



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118475579 A

(43) 申请公布日 2024.08.09

(21) 申请号 202280086932.5

(22) 申请日 2022.10.31

(30) 优先权数据

21205991.9 2021.11.02 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.06.28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2022/080318 2022.10.31

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/078813 EN 2023.05.11

(71) 申请人 默克专利股份公司

地址 德国达姆施塔特

(72) 发明人 T·海因里希 P·格赫兹

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

专利代理师 童春媛 林毅斌

(51) Int.Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/4162 (2006.01)

权利要求书37页 说明书212页 附图1页

(54) 发明名称

作为TEAD抑制剂的异双功能分子

(57) 摘要

式(I)的化合物 $Q^1-Q^2-Q^3$ (I) 其中 Q^1 、 Q^2 和 Q^3 具有权利要求1中所指示的含义,降解靶蛋白质,并且尤其可以用于治疗由此类靶蛋白质介导的疾病和病患。

1. 式I的化合物

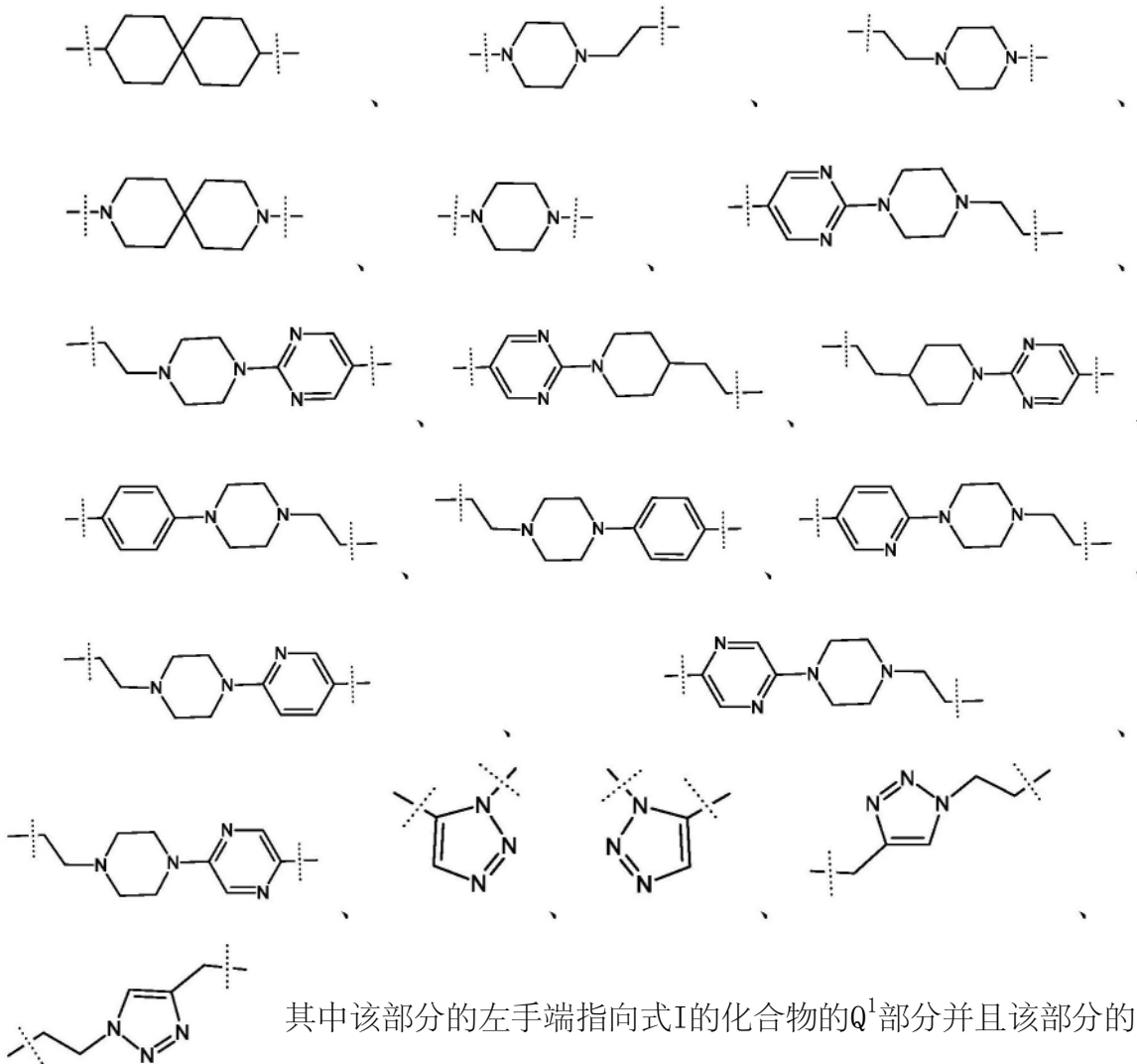
$Q^1-Q^2-Q^3$

I

其中

Q^1 为泛素连接酶配体；

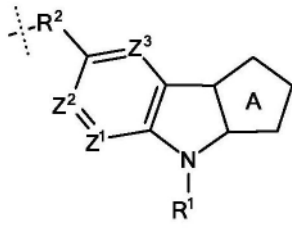
Q^2 为 (i) 不存在；或 (ii) 由具有2-25个C原子的无支链亚烷基链形成的二价接头，其中1-8个不相邻的 CH_2 基团可彼此独立地被替换为O、 $-C(=O)-NH-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_3)-C(=O)-$ 、 $-CH=CH-$ 和/或 $-C\equiv C-$ ；其中一个或两个 CH_2 基团可任选地带有甲基取代基；并且其中一个 CH_2 基团可被替换为选自以下的部分



其中该部分的左手端指向式I的化合物的 Q^1 部分并且该部分的右手端

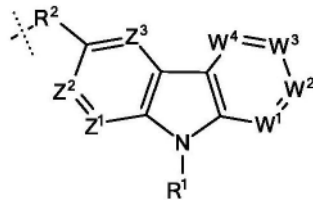
指向式I的化合物的 Q^3 部分；

Q^3 表示



Q3-I

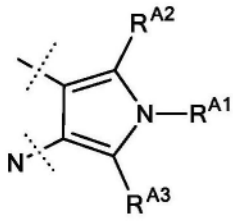
或



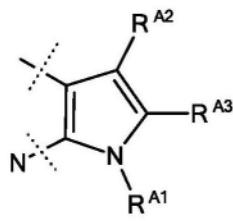
Q3-II,

其中

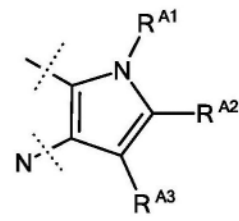
环A代表选自以下环部分的五元杂芳环：



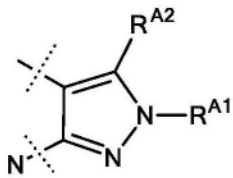
A-1



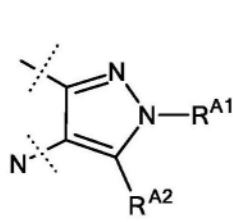
A-2



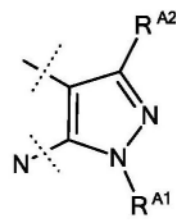
A-3



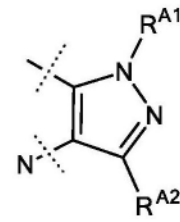
A-4



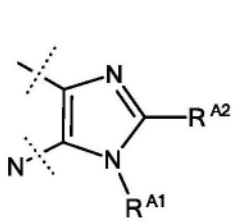
A-5



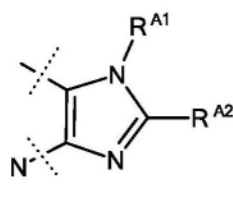
A-6



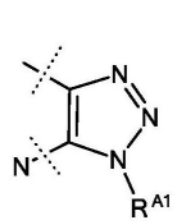
A-7



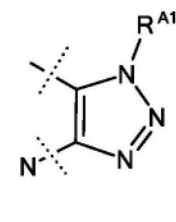
A-8



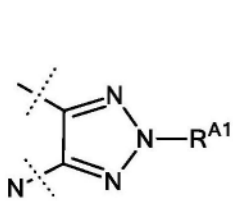
A-9



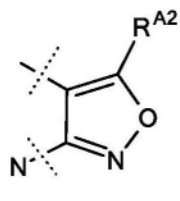
A-10



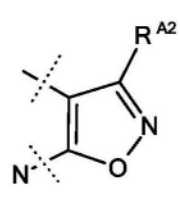
A-11



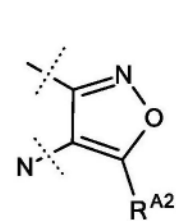
A-12



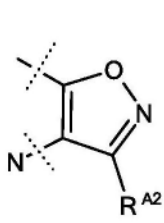
A-13



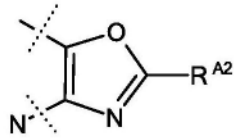
A-14



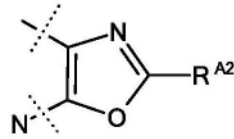
A-15



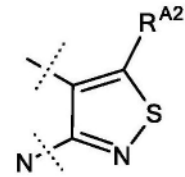
A-16



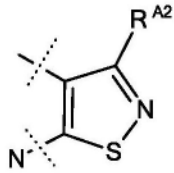
A-17



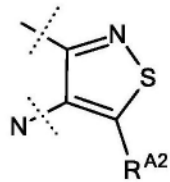
A-18



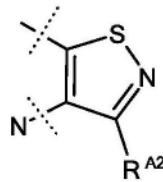
A-19



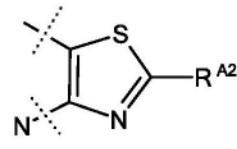
A-20



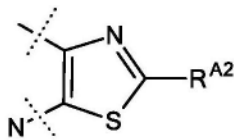
A-21



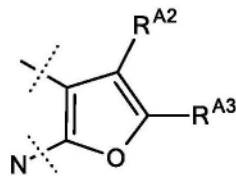
A-22



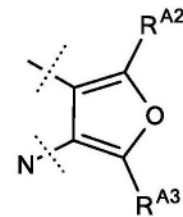
A-23



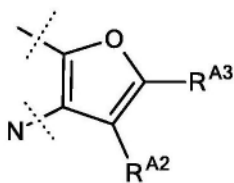
A-24



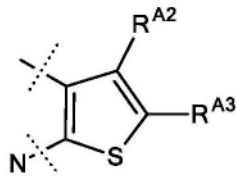
A-25



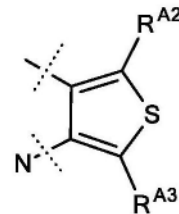
A-26



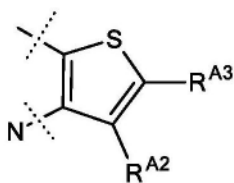
A-27



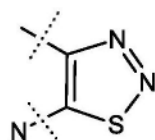
A-28



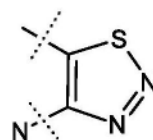
A-29



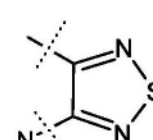
A-30



A-31



A-32



A-33

其中

R^{A1} 代表H、D、 C_{1-6} -脂族、 $-CH_2-Ar^{A1}$ 或 $-CH_2-CH_2-Ar^{A1}$;

R^{A2} 代表H、D、卤素、 C_{1-6} -脂族、 $-CH_2-Ar^{A2}$ 或 $-CH_2-CH_2-Ar^{A2}$;

R^{A3} 代表H、D、 C_{1-6} -脂族、 $-CH_2-Ar^{A3}$ 或 $-CH_2-CH_2-Ar^{A3}$;

Z^1 为 CR^{Z1} 或N;

Z^2 为 CR^{Z2} 或N;

Z^3 为 CR^{Z3} 或N;

其中 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 中的至少两者不为N;

W^1 代表 $C-R^{W1}$ 或N;

W^2 代表 $C-R^{W2}$ 或N;

W^3 代表 $C-R^{W3}$ 或N;

W^4 代表 $C-R^{W4}$ 或N;

其中 W^1 、 W^2 、 W^3 和 W^4 都不代表N或者 W^1 、 W^2 、 W^3 和 W^4 中同时仅一者代表N;并且

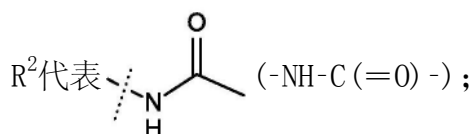
R^{W1} 代表H、 C_{1-6} -脂族、卤素;

R^{W2} 代表H、 C_{1-6} -脂族、卤素;

R^{W3} 代表H、 C_{1-6} -脂族、 $-O-C_{1-6}$ -脂族、卤素、 $-CN$ 、 $-CH_2-Ar^W$ 或 $-CH_2-CH_2-Ar^W$

R^{W4} 代表H、 C_{1-6} -脂族、卤素;

R^1 代表 Ar^1 、 $Hetar^1$ 、 Cyc^1 、 $Hetcyc^1$ 、 L^1-Ar^1 、 $L^1-Hetar^1$ 、 L^2-Cyc^1 、 $L^2-Hetcyc^1$ 、未被取代或被取代的直链或支链 C_{1-8} -脂族;



Ar^{A1} 、 Ar^{A2} 、 Ar^{A3} 彼此独立地代表苯基,其可以是未被取代的或者彼此独立地被 R^{A11} 和/或 R^{A12} 单取代或二取代的;

R^{Z1} 、 R^{Z2} 和 R^{Z3} 彼此独立地代表H或卤素;

R^{A11} 、 R^{A12} 彼此独立地代表卤素或者未被取代或被取代的直链或支链 C_{1-6} -脂族;

Ar^W 代表苯基,其可以是未被取代的或者彼此独立地被 R^{W11} 和/或 R^{W12} 单取代或二取代的;

R^{W11} 、 R^{W12} 彼此独立地代表卤素或者未被取代或被取代的直链或支链 C_{1-6} -脂族;

Ar^1 为具有6或10个环碳原子的单环或双环芳基,其中该芳基可以是未被取代的或者可以被相同或不同的取代基 R^{B1} 、 R^{B2} 和/或 R^{B3} 所取代;

$Hetar^1$ 为具有5或6个环原子的单环杂芳基或具有9或10个环原子的双环杂芳基,其中所述环原子中的1、2、3或4个为选自N、O和/或S的杂原子,且剩余的为碳原子,其中该杂芳基可以是未被取代的或者可以被相同或不同的取代基 R^{B1} 、 R^{B2} 和/或 R^{B3} 所取代;

Cyc^1 为具有3、4、5、6、7、8、9或10个环碳原子的饱和或部分不饱和的单环或双环碳环,其中该碳环可以是未被取代的或者可以被相同或不同的 R^{B4} 、 R^{B5} 和/或 R^{B6} 所取代;

$Hetcyc^1$ 为具有5或6个环原子的饱和或部分不饱和的单环杂环,其中所述环原子中的1或2个为选自N、O和/或S的杂原子,且剩余的为碳原子,其中所述杂环可以是未被取代的或者可以被相同或不同的 R^{B4} 、 R^{B5} 和/或 R^{B6} 所取代,其中,如果杂原子中的一个为S,则该杂环也可被 R^{B4} 、 R^{B5} 、 R^{B6} 、 R^{B7} 和/或 R^{B8} 所取代;

L^1 为选自 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、未被取代或被取代的直链或支链 C_{1-6} -亚烷基或 C_{2-6} -亚

烯基的二价原子团,在其二者中,亚烷基或亚烯基链的碳单元中的一个可被替换为-0-;

L^2 为选自 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、未被取代或被取代的直链或支链 C_{1-6} -亚烷基或 C_{2-6} -亚烯基的二价原子团,在其二者中,亚烷基或亚烯基链的碳单元中的一个可被替换为-0-;

R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 彼此独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基,该 C_{1-6} -烷基可以是未被取代的或者被-CN单取代或者被1、2或3个卤素所取代;直链或支链 C_{1-4} -烷氧基,该 C_{1-4} -烷氧基可以是未被取代的或者被1、2或3个卤素所取代; $-O-CH_2-C\equiv CH$,直链或支链 $-S-C_{1-4}$ -烷基,该 $-S-C_{1-4}$ -烷基可以是未被取代的或者被1、2或3个卤素所取代;直链或支链 C_{2-6} -烯基,该 C_{2-6} -烯基可以是未被取代的或者被-CN单取代或者被1、2或3个卤素所取代;F、Cl、Br、-CN、 $-S(=O)-C_{1-3}$ -烷基、 $S(=O)_2-C_{1-3}$ -烷基、 $-N(C_{1-3}-烷基)_2$ 、 Ar^2 、 $-CH_2-Ar^2$ 、 $Hetar^2$ 、 Cyc^2 、 $Hetcyc^2$;

或者两个相邻的 R^{B1} 、 R^{B2} 和/或 R^{B3} 一起形成二价 $-C_{3-4}$ -亚烷基原子团,其中所述亚烷基碳单元中的一个可被替换为羰基单元($-C(=O)-$);或二价 $-O-C_{2-3}$ -亚烷基原子团;

R^{B4} 、 R^{B5} 、 R^{B6} 彼此独立地代表F、 C_{1-4} -烷基,该 C_{1-4} -烷基可以是未被取代的或者被1、2或3个F所取代; C_{1-4} -烷氧基、苯基;或者

R^{B4} 、 R^{B5} 和 R^{B6} 中的两个附连到所述碳环 Cyc^1 或所述杂环 $Hetcyc^1$ 的同一个碳原子并形成二价氧代($=O$)基团;或者

R^{B4} 和 R^{B5} 和 R^{B7} 和 R^{B8} 附连到所述杂环的同一个硫原子并形成两个二价氧代($=O$)基团,从而形成 $-S(=O)_2-$ 部分;

Ar^2 为苯基,其可以是未被取代的或者被一个或两个取代基所取代,所述取代基彼此独立地选自OH、F、Cl、Br、 C_{1-4} -烷基和 C_{1-4} -烷氧基,其中该 C_{1-4} -烷基或 C_{1-4} -烷氧基基团可被1、2或3个F原子所取代;

$Hetar^2$ 为具有5或6个环原子的单环杂芳基,其中所述环原子中的1、2、3、4、5个为选自N、O和/或S的杂原子,且剩余的为碳原子,其中该杂芳基可以是未被取代的或者被一个或两个取代基所取代,所述取代基彼此独立地选自F、Cl、Br、 C_{1-4} -烷基和 C_{1-4} -烷氧基,其中该 C_{1-4} -烷基或 C_{1-4} -烷氧基基团可被1、2或3个F原子所取代;

Cyc^2 为环丙基、环丁基、环戊基或环己基,其每一者可以是未被取代的或者被一个或两个彼此独立地选自OH、F、Cl、Br、 C_{1-4} -烷基和 C_{1-4} -烷氧基的取代基所取代,其中该 C_{1-4} -烷基或 C_{1-4} -烷氧基基团可被1、2或3个F原子和/或1个羟基基团所取代;

$Hetcyc^2$ 为吡咯烷基、哌啶基,其每一者可以是未被取代的或者被一个或两个彼此独立地选自OH、F、Cl、Br、 C_{1-4} -烷基和 C_{1-4} -烷氧基的取代基所取代,其中该 C_{1-4} -烷基或 C_{1-4} -烷氧基基团可被1、2或3个F原子和/或1个羟基基团所取代;

卤素为F、Cl、Br、I;

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体和/或立体异构体。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中

Q^1 为E3泛素连接酶配体;

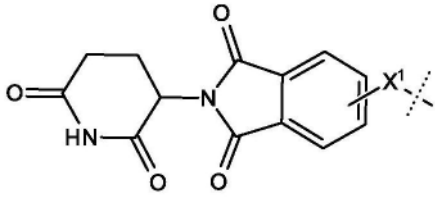
或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体和/或立体异构体。

3. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中

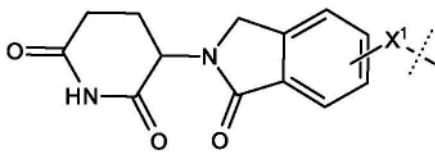
Q^1 为(a)CRBN(cereblon)配体或(b)VHL(von Hippel-Lindau)配体或(c)非CRBN或VHL配体的不同类型的E3泛素连接酶配体;

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体和/或立体异构体。

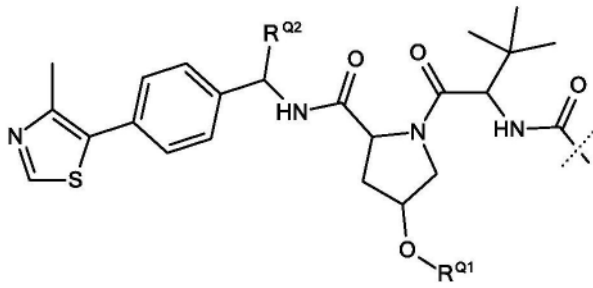
4. 根据权利要求3所述的化合物,其中 (a) 所述CRBN (cereblon) 配体具有式Q1-I、Q1-II、Q1-VII或Q1-VIII的结构; (b) 所述VHL配体具有式Q1-III的结构; (c) 所述不同类型的E3泛素连接酶配体具有Q1-IV、Q1-V、Q1-VI、Q1-XII或Q1-XIII的结构:



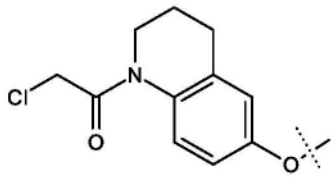
Q1-I;



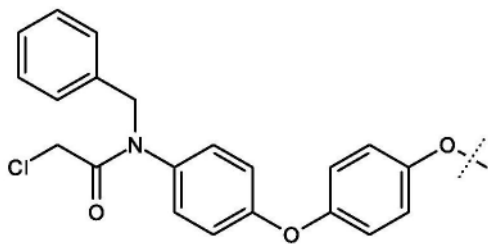
Q1-II;



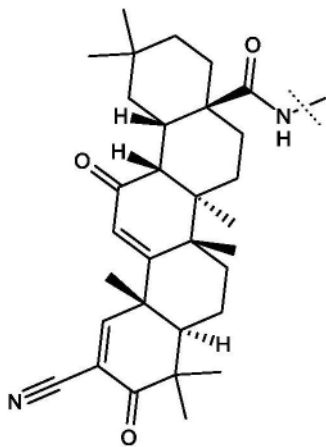
Q1-III;



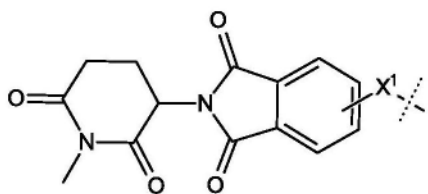
Q1-IV;



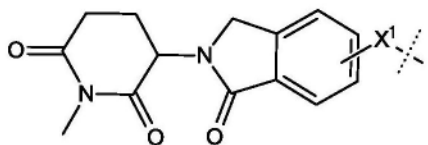
Q1-V:



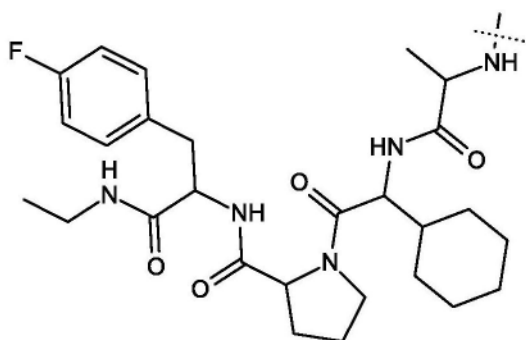
Q1-VI



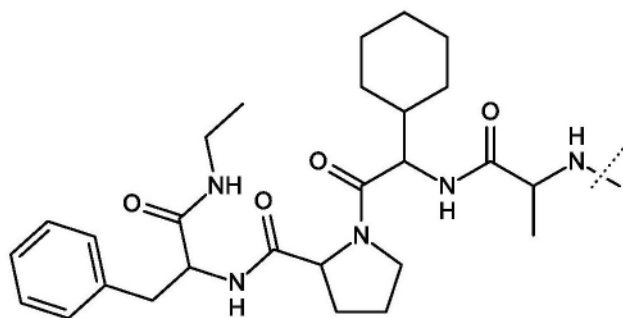
Q1-VII;



Q1-VIII;



Q1-XII



Q1-XIII

其中

X^1 表示单键、-O-、-NH-、-NCH₃-、-CH₂-或-NH-C(=O)-;

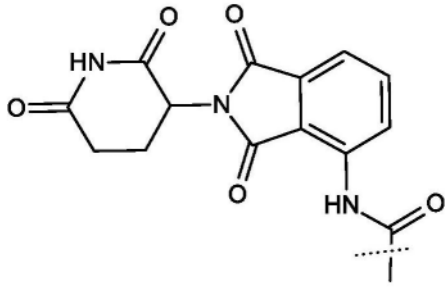
R^{Q1} 表示H或-C(=O)-CH₃;

R^{Q2} 表示H或CH₃;

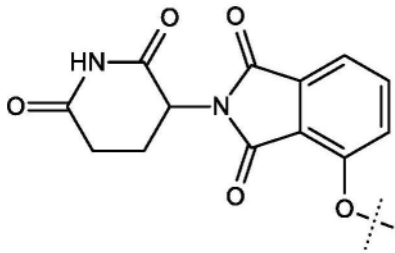
或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体和/或立体异构体。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 Q^1 为CRBN(cereblon)配体;并且所述CRBN(cereblon)配体具有选自式Q1-I-1、Q1-I-2、Q1-I-3、Q1-I-4、Q1-I-5、Q1-I-6、Q1-II-

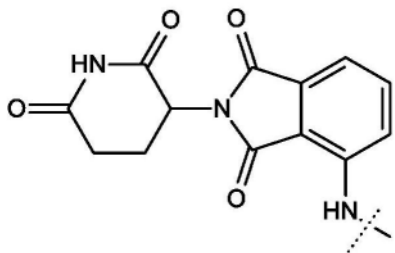
1、Q1-II-2、Q1-II-3、Q1-II-4、Q1-II-5、Q1-II-6、Q1-II-7、Q1-VII-1、Q1-VII-2和Q1-VII-3
的结构的结构



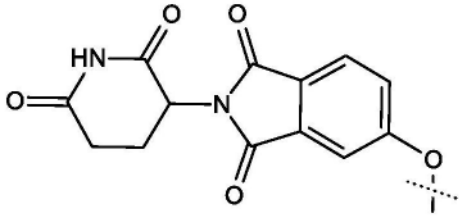
Q1-I-1,



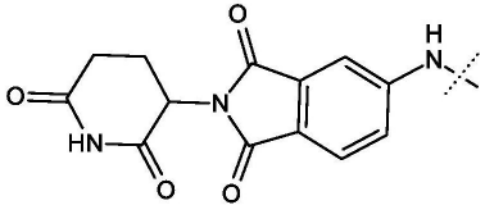
Q1-I-2,



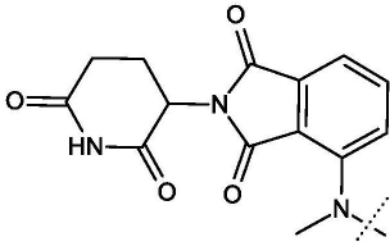
Q1-I-3,



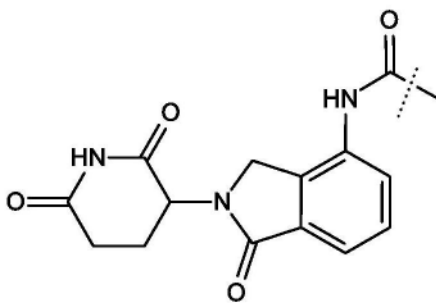
Q1-I-4,



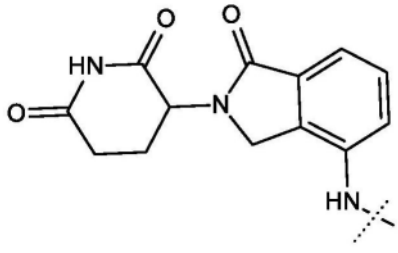
Q1-I-5,



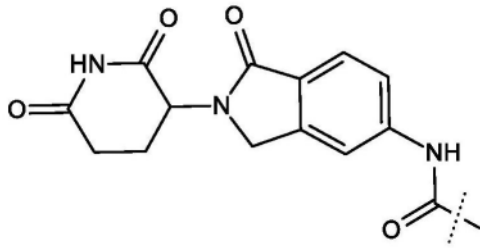
Q-I-6,



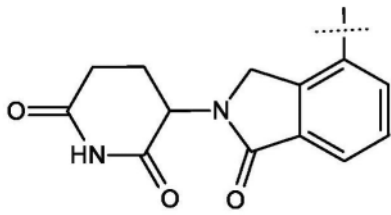
Q1-II-1,



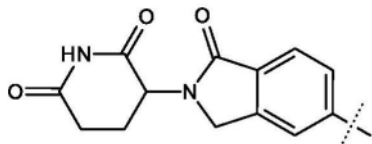
Q1-II-2,



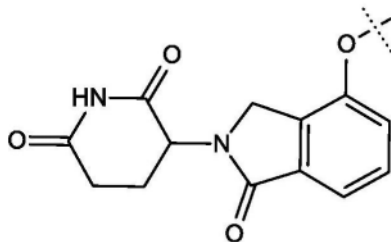
Q1-II-3,



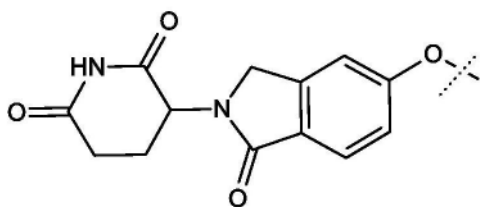
Q1-II-4,



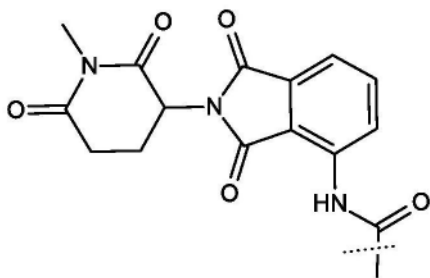
Q1-II-5,



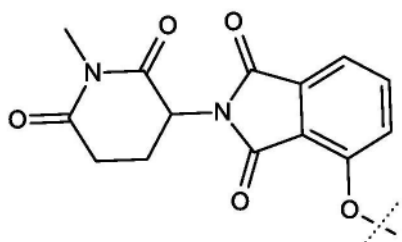
Q1-II-6,



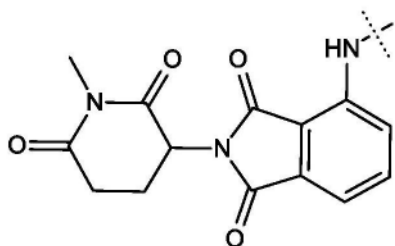
Q1-II-7,



Q1-VII-1,



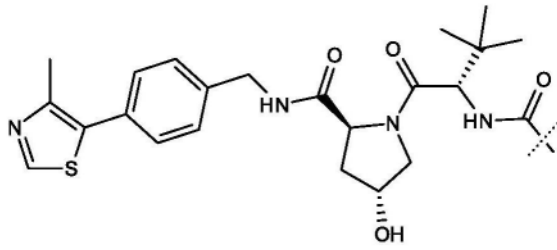
Q1-VII-2,



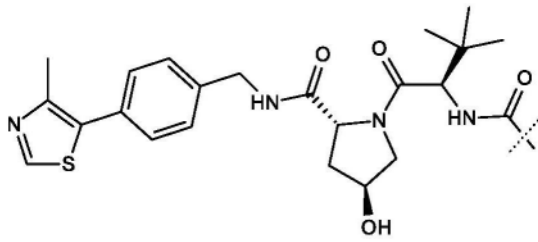
Q1-VII-3;

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体和/或立体异构体。

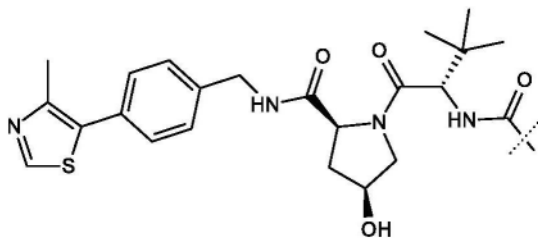
6. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中 Q^1 为VHL (von Hippel-Lindau) 配体;并且所述VHL配体具有选自式Q1-III-1、Q1-III-2、Q1-III-3、Q1-III-4和Q1-III-5的结构



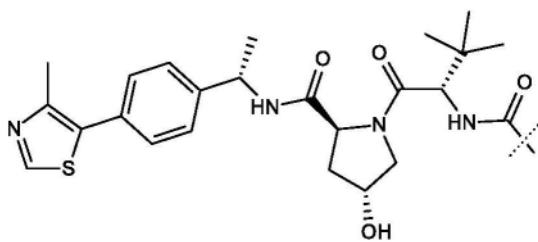
Q1-III-1,



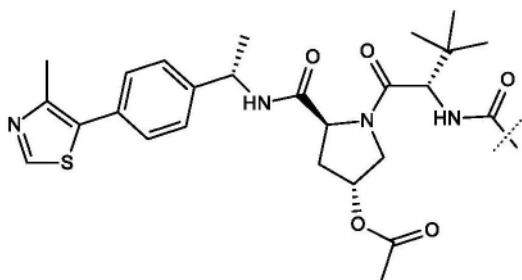
Q1-III-2,



Q1-III-3,



Q1-III-4,

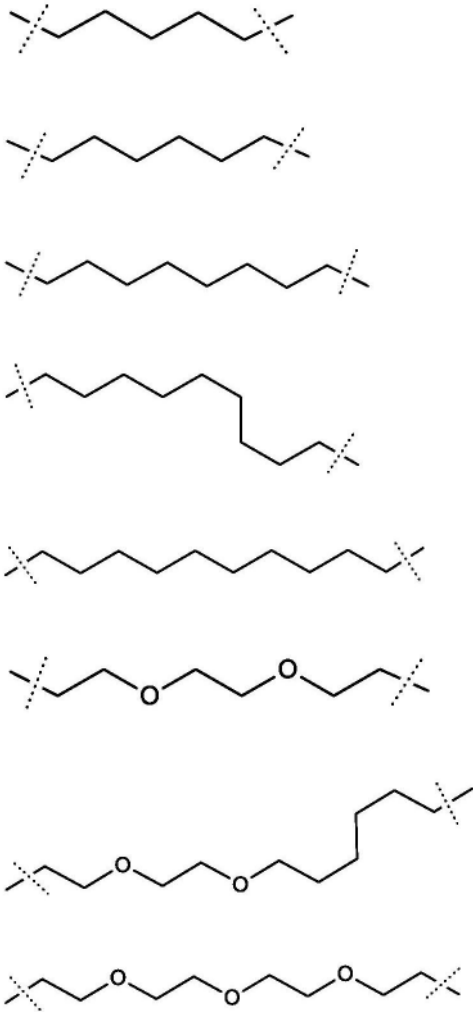


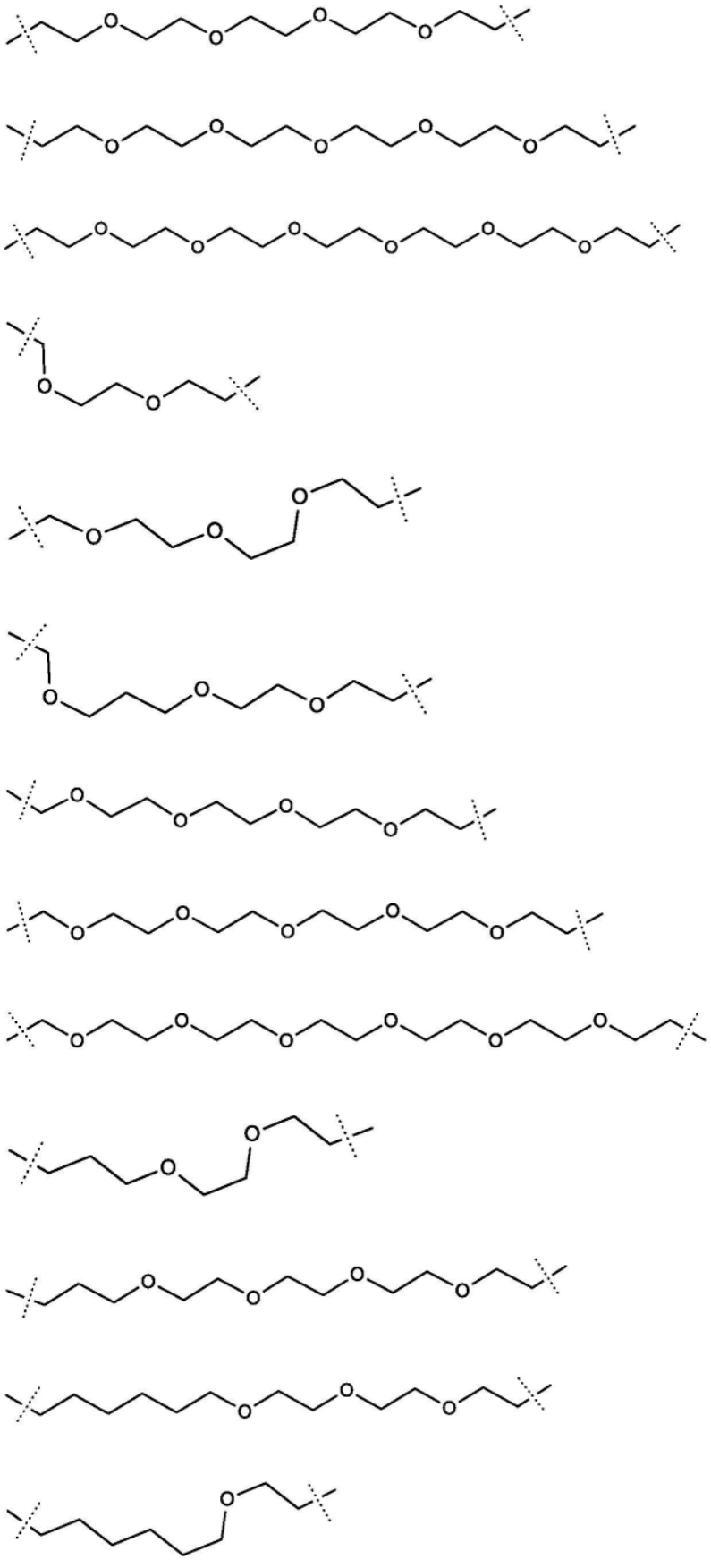
Q1-III-5,

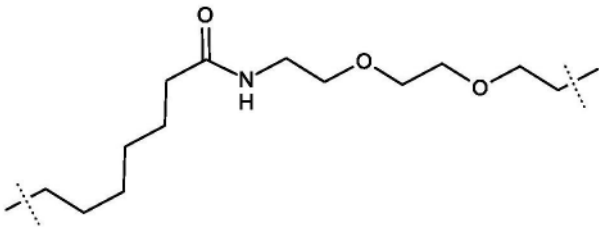
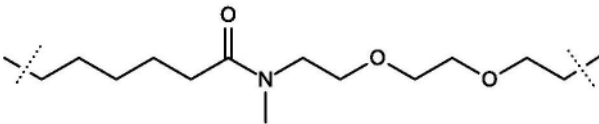
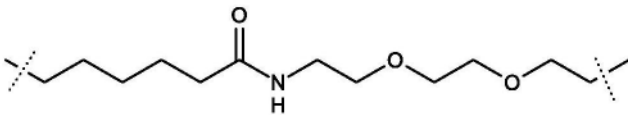
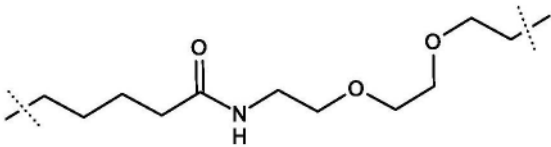
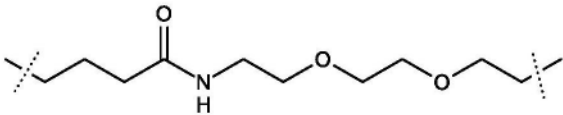
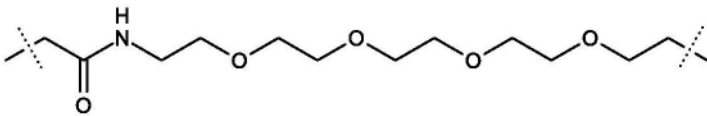
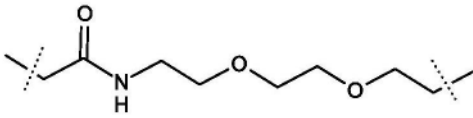
或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体和/或立体异构体。

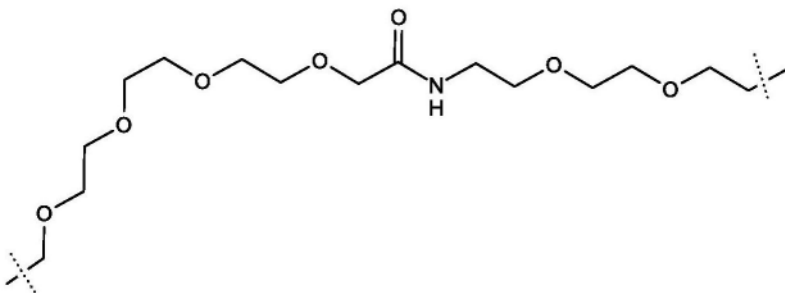
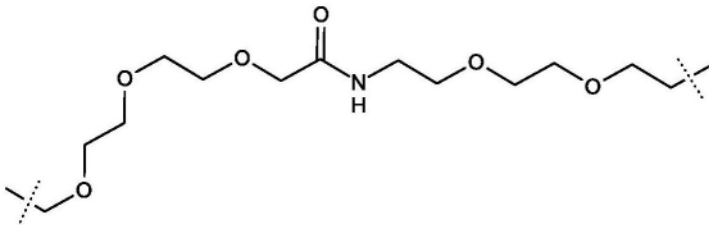
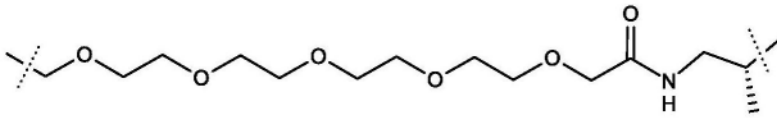
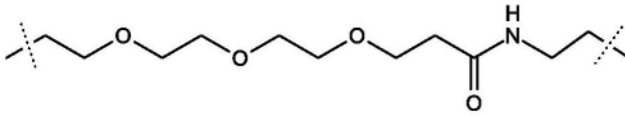
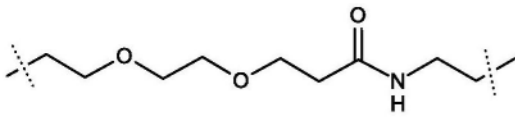
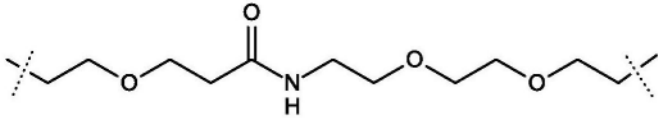
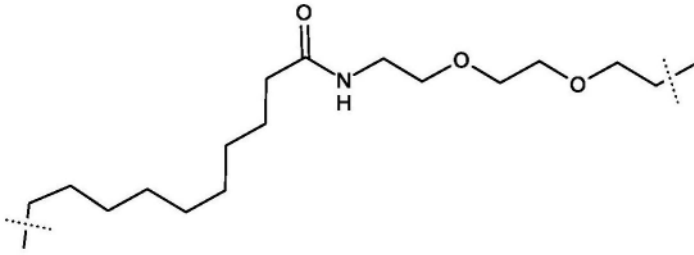
7. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中

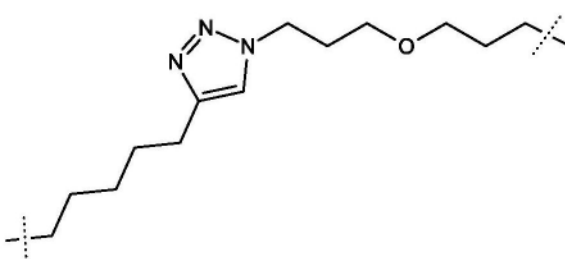
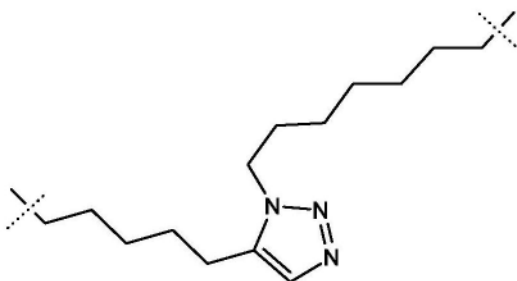
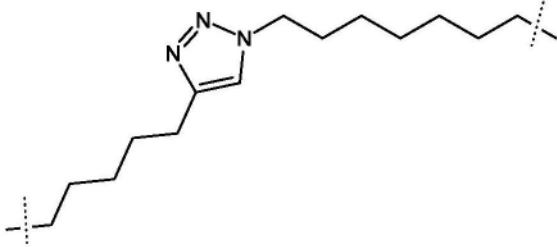
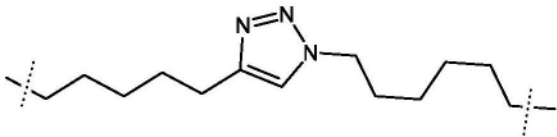
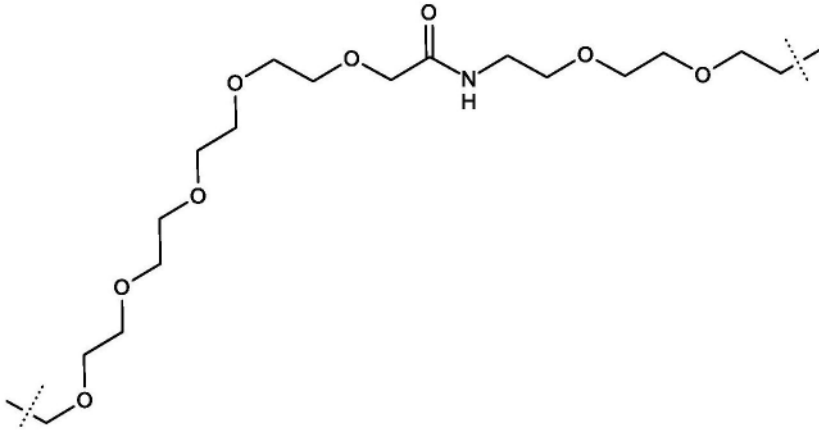
Q²选自

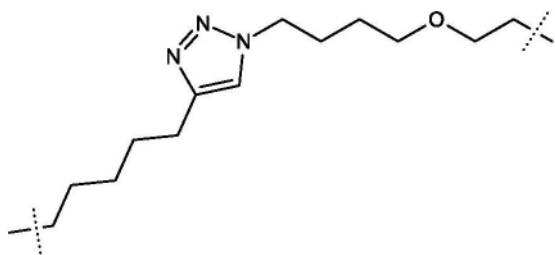








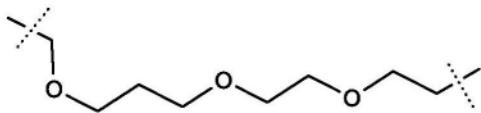
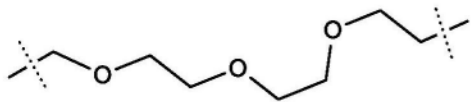
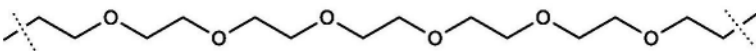
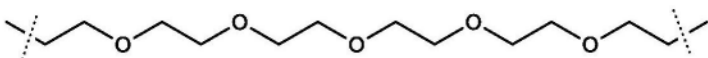
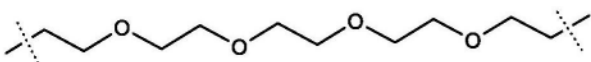
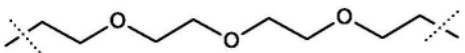
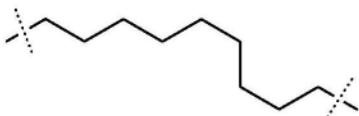


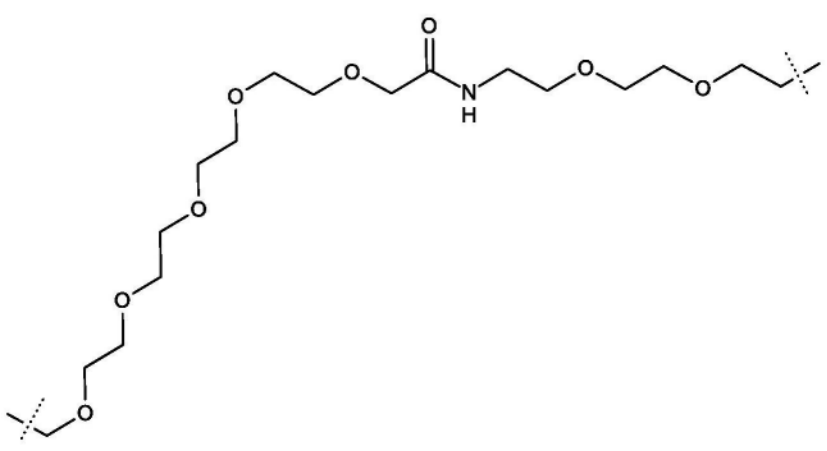
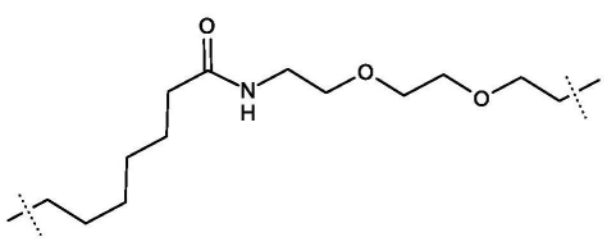
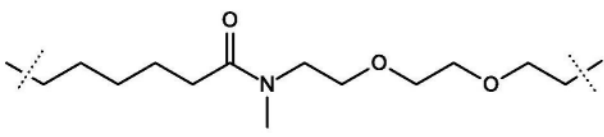
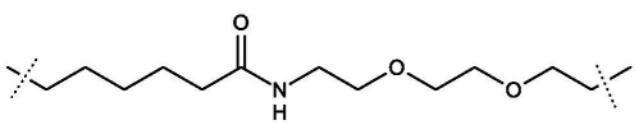
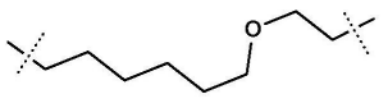
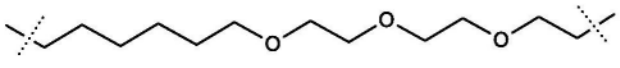
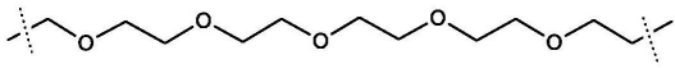
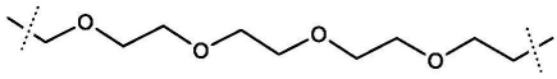


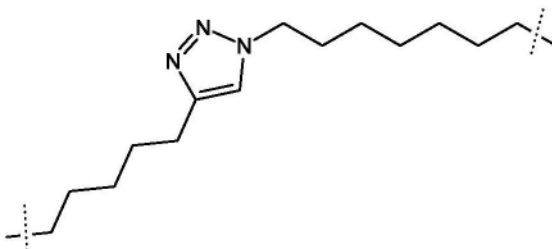
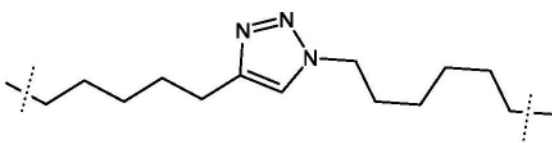
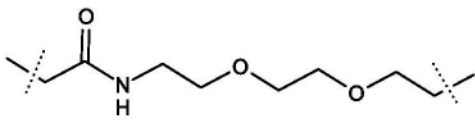
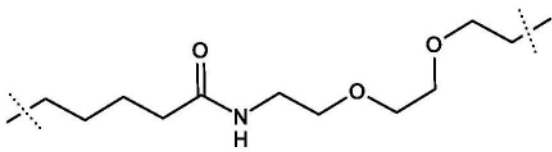
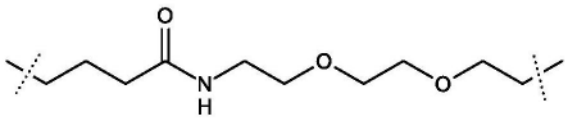
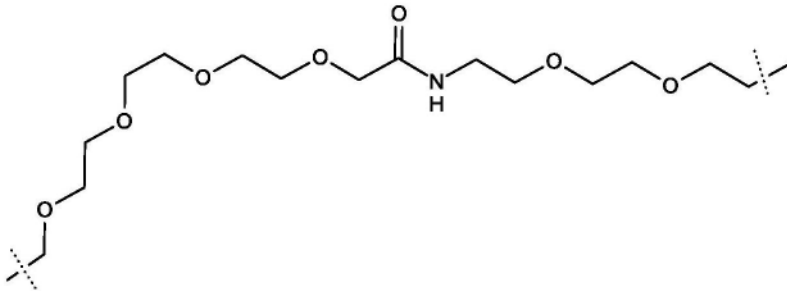
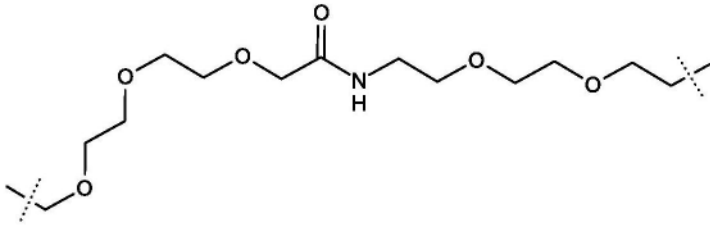
或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体和/或立体异构体。

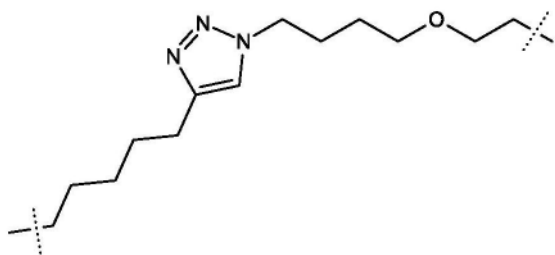
8. 根据权利要求7所述的化合物,其中

Q²选自









或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体和/或立体异构体。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中

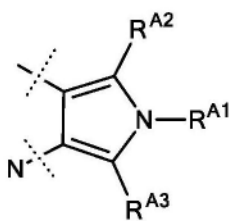
Q³具有式Q3-I的结构;

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体和/或立体异构体。

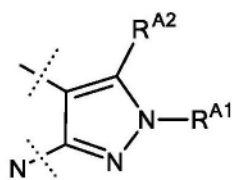
10. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中

Q³具有式Q3-I的结构;

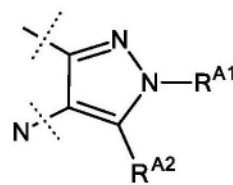
环A代表选自以下环部分的五元杂芳环:



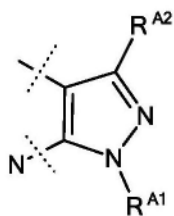
A-1



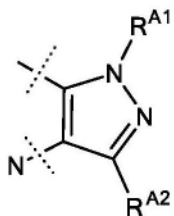
A-4



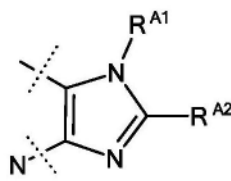
A-5



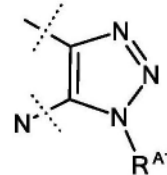
A-6



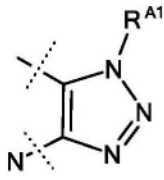
A-7



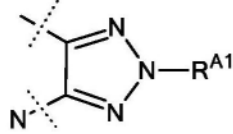
A-9



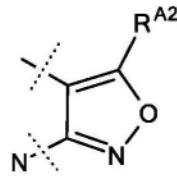
A-10



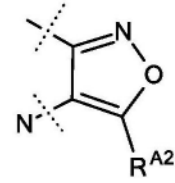
A-11



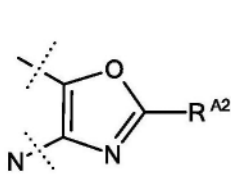
A-12



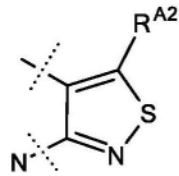
A-13



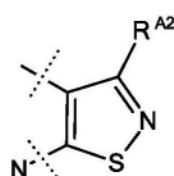
A-15



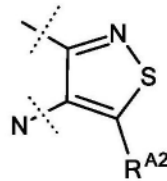
A-17



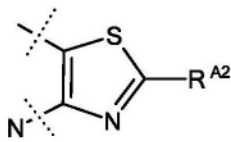
A-19



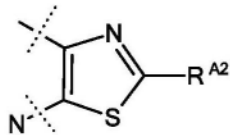
A-20



A-21



A-23



A-24

R^{A1} 代表 C_{1-6} -脂族、 $-CH_2-Ar^{A1}$;

R^{A2} 代表H、 C_{1-6} -脂族;

R^{A3} 代表H、 C_{1-6} -脂族;

Ar^{A1} 代表苯基,其可以是未被取代的或被 R^{A11} 单取代;

R^{A11} 代表卤素;

Z^1 、 Z^2 和 Z^3 各代表CH;

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体和/或立体异构体。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中

Q^3 具有式Q3-I的结构;

环A为环A-4或A-12;

R^{A1} 为甲基;

R^{A2} 为H;

Z^1 、 Z^2 和 Z^3 各代表CH;

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体和/或立体异构体。

12. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物,其中

Q^3 具有式Q3-II的结构;并且其中

(a)

W^1 代表C- R^{W1} ;

W^2 代表C- R^{W2} ;

W^3 代表C- R^{W3} ;

W^4 代表C- R^{W4} ;

R^{W1} 代表H;

R^{W2} 代表H;

R^{W3} 代表C₁₋₆-脂族、-O-C₁₋₆-脂族、卤素、-CN、-CH₂-Ar^W或-CH₂-CH₂-Ar^W;

R^{W4} 代表H;

Ar^W代表苯基,其可以是未被取代的或被 R^{W11} 单取代;

R^{W11} 代表卤素;优选地F;

或

(b)

W^1 代表C- R^{W1} ;

W^2 代表C- R^{W2} ;

W^3 代表C- R^{W3} ;

W^4 代表C- R^{W4} ;

R^{W1} 代表H;

R^{W2} 代表C₁₋₆-脂族;

R^{W3} 代表H,

R^{W4} 代表H;

或

(c)

W^1 代表C- R^{W1} ;

W^2 代表C- R^{W2} ;

W^3 代表C- R^{W3} ;

W^4 代表C- R^{W4} ;

R^{W1} 代表H;

R^{W2} 代表H;

R^{W3} 代表H,

R^{W4} 代表C₁₋₆-脂族;

或

(d)

W^1 代表C- R^{W1} ;

W^2 代表N;

W^3 代表C- R^{W3} ;

W^4 代表C- R^{W4} ;

R^{W1} 代表H;

R^{W3} 代表C₁₋₆-脂族、-O-C₁₋₆-脂族、卤素、-CN、-CH₂-Ar^W或-CH₂-CH₂-Ar^W;

R^{W4} 代表H;

Ar^{W} 代表苯基,其可以是未被取代的或被 $\text{R}^{\text{W}11}$ 单取代; $\text{R}^{\text{W}11}$ 代表卤素;优选地F;
或
(e)
 W^1 代表 $\text{C}-\text{R}^{\text{W}1}$;
 W^2 代表N;
 W^3 代表 $\text{C}-\text{R}^{\text{W}3}$;
 W^4 代表 $\text{C}-\text{R}^{\text{W}4}$;
 $\text{R}^{\text{W}1}$ 代表H;
 $\text{R}^{\text{W}3}$ 代表H;
 $\text{R}^{\text{W}4}$ 代表 C_{1-6} -脂族;
或
(f)
 W^1 代表 $\text{C}-\text{R}^{\text{W}1}$;
 W^2 代表 $\text{C}-\text{R}^{\text{W}2}$;
 W^3 代表N;
 W^4 代表 $\text{C}-\text{R}^{\text{W}4}$;
 $\text{R}^{\text{W}1}$ 代表H;
 $\text{R}^{\text{W}2}$ 代表 C_{1-6} -脂族;
 $\text{R}^{\text{W}4}$ 代表H;
或
(g)
 W^1 代表 $\text{C}-\text{R}^{\text{W}1}$;
 W^2 代表 $\text{C}-\text{R}^{\text{W}2}$;
 W^3 代表N;
 W^4 代表 $\text{C}-\text{R}^{\text{W}4}$;
 $\text{R}^{\text{W}1}$ 代表H;
 $\text{R}^{\text{W}2}$ 代表H;
 $\text{R}^{\text{W}4}$ 代表 C_{1-6} -脂族;
或
(h)
 W^1 代表 $\text{C}-\text{R}^{\text{W}1}$;
 W^2 代表 $\text{C}-\text{R}^{\text{W}2}$;
 W^3 代表 $\text{C}-\text{R}^{\text{W}3}$;
 W^4 代表N;
 $\text{R}^{\text{W}1}$ 代表H;
 $\text{R}^{\text{W}2}$ 代表H;
 $\text{R}^{\text{W}3}$ 代表 C_{1-6} -脂族、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -脂族、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{Ar}^{\text{W}}$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ar}^{\text{W}}$;
 Ar^{W} 代表苯基,其可以是未被取代的或被 $\text{R}^{\text{W}11}$ 单取代;
 $\text{R}^{\text{W}11}$ 代表卤素;优选地F;

Z^1 、 Z^2 和 Z^3 各代表CH;

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体和/或立体异构体。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中

