ((S)-1- (4- (4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺的合成路线, 获得化合物15 (11.7mg, 33%)。

[0393] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 8.66 (t, J=5.7Hz, 1H), 8.39 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.99 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.90 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 4H), 7.42-7.35 (m, 4H), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.77 (d, J=9.1Hz, 1H), 5.36 (ddd, J=12.6, 9.1, 3.9Hz, 1H), 4.91 (p, J=7.0Hz, 1H), 4.78 (d, J=11.9Hz, 1H), 4.56 (dd, J=19.3, 10.6Hz, 2H), 4.44 (t, J=8.1Hz, 1H), 4.29 (dd, J=4.7, 2.4Hz, 1H), 3.72-3.50 (m, 8H), 3.45 (q, J=5.5Hz, 2H), 2.89 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.84 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.42-2.35 (m, 1H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.79 (ddd, J=13.0, 8.6, 4.5Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.36 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.93 (s, 9H)。

[0394] LCMS: 1032 [M+H]⁺。

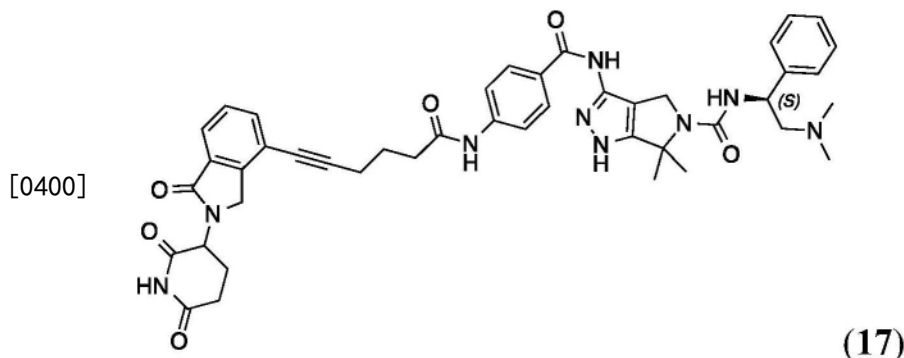
[0395] 实施例16: N- ((S)-2- (二甲氨基)-1-苯乙基)-3- (4- (4- ((2- (2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧异吡啶啉-4-基)氨基)丁酰胺基)苯甲酰胺基)-6,6-二甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H)-甲酰胺 (16) 的合成。



[0397] 根据实施例10中化合物10与 4- ((2- (2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧异吡啶啉-4-基)氨基)丁酸的合成路线, 获得化合物16 (9.5mg, 35%)。

[0398] LCMS: 803 [M+H]⁺。

[0399] 实施例17: N- ((S)-2- (二甲氨基)-1-苯乙基)-3- (4- (6- (2- (2,6-二氧哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)己-5-炔酰胺基)苯甲酰胺基)-6,6-二甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H)-甲酰胺 (17) 的合成。

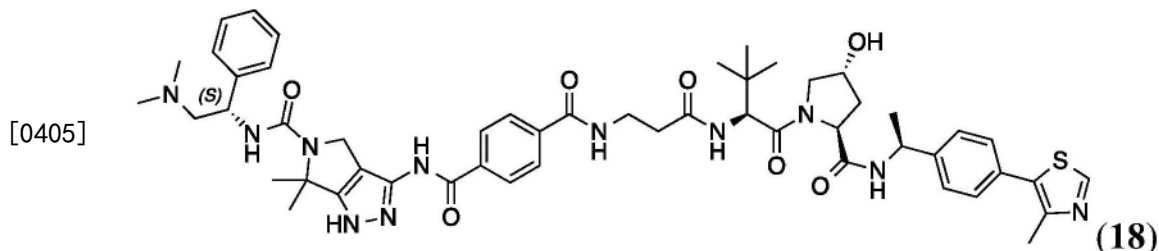


[0401] 根据实施例10中化合物10与6-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)己-5-炔酸的合成路线,获得化合物17(5.2mg,19%)。

[0402] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 12.42 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 7.98 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.72 (dd, $J=7.9, 3.5\text{Hz}$, 3H), 7.65 (t, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 7.53 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.33 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.24 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 5.14 (dd, $J=13.3, 5.1\text{Hz}$, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 4.49 (d, $J=17.9\text{Hz}$, 1H), 4.35 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 2.92 (ddd, $J=17.3, 13.6, 5.4\text{Hz}$, 1H), 2.58 (q, $J=7.3\text{Hz}$, 7H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.93 (td, $J=8.4, 7.2, 4.9\text{Hz}$, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.58 (s, 3H)。

[0403] LCMS: 798 [M+H] $^+$ 。

[0404] 实施例18: N^1 -(5-(((S)-2-(二甲氨基)-1-苯乙基)氨基甲酰基)-3,3-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)- N^4 -(6-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-6-氧丙基)对苯二甲酰胺(18)的合成。



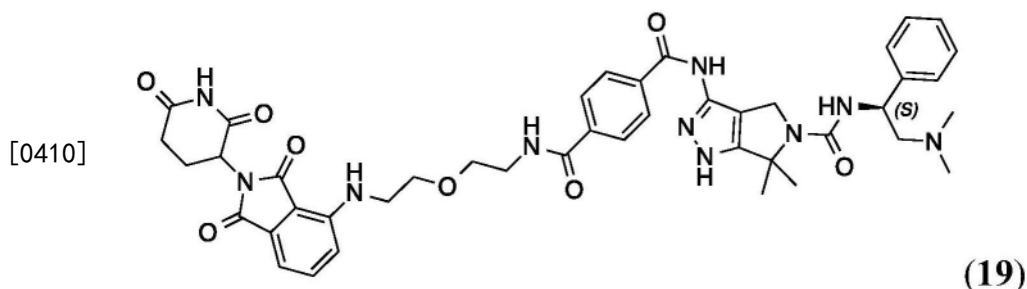
[0406] 根据实施例1中化合物1与(2S,4R)-1-((S)-2-(3-氨基丙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺的合成路线,获得化合物18(3.6mg)。

[0407] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 12.61 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.42 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.11 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.98 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.50-7.20 (m, 9H), 6.75 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.91 (q, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 4.82 (d, $J=11.8\text{Hz}$, 1H), 4.55 (dd, $J=14.4, 10.4\text{Hz}$, 2H), 4.45 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.63 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 3.50 (ddd, $J=29.3, 13.5, 6.6\text{Hz}$, 2H), 2.79 (s, 6H), 2.59 (dt, $J=14.7, 7.4\text{Hz}$, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.80 (ddd, $J=12.9, 8.5, 4.7\text{Hz}$, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.38 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 0.94 (s, 9H)。

[0408] LCMS: 988 [M+H] $^+$ 。

[0409] 实施例19: N^1 -(5-(((S)-2-(二甲氨基)-1-苯乙基)氨基甲酰基)-6,2-二甲基-1,

4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-N⁴-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙基)对苯二甲酰胺(19)的合成。

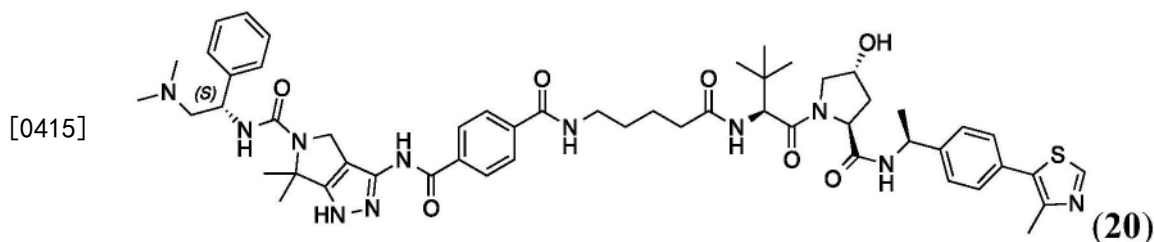


[0411] 根据实施例1中化合物1与4-((2-(2-氨基乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成路线,获得化合物19(5.9mg,21%)。

[0412] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ12.52 (s, 1H), 11.09 (d, J=20.2Hz, 2H), 9.12 (s, 1H), 8.69 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.96 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.57 (dd, J=8.6, 7.1Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.37 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.29 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.64 (t, J=5.8Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.05 (dd, J=12.8, 5.5Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.58 (d, J=11.8Hz, 1H), 3.64 (dt, J=26.2, 5.6Hz, 4H), 3.49 (dq, J=12.0, 5.7Hz, 4H), 3.16 (d, J=16.7Hz, 2H), 2.89 (ddd, J=17.0, 13.9, 5.4Hz, 2H), 2.65-2.53 (m, 1H), 2.02 (dtd, J=12.6, 5.2, 2.2Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.60 (s, 3H)。

