



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119591582 A

(43) 申请公布日 2025. 03. 11

(21) 申请号 202411775294.5	C07D 417/14 (2006.01)
(22) 申请日 2015.04.14	A61P 37/06 (2006.01)
(30) 优先权数据	A61P 29/00 (2006.01)
61/979,351 2014.04.14 US	A61P 9/00 (2006.01)
(62) 分案原申请数据	A61P 25/00 (2006.01)
201580028623.2 2015.04.14	A61P 35/00 (2006.01)
(71) 申请人 阿尔维纳斯运营股份有限公司	A61P 3/10 (2006.01)
地址 美国	A61P 3/04 (2006.01)
(72) 发明人 C·克鲁斯 A·P·克鲁 H·董	A61P 9/12 (2006.01)
J·王 Y·钱 M·金	A61P 1/00 (2006.01)
(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所	A61P 27/02 (2006.01)
有限公司 11038	A61P 15/00 (2006.01)
专利代理师 谭玮	A61P 13/12 (2006.01)
(51) Int. Cl.	A61P 25/16 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)	A61P 25/28 (2006.01)
C07D 495/14 (2006.01)	A61P 17/06 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)	A61P 19/02 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)	A61P 25/18 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)	A61P 7/06 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)	A61P 1/16 (2006.01)
	A61P 35/02 (2006.01)

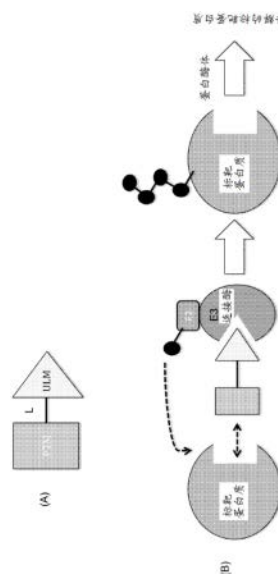
权利要求书12页 说明书111页
序列表(电子公布) 附图1页

(54) 发明名称

基于酰亚胺的蛋白水解调节剂和相关使用方法

(57) 摘要

本发明涉及基于酰亚胺的化合物,包括包含其的双官能化合物,所述化合物可用作靶向泛素化的调节剂、尤其通过根据本发明的双官能化合物降解和/或另外抑制的多种多肽和其它蛋白质的抑制剂。具体来说,描述提供了化合物,其在一端上含有结合到小脑蛋白E3泛素连接酶的配位体并且在另一端上含有结合靶蛋白质使得所述靶蛋白质定位得接近于所述泛素连接酶以实现所述蛋白质的降解(和抑制)的部分。可以合成展现与几乎任何类型的靶向多肽的降解/抑制一致的广泛范围的药理学活性的化合物。



1. 一种化合物,其具有包含以下的化学结构:

L-CLM

或其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物或多晶型物,其中L是接头基团;并且

CLM是小脑蛋白E3泛素连接酶结合部分,其中所述接头基团化学连接到所述CLM。

2. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有包含以下的化学结构:

PTM-L-CLM

其中

PTM是结合到标靶蛋白质或标靶多肽的蛋白质标靶部分

其中所述PTM通过所述接头基团化学连接到所述CLM。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述CLM包含衍生自酰亚胺、硫代酰亚胺、酰胺或硫代酰胺的化学基团。

4. 如权利要求3所述的化合物,其中所述化学基团是邻苯二甲酰亚氨基或其类似物或衍生物。

5. 如权利要求1所述的化合物,其中所述CLM是沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、其类似物、其电子等排体或其衍生物。

6. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物还包含ULM、第二CLM、CLM'或其多者或组合,其中

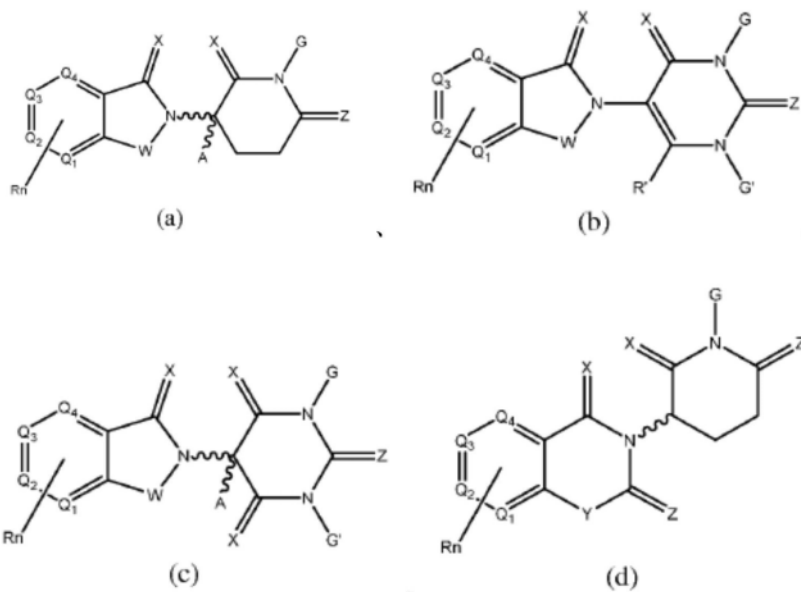
ULM是E3泛素连接酶结合部分,

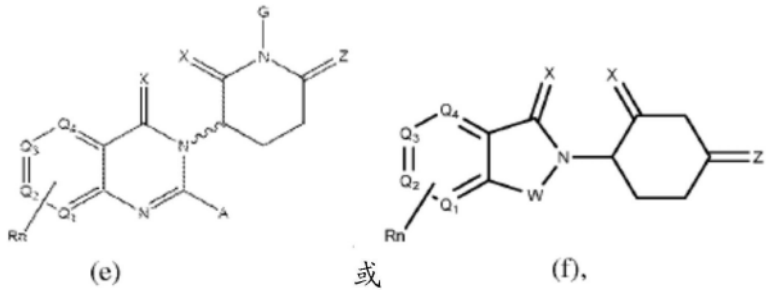
所述第二CLM具有与所述CLM相同的化学结构,

CLM'是结构上不同于所述CLM的小脑蛋白E3泛素连接酶结合部分,

其中所述ULM、所述第二CLM、所述CLM'或所述其多者或所述其组合任选地偶联到另一接头基团。

7. 如权利要求1所述的化合物,其中所述CLM具有由以下表示的化学结构:





其中

W选自由以下组成的组:CH₂、CHR、C=O、SO₂、NH和N-烷基;

每个X独立地选自由以下组成的组:O、S和H₂;

Y选自由以下组成的组:NH、N-烷基、N-芳基、N-杂芳基、N-环烷基、N-杂环基、O和S;

Z选自由以下组成的组:O、S和H₂;

G和G'独立地选自由以下组成的组:H、烷基、OH、任选地经R'取代的CH₂-杂环基和任选地经R'取代的苯甲基;

Q₁、Q₂、Q₃和Q₄表示经独立地选自R'、N或N-氧化物的基团取代的碳C;

A独立地选自基团烷基、环烷基、Cl和F;

R包括-CONR'R''、-OR'、-NR'R''、-SR'、-SO₂R'、-SO₂NR'R''、-CR'R''、-CR'NR'R''、-芳基、-杂芳基、-烷基、-环烷基、-杂环基、-P(O)(OR')R''、-P(O)R'R''、-OP(O)(OR')R''、-OP(O)R'R''、-Cl、-F、-Br、-I、-CF₃、-CN、-NR'SO₂NR'R''、-NR'CONR'R''、-CONR'COR''、-NR'C(=N-CN)NR'R''、-C(=N-CN)NR'R''、-NR'C(=N-CN)R''、-NR'C(=C-NO₂)NR'R''、-SO₂NR'COR''、-NO₂、-CO₂R'、-C(C=N-OR')R''、-CR'=CR'R''、-CCR'、-S(C=O)(C=N-R')R''、-SF₅和-OCF₃;