R^1 代表苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、4-二氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、4-(1,1-二氟乙基)苯基、4-(2,2,2-三氟乙基)苯基、4-(1-三氟甲基环丙基)-苯-1-基、4-环戊基苯基、4-乙氧基苯基、4-二氟甲氧基苯基、4-三氟甲氧基苯基、3-(三氟甲基)硫烷基苯基、4-(三氟甲基)硫烷基苯基、3-三氟甲基-4-甲基苯基、2-氟-4-三氟甲基苯基、2-氟-4-三氟甲氧基苯基、3-氟-4-(正-丙基)苯基、2,3-二甲基-4-甲氧基苯基、6-氟萘-2-基;5-三氟甲基咪唑-2-基;5-三氟甲基噁吩-2-基、2-三氟甲基-1,3-噻唑-4-基、3-氟吡啶-2-基、6-甲基吡啶-3-基、6-甲氧基吡啶-3-基、3-乙基吡啶-2-基、6-乙基吡啶-3-基、4-二氟甲基吡啶-2-基、4-三氟甲基吡啶-2-基、4-三氟甲氧基吡啶-2-基、4-氰基吡啶-2-基、5-三氟甲基吡啶-2-基、6-三氟甲基吡啶-2-基、6-三氟甲基吡啶-3-基(2-三氟甲基吡啶-5-基)、6-三氟甲氧基吡啶-3-基(2-三氟甲氧基吡啶-5-基)、5-氰基吡啶-2-基、5-氰基甲基吡啶-2-基、5-甲磺酰基吡啶-2-基、6-甲氧基吡啶-2-基、4-甲基嘧啶-2-基、4-乙基嘧啶-2-基、4-甲基硫烷基嘧啶-2-基、5-环丙基嘧啶-2-基、5-乙基嘧啶-2-基、5-二氟甲基嘧啶-2-基、5-三氟甲基嘧啶-2-基、5-氰基嘧啶-2-基、5-氰基-3-氟吡啶-2-基、5-氰基-6-甲基吡啶-2-基、3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氧代-5H,6H,7H-环戊[b]吡啶-2-基、5,6,7,8-四氢喹啉-2-基、5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基、5H,6H,7H-环戊[b]吡啶-2-基、喹啉-2-基、异喹啉-3-基、6-甲基喹啉-2-基、8-甲氧基喹啉-4-基、咪唑并[3,2-b]吡啶-5-基、喹唑啉-2-基、6-氟喹唑啉-2-基、1,5-萘啶-2-基;3-甲基环丁基、环戊基、3-甲基环戊基、3,3-二甲基环戊基、3-三氟甲基-双环[1.1.1]戊烷-1-基、环己基、4-甲基环己基、4-(三氟甲基)环己基、4,4-二氟环己基、环己-1-烯基、2-氧代环庚基、6,6-二氟螺[3.3]庚烷-2-基、1H-茛-2-基;苯磺酰基(苯基磺酰基)、3-甲基苯基磺酰基、苄基、2-乙氧基苯基甲基、3-氯苯基甲基、3-氟苯基甲基、4-氯苯基甲基、3-(吡咯烷-1-基)苯基甲基、3-甲基苯基甲基、4-甲基苯基甲基、3-乙基苯基甲基、3-(丙烷-2-基)苯基甲基、3-叔-丁基苯基甲基、3-(二氟甲氧基)苯基甲基、2-(二氟甲基)苯基甲基、3-(二氟甲基)苯基甲基、3-(三氟甲基)苯基甲基、4-(三氟甲基)苯基]甲基、2-(丙-2-炔-1-基氧基)苯基甲基、3-(1,3-噻唑-2-基)苯基甲基、3-(三氟甲基)硫烷基苯基甲基、3-甲磺酰基苯基甲基、3-(二甲基氨基)苯基甲基、3-(吡咯-1-基)苯基甲基、2-甲基-3-甲氧基苯基甲基、3-三氟甲基-5-甲基苯基甲基、2-甲基-3-(三氟甲基)苯基甲基、3-三氟甲基-4-氟苯基甲基、2-氟-5-(三氟甲氧基)苯基甲基、2-甲氧基-3-三氟甲氧基苯基甲基、2-氟-3-甲氧基苯基甲基、2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基、2-氟-3-氟甲氧基苯基甲基、2-三氟甲氧基-5-氟苯基甲基、2-氟-5-氯-苯基甲基、3-氟-5-甲基苯基]甲基、3,5-二氟苯基甲基、5-氟-2-(三氟甲基)苯基甲基、3-氟-5-(三氟甲基)苯基甲基、2-氯-3-(三氟甲基)苯基甲基、萘-1-基甲基、5,6,7,8-四氢萘-1-基甲基、2,3-二氢-1-苯并咪唑-7-基甲基、3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-8-基甲基、2-苯基乙基、2-(2-甲基苯基)乙基、2-(2-甲氧基苯基)乙基、2-(3-甲氧基苯基)乙基、2-(4-甲氧基苯基)乙基、2-(2-氟苯基)-乙基、2-(3-氟苯基)-乙基、2-(4-氟苯基)-乙基、2-(2-氯苯基)-乙基、2-(4-氯苯基)-乙基、2-(4-溴苯基)-乙基、2-[4-(三氟甲基)苯基]乙基、2-(2,4-二氟苯基)乙基、2-(二氟甲氧基)-5-氟苯基甲基、2-苯基丙基、3-苯基丙基、3-甲基-3-苯基丁基、2-

(苄氧基)乙基;5-乙基呋喃-2-基甲基、5-(三氟甲基)呋喃-2-基甲基、4-(丙烷-2-基)-1,3-噻唑-2-基甲基、2-甲基-1,3-噻唑-4-基甲基、2-三氟甲基-1,3-噻唑-4-基甲基、1-乙基吡唑-5-基甲基、1-(2-丙基)吡唑-5-基甲基、1-乙基咪唑-5-基甲基、1-乙基咪唑-2-基甲基、1-丙基咪唑-2-基甲基、1-苄基咪唑-2-基)甲基、1-(2-甲基丙基)-1H-咪唑-5-基甲基、5-叔-丁基-1,3-噁唑-2-基甲基、3-氟吡啶-2-基甲基、2-甲基吡啶-4-基甲基、4-三氟甲基吡啶-2-基甲基、6-(氟甲基)吡啶-2-基甲基、6-三氟甲基吡啶-2-基甲基、2-(三氟甲基)吡啶-4-基甲基、4-甲基嘧啶-2-基甲基、2-(噻吩-3-基)乙基、5-三氟甲基噻吩-2-基甲基、1-甲基-1H-吡咯-6-基)甲基、1-苯并呋喃-3-基甲基、1-苯并噻吩-3-基甲基、4H,5H,6H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基甲基、吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基甲基、吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基甲基、咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基、6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基、咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基甲基、咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基甲基、咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基甲基、咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基甲基、吡唑并[1,5-c]嘧啶-3-基甲基、3-(呋喃-2-基)丙-2-烯-1-基;3-三氟甲基环丁基甲基、3-氟-3-苯基环丁基甲基、环己基甲基、4-甲基环己基甲基、4-三氟甲基环己基甲基、4-甲氧基环己基甲基、4,4-二甲基环己基甲基、4,4-二氟环己基甲基、3-三氟甲基-双环[1.1.1]戊烷-1-基甲基、双环[2.2.1]庚烷-2-基甲基、双环[2.2.2]辛烷-2-基甲基、双环[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲基、6,6-二甲基双环[3.1.1]庚-2-烯-2-基)甲基;3,3-二甲基四氢呋喃-2-基甲基、1,1-二氧化硫化环戊烷-4-基甲基、2-(硫化环戊烷-4-基)乙基;2,2-二甲基-4,4,4-三氟戊基、4,4,4-三氟丁基、4,4,4-三氟-3-甲基丁基、3,3-二甲基-4,4,4-三氟丁基、3,3,3-三氟丙-1-炔-1-基;

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体和/或立体异构体。

14. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中

R¹代表4-甲基苯基、4-二氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、4-氟苯基;
或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体和/或立体异构体。

15. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中

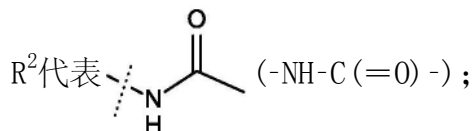
Q³具有式Q3-I的结构;

环A为环A-4或A-12;

R^{A1}为甲基;

R^{A2}为H;

R¹为4-三氟甲基苯基;



Z¹、Z²和Z³各代表CH;

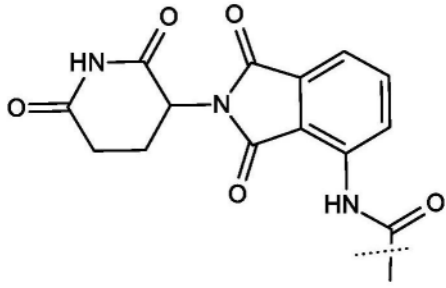
或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体和/或立体异构体。

16. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中

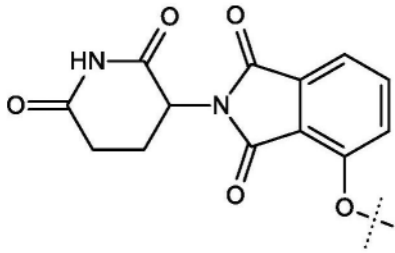
Q¹为

(a) CRBN(cereblon)配体;并且

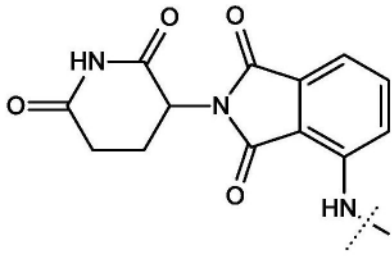
所述CRBN(cereblon)配体具有选自式Q1-I-1、Q1-I-2、Q1-I-3、Q1-I-4、Q1-I-5、Q1-I-6、Q1-II-1、Q1-II-2、Q1-II-3、Q1-II-4、Q1-II-5和Q1-VII-1的结构的结构



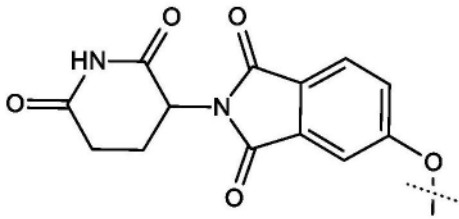
Q1-I-1,



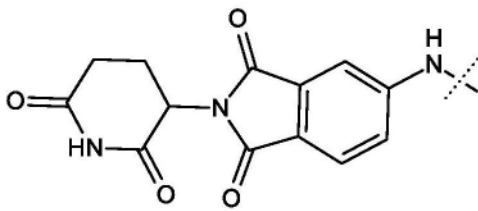
Q1-I-2,



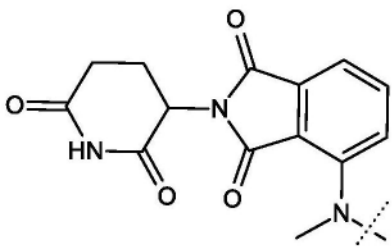
Q1-I-3,



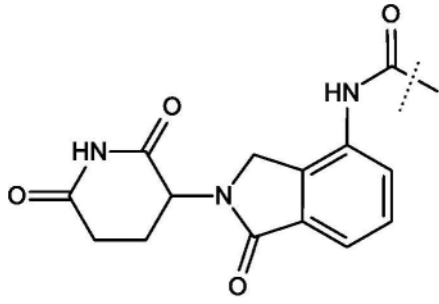
Q1-I-4,



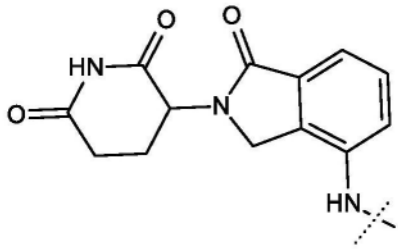
Q1-I-5,



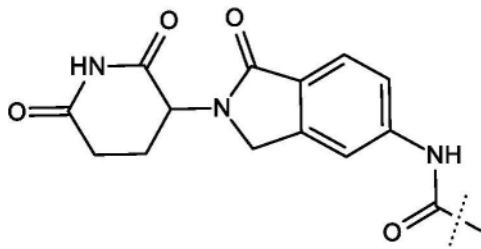
Q-I-6,



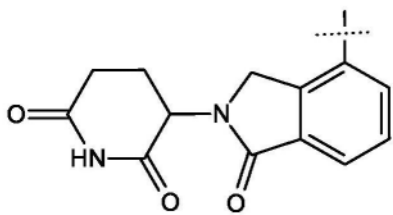
Q1-II-1,



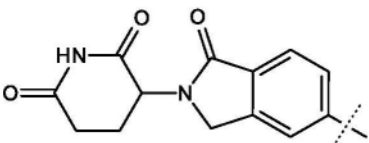
Q1-II-2,



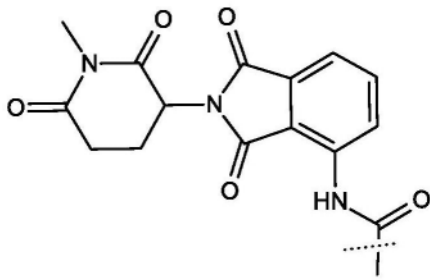
Q1-II-3,



Q1-II-4,



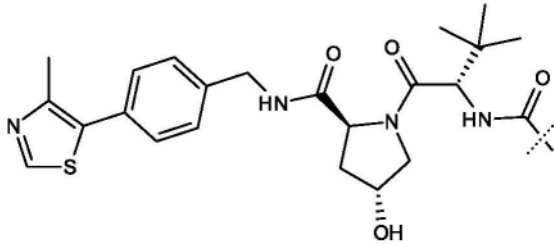
Q1-II-5,



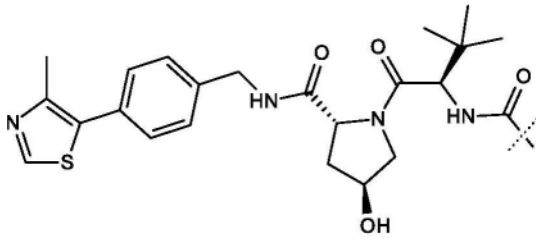
Q1-VII-1;

或

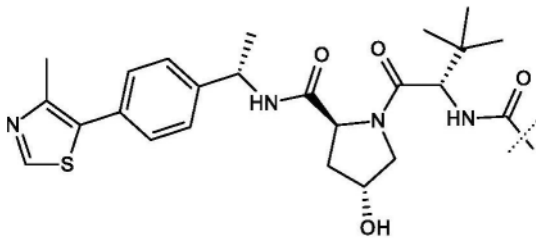
(b) VHL (von Hippel-Lindau) 配体; 并且所述VHL配体具有选自式Q1-III-1、Q1-III-2、Q1-III-4和Q1-III-5的结构的结构:



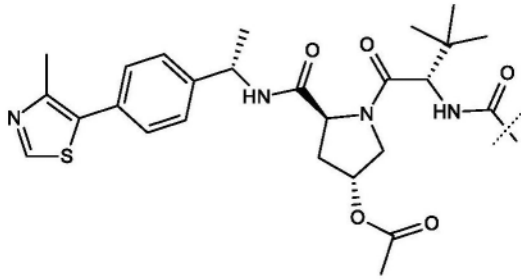
Q1-III-1,



Q1-III-2,

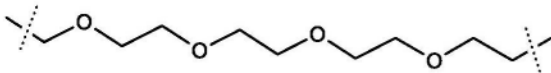
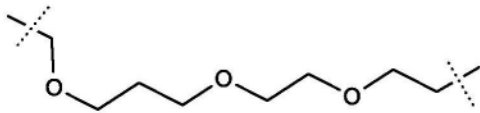
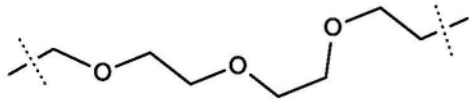
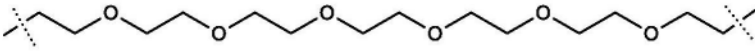
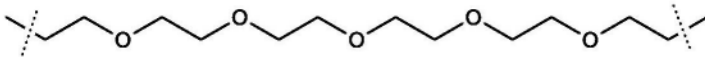
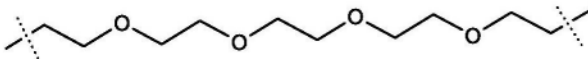
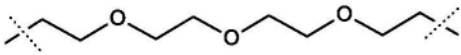
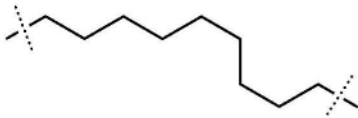


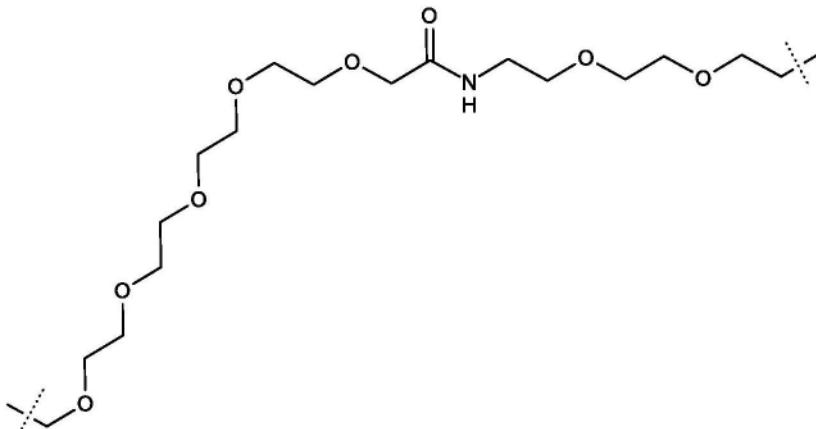
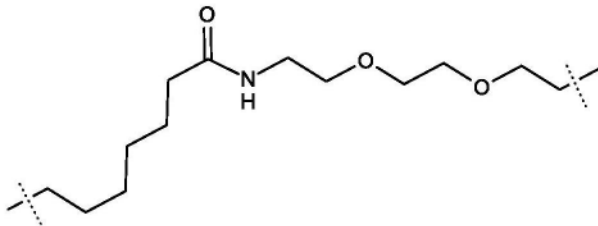
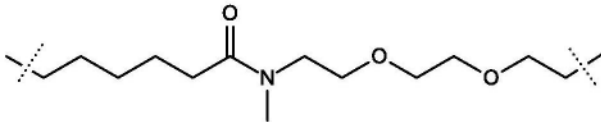
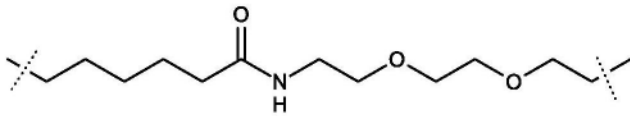
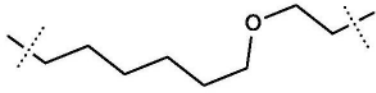
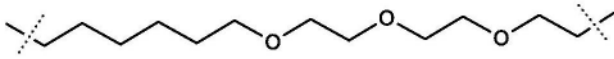
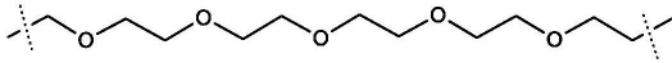
Q1-III-4,

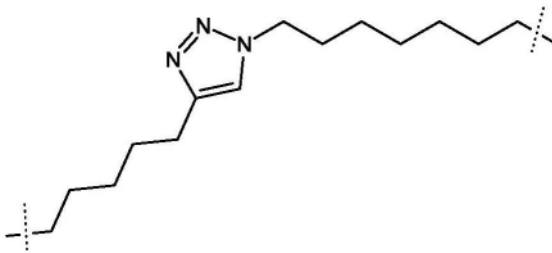
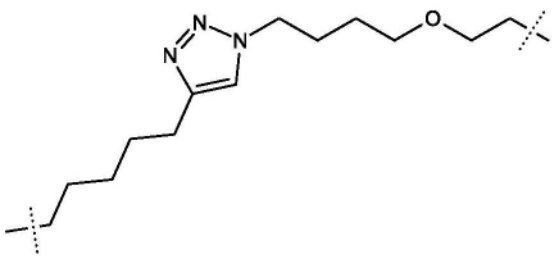
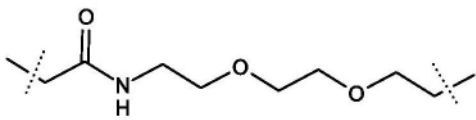
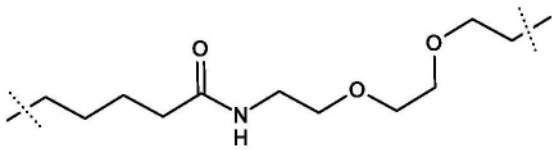
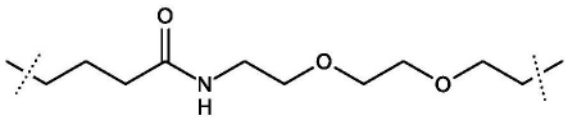
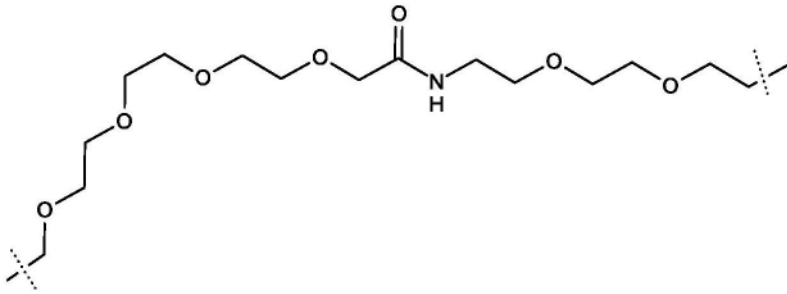
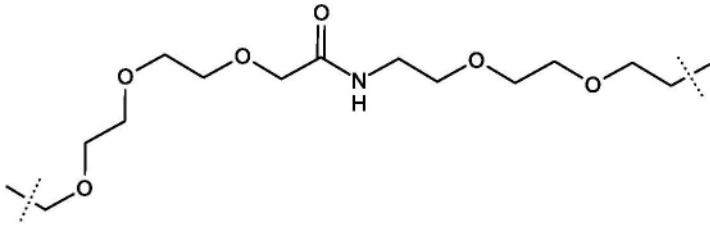


Q1-III-5;

Q²选自







;

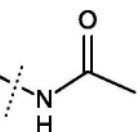
Q³为Q3-I;

环A为环A-4或环A-12;

R^{A1} 代表甲基;

R^{A2} 代表氢;

R^1 表示4-三氟甲基苯基;

R^2 代表  (-NH-C(=O)-);

Z^1 、 Z^2 和 Z^3 各代表CH;

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体和/或立体异构体。

17. 根据权利要求16所述的化合物,其中

Q^1 为(a)CRBN配体并具有选自式Q1-I-2、Q1-I-3、Q1-I-5、Q1-I-6、Q1-II-2、Q1-II-3、Q1-II-4和Q1-II-5的结构的结构;或者为(b)VHL配体并具有选自式Q1-III-1和Q1-III-4的结构的结构;

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体和/或立体异构体。

18. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自表1或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体和/或立体异构体。

19. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其用作药物。

20. 根据权利要求1至18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体和/或立体异构体,其用于治疗 and/或预防由TEAD活性介导的疾病或病患。

21. 根据权利要求1至18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体和/或立体异构体,其用于治疗 and/或预防选自以下的疾病或病患:癌症,特别是包括实体瘤在内的肿瘤、乳癌、肺癌、肝癌、卵巢癌、鳞状细胞癌、肾癌、胃癌、髓母细胞瘤、结肠癌、胰腺癌;心血管疾病和纤维化,特别是肝纤维化。

22. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1至18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体和/或立体异构体作为活性成分以及药学上可接受的载体。

23. 根据权利要求24所述的药物组合物,所述药物组合物还包含第二活性成分或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体和/或立体异构体,其中所述第二活性成分不是如权利要求1至18中任一项所定义的式I化合物。

24. 一种套件(试剂盒),所述套件(试剂盒)包含以下的单独包装

a) 有效量的根据权利要求1至18中任一项所述的式I化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体和/或立体异构体;和

b) 有效量的另外的活性成分,所述另外的活性成分不是如权利要求1至18中任一项所定义的式I化合物。

25. 一种降解TEAD蛋白质的方法,所述方法包括使所述TEAD蛋白质与如权利要求1至18中任一项所定义的化合物接触。

26. 一种三元复合物,所述三元复合物包含

(i) 根据权利要求1至18中任一项所述的化合物;

(ii) TEAD蛋白质;和

(iii) 泛素连接酶。

27. 一种化合物,所述化合物选自表INT中绘示的中间体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体和/或立体异构体。

作为TEAD抑制剂的异双功能分子

技术领域

[0001] 本发明涉及杂环衍生物。这些杂环衍生物可用于哺乳动物、特别是人类中的治疗和/或预防。特别地,它们可用作TEAD的抑制剂和/或降解剂并因此可用于治疗癌症。

背景技术

[0002] 近年来,Hippo通路已成为治疗过度增殖性病症和疾病(特别是癌症)的感兴趣的靶标(S.A.Smith等人,J.Med.Chem.2019,62,1291-1305;K.C.Lin等人,Annu.Rev.Cancer Biol.2018,2:59-79;C.-L.Kim等人,Cells(2019),8,468;K.F.Harvey等人,Nature Reviews Cancer,第13卷,246-257(2013))。Hippo通路调节细胞生长、增殖和迁移。据推测,在哺乳动物中,Hippo通路充当肿瘤抑制因子,并且在人类癌症中频繁地观察到Hippo信号传导的功能障碍。

[0003] 此外,由于Hippo通路在若干生物过程——比如干细胞和祖细胞的自我更新和分化、伤口愈合和组织再生、与其他信号传导通路如Wnt的相互作用——中发挥作用,故其功能障碍也可能在癌症以外的人类疾病中发挥作用(C.-L.Kim等人,Cells(2019),8,468;Y.Xiao等人,Genes&Development(2019)33:1491-1505;K.F.Harvey等人,Nature Reviews Cancer,第13卷,246-257(2013))。

[0004] 虽然通路活性和调节的若干方面仍有待进一步研究,但已经确定,在其“开启”状态下,Hippo通路涉及细胞质中的一系列激酶(包括Mst 1/2和Lats 1/2),其导致两种转录共激活因子YAP(Yes-相关蛋白质)和TAZ(具有PDZ结合基序的转录共激活因子)的磷酸化。YAP/TAZ的磷酸化导致它们被隔离在细胞质中并最终导致它们的降解。相反,当Hippo通路“关闭”或功能障碍时,非磷酸化的激活的YAP/TAZ共激活因子将易位到细胞核中。它们的主要目标转录因子为转录增强关联结构域(TEAD)转录因子家族的四种蛋白质(TEAD1-4)。YAP或TAZ与TEAD(或其他转录因子)的结合和TEAD(或其他转录因子)的激活已显示会诱导若干基因的表达,许多这些基因介导细胞存活和增殖。因此,激活的非磷酸化的YAP和TAZ可充当癌基因,而激活的开启的Hippo通路可通过使YAP和TAZ失活(即,磷酸化)而充当肿瘤抑制因子。

[0005] 此外,Hippo通路也可在癌细胞对肿瘤学和免疫肿瘤学治疗的抵抗机制中发挥作用(R.Reggiani等人,BBA-Reviews on Cancer 1873(2020)188341,1-11)。

[0006] 因此,作为肿瘤抑制因子的Hippo通路的功能障碍或异常调节被认为是多种癌症类型和疾病发展中的重要事件。

[0007] 因此,通过药理学干预来抑制TEAD和YAP-TEAD或TAZ-TEAD蛋白质-蛋白质相互作用似乎是预防和/或治疗癌症及其他与Hippo通路功能障碍相关的过度增殖性病症和疾病的合理且有价值的策略。

[0008] 小分子降解剂越来越多地被用作检查蛋白质功能作用的工具并已成为一种新型的治疗方式。在翻译后水平上操作,与经典的抑制剂相比,这些分子提供了差异化生物反应的潜力,并将蛋白质敲低的方法库扩展到遗传方法(例如:敲除、siRNA)之外。

[0009] 降解剂分子提供了能够更普遍地靶向蛋白质组的化学遗传技术的一个实例。这些嵌合分子设计为经由泛素蛋白酶体系统 (UPS) 诱导其靶蛋白质的降解, 从而消除预先存在的蛋白质。UPS是蛋白质降解的主要细胞内通路, 其中称为E1s (泛素激活酶)、E2s (泛素缀合酶) 和E3s (泛素连接酶) 的一系列酶进行9kDa、76个氨基酸的蛋白质泛素与靶蛋白质的共价连接。随后的酶促反应导致多聚泛素链的形成, 该链靶向由26S蛋白酶体降解的蛋白质。

[0010] 双功能降解剂 (有时也称为“异双功能降解剂”) 包含与靶蛋白质结合部分连接的E3连接酶结合基序。因此, 这些分子通过在靶蛋白质附近招募E3连接酶来劫持细胞自身的降解机制。空间邻近性使得蛋白质能够泛素化并随后通过形成稳定的三元复合物而被UPS识别和耗尽。

[0011] 特定靶蛋白质的特异性与E3连接酶相关 (Li W等人, PLoS One. 2008; 3: e1487), 该连接酶促进泛素附连到靶蛋白质的最后步骤。虽然使用肽作为E3泛素连接酶识别基序成功地开发了第一代降解剂, 但它们要么不具有细胞渗透性, 要么通过添加细胞渗透基序如TAT肽使其具有细胞渗透性 (Sakamoto KM等人, Proc Natl Acad Sci U S A. 2001; 98: 8554-8559; Zhang D等人, Bioorg Med Chem Lett. 2004; 14: 645-648; Schneekloth JS Jr. 等人, J Am Chem Soc. 2004; 126: 3748-3754)。通过与E3连接酶结合的小分子如与Von Hippel Lindau (VHL) 连接酶结合的VHL配体 (Buckley等人, J. Am. Chem. Soc., 2012, 134 (10), pp 4465-4468; Sosič等人, Chem. Soc. Rev., 2022, 51, 3487-3534) 或与CRBN或Cereblon E3连接酶结合的沙利度胺衍生物 (Winter等人, Science 19 Jun 2015: 第348卷, 第6241期, 第1376-1381页; Sosič等人, Chem. Soc. Rev., 2022, 51, 3487-3534) 的发现, 第一代双功能降解剂的不良细胞渗透性得到了显著改善。

[0012] 因此, 一种类型的靶向治疗涉及双功能降解剂分子, 其利用细胞内UPS通过在靶蛋白质、双功能降解剂分子和E3 (泛素) 连接酶之间形成三元复合物来选择性地降解靶蛋白质, 最终提供通过蛋白酶体的靶蛋白质的降解。

[0013] 需要利用TEAD的药理学靶向来提供Hippo通路的功能改变的进一步和/或改进的癌症治疗选择。双功能降解剂分子可能特别有用。

具体实施方式

[0014] 在一个方面, 本发明提供了式I的化合物

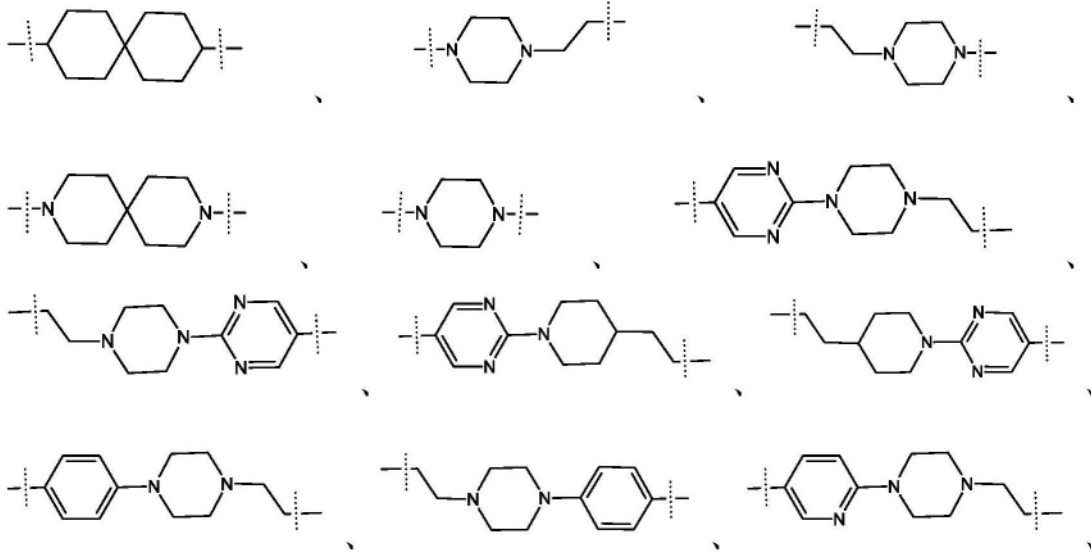
[0015] $Q^1-Q^2-Q^3$ I

[0016] 其中

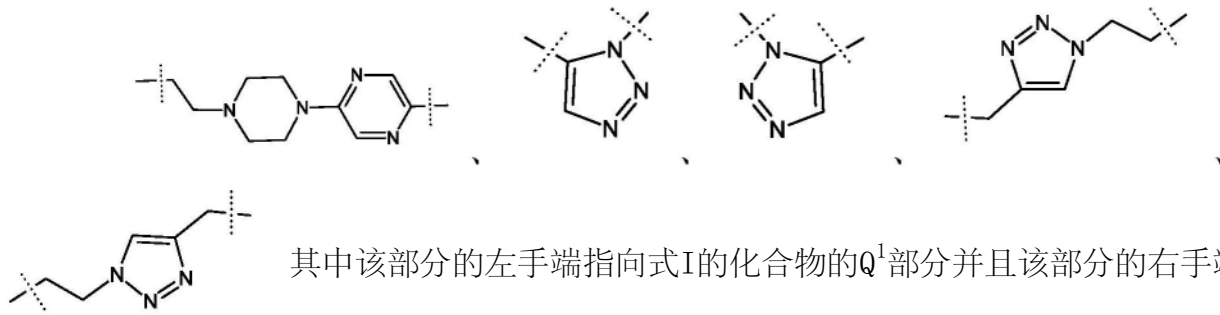
[0017] Q^1 为泛素连接酶配体;

[0018] Q^2 为 (i) 不存在; 或 (ii) 由具有2-25个C原子的无支链亚烷基链形成的二价接头, 其中1-8个不相邻的 CH_2 基团可彼此独立地被替换为O、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-C(=O)-N(CH₃)-、-N(CH₃)-C(=O)-、-CH=CH-和/或-C≡C-; 其中一个或两个 CH_2 基团可带有甲基取代基; 并且其中一个 CH_2 基团可任选地被替换为选自以下的部分

[0019]

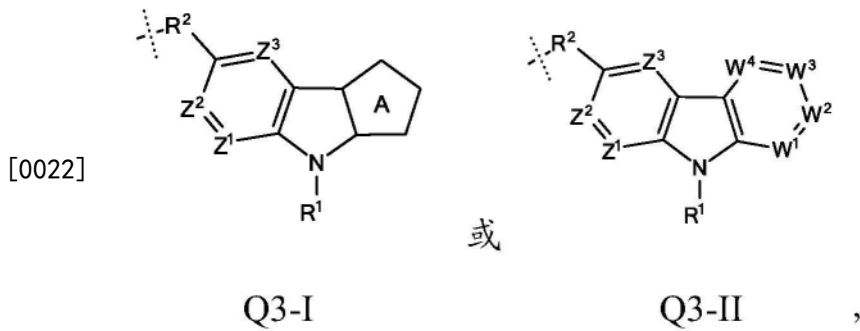


[0020]



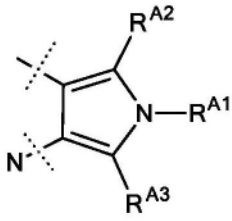
指向式I的化合物的Q³部分；

[0021] Q³表示

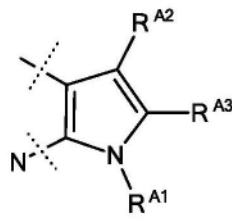


[0023] 其中

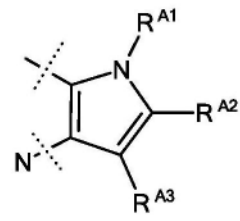
[0024] 环A代表选自以下环部分的五元杂芳环：



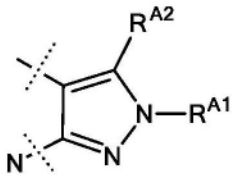
A-1



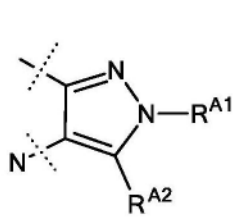
A-2



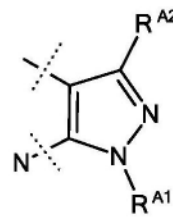
A-3



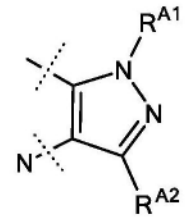
A-4



A-5

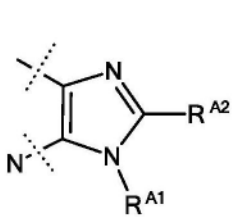


A-6

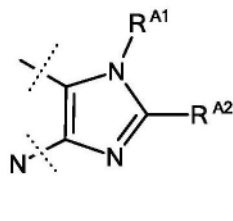


A-7

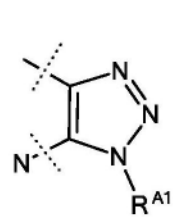
[0025]



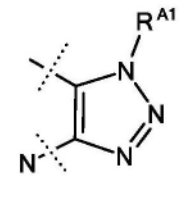
A-8



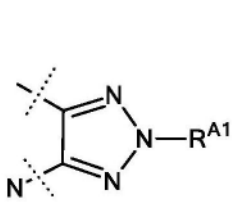
A-9



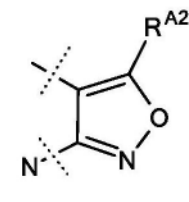
A-10



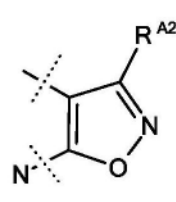
A-11



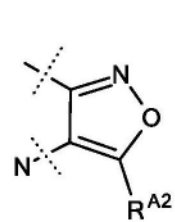
A-12



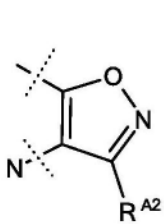
A-13



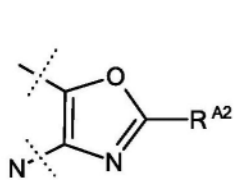
A-14



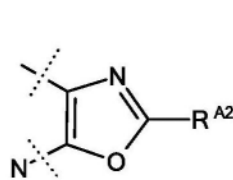
A-15



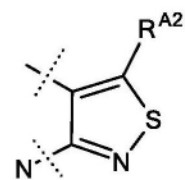
A-16



A-17

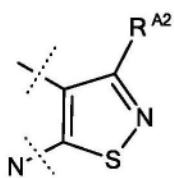


A-18

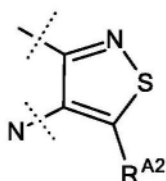


A-19

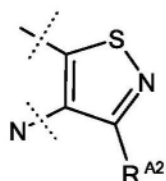
[0026]



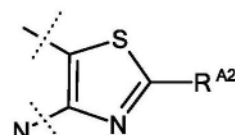
A-20



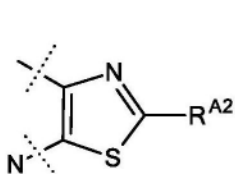
A-21



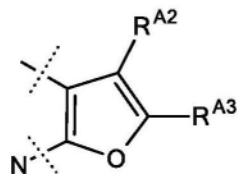
A-22



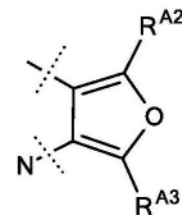
A-23



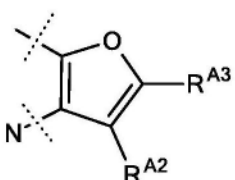
A-24



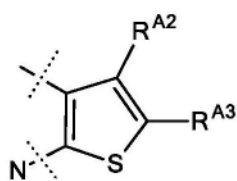
A-25



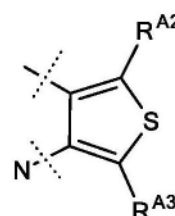
A-26



A-27

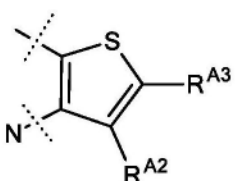


A-28

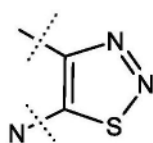


A-29

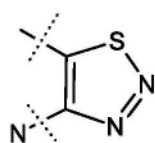
[0027]



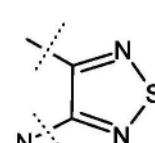
A-30



A-31



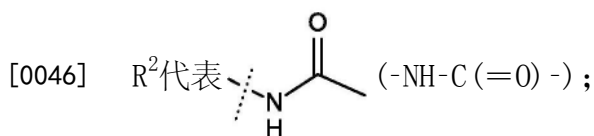
A-32



A-33

[0028] 其中

- [0029] R^{A1} 代表H、D、 C_{1-6} -脂族、 $-CH_2-Ar^{A1}$ 或 $-CH_2-CH_2-Ar^{A1}$;
- [0030] R^{A2} 代表H、D、卤素、 C_{1-6} -脂族、 $-CH_2-Ar^{A2}$ 或 $-CH_2-CH_2-Ar^{A2}$;
- [0031] R^{A3} 代表H、D、 C_{1-6} -脂族、 $-CH_2-Ar^{A3}$ 或 $-CH_2-CH_2-Ar^{A3}$;
- [0032] Z^1 为 CR^{Z1} 或N;
- [0033] Z^2 为 CR^{Z2} 或N;
- [0034] Z^3 为 CR^{Z3} 或N;
- [0035] 其中 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 中的至少两者不为N;
- [0036] W^1 代表 $C-R^{W1}$ 或N;
- [0037] W^2 代表 $C-R^{W2}$ 或N;
- [0038] W^3 代表 $C-R^{W3}$ 或N;
- [0039] W^4 代表 $C-R^{W4}$ 或N;
- [0040] 其中 W^1 、 W^2 、 W^3 和 W^4 都不代表N或者 W^1 、 W^2 、 W^3 和 W^4 中同时仅一者代表N;并且
- [0041] R^{W1} 代表H、 C_{1-6} -脂族、卤素;
- [0042] R^{W2} 代表H、 C_{1-6} -脂族、卤素;
- [0043] R^{W3} 代表H、 C_{1-6} -脂族、 $-O-C_{1-6}$ -脂族、卤素、 $-CN$ 、 $-CH_2-Ar^W$ 或 $-CH_2-CH_2-Ar^W$
- [0044] R^{W4} 代表H、 C_{1-6} -脂族、卤素;
- [0045] R^1 代表 Ar^1 、 $Hetar^1$ 、 Cyc^1 、 $Hetcyc^1$ 、 L^1-Ar^1 、 $L^1-Hetar^1$ 、 L^2-Cyc^1 、 $L^2-Hetcyc^1$ 、未被取代或被取代的直链或支链 C_{1-8} -脂族;



- [0047] Ar^{A1} 、 Ar^{A2} 、 Ar^{A3} 彼此独立地代表苯基,其可以是未被取代的或者彼此独立地被 R^{A11} 和/或 R^{A12} 单取代或二取代的;
- [0048] R^{Z1} 、 R^{Z2} 和 R^{Z3} 彼此独立地代表H或卤素;
- [0049] R^{A11} 、 R^{A12} 彼此独立地代表卤素或者未被取代或被取代的直链或支链 C_{1-6} -脂族;
- [0050] Ar^W 代表苯基,其可以是未被取代的或者彼此独立地被 R^{W11} 和/或 R^{W12} 单取代或二取代的;
- [0051] R^{W11} 、 R^{W12} 彼此独立地代表卤素或者未被取代或被取代的直链或支链 C_{1-6} -脂族;
- [0052] Ar^1 为具有6或10个环碳原子的单环或双环芳基,其中该芳基可以是未被取代的或者被可以相同或不同的取代基 R^{B1} 、 R^{B2} 和/或 R^{B3} 所取代;
- [0053] $Hetar^1$ 为具有5或6个环原子的单环杂芳基或具有9或10个环原子的双环杂芳基,其中所述环原子中的1、2、3或4个为选自N、O和/或S的杂原子,且剩余的为碳原子,其中该杂芳基可以是未被取代的或者被可以相同或不同的取代基 R^{B1} 、 R^{B2} 和/或 R^{B3} 所取代;
- [0054] Cyc^1 为具有3、4、5、6、7、8、9或10个环碳原子的饱和或部分不饱和的单环或双环碳环,其中该碳环可以是未被取代的或者被可以相同或不同的 R^{B4} 、 R^{B5} 和/或 R^{B6} 所取代;
- [0055] $Hetcyc^1$ 为具有5或6个环原子的饱和或部分不饱和的单环杂环,其中所述环原子中的1或2个为选自N、O和/或S的杂原子,且剩余的为碳原子,其中所述杂环可以是未被取代的或者被可以相同或不同的 R^{B4} 、 R^{B5} 和/或 R^{B6} 所取代,其中,如果杂原子中的一个为S,则该杂环也可被 R^{B4} 、 R^{B5} 、 R^{B6} 、 R^{B7} 和/或 R^{B8} 所取代;

[0056] L^1 为选自 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、未被取代或被取代的直链或支链 C_{1-6} -亚烷基或 C_{2-6} -亚烯基的二价原子团,在其二者中,亚烷基或亚烯基链的碳单元中的一个可被替换为 $-O-$;

[0057] L^2 为选自 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、未被取代或被取代的直链或支链 C_{1-6} -亚烷基或 C_{2-6} -亚烯基的二价原子团,在其二者中,亚烷基或亚烯基链的碳单元中的一个可被替换为 $-O-$;

[0058] R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 彼此独立地代表直链或支链 C_{1-6} -烷基,该 C_{1-6} -烷基可以是未被取代的或者被 $-CN$ 单取代或者被1、2或3个卤素所取代;直链或支链 C_{1-4} -烷氧基,该 C_{1-4} -烷氧基可以是未被取代的或者被1、2或3个卤素所取代; $-O-CH_2-C\equiv CH$,直链或支链 $-S-C_{1-4}$ -烷基,该 $-S-C_{1-4}$ -烷基可以是未被取代的或者被1、2或3个卤素所取代;直链或支链 C_{2-6} -烯基,该 C_{2-6} -烯基可以是未被取代的或者被 $-CN$ 单取代或者被1、2或3个卤素所取代; F 、 Cl 、 Br 、 $-CN$ 、 $-S(=O)-C_{1-3}$ -烷基、 $S(=O)_2-C_{1-3}$ -烷基、 $-N(C_{1-3}-烷基)_2$ 、 Ar^2 、 $-CH_2-Ar^2$ 、 $Hetar^2$ 、 Cyc^2 、 $Hetcyc^2$;

[0059] 或者两个相邻的 R^{B1} 、 R^{B2} 和/或 R^{B3} 一起形成二价 $-C_{3-4}$ -亚烷基原子团,其中所述亚烷基碳单元中的一个可被替换为羰基单元($-C(=O)-$);或二价 $-O-C_{2-3}$ -亚烷基原子团;

[0060] R^{B4} 、 R^{B5} 、 R^{B6} 彼此独立地代表 F 、 C_{1-4} -烷基,该 C_{1-4} -烷基可以是未被取代的或者被1、2或3个 F 所取代; C_{1-4} -烷氧基、苯基;或者

[0061] R^{B4} 、 R^{B5} 和 R^{B6} 中的两个附连到所述碳环 Cyc^1 或所述杂环 $Hetcyc^1$ 的同一个碳原子并形成二价氧代($=O$)基团;或者

[0062] R^{B4} 和 R^{B5} 和 R^{B7} 和 R^{B8} 附连到所述杂环的同一个硫原子并形成两个二价氧代($=O$)基团,从而形成 $-S(=O)_2-$ 部分;

[0063] Ar^2 为苯基,其可以是未被取代的或者被一个或两个取代基所取代,所述取代基彼此独立地选自 OH 、 F 、 Cl 、 Br 、 C_{1-4} -烷基和 C_{1-4} -烷氧基,其中该 C_{1-4} -烷基或 C_{1-4} -烷氧基基团可被1、2或3个 F 原子所取代;

[0064] $Hetar^2$ 为具有5或6个环原子的单环杂芳基,其中所述环原子中的1、2、3、4、5个为选自 N 、 O 和/或 S 的杂原子,且剩余的为碳原子,其中该杂芳基可以是未被取代的或者被一个或两个取代基所取代,所述取代基彼此独立地选自 F 、 Cl 、 Br 、 C_{1-4} -烷基和 C_{1-4} -烷氧基,其中该 C_{1-4} -烷基或 C_{1-4} -烷氧基基团可被1、2或3个 F 原子所取代;

[0065] Cyc^2 为环丙基、环丁基、环戊基或环己基,其每一者可以是未被取代的或者被一个或两个彼此独立地选自 OH 、 F 、 Cl 、 Br 、 C_{1-4} -烷基和 C_{1-4} -烷氧基的取代基所取代,其中该 C_{1-4} -烷基或 C_{1-4} -烷氧基基团可被1、2或3个 F 原子和/或1个羟基基团所取代;

[0066] $Hetcyc^2$ 为吡咯烷基、哌啶基,其每一者可以是未被取代的或者被一个或两个彼此独立地选自 OH 、 F 、 Cl 、 Br 、 C_{1-4} -烷基和 C_{1-4} -烷氧基的取代基所取代,其中该 C_{1-4} -烷基或 C_{1-4} -烷氧基基团可被1、2或3个 F 原子和/或1个羟基基团所取代;

[0067] 卤素为 F 、 Cl 、 Br 、 I ;

[0068] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体和/或立体异构体。

[0069] 如下文和权利要求中所指定的本发明的那些具体或甚至优选的实施方案中的任何一个不仅指所指定的式I的化合物,而且指其溶剂化物、互变异构体或立体异构体以及前述各者的药学上可接受的盐,也包括其以所有比率的混合物,除非另有说明。

[0070] 在本发明的一个具体实施方案PE1中,式I的化合物为一种化合物或其药学上可接

受的盐、溶剂化物、互变异构体和/或立体异构体,其中

[0071] Q^1 为E3泛素连接酶配体;

[0072] 且剩余的原子团和残基为如上文对式I或者上文或下文对本文描述的进一步的具体实施方案中的任何一个所定义。

[0073] 在PE1的还一个进一步的具体实施方案PE1a中,

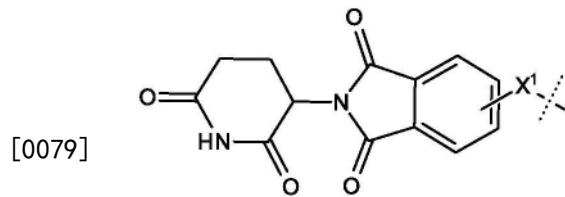
[0074] Q^1 为(a)CRBN(cereblon)配体或(b)VHL(von Hippel-Lindau)配体或(c)不同类型的E3泛素连接酶配体(非CRBN或VHL配体)。

[0075] 在PE1或PE1a的还另一个具体实施方案PE1aa中,

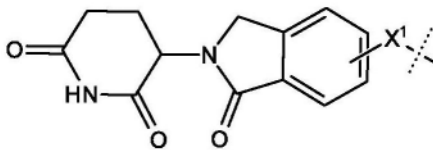
[0076] Q^1 为(a)CRBN(cereblon)配体

[0077] 并且

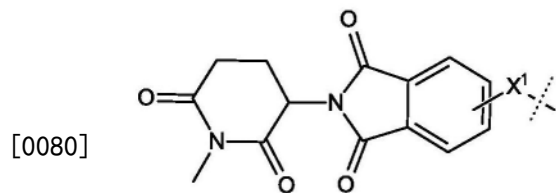
[0078] (a)CRBN(cereblon)配体具有式Q1-I、Q1-II、Q1-VII或Q1-VIII的结构



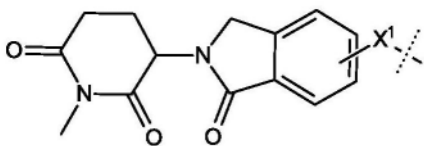
Q1-I;



Q1-II;



Q1-VII;



Q1-VIII;

[0081] 其中

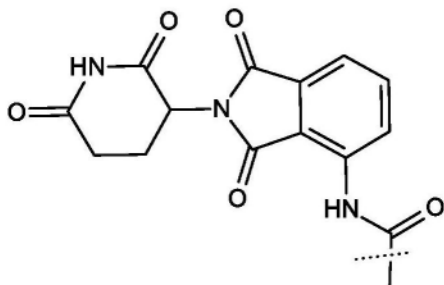
[0082] X^1 表示单键、-O-、-NH-、-NCH₃-、-CH₂-或-NH-C(=O)-。

[0083] 在PE1aa的一个具体实施方案PE1aaa中,

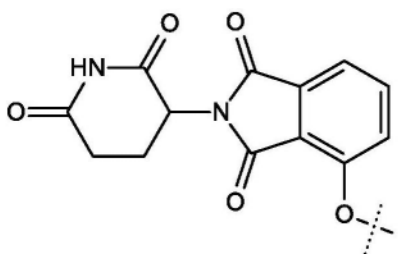
[0084] Q^1 为(a)CRBN(cereblon)配体

[0085] 并且

[0086] (a)CRBN(cereblon)配体具有选自式Q1-I-1、Q1-I-2、Q1-I-3、Q1-I-4、Q1-I-5、Q1-I-6、Q1-II-1、Q1-II-2、Q1-II-3、Q1-II-4、Q1-II-5、Q1-II-6、Q1-II-7、Q1-VII-1、Q1-VII-2和Q1-VII-3的结构的结构

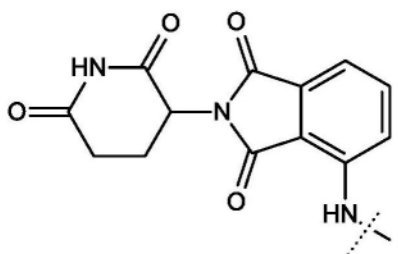


Q1-I-1,

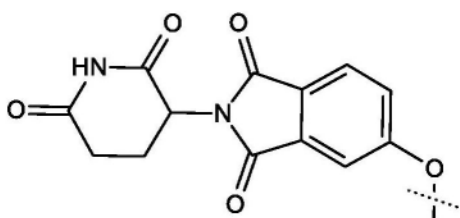


Q1-I-2,

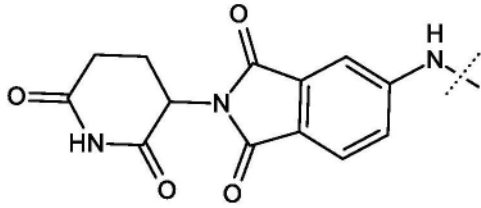
[0087]



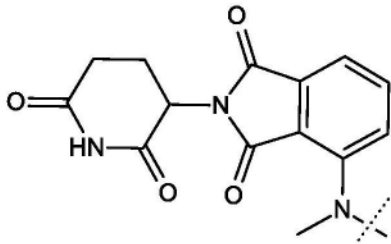
Q1-I-3,



Q1-I-4,

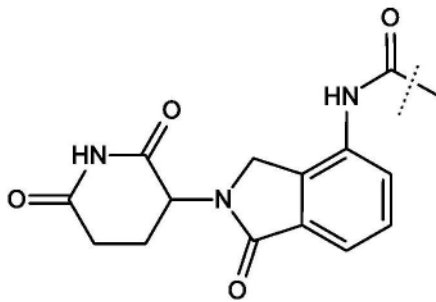


Q1-I-5,

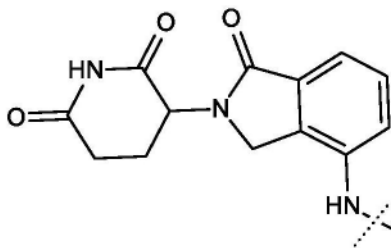


Q1-I-6,

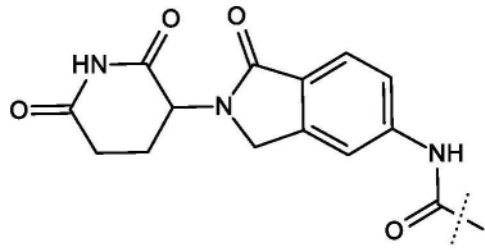
[0088]



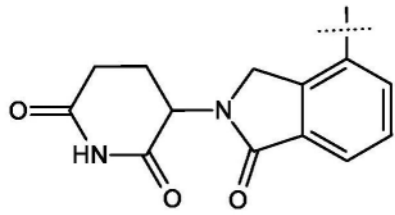
Q1-II-1,



Q1-II-2,

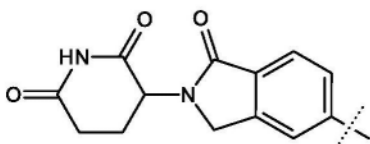


Q1-II-3,

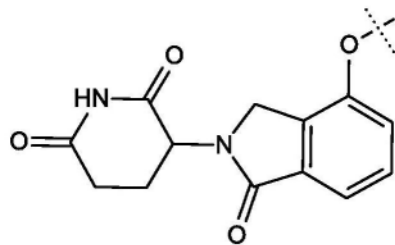


Q1-II-4,

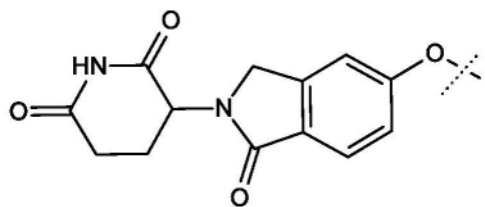
[0089]



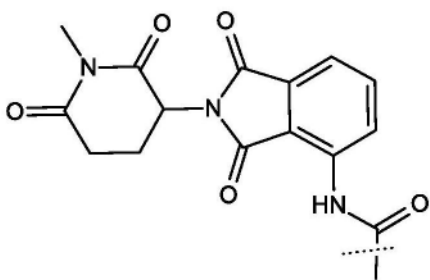
Q1-II-5,



Q1-II-6,

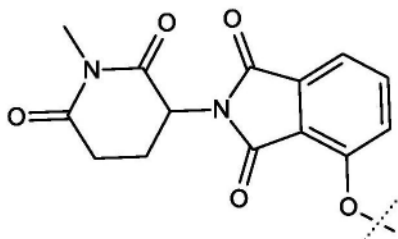


Q1-II-7,

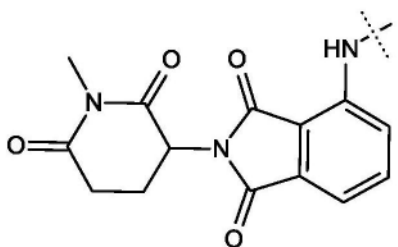


Q1-VII-1,

[0090]



Q1-VII-2,



Q1-VII-3.

[0091] 在PE1aaa的还另一个具体实施方案PE1aaaa中,

[0092] Q^1 为(a)CRBN(cereblon)配体并且CRBN(cereblon)配体具有选自式Q1-I-2、Q1-I-3、Q1-I-5、Q1-I-6、Q1-II-2、Q1-II-3、Q1-II-4、Q1-II-5和Q1-VII-1的结构的结构。

[0093] 在PE1aaa的还另一个具体实施方案PE1aaab中,

[0094] Q^1 为(a)CRBN(cereblon)配体并且CRBN(cereblon)配体具有选自式Q1-I-1、Q1-I-2、Q1-I-3、Q1-I-4、Q1-I-5和Q1-I-6的结构的结构。在PE1aaab的一个具体实施方案PE1aaaba中,CRBN配体具有选自式Q1-I-2、Q1-I-3、Q1-I-5和Q1-I-6的结构的结构。

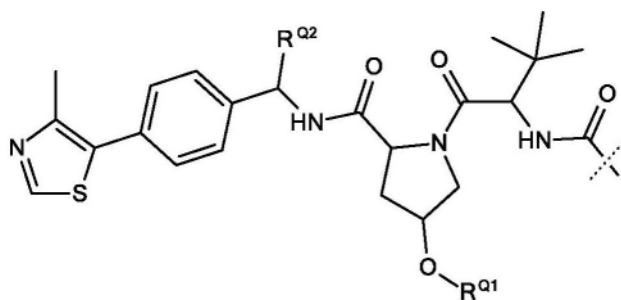
[0095] 在PE1aaa的还另一个具体实施方案PE1aaac中,

[0096] Q^1 为(a)CRBN(cereblon)配体并且CRBN(cereblon)配体具有选自式Q1-II-1、Q1-II-2、Q1-II-3、Q1-II-4、Q1-II-5、Q1-II-6和Q1-II-7的结构的结构。在PE1aaac的一个具体实施方案PE1aaaca中,CRBN配体具有选自式Q1-II-2、Q1-II-3、Q1-II-4和Q1-II-5的结构的结构。

[0097] 在PE1a的另一个具体实施方案PE1ab中,

[0098] Q^1 为(b)VHL(von Hippel-Lindau)配体;并且VHL配体具有式Q1-III的结构:

[0099]



Q1-III;

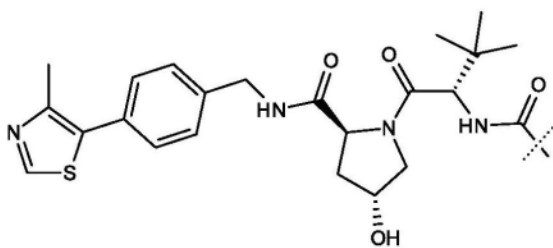
[0100] 其中

[0101] R^{Q1} 表示H或 $-C(=O)-CH_3$;[0102] R^{Q2} 表示H或 CH_3 ;

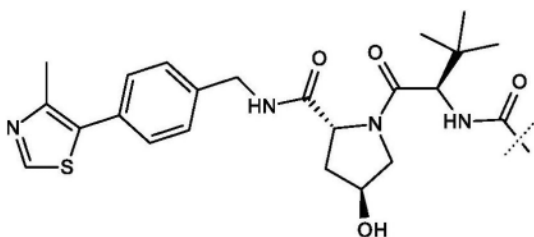
[0103] 包括式Q1-III的所有可能的立体异构体形式。

[0104] 在PE1a或PE1ab的另一个具体实施方案PE1aba中,

[0105] Q^1 为(b) VHL (von Hippel-Lindau) 配体;并且VHL配体具有选自式Q1-III-1、Q1-III-2、Q1-III-3、Q1-III-4和Q1-III-5的结构

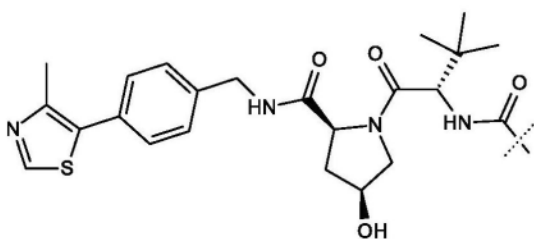


Q1-III-1,

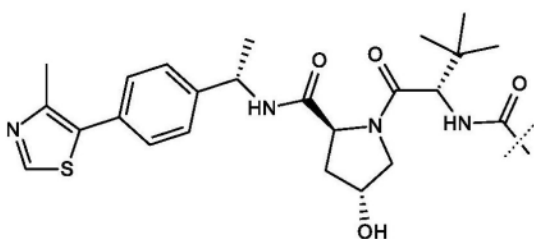


Q1-III-2,

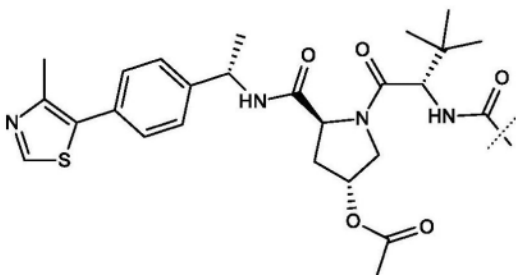
[0106]



Q1-III-3,



Q1-III-4,



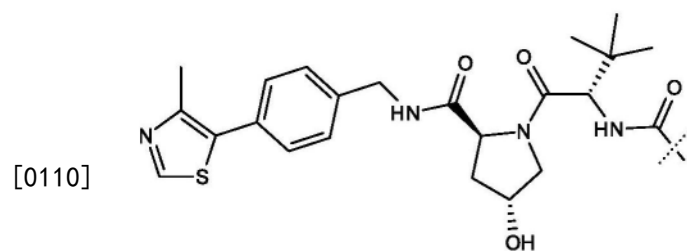
[0107]

Q1-III-5.