[0413] LCMS: 833 [M+H]⁺。

[0414] 实施例20: N¹-(5-(((S)-2-(二甲氨基)-1-苯乙基)氨基甲酰基)-3,5-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-N⁴-(6-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-6-氧代戊基)对苯二甲酰胺(20)的合成。



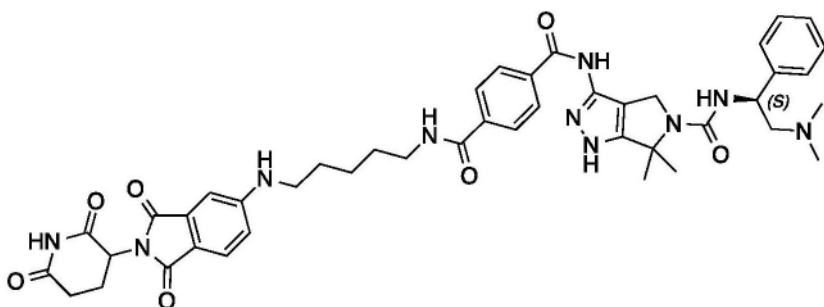
[0416] 根据实施例1中化合物1与(2S,4R)-1-((S)-2-(5-氨基戊酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺的合成路线,获得化合物20(9.1mg,28%)。

[0417] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ12.49 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.62 (s, 0H), 8.38 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.95 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.82 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.467.42 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 4H), 7.32 (t, J=7.7Hz, 2H), 7.22 (t, J=7.3Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.11 (d, J=3.6Hz, 1H), 4.93 (q, J=7.2Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.53 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.43 (t, J=8.0Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.70-3.54 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (q, J=14.3, 7.8Hz, 4H), 2.17 (dd, J=14.0, 7.5Hz, 2H), 2.02 (td, J=8.9, 4.4Hz, 1H), 1.81 (td, J=8.4, 4.2Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.60-1.48 (m, 7H), 1.38 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)。

[0418] LCMS:1016[M+H]⁺。

[0419] 实施例21:N¹- (5-(((S)-2-(二甲氨基)-1-苯乙基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-N⁴- (5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)戊基)对苯二甲酰胺 (21)的合成。

[0420]



(21)

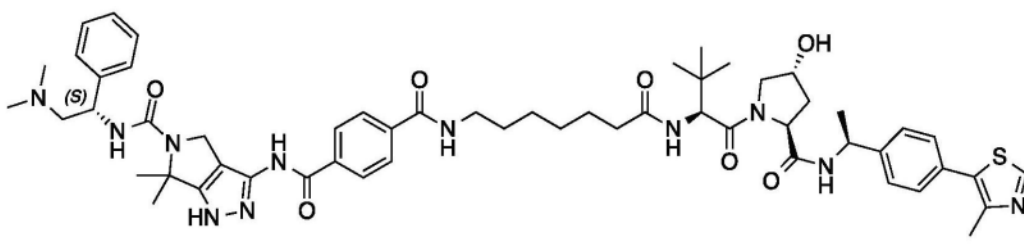
[0421] 根据实施例1中化合物1与5-((5-氨基戊基)氨基)-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成路线,获得化合物21(8.5mg,30%)。

[0422] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ11.07 (d, J=3.8Hz, 2H), 9.01 (s, 1H), 8.63 (t, J=5.7Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.96 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.4Hz, 2H), 7.40 (t, J=7.7Hz, 2H), 7.34-7.27 (m, 1H), 6.96 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.86 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 6.77 (d, J=9.2Hz, 1H), 5.36 (ddd, J=12.5, 9.1, 3.9Hz, 1H), 5.03 (dd, J=12.7, 5.5Hz, 1H), 4.78 (d, J=11.9Hz, 1H), 4.58 (d, J=11.9Hz, 1H), 3.64-3.42 (m, 10H), 3.21-3.15 (m, 2H), 2.89 (d, J=4.9Hz, 3H), 2.85 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.58 (dt, J=20.4, 4.2Hz, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.45 (td, J=8.4, 4.2Hz, 2H)。

[0423] LCMS:831[M+H]⁺。

[0424] 实施例22:N¹- (5-(((S)-2-(二甲氨基)-1-苯乙基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-N⁴- (7-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-7-氧代庚基)对苯二甲酰胺 (22)的合成。

[0425]



(22)

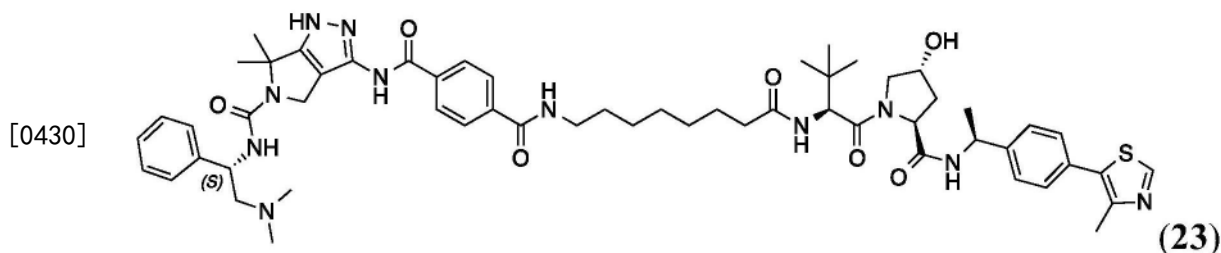
[0426] 根据实施例1中化合物1与(2S,4R)-1-((S)-2-(7-氨基庚酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺的合成路线,获得化合物22(6.9mg,20%)。

[0427] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ12.47 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.37 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.95 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.80 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.38 (d, J=8.1Hz, 4H), 7.30 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.20 (t, J=7.3Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.10 (d, J=3.5Hz, 1H), 4.92 (p, J=8.9, 8.1Hz, 2H), 4.57 (s, 1H), 4.53 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.43 (t, J=8.0Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.62 (d, J=4.1Hz, 2H), 3.27 (d, J=

6.9Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.27 (dd, J=14.3, 7.5Hz, 1H), 2.16-2.11 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.80 (ddd, J=12.8, 8.5, 4.6Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.51 (tt, J=14.5, 7.2Hz, 4H), 1.37 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.31 (s, 4H), 0.94 (s, 9H)。

[0428] LCMS: 1044 [M+H]⁺。

[0429] 实施例23: N¹- (5- (((S)-2- (二甲氨基)-1-苯乙基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-N⁴- (8- (((S)-1- ((2S,4R)-4-羟基-2- (((S)-1- (4- (4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-8-氧代辛基)对苯二甲酰胺 (23) 的合成。

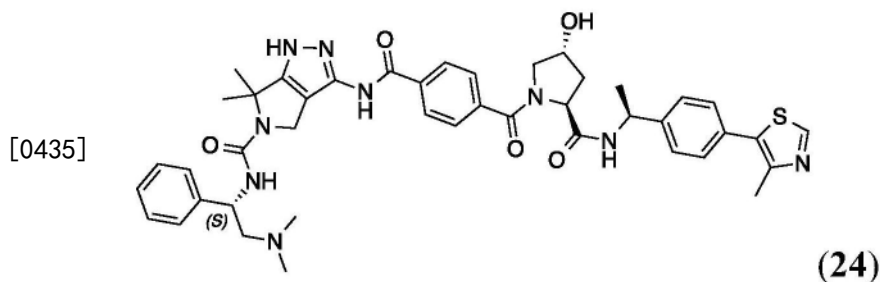


[0431] 根据实施例1中化合物1与 (2S,4R)-1- ((S)-2- (8-氨基辛酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N- ((S)-1- (4- (4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺的合成路线, 获得化合物23 (12.3mg, 36%)。

[0432] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 12.53 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.62 (t, J=5.7Hz, 1H), 8.38 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.96 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.79 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.44 (dd, J=7.8, 5.7Hz, 4H), 7.42-7.36 (m, 4H), 7.33-7.27 (m, 1H), 6.77 (d, J=9.1Hz, 1H), 5.36 (ddd, J=12.5, 9.1, 3.9Hz, 1H), 5.11 (d, J=3.6Hz, 1H), 4.98-4.88 (m, 1H), 4.80 (d, J=11.8Hz, 1H), 4.57 (d, J=11.9Hz, 1H), 4.52 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.43 (t, J=8.0Hz, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 3.61 (t, J=3.9Hz, 2H), 3.55 (t, J=12.5Hz, 1H), 3.27 (q, J=6.7Hz, 2H), 2.86 (d, J=19.3Hz, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.27 (dd, J=14.3, 7.4Hz, 1H), 2.12 (ddd, J=14.0, 7.9, 6.1Hz, 1H), 2.02 (ddd, J=10.8, 7.4, 2.7Hz, 1H), 1.80 (ddd, J=12.9, 8.4, 4.6Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.57-1.45 (m, 4H), 1.38 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.34-1.23 (m, 4H), 0.94 (s, 9H)。