R'和R''独立地选自由以下组成的组:键、H、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基;

~~~~表示可以是立体定向(R)或(S)或非立体定向的键;并且

R<sub>n</sub>包括官能团或原子,

其中n是1-4的整数,并且其中

当n是1时,R<sub>n</sub>经修饰以共价连接到所述接头基团(L),并且

当n是2、3或4时,则一个R<sub>n</sub>经修饰以共价连接到所述接头基团(L),并且任何其它R<sub>n</sub>任选地经修饰以共价连接到PTM、ULM、具有与所述CLM相同的化学结构的第二CLM、CLM'、第二接头或其任何多者或组合。

8.如权利要求1所述的化合物,其中所述CLM选自由以下组成的组:

4-{3-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]-4,7,10-三氧杂-1-氮杂十三烷-13-基)氧基]苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫烷基咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈;

4-[3-(4-{3-[3-(2-{{2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基}氨基}乙氧基)丙氧基]丙氧基}苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫烷基咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈;

4-{3-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]-4,7,10-三氧杂-1-氮杂十二烷-12-基}氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫烷基咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈;

4-(3-{4-[(1-{2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-

4-基}-4,7,10-三氧杂-1-氮杂十二烷-12-基)氧基]苯基}-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫烷基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈;

4-(3-{4-[(1-{2-[(3R)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基}-4,7,10-三氧杂-1-氮杂十二烷-12-基)氧基]苯基}-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫烷基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈;

4-{3-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-4,7,10,13,16-五氧杂-1-氮杂十八烷-18-基}氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫烷基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈;

4-(3-{4-[2-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}乙氧基)乙氧基]苯基}-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫烷基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈;

4-[3-(4-{2-[2-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫烷基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈;

4-[3-(4-{3-[2-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}乙氧基)乙氧基]丙氧基}苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫烷基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈;

4-{3-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-4,7,10-三氧杂-1-氮杂十四烷-14-基)氧基]苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫烷基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈;

4-{[5-(3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}丙氧基)戊基]氧基}-N-[反式-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺;

4-{4,4-二甲基-3-[4-({1-[2-(3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-4,7,10-三氧杂-1-氮杂十三烷-13-基)氧基]苯基)-5-氧代-2-亚硫烷基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈;

4-(3-(4-{4-(5-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}戊基)氧基]苯基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫烷基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈;

2-[(9S)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]-十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]-N-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-4,7,10-三氧杂-1-氮杂十二烷-12-基)氧基]苯基)乙酰胺;

2-[(9S)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]-十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]-N-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-4,7,10,13-四氧杂-1-氮杂十五烷-15-基)氧基]苯基)乙酰胺;

2-[(9S)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]-十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-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-异吲哚-4-基]氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}苯基)乙酰胺;

N- {3- [(5-溴-2- {4- ( {1- [2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基] -4,7,10-三氧杂-1-氮杂十二烷-12-基} 氧基) 苯基) 氨基} 嘧啶-4-基) 氨基] 丙基} -N-甲基环丁烷甲酰胺;

N- {3- [(5-溴-2- {4- ( {1- [2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基] -4,7,10,13,16-五氧杂-1-氮杂十八烷-18-基} 氧基) 苯基) 氨基} 嘧啶-4-基) 氨基] 丙基} -N-甲基环丁烷甲酰胺;

N- {3- [(5-溴-2- {4- ( {1- [2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基] -4,7,10,13-四氧杂-1-氮杂十五烷-15-基} 氧基) 苯基) 氨基} 嘧啶-4-基) 氨基] 丙基} -N-甲基环丁烷甲酰胺;

4- (4- {[(5Z)-3-[2-(2- {2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基] 氨基) 乙氧基) 乙基] -2,4-二氧代-1,3-噻唑烷-5-亚基} 甲基} -2-甲氧基苯氧基) -3- (三氟甲基) 苯甲腈;

4- (4- {[(5Z)-3-[3-(2- {2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基] 氨基) 乙氧基) 丙基] -2,4-二氧代-1,3-噻唑烷-5-亚基} 甲基} -2-甲氧基苯氧基) -3- (三氟甲基) 苯甲腈;

4- (4- {[(5Z)-3-{2-[2-(2- {2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基] 氨基) 乙氧基) 乙氧基} 乙基] -2,4-二氧代-1,3-噻唑烷-5-亚基} 甲基} -2-甲氧基苯氧基) -3- (三氟甲基) 苯甲腈;

2- [(9S)-7- (4-氯苯基) -4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]-十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]-N- [(1S)-1-[4- (4- {2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基] 氨基) 丁氧基) 苯基) 乙基] 乙酰胺;

2- [(9S)-7- (4-氯苯基) -4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]-十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]-N- [3- (3- {2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基] 氨基) 丙氧基) 丙基] 乙酰胺;

2- [(9S)-7- (4-氯苯基) -4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]-十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]-N- (3- {2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基] 氨基) 丙基) 乙酰胺;

2- [(9S)-7- (4-氯苯基) -4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]-十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]-N- [(1S)-1- {4- [2- (2- {2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基] 氨基) 乙氧基) 乙氧基] 苯基) 乙基] 乙酰胺;

2- [(9S)-7- (4-氯苯基) -4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]-十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]-N- [2- (2- {2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基] 氨基) 乙氧基) 乙基] 乙酰胺;

2- [(9S)-7- (4-氯苯基) -4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]-十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]-N- [(1R)-1- [4- (4- {2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基] 氨基) 丁氧基) 苯基) 乙基] 乙酰胺;

2- [(9S)-7- (4-氯苯基) -4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]-十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]-N- [(1R)-1- {4- [2- (2- {2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基] 氨基) 乙氧基) 乙氧基] 苯基) 乙基] 乙酰胺;

2-[(9S)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环[8.3.0.0<sup>2</sup>,<sup>6</sup>]十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]-N-[(1R)-1-[4-(3-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基}丙氧基)苯基)乙基]乙酰胺;

2-[(9S)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环[8.3.0.0<sup>2</sup>,<sup>6</sup>]十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]-N-{2-[4-(3-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基}丙氧基)苯基)噻啶-5-基]乙酰胺};

2-[(9S)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环[8.3.0.0<sup>2</sup>,<sup>6</sup>]十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]-N-{4-[3-(2-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基}乙氧基)丙氧基]-3-氟苯基}乙酰胺;

2-[(9S)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环[8.3.0.0<sup>2</sup>,<sup>6</sup>]十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]-N-{4-[4-(3-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基}丙氧基)丁氧基]-2-氟苯基}乙酰胺;

2-[(9S)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环[8.3.0.0<sup>2</sup>,<sup>6</sup>]十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]-N-{4-[4-(3-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基}丙氧基)丁氧基]-3-氟苯基}乙酰胺;和

2-[(9R)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环[8.3.0.0<sup>2</sup>,<sup>6</sup>]十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]-N-[4-({1-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]-4,7,10-三氧杂-1-氮杂十二烷-12-基}氧基)苯基]乙酰胺。

9.如权利要求1所述的化合物,其中所述接头基团(L)包含由下式表示的化学结构单元:

$$-A_q-$$

其中

q是大于1的整数;并且

A独立地选自由以下组成的组:键、CR<sup>L1</sup>R<sup>L2</sup>、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR<sup>L3</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>L3</sup>、SONR<sup>L3</sup>、CONR<sup>L3</sup>、NR<sup>L3</sup>CONR<sup>L4</sup>、NR<sup>L3</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>L4</sup>、CO、CR<sup>L1</sup>=CR<sup>L2</sup>、C≡C、SiR<sup>L1</sup>R<sup>L2</sup>、P(O)R<sup>L1</sup>、P(O)OR<sup>L1</sup>、NR<sup>L3</sup>C(=NCN)NR<sup>L4</sup>、NR<sup>L3</sup>C(=NCN)、NR<sup>L3</sup>C(=CNO<sub>2</sub>)NR<sup>L4</sup>、任选地经0-6个R<sup>L1</sup>和/或R<sup>L2</sup>基团取代的C<sub>3-11</sub>环烷基、任选地经0-6个R<sup>L1</sup>和/或R<sup>L2</sup>基团取代的C<sub>3-11</sub>杂环基、任选地经0-6个R<sup>L1</sup>和/或R<sup>L2</sup>基团取代的芳基、任选地经0-6个R<sup>L1</sup>和/或R<sup>L2</sup>基团取代的杂芳基;其中

R<sup>L1</sup>、R<sup>L2</sup>、R<sup>L3</sup>、R<sup>L4</sup>和R<sup>L5</sup>各自独立地选自由以下组成的组:H、卤基、C<sub>1-8</sub>烷基、OC<sub>1-8</sub>烷基、SC<sub>1-8</sub>烷基、NHC<sub>1-8</sub>烷基、N(C<sub>1-8</sub>烷基)<sub>2</sub>、C<sub>3-11</sub>环烷基、芳基、杂芳基、C<sub>3-11</sub>杂环基、OC<sub>1-8</sub>环烷基、SC<sub>1-8</sub>环烷基、NHC<sub>1-8</sub>环烷基、N(C<sub>1-8</sub>环烷基)<sub>2</sub>、N(C<sub>1-8</sub>环烷基)(C<sub>1-8</sub>烷基)、OH、NH<sub>2</sub>、SH、SO<sub>2</sub>C<sub>1-8</sub>烷基、P(O)(OC<sub>1-8</sub>烷基)(C<sub>1-8</sub>烷基)、P(O)(OC<sub>1-8</sub>烷基)<sub>2</sub>、CC-C<sub>1-8</sub>烷基、CCH、CH=CH(C<sub>1-8</sub>烷基)、C(C<sub>1-8</sub>烷基)=CH(C<sub>1-8</sub>烷基)、C(C<sub>1-8</sub>烷基)=C(C<sub>1-8</sub>烷基)<sub>2</sub>、Si(OH)<sub>3</sub>、Si(C<sub>1-8</sub>烷基)<sub>3</sub>、Si(OH)(C<sub>1-8</sub>烷基)<sub>2</sub>、COC<sub>1-8</sub>烷基、CO<sub>2</sub>H、卤素、CN、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、NO<sub>2</sub>、SF<sub>5</sub>、SO<sub>2</sub>NHC<sub>1-8</sub>烷基、SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-8</sub>烷基)<sub>2</sub>、SONHC<sub>1-8</sub>烷基、SON(C<sub>1-8</sub>烷基)<sub>2</sub>、CONHC<sub>1-8</sub>烷基、CON(C<sub>1-8</sub>烷基)<sub>2</sub>、N(C<sub>1-8</sub>烷基)CONH(C<sub>1-8</sub>烷基)、N(C<sub>1-8</sub>烷基)CON(C<sub>1-8</sub>烷基)<sub>2</sub>、NHCONH(C<sub>1-8</sub>烷基)、NHCON(C<sub>1-8</sub>烷基)<sub>2</sub>、NHCONH<sub>2</sub>、N(C<sub>1-8</sub>烷基)SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-8</sub>烷基)、N(C<sub>1-8</sub>烷基)SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-8</sub>烷基)<sub>2</sub>、NHSO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-8</sub>烷基)、NHSO<sub>2</sub>N(C<sub>1-8</sub>烷基)<sub>2</sub>和NHSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;并且其中

当q大于1时,R<sup>L1</sup>或R<sup>L2</sup>各自独立地可以接头到另一A基团以形成可以进一步经0-4个R<sup>L5</sup>

基团取代的环烷基和/或杂环基部分。

10. 根据权利要求2所述的化合物,其中所述PTM是结合到靶蛋白质、靶多肽或其片段的蛋白质靶部分,其中所述靶蛋白质、所述靶多肽或所述其片段具有选自以下组成的组的生物功能:结构、调节、激素、酶促、遗传、免疫、收缩、储存、运输和信号转导。

11. 根据权利要求2所述的化合物,其中所述PTM基团是结合到靶蛋白质的部分,其中所述靶蛋白质选自以下组成的组:B7.1和B7、TNFR1m、TNFR2、NADPH氧化酶、Bcl2/Bax和细胞凋亡途径中的其它伴侣、C5a受体、HMG-CoA还原酶、PDE V磷酸二酯酶类型、PDE IV磷酸二酯酶类型4、PDE I、PDEII、PDEIII、角鲨烯环化酶抑制剂、CXCR1、CXCR2、氧化氮(NO)合酶、环加氧酶1、环加氧酶2、5HT受体、多巴胺受体、G蛋白、Gq、组胺受体、5-脂加氧酶、类胰蛋白酶丝氨酸蛋白酶、胸苷酸合酶、嘌呤核苷磷酸化酶、锥虫GAPDH、糖原磷酸化酶、碳酸酐酶、趋化因子受体、JAW STAT、RXR和类似物、HIV 1蛋白酶、HIV 1整合酶、流感、神经氨酸酶、乙型肝炎逆转录酶、钠通道、多重耐药性(MDR)、蛋白质P-糖蛋白(和MRP)、酪氨酸激酶、CD23、CD124、酪氨酸激酶p56 lck、CD4、CD5、IL-2受体、IL-1受体、TNF- $\alpha$ R、ICAM1、Cat+通道、VCAM、VLA-4整合蛋白、选择蛋白、CD40/CD40L、神经肽和受体、肌苷单磷酸脱氢酶、p38 MAP激酶、Ras/Raf/ME/ERK途径、白介素-1转化酶、半胱天冬酶、HCV、NS3蛋白酶、HCV NS3 RNA螺旋酶、甘氨酸核糖核苷酸甲酰基转移酶、鼻病毒3C蛋白酶、单纯疱疹病毒-1(HSV-I)、蛋白酶、巨细胞病毒(CMV)蛋白酶、聚(ADP-核糖)聚合酶、细胞周期蛋白依赖性激酶、血管内皮生长因子、c-Kit、TGF $\beta$ 活化激酶1、雷帕霉素的哺乳动物靶、SHP2、雄激素受体、催产素受体、微粒体转移蛋白抑制剂、胆汁酸转运抑制剂、5 $\alpha$ 还原酶抑制剂、血管紧张素11、甘氨酸受体、去甲肾上腺素再摄取受体、雌激素受体、雌激素相关受体、局部粘着斑激酶、Src、内皮素受体、神经肽Y和受体、腺苷受体、腺苷激酶和AMP脱氨酶、嘌呤能受体(P2Y1、P2Y2、P2Y4、P2Y6、P2X1-7)、法呢基转移酶、香叶基香叶基转移酶、NGF的TrkA  $\alpha$ 受体、 $\beta$ -淀粉样蛋白、酪氨酸激酶Flk-1/IKDR、玻连蛋白受体、整合蛋白受体、Her-2/neu、端粒酶抑制、胞质磷脂酶A2和EGF受体酪氨酸激酶。其它蛋白质靶包括例如蜕皮素20-单加氧酶、GABA门控氯化物通道的离子通道、乙酰胆碱酯酶、电压敏感性钠通道蛋白、钙释放通道和氯化物通道。其它靶蛋白质包括乙酰-CoA羧化酶、腺苷酸琥珀酸合成酶、原卟啉原氧化酶和烯醇丙酮酰莽草酸-磷酸合酶。

12. 根据权利要求2所述的化合物,其中所述PTM基团是Hsp90抑制剂;激酶抑制剂;磷酸酶抑制剂;HDM2/MDM2抑制剂、靶向人类含BET溴结构域的蛋白质的化合物、HDAC抑制剂、人类赖氨酸甲基转移酶抑制剂、靶向RAF受体的化合物、靶向FKBP的化合物、血管生成抑制剂、免疫抑制化合物、靶向芳基羟受体的化合物、靶向雄激素受体的化合物、靶向雌激素受体的化合物、靶向雌激素相关受体的化合物、靶向甲状腺激素受体的化合物、靶向HIV蛋白酶的化合物、靶向HIV整合酶的化合物、靶向HCV蛋白酶的化合物或靶向酰基蛋白质硫酯酶1和/或2的化合物。

13. 如权利要求2所述的化合物,其中所述PTM基团选自以下组成的组:TANK结合激酶1(TBK1)、雌激素受体 $\alpha$ (ER $\alpha$ )、含溴结构域的蛋白质4(BRD4)、雄激素受体(AR)和c-Myc。

14. 一种组合物,其包含如权利要求2所述的化合物。

15. 一种药物组合物,其包含如权利要求2所述的化合物和药学上可接受的载剂、添加剂和/或赋形剂。

16. 如权利要求15所述的药物组合物,其还包含生物活性剂。
17. 根据权利要求16所述的药物组合物,其中所述生物活性剂是抗病毒剂。
18. 根据权利要求17所述的药物组合物,其中所述抗病毒剂是抗HIV剂。
19. 根据权利要求18所述的药物组合物,其中所述抗HIV剂是核苷逆转录酶抑制剂(NRTI)、非核苷逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、融合抑制剂或其混合物。
20. 根据权利要求17所述的药物组合物,其中所述抗病毒剂是抗HCV剂。
21. 根据权利要求16所述的药物组合物,其中所述生物活性剂选自由以下组成的组:消炎剂、免疫剂、心血管剂和神经剂。
22. 根据权利要求16所述的药物组合物,其中所述生物活性剂是抗癌剂。
23. 根据权利要求22所述的组合物,其中所述抗癌剂选自由以下组成的组:依维莫司、曲贝替定、阿布拉克恩、TLK 286、AV-299、DN-101、帕唑帕尼、GSK690693、RTA 744、ON 0910.Na、AZD 6244 (ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、恩扎妥林、凡德他尼、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、FLT-3抑制剂、VEGFR抑制剂、EGFR TK抑制剂、极光激酶抑制剂、PIK-1调节剂、Bcl-2抑制剂、HDAC抑制剂、c-MET抑制剂、PARP抑制剂、Cdk抑制剂、EGFR TK抑制剂、IGFR-TK抑制剂、抗HGF抗体、PI3激酶抑制剂、AKT抑制剂、mTORC1/2抑制剂、JAK/STAT抑制剂、检查点-1或2抑制剂、局部粘着斑激酶抑制剂、Map激酶激酶(mek)抑制剂、VEGF trap抗体、培美曲塞、埃罗替尼、达沙替尼、尼罗替尼、德卡他尼、帕尼单抗、氨柔比星、奥戈伏单抗、Lep-etu、诺拉曲塞、azd2171、巴塔布林、奥法木单抗、扎木单抗、依特卡林、粉防己碱、鲁比替康、替米利芬、奥利默森、替西里木单抗、依匹木单抗、棉子酚、Bio 111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO 140、CC 8490、西仑吉肽、吉马替康、IL13-PE38QQR、INO 1001、IPdR<sub>1</sub> KRX-0402、硫蒽酮、LY 317615、纽迪、维特斯潘、Rta 744、Sdx 102、他仑帕奈、阿曲生坦、Xr 311、罗米地辛、ADS-100380、舒尼替尼、5-氟尿嘧啶、伏立诺他、依托泊苷、吉西他滨、多柔比星、脂质体多柔比星、5'-脱氧-5-氟尿苷、长春新碱、替莫唑胺、ZK-304709、seliciclib、PD0325901、AZD-6244、卡培他滨、L-谷氨酸、N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲酰基]-二钠盐七水合物、喜树碱、PEG标记的伊立替康、他莫昔芬、柠檬酸托瑞米芬、阿那曲唑、依西美坦、来曲唑、DES(二乙基己烯雌酚)、雌二醇、雌激素、缀合的雌激素、贝伐单抗、IMC-1C11、CHIR-258、)；3-[5-(甲磺酰基哌啶甲基)-吡啶基]-喹诺酮、瓦他拉尼、AG-013736、AVE-0005、[D-Ser (But) 6, Azgly 10]的醋酸盐(pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser (But)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH<sub>2</sub>醋酸盐[C<sub>59</sub>H<sub>84</sub>N<sub>18</sub>O<sub>i4</sub>-(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)<sub>x</sub>,其中x=1到2.4]、醋酸戈舍瑞林、醋酸亮丙瑞林、双羟萘酸曲普瑞林、醋酸甲羟孕酮、己酸羟孕酮、醋酸甲地孕酮、雷洛昔芬、比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特、醋酸甲地孕酮、CP-724714; TAK-165、HKI-272、埃罗替尼、拉帕替尼、卡奈替尼、ABX-EGF抗体、爱必妥、EKB-569、PKI-166、GW-572016、约纳法尼、BMS-214662、替匹法尼; 氨磷汀、NVP-LAQ824、辛二酰苯胺异羟肟酸、丙戊酸、曲古抑菌素A、FK-228、SU11248、索拉非尼、KRN951、氨鲁米特、胺苯吡啶、阿那格雷、L-天冬酰胺酶、卡介苗(BCG)疫苗、阿霉素、博莱霉素、布舍瑞林、白消安、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸盐)、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、柔红霉素、二乙基己烯雌酚、表柔比星、氟达拉滨、氟氢可的松、氟甲睾酮、氟他胺、格列卫、吉西他滨、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、二氯甲二乙胺、美法仑、6-巯基嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、丝裂

霉素、米托坦、米托蒽醌、尼鲁米特、奥曲肽、奥沙利铂、帕米膦酸盐、喷司他丁、普卡霉素、吡吩姆、丙卡巴肼、雷替曲塞、利妥西单抗、链佐星、替尼泊苷、睾酮、沙利度胺、硫鸟嘌呤、噻替派、维甲酸、长春地辛、13-顺式-视黄酸、苯丙氨酸氮芥、尿嘧啶氮芥、雌莫司汀、六甲蜜胺、氟尿苷、5-脱氧尿苷、胞嘧啶阿拉伯糖苷、6-巯基嘌呤、脱氧助间型霉素、骨化三醇、戊柔比星、光神霉素、长春花碱、长春瑞滨、拓朴替康、拉唑辛、马立马司他、COL-3、新伐司他、BMS-275291、角鲨胺、内皮抑素、SU5416、SU6668、EMD121974、白介素-12、IM862、血管抑素、维他辛、屈洛昔芬、碘昔芬、螺笛内酯、非那雄胺、西咪替丁、曲妥珠单抗、地尼白介素、吉非替尼、硼替佐米、紫杉醇、不含克列莫佛的紫杉醇、多西他赛、埃匹塞隆B、BMS-247550、BMS-310705、屈洛昔芬、4-羟基他莫昔芬、哌喷昔芬、ERA-923、阿佐昔芬、氟维司群、阿考比芬、拉索昔芬、艾多昔芬、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、拓朴替康、PTK787/ZK 222584、VX-745、PD 184352、雷帕霉素、40-0-(2-羟乙基)-雷帕霉素、替西罗莫司、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、渥曼青霉素、ZM336372、L-779,450、PEG-非格司亭、达贝泊汀、红细胞生成素、粒细胞集落刺激因子、唑来膦酸盐、强的松、西妥昔单抗、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、组氨瑞林、聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2a、干扰素 $\alpha$ -2a、聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2b、干扰素 $\alpha$ -2b、阿扎胞苷、PEG-L-天冬酰胺酶、来那度胺、吉妥珠单抗、氢化可的松、白介素-11、右雷佐生、阿仑珠单抗、全反视黄酸、酮康唑、白介素-2、甲地孕酮、免疫球蛋白、氮芥、甲基泼尼松龙、替坦异贝莫单抗、雄激素、地西他滨、六甲蜜胺、贝沙罗汀、托西莫单抗、三氧化砷、可的松、艾迪特龙酸盐、米托坦、环孢霉素、脂质体柔红霉素、埃德温娜-天冬酰胺酶、锇89、卡索匹坦、奈妥吡坦、NK-1受体拮抗剂、帕洛诺司琼、阿瑞匹坦、苯海拉明、羟嗪、甲氧氯普胺、劳拉西泮、阿普唑仑、氟哌啶醇、达哌啶醇(droperidol)、卓那比醇、地塞米松、甲基泼尼松龙、丙氯拉嗪、格拉司琼、昂丹司琼、多拉司琼、托烷司琼、聚乙二醇化非格司亭、红细胞生成素、依泊汀 $\alpha$ 、达贝泊汀 $\alpha$ 及其混合物。

24. 一种用于诱导细胞中的靶蛋白质降解的方法，其包括向所述细胞施用有效量的如权利要求2所述的化合物。

25. 一种用于诱导细胞中的靶蛋白质降解的方法，其包括向所述细胞施用有效量的如权利要求10所述的化合物。

26. 一种用于诱导细胞中的靶蛋白质降解的方法，其包括向所述细胞施用有效量的如权利要求11所述的化合物。

27. 一种用于诱导患者中的靶蛋白质降解的方法，其包括向所述患者施用有效量的如权利要求2所述的化合物。

28. 一种用于治疗患者的疾病状态或病况的方法，其中失调蛋白质活性负责所述疾病状态或病况，所述方法包括施用有效量的根据权利要求2所述的化合物。

29. 如权利要求28所述的方法，其中所述疾病状态或病况是哮喘、多发性硬化、癌症、纤毛疾病、腭裂、糖尿病、心脏病、高血压、炎性肠病、智力迟钝、情绪障碍、肥胖、屈光不正、不孕症、安格尔曼综合征、卡纳万病、乳糜泻、夏柯-玛丽-杜斯病、囊性纤维化、杜氏肌肉营养不良、血色病、血友病、克莱恩费尔特综合征、神经纤维瘤病、苯丙酮尿症、多囊肾病(PKD1)或4(PKD2)普瑞德-威利综合征、镰状细胞病、泰-萨克斯病、特纳综合征。

30. 如权利要求28所述的方法，其中所述疾病状态或病况是阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化(卢格里克氏病)、神经性厌食症、焦虑症、动脉粥样硬化、注意力不足过动症、孤独

症、双相障碍、慢性疲劳综合征、慢性阻塞性肺病、克罗恩氏病、冠心病、痴呆、抑郁症、1型糖尿病、2型糖尿病、癫痫、格林-巴利综合征、肠易激综合征、狼疮、代谢综合征、多发性硬化、心肌梗塞、肥胖、强迫症、恐慌症、帕金森氏病、牛皮癣、类风湿性关节炎、类肉瘤病、精神分裂症、中风、血栓闭塞性脉管炎、妥瑞综合征、血管炎。

31. 如权利要求28所述的方法,其中所述疾病状态或病况是血浆铜蓝蛋白缺乏症、II型软骨成长不全、软骨发育不全、尖头、2型戈谢病、急性间歇性卟啉症、卡纳万病、腺瘤结肠息肉病、ALA脱水酶缺乏症、腺苷酸基琥珀酸裂解酶缺乏症、肾上腺生殖系综合征、肾上腺脑白质营养不良、ALA-D卟啉症、ALA脱水酶缺乏症、尿黑酸尿、亚历山大病、尿黑酸尿褐黄病、 $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶缺乏症、 $\alpha$ -1蛋白酶抑制剂、肺气肿、肌萎缩性侧索硬化、阿尔斯特伦综合征、亚历山大病、釉质发生不全、ALA脱水酶缺乏症、安德森-法布里病、雄激素不敏感综合征、贫血、弥漫性体血管角质瘤、视网膜血管瘤病(冯希佩尔-林道病(冯希佩尔-林道)、阿佩尔综合征、蜘蛛脚样指(马凡综合征)、斯蒂克勒综合征、先天性多发性关节弛缓(埃勒斯-当洛斯综合征#关节弛缓型)、共济失调毛细血管扩张症、瑞特综合征、原发性肺高血压、桑德霍夫病、II型神经纤维瘤病、比尔-史蒂文森皮肤回旋综合征、家族性地中海热、本杰明综合征、 $\beta$ -地中海贫血、双侧听神经纤维瘤病(II型神经纤维瘤病)、因子V莱顿血栓形成倾向、布洛赫-苏兹贝格综合征(色素失调症)、布卢姆综合征、X-连锁铁粒幼红细胞性贫血、博纳维-乌尔里希综合征(特纳综合征)、布尔纳维尔病(结节性硬化)、朊病毒病、伯特-霍格-杜布综合征、脆骨病(成骨不全症)、泛拇指-大拇趾综合征(鲁宾斯坦-泰比综合征)、青铜色糖尿病/青铜色肝硬化(血色素沉着病)、延髓性肌萎缩(肯尼迪氏病)、伯格-格鲁茨综合征(脂蛋白脂酶缺乏症)、CGD慢性肉芽肿症、弯肢发育异常、生物素酶缺乏症、心肌病(努南综合征)、猫叫综合征、CAVD(先天性输精管缺如)、Caylor心面综合征(CBAVD)、CEP(先天性红细胞生成性卟啉症)、囊性纤维化、先天性甲状腺功能减退、软骨营养障碍综合征(软骨发育不全)、耳脊椎骨骺发育不良、莱施-尼汉综合征、半乳糖血症、埃勒斯-当洛斯综合征、致死性发育异常、科芬-劳里综合征、科凯恩综合征、(家族性腺瘤息肉病)、先天性红细胞生成性卟啉症、先天性心脏病、高铁血红蛋白症/先天性高铁血红蛋白血症、软骨发育不全、X-连锁铁粒幼红细胞性贫血、结蹄组织病、锥异常面综合征、文库利氏贫血( $\beta$ -地中海贫血)、铜贮积病(威尔逊氏病)、铜转运病(门克斯病)、遗传性粪卟啉症、考登综合征、颅面关节变形(克鲁宗综合征)、克-雅病(朊病毒病)、科凯恩综合征、考登综合征、柯什曼-巴滕-施泰纳特综合征(肌强直性营养不良)、比尔-史蒂文森皮肤回旋综合征、原发性高草酸尿症、脊椎大骨骺发育异常(斯特拉德威克型)、杜兴与贝克尔型肌肉营养不良(DBMD)、乌谢尔综合征、退行性神经疾病(包括德格罗乌稀综合征和德热里纳-索塔斯综合征)、发育障碍、V型远端脊肌萎缩、雄激素不敏感综合征、扩散性球样体硬化(克拉贝病)、狄乔治氏综合征、二氢睾酮受体缺陷、雄激素不敏感综合征、唐氏综合征、侏儒症、红细胞生成性原卟啉症、红细胞5-氨基酮戊酸合成酶缺乏症、红细胞生成性卟啉症、红细胞生成性原卟啉症、红细胞生成性尿卟啉症、弗里德赖希氏共济失调、家族性阵发性多浆膜炎、迟发性皮肤卟啉症、家族性压力敏感性神经病、原发性肺高血压(PPH)、胰脏纤维囊性病、脆性X综合征、半乳糖血症、遗传性脑失调、巨细胞肝炎(新生儿血色素沉着病)、格伦布拉德-斯坦德伯格综合征(弹性假黄瘤)、根达病(先天性红细胞生成性卟啉症)、血色病、霍尔格伦综合征、镰状细胞性贫血、血友病、肝红细胞生成性卟啉症(HEP)、希佩尔-林道病(冯希佩尔-林道病)、亨廷顿氏病、哈钦森-吉尔福德

早衰综合征(早衰)、雄激素过多症、软骨发育不良、低色指数性贫血、免疫系统病症(包括X连锁重度联合免疫缺陷)、英斯利-阿斯特利综合征、杰克逊-韦斯综合征、朱伯特综合征、莱施-尼汉综合征、杰克逊-韦斯综合征、肾病(包括高草酸尿症)、克莱恩费尔特综合征、克尼斯特发育异常、间隙性痴呆、兰格-萨尔迪诺软骨成长不全、共济失调毛细血管扩张症、林奇综合征、赖氨酰羟化酶缺乏症、马查多-约瑟夫病、代谢障碍(包括克尼斯特发育异常)、马凡综合征、运动障碍、莫厄特-威尔逊综合征、囊性纤维化、明克综合征、多发性神经纤维瘤病、南斯-英斯利综合征、南斯-斯威尼软骨发育异常、尼曼-匹克病、诺亚克综合征(法伊弗综合征)、奥斯勒-韦伯-朗迪病、皮奥茨-杰格斯综合征、多囊肾病、多骨性纤维性发育异常(麦丘恩-奥尔布赖特综合征)、皮奥茨-杰格斯综合征、普瑞德-拉巴特-威利综合征、血色素沉着病、原发性高尿酸血症(莱施-尼汉综合征)、原发性肺高血压、原发性老年性退行性痴呆、朊病毒病、早衰(哈钦森吉尔福德早衰综合征)、进行性舞蹈病、慢性遗传性(亨廷顿)(亨廷顿氏病)、进行性肌萎缩、脊肌萎缩、丙酸血症、原卟啉症、近端肌强直性营养不良、肺动脉高血压、PXE(弹性假黄瘤)、Rb(成视网膜细胞瘤)、雷克林豪森病(神经纤维瘤病I型)、复发性多浆膜炎、视网膜病症、成视网膜细胞瘤、瑞特综合征、RFALS 3型、雷克综合征、赖利-戴综合征、鲁西-利维综合征、重度软骨发育不全伴发育迟缓和黑棘皮(SADDAN)、李-佛美尼综合征、乳房肉瘤、白血病和肾上腺(SBLA)综合征、结节状硬化(结节性硬化)、SDAT、先天性SED(先天性脊椎骨骺发育异常)、斯特拉德威克SED(斯特拉德威克型脊椎大骨骺发育异常)、SEDC(先天性脊椎骨骺发育异常)、SEMD、斯特拉德威克型(斯特拉德威克型脊椎大骨骺发育异常)、Shprintzen综合征、皮肤色素沉着障碍、史密斯-莱姆利-奥皮茨综合征、南非遗传性卟啉症(变异性卟啉症)、婴儿-发作上升型遗传性痉挛性麻痹、语言与交流障碍、神经类脂增多症、泰-萨克斯病、脊髓小脑性共济失调、斯蒂克勒综合征、中风、雄激素不敏感综合征、四氢生物蝶呤缺乏症、 $\beta$ -地中海贫血、甲状腺疾病、腊肠样神经病(有压力麻痹的倾向的遗传性神经病)、特雷彻柯林斯综合征、三体X综合征(三X综合征)、21三倍体症(唐氏综合征)、X三倍体症、VHL综合征(冯希佩尔-林道病)、视力损害和失明(阿尔斯特伦综合征)、夫罗利克病、瓦登伯格综合征、瓦尔堡圣约瑟弗雷德里亚斯综合征、魏森巴赫尔-扎维穆勒综合征、沃尔夫-赫希霍恩综合征、沃尔夫周期性疾病、魏森巴赫尔-扎维穆勒综合征和着色性干皮病。

32. 如权利要求28所述的方法,其中所述疾病状态或病况是癌症。

33. 如权利要求32所述的方法,其中所述癌症是鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、肝细胞癌和肾细胞癌、膀胱癌、肠癌、乳癌、宫颈癌、结肠癌、食道癌、头癌、肾癌、肝癌、肺癌、颈癌、卵巢癌、胰脏癌、前列腺癌和胃癌;白血病;良性和恶性淋巴瘤,尤其伯基特氏淋巴瘤和非霍奇金氏淋巴瘤;良性和恶性黑色素瘤;脊髓增生性疾病;多发性骨髓瘤,肉瘤,包括尤文氏肉瘤、血管肉瘤、卡波氏肉瘤、脂肪肉瘤、肌肉瘤、外周神经上皮瘤、滑膜肉瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、室管膜瘤、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、神经节细胞瘤、神经节神经胶质瘤、成神经管细胞瘤、松果体细胞肿瘤、脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经纤维瘤和神经鞘瘤;肠癌、乳癌、前列腺癌、宫颈癌、子宫癌、肺癌、卵巢癌、睾丸癌、甲状腺癌、星形细胞瘤、食道癌、胰脏癌、胃癌、肝癌、结肠癌、黑素瘤;癌肉瘤、霍奇金氏病、威尔姆斯肿瘤或畸胎瘤。

34. 根据权利要求32所述的方法,其中所述癌症是T-谱系急性成淋巴细胞性白血病(T-ALL)、T-谱系成淋巴细胞性淋巴瘤(T-LL)、外周T细胞淋巴瘤、成人T细胞白血病、前-B ALL、

前-B淋巴瘤、大B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、B细胞ALL、费城染色体阳性ALL和费城染色体阳性CML。

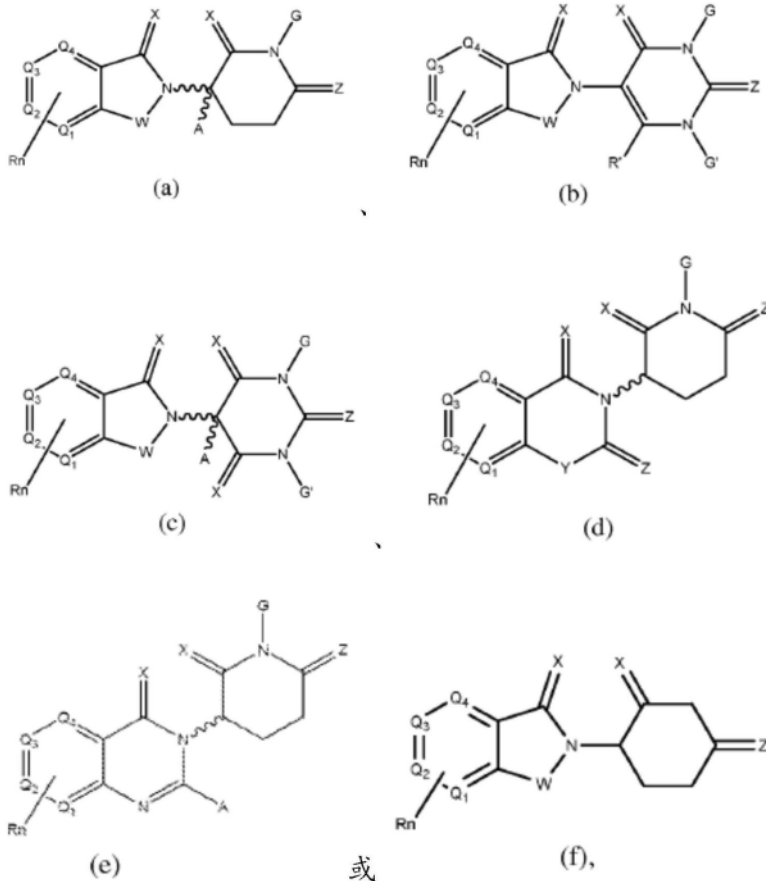
35. 一种化合物文库,其包括多于一种如权利要求1所述的化合物。

36. 一种鉴别含有识别小脑蛋白 (CRBN) 的E3泛素连接酶结合部分的化合物的方法,其包括:

将测试化合物与CRBN蛋白质一起孵育;

测定所述测试化合物结合到所述CRBN蛋白质的量。

37. 一种小脑蛋白E3泛素连接酶结合部分 (CLM),其具有由以下表示的化学结构:



其中

W选自由以下组成的组:CH<sub>2</sub>、CHR、C=O、SO<sub>2</sub>、NH和N-烷基;

每个X独立地选自由以下组成的组:O、S和H<sub>2</sub>;

Y选自由以下组成的组:NH、N-烷基、N-芳基、N-杂芳基、N-环烷基、N-杂环基、O和S;

Z选自由以下组成的组:O、S和H<sub>2</sub>;

G和G'独立地选自由以下组成的组:H、烷基、OH、任选地经R'取代的CH<sub>2</sub>-杂环基和任选地经R'取代的苯甲基;

Q<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub>、Q<sub>3</sub>和Q<sub>4</sub>表示经独立地选自R'、N或N-氧化物的基团取代的碳C;

A独立地选自基团烷基、环烷基、C1和F;

R包括-CONR'R''、-OR'、-NR'R''、-SR'、-SO<sub>2</sub>R'、-SO<sub>2</sub>NR'R''、-CR'R''、-CR'NR'R''、-芳基、-杂芳基、-烷基、-环烷基、-杂环基、-P(O)(OR')R''、-P(O)R'R''、-OP(O)(OR')R''、-OP(O)R'R''、-C1、-F、-Br、-I、-CF<sub>3</sub>、-CN、-NR'SO<sub>2</sub>NR'R''、-NR'CONR'R''、-CONR'COR''、-NR'C(=N-CN)NR''

$R''$ 、 $-C(=N-CN)NR'R''$ 、 $-NR'C(=N-CN)R''$ 、 $-NR'C(=C-NO_2)NR'R''$ 、 $-SO_2NR'COR''$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(C=N-OR')R''$ 、 $-CR'=CR'R''$ 、 $-CCR'$ 、 $-S(C=O)(C=N-R')R''$ 、 $-SF_5$ 和 $-OCF_3$ ;

$R'$ 和 $R''$ 独立地选自由以下组成的组:键、H、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基;

表示可以是立体定向(R或S)或非立体定向的键;并且

$R_n$ 包括官能团或原子,

其中n是1-4的整数。

38. 如权利要求1所述的CLM,其中所述 $R_n$ 包括共价连接到接头基团(L)、蛋白质靶向部分(PTM)、E3泛素连接酶结合部分(ULM)或其任何多者或组合的官能团或原子。

39. 如权利要求2所述的CLM,其中所述ULM是第二CLM、CLM'或其任何组合或多者,其中所述第二CLM具有与所述CLM相同的化学结构,并且

所述CLM'结构上不同于所述CLM。

## 基于酰亚胺的蛋白水解调节剂和相关使用方法

[0001] 本申请是申请日为2015年4月14日、申请号为201580028623.2、发明名称为“基于酰亚胺的蛋白水解调节剂和相关使用方法”的中国发明专利申请的分案申请。

[0003] 相关申请的交叉引用

[0004] 本申请是要求2014年4月14日提交的标题为“基于酰亚胺的蛋白水解调节剂和相关使用方法 (IMIDE-BASED MODULATORS OF PROTEOLYSIS AND ASSOCIATED METHODS OF USE)”的美国临时申请第61/979,351号的权益和优先权的国际PCT申请,所述美国临时申请以全文引用的方式并入本文中。

[0005] 以引用的方式并入

[0006] 按照37C.F.R. §1.52 (e), 计算机可读形成的序列信息与此一道以.txt形式提交, 文件名: Sequence\_Listing\_ST25.txt; 大小2KB; 在2015年4月14日使用PatentIn-3.5产生, 其以引用的方式全部并入本文中。

### 发明领域

[0007] 本发明提供了基于酰亚胺的化合物, 包括包含其的双官能化合物; 和相关使用方法。所述双官能化合物可以用作靶向泛素化的调节剂, 尤其相对于多种多肽和其它蛋白质, 所述多肽和其它蛋白质由根据本发明的双官能化合物降解和/或另外抑制。

### 背景

[0009] 大多数小分子药物结合在紧密且界限分明的袋中的酶或受体。另一方面, 蛋白质-蛋白质相互作用众所周知地由于其大接触表面和所涉及的浅槽或平坦界面而难以使用小分子靶向。E3泛素连接酶(其中数百种在人类中已知) 赋予底物对于泛素化的特异性, 并且因此, 由于其对于某些蛋白质底物的特异性而是比通用蛋白酶体抑制剂更吸引人的治疗性标靶。E3连接酶的配位体的开发已经被证明具挑战性, 部分由于它们必须破坏蛋白质-蛋白质相互作用的事实。然而, 最近的开发已经提供了结合到这些连接酶的特异性配位体。例如, 自从发现了nutlin, 第一种小分子E3连接酶抑制剂, 已经报道了靶向E3连接酶的其他化合物, 但所述领域仍开发不充分。

[0010] 一种具有治疗潜力的E3连接酶是冯希佩尔-林道(von Hippel-Lindau, VHL) 肿瘤抑制因子。VHL包含底物识别亚单位/E3连接酶复合物VCB, 其包括延伸因子B和C, 和包括Cullin-2和Rbx1的复合物。VHL的一级底物是缺氧诱导因子1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), 一种响应于低氧水平上调基因(如促血管生成生长因子VEGF和红细胞诱导细胞因子红细胞生成素)的转录因子。我们针对E3连接酶的底物识别亚单位VCB(癌症、慢性贫血和缺血<sup>2</sup>中的重要标靶) 产生冯希佩尔-林道(VHL) 的第一种小分子配位体, 并且获得晶体结构, 证实所述化合物模拟转录因子HIF-1 $\alpha$  (VHL的主要底物) 的结合方式。

[0011] 小脑蛋白(cereblon) 是人类中由CRBN基因编码的一种蛋白质。CRBN直系同源物从植物到人类是高度保守的, 这强调了其生理重要性。小脑蛋白与损伤DNA结合蛋白1 (DDB1)、Cullin-4A (CUL4A) 和cullin 1的调节因子 (ROC1) 形成E3泛素连接酶复合物。此复合物泛素

化多种其它蛋白质。通过未曾被完全阐明的机制,标靶蛋白质的小脑蛋白泛素化导致成纤维细胞生长因子8 (FGF8) 和成纤维细胞生长因子10 (FGF10) 的水平提高。FGF8继而调节多种发育过程,如四肢和听囊形成。最终结果是此泛素连接酶复合物对于胚胎中的四肢生长是重要的。在不存在小脑蛋白下,DDB1与充当DNA损伤结合蛋白的DDB2形成复合物。

[0012] 已经得到批准用于治疗多种免疫学适应症的沙利度胺 (thalidomide),也已经得到批准用于治疗某些赘生性疾病,包括多发性骨髓瘤。除多发性骨髓瘤之外,沙利度胺和若干种其类似物当前还在研究用于治疗多种其它类型的癌症。虽然沙利度胺的抗肿瘤活性的精确机制仍在显现中,但其已知可抑制血管生成。最近的论述酰亚胺生物学的文献包括Lu等人Science 343,305(2014)和Krönke等人Science 343,301(2014)。

[0013] 显著地,沙利度胺和其类似物(例如泊马度胺 (pomolnamiode) 和来那度胺 (lenalinomide)) 已知可结合小脑蛋白。这些药剂结合到小脑蛋白,改变复合物诱导Ikaros (IKZF1) 和Aiolos (IKZF3) (对多发性骨髓瘤生长必要的转录因子) 的泛素化和降解的特异性。的确,小脑蛋白的更高表达与酰亚胺药物在治疗多发性骨髓瘤中的功效增加相关。

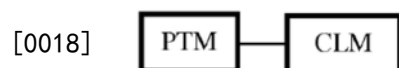
[0014] 本领域中持续需要针对疾病、尤其增生和癌症(如多发性骨髓瘤)的有效治疗。然而,非特异性效应以及无法一起靶向和调节某些类别的蛋白质(如转录因子)仍是开发有效抗癌剂的障碍。因此,利用或加强小脑蛋白的底物特异性并且同时「可调」以便可以特异性靶向和调节各种各样的蛋白质类别的小分子治疗剂将非常可用作治疗剂。

## 发明概要

[0015] 本公开描述了作用以将内源性蛋白质募集到E3泛素连接酶用于降解的双官能化合物,和其使用方法。具体来说,本发明提供了双官能或蛋白水解靶向嵌合 (PROTAC) 化合物,其用作多种多肽和其它蛋白质的靶向泛素化的调节剂,所述多肽和其它蛋白质然后通过如本文所述的双官能化合物降解和/或另外抑制。本文提供的化合物的优势在于,广泛范围的药理学活性是可能的,与来自几乎任何蛋白质类别或家族的靶向多肽的降解/抑制一致。另外,本发明提供了使用有效量的如本文所述的化合物治疗或改善疾病病况(如癌症,例如多发性骨髓瘤)的方法。

[0016] 因此,在一个方面,本公开提供了如本文所述的新颖的基于酰亚胺的化合物。

[0017] 在另一方面,本公开提供了双官能或PROTAC化合物,其包含E3泛素连接酶结合部分(即,E3泛素连接酶的配位体或“ULM”基团)和结合标靶蛋白质以便标靶蛋白质/多肽定位得接近于泛素连接酶以实现所述蛋白质的降解(和抑制)的部分(即,蛋白质/多肽靶向配位体或“PTM”基团)。在一个优选实施方案中,ULM是小脑蛋白E3泛素连接酶结合部分(即,“CLM”)。例如,双官能化合物的结构可以描绘为:



[0019] PTM和CLM部分的如本文所说明的相应位置以及其数目仅以实例的方式提供并且不意图以任何方式限制所述化合物。如熟练技术人员将理解,如本文所述的双官能化合物可以经合成,以便相应官能部分的数目和位置可以视需要而变化。

[0020] 在某些实施方案中,双官能化合物还包含化学接头(“L”)。在这个实例中,双官能化合物的结构可以描绘为:



[0022] 其中PTM是蛋白质/多肽靶向部分,L是接头,并且CLM是小脑蛋白E3泛素连接酶结合部分。

[0023] 在某些优选实施方案中,E3泛素连接酶是小脑蛋白。因此,在某些其它实施方案中,双官能化合物的CLM包含化学物质,如酰亚胺、酰胺、硫代酰胺、硫代酰亚胺衍生部分。在其它实施方案中,CLM包含邻苯二甲酰亚氨基或其类似物或衍生物。在又其它实施方案中,CLM包含邻苯二甲酰亚氨基-戊二酰亚胺基或其类似物或衍生物。在又其它实施方案中,CLM包括由以下组成的组的成员:沙利度胺、来那度胺、泊马度胺和其类似物或衍生物。

[0024] 在某些实施方案中,如本文所述的化合物包含多个CLM、多个PTM、多个化学接头或其组合。

[0025] 在另一方面,本发明提供了治疗组合物,其包含有效量的如本文所述的化合物或其盐形式,和药学上可接受的载剂。所述治疗组合物调节患者或受试者(例如动物,如人类)中的蛋白质降解,并且可以用于治疗或改善通过所述降解蛋白质调节的疾病状态或病况。在某些实施方案中,如本文所述的治疗组合物可以用以实践所关注蛋白质的降解用于治疗或改善疾病(例如癌症)。在另一方面,本发明提供了一种泛素化/降解细胞中的标靶蛋白质的方法。在某些实施方案中,所述方法包括施用如本文所述的双官能化合物,所述双官能化合物如本文另外所描述包含优选通过接头基团部分连接的CLM和PTM,其中CLM与PTM偶联,并且其中CLM识别泛素途径蛋白质(例如泛素连接酶,优选E3泛素连接酶,如小脑蛋白),并且PTM识别标靶蛋白质以便标靶蛋白质的降解将在标靶蛋白质定位得接近于泛素连接酶时发生,因此导致标靶蛋白质的效应的降解/抑制和蛋白质水平的控制。通过本发明实现的蛋白质水平的控制提供了对疾病状态或病况的治疗,所述疾病状态或病况通过标靶蛋白质通过降低患者细胞中所述蛋白质的水平来调节。

[0026] 在另一方面,本发明提供了一种评估(即,测定和/或测量)CLM的结合亲和力的方法。在某些实施方案中,所述方法包括提供所关注的测试药剂或化合物,例如具有酰亚胺部分(例如邻苯二甲酰亚氨基、邻苯二甲酰亚氨基-戊二酰亚胺基、衍生沙利度胺、衍生来那度胺或衍生泊马度胺)的药剂或化合物;和比较测试药剂或化合物与已知结合小脑蛋白和/或抑制小脑蛋白活性的药剂或化合物相比的小脑蛋白结合亲和力和/或抑制活性。