[0108] 在PE1aba的另一个具体实施方案PE1abaa中,VHL配体具有选自式Q1-III-1和Q1-

III-4的结构的结构。

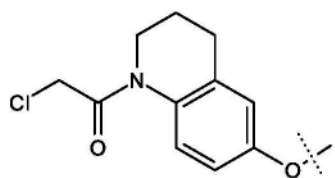
[0109] 特别地, Q^1 具有式Q1-III-1的结构 (PE1abaaa) :



Q1-III-1。

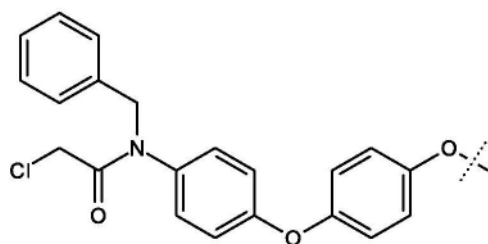
[0111] 在PE1a的另一个具体实施方案PE1ac中,

[0112] Q^1 为 (c) 非CRBN或VHL配体的不同类型的E3泛素连接酶; 并且该不同类型的E3泛素连接酶配体具有选自式Q1-IV、Q1-V、Q1-VI、Q1-XII (特别是Q1-XII-1)、Q1-XIII (特别是Q1-XIII-1) 的结构的结构:

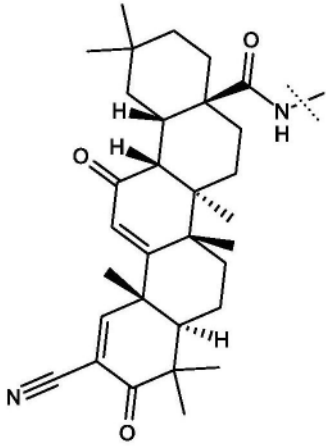


Q1-IV;

[0113]

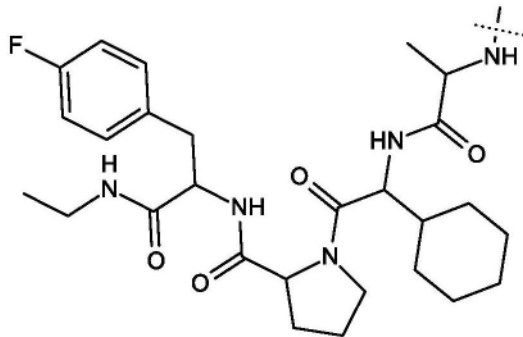


Q1-V,

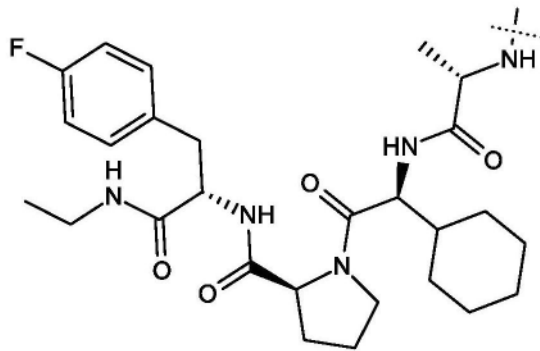


Q1-VI;

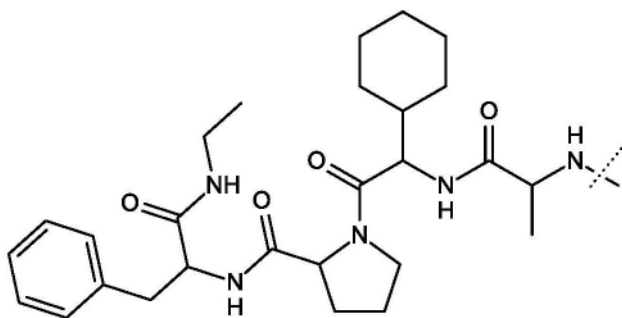
[0114]



Q1-XII;

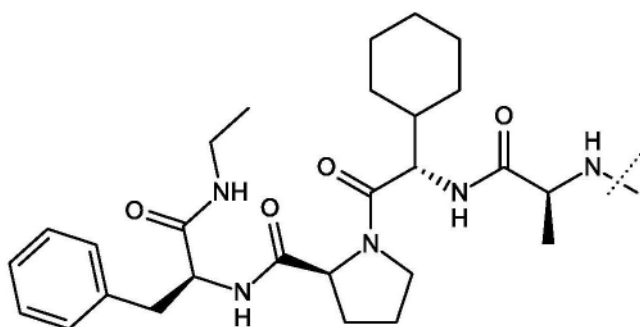


Q1-XII-1;



Q1-XIII;

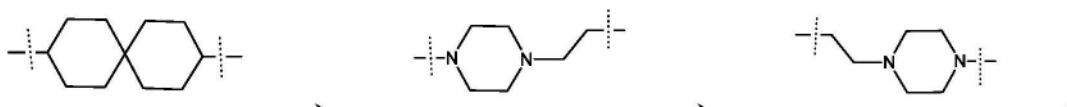
[0115]



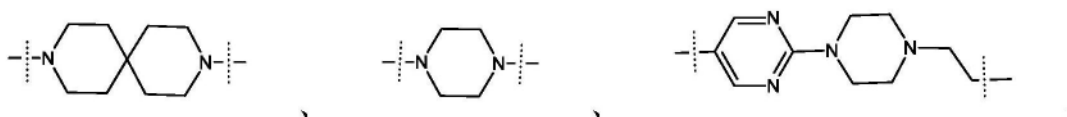
Q1-XIII-1.

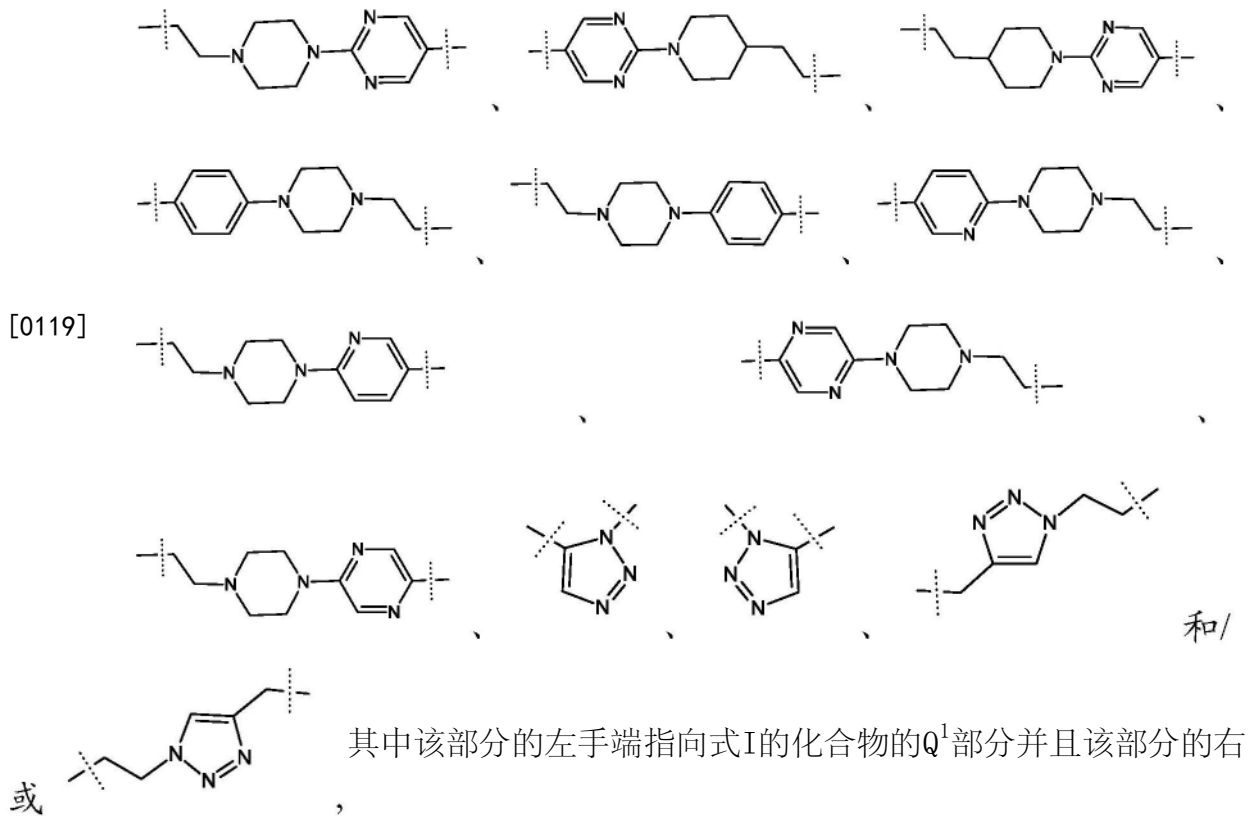
[0116] 在式I的化合物的另一个具体实施方案PE2中,

[0117] Q^2 为由具有2-25个C原子的无支链亚烷基链形成的二价接头,其中1-8个不相邻的 CH_2 基团可彼此独立地被替换为 O 、 $-C(=O)-NH-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_3)-C(=O)-$ 和/或 $-C\equiv C-$;其中一个或两个 CH_2 基团可带有甲基取代基;并且其中一个 CH_2 基团可任选地被替换为选自以下的部分



[0118]





[0120] 且剩余的原子团和残基为如上文对式I或者上文或下文对本文描述的进一步的具体实施方案中的任何一个所定义。

[0121] 在PE2的一个具体实施方案PE2a中，

[0122] Q²为具有2至10(即,2、3、4、5、6、7、8、9或10)个CH₂(亚甲基)单元的无支链亚烷基链。

[0123] 在PE2的另一个具体实施方案PE2b中，

[0124] Q²为具有4至25个CH₂(亚甲基)单元的无支链亚烷基链,其中1、2、3、4、5或6个不相邻的CH₂基团被替换为O,从而形成聚醚接头链。如果多于一个CH₂基团被替换为O,则通常两个氧原子被至少2个CH₂单元或者3或4个CH₂单元分开,从而形成例如聚醚单元如-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-、-O-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-CH₂-O-或-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-CH₂-O-。其他合适的聚醚接头可以是在本发明的一些示例性化合物中使用的那些。

[0125] 在PE2的还一个具体实施方案PE2c中，

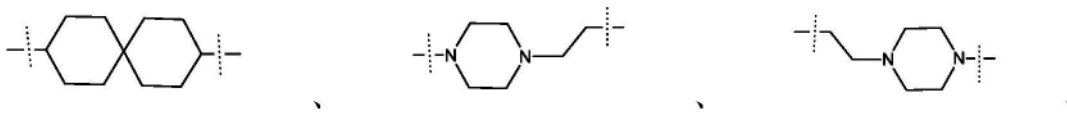
[0126] Q²为具有4至25个CH₂(亚甲基)单元的无支链亚烷基链,其中一个CH₂单元被替换为-C(=O)-NH-或-NH-C(=O)-。

[0127] 在PE2的还一个具体实施方案PE2d中,组合了PE2b和PE2c的要素,即

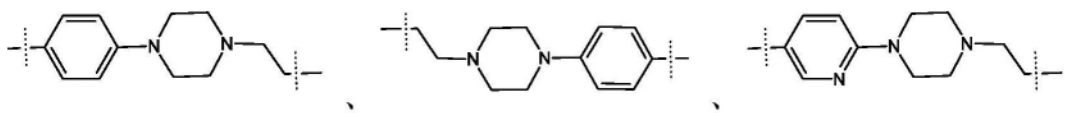
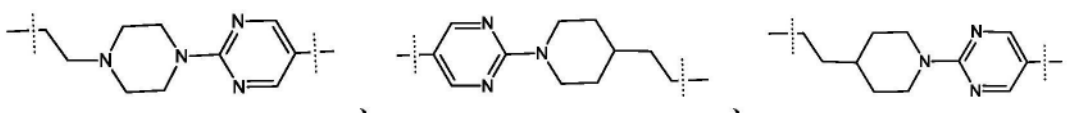
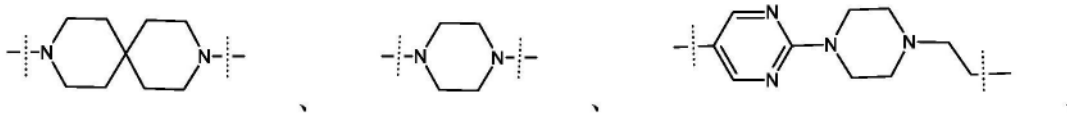
[0128] Q²为具有4至25个CH₂(亚甲基)单元的无支链亚烷基链,其中(i)1、2、3、4、5或6个不相邻的CH₂基团被替换为O,从而形成聚醚接头链,并且(ii)另一个CH₂单元被替换为-C(=O)-NH-或-NH-C(=O)-;由此所述氧原子与-C(=O)-NH-或-NH-C(=O)-部分被至少两个亚甲基单元分开。

[0129] 在PE2的还另一个具体实施方案PE2e中,

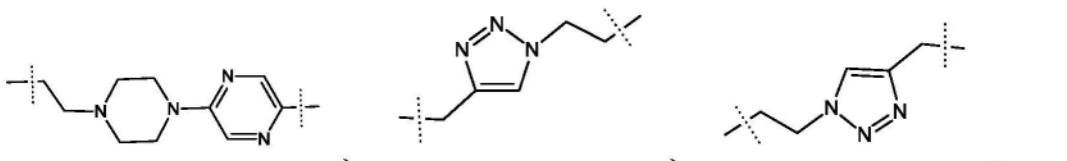
[0130] Q^2 为具有4至25个 CH_2 (亚甲基) 单元的无支链亚烷基链, 其中 CH_2 单元被替换为选自以下的部分



[0131]

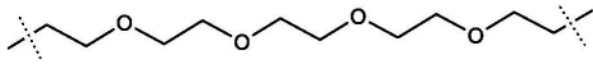
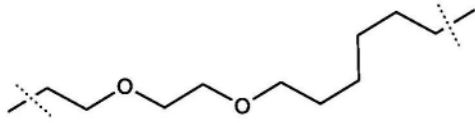
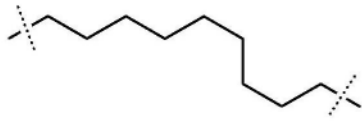


[0132]

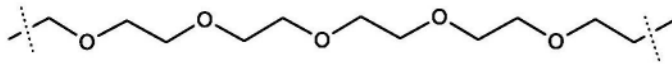
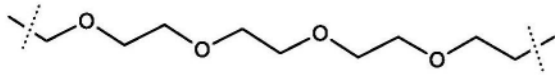
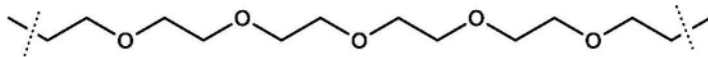


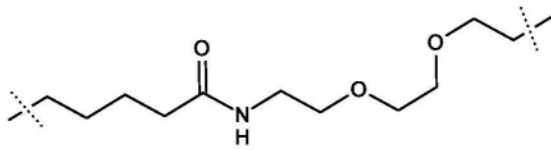
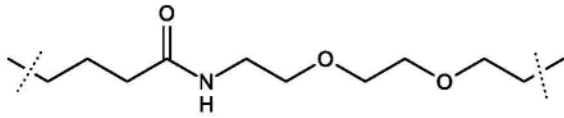
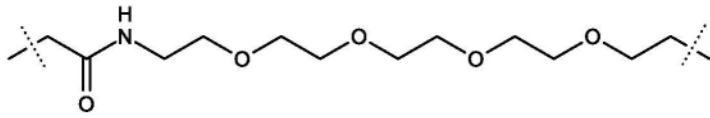
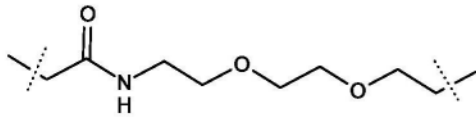
[0133] 在PE2的仍另一个具体实施方案PE2f中,

[0134] Q^2 选自

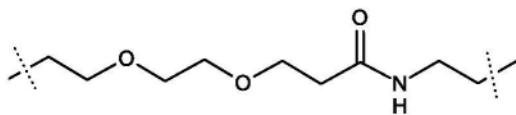
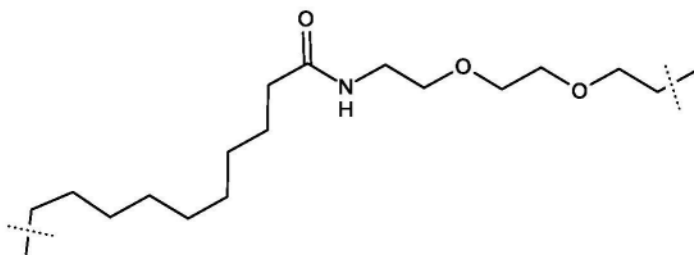
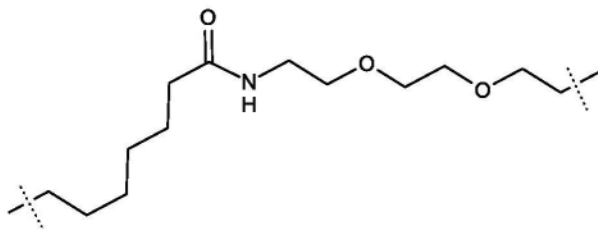
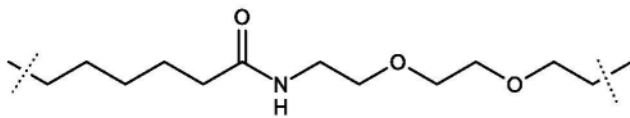


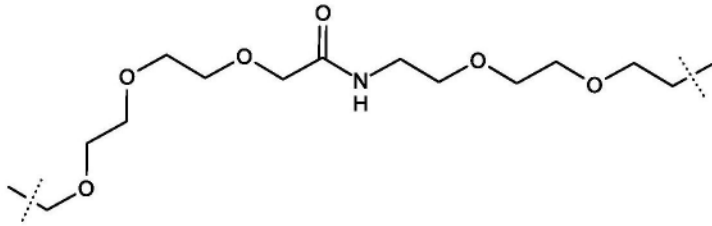
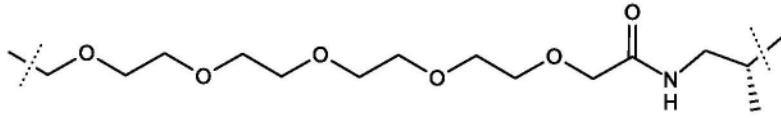
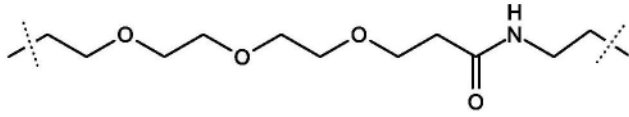
[0135]



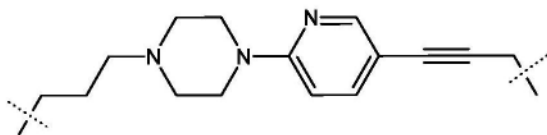
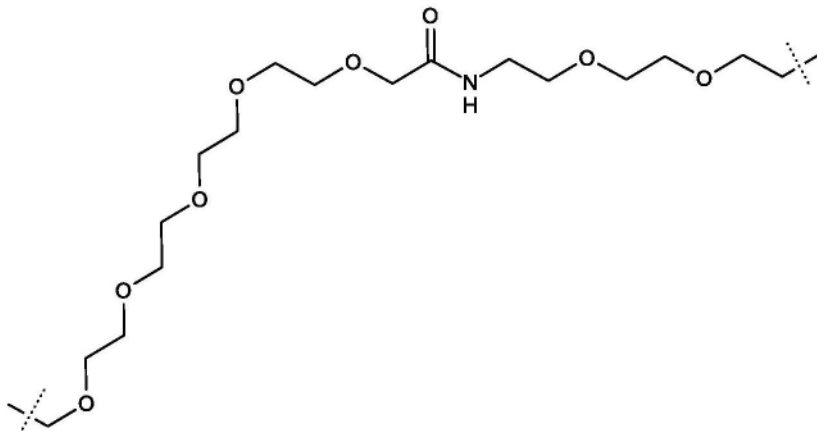
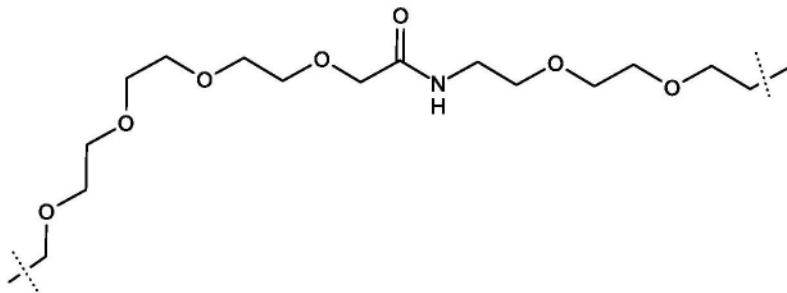


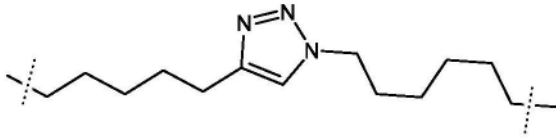
[0136]



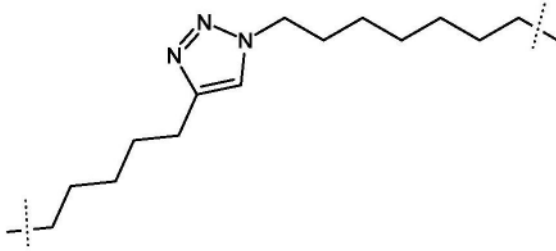
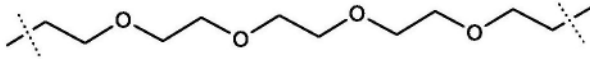
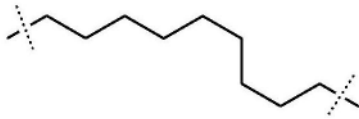


[0137]

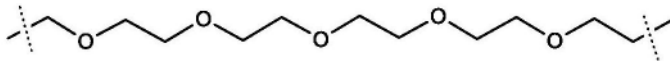
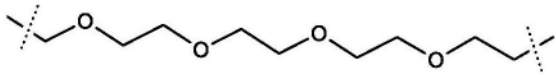
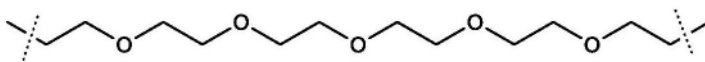


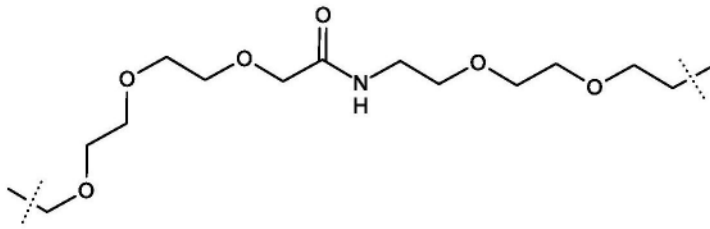
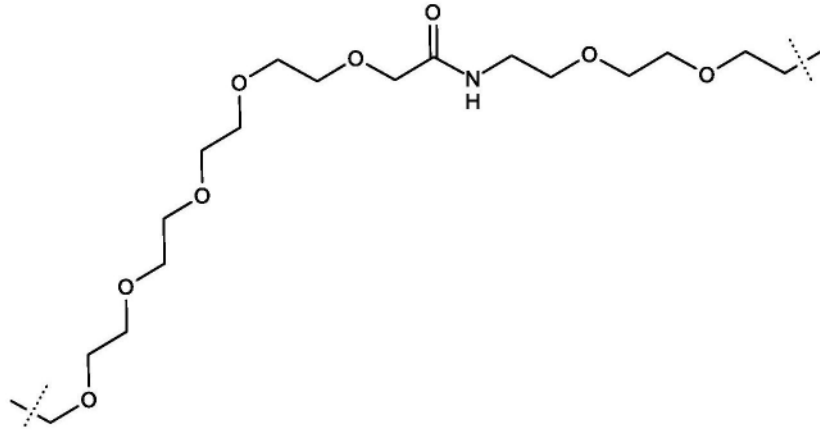


[0138]

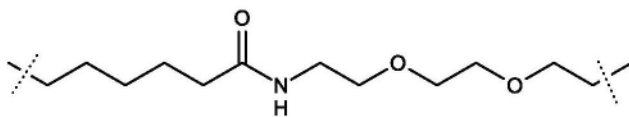
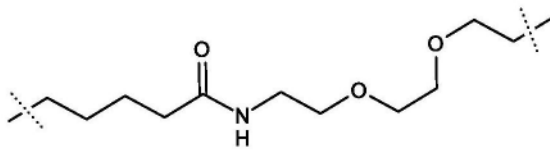
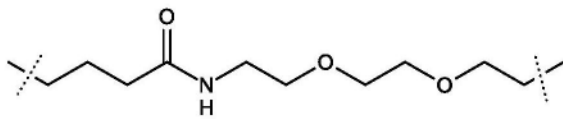
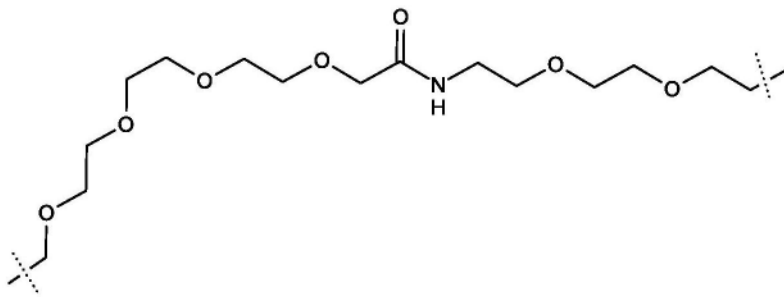
[0139] 在PE2f的一个具体实施方案PE2fa中, Q²选自

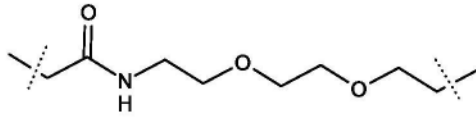
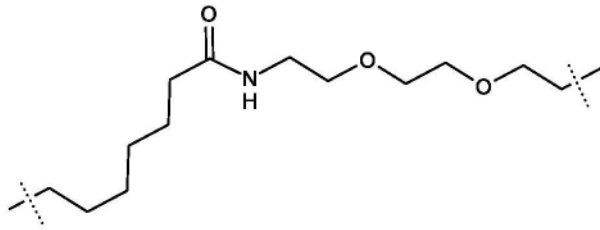
[0140]



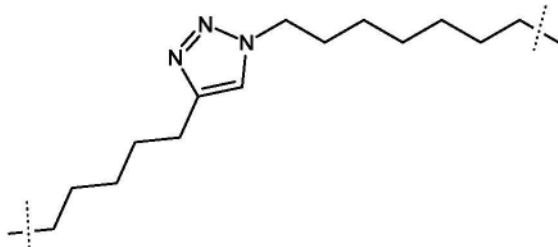
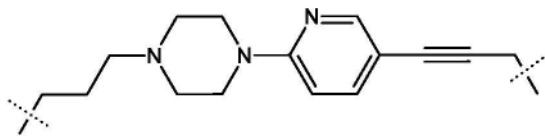


[0141]





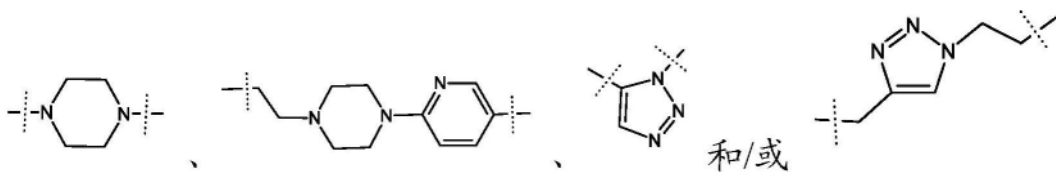
[0142]



[0143] 在PE2的另一个具体实施方案PE2g中,

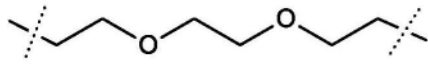
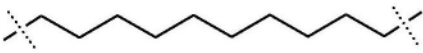
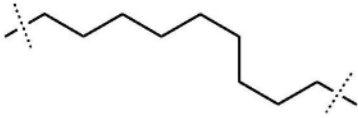
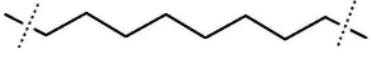
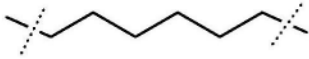
[0144] Q^2 为由具有2-25个C原子的无支链亚烷基链形成的二价接头,其中1-8个不相邻的 CH_2 基团可彼此独立地被替换为 O 、 $-C(=O)-NH-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_3)-C(=O)-$ 和/或 $-C\equiv C-$;其中一个或两个 CH_2 基团可任选地带有甲基取代基;并且其中一个 CH_2 基团可彼此独立地任选地被替换为选自以下的部分

[0145]

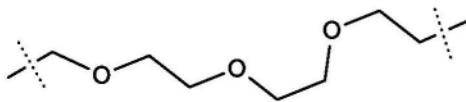
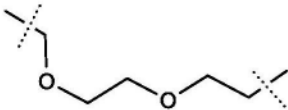
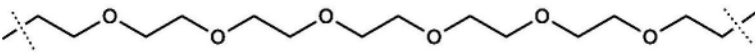
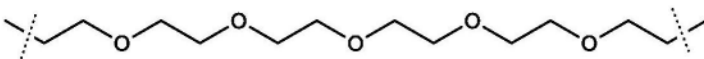
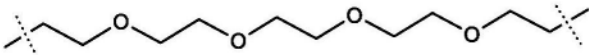
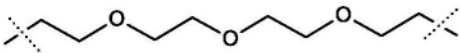
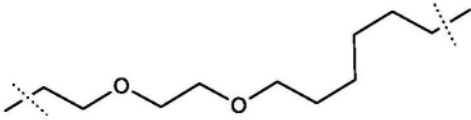


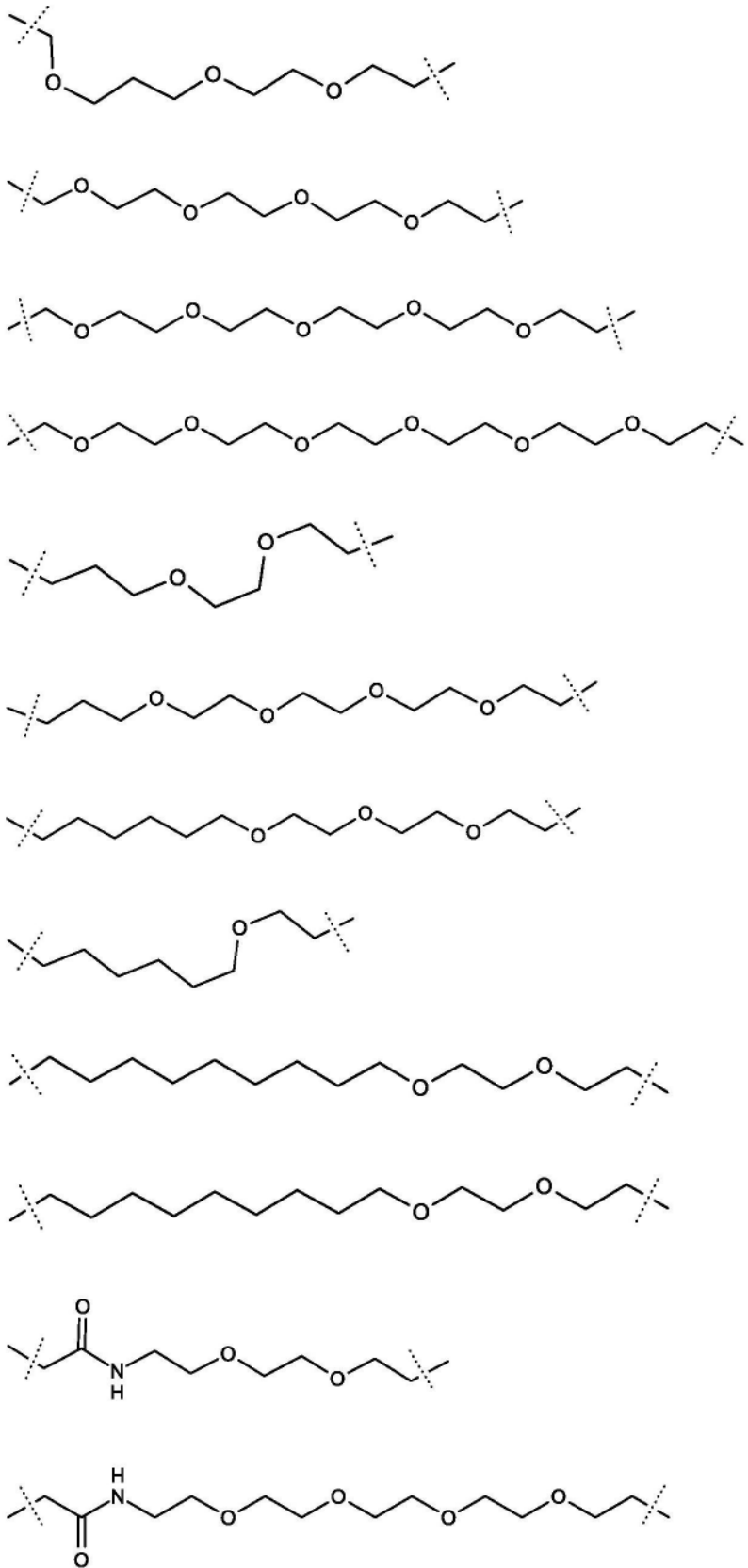
[0146] 在PE2的另一个具体实施方案PE2h中,

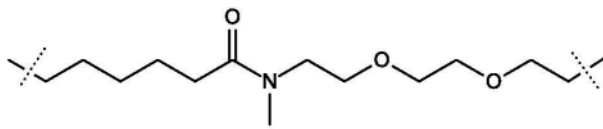
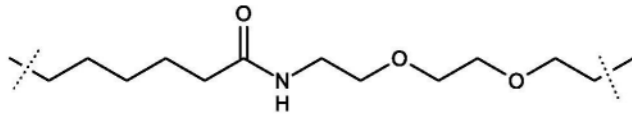
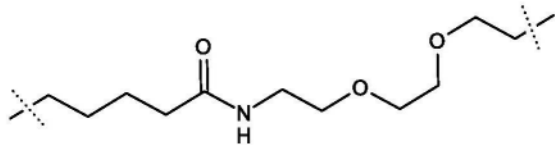
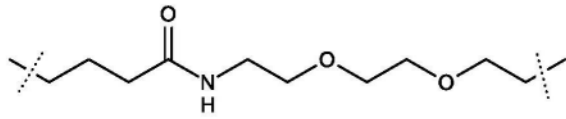
[0147] Q^2 选自



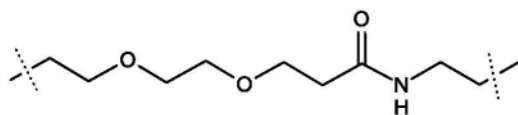
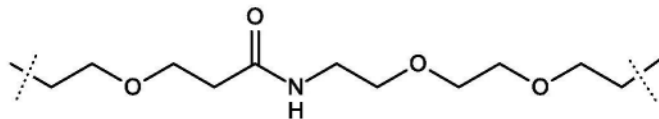
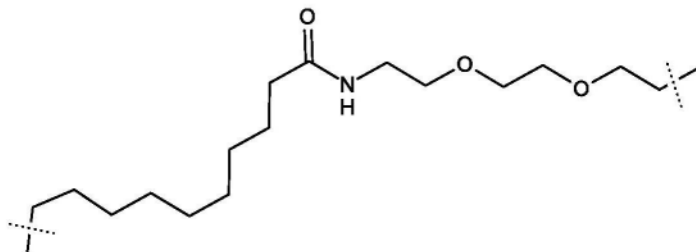
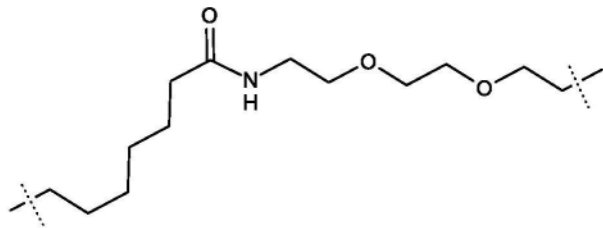
[0148]

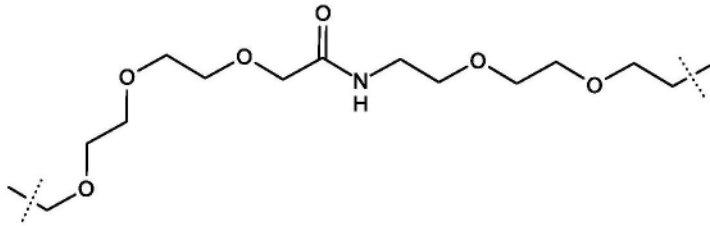
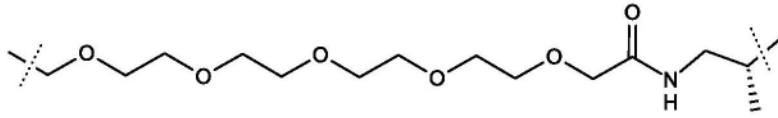
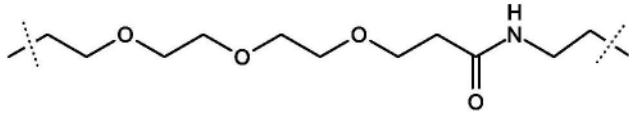




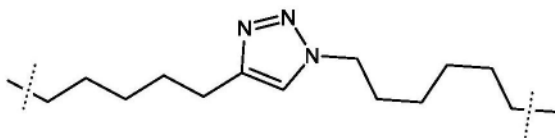
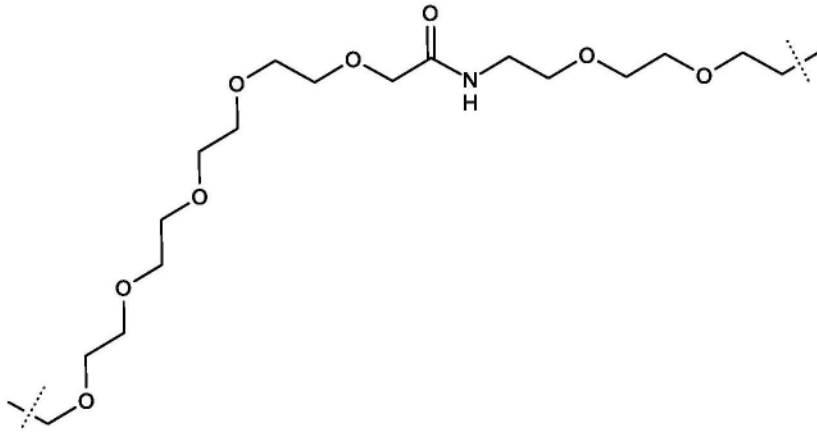
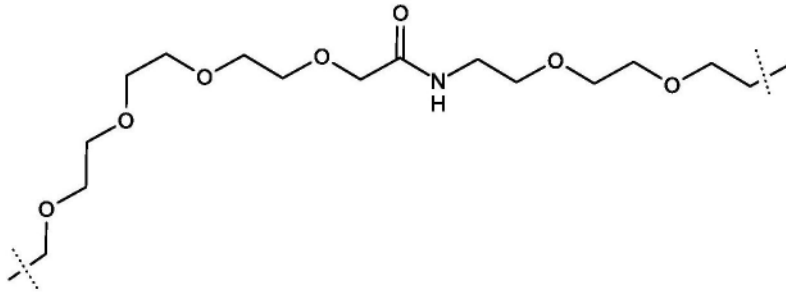


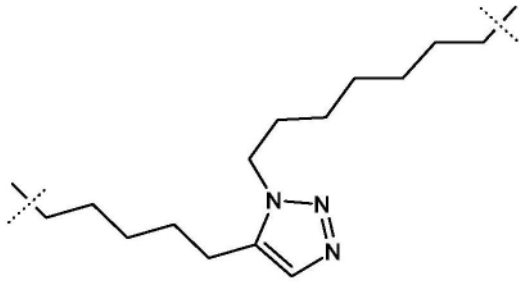
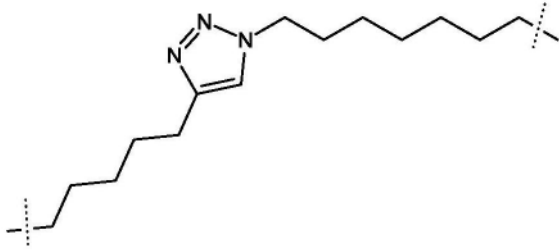
[0150]



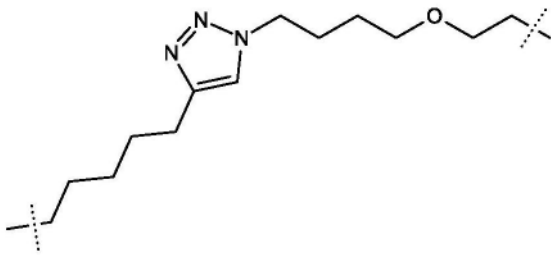
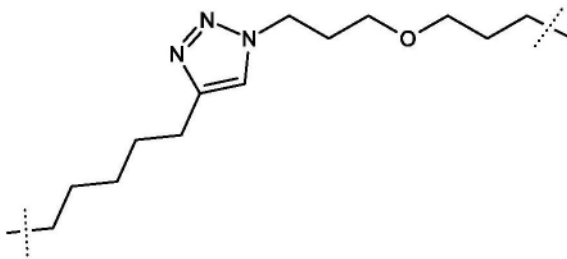


[0151]





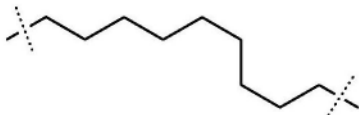
[0152]

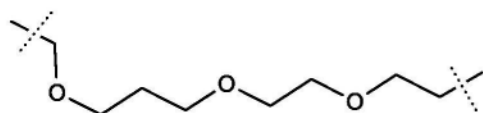
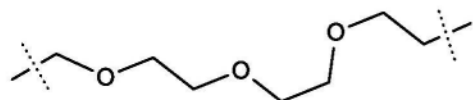
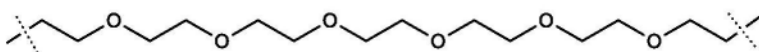
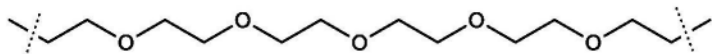
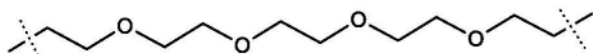
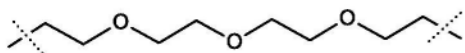


[0153] 在PE2h的一个具体实施方案PE2ha中, Q²选自

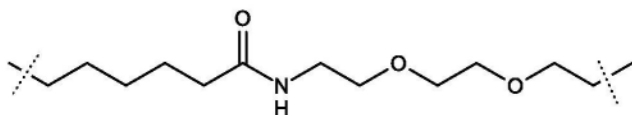
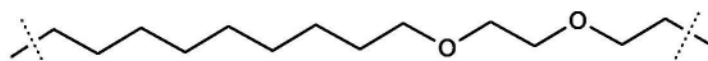
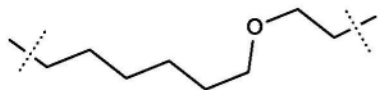
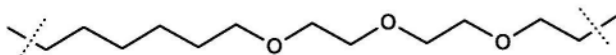
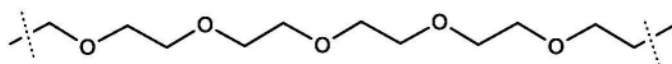
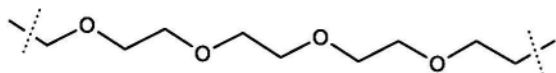


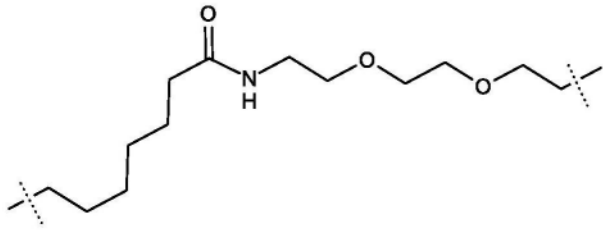
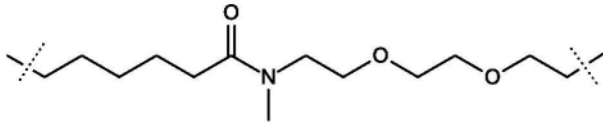
[0154]



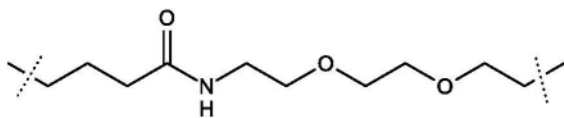
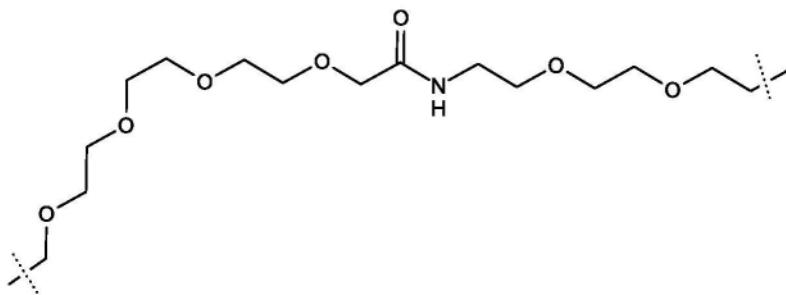
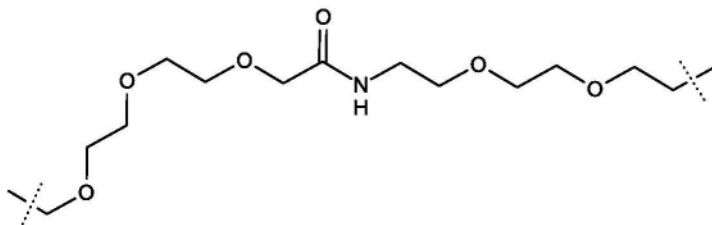
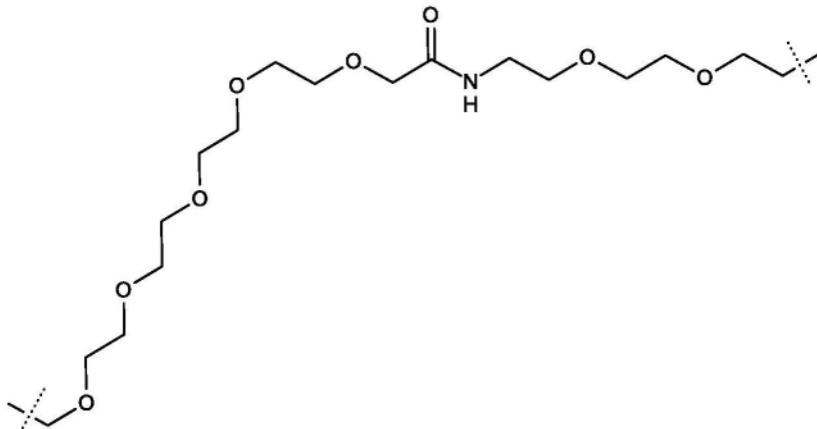


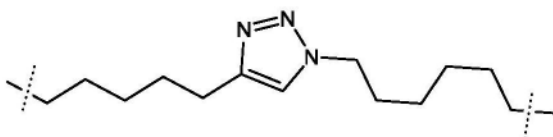
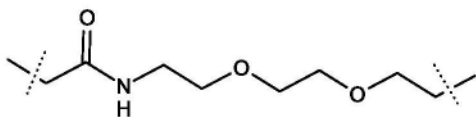
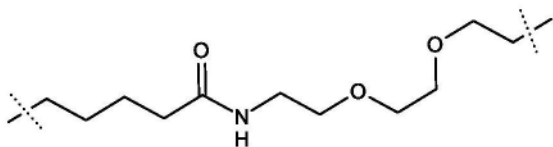
[0155]



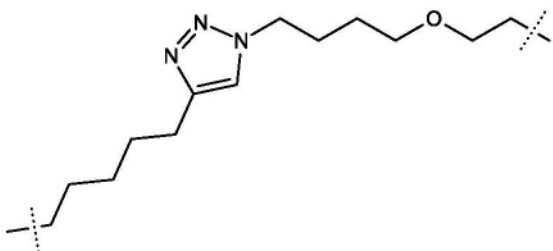
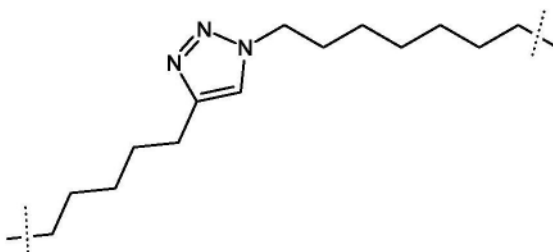


[0156]





[0157]



[0158] 在本发明的仍另一个具体实施方案PE2-0中,

[0159] Q^2 不存在,从而形成式I-A的化合物[0160] Q^1-Q^3

[0161] I-A,

[0162] 其中泛素连接酶配体 Q^1 和TEAD-结合部分 Q^3 彼此直接连接,即不被合适的接头 Q^2 分开。

[0163] 在另一个具体实施方案PE3中,本发明的化合物为式I的化合物,其中

[0164] Q^3 表示Q3-I或Q3-II;[0165] Z^1 为 CR^{Z1} ;[0166] Z^2 为 CR^{Z2} ;[0167] Z^3 为 CR^{Z3} 或N;[0168] R^{Z1} 为H或F;特别是H;[0169] R^{Z2} 为H或F;特别是H;[0170] R^{Z3} 为H或F;特别是H;

[0171] 且剩余的原子团和残基为如上文对式I或者上文或下文对本文描述的进一步的具体实施方案中的任何一个所定义。

[0172] 在PE3的另一个具体实施方案PE3a中,

[0173] Z^3 为N。

[0174] 在PE3的还另一个具体实施方案PE3b中,

[0175] Z^3 为 CR^{Z3} ;

[0176] R^{Z3} 为H。

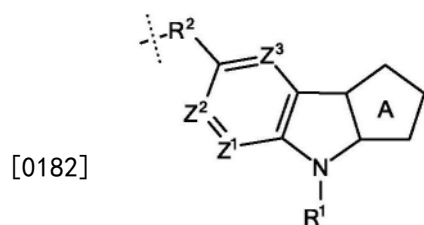
[0177] 在PE3的仍另一个具体实施方案PE3c中,

[0178] Z^1 、 Z^2 和 Z^3 各代表CH;

[0179] 且剩余的原子团和残基为如上文对式I或者上文或下文对本文描述的进一步的具体实施方案中的任何一个所定义。

[0180] 在一个进一步的具体实施方案PE4中,本发明的化合物为式I的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体和/或立体异构体,其中

[0181] Q^3 具有式Q3-I的结构



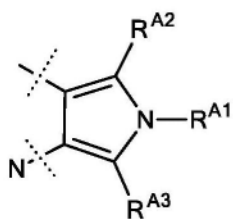
Q3-I;

[0183] 且剩余的原子团和残基为如上文对式I或者上文或下文对本文描述的进一步的具体实施方案中的任何一个所定义。

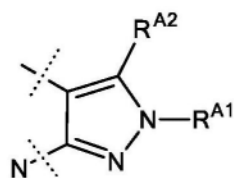
[0184] 在PE4的一个具体实施方案PE4a中,

[0185] Q^3 具有式Q3-I的结构;并且

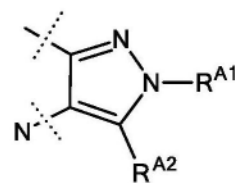
[0186] 环A代表选自以下环部分的五元杂芳环:



A-1

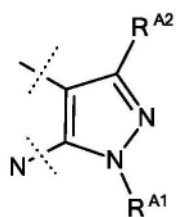


A-4

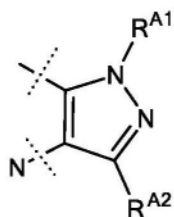


A-5

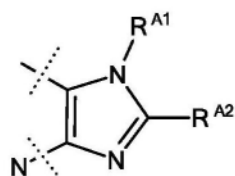
[0187]



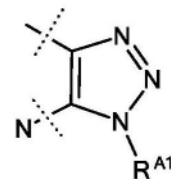
A-6



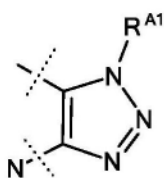
A-7



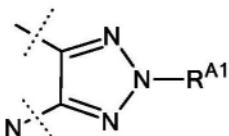
A-9



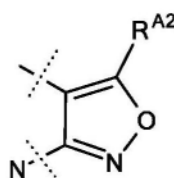
A-10



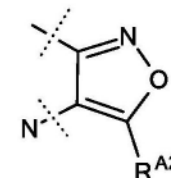
A-11



A-12

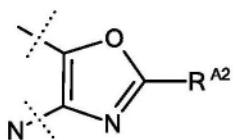


A-13

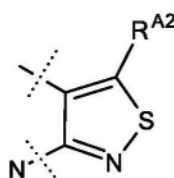


A-15

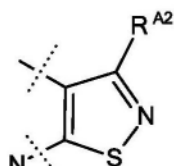
[0188]



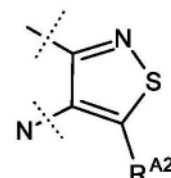
A-17



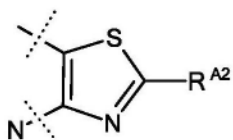
A-19



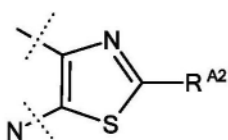
A-20



A-21



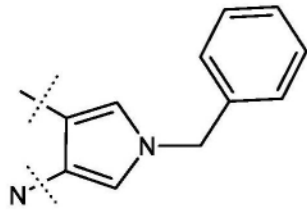
A-23



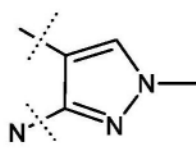
A-24

[0189] R^{A1}代表C₁₋₆-脂族、-CH₂-Ar^{A1};[0190] R^{A2}代表H、C₁₋₆-脂族;

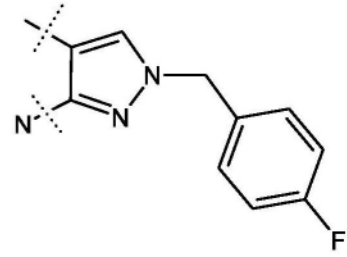
- [0191] R^{A3} 代表H、 C_{1-6} -脂族；
- [0192] Ar^{A1} 代表苯基，其可以是未被取代的或被 R^{A11} 单取代；
- [0193] R^{A11} 代表卤素；
- [0194] 且剩余的原子团和残基为如上文对式I或者上文或下文对本文描述的进一步的具体实施方案中的任何一个所定义。
- [0195] 在PE4或PE4a的另一个具体实施方案PE4aa中，
- [0196] R^{A1} 代表任选地被1、2或3个F原子或CN所取代的 C_{1-3} -烷基、 C_{2-4} -炔基(特别是 $-CH_2-C\equiv CH$)、 $-CH_2-Ar^{A1}$ ；
- [0197] R^{A2} 代表H、 C_{1-6} -脂族，特别是H、任选地被1、2或3个F原子所取代的 C_{1-3} -烷基；
- [0198] R^{A3} 代表H；
- [0199] Ar^{A1} 代表苯基，其可以是未被取代的或被 R^{A11} 单取代；
- [0200] R^{A11} 代表F；
- [0201] 且剩余的原子团和残基为如上文对式I或者上文或下文对本文描述的进一步的具体实施方案中的任何一个所定义。
- [0202] 在PE4a或PE4aa的还另一个具体实施方案PE4aaa中，
- [0203] 在式Q3-I中
- [0204] Z^1 、 Z^2 和 Z^3 各代表CH。
- [0205] 在PE4或PE4a的还另一个具体实施方案PE4ab中，环A选自环A-1、A-4、A-7、A-9、A-10、A-12、A-13、A-15、A-17、A-23和A-24。在PE4或PE4a的仍另一个具体实施方案PE4ac中，环A为环A-4或环A-12，其中优选地 R^{A1} 为甲基、乙基、正丙基或 $-CH_2-C\equiv CH$ ，更优选甲基， R^{A2} 为H(对于环A-4)。在PE4ac的还另一个具体实施方案PE4aca中，环A为环A-4，其中 R^{A1} 为甲基， R^{A2} 为H。在PE4ac的还另一个实施方案PE4acb中，环A为环A-12，其中 R^{A1} 为甲基。
- [0206] 在PE4或PE4a的还另一个具体实施方案PE4ad中，环A选自



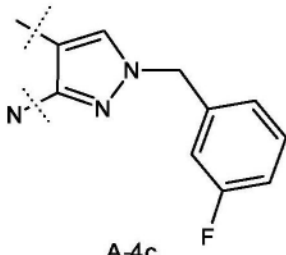
A-1a



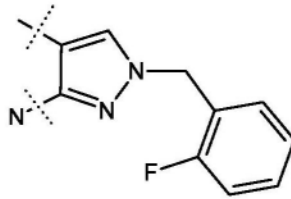
A-4a



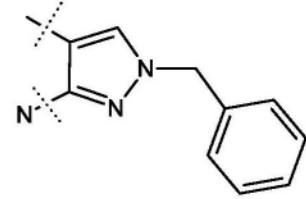
A-4b



A-4c

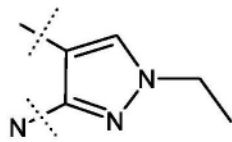


A-4d

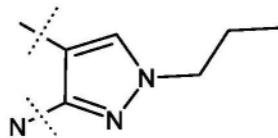


A-4e

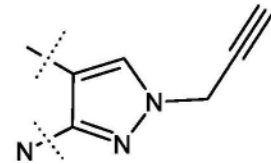
[0207]



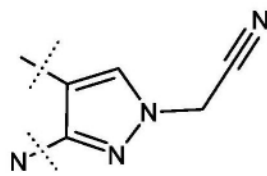
A-4f



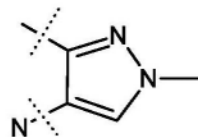
A-4g



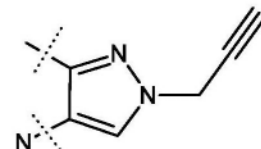
A-4h



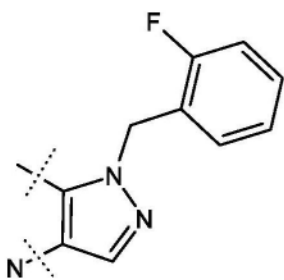
A-4i



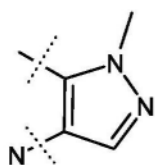
A-5a



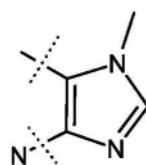
A-5b



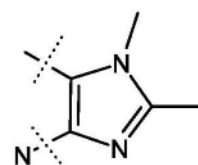
A-7a



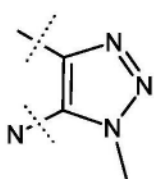
A-7b



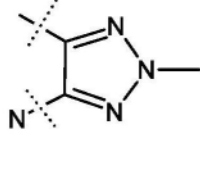
A-9a



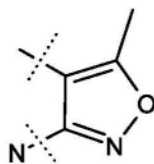
A-9b



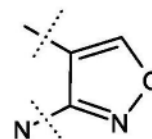
A-10a



A-12a

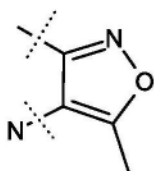


A-13a

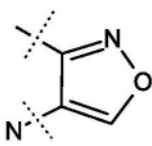


A-13b

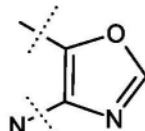
[0208]



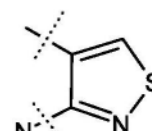
A-15a



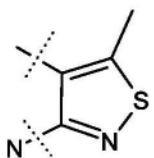
A-15b



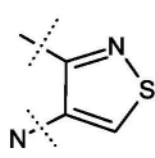
A-17a



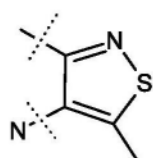
A-19a



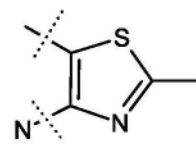
A-19b



A-21a

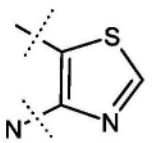


A-21b

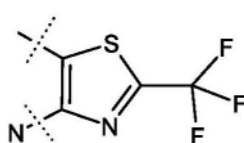


A-23a

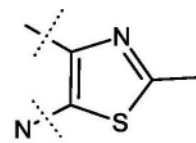
[0209]