[0433] LCMS: 1058 [M+H]⁺。

[0434] 实施例24: N- ((S)-2- (二甲氨基)-1-苯乙基)-3- (4- ((2S,4R)-4-羟基-2- (((S)-1- (4- (4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺基)-6,6-二甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H)-甲酰胺 (24) 的合成。

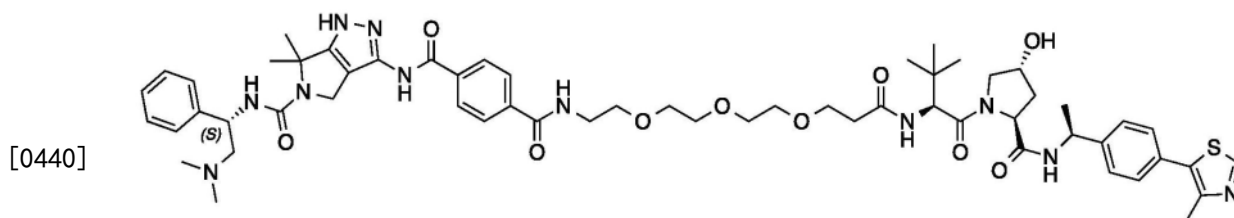


[0436] 根据实施例1中化合物1与 (2S,4R)-4-羟基-N- ((S)-1- (4- (4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺的合成路线, 获得化合物24 (3.6mg)。

[0437] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 12.49 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.51 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.68 (d, J=7.7Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.43-7.37 (m, 4H), 7.33 (t, J=7.2Hz, 2H), 7.29-7.20 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.99 (q, J=7.2Hz, 1H), 4.68-4.48 (m, 2H), 4.26 (s, 1H), 3.73 (dd, J=10.9, 3.7Hz, 1H), 3.27 (d, J=11.0Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.44 (s, 1H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.43 (d, J=7.0Hz, 3H)。

[0438] LCMS: 804 [M+H] $^+$ 。

[0439] 实施例25: N^1 - (5- (((S)-2- (二甲氨基)-1-苯乙基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)- N^4 - ((S)-14- ((2S,4R)-4-羟基-2- (((S)-1- (4- (4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-15,15-二甲基-12-氧代-3,6,9-三氧杂-13-氮杂十六烷基)对苯二甲酰胺 (25) 的合成。



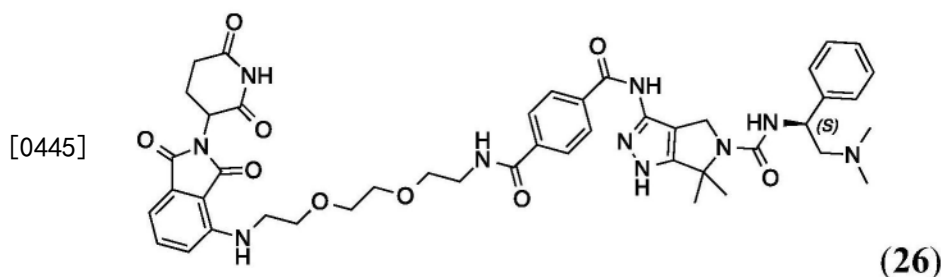
(25)

[0441] 根据实施例1中化合物1与 (2S,4R)-1- ((S)-1-氨基-14- (叔丁基)-12-氧代-3,6,9-三氧杂-13-氮杂十五烷-15-酰基)-4-羟基-N- ((S)-1- (4- (4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺的合成路线, 获得化合物25 (7.2mg, 19%)。

[0442] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 9.13-8.92 (m, 2H), 8.69 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.38 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.21-8.06 (m, 3H), 8.00-7.96 (m, 2H), 7.86 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.49-7.36 (m, 9H), 7.30 (td, J=6.8, 6.4, 1.5Hz, 1H), 6.77 (d, J=9.2Hz, 1H), 5.41-5.29 (m, 2H), 4.92 (t, J=7.3Hz, 1H), 4.78 (d, J=11.9Hz, 1H), 4.63-4.48 (m, 2H), 4.43 (t, J=8.0Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.69-3.41 (m, 16H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.89 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.85 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.35 (dt, J=14.5, 6.1Hz, 1H), 2.02 (dd, J=12.1, 8.7Hz, 1H), 1.80 (td, J=8.4, 4.3Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.38 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)。

[0443] LCMS: 1120 [M+H] $^+$ 。

[0444] 实施例26: N^1 - (5- (((S)-2- (二甲氨基)-1-苯乙基)氨基甲酰基)-6,2-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)- N^4 - (2- (2- (2- ((2- (2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)对苯二甲酰胺 (26) 的合成。

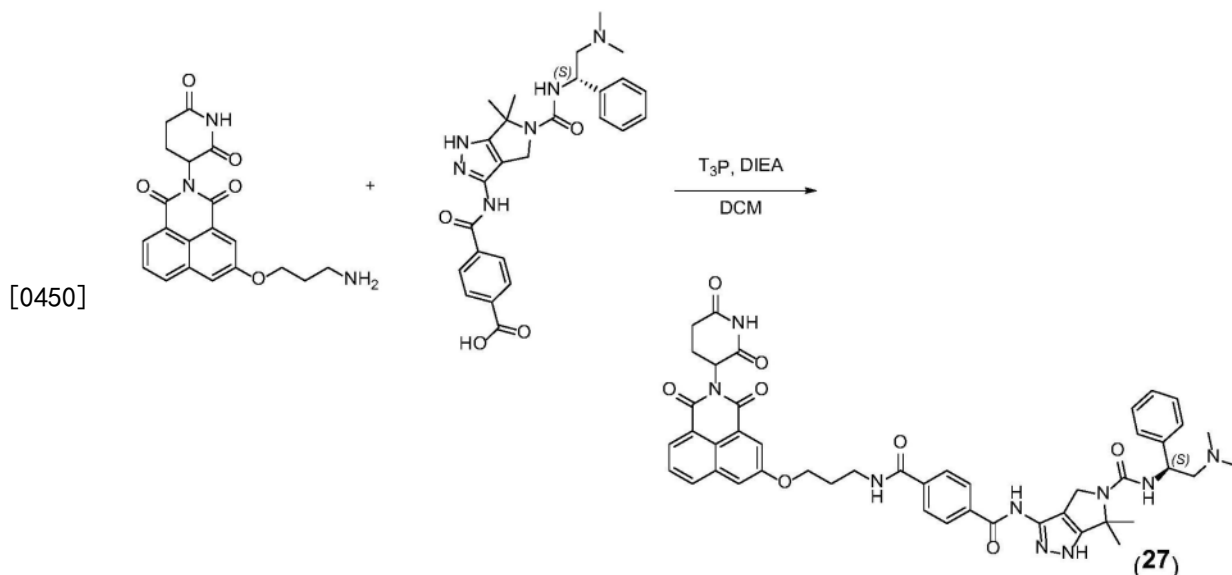


[0446] 根据实施例1中化合物1与4-((2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成路线,获得化合物26(14.7mg,49%)。

[0447] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 2H), 9.04 (s, 1H), 8.66 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.97 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.58 (dd, $J=8.6, 7.0\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.40 (dd, $J=8.5, 6.8\text{Hz}$, 2H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.13 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.61 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 5.36 (ddd, $J=12.5, 9.2, 3.8\text{Hz}$, 1H), 5.06 (dd, $J=12.9, 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.78 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 4.57 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 3.66-3.51 (m, 10H), 3.48-3.37 (m, 4H), 3.36 (ddd, $J=12.6, 8.6, 4.0\text{Hz}$, 1H), 2.89 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 3H), 2.85 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 3H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.03 (ddd, $J=10.6, 5.5, 3.0\text{Hz}$, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.60 (s, 3H)。

[0448] LCMS: 877 [M+H] $^+$ 。

[0449] 实施例27: N^1 -(5-(((S)-2-(二甲氨基)-1-苯乙基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)- N^4 -(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-苯并[去]异喹啉-5-基)氧基)丙基)对苯二甲酰胺 (27) 的合成。