[0027] 在另一方面,本发明提供了治疗或改善受试者或患者(例如动物,如人类)的疾病、病症或其症状的方法,所述方法包括向需要其的受试者施用一种组合物,所述组合物包含有效量(例如治疗有效量)的如本文所述的化合物或其盐形式;和药学上可接受的载剂,其中所述组合物可有效治疗或改善受试者的疾病或病症或其症状。

[0028] 在另一方面,本发明提供了使用根据本发明的化合物鉴别所关注蛋白质的降解在生物系统中的效应的方法。

[0029] 以上通用应用领域仅以实例的方式给出并且不意图对本公开和随附权利要求书的范围进行限制。本领域普通技术人员根据本权利要求书将了解与本发明的组合物、方法和工艺相关的其它目标和优势。例如,本发明的各个方面和实施方案可以以众多组合使用,所述组合全部明确由本发明涵盖。这些其它优势、目标和实施方案明确地包括在本发明范围内。本文中用以阐明发明背景并且在具体情况下用以提供关于实践的其它细节的公开案

和其它材料以引用的方式并入。

[0030] 图式简要说明

[0031] 并入说明书中并且形成说明书的一部分的附图说明了本发明的几种实施方案,并且与本发明一起用于解释本发明的原理。所述图仅用于说明本发明的实施方案的目的并且不应视为限制本发明。根据以下实施方式结合展示本发明的说明性实施方案的附图,本发明的其它目标、特征和优势将变得显而易见,其中:

[0032] 图1.说明PROTAC官能的一般原理。(A) 示例性PROTAC包含蛋白质靶向部分 (PTM;深阴影矩形)、泛素连接酶结合部分 (ULM;浅阴影三角形) 和任选的使PTM偶联或拴系到ULM的接头部分 (L;黑线)。(B) 说明了如本文所述的PROTAC的官能用途。简单地说,ULM识别并且结合到特异性E3泛素连接酶,并且PTM结合并且募集标靶蛋白质,使其紧密接近于E3泛素连接酶。典型地,E3泛素连接酶与E2泛素结合蛋白复合,并且单独或经由E2蛋白质催化了泛素(暗圈)与标靶蛋白质上的赖氨酸经由异肽键的连接。然后靶向聚泛素化蛋白质(最右)用于通过细胞的蛋白酶体机制降解。

[0033] 详述

[0034] 以下是经提供以帮助本领域技术人员实践本发明的实施方式。本领域普通技术人员可以在不背离本公开的精神或范围的情况下在本文所述的实施方案中进行修改和变动。本文提及的所有公开、专利申请、专利、图和其它参考文献明确地以全文引用的方式并入。

[0035] 本发明描述了涉及以下令人惊讶并且意外的发现的组合物和方法,E3泛素连接酶蛋白质(例如小脑蛋白)在其与标靶蛋白质通过结合E3泛素连接酶蛋白质和标靶蛋白质的双官能或嵌合构筑体定位得接近时泛素化标靶蛋白质。因此,本发明提供了包含与蛋白质靶向结合部分(“PTM”)偶联的E3泛素连接酶结合部分(“ULM”)的此类化合物和组合物,其导致所选标靶蛋白质泛素化,这导致标靶蛋白质通过蛋白酶体降解(参见图1)。本发明还提供了一种组合物文库和其用途。

[0036] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语都具有与本发明所属领域普通技术人员通常所理解相同的含义。本发明中所用的术语仅用于描述特定实施方案并且不意图限制本发明。

[0037] 在提供值的范围时,应理解,除非上下文明显另外指示(如在含有多个碳原子的基团的情况下,在所述情况下,提供属于所述范围内的每个碳原子数目),否则所述范围的上限与下限之间的每个中间值(到下限的十分之一单位)以及所陈述范围中的任何其它陈述或中间值涵盖于本发明内。这些较小范围的上限和下限可以独立地包括于也涵盖于本发明内的较小范围中,服从所陈述范围中的任何具体排除的极限。在所陈述范围包括所述极限中的一者或两者时,排除那些所包括极限一者或两者的范围也包括于本发明中。

[0038] 以下术语用以描述本发明。在术语在本文中未具体定义的情况下,所述术语由在上下文中将所述术语应用于描述本发明的普通技术人员以本领域中所公认的含义给出。

[0039] 除非上下文明显另外指示,否则如本文和随附权利要求书中所用,冠词“一个(a/an)”在本文中用以指所述冠词的一个或多于一个(即,至少一个)语法对象。例如,“一个要素”意指一个要素或多于一个要素。

[0040] 如本文在说明书和权利要求书中所用,短语“和/或”应理解为意指如此结合的要素中的“一者或两者”,即在一些情况下结合地存在并且在其它情况下分离地存在的要素。

用“和/或”列出的多个要素应以相同方式解释,即如此结合的要素中的“一者或多者”。除由“和/或”条款具体确定的要素以外,可以任选地存在其它要素,不论与那些具体确定的要素相关还是不相关。因此,作为一个非限制性实例,当结合开放性语言(如“包含”)使用时,提及“A和/或B”在一个实施方案中可以仅指A(任选地包括除B以外的要素);在另一实施方案中仅指B(任选地包括除A以外的要素);在又一实施方案中指A和B两者(任选地包括其它要素);等。

[0041] 如本文在说明书和权利要求书中所用,“或”应理解为具有与如上文所定义的“和/或”相同的含义。例如,当分隔列表中的项目时,“或”或“和/或”应解释为包括性的,即包括多个要素或要素列表中的至少一者而且包括多于一者以及任选地其它未列出的项目。仅明显相反指示的术语(如“仅……之一”或“恰好……之一”或当用于权利要求书中时的“由……组成”)将指包括多个要素或要素列表中的恰好一个要素。一般来说,如本文所用,术语“或”当前面是排他术语(如“……之一”、“仅……之一”或“恰好……之一”)时仅应解释为指示排他性替代方案(即,“一者或另一者但不是两者”)。

[0042] 在权利要求书以及以上说明书中,所有过渡性短语(如“包含”、“包括”、“携有”、“具有”、“含有”、“涉及”、“拥有”、“由……组成”等)应理解为开放性的,即意指包括但不限于。仅过渡性短语“由……组成”和“基本上由……组成”应分别是封闭性或半封闭性过渡性短语,如美国专利局专利审查程序手册(United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures),章节2111.03中所阐述。

[0043] 如本文所用,在说明书和权利要求书中,短语“至少一个”在提及一个或多个要素的列表时应理解为意指至少一个选自所述要素列表中的任一个或多个要素的要素,但不必包括所述要素列表内具体列出的每一个要素中的至少一者,并且不排除所述要素列表中的要素的任何组合。这个定义还允许,可以任选地存在除短语“至少一个”指代的所述要素列表内具体确定的要素以外的要素,不论与那些具体确定的要素相关还是不相关。因此,作为一个非限制性实例,“A和B中的至少一者”(或等效地“A或B中的至少一者”或等效地“A和/或B中的至少一者”)在一个实施方案中可以指至少一个、任选地包括多于一个A,不存在B(和任选地包括除B以外的要素);在另一实施方案中指至少一个、任选地包括多于一个B,不存在A(和任选地包括除A以外的要素);在又一实施方案中指至少一个、任选地包括多于一个A和至少一个、任选地包括多于一个B(和任选地包括其它要素);等。

[0044] 还应理解,在本文所述的包括多于一个步骤或行动的某些方法中,除非上下文另外指示,否则所述方法的步骤或行动的顺序未必限于所述方法的步骤或行动被列举的顺序。

[0045] 术语“共同施用(co-administration/co-administering)”或“组合疗法”是指同时施用(同时施用两种或更多种治疗剂)和时变施用(在不同于施用额外治疗剂的时间的某时施用一种或多种治疗剂)两者,只要所述治疗剂在一定程度上(优选在有效量下)同时存在于患者中即可。在某些优选方面,本文所述的本发明化合物中的一者或多者与至少一种额外生物活性剂(尤其包括抗癌剂)组合共同施用。在尤其优选方面,共同施用化合物产生了协同活性和/或疗法,包括抗癌活性。

[0046] 如本文所用,除非另外指示,否则术语“化合物”在上下文适用时是指本文公开的任何特定化学化合物并且包括其互变异构体、位置异构体、几何异构体和适用时立体异构

体(包括光学异构体(对映异构体)和其它立体异构体(非对映异构体))以及其药学上可接受的盐和衍生物(包括前药形式)。在其用于上下文时,术语化合物泛指单一化合物,而且可以包括其它化合物,如所公开化合物的立体异构体、位置异构体和/或光学异构体(包括外消旋混合物)以及特定对映异构体或对映异构富集的混合物。在上下文中所述术语还指化合物的已经被改性以促进化合物向活性位点施用和传递的前药形式。应注意,在描述本发明化合物时,尤其描述了众多取代基和与其相关的变量。普通技术人员应理解,本文所述的分子是下面通常描述的稳定化合物。当展示键时,在所展示化合物的上下文中表示双键和单键两者。

[0047] 术语“泛素连接酶”是指促进泛素向特异性底物蛋白质转移、靶向底物蛋白质用于降解的蛋白质家族。例如,小脑蛋白是单独或与E2泛素结合酶组合导致泛素连接到标靶蛋白质上的赖氨酸并且随后靶向特异性蛋白质底物用于通过蛋白酶体降解的E3泛素连接酶蛋白质。因此,E3泛素连接酶单独或与E2泛素结合酶复合是泛素向标靶蛋白质转移的原因。一般来说,泛素连接酶参与聚泛素化,以便第二泛素连接到第一泛素;第三泛素连接到第二泛素,等等。聚泛素化标记蛋白质用于通过蛋白酶体降解。然而,存在一些限于单泛素化的泛素化事件,其中仅单一泛素通过泛素连接酶添加到底物分子。单泛素化蛋白质不被靶向到蛋白酶体用于降解,但可能反而在其细胞位置或功能方面改变,例如经由结合具有能够结合泛素的结构域的其他蛋白质。让事情更复杂的是,泛素上的不同赖氨酸可以由E3靶向以制备链。最常见赖氨酸是泛素链上的Lys48。这是用以制备聚泛素的赖氨酸,其由蛋白酶体识别。

[0048] 术语“患者”或“受试者”在本说明书通篇用以描述用根据本发明的组合物进行治疗(包括预防性治疗)的动物、优选人类或家养动物。为了治疗特定动物(如人类患者)特有的那些感染、病况或疾病状态,术语患者是指所述特定动物,包括家养动物,如狗或猫;或农场动物,如马、奶牛、绵羊等。一般来说,在本发明中,除非另外陈述从所述术语使用的上下文暗示,否则术语患者是指人类患者。

[0049] 术语“有效”用以描述化合物、组合物或其组分当在其预期用途的上下文中使用时实现预期结果的量。术语有效包括本申请中另外描述或使用的所有其它有效量或有效浓度术语。

[0050] 化合物和组合物

[0051] 在一个方面,本发明提供了包含E3泛素连接酶结合部分(“ULM”)的化合物,所述E3泛素连接酶结合部分是小脑蛋白E3泛素连接酶结合部分(“CLM”)。在一个实施方案中,CLM根据以下结构与化学接头(L)偶联:

[0052] (I)L-CLM

[0053] 其中L是化学接头基团并且CLM是小脑蛋白E3泛素连接酶结合部分。本文所说明化合物中所述部分的数目和/或相对位置仅以实例的方式提供。如熟练技术人员将理解,如本文所述的化合物可以被合成得具有任何所要数目和/或相对位置的相应官能部分。

[0054] 除非上下文另外指示,否则术语ULM和CLM以其包括性含义使用。例如,术语ULM包括所有ULM,包括结合小脑蛋白的那些(即,CLM)。此外,术语CLM包括所有可能的小脑蛋白E3泛素连接酶结合部分。

[0055] 在另一方面,本发明提供了适用于通过诱导标靶蛋白质降解而调节蛋白质活性的

双官能或多官能PROTAC化合物。在某些实施方案中,所述化合物包含直接或间接地偶联(例如共价连接)到结合标靶蛋白质的部分(即,蛋白质靶向部分或“PTM”)的CLM。在某些实施方案中,CLM与PTM经由化学接头(L)连接或偶联。CLM识别小脑蛋白E3泛素连接酶并且PTM识别标靶蛋白质,并且相应部分与其标靶的相互作用通过使标靶蛋白质定位得接近于泛素连接酶蛋白质而促进标靶蛋白质的降解。示例性双官能化合物可以描绘为:

[0056] (II) PTM-CLM

[0057] 在某些实施方案中,双官能化合物还包含化学接头(“L”)。例如,双官能化合物可以描绘为:

[0058] (III) PTM-L-CLM

[0059] 其中PTM是蛋白质/多肽靶向部分,L是接头,并且CLM是小脑蛋白E3连接酶结合部分。

[0060] 在某些实施方案中,如本文所述的化合物包含多个PTM(靶向相同或不同蛋白质标靶)、多个CLM、一个或多个ULM(即,特异性结合到另一E3泛素连接酶的部分,例如VHL)或其组合。在本文所述的实施方案的任何方面,PTM、CLM和ULM可以直接地或经由一个或多个化学接头偶联或其组合。在其它实施方案中,在化合物具有多个ULM时,ULM可以用于相同E3泛素连接酶或每个相应ULM可以特异性结合到不同E3泛素连接酶。在又其它实施方案中,在化合物具有多个PTM时,PTM可以结合相同标靶蛋白质或每个相应PTM可以特异性结合到不同标靶蛋白质。

[0061] 在另一实施方案中,本发明提供了一种化合物,其包含多个直接地或经由化学接头部分(L)偶联的CLM。例如,具有两个CLM的化合物可以描绘为:

[0062] (IV) CLM-CLM或

[0063] (V) CLM-L-CLM

[0064] 在某些实施方案中,在化合物包含多个CLM时,CLM相同。在其它实施方案中,包含多个CLM的化合物还包含至少一个直接地或经由化学接头(L)或两种情况与CLM偶联的PTM。在某些其它实施方案中,包含多个CLM的化合物还包含多个PTM。在又其它实施方案中,PTM相同或任选地不同。在又其它实施方案中,其中PTM不同,相应PTM可以结合相同蛋白质标靶或特异性结合到不同蛋白质标靶。

[0065] 在其它实施方案中,本发明提供了一种化合物,其包含至少两个直接地或经由化学接头(L)或两种情况偶联的不同CLM。例如,具有两个不同CLM的这种化合物可以描绘为:

[0066] (VI) CLM-CLM' 或

[0067] (VII) CLM-L-CLM'

[0068] 其中CLM'表示结构上不同于CLM的小脑蛋白E3泛素连接酶结合部分。在某些实施方案中,化合物可以包含多个CLM和/或多个CLM'。在其它实施方案中,包含至少两个不同CLM、多个CLM和/或多个CLM'的化合物还包含至少一个直接地或经由化学接头或两种情况与CLM或CLM'偶联的PTM。在本文所述的任何实施方案中,包含至少两个不同CLM的化合物可以还包含多个PTM。在又其它实施方案中,PTM相同或任选地不同。在又其它实施方案中,其中PTM不同,相应PTM可以结合相同蛋白质标靶或特异性结合到不同蛋白质标靶。在又其它实施方案中,PTM自身是ULM或CLM(或ULM'或CLM')。

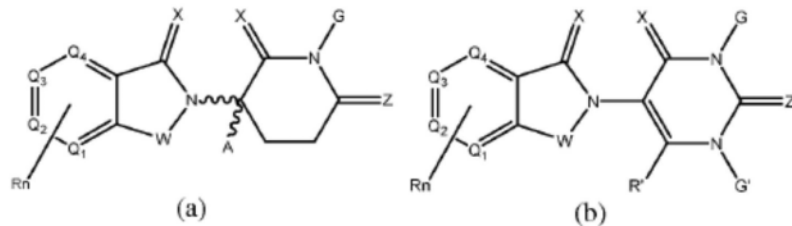
[0069] 在一个优选实施方案中,CLM包含为小脑蛋白E3泛素连接酶(CRBN)的配位体的部

分。在某些实施方案中,CLM包含来自分子的“酰亚胺”类别的化学型。在某些其它实施方案中,CLM包含邻苯二甲酰亚氨基或其类似物或衍生物。在又其它实施方案中,CLM包含邻苯二甲酰亚氨基-戊二酰亚胺基或其类似物或衍生物。在又其它实施方案中,CLM包括由以下组成的组的成员:沙利度胺、来那度胺、泊马度胺和其类似物或衍生物。

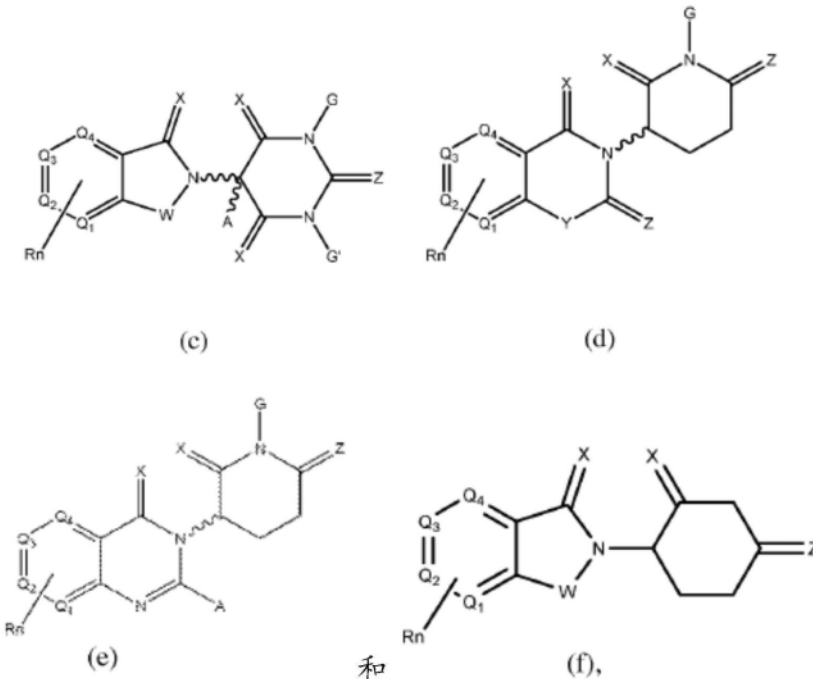
[0070] 在其它实施方案中,本发明提供了如本文所述的化合物,包括其对映异构体、非对映异构体、溶剂化物和多晶型物,包括其药学上可接受的盐形式,例如酸和碱盐形式。

[0071] 新-酰亚胺化合物

[0072] 在一个方面,本发明提供了适用于结合和/或抑制小脑蛋白的化合物。在某些实施方案中,所述化合物选自由以下化学结构组成的组:



[0073]



[0074] 其中

[0075] W独立地选自下组:CH<sub>2</sub>、CHR、C=O、SO<sub>2</sub>、NH和N-烷基;

[0076] X独立地选自下组:O、S和H<sub>2</sub>;

[0077] Y独立地选自下组:NH、N-烷基、N-芳基、N-杂芳基、N-环烷基、N-杂环基、O和S;

[0078] Z独立地选自下组:O和S或H<sub>2</sub>,但其中X和Z两者不能是H<sub>2</sub>;

[0079] G和G'独立地选自下组:H、烷基、OH、任选地经R'取代的CH<sub>2</sub>-杂环基和任选地经R'取代的苯甲基;

[0080] Q1-Q4表示经独立地选自以下的基团取代的碳:R'、N或N-氧化物;

[0081] A独立地选自基团烷基、环烷基、Cl和F;

[0082] R包括但不限于:-CONR' R''、-OR'、-NR' R''、-SR'、-SO<sub>2</sub>R'、-SO<sub>2</sub>NR' R''、-CR' R''、-CR'

NR' R''、-芳基、-杂芳基、-烷基、-环烷基、-杂环基、-P(O)(OR')R''、-P(O)R'R''、-OP(O)(OR')R''、-OP(O)R'R''、-Cl、-F、-Br、-I、-CF<sub>3</sub>、-CN、-NR'SO<sub>2</sub>NR'R''、-NR'CONR'R''、-CONR'COR''、-NR' C(=N-CN)NR'R''、-C(=N-CN)NR'R''、-NR' C(=N-CN)R''、-NR' C(=C-NO<sub>2</sub>)NR'R''、-SO<sub>2</sub>NR'COR''、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R'、-C(C=N-OR')R''、-CR'=CR'R''、-CCR'、-S(C=O)(C=N-R')R''、-SF<sub>5</sub>和-OCF<sub>3</sub>

[0083] R'和R''独立地选自键、H、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基

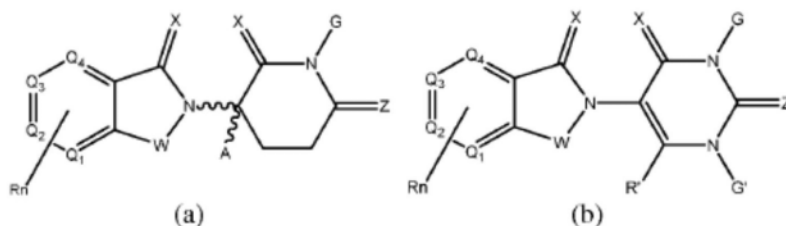
[0084] n是1-4的整数；

[0085] ~~~~ 表示可以是立体定向(R)或(S)或非立体定向的键；并且

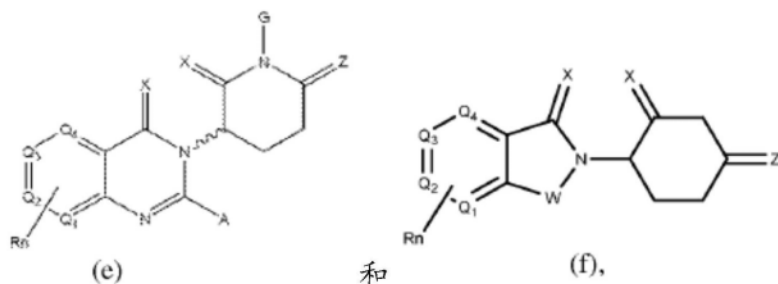
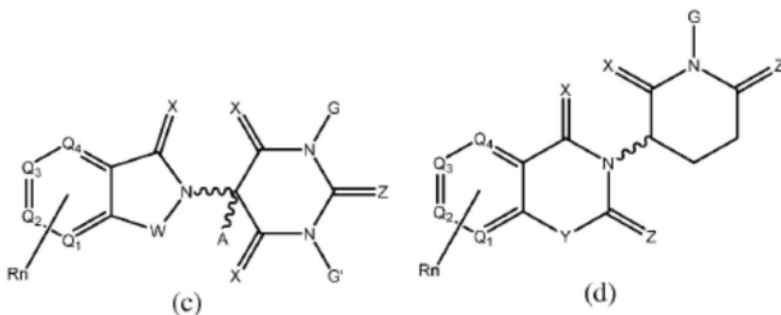
[0086] R<sub>n</sub>包括1-4个独立官能团或原子。

[0087] 示例性CLM

[0088] 在本文所述的任何化合物中,CLM包含选自下组的化学结构:



[0089]



[0090] 其中

[0091] W独立地选自下组:CH<sub>2</sub>、CHR、C=O、SO<sub>2</sub>、NH和N-烷基；

[0092] X独立地选自下组:O、S和H<sub>2</sub>；

[0093] Y独立地选自下组:NH、N-烷基、N-芳基、N-杂芳基、N-环烷基、N-杂环基、O和S；

[0094] Z独立地选自下组:O和S或H<sub>2</sub>,但其中X和Z两者不能是H<sub>2</sub>；

[0095] G和G'独立地选自下组:H、烷基、OH、任选地经R'取代的CH<sub>2</sub>-杂环基和任选地经R'取代的苯甲基；


[0096] Q1-Q4表示经独立地选自以下的基团取代的碳:R'、N或N-氧化物；

[0097] A独立地选自基团烷基、环烷基、Cl和F；

[0098] R包括但不限于： $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CR}'\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{芳基}$ 、 $-\text{杂芳基}$ 、 $-\text{烷基}$ 、 $-\text{环烷基}$ 、 $-\text{杂环基}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')\text{R}''$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}'\text{R}''$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')\text{R}''$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CONR}'\text{COR}''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(=\text{C}-\text{NO}_2)\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{COR}''$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{C}=\text{N}-\text{OR}')\text{R}''$ 、 $-\text{CR}'=\text{CR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CCR}'$ 、 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})(\text{C}=\text{N}-\text{R}')\text{R}''$ 、 $-\text{SF}_5$ 和 $-\text{OCF}_3$

[0099]  $\text{R}'$ 和 $\text{R}''$ 独立地选自键、H、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基

[0100]  $n$ 是1-4的整数；

[0101] 表示可以是立体定向(R)或(S)或非立体定向的键；并且

[0102]  $\text{R}_n$ 包括1-4个独立官能团或原子，并且任选地其中一者经改性以共价连接到PTM、化学接头基团(L)、ULM、CLM(和CLM')或其组合。

[0103] 术语“独立地”在本文中用以指示独立地应用的变量在应用间独立地变化。

[0104] 术语“烷基”在其上下文中应意指直链、支链或环状完全饱和烃基或烷基，优选 $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ 、更优选 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 、或者 $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ 烷基，其可以任选地经取代。烷基的实例是尤其甲基、乙基、正丁基、仲丁基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、异丙基、2-甲基丙基、环丙基、环丙基甲基、环丁基、环戊基、环戊基乙基、环己基乙基和环己基。在某些实施方案中，烷基以卤素基团(At、Br、Cl、F或I)封端。在某些优选实施方案中，根据本发明的化合物可以用以共价结合到脱卤素酶。这些化合物通常含有侧链(经常通过聚乙二醇基连接)，所述侧链以在其末端具有卤素取代基(经常是氯或溴)的烷基封端，这导致含有这种部分的化合物共价结合到蛋白质。

[0105] 术语“烯基”是指含有至少一个 $\text{C}=\text{C}$ 键的直链、支链或环状 $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ (优选 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ )烃基。

[0106] 术语“炔基”是指含有至少一个 $\text{C}\equiv\text{C}$ 键的直链、支链或环状 $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ (优选 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ )烃基。

[0107] 术语“亚烷基”当使用时是指 $-(\text{CH}_2)_n$ -基团( $n$ 是通常为0-6的整数)，其可以任选地经取代。当经取代时，亚烷基优选在一个或多个亚甲基上经 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基(包括环丙基或叔丁基)取代，但也可以经一个或多个卤基、优选1到3个卤基或一个或两个羟基、0- ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)或如本文另外公开的氨基酸侧链取代。在某些实施方案中，亚烷基可以经氨基甲酸酯或烷氧基(或其它基团)取代，所述基团进一步经聚乙二醇链(具有1到10个、优选1到6个、经常1到4个乙二醇单位)取代，经单一卤素基团、优选氯基取代的烷基链对所述聚乙二醇链取代(优选、但不仅仅在聚乙二醇链的末端)。在又其它实施方案中，亚烷基(经常为亚甲基)可以经氨基酸侧链基取代，所述氨基酸侧链基如天然或非天然氨基酸的侧链基，所述天然或非天然氨基酸例如丙氨酸、 $\beta$ -丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、苯基丙氨酸、组氨酸、异亮氨酸、赖氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、缬氨酸、色氨酸或酪氨酸。

[0108] 术语“未经取代”应意指仅经氢原子取代。包括 $\text{C}_0$ 的碳原子范围意味着，碳不存在并且经H置换。因此，为 $\text{C}_0$ - $\text{C}_6$ 的碳原子范围包括1、2、3、4、5和6个碳原子，并且对于 $\text{C}_0$ ，H代替碳存在。

[0109] 术语“经取代”或“任选地经取代”应独立地意指(即在出现多于一个取代基时，每个取代基独立于另一取代基)一个或多个在上下文内的分子上任何地方的碳(或氮)位置的取代基(在根据本发明的化合物中的部分上独立地有至多五个取代基、优选至多三个取代

基、经常1个或2个取代基,并且可以包括自身可以进一步经取代的取代基),并且包括以下各者作为取代基:羟基、硫醇、羧基、氰基(C≡N)、硝基(NO<sub>2</sub>)、卤素(优选1个、2个或3个卤素,尤其在烷基、尤其甲基上,如三氟甲基)、烷基(优选C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>、更优选C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)、芳基(尤其苯基和经取代的苯基,例如苯甲基或苯甲酰基)、烷氧基(优选C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或芳基,包括苯基和经取代的苯基)、硫醚(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或芳基)、酰基(优选C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>酰基)、酯或硫酯(优选C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或芳基),包括亚烷基酯(以便连接在亚烷基上而非在酯官能团处,其优选经C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或芳基取代),优选C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或芳基、卤素(优选F或Cl)、胺(包括五元或六元环亚烷基胺,进一步包括C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基胺或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>二烷基胺,所述烷基可以经一个或两个羟基取代)或任选地经取代的-N(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基)C(O)(O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)(其可以任选地经进一步结合含有单个卤素、优选氯取代基的烷基的聚乙二醇链取代)、肼、优选经一个或两个C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基取代的酰氨基(包括任选地经一个或两个C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基取代的甲酰胺)、烷醇(优选C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或芳基)或烷酸(优选C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或芳基)。根据本发明的取代基可以包括例如-SiR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>基团,其中R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>中的每一者如本文另外描述,并且R<sub>3</sub>是H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,优选R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>就此而论是C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基(包括异丙基或叔丁基)。上述基团中的每一者可以与经取代的部分直接连接,或可替代地取代基可以通过任选地经取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-或可替代地任选地经取代的-(OCH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-或-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-基团与经取代的部分连接(优选在芳基或杂芳基部分的情况下),其可以经上述取代基中的任一者或多者取代。如以上确定的亚烷基-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-基团或其它链,如乙二醇链可以在链上任何地方经取代。亚烷基上的优选取代基包括卤素或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>(优选C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基,其可以任选地经一个或两个羟基、一个或两个醚基(O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>基团)、至多三个卤基(优选F)或如本文另外描述的氨基酸侧链和任选地经取代的酰胺(优选如上述经取代的甲酰胺)或氨基甲酸酯基(经常具有一个或两个C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基取代基,所述基团可以进一步经取代)取代。在某些实施方案中,亚烷基(经常单个亚甲基)经一个或两个任选地经取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、优选C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、最经常甲基或O-甲基或如本文另外描述的氨基酸侧链取代。在本发明中,分子中的部分可以任选地经至多五个取代基、优选至多三个取代基取代。最经常,在本发明中,经取代的部分经一个或两个取代基取代。

[0110] 术语“经取代”(每个取代基独立于任何其它取代基)在其使用上下文内也应意指C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、卤素、酰氨基、羧酰氨基、砜,包括磺酰胺、酮基、羧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>酯(氧基酯或羰基酯)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>酮基、氨基甲酸酯-O-C(O)-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>或-N(R<sub>1</sub>)-C(O)-O-R<sub>1</sub>、硝基、氰基和胺(尤其包括C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、单-或二-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基取代的胺,其可以任选地经一个或两个羟基取代)。除非另外指示,否则在上下文内,这些基团中的每一者含有1个与6个之间的碳原子。在某些实施方案中,优选取代基将包括例如-NH-、-NHC(O)-、-O-、=O、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (此处,m和n在上下文内是1、2、3、4、5或6)、-S-、-S(O)-、SO<sub>2</sub>-或-NH-C(O)-NH-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHC(O)-R<sub>1</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-(OCH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-(OCH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-(OCH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHC(O)-R<sub>1</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sub>S</sub>、-S(O)-R<sub>S</sub>(R<sub>S</sub>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>基团)、NO<sub>2</sub>、CN或卤素(F、Cl、Br、I,优选F或Cl),取决于取代基的使用上下文。R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>各自在上下文内是H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(其可以任选地经一个或两个羟基或至多三个卤素基团、优选氟取代)。术语“经取代”在化合物定义和取代基使用的化学上下文内也应意指任选地经取代的

芳基或杂芳基或如本文另外描述的任选地经取代的杂环基。亚烷基还可以如本文另外所公开优选经任选地经取代的 $C_1-C_6$ 烷基(甲基、乙基或羟甲基或羟乙基是优选的,因此提供手性中心)、如本文另外描述的氨基酸基侧链、如上文描述的酰氨基或氨基甲酸酯基 $O-C(O)-NR_1R_2$ 基团(其中 $R_1$ 和 $R_2$ 如本文另外描述)取代,但众多其它基团也可以用作取代基。各种任选地经取代的部分可以经3个或更多个取代基、优选不超过3个取代基并且优选1个或2个取代基取代。应注意,在化合物中需要特定位置的分子取代(主要地因为原子价)、但未指示取代的情况下,则所述取代基解释或理解为H,除非取代的上下文另外暗示。

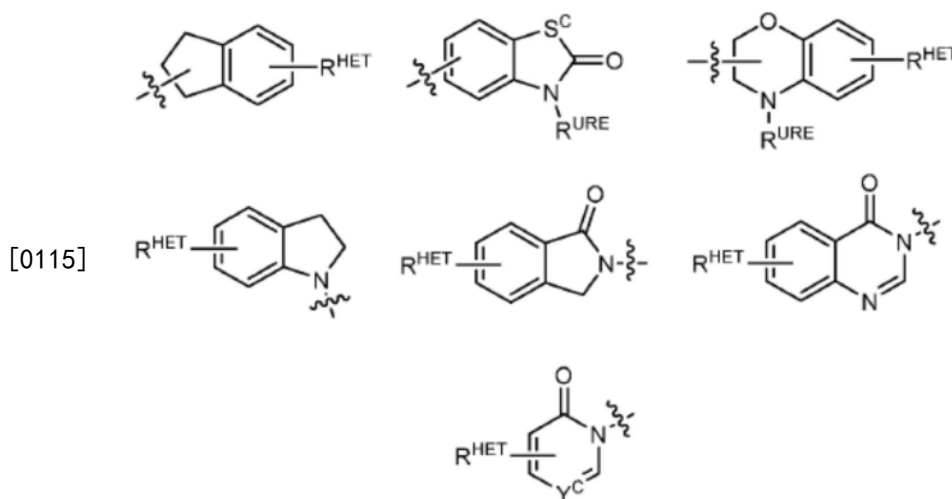
[0111] 术语“芳基”或“芳香族”在上下文中是指具有单环(例如,苯、苯基、苯甲基)或缩合环(例如,萘基、蒽基、菲基等)的经取代的(如本文另外描述)或未经取代的单价芳香族基,并且可以在环上的任何可用稳定位置或如所呈现化学结构中另外指示而结合到根据本发明的化合物。芳基的其它实例在上下文中可以尤其包括杂环芳香族环系统,在环(单环)中具有一个或多个氮、氧或硫原子的“杂芳基”,如咪唑、呋喃基、吡咯、呋喃基、噻吩、噻唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、三唑、噁唑;或稠环系统,如吲哚、喹啉、吲哚啉、氮杂吲哚啉、苯并咪唑等,其可以如上所述任选地经取代。可以提及的杂芳基之中尤其包括含氮杂芳基,如吡咯、吡啶、吡啶酮、哒嗪、嘧啶、吡嗪、吡唑、咪唑、三唑、三嗪、四唑、吲哚、异吲哚、吲哚啉、氮杂吲哚啉、嘌呤、吲唑、喹啉、二氢喹啉、四氢喹啉、异喹啉、二氢异喹啉、四氢异喹啉、喹啉、酞嗪、萘啶、喹喔啉、喹唑啉、噌啉、蝶啶、咪唑并吡啶、咪唑并三嗪、吡嗪并哒嗪、吡啶、菲啶、呋唑、呋唑啉、嘧啶、菲咯啉、菲并苯(phenacene)、噁二唑、苯并咪唑、吡咯并吡啶、吡咯并嘧啶和吡啶并嘧啶;含硫芳香族杂环,如噻吩和苯并噻吩;含氧芳香族杂环,如呋喃、吡喃、环五吡喃、苯并呋喃和异苯并呋喃;和包含2个或更多个选自氮、硫和氧的杂原子的芳香族杂环,如噻唑、噻二唑、异噻唑、苯并噻唑、苯并噻二唑、吩噻嗪、异噁唑、呋喃、吩噻嗪、吡唑并噁唑、咪唑并噻唑、噻吩并呋喃、呋喃并吡咯、吡啶并噁唑、呋喃并吡啶、呋喃并嘧啶、噻吩并嘧啶和噁唑,其都可以任选地经取代。

[0112] 术语“经取代的芳基”是指包含至少一个芳香族环或多个缩合环(其中的至少一者是芳香族)的芳香族碳环基,其中环经一个或多个取代基取代。例如,芳基可以包含选自以下的取代基: $-(CH_2)_nOH$ 、 $-(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C(O)(C_0-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C(O)O(C_0-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_n-OC(O)(C_0-C_6)$ 烷基、胺、单或双- $(C_1-C_6)$ 烷基胺(其中胺上的烷基任选地经1或2个羟基或至多三个卤基(优选F、Cl)基团取代)、OH、COOH、 $C_1-C_6$ 烷基(优选 $CH_3$ )、 $CF_3$ 、OMe、OCF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>或CN基团(其各自可以在苯基环的邻位、间位和/或对位、优选对位经取代)、任选地经取代的苯基(苯基自身优选经连接到PTM基团、包括ULM基团的接头基团取代)、和/或F、Cl、OH、COOH、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、OMe、OCF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>或CN基团中的至少一者(在苯基环的邻位、间位和/或对位、优选对位)、萘基(其可以任选地经取代)、任选地经取代的杂芳基(优选任选地经取代的异噁唑,包括甲基取代的异噁唑;任选地经取代的噁唑,包括甲基取代的噁唑;任选地经取代的噻唑,包括甲基取代的噻唑;任选地经取代的异噻唑,包括甲基取代的异噻唑;任选地经取代的吡咯,包括甲基取代的吡咯;任选地经取代的咪唑,包括甲基咪唑;任选地经取代的苯并咪唑或甲氧基苯甲基咪唑;任选地经取代的胍咪唑或甲基胍咪唑;任选地经取代的二唑基,包括甲基二唑基;任选地经取代的三唑基,包括甲基取代的三唑基;任选地经取代的吡啶基,包括卤基(优选F)或甲基取代的吡啶基或氧杂吡啶基(其中吡啶基通过氧与苯基连接);任选地经取代的呋喃;任选地经取代的苯并呋

喃;任选地经取代的二氢苯并呋喃;任选地经取代的吡啶、吡啶啉或氮杂吡啶啉(2,3或4-氮杂吡啶啉);任选地经取代的喹啉)和其组合。

[0113] “羧基”表示基团 $-C(O)OR$ ,其中R是氢、烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基或经取代的杂芳基,而这些通用取代基具有与本文定义的相应基团的定义相同的含义。

[0114] 术语“杂芳基(heteroaryl/hetaryl)”可以意指但决不限于任选地经取代的喹啉(其可以连接到药效基团或在喹啉环内的任何碳原子上经取代)、任选地经取代的吡啶(包括二氢吡啶)、任选地经取代的吡啶啉、任选地经取代的氮杂吡啶啉(2,3或4-氮杂吡啶啉)、任选地经取代的苯并咪唑、苯并二唑、苯并氧呋喃、任选地经取代的咪唑、任选地经取代的异噻唑、任选地经取代的噻唑(优选甲基取代的)、任选地经取代的二唑、任选地经取代的三唑、四唑、任选地经取代的苯并呋喃、任选地经取代的噻吩、任选地经取代的噻唑(优选甲基和/或硫醇取代的)、任选地经取代的异噻唑、任选地经取代的三唑(优选经甲基、三异丙基硅烷基、任选地经取代的 $-(CH_2)_m-O-C_1-C_6$ 烷基或任选地经取代的 $-(CH_2)_m-C(O)-O-C_1-C_6$ 烷基取代的1,2,3-三唑)、任选地经取代的吡啶(2,3或4-吡啶)或根据以下化学结构的基团:



[0116] 其中

[0117]  $S^C$ 是 $CHR^{SS}$ 、 $NR^{URE}$ 或O;

[0118]  $R^{HET}$ 是H、CN、 $NO_2$ 、卤基(优选Cl或F)、任选地经取代的 $C_1-C_6$ 烷基(优选经一个或两个羟基或至多三个卤基取代,例如 $CF_3$ )、任选地经取代的O( $C_1-C_6$ 烷基)(优选经一个或两个羟基或至多三个卤基取代)或任选地经取代的炔基 $-C\equiv C-R_a$ (其中 $R_a$ 是H或 $C_1-C_6$ 烷基(优选 $C_1-C_3$ 烷基));

[0119]  $R^{SS}$ 是H、CN、 $NO_2$ 、卤基(优选F或Cl)、任选地经取代的 $C_1-C_6$ 烷基(优选经一个或两个羟基或至多三个卤基取代)、任选地经取代的O( $C_1-C_6$ 烷基)(优选经一个或两个羟基或至多三个卤基取代)或任选地经取代的 $-C(O)(C_1-C_6$ 烷基)(优选经一个或两个羟基或至多三个卤基取代);

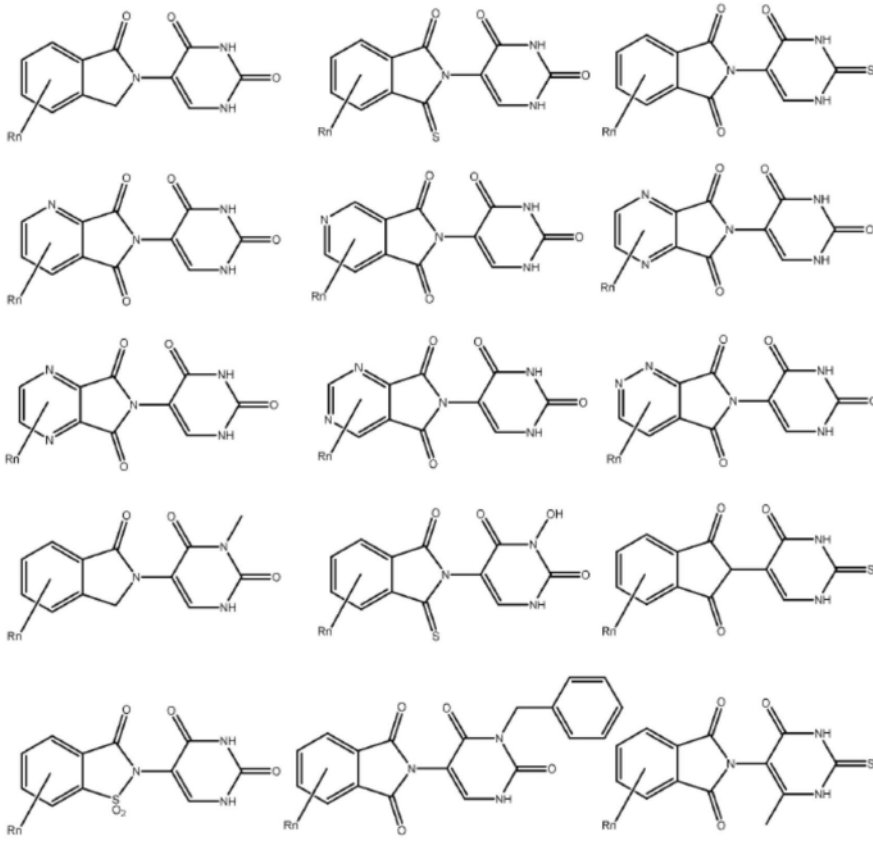
[0120]  $R^{URE}$ 是H、 $C_1-C_6$ 烷基(优选H或 $C_1-C_3$ 烷基)或 $-C(O)(C_1-C_6$ 烷基),所述基团中的每一者任选地经一个或两个羟基或至多三个卤素(优选氟基)取代,或任选地经取代的杂环(例如哌啶、吗啉、吡咯烷、四氢呋喃、四氢噻吩、哌啶、哌啶啉,其各自任选地经取代),并且

[0121]  $Y^C$ 是N或C- $R^{YC}$ ,其中 $R^{YC}$ 是H、OH、CN、 $NO_2$ 、卤基(优选Cl或F)、任选地经取代的 $C_1-C_6$ 烷

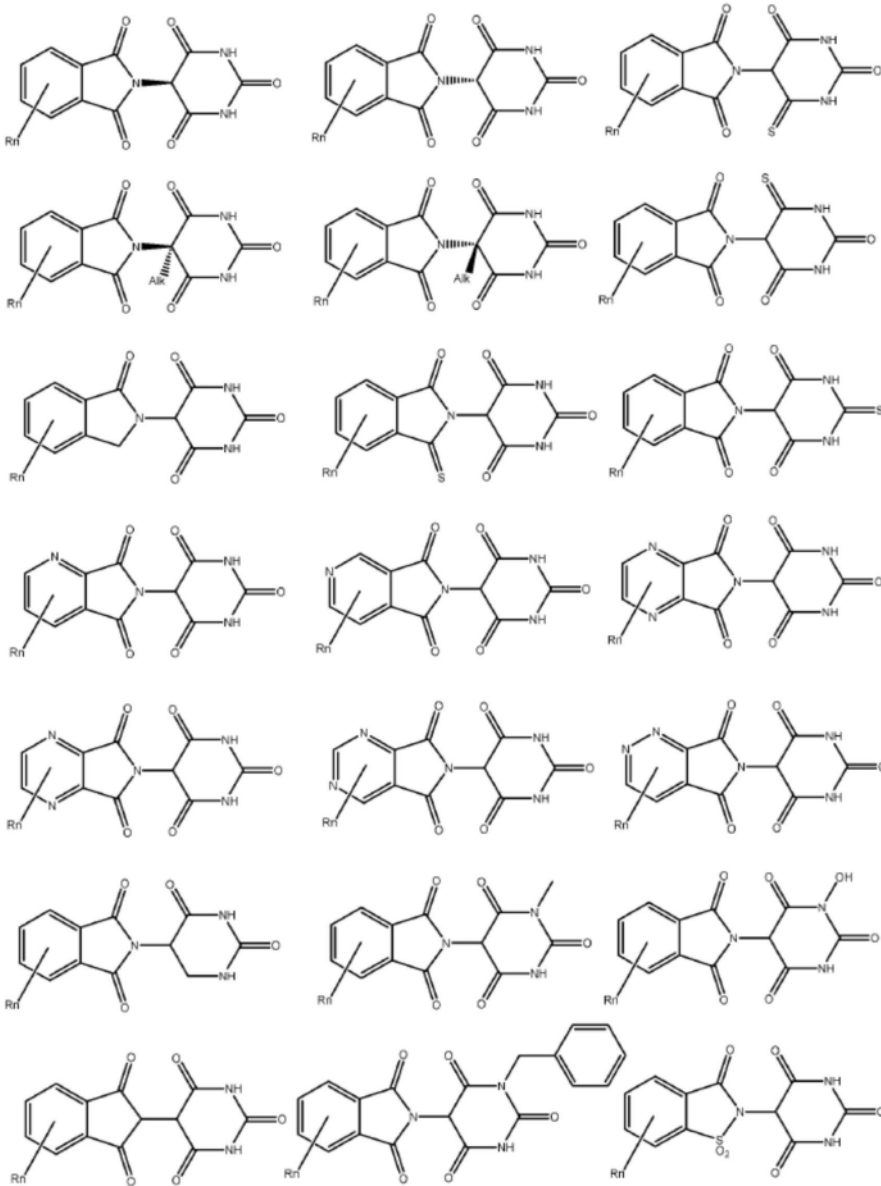




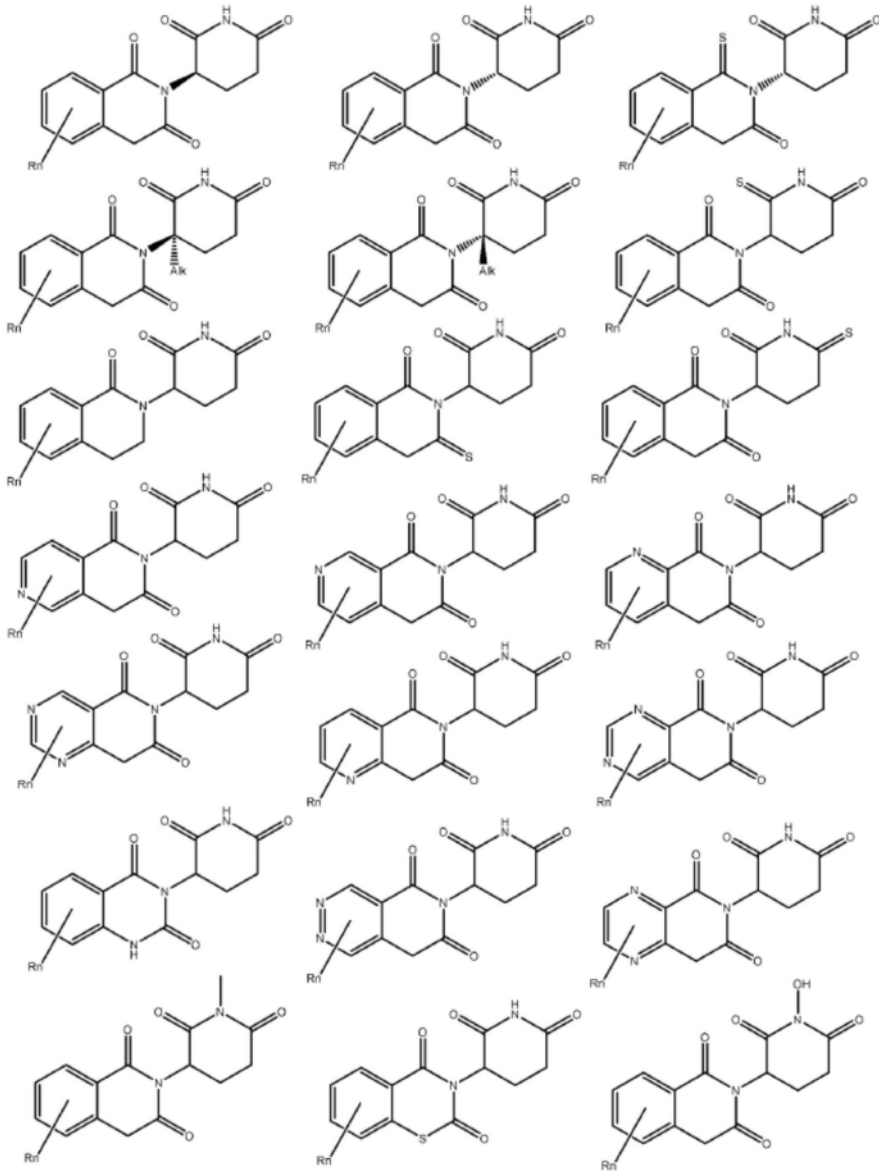
[0133]

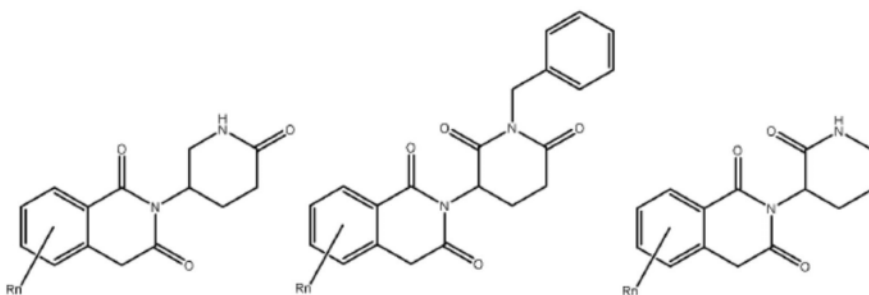


[0134]

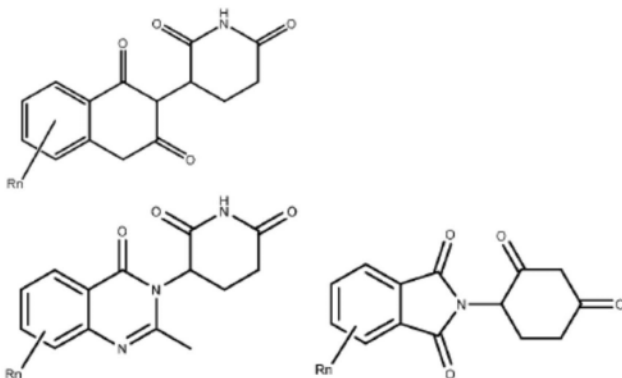


[0135]





[0136]



[0137] 示例性接头

[0138] 在某些实施方案中,如本文所述的化合物可以经由化学接头(L)化学连接或偶联。在某些实施方案中,接头基团L是包含一个或多个共价连接的结构单元A(例如,  $-A_1 \cdots A_q-$ )的基团,其中 $A_1$ 是与ULM、PTM中的至少一者或其组合偶联的基团。在某些实施方案中, $A_1$ 使ULM、PTM或其组合与另一ULM、PTM或其组合直接连接。在其它实施方案中, $A_1$ 使ULM、PTM或其组合通过 $A_q$ 与另一ULM、PTM或其组合间接连接。

[0139] 在某些实施方案中, $A_1$ 到 $A_q$ 各自独立地是键、 $CR^{L1}R^{L2}$ 、O、S、SO、 $SO_2$ 、 $NR^{L3}$ 、 $SO_2NR^{L3}$ 、 $SONR^{L3}$ 、 $CONR^{L3}$ 、 $NR^{L3}CONR^{L4}$ 、 $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$ 、CO、 $CR^{L1}=CR^{L2}$ 、 $C \equiv C$ 、 $SiR^{L1}R^{L2}$ 、 $P(O)R^{L1}$ 、 $P(O)OR^{L1}$ 、 $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$ 、 $NR^{L3}C(=NCN)$ 、 $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$ 、任选地经0-6个 $R^{L1}$ 和/或 $R^{L2}$ 基团取代的 $C_{3-11}$ 环烷基、任选地经0-6个 $R^{L1}$ 和/或 $R^{L2}$ 基团取代的 $C_{3-11}$ 杂环基、任选地经0-6个 $R^{L1}$ 和/或 $R^{L2}$ 基团取代的芳基、任选地经0-6个 $R^{L1}$ 和/或 $R^{L2}$ 基团取代的杂芳基,其中 $R^{L1}$ 或 $R^{L2}$ ,各自独立地可以与其它A基团连接以形成可以进一步经0-4个 $R^{L5}$ 基团取代的环烷基和/或杂环基部分;其中

[0140]  $R^{L1}$ 、 $R^{L2}$ 、 $R^{L3}$ 、 $R^{L4}$ 和 $R^{L5}$ 各自独立地是H、卤基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $OC_{1-8}$ 烷基、 $SC_{1-8}$ 烷基、 $NHC_{1-8}$ 烷基、 $N(C_{1-8}烷基)_2$ 、 $C_{3-11}$ 环烷基、芳基、杂芳基、 $C_{3-11}$ 杂环基、 $OC_{1-8}$ 环烷基、 $SC_{1-8}$ 环烷基、 $NHC_{1-8}$ 环烷基、 $N(C_{1-8}环烷基)_2$ 、 $N(C_{1-8}环烷基)(C_{1-8}烷基)$ 、OH、 $NH_2$ 、SH、 $SO_2C_{1-8}烷基$ 、 $P(O)(OC_{1-8}烷基)(C_{1-8}烷基)$ 、 $P(O)(OC_{1-8}烷基)_2$ 、 $CC-C_{1-8}烷基$ 、CCH、 $CH=CH(C_{1-8}烷基)$ 、 $C(C_{1-8}烷基)=CH(C_{1-8}烷基)$ 、 $C(C_{1-8}烷基)=C(C_{1-8}烷基)_2$ 、 $Si(OH)_3$ 、 $Si(C_{1-8}烷基)_3$ 、 $Si(OH)(C_{1-8}烷基)_2$ 、 $COC_{1-8}烷基$ 、 $CO_2H$ 、卤素、CN、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $NO_2$ 、 $SF_5$ 、 $SO_2NHC_{1-8}烷基$ 、 $SO_2N(C_{1-8}烷基)_2$ 、 $SONHC_{1-8}烷基$ 、 $SON(C_{1-8}烷基)_2$ 、 $CONHC_{1-8}烷基$ 、 $CON(C_{1-8}烷基)_2$ 、 $N(C_{1-8}烷基)CONH(C_{1-8}烷基)$ 、 $N(C_{1-8}烷基)CON(C_{1-8}烷基)_2$ 、 $NHCONH(C_{1-8}烷基)$ 、 $NHCON(C_{1-8}烷基)_2$ 、 $NHCONH_2$ 、 $N(C_{1-8}烷基)SO_2NH(C_{1-8}烷基)$ 、 $N(C_{1-8}烷基)SO_2N(C_{1-8}烷基)_2$ 、 $NH SO_2NH(C_{1-8}烷基)$ 、 $NH SO_2N(C_{1-8}烷基)_2$ 、 $NH SO_2NH_2$ 。

[0141] 在某些实施方案中,q是大于或等于0的整数。在某些实施方案中,q是大于或等于1的整数。

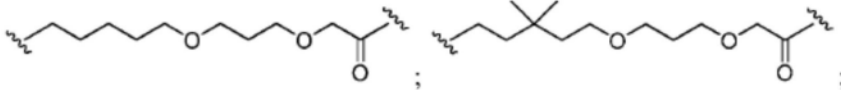
[0142] 在某些实施方案中,例如在 $q$ 大于2时, $A_q$ 是连接到ULM或ULM'部分的基团,并且 $A_1$ 和 $A_q$ 经由结构单元A(此类结构单元A的数目: $q-2$ )连接。

[0143] 在某些实施方案中,例如在 $q$ 是2时, $A_q$ 是连接到 $A_1$ 以及ULM或ULM'部分的基团。

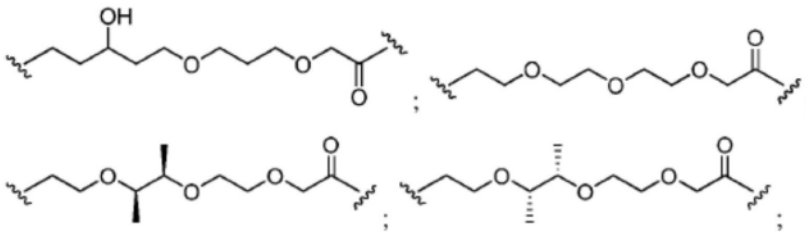
[0144] 在某些实施方案中,例如在 $q$ 是1时,接头基团L的结构是 $-A_1-$ ,并且 $A_1$ 是连接到ULM或ULM'部分和PTM部分的基团。

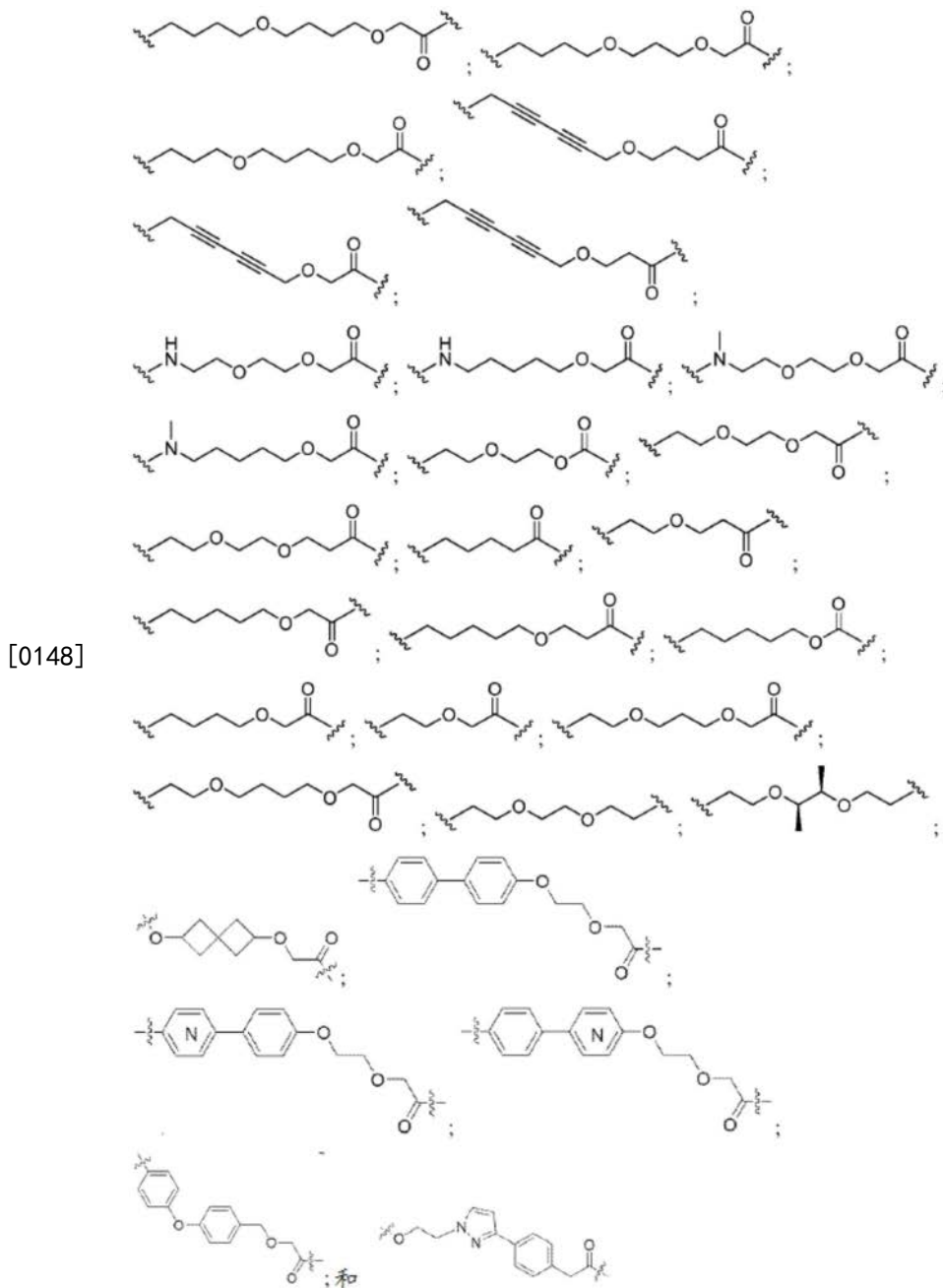
[0145] 在其它实施方案中, $q$ 是1到100、1到90、1到80、1到70、1到60、1到50、1到40、1到30、1到20或1到10的整数。

[0146] 在某些实施方案中,接头(L)选自由以下组成的组:



[0147]





[0149] 在其它实施方案中,接头基团是具有1与约100个之间的乙二醇单位、约1与约50个之间的乙二醇单位、1与约25个之间的乙二醇单位、约1与10个之间的乙二醇单位、1与约8个之间的乙二醇单位以及1与6个之间的乙二醇单位的任选地经取代的(聚)乙二醇,或交替间杂有任选地经取代的O、N、S、P或Si原子的任选地经取代的烷基。在某些实施方案中,接头经芳基、苯基、苯甲基、烷基、亚烷基或杂环基取代。在某些实施方案中,接头可以是不对称或对称的。

[0150] 在本文所述化合物的实施方案中任一者中,接头基团可以是如本文所述的任何适合部分。在一个实施方案中,接头是大小在约1到约12个乙二醇单位、1与约10个之间的乙二醇单位、约2到约6个乙二醇单位、约2与5个之间的乙二醇单位、约2与4个之间的乙二醇单位范围中的经取代或未经取代的聚乙二醇基团。

[0151] 尽管CLM(或ULM)基团和PTM基团可以通过对于接头的化学性质适当并且稳定的任

何基团与接头基团共价连接,但在本发明的优选方面,接头优选通过酰胺、酯、硫酯、酮基、氨基甲酸酯(carbamate/urethane)、碳和醚独立地共价键结到CLM基团和PTM基团,所述基团中的每一者可以插入CLM基团和PTM基团上的任何地方以提供泛素连接酶上的CLM基团与待降解的标靶蛋白质上的PTM基团的最大结合。(应注意,在PTM基团是ULM基团的某些方面,用于降解的标靶蛋白质可以是泛素连接酶自身)。在某些优选方面,接头可以与CLM和/或PTM基团上的任选地经取代的烷基、亚烷基、烯炔或炔炔基、芳基或杂环基连接。

#### [0152] 示例性PTM

[0153] 在本发明的优选方面,PTM基团是结合到标靶蛋白质的基团。PTM基团的标靶种类众多并且选自表达于细胞中以便至少一部分序列见于细胞中的蛋白质并且可以结合到PTM基团。术语“蛋白质”包括可以结合到根据本发明的PTM基团的具有充足长度的寡肽和多肽序列。如本文另外描述的真核系统或微生物系统(包括病毒、细菌或真菌)中的任何蛋白质是用于由根据本发明的化合物介导的泛素化的标靶。标靶蛋白质优选是真核蛋白质。在某些方面,蛋白质结合部分是卤烷烃,优选经至少一个卤基取代、优选在烷基的末端(即,远离接头或CLM基团)经卤基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基,其可以共价结合到患者或受试者或诊断分析中的脱卤素酶。

[0154] 根据本发明的PTM基团包括例如特异性结合到蛋白质(结合到标靶蛋白质)的任何部分并且包括小分子标靶蛋白质部分的以下非限制性实例:Hsp90抑制剂、激酶抑制剂、HDM2&MDM2抑制剂、靶向人类含BET溴结构域的蛋白质的化合物、HDAC抑制剂、人类赖氨酸甲基转移酶抑制剂、血管生成抑制剂、核激素受体化合物、免疫抑制化合物和靶向芳基炔受体(AHR)的化合物以及众多其它者。下文描述的组合物例示了这九种类型的小分子标靶蛋白质结合部分的一些成员。此类小分子标靶蛋白质结合部分还包括这些组合物的药学上可接受的盐、对映异构体、溶剂化物和多晶型物以及可以靶向所关注蛋白质的其它小分子。这些结合部分优选通过接头与泛素连接酶结合部分连接以使标靶蛋白质(蛋白质标靶部分结合其上)存在得接近于用于泛素化和降解的泛素连接酶。

[0155] 可以结合到蛋白质标靶部分或PTM基团并且对泛素连接酶起作用或由泛素连接酶降解的任何蛋白质是根据本发明的标靶蛋白质。一般来说,标靶蛋白质可以包括例如结构蛋白质、受体、酶、细胞表面蛋白质、与细胞的集成功能相关的蛋白质,包括以下各者中涉及的蛋白质:催化活性、芳香酶活性、运动活性、螺旋酶活性、新陈代谢过程(合成代谢和分解代谢)、抗氧化活性、蛋白水解、生物合成、具有激酶活性的蛋白质、氧化还原酶活性、转移酶活性、水解酶活性、裂解酶活性、异构酶活性、连接酶活性、酶调节因子活性、信号转导因子活性、结构分子活性、结合活性(蛋白质、脂质碳水化合物)、受体活性、细胞运动性、膜融合、细胞通讯、生物过程调节、发育、细胞分化、刺激反应、行为蛋白质、细胞粘附蛋白、细胞死亡中涉及的蛋白质、转运中涉及的蛋白质(包括蛋白质转运活性、核转运、离子转运活性、通道转运活性、载体活性)、通透酶活性、分泌活性、电子转运活性、发病原、伴随蛋白调节因子活性、核酸结合活性、转录调节因子活性、细胞外构造和生物起源活性、转译调节因子活性。所关注蛋白质可以包括来自真核生物和原核生物的蛋白质,所述真核生物和原核生物包括作为药物疗法标靶的人类、其它动物(包括家养动物)、用于测定抗生素的标靶的微生物和其它抗微生物药和植物和甚至病毒以及众多其它者。

[0156] 在又其它实施方案中,PTM基团是卤烷基,其中所述烷基的大小通常在长约1或2个

碳到约12个碳、经常长约2到10个碳、经常长约3个碳到约8个碳、更经常长约4个碳到约6个碳范围中。卤烷基通常是直链烷基(但也可以使用支链烷基)并且以至少一个卤素基团、优选单个卤素基团、经常单个氯基封端。用于本发明中的卤烷基PT基团优选由化学结构-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-卤基表示,其中v是2到约12、经常约3到约8、更经常约4到约6的任何整数。卤基可以是任何卤素,但优选是Cl或溴,更经常是Cl。

[0157] 在另一实施方案中,本发明提供了一种化合物文库。所述文库包括多于一种化合物,其中每个组合物具有式A-B,其中A是泛素途径蛋白质结合部分(优选如本文另外公开的E3泛素连接酶部分)并且B是分子文库的蛋白质结合成员,其中A偶联(优选通过接头部分)到B,并且其中泛素途径蛋白质结合部分识别泛素途径蛋白质、尤其E3泛素连接酶、如小脑蛋白。在一个特定实施方案中,所述文库含有结合到随机标靶蛋白质结合元件的特异性小脑蛋白E3泛素连接酶结合部分(例如,化学化合物文库)。因此,标靶蛋白质事先不确定,并且所述方法可以用以测定推定蛋白质结合元件的活性和其在由泛素连接酶降解后作为标靶的药理价值。

[0158] 本发明可以用以治疗多种疾病状态和/或病况,包括其中蛋白质失调并且患者将受益于蛋白质降解的任何疾病状态和/或病况。

[0159] 在另一方面,本发明提供了治疗组合物,其包含有效量的如本文所述的化合物或其盐形式,和药学上可接受的载剂、添加剂或赋形剂,以及任选地另一生物活性剂。所述治疗组合物调节患者或受试者(例如动物,如人类)中的蛋白质降解,并且可以用于治疗或改善通过所述降解蛋白质调节的疾病状态或病况。在某些实施方案中,如本文所述的治疗组合物可以用以实践所关注蛋白质的降解用于治疗或改善疾病(例如癌症)。在某些其它实施方案中,所述疾病是多发性骨髓瘤。

[0160] 在替代方面,本发明涉及一种通过使疾病状态或病况所调节的蛋白质或多肽降解来治疗需要其的受试者的疾病状态或改善疾病或病况的症状的方法,所述方法包含向所述患者或受试者施用任选地与药学上可接受的载剂、添加剂或赋形剂以及任选地另一生物活性剂组合的有效量(例如,治疗有效量)的至少一种如上文描述的化合物,其中所述组合物可有效治疗或改善受试者的疾病或病症或其症状。根据本发明的方法可以用以借助于施用有效量的至少一种本文所述的化合物来治疗许多疾病状态或病况,包括癌症。疾病状态或病况可以是由微生物剂或其它外源性剂(如病毒、细菌、真菌、原生动物或其它微生物)所引起的疾病,或可以是由蛋白质过表达(其导致疾病状态和/或病况)所引起的疾病状态。

[0161] 在另一方面,本发明提供了使用根据本发明的化合物鉴别所关注蛋白质的降解在生物系统中的效应的方法。

[0162] 术语“标靶蛋白质”用以在下面描述为结合到根据本发明的化合物并且由泛素连接酶降解的标靶的蛋白质或多肽。此类小分子标靶蛋白质结合部分还包括这些组合物的药学上可接受的盐、对映异构体、溶剂化物和晶型物以及可以靶向所关注蛋白质的其它小分子。这些结合部分通过接头基团L与CLM或ULM基团连接。