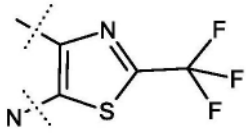
A-23b



A-23c



A-24a



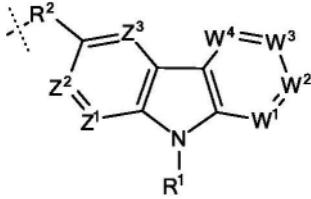
A-24b

其中环A-4a或A12-a为特别的选择。

;

[0210] 在一个进一步的具体实施方案PE5中,本发明的化合物为式I的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体和/或立体异构体,其中

[0211] Q^3 具有式Q3-II的结构



[0212]

Q3-II

[0213] 并且其中

[0214] (a)

[0215] W^1 代表C- R^{W1} ;

[0216] W^2 代表C- R^{W2} ;

[0217] W^3 代表C- R^{W3} ;

[0218] W^4 代表C- R^{W4} ;

[0219] R^{W1} 代表H;

[0220] R^{W2} 代表H;

[0221] R^{W3} 代表 C_{1-6} -脂族、-O- C_{1-6} -脂族、卤素、-CN、-CH₂-Ar^W或-CH₂-CH₂-Ar^W;

[0222] R^{W4} 代表H;

[0223] Ar^W代表苯基,其可以是未被取代的或被 R^{W11} 单取代;

[0224] R^{W11} 代表卤素;优选地F;

[0225] 或

[0226] (b)

[0227] W^1 代表C- R^{W1} ;

[0228] W^2 代表C- R^{W2} ;

[0229] W^3 代表C- R^{W3} ;

[0230] W^4 代表C- R^{W4} ;

[0231] R^{W1} 代表H;

[0232] R^{W2} 代表 C_{1-6} -脂族;

[0233] R^{W3} 代表H,

[0234] R^{W4} 代表H;

[0235] 或

[0236] (c)

- [0237] W^1 代表C- R^{W1} ;
- [0238] W^2 代表C- R^{W2} ;
- [0239] W^3 代表C- R^{W3} ;
- [0240] W^4 代表C- R^{W4} ;
- [0241] R^{W1} 代表H;
- [0242] R^{W2} 代表H;
- [0243] R^{W3} 代表H,
- [0244] R^{W4} 代表 C_{1-6} -脂族;
- [0245] 或
- [0246] (d)
- [0247] W^1 代表C- R^{W1} ;
- [0248] W^2 代表N;
- [0249] W^3 代表C- R^{W3} ;
- [0250] W^4 代表C- R^{W4} ;
- [0251] R^{W1} 代表H;
- [0252] R^{W3} 代表 C_{1-6} -脂族、-O- C_{1-6} -脂族、卤素、-CN、- CH_2 - Ar^W 或- CH_2 - CH_2 - Ar^W ;
- [0253] R^{W4} 代表H;
- [0254] Ar^W 代表苯基,其可以是未被取代的或被 R^{W11} 单取代;
- [0255] R^{W11} 代表卤素;优选地F;
- [0256] 或
- [0257] (e)
- [0258] W^1 代表C- R^{W1} ;
- [0259] W^2 代表N;
- [0260] W^3 代表C- R^{W3} ;
- [0261] W^4 代表C- R^{W4} ;
- [0262] R^{W1} 代表H;
- [0263] R^{W3} 代表H;
- [0264] R^{W4} 代表 C_{1-6} -脂族;
- [0265] 或
- [0266] (f)
- [0267] W^1 代表C- R^{W1} ;
- [0268] W^2 代表C- R^{W2} ;
- [0269] W^3 代表N;
- [0270] W^4 代表C- R^{W4} ;
- [0271] R^{W1} 代表H;
- [0272] R^{W2} 代表 C_{1-6} -脂族;
- [0273] R^{W4} 代表H;
- [0274] 或
- [0275] (g)

- [0276] W^1 代表C- R^{W1} ;
- [0277] W^2 代表C- R^{W2} ;
- [0278] W^3 代表N;
- [0279] W^4 代表C- R^{W4} ;
- [0280] R^{W1} 代表H;
- [0281] R^{W2} 代表H;
- [0282] R^{W4} 代表 C_{1-6} -脂族;
- [0283] 或
- [0284] (h)
- [0285] W^1 代表C- R^{W1} ;
- [0286] W^2 代表C- R^{W2} ;
- [0287] W^3 代表C- R^{W3} ;
- [0288] W^4 代表N;
- [0289] R^{W1} 代表H;
- [0290] R^{W2} 代表H;
- [0291] R^{W3} 代表 C_{1-6} -脂族、-O- C_{1-6} -脂族、卤素、-CN、- CH_2 - Ar^W 或- CH_2 - CH_2 - Ar^W ;
- [0292] Ar^W 代表苯基,其可以是未被取代的或被 R^{W11} 单取代;
- [0293] R^{W11} 代表卤素;优选地F;
- [0294] 且剩余的原子团和残基为如上文对式I或者上文或下文对本文描述的进一步的
具体实施方案中的任何一个所定义。
- [0295] 在PE5的另一个具体实施方案PE5a中,本发明的化合物为式I的化合物或其药学上
可接受的盐、溶剂化物、互变异构体和/或立体异构体,其中
- [0296] (a)
- [0297] W^1 代表C- R^{W1} ;
- [0298] W^2 代表C- R^{W2} ;
- [0299] W^3 代表C- R^{W3} ;
- [0300] W^4 代表C- R^{W4} ;
- [0301] R^{W1} 代表H;
- [0302] R^{W2} 代表H;
- [0303] R^{W3} 代表 C_{1-6} -脂族、-O- C_{1-6} -脂族、卤素、-CN、- CH_2 - Ar^W 或- CH_2 - CH_2 - Ar^W ;特别是甲基、
2-丙基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、F、-CN、- CH_2 -苯基、- CH_2 - (2-氟苯基)、- CH_2 - (3-氟苯
基)、- CH_2 - (4-氟苯基);
- [0304] R^{W4} 代表H;
- [0305] Ar^W 代表苯基,其可以是未被取代的或被 R^{W11} 单取代;
- [0306] R^{W11} 代表卤素;特别是F;
- [0307] 或
- [0308] (d)
- [0309] W^1 代表C- R^{W1} ;
- [0310] W^2 代表N;

- [0311] W^3 代表 $C-R^{W3}$;
- [0312] W^4 代表 $C-R^{W4}$;
- [0313] R^{W1} 代表H;
- [0314] R^{W3} 代表 C_{1-6} -脂族、-O- C_{1-6} -脂族、卤素、-CN、- CH_2 -Ar^W或- CH_2 - CH_2 -Ar^W;特别是甲基、2-丙基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、F、-CN、- CH_2 -苯基、- CH_2 - (2-氟苯基)、- CH_2 - (3-氟苯基)、- CH_2 - (4-氟苯基);
- [0315] R^{W4} 代表H;
- [0316] Ar^W代表苯基,其可以是未被取代的或被 R^{W11} 单取代;
- [0317] R^{W11} 代表卤素;特别是F;
- [0318] 或
- [0319] (h)
- [0320] W^1 代表 $C-R^{W1}$;
- [0321] W^2 代表 $C-R^{W2}$;
- [0322] W^3 代表 $C-R^{W3}$;
- [0323] W^4 代表N;
- [0324] R^{W1} 代表H;
- [0325] R^{W2} 代表H;
- [0326] R^{W3} 代表 C_{1-6} -脂族、-O- C_{1-6} -脂族、卤素、-CN、- CH_2 -Ar^W或- CH_2 - CH_2 -Ar^W;特别是甲基、2-丙基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、F、-CN、- CH_2 -苯基、- CH_2 - (2-氟苯基)、- CH_2 - (3-氟苯基)、- CH_2 - (4-氟苯基);
- [0327] Ar^W代表苯基,其可以是未被取代的或被 R^{W11} 单取代;
- [0328] R^{W11} 代表卤素;特别是F;
- [0329] 且剩余的原子团和残基为如上文对式I或者上文或下文对本文描述的进一步的实施方案中的任何一个所定义。
- [0330] 在PE5或PE5a的另一个具体实施方案PE5aa中,
- [0331] Z^1 、 Z^2 和 Z^3 各代表式Q3-II中的CH。
- [0332] 在本发明的一个进一步的具体实施方案PE6中,本发明的化合物为式I的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体和/或立体异构体,其中
- [0333] Q^3 具有式Q3-I或Q3-II的结构;
- [0334] R^1 代表Ar¹、Hetar¹、Cyc¹、Hetcyc¹、L¹-Ar¹、L¹-Hetar¹、L²-Cyc¹、L²-Hetcyc¹、未被取代或被取代的直链或支链 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基或 C_{2-6} -炔基;其中
- [0335] Ar¹为具有6或10个环碳原子的单环或双环芳基,其中该芳基可以是未被取代的或者被可以相同或不同的取代基 R^{B1} 、 R^{B2} 和/或 R^{B3} 所取代;
- [0336] Hetar¹为具有5或6个环原子的单环杂芳基或具有9或10个环原子的双环杂芳基,其中所述环原子中的1、2或3个为选自N、O和/或S的杂原子,且剩余的为碳原子,其中该杂芳基可以是未被取代的或者被可以相同或不同的取代基 R^{B1} 、 R^{B2} 和/或 R^{B3} 所取代;优选地该杂芳基是未被取代的或被可以相同或不同的取代基 R^{B1} 和/或 R^{B2} 所取代;
- [0337] Cyc¹为具有3、4、5、6、7或8个环碳原子的饱和或部分不饱和的单环或双环碳环,其中该碳环可以是未被取代的或者被可以相同或不同的 R^{B4} 、 R^{B5} 和/或 R^{B6} 所取代;

[0338] Hetcyc¹为具有5或6个环原子的饱和或部分不饱和的单环杂环,其中所述环原子中的1或2个为选自N、O和/或S的杂原子,且剩余的为碳原子,其中所述杂环可以是未被取代的或者被可以相同或不同的R^{B4}、R^{B5}和/或R^{B6}所取代,其中,如果杂原子中的一个为S,则该杂环也可被R^{B4}、R^{B5}、R^{B6}、R^{B7}和/或R^{B8}所取代;

[0339] L¹为选自-S(=O)₂-、未被取代或被取代的直链或支链C₁₋₆-亚烷基或C₂₋₆-亚烯基的二价原子团,在其二者中,亚烷基或亚烯基链的碳单元中的一个可被替换为-O-;

[0340] L²为选自未被取代或被取代的直链或支链C₁₋₆-亚烷基或C₂₋₆-亚烯基的二价原子团,在其二者中,亚烷基或亚烯基链的碳单元中的一个可被替换为-O-;

[0341] R^{B1}、R^{B2}、R^{B3}彼此独立地代表直链或支链C₁₋₆-烷基,该C₁₋₆-烷基可以是未被取代的或者被-CN单取代或者被1、2或3个卤素所取代;直链或支链C₁₋₄-烷氧基,该C₁₋₄-烷氧基可以是未被取代的或者被1、2或3个卤素所取代;-O-CH-C≡CH;直链或支链-S-C₁₋₄-烷基,该-S-C₁₋₄-烷基可以是未被取代的或者被1、2或3个卤素所取代;F、Cl、Br、-CN、-S(=O)-C₁₋₃-烷基、S(=O)₂-C₁₋₃-烷基、-N(C₁₋₃-烷基)₂、Ar²、-CH₂-Ar²、Hetar²、Cyc²、Hetcyc²;

[0342] 或者两个相邻的R^{B1}、R^{B2}和/或R^{B3}一起形成二价-C₃₋₄-亚烷基原子团,其中所述亚烷基碳单元中的一个可被替换为羰基单元(-C(=O)-);或二价-O-C₂₋₃-亚烷基原子团;

[0343] Ar²为苯基;

[0344] Hetar²为具有5或6个环原子的单环杂芳基,其中所述环原子中的1、2、3、4、5个为选自N、O和/或S的杂原子,且剩余的为碳原子;

[0345] Cyc²为环丙基、环丁基、环戊基,其每一者可以是未被取代的或者被一个或两个彼此独立地选自OH、F、Cl、Br、C₁₋₄-烷基和C₁₋₄-烷氧基的取代基所取代,其中该C₁₋₄-烷基或C₁₋₄-烷氧基基团可被1、2或3个F原子和/或1个羟基基团所取代;

[0346] Hetcyc²为吡咯烷基、哌啶基,其每一者可以是未被取代的或者被一个或两个彼此独立地选自OH、F、Cl、Br、C₁₋₄-烷基和C₁₋₄-烷氧基的取代基所取代,其中该C₁₋₄-烷基或C₁₋₄-烷氧基基团可被1、2或3个F原子和/或1个羟基基团所取代;

[0347] R^{B4}、R^{B5}、R^{B6}彼此独立地代表F、C₁₋₂-烷基,该C₁₋₂-烷基可以是未被取代的或者被1、2或3个F所取代;C₁₋₂-烷氧基、苯基;或者

[0348] R^{B4}、R^{B5}、R^{B6}中的两个附连到所述碳环Cyc¹或所述杂环Hetcyc¹的同一个碳原子并形成二价氧代(=O)基团;或者

[0349] R^{B4}和R^{B5}和R^{B7}和R^{B8}附连到所述杂环的同一个硫原子并形成两个二价氧代(=O)基团,从而形成-S(=O)₂-部分;

[0350] 卤素为F、Cl、Br;

[0351] 且剩余的原子团和残基为如上文对式I或者上文或下文对本文描述的进一步的具体实施方案中的任何一个所定义。

[0352] 在PE6的另一个具体实施方案PE6a中,

[0353] R¹代表Ar¹、Hetar¹、Cyc¹、Hetcyc¹、L¹-Ar¹、L¹-Hetar¹、L²-Cyc¹、L²-Hetcyc¹、直链或支链C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-烯基或C₂₋₆-炔基,其中所述C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-烯基或C₂₋₆-炔基是未被取代的或者被1、2或3个卤素所取代;其中

[0354] Ar¹为苯基或萘基,特别是苯基,其可以是未被取代的或者被可以相同或不同的取代基R^{B1}和/或R^{B2}所取代;

[0355] Hetar¹为具有5或6个环原子的单环杂芳基或具有9或10个环原子的双环杂芳基,其中所述环原子中的1、2或3个为选自N、O和/或S的杂原子,且剩余的为碳原子,其中该杂芳基可以是未被取代的或者被可以相同或不同的取代基R^{B1}和/或R^{B2}所取代;

[0356] Cyc¹为具有3、4、5、6、7或8个环碳原子的饱和或部分不饱和的单环或双环碳环,其中该碳环可以是未被取代的或者被可以相同或不同的R^{B4}和/或R^{B5}所取代;

[0357] Hetcyc¹为具有5或6个环原子的饱和单环杂环,其中所述环原子中的1个为选自O和S的杂原子,且剩余的为碳原子,其中所述杂环可以是未被取代的或者被可以相同或不同的R^{B8}和/或R^{B9}所取代,其中,如果杂原子中的一个为S,则该杂环也可被R^{B4}、R^{B5}、R^{B7}和R^{B8}所取代;

[0358] L¹为选自-S(=O)₂-、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-C(CH₃)H-、-CH₂-CH₂-C(CH₃)₂-、-CH₂-CH₂-O-CH₂-、-CH₂-CH=CH-的二价原子团;

[0359] L²为选自-CH₂-、-CH₂-CH₂-的二价原子团;

[0360] R^{B1}、R^{B2}彼此独立地代表直链或支链C₁₋₆-烷基,该C₁₋₆-烷基可以是未被取代的或者被-CN单取代或者被1、2或3个卤素所取代,例如-CF₃;直链或支链C₁₋₄-烷氧基,该C₁₋₄-烷氧基可以是未被取代的或者被1、2或3个卤素所取代,例如-OCF₃; -O-CH-C≡CH;直链或支链S-C₁₋₄-烷基,该S-C₁₋₄-烷基可以是未被取代的或者被1、2或3个卤素所取代;F、Cl、Br、-CN、-S(=O)-C₁₋₃-烷基、S(=O)₂-C₁₋₃-烷基、-N(C₁₋₃-烷基)₂、Ar²、-CH₂-Ar²、Hetar²、Cyc²、Hetcyc²;

[0361] 或者两个相邻的R^{B1}、R^{B2}一起形成二价-C₃₋₄-亚烷基原子团,其中所述亚烷基碳单元中的一个可被替换为羰基单元(-C(=O)-);或二价-O-C₂₋₃-亚烷基原子团;

[0362] Ar²为苯基;

[0363] Hetar²为具有5个环原子的单环杂芳基,其中所述环原子中的1个为N,且剩余的为碳原子,或者所述环原子中的1个为N、所述环原子中的1个为S,且剩余的为碳原子;

[0364] Cyc²为环丙基、1-三氟甲基环丙基、环戊基;

[0365] Hetcyc²为吡咯烷基;

[0366] R^{B4}、R^{B5}彼此独立地代表F、C₁₋₂-烷基,该C₁₋₂-烷基可以是未被取代的或者被1、2或3个F所取代;C₁₋₂-烷氧基、苯基;或者

[0367] R^{B4}和R^{B5}附连到所述碳环Cyc¹或所述杂环Hetcyc¹的同一个碳原子并形成二价氧代(=O)基团;或者

[0368] R^{B4}和R^{B5}和R^{B7}和R^{B8}附连到所述杂环的同一个硫原子并形成两个二价氧代(=O)基团,从而形成-S(=O)₂-部分;

[0369] 卤素为F、Cl、Br;

[0370] 且剩余的原子团和残基为如上文对式I或者上文或下文对本文描述的进一步的具体实施方案中的任何一个所定义。

[0371] 在PE6或PE6a的还另一个具体实施方案PE6aa中,

[0372] R¹代表苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、4-二氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、4-(1,1-二氟乙基)苯基、4-(2,2,2-三氟乙基)苯基、4-(1-三氟甲基环丙基)-苯-1-基、4-环戊基苯基、4-乙氧基苯基、4-二氟甲氧基苯基、4-三氟甲氧基苯基、3-(三氟甲基)硫烷基苯基、4-(三氟甲基)硫烷基苯基、3-三氟甲基-4-甲基苯基、2-氟-4-三氟甲基苯基、2-氟-4-三氟甲氧基苯基、3-氟-4-(正-丙基)苯基、2,3-

二甲基-4-甲氧基苯基、6-氟萘-2-基;5-三氟甲基呋喃-2-基;5-三氟甲基噻吩-2-基、2-三氟甲基-1,3-噻唑-4-基、3-氟吡啶-2-基、6-甲基吡啶-3-基、6-甲氧基吡啶-3-基、3-乙基吡啶-2-基、6-乙基吡啶-3-基、4-二氟甲基吡啶-2-基、4-三氟甲基吡啶-2-基、4-三氟甲氧基吡啶-2-基、4-氰基吡啶-2-基、5-三氟甲基吡啶-2-基、6-三氟甲基吡啶-2-基、6-三氟甲基吡啶-3-基(2-三氟甲基吡啶-5-基)、6-三氟甲氧基吡啶-3-基(2-三氟甲氧基吡啶-5-基)、5-氰基吡啶-2-基、5-氰基甲基吡啶-2-基、5-甲磺酰基吡啶-2-基、6-甲氧基吡啶-2-基、4-甲基嘧啶-2-基、4-乙基嘧啶-2-基、4-甲基硫烷基嘧啶-2-基、5-环丙基嘧啶-2-基、5-乙基嘧啶-2-基、5-二氟甲基嘧啶-2-基、5-三氟甲基嘧啶-2-基、5-氰基嘧啶-2-基、5-氰基-3-氟吡啶-2-基、5-氰基-6-甲基吡啶-2-基、3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氧代-5H,6H,7H-环戊[b]吡啶-2-基、5,6,7,8-四氢喹啉-2-基、5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基、5H,6H,7H-环戊[b]吡啶-2-基、喹啉-2-基、异喹啉-3-基、6-甲基喹啉-2-基、8-甲氧基喹啉-4-基、呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基、喹唑啉-2-基、6-氟喹唑啉-2-基、1,5-萘啶-2-基;3-甲基环丁基、环戊基、3-甲基环戊基、3,3-二甲基环戊基、3-三氟甲基-双环[1.1.1]戊烷-1-基、环己基、4-甲基环己基、4-(三氟甲基)环己基、4,4-二氟环己基、环己-1-烯基、2-氧代环庚基、6,6-二氟螺[3.3]庚烷-2-基、1H-茛-2-基;苯磺酰基(苯基磺酰基)、3-甲基苯基磺酰基、苄基、2-乙氧基苯基甲基、3-氯苯基甲基、3-氟苯基甲基、4-氯苯基甲基、3-(吡咯烷-1-基)苯基甲基、3-甲基苯基甲基、4-甲基苯基甲基、3-乙基苯基甲基、3-(丙烷-2-基)苯基甲基、3-叔-丁基苯基甲基、3-(二氟甲氧基)苯基甲基、2-(二氟甲基)苯基甲基、3-(二氟甲基)苯基甲基、3-(三氟甲基)苯基甲基、4-(三氟甲基)苯基]甲基、2-(丙-2-炔-1-基氧基)苯基甲基、3-(1,3-噻唑-2-基)苯基甲基、3-(三氟甲基)硫烷基苯基甲基、3-甲磺酰基苯基甲基、3-(二甲基氨基)苯基甲基、3-(吡咯-1-基)苯基甲基、2-甲基-3-甲氧基苯基甲基、3-三氟甲基-5-甲基苯基甲基、2-甲基-3-(三氟甲基)苯基甲基、3-三氟甲基-4-氟苯基甲基、2-氟-5-(三氟甲氧基)苯基甲基、2-甲氧基-3-三氟甲氧基苯基甲基、2-氟-3-甲氧基苯基甲基、2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基、2-氟-3-氟甲氧基苯基甲基、2-三氟甲氧基-5-氟苯基甲基、2-氟-5-氯-苯基甲基、3-氟-5-甲基苯基]甲基、3,5-二氟苯基甲基、5-氟-2-(三氟甲基)苯基甲基、3-氟-5-(三氟甲基)苯基甲基、2-氯-3-(三氟甲基)苯基甲基、萘-1-基甲基、5,6,7,8-四氢萘-1-基甲基、2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-基甲基、3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-8-基甲基、2-苯基乙基、2-(2-甲基苯基)乙基、2-(2-甲氧基苯基)乙基、2-(3-甲氧基苯基)乙基、2-(4-甲氧基苯基)乙基、2-(2-氟苯基)-乙基、2-(3-氟苯基)-乙基、2-(4-氟苯基)-乙基、2-(2-氯苯基)-乙基、2-(4-氯苯基)-乙基、2-(4-溴苯基)-乙基、2-[4-(三氟甲基)苯基]乙基、2-(2,4-二氟苯基)乙基、2-(二氟甲氧基)-5-氟苯基甲基、2-苯基丙基、3-苯基丙基、3-甲基-3-苯基丁基、2-(苄氧基)乙基;5-乙基呋喃-2-基甲基、5-(三氟甲基)呋喃-2-基甲基、4-(丙烷-2-基)-1,3-噻唑-2-基甲基、2-甲基-1,3-噻唑-4-基甲基、2-三氟甲基-1,3-噻唑-4-基甲基、1-乙基吡唑-5-基甲基、1-(2-丙基)吡唑-5-基甲基、1-乙基咪唑-5-基甲基、1-乙基咪唑-2-基甲基、1-丙基咪唑-2-基甲基、1-苄基咪唑-2-基)甲基、1-(2-甲基丙基)-1H-咪唑-5-基甲基、5-叔-丁基-1,3-噻唑-2-基甲基、3-氟吡啶-2-基甲基、2-甲基吡啶-4-基甲基、4-三氟甲基吡啶-2-基甲基、6-(氟甲基)吡啶-2-基甲基、6-三氟甲基吡啶-2-基甲基、2-(三氟甲基)吡啶-4-基甲基、4-甲基嘧啶-2-基甲基、2-(噻吩-3-基)乙基、5-三氟甲基噻吩-2-基甲基、1-甲基-1H-吡啶-6-基)甲基、1-苯并呋喃-3-基甲基、1-苯并噻吩-3-基甲基、4H,5H,6H-吡咯

并[1,2-b]吡唑-3-基甲基、吡唑并[1,5-a]吡啶-7-基甲基、吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基甲基、咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基、6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基、咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基甲基、咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基甲基、咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基甲基、咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基甲基、吡唑并[1,5-c]嘧啶-3-基甲基、3-(呋喃-2-基)丙-2-烯-1-基;3-三氟甲基环丁基甲基、3-氟-3-苯基环丁基甲基、环己基甲基、4-甲基环己基甲基、4-三氟甲基环己基甲基、4-甲氧基环己基甲基、4,4-二甲基环己基甲基、4,4-二氟环己基甲基、3-三氟甲基-双环[1.1.1]戊烷-1-基甲基、双环[2.2.1]庚烷-2-基甲基、双环[2.2.2]辛烷-2-基甲基、双环[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲基、6,6-二甲基双环[3.1.1]庚-2-烯-2-基]甲基;3,3-二甲基四氢呋喃-2-基甲基、1,1-二氧化硫化环戊烷-4-基甲基、2-(硫化环戊烷-4-基)乙基;2,2-二甲基-4,4,4-三氟戊基、4,4,4-三氟丁基、4,4,4-三氟-3-甲基丁基、3,3-二甲基-4,4,4-三氟丁基、3,3,3-三氟丙-1-炔-1-基;

[0373] 且剩余的原子团和残基为如上文对式I或者上文或下文对本文描述的进一步的实施方案中的任何一个所定义。

[0374] 在PE6、PE6a或PE6aa的具体实施方案PE6aaa中, R^1 选自4-甲基苯基、4-二氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、4-氟苯基;特别是4-三氟甲基苯基(PE6aaaa)。

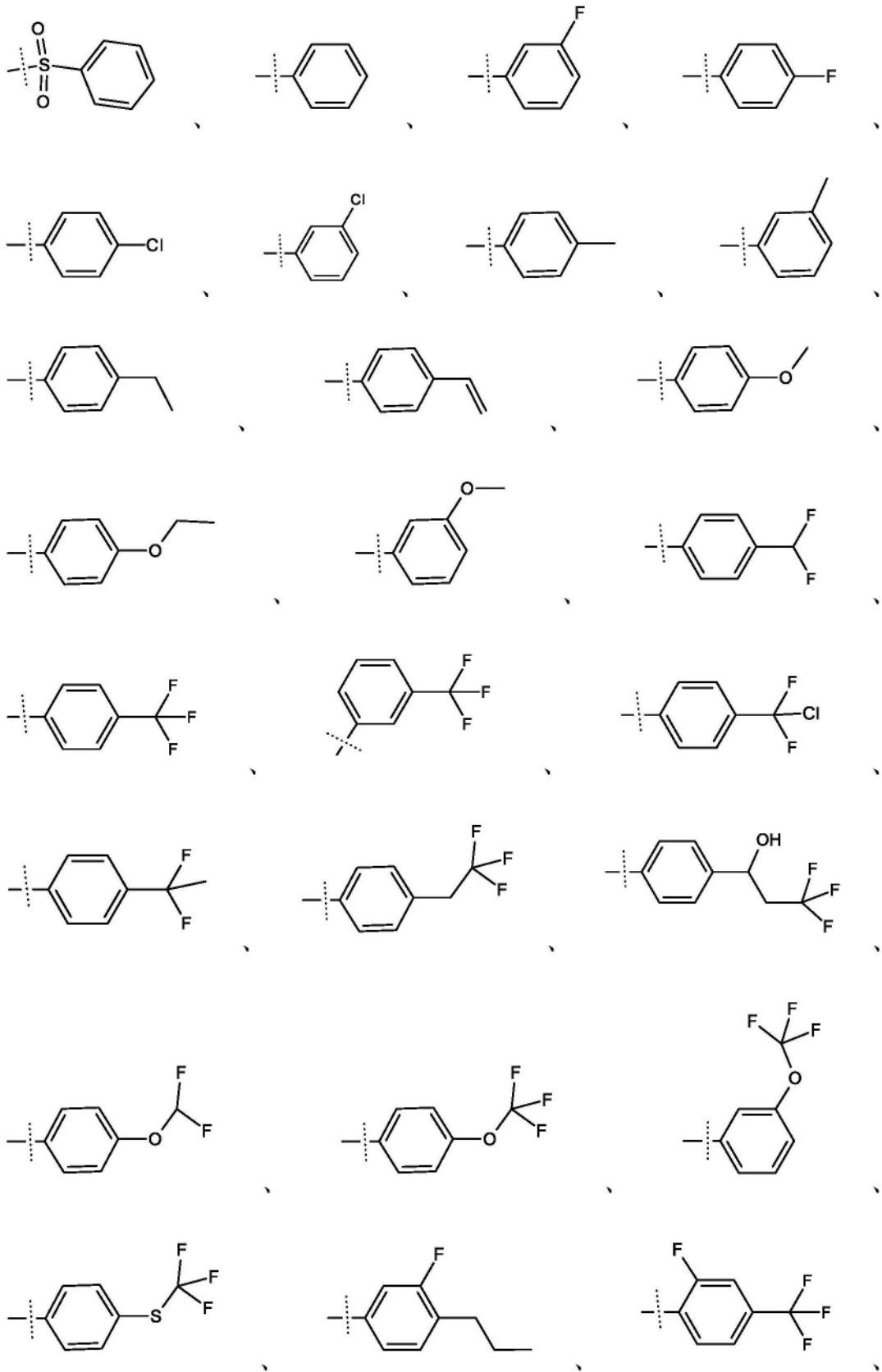
[0375] 在PE6、PE6a、PE6aa、PE6aaa和/或PE6aaaa的还另一个具体实施方案PE6aaaaa中,另外地

[0376] Z^1 、 Z^2 和 Z^3 各代表式Q3-I或Q3-II中的CH。

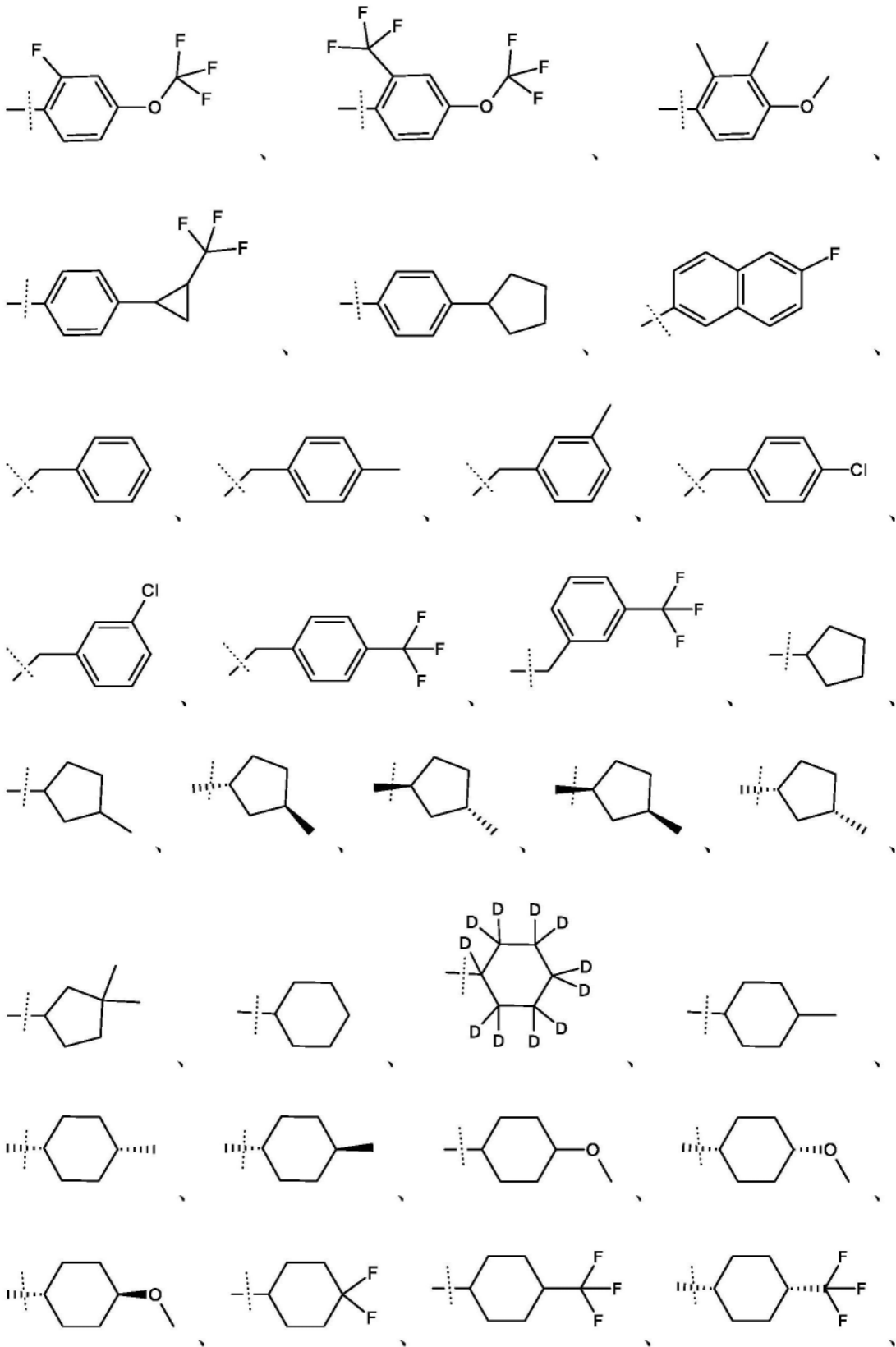
[0377] 在PE6的本发明的还另一个具体实施方案PE6b中,本发明的化合物为式I的化合物或其任何溶剂化物、互变异构体或立体异构体和/或前述各者的任何药学上可接受的盐,包括其以所有比率的混合物,其中

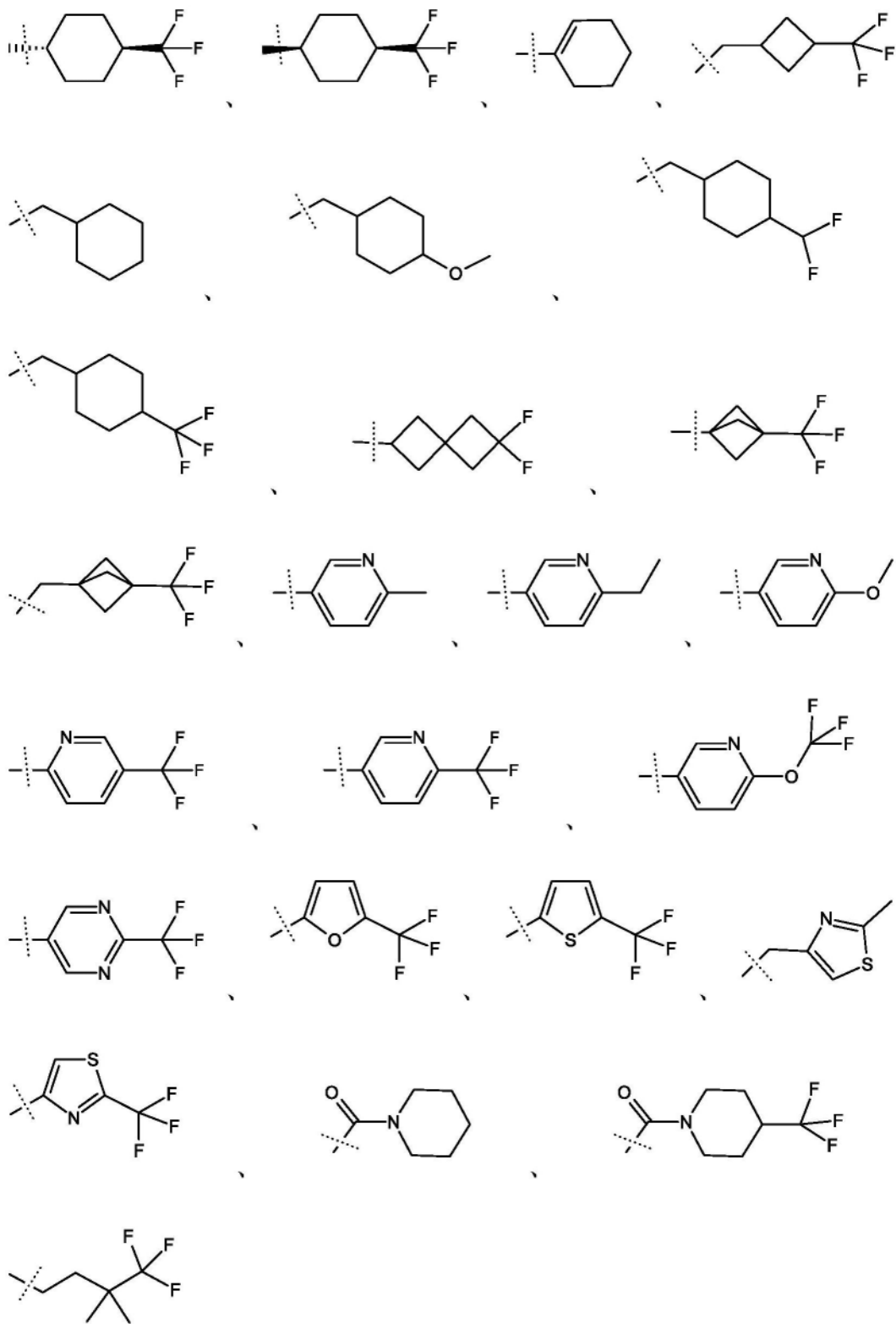
[0378] R^1 选自

[0379]



[0380]

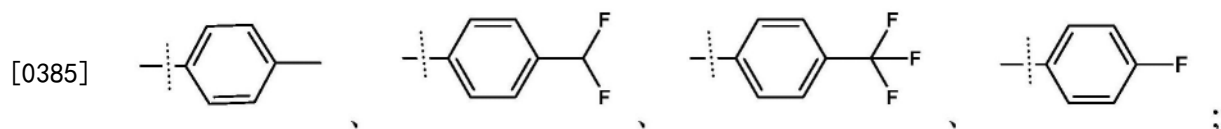




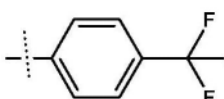
[0382] 且剩余的原子团和残基为如上文对式I或者上文或下文对本文描述的进一步的具
体实施方案中的任何一个所定义。

[0383] 在PE6b的一个具体实施方案PE6ba中，

[0384] R¹选自



[0386] 且剩余的原子团和残基为如上文对式I或者上文或下文对本文描述的进一步的具

体实施方案中的任何一个所定义。尤其是, R^1 为  (具体实施方案PE6baa)。

[0387] 在PEb、PE6ba和/或PE6baa的还另一个具体实施方案PE6baaa中,另外地

[0388] Z^1 、 Z^2 和 Z^3 各代表式Q3-I或Q3-II中的CH。

[0389] 本发明的仍另一个具体实施方案PE7为式I的化合物

[0390] $Q^1-Q^2-Q^3$

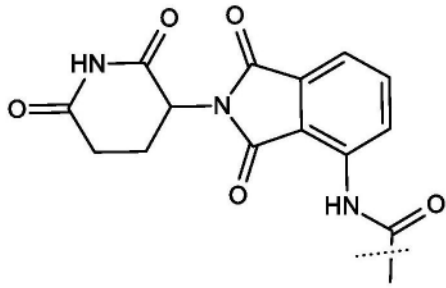
[0391] I

[0392] 其中

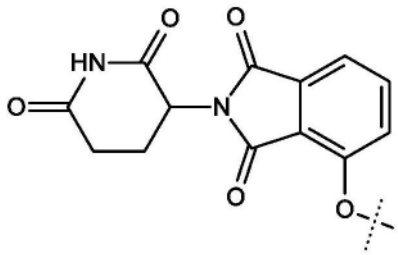
[0393] Q^1 为

[0394] (a)CRBN(cereblon)配体;并且

[0395] CRBN(cereblon)配体具有选自式Q1-I-1、Q1-I-2、Q1-I-3、Q1-I-4、Q1-I-5、Q1-I-6、Q1-II-1、Q1-II-2、Q1-II-3、Q1-II-4、Q1-II-5和Q1-VII-1的结构的结构

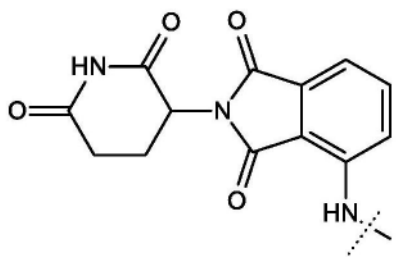


Q1-I-1,

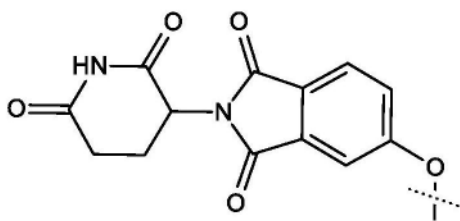


Q1-I-2,

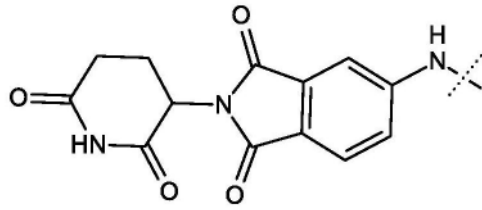
[0396]



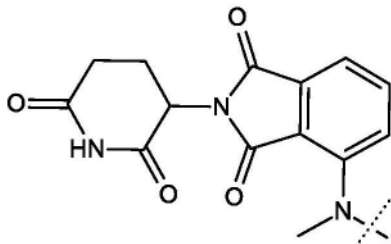
Q1-I-3,



Q1-I-4,

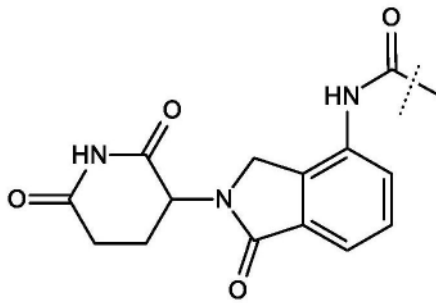


Q1-I-5,

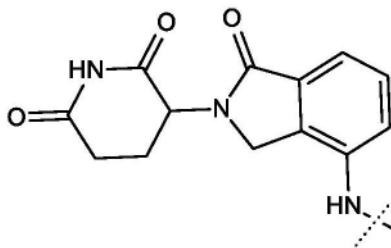


Q1-I-6,

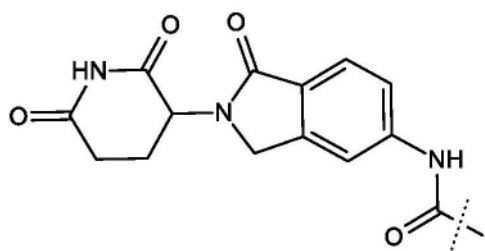
[0397]



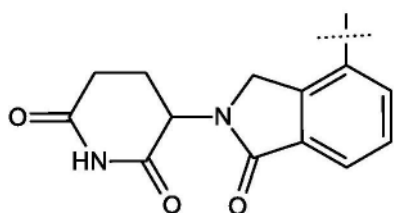
Q1-II-1,



Q1-II-2,

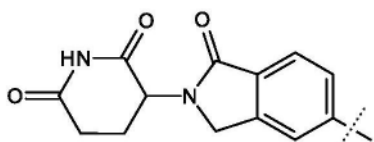


Q1-II-3

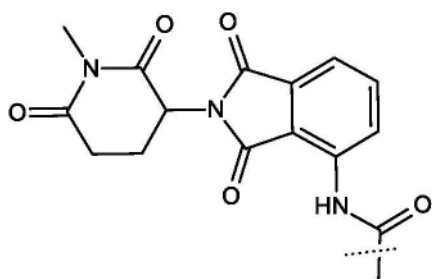


Q1-II-4,

[0398]

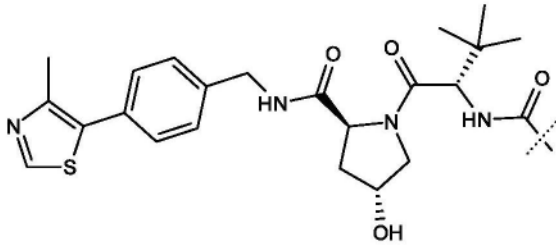


Q1-II-5,

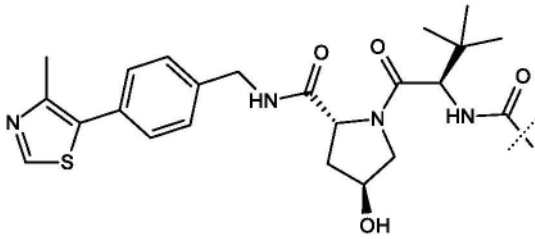


Q1-VII-1; 或

[0399] (b) VHL (von Hippel-Lindau) 配体; 并且 VHL 配体具有选自式 Q1-III-1、Q1-III-2、Q1-III-4 和 Q1-III-5 的结构的结构:

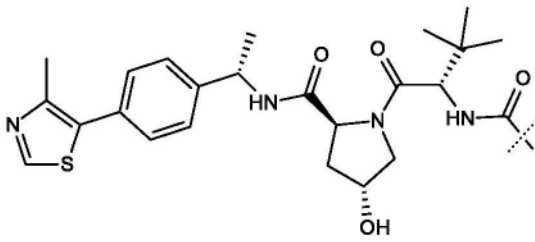


Q1-III-1;

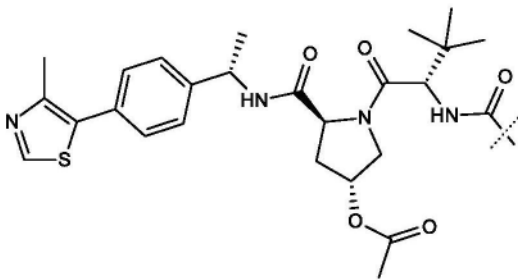


Q1-III-2,

[0400]



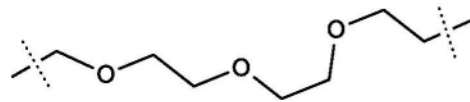
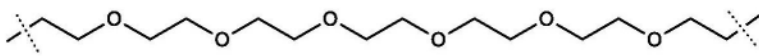
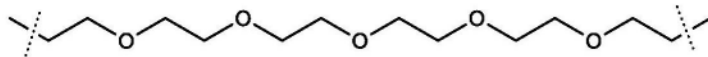
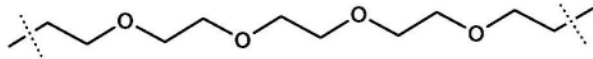
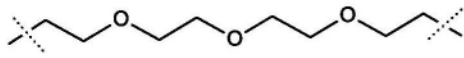
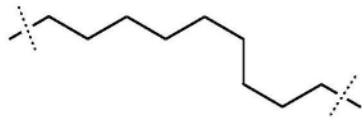
Q1-III-4,



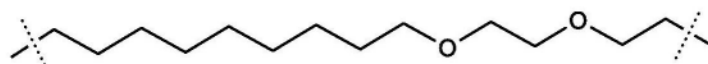
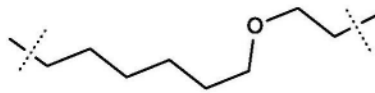
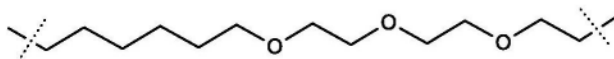
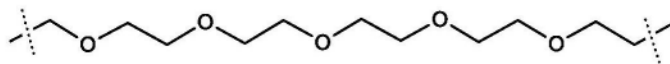
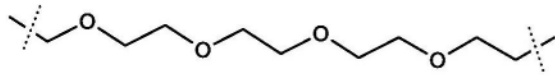
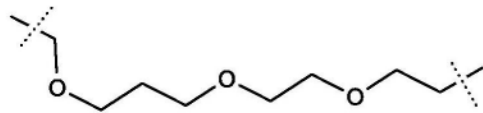
Q1-III-5;

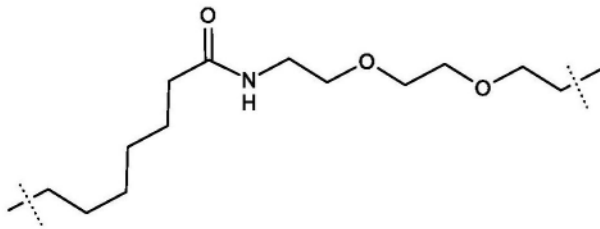
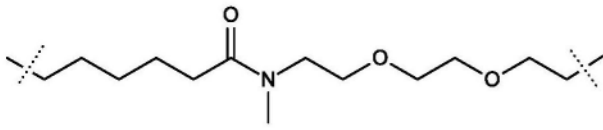
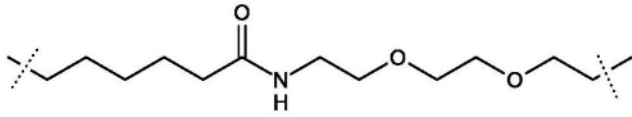
[0401] Q²选自



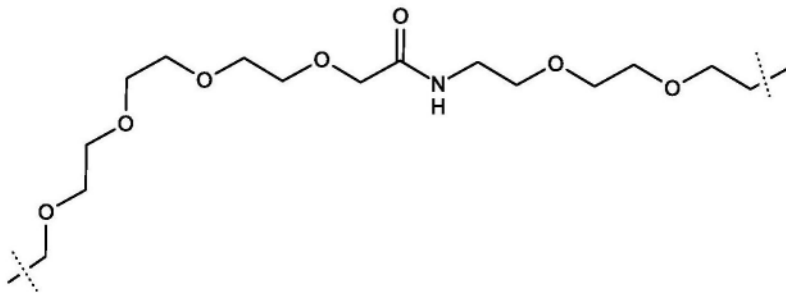
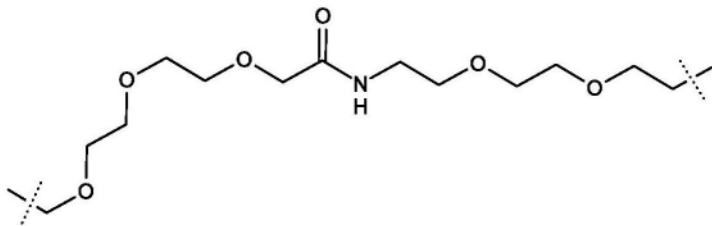
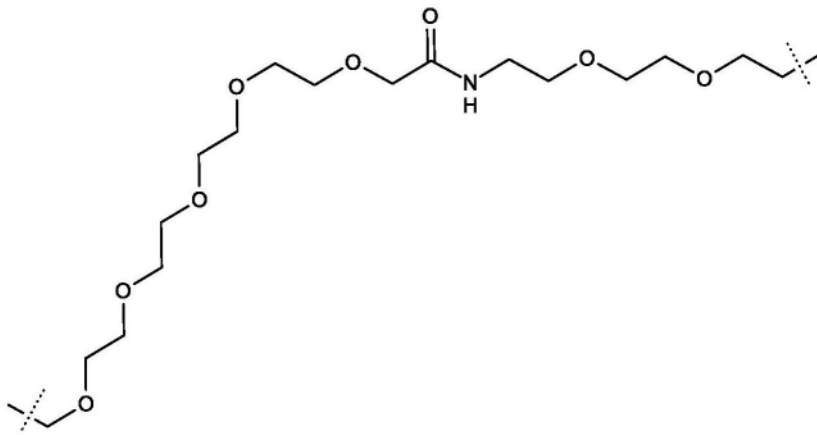


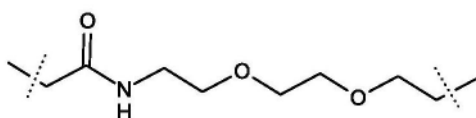
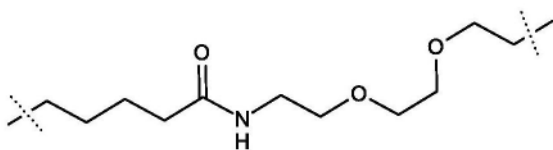
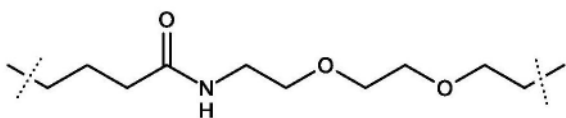
[0403]



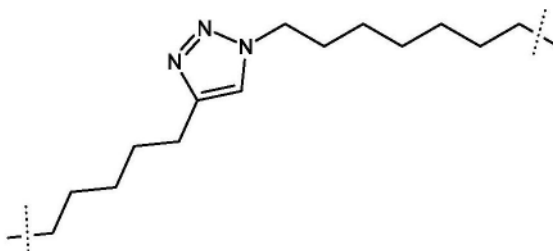
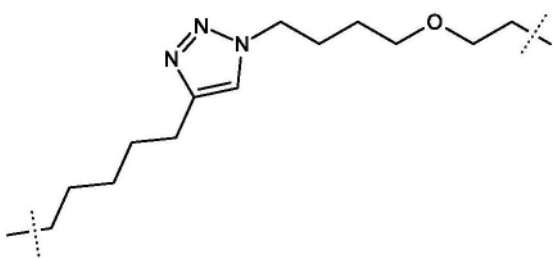


[0404]





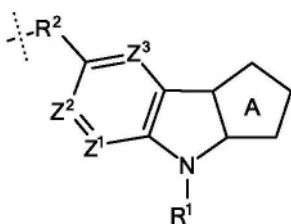
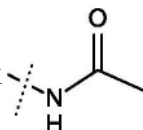
[0405]



;

[0406] Q³具有式Q³-I的结构

[0407]

Q³-I;[0408] 环A为如上文所定义的环A-4或环A-12;R^{A1}代表甲基;[0409] R^{A2}代表氢;[0410] R¹表示4-三氟甲基苯基;[0411] R²代表  (-NH-C(=O)-);

[0412] Z^1 、 Z^2 和 Z^3 各代表式Q3-I中的CH。

[0413] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体和/或立体异构体。

[0414] 在PE7的一个具体实施方案PE7a中，

[0415] Q^1 为(a) CRBN配体并具有选自式Q1-I-2、Q1-I-3、Q1-I-5、Q1-I-6、Q1-II-2、Q1-II-3、Q1-II-4和Q1-II-5的结构的结构；或者为(b) VHL配体并具有选自式Q1-III-1和Q1-III-4的结构的结构。

[0416] 在还另一个具体实施方案PE8中，本发明的化合物为选自下表1中示出的包括化合物编号1至122的化合物的三环杂环，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体和/或立体异构体。在PE8的仍另一个具体实施方案PE8a中，化合物选自表1并且为如上文和权利要求书中所述的式I的化合物。应理解，表1中描绘的每种单一化合物以及这样的化合物的任何药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体和/或立体异构体代表本发明的一个具体实施方案。在PE8或PE8a的仍再一个具体实施方案PE8b中，化合物选自表1，为如上文和权利要求书中所述的式I的化合物，并且在SK-HEP1TEAD降解测定中的组A或组B内和/或在NCI-H226TEAD降解测定中的组A或组B内，如下表4a中所提供。

[0417] 如本文所用，除非在说明书和/或权利要求书中其他地方针对特定的取代基、原子团、残基、基团或部分另有说明或具体定义，否则应应用以下定义。

[0418] 术语“泛素连接酶配体”是指能够与任何种类的泛素连接酶结合的结构部分或化合物。术语“E3泛素连接酶配体”是指能够与E3泛素连接酶结合的结构部分或化合物。

[0419] 如本文所用，术语“脂族”或“脂族基团”意指直链(即，无支链)或支链的被取代或未被取代的烃链，其是完全饱和的或其含有一个或多个不饱和单元，或者意指单环烃或双环烃或三环烃，其是完全饱和的或其含有一个或多个不饱和单元，如一个或多个C=C双键和/或C≡C三键，但其不是芳族的(本文也称为“碳环”、“脂环族”或“环烷基”)，其——通常并且如果在本说明书或附随的权利要求书中没有另外定义的话——与分子的其余部分具有单个附连点。除非另有说明，否则脂族基团含有1至10(即，1、2、3、4、5、6、7、8、9或10)、1至8(即，1、2、3、4、5、6、7或8)或1至6(即，1、2、3、4、5或6)个脂族碳原子(分别为“ C_{1-10} -脂族”、“ C_{1-8} -脂族”和“ C_{1-6} -脂族”)。在一些实施方案中，脂族基团含有1-5(即，1、2、3、4或5)个脂族碳原子(“ C_{1-5} -脂族”)。在其他实施方案中，脂族基团含有1-4(即，1、2、3或4)个脂族碳原子(“ C_{1-4} -脂族”)。在还其他实施方案中，脂族基团含有1-3(即，1、2或3)个脂族碳原子(“ C_{1-3} -脂族”)，在仍其他实施方案中，脂族基团含有1-2个脂族碳原子(“ C_{1-2} -脂族”)。在一些实施方案中，“脂环族”(“环烷基”)是指单环 C_3 - C_7 烃(即，具有3、4、5、6或7个环碳原子的单环烃)或是指双环 C_{5-8} 烃(即，具有5、6、7或8个环碳原子的双环烃)，其是完全饱和的或其含有一个或多个不饱和单元，但其不是芳族的，其与分子的其余部分具有单个附连点。在另一个实施方案中，术语“脂环族”或“碳环”是指单环或双环脂环族环系统，其经由芳族、杂芳族或杂环环或环系统的2个相邻环原子与芳族、杂芳族或杂环环或环系统稠合；换句话说，这样的碳环与其与之稠合的环或环系统共用两个环原子，从而与分子的其余部分具有两个附连点。在另一个实施方案中，术语“碳环”是指双环螺环，其中两个单环碳环经由相同的单个碳原子彼此稠合。一般来说，术语“脂族”在化学上可能的范围内涵盖直链(即无支链)以及支链烃链，如果没有在特定的情况下不同地定义的话。另外，一般来说，该术语在化学上可能的范围内涵盖未被取代和被取代的烃部分，如果没有在特定的情况下不同地定义的话。脂族

基团的典型取代基包括但不限于卤素(特别是F)、氰基、羟基、烷氧基、未被取代或被单取代或被二取代的氨基、芳基(特别是未被取代或被取代的苯基)、杂芳基(特别是未被取代或被取代的吡啶基或嘧啶基)、杂环基(特别是未被取代或被取代的吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基)。合适的脂族基团包括但不限于直链或支链、被取代或未被取代的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基基团及其杂化物如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。

[0420] 术语“烷基”一般是指饱和脂族和无环部分,而术语“烯基”一般是指具有一个或多个C=C双键的不饱和脂族和无环部分,术语“炔基”一般是指具有一个或多个C≡C三键的脂族和无环部分。应理解,术语“烯基”包括所有形式的异构体,即E-异构体、Z-异构体以及它们的混合物(E/Z-异构体)。示例性的脂族基团有直链或支链、被取代或未被取代的C₁₋₁₀-烷基、C₁₋₈-烷基、C₁₋₆-烷基、C₁₋₄-烷基、C₁₋₃-烷基、C₁₋₂-烷基、C₂₋₈-烯基、C₂₋₆-烯基、C₂₋₈-炔基、C₂₋₆-炔基基团及其杂化物如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。

[0421] 特别地,术语“C₁₋₃-烷基”是指具有1、2或3个碳原子的烷基基团,即饱和和无环脂族基团。示例性的C₁₋₃-烷基基团有甲基、乙基、丙基和异丙基。术语“C₁₋₄-烷基”是指具有1、2、3或4个碳原子的烷基基团。示例性的C₁₋₄-烷基基团有甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基和叔丁基。术语“C₁₋₆-烷基”是指具有1、2、3、4、5或6个碳原子的烷基基团。示例性的C₁₋₆-烷基基团有甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、2-戊基、正己基和2-己基。术语“C₁₋₈-烷基”是指具有1、2、3、4、5、6、7或8个碳原子的烷基基团。示例性的C₁₋₈-烷基基团有甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、2-戊基、正己基、2-己基、正庚基、2-庚基、正辛基、2-辛基和2,2,4-三甲基戊基。术语“C₁₋₁₀-烷基”是指具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子的烷基基团。示例性的C₁₋₁₀-烷基基团有甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、2-戊基、正己基、2-己基、正庚基、2-庚基、正辛基、2-辛基、2,2,4-三甲基戊基和正癸基。这些烷基基团中的每一个可以是直链的或——除了C₁-烷基和C₂-烷基外——支链的,并且可以是未被取代的或者被1、2或3个取代基所取代,所述取代基可以相同或不同,并且如果在本说明书和/或附随的权利要求书中其他地方没有不同地说明的话,所述取代基可以选自卤素(特别是F)、羟基、烷氧基、未被取代或被单取代或被二取代的氨基、芳基(特别是未被取代或被取代的苯基)、杂芳基(特别是未被取代或被取代的吡啶基或嘧啶基)、杂环基(特别是未被取代或被取代的吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基)。示例性的被取代的烷基基团有二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、羟甲基、2-羟乙基。

[0422] 在一些情况下,C₁₋₃-烷基、C₁₋₄-烷基、C₁₋₆-烷基、C₁₋₈-烷基、C₁₋₁₀-烷基基团-无支链和支链两者-也可包含其中非末端且不相邻的-CH₂- (亚甲基)基团中的1或2个被替换为-O-、-S-和/或1或2个非末端且不相邻的-CH₂-或-CH-基团被替换为-NH-或-N-的那些残基。这些替换产生例如(改性的)烷基基团比如-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-CH₂-S-CH₃、CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₃、CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₃、CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₃、CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₃等。可以在说明书和/或权利要求书中其他地方为特定的烷基取代基或原子团定义-CH-和-CH₂-基团的进一步和/或不同的替换。如上文对“未改性的”烷基基团所述,这些“改性的”烷基基团可以任选地被1、2或3个取代基所取代,所述取代基可以相同或不同,并且如果在本说明书和/或附随的权利要求书中其他地方没有不同地说明的话,所述取代基可以选自卤素(特别是F)、羟基、烷氧基、未被取代或被单取代或被二取代的氨基、芳基(特别是未被取代或被取代的苯基)、杂芳基(特别是未被取代或被取代的吡啶基或嘧啶基)、杂环基

(特别是未被取代或被取代的吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基)。示例性的改性的烷基基团有 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-C(=O)-CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-C(=O)-CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$ 、 $\text{CHR-CH(OH)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$ ，其中“R”表示另外的取代基。