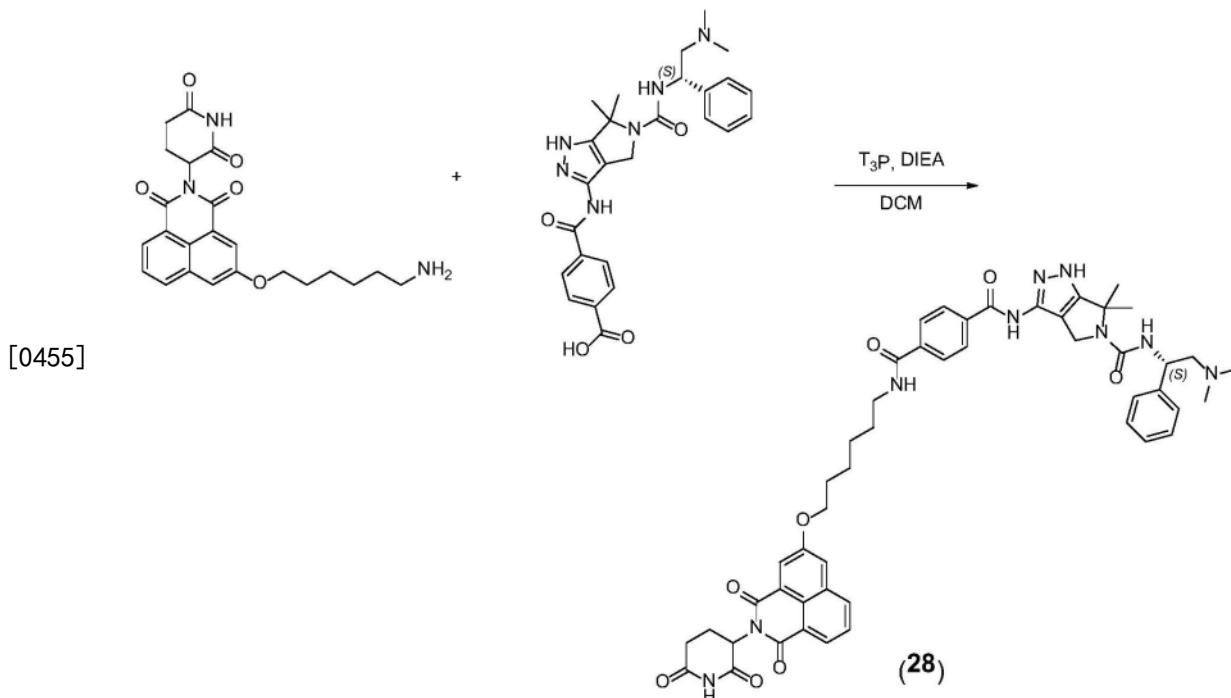
[0451] 根据实施例1中化合物1与5-(3-氨基丙氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1H-苯并[去]异喹啉-1,3(2H)-二酮的合成路线,获得化合物27(7.5mg)。

[0452] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.70 (q, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.36-8.20 (m, 2H), 8.07-7.99 (m, 3H), 7.97-7.88 (m, 4H), 7.78 (dt, $J=10.3, 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.29 (m, 4H), 7.27-7.20 (m, 1H), 6.69 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 5.76 (dt, $J=12.2, 6.0\text{Hz}$, 1H), 5.28 (ddd, $J=12.6, 9.1, 3.9\text{Hz}$, 1H), 4.71 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 4.50 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 4.25 (q, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.51-3.44 (m, 4H), 3.31-3.22 (m, 1H), 2.81 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H), 2.77 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H), 2.57-2.47 (m, 2H), 2.05 (q, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 1.98 (td, $J=9.4, 4.1\text{Hz}$, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.53 (s, 3H)。

[0453] LCMS: 854 [M+H] $^+$ 。

[0454] 实施例28: N^1 -(5-(((S)-2-(二甲氨基)-1-苯乙基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[6,4-c]吡唑-3-基)- N^4 -(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-

2,3-二氢-1H-苯并[去]异喹啉-5-基)氧基)己基)对苯二甲酰胺 (28) 的合成。

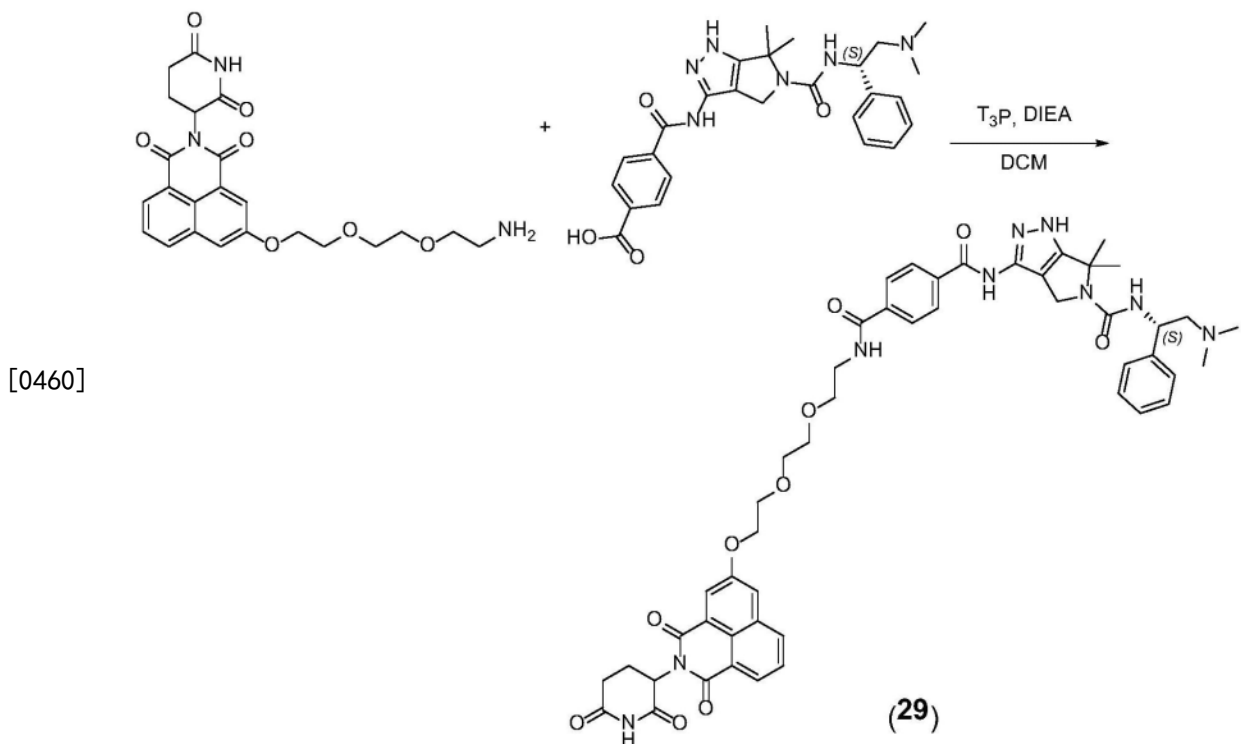


[0456] 根据实施例1中化合物1与5-((6-氨基己基)氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1H-苯并[去]异喹啉-1,3(2H)-二酮的合成路线,获得化合物28(6.9mg)。

[0457] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.99(s, 1H), 10.94(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.37-8.20(m, 2H), 8.06-7.98(m, 3H), 7.97-7.83(m, 4H), 7.77(q, J=8.5Hz, 1H), 7.41-7.29(m, 4H), 7.28-7.19(m, 1H), 6.69(d, J=9.1Hz, 1H), 5.75(dt, J=11.7, 5.9Hz, 1H), 5.28(ddd, J=12.6, 9.1, 3.9Hz, 1H), 4.71(d, J=11.9Hz, 1H), 4.50(d, J=11.9Hz, 1H), 4.16(q, J=6.4Hz, 2H), 3.52-3.45(m, 1H), 3.26(d, J=22.8Hz, 5H), 2.82(d, J=4.7Hz, 3H), 2.77(d, J=4.8Hz, 3H), 2.59-2.47(m, 2H), 2.03-1.90(m, 1H), 1.84-1.71(m, 2H), 1.61(s, 3H), 1.56-1.42(m, 5H), 1.37(s, 2H)。

[0458] LCMS: 896[M+H] $^+$ 。

[0459] 实施例29: N^1 -5-(((S)-2-(二甲氨基)-1-苯乙基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)- N^4 -(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-苯并[去]异喹啉-5-基)氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)对苯二甲酰胺 (29) 的合成。