[0163] 可以结合到蛋白质标靶部分并且由泛素连接酶结合部分所结合的连接酶降解的标靶蛋白质包括任何蛋白质或肽,包括其片段、其类似物和/或其同源物。标靶蛋白质包括具有任何生物功能或活性(包括结构、调节、激素、酶促、遗传、免疫、收缩、储存、运输和信号转导)的蛋白质和肽。在某些实施方案中,标靶蛋白质包括结构蛋白质、受体、酶、细胞表面

蛋白质、与细胞的集成功能相关的蛋白质,包括以下各者中涉及的蛋白质:催化活性、芳香酶活性、运动活性、螺旋酶活性、新陈代谢过程(合成代谢和分解代谢)、抗氧化活性、蛋白水解、生物合成、具有激酶活性的蛋白质、氧化还原酶活性、转移酶活性、水解酶活性、裂解酶活性、异构酶活性、连接酶活性、酶调节因子活性、信号转导因子活性、结构分子活性、结合活性(蛋白质、脂质碳水化合物)、受体活性、细胞运动性、膜融合、细胞通讯、生物过程调节、发育、细胞分化、刺激反应、行为蛋白质、细胞粘附蛋白、细胞死亡中涉及的蛋白质、转运中涉及的蛋白质(包括蛋白质转运活性、核转运、离子转运活性、通道转运活性、载体活性)、通透酶活性、分泌活性、电子转运活性、发病原、伴随蛋白调节因子活性、核酸结合活性、转录调节因子活性、细胞外构造和生物起源活性、转译调节因子活性。所关注蛋白质可以包括来自真核生物和原核生物的蛋白质,所述真核生物和原核生物包括微生物、病毒、真菌和寄生虫以及众多其它者,包括作为药物疗法标靶的人类、微生物、病毒、真菌和寄生虫,其它动物(包括家养动物)、用于测定抗生素的标靶的微生物和其它抗微生物药和植物和甚至病毒以及众多其它者。

[0164] 更具体来说,人类治疗剂的多种药物标靶代表了蛋白质标靶部分可以结合的并且并入根据本发明的化合物中的蛋白质标靶。其包括可以用以恢复众多多基因疾病中的功能的蛋白质,包括例如B7.1和B7、TNFR1m、TNFR2、NADPH氧化酶、Bcl1Bax和细胞凋亡途径中的其它伴侣、C5a受体、HMG-CoA还原酶、PDE V磷酸二酯酶类型、PDE IV磷酸二酯酶类型4、PDE I、PDEII、PDEIII、角鲨烯环化酶抑制剂、CXCR1、CXCR2、氧化氮(NO)合酶、环加氧酶1、环加氧酶2、5HT受体、多巴胺受体、G蛋白(即Gq)、组胺受体、5-脂加氧酶、类胰蛋白酶丝氨酸蛋白酶、胸苷酸合酶、嘌呤核苷磷酸化酶、锥虫GAPDH、糖原磷酸化酶、碳酸酐酶、趋化因子受体、JAW STAT、RXR和类似物、HIV 1蛋白酶、HIV 1整合酶、流感、神经氨酸酶、乙型肝炎逆转录酶、钠通道、多重耐药性(MDR)、蛋白质P-糖蛋白(和MRP)、酪氨酸激酶、CD23、CD124、酪氨酸激酶p56 lck、CD4、CD5、IL-2受体、IL-1受体、TNF- $\alpha$ R、ICAM1、Cat+通道、VCAM、VLA-4整合蛋白、选择蛋白、CD40/CD40L、神经激肽和受体、肌苷单磷酸脱氢酶、p38 MAP激酶、Ras1Raf1MEWERK途径、白介素-1转化酶、半胱天冬酶、HCV、NS3蛋白酶、HCV NS3 RNA螺旋酶、甘氨酸核糖核苷酸甲酰基转移酶、鼻病毒3C蛋白酶、单纯疱疹病毒-1(HSV-I)、蛋白酶、巨细胞病毒(CMV)蛋白酶、聚(ADP-核糖)聚合酶、细胞周期蛋白依赖性激酶、血管内皮生长因子、催产素受体、微粒体转移蛋白抑制剂、胆汁酸转运抑制剂、5 $\alpha$ 还原酶抑制剂、血管紧张素11、甘氨酸受体、去甲肾上腺素再摄取受体、内皮素受体、神经肽Y和受体、雌激素受体、雄激素受体、腺苷受体、腺苷激酶和AMP脱氨酶、嘌呤能受体(P2Y1、P2Y2、P2Y4、P2Y6、P2X1-7)、法呢基转移酶、香叶基香叶基转移酶、NGF的TrkA  $\alpha$ 受体、 $\beta$ -淀粉样蛋白、酪氨酸激酶F1k-I1KDR、玻连蛋白受体、整合蛋白受体、Her-21neu、端粒酶抑制、胞质磷脂酶A2和EGF受体酪氨酸激酶。其它蛋白质标靶包括例如蜕皮素20-单加氧酶、GABA门控氯化物通道的离子通道、乙酰胆碱酯酶、电压敏感性钠通道蛋白、钙释放通道和氯化物通道。其它标靶蛋白质包括乙酰CoA羧化酶、腺苷酸基琥珀酸合成酶、原卟啉原氧化酶和烯醇丙酮酰莽草酸-磷酸合酶。

[0165] 卤烷烃脱卤素酶是根据本发明的特定化合物的另一标靶。含有氯烷烃肽结合部分(C1-C12、经常约C2-C10烷基卤基)的根据本发明的化合物可以用以抑制和/或降解卤烷烃脱卤素酶,所述酶用于融合蛋白或相关诊断蛋白质中,如2011年12月6日提交并且在2012年

6月14日作为WO 2012/078559公开的PCT/US2012/063401中所述,所述文献的内容以引用的方式并入本文中。

[0166] 这些各种蛋白质标靶可以用于确定结合到蛋白质的化合物部分的筛检中,并且通过将所述部分并入到根据本发明的化合物中,蛋白质的活性水平可以针对治疗最终结果而改变。

[0167] 术语“蛋白质标靶部分”或PTM用以描述如下小分子,其结合到标靶蛋白质或其它所关注蛋白质或多肽;并且使所述蛋白质或多肽定位/存在得接近于泛素连接酶以便可以发生蛋白质或多肽由泛素连接酶的降解。小分子标靶蛋白质结合部分的非限制性实例包括Hsp90抑制剂、激酶抑制剂、MDM2抑制剂、靶向人类含BET溴结构域的蛋白质的化合物、HDAC抑制剂、人类赖氨酸甲基转移酶抑制剂、血管生成抑制剂、免疫抑制化合物和靶向芳基烃受体(AHR)的化合物以及众多其它者。下文描述的组合物例示了这九种类型的小分子标靶蛋白质的一些成员。

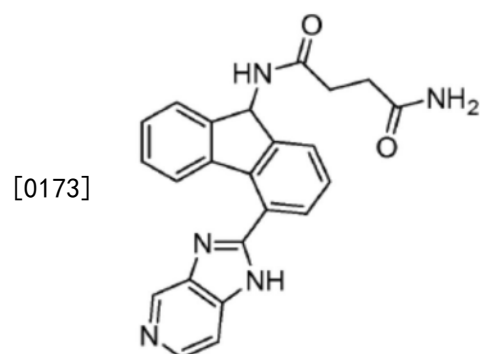
[0168] 根据本公开的示例性蛋白质标靶部分包括卤烷烃卤化酶抑制剂、Hsp90抑制剂、激酶抑制剂、MDM2抑制剂、靶向人类含BET溴结构域的蛋白质的化合物、HDAC抑制剂、人类赖氨酸甲基转移酶抑制剂、血管生成抑制剂、免疫抑制化合物和靶向芳基烃受体(AHR)的化合物。

[0169] 下文描述的组合物例示了这些类型的小分子标靶蛋白质结合部分的一些成员。此类小分子标靶蛋白质结合部分还包括这些组合物的药学上可接受的盐、对映异构体、溶剂化物和多晶型物以及可以靶向所关注蛋白质的其它小分子。下文引用的参考文献以全文引用的方式并入本文中。

[0170] I.热休克蛋白90(HSP90)抑制剂:

[0171] 如本文所用的HSP90抑制剂包括但不限于:

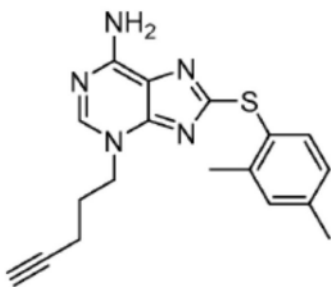
[0172] 1.Vallee等人,“Tricyclic Series of Heat Shock Protein 90 (HSP90) Inhibitors Part I:Discovery of Tricyclic Imidazo[4,5-C]Pyridines as Potent Inhibitors of the HSP90 Molecular Chaperone”(2011)J.Med.Chem.54:7206中鉴别的HSP90抑制剂,包括YKB(N-[4-(3H-咪唑并[4,5-C]吡啶-2-基)-9H-芴-9-基]-琥珀酰胺):



[0174] 衍生的,其中接头基团L或-(L-CLM)基团例如经由末端酰胺基连接;

[0175] 2.HSP90抑制剂p54(经修饰的)(8-[(2,4-二甲基苯基)磺酰基]-3)戊-4-炔-1-基-3H-嘌呤-6-胺):

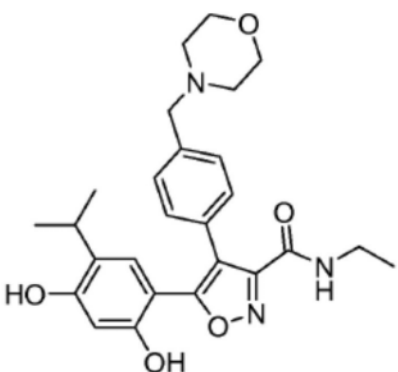
[0176]



[0177] 其中接头基团L或-(L-CLM)基团例如经由末端乙炔基连接;

[0178] 3.Brough等人,“4,5-Diarylisoxazole HSP90 Chaperone Inhibitors: Potential Therapeutic Agents for the Treatment of Cancer”,J.MED.CHEM.第51卷,第196页(2008)中鉴别的HSP90抑制剂(经修饰的),包括具有以下结构的化合物2GJ(5-[2,4-二羟基-5-(1-甲基乙基)苯基]-n-乙基-4-[4-(吗啉-4-基甲基)苯基]异噁唑-3-甲酰胺):

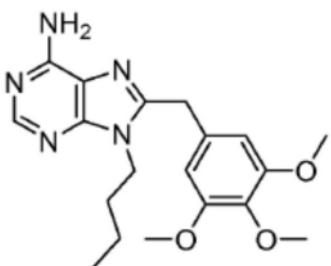
[0179]



[0180] 衍生的,其中接头基团L或-(L-CLM)基团例如经由酰胺基(在胺或胺上的烷基处)连接;

[0181] 4.Wright等人,Structure-Activity Relationships in Purine-Based Inhibitor Binding to HSP90 Isoforms,Chem Biol.2004年6月;11(6):775-85中鉴别的HSP90抑制剂(经修饰的),包括具有以下结构的HSP90抑制剂PU3:

[0182]



[0183] 其中接头基团L或-(L-CLM)例如经由丁基连接;和

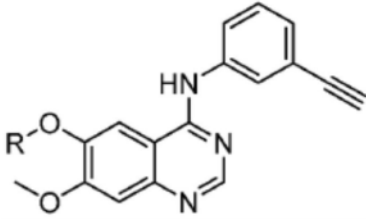
[0184] 5.HSP90抑制剂格尔德霉素(geldanamycin)((4E,6Z,8S,9S,10E,12S,13R,14S,16R)-13-羟基-8,14,19-三甲氧基-4,10,12,16-四甲基-3,20,22-三氧代-2-氮杂双环[16.3.1](衍生的)或其衍生物中任一者(例如17-烷基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素(“17-AAG”)或17-(2-二甲氨基乙基)氨基-17-去甲氧基格尔德霉素(“17-DMAG”))(衍生的,其中接头基团L或-(L-CLM)基团例如经由酰胺基连接)。

[0185] II. 激酶和磷酸酶抑制剂:

[0186] 如本文所用的激酶抑制剂包括但不限于:

[0187] 1. 埃罗替尼(Erlotinib) 衍生物酪氨酸激酶抑制剂:

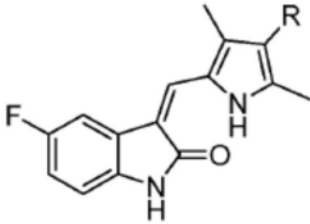
[0188]



[0189] 其中R是例如经由醚基连接的接头基团L或-(L-CLM) 基团;

[0190] 2. 激酶抑制剂舒尼替尼(sunitinib) (衍生的):

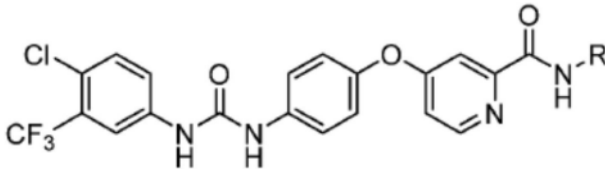
[0191]



[0192] (衍生的,其中R是连接到例如吡咯部分的接头基团L或-(L-CLM) 基团);

[0193] 3. 激酶抑制剂索拉非尼(sorafenib) (衍生的):

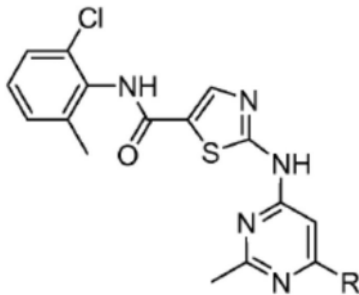
[0194]



[0195] (衍生的,其中R是连接到例如酰胺部分的接头基团L或-(L-CLM) 基团);

[0196] 4. 激酶抑制剂德萨替尼(desatinib) (衍生的):

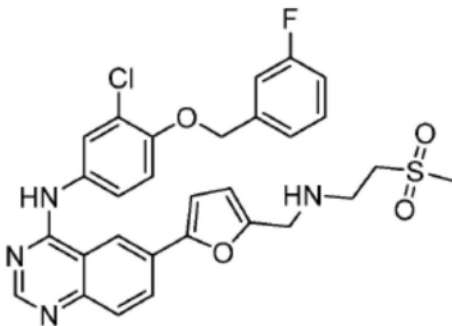
[0197]



[0198] (衍生的,其中R是连接到例如嘧啶的接头基团L或-(L-CLM));

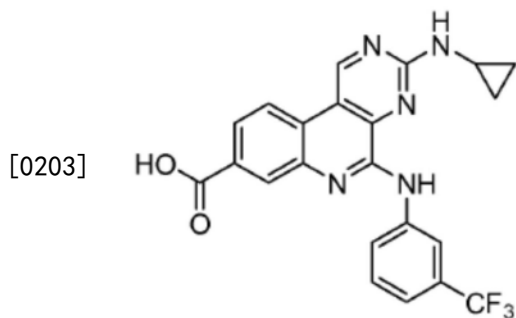
[0199] 5. 激酶抑制剂拉帕替尼(lapatinib) (衍生的):

[0200]



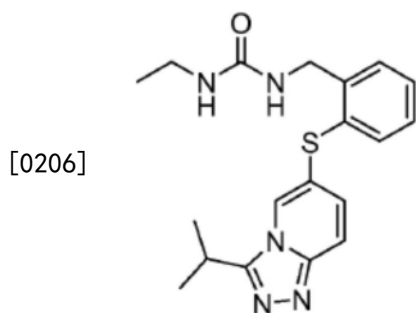
[0201] (衍生的,其中接头基团L或-(L-CLM) 基团例如经由磺酰基甲基的末端甲基连接);

[0202] 6. 激酶抑制剂U09-CX-5279 (衍生的):



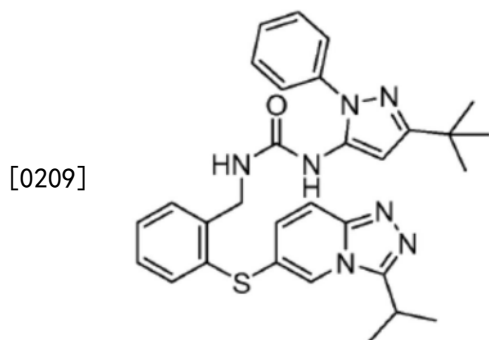
[0204] 衍生的,其中接头基团L或-(L-CLM)基团例如经由胺(苯胺)、羧酸或胺 $\alpha$ 连接到环丙基、或环丙基;

[0205] 7.Millan等人,Design and Synthesis of Inhaled P38 Inhibitors for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease,J.MED.CHEM.第54卷,第7797页(2011)中鉴别的激酶抑制剂,包括具有以下结构的激酶抑制剂Y1W和Y1X(衍生的):



[0207] Y1X(1-乙基-3-(2-{{3-(1-甲基乙基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基}磺酰基}苯甲基)脲)

[0208] 衍生的,其中接头基团L或-(L-CLM)基团例如经由<sup>1</sup>丙基连接;



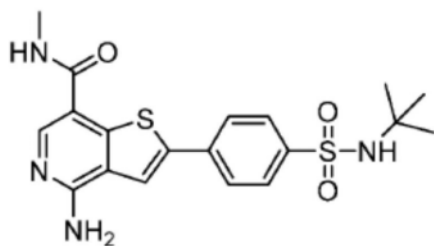
[0210] Y1W

[0211] 1-(3-叔丁基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(2-{{3-(1-甲基乙基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基}磺酰基}苯甲基)脲

[0212] 衍生的,其中接头基团L或-(L-CLM)基团例如优选经由异丙基或叔丁基连接;

[0213] 8.Schenkel等人,Discovery of Potent and Highly Selective Thienopyridine Janus Kinase 2Inhibitors J.Med.Chem.,2011,54(24),第8440-8450页中鉴别的激酶抑制剂,包括具有以下结构的化合物6TP和0TP(衍生的):

[0214]

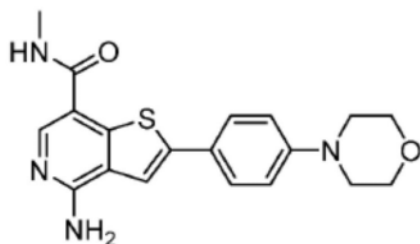


[0215] 6TP

[0216] 4-氨基-2-[4-(叔丁基氨磺酰基)苯基]-N-甲基噻吩并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺噻吩并吡啶19

[0217] 衍生的,其中接头基团L或-(L-CLM)基团例如经由结合到酰胺部分的末端甲基连接;

[0218]



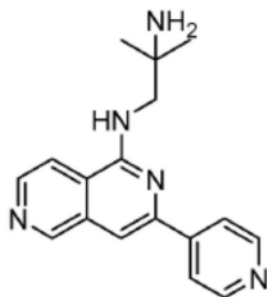
[0219] 0TP

[0220] 4-氨基-N-甲基-2-[4-(吗啉-4-基)苯基]噻吩并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺噻吩并吡啶8

[0221] 衍生的,其中接头基团L或-(L-CLM)基团例如经由结合到酰胺部分的末端甲基连接;

[0222] 9.Van Eis等人,“2,6-Naphthyridines as potent and selective inhibitors of the novel protein kinase C isozymes”,*Biorg.Med.Chem.Lett.*2011年12月15日;21(24):7367-72中鉴别的激酶抑制剂,包括具有以下结构的激酶抑制剂07U:

[0223]

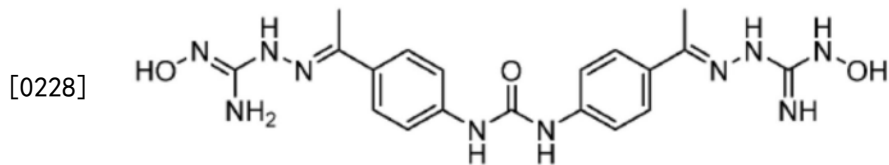


[0224] 07U

[0225] 2-甲基-N~1~-[3-(吡啶-4-基)-2,6-萘啶-1-基]丙-1,2-二胺

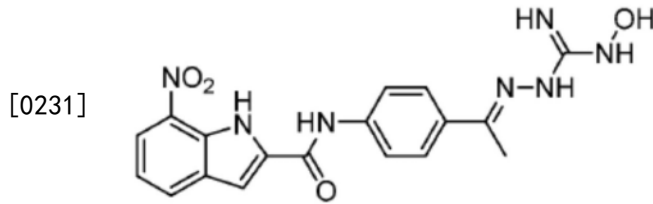
[0226] 衍生的,其中接头基团L或-(L-CLM)基团例如经由仲胺或末端氨基连接;

[0227] 10.Lountos等人,“Structural Characterization of Inhibitor Complexes with Checkpoint Kinase 2(Chk2), a Drug Target for Cancer Therapy”,*J.STRUCT.BIOL.*第176卷,第292页(2011)中鉴别的激酶抑制剂,包括具有以下结构的激酶抑制剂YCF:



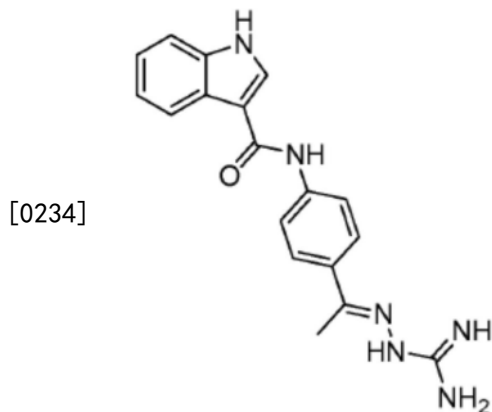
[0229] 衍生的,其中接头基团L或-(L-CLM)基团例如经由末端羟基任一者连接;

[0230] 11.Lountos等人,“Structural Characterization of Inhibitor Complexes with Checkpoint Kinase 2(Chk2), a Drug Target for Cancer Therapy”, J.STRUCT.BIOL.第176卷,第292页(2011)中鉴别的激酶抑制剂,包括具有以下结构的激酶抑制剂XK9和NXP(衍生的):



[0232] XK9

[0233] N- {4- [(1E) -N- (N-羟基氨基甲亚氨酰基) 乙烷脞酰基] 苯基} -7-硝基-1H-吡啶-2-甲酰胺;



[0235] NXP

[0236] N- {4- [(1E) -N-氨基甲亚氨酰基乙烷脞酰基] PHENYL} -1H-吡啶-3-甲酰胺

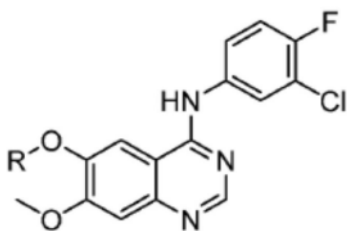
[0237] 衍生的,其中接头基团L或-(L-CLM)基团例如经由末端羟基(XK9)或脞基(NXP)连接;

[0238] 12.激酶抑制剂阿法替尼(afatinib)(衍生的)(N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[[ (3S) -四氢-3-咪喃基]氧基]-6-喹唑啉基]-4(二甲氨基)-2-丁烯酰胺)(衍生的,其中接头基团L或-(L-CLM)基团例如经由脂肪族胺基连接);

[0239] 13.激酶抑制剂福他替尼(fostamatinib)(衍生的)(磷酸[6-({5-氟-2-[(3,4,5-三甲氧基苯基)氨基]嘧啶-4-基}氨基)-2,2-二甲基-3-氧代-2,3-二氢-4H-吡啶并[3,2-b]-1,4-噁嗪-4-基]甲基二钠六水合物)(衍生的,其中接头基团L或-(L-CLM)基团例如经由甲氧基连接);

[0240] 14.激酶抑制剂吉非替尼(gefitinib)(衍生的)(N-(3-氯-4-氟-苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉-4-基丙氧基)喹唑啉-4-胺):

[0241]



[0242] (衍生的,其中接头基团L或-(L-CLM)基团例如经由甲氧基或醚基连接);

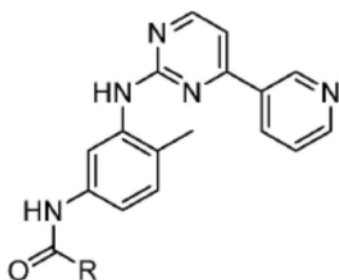
[0243] 15. 激酶抑制剂乐伐替尼(levatinib)(衍生的)(4-[3-氯-4-(环丙基氨甲酰氨基)苯氧基]-7-甲氧基-喹啉-6-甲酰胺)(衍生的,其中接头基团L或-(L-CLM)基团例如经由环丙基连接);

[0244] 16. 激酶抑制剂凡德他尼(vandetanib)(衍生的)(N-(4-溴-2-氟苯基)-6-甲氧基-7-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]喹唑啉-4-胺)(衍生的,其中接头基团L或-(L-CLM)基团例如经由甲氧基或羟基连接);

[0245] 17. 激酶抑制剂维罗非尼(vemurafenib)(衍生的)(丙-1-磺酸{3-[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟-苯基}-酰胺)(衍生的,其中接头基团L或-(L-CLM)基团例如经由磺酰基丙基连接);

[0246] 18. 激酶抑制剂格列卫(Gleevec)(衍生的):

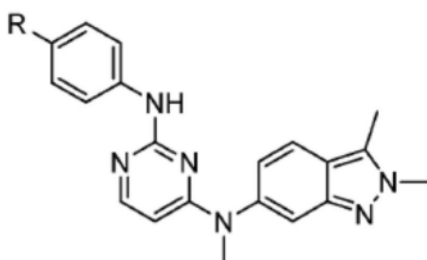
[0247]



[0248] (衍生的,其中R作为接头基团L或-(L-CLM)基团例如经由酰胺基或经由苯胺胺基连接);

[0249] 19. 激酶抑制剂帕唑帕尼(pazopanib)(衍生的)(VEGFR3抑制剂):

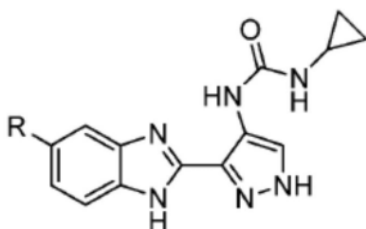
[0250]



[0251] (衍生的,其中R是例如连接到苯基部分或经由苯胺胺基连接的接头基团L或-(L-CLM)基团);

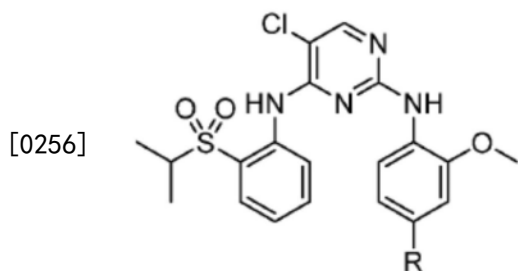
[0252] 20. 激酶抑制剂AT-9283(衍生的)Aurora激酶抑制剂

[0253]



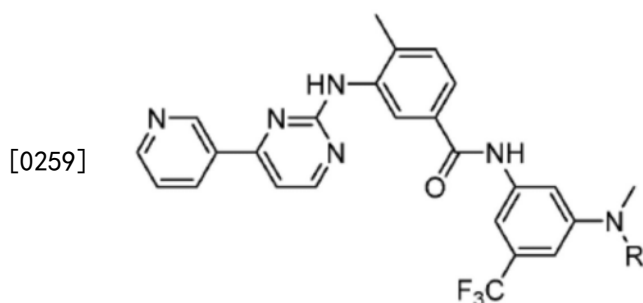
[0254] (其中R是连接到例如苯基部分的接头基团L或-(L-CLM)基团)；

[0255] 21. 激酶抑制剂TAE684 (衍生的) ALK抑制剂



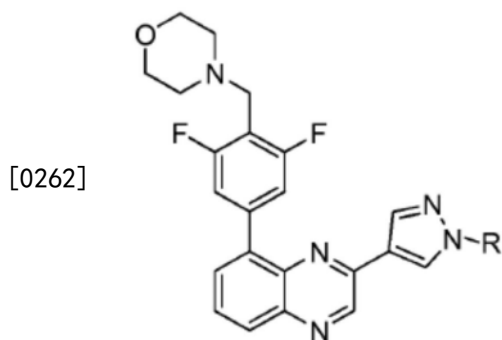
[0257] (其中R是连接到例如苯基部分的接头基团L或-(L-CLM)基团)；

[0258] 22. 激酶抑制剂尼罗他尼 (nilotinib) (衍生的) Abl抑制剂：



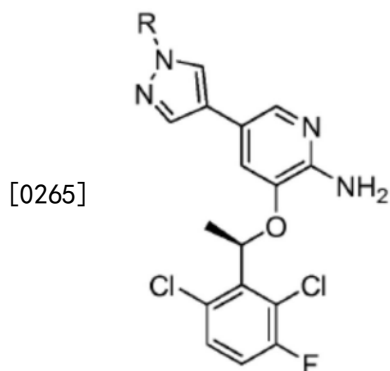
[0260] (衍生的, 其中R是例如连接到苯基部分或苯胺胺基的接头基团L或-(L-CLM)基团)；

[0261] 23. 激酶抑制剂NVP-BSK805 (衍生的) JAK2抑制剂



[0263] (衍生的, 其中R是例如连接到苯基部分或二唑基的接头基团L或-(L-CLM)基团)；

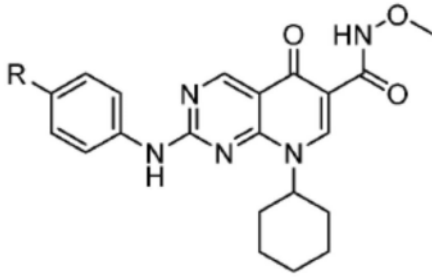
[0264] 24. 激酶抑制剂克唑替尼 (crizotinib) 衍生的Alk抑制剂



[0266] (衍生的, 其中R是例如连接到苯基部分或二唑基的接头基团L或-(L-CLM)基团)；

[0267] 25. 激酶抑制剂JNJ FMS (衍生的) 抑制剂

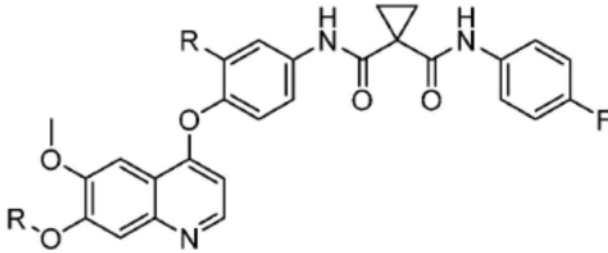
[0268]



[0269] (衍生的,其中R是连接到例如苯基部分的接头基团L或-(L-CLM)基团);

[0270] 26. 激酶抑制剂弗雷替尼 (foretinib) (衍生的)Met抑制剂

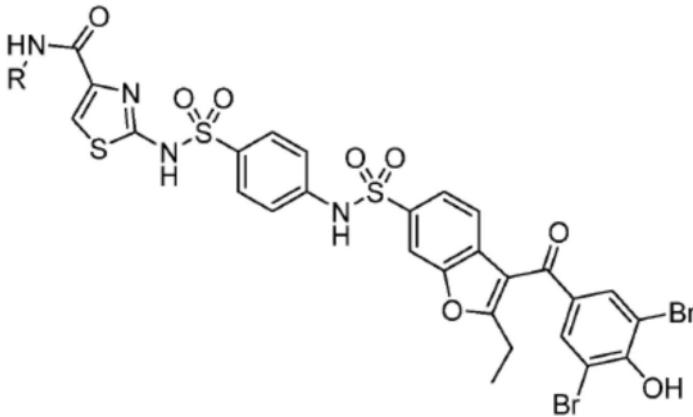
[0271]



[0272] (衍生的,其中R是例如连接到苯基部分或喹啉部分上的羟基或醚基的接头基团L或-(L-CLM)基团);

[0273] 27. 变构蛋白质酪氨酸磷酸酶抑制剂PTP1B(衍生的):

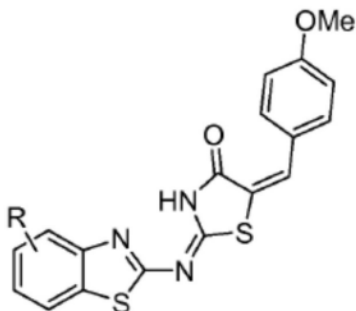
[0274]



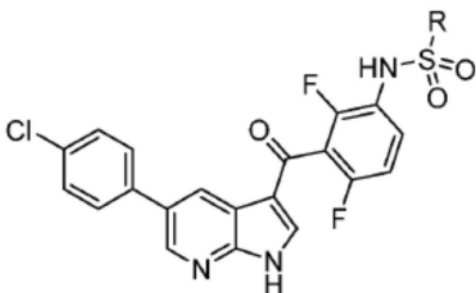
[0275] 衍生的,其中接头基团L或-(L-CLM)基团如所指示例如在R处连接;

[0276] 28. 酪氨酸磷酸酶的SHP-2域的抑制剂(衍生的):

[0277]

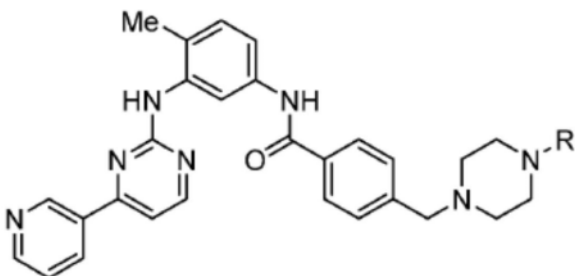
[0278] 衍生的,其中接头基团L或-(L-CLM)基团例如在R处连接;29. BRAF (BRAF<sup>V600E</sup>)/MEK的抑制剂(衍生的):

[0279]



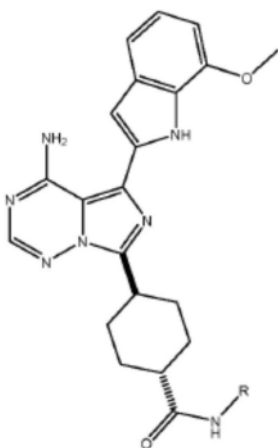
[0280] 衍生的,其中接头基团L或-(L-CLM)基团例如在R处连接;30.酪氨酸激酶ABL的抑制剂(衍生的)

[0281]



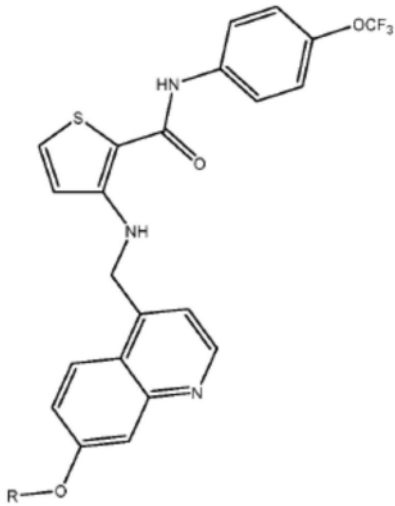
[0282] 衍生的,其中接头基团L或-(L-CLM)基团例如在R处连接;31.激酶抑制剂OSI-027(衍生的)mTORC1/2抑制剂

[0283]



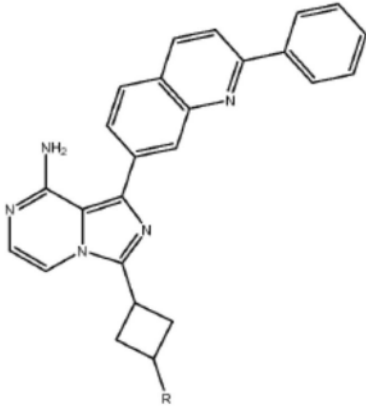
[0284] 衍生的,其中接头基团L或-(L-CLM)基团例如在R处连接;32.激酶抑制剂OSI-930(衍生的)c-Kit/KDR抑制剂

[0285]



[0286] 衍生的,其中接头基团L或-(L-CLM)基团例如在R处连接;和33.激酶抑制剂OSI-906(衍生的)IGF1R/IR抑制剂

[0287]



[0288] 衍生的,其中接头基团L或-(L-CLM)基团例如在R处连接;

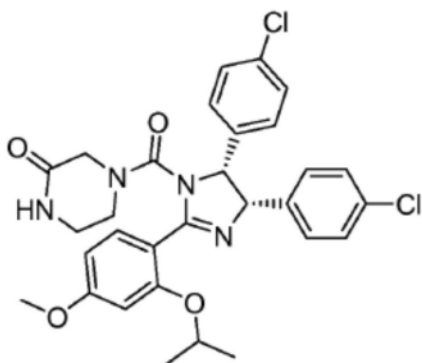
[0289] (衍生的,其中“R”指示用于哌嗪部分上接头基团L或-(L-CLM)基团的连接的位置)。

[0290] III.HDM2/MDM2抑制剂:

[0291] 如本文所用的HDM2/MDM2抑制剂包括但不限于:

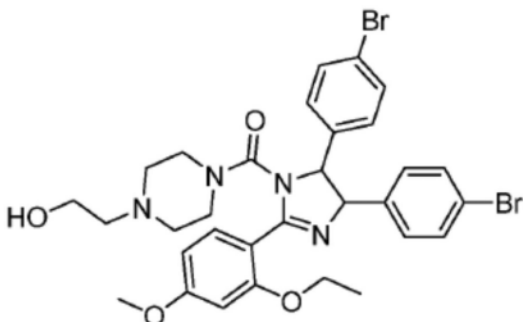
[0292] 1.Vassilev等人,In vivo activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2,SCIENCE第303卷,第844-848页(2004)和Schneekloth等人,Targeted intracellular protein degradation induced by a small molecule:En route to chemical proteomics,Bioorg.Med.Chem.Lett.18(2008)5904-5908中鉴别的HDM2/MDM2抑制剂,包括(或另外)如下文描述的化合物nutlin-3,nutlin-2和nutlin-1(衍生的)以及其全部衍生物和类似物:

[0293]



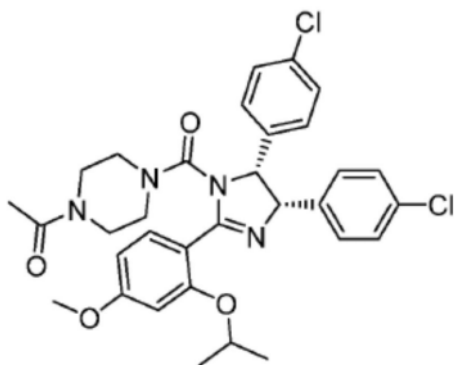
[0294] (衍生的,其中接头基团L或-(L-CLM)基团例如在甲氧基或羟基处连接);

[0295]



[0296] (衍生的,其中接头基团L或-(L-CLM)基团例如在甲氧基或羟基处连接);

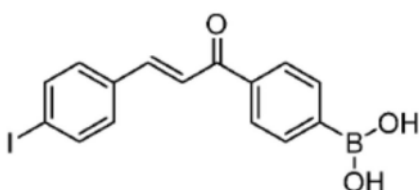
[0297]



[0298] (衍生的,其中接头基团L或-(L-CLM)基团例如经由甲氧基或羟基连接);和

[0299] 2.反式-4-碘-4'-硼烷基-查耳酮

[0300]



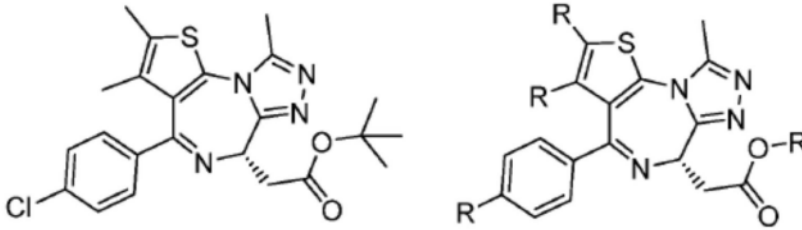
[0301] (衍生的,其中接头基团L或-(L-CLM)基团例如经由羟基连接)。

[0302] IV. 靶向人类含BET溴结构域的蛋白质的化合物:

[0303] 靶向人类含BET溴结构域的蛋白质的化合物包括但不限于与如下文描述的标靶相关的化合物,其中“R”指示用于接头基团L或-(L-CLM)基团连接的位点,例如:

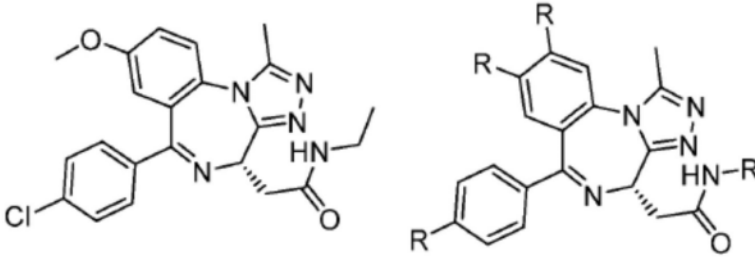
[0304] 1. JQ1, Filippakopoulos 等人 Selective inhibition of BET bromodomains. Nature (2010):

[0305]



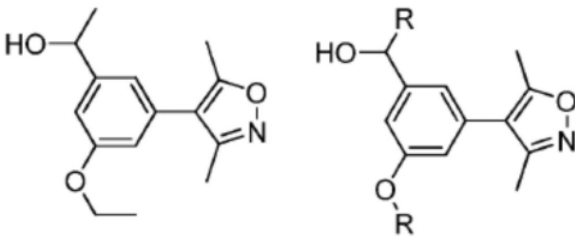
[0306] 2. I-BET, Nicodeme 等人 Suppression of Inflammation by a Synthetic Histone Mimic. Nature (2010)。Chung 等人 Discovery and Characterization of Small Molecule Inhibitors of the BET Family Bromodomains. J. Med. Chem. (2011) :

[0307]



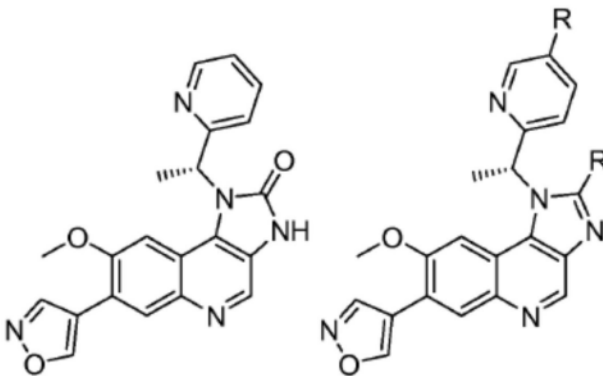
[0308] 3. Hewings 等人 3,5-Dimethylisoxazoles Act as Acetyl-lysine Bromodomain Ligands. J. Med. Chem. (2011) 54 6761-6770 中描述的化合物。

[0309]



[0310] 4. I-BET151, Dawson 等人 Inhibition of BET Recruitment to Chromatin as an Effective Treatment for MLL-fusion Leukemia. Nature (2011) :

[0311]

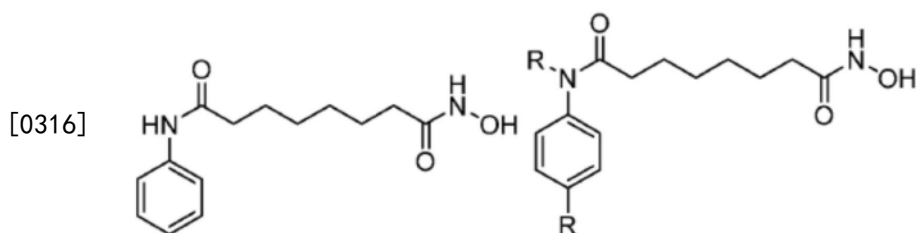


[0312] (其中在每种情况下, R 指示用于例如接头基团 L 或 - (L-CLM) 基团的连接的位点)。

[0313] V. HDAC 抑制剂:

[0314] HDAC 抑制剂 (衍生的) 包括但不限于:

[0315] 1. Finnin, M.S. 等人 Structures of Histone Deacetylase Homologue Bound to the TSA and SAHA Inhibitors. Nature 40, 188-193 (1999)。



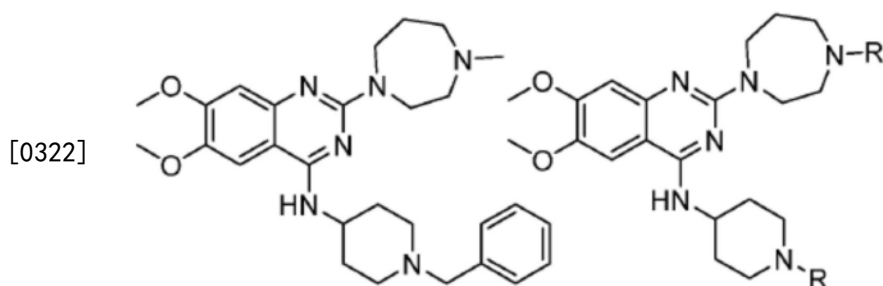
[0317] (衍生的,其中“R”指示用于例如接头基团L或-(L-CLM)基团的连接的位点);和

[0318] 2.如PCT W00222577 (“DEACETYLASE INHIBITORS”)的式(I)所定义的化合物(衍生的,其中接头基团L或-(L-CLM)基团例如经由羟基连接);

[0319] VI.人类赖氨酸甲基转移酶抑制剂:

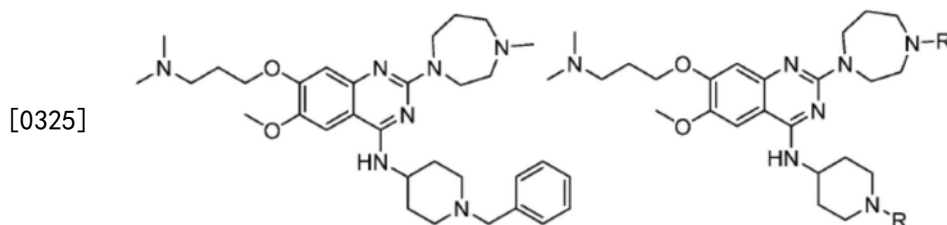
[0320] 人类赖氨酸甲基转移酶抑制剂包括但不限于:

[0321] 1.Chang等人Structural Basis for G9a-Like protein Lysine Methyltransferase Inhibition by BIX-1294.Nat.Struct.Biol.(2009)16(3)312。



[0323] (衍生的,其中“R”指示用于例如接头基团L或-(L-CLM)基团的连接的位点);

[0324] 2.Liu,F.等人Discovery of a 2,4-Diamino-7-aminoalkoxyquinazolinone as a Potent and Selective Inhibitor of Histone Methyltransferase G9a.J.Med.Chem.(2009)52(24)7950。



[0326] (衍生的,其中“R”指示用于例如接头基团L或-(L-CLM)基团的连接的潜在位点);

[0327] 3.阿扎胞苷(azacitidine)(衍生的)(4-氨基-1-β-D-呋喃核糖基-1,3,5-三嗪-2(1H)-酮)(衍生的,其中接头基团L或-(L-CLM)基团例如经由羟基或氨基连接);和

[0328] 4.地西他滨(decitabine)(衍生的)(4-氨基-1-(2-脱氧-b-D-赤-呋喃戊糖基)-1,3,5-三嗪-2(1H)-酮)(衍生的,其中接头基团L或-(L-CLM)基团例如经由羟基任一者或在氨基处连接)。

[0329] VII.血管生成抑制剂:

[0330] 血管生成抑制剂包括但不限于:

[0331] 1.GA-1(衍生的)和其衍生物和类似物,其具有结构并且结合到接头基团,如Sakamoto等人,Development of PROTACs to target cancer-promoting proteins for ubiquitination and degradation,Mol Cell Proteomics 2003年12月;2(12):1350-8中

所描述;

[0332] 2.雌二醇(衍生的),其可以结合到接头基团L或-(L-CLM)基团,如Rodriguez-Gonzalez等人,Targeting steroid hormone receptors for ubiquitination and degradation in breast and prostate cancer,Oncogene(2008)27,7201-7211中一般描述;

[0333] 3.雌二醇、睾酮(衍生的)和相关衍生物,包括但不限于DHT和其衍生物和类似物,其具有结构并且结合到接头基团L或-(L-CLM)基团,如Sakamoto等人,Development of PROTACS to target cancer-promoting proteins for ubiquitination and degradation,Mol Cell Proteomics 2003年12月;2(12):1350-8中一般描述;和

[0334] 4.卵假散囊菌素(ovalicin)、烟曲霉素(fumagillin)(衍生的)和其衍生物和类似物,其具有结构并且结合到接头基团L或-(L-CLM)基团,如Sakamoto等人,Protacs: chimeric molecules that target proteins to the Skp1-Cullin-F box complex for ubiquitination and degradation Proc Natl Acad Sci USA.2001年7月17日;98(15):8554-9和美国专利第7,208,157号中一般描述。

[0335] VIII.免疫抑制化合物:

[0336] 免疫抑制化合物包括但不限于:

[0337] 1.AP21998(衍生的),其具有结构并且结合到接头基团L或-(L-CLM)基团,如Schneekloth等人,Chemical Genetic Control of Protein Levels:Selective in Vivo Targeted Degradation,J.AM.CHEM.SOC.2004,126,3748-3754中一般描述;

[0338] 2.糖皮质激素(例如,氢化可的松(hydrocortisone)、强的松(prednisone)、泼尼松龙(prednisolone)和甲基泼尼松龙(methylprednisolone))(衍生的,其中接头基团L或-(L-CLM)基团例如结合到羟基中任一者)和二丙酸倍氯米松(beclometasone dipropionate)(衍生的,其中接头基团或-(L-CLM)例如结合到丙酸酯);

[0339] 3.甲氨蝶呤(methotrexate)(衍生的,其中接头基团或-(L-CLM)基团可以例如结合到末端羟基任一者);

[0340] 4.环孢素(ciclosporin)(衍生的,其中接头基团或-(L-CLM)基团可以例如在丁基中任一者处结合);

[0341] 5.他克莫司(tacrolimus)(FK-506)和雷帕霉素(rapamycin)(衍生的,其中接头基团L或-(L-CLM)基团可以例如在甲氧基之一处结合);和

[0342] 6.放线菌素(actinomycin)(衍生的,其中接头基团L或-(L-CLM)基团可以例如在异丙基之一处结合)。

[0343] IX.靶向芳基烃受体(AHR)的化合物:

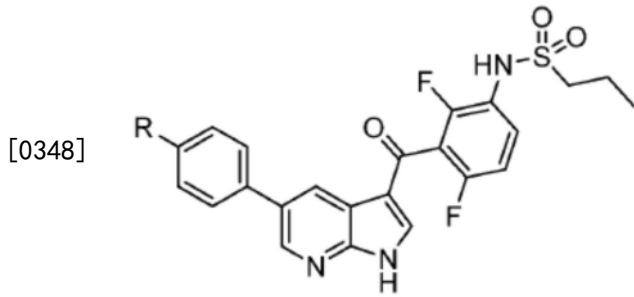
[0344] 靶向芳基烃受体(AHR)的化合物包括但不限于:

[0345] 1.芹菜黄素(apigenin)(以结合到接头基团L或-(L-CLM)基团的方式衍生的,如Lee等人,Targeted Degradation of the Aryl Hydrocarbon Receptor by the PROTAC Approach:A Useful Chemical Genetic Tool,ChemBioChem第8卷,第17期,第2058-2062页,2007年11月23日中一般说明);和

[0346] 2.SR1和LGC006(衍生的,使得结合接头基团L或-(L-CLM)),如Boitano等人,Aryl Hydrocarbon Receptor Antagonists Promote the Expansion of Human Hematopoietic

Stem Cells, Science 2010年9月10日:第329卷第5997号第1345-1348页中所描述。

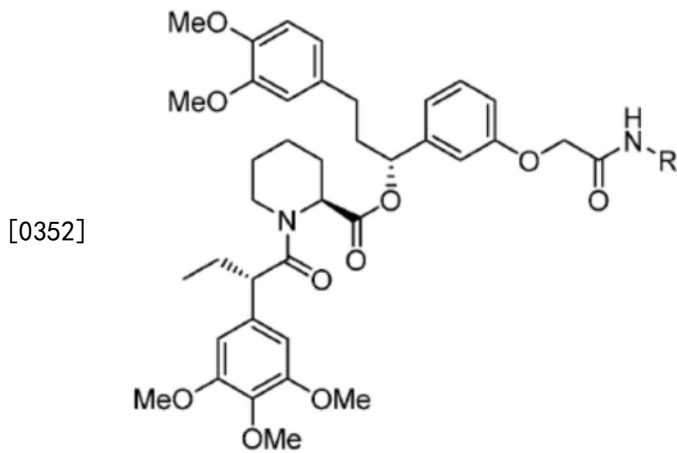
[0347] X. 靶向RAF受体(激酶)的化合物:



[0349] PLX4032

[0350] (衍生的,其中“R”指示例如用于接头基团L或-(L-CLM)基团连接的位点)。

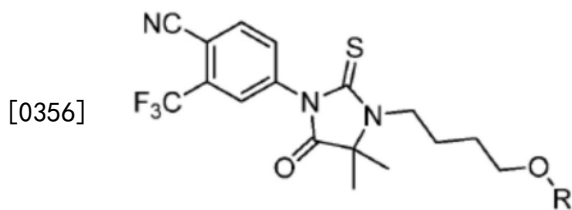
[0351] XI. 靶向FKBP的化合物:



[0353] (衍生的,其中“R”指示例如用于接头基团L或-(L-CLM)基团连接的位点)。

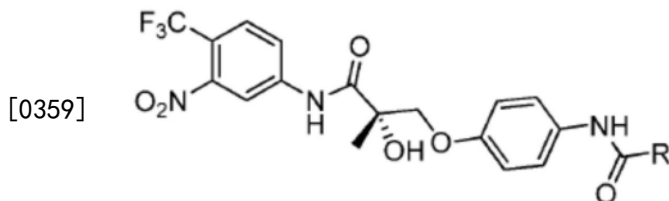
[0354] XII. 靶向雄激素受体(AR)的化合物

[0355] 1. 雄激素受体的RU59063配位体(衍生的)



[0357] (衍生的,其中“R”指示例如用于接头基团L或-(L-CLM)基团连接的位点)。

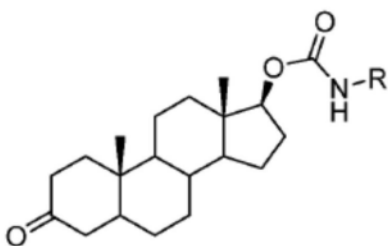
[0358] 2. 雄激素受体的SARM配位体(衍生的)



[0360] (衍生的,其中“R”指示例如用于接头基团L或-(L-CLM)基团连接的位点)。

[0361] 3. 雄激素受体配位体DHT(衍生的)

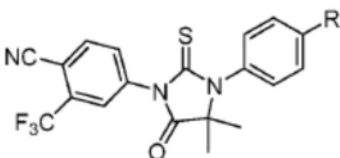
[0362]



[0363] (衍生的,其中“R”指示例如用于接头基团L或-(L-CLM)基团连接的位点)。

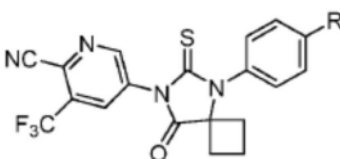
[0364] 4. MDV3100配位体(衍生的)

[0365]



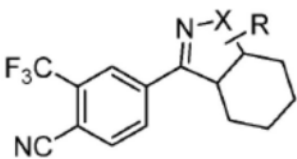
[0366] 5. ARN-509配位体(衍生的)

[0367]



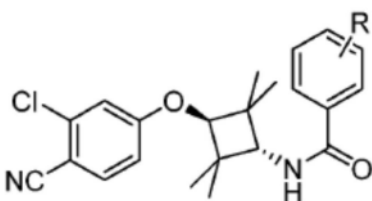
[0368] 6. 六氢苯并异噁唑

[0369]

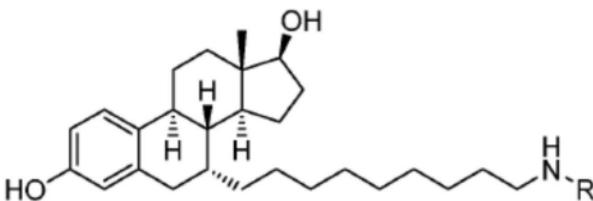


[0370] 7. 四甲基环丁烷

[0371]

[0372] XIII. 靶向雌激素受体(ER)ICI-182780的化合物1. 雌激素受体配位体

[0373]

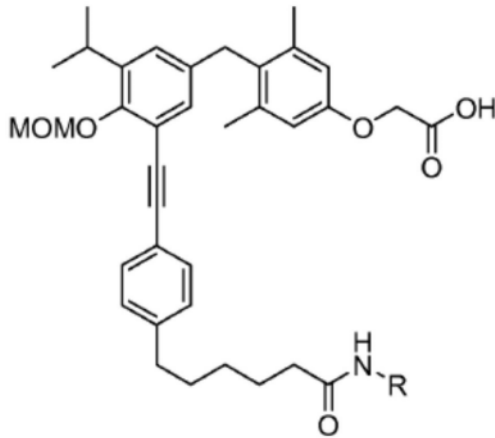


[0374] (衍生的,其中“R”指示用于接头基团L或-(L-CLM)基团连接的位点)。

[0375] XIV. 靶向甲状腺激素受体(TR)的化合物

[0376] 1. 甲状腺激素受体配位体(衍生的)

[0377]

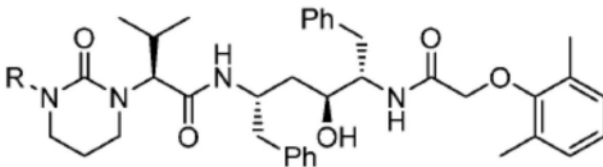


[0378] (衍生的,其中“R”指示用于接头基团L或-(L-CLM)基团连接的位点并且MOMO指示甲氧基甲氧基)。

[0379] XV. 靶向HIV蛋白酶的化合物

[0380] 1. HIV蛋白酶的抑制剂(衍生的)

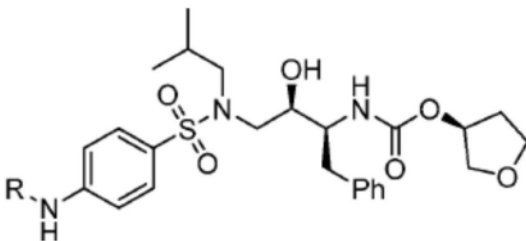
[0381]



[0382] (衍生的,其中“R”指示用于接头基团L或-(L-CLM)基团连接的位点)。参看 J. Med. Chem. 2010, 53, 521-538。

[0383] 2. HIV蛋白酶的抑制剂

[0384]

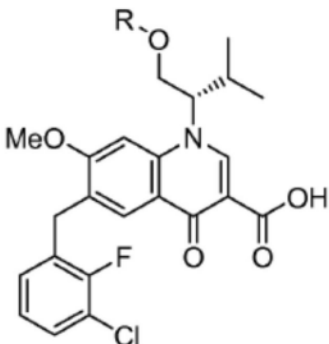


[0385] (衍生的,其中“R”指示用于接头基团L或-(L-CLM)基团连接的潜在位点)。参看 J. Med. Chem. 2010, 53, 521-538。

[0386] XVI. 靶向HIV整合酶的化合物

[0387] 1. HIV整合酶的抑制剂(衍生的)

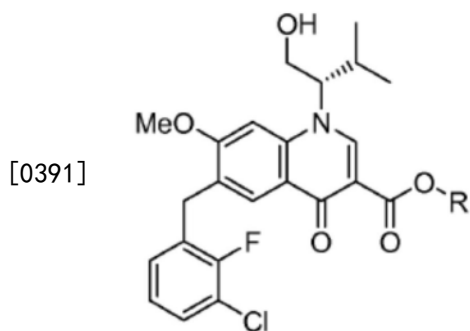
[0388]



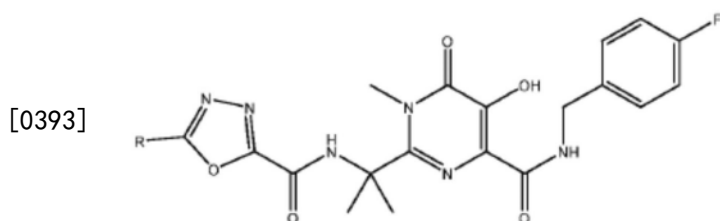
[0389] (衍生的,其中“R”指示用于接头基团L或-(L-CLM)基团连接的位点)。参看

J. Med. Chem. 2010, 53, 6466。

[0390] 2. HIV整合酶的抑制剂(衍生的)



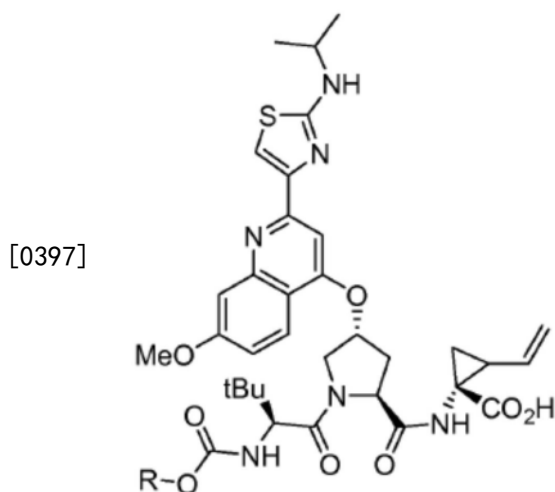
[0392] 3. HIV整合酶的抑制剂Isetntress(衍生的)



[0394] (衍生的,其中“R”指示用于接头基团L或-(L-CLM)基团连接的位点)。参看  
J. Med. Chem. 2010, 53, 6466。

[0395] XVII. 靶向HCV蛋白酶的化合物

[0396] 1. HCV蛋白酶的抑制剂(衍生的)

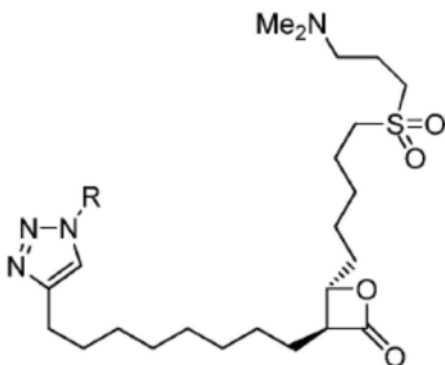


[0398] (衍生的,其中“R”指示用于接头基团L或-(L-CLM)基团连接的位点)。

[0399] XVIII. 靶向酰基-蛋白质硫酯酶-1和-2 (APT1和APT2)的化合物

[0400] 1. APT1和APT2的抑制剂(衍生的)

[0401]



[0402] (衍生的,其中“R”指示用于接头基团L或-(L-CLM)基团连接的位点)。参看 *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 9838-9842, 其中L是如本文另外描述的接头基团并且所述CLM基团如本文另外描述,以便-(L-CLM)使CLM基团结合到如本文另外描述的PTM基团。

#### [0403] 治疗组合物

[0404] 如下药物组合物代表了本公开的另一方面,其包含有效量的至少一种如本文所述的双官能化合物和本文另外描述的化合物中的一者或多者(全部以有效量)的组合,以及药学上有效量的载剂、添加剂或赋形剂。

[0405] 本公开在适用时包括如下组合物,其包含如本文所述的化合物的药学上可接受的盐、尤其酸或碱加成盐。用以制备根据此方面适用的上述碱化合物的药学上可接受的酸加成盐的酸是形成无毒酸加成盐的酸,所述盐即含有药理学上可接受的阴离子的盐,如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、乙酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、酒石酸氢盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、糖酸盐、苯甲酸盐、甲烷磺酸盐、乙烷磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐[即1,1'-亚甲基双-(2-羟基-3萘甲酸盐)]以及众多其它者。

[0406] 药学上可接受的碱加成盐还可以用以制备根据本公开的化合物或衍生物的药学上可接受的盐形式。可以用作制备本质上为酸性的本发明化合物的药学上可接受的碱盐的试剂的化学碱是与此类化合物形成无毒碱盐的那些。此类无毒碱盐包括但不限于尤其衍生自此类药理学上可接受的阳离子的那些,所述阳离子如碱金属阳离子(例如,钾和钠)和碱土金属阳离子(例如,钙、锌和镁);铵或水溶性胺加成盐,如N-甲基还原葡萄糖胺-(葡甲胺);和低碳烷醇铵和药学上可接受的有机胺的其它碱盐。

[0407] 根据本公开,如本文所述的化合物可以通过经口、肠胃外或局部途径以单个或分次剂量施用。活性化合物的施用可以从连续(静脉内滴注)到每天数次经口投药(例如, Q. I. D.)变动,并且可以包括经口、局部、肠胃外、肌肉内、静脉内、皮下、经皮(其可以包括渗透增强剂)、经颊、舌下和栓剂投药以及其它投药途径。肠溶包衣口服片剂也可以用以增强来自经口投药途径的化合物的生物可用性。最有效剂量形式将取决于所选特定药剂的药物动力学以及患者的疾病的严重程度。还可以使用根据本公开的化合物的施用,如用于鼻内、气管内或肺部投药的喷洒、喷雾或气雾剂。本公开因此还涉及药物组合物,其包含有效量的如本文所述的化合物,任选地与药学上可接受的载剂、添加剂或赋形剂组合。根据本公开的化合物可以以立即释放、中间释放或持续或控制释放形式施用。持续或控制释放形式优选经口施用,而且以栓剂和经皮或其它局部形式。脂质体形式的肌肉内注射也可以用以控制或持续化合物在注射位点的释放。

[0408] 如本文所述的组合物可以使用一种或多种药学上可接受的载剂以常规方式配制并且还可以以控制释放配制品形式施用。可以用于这些药物组合物中的药学上可接受的载剂包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(如人血清白蛋白)、缓冲物质(如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(如硫酸醇溶谷蛋白)、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶状二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0409] 如本文所述的组合物可以经口、肠胃外、通过吸入喷雾、局部地、经直肠、经鼻、经颊、经阴道或经由植入储集器施用。如本文所用,术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌肉内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内和颅内注射或输注技术。组合物优选经口、腹膜内或静脉内施用。

[0410] 如本文所述的组合物的无菌可注射形式可以是水性或油质悬浮液。这些悬浮液可以使用适合分散剂或润湿剂和悬浮剂根据本领域中已知的技术配制。无菌可注射制剂还可以是于无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如于1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的媒剂和溶剂之中有水、林格氏溶液(Ringer's solution)和等渗氯化钠溶液。另外,无菌非挥发性油常规地用作溶剂或悬浮介质。出于此目的,可以使用任何温和非挥发性油,包括合成单或二甘油酯。脂肪酸(如油酸)和其甘油酯衍生物可用于制备可注射剂,如天然的药学上可接受的油,如橄榄油或蓖麻油,尤其呈其聚氧乙烯化形式。这些油溶液或悬浮液还可以含有长链醇稀释剂或分散剂,如Ph.Helv或类似醇。

[0411] 如本文所述的药物组合物可以以任何经口可接受的剂型经口施用,所述剂型包括但不限于胶囊、片剂、水性悬浮液或溶液。在用于经口用途的片剂的情况下,常用的载剂包括乳糖和玉米淀粉。典型地还添加润滑剂,如硬脂酸镁。对于以胶囊形式经口施用,适用稀释剂包括乳糖和干燥玉米淀粉。当需要水性悬浮液用于经口用途时,活性成分与乳化剂和悬浮剂组合。必要时,还可以添加某些甜味剂、调味剂或着色剂。

[0412] 或者,如本文所述的药物组合物可以以栓剂形式施用以用于经直肠施用。其可以通过将药剂与适合非刺激性赋形剂混合来制备,所述赋形剂在室温下是固体但在直肠温度下是液体并且因此在直肠中融化以释放药物。此类物质包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0413] 如本文所述的药物组合物还可以局部地施用。适合局部配制品容易制备用于这些区域或器官中的每一者。针对下肠道的局部施用可以以直肠栓剂配制品(参看上文)或以适合灌肠剂配制品实现。还可以使用局部可接受的经皮贴片。

[0414] 对于局部施用,药物组合物可以以含有悬浮或溶解于一种或多种载剂中的活性组分的适合软膏形式配制。用于局部施用本发明的化合物的载剂包括但不限于矿物油、液体石蜡、白色石蜡、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。在本发明的某些优选方面,化合物可以涂布到手术植入到患者中的支架上,以便抑制或降低患者中的支架发生闭塞的可能性。

[0415] 或者,药物组合物可以以含有悬浮或溶解于一种或多种药学上可接受的载剂中的活性组分的适合洗剂或乳膏形式配制。适合载剂包括但不限于矿物油、山梨聚糖单硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、鲸蜡酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇和水。

[0416] 对于眼部用途,药物组合物可以配制为于等渗pH调节的无菌生理盐水中的微粒化

悬浮液,或优选配制为于等渗pH调节的无菌生理盐水中的溶液,任一者具有或不具有防腐剂,如苯扎氯铵。或者,对于眼部用途,药物组合物可以以软膏(如石蜡)配制。

[0417] 如本文所述的药物组合物还可以通过经鼻气雾剂或吸入施用。此类组合物根据药物配制领域中熟知的技术制备,并且可以使用苯甲醇或其它适合防腐剂、吸收促进剂(以增强生物可用性)、碳氟化合物和/或其它常规增溶剂或分散剂制备为于生理盐水中的溶液。

[0418] 如本文所述的药物组合物中可以与载剂物质组合制备单一剂型的化合物的量将取决于所治疗的宿主和疾病、特定投药模式而变化。组合物优选应配制为含有约0.05毫克到约750毫克之间或更多、更优选约1毫克到约600毫克并且甚至更优选约10毫克到约500毫克活性成分,单独或与至少一种其它根据本发明的化合物组合。

[0419] 还应理解,用于任何特定患者的特定剂量和治疗方案将取决于多种因素,包括所用特定化合物的活性、年龄、体重、一般健康、性别、饮食、投药时间、排泄率、药物组合和治疗医师的判断和所治疗特定疾病或病况的严重程度。

[0420] 需要根据本文所述的方法使用化合物的疗法的患者或受试者可以通过如下方式治疗:向患者(受试者)施用有效量的根据本发明的化合物(包括其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物),任选地于药学上可接受的载剂或稀释剂中,单独或与如本文另外确定的其它已知红细胞生成刺激剂组合。

[0421] 这些化合物可以通过任何适当途径施用,所述途径例如经口、肠胃外、静脉内、皮内、皮下或局部,包括经皮,以液体、乳膏、凝胶或固体形式或通过气雾剂形式。

[0422] 活性化合物以足以向患者传递治疗有效量用于所要适应症而不会在所治疗的患者中导致严重毒性效应的量包括于药学上可接受的载剂或稀释剂中。活性化合物用于本文提及的所有病况的优选剂量在约10ng/kg到300mg/kg、优选每天0.1到100mg/kg、更通常每天0.5到约25mg/kg接受者/患者体重范围内。典型局部剂量将在0.01-5%wt/wt于适合载剂中范围内。

[0423] 化合物宜以任何适合单位剂型施用,包括但不限于每单位剂型含有少于1mg、1mg到3000mg、优选5到500mg活性成分的单位剂型。约25-250mg的经口剂量经常是适宜的。

[0424] 活性成分优选经施用以实现约0.00001-30mM、优选约0.1-30 $\mu$ M的活性化合物峰值血浆浓度。这可以例如通过静脉内注射活性成分任选地于生理盐水或水性介质中的溶液或制品实现或以活性成分大丸剂形式施用。经口投药还适于产生有效血浆浓度的活性剂。

[0425] 药物组合物中活性化合物的浓度将取决于药物的吸收、分布、失活和排泄率以及为本领域技术人员所知的其它因素。应注意,剂量值还将随待减轻的病况的严重程度而变化。此外应理解,对于任何特定受试者,特定给药方案应根据个体需要和施用或指导组合物施用的人士的专业判断随时间调节,并且本文中阐述的浓度范围仅是示例性的并且不意图限制所要求的组合物的范围或实践。活性成分可以一次施用;或可以分成多个较小剂量,在不同时间间隔施用。

[0426] 经口组合物通常将包括惰性稀释剂或可食用载剂。其可以封闭于明胶胶囊中或压缩为片剂。出于经口治疗施用的目的,活性化合物或其前药衍生物可以与赋形剂一起并入,并且以片剂、口含片或胶囊形式使用。可以包括药学上相容的结合剂和/或佐剂物质作为组合物的一部分。

[0427] 片剂、丸剂、胶囊、口含片等可以含有以下成分或具有类似性质的化合物中任一

者:粘合剂,如微晶纤维素、黄耆胶或明胶;赋形剂,如淀粉或乳糖;分散剂,如褐藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂,如硬脂酸镁或Sterote;助流剂,如胶状二氧化硅;甜味剂,如蔗糖或糖精;或调味剂,如胡椒薄荷、水杨酸甲酯或橙调味剂。当单位剂型是胶囊时,除上述类型的物质之外,其可以含有液体载剂,如脂肪油。另外,单位剂型可以含有改变剂量单位的物理形式的各种其它物质,例如糖涂层、虫胶或肠溶剂。

[0428] 活性化合物或其药学上可接受的盐可以以酞剂、悬浮液、糖浆、糯米纸、口香糖等的组分形式施用。除活性化合物之外,糖浆可以含有蔗糖作为甜味剂和某些防腐剂、染料和着色剂和香料。

[0429] 活性化合物或其药学上可接受的盐还可以与不削弱所要作用的其它活性物质或与补充所要作用的物质(如红细胞生成素刺激剂,尤其包括EPO和阿法达贝泊汀(darbapoietin alfa))混合。在本发明的某些优选方面,一种或多种根据本发明的化合物与如本文另外描述的另一生物活性剂共同施用,所述生物活性剂如红细胞生成素刺激剂或伤口愈合剂,包括抗生素。

[0430] 用于肠胃外、皮内、皮下或局部施用的溶液或悬浮液可以包括以下组分:无菌稀释剂,如注射用水、生理盐水溶液、非挥发性油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶剂;抗菌剂,如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂,如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂,如乙二胺四乙酸;缓冲剂,如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐;和用于调节张力的试剂,如氯化钠或右旋糖。肠胃外制剂可以封闭于由玻璃或塑料制成的安瓿、一次性耳管或多剂量小瓶中。

[0431] 如果静脉内施用,那么优选的载剂是生理盐水或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。

[0432] 在一个实施方案中,活性化合物与将保护化合物免于从身体快速消除的载剂一起制备,如控制释放配制品,包括植入物和微囊封传递系统。可以使用可生物降解的、生物相容的聚合物,如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原蛋白、聚原酸酯和聚乳酸。制备此类配制品的方法将对本领域技术人员显而易见。

[0433] 脂质体悬浮液也可以是药学上可接受的载剂。其可以根据为本领域技术人员所知的方法制备,例如如美国专利第4,522,811号(其以全文引用的方式并入本文中)中所述。例如,脂质体配制品可以通过以下方式来制备:将适当脂质(如硬脂酰基磷脂酰基乙醇胺、硬脂酰基磷脂酰基胆碱、花生酰基磷脂酰基胆碱和胆固醇)溶解于无机溶剂中,然后使所述溶剂蒸发,在容器的表面上留下干燥脂质薄膜。然后将活性化合物的水溶液引入容器中。然后用手将容器打旋以使脂质物质从容器侧面释放并且分散脂质聚集体,藉此形成脂质体悬浮液。

#### [0434] 治疗方法

[0435] 在另一方面,本发明提供了治疗组合物,其包含有效量的如本文所述的化合物或其盐形式,和药学上可接受的载剂。所述治疗组合物调节患者或受试者(例如动物,如人类)中的蛋白质降解,并且可以用于治疗或改善通过所述降解蛋白质调节的疾病状态或病况。

[0436] 如本文所用,术语“治疗(treat/treating/treatment等)”是指向可以施用本发明化合物的患者提供益处的任何作用,包括治疗通过本发明化合物所结合的蛋白质调节的任何疾病状态或病况。上文阐述了可以使用根据本发明的化合物治疗的疾病状态或病况,包括癌症。

[0437] 本发明提供了如本文所述的治疗组合物用于实践所关注蛋白质的降解用于治疗

或改善疾病(例如癌症)。在某些其它实施方案中,所述疾病是多发性骨髓瘤。因此,在另一方面,本发明提供了一种泛素化/降解细胞中的标靶蛋白质的方法。在某些实施方案中,所述方法包括施用如本文所述的双官能化合物,所述双官能化合物如本文另外所描述包含优选通过接头部分连接的CLM和PTM,其中CLM与PTM偶联,并且其中CLM识别泛素途径蛋白质(例如泛素连接酶,优选E3泛素连接酶,如小脑蛋白),并且PTM识别标靶蛋白质以便标靶蛋白质的降解将在标靶蛋白质定位得接近于泛素连接酶时发生,因此导致标靶蛋白质的效应的降解/抑制和蛋白质水平的控制。通过本发明实现的蛋白质水平的控制提供了对疾病状态或病况的治疗,所述疾病状态或病况通过标靶蛋白质通过降低细胞(例如患者细胞)中所述蛋白质的水平来调节。在某些实施方案中,所述方法包括施用有效量的如本文所述的化合物,任选地包括药学上可接受的赋形剂、载剂、佐剂、另一生物活性剂或其组合。

[0438] 在其它实施方案中,本发明提供了治疗或改善受试者或患者(例如动物,如人类)的疾病、病症或其症状的方法,所述方法包括向需要其的受试者施用一种组合物,所述组合物包含有效量(例如治疗有效量)的如本文所述的化合物或其盐形式;和药学上可接受的赋形剂、载剂、佐剂、另一生物活性剂或其组合,其中所述组合物可有效治疗或改善受试者的疾病或病症或其症状。

[0439] 在另一方面,本发明提供了使用根据本发明的化合物鉴别所关注蛋白质的降解在生物系统中的效应的方法。