[0423] 术语“ C_{3-7} -环烷基”是指具有3、4、5、6或7个环碳原子的如上文所定义的脂环族烃。同样，术语“ C_{3-6} -环烷基”是指具有3、4、5或6个环碳原子的脂环族烃。如本文所用，术语“环烷基”、“ C_{3-7} -环烷基”和“ C_{3-6} -环烷基”包括饱和的或者含有一个或多个不饱和单元如 $\text{C}=\text{C}$ 双键的环状烃；具有至少一个不饱和单元的此类环状烃也可被称为“环烯基”基团。 C_{3-7} -环烷基基团可以是未被取代的或者被——除非在本说明书中其他地方不同地说明——1、2或3个取代基所取代，所述取代基可以相同或不同并且——除非在本说明书中其他地方不同地说明——选自 C_{1-6} -烷基、 O-C_{1-6} -烷基(烷氧基)、卤素、羟基、未被取代或被单取代或被二取代的氨基、芳基(特别是未被取代或被取代的苯基)。如果被取代，则 C_{3-7} -环烷基包括所有可能的立体异构体。示例性的 C_{3-7} -环烷基基团有环丙基、2-甲基-环丙基、环丙烯基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环庚烯基。术语“双环 C_{5-8} -环烷基”是指具有5、6、7或8个环碳原子的如上文所定义的双环脂环族烃；其包括螺环环系统，即其中双环 C_{5-8} -环烷基的两个碳环经由相同的碳原子附连至彼此的环系统。双环 C_{5-8} -环烷基基团可以是未被取代的或者被——除非在本说明书中其他地方不同地说明——1、2或3个取代基所取代，所述取代基可以相同或不同并且——除非在本说明书中其他地方不同地说明——选自 C_{1-6} -烷基、 O-C_{1-6} -烷基(烷氧基)、卤素、羟基、未被取代或被单取代或被二取代的氨基。如果被取代，则双环 C_{5-8} -环烷基包括所有可能的立体异构体。示例性的双环 C_{5-8} -环烷基有螺[3.3]庚基、双环[2.2.1]庚烷-2-基、双环[2.2.2]辛烷-2-基、双环[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲基、双环[3.1.1]庚-2-烯-2-基。

[0424] 术语“脂族氧基”是指经由氧原子(-O-)连接至另外的结构部分的如上文所定义的饱和或不饱和脂族基团或取代基。术语“ C_{1-6} -脂族氧基”是指在脂族基团内具有1、2、3、4、5或6个碳原子的脂族氧基原子团。术语“烷氧基”是指饱和脂族氧基的一个特定子组，即是指经由氧原子(-O-)连接至另外的结构部分的烷基取代基和残基。有时，其也被称为“O-烷基”，更具体而言，被称为“O- C_{1-2} -烷基”、“O- C_{1-3} -烷基”、“O- C_{1-4} -烷基”、“O- C_{1-6} -烷基”、“O- C_{1-8} -烷基”。与类似的烷基基团一样，它可以是直链的或者——除了-O- C_1 -烷基和-O- C_2 -烷基外——支链的并且可以是未被取代的或者被1、2或3个取代基所取代，所述取代基可以相同或不同并且，如果在本说明书中其他地方没有不同地说明的话，选自卤素、未被取代或被单取代或被二取代的氨基。示例性的烷氧基基团有甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基。

[0425] 术语“亚烷基”是指二价脂族基团，特别是二价烷基基团。“亚烷基链”为多亚甲基基团，即 $-(\text{CH}_2)_j-$ ，其中j为正整数，优选1、2、3、4、5或6。在本发明的上下文中，“ C_{1-3} -亚烷基”是指分别具有1、2和3个 $-\text{CH}_2-$ 基团的亚烷基部分；然而，术语“亚烷基”不仅包括直链亚烷基基团(即“亚烷基链”)，而且还包括支链亚烷基基团。术语“ C_{1-6} -亚烷基”是指或为直链(即亚烷基链)或为支链并且具有1、2、3、4、5或6个碳原子的亚烷基部分。术语“ C_{2-6} -亚烷基”是指

具有2、3、4、5或6个碳原子的亚烷基部分,而“C₃₋₄-亚烷基”是指具有3或4个碳原子的亚烷基部分,“C₂₋₃-亚烷基”是指具有2或3个碳原子的亚烷基部分。被取代的亚烷基为其中一个或多个亚甲基氢原子被替换为取代基(或被取代基替换)的基团。合适的取代基包括本文针对被取代的烷基基团所描述的那些。在一些情况下,亚烷基链的1或2个亚甲基基团可以被替换为例如O、S和/或NH或N-C₁₋₄-烷基。示例性的亚烷基基团有-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-O-、-O-CH₂-CH₂-O-、-O-CH₂-CH₂-CH₂-O-、-CH₂-NH-CH₂-CH₂-、-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₂-。

[0426] 术语“亚烯基”是指二价烯基基团。被取代的亚烯基链为含有至少一个双键的多亚甲基基团,其中一个或多个氢原子被替换为取代基。合适的取代基包括本文针对被取代的脂族基团所描述的那些。术语“亚烯基”不仅是指直链二价亚烯基原子团(即亚烯基链),而且还是指支链亚烯基基团。术语“C₂₋₆-亚烯基”是指具有2、3、4、5或6个碳原子的亚烯基原子团。

[0427] 术语“亚炔基”是指二价炔基基团。被取代的亚炔基链为含有至少一个三键的多亚甲基基团,其中一个或多个氢原子被替换为取代基。合适的取代基包括本文针对被取代的脂族基团所描述的那些。

[0428] 术语“卤素”指F、Cl、Br或I。

[0429] 术语“杂原子”意指氧(O)、硫(S)或氮(N)中的一者或多者,包括氮或硫的任何氧化形式,例如,N-氧化物、亚砷和砷;杂环或杂芳族环的任何碱性氮或可取代氮例如N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或其中SUB为合适的取代基的N-SUB(如在N-取代的吡咯烷基中)的季铵化形式。

[0430] 单独使用或作为较大部分如在“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”中的一部分使用的术语“芳基”是指具有总共五至十四个环成员的单环、双环和三环环系统,所述环成员为碳原子,其中系统中的至少一个环是芳族的,即其具有(4n+2)个π(pi)电子(其中n为选自0、1、2、3的整数),这些电子在系统上离域,并且其中系统中的每个环含有三至七个环成员。优选地,芳基系统或整个环系统中的所有环都是芳族的。术语“芳基”与术语“芳基环”可互换地使用。在本发明的某些实施方案中,“芳基”是指“芳族环系统”。更具体地,这些芳族环系统可以是具有5、6、7、8、9、10、11、12、13、14个环碳原子的单环、双环或三环。甚至更具体地,这些芳族环系统可以是具有6、7、8、9、10个环碳原子的单环或双环。示例性的芳基基团有苯基、联苯基、萘基、蒽基等,其可以是未被取代的或者被一个或多个相同或不同的取代基所取代。在本文使用的术语“芳基”或“芳族环系统”的范围内还包括其中芳族环与一个或多个非芳族环稠合的基团,如茛满基、邻苯二甲酰亚胺基、萘基亚胺基、菲啶基或四氢萘基等。在后一情况下,“芳基”基团或取代基经由环系统的芳族部分附连至其侧基。

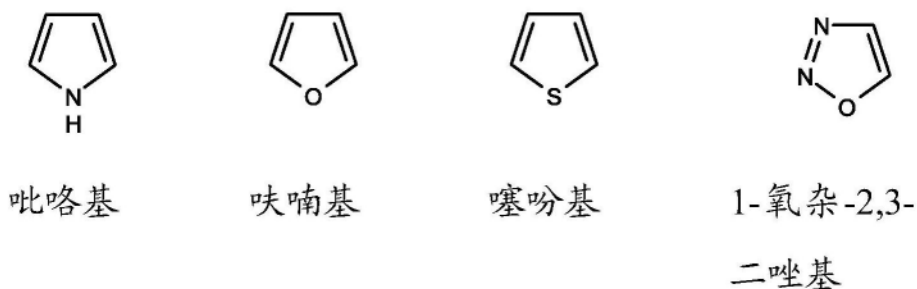
[0431] 术语“苯并”是指六元芳族环(具有碳环原子),其经由两个相邻的碳原子与另一个环稠合,该另一个环为脂环族、芳族、杂芳族或杂环(杂脂族)环;结果形成具有至少两个环的环系统,其中苯并环与其与之稠合的另一个环共用两个共同的碳原子。例如,如果苯并环与苯环稠合,则形成萘环系统,而苯并环与吡啶稠合则提供喹啉或异喹啉;苯并环与环戊烯环稠合则提供茛环。

[0432] 单独使用或作为较大部分例如“杂芳烷基”或“杂芳烷氧基”的一部分使用的术语“杂芳基”和“杂芳-”是指这样的基团,其具有3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14个环原子(所

述原子为碳和杂原子)、优选地5、6、9或10个环原子;环状阵列中共用6、10或14个 π (pi)电子;并且除了碳原子外,还具有1、2、3、4或5个杂原子。术语“杂原子”是指氮、氧或硫,并包括氮或硫的任何氧化形式,以及碱性氮的任何季铵化形式。换句话说,“杂芳基”环或环系统也可被描述为芳族杂环。杂芳基基团包括但不限于噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、呋咱基、吡啶基(pyridyl/pyridinyl)、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、嘌呤基、嘧啶基、蝶啶基和吡咯并吡啶基,特别是吡咯并[2,3-b]吡啶基。如本文所用,术语“杂芳基”和“杂芳-”还包括其中杂芳族环与一个或多个芳基、脂环族或杂环基环稠合的基团,其中附连原子团或附连点优选在杂芳族环或(如果存在)芳基环上。非限制性实例包括吡啶基、异吡啶基、苯并噻吩基(benzothieryl/benzothiophenyl)、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、4H-喹唑啉基、咔唑基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、9H-咔唑基、二苯并呋喃基和吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。例如,吡啶基环可经由六元芳基环的环原子之一或经由五元杂芳基环的环原子之一附连。杂芳基基团任选地为单环、双环或三环。术语“杂芳基”与术语“杂芳基环”、“杂芳基基团”或“杂芳族”可互换地使用,这些术语中的任何之一包括未被取代或者被一个或多个相同或不同的取代基所取代的环。术语“杂芳烷基”是指被杂芳基所取代的烷基基团,其中所述烷基和杂芳基部分独立地任选地被取代。

[0433] 杂芳基环可以在其任何杂环原子或碳环原子处附连至其侧基,该附连产生稳定的结构或分子:任何环原子可以未被取代或被取代。

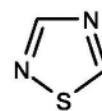
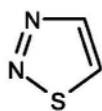
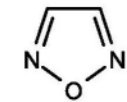
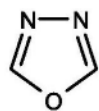
[0434] 如本发明中所使用的“杂芳基”取代基的典型实例的结构在下面绘示:



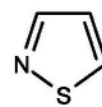
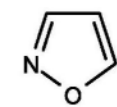
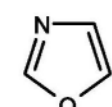
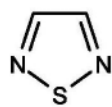
[0435]



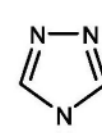
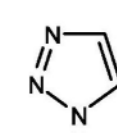
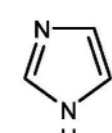
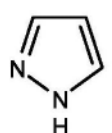
1-氧杂-2,4-二噁唑基
噁唑基



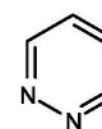
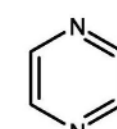
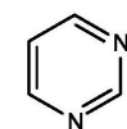
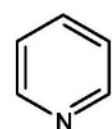
1-氧杂-3,4-二噁唑基
噁唑基



1-硫杂-2,5-二噁唑基
噁唑基



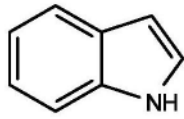
吡唑基
咪唑基
1,2,3-三唑基
1,3,4-三唑基



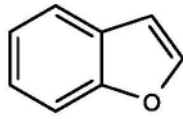
吡啶基
(pyridinyl/
pyridyl)



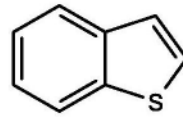
[0436]



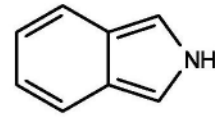
吲哚基



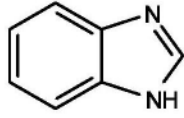
苯并呋喃基



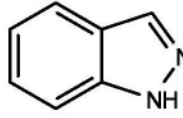
苯并噻吩基



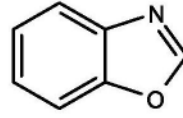
异吲哚基



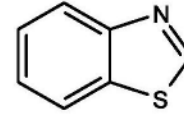
苯并咪唑基



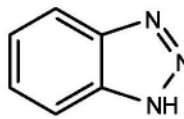
吲唑基



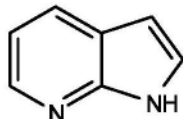
苯并噁唑基



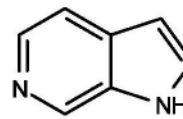
苯并噻唑基



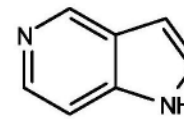
苯并三唑基



吡咯并[2,3-*b*]
吡啶基

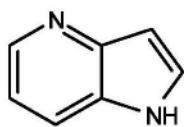


吡咯并[2,3-*c*]
吡啶基

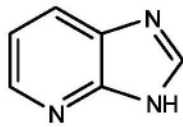


吡咯并[3,2-*c*]
吡啶基

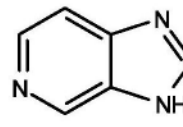
[0437]



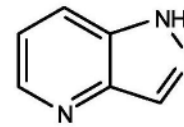
吡咯并[3,2-*b*]
吡啶基



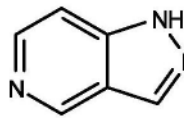
咪唑并[4,5-*b*]
吡啶基



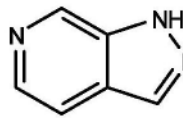
咪唑并[4,5-*c*]
吡啶基



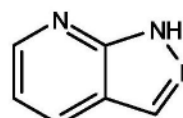
吡唑并[4,3-*d*]
吡啶基



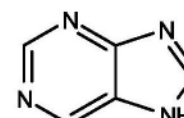
吡唑并[4,3-*c*]
吡啶基



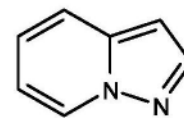
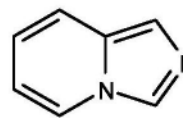
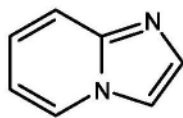
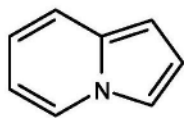
吡唑并[3,4-*c*]
吡啶基



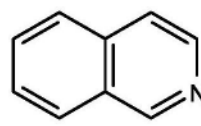
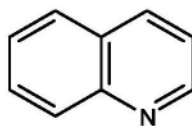
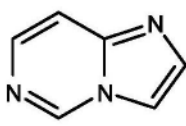
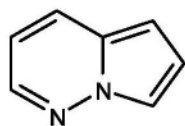
吡唑并[3,4-*b*]
吡啶基



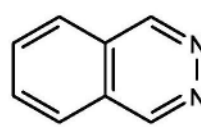
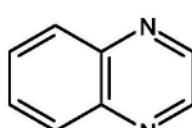
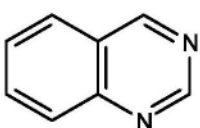
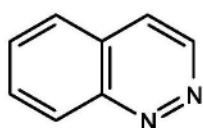
嘌呤基



吡嗪基 咪唑并[1,2-*a*] 咪唑并[1,5-*a*] 吡唑并[1,5-*a*]
 吡啶基 吡啶基 吡啶基

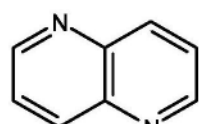
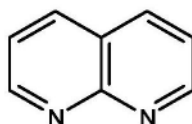
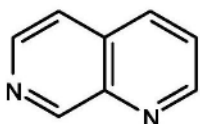
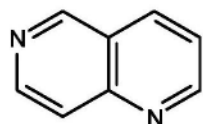


吡咯并[1,2-*b*] 咪唑并[1,2-*c*] 喹啉基 异喹啉基
 哒嗪基 嘧啶基

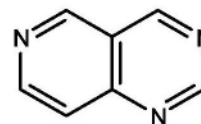
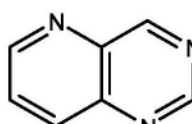
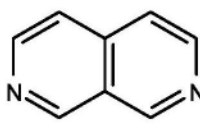
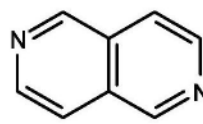


噌啉基 喹唑啉基 喹喔啉基 酞嗪基

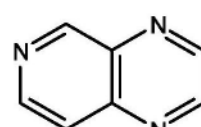
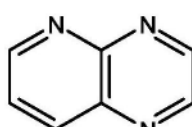
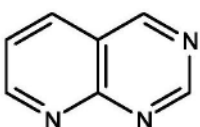
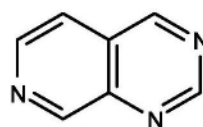
[0438]



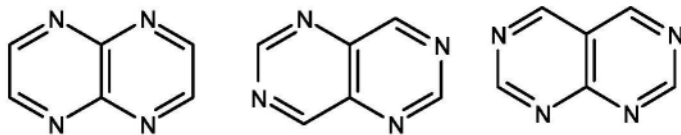
1,6-萘啶基 1,7-萘啶基 1,8-萘啶基 1,5-萘啶基



2,6-萘啶基 2,7-萘啶基 吡啶并[3,2-*d*] 吡啶并[4,3-*d*]
 嘧啶基 嘧啶基



吡啶并[3,4-*d*] 吡啶并[2,3-*d*] 吡啶并[2,3-*d*] 吡啶并[3,4-*b*]
 嘧啶基 嘧啶基 吡嗪基 吡嗪基



[0439]

吡嗪并[2,3-*b*] 咪啉并[5,4-*d*] 咪啉并[4,5-*d*]

吡嗪基

咪啉基

咪啉基

[0440] 这些杂芳基取代基可以经由其适合于这样的附连的任何环原子附连至任何侧基。

[0441] 如本文所用,术语“杂环”、“杂环基”、“杂环原子团”和“杂环环”可互换地使用并且是指具有5、6、7、8、9、10、11、12、13、14个环原子的稳定单环、双环或三环杂环部分,其中所述环原子中的1、2、3、4、5个为杂原子并且其中该杂环部分是饱和的或部分不饱和的;为芳族环或环系统的杂环部分通常被称为如上所述的“杂芳基”部分。优选地,杂环为稳定的饱和或部分不饱和的3-、4-、5-、6-或7-元单环或7-、8-、9-、10-或11-元双环或11-、12-、13-或14-元三环杂环部分。

[0442] 当结合杂环的环原子使用时,术语“氮”包括被取代的氮。作为一个实例,在具有1-3个选自氧、硫或氮的杂原子的饱和或部分不饱和环中,氮为N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或其中SUB为合适的取代基的N-SUB(如在N-取代的吡咯烷基中)。

[0443] 在术语“杂环”的上下文中,术语“饱和”是指完全饱和的杂环系统,比如吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌啶酮基、四氢呋喃基、硫化环戊烷基和二氧代硫化环戊烷基。关于术语“杂环”,术语“部分不饱和”是指这样的杂环系统:(i) 其含有一个或多个不饱和单元,例如C=C或C=杂原子键,但其不是芳族的,例如四氢吡啶基;或(ii) 其中(饱和或不饱和但非芳族的)杂环环与芳族或杂芳族环系统稠合,然而,其中“部分不饱和的杂环”经由该系统的“杂环”部分的环原子之一而不是经由芳族或杂芳族部分附连至分子的其余部分(其侧基)。该第一类(i)“部分不饱和”杂环也可称为“非芳族部分不饱和”杂环。该第二类(ii)“部分不饱和”杂环也可称为(双环或三环)“部分芳族”杂环,表明该杂环的环中的至少之一是饱和或不饱和但非芳族的杂环,其与至少一个芳族或杂芳族环系统稠合。这些“部分芳族”杂环的典型实例有1,2,3,4-四氢喹啉基和1,2,3,4-四氢异喹啉基。

[0444] 杂环环可以在其任何杂原子或碳原子处附连至其侧基,该附连产生稳定的结构并且任何环原子可以未被取代或被取代。这样的饱和或部分不饱和杂环原子团的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢吡喃基、硫化环戊烷基、二氧代硫化环戊烷基、四氢噻吩基、吡咯烷基、哌啶基、吡咯啉基、吗啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、噁唑烷基、哌嗪基、二噁烷基、二氧戊环基、二氮杂**草**基、氧氮杂**草**基、硫氮杂**草**基、吗啉基和奎宁环基。术语“杂环”、“杂环基”、“杂环基环”、“杂环基团”、“杂环部分”和“杂环原子团”在本文中可互换地使用,并还包括其中杂环基环与一个或多个芳基、杂芳基或脂环族环稠合的基团,如吡啶基、3H-吡啶基、色满基、菲啶基或四氢喹啉基,其中附连原子团或附连点在杂环基环上。杂环基基团任选地为单环、双环或三环。术语“杂环基烷基”是指被杂环基所取代的烷基基团,其中所述烷基和杂环基部分独立地未被取代或被取代。

[0445] 如本文所用,术语“不饱和”指部分或基团或取代基具有一个或多个不饱和单元。

[0446] 如本文结合任何环、环系统、环部分等所用,术语“部分不饱和”是指包含至少一个

双键或三键的环部分。术语“部分不饱和”旨在涵盖具有多个不饱和位点的环。特别地,其涵盖(i) 不饱和(单环、双环或三环)环系统而无任何芳族或杂芳族部分;和(ii) 双环或三环环系统,其中该系统的环中之一为芳族或杂芳族环,其与另一个既不是芳族环也不是杂芳族环的环稠合,例如,四氢萘基或四氢喹啉基。第一类(i)“部分不饱和”环、环系统、环部分也可称为“非芳族部分不饱和”环、环系统、环部分,而第二类(ii)可称为“部分芳族”环、环系统、环部分。

[0447] 如本文所用,术语“双环”、“双环环”或“双环环系统”是指任何双环环系统,即碳环或杂环,饱和的或具有一个或多个不饱和单元,即部分不饱和的或芳族的,具有在环系统的两个环之间共用的一个或多个原子。因此,该术语包括任何允许的环稠合,如邻位稠合或螺环。如本文所用,术语“杂双环”是“双环”的子集,其要求一个或多个杂原子存在于双环的一个或两个环中。此类杂原子可存在于环衔接点处并且任选地被取代,并可选自氮(包括N-氧化物)、氧、硫(包括氧化形式如砒和磺酸盐)、磷(包括氧化形式如磷酸盐)、硼等。在一些实施方案中,双环基团具有7-12个环原子和0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子。同样,术语“三环”、“三环环”或“三环环系统”是指任何三环环系统,即碳环或杂环,饱和的或具有一个或多个不饱和单元,即部分不饱和的或芳族的,其中双环环系统(如上文所定义)与另一个第三环稠合。因此,该术语包括任何允许的环稠合。如本文所用,术语“杂三环”是“三环”的子集,其要求一个或多个杂原子存在于三环的一个或两个环中。此类杂原子可存在于环衔接点处并且任选地被取代,并可选自氮(包括N-氧化物)、氧、硫(包括氧化形式如砒和磺酸盐)、磷(包括氧化形式如磷酸盐)、硼等。在一些实施方案中,三环基团具有10-14个环原子和0-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子。

[0448] 如本文所述,本公开的某些化合物含有“被取代的”或“任选被取代的”部分。通常,术语“被取代的”,无论前面是否有术语“任选”,都指指定部分的一个或多个氢被合适的取代基所替代。“被取代的”适用于结构中显式或隐式的一个或多个氢。除非另有指出,否则“被取代的”或“任选被取代的”基团在基团的每一个可取代位置处具有合适的取代基,并且当任何给定结构中不止一个位置被不止一个选自指定基团的取代基所取代时,每一个位置处取代基相同或不同。如果某个基团、取代基、部分或原子团是“被单取代的”,则其带有一个(1)个取代基。如果它是“被二取代的”,则它带有两(2)个相同或不同的取代基;如果它是“被三取代的”,则它带有三(3)个取代基,其中所有三个都相同或者两个相同而第三个不同或者所有三个都彼此不同。本发明所设想的取代基的组合优选为导致形成稳定或化学上可行的化合物的那些。如本文所用,术语“稳定的”是指在经受允许其生产、检测的条件及在某些实施方案中就本文公开的一个或多个目的而言经受允许其回收、纯化和使用的条件时基本上不改变的化合物。

[0449] 如果在说明书或附随的权利要求书中其他地方没有另外说明,则应理解,可取代的碳上的每个任选的取代基为独立地选自以下的一价取代基:卤素; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$, 其可被一个或多个 R° 所取代; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, 其可被一个或多个 R° 所取代; $-\text{CH}=\text{CHPh}$, 其可被一个或多个 R° 所取代; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -吡啶基, 其可被一个或多个 R° 所取代; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}$

$(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^{\circ}$; $-C(S)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^{\circ}_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^{\circ}$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^{\circ}$; $SC(S)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^{\circ}_2$; $-C(S)NR^{\circ}_2$; $-C(S)SR^{\circ}$; $-SC(S)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^{\circ}_2$; $-C(O)N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(O)C(O)R^{\circ}$; $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$; $-C(NOR^{\circ})R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^{\circ}$; $-S(O)_2NR^{\circ}_2$; $-S(O)(NR^{\circ})R^{\circ}$; $-S(O)_2N=C(NR^{\circ}_2)_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})S(O)_2NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})S(O)_2R^{\circ}$; $-N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(NH)NR^{\circ}_2$; $-P(O)_2R^{\circ}$; $-P(O)R^{\circ}_2$; $-OP(O)R^{\circ}_2$; $-OP(O)(OR^{\circ})_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4}\text{直链或支链亚烷基})O-N(R^{\circ})_2$; 或 $-(C_{1-4}\text{直链或支链亚烷基})C(O)O-N(R^{\circ})_2$ 。应理解,“Ph”意指苯基;“- $(CH_2)_{0-4}$ ”意指如果下标为“0”(零)则不存在亚烷基基团或者意指具有1、2、3或4个 CH_2 单元的亚烷基基团。

[0450] 每个 R° 独立地为氢、卤素、 C_{1-6} 脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH_2-$ (5-6元杂芳基环)或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6-元饱和、部分不饱和或芳基环,或者,尽管有上述定义,但两个独立出现的 R° 与其居间的原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-12-元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环环,其可在 R° 的饱和碳原子上被二价取代基所取代,所述二价取代基选自 $=O$ 和 $=S$;或者每个 R° 任选地被独立地选自以下的一价取代基所取代:卤素、 $-(CH_2)_{0-2}R^{\circ}$ 、 $-(haloR^{\circ})$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR^{\circ}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\circ})_2$ 、 $O(haloR^{\circ})$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\circ}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\circ}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SR^{\circ}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHR^{\circ}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NR^{\circ}_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^{\circ}_3$ 、 $-OSiR^{\circ}_3$ 、 $C(O)SR^{\circ}$ 、 $-(C_{1-4}\text{直链或支链亚烷基})C(O)OR^{\circ}$ 或 $-SSR^{\circ}$ 。应理解,“Ph”意指苯基;“halo”意指卤素;“- $(CH_2)_{0-2}$ ”意指如果下标为“0”(零)则不存在亚烷基基团或者意指具有1或2个 CH_2 单元的亚烷基基团。

[0451] 每个 R° 独立地选自 C_{1-4} 脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6-元饱和、部分不饱和或芳基环,并且其中每个 R° 是未被取代的或在其前面有halo的情况下仅被一个或多个卤素所取代;或者其中饱和碳上的任选取代基为独立地选自 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^{\circ}_2$ 、 $=NNHC(O)R^{\circ}$ 、 $=NNHC(O)OR^{\circ}$ 、 $=NNHS(O)_2R^{\circ}$ 、 $=NR^{\circ}$ 、 $=NOR^{\circ}$ 、 $-O(C(R^{\circ}_2))_{2-3}O-$ 或 $-S(C(R^{\circ}_2))_{2-3}S-$ 的二价取代基,或者与“任选被取代的”基团的邻位可取代碳键合的二价取代基为 $-O(CR^{\circ}_2)_{2-3}O-$,其中每个独立出现的 R° 选自氢、 C_{1-6} 脂族或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未被取代的5-6-元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0452] 当 R° 为 C_{1-6} 脂族时, R° 任选地被卤素、 $-R^{\circ}$ 、 $(haloR^{\circ})$ 、 OH 、 $-OR^{\circ}$ 、 $-O(haloR^{\circ})$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{\circ}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{\circ}$ 、 $-NR^{\circ}_2$ 或 $-NO_2$ 所取代,其中每个 R° 独立地选自 C_{1-4} 脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6-元饱和、部分不饱和或芳基环,并且其中每个 R° 是未被取代的或在其前面有halo的情况下仅被一个或多个卤素所取代。

[0453] 可取代的氮上的任选取代基独立地为 $-R^{\dagger}$ 、 $-NR^{\dagger}_2$ 、 $-C(O)R^{\dagger}$ 、 $-C(O)OR^{\dagger}$ 、 $-C(O)C(O)R^{\dagger}$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$ 、 $-S(O)_2R^{\dagger}$ 、 $-S(O)_2NR^{\dagger}_2$ 、 $-C(S)NR^{\dagger}_2$ 、 $-C(NH)NR^{\dagger}_2$ 或 $-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$;其中每个 R^{\dagger} 独立地为氢、 C_{1-6} 脂族、未被取代的 $-OPh$ 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未被取代的5-6-元饱和、部分不饱和或芳基环,或者两个独立出现的 R^{\dagger} 与其居间的原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未被取代的3-12-元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环环;其中当 R^{\dagger}

为 C_{1-6} 脂族时, R^{\dagger} 任选地被卤素、 $-R^{\cdot}$ 、 $-(haloR^{\cdot})$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{\cdot}$ 、 $-O(haloR^{\cdot})$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{\cdot}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{\cdot}$ 、 $-NR_2^{\cdot}$ 或 $-NO_2$ 所取代, 其中每个 R^{\cdot} 独立地选自 C_{1-4} 脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6-元饱和、部分不饱和或芳基环, 并且其中每个 R^{\cdot} 是未被取代的或在其前面有halo的情况下仅被一个或多个卤素所取代。应理解, “Ph”意指苯基; “halo”意指卤素。

[0454] 术语“溶剂化物”意指本发明的化合物与溶剂(优选药学上可接受的溶剂)的加成形式, 其含有化学计量或非化学计量的溶剂。一些化合物倾向于以结晶固态捕获固定摩尔比的溶剂分子, 从而形成溶剂化物。如果溶剂为水, 则形成的溶剂化物为水合物, 例如半水合物、一水合物或二水合物。如果溶剂为醇, 则形成的溶剂化物为醇化物, 例如甲醇化物或乙醇化物。如果溶剂为醚, 则形成的溶剂化物为醚化物, 例如二乙基醚化物。

[0455] 式I的化合物可以——也取决于它们可能带有的取代基的性质——具有一个或多个手性中心。因此, 视情况而定, 它们可以各种对映异构体和非对映异构体形式存在, 并且可以呈外消旋或旋光形式。因此, 本发明还涉及这些化合物的旋光形式、对映异构体、外消旋体、非对映异构体、其以所有比率的混合物, 就本发明而言, 统称为: “立体异构体”。由于根据本发明的化合物的外消旋体或立体异构体的药物活性可能不同, 故可能需要使用特定的立体异构体, 例如, 一种特定的对映异构体或非对映异构体。在这些情况下, 作为外消旋体或甚至其中间体获得的根据本发明的化合物可通过本领域技术人员已知的化学或物理措施分离成立体异构(对映异构、非对映异构)化合物。可应用于获得呈富集或纯形式的本发明化合物的一种或多种特定立体异构体的另一方法利用立体选择性合成程序, 例如应用呈立体异构富集或纯形式的起始材料(例如使用带有手性中心的特定起始材料的纯或富集的(R)-或(S)-对映异构体)或利用手性试剂或催化剂, 特别是酶。在本发明的上下文中, 术语“纯对映异构体”通常是指一种对映异构体相对于另一种(其对映体)的相对纯度等于或大于95%, 优选 $\geq 98\%$, 更优选 $\geq 98.5\%$, 还更优选 $\geq 99\%$ 。

[0456] 因此, 例如, 具有一个或多个手性中心并且作为外消旋体或作为对映异构体或非对映异构体的混合物存在的本发明化合物可以通过本身已知的方法分级或拆分成其光学纯或富集的异构体, 即对映异构体或非对映异构体。本发明的化合物的分离可以通过色谱方法进行, 例如对手性或非手性相进行柱分离, 或通过从任选地旋光溶剂中重结晶或通过使用旋光酸或碱或通过用旋光试剂例如旋光醇进行衍生化, 并随后消除自由基。

[0457] 在本发明的上下文中, 术语“互变异构体”是指可以互变异构形式存在并表现出互变异构现象的本发明化合物; 例如, 羰基化合物可以其酮和/或其烯醇形式存在并表现出酮-烯醇互变异构现象。这些互变异构体可以其单独的形式存在, 例如酮或烯醇形式, 或者以其混合物存在, 并单独地和作为以任何比率的混合物一起要求保护。这同样适用于顺式/反式异构体、E/Z异构体、构象异构体等。

[0458] 在一个实施方案中, 本发明的化合物呈游离碱或酸的形式——视情况而定——即呈其非盐(或无盐)形式。在另一个实施方案中, 本发明的化合物呈药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物或药学上可接受的盐的药学上可接受的溶剂化物的形式。

[0459] 术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的碱或酸制备的盐, 包括无机碱或酸和有机碱或酸。在本发明的化合物含有一个或多个酸性或碱性基团的情况下, 本发明还包括它们相应的药学上可接受的盐。因此, 含有酸性基团如羧基基团的本发明化合物可以

以盐形式存在,并且可以根据本发明使用,例如作为碱金属盐、碱土金属盐、铝盐或作为铵盐使用。这样的盐的更确切实例包括锂盐、钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、钡盐或与氨或有机胺(例如乙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、哌啶、N-甲基谷氨酰胺或氨基酸)的盐。这些盐是容易获得的,例如通过使具有酸性基团的化合物与合适的碱(例如氢氧化锂、氢氧化钠、丙醇钠、氢氧化钾、乙醇钾、氢氧化镁、氢氧化钙或氢氧化钡)反应。本发明化合物的其他碱盐包括但不限于铜(I)、铜(II)、铁(II)、铁(III)、锰(II)和锌盐。含有一个或多个碱性基团、例如可以被质子化的基团的本发明化合物可以以盐形式存在,并且可以根据本发明以其与无机酸或有机酸的加成盐的形式使用。合适的酸的实例包括氯化氢、溴化氢、碘化氢、磷酸、硫酸、硝酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、萘二磺酸、磺基乙酸、三氟乙酸、草酸、乙酸、酒石酸、乳酸、水杨酸、苯甲酸、碳酸、甲酸、丙酸、新戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、富马酸、丙二酸、马来酸、苹果酸、双羟萘酸、扁桃酸、氨基磺酸、苯丙酸、葡萄糖酸、抗坏血酸、异烟酸、柠檬酸、己二酸、牛磺胆酸、戊二酸、硬脂酸、谷氨酸或天冬氨酸以及本领域技术人员已知的其他酸。形成的盐尤其是盐酸盐、氯化物、氢溴酸盐、溴化物、碘化物、硫酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐(甲磺酸盐)、甲苯磺酸盐、碳酸盐、碳酸氢盐、甲酸盐、乙酸盐、磺基乙酸盐、三氟甲磺酸盐、草酸盐、丙二酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、双羟萘酸盐、扁桃酸盐、富马酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、戊二酸盐、硬脂酸盐、天冬氨酸盐和谷氨酸盐。此外,由本发明的化合物形成的盐的化学计量可以是一的整数倍或非整数倍。

[0460] 含有碱性含氮基团的本发明化合物可以使用诸如以下的试剂季铵化:(C_1-C_4)烷基卤化物,例如甲基、乙基、异丙基和叔丁基氯化物、溴化物和碘化物;二(C_1-C_4)烷基硫酸酯,例如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯和硫酸二戊酯;($C_{10}-C_{18}$)烷基卤化物,例如癸基、十二烷基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂酰氯化物、溴化物和碘化物;和芳基(C_1-C_4)烷基卤化物,例如苄基氯化物和苯乙基溴化物。根据本发明的水溶性和油溶性化合物均可使用这样的盐来制备。

[0461] 如果本发明的化合物在分子中同时含有酸性基团和碱性基团,则除了所提到的盐形式外,本发明还包括内盐或甜菜碱(两性离子)。各盐可以通过本领域技术人员已知的惯用方法获得,例如通过使这些盐与有机或无机酸或碱在溶剂或分散剂中接触,或通过与其他盐进行阴离子交换或阳离子交换。本发明还包括本发明的化合物的所有盐,由于低的生理相容性,故它们不直接适合用于药物中,但其可以用作例如化学反应的中间体或用于制备药学上可接受的盐。

[0462] 因此,以下项目也是根据本发明的:

[0463] (a) 化合物的所有立体异构体或互变异构体,包括其以所有比率的混合物;

[0464] (b) 化合物和(a)下提及的项目的药学上可接受的盐;

[0465] (c) 化合物及(a)和(b)下提及的项目的药学上可接受的溶剂化物。

[0466] 应理解,上文和下文所有对化合物的提及均意在包括这些项目,特别是化合物的药学上可接受的溶剂化物,或其药学上可接受的盐的药学上可接受的溶剂化物。

[0467] 此外,本发明的化合物意在包括其同位素标记的形式。式I的化合物的同位素标记形式与该化合物相同,除了该化合物的一个或多个原子已被替换为与通常自然存在的原子的原子质量或质量数具有不同原子质量或质量数的原子这一事实之外。可易于商购获得并且可以通过公知的方法结合到本发明的化合物中的同位素的实例分别包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,例如 ^2H (D)、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 和

^{36}Cl 。含有一种或多种上述同位素和/或其他原子的其他同位素的式I化合物或其药学上可接受的盐旨在是本发明的一部分。同位素标记的式I化合物可以以多种有益的方式使用。例如,其中结合了例如放射性同位素如 ^3H 或 ^{14}C 的同位素标记的本发明化合物适合于药物和/或底物组织分布测定。这些放射性同位素,即氚(^3H)和碳-14(^{14}C),由于制备简单和优异的可检测性而特别优选。将较重的同位素例如氘(^2H)结合到式I的化合物中具有治疗优势,因为该同位素标记的化合物具有较高的代谢稳定性。较高的代谢稳定性直接对应于增加的体内半衰期或较低的剂量,这在大多数情况下代表本发明的优选实施方案。同位素标记的式I化合物通常可以通过进行在本文的实施例部分中和制备部分中的合成方案和相关描述中公开的程序来制备,将非同位素标记的反应物替换为容易获得的同位素标记的反应物。

[0468] 也可以将氘(^2H ;D)结合到式I的化合物中,以通过一级动力学同位素效应来操纵化合物的氧化代谢。一级动力学同位素效应是由同位素核交换引起的化学反应速率的变化,而同位素核交换又是由该同位素交换后形成共价键所需的基态能量的变化引起的。较重同位素的交换通常会导致化学键的基态能量的降低并因此导致限制速率的键断裂中速率的降低。如果键断裂发生在沿着多产物反应坐标的鞍点区域中或附近,则产物分布比会发生充分改变。解释一下:如果氘在不可交换的位置处与碳原子键合,则 $k_M/k_D=2-7$ 的速率差异将是典型的。如果将此速率差异成功地应用于对氧化敏感的式I化合物,则可以大大改变该化合物的体内分布并导致改善的药代动力学性质。

[0469] 在发现和开发治疗剂时,本领域技术人员会尝试优化药代动力学参数,同时保留期望的体外性质。可以合理推定,许多药代动力学分布差的化合物容易受到氧化代谢的影响。目前可用的体外肝微粒体测定提供了关于这种类型的氧化代谢过程的有价值的信息,其进而允许合理设计氘代的式I化合物,氘代的式I化合物通过抵抗这种氧化代谢而具有改善的稳定性。由此获得式I化合物的药代动力学分布的显著改善,并且可以以体内半衰期($t_{1/2}$)、最大治疗效果浓度(C_{\max})、剂量反应曲线下的面积(AUC)和F的增加以及以降低的清除率、剂量和材料成本来定量表达。

[0470] 下文旨在说明上述内容:作为一系列类似物制备具有多个潜在的氧化代谢侵袭位点例如苄氢原子和键合到氮原子上的氢原子的式I化合物,其中用氘原子替换氢原子的各种组合,使得这些氢原子中的一些、大多数或全部已被替换为氘原子。半衰期测定使得能够有利且准确地测定抵抗氧化代谢的改善程度。由此确定,由于这种类型的氘-氢交换,可以将母体化合物的半衰期延长最多100%。

[0471] 本发明化合物中的氘-氢交换还可以用于实现起始化合物的代谢物谱的有利修改以减少或消除不期望的有毒代谢物。例如,如果通过碳-氢(C-H)键氧化断裂产生有毒代谢物,则可以合理推定,氘代类似物会极大地减少或消除不想要的代谢物的产生,即使该特定的氧化不是速率决定步骤。关于氘-氢交换的现有技术的进一步信息可见于例如Hanzlik等人, *J. Org. Chem.* 55, 3992-3997, 1990; Reider等人, *J. Org. Chem.* 52, 3326-3334, 1987; Foster, *Adv. Drug Res.* 14, 1-40, 1985; Gillette等人, *Biochemistry* 33 (10) 2927-2937, 1994; 和Jarman等人, *Carcinogenesis* 16(4), 683-688, 1995中。

[0472] 此外,本发明涉及药物组合物,其包含至少一种式I的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体和/或立体异构体作为活性成分以及药学上可接受的载体。

[0473] 就本发明的目的而言,术语“药物组合物”(或“药物制剂”)是指包含一种或多种活

性成分和构成载体的一种或多种惰性成分的组合或产品,以及直接或间接地产生于以下的任何产品:任何两种或更多种成分的组合、络合或聚集,或一种或多种成分的解离,或一种或多种成分的其他类型的反应或相互作用。因此,本发明的药物组合物涵盖通过混合至少一种本发明的化合物与药学上可接受的载体制成的任何组合物。其还可包含非本发明化合物的生理学上可接受的赋形剂、助剂、佐剂、稀释剂和/或另外的药物活性物质。

[0474] 药物组合物包括适合于口服、直肠、局部、肠胃外(包括皮下、肌内和静脉内)、眼部(眼科)、肺(鼻吸入或口颊吸入)或鼻施用的组合物和药物制剂,但在任何给定情况下的最合适的途径将取决于所治疗的病患的性质和严重程度以及活性成分的性质。它们可方便地以单位剂型存在并通过药学领域公知的任何方法制备。

[0475] 本发明的药物组合物可另外包含一种或多种其他化合物作为活性成分(药物),如本发明的一种或多种另外的化合物。在一个具体实施方案中,药物组合物还包含第二活性成分或其衍生物、前药、溶剂化物、互变异构体或立体异构体以及前述各者的药学上可接受的盐,包括其以所有比率的混合物,其中该第二活性成分不是式I的化合物;优选地,该第二活性成分为可用于治疗、预防、抑制和/或改善本发明的化合物也可用于的医学病患或病理学的化合物并且其在上文或下文其他地方列出。两种或更多种活性成分或药物的这种组合可比单独的药物或活性成分更安全或更有效,或者该组合比基于单独药物的加和性质所预期的更安全或更有效。这样的其他一种或多种药物可通过常用的途径和量与本发明的化合物同时或依次施用。当本发明的化合物与一种或多种其他药物或活性成分同时使用时,优选含有此类其他药物和本发明化合物的组合产品——也称为“固定剂量组合”。然而,组合法还包括其中本发明的化合物和一种或多种其他药物以不同的重叠时间表施用的疗法。预期当与其他活性成分组合使用时,本发明的化合物或其他活性成分或两者可以以比各自单独使用时低的剂量有效地使用。因此,本发明的药物组合物包括除了本发明的化合物之外还含有一种或多种其他活性成分的那些。

[0476] 本发明的化合物——或其任何药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体和/或立体异构体——可以用作药物。不希望受理论束缚,据推测式I的化合物为双功能降解剂,其中结构部分 Q^1 起泛素连接酶配体的作用并且结构部分 Q^3 为TEAD结合功能单元(或TEAD配体),而 Q^2 为合适的接头,如果存在,其共价连接部分 Q^1 和 Q^3 。已发现式I的化合物通过与TEAD结合和/或抑制TEAD——其可包括抑制YAP-TEAD和/或TAZ-TEAD蛋白质-蛋白质相互作用,但不限于此——和/或降解TEAD而表现出药理学活性。式I的化合物可形成三元复合物,其包含(i)式I的化合物;(ii)TEAD蛋白质;和(iii)泛素连接酶;从而介导所需的药理学活性。据推测,通过这种活性,本发明的化合物可逆转或抵消Hippo通路的功能障碍。除了逆转或抵消Hippo通路的功能障碍并且不依赖于上游Hippo调节之外,本发明的化合物的药理学活性还可用于其中抑制或破坏或降解TEAD结合(和/或异常的YAP-TEAD和/或异常的TAZ-TEAD信号传导)将有益的其他病理生理学情况中。

[0477] 因此,为TEAD结合剂和/或抑制剂和/或降解剂的本发明化合物特别可用于治疗、预防、抑制和/或改善过度增殖性病症和癌症,特别是包括实体瘤在内的肿瘤、乳腺癌、肺癌、间皮瘤、上皮样血管内皮瘤、葡萄膜黑色素瘤、肝癌、卵巢癌、鳞状细胞癌、肾癌、胃癌、髓母细胞瘤、结肠癌、胰腺癌、神经鞘瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、基底细胞癌。不希望受任何具体理论或解释的束缚,可以推测,化合物可能能够通过直接作用和/或间接地通过调

节免疫系统针对肿瘤的反应而实现这一点。此外,本发明的化合物还可用于治疗、预防、抑制和/或改善非癌性病征和疾病,例如心血管疾病和纤维化(比如肝纤维化)。

[0478] 在一个具体实施方案中,本发明的化合物用于预防和/或治疗、尤其是治疗上面列出的任何病症或疾病,优选癌症,特别是包括实体瘤在内的肿瘤、前一段中公开的特定类型的癌症;或前一段中公开的任何非癌性病征或疾病。

[0479] 本发明的另一个具体实施方案为一种预防和/或治疗、优选治疗选自以下的病症或疾病的方法:过度增殖性病征和癌症,特别是包括实体瘤在内的肿瘤、前面的段落中公开的特定类型的癌症;或前面的段落中公开的任何非癌性病征或疾病。

[0480] 本发明的还另一个具体实施方案为本发明的化合物——或其溶剂化物、互变异构体或立体异构体和/或前述各者的药学上可接受的盐,包括其以所有比率的混合物——用于制造药物的用途,特别是用于预防和/或治疗、优选治疗选自以下的病症或疾病的药物:过度增殖性病征和癌症,特别是包括实体瘤在内的肿瘤、前面的段落中公开的特定类型的癌症;或前面的段落中公开的任何非癌性病征或疾病。

[0481] 优选地,本发明涉及本发明的化合物,其用于预防和/或治疗疾病——或替代地,通过施用有效量的本发明化合物来预防和/或治疗疾病的方法:或在另一替代中,本发明的化合物用于制造用于预防和/或治疗疾病的药物的用途——其中该疾病为癌症,特别是包括实体瘤在内的肿瘤、前面的段落中公开的特定类型的癌症;更优选地,其中所述化合物的施用与至少一种其他活性药剂的施用同时、依次或交替进行。

[0482] 本发明公开的化合物,特别是式I的化合物,可以与其他已知的治疗剂(包括抗癌剂)组合施用。如本文所用,术语“抗癌剂”涉及出于治疗癌症的目的向患有癌症的患者施用的任何药剂。上面定义的抗癌治疗可作为单一疗法应用,或者除了本文公开的本发明化合物之外还可以涉及常规手术或放射疗法或药物疗法。这样的药物疗法,例如化学疗法或靶向疗法,可包括以下抗肿瘤剂中的一种或多种,但优选一种:

[0483] 烷化剂

[0484] 如六甲蜜胺、苯达莫司汀、白消安、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、氮芥、环磷酰胺、达卡巴嗪、异环磷酰胺、英丙舒凡、甲苯磺酸盐、洛莫司汀、美法仑、二溴甘露醇、二溴卫矛醇、尼莫司汀、雷莫司汀、替莫唑胺、噻替派、苏消安、mechlorethamine、卡波醌、阿帕齐醌、福莫司汀、葡磷酰胺、帕利伐米、哌泊溴烷、曲磷胺、乌拉莫司汀、艾伏磷酰胺、VAL-083^[4];

[0485] 铂化合物

[0486] 如卡铂、顺铂、依铂、米铂(miriplatine)水合物、奥沙利铂、洛铂、奈达铂、吡铂、沙铂;

[0487] DNA改变剂

[0488] 如氨柔比星、比生群、地西他滨、米托蒽醌、丙卡巴肼、曲贝替定、氯法拉滨;安吡啶(amsacrine)、溴他利星(brostallicin)、匹杉琼(pixantrone)、拉莫司汀(laromustine)^{[1],[3]};

[0489] 拓扑异构酶抑制剂

[0490] 如依托泊苷、伊立替康、雷佐生、索布佐生、替尼泊苷、拓扑替康;氨萘非特、贝洛替康、依利醋铵、voreloxin;

[0491] 微管调节剂

[0492] 如卡巴他赛、多西他赛、艾瑞布林、伊沙匹隆、紫杉醇、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、长春地辛、长春氟宁；fosbretabulin、替司他赛；

[0493] 抗代谢物

[0494] 如天冬酰胺酶^[3]、阿扎胞苷、左亚叶酸钙、卡培他滨、克拉屈滨、阿糖胞苷、依诺他滨、氟尿苷、氟达拉滨、氟尿嘧啶、吉西他滨、巯基嘌呤、甲氨蝶呤、奈拉滨、培美曲塞、普拉曲沙、硫唑嘌呤、硫鸟嘌呤、卡莫氟；去氧氟尿苷、艾西拉滨、雷替曲塞、沙帕他滨、替加氟^{[2], [3]}、三甲曲沙；

[0495] 抗癌抗生素

[0496] 如博来霉素、更生霉素、多柔比星、表柔比星、伊达比星、左旋咪唑、米替福新、丝裂霉素C、罗米地辛、链佐星、戊柔比星、净司他丁、佐柔比星、柔红霉素、普卡霉素；阿柔比星、培洛霉素、吡柔比星；

[0497] 激素/拮抗剂

[0498] 如阿巴瑞克、阿比特龙、比卡鲁胺、布舍瑞林、卡芦睾酮、氯烯雌醚、地加瑞克、地塞米松、雌二醇、氟可龙、氟甲睾酮、氟他胺、氟维司群、戈舍瑞林、组氨瑞林、亮丙瑞林、甲地孕酮、米托坦、那法瑞林、诺龙、尼鲁米特、奥曲肽、泼尼松龙、雷洛昔芬、他莫昔芬、促甲状腺素 α 、托瑞米芬、曲洛司坦、曲普瑞林、己烯雌酚；阿考比芬、达那唑、地洛瑞林、环硫雄醇、orterone1、恩杂鲁胺^{[1], [3]}；

[0499] 芳香酶抑制剂

[0500] 如氨鲁米特、阿那曲唑、依西美坦、法倔唑、来曲唑、睾内酯、福美司坦；

[0501] 小分子激酶抑制剂

[0502] 如克唑替尼、达沙替尼、厄洛替尼、伊马替尼、拉帕替尼、尼洛替尼、帕唑帕尼、瑞戈非尼、鲁索替尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼、维莫非尼、博舒替尼、吉非替尼、阿昔替尼；阿法替尼、阿利色替、达拉非尼、达克替尼、dinaciclib, 多韦替尼、恩扎妥林、尼达尼布、仑伐替尼、利尼伐尼、林西替尼、马赛替尼、米喹妥林、莫特塞尼、来那替尼、奥兰替尼、哌立福新、普纳替尼、雷多替尼(radotinib)、瑞格色替、特泊替尼、替吡法尼、替万替尼、替沃扎尼、曲美替尼pimasertib、丙氨酸布立尼布、西地尼布、阿帕替尼^[4]、卡博替尼S-苹果酸盐^{[1], [3]}、伊布替尼^{[1], [3]}、埃克替尼^[4]、布帕利西布^[2]、cipatinib^[4]、考比替尼^{[1], [3]}、艾代拉里斯^{[1], [3]}、菲卓替尼(fedratinib)^[1]、tesevatinib；

[0503] 光敏剂

[0504] 如甲氧沙林(methoxsalen)^[3]；吡吩姆钠、他拉泊芬、替莫泊芬；

[0505] 抗体

[0506] 如阿仑单抗、贝索单抗、维布妥昔单抗、西妥昔单抗、地舒单抗、伊匹单抗、奥法木单抗、帕尼单抗、利妥昔单抗、托西莫单抗、曲妥珠单抗、贝伐珠单抗、帕妥珠单抗^{[2], [3]}；卡妥索单抗、埃罗妥珠单抗、依帕珠单抗、法妥珠单抗、莫格利珠单抗、耐昔妥珠单抗、尼妥珠单抗、奥妥珠单抗、奥卡妥珠单抗、奥戈伏单抗、雷莫芦单抗、利妥木单抗、司妥昔单抗、托珠单抗、扎鲁木单抗、扎木单抗、马妥珠单抗、达洛妥珠单抗(dalotuzumab)^{[1], [2], [3]}、奥那妥珠单抗^{[1], [3]}、雷妥莫单抗^[1]、他贝芦单抗^{[1], [3]}、EMD-525797^[4]、阿替利珠单抗、度伐利尤单抗、派姆单抗、纳武单抗^{[1], [3]}；

[0507] 细胞因子

[0508] 如阿地白介素、干扰素 $\alpha 2$ 、干扰素 $\alpha 2a$ ^[3]、干扰素 $\alpha 2b$ ^{[2], [3]}；西莫白介素、他索纳明(tasonermin)、替西白介素、奥普瑞白介素^{[1], [3]}、重组干扰素 $\beta-1a$ ^[4]；

[0509] 药物缀合物

[0510] 如地尼白介素-毒素连接物、替伊莫单抗、碘[123I]苜蓿、泼尼氮芥、恩美曲妥珠单抗、雌氮芥、吉妥珠单抗、奥佐米星、阿柏西普；贝辛白介素(cintredekin besudotox)、依多曲肽(edotreotide)、奥加依妥珠单抗、埃托-那普妥莫单抗、莫妥组单抗(oportuzumab monatox)、锝(99mTc)阿西莫单抗^{[1], [3]}、vintafolide^{[1], [3]}；

[0511] 疫苗

[0512] 如sipuleucel^[3]；维特斯朋(vitespen)^[3]、emepepimut-S^[3]、oncoVAX^[4]、rindopepimut^[3]、troVax^[4]、MGN-1601^[4]、MGN-1703^[4]；

[0513] 其他

[0514] 阿利维甲酸、贝沙罗汀、硼替佐米、依维莫司、伊班膦酸、咪喹莫特、来那度胺、香菇多糖、甲酰氨酸、米伐木肽、帕米膦酸、培门冬酶、喷司他丁、sipuleucel^[3]、西佐喃、他米巴罗汀、替西罗莫司、沙利度胺、维甲酸、维莫德吉、唑来膦酸、伏立诺他；塞来昔布、西仑吉肽、恩替诺特(entinostat)、依他硝唑、ganetespib、伊屈诺昔(idronoxil)、依尼帕利布、伊沙佐米、氯尼达明、尼莫唑(nimorazole)、帕比司他、培维A酸、普利地新、泊马度胺、丙考达唑(procodazol)、利达福莫司、塔喹莫德(tasquinimod)、telotristat、胸腺法新、替拉扎明、tosedostat、曲贝德生、乌苯美司、伐司朴达(valsopodar)、今又生(gendicine)^[4]、毕西巴尼(picibanil)^[4]、reolysin^[4]、盐酸瑞他霉素^{[1], [3]}、trebananib^{[2], [3]}、virulizin^[4]、卡非佐米(carfilzomib)^{[1], [3]}、内皮抑素(endostatin)^[4]、immucothel^[4]、贝利司他(belinostat)^[3]；

[0515] PARP抑制剂

[0516] 奥拉帕尼、维利帕尼(Veliparib)。

[0517] MCT1抑制剂

[0518] AZD3965[4]、BAY-8002[4]。

[0519] ^[1]Prop. INN(拟议的国际非专利名称)

[0520] ^[2]Rec. INN(推荐的国际非专利名称)

[0521] ^[3]USAN(美国采用名称)

[0522] ^[4]无INN。

[0523] 在本发明的另一个方面，提供了一种套件或试剂盒，其包含治疗有效量的至少一种本发明的化合物和/或至少一种如本文所述的药物组合物和治疗有效量的至少一种非本发明化合物的另外的药理学活性物质。优选该套件或试剂盒包含以下的单独包装

[0524] a) 有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体和/或立体异构体；和

[0525] b) 有效量的另外的活性成分，该另外的活性成分不是式I的化合物。

[0526] 本发明的再一个实施方案为一种制造本发明的药物组合物的方法，其特征在于将一种或多种根据本发明的化合物和一种或多种选自固体、液体或半液体赋形剂、助剂、佐剂、稀释剂、载体和非根据本发明的化合物的药理学活性剂的化合物转化成合适的剂型。

[0527] 本发明的药物组合物(制剂)可通过实现其预期目的的任何手段施用。例如，施用

可经由口服、肠胃外、局部、肠内、静脉内、肌内、吸入、鼻、关节内、椎管内、经气管、经眼、皮下、腹膜内、透皮或颊含途径。替代地或同时,施用可经由口服途径。施用的剂量将取决于接受者的年龄、健康状况和体重、同时治疗(如果有的话)的种类、治疗的频率以及所需效果的性质。优选肠胃外施用。尤其优选口服施用。

[0528] 合适的剂型包括但不限于胶囊、片剂、丸剂、糖衣丸、半固体、粉末剂、颗粒剂、栓剂、软膏剂、乳膏剂、洗剂、吸入剂、注射剂、巴布剂、凝胶剂、胶带、滴眼剂、溶液剂、糖浆剂、气雾剂、混悬液、乳液剂,其可以根据本领域已知的方法来生产,例如如下所述:

[0529] 片剂:混合活性成分和助剂,将所述混合物压制成片剂(直接压片),任选地在压片之前将部分混合物造粒。

[0530] 胶囊剂:将活性成分和助剂混合以获得可流动的粉末,任选地将粉末造粒,将粉末/颗粒填充到打开的胶囊中,对胶囊封盖。

[0531] 半固体(软膏剂、凝胶剂、乳膏剂):将活性成分溶解/分散在水性或脂肪载体中;随后将水相/脂肪相与互补的脂肪/水相混合,均质化(仅乳膏剂)。

[0532] 栓剂(直肠栓剂和阴道栓剂):将活性成分溶解/分散在由热液化的载体材料中(直肠栓剂:载体材料通常为蜡;阴道栓剂:载体通常为胶凝剂的加热溶液),将所述混合物浇铸成栓剂形式,退火并从模具中取出栓剂。

[0533] 气雾剂:将活性剂分散/溶解在推进剂中,将所述混合物装瓶到雾化器中。

[0534] 一般而言,用于生产药物组合物和/或药物制剂的非化学途径包括在本领域已知的合适的机械装置上的加工步骤,其将一种或多种本发明的化合物转变成适合施用于需要这样的治疗的患者的剂型。通常,将一种或多种本发明的化合物转变成这样的剂型包括添加一种或多种选自载体、赋形剂、助剂和非本发明化合物的药物活性成分的化合物。合适的加工步骤包括但不限于合并、研磨、混合、造粒、溶解、分散、均质化、浇铸和/或压缩相应的活性和非活性成分。用于进行所述加工步骤的机械装置是本领域已知的,例如从乌尔曼工业化学百科全书第5版已知的。在此方面,活性成分优选为至少一种本发明的化合物和任选地一种或多种非本发明化合物的显示出有价值的药物性质的另外的化合物,优选非本发明化合物的那些药物活性剂,其在本文中公开。

[0535] 特别适合口服使用的是片剂、丸剂、包衣片剂、胶囊剂、粉末剂、颗粒剂、糖浆剂、汁液或滴剂,适合直肠使用的是栓剂,适合肠胃外使用的是溶液剂,优选油基或水性溶液剂,还有混悬剂、乳液剂或植入剂,适合局部使用的是软膏剂、乳膏剂或粉末剂。本发明的化合物还可被冻干并且所得冻干物可例如用于制备注射制剂。所指出的制剂可以是经灭菌的和/或包含辅助剂,如润滑剂、防腐剂、稳定剂和/或润湿剂、乳化剂、用于改变渗透压的盐、缓冲物质、染料、调味剂和/或多种另外的活性成分,例如一种或多种维生素。

[0536] 合适的赋形剂有适合肠内(例如口服)、肠胃外或局部施用并且不与本发明的化合物反应的有机或无机物质,例如水、植物油、苯甲醇、亚烷基二醇、聚乙二醇、三乙酸甘油酯、明胶、碳水化合物如乳糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇或淀粉(玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉)、纤维素制剂和/或磷酸钙,例如磷酸三钙或磷酸氢钙、硬脂酸镁、滑石、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮和/或凡士林。

[0537] 如果需要,可以添加崩解剂,如上述淀粉以及羧甲基淀粉、交联聚乙烯吡咯烷酮、

琼脂或海藻酸或其盐,如海藻酸钠。助剂包括但不限于流动调节剂和润滑剂,例如二氧化硅、滑石、硬脂酸或其盐,如硬脂酸镁或硬脂酸钙和/或聚乙二醇。糖衣丸芯具有合适的包衣,如果需要,该包衣可以耐受胃液。为此目的,可以使用浓缩的糖溶液,其可任选地含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液(lacquer solution)和合适的有机溶剂或溶剂混合物。为了产生耐受胃液的包衣或提供具有延长作用的优点的剂型,片剂、糖衣丸或丸剂可以包含内部剂量组分和外部剂量组分,后者呈在前者之上包封的形式。这两种组分可以由肠溶层分开,肠溶层用于抵抗在胃中的崩解并允许内部组分完好无损地进入十二指肠或延迟释放。多种材料可以用于此类肠溶层或包衣,使用的此类材料包括多种聚合酸以及聚合酸与诸如以下材料的混合物:如虫胶、乙醇、合适的纤维素制剂如邻苯二甲酸乙酰纤维素、乙酸纤维素或邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素的溶液。可以向片剂或糖衣丸包衣中添加染料或颜料,例如用于识别或为了表征活性化合物剂量的组合。