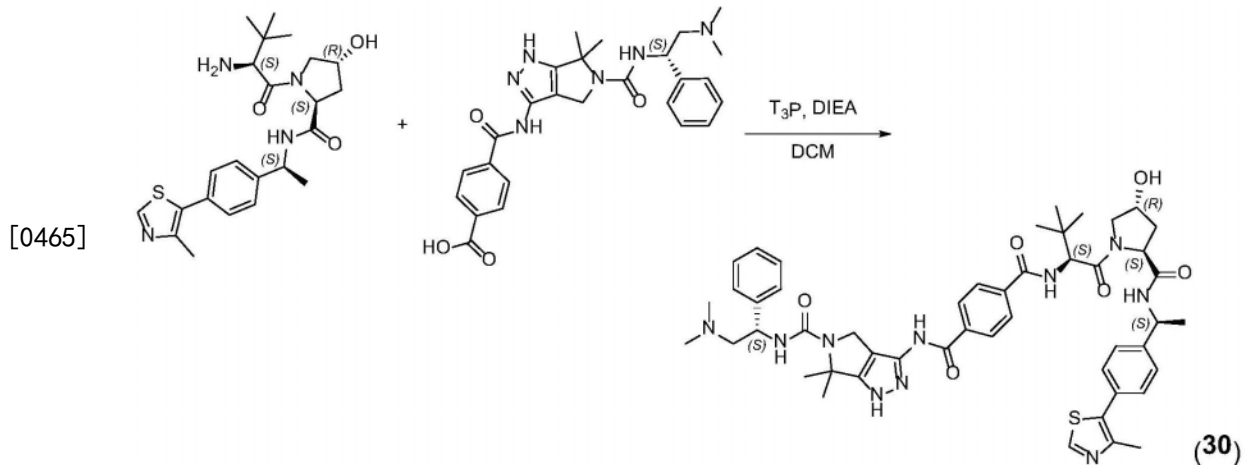


[0461] 根据实施例1中化合物1与5-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1H-苯并[去]异喹啉-1,3(2H)-二酮的合成路线,获得化合物29(4.5mg)。

[0462] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.98 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.61 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.38-8.16 (m, 2H), 8.08-7.86 (m, 7H), 7.75 (dt, $J=10.5, 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.28 (m, 4H), 7.23 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 5.75 (dt, $J=11.7, 5.9\text{Hz}$, 1H), 5.28 (ddd, $J=12.2, 9.2, 3.9\text{Hz}$, 1H), 4.69 (d, $J=11.8\text{Hz}$, 1H), 4.54-4.40 (m, 1H), 4.27 (q, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.79 (q, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 3.64-3.43 (m, 9H), 3.41-3.35 (m, 2H), 2.79 (dd, $J=22.8, 4.7\text{Hz}$, 6H), 2.61-2.46 (m, 2H), 1.97 (dd, $J=11.9, 6.2\text{Hz}$, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.53 (s, 3H)。

[0463] LCMS: 928 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0464] 实施例30: N^1 -(5-(((S)-2-(二甲氨基)-1-苯乙基)氨基甲酰基))-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)- N^4 -((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基))-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)对苯二甲酰胺(30)的合成。

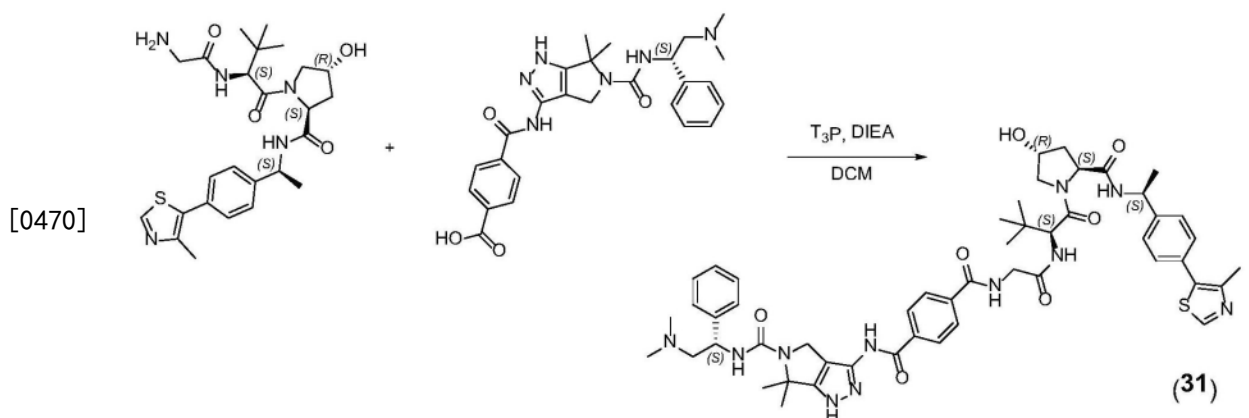


[0466] 根据实施例1中化合物1与(2S,4R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺的合成路线,获得化合物30(7.1mg)。

[0467] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.50 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.42 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.20-8.14 (m, 1H), 8.10 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 8.00 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 4H), 7.33 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.23 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.15 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 5.06-4.90 (m, 2H), 4.79 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 4.58 (t, $J=12.1\text{Hz}$, 2H), 4.47 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.69 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 2H), 2.86 (d, $J=19.3\text{Hz}$, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.42-2.27 (m, 1H), 2.05 (ddd, $J=12.6, 7.6, 2.7\text{Hz}$, 1H), 1.82 (ddd, $J=12.9, 8.6, 4.5\text{Hz}$, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.39 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.06 (s, 9H)。

[0468] LCMS: 917 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0469] 实施例31: N^1 -((S)-2-((S)-2-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-2-氧代乙基)对苯二甲酰胺(31)的合成。

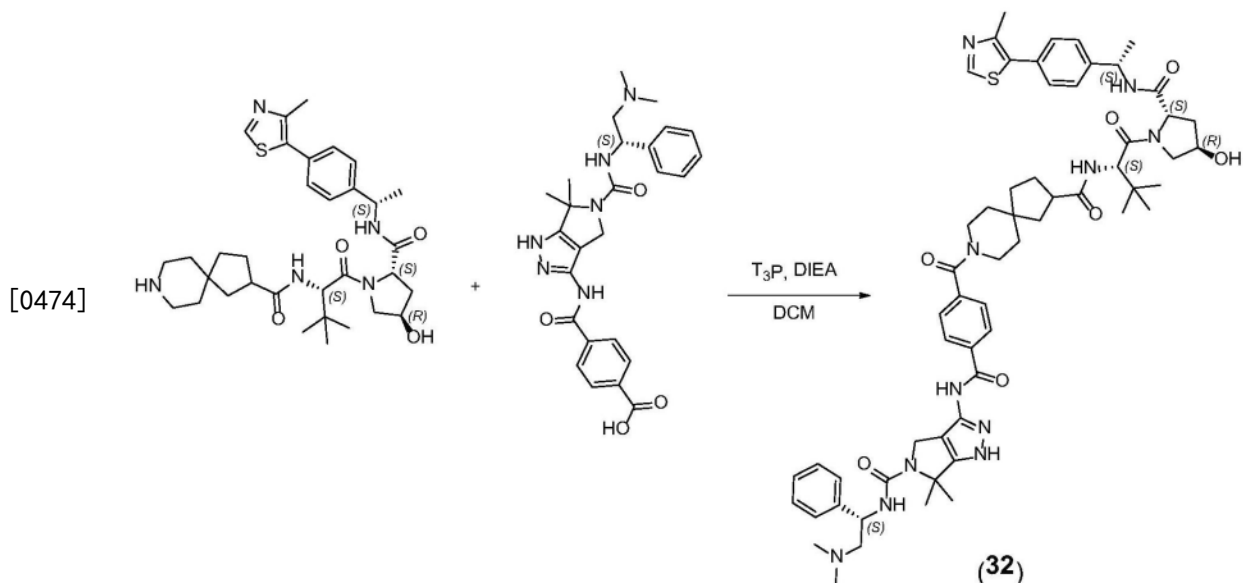


[0471] 根据实施例1中化合物1与(2S,4R)-1-((S)-2-(2-氨基乙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺的合成路线,获得化合物31。

[0472] LCMS: 974 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0473] 实施例32: 8-(4-((S)-2-((S)-2-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-2-氧代乙基)对苯二甲酰胺(31)的合成。

1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)氨基甲酰基)苯甲酰基)-N-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺(32)的合成。