[0440] 在另一实施方案中,本发明涉及一种治疗有需要的人类患者的通过蛋白质调节的疾病状态或病况的方法,其中所述蛋白质的降解将在所述患者中产生治疗效应,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的根据本发明的化合物、任选地与另一生物活性剂组合。疾病状态或病况可以由微生物剂或其它外源性剂(如病毒、细菌、真菌、原生动物或其它微生物)所引起的疾病,或可以由蛋白质过表达(其导致疾病状态和/或病况)所引起的疾病状态。

[0441] 术语“疾病状态或病况”用以描述任何疾病状态或病况,其中蛋白质失调(即,患者中表达的蛋白质的量升高)出现并且其中患者中一种或多种蛋白质的降解可以向需要其的患者提供有益疗法或症状减轻。在某些情况下,所述疾病状态或病况可以被治愈。

[0442] 可以使用根据本发明的化合物治疗的疾病状态或病况包括例如哮喘、自身免疫疾病(如多发性硬化)、各种癌症、纤毛疾病、腭裂、糖尿病、心脏病、高血压、炎性肠病、智力迟钝、情绪障碍、肥胖、屈光不正、不孕症、安格尔曼综合征(Angelman syndrome)、卡纳万病(Canavan disease)、乳糜泻(Coeliac disease)、夏柯-玛丽-杜斯病(Charcot-Marie-Tooth disease)、囊性纤维化、杜氏肌肉营养不良(Duchenne muscular dystrophy)、血色病、血友病、克莱恩费尔特综合征(Klinefelter's syndrome)、神经纤维瘤病、苯丙酮尿症、多囊肾病(PKD1)或4(PKD2)、普瑞德-威利综合征(Prader-Willi syndrome)、镰状细胞病、泰-萨克斯病(Tay-Sachs disease)、特纳综合征(Turner syndrome)。

[0443] 可以通过根据本发明的化合物治疗的其它疾病状态或病况包括阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)、肌萎缩性侧索硬化(卢格里克氏病(Lou Gehrig's disease))、神经性厌食症、焦虑症、动脉粥样硬化、注意力不足过动症、孤独症、双相障碍、慢性疲劳综合征、慢性阻塞性肺病、克罗恩氏病(Crohn's disease)、冠心病、痴呆、抑郁症、1型糖尿病、2型糖尿病、癫痫、格林-巴利综合征(Guillain-Barré syndrome)、肠易激综合征、狼疮、代谢

综合征、多发性硬化、心肌梗塞、肥胖、强迫症、恐慌症、帕金森氏病 (Parkinson's disease)、牛皮癣、类风湿性关节炎、类肉瘤病、精神分裂症、中风、血栓闭塞性脉管炎、妥瑞综合征 (Tourette syndrome)、血管炎。

[0444] 可以通过根据本发明的化合物治疗的又其它疾病状态或病况尤其包括血浆铜蓝蛋白缺乏症、II型软骨成长不全、软骨发育不全、尖头、2型戈谢病 (Gaucher disease type 2)、急性间歇性卟啉症、卡纳万病、腺瘤结肠息肉病、ALA脱水酶缺乏症、腺苷酸基琥珀酸裂解酶缺乏症、肾上腺生殖系综合征、肾上腺脑白质营养不良、ALA-D卟啉症、ALA脱水酶缺乏症、尿黑酸尿、亚历山大病 (Alexander disease)、尿黑酸尿褐黄病 (Alkaptonic ochronosis)、 $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶缺乏症、 $\alpha$ -1蛋白酶抑制剂、肺气肿、肌萎缩性侧索硬化、阿尔斯特伦综合征 (Alström syndrome)、亚历山大病、釉质发生不全、ALA脱水酶缺乏症、安德森-法布里病 (Anderson-Fabry disease)、雄激素不敏感综合征、贫血、弥漫性体血管角质瘤、视网膜血管瘤病 (冯希佩尔-林道病 (von Hippel-Lindau disease))、阿佩尔综合征 (Apert syndrome)、蜘蛛脚样指 (马凡综合征 (Marfan syndrome))、斯蒂克勒综合征 (Stickler syndrome)、先天性多发性关节弛缓 (埃勒斯-当洛斯综合征 (Ehlers-Danlos syndrome) # 关节弛缓型)、共济失调毛细血管扩张症、瑞特综合征 (Rett syndrome)、原发性肺高血压、桑德霍夫病 (Sandhoff disease)、II型神经纤维瘤病、比尔-史蒂文森皮肤回旋综合征 (Beare-Stevenson cutis gyrata syndrome)、家族性地中海热、本杰明综合征 (Benjamin syndrome)、 $\beta$ -地中海贫血、双侧听神经纤维瘤病 (II型神经纤维瘤病)、因子V莱顿血栓形成倾向 (factor V Leiden thrombophilia)、布洛赫-苏兹贝格综合征 (Bloch-Sulzberger syndrome) (色素失调症)、布卢姆综合征 (Bloom syndrome)、X-连锁铁粒幼红细胞性贫血、博纳维-乌尔里希综合征 (Bonnieville-Ullrich syndrome) (特纳综合征)、布尔纳维尔病 (Bourneville disease) (结节性硬化)、朊病毒病、伯特-霍格-杜布综合征 (Birt-Hogg-Dubé syndrome)、脆骨病 (成骨不全症)、泛拇指-大拇趾综合征 (鲁宾斯坦-泰比综合征 (Rubinstein-Taybi syndrome))、青铜色糖尿病/青铜色肝硬化 (血色素沉着病)、延髓性肌萎缩 (肯尼迪氏病 (Kennedy's disease))、伯格-格鲁茨综合征 (Burger-Grutz syndrome) (脂蛋白脂酶缺乏症)、CGD慢性肉芽肿症、弯肢发育异常、生物素酶缺乏症、心肌病 (努南综合征 (Noonan syndrome))、猫叫综合征 (Cri du chat)、CAVD (先天性输精管缺如)、Caylor心面综合征 (CBAVD)、CEP (先天性红细胞生成性卟啉症)、囊性纤维化、先天性甲状腺功能减退、软骨营养障碍综合征 (软骨发育不全)、耳脊椎骨骺发育不良、莱施-尼汉综合征 (Lesch-Nyhan syndrome)、半乳糖血症、埃勒斯-当洛斯综合征、致死性发育异常、科芬-劳里综合征 (Coffin-Lowry syndrome)、科凯恩综合征 (Cockayne syndrome)、(家族性腺瘤息肉病)、先天性红细胞生成性卟啉症、先天性心脏病、高铁血红蛋白症/先天性高铁血红蛋白血症、软骨发育不全、X-连锁铁粒幼红细胞性贫血、结蹄组织病、锥异常面综合征、文库利氏贫血 (Cooley's Anemia) ( $\beta$ -地中海贫血)、铜贮积病 (威尔逊氏病 (Wilson's disease))、铜转运病 (门克斯病 (Menkes disease))、遗传性粪卟啉症、考登综合征 (Cowden syndrome)、颅面关节变形 (克鲁宗综合征 (Crouzon syndrome))、克-雅病 (Creutzfeldt-Jakob disease) (朊病毒病)、科凯恩综合征 (Cockayne syndrome)、考登综合征、柯什曼-巴滕-施泰纳特综合征 (Curschmann-Batten-Steinert syndrome) (肌强直性营养不良)、比尔-史蒂文森皮肤回旋综合征、原发性高草酸尿症、脊椎大骨骺发育异常 (斯特拉德威克型 (Strudwick

type))、杜兴与贝克尔型(Duchenne and Becker types)肌肉营养不良(DBMD)、乌谢尔综合征(Usher syndrome)、退行性神经疾病(包括德格罗乌稀综合征(de Grouchy syndrome)和德热里纳-索塔斯综合征(Dejerine-Sottas syndrome))、发育障碍、V型远端脊肌萎缩、雄激素不敏感综合征、扩散性球样体硬化(克拉贝病(Krabbe disease))、狄乔治氏综合征(Di George's syndrome)、二氢睾酮受体缺陷、雄激素不敏感综合征、唐氏综合征(Down syndrome)、侏儒症、红细胞生成性原卟啉症、红细胞5-氨基酮戊酸合成酶缺乏症、红细胞生成性卟啉症、红细胞生成性原卟啉症、红细胞生成性尿卟啉症、弗里德赖希氏共济失调(Friedreich's ataxia)、家族性阵发性多浆膜炎、迟发性皮肤卟啉症、家族性压力敏感性神经病、原发性肺高血压(PPH)、胰脏纤维囊性病、脆性X综合征、半乳糖血症、遗传性脑失调、巨细胞肝炎(新生儿血色素沉着病)、格伦布拉德-斯坦德伯格综合征(Gronblad-Strandberg syndrome)(弹性假黄瘤)、根达病(Gunther disease)(先天性红细胞生成性卟啉症)、血色病、霍尔格伦综合征(Hallgren syndrome)、镰状细胞性贫血、血友病、肝红细胞生成性卟啉症(HEP)、希佩尔-林道病(Hippel-Lindau disease)(冯希佩尔-林道病)、亨廷顿氏病(Huntington's disease)、哈钦森-吉尔福德早衰综合征(Hutchinson-Gilford progeria syndrome)(早衰)、雄激素过多症、软骨发育不良、低色指数性贫血、免疫系统病症(包括X连锁重度联合免疫缺陷)、英斯利-阿斯特利综合征(Insley-Astley syndrome)、杰克逊-韦斯综合征(Jackson-Weiss syndrome)、朱伯特综合征(Joubert syndrome)、莱施-尼汉综合征、杰克逊-韦斯综合征、肾病(包括高草酸尿症)、克莱恩费尔特综合征、克尼斯特发育异常(Kniest dysplasia)、间隙性痴呆、兰格-萨尔迪诺软骨成长不全(Langer-Saldino achondrogenesis)、共济失调毛细血管扩张症、林奇综合征(Lynch syndrome)、赖氨酸羟化酶缺乏症、马查多-约瑟夫病(Machado-Joseph disease)、代谢障碍(包括克尼斯特发育异常)、马凡综合征、运动障碍、莫厄特-威尔逊综合征(Mowat-Wilson syndrome)、囊性纤维化、明克综合征(Muenke syndrome)、多发性神经纤维瘤病、南斯-英斯利综合征(Nance-Insley syndrome)、南斯-斯威尼软骨发育异常(Nance-Sweeney chondrodysplasia)、尼曼-匹克病(Niemann-Pick disease)、诺亚克综合征(Noack syndrome)(法伊弗综合征(Pfeiffer syndrome))、奥斯勒-韦伯-朗迪病(Osler-Weber-Rendu disease)、皮奥茨-杰格斯综合征(Peutz-Jeghers syndrome)、多囊肾病、多骨性纤维性发育异常(麦丘恩-奥尔布赖特综合征(McCune-Albright syndrome))、皮奥茨-杰格斯综合征、普瑞德-拉巴特-威利综合征(Prader-Labhart-Willi syndrome)、血色素沉着病、原发性高尿酸血症(莱施-尼汉综合征)、原发性肺高血压、原发性老年性退行性痴呆、朊病毒病、早衰(哈钦森-吉尔福德早衰综合征)、进行性舞蹈病、慢性遗传性(亨廷顿)(亨廷顿氏病)、进行性肌萎缩、脊肌萎缩、丙酸血症、原卟啉症、近端肌强直性营养不良、肺动脉高血压、PXE(弹性假黄瘤)、Rb(成视网膜膜细胞瘤)、雷克林豪森病(Recklinghausen disease)(神经纤维瘤病I型)、复发性多浆膜炎、视网膜病症、成视网膜膜细胞瘤、瑞特综合征、RFALS 3型、雷克综合征(Ricker syndrome)、赖利-戴综合征(Riley-Day syndrome)、鲁西-利维综合征(Roussy-Levy syndrome)、重度软骨发育不全伴发育迟缓和黑棘皮(SADDAN)、李-佛美尼综合征(Li-Fraumeni syndrome)、乳房肉瘤、白血病和肾上腺(SBLA)综合征、结节状硬化(结节性硬化)、SDAT、先天性SED(先天性脊椎骨骺发育异常)、斯特拉德威克SED(斯特拉德威克型脊椎大骨骺发育异常)、SEDC(先天性脊椎骨骺发育异常)、SEMD、斯特拉德威克型(斯

特拉德威克型脊椎大骨骺发育异常)、Shprintzen综合征、皮肤色素沉着障碍、史密斯-莱姆利-奥皮茨综合征(Smith-Lemli-Opitz syndrome)、南非遗传性卟啉症(变异性卟啉症)、婴儿-发作上升型遗传性痉挛性麻痹、语言与交流障碍、神经类脂增多症、泰-萨克斯病、脊髓小脑性共济失调、斯蒂克勒综合征、中风、雄激素不敏感综合征、四氢生物蝶呤缺乏症、 $\beta$ -地中海贫血、甲状腺疾病、腊肠样神经病(有压力麻痹的倾向的遗传性神经病)、特雷彻柯林斯综合征(Treacher Collins syndrome)、三体X综合征(三X综合征)、21三倍体症(唐氏综合征)、X三倍体症、VHL综合征(冯希佩尔-林道病)、视力损害和失明(阿尔斯特伦综合征)、夫罗利克病(Vrolik disease)、瓦登伯格综合征(Waardenburg syndrome)、瓦尔堡圣约瑟弗雷德里亚斯综合征(Warburg Sjo Fledelius Syndrome)、魏森巴赫尔-扎维穆勒综合征(Weissenbacher-Zweymüller syndrome)、沃尔夫-赫希霍恩综合征(Wolf-Hirschhorn syndrome)、沃尔夫周期性疾病(Wolff Periodic disease)、魏森巴赫尔-扎维穆勒综合征和着色性干皮病。

[0445] 术语“瘤形成”或“癌症”在本说明书通篇用以指导致癌性或恶性肿瘤(即,因细胞增殖而通常比正常更快速地生长并且在起始所述新生长的刺激停止后继续生长的异常组织)形成和生长的病理过程。恶性肿瘤展示了正常组织情况下的结构性构造和功能性配位的部分或完全缺乏,并且大多数侵袭周围组织、转移到若干位点,并且很可能在企图去除后复现并且除非适当地治疗否则会导致患者死亡。如本文所用,术语瘤形成用以描述所有的癌性疾病状态,并且包括或涵盖与恶性血源性、腹水性和实体肿瘤相关的病理过程。可以通过本发明化合物单独或与至少一种其它抗癌剂组合治疗的示例性癌症包括鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、肝细胞癌和肾细胞癌,膀胱癌、肠癌、乳癌、宫颈癌、结肠癌、食道癌、头癌、肾癌、肝癌、肺癌、颈癌、卵巢癌、胰脏癌、前列腺癌和胃癌;白血病;良性和恶性淋巴瘤,尤其伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)和非霍奇金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin's lymphoma);良性和恶性黑素瘤;脊髓增生性疾病;肉瘤,包括尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、血管肉瘤、卡波氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、脂肪肉瘤、肌肉瘤、外周神经上皮瘤、滑膜肉瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、室管膜瘤、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、神经节细胞瘤、神经节神经胶质瘤、成神经管细胞瘤、松果体细胞肿瘤、脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经纤维瘤和神经鞘瘤;肠癌、乳癌、前列腺癌、宫颈癌、子宫癌、肺癌、卵巢癌、睾丸癌、甲状腺癌、星形细胞瘤、食道癌、胰脏癌、胃癌、肝癌、结肠癌、黑素瘤;癌肉瘤、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、威尔姆斯肿瘤(Wilms' tumor)和畸胎瘤。可以使用根据本发明的化合物治疗的其它癌症包括例如T-谱系急性成淋巴细胞性白血病(T-ALL)、T-谱系成淋巴细胞性淋巴瘤(T-LL)、外周T细胞淋巴瘤、成人T细胞白血病、前-B ALL、前-B淋巴瘤、大B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、B细胞ALL、费城染色体(Philadelphia chromosome)阳性ALL和费城染色体阳性CML。

[0446] 术语“生物活性剂”用以描述除根据本发明的化合物以外的药剂,其与本发明化合物组合用作具有帮助实现本发明化合物所用于的预期疗法、抑制和/或预防(prevention/prophylaxis)的生物活性的药剂。本文使用的优选生物活性剂包括具有类似于本发明化合物所用于或施用于的药理学活性的药理学活性的那些药剂,并且包括例如抗癌剂、抗病毒剂(尤其包括抗HIV剂和抗HCV剂)、抗微生物剂、抗真菌剂等。

[0447] 术语“另一抗癌剂”用以描述一抗癌剂,其可以与根据本发明的化合物组合治疗癌

症。这些药剂包括例如依维莫司 (everolimus)、曲贝替定 (trabectedin)、阿布拉克恩 (abraxane)、TLK 286、AV-299、DN-101、帕唑帕尼、GSK690693、RTA 744、ON 0910.Na、AZD 6244 (ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、恩扎妥林 (enzastaurin)、凡德他尼 (vandetanib)、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、FLT-3抑制剂、VEGFR抑制剂、EGFR TK抑制剂、极光激酶抑制剂、PIK-1调节剂、Bcl-2抑制剂、HDAC抑制剂、c-MET抑制剂、PARP抑制剂、Cdk抑制剂、EGFR TK抑制剂、IGFR-TK抑制剂、抗HGF抗体、PI3激酶抑制剂、AKT抑制剂、mTORC1/2抑制剂、JAK/STAT抑制剂、检查点-1或2抑制剂、局部粘着斑激酶抑制剂、Map激酶激酶 (mek) 抑制剂、VEGF trap抗体、培美曲塞 (pemetrexed)、埃罗替尼、达沙替尼 (dasatinib)、尼罗替尼 (nilotinib)、德卡他尼 (decatanib)、帕尼单抗 (panitumumab)、氨柔比星 (amrubicin)、奥戈伏单抗 (oregovomab)、Lep-etu、诺拉曲塞 (nolatrexed)、azd2171、巴塔布林 (batabulin)、奥法木单抗 (ofatumumab)、扎木单抗 (zanolimumab)、依特卡林 (edotecarin)、粉防己碱 (tetrandrine)、鲁比替康 (rubitecan)、替米利芬 (tesmilifene)、奥利默森 (oblimersen)、替西里木单抗 (ticilimumab)、依匹木单抗 (ipilimumab)、棉子酚 (gossypol)、Bio 111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO 140、CC 8490、西仑吉肽 (cilengitide)、吉马替康 (gimatecan)、IL13-PE38QQR、INO 1001、IPdR<sub>1</sub>KRX-0402、硫蒽酮 (lucanthone)、LY317615、纽迪、维特斯潘、Rta 744、Sdx 102、他仑帕奈 (talampanel)、阿曲生坦 (atrasentan)、Xr 311、罗米地辛 (romidepsin)、ADS-100380、舒尼替尼 (sunitinib)、5-氟尿嘧啶、伏立诺他 (vorinostat)、依托泊苷 (etoposide)、吉西他滨 (gemcitabine)、多柔比星 (doxorubicin)、脂质体多柔比星、5'-脱氧-5-氟尿苷、长春新碱 (vincristine)、替莫唑胺 (temozolomide)、ZK-304709、seliciclib、PD0325901、AZD-6244、卡培他滨 (capecitabine)、L-谷氨酸、N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲酰基]-二钠盐七水合物、喜树碱 (camptothecin)、PEG标记的伊立替康 (PEG-labeled irinotecan)、他莫昔芬 (tamoxifen)、柠檬酸托瑞米芬 (toremifene citrate)、阿那曲唑 (anastrozole)、依西美坦 (exemestane)、来曲唑 (letrozole)、二乙基己烯雌酚 (diethylstilbestrol, DES)、雌二醇、雌激素、缀合的雌激素、贝伐单抗 (bevacizumab)、IMC-1C11、CHIR-258、3-[5-(甲磺酰基哌啶甲基)-吡啶基]-喹诺酮、瓦他拉尼 (vatalanib)、AG-013736、AVE-0005、醋酸戈舍瑞林 (goserelin acetate)、醋酸亮丙瑞林 (leuprolide acetate)、双羟萘酸曲普瑞林 (triptorelin pamoate)、醋酸甲羟孕酮 (medroxyprogesterone acetate)、己酸羟孕酮 (hydroxyprogesterone caproate)、醋酸甲地孕酮 (megestrol acetate)、雷洛昔芬 (raloxifene)、比卡鲁胺 (bicalutamide)、氟他胺 (flutamide)、尼鲁米特 (nilutamide)、醋酸甲地孕酮、CP-724714、TAK-165、HKI-272、埃罗替尼、拉帕替尼、卡奈替尼 (canertinib)、ABX-EGF抗体、爱必妥 (erbitux)、EKB-569、PKI-166、GW-572016、约纳法尼 (Ionafarnib)、BMS-214662、替匹法尼 (tipifarnib)、氨磷汀 (amifostine)、NVP-LAQ824、辛二酰苯胺异羟肟酸 (suberoyl analide hydroxamic acid)、丙戊酸 (valproic acid)、曲古抑菌素A (trichostatin A)、FK-228、SU11248、索拉非尼、KRN951、氨基葡萄糖 (aminogluthetimide)、胺苯吡啶 (arnsacrine)、阿那格雷 (anagrelide)、L-天冬酰胺酶、卡介苗 (Bacillus Calmette-Guerin, BCG) 疫苗、阿霉素 (adriamycin)、博来霉素 (bleomycin)、布舍瑞林 (buserelin)、白消安 (busulfan)、卡铂 (carboplatin)、卡莫司汀 (carmustine)、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、顺铂 (cisplatin)、克拉屈滨 (cladribine)、

氯膦酸盐 (clodronate)、环丙孕酮 (cyproterone)、阿糖胞苷 (cytarabine)、达卡巴嗪 (dacarbazine)、更生霉素 (dactinomycin)、柔红霉素 (daunorubicin)、二乙基己烯雌酚 (diethylstilbestrol)、表柔比星 (epirubicin)、氟达拉滨 (fludarabine)、氟氢可的松 (fludrocortisone)、氟甲睾酮 (fluoxymesterone)、氟他胺 (flutamide)、格列卫、吉西他滨 (gemcitabine)、羟基脲、伊达比星 (idarubicin)、异环磷酰胺 (ifosfamide)、伊马替尼 (imatinib)、亮丙瑞林 (leuprolide)、左旋咪唑 (levamisole)、洛莫司汀 (lomustine)、二氯甲二乙胺 (mechlorethamine)、美法仑 (melphalan)、6-巯基嘌呤、美司钠 (mesna)、甲氨蝶呤、丝裂霉素 (mitomycin)、米托坦 (mitotane)、米托蒽醌 (mitoxantrone)、尼鲁米特 (nilutamide)、奥曲肽 (octreotide)、奥沙利铂 (oxaliplatin)、帕米膦酸盐 (pamidronate)、喷司他丁 (pentostatin)、普卡霉素 (plicamycin)、卟吩姆 (porfimer)、丙卡巴肼 (procarbazine)、雷替曲塞 (raltitrexed)、利妥西单抗 (rituximab)、链佐星 (streptozocin)、替尼泊苷 (teniposide)、睾酮、沙利度胺 (thalidomide)、硫鸟嘌呤、噻替派 (thiotepa)、维甲酸 (tretinoin)、长春地辛 (vindesine)、13-顺式-视黄酸、苯丙氨酸氮芥 (phenylalanine mustard)、尿嘧啶氮芥 (uracil mustard)、雌莫司汀 (estramustine)、六甲蜜胺 (altretamine)、氟尿苷 (floxuridine)、5-脱氧尿苷、胞嘧啶阿拉伯糖苷、6-巯基嘌呤、脱氧助间型霉素 (deoxycofomycin)、骨化三醇 (calcitriol)、戊柔比星 (valrubicin)、光神霉素 (mithramycin)、长春花碱 (vinblastine)、长春瑞滨 (vinorelbine)、拓朴替康 (topotecan)、拉唑辛 (razoxin)、马立马司他 (marimastat)、COL-3、新伐司他 (neovastat)、BMS-275291、角鲨胺 (squalamine)、内皮抑素、SU5416、SU6668、EMD121974、白介素-12、IM862、血管抑素、维他辛 (vitaxin)、屈洛昔芬 (droloxifene)、碘昔芬 (idoxifene)、螺甾内酯 (spironolactone)、非那雄胺 (finasteride)、西咪替丁 (cimetidine)、曲妥珠单抗 (trastuzumab)、地尼白介素 (denileukin diftitox)、吉非替尼、硼替佐米 (bortezomib)、紫杉醇 (paclitaxel)、不含克列莫佛 (cremophor) 的紫杉醇、多西他赛 (docetaxel)、埃匹塞隆B (epithilone B)、BMS-247550、BMS-310705、屈洛昔芬、4-羟基他莫昔芬、哌喷昔芬 (pipendoxifene)、ERA-923、阿佐昔芬 (arzofoxifene)、氟维司群 (fulvestrant)、阿考比芬 (acolbifene)、拉索昔芬 (lasofoxifene)、艾多昔芬 (idoxifene)、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、拓朴替康、PTK787/ZK 222584、VX-745、PD 184352、雷帕霉素、40-0-(2-羟乙基)-雷帕霉素、替西罗莫司 (temsirrolimus)、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、渥曼青霉素 (wortmannin)、ZM336372、L-779,450、PEG-非格司亭 (PEG-filgrastim)、达贝泊汀 (darbepoetin)、红细胞生成素、粒细胞集落刺激因子、唑来膦酸盐 (zoledronate)、强的松、西妥昔单抗 (cetuximab)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、组氨瑞林 (histrelin)、聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2a、干扰素 $\alpha$ -2a、聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2b、干扰素 $\alpha$ -2b、阿扎胞苷、PEG-L-天冬酰胺酶、来那度胺、吉妥珠单抗 (gemtuzumab)、氢化可的松、白介素-11、右雷佐生 (dexrazoxane)、阿仑珠单抗 (alemtuzumab)、全反视黄酸、酮康唑 (ketoconazole)、白介素-2、甲地孕酮、免疫球蛋白、氮芥、甲基泼尼松龙、替坦异贝莫单抗 (ibrigitumomab tiuxetan)、雄激素、地西他滨、六甲蜜胺 (hexamethylmelamine)、贝沙罗汀 (bexarotene)、托西莫单抗 (tositumomab)、三氧化砷、可的松 (cortisone)、艾迪特龙酸盐 (editronate)、米托坦、环孢霉素 (cyclosporine)、脂质体柔红霉素、埃德温娜 (Edwina)-天冬酰胺酶、锶

89、卡索匹坦(casopitant)、奈妥吡坦(netupitant)、NK-1受体拮抗剂、帕洛诺司琼(palonosetron)、阿瑞匹坦(aprepitant)、苯海拉明(diphenhydramine)、羟嗪(hydroxyzine)、甲氧氯普胺(metoclopramide)、劳拉西泮 lorazepam)、阿普唑仑(alprazolam)、氟哌啶醇(haloperidol)、达哌啶醇(droperidol)、卓那比醇(dronabinol)、地塞米松(dexamethasone)、甲基泼尼松龙、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、格拉司琼(granisetron)、昂丹司琼(ondansetron)、多拉司琼(dolasetron)、托烷司琼(tropisetron)、聚乙二醇化非格司亭(pegfilgrastim)、红细胞生成素、依泊汀 $\alpha$ (epoetin alfa)、达贝泊汀 $\alpha$ 和其混合物。

[0448] 术语“抗HIV剂”或“另一抗HIV剂”尤其包括例如核苷逆转录酶抑制剂(NRTI)、其它非核苷逆转录酶抑制剂(即,不代表本发明的那些)、蛋白酶抑制剂、融合抑制剂,其中示例性化合物可以尤其包括例如3TC(拉米夫定(Lamivudine))、AZT(齐多夫定(Zidovudine))、(-)-FTC、ddI(地达诺新(Didanosine))、ddC(扎西他滨(zalcitabine))、阿巴卡韦(abacavir)(ABC)、替诺福韦(tenofovir)(PMPA)、D-D4FC(Reverset)、D4T(司他夫定(Stavudine))、Racivir、L-FddC、L-FD4C、NVP(奈韦拉平(Nevirapine))、DLV(地拉韦啉(Delavirdine))、EFV(依法韦仑(Efavirenz))、SQVM(甲磺酸沙奎那韦(Saquinavir mesylate))、RTV(利托那韦(Ritonavir))、IDV(印地那韦(Indinavir))、SQV(沙奎那韦)、NFV(奈非那韦(Nelfinavir))、APV(安普那韦(Amprenavir))、LPV(洛匹那韦(Lopinavir))、融合抑制剂(如T20)、其融合物和混合物,包括临床试验或开发中存在的抗HIV化合物。

[0449] 可以与根据本发明的化合物共同施用使用的其它抗HIV剂包括例如其它NNRTI(即,除根据本发明的NNRTI以外)尤其可以选自由以下组成的组:奈韦拉平(BI-R6-587)、地拉韦啉(U-90152S/T)、依法韦仑(DMP-266)、UC-781(N-[4-氯-3-(3-甲基-2-丁烯氧基)苯基]-2-甲基-3-咪唑硫代甲酰胺)、依曲韦林(etravirine)(TMC125)、曲韦定(Trovirdine)(Ly300046.HCl)、MKC-442(乙米韦林(emivirine),coactinon)、HI-236、HI-240、HI-280、HI-281、利匹韦林(rilpivirine)(TMC-278)、MSC-127、HBY 097、DMP266、黄芩苷(Baicalin)(TJN-151)、ADAM-II(3',3'-二氯-4',4"-二甲氧基-5',5"-双(甲氧羰基)-6,6-二苯基己烯酸甲酯)、3-溴-5-(1-5-溴-4-甲氧基-3-(甲氧羰基)苯基)庚-1-烯基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(烯基二芳基甲烷类似物,Adam类似物)、(5-氯-3-(苯基亚磺酰基)-2'-吡啶甲酰胺)、AAP-BHAP(U-104489或PNU-104489)、卡普韦林(Capravirine)(AG-1549,S-1153)、阿替韦啉(atevirdine)(U-87201E)、金精三羧酸(SD-095345)、1-[(6-氰基-2-吡啶基)羰基]-4-[3-(异丙氨基)-2-吡啶基]哌嗪、1-[5-[[N-(甲基)甲磺酰氨基]-2-吡啶基]羰基]-4-[3-(异丙氨基)-2-吡啶基]哌嗪、1-[3-(乙氨基)-2-[吡啶基]-4-[(5-羟基-2-吡啶基)羰基]哌嗪、1-[(6-甲酰基-2-吡啶基)羰基]-4-[3-(异丙氨基)-2-吡啶基]哌嗪、1-[[5-(甲磺酰氧基)-2-吡啶基]羰基]-4-[3-(异丙氨基)-2-吡啶基]哌嗪、U88204E、双(2-硝基苯基)砜(NSC 633001)、胡桐素(Calanolide)A(NSC675451)、胡桐素B、6-苯甲基-5-甲基-2-(环己氧基)嘧啶-4-酮(DABO-546)、DPC 961、E-EBU、E-EBU-dm、E-EPSeU、E-EPU、磷卡萘替(Foscarnet)(Foscavir)、HEPT(1-[(2-羟乙氧基)甲基]-6-(苯硫基)胸腺嘧啶)、HEPT-M(1-[(2-羟乙氧基)甲基]-6-(3-甲基苯基)硫基)胸腺嘧啶)、HEPT-S(1-[(2-羟乙氧基)甲基]-6-(苯硫基)-2-硫基胸腺嘧啶)、海棠果素(Inophyllum)P、L-737,126、米歇尔胺(Michellamine)A(NSC650898)、米歇尔胺B(NSC649324)、米歇尔胺F、6-(3,5-二甲基苯甲基)-1-[(2-羟乙氧

基)甲基]-5-异丙基尿嘧啶、6-(3,5-二甲基苯甲基)-1-(乙氧基甲基)-5-异丙基尿嘧啶、NPPS、E-BPTU(NSC 648400)、奥替普拉(Oltipraz)(4-甲基-5-(吡嗪基)-3H-1,2-二硫杂环戊二烯-3-硫酮)、N-{2-(2-氯-6-氟苯乙基)-N'-(2-噻唑基)硫脲(PETT C1、F衍生物)、N-{2-(2,6-二氟苯乙基)-N'-[2-(5-溴吡啶基)]硫脲(PETT衍生物)、N-{2-(2,6-二氟苯乙基)-N'-[2-(5-甲基吡啶基)]硫脲(PETT吡啶基衍生物)、N-[2-(3-氟咪喃基)乙基]-N'-[2-(5-氯吡啶基)]硫脲、N-[2-(2-氟-6-乙氧基苯乙基)-N'-[2-(5-溴吡啶基)]硫脲、N-(2-苯乙基)-N'-(2-噻唑基)硫脲(LY-73497)、L-697,639、L-697,593、L-697,661、3-[2-(4,7-二氟苯并噁唑-2-基)乙基]-5-乙基-6-甲基(吡啶-2(1H)-硫酮(2-吡啶酮衍生物)、3-[[2-(甲氧基-5,6-二甲基-3-吡啶基)甲基]胺]-5-乙基-6-甲基(吡啶-2(1H)-硫酮)、R82150、R82913、R87232、R88703、R89439(洛韦胺(Loviride))、R90385、S-2720、苏拉明钠(Suramin Sodium)、TBZ(噻唑并苯并咪唑,NSC 625487)、噻唑并异吡啶-5-酮、(+)(R)-9b-(3,5-二甲基苯基-2,3-二氢噻唑并[2,3-a]异吡啶-5(9bH)-酮)、替韦拉平(Tivirapine)(R86183)、UC-38和UC-84。

[0450] 术语“药学上可接受的盐”在本说明书通篇用以在适用时描述本文所述化合物中的一者或多者的盐形式,其呈现为增加所述化合物于患者胃肠道胃液中的溶解性以便促进化合物的溶解和生物可用性。药学上可接受的盐在适用时包括衍生自药学上可接受的无机或有机碱和酸的盐。适合盐包括衍生自碱金属(如钾和钠)、碱土金属(如钙、镁和铵盐)以及药物领域中熟知的众多其它酸和碱的盐。钠和钾盐作为根据本发明的磷酸盐的中和盐是尤其优选的。

[0451] 术语“药学上可接受的衍生物”在本说明书通篇用以描述任何药学上可接受的前药形式(如酯、酰胺、其它前药基团),其在向患者施用后直接或间接地提供本发明化合物或本发明化合物的活性代谢物。

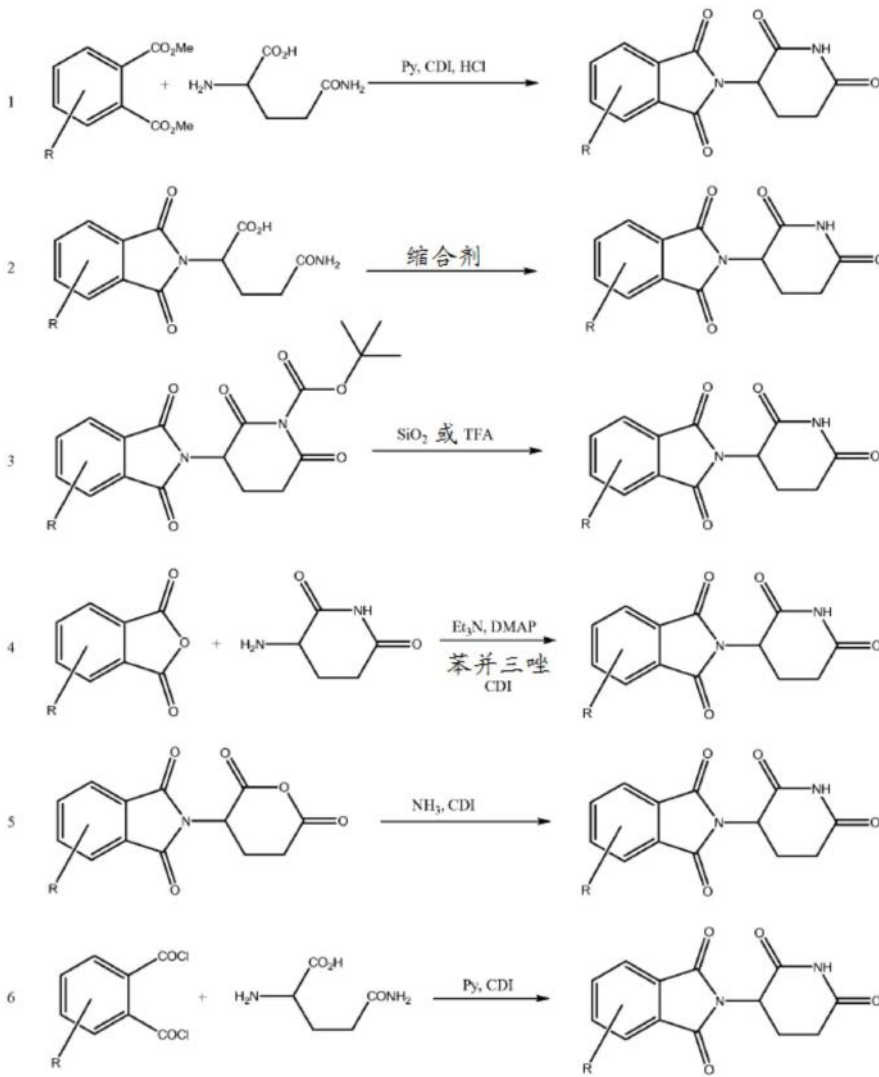
#### [0452] 通用合成方法

[0453] 如本文所述的双官能分子的合成实现和优化可以以逐步或模块化方式进行。例如,如果没有适合配位体立即可用,那么鉴别结合到靶分子的化合物可以涉及高或中等产量筛检活动。寻常的是,初始配位体需要迭代设计和优化循环来改进如通过来自适合体外和药理学和/或ADMET分析的数据鉴别的次优方面。优化/SAR活动的一部分将在于,探测配位体的容忍取代并且可以是连接本文先前提及的接头化学物质的适合位置的位置。在结晶或NMR结构数据可用时,其可以用以聚焦于这种合成尝试。

[0454] 可以以非常类似的方式鉴别和优化E3连接酶的配位体,即ULM/CLM。

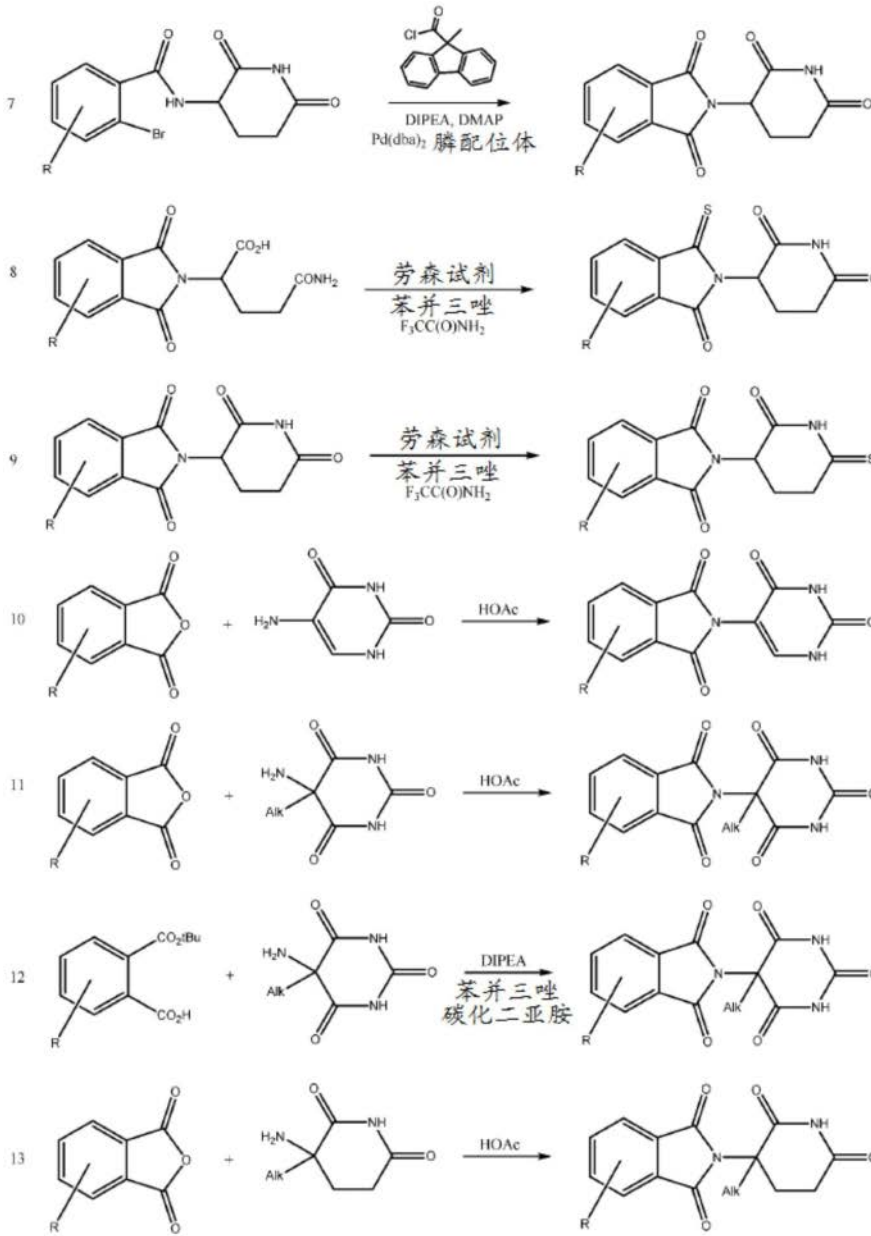
[0455] 利用PTM和ULM(例如CLM),本领域技术人员可以将已知合成方法用于其与或不与接头部分的组合。接头部分可以被合成得具有一系列组成、长度和柔性并且被官能化,以使得PTM和ULM基团可以依序连接到接头的末端。因此,可以在体外和体内药理学和ADMET/PK研究中获得和概述双官能分子文库。正如PTM和ULM基团一样,最终双官能分子可以经历迭代设计和优化循环以便鉴别具有合乎需要的性质的分子。

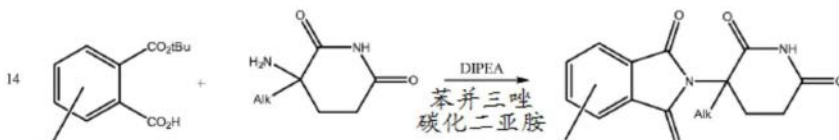
[0456] 用以产生如本文所述的CLM的一些非限制性示例性方法如下所示而概述。



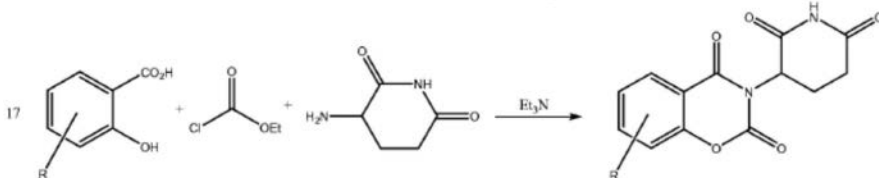
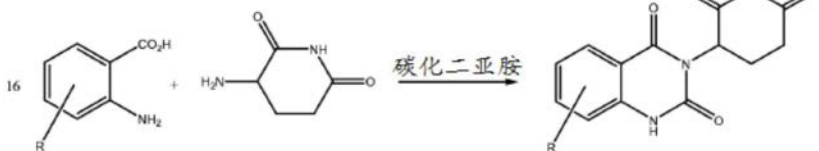
[0457]

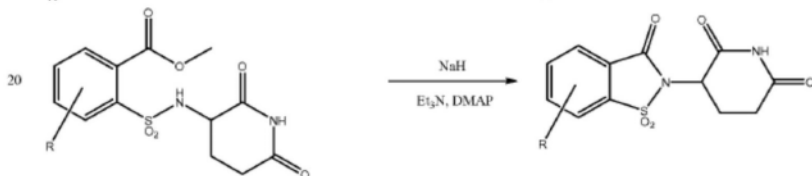
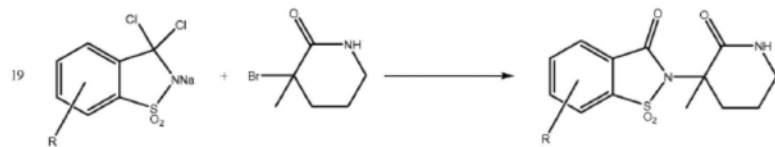
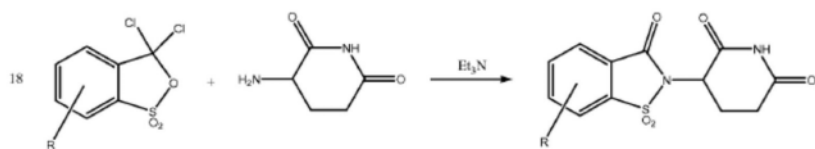
[0458]



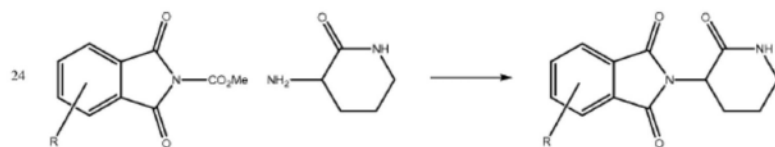
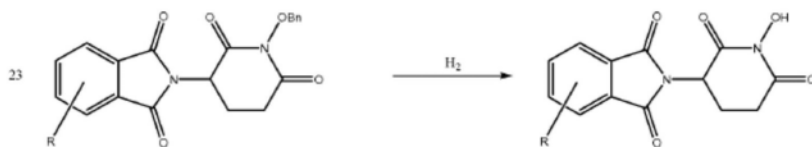
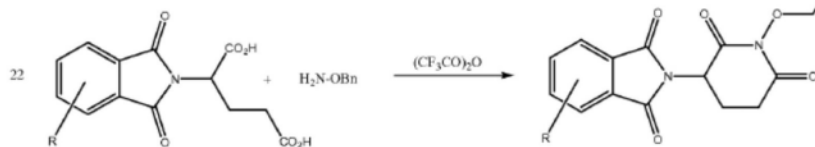
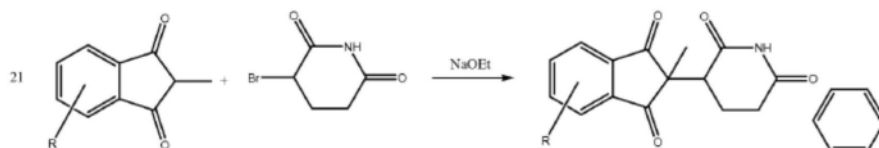


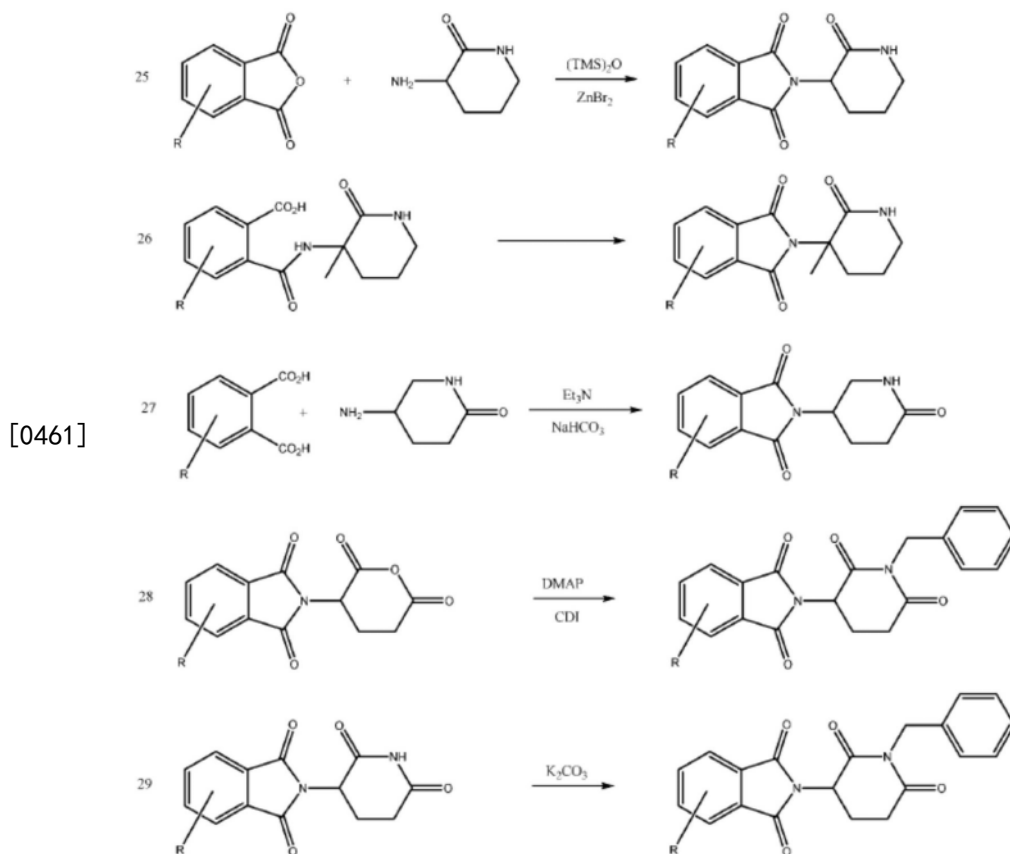
[0459]





[0460]





[0462] 如代表性反应1中所示,邻苯二甲酸二甲酯衍生物可以与谷氨酰胺(外消旋体或对映异构体)或谷氨酰胺类似物缩合,然后进一步与如羰基二咪唑的试剂反应,以形成2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮衍生物。

[0463] 或者,如代表性反应2中所示,上述初始缩合中产生的中间物邻苯二甲酰亚胺可以单独地制备和/或分离,并且然后与脱水剂(如三氟乙酰胺、POCl<sub>3</sub>或乙酸酐)反应,以形成所要2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮衍生物。相同类型的中间物邻苯二甲酰亚胺还可以与劳森试剂反应,随后进行脱水步骤,以提供硫代类似物,如代表性反应8和9中所示者。

[0464] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮衍生物的受保护实例(如代表性实施例3中所展示的N<sup>1</sup>-BOC物质)可以通过在此情况下使用如TFA或二氧化硅的试剂脱除保护基,以得到标靶2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮衍生物。

[0465] 邻苯二甲酸酐(如代表性实例4中所示者)可以通过与如3-氨基哌啶-2,6-二酮的胺反应而开环以形成中间物羧酸酯物质,所述物质在用羰基二咪唑和苯并三唑处理时将形成标靶2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮衍生物。或者,两种组分可以在乙酸存在下组合以提供所要产品,如代表性反应13中所示。

[0466] 在类似反应中,酸酐衍生物(如代表性反应5中所示者)可以与胺(在展示的实施例中是氨)反应,然后与羰基二咪唑反应,以形成所要2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮衍生物。

[0467] 在邻苯二甲酰氯可用时,与谷氨酰胺(外消旋体或对映异构体)或谷氨酰胺类似物的直接缩合是可能的,随后进一步与如羰基二咪唑的试剂反应,以形成2-(2,6-二氧代哌

啉-3-基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1,3-二酮衍生物,如代表性反应6中所示。

[0468] 邻溴苯甲酰胺可以与CO源(如代表性反应7中所示的酰氯)在钨催化剂和相关膦配位体存在下反应,以产生所要2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1,3-二酮衍生物。或者,CO气体自身可以结合铑(II)催化剂和碳酸银使用以提供所要产物。

[0469] 2-(2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1,3-二酮和5-(1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基)-1,3-二吡嗪烷-2,4,6-三酮衍生物可以通过类似于以上关于2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1,3-二酮衍生物所描述的一些方法的方式制备。在代表性反应20和21中,邻苯二甲酸酐可以分别与5-氨基-1,2,3,4-四氢嘧啶-2,4-二酮或5-氨基-1,3-二吡嗪烷-2,4,6-三酮衍生物在乙酸存在下反应,以形成所要产物。

[0470] 或者,5-(1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基)-1,3-二吡嗪烷-2,4,6-三酮衍生物可以通过使5-氨基-1,3-二吡嗪烷-2,4,6-三酮衍生物与邻苯二甲酸单叔丁酯在许尼希碱(Hünig's base)、碳化二亚胺和苯并三唑存在下反应来制备,如代表性反应12中所示。类似条件可以用于由邻苯二甲酸单叔丁酯制备2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1,3-二酮衍生物,如代表性反应14中所示。

[0471] 化合物(如3-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,2,3,4-四氢喹唑啉-2,4-二酮)可以由氨基衍生物通过使3-氨基哌啶-2,6-二酮与碳化二亚胺反应来制备,如代表性反应16中所示。中间物苯甲酰胺产物可以经分离(或单独地产生)并且进一步与碳化二亚胺反应,以产生3-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,2,3,4-四氢喹唑啉-2,4-二酮衍生物,如代表性反应15中所示。

[0472] 3-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-3,4-二氢-2H-1,3-苯并噁嗪-2,4-二酮类似物可以通过用氯甲酸活化水杨酸然后与3-氨基哌啶-2,6-二酮缩合来制备,如代表性反应17中所示。

[0473] 如代表性反应18中所示,3,3-二氯-2,1 $\lambda^6$ -苯并氧硫杂环戊二烯-1,1-二酮可以通过使2-磺基苯甲酸与POCl<sub>3</sub>和PCl<sub>5</sub>反应来制备。这些化合物可以与氨基衍生物反应,以产生例如所要2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2,3-二氢-1 $\lambda^6$ ,2-苯并噻唑-1,1,3-三酮衍生物。

[0474] 如代表性反应19中所示,糖精衍生物的阴离子可以与亲电试剂(如3-溴-3-甲基哌啶-2-酮)烷基化,以产生标靶2-(3-甲基-2-氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1 $\lambda^6$ ,2-苯并噻唑-1,1,3-三酮衍生物。

[0475] 2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2,3-二氢-1 $\lambda^6$ ,2-苯并噻唑-1,1,3-三酮类似物还可以通过使2-[(2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基磺酰基]苯甲酸甲酯与强碱(如氢化钠)反应来制备(参看代表性反应20)。

[0476] 用乙醇钠使2-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1,3,二酮衍生物脱除保护基,然后与亲电试剂(如3-溴哌啶-2,6-二酮)反应,得到3-(2-甲基-1,3-二氧化-1H-茛-2-基)哌啶-2,6-二酮,如代表性反应21中所示。

[0477] N<sup>1</sup>-取代化合物(如2-[1-(苄氧基)-2,6-二氧化哌啶-3-基]-2,3-二氢-1H-异吡啶-1,4-二酮(代表性反应22))的制备可以通过使2-(1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基)戊二酸与N-苯甲基羟胺和三氟乙酸酐反应而实现。

[0478] 反过来,如2-[1-(苄氧基)-2,6-二氧化哌啶-3-基]-2,3-二氢-1H-异吡啶-1,4-二酮(代表性反应23)的分子可以在氢化条件下经历苯甲基去除,以产生N<sup>1</sup>-羟基类似物,如2-

(1-羟基-2,6-二氧化哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮。

[0479] 在代表性反应24中,1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-甲酸甲酯(和类似物)与3-氨基哌啶-2-酮反应,以提供2-(2-氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮。

[0480] 相同胺还可以与邻苯二甲酸酐衍生物在路易斯酸(Lewis acid)(如溴化锌和三甲基硅烷基醚)存在下反应,以产生相同类型的产物,如代表性反应25中所示。来自此反应的经分离或另外制备的中间产物(代表性反应26)可以通过使用脱水剂进入到完全环化。

[0481] 异构衍生物(如代表性反应27中所示的2-(6-氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮)可通过使邻苯二甲酸与5-氨基哌啶-2-酮反应而获得。

[0482]  $N^1$ -取代化合物(如2-(1-苯甲基-2,6-二氧化哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,4-二酮(代表性反应28和29))的制备可以通过多种途径实现。例如,酸酐(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮)可以与3-氨基哌啶-2,6-二酮在DMAP和羰基二咪唑存在下缩合(代表性反应28),或2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮衍生物可以与亲电试剂(如苯甲基溴)在碱存在下烷基化,如代表性反应29中所示。

[0483] 在一些情况下,可能需要保护基策略和/或官能团互变(FGI)来促进所要物质的制备。此类化学工艺为合成有机化学家所熟知,并且其中有许多可以见于如“Greene's Protective Groups in Organic Synthesis”Peter G.M.Wuts和Theodora W.Greene(Wiley)以及“Organic Synthesis:The Disconnection Approach”Stuart Warren和Paul Wyatt(Wiley)的文本中。

[0484] 蛋白质水平控制

[0485] 本发明还提供了控制细胞的蛋白质水平的方法。这基于如本文所述的化合物的使用,其已知可与特异性靶蛋白质相互作用,使得体内靶蛋白质的降解将导致生物系统中的蛋白质质量得到控制,优选达到特定治疗益处。

[0486] 以下实施例用以帮助描述本发明,但不应视为以任何方式限制本发明。

[0487] 本公开的具体实施方案

[0488] 本公开涵盖以下具体实施方案。这些以下实施方案可以包括如所规定的在前实施方案中列举的所有特征。适用时,以下实施方案还可以包括任何在前实施方案中包含性地或替代性地列举的特征(例如,实施方案(8)可以包括如所列举的实施方案(1)中列举的特征和/或实施方案(2)到(7)中任一项的特征)。

[0489] (1)一种化合物,其具有包含以下的化学结构:

[0490] L-CLM

[0491] 或其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物或多晶型物,其中

[0492] L是接头基团;并且

[0493] CLM是小脑蛋白E3泛素连接酶结合部分,

[0494] 其中所述接头基团与所述CLM化学连接。

[0495] (2)如(1)所述的化合物,其中所述化合物具有包含以下的化学结构:

[0496] PTM-L-CLM

[0497] 其中

[0498] PTM是结合到靶蛋白质或靶多肽的蛋白质靶部分,

[0499] 其中所述PTM通过所述接头基团与所述CLM化学连接。

[0500] (3) 根据(1)所述的化合物,其中所述CLM包含衍生自酰亚胺、硫代酰亚胺、酰胺或硫代酰胺的化学基团。

[0501] (4) 如(1)所述的化合物,其中所述化学基团是邻苯二甲酰亚氨基或其类似物或衍生物。

[0502] (5) 如(1)所述的化合物,其中所述CLM是沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、其类似物、其电子等排体或其衍生物。

[0503] (6) 如(1)所述的化合物,其中所述化合物还包含ULM、第二CLM、CLM' 或多者或其组合,其中

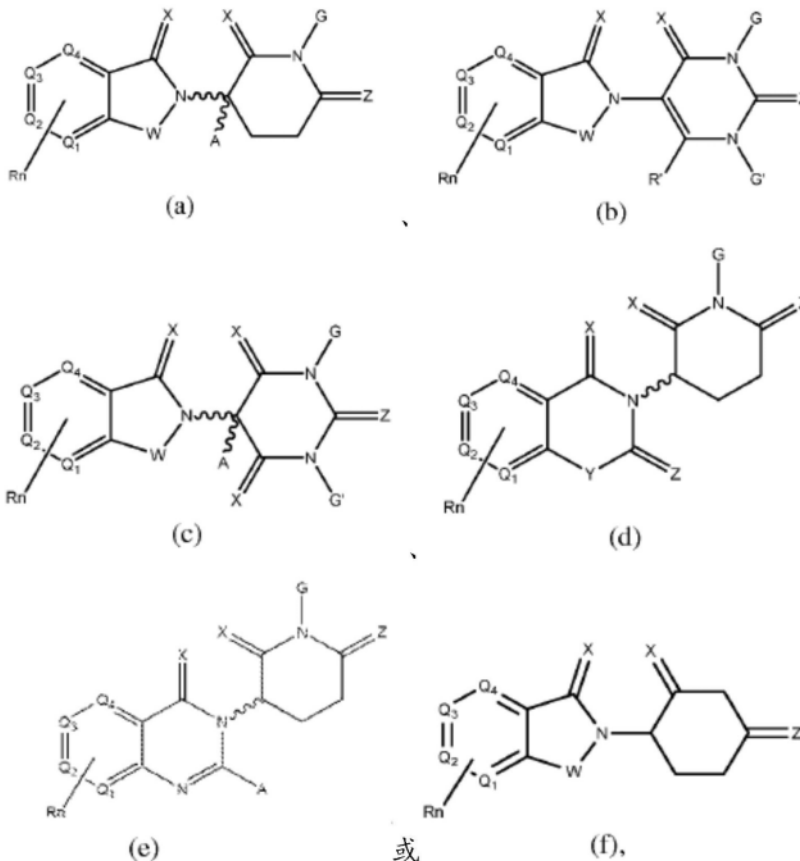
[0504] ULM是E3泛素连接酶结合部分,

[0505] 所述第二CLM具有与所述CLM相同的化学结构,

[0506] CLM' 是结构上不同于所述CLM的小脑蛋白E3泛素连接酶结合部分,

[0507] 其中所述ULM、所述第二CLM、所述CLM' 或所述多者或所述其组合任选地与另一接头基团偶联。

[0508] (7) 如(1)所述的化合物,其中所述CLM具有由以下表示的化学结构:



[0510] 其中

[0511] W选自由以下组成的组:CH<sub>2</sub>、CHR、C=O、SO<sub>2</sub>、NH和N-烷基;

[0512] 每个X独立地选自由以下组成的组:O、S和H<sub>2</sub>;

[0513] Y选自由以下组成的组:NH、N-烷基、N-芳基、N-杂芳基、N-环烷基、N-杂环基、O和S;

[0514] Z选自由以下组成的组:O、S和H<sub>2</sub>;


[0515] G和G'独立地选自由以下组成的组:H、烷基、OH、任选地经R'取代的CH<sub>2</sub>-杂环基和任选地经R'取代的苯甲基;

[0516] Q<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub>、Q<sub>3</sub>和Q<sub>4</sub>表示经独立地选自以下的基团取代的碳:C:R'、N或N-氧化物;

[0517] A独立地选自基团烷基、环烷基、Cl和F;

[0518] R包括-CONR' R''、-OR'、-NR' R''、-SR'、-SO<sub>2</sub>R'、-SO<sub>2</sub>NR' R''、-CR' R''、-CR' NR' R''、-芳基、-杂芳基、-烷基、-环烷基、-杂环基、-P(O)(OR') R''、-P(O)R' R''、-OP(O)(OR') R''、-OP(O)R' R''、-Cl、-F、-Br、-I、-CF<sub>3</sub>、-CN、-NR' SO<sub>2</sub>NR' R''、-NR' CONR' R''、-CONR' COR''、-NR' C(=N-CN)NR' R''、-C(=N-CN)NR' R''、-NR' C(=N-CN)R''、-NR' C(=C-NO<sub>2</sub>)NR' R''、-SO<sub>2</sub>NR' COR''、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R'、-C(C=N-OR')R''、-CR' =CR' R''、-CCR'、-S(C=O)(C=N-R')R''、-SF<sub>5</sub>和-OCF<sub>3</sub>;

[0519] R'和R''独立地选自由以下组成的组:键、H、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基;

[0520] 表示可以是立体定向((R)或(S))或非立体定向的键;并且

[0521] R<sub>n</sub>包括官能团或原子,

[0522] 其中n是1-4的整数,并且其中

[0523] 当n是1时,R<sub>n</sub>经修饰以共价连接到所述接头基团(L),并且

[0524] 当n是2、3或4时,则一个R<sub>n</sub>经修饰以共价连接到所述接头基团(L),并且任何其它R<sub>n</sub>任选地经修饰以共价连接到PTM、ULM、具有与所述CLM相同的化学结构的第二CLM、CLM'、第二接头或其任何多者或组合。

[0525] (8)如(1)所述的化合物,其中所述CLM选自由以下组成的组:

[0526] 4-{3-[4-({1-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]-4,7,10-三氧杂-1-氮杂十三烷-13-基}氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫烷基咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈};

[0527] 4-[3-(4-{3-[3-(2-{{2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基}氨基)乙氧基)丙氧基)丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫烷基咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈};

[0528] 4-{3-[4-({1-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]-4,7,10-三氧杂-1-氮杂十二烷-12-基}氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫烷基咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈};

[0529] 4-(3-{4-[(1-{2-[(3S)-2,6-二氧化哌啶-3-基]-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基}-4,7,10-三氧杂-1-氮杂十二烷-12-基)氧基]苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫烷基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈};

[0530] 4-(3-{4-[(1-{2-[(3R)-2,6-二氧化哌啶-3-基]-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基}-4,7,10-三氧杂-1-氮杂十二烷-12-基)氧基]苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫烷基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈};