[0538] 合适的载体物质有适合肠内(例如口服)或肠胃外施用或局部施用并且不与所述新化合物反应的有机或无机物质,例如水、植物油、苯甲醇、聚乙二醇、明胶、碳水化合物如乳糖或淀粉、硬脂酸镁、滑石和石油冻。特别地,片剂、包衣片剂、胶囊剂、糖浆剂、混悬剂、滴剂或栓剂被用于肠内施用,溶液剂(优选地油性或水性溶液剂)还有混悬剂、乳液剂或植入剂被用于肠胃外施用,软膏剂、乳膏剂或粉末剂被用于局部施用。本发明的化合物还可以被冻干并且所得冻干物可以例如用于生产注射制剂。

[0539] 可以经口使用的其他药物制剂包括由明胶制成的推入配合式胶囊,以及由明胶和增塑剂如甘油或山梨糖醇制成的软密封胶囊。推入配合式胶囊可以含有呈颗粒形式的活性化合物,其可以与填充剂如乳糖、粘结剂如淀粉和/或润滑剂如滑石或硬脂酸镁和任选地稳定剂混合。在软胶囊中,活性化合物优选溶解或悬浮在合适的液体如脂肪油或液体石蜡中。另外,可以添加稳定剂。

[0540] 其中可掺入本发明的新组合物供经口施用的液体形式包括水溶液、适当调味的糖浆、水性或油混悬液、含有食用油如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油的调味乳液以及酞剂和类似的药物媒介物。用于水性混悬液的合适分散剂或悬浮剂包括合成胶和天然胶如黄蓍胶、阿拉伯树胶、海藻酸盐、葡聚糖、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或明胶。

[0541] 用于肠胃外施用的合适制剂包括水溶性形式的活性化合物的水溶液,例如水溶性盐和碱性溶液。另外,可以施用活性化合物的混悬剂作为合适的油性注射混悬剂。合适的亲脂性溶剂或媒介物包括脂肪油,例如芝麻油,或合成脂肪酸酯,例如油酸乙酯或甘油三酯或聚乙二醇-400(该化合物可溶于PEG-400)。

[0542] 水性注射混悬剂可含有增加混悬剂粘度的物质,包括例如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇和/或葡聚糖,任选地,混悬剂还可含有稳定剂。

[0543] 对于作为吸入喷雾剂的施用,可以使用其中活性成分溶解或悬浮在推进剂气体或推进剂气体混合物(例如CO₂或氯氟烃)中的喷雾剂。这里活性成分有利地以微粉化形式使用,在这种情况下可以存在一种或多种另外的生理学上可接受的溶剂,例如乙醇。吸入溶液可以借助常规吸入器施用。

[0544] 可直肠使用的可能的药物制剂包括例如栓剂,其由一种或多种活性化合物与栓剂基料的组合组成。合适的栓剂基料例如为天然或合成的甘油三酯或石蜡烃。另外,还可以使用明胶直肠胶囊,其由活性化合物与基料的组合组成。可能的基料材料包括例如液体甘油

三酯、聚乙二醇或石蜡烃。

[0545] 所述药物制剂可以用作人类医学和兽医学中的药物。如本文所用,术语“有效量”意指将引起例如研究人员或临床医生正在寻求的组织、系统、动物或人类的生物或医学反应的药物或药剂的量。此外,该术语在其范围内还包括“治疗有效量”,其意指与未接受这样的量的相应受试者相比导致疾病、病症或副作用的改善治疗、治愈、预防或改善或者疾病或病症的进展速度的减慢或者与此类疾病或病症相关的症状的进展速度的减慢的任何量;它还可以指在患有或有风险患上本文公开的疾病的受试者中防止疾病或病症或提供疾病或病症的预防。该术语在其范围内还包括有效于增强正常生理功能的量。一种或多种本发明的化合物的所述治疗有效量是本领域技术人员已知的或者可以通过本领域已知的标准方法容易地确定。

[0546] 如本文所用,“治疗(treating/treatment)意指全部或部分地减轻与病症或疾病相关的症状,或减缓或停止这些症状的进一步进展或恶化,或者防止或预防有风险患上该疾病或病症的受试者患上该疾病或病症。

[0547] 本发明的化合物和任选的另外的活性物质通常以类似于市售制剂的方式施用。通常,治疗有效的合适剂量在每剂量单位0.0005mg至1000mg之间、优选0.005mg至500mg之间、尤其是0.5mg至100mg之间的范围内。日剂量优选在约0.001mg/kg至10mg/kg体重之间。

[0548] 技术人员将容易理解,剂量水平可以随具体的化合物、症状的严重程度和受试者对副作用的敏感性而变化。一些具体的化合物比其他的更有效。给定化合物的优选剂量可由本领域技术人员通过多种手段容易地确定。一种优选手段是测量给定化合物的生理学效力。

[0549] 然而,个体患者、特别是个体人类患者的具体剂量取决于多种因素,例如所采用的具体化合物的功效、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食种类、施用时间和途径、排泄率、施用种类和待施用的剂型、药物组合以及治疗所涉及的特定病症的严重程度。对于个体患者的具体治疗有效剂量可以通过常规实验容易地确定,例如由建议或参与治疗性治疗的医生或医师确定。

[0550] 本发明的化合物可以根据以下方案、实验部分和实施例的程序使用适当的材料并如下具体实施例中所进一步示例的来制备。它们还可以通过本身已知的方法制备,如文献中所述(例如在标准著作中,如Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [有机化学方法], Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York), 准确地说,在已知并且适合所述反应的反应条件下制备。还可以使用本身已知但在此未更详细提及的变体。

[0551] 同样,用于制备本发明的化合物的起始材料可以通过如实施例所述的方法或通过本身已知的方法(如合成有机化学文献中描述的和技术人员已知的)来制备,或者可以商购获得。如果需要,所要求保护和/或采用的方法的起始材料也可原位形成,不将它们从反应混合物中分离而是替代性地立即将它们进一步转化为本发明的化合物或中间体化合物。另一方面,通常可以逐步进行反应。

[0552] 优选地,化合物的反应在合适的溶剂的存在下进行,所述溶剂优选在相应的反应条件下是惰性的。合适的溶剂的实例包括但不限于烃类,如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯;氯化烃类,如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯甲烷、氯仿或二氯甲烷;醇类,如甲醇、乙醇、

异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇；醚类，如乙醚、二异丙醚、四氢呋喃 (THF) 或二噁烷；二醇醚类，如乙二醇单甲醚或乙二醇单乙醚或乙二醇二甲醚 (二甘醇二甲醚)；酮类，如丙酮或丁酮；酰胺类，如乙酰胺、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺 (DMF) 或N-甲基吡咯烷酮 (NMP)；腈类，如乙腈；亚砜类，如二甲基亚砜 (DMSO)；硝基化合物，如硝基甲烷或硝基苯；酯，如乙酸乙酯，或所述溶剂的混合物或与水的混合物。

[0553] 反应温度在约-100°C至300°C之间，具体取决于反应步骤和所使用的条件。

[0554] 反应时间通常在几分之一分钟至几天的范围内，具体取决于相应化合物的反应性和相应的反应条件。合适的反应时间可通过本领域已知的方法容易地确定，例如反应监测。基于上面给出的反应温度，合适的反应时间通常在10分钟至48小时的范围内。

[0555] 此外，通过采用本文描述的程序，结合本领域的普通技术，可以容易地制备本文要求保护的另外的本发明化合物。然而，实施例示意中的化合物不应被解释为形成被认为是本发明的唯一类别。实施例进一步示意了本发明的化合物的制备细节。本领域技术人员将容易理解，可以使用以下制备程序的条件和过程的已知变型来制备这些化合物。

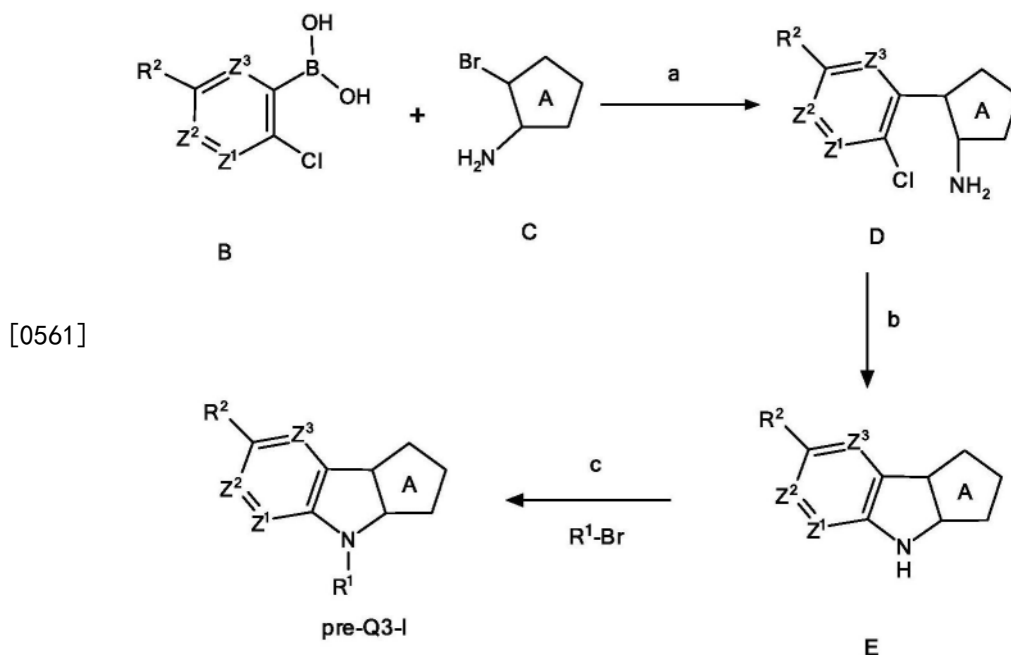
[0556] 如有机合成领域技术人员将理解的，本发明的化合物，特别是式I的化合物，可以容易地通过各种合成途径获得，其中一些在附随的实验部分中例示。技术人员将容易地认识到要使用哪种试剂和反应条件以及在任何特定情况下——无论何时需要或有用——如何应用和调整它们，以获得本发明的化合物。此外，本发明的一些化合物可以通过使本发明的其他化合物在合适的条件下反应来容易地合成，例如通过将存在于本发明的化合物或其合适的前体分子中的一种特定官能团通过应用标准合成方法比如还原、氧化、加成或取代反应转化为另一种官能团；这些方法是技术人员公知的。同样，技术人员将应用——无论何时需要或有用时——合成的保护(或保护性)基团；合适的保护基团以及引入和移除它们的方法是化学合成领域技术人员公知的并在例如P.G.M. Wuts, T.W. Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 第4版(2006年)(John Wiley&Sons)中有更详细的描述。

[0557] 应理解，形成式I化合物的Q¹部分(即泛素连接酶配体)的若干化合物或化合物前体是可商购获得的或可通过公知的合成方法容易地获得，包括实验部分中针对示例性化合物描述的那些。这些化合物或前体包括但不限于沙利度胺和来那度胺及其衍生物。

[0558] 还应理解，形成式I化合物的Q²部分(即二价接头)的若干化合物或化合物前体是可商购获得的或可通过公知的合成方法容易地获得，包括实验部分中针对示例性化合物描述的那些。

[0559] 还应理解，形成式I化合物的Q³部分(即TEAD配体)的若干化合物或化合物前体可通过公知的合成方法容易地获得，包括实验部分中针对示例性化合物描述的那些。

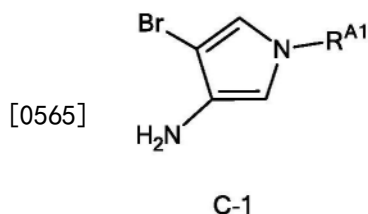
[0560] 在下面，可用于制备形成式I化合物的Q³部分的化合物或化合物前体的一般合成路线将在方案A、B、C和D中更详细地描述。



[0562] 方案A

[0563] (Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 R^1 和环A为如上文和权利要求书中针对式Q3-I所定义； R^2 可以是合适的羧酸衍生物如游离酸、其合适的盐、酯或酰胺)

[0564] 上面的方案A绘示了制备式pre-Q3-I的三环杂环的一般合成路线。在反应步骤a中,使硼酸B-其容易获得,例如通过首先使相应的溴取代芳基或杂芳基与合适的有机金属碱比如正丁基锂反应并随后与合适的硼酸酯比如 $B(OCH_3)_3$ 反应获得-与1-氨基-2-溴-取代的杂环C在典型的C-C交叉偶联条件下反应,例如在Suzuki交叉偶联反应的典型条件下反应(例如,使B和C在合适的溶剂比如1,4-二噁烷中的溶液与碳酸铯在钯催化剂比如 $Pd(dppf)_2Cl_2$ (1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯化物)的存在下反应),以产生化合物D。应理解,1-氨基-2-溴-取代的杂环C中的环A具有与结构Q3-I的“环A”相同的含义,即,选自如上文和权利要求书中所定义的五元杂芳族环A-1至A-24。例如,如果环A选择为环A-1,则相应的化合物C将具有下式C-1:

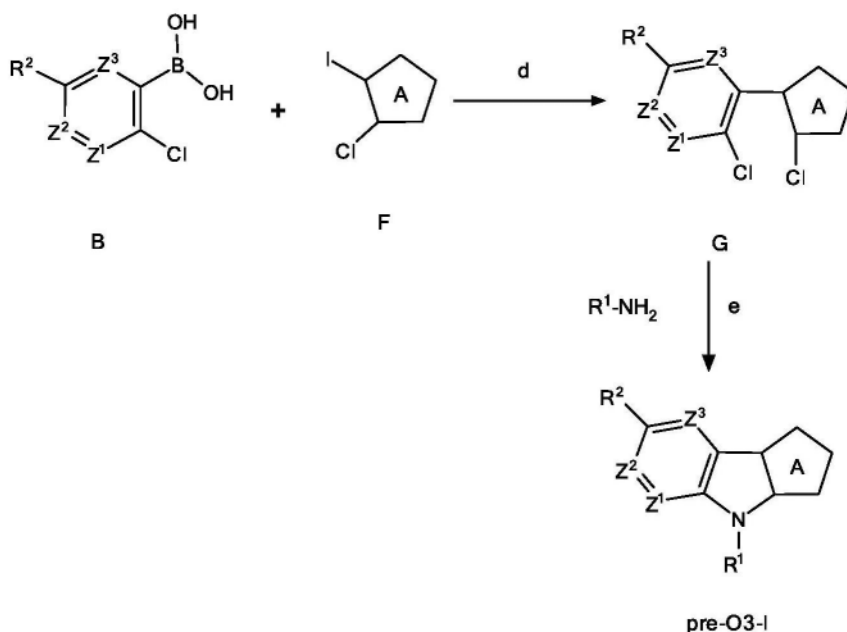


[0566] 然后可使化合物D经受分子内C-N交叉偶联反应(步骤b),例如,在Hartwig-Buchwald反应的典型条件下(例如,与碳酸铯在合适的溶剂比如1,4-二噁烷中在合适的钯催化剂比如[2',4',6'-三(丙烷-2-基)-[1,1'-联苯]-2-基]磷烷{2'-氨基-[1,1'-联苯]-2-基}钯鎓甲磺酸二叔丁酯的存在下反应),以产生三环杂环E。然后可进而使该杂环E与溴化物 R^1-Br 在另一C-N偶联反应(步骤c)中在相似的条件反应,例如与碳酸铯在合适的钯催化剂(例如,氯代(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)、X-Phos氨基联苯氯化钯、XPhosPd G2)的存在下反应,以提供式I的本发明化合物。取决于各种取代基 R^1 、 R^2 的性质以及环A,可将式pre-Q3-I的该化合物任选地转化为式

pre-Q3-I的其他化合物。例如,如果 R^2 为羧酸酯($-C(=O)-OR^{2a}$),则可使用合适的酸或碱对该酯进行皂化反应,从而提供相应的羧酸($R^2=-C(=O)-OH$)或其盐(例如, $R^2=-C(=O)-OCat$, Cat 为Li、Na、K或 NH_4),或者可用合适的胺衍生物对该酯进行酰胺化反应以提供相应的酰胺。

[0567] 在一些情况下,可使如上面方案A中所示的化合物D与合适的化合物 R^1-Br 在C-N偶联反应条件下(以比如碳酸铯或氢化钠作为合适的碱在合适的钯催化剂的存在下)反应以直接提供式pre-Q3-I的相应化合物,而不是进行随后的反应步骤b和c,即两个连续的C-N偶联反应。

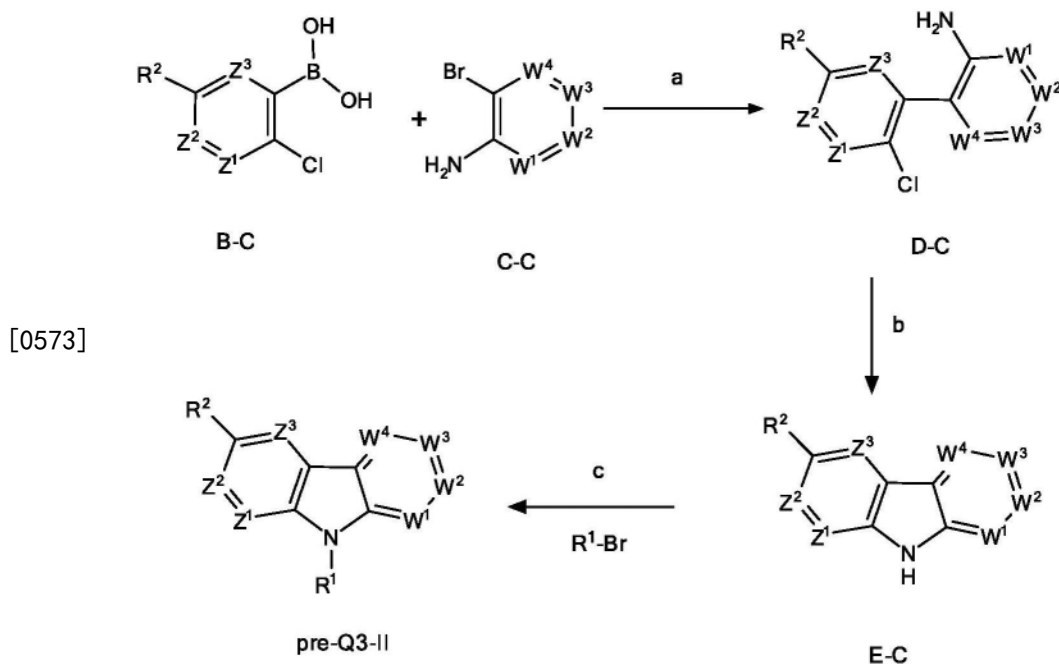
[0568] 此外,众所周知,从化合物E开始,式pre-Q3-I的化合物可通过在合适的反应条件下采用非溴取代化合物 R^1-Br 的合适反应配偶体来合成。例如,如果 R^1 选择为 L^1-Ar 或 $L^1-Hetar^1$ (其中 L^1 为 $-S(=O)_2-$),则可使化合物E与相应的亚硫酰氯在合适的反应条件下反应以产生pre-Q3-I的相应磺酰衍生物。



[0570] 方案B

[0571] (Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 R^1 和环A为如上文和权利要求书中针对式I-A所定义; R^2 可以是合适的羧酸衍生物如游离酸、其合适的盐、酯或酰胺。)

[0572] 上面的方案B绘示了制备式pre-Q3-I的化合物的另一合成路线。这里使硼酸B(或合适的硼酸酯)在C-C交叉偶联反应中在针对方案A中步骤a所述相似的条件与1-氯-2-碘-取代的杂环F反应(步骤d),该反应产生二氯取代的化合物G。然后可使化合物G在与伯胺 R^1-NH_2 的C-N偶联反应(步骤e)中在合适的碱比如碳酸铯和合适的钯催化剂(如针对方案A所述)的存在下转化为pre-Q3-I的所需化合物。



[0574] 方案C

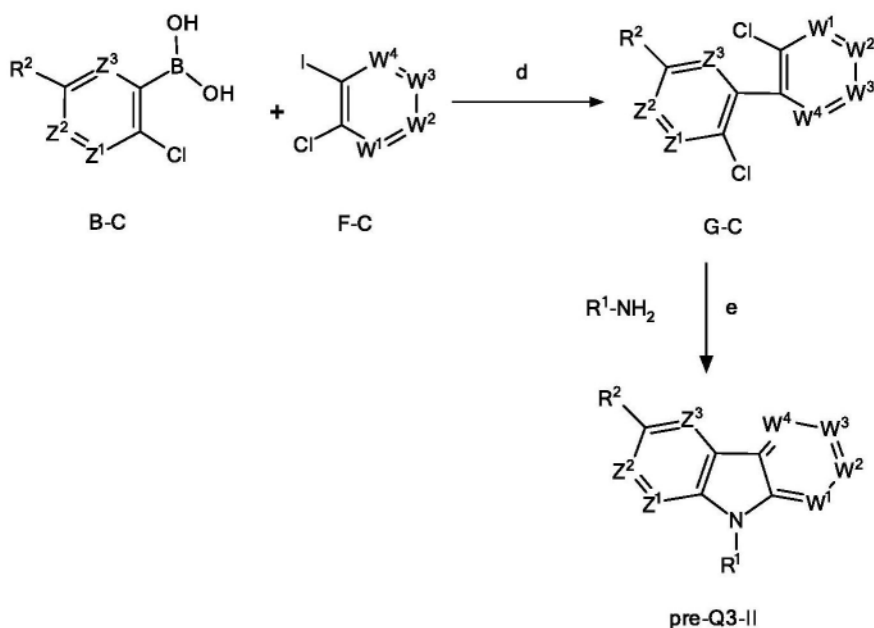
[0575] (Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 R^1 、 W^1 、 W^2 、 W^3 和 W^4 为如上文和权利要求书中针对式Q3-II所定义； R^2 可以是合适的羧酸衍生物如游离酸、其合适的盐、酯或酰胺。)

[0576] 上面的方案C绘示了制备式pre-Q3-II的化合物的一般合成路线。在反应步骤a中，使硼酸B-C-其容易获得，例如通过首先使相应的溴取代芳基或杂芳基与合适的有机金属碱比如正丁基锂反应并随后与合适的硼酸酯比如 $B(OCH_3)_3$ 反应获得-与1-氨基-2-溴-取代的苯基或杂环C-C在典型的C-C交叉偶联条件下反应，例如在Suzuki交叉偶联反应的典型条件下反应(例如，使BC和C-C在合适的溶剂比如1,4-二噁烷中的溶液与碳酸铯在钯催化剂比如 $Pd(dppf)_2Cl_2$ (1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯化物)的存在下反应)，以产生化合物D-C。然后可使化合物D-C经受分子内C-N交叉偶联反应(步骤b)，例如在Hartwig-Buchwald反应的典型条件下(例如，与碳酸铯在合适的溶剂比如1,4-二噁烷中在合适的钯催化剂比如[2',4',6'-三(丙烷-2-基)-[1,1'-联苯]-2-基]磷烷[2'-氨基-[1,1'-联苯]-2-基]钯鎓甲磺酸二叔丁酯的存在下反应)，以产生三环杂环E-C。然后可进而使该杂环E-C与溴化物 R^1-Br 在另一C-N偶联反应(步骤c)中在相似的条件反应，例如与碳酸铯在合适的钯催化剂(例如，氯代(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)、X-Phos氨基联苯氯化钯、XPhosPd G2)的存在下反应，以提供式pre-Q3-II的化合物。取决于各种取代基 R^1 、 R^2 以及 W^1 、 W^2 、 W^3 和 W^4 的性质，可将式pre-Q3-II的该化合物任选地转化为式I的其他化合物。例如，如果 R^2 为羧酸酯($-C(=O)-OR^{2a}$)，则可使用合适的酸或碱对该酯进行皂化反应，从而提供相应的羧酸($R^2 = -C(=O)-OH$)或其盐(例如， $R^2 = -C(=O)-OCat$, Cat为Li、Na、K或 NH_4)，或者可用合适的胺衍生物对该酯进行酰胺化反应以提供相应的酰胺。

[0577] 在一些情况下，可使如上面方案C中所示的化合物D-C与合适的化合物 R^1-Br 在C-N反应条件下(以比如碳酸铯或氢氧化钠作为合适的碱在合适的钯催化剂的存在下)反应以直接提供式pre-Q3-II的相应化合物，而不是进行随后的反应步骤b和c，即两个连续的C-N偶联反应。

[0578] 在一些其他情况下,可以——在将其转化为化合物E-C或转化为化合物pre-03-II之前——通过在 W^1 、 W^2 、 W^3 或 W^4 处引入合适的取代基来改性化合物D-C。例如,如果在化合物D-C中 W^3 代表C- R^{W1} (其中 R^{W1} 为Br),则可使该溴取代的化合物经受合适的C-C偶联反应以引入另一取代基 R^{W1} ,例如- CH_2 -Ar W ,而提供相应的化合物D-C。

[0579] 此外,众所周知,从化合物E-C开始,式pre-Q3-II的化合物可通过在合适的反应条件下采用非溴取代化合物 R^1 -Br的合适反应配偶体来合成。例如,如果 R^1 选择为 L^1 -Ar或 L^1 -Hetar 1 (其中 L^1 为-S(=O) $_2$ -),则可使化合物E-C与相应的亚硫酸氯在合适的反应条件下反应以产生式pre-Q3-II的相应磺酰衍生物。



[0581] 方案D

[0582] (Z^1 、 Z^2 、 R^1 、 W^1 、 W^2 、 W^3 和 W^4 为如上文和权利要求书中针对式Q3-II所定义; R^2 可以是合适的羧酸衍生物如游离酸、其合适的盐、酯或酰胺。)

[0583] 上面的方案D绘示了制备式pre-Q3-II的化合物的另一合成路线。这里使硼酸B-C(或合适的硼酸酯)在C-C交叉偶联反应中在针对方案C中步骤a所述相似的条件与1-氯-2-碘-取代的杂环F-C反应(步骤d),该反应产生二氯取代的化合物G-C。然后可使化合物G-C在与伯胺 R^1 -NH $_2$ 的C-N偶联反应(步骤e)中在合适的碱比如碳酸铯和合适的钯催化剂(如针对方案A所述)的存在下转化为式pre-Q3-II的所需化合物。

[0584] 制备形成式I的化合物的Q 3 部分的化合物或化合物前体的其他合成路线和程序见公开于WO 2021/224291A1(Q3-I)和WO 2022/018072A1中。

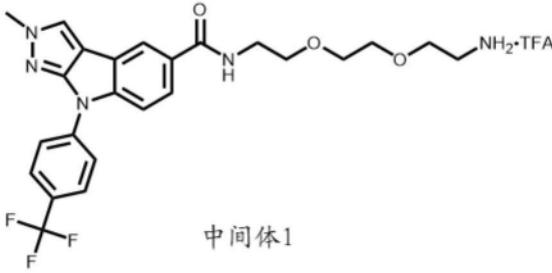
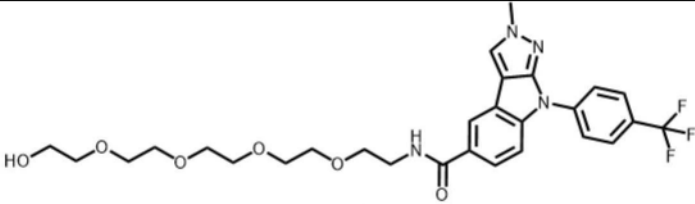
[0585] 还应理解,通过连结或连接形成部分Q 1 、Q 2 和Q 3 的化合物或化合物前体制备式I化合物的方法通常是本领域技术人员公知的。这些方法可从实验部分中针对示例性化合物详细描述的程序显而易见并包括醚形成反应、酯化反应和酰胺化反应。关于制备双功能降解剂比如式I的化合物及其前体的合成方法,也参见Sosič等人,Chem.Soc.Rev.,2022,51,3487-3534及其中引用的参考文献。

[0586] 本发明的另一个具体实施方案PE9在式I的化合物的合成中包括充当中间体的一些化合物。因此,PE9包括选自下表INT中绘示的中间体的化合物或其药学上可接受的盐、溶

剂化物、互变异构体和/或立体异构体。这些中间体的合成在实验部分中描述。

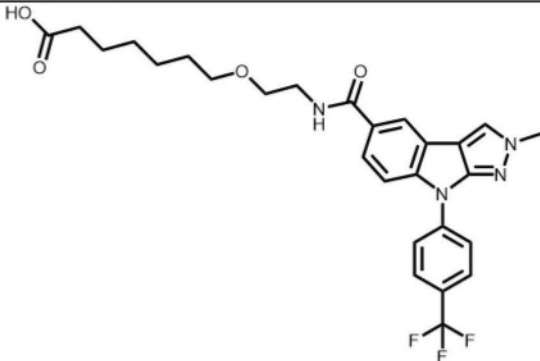
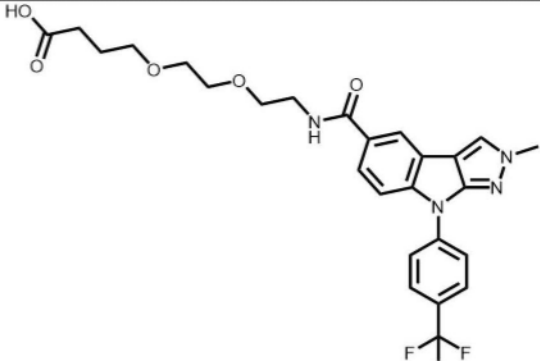
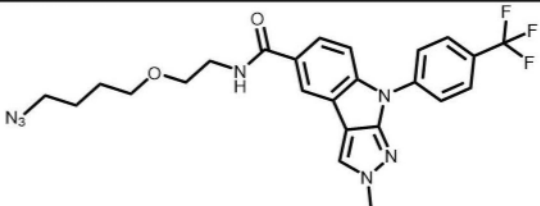
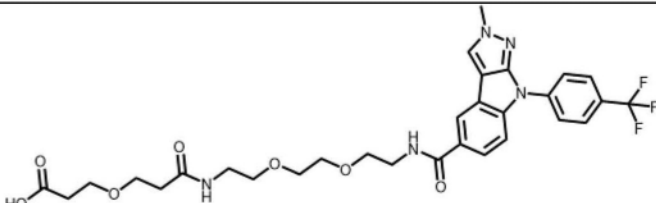
[0587] 表INT

[0588]

中间体	结构
1	 <p>中间体1</p>
8	 <p>中间体8</p>

中间体	结构
9	<p>中间体9</p>
10	<p>中间体10</p>
11	<p>中间体10</p>
20	<p>中间体20</p>
29	<p>中间体29</p>

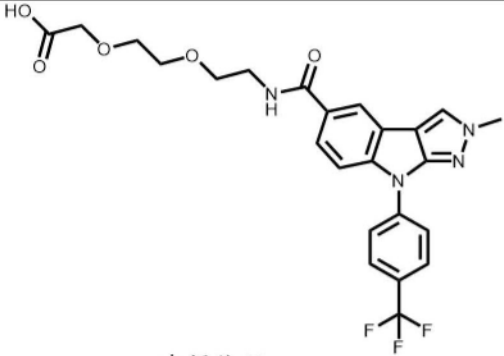
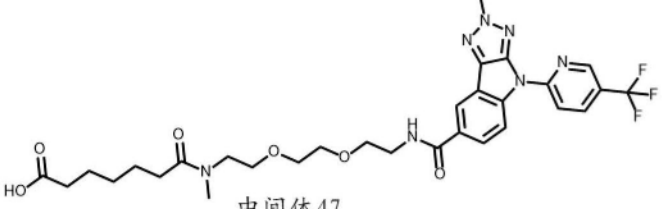
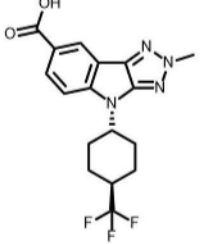
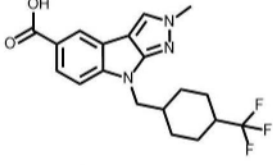
[0589]

中间体	结构
33	 <p>中间体33</p>
34	 <p>中间体34</p>
37	 <p>中间体37</p>
38	 <p>中间体38</p>

[0590]

中间体	结构
39	<p>中间体39</p>
40	<p>中间体40</p>
41	<p>中间体41</p>
43	<p>中间体43</p>
45	<p>中间体45</p>

[0591]

中间体	结构
46	 <p style="text-align: center;">中间体46</p>
[0592] 47	 <p style="text-align: center;">中间体47</p>
68	 <p style="text-align: center;">中间体68</p>
71	 <p style="text-align: center;">中间体71</p>

[0593] 应指出,除了特别说明或上下文提供了不同含义的情况外,一般而言,使用了术语的数量(即其单数和复数形式)并且可以互换地阅读。例如,呈其单数形式的术语“化合物”也可包括或指代多个化合物,而呈其复数形式的术语“化合物”也可包括或指代单个化合物。

[0594] 实施例和实验部分

[0595] 本发明的化合物可以根据以下方案和实施例的程序使用适当的材料制备并由以下具体实施例进一步示例。这些化合物在表1中示出。根据以下实施例制备的化合物的分析数据与实施例一起示出。

[0596] 本发明将通过参考以下实施例中描述的具体实施方案来示意,但不限于此。除非方案中另有说明,否则变量具有与上文和权利要求书中所述相同的含义。

[0597] 除非另有说明,否则所有起始材料均自商业供应商获得并且无需进一步纯化即可使用。除非另有说明,否则所有温度均以℃表示,并且所有反应均在室温(RT)下进行。化合物通过二氧化硅色谱法或制备HPLC纯化。

[0598] ^1H NMR:

[0599] 下面的实验部分中提供了各个化合物的 ^1H -NMR数据。 ^1H NMR谱通常在Bruker Avance DRX 500、Bruker Avance 400、Bruker DPX 300NMR或Bruker Avance III 700MHz光谱仪上在标准条件下使用TMS(四甲基硅烷)作为内参、DMSO-d₆作为标准溶剂来采集,如果没有另外陈述的话。NS(扫描次数):32。TE(温度):297K。化学位移(δ)以相对于TMS信号的ppm报告。 ^1H NMR数据报告如下:化学位移(多重性、耦合常数和氢数)。多重性缩写如下:s(单峰)、d(双重峰)、t(三重峰)、q(四重峰)、m(多重峰)、dd(双二重峰)、tt(三三重峰)、td(三双重峰)、br(宽峰),耦合常数(J)以Hz为单位报告。

[0600] LC-MS:

[0601] 下面实验部分中对各个化合物提供的LC-MS数据以质量(m/z)给出。结果可以通过下述方法之一获得。

[0602] 合成

[0603] 以下缩写具有在具体的缩写后面的括号中给出的含义:

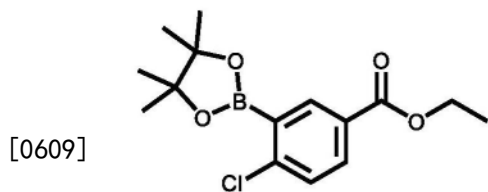
[0604] aq(水性),h(小时),g(克),L(升),mg(毫克),MHz(兆赫),min.(分钟),mm(毫米),mmol(毫摩尔),mM(毫摩尔/升),m.p.(熔点),eq(当量),mL(毫升),ACN(乙腈),AcOH(乙酸),CDCl₃(氘代氯仿),CD₃OD(氘代甲醇),CH₃CN(乙腈),c-hex(环己烷),DCC(二环己基碳二亚胺),DCM(二氯甲烷),DIC(二异丙基碳二亚胺),DIEA(二异丙基乙胺),DMF(二甲基甲酰胺),DMSO(二甲亚砜),DMSO-d₆(氘代二甲亚砜),DMT-Si(二巯基三嗪功能化硅胶),EDC(1-(3-二甲基-氨基-丙基)-3-乙基碳二亚胺),ESI(电喷雾电离),EtOAc(乙酸乙酯),Et₂O(乙醚),EtOH(乙醇),HATU(二甲基氨基-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)-亚甲基)-二甲基-铵六氟磷酸盐),G-II催化剂(1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-咪唑烷亚基)二氯(苯基亚甲基)(三环己基膦)钌),HPLC(高效液相色谱法),i-PrOH(2-丙醇),K₂CO₃(碳酸钾),LC(液相色谱法),MeOH(甲醇),MgSO₄(硫酸镁),MS(质谱法),MTBE(甲基叔丁基醚),NaHCO₃(碳酸氢钠),NaBH₄(硼氢化钠),NMM(N-甲基吗啉),NMR(核磁共振),oNsCl(2-硝基苯磺酰氯),Pd(dppf)Cl₂([1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)),Pd(dtbpf)Cl₂(1,1'-双-(二-叔丁基膦基)-二茂铁-二氯化钯),PyBOP(苯并三唑-1-基-氧基-三-吡咯烷-磷六氟磷酸盐),RBF(圆底烧瓶),RT(室温),Rt(保留时间),Si-DMT(二巯基三嗪功能化硅胶),SPE(固相萃取),TBTU(2-(1-H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐),TEA(三乙胺),TFA(三氟乙酸),THF(四氢呋喃),TLC(薄层色谱法),UV(紫外),XPhos Pd G2(氯代(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)),XPhos Pd G4((2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-二甲基氨基-1,1'-联苯)]钯(II)甲磺酸盐)

[0605] 在上文和下文,所有温度均以℃指示。在以下实施例,“常规后处理”意指:如有必要,添加水;如有必要,将pH调节到2至10之间的值,具体取决于终产物的构成;用乙酸乙酯或二氯甲烷萃取混合物,分离各相,用硫酸钠干燥有机相并蒸发,并通过硅胶上的色谱法和/或通过结晶纯化残余物。硅胶上的Rf值;洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇9:1。

[0606] 除非另有说明,否则所有合成程序均在空气下进行,使用分析级溶剂。使用“水”是指去离子水。通过LC-MS或TLC分析(使用已知的可视化方法)检查反应进度。合成程序中使用以下方法缩写来描述分析LC-MS的条件。分析LC-MS方法“Sunfire”:溶剂A:H₂O+0.05% HCOOH,B:MeCN+0.04% HCOOH+1% H₂O,T:40℃,流速:1,4ml/min,MS:61-1000amu正(ESI+),柱子:SunFire C18 5,0μm100-3mm,1%→99%B:0→2,0min,然后99%B:2,0→2,7min。分析LC-MS方法“Chromolith”:溶剂A:H₂O+0,05% HCOOH|B:MeCN+0,04% HCOOH/4%→100%B:0→2,8min|100%B:2,8→3,3min,T:40℃,流速:3.3ml/min,MS:100-2000amu正,柱子:Chromolith RP-18e 50-4,6mm。方法1:LC-MS Agilent 1200系列Chromolith RP-18e 50-4,6mm;3.3ml/min溶剂A:水+0.05% HCOOH溶剂B:乙腈+0.04% HCOOH 220nm 0至2.0min:1%B至99%B 2.0至2.5min:100%B。方法2:柱子:HALO,3.0*30mm,2μm;柱温箱:40C;流动相A:水/0.1%FA;流动相B:乙腈/0.1%FA。方法3:LC-MS Agilent 1200系列Sunfire C18 100-3mm;1,4ml/min溶剂A:水+0.05% HCOOH溶剂B:乙腈+0.04% HCOOH 220nm 0至2.0min:1%B至99%B 2.0至2.7min:99%B。方法4:柱子:Halo C18,100mm,4.6mm;柱温箱:40C;流动相A:6.5mM NH₄HCO₃+NH₄OH(pH10),流动相B:乙腈。方法5:LC-MS Agilent 1200系列Cortec T3 30-4,6mm;0.9ml/min溶剂A:水+0.05% HCOOH溶剂B:乙腈+0.04% HCOOH 220nm 0至0.8min:1%B至99%B 0.8至1.05min:99%B。方法6:UPLC Cortecs T3 30-2,1mm;0.9ml/min溶剂A:水+0.05% HCOOH溶剂B:乙腈+0.04% HCOOH 220nm 0至0.6min:2%B至99%B 0.6至0.8min:99%B。方法7:柱子:HALO,3.0*30mm,2μm;流动相A:水/0.05% TFA;流动相B:乙腈/0.05% TFA。方法8:UPLC Kinetex EVO-C18 50-2,1mm;溶剂A:水+0.05% HCOOH;溶剂B:乙腈+0,04% HCOOH;流量0,9ml;1%→99%B:0→1,0min|99%B:1,0→1,3min。方法9:柱子:Agilent HPH,3.0x50mm,2.7μm;流动相A:6.5mM NH₄HCO₃+NH₄OH(pH=10)流动相B:乙腈流速:1.2mL/min;梯度:1.9min内10%B至95%B,保持0.8min;254nm。方法10:LC-MS Agilent 1200系列Chromolith RP-18e 50-4,6mm;3.3ml/min溶剂A:水+0.1% TFA溶剂B:乙腈+0.1% TFA 220nm 0至2.0min:1%B至99%B 2.0至2.5min:99%B。方法Himass:A:H₂O+0,05% HCOOH,B:MeCN+0,04% HCOOH,T:45℃,流速:3.3ml/min,MS:100-2000amu正,柱子:Chromolith HR RP-18e 50-4,6mm。梯度:1%→99%B:0→2,0min 99%B:2,0→2,5min。制备RP-HPLC分离在AcquPrep机器(Teledyne Isco)上使用Sunfire或Chromolith柱子(0.1%甲酸或TFA作为改性剂,使用ACN/H₂O)进行。方法A:柱子:Waters XBridge C18 3.5μm,50*4.6mm;溶剂A:水+0.1% TFA;溶剂:ACN;流速:1.5ml/min;时间:6.5min;梯度:0.15min:10%B,4.5min:80%B,4.6 min:95%B,6.0min:95%B,6.1min:5%B,6.5min:5%B。

[0607] 结构单元1

[0608] 4-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯甲酸乙酯(结构单元1)



结构单元 1

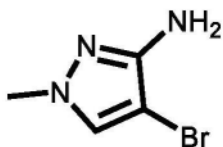
[0610] 向经吹扫并保持惰性氮气氛的50-L 4-颈圆底烧瓶中置入3-溴-4-氯苯甲酸

(3000.00g, 12741.01mmol, 1.00当量) 在EtOH (30L) 中的溶液。随后于0℃逐滴加入H₂SO₄ (1250g, 12741mmol)。将所得溶液于70℃搅拌12小时。将反应混合物冷却至25℃, 然后浓缩。然后通过添加5L水/冰来淬灭该混合物。将所得溶液用10L MTBE稀释, 用2x5L MTBE萃取水相。合并有机相, 用1x5L NaHCO₃ (10%) 洗涤, 然后用1x5L盐水洗涤, 浓缩至2L, 加PE (9L) 浆化。这产生3023g (90%) 呈白色固体的3-溴-4-氯苯甲酸乙酯。

[0611] 向经吹扫并保持惰性氮气氛的50-L 4-颈圆底烧瓶中置入3-溴-4-氯苯甲酸乙酯 (3023g, 11472mmol)、双(频哪醇合)二硼 (5826g, 22943mmol)、K₂OAc (2252g, 22943mmol)、Pd (dppf) Cl₂ (504g, 688mmol) 在二噁烷 (30L) 中的溶液, 然后用N₂吹扫3次。将所得溶液于100℃搅拌12小时。将反应冷却至25℃, 通过加入3L水/冰来淬灭。将所得溶液用3L EtOAc稀释。用2x4L的乙酸乙酯萃取所得溶液, 并用1x3L的盐水洗涤有机层。将混合物经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物施加到利用乙酸乙酯/石油醚 (1:1) 的硅胶柱上。这产生2300g (65%) 呈黄色固体的4-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基) 苯甲酸乙酯 (结构单元1)。

[0612] 结构单元2

[0613] 4-溴-1-甲基吡唑-3-胺 (结构单元2)



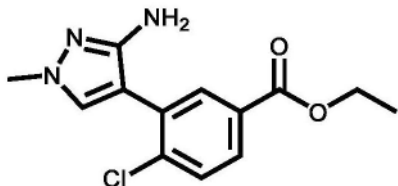
[0614]

结构单元 2

[0615] 向经吹扫并保持惰性氮气氛的20-L 4-颈圆底烧瓶中置入1-甲基吡唑-3-胺 (900g, 9267mmol) 在DCM (9L) 中的溶液。随后于15℃在搅拌下逐滴加入Br₂ (1407g, 8803mmol), 2小时加完。所得溶液于15℃搅拌1小时, 然后通过过滤收集固体。将所得固体用2L H₂O溶解。用NaOH (1mol/L) 将溶液的pH值调节至9。用3x3L的乙酸乙酯萃取该混合物。合并有机层, 用1x3L的盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥。将所得混合物浓缩至2L, 通过过滤收集固体。这产生1100g (67%) 呈淡棕色固体的4-溴-1-甲基吡唑-3-胺 (结构单元2)。LC-MS: (ES, m/z): 176 [M+H]⁺ 1H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, ppm): δ7.53 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.58 (s, 3H)。

[0616] 结构单元3

[0617] 3-(3-氨基-1-甲基吡唑-4-基)-4-氯苯甲酸乙酯 (结构单元3)



[0618]

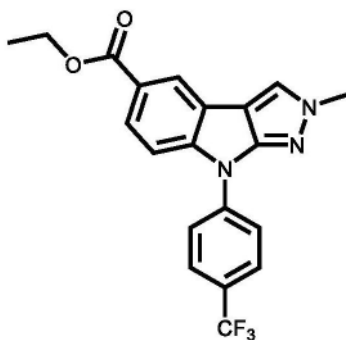
结构单元 3

[0619] 向经吹扫并保持惰性氮气氛的20-L 4-颈圆底烧瓶中置入结构单元2 (1000g, 5681mmol) 和结构单元1 (2294g, 7386mmol) 在二噁烷 (10L) 中的溶液。然后加入K₂CO₃ (1570g, 11363mmol) 在H₂O (1L) 中的溶液和Pd (dppf) Cl₂ (457g, 625mmol) 并用N₂吹扫3次。将所得混合物于100℃搅拌8小时, 然后冷却至25℃, 随后加入4L水/冰。所得溶液用4L EtOAc稀释并用

2x3L的乙酸乙酯萃取。有机相用1x3L盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物施加到利用乙酸乙酯/石油醚(1:1)的硅胶柱上。这产生730g(46%)呈棕色固体的3-(3-氨基-1-甲基吡唑-4-基)-4-氯苯甲酸乙酯(结构单元3)。

[0620] 结构单元4

[0621] 2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸乙酯(结构单元4)



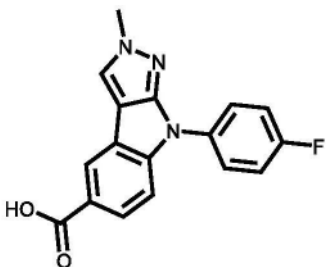
[0622]

结构单元 4

[0623] 向经吹扫并保持惰性氮气气氛的20-L 4-颈圆底烧瓶中置入结构单元3(730g, 2610mmol)、1-溴-4-(三氟甲基)苯(881g, 3915mmol)、 Cs_2CO_3 (1701g, 5220mmol)和XPhos-Pd-G4(233g, 261mmol)在二噁烷(7.3L)中的混合物,然后用 N_2 吹扫3次。将所得混合物于100°C搅拌8小时,然后冷却至25°C。然后通过加入3L水/冰来淬灭反应。将所得溶液用3L EtOAc稀释。用2x4L的乙酸乙酯萃取所得溶液,并用1x3L的盐水洗涤有机层。将混合物经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物施加到利用乙酸乙酯/石油醚(1:1)的硅胶柱上。粗产物用石油醚(3L)浆化。这产生720g(71%)呈淡棕色固体的2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸乙酯。用3L THF溶解固体,然后加入Si-DMT(1000g),将混合物于25°C搅拌过夜,收集滤液并蒸发,得到715g产物(结构单元4)。LC-MS:(ESI, m/z):388[M+H]⁺1H-NMR:(300MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 8.44(d, J=1.7Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 8.07(d, J=8.5Hz, 2H), 8.00-7.90(m, 3H), 7.78(d, J=8.7Hz, 1H), 4.35(q, J=7.1Hz, 2H), 4.03(s, 3H), 1.36(t, J=7.1Hz, 3H)。

[0624] 结构单元5

[0625] 8-(4-氟苯基)-2-甲基-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸(结构单元5)



[0626]

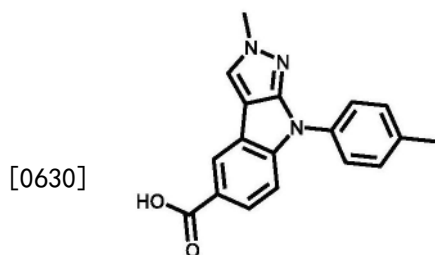
结构单元 5

[0627] 结构单元3(200mg;0.64mmol)、1-溴-4-氟苯(135mg;0.77mmol)、XPhosPd G2(56mg;0.07mmol)和 Cs_2CO_3 (629mg;1.93mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的混合物。将该混合物

在 N_2 下于 $120^\circ C$ 搅拌16小时,然后过滤。浓缩有机相并通过色谱法(SiO_2 ,石油醚:EtOAc10:1)纯化,得到呈淡黄色固体的8-(4-氟苯基)-2-甲基-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸乙酯(186mg;0.52mmol;81%)。向该酯(180mg;0.51mmol)在EtOH(5mL)中的溶液中加入1M的氢氧化钠水溶液(1.70mL)。将混合物在 N_2 下于 $60^\circ C$ 搅拌16小时并然后浓缩。向残余物中加入 H_2O (15mL)并用1N盐酸调节至pH=1。过滤后,用 H_2O (10mL*3)洗涤滤饼。向滤饼中加入EtOAc(3mL)和正己烷(3mL),然后搅拌30分钟。过滤悬浮液,真空干燥滤饼,得到呈白色固体的结构单元5(100mg;0.31mmol;62%)。LC-MS:(ESI+,方法A,m/z):309[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO) 12.65(s,1H),8.41(d,J=1.4Hz,1H),8.18(s,1H),7.90(dd,J=8.7,1.6Hz,1H),7.83[°]C 7.77(m,2H),7.54(d,J=8.7Hz,1H),7.49[°]C 7.42(m,2H),4.01(s,3H)。

[0628] 结构单元6

[0629] 2-甲基-8-(4-甲基苯基)-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸(结构单元6)

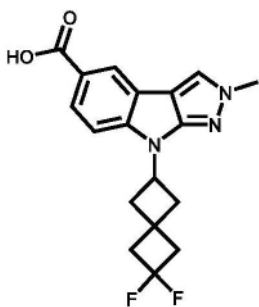


结构单元6

[0631] 将结构单元3(200mg;0.64mmol)、1-溴-4-甲基苯(132mg;0.77mmol)、XPhosPd G2(56mg;0.07mmol)和 CS_2CO_3 (629mg;1.93mmol)在二噁烷-1,4(10mL)中的混合物在 N_2 下于 $120^\circ C$ 搅拌16小时。过滤该混合物,浓缩有机相并通过色谱法(SiO_2 ,PE:EA 10:1)纯化,得到呈淡黄色固体的2-甲基-8-(4-甲基苯基)-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸乙酯(207mg;0.58mmol;91%)。向该酯(200mg;0.57mmol)在EtOH(6mL)中的溶液中加入1M的氢氧化钠水溶液(2mL)。将混合物在 N_2 下于 $60^\circ C$ 搅拌2小时并然后浓缩。向残余物中加入 H_2O (10mL)并用1N盐酸将pH调节至pH=1。过滤悬浮液,用 H_2O (15mL*3)洗涤滤饼。真空干燥滤饼,得到呈灰白色固体的结构单元6(160mg;0.50mmol;87%)。LC-MS:(ESI+,方法A,m/z):305[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO) 12.60(s,1H),8.40(d,J=1.5Hz,1H),8.17(s,1H),7.89(dt,J=5.2,3.3Hz,1H),7.63(d,J=8.3Hz,2H),7.54(d,J=8.7Hz,1H),7.41(d,J=8.2Hz,2H),4.00(s,3H),2.40(s,3H)。

[0632] 结构单元7

[0633] 8-{6,6-二氟螺[3.3]庚烷-2-基}-2-甲基-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸(结构单元7)



[0634]

结构单元 7

[0635] 步骤1. 将结构单元3 (450.0mg; 1.419mmol; 1.00eq.) 和6,6-二氟螺[3.3]庚烷-2-酮 (311mg; 2.128mmol; 1.50eq.) 填充在小瓶中并溶解在无水DCM (5.625ml) 中。向该棕色溶液中加入冰醋酸 (227 μ l; 3.972mmol; 2.80eq.)。将反应混合物在氩气氛下于40 $^{\circ}$ C (加热块温度) 搅拌1小时。然后将小瓶冷却至室温, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (633mg; 2.837mmol; 2.00eq.), 引起气体的逸出。在压力均匀化下于室温继续搅拌2小时。由于反应未完全, 故加入更多的6,6-二氟螺[3.3]庚烷-2-酮 (311mg; 2.128mmol; 1.50eq.)、冰醋酸 (227 μ l; 3.972mmol; 2.80eq.) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (633mg; 2.837mmol; 2.00eq.), 并于室温继续搅拌16.5小时。将反应混合物用5mL饱和氯化铵溶液中中和, 用10mL水稀释并用乙酸乙酯 (每次10mL) 萃取3次。无色水相 (pH=5) 不含任何产物并被弃去。合并有机相 (棕色), 用硫酸钠干燥, 抽滤并真空蒸发。将粗产物 (1.2491g棕色油) 融合到Isolute HM-N[®]上并通过Isco CombiFlash Rf[®]纯化 (快速色谱法, 12g SiO₂, 0-60% EE)。合并含有所需产物的级分并真空蒸发。将粗产物 (971.7mg黄棕色油) 融合到Isolute HM-N[®]上并通过Isco CombiFlash Rf[®]纯化 (快速色谱法, 24g SiO₂, 0-20% EE)。合并含有所需产物的纯级分并真空蒸发, 得到呈黄色油的4-氯-3-[3-({6,6-二氟螺[3.3]庚烷-2-基}氨基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]苯甲酸乙酯 (449.4mg; 1.073mmol; 68%), 其结晶过夜, 得到黄色固体。LC-MS (ESI+, 方法10): tR=1.70min, m/z 410.1 [M+H]⁺。

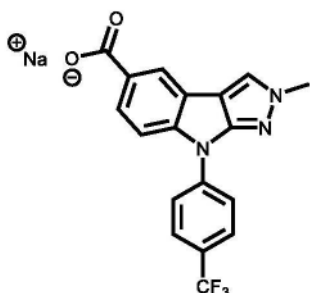
[0636] 步骤2. 将来自前一步骤的产物 (399.4mg; 0.954mmol; 1.00eq.) 和碳酸铯 (622mg; 1.907mmol; 2.00eq.) 填充到小瓶中并悬浮在无水1,4-二噁烷 (6mL) 中。通过抽真空-在超声波浴中脱气-导入氩气的三个周期将浅黄色悬浮液置于氩气氛下。然后加入XPhos Pd G4 95% (129.6mg; 0.143mmol; 0.15eq.)。将浅黄色悬浮液在氩气氛下于110 $^{\circ}$ C (加热块温度) 搅拌17小时。通过0.6g硅藻土过滤反应混合物。用10mL乙酸乙酯洗涤残余物一次。然后弃去黑色残余物。将黑色滤液用10mL去离子水和5mL饱和氯化钠溶液 (NaCl) 稀释并分离各相。用乙酸乙酯 (每次10mL) 萃取水相两次。无色水相 (pH=6) 不含任何产物并被弃去。合并有机相 (棕色), 用硫酸钠 (Na₂SO₄) 干燥, 抽滤并真空蒸发。将粗产物 (554.4mg暗棕色油) 融合到Isolute HM-N[®]上并通过Isco CombiFlash Rf[®]纯化 (快速色谱法, 12g SiO₂; 0-20% EE)。合并含有所需产物的纯级分并真空蒸发, 得到呈棕色油的8-{6,6-二氟螺[3.3]庚烷-2-基}-2-甲基-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸乙酯 (369,400mg; 0,915mmol; 85,28%)。LC-MS (ESI+, 方法10): tR=1.83min, m/z 374.1 [M+H]⁺。

[0637] 步骤3. 将来自前一步骤的产物 (369.400mg; 0.915mmol; 1.00eq.) 填充到小瓶中并溶解在四氢呋喃 (3.7ml) 中。向黄棕色溶液中加入水 (1.85ml), 形成两相体系。然后加入氢

氧化锂溶液 (0.035mL; 3.660mmol; 4.00eq.)。将此黄棕色悬浮液于65℃ (加热块温度) 搅拌16小时, 然后加入另一份LiOH溶液 (0.035mL; 3.660mmol; 4.00eq.) 并于65℃搅拌47小时。将经冷却的反应混合物用50mL去离子水稀释并用叔丁基甲基醚 (每次10mL) 萃取三次。合并有机相, 用水 (每次10mL) 和氢氧化钠溶液 (NaOH, c=1mol/L, 每次1mL) 的混合物洗涤三次。无色有机相不含任何所需的产物并被弃去。将灰白色水相 (悬浮液) 用9mL盐酸 (HCl, c=2mol/L) 酸化, 这导致悬浮液变稠。然后用乙酸乙酯 (每次20mL) 萃取三次。无色水相 (pH=1) 不含任何产物并被弃去。合并有机相 (浅黄色), 用硫酸钠 (Na₂SO₄) 干燥, 抽滤并真空蒸发, 得到8-{6,6-二氟螺[3.3]庚烷-2-基}-2-甲基-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸 (261,300mg; max.0,712mmol; max.77,83%), 其为纯度不够的粗产物。通过RP-HPLC纯化该粗物质的一部分 (61.3mg), 随后用EtOAc (3x10mL) 萃取所得目标级分。合并有机相, 用硫酸钠 (Na₂SO₄) 干燥, 抽滤并真空蒸发。将米色残余物悬浮在3mL甲醇中, 在真空下于55℃离心45分钟并在真空干燥烘箱中于60℃和10-20mbar下干燥19小时, 得到呈灰白色固体的8-{6,6-二氟螺[3.3]庚烷-2-基}-2-甲基-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸结构单元7 (29.100mg; 0.084mmol; 9.21%)。LC-MS (ESI+, 方法10): t_R=1.50min, m/z 346.1 [M+H]⁺。

[0638] TEAD配体1-羧酸钠和游离酸形式

[0639] 2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸钠 (TEAD配体1) 和2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸 (TEAD配体1游离酸)



[0640]

TEAD 配体

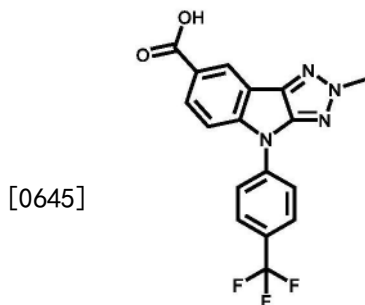
[0641] 向经吹扫并保持惰性氮气气氛的25-mL 3-颈圆底烧瓶中置入2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸乙酯 (结构单元4) (1g, 2.58mmol) 在EtOH/H₂O=4:1 (10mL) 和NaOH (0.11g, 2.75mmol) 中的溶液。将反应混合物于40℃搅拌3小时。浓缩反应混合物后, 用20mL H₂O稀释。用HCl (1N) 将溶液的pH值调节至3并然后用2x50mL的乙酸乙酯萃取。蒸发后, 将粗品重新溶解在20mL丙酮中, 并加入Na₂CO₃ (0.27g, 2.54mmol)。将所得溶液于40℃搅拌2小时, 滤出过量的Na₂CO₃并浓缩滤液。这产生1g (99%) 呈淡棕色固体的2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸钠 (TEAD配体1)。LC-MS: (ES, m/z): 360 [M+1]⁺ 1H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 8.32 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.19-8.04 (m, 3H)。

[0642] 游离酸 (TEAD配体1游离酸) 可以通过以下方式获得: 向残余物中加入H₂O (每200mg羧酸盐15mL) 并用1N盐酸水溶液调节至pH=1。过滤后, 用H₂O (10mL*3, 每200mg羧酸盐) 洗涤滤饼。向滤饼中加入EtOAc (每200mg羧酸盐3mL) 和正己烷 (每200mg羧酸盐3mL), 然后搅拌30分钟。过滤悬浮液, 真空干燥滤饼, 从羧酸盐形式以定量收率得到游离酸。

[0643] TEAD配体2

[0644] 2-甲基-4-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,4H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-7-甲酸

(TEAD配体2)



TEAD 配体 2

[0646] 步骤1.在氩气下向2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-胺(可从Enamine商购获得,9.3g;90.00mmol;1.20eq.)在无水DMSO(100.0ml)中的溶液中加入合成级叔丁酸钾(25.5g;224.99mmol;3.00eq.)。将反应于室温搅拌0.5小时。向棕色悬浮液中逐滴加入在无水DMSO(100,0ml)中的3-溴-4-氟苯甲腈(可从ABCR GmbH商购获得,15.0g;75.00mmol;1.00eq.)，借助于冰浴,加入速率使得内部温度保持低于25℃。加入完成后,将反应于50℃搅拌3小时。将棕色悬浮液倒入大约2L水中并真空过滤所得白色沉淀物,用大约2x300ml水洗涤并真空干燥(50℃,3mbar),得到3-溴-4-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]苯甲腈(15.0g,45.96mmol,85%)。

[0647] 步骤2.向在无水NMP(200,0ml)中的3-溴-4-[(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基]苯甲腈(15.0g;45.95mmol;1.00eq.)中加入四丁基乙酸铵(52.3g;170.03mmol;3.70eq.)。将反应用氩气吹扫并加入Pd(PPh₃)₂Cl₂(3.3g;4.60mmol;0.10eq.)。将反应于120℃搅拌16小时。HPLC-MS显示形成了所需的产物作为主要化合物。将棕色悬浮液经硅藻土真空过滤并将母液倒入1.5L水中。真空过滤所得沉淀物并用水洗涤滤饼。弃去水性滤液。

[0648] 将棕色固体悬浮于MTBE/MeCN 1:1v/v(大约200ml)中并真空过滤不溶性固体,用MTBE洗涤并于50℃真空干燥,得到2-甲基-2H,4H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-7-甲腈(4.7g;23.83mmol;52%)。将有机滤液蒸发至干,残余物加MTBE/MeCN 1:1v/v(大约100mL)研磨,真空过滤不溶性固体,用MTBE洗涤并在真空中于50℃干燥1小时,得到2-甲基-2H,4H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-7-甲腈(1.6g;7.84mmol;17%)