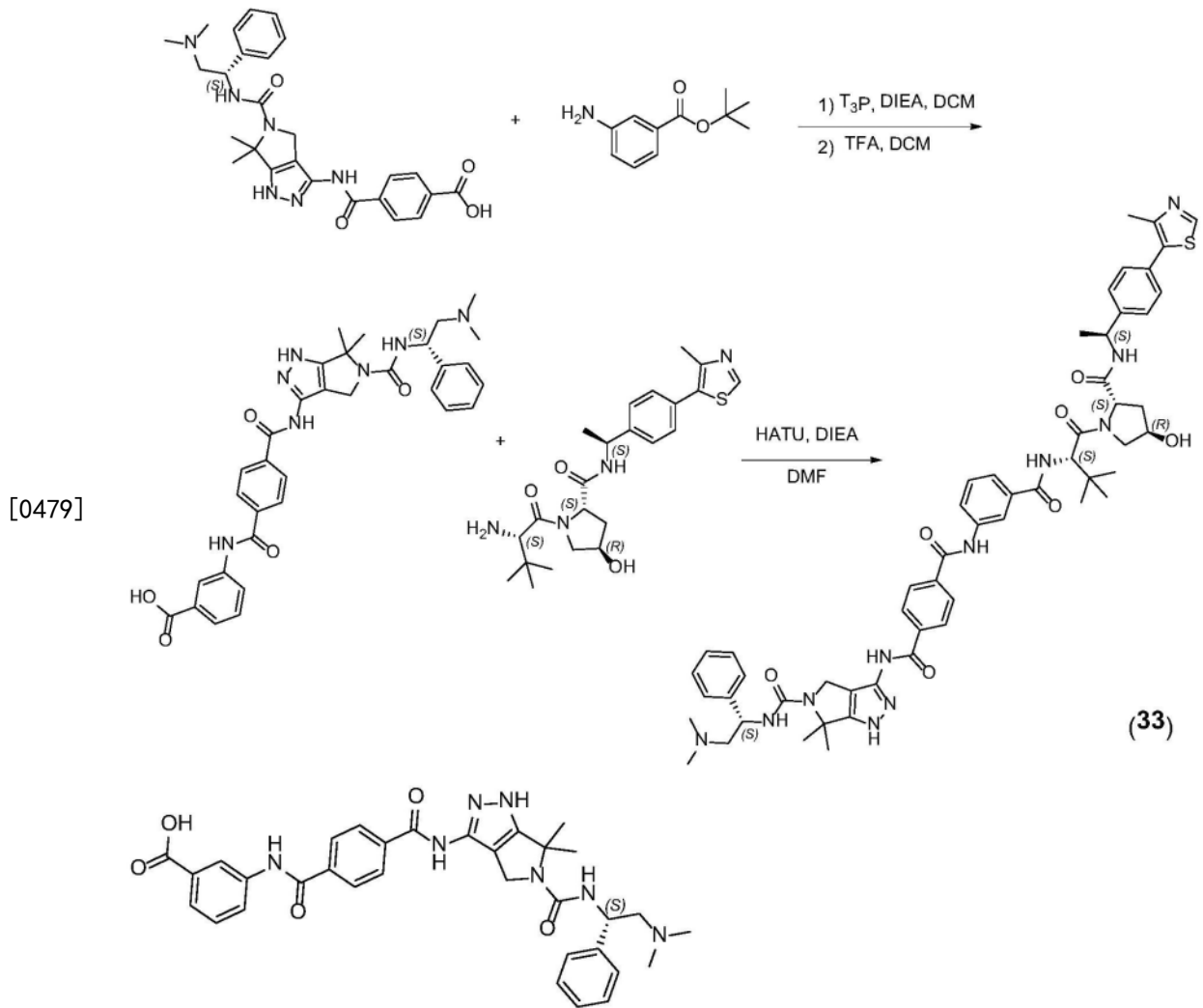


[0475] 根据实施例1中化合物1与N-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酰胺的合成路线,获得化合物32(11.3mg)。

[0476] ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 12.51(s, 1H), 11.02(s, 1H), 8.99(s, 1H), 8.39(d, J=7.8Hz, 1H), 8.07(d, J=7.9Hz, 2H), 7.74(s, 1H), 7.51(d, J=7.8Hz, 2H), 7.47-7.31(m, 9H), 7.25(t, J=7.3Hz, 1H), 6.48(s, 1H), 5.12(s, 2H), 4.92(p, J=7.1Hz, 1H), 4.65(s, 1H), 4.54(dd, J=24.8, 10.4Hz, 2H), 4.43(t, J=8.1Hz, 1H), 4.29(s, 1H), 3.60(s, 4H), 3.29(s, 2H), 2.99(d, J=14.4Hz, 6H), 2.46(s, 3H), 2.02(t, J=10.4Hz, 1H), 1.84-1.75(m, 4H), 1.67(s, 3H), 1.59(s, 3H), 1.55-1.44(m, 8H), 1.38(d, J=7.0Hz, 3H), 0.94(s, 9H), 0.89-0.79(m, 1H)。

[0477] LCMS:1082[M+H] $^+$ 。

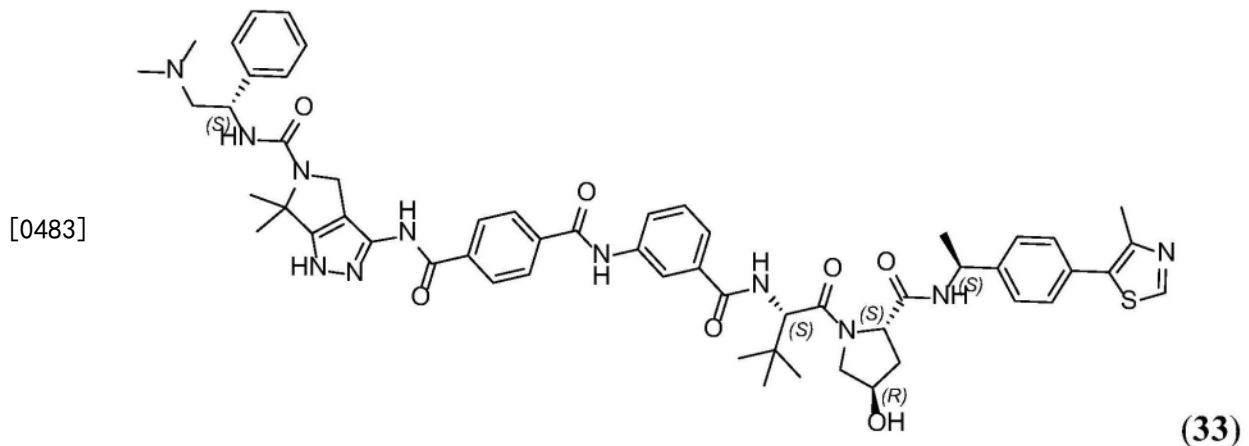
[0478] 实施例33:N 1 -((S)-2-(二甲氨基)-1-苯乙基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-N 4 -(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酰基)苯基)对苯二甲酰胺(33)的合成。



[0480] (S)-3-(4-((5-((2-(二甲氨基)-1-苯乙基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)氨基甲酰基)苯甲酰胺基)苯甲酸

[0481] 向(S)-4-((5-((2-(二甲氨基)-1-苯乙基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)氨基甲酰基)苯甲酸(15mg, 0.025mmol)和DIEA(12.9mg, 0.1mmol)在干燥DCM(1mL)中的溶液中加入丙磷酸酐(**T3P**[®]) (50% w. t. 在EA中, 32 μ L, 0.05mmol)。在加入3-氨基苯甲酸叔丁酯(4.8mg, 0.025mmol)之前, 将反应搅拌10分钟。将混合物搅拌30分钟, 然后真空浓缩。在加入TFA(0.5mL)之前, 将粗产物溶解在DCM(1mL)中。1小时后, 真空除去溶剂, 得到粗产物, 无需进一步纯化。