[0531] 4-{3-[4-({1-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]-4,7,10,13,16-五氧杂-1-氮杂十八烷-18-基}氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫烷基咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈};

[0532] 4-(3-{4-[2-(2-{{2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基}氨基)乙氧基)乙氧基]苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫烷基咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈};

- [0533] 4-[3-(4-{2-[2-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫烷基咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈;
- [0534] 4-[3-(4-{3-[2-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基}乙氧基)乙氧基]丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫烷基咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈;
- [0535] 4-{3-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]-4,7,10-三氧杂-1-氮杂十四烷-14-基}氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫烷基咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈;
- [0536] 4-{{5-(3-{{2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基}氨基}丙氧基)戊基}氧基}-N-[反式-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺;
- [0537] 4-{4,4-二甲基-3-[4-({1-[2-(3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]-4,7,10-三氧杂-1-氮杂十三烷-13-基}氧基)苯基)-5-氧代-2-亚硫烷基咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈;
- [0538] 4-[3-(4-{4-[(5-{{2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基}氨基}戊基)氧基]苯基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫烷基咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈;
- [0539] 2-[(9S)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]-N-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]-4,7,10-三氧杂-1-氮杂十二烷-12-基}氧基)苯基)乙酰胺];
- [0540] 2-[(9S)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]-N-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]-4,7,10,13-四氧杂-1-氮杂十五烷-15-基}氧基)苯基)乙酰胺];
- [0541] 2-[(9S)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-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-异吡啶-4-基]氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基)苯基)乙酰胺];
- [0542] N-{3-[(5-溴-2-{{4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]-4,7,10-三氧杂-1-氮杂十二烷-12-基}氧基)苯基)氨基}嘧啶-4-基)氨基]丙基}-N-甲基环丁烷甲酰胺;
- [0543] N-{3-[(5-溴-2-{{4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]-4,7,10,13,16-五氧杂-1-氮杂十八烷-18-基}氧基)苯基)氨基}嘧啶-4-基)氨基]丙基}-N-甲基环丁烷甲酰胺;
- [0544] N-{3-[(5-溴-2-{{4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]-4,7,10,13-四氧杂-1-氮杂十五烷-15-基}氧基)苯基)氨基}嘧啶-4-基)氨基]丙基}-N-甲基环丁烷甲酰胺;

[0545] 4-(4-[[[(5Z)-3-[2-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基)乙氧基)乙基]-2,4-二氧代-1,3-噻唑烷-5-亚基]甲基]-2-甲氧基苯氧基)-3-(三氟甲基)苯甲腈;

[0546] 4-(4-[[[(5Z)-3-[3-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基)乙氧基)丙基]-2,4-二氧代-1,3-噻唑烷-5-亚基]甲基]-2-甲氧基苯氧基)-3-(三氟甲基)苯甲腈;

[0547] 4-(4-[[[(5Z)-3-{2-[2-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基)乙氧基)乙氧基]乙基]-2,4-二氧代-1,3-噻唑烷-5-亚基]甲基]-2-甲氧基苯氧基)-3-(三氟甲基)苯甲腈;

[0548] 2-[(9S)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]-N-[(1S)-1-[4-(4-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基)丁氧基]苯基)乙基]乙酰胺;

[0549] 2-[(9S)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]-N-[3-(3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基)丙氧基)丙基]乙酰胺;

[0550] 2-[(9S)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]-N-(3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基)丙基)乙酰胺;

[0551] 2-[(9S)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]-N-[(1S)-1-{4-[2-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基)乙氧基)乙氧基]苯基)乙基]乙酰胺;

[0552] 2-[(9S)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]-N-[2-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基)乙氧基)乙基]乙酰胺;

[0553] 2-[(9S)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]-N-[(1R)-1-[4-(4-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基)丁氧基]苯基)乙基]乙酰胺;

[0554] 2-[(9S)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]-N-[(1R)-1-{4-[2-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基)乙氧基)乙氧基]苯基)乙基]乙酰胺;

[0555] 2-[(9S)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]-N-[(1R)-1-[4-(3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基)丙氧基]苯基)乙基]乙酰胺;

[0556] 2-[(9S)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]-N-{2-[4-(3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基)丙氧基]苯基)噻啶-5-基]乙酰胺;

[0557] 2-[(9S)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环

[8.3.0.0<sup>2,6</sup>]十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]-N-{4-[3-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基}乙氧基)丙氧基]-3-氟苯基}乙酰胺;

[0558] 2-[ (9S) -7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环 [8.3.0.0<sup>2,6</sup>]十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]-N-{4-[4-(3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基}丙氧基)丁氧基]-2-氟苯基}乙酰胺;

[0559] 2-[ (9S) -7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环 [8.3.0.0<sup>2,6</sup>]十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]-N-{4-[4-(3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基}丙氧基)丁氧基]-3-氟苯基}乙酰胺;和

[0560] 2-[ (9R) -7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环 [8.3.0.0<sup>2,6</sup>]十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]-N-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]-4,7,10-三氧杂-1-氮杂十二烷-12-基}氧基)苯基]乙酰胺。

[0561] (9) 如(1)所述的化合物,其中所述接头基团(L)包含由下式表示的化学结构单元:

[0562]  $-A_q-$

[0563] 其中

[0564] q是大于1的整数;并且

[0565] A独立地选自由以下组成的组:键、 $CR^{L1}R^{L2}$ 、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR<sup>L3</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>L3</sup>、SONR<sup>L3</sup>、CONR<sup>L3</sup>、NR<sup>L3</sup>CONR<sup>L4</sup>、NR<sup>L3</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>L4</sup>、CO、 $CR^{L1}=CR^{L2}$ 、 $C\equiv C$ 、 $SiR^{L1}R^{L2}$ 、P(O)R<sup>L1</sup>、P(O)OR<sup>L1</sup>、NR<sup>L3</sup>C(=NCN)NR<sup>L4</sup>、NR<sup>L3</sup>C(=NCN)、NR<sup>L3</sup>C(=CNO<sub>2</sub>)NR<sup>L4</sup>、任选地经0-6个R<sup>L1</sup>和/或R<sup>L2</sup>基团取代的C<sub>3-11</sub>环烷基、任选地经0-6个R<sup>L1</sup>和/或R<sup>L2</sup>基团取代的C<sub>3-11</sub>杂环基、任选地经0-6个R<sup>L1</sup>和/或R<sup>L2</sup>基团取代的芳基、任选地经0-6个R<sup>L1</sup>和/或R<sup>L2</sup>基团取代的杂芳基;其中

[0566] R<sup>L1</sup>、R<sup>L2</sup>、R<sup>L3</sup>、R<sup>L4</sup>和R<sup>L5</sup>各自独立地选自由以下组成的组:H、卤基、C<sub>1-8</sub>烷基、OC<sub>1-8</sub>烷基、SC<sub>1-8</sub>烷基、NHC<sub>1-8</sub>烷基、N(C<sub>1-8</sub>烷基)<sub>2</sub>、C<sub>3-11</sub>环烷基、芳基、杂芳基、C<sub>3-11</sub>杂环基、OC<sub>1-8</sub>环烷基、SC<sub>1-8</sub>环烷基、NHC<sub>1-8</sub>环烷基、N(C<sub>1-8</sub>环烷基)<sub>2</sub>、N(C<sub>1-8</sub>环烷基)(C<sub>1-8</sub>烷基)、OH、NH<sub>2</sub>、SH、SO<sub>2</sub>C<sub>1-8</sub>烷基、P(O)(OC<sub>1-8</sub>烷基)(C<sub>1-8</sub>烷基)、P(O)(OC<sub>1-8</sub>烷基)<sub>2</sub>、CC-C<sub>1-8</sub>烷基、CCH、CH=CH(C<sub>1-8</sub>烷基)、C(C<sub>1-8</sub>烷基)=CH(C<sub>1-8</sub>烷基)、C(C<sub>1-8</sub>烷基)=C(C<sub>1-8</sub>烷基)<sub>2</sub>、Si(OH)<sub>3</sub>、Si(C<sub>1-8</sub>烷基)<sub>3</sub>、Si(OH)(C<sub>1-8</sub>烷基)<sub>2</sub>、COC<sub>1-8</sub>烷基、CO<sub>2</sub>H、卤素、CN、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、NO<sub>2</sub>、SF<sub>5</sub>、SO<sub>2</sub>NHC<sub>1-8</sub>烷基、SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-8</sub>烷基)<sub>2</sub>、SONHC<sub>1-8</sub>烷基、SON(C<sub>1-8</sub>烷基)<sub>2</sub>、CONHC<sub>1-8</sub>烷基、CON(C<sub>1-8</sub>烷基)<sub>2</sub>、N(C<sub>1-8</sub>烷基)CONH(C<sub>1-8</sub>烷基)、N(C<sub>1-8</sub>烷基)CON(C<sub>1-8</sub>烷基)<sub>2</sub>、NHCONH(C<sub>1-8</sub>烷基)、NHCON(C<sub>1-8</sub>烷基)<sub>2</sub>、NHCONH<sub>2</sub>、N(C<sub>1-8</sub>烷基)SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-8</sub>烷基)、N(C<sub>1-8</sub>烷基)SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-8</sub>烷基)<sub>2</sub>、NH SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-8</sub>烷基)、NH SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-8</sub>烷基)<sub>2</sub>和NH SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;并且其中

[0567] 当q大于1时,R<sup>L1</sup>或R<sup>L2</sup>各自独立地可以与另一A基团连接以形成可以进一步经0-4个R<sup>L5</sup>基团取代的环烷基和/或杂环基部分。

[0568] (10) 根据(2)所述的化合物,其中所述PTM是结合到靶蛋白质、靶多肽或其片段的蛋白质靶部分,其中所述靶蛋白质、所述靶多肽或所述其片段具有选自由以下组成的组的生物功能:结构、调节、激素、酶促、遗传、免疫、收缩、储存、运输和信号转导。

[0569] (11) 根据(2)所述的化合物,其中所述PTM基团是结合到靶蛋白质的部分,其中所述靶蛋白质选自由以下组成的组:B7.1和B7、TINFR1m、TNFR2、NADPH氧化酶、Bcl1Bax和细胞凋亡途径中的其它伴侣、C5a受体、HMG-CoA还原酶、PDE V磷酸二酯酶类型、PDE IV磷酸

二酯酶类型4、PDE I、PDEII、PDEIII、角鲨烯环化酶抑制剂、CXCR1、CXCR2、氧化氮(NO)合酶、环加氧酶1、环加氧酶2、5HT受体、多巴胺受体、G蛋白Gq、组胺受体、5-脂加氧酶、类胰蛋白酶、丝氨酸蛋白酶、胸苷酸合酶、嘌呤核苷磷酸化酶、锥虫GAPDH、糖原磷酸化酶、碳酸酐酶、趋化因子受体、JAW STAT、RXR和类似物、HIV 1蛋白酶、HIV 1整合酶、流感、神经氨酸酶、乙型肝炎逆转录酶、钠通道、多重耐药性(MDR)、蛋白质P-糖蛋白(和MRP)、酪氨酸激酶、CD23、CD124、酪氨酸激酶p56 lck、CD4、CD5、IL-2受体、IL-1受体、TNF- $\alpha$ R、ICAM1、Cat+通道、VCAM、VLA-4整合蛋白、选择蛋白、CD40/CD40L、神经激肽和受体、肌苷单磷酸脱氢酶、p38 MAP激酶、Ras/Raf/ME/ERK途径、白介素-1转化酶、半胱天冬酶、HCV、NS3蛋白酶、HCV NS3 RNA螺旋酶、甘氨酸胺核糖核苷酸甲酰基转移酶、鼻病毒3C蛋白酶、单纯疱疹病毒-1(HSV-I)、蛋白酶、巨细胞病毒(CMV)蛋白酶、聚(ADP-核糖)聚合酶、细胞周期蛋白依赖性激酶、血管内皮生长因子、c-Kit、TGF $\beta$ 活化激酶1、雷帕霉素(rapamycin)的哺乳动物靶、SHP2、雄激素受体、催产素受体、微粒体转移蛋白抑制剂、胆汁酸转运抑制剂、5 $\alpha$ 还原酶抑制剂、血管紧张素11、甘氨酸受体、去甲肾上腺素再摄取受体、雌激素受体、雌激素相关受体、局部粘着斑激酶、Src、内皮素受体、神经肽Y和受体、腺苷受体、腺苷激酶和AMP脱氨酶、嘌呤能受体(P2Y1、P2Y2、P2Y4、P2Y6、P2X1-7)、法呢基转移酶、香叶基香叶基转移酶、NGF的TrkA  $\alpha$ 受体、 $\beta$ -淀粉样蛋白、酪氨酸激酶F1k-IKDR、玻连蛋白受体、整合蛋白受体、Her-2/neu、端粒酶抑制、胞质磷脂酶A2和EGF受体酪氨酸激酶。其它蛋白质靶包括例如蜕皮素20-单加氧酶、GABA门控氯化物通道的离子通道、乙酰胆碱酯酶、电压敏感性钠通道蛋白、钙释放通道和氯化物通道。其它靶蛋白质包括乙酰CoA羧化酶、腺苷酸基琥珀酸合成酶、原卟啉原氧化酶和烯醇丙酮酰莽草酸-磷酸合酶。

[0570] (12) 根据(2)所述的化合物,其中所述PTM基团是Hsp90抑制剂、激酶抑制剂、磷酸酶抑制剂、HDM2/MDM2抑制剂、靶向人类含BET溴结构域的蛋白质的化合物、HDAC抑制剂、人类赖氨酸甲基转移酶抑制剂、靶向RAF受体的化合物、靶向FKBP的化合物、血管生成抑制剂、免疫抑制化合物、靶向芳基羟受体的化合物、靶向雄激素受体的化合物、靶向雌激素受体的化合物、靶向雌激素相关受体的化合物、靶向甲状腺激素受体的化合物、靶向HIV蛋白酶的化合物、靶向HIV整合酶的化合物、靶向HCV蛋白酶的化合物或靶向酰基蛋白质硫酯酶1和/或2的化合物。

[0571] (13) 如(2)所述的化合物,其中所述PTM基团选自以下组成的组:TANK结合激酶1(TBK1)、雌激素受体 $\alpha$ (ER $\alpha$ )、含溴结构域的蛋白质4(BRD4)、雄激素受体(AR)和c-Myc。

[0572] (14) 一种组合物,其包含如(2)所述的化合物。

[0573] (15) 一种药物组合物,其包含如(2)所述的化合物,和药学上可接受的载剂、添加剂和/或赋形剂。

[0574] (16) 如(15)所述的药物组合物,其还包含生物活性剂。

[0575] (17) 根据(16)所述的药物组合物,其中所述生物活性剂是抗病毒剂。

[0576] (18) 根据(17)所述的药物组合物,其中所述抗病毒剂是抗HIV剂。

[0577] (19) 根据(18)所述的药物组合物,其中所述抗HIV剂是核苷逆转录酶抑制剂(NRTI)、非核苷逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、融合抑制剂或其混合物。

[0578] (20) 根据(17)所述的药物组合物,其中所述抗病毒剂是抗HCV剂。

[0579] (21) 根据(16)所述的药物组合物,其中所述生物活性剂选自以下组成的组:消

炎剂、免疫剂、心血管剂和神经剂。

[0580] (22) 根据(16)所述的药物组合物,其中所述生物活性剂是抗癌剂。

[0581] (23) 根据(22)所述的组合物,其中所述抗癌剂选自由以下组成的组:依维莫司、曲贝替定、阿布拉克恩、TLK 286、AV-299、DN-101、帕唑帕尼、GSK690693、RTA 744、ON 0910、Na、AZD 6244 (ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、恩扎妥林、凡德他尼、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、FLT-3抑制剂、VEGFR抑制剂、EGFR TK抑制剂、极光激酶抑制剂、PIK-1调节剂、Bcl-2抑制剂、HDAC抑制剂、c-MET抑制剂、PARP抑制剂、Cdk抑制剂、EGFR TK抑制剂、IGFR-TK抑制剂、抗HGF抗体、PI3激酶抑制剂、AKT抑制剂、mTORC 1/2抑制剂、JAK/STAT抑制剂、检查点-1或2抑制剂、局部粘着斑激酶抑制剂、Map激酶激酶(mek)抑制剂、VEGF trap抗体、培美曲塞、埃罗替尼、达沙替尼、尼罗替尼、德卡他尼、帕尼单抗、氨柔比星、奥戈伏单抗、Lep-etu、诺拉曲塞、azd2171、巴塔布林、奥法木单抗、扎木单抗、依特卡林、粉防己碱、鲁比替康、替米利芬、奥利默森、替西里木单抗、依匹木单抗、棉子酚、Bio 111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO 140、CC 8490、西仑吉肽、吉马替康、IL13-PE38QQR、INO 1001、IPdR<sub>1</sub> KRX-0402、硫蒽酮、LY 317615、纽迪、维特斯潘、Rta 744、Sdx 102、他仑帕奈、阿曲生坦、Xr 311、罗米地辛、ADS-100380、舒尼替尼、5-氟尿嘧啶、伏立诺他、依托泊苷、吉西他滨、多柔比星、脂质体多柔比星、5'-脱氧-5-氟尿苷、长春新碱、替莫唑胺、ZK-304709、seliciclib、PD0325901、AZD-6244、卡培他滨(capecitabine)、L-谷氨酸、N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲酰基]-二钠盐七水合物、喜树碱、PEG标记的伊立替康、他莫昔芬、柠檬酸托瑞米芬、阿那曲唑、依西美坦、来曲唑、二乙基己烯雌酚(DES)、雌二醇、雌激素、缀合的雌激素、贝伐单抗、IMC-1C11、CHIR-258、3-[5-(甲磺酰基哌啶甲基)-吡啶基]-喹诺酮、瓦他拉尼、AG-013736、AVE-0005、[D-Ser(But)6, Azgly 10]的醋酸盐(pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(But)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH<sub>2</sub>醋酸盐[C<sub>59</sub>H<sub>84</sub>N<sub>18</sub>O<sub>i</sub><sub>4</sub>-(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)<sub>x</sub>,其中x=1到2.4]、醋酸戈舍瑞林、醋酸亮丙瑞林、双羟萘酸曲普瑞林、醋酸甲羟孕酮、己酸羟孕酮、醋酸甲地孕酮、雷洛昔芬、比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特、醋酸甲地孕酮、CP-724714、TAK-165、HKI-272、埃罗替尼、拉帕替尼、卡奈替尼、ABX-EGF抗体、爱必妥、EKB-569、PKI-166、GW-572016、约纳法尼、BMS-214662、替匹法尼、氨磷汀、NVP-LAQ824、辛二酰苯胺异羟肟酸、丙戊酸、曲古抑菌素A、FK-228、SU11248、索拉非尼、KRN951、胺鲁米特、胺苯吡啶、阿那格雷、L-天冬酰胺酶、卡介苗(BCG)疫苗、阿霉素、博莱霉素、布舍瑞林、白消安、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸盐、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、柔红霉素、二乙基己烯雌酚、表柔比星、氟达拉滨、氟氢可的松、氟甲睾酮、氟他胺、格列卫、吉西他滨、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、二氯甲二乙胺、美法仑、6-巯基嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、尼鲁米特、奥曲肽、奥沙利铂、帕米膦酸盐、喷司他丁、普卡霉素、吡吩姆、丙卡巴肼、雷替曲塞、利妥西单抗、链佐星、替尼泊苷、鞣固酮、沙利度胺、硫鸟嘌呤、噻替派、维甲酸、长春地辛、13-顺式-视黄酸、苯丙氨酸氮芥、尿嘧啶氮芥、雌莫司汀、六甲蜜胺、氟尿苷、5-脱氧尿苷、胞嘧啶阿拉伯糖苷、6-巯基嘌呤、脱氧助间型霉素、骨化三醇、戊柔比星、光神霉素、长春花碱、长春瑞滨、拓朴替康、拉唑辛、马立马司他、COL-3、新伐司他、BMS-275291、角鲨胺、内皮抑素、SU5416、SU6668、EMD121974、白介素-12、IM862、血管抑素、维他辛、屈洛昔芬、碘昔芬、螺甾内酯、非那雄胺、西咪替丁、曲妥珠单抗、

地尼白介素、吉非替尼、硼替佐米、紫杉醇、不含克列莫佛的紫杉醇、多西他赛、埃匹塞隆B、BMS-247550、BMS-310705、屈洛昔芬、4-羟基他莫昔芬、哌喷昔芬、ERA-923、阿佐昔芬、氟维司群、阿考比芬、拉索昔芬、艾多昔芬、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、拓朴替康、PTK787/ZK 222584、VX-745、PD 184352、雷帕霉素、40-0-(2-羟乙基)-雷帕霉素、替西罗莫司、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、渥曼青霉素、ZM336372、L-779,450、PEG-非格司亭、达贝泊汀、红细胞生成素、粒细胞集落刺激因子、唑来膦酸盐、强的松、西妥昔单抗、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、组氨瑞林、聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2a、干扰素 $\alpha$ -2a、聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2b、干扰素 $\alpha$ -2b、阿扎胞苷、PEG-L-天冬酰胺酶、来那度胺、吉妥珠单抗、氢化可的松、白介素-11、右雷佐生、阿仑珠单抗、全反视黄酸、酮康唑、白介素-2、甲地孕酮、免疫球蛋白、氮芥、甲基泼尼松龙、替坦异贝莫单抗、雄激素、地西他滨、六甲蜜胺、贝沙罗汀、托西莫单抗、三氧化砷、可的松、艾迪特龙酸盐、米托坦、环孢霉素、脂质体柔红霉素、埃德温娜-天冬酰胺酶、锇89、卡索匹坦、奈妥吡坦、NK-1受体拮抗剂、帕洛诺司琼、阿瑞匹坦、苯海拉明、羟嗪、甲氧氯普胺、劳拉西泮、阿普唑仑、氟哌啶醇、达哌啶醇、卓那比醇、地塞米松、甲基泼尼松龙、丙氯拉嗪、格拉司琼、昂丹司琼、多拉司琼、托烷司琼、聚乙二醇化非格司亭、红细胞生成素、依泊汀 $\alpha$ 、达贝泊汀 $\alpha$ 和其混合物。

[0582] (24) 一种诱导细胞中的靶蛋白质降解的方法,其包括

[0583] 向所述细胞施用有效量的如(2)所述的化合物。

[0584] (25) 一种诱导细胞中的靶蛋白质降解的方法,其包括

[0585] 向所述细胞施用有效量的如(10)所述的化合物。

[0586] (26) 一种诱导细胞中的靶蛋白质降解的方法,其包括

[0587] 向所述细胞施用有效量的如(11)所述的化合物。

[0588] (27) 一种诱导患者中的靶蛋白质降解的方法,其包括

[0589] 向所述患者施用有效量的如(2)所述的化合物。

[0590] (28) 一种治疗患者的疾病状态或病况的方法,其中失调蛋白质活性是所述疾病状态或病况的原因,所述方法包括

[0591] 施用有效量的根据(2)所述的化合物。

[0592] (29) 如(28)所述的方法,其中所述疾病状态或病况是哮喘、多发性硬化、癌症、纤毛疾病、腭裂、糖尿病、心脏病、高血压、炎症肠病、智力迟钝、情绪障碍、肥胖、屈光不正、不孕症、安格尔曼综合征、卡纳万病、乳糜泻、夏柯-玛丽-杜斯病、囊性纤维化、杜兴肌肉营养不良、血色病、血友病、克莱恩费尔特综合征、神经纤维瘤病、苯丙酮尿症、多囊肾病(PKD1)或4(PKD2)、普瑞德-威利综合征、镰状细胞病、泰-萨克斯病、特纳综合征。

[0593] (30) 如(28)所述的方法,其中所述疾病状态或病况是阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化(卢格里克氏病)、神经性厌食症、焦虑症、动脉粥样硬化、注意力不足过动症、孤独症、双相障碍、慢性疲劳综合征、慢性阻塞性肺病、克罗恩氏病、冠心病、痴呆、抑郁症、1型糖尿病、2型糖尿病、癫痫、格林-巴利综合征、肠易激综合征、狼疮、代谢综合征、多发性硬化、心肌梗塞、肥胖、强迫症、恐慌症、帕金森氏病、牛皮癣、类风湿性关节炎、类肉瘤病、精神分裂症、中风、血栓闭塞性脉管炎、妥瑞综合征、血管炎。

[0594] (31) 如(28)所述的方法,其中所述疾病状态或病况是血浆铜蓝蛋白缺乏症、II型软骨成长不全、软骨发育不全、尖头、2型戈谢病、急性间歇性卟啉症、卡纳万病、腺瘤结肠息

肉病、ALA脱水酶缺乏症、腺苷酸基琥珀酸裂解酶缺乏症、肾上腺生殖系综合征、肾上腺脑白质营养不良、ALA-D卟啉症、ALA脱水酶缺乏症、尿黑酸尿、亚历山大病、尿黑酸尿褐黄病、 $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶缺乏症、 $\alpha$ -1蛋白酶抑制剂、肺气肿、肌萎缩性侧索硬化、阿尔斯特伦综合征、亚历山大病、釉质发生不全、ALA脱水酶缺乏症、安德森-法布里病、雄激素不敏感综合征、贫血、弥漫性体血管角质瘤、视网膜血管瘤病(冯希佩尔-林道病)、阿佩尔综合征、蜘蛛脚样指(马凡综合征)、斯蒂克勒综合征、先天性多发性关节弛缓(埃勒斯-当洛斯综合征#关节弛缓型)、共济失调毛细血管扩张症、瑞特综合征、原发性肺高血压、桑德霍夫病、II型神经纤维瘤病、比尔-史蒂文森皮肤回旋综合征、家族性地中海热、本杰明综合征、 $\beta$ -地中海贫血、双侧听神经纤维瘤病(II型神经纤维瘤病)、因子V莱顿血栓形成倾向、布洛赫-苏兹贝格综合征(色素失调症)、布卢姆综合征、X-连锁铁粒幼红细胞性贫血、博纳维-乌尔里希综合征(特纳综合征)、布尔纳维尔病(结节性硬化)、朊病毒病、伯特-霍格-杜布综合征、脆骨病(成骨不全症)、泛拇指-大拇趾综合征(鲁宾斯坦-泰比综合征)、青铜色糖尿病/青铜色肝硬化(血色素沉着病)、延髓性肌萎缩(肯尼迪氏病)、伯格-格鲁茨综合征(脂蛋白脂酶缺乏症)、CGD慢性肉芽肿症、弯肢发育异常、生物素酶缺乏症、心肌病(努南综合征)、猫叫综合征、CAVD(先天性输精管缺如)、Caylor心面综合征(CBAVD)、CEP(先天性红细胞生成性卟啉症)、囊性纤维化、先天性甲状腺功能减退、软骨营养障碍综合征(软骨发育不全)、耳脊椎骨骺发育不良、莱施-尼汉综合征、半乳糖血症、埃勒斯-当洛斯综合征、致死性发育异常、科芬-劳里综合征、科凯恩综合征、(家族性腺瘤息肉病)、先天性红细胞生成性卟啉症、先天性心脏病、高铁血红蛋白症/先天性高铁血红蛋白血症、软骨发育不全、X-连锁铁粒幼红细胞性贫血、结蹄组织病、锥异常面综合征、文库利氏贫血( $\beta$ -地中海贫血)、铜贮积病(威尔逊氏病)、铜转运病(门克斯病)、遗传性粪卟啉症、考登综合征、颅面关节变形(克鲁宗综合征)、克-雅病(朊病毒病)、科凯恩综合征、考登综合征、柯什曼-巴滕-施泰纳特综合征(肌强直性营养不良)、比尔-史蒂文森皮肤回旋综合征、原发性高草酸尿症、脊椎大骨骺发育异常(斯特拉德威克型)、杜兴与贝克尔型肌肉营养不良(DBMD)、乌谢尔综合征、退行性神经疾病(包括德格罗乌稀综合征和德热里纳-索塔斯综合征)、发育障碍、V型远端脊肌萎缩、雄激素不敏感综合征、扩散性球样体硬化(克拉贝病)、狄乔治氏综合征、二氢睾酮受体缺陷、雄激素不敏感综合征、唐氏综合征、侏儒症、红细胞生成性原卟啉症、红细胞5-氨基酮戊酸合成酶缺乏症、红细胞生成性卟啉症、红细胞生成性原卟啉症、红细胞生成性尿卟啉症、弗里德赖希氏共济失调、家族性阵发性多浆膜炎、迟发性皮肤卟啉症、家族性压力敏感性神经病、原发性肺高血压(PPH)、胰脏纤维囊性病、脆性X综合征、半乳糖血症、遗传性脑失调、巨细胞肝炎(新生儿血色素沉着病)、格伦布拉德-斯坦德伯格综合征(弹性假黄瘤)、根达病(先天性红细胞生成性卟啉症)、血色病、霍尔格伦综合征、镰状细胞性贫血、血友病、肝红细胞生成性卟啉症(HEP)、希佩尔-林道病(冯希佩尔-林道病)、亨廷顿氏病、哈钦森-吉尔福德早衰综合征(早衰)、雄激素过多症、软骨发育不良、低色指数性贫血、免疫系统病症(包括X连锁重度联合免疫缺陷)、英斯利-阿斯特利综合征、杰克逊-韦斯综合征、朱伯特综合征、莱施-尼汉综合征、杰克逊-韦斯综合征、肾病(包括高草酸尿症)、克莱恩费尔特综合征、克尼斯特发育异常、间隙性痴呆、兰格-萨尔迪诺软骨成长不全、共济失调毛细血管扩张症、林奇综合征、赖氨酰羟化酶缺乏症、马查多-约瑟夫病、代谢障碍(包括克尼斯特发育异常)、马凡综合征、运动障碍、莫厄特-威尔逊综合征、囊性纤维化、明克综合征、多发性神经纤维瘤病、南斯-英斯利综

合征、南斯-斯威尼软骨发育异常、尼曼-匹克病、诺亚克综合征(法伊弗综合征)、奥斯勒-韦伯-朗迪病、皮奥茨-杰格斯综合征、多囊肾病、多骨性纤维性发育异常(麦丘恩-奥尔布赖特综合征)、皮奥茨-杰格斯综合征、普瑞德-拉巴特-威利综合征、血色素沉着病、原发性高尿酸血症(莱施-尼汉综合征)、原发性肺高血压、原发性老年性退行性痴呆、朊病毒病、早衰(哈钦森吉尔福德早衰综合征)、进行性舞蹈病、慢性遗传性(亨廷顿)(亨廷顿氏病)、进行性肌萎缩、脊肌萎缩、丙酸血症、原卟啉症、近端肌强直性营养不良、肺动脉高血压、PXE(弹性假黄瘤)、Rb(成视网膜细胞瘤)、雷克林豪森病(神经纤维瘤病I型)、复发性多浆膜炎、视网膜病症、成视网膜细胞瘤、瑞特综合征、RFALS 3型、雷克综合征、赖利-戴综合征、鲁西-利维综合征、重度软骨发育不全伴发育迟缓和黑棘皮(SADDAN)、李-佛美尼综合征、乳房肉瘤、白血病和肾上腺(SBLA)综合征、结节状硬化(结节性硬化)、SDAT、先天性SED(先天性脊椎骨骺发育异常)、斯特拉德威克SED(斯特拉德威克型脊椎大骨骺发育异常)、SEDc(先天性脊椎骨骺发育异常)、SEMD、斯特拉德威克型(斯特拉德威克型脊椎大骨骺发育异常)、Shprintzen综合征、皮肤色素沉着障碍、史密斯-莱姆利-奥皮茨综合征、南非遗传性卟啉症(变异性卟啉症)、婴儿-发作上升型遗传性痉挛性麻痹、语言与交流障碍、神经类脂增多症、泰-萨克斯病、脊髓小脑性共济失调、斯蒂克勒综合征、中风、雄激素不敏感综合征、四氢生物蝶呤缺乏症、 $\beta$ -地中海贫血、甲状腺疾病、腊肠样神经病(有压力麻痹的倾向的遗传性神经病)、特雷彻柯林斯综合征、三体X综合征(三X综合征)、21三倍体症(唐氏综合征)、X三倍体症、VHL综合征(冯希佩尔-林道病)、视力损害和失明(阿尔斯特伦综合征)、夫罗利克病、瓦登伯格综合征、瓦尔堡圣约瑟弗雷德里亚斯综合征、魏森巴赫尔-扎维穆勒综合征、沃尔夫-赫希霍恩综合征、沃尔夫周期性疾病、魏森巴赫尔-扎维穆勒综合征和着色性干皮病。

[0595] (32) 如(28)所述的方法,其中所述疾病状态或病况是癌症。

[0596] (33) 如(32)所述的方法,其中所述癌症是鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、肝细胞癌和肾细胞癌,膀胱癌、肠癌、乳癌、宫颈癌、结肠癌、食道癌、头癌、肾癌、肝癌、肺癌、颈癌、卵巢癌、胰脏癌、前列腺癌和胃癌;白血病;良性和恶性淋巴瘤,尤其伯基特氏淋巴瘤和非霍奇金氏淋巴瘤;良性和恶性黑色素瘤;脊髓增生性疾病;多发性骨髓瘤,肉瘤,包括尤文氏肉瘤、血管肉瘤、卡波氏肉瘤、脂肪肉瘤、肌肉瘤、外周神经上皮瘤、滑膜肉瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、室管膜瘤、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、神经节细胞瘤、神经节神经胶质瘤、成神经管细胞瘤、松果体细胞肿瘤、脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经纤维瘤和神经鞘瘤;肠癌、乳癌、前列腺癌、宫颈癌、子宫癌、肺癌、卵巢癌、睾丸癌、甲状腺癌、星形细胞瘤、食道癌、胰脏癌、胃癌、肝癌、结肠癌、黑色素瘤;癌肉瘤、霍奇金氏病、威尔姆斯肿瘤或畸胎瘤。

[0597] (34) 根据(32)所述的方法,其中所述癌症是T-谱系急性成淋巴细胞性白血病(T-ALL)、T-谱系成淋巴细胞性淋巴瘤(T-LL)、外周T细胞淋巴瘤、成人T细胞白血病、前-B ALL、前-B淋巴瘤、大B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、B细胞ALL、费城染色体阳性ALL和费城染色体阳性CML。

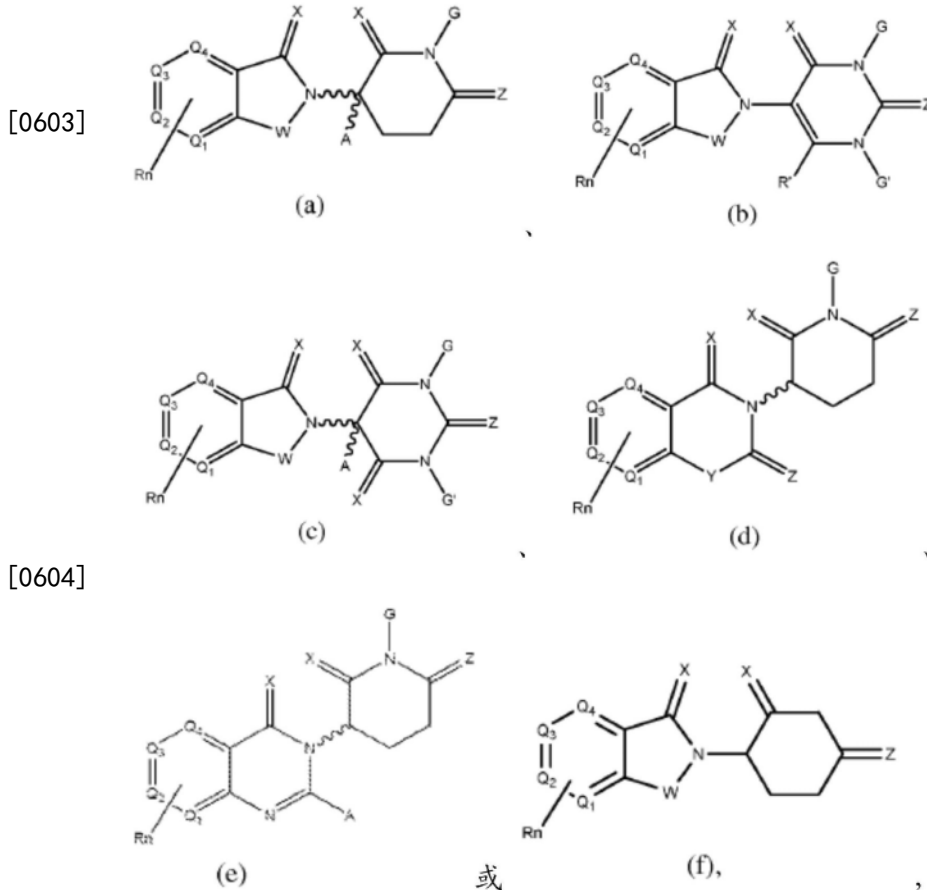
[0598] (35) 一种化合物文库,其包括多于一种如(1)所述的化合物。

[0599] (36) 一种鉴别含有识别小脑蛋白(CRBN)的E3泛素连接酶结合部分的化合物的方法,其包括:

[0600] 将测试化合物与CRBN蛋白质一起孵育;

[0601] 测定所述测试化合物结合到所述CRBN蛋白质的量。

[0602] (37) 一种小脑蛋白E3泛素连接酶结合部分 (CLM), 其具有由以下表示的化学结构:



[0605] 其中

[0606] W选自由以下组成的组:  $\text{CH}_2$ 、CHR、C=O、 $\text{SO}_2$ 、NH和N-烷基;

[0607] 每个X独立地选自由以下组成的组: O、S和 $\text{H}_2$ ;

[0608] Y选自由以下组成的组: NH、N-烷基、N-芳基、N-杂芳基、N-环烷基、N-杂环基、O和S;

[0609] Z选自由以下组成的组: O、S和 $\text{H}_2$ ;

[0610] G和G'独立地选自由以下组成的组: H、烷基、OH、任选地经R'取代的 $\text{CH}_2$ -杂环基和任选地经R'取代的苯甲基;

[0611]  $\text{Q}_1$ 、 $\text{Q}_2$ 、 $\text{Q}_3$ 和 $\text{Q}_4$ 表示经独立地选自以下的基团取代的碳: R'、N或N-氧化物;

[0612] A独立地选自基团烷基、环烷基、Cl和F;

[0613] R包括-CONR'R''、-OR'、-NR'R''、-SR'、- $\text{SO}_2\text{R}'$ 、- $\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、-CR'R''、-CR'NR'R''、-芳基、-杂芳基、-烷基、-环烷基、-杂环基、-P(O)(OR')R''、-P(O)R'R''、-OP(O)(OR')R''、-OP(O)R'R''、-Cl、-F、-Br、-I、- $\text{CF}_3$ 、-CN、-NR'SO<sub>2</sub>NR'R''、-NR'CONR'R''、-CONR'COR''、-NR'C(=N-CN)NR'R''、-C(=N-CN)NR'R''、-NR'C(=N-CN)R''、-NR'C(=C-NO<sub>2</sub>)NR'R''、-SO<sub>2</sub>NR'COR''、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R'、-C(C=N-OR')R''、-CR'=CR'R''、-CCR'、-S(C=O)(C=N-R')R''、-SF<sub>5</sub>和-OCF<sub>3</sub>;

[0614] R'和R''独立地选自由以下组成的组: 键、H、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基;

[0615]  $\sim$ 表示可以是立体定向(R)或(S)或非立体定向的键;并且

[0616]  $\text{R}_n$ 包括官能团或原子,

[0617] 其中n是1-4的整数。

[0618] (38) 如(37)所述的CLM, 其中所述 $\text{R}_n$ 包括共价连接到接头基团(L)、蛋白质标靶部

分 (PTM)、E3泛素连接酶结合部分 (ULM) 或其任何多者或组合的官能团或原子。

[0619] (39) 如(38)所述的CLM,其中所述ULM是第二CLM、CLM' 或其任何组合或多者,其中

[0620] 所述第二CLM具有与所述CLM相同的化学结构,并且

[0621] 所述CLM' 结构上不同于所述CLM。

## 实施例

[0622] A. 测定

[0623] 1. CRBN测定-人类CRBN和DDB1的克隆、表达和纯化

[0624] 程序对本领域精通者来说是标准的,如以Lopez-Girona等人 (Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide, ALopez-Girona, D Mendy, T Ito, K Miller, A K Gandhi, J Kang, S Karasawa, G Carmel, P Jackson, M Abbasian, A Mahmoudi, B Cathers, E Rychak, S Gaidarova, R Chen, P H Schafer, H Handa, T O Daniel, J FEvans和R Chopra, Leukemia 26:2326-2335, 2012) 中的描述为代表。

[0625] 可以通过PCR使用Pfusion (NEB) 作为聚合酶和以下引物序列扩增CRBN和DDB1基因的cDNA:

| 引物            | 序列                                                                             |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| CRBN-正向       | GTGCCGCGTGGCTCCATGGCCGGCGAAGGAGATCAGCAGGA<br>(SEQ ID NO: 1)                    |
| CRBN-Rev      | GCTTCCTTTCGGGCTTATTACAAGCAAAGTATTACTTTGTC<br>(SEQ ID NO: 2)                    |
| DDB1-正向       | TCGGGCGCGGCTCTCGGTCCGAAAGGATGTCGTACAACACTCGTGGTAAC<br>(SEQ ID NO: 3)           |
| DDB1-Rev      | GCTTCCTTTCGGGCTTATTTTCGAACTGCGGGTGGCTCCAATGGATCCGAGTTAGCTCCT<br>(SEQ ID NO: 4) |
| CRBN-Flag-Rev | GCTTCCTTTCGGGCTTACTTATCGTCATCGTCTTGTAGTCCAAGCAAAGTATTACTTTGT<br>(SEQ ID NO: 5) |

[0627] 可以使用非连接依赖性克隆26将CRBN克隆到pBV-ZZ-HT-LIC、pBV-GST-LIC、pMA-HT-LIC中,并且将DDB1克隆到pBV-notag-LIC中。为了克隆到哺乳动物载体pMA-HT-LIC中, CRBN-Flag-反向寡聚物添加了C末端FLAG标签用于免疫检测。DDB1-Rev添加了StrepTag 27。ZZ-标签28为实现可溶CRBN的高表达所必需;在无其的情况下,His-CRBN在低水平下表达,而GST-CRBN导致蛋白质聚集。使用来自Invitrogen的Bac-to-Bac杆状病毒表达系统于Sf9昆虫细胞中产生并且扩增ZZ-His-CRBN和DDB1-StrepTag (ST) 的重组杆状病毒。使ZZ-His-CRBN和DDB1-ST在10L波袋中在27°C下使用来自表达系统 (Expression Systems) 的未经补充的ESF921培养基共同表达于High Five (Tni) 昆虫中。在感染后48小时通过离心收集细胞,并且将糊状物再悬浮于PBS plus5X蛋白酶抑制剂混合物 (Roche, Indianapolis, IN) 中。

[0628] 所有后续蛋白质纯化步骤都在4°C下进行。将冷冻细胞解冻,再悬浮于5体积裂解缓冲液 (50mM Tris HCl pH 8.0, 0.5M NaCl, 10% 甘油, 2mM DTT) 加20mM咪唑和蛋白酶抑制剂中,裂解并且离心以产生透明上清液。在AKTA-xpress系统 (GE Healthcare) 上使用镍-琼脂糖和S200 Sephacryl色谱纯化CRBN-DDB1。然后在8ml MonoQ柱上使用阴离子交换色谱和S-200凝胶过滤上的第二次通过来进一步纯化复合物。通过SDS-PAGE鉴别CRBN-DDB1,并且将含有CRBN-DDB1的级分汇集并且储存在-70°C下。

[0629] 2. 用以测量化合物与重组CRBN的结合的荧光热熔融测定

[0630] 测定对本领域精通者来说是标准的,如以Lopez-Girona等人 (Cereblon is a

direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide, ALopez-Girona, D Mendy, T Ito, K Miller, A K Gandhi, J Kang, S Karasawa, G Carmel, P Jackson, M Abbasian, A Mahmoudi, B Cathers, E Rychak, S Gaidarova, R Chen, P H Schafer, H Handa, T O Daniel, J FEvans和R Chopra, Leukemia 26:2326-2335, 2012) 中的描述为代表。

[0631] 根据Pantoliano等人 (Pantoliano MW, Petrella EC, Kwasnoski JD, Lobanov VS, Myslik J, Graf E等人 High-density miniaturized thermal shift assays as a general strategy for drug discovery. J Biomol Screen 2001; 6:429-440), 在Sypro Orange存在下以微板形式进行CRBN-DDB1在存在或不存在测试化合物下的热稳定性。使2mg于20ml测定缓冲液 (25mM Tris HCl, pH 8.0, 150mM NaCl, 2uM Sypro Orange) 中的蛋白质经历从20到70℃的逐步温度增加, 并且在ABI Prism 7900HT (Applied Biosystems, Carlsbad, CA, USA) 上在每1℃下读取荧光。将化合物溶解于DMSO (在测定中最终是1%) 中, 并且在30nM至1000uM的浓度下一式四份地测试; 对照仅含有1% DMSO。

[0632] 3. LCMS方法

[0633] 在Poroshell 120EC C18柱 (50mm×3.0mm内径2.7μm充填直径) 上在45℃下进行分析。

[0634] 所用的溶剂是:

[0635] A=甲酸于水中的0.1% v/v溶液。

[0636] B=甲酸于乙腈中的0.1% v/v溶液。

[0637] 所用的梯度如下:

| 时间<br>(分钟) | 流速<br>(mL/min) | % A | % B |
|------------|----------------|-----|-----|
| 0          | 1              | 95  | 5   |
| 0.5        | 1              | 95  | 5   |
| 3.0        | 1              | 1   | 99  |
| 3.75       | 1              | 1   | 99  |
| 4.0        | 1              | 95  | 5   |

[0638] UV检测是来自210nm到350nm的波长的平均信号, 并且在质谱仪上使用正离子模式电喷雾电离记录质谱。

[0640] 以下说明了当化合物经历制备型HPLC纯化时所使用的流动相和梯度。

[0641] 4. 制备型HPLC (甲酸改性剂)

[0642] 在X Bridge RP18 OBD柱 (150mm×19mm内径, 5μm充填直径) 上在环境温度下进行HPLC分析。

[0643] 所用的溶剂是:

[0644] A=甲酸于水中的0.1% v/v溶液。

[0645] B=乙腈。

[0646] 5. 制备型HPLC (碳酸氢铵改性剂)

[0647] 在X Bridge RP18 OBD柱 (150mm×19mm内径, 5μm充填直径) 上在环境温度下进行HPLC分析。

[0648] 所用的溶剂是:

[0649] A=10mM碳酸氢铵水溶液。

[0650] B=乙腈。

[0651] 对于每种制备型纯化,无关于所用的改性剂,所用的梯度取决于特定化合物经历纯化的如在分析LCMS中记录的滞留时间。流速是20mL/min。

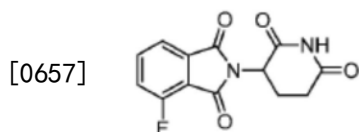
[0652] UV检测是来自254nm或220nm的波长的信号。

[0653] 虽然本发明的优选实施方案已经在本文展示和描述,但应理解,此类实施方案仅以实例的方式提供。本领域技术人员将在不背离本发明的精神的情况下想到众多变化、改变和替换。因此,预期随附权利要求书涵盖属于本发明的精神和范围内的所有此类变化。

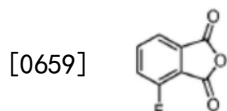
[0654] B.合成:

[0655] 以下包括的实施例的合成细节代表了关于较广泛实施例设定的合成的通用程序。

[0656] 1,2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮

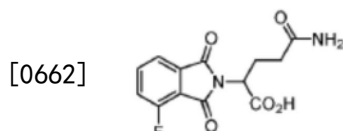


[0658] 步骤1:4-氟异苯并呋喃-1,3-二酮



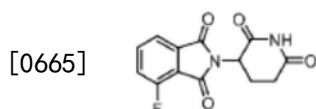
[0660] 将3-氟邻苯二甲酸(50g,271.7mmol)于乙酸酐(400mL)中的混合物回流2小时。将挥发物通过真空去除,并且使残余物于乙酸酐中结晶,得到呈褐色固体的4-氟异苯并呋喃-1,3-二酮(40g,粗)。LC-MS:167.1[MH]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ 7.58(t,J=8.0Hz,1H),7.86(d,J=7.2Hz,1H),7.92-7.97(m,1H)。

[0661] 步骤2:5-氨基-2-(4-氟-1,3-二氧化异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸



[0663] 将以上4-氟异苯并呋喃-1,3-二酮(40g,粗)和L-谷氨酰胺(35g,239mmol)于无水DMF(200mL)中的混合物在90℃下搅拌8小时。在减压下去除溶剂。将残余物再溶解于4N HCl(200mL)中,并且再搅拌8小时。将所得沉淀物通过过滤收集、用水洗涤并且干燥,得到呈灰白色固体的5-氨基-2-(4-氟-1,3-二氧化异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸(37g,粗)。LC-MS:295.2[MH]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ 2.16-2.20(m,2H),2.31-2.43(m,2H),4.79-4.83(m,1H),6.79(br,1H),7.26(br,1H),7.77-7.85(m,2H),7.98-8.03(m,1H),13.32(br,1H)。

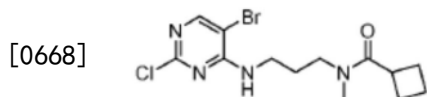
[0664] 步骤3:2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮



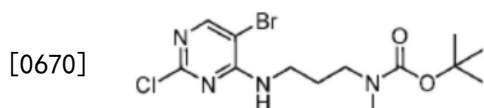
[0666] 将以上5-氨基-2-(4-氟-1,3-二氧化异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸(37g,粗)、1,1'-羰基二咪唑(CDI)(24.2g,149.4mmol)和4-二甲氨基吡啶(DMAP)(1.3g,11.5mmol)于乙腈(80mL)中的混合物回流5小时。将反应混合物冷却到室温。将所得固体通过过滤收集,并

且用乙腈(100mL)洗涤,得到粗产物,将其通过硅胶色谱使用1-10%MeOH/DCM作为洗脱剂而纯化,得到呈浅黄色固体的2-(2,6-二氧化吡啶-3-基)-4-氟异吡啶啉-1,3-二酮(9.0g, 12%产率,经三个步骤)。LC-MS:277.2[MH]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ 2.14-2.19(m,1H), 2.75-2.95(m,3H),4.97-5.01(m,1H),7.43(t,J=8.4Hz,1H),7.10-7.81(m,2H),8.08(br, 1H)。

[0667] 2.N-(3-(5-溴-2-氯嘧啶-4-基氨基)丙基)-N-甲基环丁烷甲酰胺

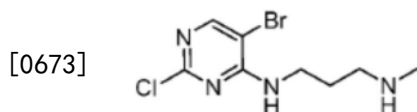