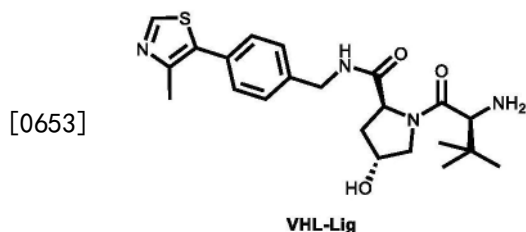
[0649] 步骤3.在氩气下向2-甲基-2H,4H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-7-甲腈(4.7g;23.83mmol;0.75eq.)在无水1,4-二噁烷(150.0ml)中的棕色悬浮液中加入4-碘苯并三氟化物(5.6ml;38.01mmol;1.20eq.)、N,N'-二甲基乙二胺,99%99%(3.4ml;31.7mmol;1.0eq.)、Cs₂CO₃(20.8g;63.34mmol;2.00eq.)和CuI(3.0g;15.84mmol;0.50eq.)。将反应于100℃搅拌16小时。经硅藻土过滤反应并用200mL EtOAc洗涤。母液用150ml水洗涤3次,经Na₂SO₄干燥并蒸发至干。所得固体加EtOAc/MTBE(大约150ml)研磨并真空过滤固体,用己烷、MTBE洗涤并真空干燥,得到2-甲基-4-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,4H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-7-甲腈(9.0g,26.13mmol,83%)。

[0650] 步骤4.向2-甲基-4-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,4H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-7-甲腈(9.0g;26.24mmol;1.00eq.)在乙醇(140.0ml)/水(140.0ml)中的悬浮液中加入粉状氢氧化钠(10.8g;262.39mmol;10.00eq.)并于80℃搅拌16小时。蒸馏除去乙醇。残余物用37%的HCl水溶液酸化,用400ml EtOAc稀释,用150ml水洗涤3次,经Na₂SO₄干燥并蒸发至干。残余

物加MTBE/庚烷研磨,真空过滤固体,用庚烷洗涤滤饼并真空干燥,得到2-甲基-4-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,4H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-7-甲酸TEAD配体2(8.6g,23.73mmol,90%)。LC-MS(ESI+,方法1): $t_R=1.76\text{min}$, m/z 361.0[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz,DMSO)d 12.97(s,1H),8.53(d,J=1.7Hz,1H),8.11-8.04(m,4H),8.02(d,J=8.6Hz,2H),7.93(d,J=8.8Hz,1H),4.38(s,3H)。

[0651] VHL-Lig

[0652] (2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(VHL-Lig)



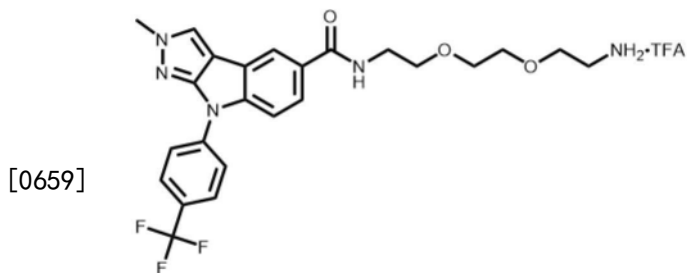
[0654] 步骤1.于室温向(2S,4R)-1-[(2S)-2-[(叔-丁氧基)羰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰]-4-羟基吡咯烷-2-甲酸(可从Pharmaron商购获得,5.00g;13.79mmol;1.00eq.)、1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲胺盐酸盐(可从Pharmaron商购获得,5.24g;20.69mmol;1.50eq.)在DCM(20.00ml)中的搅拌混合物中加入EDCI(5.57g;27.58mmol;2.00eq.)、Et3N(6.05ml;41.38mmol;3.00eq.)。将所得混合物于25℃搅拌16小时。

[0655] 于室温用水淬灭反应。用EtOAc(3x150mL)萃取所得混合物。合并有机层,用盐水(1x100mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,减压浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱,得到呈黄色油的N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-([4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基)氨基甲酰)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(6.95g;11.90mmol;86.3%)。

[0656] 步骤2.于室温向N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-([4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基)氨基甲酰)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(5.90g;10.10mmol;1.00eq.)在DCM(30.00ml)中的搅拌混合物中加入TFA(10.00ml)。将所得混合物于室温搅拌1小时。于室温用H₂O淬灭反应。用NaHCO₃(aq.)将混合物调节至pH 7。用DCM(3x50mL)萃取所得混合物。合并有机层,用盐水(1x10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,减压浓缩滤液。得到呈黄色固体的(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(VHL Lig)(4.16g;9.29mmol;92.0%)。(ESI+,方法7): $t_R=0.96\text{min}$, m/z 431.0[M+H]⁺。

[0657] 中间体1

[0658] N-{2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙基}-2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲酰胺TFA盐(中间体1)

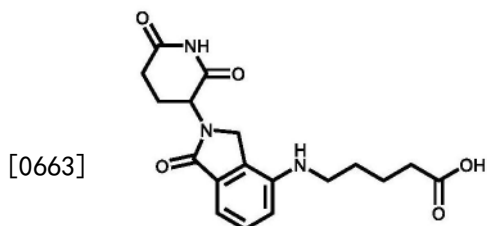


中间体 1

[0660] 向8mL小瓶中装入TEAD配体1 (50mg; 0.14mmol), 在Ar下将其溶解在干燥的N,N-二甲基甲酰胺 (3mL) 中。随后加入1-(叔-丁氧基羰基-氨基)-3,6-二氧杂-8-辛胺 (0.07mL; 0.28mmol)、4-甲基吗啉 (61 μ l; 0.56mmol), 最后加入HATU (63mg; 0.17mmol)。将小瓶盖上并在Ar下于室温搅拌18小时。将反应混合物在MTBE与水之间分配, 分离各相并用更多的MTBE (2x3mL) 萃取水相。有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤并通过旋转蒸发浓缩。所得残余物通过快速色谱法 (4g SiO₂, 0-10% MeOH在DCM中) 纯化, 得到呈无色油的产物 (79mg, 0.13mmol, 96%)。将59mg该产物溶解于DCM (1mL) 中, 然后在搅拌下加入TFA (1mL)。30分钟后, 蒸发溶剂, 得到中间体1 (49mg, 0.08mmol, 81%), 其在室温下缓慢凝固。LC-MS (ESI+, 方法Sunfire): t_R=1, 75min, m/z 489.9 [M+H]⁺。

[0661] 中间体2

[0662] 5- {[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基} 戊酸 (中间体2)

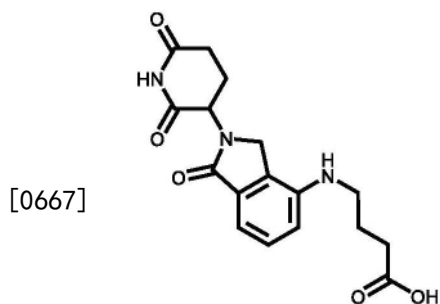


中间体 2

[0664] 在5mL微波小瓶中将来那度胺 (可商购获得) (300mg; 1.10mmol) 溶解在1-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP) (2mL) 中, 然后加入5-溴-戊酸叔丁酯 (0.26mL; 1.32mmol), 最后加入DIPEA (0.59mL; 3.30mmol)。将小瓶盖上并将反应混合物在微波反应器中于170 $^{\circ}$ C搅拌1小时15分钟。用水 (2mL) 稀释该反应混合物。将粗混合物注入到与MS联用的制备RP-HPLC系统中以便纯化。将目标级分冻干, 得到呈白色粉末的5- {[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基} 戊酸叔丁酯 (167mg; 0.40mmol), 通过溶解在DCM (3mL) 中、然后加入TFA (3mL) 来对其脱保护。将反应混合物于室温搅拌3小时, 蒸发挥发物, 得到呈无色油的中间体2 (50mg, 0.14mmol), 其直接用于下一步骤中。LC-MS (ESI+, 方法Sunfire): t_R=1, 87min, m/z 359, 9 [M+H]⁺。

[0665] 中间体3

[0666] 4- {[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基} 丁酸 (中间体3)

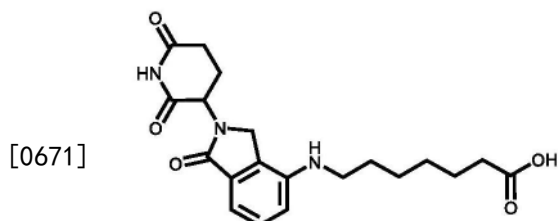


中间体 3

[0668] 将来那度胺(300mg;1.10mmol)溶解在1-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)(5mL)中,然后加入4-溴丁酸叔丁酯(0.25ml;1.32mmol)和N-乙基二异丙胺(iPr_2NEt)(0.56ml;3.30mmol)。将小瓶盖上并在微波反应器中于110℃加热12小时。通过制备HPLC纯化反应混合物,并将目标级分冻干,得到呈白色冻干物的4-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}丁酸叔丁酯(88mg;0.22mmol,20%)。该中间体在33%的TFA/DCM(6mL)中于室温脱保护1小时,在从DCM溶液三次旋转蒸发后得到中间体3(定量)。LC-MS(ESI+,方法Sunfire): $t_R=1.81min,m/z 345.9[M+H]^+$ 。

[0669] 中间体4

[0670] 7-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}庚酸(中间体4)

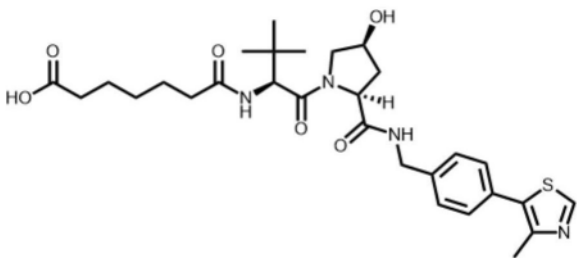


中间体 4

[0672] 在5mL微波反应容器中装入来那度胺(300mg;1.10mmol),溶解在1-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)(5.00ml)中,然后加入N-乙基二异丙胺(iPr_2NEt)(0.56ml;3.30mmol)和7-溴庚酸叔丁酯(368mg;1.32mmol)。将小瓶盖上并在微波反应器中于110℃加热12小时。经冷却的反应混合物通过制备RP-HPLC-MS在两次连续运行(注入量2.5mL)中用于纯化,得到7-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}庚酸叔丁酯(167mg,0.38mmol,34%)。通过在DCM(15mL)中用TFA(10mL)于室温处理18小时来对其脱保护。通过旋转蒸发除去挥发物,得到中间体4(146mg,0.38mmol,定量)。LC-MS(ESI+,方法Sunfire): $t_R=2.04min,m/z 387.9[M+H]^+$ 。

[0673] 中间体5

[0674] 6-{[(2S)-1-[(2S,4S)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基)氨基甲酰]吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基]氨基甲酰}己酸(中间体5)



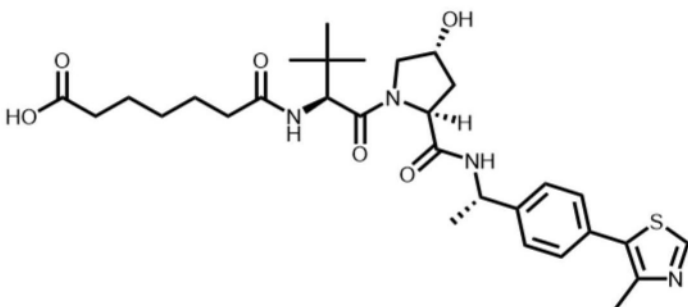
[0675]

中间体 5

[0676] 在具有搅拌棒的50mL RBF中置入庚二酸(186mg;1.16mmol)和(2S,4S)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(MeVHL-Lig,可从Sigma-Aldrich或Ambeed商购获得)(100mg;0.23mmol)。将这些悬浮在二氯甲烷(DCM)(5ml)和四氢呋喃(THF)(5ml)中,然后加入三乙胺(0.11ml;0.82mmol)。将所得溶液冷却至0℃,并加入HATU(106mg;0.28mmol)。将反应混合物于0℃搅拌2小时,并然后于室温搅拌过夜。用水淬灭反应并通过旋转蒸发浓缩混合物。将剩余的残余物溶解在DMSO中并通过制备RP-HPLC-MS纯化,冻干后得到中间体5(70mg;0.12mmol;53%)。LC-MS(ESI+,方法Sunfire): $t_R=2.08\text{min}$, $m/z 572,8[M+H]^+$ 。

[0677] 中间体6

[0678] 6-[[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-[[[(1S)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]氨基甲酰]吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基]氨基甲酰]己酸(中间体6)



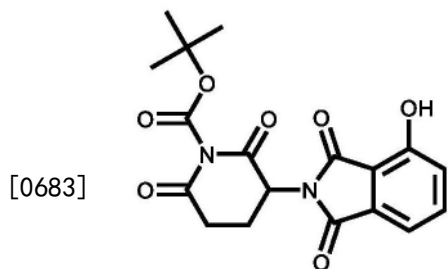
[0679]

中间体 6

[0680] 将庚二酸(166mg;1.04mmol)和(2S,4R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(可从Sigma-Aldrich或Ambeed商购获得)(100mg;0.21mmol)合并并在具有搅拌棒的50mL RBF中并溶解在二氯甲烷(DCM)(5ml)和四氢呋喃(THF)(5ml)中,然后加入三乙胺(0.10ml;0.74mmol)。用冰浴将混合物冷却至0℃并在搅拌下加入HATU(95mg;0.25mmol)。将反应混合物温热至室温过夜。通过旋转蒸发除去挥发物,并将剩余的残余物部分重新溶解在DMSO(2mL)中。该混浊溶液通过2 μm 过滤器过滤,滤液直接使用以注入到制备RP-HPLC-MS系统中。将目标级分冻干,得到呈白色冻干物的中间体6(77mg;0.13mmol,63%)。LC-MS(ESI+,方法Sunfire): $t_R=2.10\text{min}$, $m/z 586,6[M+H]^+$ 。

[0681] 中间体7

[0682] 3-(4-羟基-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基)-2,6-二氧化哌啶-1-甲酸叔丁酯(中间体7)

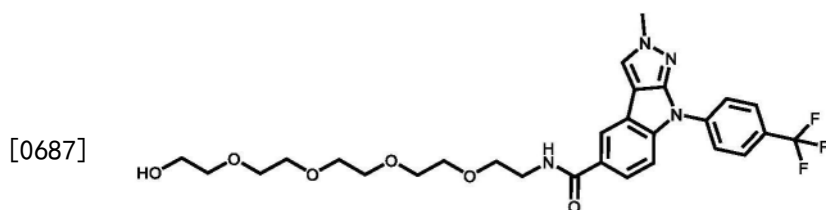


中间体 7

[0684] 将4-羟基沙利度胺(1.2g;4.38mmol)与DMAP(535mg;4.38mmol)合并并在1,4-二噁烷(40ml)中,然后加入Boc酸酐(1.9g;8.75mmol)。将反应混合物于室温搅拌3小时。加入哌啶(0.43ml;4.38mmol)并将反应混合物搅拌1小时。将反应混合物在水与EtOAc之间分配,有机相经Na₂SO₄过滤,随后通过快速色谱法纯化,得到呈橙色固体的中间体7(1.22g;3.26mmol)。LC-MS(ESI+,方法Sunfire):t_R=2,28min,m/z 274,9[M-Boc+H]⁺。

[0685] 中间体8

[0686] N-(14-羟基-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-基)-2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-甲酰胺(中间体8)

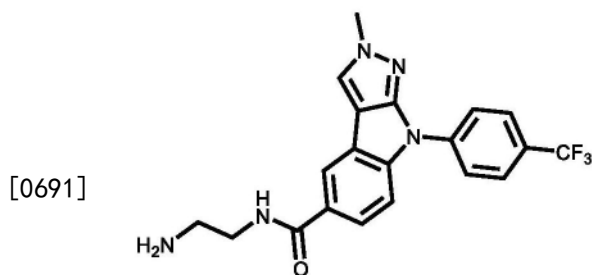


中间体 8

[0688] 在具有搅拌棒的8mL小瓶中将TEAD配体1(112mg;0.31mmol)和14-氨基-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-醇(148mg;0.63mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(1ml)中,然后加入4-甲基吗啉(138μl;1.25mmol),最后加入HATU(143mg;0.38mmol)。将反应混合物于室温搅拌18小时,然后通过制备RP-HPLC-MS直接纯化,冻干后得到中间体8(235mg;0.39mmol,定量)。LC-MS(ESI+,方法Sunfire):t_R=2,31min,m/z 578,8[M+H]⁺。

[0689] 中间体9

[0690] N-(2-氨基乙基)-2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-甲酰胺(中间体9)



中间体 9

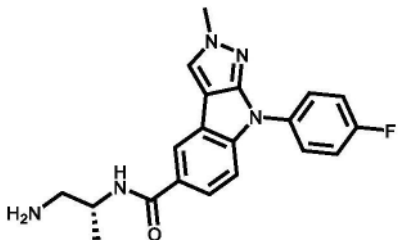
[0692] 将TEAD配体1(500mg;1.39mmol)、N-Boc-乙二胺(446mg;2.78mmol)、HATU(635mg;

1.67mmol)和4-甲基吗啉(612 μ L;5.57mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(25ml)中并于室温搅拌过夜。加入水并真空过滤所得沉淀物。真空干燥滤饼,得到Boc-中间体9(571,mg;1.14mmol,82%)。LC-MS(ESI+,方法Chromolith): $t_R=1,81\text{min}$, $m/z 502,00[M+H]^+$ 。该物质(571mg;1.14mmol)在DCM(20mL)中使用4M HCl(7.12mL在1,4-二噁烷中的溶液)于室温脱保护2天。真空过滤所得沉淀物,滤饼用MTBE洗涤并然后真空干燥,得到中间体9(429mg;1.07mmol,94%)。LC-MS(ESI+,方法Chromolith): $t_R=1,32\text{min}$, $m/z 402[M+H]^+$ 。

[0693] 中间体10

[0694] N-[(2R)-1-氨基丙烷-2-基]-8-(4-氟苯基)-2-甲基-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-甲酰胺(中间体10)

[0695]



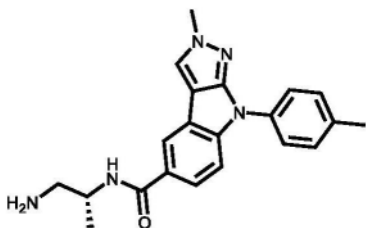
中间体 10

[0696] 向结构单元5(50mg;0.16mmol)在DMF(3ml)中的溶液中加入N-[(2R)-2-氨基丙基]氨基甲酸叔丁酯(可从Enamine Ltd.商购获得,59mg;0.32mmol)、EDC盐酸盐(62mg;0.32mmol)、HOBt水合物(25mg;0.16mmol)和4-甲基吗啉(0.1mL)。将反应于室温搅拌过夜并然后蒸发至干,得到粗Boc-中间体10(185mg;0.18mmol,定量)。将全部该物质在DCM(3mL)中使用4M HCl(1.58mL在1,4-二噁烷中的溶液)于室温脱保护。真空过滤所得沉淀物,滤饼用MTBE洗涤并然后真空干燥。粗残余物通过快速色谱法纯化,得到中间体10(78mg;0.21mmol,85%)。LC-MS(ESI+,方法Chromolith): $t_R=1,20\text{min}$, $m/z 366,0[M+H]^+$ 。

[0697] 中间体11

[0698] N-[(2R)-1-氨基丙烷-2-基]-2-甲基-8-(4-甲基苯基)-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-甲酰胺(中间体11)

[0699]



中间体 11

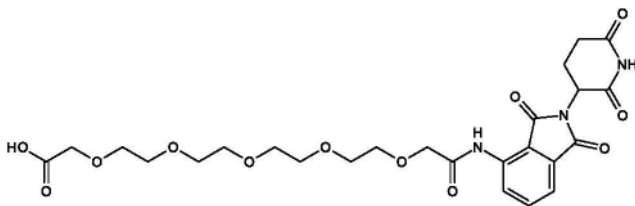
[0700] 向结构单元6(50mg;0.16mmol)在DMF(3ml)中的溶液中加入N-[(2R)-2-氨基丙基]氨基甲酸叔丁酯(可从Enamine Ltd.商购获得,60mg;0.33mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(63mg;0.33mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(25mg;0.16mmol)和4-甲基吗啉(0.1mL)。将反应于室温搅拌过夜并然后蒸发至干。将全部该物质溶解在二氯甲烷(3ml)中并加到HCl(4.0M,在二噁烷中;1.80mL)中,于室温过夜。滤出所得沉淀物,用MTBE洗涤滤饼并真空干燥。粗残余物通过快速柱色谱法纯化,得到中间体11(65mg;0.18mmol,

62%)。

[0701] 中间体12

[0702] 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]氨基甲酰}-2,5,8,11,14-五氧杂十六烷-16-酸(中间体12)

[0703]



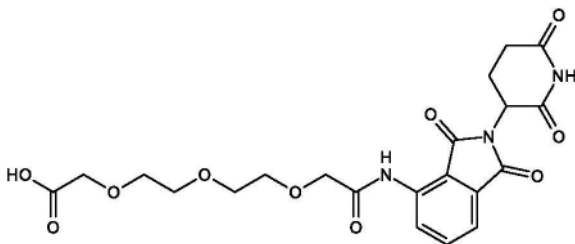
[0704] 向NaH (9.06g, 226.0mmol, 纯度60.0%, 2.20eq) 在DMF (200mL) 中的溶液中加入四甘醇 (20.0g, 103.0mmol, 17.7mL, 1.00eq), 于15℃搅拌2小时, 然后于0℃将混合物逐滴加到2-溴乙酸叔丁酯 (80.3g, 411.0mmol, 60.9mL, 4.00eq) 在DMF (80mL) 中的溶液中并搅拌30分钟, 然后温热至15℃保持2小时。向反应中加入饱和NH₄Cl (500mL) 并用乙酸乙酯 (100mL × 2) 萃取, 用饱和NaCl (50mL × 3) 洗涤有机层, 然后用Na₂SO₄干燥有机层, 并浓缩, 得到残余物。该残余物通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=1:0至3:1) 纯化, 得到呈黄色油的3,6,9,12,15-五氧杂十七烷二酸二叔丁酯 (20.0g, 47.3mmol, 收率46.0%)。

[0705] 将所述酯 (20.0g, 47.3mmol, 1.00eq) 在HCl/二噁烷 (4M, 50mL, 4.23eq) 中的溶液于15℃搅拌10小时。浓缩反应混合物, 得到呈黑棕色油的3,6,9,12,15-五氧杂十七烷二酸 (12.0g, 38.7mmol, 收率81.7%)。向3,6,9,12,15-五氧杂十七烷二酸 (6.00g, 19.3mmol, 1.00eq) 在DCM (30mL) 中的溶液中加入 (COCl)₂ (9.82g, 77.4mmol, 6.77mL, 4.00eq) 并于40℃搅拌1小时, 然后浓缩并溶解在THF (30mL) 中, 然后向反应中加入在THF (30mL) 中的4-氨基沙利度胺 (3.70g, 13.5mmol, 0.700eq) 并于70℃搅拌3小时。过滤反应混合物并用MeOH (5mL × 2) 洗涤滤饼, 然后浓缩滤液, 得到残余物。该残余物通过制备-HPLC纯化, 得到呈黄色固体的中间体12 (2.05g, 3.44mmol, 收率17.8%, 纯度95.3%)。LCMS:m/z (M+H⁺) = 566.4

[0706] 中间体13

[0707] 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]氨基甲酰} 甲氧基) 乙氧基] 乙氧基} 乙酸(中间体13)

[0708]



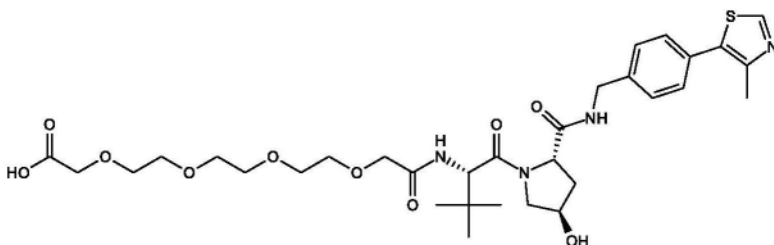
[0709] 向NaH (16.6g, 414.0mmol, 纯度60.0%, 2.20eq) 在DMF (200mL) 中的溶液中加入二甘醇 (20.0g, 188.0mmol, 17.9mL, 1.00eq), 于15℃搅拌2小时, 然后于0℃将混合物逐滴加到2-溴乙酸叔丁酯 (147.0g, 753.0mmol, 111.0mL, 4.00eq) 在DMF (80mL) 中的溶液中并搅拌30分钟, 然后温热至15℃保持2小时。向反应中加入饱和NH₄Cl (500mL) 并用乙酸乙酯 (100mL × 2) 萃取, 用饱和NaCl (50mL × 3) 洗涤有机层, 然后用Na₂SO₄干燥有机层, 并浓缩, 得到残余物。残余物通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=1:0至3:1) 纯化, 得到呈黄色油的2- (2- {2- [2- (叔-丁氧基) -2-氧代乙氧基] 乙氧基} 乙氧基) 乙酸叔丁酯 (25.0g, 74.8mmol, 收率

39.7%)。将2-(2-{2-[2-(叔-丁氧基)-2-氧代乙氧基]乙氧基}乙氧基)乙酸叔丁酯(25.0g, 74.8mmol, 1.00eq)在HCl(6M, 50mL, 4.01eq)中的溶液于15℃搅拌3小时。浓缩反应混合物, 得到呈棕色油的2-{2-[2-(羧基甲氧基)乙氧基]乙氧基}乙酸(13.0g, 58.5mmol, 收率78.3%)。向2-{2-[2-(羧基甲氧基)乙氧基]乙氧基}乙酸(6.00g, 27.0mmol, 1.00eq)在DCM(20mL)中的溶液中加入(COCl)₂(13.7g, 108.0mmol, 9.46mL, 4.00eq)并于40℃搅拌1小时, 然后浓缩并溶解在THF(20mL)中, 然后向反应中加入在THF(20mL)中的4-氨基沙利度胺(5.17g, 18.9mmol, 0.700eq)并于70℃搅拌3小时。LCMS显示检测到所需的MS。浓缩反应混合物, 得到残余物。通过制备-HPLC纯化反应混合物, 得到呈灰白色固体的中间体13(1.94g, 3.97mmol, 收率14.7%, 纯度97.6%)。LC-MS:m/z(M+H⁺)=478.1

[0710] 中间体14

[0711] 1-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基)氨基甲酰]吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基]氨基甲酰}-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-酸(中间体14)

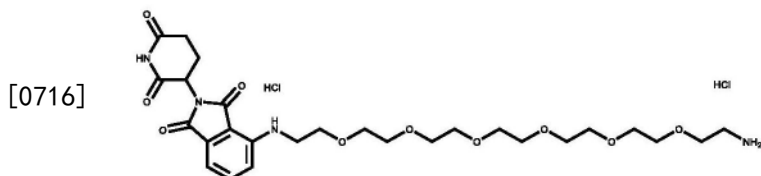
[0712]



[0713] 向NaH(11.7g, 293.0mmol, 纯度60.0%, 2.20eq)在DMF(200mL)中的溶液中加入三甘醇(20.0g, 133.0mmol, 17.9mL, 1.00eq), 于15℃搅拌2小时, 然后于0℃将混合物逐滴加到2-溴乙酸叔丁酯(103.0g, 532.0mmol, 78.7mL, 4.00eq)在DMF(80mL)中的溶液中并搅拌30分钟, 然后温热至15℃保持2小时。向反应中加入饱和NH₄Cl(500mL)并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取, 用饱和NaCl(50mL×3)洗涤有机层, 然后用Na₂SO₄干燥有机层, 并浓缩, 得到残余物。残余物通过柱色谱法(SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=1:0至3:1)纯化, 得到呈黄色油的2-(2-{2-[2-(叔-丁氧基)-2-氧代乙氧基]乙氧基}乙氧基)乙酸叔丁酯(25.0g, 66.1mmol, 收率49.6%)。将2-(2-{2-[2-(叔-丁氧基)-2-氧代乙氧基]乙氧基}乙氧基)乙酸叔丁酯(25.0g, 66.1mmol, 1.00eq)在HCl(6M, 50mL, 4.54eq)中的溶液于15℃搅拌3小时。浓缩反应混合物, 得到呈棕色油的2-{2-[2-(羧基甲氧基)乙氧基]乙氧基}乙酸(15.0g, 56.3mmol, 收率85.3%)。

[0714] 向2-{2-[2-(羧基甲氧基)乙氧基]乙氧基}乙酸(5.70g, 21.4mmol, 2.50eq)在DMF(10mL)中的混合物中加入HATU(4.88g, 12.9mmol, 1.50eq)和DIEA(3.32g, 25.7mmol, 4.48mL, 3.00eq)并于15℃搅拌0.5小时, 然后加入在DMF(10mL)中的(2S,4R)-1-[(S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰]-4-羟基-N-[4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基]吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(4.00g, 8.56mmol, 1.00eq, HCl)并于15℃搅拌0.5小时。过滤反应混合物并收集滤液, 得到残余物。该残余物通过制备-HPLC纯化, 得到呈黄色胶的中间体14(2.31g, 3.21mmol, 收率37.5%, 纯度94.3%)。

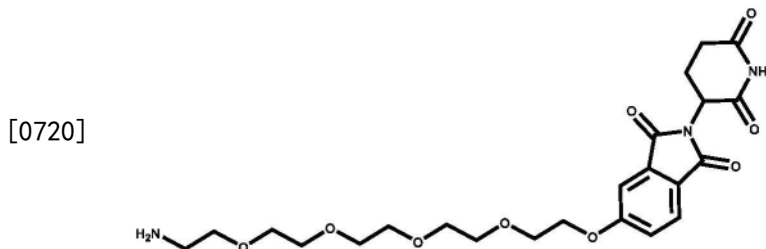
[0715] 中间体15



[0717] 步骤1. 在具有搅拌棒的反应小瓶中, 将2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-4-氟异吲哚啉-1,3-二酮(45.0mg; 0.163mmol; 1.00eq.)、20-氨基-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十烷-1-基氨基甲酸叔丁酯(100.0mg; 0.236mmol; 1.45eq.)和N-乙基二异丙胺(73.0 μ l; 0.410mmol; 2.52eq.)溶解在1-甲基-2-吡咯烷酮(1.00ml; 10.390mmol; 63.78eq.)中并在Biotage®微波反应器中于160℃搅拌1小时。减压浓缩反应混合物, 溶解在DMSO中并通过制备HPLC-MS纯化, 合并产物级分并减压浓缩, 得到呈无定形残余物的N-(20-{[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}-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯(83.7mg; 0.109mmol)。LC-MS(ESI+, 方法8): $t_R=0.49\text{min}$, m/z 681.2[M+H]⁺。

[0718] 步骤2. 在具有搅拌棒的8mL反应小瓶中, 将N-(20-{[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}-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯(83.70mg; 0.116mmol; 1.00eq.)悬浮在4M的氯化氢在二噁烷的溶液(500.00 μ l; 2.000mmol; 17.19eq.)中并于室温搅拌18小时。将混合物吸收在Isolute吸着剂上, 通过快速色谱法纯化并减压浓缩产物级分, 得到呈透明油状残余物的4-(21-氨基-4,7,10,13,16,19-六氧杂-1-氮杂二十一烷-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮二盐酸盐(122.00mg; 0.186mmol)。LC-MS(ESI+, 方法8): $t_R=0.34\text{min}$, m/z 581.4[M+H]⁺。

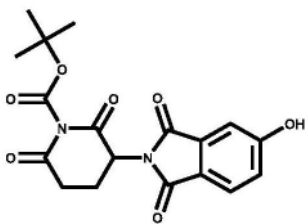
[0719] 中间体16



[0721] 在微波反应小瓶中, 于0℃将3-(5-羟基-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(中间体17)(100.00mg; 0.251mmol; 1.00eq.)、N-(14-羟基-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯(可从Activate Scientific GmbH购获得, 110.00mg; 0.310mmol; 1.23eq.)和聚合物结合三苯基膦(392.00mg; 0.627mmol; 2.50eq.)溶解在四氢呋喃(4.00ml)中, 然后加入偶氮二甲酸二异丙酯(123.00 μ l; 0.627mmol; 2.50eq.)。将其于室温搅拌3天。过滤反应混合物并吸收在Isolute吸着剂上, 通过快速色谱法纯化, 合并产物级分并减压浓缩, 得到呈黄色残余物的3-{5-[(14-[(叔-丁氧基)羰基]氨基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-基]氧基}-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}-2,6-二氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(42.0mg; 0.0076mmol)。LC-MS(ESI+, 方法8): $t_R=0.31\text{min}$, m/z 494.3[M+H]⁺。

[0722] 中间体17

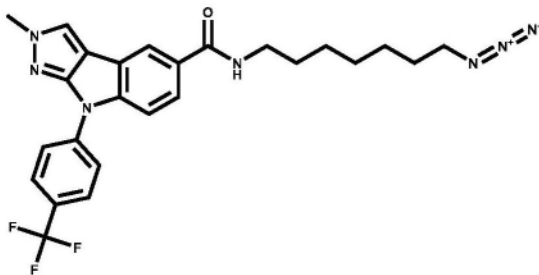
[0723]



[0724] 在具有搅拌棒和干燥管的250mL圆底烧瓶中,将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(3.00g;10.94mmol;1.00eq.)和4-(二甲基氨基)吡啶(1.34g;10.94mmol;1.00eq.)溶解在DMF(97.50ml)中,然后加入二碳酸二叔丁酯(4.68ml;21.880mmol;2.00eq.)。将反应混合物于室温搅拌1小时。于室温加入哌啶(1.08ml;10.940mmol;1.00eq.)并将反应混合物搅拌1.5小时。用去离子水和乙酸乙酯萃取反应混合物。经 Na_2SO_4 过滤有机相,吸收在Isolute吸着剂上,通过快速色谱法纯化,合并产物级分并减压浓缩,得到呈黄色固体的3-(5-羟基-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.77g;6.948mmol)。LC-MS(ESI+,方法8): $t_R=0.47\text{min}$, m/z 375.2[M+H]⁺。

[0725] 中间体20

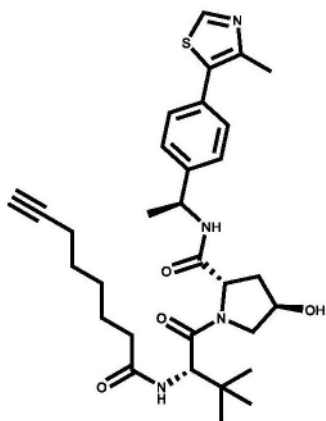
[0726]



[0727] 在具有搅拌棒的8mL小瓶中置入TEAD配体1游离酸(106.70mg;0.30mmol;1.00eq.),溶解在DMF(1.00ml)中,向其中加入7-叠氮基-1-庚胺(46.39mg;0.30mmol;1.00eq.)、4-甲基吗啉(0.13ml;1.19mmol;1.00eq.)和HATU(135.50mg;0.36mmol;1.20eq.)。于室温搅拌反应混合物。粗混合物通过制备RP-HPLC-MS纯化。冻干目标级分,得到呈白色固体的N-(7-叠氮基庚基)-2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡啶并[3,4-b]吲哚-5-甲酰胺(69.00mg;0.14mmol)。LC-MS(ESI+,方法3): $t_R=2.81\text{min}$, m/z 497.7[M+H]⁺。

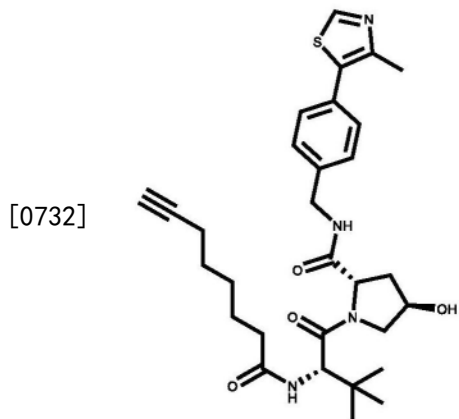
[0728] 中间体21

[0729]



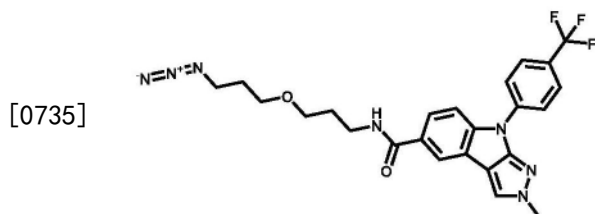
[0730] 在具有搅拌棒的反应小瓶中,于室温将辛-7-炔酸(15.77mg;0.11mmol;1.00eq.)、(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰]-4-羟基-N-[(1S)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(MeVHL-Lig,可从Ambeed商购获得(50.00mg;0.11mmol;1.00eq.)和HATU(51.31mg;0.13mmol;1.20eq.)溶解在DMF(1.10ml)中。加入4-甲基吗啉(50.00 μ l;0.45mmol;4.00eq.)并将反应混合物于室温搅拌16小时。通过制备HPLC纯化反应混合物,得到呈无色固体的(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-(辛-7-炔酰氨基)丁酰]-4-羟基-N-[(1S)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯烷-2-甲酰胺(53.1mg;0.094mmol)。LC-MS(ESI+,方法3): $t_R=2.33\text{min}$, $m/z\ 567.8[M+H]^+$ 。

[0731] 中间体22



[0733] 如针对中间体21所述制备和纯化,但使用中间体VHL-Lig而不是中间体MeVHL-Lig,得到呈无色固体的(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-(辛-7-炔酰氨基)丁酰]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(22.1mg;0.04mmol)。LC-MS(ESI+,方法3): $t_R=2.27\text{min}$, $m/z\ 552.8[M+H]^+$ 。

[0734] 中间体29

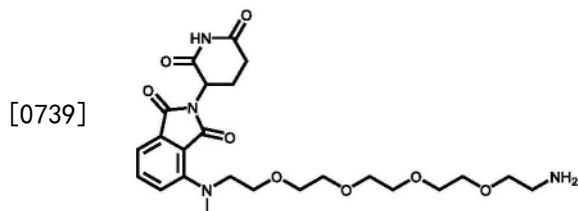


[0736] 步骤1.于室温向2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡啶并[3,4-b]吡咯-5-甲酸(360.00mg;0.95mmol;1.00eq.)、3-氨基丙烷-1-醇(90.00mg;1.14mmol;1.20eq.)、 Et_3N (0.26ml;1.90mmol;2.00eq.)在DCM(5.00ml)中的搅拌混合物中加入HATU(762.00mg;1.90mmol;2.00eq.)。将所得混合物于25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌16小时。于室温用水淬灭反应。用DCM(3x150mL)萃取所得混合物。合并有机层,用盐水(1x100mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后,减压浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱,得到呈黄色油的N-(3-羟基丙基)-2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡啶并[3,4-b]吡咯-5-甲酰胺(381.00mg;0.90mmol;94%)。LC-MS(ESI+,方法2): $t_R=1.02\text{min}$, $m/z\ 417.0[M+H]^+$ 。

[0737] 步骤2.于0 $^{\circ}\text{C}$ 向 NaH (60.00mg;1.50mmol;2.12eq.)在DMF(5.00ml)中的溶液中加入N-(3-羟基丙基)-2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡啶并[3,4-b]吡咯-5-甲酰胺(300.00mg;0.71mmol;1.00eq.)。将混合物搅拌0.5小时。加入1-[(3-叠氮基丙氧基)磺酰]-

4-甲基苯 (228.00mg; 0.85mmol; 1.20eq.), 让混合物温热至室温并搅拌过夜。于室温用水淬灭反应。用EtOAc (3x150mL) 萃取所得混合物。合并有机层, 用盐水 (1x100mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥。过滤后, 减压浓缩滤液, 得到呈无色油的N-[3-(3-叠氨基丙氧基)丙基]-2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H, 8H-吡唑并[3, 4-b]吡啶-5-甲酰胺 (220.00mg; 0.06mmol; 8.6%)。LC-MS (ESI+, 方法2): t_R=1.09min, m/z 500.0 [M+H]⁺。

[0738] 中间体30



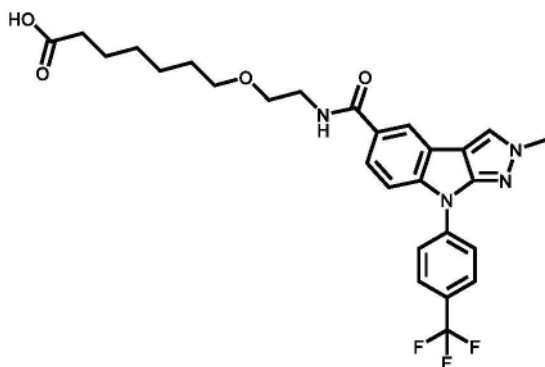
[0740] 步骤1. 在5ml微波小瓶中, 于室温向N-(14-氨基-3, 6, 9, 12-四氧杂十四烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (可从Combi-Blocks商购获得, 100.00mg; 0.30mmol; 1.00eq.) 在二氯甲烷 (DCM) (2.00ml; 31.3mmol; 105.4eq.) 中的溶液中加入三乙胺 (82μl; 0.59mmol; 2.00eq.)。然后, 加入o-NsCl (65.9mg; 0.30mmol; 1.00eq.) 并将反应混合物搅拌30分钟。起始材料完全转化后, 减压除去溶剂并将残余物溶于DMF (2.00ml; 25.8mmol; 86.5eq.) 中。然后, 加入K₂CO₃ (206.2mg; 1.49mmol; 5.00eq.) 随后加入MeI (21μl; 0.33mmol; 1.10eq.)。将反应混合物加热至60℃。20分钟后, 再次加入MeI (21μl; 0.33mmol; 1.10eq.) 并将反应混合物搅拌24小时。用水 (10mL) 和EtOAc (20mL) 稀释混合物并分离各层。用EtOAc (3x20mL) 萃取水相。合并有机萃取物, 用盐水 (30mL) 洗涤并用Na₂SO₄干燥。减压除去溶剂并通过HPLC纯化粗产物 (参见所附文件)。

[0741] 步骤2. 在2ml微波小瓶中, 于氩气氛下将N-[14-(N-甲基-2-硝基苯磺酰氨基)-3, 6, 9, 12-四氧杂十四烷-1-基]氨基甲酸叔丁酯 (步骤1) (62.7mg; 0.12mmol; 1.00eq.) 溶解在无水MeCN (1.0ml) 中。依次加入碳酸铯 (209.8mg; 0.64mmol; 5.50eq.) 和PhSH (16μl; 0.15mmol; 1.30eq.) 并将反应混合物加热至50℃持续16小时。用水 (15ml) 和EtOAc (20ml) 稀释反应混合物。分离各层并用EtOAc (2x20ml) 萃取水相。合并有机萃取物, 用Na₂SO₄干燥, 并减压除去溶剂, 得到粗产物。该粗产物不经进一步纯化即立即用于下一步中。

[0742] 步骤3. 在2ml微波小瓶中, 将2-(2, 6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟异吡啶啉-1, 3-二酮 (可从Ambeed Inc. 商购获得, 32.3mg; 0.12mmol; 1.00eq.) 和N-(5, 8, 11, 14-四氧杂-2-氮杂十六烷-16-基)氨基甲酸叔丁酯 (步骤2) (41.0mg; 0.12mmol; 1.00eq.) 溶解在无水NMP (1.2ml) 中。加入DIPEA (41μl; 0.23mmol; 2.00eq.) 并将反应混合物在微波反应器中于130℃加热1小时。粗产物 (作为在NMP中的溶液) 通过HPLC纯化。

[0743] 步骤4. 在2ml微波小瓶中, 将N-{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]-5, 8, 11, 14-四氧杂-2-氮杂十六烷-16-基}氨基甲酸叔丁酯 (步骤3) (18.7mg; 0.03mmol; 1.00eq.) 溶解在DCM (1.0ml) 中并于室温加入TFA (0.5ml)。30分钟后减压除去挥发物。粗产物不经进一步纯化即立即用于下一反应中。

[0744] 中间体33



[0745]

中间体 33

[0746] 步骤1. 于0℃向NaH (0.36g; 9.00mmol; 1.53eq.) 在DMF (10.00ml) 中的溶液中加入N-(2-羟基乙基)氨基甲酸叔丁酯 (1.00g; 5.89mmol; 1.00eq.)。将混合物搅拌0.5小时。加入7-溴庚酸甲酯 (1.60g; 6.81mmol; 1.16eq.)，让混合物温热至室温并搅拌2小时。于室温用水淬灭反应。用EtOAc (3x150mL) 萃取所得混合物。合并有机层，用盐水 (1x100mL) 洗涤，经无水Na₂SO₄干燥。过滤后，减压浓缩滤液，得到呈无色油的粗7-(2-[(叔-丁氧基)羰基]氨基)乙氧基)庚酸甲酯 (1.62g; 4.54mmol; 77.0%)。

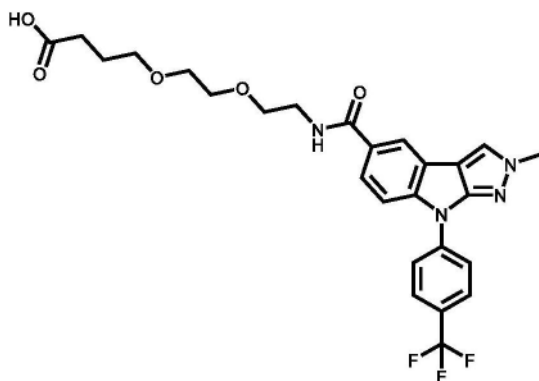
[0747] 步骤2. 将7-(2-[(叔-丁氧基)羰基]氨基)乙氧基)庚酸甲酯 (1.62g; 4.54mmol; 1.00eq.) 和4M HCl在1,4-二噁烷 (10.00ml) 中的混合物于室温搅拌1小时。减压浓缩反应，得到呈黄色油的粗7-(2-氨基乙氧基)庚酸甲酯 (1.05g; 4.39mmol; 96.7%)。

[0748] 步骤3. 于室温向7-(2-氨基乙氧基)庚酸甲酯 (300.00mg; 1.25mmol; 1.00eq.)、2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸 (TEAD配体1游离酸) (569.00mg; 1.50mmol; 1.20eq.) 在DCM (5.00ml) 中的搅拌混合物中加入Et₃N (0.55ml; 3.76mmol; 3.00eq.)、HATU (1004.00mg; 2.51mmol; 2.00eq.)。将所得混合物于室温搅拌16小时。于室温用水淬灭反应。用DCM (3x150mL) 萃取所得混合物。合并有机层，用盐水 (1x100mL) 洗涤，经无水Na₂SO₄干燥。过滤后，减压浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱法纯化，用PE/EtOAc (1:2) 洗脱，得到7-[2-((2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲酰氨基)乙氧基]庚酸甲酯 (430.00mg; 0.68mmol; 54%)。

[0749] 步骤4. 于室温向7-[2-((2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲酰氨基)乙氧基]庚酸甲酯 (430.00mg; 0.68mmol; 1.00eq.) 在MeOH (10.00ml)、H₂O (2.00ml) 中的搅拌混合物中加入NaOH (143.00mg; 3.40mmol; 5.00eq.)。将所得混合物于60℃搅拌16小时。于室温用H₂O淬灭反应。用HCl (aq.) 将混合物酸化至pH2。用EtOAc (3x50mL) 萃取所得混合物。合并有机层，用盐水 (1x10mL) 洗涤，经无水Na₂SO₄干燥。过滤后，减压浓缩滤液，得到呈白色固体的7-[2-((2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲酰氨基)乙氧基]庚酸 (315.00mg; 0.54mmol; 80%)。LC-MS (ESI+, 方法7): tR=0.93min, m/z 531.2[M+H]⁺。

[0750] 中间体34

[0751] 4-{2-[2-((2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲酰氨基)乙氧基]乙氧基]丁酸 (中间体34)



[0752]

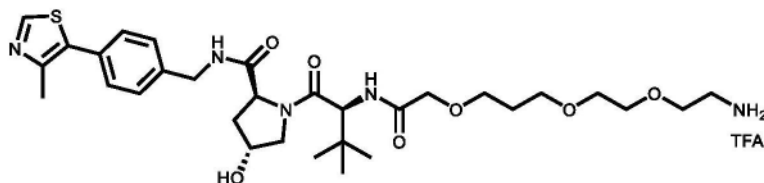
中间体 34

[0753] 步骤1.于室温向4-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]丁酸叔丁酯(可从Pharmaron商购获得,200.00mg;0.77mmol;1.00eq.)在DCM(10.00ml)中的搅拌混合物中加入2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸TEAD配体1游离酸(349.00mg;0.92mmol;1.20eq.)、HATU(614.00mg;1.53mmol;2.00eq.)、Et₃N(0.28ml;1.92mmol;2.50eq.)。将所得混合物于室温搅拌16小时。于室温用水淬灭反应。用DCM(3x150mL)萃取所得混合物。合并有机层,用盐水(1x100mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,减压浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱,得到呈无色油的4-{2-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)乙氧基]乙氧基}丁酸叔丁酯(341.00mg;0.56mmol;73%)。

[0754] 步骤2.于室温向4-{2-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)乙氧基]乙氧基}丁酸叔丁酯(300.00mg;0.49mmol;1.00eq.)在HCl(气)在1,4-二噁烷(5.00ml;20.00mmol;40.57eq.)中的搅拌混合物中。将所得混合物于室温搅拌1小时。于室温用NaHCO₃淬灭反应。用EtOAc(3x150mL)萃取所得混合物。合并有机层,用盐水(1x100mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,减压浓缩滤液。得到呈白色固体的4-{2-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)乙氧基]乙氧基}丁酸(247.00mg;0.44mmol;88%),为粗品状态。LC-MS(ESI+,方法7):t_R=0.82min,m/z 533.0[M+H]⁺。

[0755] 中间体35

[0756] (2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-{3-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]丙氧基}乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺TFA盐(中间体35)



[0757]

中间体 35

[0758] 步骤1.于室温向2-(3-羟基丙氧基)乙酸甲酯(1.00g;6.55mmol;1.00eq.)和I₂(2.56g;9.58mmol;1.46eq.)在THF(40.00ml)中的搅拌溶液中加入PPh₃(2.12g;7.68mmol;

1.17eq.) 和1H-咪唑 (0.56g; 7.81mmol; 1.19eq.)。将混合物在氮气氛下于室温搅拌1.5小时。用HCl和NaHCO₃ (3x50mL) 萃取所得混合物。合并有机层, 用H₂O (3x50mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥。过滤后, 减压浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用EtOAc/己烷 (1:10) 洗脱, 得到呈黄色液体的2- (3-碘丙氧基) 乙酸甲酯 (1.400g; 5.425mmol; 83%)。

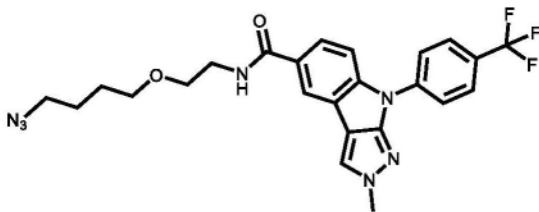
[0759] 步骤2. 于0℃向N- [2- (2-羟基乙氧基) 乙基] 氨基甲酸叔丁酯 (1.000g; 4.726mmol; 1.0eq.) 在DMF (30.000ml) 中的搅拌溶液中加入NaH (0.560g; 14.000mmol; 3.0eq.) 并逐滴加入2- (3-碘丙氧基) 乙酸甲酯 (1.400g; 5.425mmol; 1.1eq.)。将混合物于室温搅拌3小时。通过于室温加入H₂O (50mL) 来淬灭反应。用EtOAc (3x50mL) 萃取所得混合物。过滤后, 减压浓缩滤液。粗产物通过反相快速色谱法纯化, 得到2- {3- [2- (2- [(叔-丁氧基) 羰基] 氨基) 乙氧基] 丙氧基} 乙酸 (240.000mg; 0.747mmol; 15.8%)

[0760] 步骤3. 在氮气氛下于室温向2- {3- [2- (2- [(叔-丁氧基) 羰基] 氨基) 乙氧基] 丙氧基} 乙酸 (210.000mg; 0.653mmol; 4.0eq.) 和 (2S, 4R) -1- [(2S) -2-氨基-3,3-二甲基丁酰] -4-羟基-N- {[4- (4-甲基-1,3-噻唑-5-基) 苯基] 甲基} 吡咯烷-2-甲酰胺VHL-Lig (70.000mg; 0.163mmol; 1.0eq.) 在DMF (10.000ml) 中的搅拌溶液中加入EDCI (35.000mg; 0.183mmol; 1.1eq.)、HOBT (25.000mg; 0.176mmol; 1.1eq.) 和DIEA (90.000μl; 0.491mmol; 3.0eq.)。将所得混合物在氮气氛下于室温搅拌18小时。用EA (3x50mL) 萃取所得混合物。合并有机层, 用H₂O (3x50mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥。过滤后, 减压浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用DCM/MeOH (9:1) 洗脱, 得到呈白色固体的N- (2- {2- [3- ([(2S) -1- [(2S, 4R) -4-羟基-2- ([(4- (4-甲基-1,3-噻唑-5-基) 苯基] 甲基) 氨基甲酰] 吡咯烷-1-基] -3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基) 氨基甲酰] 甲氧基) 丙氧基] 乙氧基} 乙基) 氨基甲酸叔丁酯 (75.000mg; 0.102mmol; 63%)。

[0761] 步骤4. 将N- (2- {2- [3- ([(2S) -1- [(2S, 4R) -4-羟基-2- ([(4- (4-甲基-1,3-噻唑-5-基) 苯基] 甲基) 氨基甲酰] 吡咯烷-1-基] -3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基) 氨基甲酰] 甲氧基) 丙氧基] 乙氧基} 乙基) 氨基甲酸叔丁酯 (75.000mg; 0.102mmol; 1.0eq.) 和TFA (1.000ml) 在DCM (5.000ml) 中的混合物于室温搅拌。将所得混合物于室温搅拌4小时。减压浓缩所得混合物。得到呈黄色液体的粗品 (2S, 4R) -1- [(2S) -2- (2- {3- [2- (2-氨基乙氧基) 乙氧基] 丙氧基} 乙酰氨基) -3,3-二甲基丁酰] -4-羟基-N- {[4- (4-甲基-1,3-噻唑-5-基) 苯基] 甲基} 吡咯烷-2-甲酰胺TFA盐 (85.000mg; 0.095mmol; 93%)。LC-MS (ESI+, 方法3): t_R=0.63min, m/z 634.3 [M+H]⁺。

[0762] 中间体37

[0763] N- [2- (4-叠氮基丁氧基) 乙基] -2-甲基-8- [4- (三氟甲基) 苯基] -2H, 8H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-5-甲酰胺 (中间体37)



[0764]

中间体 37

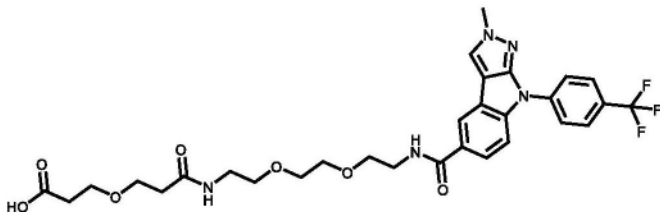
[0765] 步骤1. 于室温向2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸TEAD配体1游离酸(250.00mg;0.66mmol;1.00eq.)、2-氨基乙烷-1-醇(51.00mg;0.79mmol;1.20eq.)、ET3N(0.18ml;1.32mmol;2.00eq.)在DCM(3.00ml)中的搅拌混合物中加入HATU(529.00mg;1.32mmol;2.00eq.)。将所得混合物于室温搅拌16小时。于室温用水淬灭反应。用EtOAc(3x150mL)萃取所得混合物。合并有机层,用盐水(1x100mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,减压浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱,得到呈黄色油的N-(2-羟基乙基)-2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酰胺(252.00mg;0.59mmol;89%)。

[0766] 步骤2. 于0℃向NaH(37.00mg;0.93mmol;1.97eq.)在DMF(3.00ml)中的溶液中加入N-(2-羟基乙基)-2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酰胺(200.00mg;0.47mmol;1.00eq.)。将混合物搅拌0.5小时。加入1-[(4-叠氮基丁氧基)磺酰]-4-甲基苯(160.00mg;0.56mmol;1.20eq.) ,让混合物温热至室温并搅拌1小时。于室温用水淬灭反应。用EtOAc(3x150mL)萃取所得混合物。合并有机层,用盐水(1x100mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,减压浓缩滤液,得到呈黄色固体的N-[2-(4-叠氮基丁氧基)乙基]-2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酰胺(231.00mg;0.25mmol;53%)。LC-MS(ESI+,方法7):t_R=0.61min,m/z 403.0[M+H]⁺。

[0767] 中间体38

[0768] 3-{2-[(2-{2-[(2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲酰氨基)乙氧基]乙氧基}乙基)氨基甲酰]乙氧基}丙酸(中间体38)

[0769]



中间体 38

[0770] 步骤1. 将3-[3-(叔-丁氧基)-3-氧代丙氧基]丙酸(100.00mg;0.46mmol;1.00eq.)、N-{2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙基}氨基甲酸苄酯(129.00mg;0.46mmol;1.00eq.)和HATU(183.00mg;0.46mmol;1.00eq.)在DIEA(177.50mg;1.31mmol;2.85eq.)中的溶液于室温下搅拌2小时,在DCM(8.00ml)气氛下过夜。粗产物通过制备-HPLC纯化,得到3-[2-[(2-[2-(2-[(苄氧基)羰基]氨基)乙氧基]乙氧基]乙基)氨基甲酰]乙氧基]丙酸叔丁酯(黄色油)。

[0771] 步骤2. 将3-[2-[(2-[2-(2-[(苄氧基)羰基]氨基)乙氧基]乙氧基]乙基)氨基甲酰]乙氧基]丙酸叔丁酯(50.00mg;0.08mmol;1.00eq.)和Pd/C(20.00mg;0.02mmol;0.23eq.)在MeOH(5.00ml)中的溶液于室温搅拌2小时。

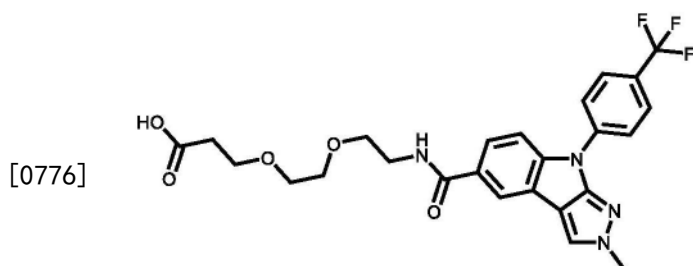
[0772] 步骤3. 将3-[2-[(2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙基)氨基甲酰]乙氧基]丙酸叔丁酯(100.00mg;0.29mmol;1.00eq.)、2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸TEAD配体1游离酸(103.00mg;0.29mmol;1.00eq.)和HATU(115.00mg;0.29mmol;1.00eq.)在DIEA(111.00mg;0.82mmol;2.84eq.)中的溶液于室温在DCM(10.00ml)气氛下搅拌2小时。所得混合物用EtOAc萃取。合并有机层,用HCl(aq)、NaHCO₃

(aq)、NaCl (aq.) 洗涤,经无水Na₂S₂O₄干燥。过滤后,减压浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc (5:1) 洗脱,得到3- {2- [(2- {2- [(2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲酰氨基]乙氧基]乙氧基}乙基)氨基甲酰]乙氧基}丙酸叔丁酯(170.00mg;0.17mmol;59.0%;黄棕色固体)。

[0773] 步骤4.得到3- {2- [(2- {2- [(2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲酰氨基]乙氧基]乙氧基}乙基)氨基甲酰]乙氧基}丙酸叔丁酯(300.00mg;0.30mmol;1.00eq.)和HCl (gas)在1,4-二噁烷(10.00ml;40.00mmol;133.93eq.)中的混合物。将该混合物于室温搅拌1小时。所得固体通过冻干/在红外灯烘箱下于减压下干燥。3- {2- [(2- {2- [(2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲酰氨基]乙氧基]乙氧基}乙基)氨基甲酰]乙氧基}丙酸(200.00mg;0.24mmol;81.9%;黄色固体)。LC-MS (ESI+,柱子:XBridge C8,3.5 μ m,4.6x50mm;溶剂A:水+0.1%TFA;溶剂B:ACN+0.1%TFA;流速:2ml/min;梯度:0min:5%B,8min:100%B,8.1min:100%B,8.5min:5%B,10min 5%B.): t_R =0.61min,m/z 403.0[M+H]⁺。

[0774] 中间体39

[0775] 3- {2- [(2- {2- [(2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲酰氨基]乙氧基]乙氧基}丙酸(中间体39)



中间体 39

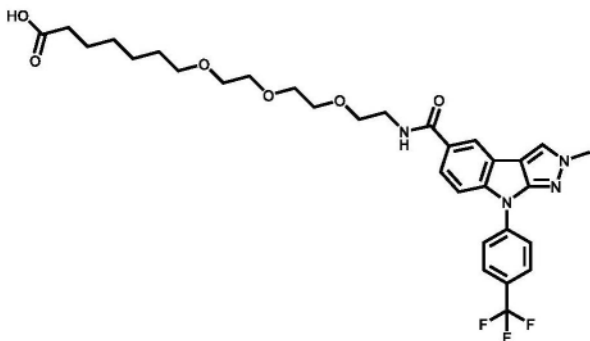
[0777] 步骤1.于室温向2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸(300.00mg;0.79mmol;1.00eq.)、3- [2- (2-氨基乙氧基)乙氧基]丙酸叔丁酯(233.76mg;0.95mmol;1.20eq.)在DCM(10.00ml)中的搅拌混合物中加入EDCI(320.12mg;1.59mmol;2.00eq.)、Et₃N(0.22ml;1.59mmol;2.00eq.)。将所得混合物于室温搅拌16小时。于室温用水淬灭反应。用DCM(3x150mL)萃取所得混合物。合并有机层,用盐水(1x100mL)洗涤,经无水Na₂S₂O₄干燥。过滤后,减压浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc (4:1)洗脱,得到3- {2- [(2- {2- [(2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲酰氨基]乙氧基]乙氧基}丙酸叔丁酯(395.00mg;0.68mmol;86.0%;无色油)。