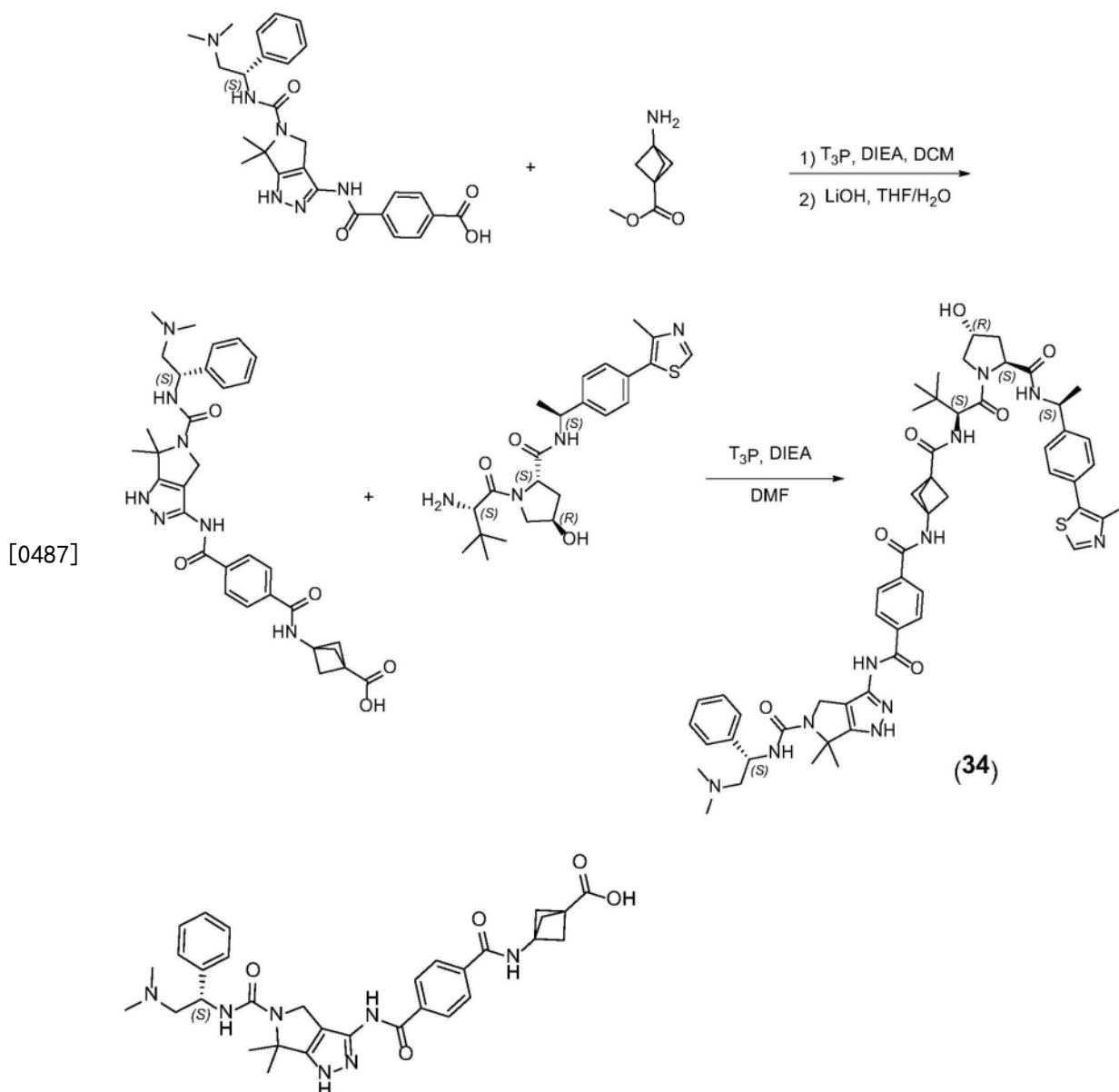
[0482] LCMS: 666[M+H]⁺。



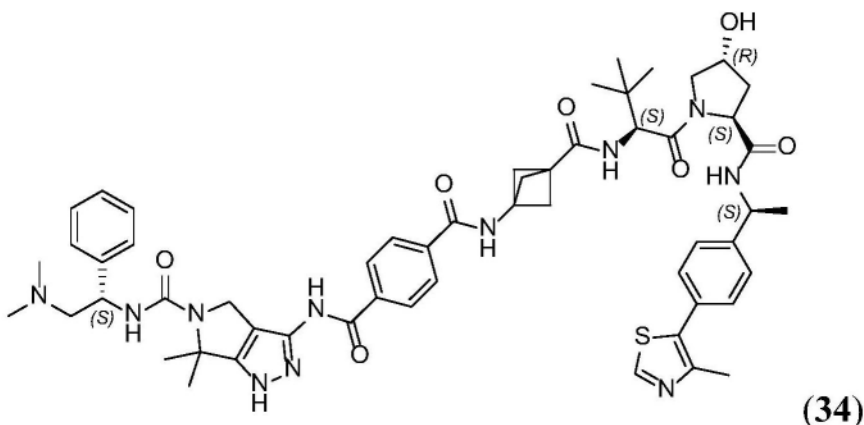
[0484] 向(S)-3-(4-((5-((2-(二甲氨基)-1-苯乙基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)氨基甲酰基)苯甲酰胺基)苯甲酸(15mg,0.025mmol)和(2S,4R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑基-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(13mg,0.025mmol)和DIEA(13mg,0.098mmol)在DMF(1mL)中的溶液中加入HATU(18mg,0.049mmol)。混合物在室温下搅拌10分钟,然后用反相HPLC纯化,得到化合物33的TFA盐(1.8mg,6%)。

[0485] LCMS:1036[M+H]⁺。

[0486] 实施例34:N¹- (5-(((S)-2-(二甲氨基)-1-苯乙基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-N⁴- (3-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酰基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)对苯二甲酰胺(34)的合成。



[0491]



[0492] 向(S)-3-(4-((5-((2-(二甲氨基)-1-苯乙基)氨基甲酰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)氨基甲酰基)苯甲酰胺基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸(29mg, 0.04mmol)和DIEA(31mg, 0.24mmol)在干DCM(1mL)中的溶液中加入丙磷酸酐(T3P®)(50% w.t. 在EA中, 62μL, 0.096mmol)。在加入(2S, 4R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(25mg, 0.048mmol)之前, 将反应搅拌10分钟。将混合物搅拌30分钟, 然后真空浓缩。残留物用反相HPLC纯化, 得到化合物34, 为TFA盐(11mg, 0.0096mmol, 24%)。

[0493] ^1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ 12.57(s, 1H), 11.09(s, 1H), 9.30(s, 1H), 9.23(s, 1H), 8.99(s, 1H), 8.43(dd, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 8.10(dd, $J=8.5, 6.1\text{Hz}$, 2H), 7.99(t, $J=10.9\text{Hz}$, 2H), 7.45(dq, $J=8.3, 1.7\text{Hz}$, 4H), 7.42-7.37(m, 4H), 7.33-7.26(m, 2H), 6.77(d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 5.37(d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 5.17(d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 4.97-4.89(m, 1H), 4.80(dd, $J=11.2, 7.9\text{Hz}$, 1H), 4.62-4.54(m, 2H), 4.46(q, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.30(s, 1H), 3.69(s, 1H), 3.65-3.52(m, 2H), 2.86(d, $J=19.5\text{Hz}$, 6H), 2.46(s, 3H), 2.33(s, 4H), 2.10-2.01(m, 1H), 1.86-1.76(m, 1H), 1.69(s, 3H), 1.60(s, 3H), 1.39(dd, $J=7.0, 1.7\text{Hz}$, 3H), 1.32-1.23(m, 1H), 1.19(t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 0.96(s, 9H)。

[0494] LCMS: 1026 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0495] 实施例35: 用本发明的双特异性化合物1-26降解CDK7。

[0496] 用DMSO或1μM的化合物1-26处理Jurkat细胞6小时。然后在含有蛋白酶/磷酸酶抑制剂混合物(罗氏)的放射免疫沉淀分析(RIPA)缓冲液(Sigma®生命科学)中裂解细胞。蛋白质浓度是通过二辛可宁酸测定(BCA)分析(Pierce™)来测量的。等量的蛋白质通过4-12% Tris-Base胶(Invitrogen™)进行解析, 然后转移到免疫印迹聚偏二氟乙烯(PVDF)膜(BioRad)上, 用抗CDK7(细胞信号传导)和甘油醛3-磷酸脱氢酶(GAPDH)的初级抗体(细胞信号传导技术®)进行免疫印迹, 然后用IRDye®800标记的山羊抗兔免疫球蛋白G(IgG)和IRDye®680标记的山羊抗小鼠IgG(LI-COR®)次级抗体进行免疫印迹。这些膜是在Odyssey®CLx系统上检测。

[0497] 图1A所示的结果表明, 双特异性化合物1、3、6、7、8、9和10在6小时后诱导了CDK7的降解。

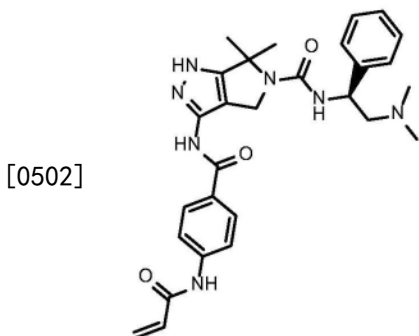
[0498] 图2A所示的结果表明, 双特异性化合物3、11、12、13、15、16和20在6小时后诱导了

CDK7的降解。

[0499] 图1C所示的结果表明,双特异性化合物21、22、23、25和26在6小时后诱导了CDK7的降解。

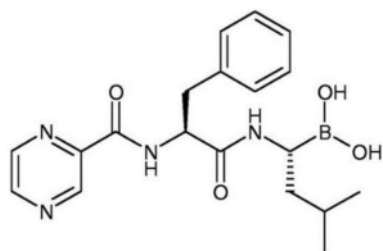
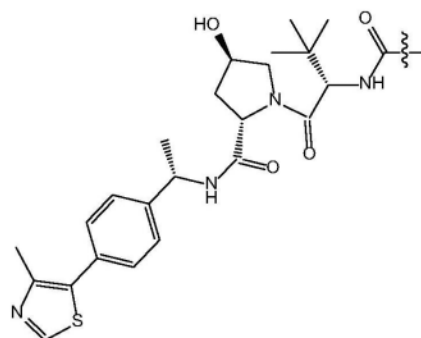
[0500] 实施例36:CDK7降解是配体和蛋白酶体依赖性的。

[0501] 用10 μ M YKL-5-124 (母体化合物和已知的CDK7抑制剂)、10 μ M DGY-05-180 (VHL配体)、0.2 μ M 硼替佐米 (可从例如Millipore Sigma公司获得的蛋白酶体抑制剂, Cat.No.179324-69-7, Burlington, MA)、和1 μ M MLN4924 (类泛素化抑制剂, 可从例如MedChemExpress获得(MCE®), Cat.No.HY-70062, Monmouth Junction, NJ) 预处理Jurkat细胞2小时, 然后用1 μ M化合物3或20处理4小时。如实施例27所述, 用CDK7和GAPDH抗体裂解细胞并免疫印迹。YKL-5-124、DGY-05-180、硼替佐米和MLN4924的结构如下。