[0669] 步骤1:N-{3-[(5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基]丙基}-N-甲基氨基甲酸叔丁酯



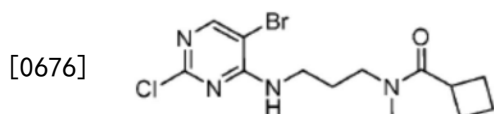
[0671] 将N-(3-氨基丙基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(826mg,4.40mmol)和5-溴-2,4-二氯嘧啶(400mg,1.76mmol)于MeOH(10mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。然后在真空中浓缩反应混合物,并且将残余物使用Teledyne ISCO色谱[0→35% EtOAc/庚烷]纯化,得到N-{3-[(5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基]丙基}-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(615mg,92%产率)。LC-MS(ES<sup>+</sup>):m/z=381.05/383.05[MH<sup>+</sup>],t<sub>R</sub>=2.55min。

[0672] 步骤2:{3-[(5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基]丙基}(甲基)胺



[0674] 在室温下向N-{3-[(5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基]丙基}-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(615mg,1.62mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加三氟乙酸(0.54mL,6.5mmol)。在搅拌混合物1小时之后,将其在真空中浓缩。将残余物使用Teledyne ISCO色谱[0→15%甲醇/DCM]纯化,得到{3-[(5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基]丙基}(甲基)胺(371mg,82%产率)。LC-MS(ES<sup>+</sup>):m/z=280.99/282.99[MH<sup>+</sup>],t<sub>R</sub>=1.13min。

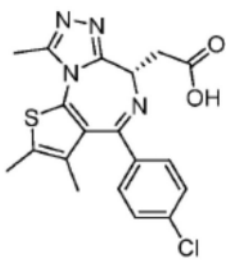
[0675] 步骤3:N-{3-[(5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基]丙基}-N-甲基环丁烷甲酰胺



[0677] 在室温下向{3-[(5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基]丙基}(甲基)胺(371mg,1.33mmol)和环丁烷碳酰氯(188mg,1.60mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加三乙胺(0.41mL, 2.92mmol)。使反应混合物在室温下搅拌16小时,然后在真空中浓缩。将残余物使用Teledyne ISCO色谱[0→100% EtOAc/庚烷]纯化,得到N-{3-[(5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基]丙基}-N-甲基环丁烷甲酰胺(268mg,56%)。LC-MS(ES<sup>+</sup>):m/z=363.04/365.04[MH<sup>+</sup>],t<sub>R</sub>=2.18min。

[0678] 3.(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓-6-基)乙酸

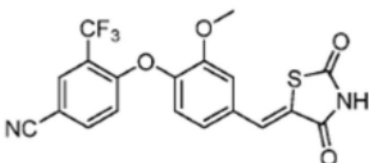
[0679]



[0680] 标题化合物根据W02011/143660中所述的程序制备。

[0681] 4. (Z)-4-(4-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-2-甲氧基苯氧基)-3-(三氟甲基)苯甲腈

[0682]

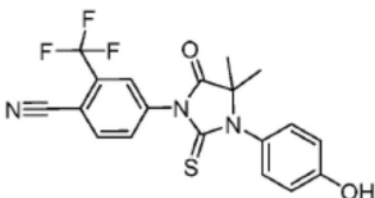


标题化合物根据Patch, R.J. 等人J. Med. Chem. 2011,

54, 788-808中所述的程序制备。

[0683] 5.4-[3-(4-羟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫烷基咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈

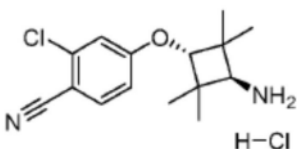
[0684]



[0685] 标题化合物根据Jung, M.E. 等人J. Med. Chem. 2010, 53, 2779-2796中所述的程序制备。

[0686] 6.2-氯-4-(反式-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基)苯甲腈氢氯化物盐

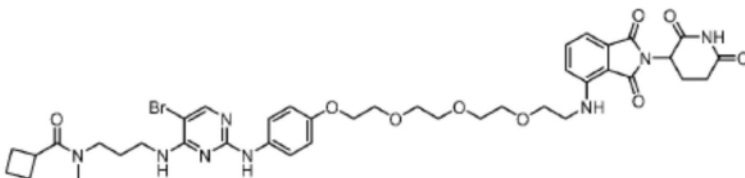
[0687]



[0688] 标题化合物根据Guo, C. 等人J. Med. Chem. 2011, 54, 7693-7704中所述的程序制备。

[0689] 7. [N-(3-(5-溴-2-(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)乙氧基)乙氧基)苯氨基)嘧啶-4-基氨基)丙基)-N-甲基环丁烷甲酰胺]

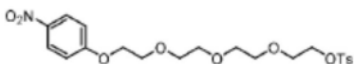
[0690]



[0691] (表1中展示的化合物结构17号)

[0692] 步骤1:4-甲基苯磺酸2-(2-(2-(2-(4-硝基苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙酯

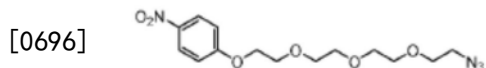
[0693]



[0694] 将双(4-甲基苯磺酸)2,2'-(2,2'-氧基双(乙烷-2,1-二基)双(氧基))双(乙烷-2,

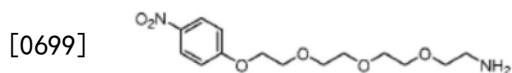
1-二基)酯(3g,5.96mmol)、4-硝基苯酚(813mg,5.84mmol)和碳酸钾(1.65g,11.94mmol)于无水N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的混合物在50℃下搅拌过夜。将混合物冷却到室温并且倾入水(60mL)中,然后用乙酸乙酯(80mL×3)萃取。将合并的有机相用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱(用10-20%乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化,得到呈黄色油状物的4-甲基苯磺酸2-(2-(2-(2-(4-硝基苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙酯(2.65g,95%产率)。LC-MS(ES<sup>+</sup>):m/z 470.2[MH<sup>+</sup>](t<sub>R</sub>=2.83min)

[0695] 步骤2:[1-(2-(2-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)-4-硝基苯]



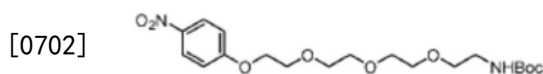
[0697] 将4-甲基苯磺酸2-(2-(2-(2-(4-硝基苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙酯(2.65g,5.64mmol)和叠氮化钠(734mg,11.29mmol)于乙醇(30mL)中的混合物回流16小时。将混合物冷却到室温、用水(50mL)猝灭,并且用二氯甲烷(50mL×3)萃取。将经合并的有机相用水(50mL)和盐水(40mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的粗1-(2-(2-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)-4-硝基苯(865mg)。

[0698] 步骤3:[2-(2-(2-(2-(4-硝基苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙胺]



[0700] 将以上1-(2-(2-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)-4-硝基苯(865mg,2.54mmol)、三苯膦(999mg,3.81mmol)和水(69mg,3.83mmol)于四氢呋喃(10mL)中的混合物在室温下在氮气气氛下搅拌14小时。将挥发物在减压下去除,得到粗残余物,将其通过硅胶快速柱色谱(用3-5%甲醇/二氯甲烷洗脱)纯化,得到呈黄色油状物的2-(2-(2-(2-(4-硝基苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙胺(661mg,83%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ2.86(t,J=5.2Hz,2H),3.51(t,J=5.6Hz,2H),3.63-3.75(m,8H),3.90(t,J=4.4Hz,2H),4.23(t,J=4.8Hz,2H),6.97-6.99(m,2H),8.18-8.22(m,2H)。

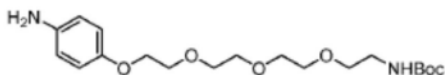
[0701] 步骤4:2-(2-(2-(2-(4-硝基苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯



[0703] 将2-(2-(2-(2-(4-硝基苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙胺(661mg,2.1mmol)、三乙胺(449mg,4.43mmol)和二碳酸二-叔丁酯(505mg,2.31mmol)于二氯甲烷(25mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将混合物用二氯甲烷(100mL)稀释,用水(30mL×2)和盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱(用20-40%乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化,得到呈黄色油状物的2-(2-(2-(2-(4-硝基苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯(818mg,94%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ1.44(s,9H),3.37(d,J=5.2Hz,2H),3.54(t,J=5.2Hz,2H),3.62-3.70(m,6H),3.73-3.76(m,2H),3.90(t,J=4.4Hz,2H),4.23(t,J=4.8Hz,2H),5.01(br,1H),6.96-7.00(m,2H),8.18-8.22(m,2H)。

[0704] 步骤5:2-(2-(2-(2-(4-氨基苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯

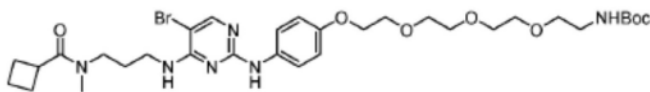
[0705]



[0706] 将2-(2-(2-(2-(4-硝基苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯(818mg, 1.97mmol)、铁粉(1.1g, 0.65mmol)和氯化铵(528mg, 9.87mmol)于乙醇(20mL)和水(5mL)中的混合物在80℃下搅拌1小时。将混合物冷却到室温,将固体沉淀物通过过滤去除并且用乙酸乙酯(20mL×2)洗涤。将滤液分配于乙酸乙酯(120mL)与水(30mL)之间。将有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱(用30-40%乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化,得到呈黄色油状物的2-(2-(2-(2-(4-氨基苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯(512mg, 67%产率)。

[0707] 步骤6:2-(2-(2-(2-(4-(5-溴-4-(3-(N-甲基环丁烷甲酰氨基)丙氨基)嘧啶-2-基氨基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯

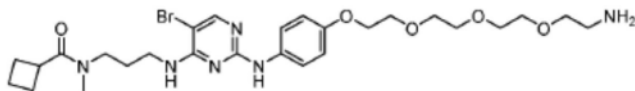
[0708]



[0709] 将2-(2-(2-(2-(4-氨基苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯(130mg, 0.34mmol)、N-(3-(5-溴-2-氯嘧啶-4-基氨基)丙基)-N-甲基环丁烷甲酰胺(24mg, 0.06mmol)和对甲苯磺酸(11.6mg, 0.07mmol)于二噁烷(1.5mL)中的混合物回流16小时。将反应混合物冷却到室温,用碳酸氢钠水溶液(1.0N, 30mL)猝灭,并且用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将经合并的有机相用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶快速柱色谱(用50%乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化,得到呈黄色油状物的2-(2-(2-(2-(4-(5-溴-4-(3-(N-甲基环丁烷甲酰氨基)丙氨基)嘧啶-2-基氨基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯(40mg, 17%产率)。

[0710] 步骤7:N-(3-(2-(4-(2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯氨基)-5-溴嘧啶-4-基氨基)丙基)-N-甲基环丁烷甲酰胺

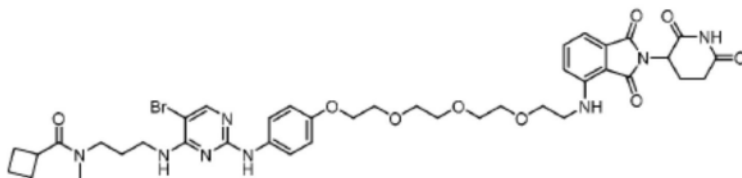
[0711]



[0712] 将2-(2-(2-(2-(4-(5-溴-4-(3-(N-甲基环丁烷甲酰氨基)丙氨基)嘧啶-2-基氨基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯(40mg, 0.06mmol)于2,2,2-三氟乙酸(1mL)和二氯甲烷(1mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。在减压下去除挥发物。将残余物分配于二氯甲烷(60mL)与碳酸氢钠水溶液(2.0N, 30mL)之间。将有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的N-(3-(2-(4-(2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯氨基)-5-溴嘧啶-4-基氨基)丙基)-N-甲基环丁烷甲酰胺(18mg, 52%产率)。

[0713] 步骤8:N-(3-(5-溴-2-(4-(2-(2-(2-(2-(2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯氨基)嘧啶-4-基氨基)丙基)-N-甲基环丁烷甲酰胺

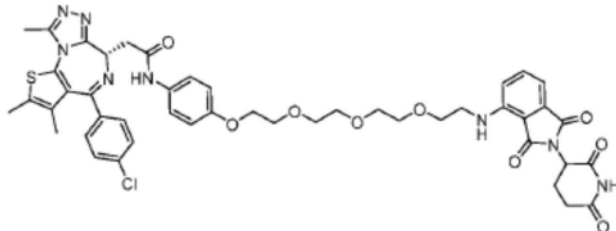
[0714]



[0715] 将N-(3-(2-(4-(2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯氨基)-5-溴嘧啶-4-基氨基)丙基)-N-甲基环丁烷甲酰胺(130mg,0.03mmol)、2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(8.2mg,0.03mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(7.6mg,0.06mmol)于无水N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的混合物在90℃下搅拌12小时。将反应混合物冷却到室温,分配于乙酸乙酯(100mL)与水(30mL)之间。将有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化,得到呈黄色固体的N-(3-(5-溴-2-(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)乙氧基)乙氧基)苯氨基)嘧啶-4-基氨基)丙基)-N-甲基环丁烷甲酰胺(10.2mg,40%产率)。LC-MS(ES<sup>+</sup>):m/z=865.27/867.27(1:1)[MH]<sup>+</sup>。t<sub>R</sub>=2.06min。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD):δ1.68-1.77(m,3H),1.89-1.92(m,3H),2.08-2.15(m,3H),2.60-2.79(m,7H),3.28-3.35(m,6H),3.55-3.61(m,10H),3.69-3.72(m,2H),3.96-3.99(m,2H),4.91-4.95(m,1H),6.75-6.78(m,2H),6.91-6.94(m,2H),7.34-7.42(m,3H),7.76(d,J=12.8Hz,1H)。

[0716] 8.2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓-6-基)-N-(4-(2-(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)乙氧基)乙氧基)苯基)乙酰胺

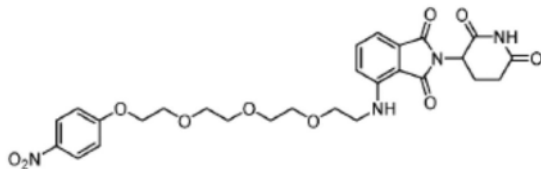
[0717]



[0718] (表1中展示的化合物结构14号)

[0719] 步骤1: 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(2-(2-(2-(2-(4-硝基苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氨基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0720]

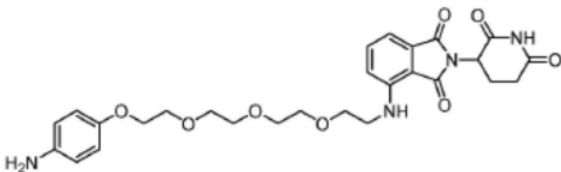


[0721] 将2-(2-(2-(2-(4-硝基苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙胺(128mg,0.41mmol)、2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(112.5mg,0.41mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(105mg,0.81mmol)于无水N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的混合物在90℃下搅拌12小时。将混合物冷却到室温,倾入水(20mL)中并且用乙酸乙酯(35mL×2)萃取。将经合并的有机相用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将粗残余物通过制备型TLC纯化,得到呈黄色固体的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(2-(2-(2-(2-(4-硝基苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(73mg,

31%产率)。LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 571.3 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 2.46min。

[0722] 步骤2: (4-(2-(2-(2-(2-(4-氨基苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮)

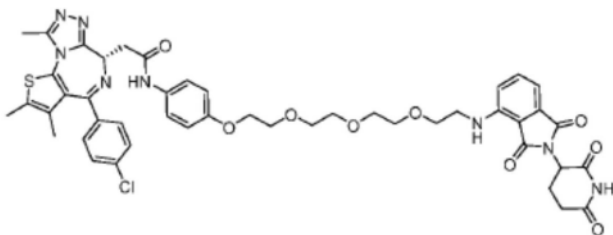
[0723]



[0724] 在室温下向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(2-(2-(2-(2-(4-硝基苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(73mg, 0.128mmol)和铁粉(71.6mg, 1.28mmol)于乙醇(2mL)中的悬浮液中添加氯化铵(68mg, 1.26mmol)于水(0.5mL)中的溶液,将所得混合物在80℃下搅拌1小时。在将混合物冷却到室温后,将固体沉淀物滤出并且用乙酸乙酯(10mL×2)洗涤。将滤液分配于乙酸乙酯(60mL)与水(30mL)之间。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的4-(2-(2-(2-(2-(4-氨基苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(66.5mg,粗)。LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 541.5 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 1.593min。

[0725] 步骤3: 2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓-6-基)-N-(4-(2-(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)乙氧基)乙氧基)苯基)乙酰胺

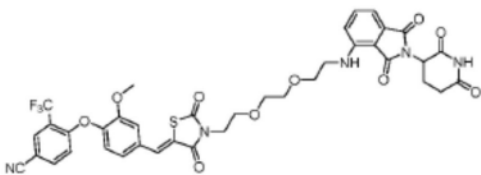
[0726]



[0727] 在0℃下向4-(2-(2-(2-(2-(4-氨基苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(58.4mg, 0.11mmol)、(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓-6-基)乙酸(43.3mg, 0.11mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(41.8mg, 0.32mmol)于无水N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的搅拌溶液中添加(2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基六氟磷酸脲(82mg, 0.21mmol)。使所得混合物升温到室温,并且在室温下搅拌20分钟。将混合物倾入水(25mL)中,用乙酸乙酯(35mL×2)萃取。将经合并的有机相用水(20mL)和盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将粗残余物通过制备型TLC纯化,得到呈黄色固体的2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓-6-基)-N-(4-(2-(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)乙氧基)乙氧基)苯基)乙酰胺(52mg, 52%产率)。LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 923.29/925.29 (3:1) [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 2.689min。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.67 (s, 3H), 2.05-2.12 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.65-2.85 (m, 6H), 3.41-3.54 (m, 4H), 3.65-3.74 (m, 10H), 3.81-3.85 (m, 2H), 4.06-4.11 (m, 2H), 4.63-4.69 (m, 1H), 4.85-4.93 (m, 1H), 6.38-6.55 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.8Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.39-7.51 (m, 5H), 8.59 (d, J = 5.2Hz, 1H), 8.77 (d, J = 3.2Hz, 1H)。

[0728] 9. (Z)-4-(4-((3-(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)-2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-2-甲氧基苯氧基)-3-(三氟甲基)苯甲腈

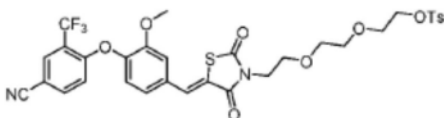
[0729]



[0730] (表1中展示的化合物结构22号)

[0731] 步骤1: (Z)-4-甲基苯磺酸2-(2-(2-(5-(4-(4-氰基-2-(三氟甲基)苯氧基)-3-甲氧基亚苄基)-2,4-二氧代噻唑烷-3-基)乙氧基)乙氧基)乙酯

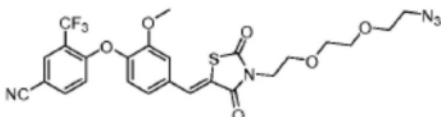
[0732]



[0733] 将(Z)-4-(4-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-2-甲氧基苯氧基)-3-(三氟甲基)苯甲腈(1.0g, 2.3mmol)、碳酸钾(1.0g, 6.9mmol)和双(4-甲基苯磺酸)2,2'-(乙烷-1,2-二基双(氧基))双(乙烷-2,1-二基)酯(1.3g, 2.7mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却到室温,用水(10mL)猝灭,并且用乙酸乙酯(40mL×3)萃取。将经合并的有机相用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下蒸发。将粗残余物通过硅胶快速柱色谱(用10-30%乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化,得到呈浅黄色固体的(Z)-4-甲基苯磺酸2-(2-(2-(5-(4-(4-氰基-2-(三氟甲基)苯氧基)-3-甲氧基亚苄基)-2,4-二氧代噻唑烷-3-基)乙氧基)乙氧基)乙酯(1.0g, 61%产率)。

[0734] 步骤2: (Z)-4-(4-((3-(2-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基)乙基)-2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-2-甲氧基苯氧基)-3-(三氟甲基)苯甲腈

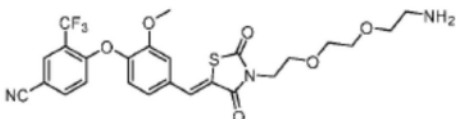
[0735]



[0736] 将(Z)-4-甲基苯磺酸2-(2-(2-(5-(4-(4-氰基-2-(三氟甲基)苯氧基)-3-甲氧基亚苄基)-2,4-二氧代噻唑烷-3-基)乙氧基)乙氧基)乙酯(1.0g, 1.4mmol)和叠氮化钠(185mg, 2.8mmol)于乙醇(20mL)中的混合物回流16小时。将反应混合物冷却到室温,并且分配于乙酸乙酯(100mL)与水(20mL)之间。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到呈浅黄色油状物的(Z)-4-(4-((3-(2-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基)乙基)-2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-2-甲氧基苯氧基)-3-(三氟甲基)苯甲腈(130mg, 粗),其不经进一步纯化即可用于下一步骤中。

[0737] 步骤3: (Z)-4-(4-((3-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)-2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-2-甲氧基苯氧基)-3-(三氟甲基)苯甲腈

[0738]

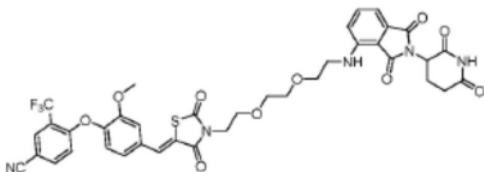


[0739] 将以上(Z)-4-(4-((3-(2-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基)乙基)-2,4-二氧代噻唑

烷-5-亚基)甲基)-2-甲氧基苯氧基)-3-(三氟甲基)苯甲腈(130mg,粗)、三苯膦(100mg, 0.34mmol)于水(0.2mL)和四氢呋喃(20mL)中的混合物在室温下搅拌14小时。在减压下浓缩混合物。将粗残余物通过硅胶快速柱色谱(用3-5%甲醇/二氯甲烷洗脱)纯化,得到呈黄色油状物的(Z)-4-(4-((3-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)-2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-2-甲氧基苯氧基)-3-(三氟甲基)苯甲腈(60mg,8%产率经两个步骤)。LC-MS(ES<sup>+</sup>):m/z 552.1[MH<sup>+</sup>],t<sub>R</sub>=2.15min。

[0740] 步骤4:(Z)-4-(4-((3-(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)-2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-2-甲氧基苯氧基)-3-(三氟甲基)苯甲腈

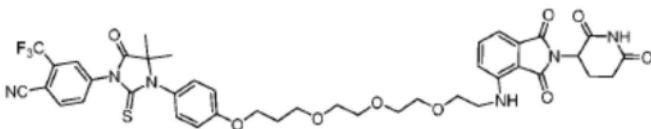
[0741]



[0742] 将(Z)-4-(4-((3-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)-2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-2-甲氧基苯氧基)-3-(三氟甲基)苯甲腈(60mg,0.10mmol)、2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(30mg,0.13mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(50mg,0.39mmol)于1-甲基吡咯烷-2-酮(1mL)中的混合物在90℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却到室温,用水(5mL)猝灭,并且用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将经合并的有机层用水(10mL×2)和盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将粗残余物通过制备型TLC纯化,得到呈黄色固体的(Z)-4-(4-((3-(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)-2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-2-甲氧基苯氧基)-3-(三氟甲基)苯甲腈(9.5mg,11.8%产率)。LC-MS(ES<sup>+</sup>):m/z 808.19[MH<sup>+</sup>],t<sub>R</sub>=3.022min。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>):δ2.12-2.16(m,1H),2.73-2.91(m,3H),3.42(s,2H),3.67-3.80(m,11H),3.99(s,2H),4.91-4.95(m,1H),6.51(s,1H),6.76-6.86(m,2H),7.02-7.19(m,4H),7.43(t,J=7.6Hz,1H),7.68(d,J=8.0Hz,1H),7.85-8.12(m,3H)。

[0743] 10.4-(3-(4-(3-(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)乙氧基)丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈

[0744]



[0745] (表1中展示的化合物结构1号)

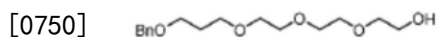
[0746] 步骤1:1,1,1,16-四苯基-2,5,8,11,15-五氧杂十六烷

[0747]

[0748] 在0℃下向2-(2-(2-(三苯甲基氧基)乙氧基)乙氧基)乙醇(7g,17.7mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液中缓慢添加氢化钠(60%于矿物油中,707mg,17.7mmol)。在于室温下搅拌混合物30分钟后,在0℃下一性添加4-甲基苯磺酸3-(苄氧基)丙酯(5.8g,18.0mmol),使所得混合物在70℃下搅拌过夜。在将混合物冷却到室温后,将其小心地用水

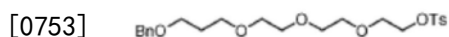
(40mL) 猝灭、用乙酸乙酯 (60mL×3) 萃取。将经合并的有机相用盐水 (80mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶快速色谱 (用5-10% 乙酸乙酯/己烷洗脱) 纯化, 得到呈无色油状物的1,1,1,16-四苯基-2,5,8,11,15-五氧杂十六烷 (4.8g, 50% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ1.85-1.92 (m, 2H), 3.23 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.53-3.59 (m, 6H), 3.64-3.68 (m, 8H), 4.47 (s, 2H), 7.19-7.33 (m, 15H), 7.45-7.47 (m, 5H)。

[0749] 步骤2: 1-苯基-2,6,9,12-四氧杂十四烷-14-醇



[0751] 在0℃下向1,1,1,16-四苯基-2,5,8,11,15-五氧杂十六烷 (4.8g 8.8mmol) 于二氯甲烷 (10mL) 和甲醇 (10mL) 中的溶液中添加盐酸水溶液 (37%, 2.5mL)。在室温下搅拌反应混合物2小时。将反应混合物倾入水 (30mL) 中, 并且用二氯甲烷 (20mL×3) 萃取。将经合并的有机相用碳酸氢钠水溶液 (1N, 50mL)、水 (30mL)、盐水洗涤, 经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并且在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶快速柱色谱 (用20-40% 乙酸乙酯/己烷洗脱) 纯化, 得到呈无色油状物的1-苯基-2,6,9,12-四氧杂十四烷-14-醇 (1.9g, 73% 产率)。

[0752] 步骤3: 4-甲基苯磺酸1-苯基-2,6,9,12-四氧杂十四烷-14-酯



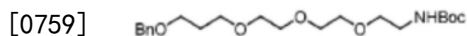
[0754] 将1-苯基-2,7,10,13-四氧杂十五烷-15-醇 (1.9g, 6.3mmol)、三乙胺 (1.3mL, 9.5mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺 (75mg, 0.63mmol) 和4-甲基苯-1-磺酰氯 (1.45g, 7.65mmol) 于二氯甲烷 (20mL) 中的混合物在室温下搅拌3小时。添加水 (20mL) 以猝灭反应物, 并且将产物用二氯甲烷 (40mL×3) 萃取。将经合并的有机相用盐水 (50mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 并且在减压下蒸发。将粗残余物通过硅胶快速柱色谱 (用10-30% 乙酸乙酯/己烷洗脱) 纯化, 得到呈无色油状物的4-甲基苯磺酸1-苯基-2,6,9,12-四氧杂十四烷-14-酯 (2.2g, 78% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ1.87-1.92 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 3.54-3.60 (m, 12H), 3.67 (t, J=5.2Hz, 2H), 4.15 (t, J=5.0Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 7.27-7.33 (m, 7H), 7.79 (d, J=8.4Hz, 2H)。

[0755] 步骤4: 14-叠氮基-1-苯基-2,6,9,12-四氧杂十四烷



[0757] 将4-甲基苯磺酸1-苯基-2,6,9,12-四氧杂十四烷-14-酯 (2.2g, 4.9mmol) 和叠氮化钠 (420mg, 6.3mmol) 于乙醇 (10mL) 中的混合物回流5小时。将反应混合物冷却到室温, 倾入水 (10mL) 中, 并且用二氯甲烷 (50mL×3) 萃取。将经合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩, 得到呈无色油状物的14-叠氮基-1-苯基-2,6,9,12-四氧杂十四烷 (1.4g, 粗), 其不经进一步纯化即可用于下一步骤中。

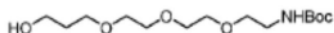
[0758] 步骤5: (1-苯基-2,6,9,12-四氧杂十四烷-14-基) 氨基甲酸叔丁酯



[0760] 将以上14-叠氮基-1-苯基-2,6,9,12-四氧杂十四烷 (1.4g, 粗) 和三苯膦 (1.7g, 6.5mmol) 于四氢呋喃 (15mL) 和水 (0.5mL) 中的混合物在室温下在氮气气氛下搅拌过夜。在0℃下向反应混合物中添加三乙胺 (0.9mL, 6.5mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (1.1g, 5.2mmol)。使所得混合物升温到室温并且在室温下搅拌2小时。在减压下蒸发挥发物, 并且将残余物分配于二氯甲烷 (100mL) 与水 (50mL) 之间。将有机相用盐水 (30mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶快速色谱 (用30-50% 乙酸乙酯/己烷洗脱) 纯化, 得

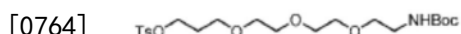
到呈无色油状物的(1-苯基-2,6,9,12-四氧杂十四烷-14-基)氨基甲酸叔丁酯(1.2g,50%产率经两个步骤)。

[0761] 步骤6:2-(2-(2-(3-羟丙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯



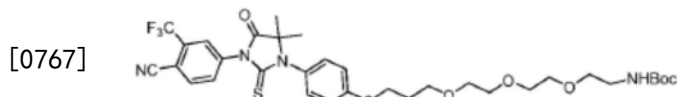
[0762] 将(1-苯基-2,6,9,12-四氧杂十四烷-14-基)氨基甲酸叔丁酯(1.2g,3mmol)和钯/碳(10%,200mg)于乙醇(50mL)中的混合物在室温下在氢气气氛(氢气球)下搅拌。将钯/碳通过过滤去除并且用乙醇(20mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩,得到呈无色油状物的2-(2-(2-(3-羟丙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯(900mg,粗),其不经进一步纯化即可用于下一步骤中。

[0763] 步骤7:4-甲基苯磺酸2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11,14-四氧杂-5-氮杂十七烷-17-酯



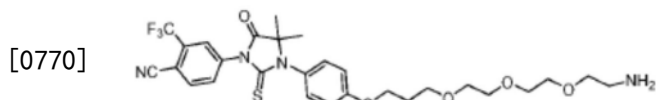
[0765] 将以上2-(2-(2-(3-羟丙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯(900mg,粗)、三乙胺(0.6mL,4.35mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(16mg,0.14mmol)和4-甲基苯-1-磺酰氯(660mg,3.5mmol)于无水二氯甲烷(15mL)中的混合物在室温下搅拌3小时。添加水(20mL)以猝灭反应物,并且将产物用二氯甲烷(50mL×3)萃取。将经合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且在减压下蒸发。将粗残余物通过硅胶快速柱色谱(用20-30%乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化,得到呈浅黄色油状物的4-甲基苯磺酸2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11,14-四氧杂-5-氮杂十七烷-17-酯(650mg,77%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ1.44(s,9H),1.88-1.95(m,2H),2.45(s,3H),3.29-3.33(m,2H),3.48-3.61(m,12H),4.09-4.15(m,2H),5.04(brs,1H),7.34(d,J=8.0Hz,2H),7.79(d,J=8.0Hz,2H)。

[0766] 步骤8:(2-(2-(2-(3-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)苯氧基)丙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯



[0768] 将4-甲基苯磺酸2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11,14-四氧杂-5-氮杂十七烷-17-酯(115mg,0.25mmol)、碳酸钾(69mg,0.50mmol)和4-(3-(4-羟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(100mg,0.25mmol)于乙腈(5mL)中的混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却到室温,用水(30mL)猝灭,并且用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将经合并的有机相用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤,经硫酸镁干燥,并且在减压下蒸发。将粗残余物通过硅胶快速柱色谱(用10-30%乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化,得到呈黄色油状物的2-(2-(2-(3-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)苯氧基)丙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯(150mg,82%产率)。LC-MS(ES<sup>+</sup>):m/z 695.40[MH<sup>+</sup>],t<sub>R</sub>=2.79min。

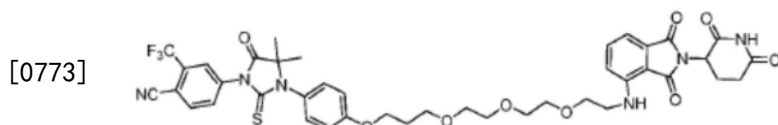
[0769] 步骤9:4-(3-(4-(3-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈



[0770]

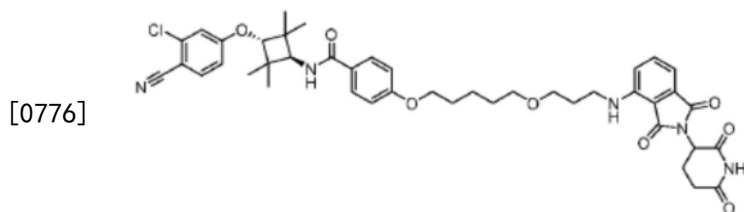
[0771] 将2-(2-(2-(3-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)苯氧基)丙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.21mmol)于无水二氯甲烷(2mL)和2,2,2-三氟乙酸(1mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。在减压下蒸发挥发物,将残余物倾入碳酸氢钠水溶液(1N,20mL)中,并且用二氯甲烷(50mL×3)萃取。将经合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到呈褐色油状物的4-(3-(4-(3-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(115mg,粗),其不经进一步纯化即可用于下一步骤中。

[0772] 步骤10:4-(3-(4-(3-(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)乙氧基)丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈



[0774] 将以上4-(3-(4-(3-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(115mg,粗)、2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(41mg,0.15mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(58mg,0.44mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液在90℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却到室温,用水(3mL)猝灭,并且用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将经合并的有机层用水(30mL×2)和盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将粗残余物通过制备型TLC纯化,得到呈黄色固体的4-(3-(4-(3-(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)乙氧基)丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(34.5mg,27%产率)。LC-MS(ES<sup>+</sup>):m/z 851.25[MH<sup>+</sup>],t<sub>R</sub>=2.652min。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD):δ1.57(s,6H),2.07-2.11(m,3H),2.70-2.90(m,3H),3.46-3.72(m,14H),4.10(t,J=6.2Hz,2H),4.88-4.92(m,1H),6.48-6.49(m,1H),6.91-7.26(m,6H),7.49(t,J=7.8Hz,1H),7.83-7.85(m,1H),7.97-8.02(m,3H)。

[0775] 11.4-{{[5-(3-{{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}丙氧基)戊基]氧基}-N-[反式-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺



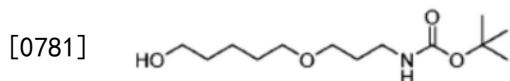
[0777] 步骤1:3-[(5-羟戊基)氧基]丙腈



[0779] 添加戊-1,5-二醇(2.98g,28.6mmol)到氢氧化钠(60%于矿物油中的分散液,820mg,34.2mmol)于THF(50mL)中的悬浮液中。在于室温下搅拌混合物20分钟后,将其冷却到0℃,

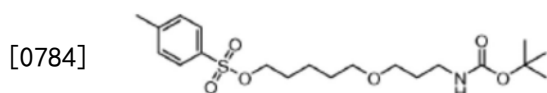
并且逐滴添加丙烯腈 (1.20g, 22.8mmol)。将所得混合物在室温下搅拌10小时。在真空下去除部分溶剂,并且将残余物倾入水中。用DCM (3×) 萃取混合物。将有机层通过Biotage通用相分离器过滤并且在真空中浓缩。将粗物质通过在Teledyne Combiflash ISCO上、用MeOH/DCM (0:100到3:97) 洗脱进行的硅胶色谱而纯化,得到3-[ (5-羟戊基) 氧基] 丙腈 (635mg, 18%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ3.60-3.73 (m, 4H), 3.45-3.55 (m, 2H), 2.60 (dt, J=4.1, 6.4Hz, 2H), 2.06 (d, J=3.9Hz, 1H), 1.57-1.69 (m, 4H), 1.43-1.50 (m, 2H)。

[0780] 步骤2:N- {3- [ (5-羟戊基) 氧基] 丙基} 氨基甲酸叔丁酯



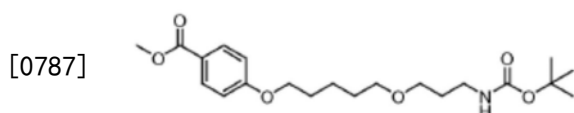
[0782] 向3-[ (5-羟戊基) 氧基] 丙腈 (400mg, 2.54mmol) 于MeOH (12mL) 和H<sub>2</sub>O (2.0mL) 中的溶液中添加氯化镍 (II) (393mg, 3.04mmol), 随后逐份添加硼氢化钠 (360mg, 9.52mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时, 然后用MeOH (12mL) 猝灭。将混合物通过硅藻土过滤并且用MeOH洗涤。在真空中浓缩滤液。向以上粗产物于THF (5mL) 中的溶液中添加6M NaOH水溶液 (0.5mL) 和二碳酸二叔丁酯 (831mg, 3.81mmol), 将所得混合物在室温下搅拌3小时, 然后在真空中浓缩。将粗物质通过在Teledyne Combiflash ISCO上、用MeOH/DCM (0:100到4:96) 洗脱进行硅胶色谱而纯化, 得到N- {3- [ (5-羟戊基) 氧基] 丙基} 氨基甲酸叔丁酯 (366mg, 55%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ4.91 (br. s., 1H), 3.66 (br. s., 2H), 3.49 (t, J=5.9Hz, 2H), 3.43 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.24 (q, J=5.9Hz, 2H), 1.75 (五重峰, J=6.2Hz, 2H), 1.57-1.65 (m, 5H), 1.41-1.52 (m, 11H)。

[0783] 步骤3:N- [3- ( {5- [ (4-甲基苯磺酰基) 氧基] 戊基} 氧基) 丙基] 氨基甲酸叔丁酯



[0785] 向 (3- ( (5-羟戊基) 氧基) 丙基) 氨基甲酸叔丁酯 (300mg, 3.88mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液中添加DIPEA (599.3μL, 3.44mmol)、甲苯磺酰氯 (262.3mg, 1.38mmol) 和4-二甲氨基吡啶 (14.0mg, 0.115mmol)。将所得混合物在室温下搅拌20小时。将反应物用半饱和碳酸氢钠猝灭, 用DCM (2×) 萃取, 通过Biotage通用相分离器过滤, 并且在真空中浓缩。将粗物质通过在Teledyne Combiflash ISCO上、用EtOAc/庚烷 (0:100到30:70) 洗脱进行硅胶色谱而纯化, 得到N- [3- ( {5- [ (4-甲基苯磺酰基) 氧基] 戊基} 氧基) 丙基] 氨基甲酸叔丁酯 (914mg, 26%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.78 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.2Hz, 2H), 4.02 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.44 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.35 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.19 (q, J=5.9Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.64-1.74 (m, 5H), 1.49-1.54 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.33-1.40 (m, 2H)。LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 438.19 [MNa<sup>+</sup>], t<sub>R</sub>=2.65min。

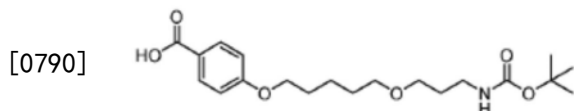
[0786] 步骤4:4- { [5- (3- [ (叔丁氧基) 羰基] 氨基) 丙氧基] 戊基} 氧基} 苯甲酸甲酯



[0788] 将N- [3- ( {5- [ (4-甲基苯磺酰基) 氧基] 戊基} 氧基) 丙基] 氨基甲酸叔丁酯 (340mg, 0.82mmol)、4-羟基苯甲酸甲酯 (117mg, 0.77mmol)、碳酸钾 (203mg, 1.47mmol) 于MeCN (10mL) 中的混合物在80℃下搅拌24小时。将反应混合物用EtOAc稀释, 用半饱和碳酸氢钠溶液 (1

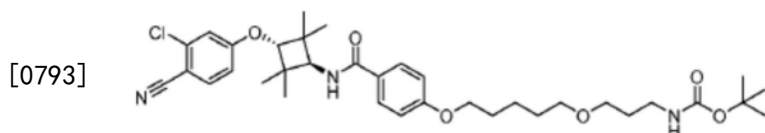
×)、水(2×)、盐水(1×)洗涤,并且然后通过Biotage通用相分离器过滤。在真空中浓缩滤液,并且将残余物通过在Teledyne Combiflash ISCO上用EtOAc/庚烷(0:100到50:50)洗脱进行硅胶色谱而纯化,得到4-{{[5-(3-{{[(叔丁氧基)羰基]氨基}丙氧基}戊基]氧基}苯甲酸甲酯(300mg,93%产率)。LC-MS(ES<sup>+</sup>):m/z 418.21[MNa<sup>+</sup>],t<sub>R</sub>=2.74min。

[0789] 步骤5:4-{{[5-(3-{{[(叔丁氧基)羰基]氨基}丙氧基}戊基]氧基}苯甲酸



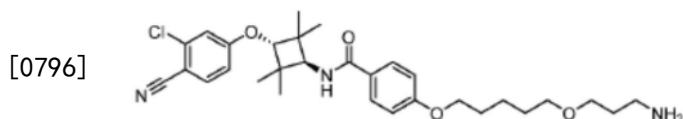
[0791] 向4-{{[5-(3-{{[(叔丁氧基)羰基]氨基}丙氧基}戊基]氧基}苯甲酸甲酯(150mg,0.38mmol)于1:1:1THF/水/MeOH(6.0mL,v/v/v)中的溶液中添加氢氧化锂(81.6mg,3.41mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后用6N HCl水溶液酸化到pH 2-3。将混合物在真空中浓缩以去除大多数溶剂,然后用EtOAc稀释,用水(2×)、盐水(2×)洗涤,通过Biotage通用相分离器过滤,并且在真空中浓缩。使粗产物不经进一步纯化即进入下一步骤(123mg)。LC-MS(ES<sup>+</sup>):m/z 404.20[MNa<sup>+</sup>],t<sub>R</sub>=2.40min。

[0792] 步骤6:N-(3-{{[5-(4-{{[反式-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基}苯氧基}戊基]氧基}丙基)氨基甲酸叔丁酯



[0794] 向4-{{[5-(3-{{[(叔丁氧基)羰基]氨基}丙氧基}戊基]氧基}苯甲酸(124mg,0.322mmol)、2-氯-4-(反式-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基)苯甲腈(89.8mg,0.322mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加DIPEA(112μL,0.65mmol)和TBTU(155mg,0.48mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时,然后用EtOAc稀释,用水(3×)、盐水(1×)洗涤,通过Biotage通用相分离器过滤,并且在真空中浓缩。将残余物通过在Teledyne Combiflash ISCO上、用MeOH/DCM(0:100到5:95)洗脱进行硅胶色谱而纯化,得到N-(3-{{[5-(4-{{[反式-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基}苯氧基}戊基]氧基}丙基)氨基甲酸叔丁酯(169mg,82%产率)。LC-MS(ES<sup>+</sup>):m/z 643.32/645.31(3:1)[MH<sup>+</sup>],t<sub>R</sub>=3.04min。

[0795] 12.4-{{[5-(3-氨基丙氧基)戊基]氧基}-N-[反式-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺

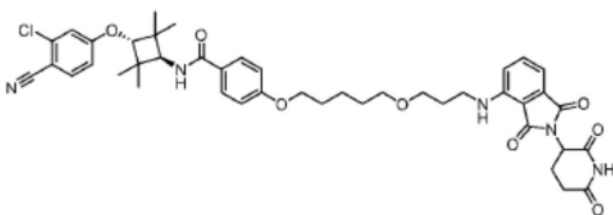


[0797] 向N-(3-{{[5-(4-{{[反式-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酰基}苯氧基}戊基]氧基}丙基)氨基甲酸叔丁酯(124mg,0.192mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加三氟乙酸(372μL,4.86mmol),并且在45℃下加热1小时直到完成。然后将反应物在真空中浓缩为固体,并且不经进一步纯化即进入下一步骤(104mg,99%产率)。LC-MS(ES<sup>+</sup>):m/z 543.27/545.26(3:1)[MH<sup>+</sup>],t<sub>R</sub>=2.26min。

[0798] 13.4-{{[5-(3-{{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-

4-基]氨基}丙氧基)戊基]氧基)-N-[反式-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺

[0799]



[0800] (表1中展示的化合物结构11号)

[0801] 向4- {[5-(3-氨基丙氧基)戊基]氧基)-N-[反式-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺 (30.0mg, 0.0553mmol) 于1,4-二噁烷 (2mL) 中的溶液中添加二异丙基乙胺 (384 $\mu$ L, 2.21mmol)、2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-4-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮 (18.3mg, 0.0664mmol)。将所得混合物回流16小时,然后用EtOAc稀释,用半饱和盐水溶液 (2 $\times$ ) 洗涤,通过Biotage通用相分离器过滤,并且在真空中浓缩。将残余物通过在Teledyne Combiflash ISCO上、用MeOH/DCM (0:100到7:93) 洗脱进行硅胶色谱而纯化,得到4- {[5-(3- {[2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}丙氧基)戊基]氧基)-N-[反式-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺 (12mg, 28% 产率)。LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 799.31/801.31 (3:1) [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 2.97min。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.03 (s, 1H), 7.72 (d, J = 9.0Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.2, 8.4Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.0Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.3Hz, 1H), 6.89-6.96 (m, 3H), 6.82 (dd, J = 2.5, 8.8Hz, 1H), 6.18 (d, J = 8.2Hz, 1H), 4.89 (dd, J = 5.1, 12.1Hz, 1H), 4.16 (d, J = 7.8Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 4.02 (t, J = 6.7Hz, 2H), 3.56 (t, J = 5.9Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.46-3.48 (m, 1H), 3.41 (t, J = 6.5Hz, 2H), 2.82-2.90 (m, 1H), 2.76-2.81 (m, 1H), 2.67-2.75 (m, 1H), 2.07-2.14 (m, 1H), 1.94 (五重峰, J = 6.1Hz, 2H), 1.82-1.87 (m, 2H), 1.67-1.73 (m, 2H), 1.53-1.59 (m, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.20-1.25 (m, 6H)。

[0802] C. 蛋白质降解生物测定:

[0803] 使用本文公开的代表性化合物进行以下生物测定以评估各种细胞类型中观察到的蛋白质降解水平。

[0804] 在每个生物测定中,将细胞用变化量的本公开涵盖的化合物处理,如表1中所示。在此研究中评估以下蛋白质的降解: TANK结合激酶1 (TBK1)、雌激素受体 $\alpha$  (ER $\alpha$ )、含溴结构域的蛋白质4 (BRD4)、雄激素受体 (AR) 和c-Myc。

[0805] 1. TBK1 Western方案

[0806] Panc02.13细胞购自ATCC,并且将其于补充有15% FBS (ATCC) 和10U/mL人类重组胰岛素 (Gibco) 的RPMI-1640 (Gibco) 中培养。在12孔板中进行DMSO对照和化合物处理 (0.1 $\mu$ M、0.3 $\mu$ M和1 $\mu$ M) 16小时。对于最终3小时添加TLR3激动剂聚I:C (Invivogen; tlr1-pic)。将细胞收集,并且裂解于补充有蛋白酶和磷酸酶抑制剂的RIPA缓冲液 (50mM Tris pH 8, 150mM NaCl, 1% Tx-100, 0.1% SDS, 0.5% 脱氧胆酸钠) 中。在16,000g下使裂解物澄清10分钟,并且通过SDS-PAGE分离上清液。使用标准方案进行免疫印迹。所用的抗体是TBK1 (Cell Signaling编号3504)、pIRF3 (abcam编号ab76493) 和GAPDH (Cell Signaling编号5174)。使用Biorad ChemiDoc MP成像系统定量条带。

**[0807] 2. ERR $\alpha$  Western方案**

**[0808]** 将NAMALWA细胞(ATCC)于补充有15% FBS(Life Technologies)的RPMI-1640(Life Technologies)中培养。在24孔板中进行DMSO对照和化合物孵育(0.1 $\mu$ M、0.3 $\mu$ M和1 $\mu$ M)16小时。将细胞收集并且用含有蛋白酶抑制剂(Thermo Scientific)的细胞裂解缓冲液(Cell Signaling Technologies)裂解。在16,000g下使裂解物澄清10分钟,并且通过SDS-PAGE分离上清液。使用标准方案进行免疫印迹。所用的抗体是ERR $\alpha$ (Cell Signaling编号8644)和GAPDH(Cell Signaling编号5174)。使用Bio-rad ChemiDoc MP成像系统定量条带。

**[0809] 3. BRD4 Western方案**

**[0810]** VCaP细胞购自ATCC,并且将其于补充有10% FBS(ATCC)和青霉素/链霉素(Life Technologies)的杜尔贝科氏改良伊格尔培养基(Dulbecco's Modified Eagle's Medium)(ATCC)中培养。在12孔板中进行DMSO对照和化合物处理(0.003 $\mu$ M、0.01 $\mu$ M、0.03 $\mu$ M和0.1 $\mu$ M)16小时。将细胞收集,并且裂解于补充有蛋白酶和磷酸酶抑制剂的RIPA缓冲液(50mM Tris pH 8,150mM NaCl,1% Tx-100,0.1% SDS,0.5%脱氧胆酸钠)中。在16,000g下使裂解物澄清10分钟,并且测定蛋白质浓度。使等量的蛋白质(20 $\mu$ g)经历SDS-PAGE分析和随后根据标准方案的免疫印迹。所用的抗体是BRD4(Cell Signaling编号13440)和肌动蛋白(Sigma编号5441)。检测试剂是Clarity Western ECL底物(Bio-rad编号170-5060)。

**[0811] 4. AR ELISA方案**

**[0812]** VCaP细胞购自ATCC,并且将其于补充有10% FBS(ATCC)和青霉素/链霉素(Life Technologies)的杜尔贝科氏改良伊格尔培养基(ATCC)中培养。在96孔板中进行DMSO对照和化合物处理(0.0001 $\mu$ M-1 $\mu$ M)16小时。将细胞收集,并且用细胞裂解缓冲液(目录号9803)(20mM Tris-HCL(pH 7.5),150mM NaCl,1mM Na<sub>2</sub>EDTA,1mM EGTA,1% Triton,2.5mM焦磷酸钠,1mM B-甘油磷酸酯,1mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>,1 $\mu$ g/ml亮抑酶肽)裂解。在16,000g下使裂解物澄清10分钟,并且负载到PathScan AR ELISA(Cell Signaling目录号12850)中。PathScan®总雄激素受体夹心ELISA试剂盒是检测总雄激素受体蛋白质的内源水平的固相夹心酶联免疫吸附测定(ELISA)。雄激素受体兔mAb已经涂布到微孔上。在与细胞裂解物一起孵育后,通过经涂布的抗体捕获雄激素受体蛋白质。在大规模洗涤之后,添加雄激素受体小鼠检测mAb以检测所捕获的雄激素受体蛋白质。抗小鼠IgG(HRP偶联抗体)然后被用以识别结合的检测抗体。添加HRP底物TMB以显色。所显色的吸光度的量值与总雄激素受体蛋白质的量成比例。

**[0813]** 试剂盒中的抗体是试剂盒特有的惯用配方。

**[0814] 5. c-Myc ELISA测定方案**

**[0815]** 22RV-1细胞购自ATCC,并且将其于RPMI+10% FBS培养基中培养。将细胞使用胰蛋白酶(Gibco编号25200-114)收集,计数,并且在96孔板中以30,000个细胞/孔在75 $\mu$ L/孔的体积下接种于RPMI+10% FBS培养基中。向细胞用稀释于0.1% DMSO中的化合物给药,将其孵育18小时,然后洗涤并且裂解于补充有蛋白酶和磷酸酶抑制剂的50 $\mu$ L RIPA缓冲液(50mM Tris pH 8,150mM NaCl,1% Tx-100,0.1% SDS,0.5%脱氧胆酸钠)中。在4000rpm下在4 $^{\circ}$ C下使裂解物澄清10分钟,然后添加等分试样到来自Life Technologies目录号KH02041的Novex人类c-myc ELISA试剂盒的96孔ELISA板中。添加50 $\mu$ L c-Myc检测抗体到每个孔中,将板在室温下孵育3小时,然后用ELISA洗涤缓冲液洗涤。添加100 $\mu$ L抗兔IgG-HRP二级抗体到每个孔中,并且在室温下孵育30分钟。将板用ELISA洗涤缓冲液洗涤,添加100 $\mu$ L TMB到每个

孔中,然后每5分钟监测颜色变化。添加100 $\mu$ L终止溶液,并且在450nm下对板读数。

[0816] D. 结果

[0817] 表1提供了从本公开涵盖的多种代表性化合物获得的实验数据的结果。具体来说,将各种细胞类型用表1中所列的化合物处理,所述化合物通过化学结构、质谱表征和化合物名称鉴别。



[0818] 表1显示,(A)在用1 $\mu$ M化合物1、6-9、12和17处理的细胞中实现了10-30%降解;(B)在用1 $\mu$ M化合物2-5、10和20处理的细胞中实现了31-50%降解;并且(C)在用1 $\mu$ M化合物11、13-16、18-19、21和22处理的细胞中实现了>50%降解。表1还显示,(D)化合物24和26-35的 $IC_{50}$ <50nM,而(E)化合物23和25的 $IC_{50}$ >50nM。

[0819] 本申请通篇引用的所有参考文献、专利、待决专利申请和公开专利的内容据此明确地以引用的方式并入。



[0820] 本领域技术人员仅仅使用常规实验就可认识到或能够确定本文所述的本发明具体实施方案的许多等效方案。此类等效方案旨在由以下权利要求书涵盖。应理解,本文所述的详述实施例和实施方案仅以实例的方式给出用于说明性目的,并且决不视为限制本发明。根据其的各种修改或变化将被本领域技术人员想到,并且包括于本申请的精神和范围内,并且被视为属于随附权利要求书的范围内。例如,可以改变成分的相对量以优化所要效应,可以添加额外成分,和/或可以用类似成分取代所描述成分中的一者或多者。与本发明的系统、方法和工艺相关的其它有利特征和官能度将从随附权利要求书显而易见。此外,本领域技术人员仅仅使用常规实验就可认识到或能够确定本文所述的本发明具体实施方案的许多等效方案。此类等效方案旨在由以下权利要求书涵盖。

[0821]

表 1


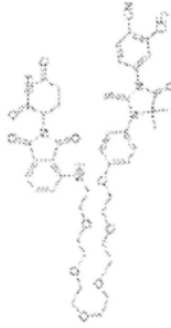
| 编号 | 结构                                                                                   | 降解活性            |                   |                   |                                     | MH <sup>+</sup> | 化学名称                                                                                                                           |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                      | AR <sup>1</sup> | BRD4 <sup>1</sup> | TBK1 <sup>2</sup> | ERRa <sup>3</sup> cMyc <sup>4</sup> |                 |                                                                                                                                |
| 1  |   | A               |                   |                   |                                     | 851.25          | 4-{3-[4-(1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-4-基]-4,7,10-三氧杂-1-氮杂十三烷-13-基)氧基]苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫酸基咪唑烷-1-基}-2-(三氟甲基)苯甲脞 |
| 2  |  | B               |                   |                   |                                     | 821.25          | 4-[3-(4-{3-[3-(2-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-4-基]氧基}乙氧基)丙氧基]丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫酸基咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲             |

[0822]

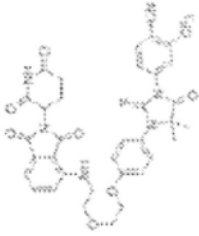


|   |                                                                                     |   |  |  |  |  |        |                                                                                                                                                                               |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------|---|--|--|--|--|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3 |  | B |  |  |  |  | 837.23 | 基)苯甲脞<br>4-{3-[4-({1-[2-(2,6-二<br>氧代哌啶-3-基)-1,3-二<br>氧代-2,3-二氢-1H-异<br>吲哚-4-基]-4,7,10-三<br>氧杂-1-氮杂十二烷<br>-12-基}氧基]苯基<br>)-4,4-二甲基-5-氧代<br>-2-亚硫烷基咪唑烷-1-<br>基}-2-(三氟甲基)苯甲<br>脞 |
| 4 |  | B |  |  |  |  | 837.24 | 4-(3-{4-[(1-{2-[(3S)-2,<br>6-二氧代哌啶-3-基<br>]-1,3-二氧代-2,3-二氢<br>-1H-异吲哚-4-基<br>}-4,7,10-三氧杂-1-氮<br>杂十二烷-12-基)氧基]<br>苯基}-4,4-二甲基-5-<br>氧代-2-亚硫烷基咪唑<br>烷-1-基)-2-(三氟甲基)<br>苯甲脞     |

[0823]

表 1(续)


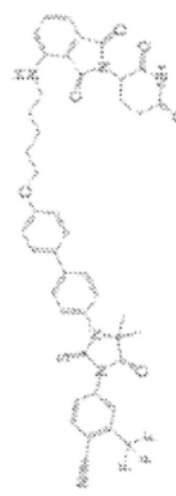
|   |                                                                                      |   |  |  |  |  |        |                                                                               |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------|---|--|--|--|--|--------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 5 |   | B |  |  |  |  | 837.24 | <p>4-(3-氧代-1,2,3,4-二氢-1H-咪唑-5-基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫酸烷基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈</p> |
| 6 |  | A |  |  |  |  | 925.30 | <p>4-(3-氧代-1,2,3,4-二氢-1H-咪唑-5-基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫酸烷基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈</p> |

[0824]

|   |                                                                                       |   |  |  |  |  |        |                                                                                                                        |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------|---|--|--|--|--|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7 |    | A |  |  |  |  | 749.19 | 4-(3-{4-[2-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙氧基)乙氧基]苯基}-4,4-二甲氧基-5-氧代-2-亚硫酸基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈    |
| 8 |    | A |  |  |  |  | 793.28 | 4-[3-(4-{2-[2-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙氧基)乙氧基]苯基)-4,4-二甲氧基-5-氧代-2-亚硫酸基咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈 |
| 9 |  | A |  |  |  |  | 807.32 | 4-[3-(4-{3-[2-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙氧基)乙氧基]丙氧基                                          |



[0826]

|                                                                                                                                                                                         |               |  |  |  |          |                                                                                      |  |  |  |  |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--|--|--|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|-----------|
| <p>)-2,2,4,4-四甲基环丁基<br/>]苯甲酰胺</p>                                                                                                                                                       |               |  |  |  |          |                                                                                      |  |  |  |  |           |
| <p>4-{4,4-二甲基<br/>-3-[4-(1-[2-(3-<br/>-2,6-二氧代哌啶-3-基<br/>)-1,3-二氧代-2,3-二氢<br/>-1H-异吲哚-4-基<br/>]-4,7,10-三氧杂-1-氮杂<br/>十三烷-13-基}氧基]苯<br/>基)-5-氧代-2-亚硫酸烷基<br/>咪唑烷-1-基}-2-(三氟<br/>甲基)苯甲腈</p> | <p>865.16</p> |  |  |  | <p>A</p> |   |  |  |  |  | <p>12</p> |
| <p>4[3-(4-{4-[5-{[2-(2,6-<br/>二氧代哌啶-3-基)-1,3-<br/>二氧代-2,3-二氢-1H-异<br/>吲哚-4-基]氧基}戊基)<br/>氧基]苯基}苯基)-4,4-<br/>二甲基-5-氧代-2-亚硫<br/>烷基咪唑烷-1-基]-2-(<br/>三氟甲基)苯甲腈</p>                            | <p>823.12</p> |  |  |  | <p>C</p> |  |  |  |  |  | <p>13</p> |





[0829]



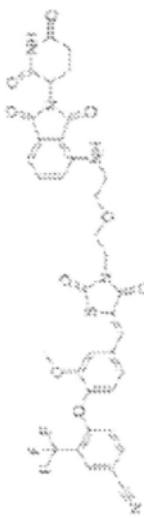
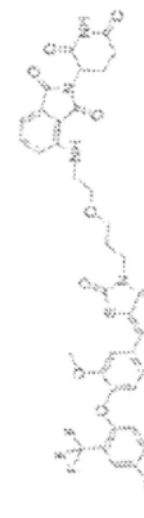
|                                                                                                                                                                                      |                                |  |  |          |  |  |                                                                                     |  |  |  |  |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--|--|----------|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|-----------|
| <p>基}氧基]苯基)氧基}嘧啶-4-基)氧基]丙基}-N-甲基环丁烷甲酰胺</p>                                                                                                                                           |                                |  |  |          |  |  |                                                                                     |  |  |  |  | <p>18</p> |
| <p>N-{3-[(5-<br/>-2-{4-({1-[2-(2,6-二氧<br/>代嘧啶-3-基)-1,3-二氧<br/>代-2,3-二氢-1H-异吲<br/>哚-4-基]-4,7,10,13,16-<br/>五氧杂-1-氮杂十八烷<br/>-18-基}氧基]苯基)氧<br/>基}嘧啶-4-基)氧基]丙<br/>基}-N-甲基环丁烷甲<br/>酰胺</p> | <p>953.32<br/>和<br/>955.32</p> |  |  | <p>C</p> |  |  |  |  |  |  |  | <p>18</p> |

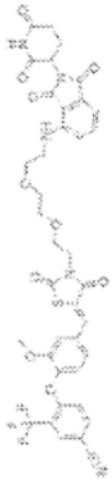

表 1(续)

|                                                                                                         |                                |  |  |          |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--|--|----------|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|-----------|
| <p>N-{3-[(5-<br/>-2-{4-({1-[2-(2,6-二氧<br/>代嘧啶-3-基)-1,3-二氧<br/>代-2,3-二氢-1H-异吲<br/>哚-4-基]-4,7,10,13-四</p> | <p>909.31<br/>和<br/>911.31</p> |  |  | <p>C</p> |  |  |  |  |  |  |  | <p>19</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--|--|----------|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|-----------|

[0830]


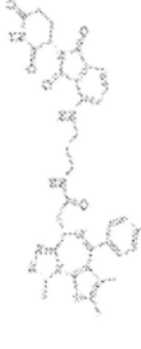
|                                                                                                                                                                           |               |          |  |  |  |                                                                                      |  |  |  |  |  |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------|--|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|-----------|
| <p>氧杂-1-氮杂十五烷<br/>-15-基}氧基]苯基)氮<br/>基}嘧啶-4-基)氮基]丙<br/>基}-N-甲基环丁烷甲<br/>酰胺</p>                                                                                              |               |          |  |  |  |                                                                                      |  |  |  |  |  | <p>20</p> |
| <p>4-(4-{(5Z)-3-[2-(2-{[2<br/>-(2,6-二氧代哌啶-3-基<br/>)-1,3-二氧代-2,3-二氢<br/>-1H-异咪唑-4-基]氮基<br/>}乙氧基)乙基]-2,4-二<br/>氧代-1,3-噻唑烷-5-亚<br/>基]甲基}-2-甲氧基苯<br/>氧基)-3-(三氟甲基)苯<br/>甲腈</p> | <p>764.15</p> | <p>B</p> |  |  |  |   |  |  |  |  |  | <p>20</p> |
| <p>4-(4-{(5Z)-3-[3-(2-{[2<br/>-(2,6-二氧代哌啶-3-基<br/>)-1,3-二氧代-2,3-二氢<br/>-1H-异咪唑-4-基]氮基<br/>}乙氧基)丙基]-2,4-二<br/>氧代-1,3-噻唑烷-5-亚<br/>基]甲基}-2-甲氧基苯<br/>氧基)-3-(三氟甲基)苯<br/>甲腈</p> | <p>778.18</p> | <p>C</p> |  |  |  |  |  |  |  |  |  | <p>21</p> |

[0831]


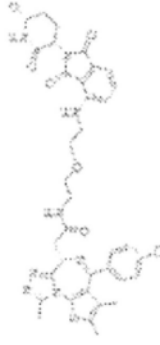
|                                                                                                                                                                                           |                                |          |  |  |  |  |                                                                                     |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------|--|--|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <p>4-(4-[(5Z)-3-{2-[2-(2-{2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}乙氧基)乙氧基]乙基}-2,4-二氧代-1,3-噻唑烷-5-亚基]甲基}-2-甲氧基苯氧基)-3-(三氟甲基)苯甲腈</p>                                                   | <p>808.19</p>                  | <p>C</p> |  |  |  |  |  | <p>22</p> |
| <p>2-[(9S)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环 [8.3.0.0<sup>2,6</sup>] 十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]-N-[(1S)-1-[4-(4-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}丁氧基)苯基)乙基]乙酰胺</p> | <p>847.21<br/>和<br/>849.21</p> | <p>E</p> |  |  |  |  |  | <p>23</p> |

[0832]

表 1(续)



|    |                                                                                      |  |  |   |                       |                                                                                                                                                                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|--|--|---|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 24 |   |  |  | D | 771.16<br>和<br>773.16 | 2-[ <i>(9S)</i> ]-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂环 [8.3.0.0 <sup>2,6</sup> ] 十二-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]-N-[3-(3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}丙氧基)丙基]乙酰胺 |
| 25 |  |  |  | E | 713.14<br>和<br>715.14 | 2-[ <i>(9S)</i> ]-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂环 [8.3.0.0 <sup>2,6</sup> ] 十二-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]-N-(3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}丙基)乙酰胺        |

[0833]

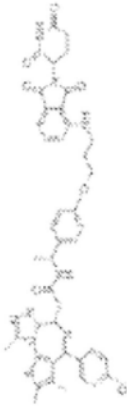

|                                                                                                                                                                                                                                                    |  |          |  |  |  |  |  |  |                                                                                      |  |  |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------|--|--|--|--|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------|--|--|-----------|
| <p>2-[<i>(9S)</i>]-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环 [8.3.0.0<sup>2,6</sup>] 十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基</p> <p>863.26<br/>和<br/>865.26</p>                                                                                                   |  | <p>D</p> |  |  |  |  |  |  |   |  |  | <p>26</p> |
| <p>2-[<i>(9S)</i>]-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环 [8.3.0.0<sup>2,6</sup>] 十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基 ]-N-[2-(2-{[1-<i>(1S)</i>]-1-{4-[2-(2-{3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1<i>H</i>-异吲哚-4-基]氧基}乙氧基)乙氧基]苯基}乙基]乙酰胺</p> <p>743.20<br/>和<br/>745.20</p> |  | <p>D</p> |  |  |  |  |  |  |  |  |  | <p>27</p> |

[0834]

表 1(续)

|    |                                                                                      |  |  |                       |   |                                                                                                                                                                                             |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|--|--|-----------------------|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 28 |   |  |  | 847.42<br>和<br>849.42 | D | 2-[ <i>(9S)</i> ]-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环 [8.3.0.0 <sup>2,6</sup> ] 十二-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基<br>1-N-[( <i>1R</i> )-1-[4-(4-{2-(1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氮基)丁氧基]苯基)乙基]乙酰胺 |
| 29 |  |  |  | 863.18<br>和<br>865.18 | D | 2-[ <i>(9S)</i> ]-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环 [8.3.0.0 <sup>2,6</sup> ] 十二-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基<br>1-N-[( <i>1R</i> )-1-[4-[2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-                               |


[0835]

|                                                                                                                                                                                           |                                |          |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------|--|--|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|-----------|
| <p>基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氮基}乙氧基)乙氧基]苯基}乙基]乙酰胺</p>                                                                                                                                  |                                |          |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  | <p>30</p> |
| <p>2-[(9S)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环 [8.3.0.0<sup>2,6</sup>] 十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]-N-[(1R)-1-[4-(3-{[2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氮基}丙氧基]苯基)乙基]乙酰胺</p> | <p>833.31<br/>和<br/>835.31</p> | <p>D</p> |  |  |  |  |    |  |  |  |  | <p>30</p> |
| <p>2-[(9S)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环 [8.3.0.0<sup>2,6</sup>] 十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]-N-[(2-[4-(3-{[2-(2,6-</p>                                                          | <p>883.24<br/>和<br/>885.24</p> | <p>D</p> |  |  |  |  |  |  |  |  |  | <p>31</p> |

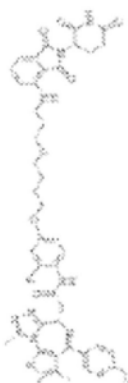

[0836]

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                                            |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------------------------------------------------------------|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  | 二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧(基)丙氧基]苯基)噻啶-5-基}乙酰胺 |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------------------------------------------------------------|


表 1(续)

|    |                                                                                     |  |  |  |  |  |  |  |                                                                                                                                                                                       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 32 |  |  |  |  |  |  |  |  | 2-[(9S)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环 [8.3.0.0 <sup>2,6</sup> ] 十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]-N-[4-[3-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧(基)乙氧基)丙氧基]-3-氟苯基}乙酰胺 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0837]

|                                                                                                                                                                                        |                                |          |  |  |  |  |                                                                                      |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------|--|--|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <p>2-[(9S)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环 [8.3.0.0<sup>2,6</sup>] 十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]-N-[4-(3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}丙氧基)丁氧基]-2-氟苯基}乙酰胺</p> | <p>895.15<br/>和<br/>897.15</p> | <p>D</p> |  |  |  |  |   | <p>33</p> |
| <p>2-[(9S)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环 [8.3.0.0<sup>2,6</sup>] 十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]-N-[4-(3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}丙氧基)丁氧基]-3-氟苯基}乙酰胺</p> | <p>895.15<br/>和<br/>897.15</p> | <p>D</p> |  |  |  |  |  | <p>34</p> |

[0838]

|        |                                                                                                                                                                                               |                       |   |  |  |  |  |                                                                                     |    |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---|--|--|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 基} 乙酰胺 | 2-[ (9R)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环 [8.3.0.0 <sup>2,6</sup> ] 十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基 ]-N-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-4,7,10-三氧杂-1-氮杂十二烷-12-基}氧基)苯基)乙酰胺 | 910.21<br>和<br>912.21 | D |  |  |  |  |  | 35 |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---|--|--|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------|----|

降解活性的分类:

A = 在 1 uM 下的 10-30%降解

B = 在 1 uM 下的 31-50%降解

表 1(续)

[0839]

C = 在 1  $\mu\text{M}$  下的 >50% 降解

D =  $\text{IC}_{50} < 50 \text{ nM}$

E =  $\text{IC}_{50} > 50 \text{ nM}$

生物测定中所用的细胞:

<sup>1</sup> VCaP 细胞

<sup>2</sup> Panc02.13 细胞

<sup>3</sup> Namalwa 细胞

<sup>4</sup> 22RV-1 细胞

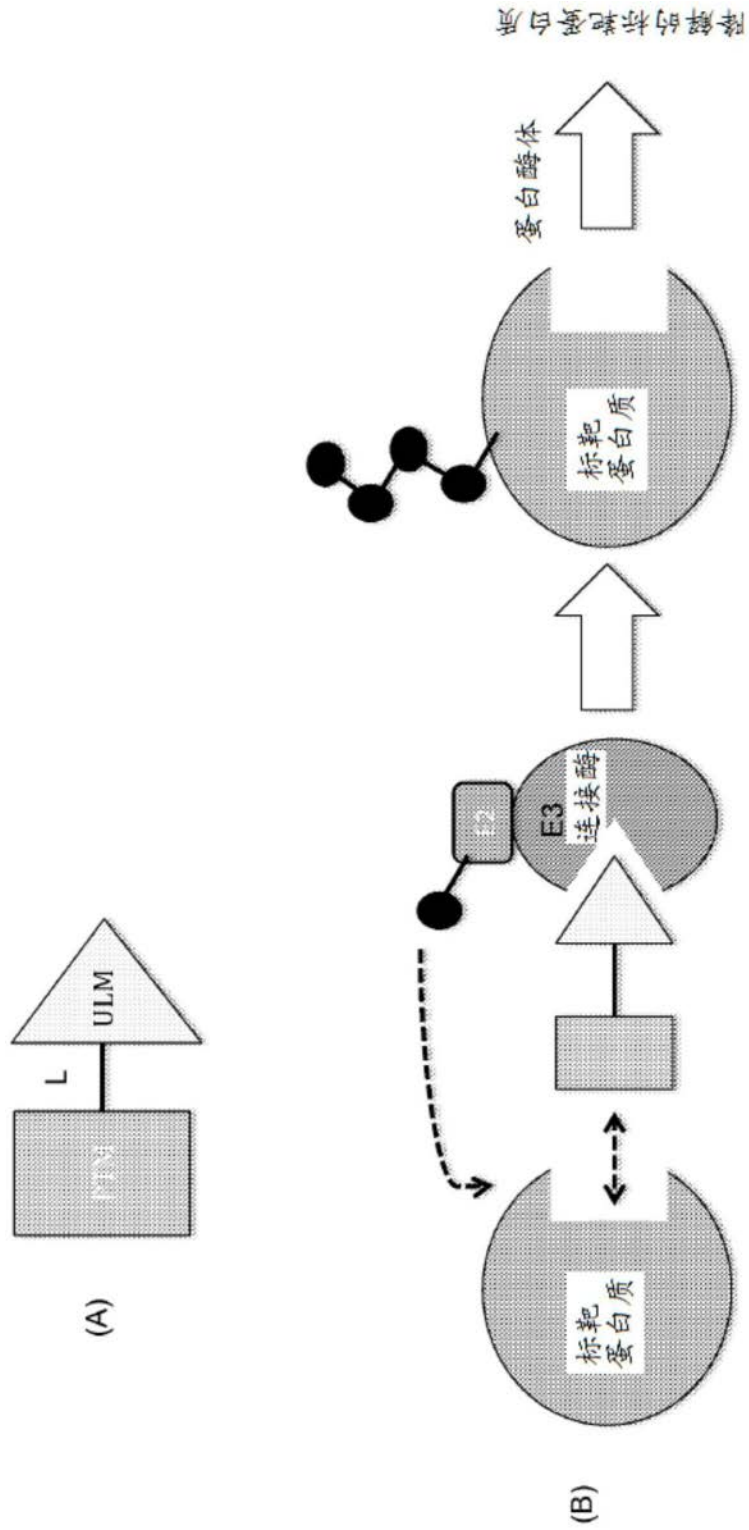


图1