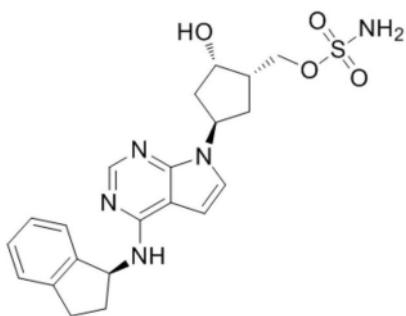


[0503] YKL-5-124

[0504] DGY-05-180



[0505]



[0506] 硼替佐米(**VELCADE®**)MLN4924 (Pevonedistat)

[0507] 结果如图2A和2B所示。他们表明YKL-5-124、DGY-05-180、硼替佐米和MLN4924挽救了由双特异性化合物3和20诱导的CDK7降解。结果表明CDK7的降解是配体和蛋白酶体依赖性的。

[0508] 所有专利出版物和非专利出版物都表明了本发明所属领域技术人员的技能水平。所有这些出版物都通过引用并入本文,如同每个单独的出版物都被具体地和单独地指出通

过引用并入本文。

[0509] 尽管本文已经参照特定实施方案描述了本发明,但是应当理解,这些实施方案仅是本发明的原理和应用的说明。因此,应当理解,在不脱离由所附权利要求限定的本发明的精神和范围的情况下,可以对说明性实施方案进行许多修改,并且可以设计出其他配置。

Jurkat; 1 μ M; 6 h

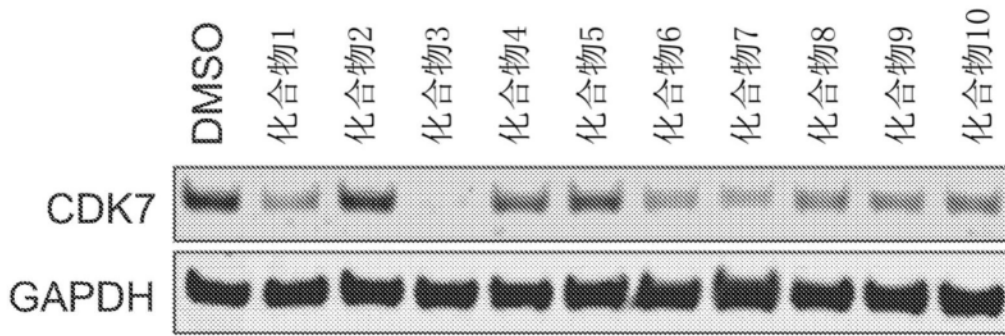


图1A

Jurkat; 1 μ M; 6 h

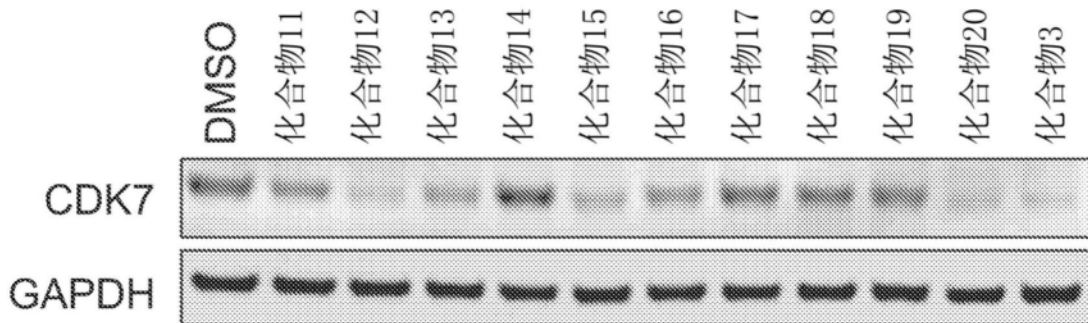


图1B

Jurkat; 1 μ M; 6 h

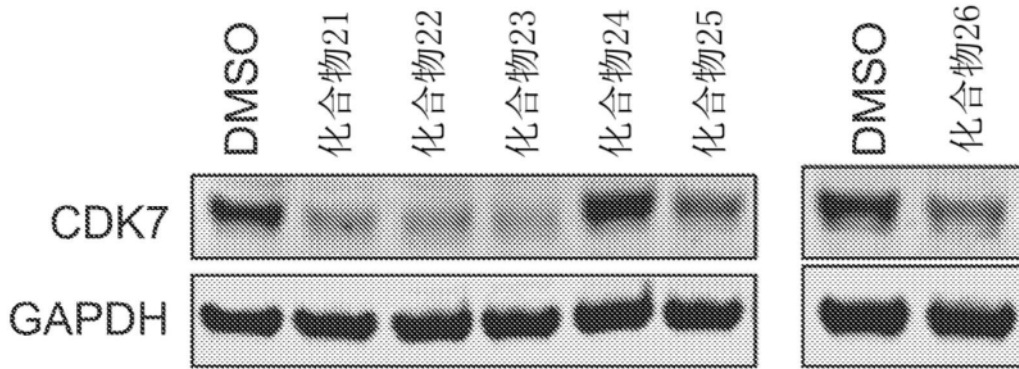


图1C

Jurkat

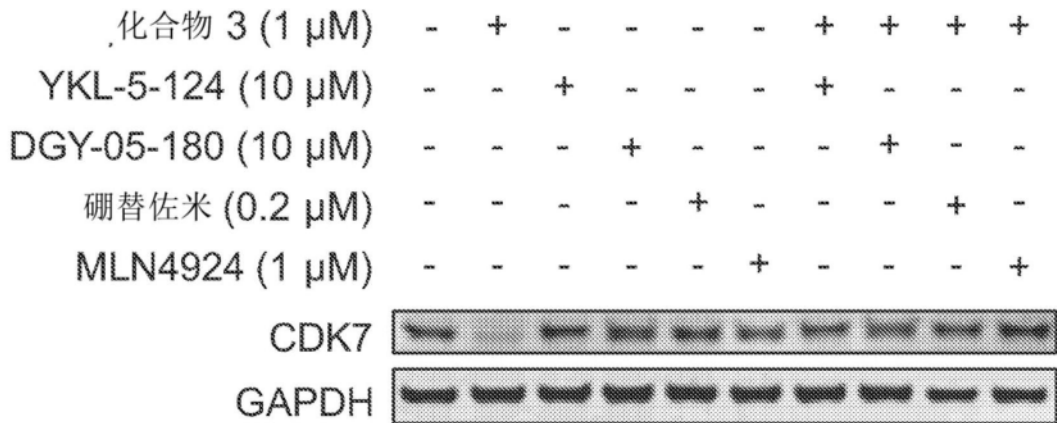


图2A

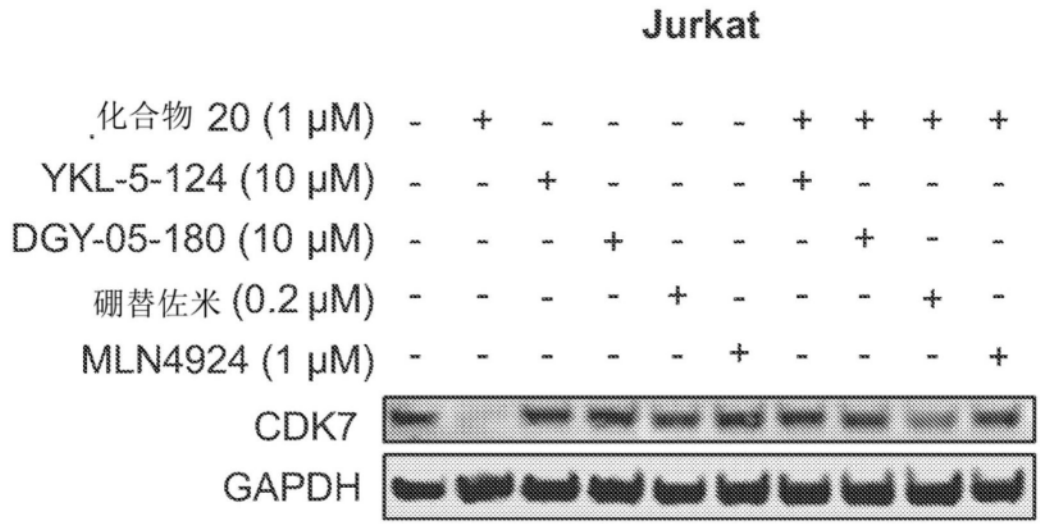


图2B