[0778] 步骤2.于室温向3- {2- [(2- {2- [(2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲酰氨基]乙氧基]乙氧基}丙酸叔丁酯(355.00mg;0.61mmol;1.00eq.)在4M HCl(气)在1,4-二噁烷(3.00ml;12.00mmol;19.57eq.)中的搅拌混合物中。将所得混合物于室温搅拌1小时,然后减压浓缩,得到3- {2- [(2- {2- [(2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲酰氨基]乙氧基]乙氧基}丙酸(275.00mg;0.49mmol;79.9%;黄色油)。LC-MS (ESI+,方法7): t_R =0.97min,m/z 519.0[M+H]⁺。

[0779] 中间体40

[0780] 7- (2- {2- [(2- {2- [(2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-

基)甲酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙氧基)庚酸(中间体40)



[0781]

中间体 40

[0782] 步骤1.于0℃向N-{2-[2-(2-羟基乙氧基)乙氧基]乙基}氨基甲酸叔丁酯(1.20g; 4.67mmol;1.07eq.)在THF(20.00ml)中的搅拌溶液中加入NaH(0.60g;15.00mmol;3.45eq.)并逐滴加入7-溴庚酸甲酯(1.00g;4.35mmol;1.00eq.)。将混合物于室温在氮气氛下搅拌3小时。通过于室温加入H₂O来淬灭反应。用EtOAc(3x50mL)萃取所得混合物。合并有机层,用H₂O(3x50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,减压浓缩滤液。得到7-{2-[2-(2-{[(叔-丁基)羰基]氨基)乙氧基]乙氧基]乙氧基}庚酸甲酯(1.40g;2.86mmol;65.8%;黄色液体;粗品)。

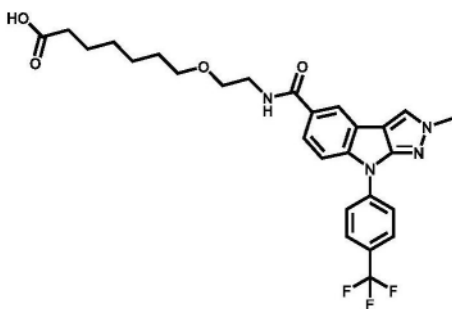
[0783] 步骤2.向来自上一步的产物(1.4g)在DCM(20.000ml)中的搅拌溶液中加入TFA(5.000ml)。将混合物于室温搅拌3小时。减压浓缩所得混合物。用EtOAc(3x50mL)萃取所得混合物。合并有机层,用H₂O(3x50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,减压浓缩滤液。得到7-{2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙氧基}庚酸甲酯(棕色液体;粗品),推定定量收率。

[0784] 步骤3.向7-{2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙氧基}庚酸甲酯(1.300g;0.892mmol;1.6eq.)和2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸TEAD配体1游离酸(0.200g;0.557mmol;1.0eq.)在DCM(20.000ml)中的搅拌溶液中加入HATU(233.000mg;0.582mmol;1.0eq.)和DIEA(276.000μl;1.505mmol;2.7eq.)。将混合物在氮气氛下于25℃搅拌2小时。用DCM/H₂O(3x50mL)萃取所得混合物。合并有机层,用H₂O(3x50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,减压浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/己烷洗脱,得到7-(2-{2-[2-(2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲酰氨基)乙氧基]乙氧基]乙氧基)庚酸甲酯(170.000mg;0.212mmol;38.2%;黄色固体;经纯化的产物)。

[0785] 步骤4.于室温在氮气氛下向7-(2-{2-[2-(2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲酰氨基)乙氧基]乙氧基]乙氧基)庚酸甲酯(170.000mg;0.212mmol;1.0eq.)在MeOH(20.000ml)中的搅拌溶液中加入在H₂O(2.000ml)中的NaOH(50.000mg;1.188mmol;5.6eq.)。将所得混合物在氮气氛下于60℃搅拌4小时。减压浓缩所得混合物。用浓HCl将混合物酸化至pH 6。通过过滤收集沉淀的固体并用H₂O洗涤。得到7-(2-{2-[2-(2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲酰氨基)乙氧基]乙氧基]乙氧基)庚酸(40.000mg;0.058mmol;27.3%;黄色液体)。LC-MS(ESI+,方法3):tR=0.92min,m/z 619.0[M+H]⁺。

[0786] 中间体41

[0787] 7-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)乙氧基]庚酸(中间体41)



[0788]

中间体 41

[0789] 步骤1.于0℃向NaH(0.71g;17.68mmol;1.50eq.)在DMF(20.00ml)中的溶液中加入N-(2-羟基乙基)氨基甲酸叔丁酯(2.00g;11.79mmol;1.00eq.)。将混合物搅拌0.5小时。加入7-溴庚酸甲酯(3.32g;14.14mmol;1.20eq.)，让混合物温热至室温并搅拌2小时。于室温用水淬灭反应。用EtOAc(3x150mL)萃取所得混合物。合并有机层，用盐水(1x100mL)洗涤，经无水Na₂SO₄干燥。过滤后，减压浓缩滤液，得到7-(2-[(叔-丁氧基)羰基]氨基)乙氧基庚酸甲酯(3.58g;10.03mmol;85.1%;无色油)。

[0790] 步骤2.于室温向7-(2-[(叔-丁氧基)羰基]氨基)乙氧基庚酸甲酯(3.54g;9.92mmol;1.00eq.)在4M HCl(气)在1,4-二噁烷(20.00ml)中的搅拌混合物中。将所得混合物于室温搅拌1小时。减压浓缩反应，得到7-(2-氨基乙氧基)庚酸甲酯(2.17g;9.07mmol;91.5%;黄色油)。

[0791] 步骤3.于室温向7-(2-氨基乙氧基)庚酸甲酯(200.00mg;0.84mmol;1.00eq.)、2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸(380.00mg;1.00mmol;1.20eq.)在DCM(10.00ml)中的搅拌混合物中加入Et₃N(260.00mg;2.54mmol;3.04eq.)、HATU(670.00mg;1.67mmol;2.00eq.)。将所得混合物于室温搅拌16小时。于室温用水淬灭反应。用DCM(3x150mL)萃取所得混合物。合并有机层，用盐水(1x100mL)洗涤，经无水Na₂SO₄干燥。过滤后，减压浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱法纯化，用PE/EtOAc(1:2)洗脱，得到7-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)乙氧基]庚酸甲酯(382.00mg;0.67mmol;79.8%;白色固体)。LC-MS(ESI+,方法7):tR=0.97min, m/z 545.0[M+H]⁺。

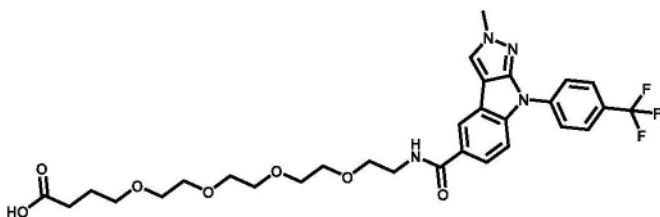
[0792] 步骤4.于室温向7-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)乙氧基]庚酸甲酯(340.00mg;0.59mmol;1.00eq.)在MeOH(10.00ml)、H₂O(2.00ml)中的搅拌混合物中加入NaOH(125.00mg;2.97mmol;5.00eq.)。将所得混合物于60℃搅拌16小时。于室温用H₂O淬灭反应。用HCl(aq.)将混合物酸化至pH 2。用EtOAc(3x50mL)萃取所得混合物。合并有机层，用盐水(1x10mL)洗涤，经无水Na₂SO₄干燥。过滤后，减压浓缩滤液，得到7-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)乙氧基]庚酸(297.00mg;0.54mmol;91.2%;白色固体)。LC-MS(ESI+,方法7):tR=0.92min, m/z 531.0[M+H]⁺。

[0793] 中间体43

[0794] 1-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)

基)-3,6,9,12-四氧杂十六烷-16-酸(中间体43)

[0795]



中间体 43

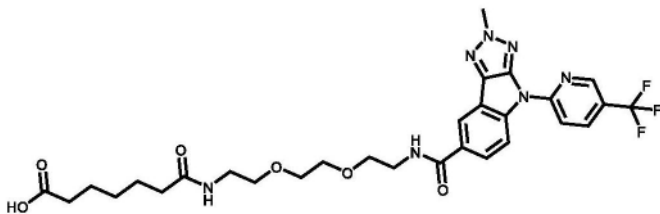
[0796] 步骤1.1-氨基-3,6,9,12-四氧杂十六烷-16-酸叔丁酯(可从Pharmaron商购获得, 200.00mg;0.57mmol;1.00eq.)、2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸TEAD配体1游离酸(280.00mg;0.62mmol;1.10eq.)和HATU(222.00mg;0.55mmol;0.98eq.)在DIEA(216.00mg;1.59mmol;2.80eq.DCM(20.00ml)中的溶液。将混合物于室温在气氛下搅拌2小时。所得混合物用EtOAc萃取。合并有机层,用HCl(aq)、NaHCO₃(aq)、NaCl(aq.)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,减压浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(5:1)洗脱,得到1-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)-3,6,9,12-四氧杂十六烷-16-酸叔丁酯(300.00mg;0.42mmol;74.2%;黄棕色固体)。

[0797] 步骤2.向1-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)-3,6,9,12-四氧杂十六烷-16-酸叔丁酯(300.00mg;0.37mmol;1.00eq.)和4M HCl(气)在1,4-二噁烷(10.00ml;40.00mmol;107.42eq.)中的搅拌混合物中。将混合物于室温搅拌2小时。所得固体在真空冻干下/在烘箱中于红外、减压下干燥。粗品通过制备-HPLC纯化,采用以下条件(2#SHIMADZU(HPLC-01)):柱子,XBridge Shield RP180BD柱子,19*250mm,10um;流动相,水(0.1%FA)和MeOH-(8分钟内,20%相B至40%);检测器,uv 254nm,得到1-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)-3,6,9,12-四氧杂十六烷-16-酸(200.00mg;0.18mmol;47.6%;黄色固体)。LC-MS(ESI+,柱子:XBridge C8,3.5μm,4.6x50mm;溶剂A:水+0.1%TFA;溶剂B:ACN+0.1%TFA;流速:2ml/min;梯度:0min:5%B,8min:100%B,8.1min:100%B,8.5min:5%B,10min 5%B.):t_R=0.85min,m/z 621.0[M+H]⁺。

[0798] 中间体45

[0799] 7-[甲基(2-{2-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)乙氧基]乙氧基]乙基)氨基]庚酸(中间体45)

[0800]



中间体 45

[0801] 步骤1.向7-乙氧基-7-氧代庚酸(2.00g;10.41mmol;1.00eq.)和N-{2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙基}氨基甲酸叔丁酯(2.60g;10.26mmol;0.99eq.)在DCM(50.00ml)中的

搅拌溶液中加入HATU (4.50g; 11.24mmol; 1.08eq.) 和DIEA (6738.54 μ l; 36.75mmol; 3.53eq.)。将混合物于25度搅拌2小时。所得混合物用HCl萃取。合并有机层,用NaHCO₃和NaCl洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,减压浓缩滤液。得到6-({2-[2-(2-[(叔-丁氧基)羰基]氨基)乙氧基]乙基}氨基甲酰)己酸乙酯 (7.00g; 8.36mmol; 80.3%; 黄色液体)

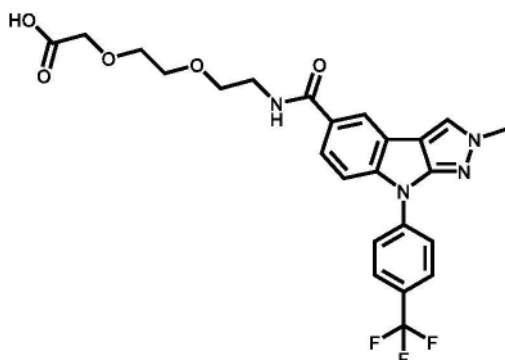
[0802] 步骤2.向6-({2-[2-(2-[(叔-丁氧基)羰基]氨基)乙氧基]乙基}氨基甲酰)己酸乙酯 (6.95g; 8.30mmol; 1.00eq.) 在DCM(120.00ml; 1879.15mmol; 226.32eq.) 中的搅拌溶液中加入TFA (8.00ml)。将混合物于25℃搅拌4小时。减压浓缩所得混合物。用NaHCO₃萃取所得混合物。过滤后,减压浓缩滤液。得到6-({2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙基}氨基甲酰)己酸乙酯 (2.30g; 7.01mmol; 84.5%; 黄色液体)。

[0803] 步骤3.向2-甲基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2H,4H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-7-甲酸(与TEAD配体2类似地制备,300.00mg; 0.78mmol; 1.00eq.) 和6-({2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙基}氨基甲酰)己酸乙酯 (660.00mg; 2.01mmol; 2.58eq.) 在DCM(50.00ml) 中的搅拌溶液中加入HATU (380.00mg; 0.95mmol; 1.22eq.) 和DIEA (0.50ml; 2.73mmol; 3.49eq.)。将混合物于25℃搅拌2小时。用NaHCO₃ (3x50mL) 萃取所得混合物。合并有机层,用NaCl (3x50mL) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,减压浓缩滤液。得到6-[(2-{2-[2-(2-甲基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2H,4H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-7-基]氨基甲酰)乙氧基]乙基}氨基甲酰)己酸乙酯 (500.00mg; 0.67mmol; 85.4%; 黄色液体)。

[0804] 步骤4.向6-[(2-{2-[2-(2-甲基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2H,4H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-7-基]甲酰氨基)乙氧基]乙基}氨基甲酰)己酸乙酯 (500.00mg; 0.67mmol; 1.00eq.) 在EtOH (30.00ml) 和H₂O (2.00ml) 中的搅拌溶液中加入NaOH (200.00mg; 4.75mmol; 7.13eq.)。将混合物于60℃搅拌6小时。减压浓缩所得混合物。用浓HCl将混合物酸化至pH 6。通过过滤收集沉淀的固体并用H₂O洗涤。得到6-[(2-{2-[2-(2-甲基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2H,4H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-7-基]甲酰氨基)乙氧基]乙基}氨基甲酰)己酸 (400.00mg; 0.63mmol; 94.7%; 黄色液体)。LC-MS (ESI+, 方法3): tR=0.92min, m/z 531.0[M+H]⁺。

[0805] 中间体46

[0806] 7-[甲基(2-{2-[2-(2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基]甲酰氨基)乙氧基]乙氧基]乙基)氨基]庚酸(中间体46)



[0807]

中间体 46

[0808] 步骤1.将2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙酸叔丁酯 (225.00mg; 0.82mmol; 1.00eq.)、2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲酸TEAD配体1

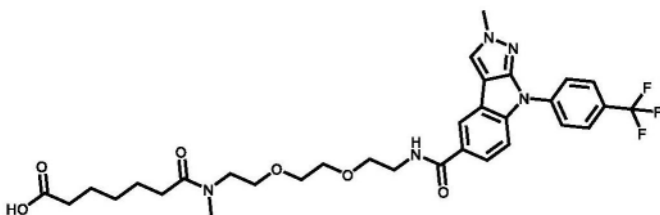
游离酸 (246.00mg; 0.65mmol; 0.79eq.) 和 HATU (273.00mg; 0.68mmol; 0.83eq.) 在 DIEA (265.00mg; 1.95mmol; 2.37eq.) 中的溶液于室温在 DCM (10.00ml) 气氛下搅拌 2 小时。粗产物通过制备-HPLC 用以下条件 (2#SHIMADZU (HPLC-01)) 纯化: 柱子, XBridge Shield RP180BD 柱子, 19*250mm, 10 μ m; 流动相, 水 (0.1% FA) 和 MeOH- (8 分钟内, 20% 相 B 至 40%); 检测器, uv254nm, 得到 2- {2- [2- ({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲酰氨基)乙氧基]乙氧基}乙酸叔丁酯 (200.00mg; 0.36mmol; 43.5%; 白色固体)。

[0809] 步骤 2. 向 2- {2- [2- ({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲酰氨基)乙氧基]乙氧基}乙酸叔丁酯 (160.00mg; 0.23mmol; 1.00eq.) 和 HCl-二噁烷 (6.00ml; 24.00mmol; 105.11eq.) 的搅拌混合物中。将混合物于室温搅拌 2 小时。所得固体在真空冻干下/在烘箱中于红外、减压下干燥。粗产物通过制备-HPLC 纯化, 得到 2- {2- [2- ({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲酰氨基)乙氧基]乙氧基}乙酸 (100.00mg; 0.20mmol; 86.8%; 白色固体)。LC-MS (ESI+, 柱子: XBridge C8, 3.5 μ m, 4.6x50mm; 溶剂 A: 水+0.1% TFA; 溶剂 B: ACN+0.1% TFA; 流速: 2ml/min; 梯度: 0min: 5%B, 8min: 100%B, 8.1min: 100%B, 8.5min: 5%B, 10min 5%B.): tR=0.83min, m/z 505.0 [M+H]⁺。

[0810] 中间体 47

[0811] 7-[甲基(2- {2- [2- ({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲酰氨基)乙氧基]乙氧基}乙基)氨基)庚酸 (中间体 47)

[0812]



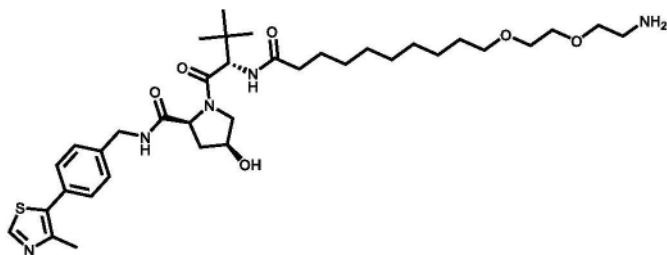
中间体 47

[0813] 以与中间体 45 相同的方式制备, 但在步骤 1 中使用 N-(2- {2- [2- (甲基氨基)乙氧基]乙氧基}乙基)氨基甲酸叔丁酯 (仲胺) 而不是游离伯胺并且在步骤 3 中使用 TEAD 配体 1 代替。

[0814] 中间体 60

[0815] (2S,4R)-1-[(2S)-2- {10-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]癸酰氨基}-3,3-二甲基丁酰]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺 (中间体 60)

[0816]



中间体 60

[0817] 步骤 1. 在微波小瓶中预先混合邻苯二甲酸酐 (1,479g; 9,987mmol; 105,00mol%) 和 2-(2-氨基乙氧基)乙烷-1-醇 (可从 Acros Organics 商购获得, 1,000g; 9,512mmol; 100,

00mol%)并在微波反应器中于150℃照射2小时。用水溶解反应混合物并用DCM萃取3次。合并有机层,经Na₂SO₄干燥并过滤。通过快速色谱法纯化经浓缩的粗品,得到2-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(1,040g;4,266mmol)。LC-MS(ESI+,方法1):tR=1.10min,m/z 236.1[M+H]⁺。

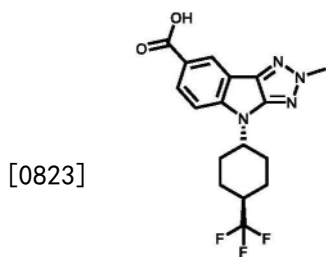
[0818] 步骤2.在N₂保护下将2-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(500,000mg;2,075mmol;100,00mol%)溶解在DMF(5,000ml;64,301mmol;3.099,56mol%)中。混合物用冰水冷却。于0℃向混合物中加入氢化钠(165,947mg;6,224mmol;300,00mol%) (无色悬浮液)。其后逐滴加入10-溴癸酸叔丁酯(637,429mg;2,075mmol;100,00mol%)。将混合物(灰白色悬浮液)温热至室温并于室温搅拌过夜。加入更多的10-溴癸酸叔丁酯(318,715mg;1,037mmol;50,00mol%)。将反应混合物于室温搅拌过夜。将反应混合物于室温再搅拌4小时。用水和1N HCl小心地淬灭反应混合物。然后用EE萃取混合物3次。合并有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发,得到10-[2-[2-(1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙氧基]乙氧基]癸酸(865.9mg,0.61mmol,29%)。LC-MS(ESI+,方法1):tR=1.88min,m/z406[M+H]⁺。用TFA/DCM对叔丁基化副产物脱保护(推定定量收率),并在蒸发掉挥发物并通过制备HPLC纯化后用于下一步中。

[0819] 步骤3.于室温将10-[2-[2-(1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙氧基]乙氧基]癸酸(95,992mg;0,232mmol;100,00mol%)溶解在DMF(5,000ml;64,301mmol;27.715,85mol%)中。然后加入HATU,97%(176,430mg;0,464mmol;200,00mol%)和N,N-二异丙基乙胺(200,000μl;1,547mmol;667,01mol%)。将反应混合物于室温搅拌10分钟。其后加入N,N-二异丙基乙胺(200,000μl)在DMF(5,000ml;64,301mmol;27.715,85mol%)和(2S,4S)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基-丁酰)-4-羟基-吡咯烷-2-甲酸4-(4-甲基-噻唑-5-基)-苯甲酰胺(可从WuXi AppTec商购获得)中的溶液。将反应混合物于室温搅拌过夜。过滤反应混合物并通过制备HPLC-MS纯化,得到呈无色胶的(2S,4R)-1-[(2S)-2-(10-[2-[2-(1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙氧基]乙氧基]癸酰氨基)-3,3-二甲基丁酰]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(160mg,0.18mmol,78%)。LC-MS(ESI+,方法1):tR=1.79min,m/z 818.0[M+H]⁺。

[0820] 步骤4.在微波小瓶中,向在乙醇(2,000ml)中的溶液中加入氢氧化胍(0,070ml;1,438mmol;800,00mol%)。将混合物在微波反应器中于50℃照射30分钟。冷却至室温并静置过夜后,形成沉淀物。过滤沉淀出的邻苯二甲酰胍并真空蒸发滤液,得到呈无色油的(2S,4S)-1-[(2S)-2-{10-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]癸酰氨基}-3,3-二甲基丁酰]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(159.4mg,0.16mmol,89%)。LC-MS(ESI+,方法1):tR=1.34min,m/z 347.7[M+2H]²⁺。

[0821] 中间体68

[0822] 2-甲基-4-[(1r,4r)-4-(三氟甲基)环己基]-2H,4H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吲哚-7-甲酸(中间体68)



中间体 68

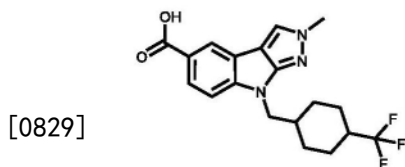
[0824] 步骤1. 于室温向4-(三氟甲基)环己烷-1-醇(303.00mg; 1.80mmol; 1.50eq.)、氰基亚甲基三丁基膦烷(645.00mg; 2.41mmol; 2.00eq.)、2-甲基-2H,4H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-7-甲腈(参见TEAD配体2的合成, 步骤2) 300.00mg; 1.20mmol; 1.00eq.)在甲苯(30.00ml)中的搅拌混合物中。将所得混合物在氮气氛下于90℃搅拌16小时。于室温用水淬灭反应。用EtOAc(3x50mL)萃取所得混合物。合并有机层,用H₂O(3x100mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,减压浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱,得到2-甲基-4-[4-(三氟甲基)环己基]-2H,4H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-7-甲腈(180.00mg; 0.52mmol; 43.1%; 黄色固体; 经纯化的产物)。LC-MS(ESI+, 方法7): tR=0.73min, m/z 348.0[M+H]⁺。

[0825] 步骤2. 于室温向2-甲基-4-[4-(三氟甲基)环己基]-2H,4H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-7-甲腈(170.00mg; 0.49mmol; 1.00eq.)在水(10.00ml)和EtOH(10.00ml)中的搅拌混合物中加入NaOH(8488.32mg; 201.65mmol; 412.00eq.)。将所得混合物于80℃搅拌过夜。于室温用H₂O淬灭反应。用浓HCl水溶液将混合物酸化至pH 2。用EtOAc(3x50mL)萃取所得混合物。合并有机层,用盐水(1x10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,减压浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(5:1)洗脱,得到2-甲基-4-[4-(三氟甲基)环己基]-2H,4H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-7-甲酸(160.00mg; 0.44mmol; 89.2%; 白色固体; 经纯化的产物)。

[0826] 步骤3. 通过以下分离产物, 柱子: Xselect CSH OBD柱子30*150mm 5um, n; 流动相A: 水(10MMOL/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃.H₂O), 流动相B: ACN; 流速: 60mL/min; 梯度: 8分钟内, 35B至55B)。LC-MS(ESI+, 方法7): tR=0.92min, m/z 367.0[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 8.45(d, J=1.7Hz, 1H), 8.08-7.99(m, 1H), 7.72(d, J=8.9Hz, 1H), 4.65(s, 1H), 4.33(s, 3H), 2.64(s, 1H), 2.35-2.21(m, 2H), 2.09(d, J=12.8Hz, 2H), 1.93(s, 4H)。

[0827] 中间体71

[0828] 2-甲基-8-{{4-(三氟甲基)环己基}甲基}-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸(中间体71)



中间体 71

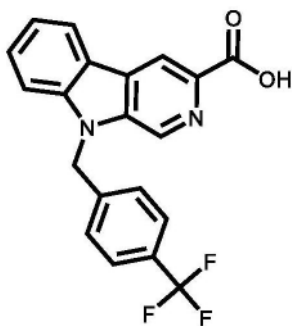
[0830] 步骤1. 于室温在氮气氛下向3-(3-氨基-1-甲基吡唑-4-基)-4-氯苯甲酸乙酯

(10.00g, 33.105mmol, 1.00当量, 92.6%) 和 Cs_2CO_3 (23.28g, 67.864mmol, 2.05当量, 95%) 在二噁烷 (300mL) 中的搅拌溶液中加入 *t*-BuXPhos (2.96g, 6.621mmol, 0.20当量, 95%) 和 *t*BuXPhos Pd G3 (2.77g, 3.310mmol, 0.10当量, 95%)。将所得混合物在氮气氛下于 120°C 搅拌过夜。于室温用水淬灭反应。用 EtOAc (3x200mL) 萃取所得混合物。合并有机层, 用盐水 (2x500mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后, 减压浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用 PE/EtOAc (2:1) 洗脱, 得到呈白色固体的 2-甲基-8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸乙酯 (4.0523g, 48%)。LC-MS (ESI+, 方法3): $t_R=0.77\text{min}$, m/z 244.1 [M+H]⁺。

[0831] 步骤2. 向 2-甲基-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸乙酯 (60,0mg; 0,23mmol; 1,00äq.) 在干燥的 DMF (3,0ml) 中的溶液中加入氢化钠悬浮液 (在石蜡油中的 60% 悬浮液) (28,1mg; 0,70mmol; 3,00äq.) 并于室温搅拌 0.5 小时。然后加入 1-(溴甲基)-4-(三氟甲基)环己烷 (69,0mg; 0,28mmol; 1,20äq.) 并于室温搅拌 16 小时。加入更多的 1-(溴甲基)-4-(三氟甲基)环己烷 (69,0mg; 0,28mmol; 1,20äq.) 并于室温搅拌 16 小时。向反应中加入水并通过制备 HPLC 直接纯化, 得到所需的 2-甲基-8-[[4-(三氟甲基)环己基]甲基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸 (30mg, 0.08mmol, 32%) 以及相应的乙酯 (弃去)。

[0832] 中间体 78

[0833] 9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-甲酸 (中间体 78)



[0834]

中间体 78

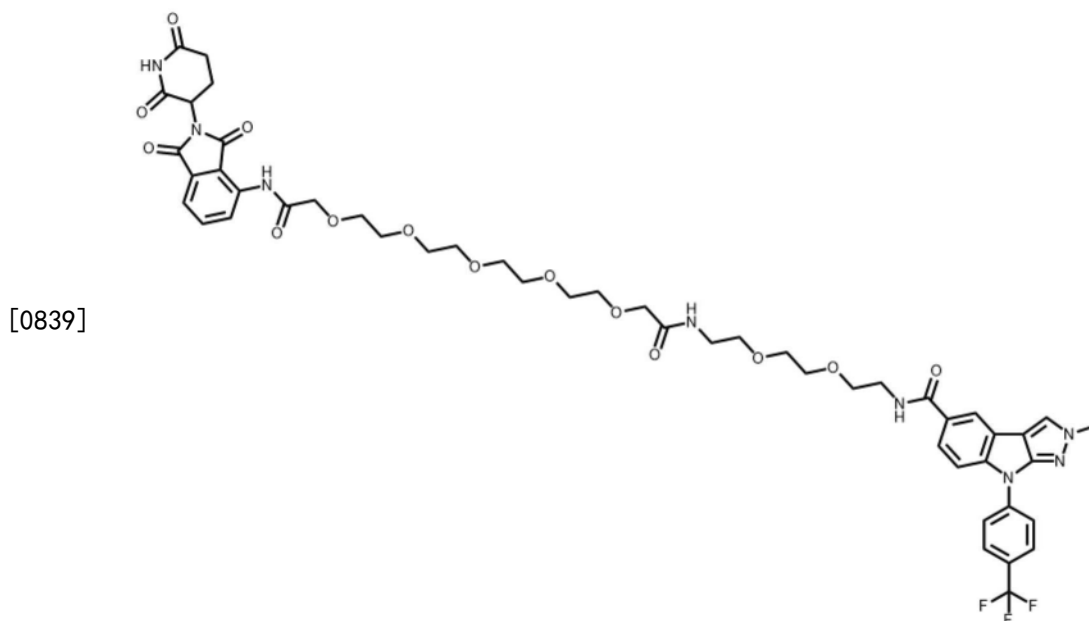
[0835] 步骤1. 向在乙醇 (200ml) 中的 9H-β-吡啶-3-甲酸 (Merck KGaA, 500.0mg; 2.36mmol; 1.00Eq.) 中逐滴加入亚硫酸氯 (1709.3μl; 23.56mmol; 10,00Eq.) 并于 80°C 搅拌 2 天 16 小时。向反应中加入一些水并蒸发至干。残余物用 NaOH 2N 碱化并加 EtOAc (2x) 蒸发。合并有机层, 用水洗涤 2 次, 经 Na_2SO_4 干燥并蒸发至干。LC-MS (ESI+, 方法1): $t_R=1.34\text{min}$, m/z 241.00 [M+H]⁺。

[0836] 步骤2. 向 9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-甲酸乙酯 (60.0mg; 0.25mmol; 1.00Eq.) 在 DMF (3.0ml) 中的溶液中加入 NaH (在石蜡油中的 60% 悬浮液, 29,8mg; 0,74mmol; 3,00äq.) 并于室温搅拌 0.5 小时。然后加入 (4-三氟甲基) 苄基溴 (71,1mg; 0,30mmol; 1,20äq.) 并于室温搅拌 2 小时。向反应中加入水并通过制备 HPLC 直接纯化, 冻干后得到所需的产物。LC-MS (ESI+, 方法1): $t_R=1.51\text{min}$, m/z 371.00 [M+H]⁺。¹H NMR (700MHz, DMSO-d₆) 9.26 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.55 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 2H), 6.04 (s, 2H)。

[0837] 化合物 1

[0838] N'-[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]-N-(2-

{2-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)乙氧基]乙氧基}乙基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷二酰胺(化合物1)



[0840]

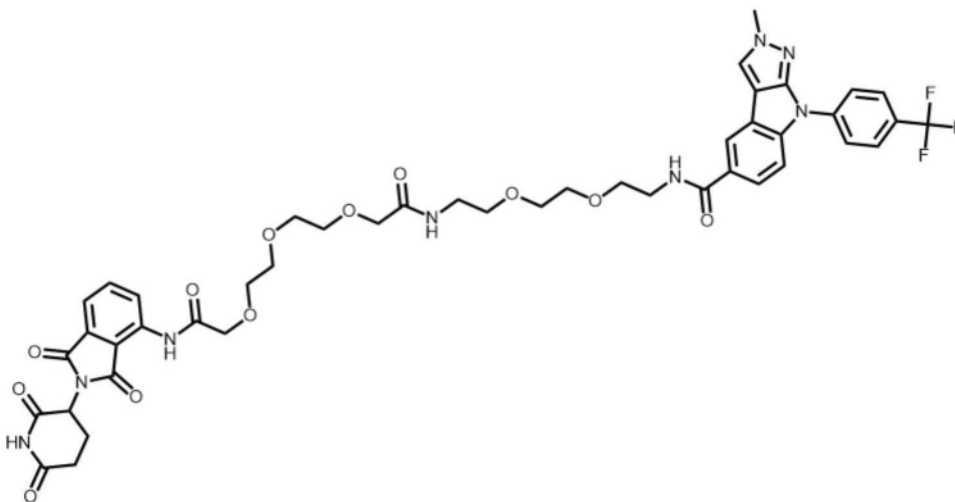
化合物 1

[0841] 在8mL小瓶中将中间体1 (25mg; 0.05mmol) 溶解在干燥的N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中,随后加入中间体12 (29mg; 0.05mmol)、4-甲基吗啉(0.06mL)和HATU(23mg; 0.06mmol)。将反应于室温搅拌18小时。将粗反应混合物在DCM中的10%MeOH(1mL)与水(1mL)之间分配。用更多的DCM中的10%MeOH(2x1mL)萃取水相。合并有机相,经一段Na₂SO₄过滤,并通过旋转蒸发浓缩。将粗物质溶解在DCM(800μL)中并通过快速色谱法纯化(溶液注入,4g SiO₂,0-10% MeOH在DCM中,13mL/min)。蒸发挥发物后,得到呈油的化合物,将其重新溶解在ACN/H₂O中并冻干,得到呈白色冻干物的化合物1 (18mg; 0.02mmol, 33%)。LC-MS(ESI+, 方法Himass): t_R = 1.65min, m/z 1036, 5[M+H]⁺。¹H NMR(700MHz, DMSO-d₆) δ 11.15(s, 1H), 10.33(s, 1H), 8.73-8.68(m, 1H), 8.52(t, J=5.6Hz, 1H), 8.33(d, J=1.9Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 8.08(d, J=8.3Hz, 2H), 7.96(d, J=8.5Hz, 2H), 7.85(ddd, J=8.4, 4.5, 2.6Hz, 2H), 7.77(d, J=8.6Hz, 1H), 7.65-7.60(m, 2H), 5.16(dd, J=13.0, 5.4Hz, 1H), 4.18(s, 2H), 4.03(s, 3H), 3.85(s, 2H), 3.78-3.72(m, 2H), 3.69-3.63(m, 2H), 3.59-3.41(m, 21H), 3.26(q, J=5.9Hz, 2H), 2.89(ddd, J=17.3, 14.0, 5.5Hz, 1H), 2.61(ddd, J=17.4, 4.6, 2.5Hz, 1H), 2.57-2.50(m, 1H), 2.07(tdd, J=8.6, 5.5, 2.8Hz, 1H)。

[0842] 化合物2

[0843] 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]氨基甲酰}甲氧基)乙氧基]乙氧基}-N-(2-{2-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)乙氧基]乙氧基}乙基)乙酰胺(化合物2)

[0844]



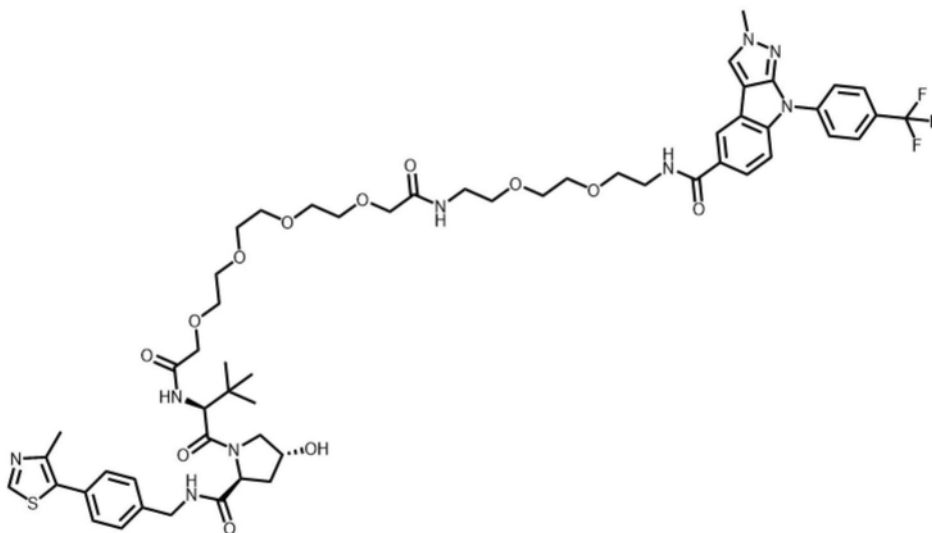
化合物 2

[0845] 在具有搅拌棒的8mL小瓶中将中间体1 (50mg; 0.08mmol) 和中间体13 (40mg; 0.08mmol) 溶解在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中, 随后加入4-甲基吗啉(0.1mL) 和HATU(41mg; 0.11mmol)。将反应混合物于室温搅拌8小时并然后吸附到硅藻土上以通过快速色谱法(4g SiO₂, 0-10% MeOH在DCM中, 13ml/min) 纯化, 得到呈油的产物。将该产物重新溶解在ACN/H₂O 中并冻干, 得到呈灰白色冻干物的化合物2 (44mg; 0.04mmol, 54%)。LC-MS (ESI+, 方法 Himass): t_R=1.65min, m/z 948.5 [M+H]⁺。¹H NMR (700MHz, DMSO-d₆) δ 11.15 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.58 (s, 2H), 8.69 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.51 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.33 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.96 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.87-7.81 (m, 2H), 7.76 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 5.15 (dd, J=13.0, 5.5Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.99-3.96 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.76 (dd, J=5.8, 3.6Hz, 2H), 3.68 (dd, J=5.8, 3.6Hz, 2H), 3.61-3.49 (m, 13H), 3.44 (dt, J=18.6, 5.9Hz, 4H), 3.25 (q, J=5.9Hz, 2H), 3.06 (s, 4H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.81 (s, 6H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.07 (ddq, J=10.6, 5.5, 2.8Hz, 1H)。

[0846] 化合物3

[0847] N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基]-N'-(2-{2-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)乙氧基]乙基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷二酰胺(化合物3)

[0848]



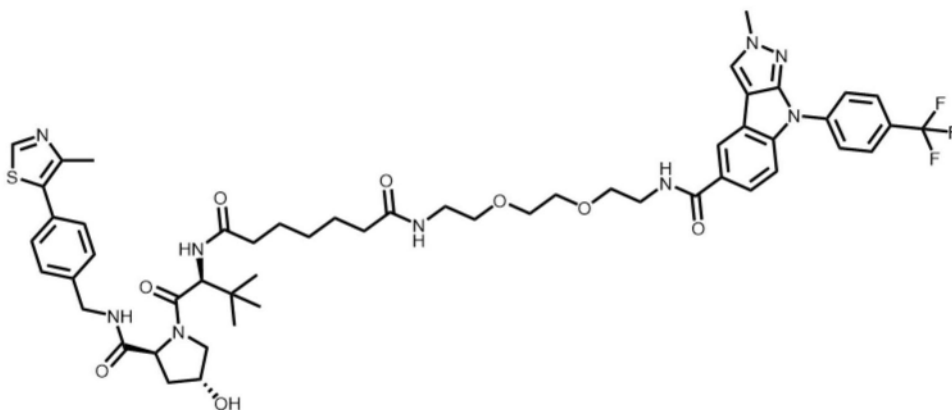
化合物 3

[0849] 在具有搅拌棒的8mL小瓶中将中间体1 (50mg; 0.08mmol) 和中间体14溶解在N,N-二甲基甲酰胺(1ml)中,随后加入4-甲基吗啉(0.1mL)和HATU(41mg; 0.11mmol)。将反应混合物于室温搅拌18小时并然后吸附到硅藻土上以通过快速色谱法(4g SiO₂, 0-10% MeOH在DCM中, 13ml/min)纯化,得到呈油的产物。将该产物冻干并仍作为油获得。将该油通过制备RP-HPLC纯化,得到呈白色冻干物的化合物3 (33mg; 0.03mmol, 35%)。LC-MS (ESI+, 方法Sunfire): t_R=2,37min, m/z 575, 4[M+2H]²⁺。¹H NMR (700MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (s, 1H), 8.59 (t, J=6.1Hz, 1H), 8.53 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.34 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.97 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.85 (dd, J=8.7, 1.9Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.64 (t, J=5.9Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 5H), 5.15 (s, 1H), 4.56 (d, J=9.6Hz, 1H), 4.44 (t, J=8.2Hz, 1H), 4.39 (dd, J=15.7, 6.4Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.67 (dd, J=10.6, 4.0Hz, 1H), 3.63-3.57 (m, 3H), 3.59-3.56 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.56 (q, J=2.0Hz, 3H), 3.55-3.49 (m, 10H), 3.45 (dt, J=18.9, 5.9Hz, 4H), 3.26 (q, J=6.0Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.90 (ddd, J=13.0, 8.8, 4.5Hz, 1H), 0.94 (s, 9H)。

[0850] 化合物4

[0851] N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基]-N'-(2-{2-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲酰氨基)乙氧基]乙氧基}乙基)庚二酰胺(化合物4)

[0852]



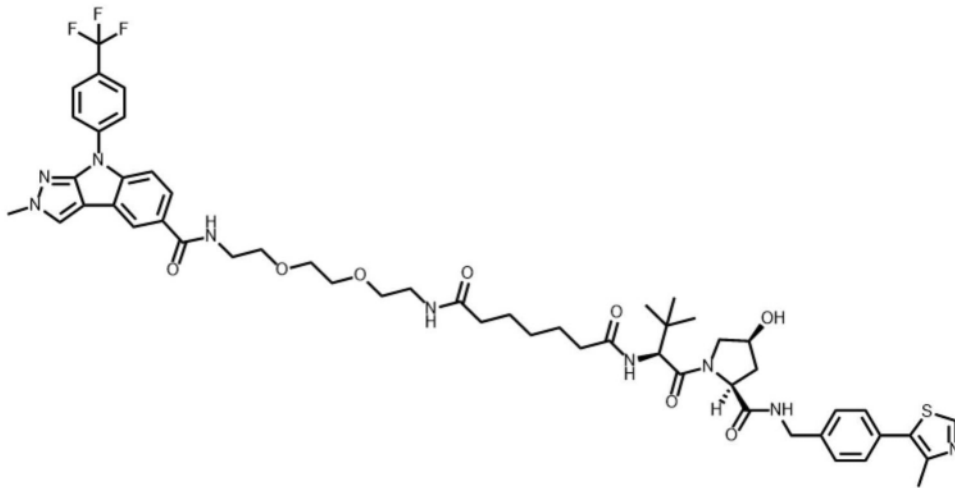
化合物 4

[0853] 将中间体1 (50mg; 0.08mmol) 和6- {[(2S) -1- [(2S, 4R) -4-羟基-2- ([4- (4-甲基-1, 3-噻唑-5-基) 苯基) 甲基] 氨基甲酰) 吡咯烷-1-基] -3, 3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基] 氨基甲酰} 己酸 (可与中间体5类似地获得, 47, 45mg; 0.08mmol) 置于具有搅拌棒的8mL小瓶中, 随后加入4-甲基吗啉 (0.1mL) 和HATU (41mg; 0.11mmol) 。将反应混合物于室温搅拌18小时并然后吸附到硅藻土上以通过快速色谱法纯化。所得粗油通过制备RP-HPLC纯化, 随后冻干, 得到呈白色冻干物的化合物4 (19mg; 0.02mmol, 22%) 。LC-MS (ESI+, 方法Sunfire) : $t_R=2, 39\text{min}$, m/z 522, 4 $[M+2H]^{2+}$ 。 ^1H NMR (700MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 (s, 1H) , 8.55 (dt, $J=11.6, 5.8\text{Hz}$, 2H) , 8.35 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H) , 8.21 (s, 1H) , 8.09 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H) , 7.97 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H) , 7.87-7.82 (m, 2H) , 7.80 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H) , 7.77 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H) , 7.42 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H) , 7.38 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H) , 5.13 (s, 1H) , 4.53 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H) , 4.46-4.40 (m, 2H) , 4.35 (tt, $J=4.4, 2.4\text{Hz}$, 1H) , 4.22 (dd, $J=15.8, 5.5\text{Hz}$, 1H) , 4.03 (s, 3H) , 3.69-3.62 (m, 2H) , 3.59-3.53 (m, 4H) , 3.53 (dd, $J=5.9, 3.4\text{Hz}$, 2H) , 3.46 (q, $J=6.0\text{Hz}$, 2H) , 3.40 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H) , 3.18 (q, $J=5.9\text{Hz}$, 2H) , 2.44 (s, 3H) , 2.23 (ddd, $J=14.9, 8.4, 6.9\text{Hz}$, 1H) , 2.10 (ddd, $J=14.7, 8.6, 6.3\text{Hz}$, 1H) , 2.03 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H) , 1.90 (ddd, $J=12.9, 8.6, 4.7\text{Hz}$, 1H) , 1.53-1.39 (m, 4H) , 1.20 (q, $J=7.9\text{Hz}$, 2H) , 0.93 (s, 9H) 。

[0854] 化合物4-N

[0855] N- [(2S) -1- [(2S, 4S) -4-羟基-2- ([4- (4-甲基-1, 3-噻唑-5-基) 苯基) 甲基] 氨基甲酰) 吡咯烷-1-基] -3, 3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基] -N' - (2- {2- [2- ({2-甲基-8- [4- (三氟甲基) 苯基] -2H, 8H-吡唑并 [3, 4-b] 吡啶-5-基) 甲酰氨基) 乙氧基] 乙氧基} 乙基) 庚二酰胺 (化合物4-N)

[0856]



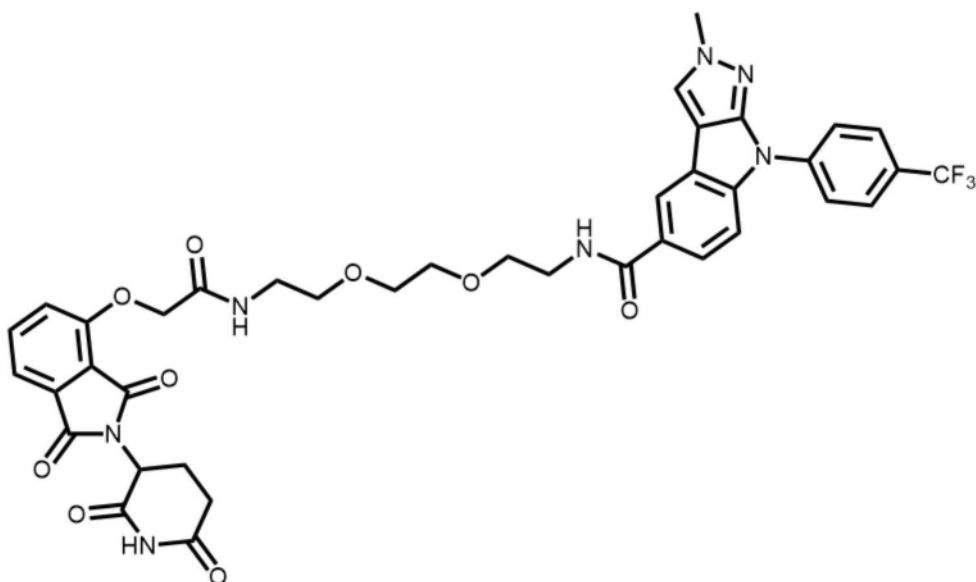
化合物 4-N

[0857] 与化合物4的制备类似地进行反应和纯化,但不同的是使用(S,S,S)-构型的酸结构单元(中间体5)和1小时的反应时间。冻干后,得到呈透明膜的化合物4-N(50mg, 0.05mmol, 39%),将其刮擦,得到白色固体。LC-MS(ESI+, 方法Chromolith): $t_R=1.70\text{min}$, $m/z1043, 6[M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.98(s, 1H), 8.62(t, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 8.53(t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.35(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.20(s, 1H), 8.09(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.96(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.89-7.74(m, 4H), 7.40(q, $J=8.2\text{Hz}$, 4H), 5.43(s, 1H), 4.45(dd, $J=14.6, 7.6\text{Hz}$, 2H), 4.37(dd, $J=8.6, 6.1\text{Hz}$, 1H), 4.25(ddt, $J=22.3, 11.3, 5.6\text{Hz}$, 2H), 4.04(s, 3H), 3.94(dd, $J=10.1, 5.6\text{Hz}$, 1H), 3.61-3.55(m, 4H), 3.53(dd, $J=6.1, 3.6\text{Hz}$, 2H), 3.51-3.38(m, 5H), 3.19(q, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 2.44(s, 3H), 2.38-2.29(m, 1H), 2.22(dt, $J=14.8, 7.6\text{Hz}$, 1H), 2.14-2.05(m, 1H), 2.04(t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.76(dt, $J=12.3, 5.9\text{Hz}$, 1H), 1.48(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 1.48-1.38(m, 3H), 1.19(p, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 0.95(s, 9H)。

[0858] 化合物5

[0859] 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}-N-(2-{2-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-基]甲酰氨基)乙氧基]乙氧基}乙基)乙酰胺(化合物5)

[0860]



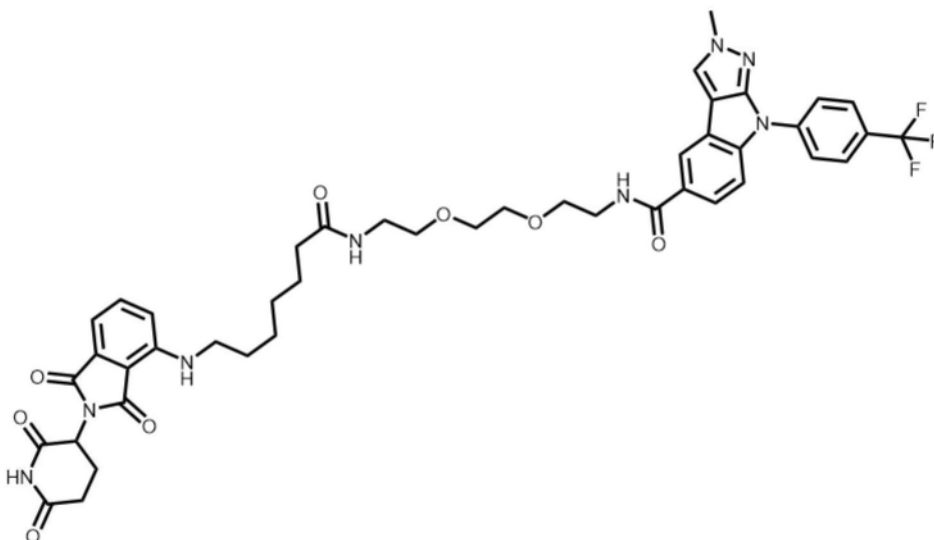
化合物 5

[0861] 在具有搅拌棒的8mL小瓶中将中间体1 (50mg; 0.08mmol) 和2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酸(可如Chem. Commun., 2020, 56, 2881-2884中所述获得, 28mg; 0.08mmol) 溶解在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中, 随后加入4-甲基吗啉(0.1mL), 然后加入HATU(41mg; 0.11mmol)。将反应混合物于室温搅拌18小时, 用DMSO(1mL)稀释并通过制备RP-HPLC纯化。将目标级分冻干, 得到呈白色冻干物的化合物5 (26mg, 0.03mmol, 39%)。LC-MS (ESI+, 方法Sunfire): $t_R = 2.33\text{min}$, $m/z = 803.6 [M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (700MHz, DMSO- d_6) δ 11.12 (s, 1H), 8.51 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 8.33 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 8.00 (t, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.84 (dd, $J = 8.6, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.46 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.0, 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.59-3.53 (m, 6H), 3.47 (dt, $J = 11.8, 5.8\text{Hz}$, 4H), 3.31 (q, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 2.89 (ddd, $J = 17.1, 14.0, 5.4\text{Hz}$, 1H), 2.59 (dt, $J = 17.0, 3.4\text{Hz}$, 1H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.03 (dtd, $J = 12.9, 5.4, 2.4\text{Hz}$, 1H)。

[0862] 化合物6

[0863] 7-{{[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}-N-(2-{2-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-基]甲酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙基)庚酰胺(化合物6)

[0864]



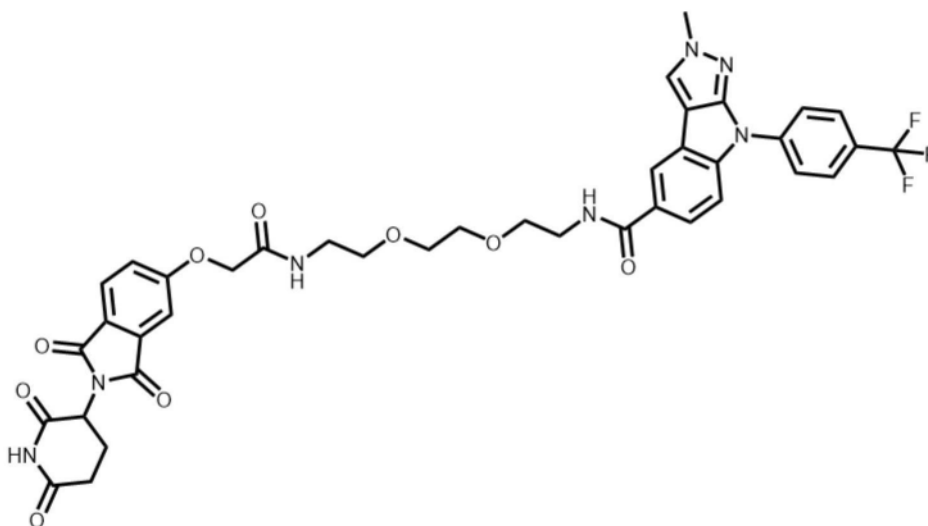
化合物 6

[0865] 在具有搅拌棒的8mL小瓶中将中间体1 (50mg;0.08mmol) 和泊马度胺-C6-CO₂H(可从Sigma-Aldrich商购获得,33mg;0.08mmol) 溶解在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中,随后加入4-甲基吗啉(0.1mL),然后加入HATU(41mg;0.11mmol)。将反应混合物于室温搅拌18小时。用DMSO(1mL)稀释后,注入混合物以通过制备RP-HPLC纯化。将目标级分冻干,得到呈亮黄色冻干物的化合物6(34mg;0.04mmol,47%)。LC-MS(ESI+,方法Sunfire): $t_R=2.47\text{min}$, m/z 872,6[M+H]⁺。¹H NMR(700MHz,DMSO-d₆) δ 11.09(s,1H),8.53(q,J=5.8,5.1Hz,1H),8.34(d,J=1.8Hz,1H),8.20(s,1H),8.08(d,J=8.4Hz,2H),7.96(d,J=8.5Hz,2H),7.85(dd,J=8.7,1.8Hz,1H),7.81(t,J=5.7Hz,1H),7.77(d,J=8.6Hz,1H),7.55(dd,J=8.5,7.1Hz,1H),7.05(d,J=8.6Hz,1H),7.00(d,J=7.0Hz,1H),6.49(d,J=6.2Hz,1H),5.05(dd,J=12.8,5.5Hz,1H),4.03(s,2H),3.59-3.50(m,5H),3.46(q,J=6.0Hz,2H),3.40(t,J=5.9Hz,2H),3.24(q,J=6.6Hz,2H),3.18(q,J=5.8Hz,2H),2.88(ddd,J=17.1,13.9,5.4Hz,1H),2.62-2.53(m,1H),2.09-1.99(m,3H),1.50(dp,J=40.8,7.3Hz,4H),1.36-1.21(m,4H)。

[0866] 化合物7

[0867] 2- {[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基}-N-(2-{2-[2-(2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-基]甲酰胺基)乙氧基]乙氧基)乙基)乙酰胺(化合物7)

[0868]



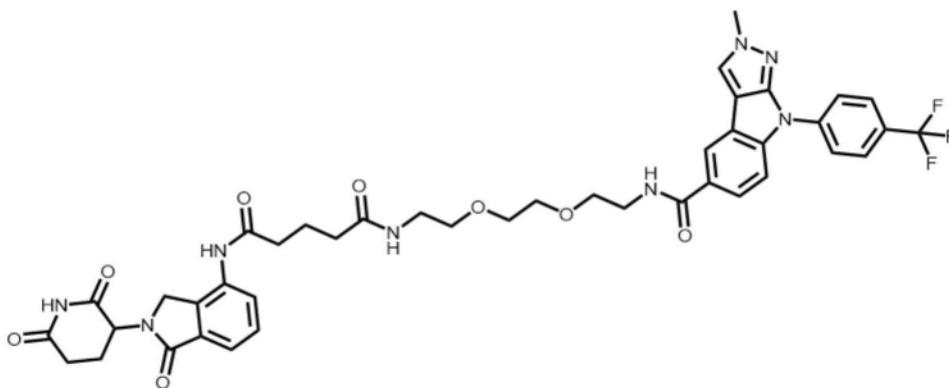
化合物 7

[0869] 在具有搅拌棒的50mL RBF中,将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-羟基-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(1g;3.68mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(7.5mL)中。加入碳酸氢钠(766mg,9.12mmol)和溴乙酸叔丁酯(0.7mL;4.56mmol)。将反应混合物于60℃搅拌18小时。将反应混合物冷却至室温并倒入到100mL水中。萃取两次,每次用100mL EtOAc。合并有机层,用Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸发。残余物(1.49g棕色油)在40g硅胶柱上用二氯甲烷/甲醇梯度进行色谱分离。将蒸发的目标级分悬浮在MTBE中,过滤悬浮液并真空干燥滤饼。将滤饼用10mL乙醚洗涤并于室温真空干燥。在DCM(10mL)中通过加入TFA(5mL)来对化合物脱保护。将反应混合物于室温搅拌4小时,蒸发挥发物并将残余物悬浮在MTBE中,过滤该悬浮物并真空干燥滤饼。用10mL MTBE洗涤滤饼并于50℃真空干燥2小时,得到2-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基]乙酸(1.03g;2.94mmol;两步收率75%)。LC-MS(ESI+,方法Chromolith):t_R=1.45min,m/z 389[M+H]⁺。在具有搅拌棒的8mL小瓶中将中间体1(50mg;0.08mmol)和2-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基]乙酸(28mg;0.08mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中,随后加入4-甲基吗啉(0.1mL)和HATU(41mg;0.11mmol)以开始反应,将其于室温搅拌3天。粗混合物用DMSO(1mL)稀释,随后通过制备RP-HPLC纯化。将目标级分冻干,得到呈白色冻干物的化合物7(29mg;0.04mmol;44%)。LC-MS(ESI+,方法Sunfire):t_R=2.33min,m/z 803,6[M+H]⁺。¹H NMR(700MHz,DMSO-d₆) δ11.12(s,1H),8.51(t,J=5.6Hz,1H),8.33(d,J=1.8Hz,1H),8.19(s,1H),8.08(d,J=8.4Hz,2H),8.00(t,J=5.7Hz,1H),7.96(d,J=8.5Hz,2H),7.84(dd,J=8.6,1.9Hz,1H),7.80-7.74(m,2H),7.46(d,J=7.2Hz,1H),7.37(d,J=8.6Hz,1H),5.76(s,1H),5.11(dd,J=13.0,5.4Hz,1H),4.77(s,2H),4.03(s,3H),3.59-3.53(m,6H),3.47(dt,J=11.8,5.8Hz,4H),3.31(q,J=5.6Hz,2H),2.89(ddd,J=17.1,14.0,5.4Hz,1H),2.59(dt,J=17.0,3.4Hz,1H),2.57-2.50(m,1H),2.03(dtd,J=12.9,5.4,2.4Hz,1H)。

[0870] 化合物8

[0871] N-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-N'-(2-{2-[2-(2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡啶并[3,4-b]吲哚-5-基]甲酰氨基)乙氧基]乙基)戊二酰胺(化合物8)

[0872]

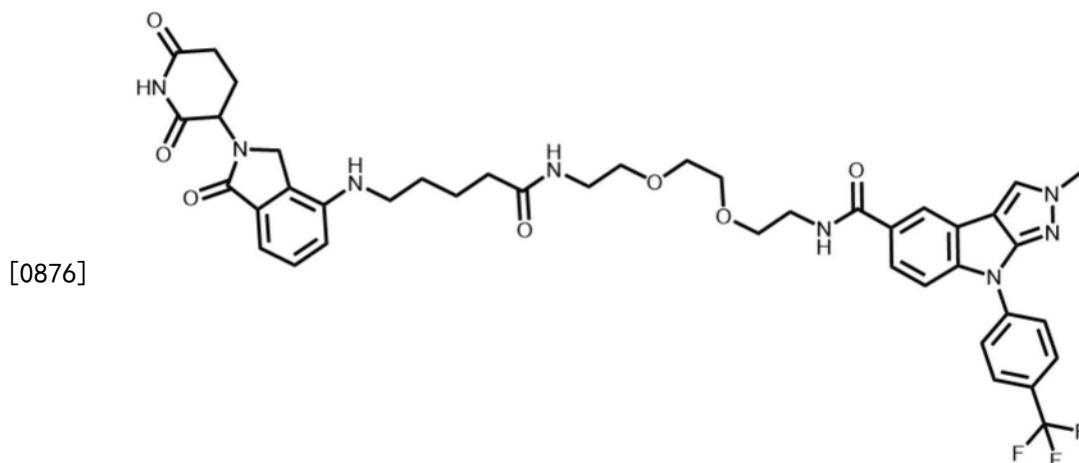


化合物 8

[0873] 向来那度胺 (1.20g; 4.63mmol) 在甲苯 (10ml) 中的溶液中加入戊二酸酐 (634mg; 5.55mmol) 并将反应于 100°C 搅拌 4 小时。冷却至 0°C 后, 滤出固体并用冷甲苯洗涤, 得到呈浅黄色固体的 4- {[2- (2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基甲酰} 丁酸 (1.21g; 3.03mmol, 66% (基于根据 LCMS 分析为 94% 的纯度))。LC-MS (ESI+, 方法 Sunfire): $t_R = 1.67 \text{ min}$, $m/z \ 373, 9 [M+H]^+$ 。在具有搅拌棒的 8mL 小瓶中, 将中间体 1 (50mg; 0.08mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (1mL) 中, 随后加入 4- {[2- (2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基甲酰} 丁酸 (31mg; 0.08mmol) 和 4-甲基吗啉 (0.1ml)。通过加入 HATU (41mg; 0.11mmol) 来开始反应。将反应混合物于室温搅拌 18 小时, 用 DMSO (1mL) 稀释并通过制备 RP-HPLC 纯化。将目标级分冻干, 得到呈白色冻干物的化合物 8 (31mg; 0.04mmol; 44%)。LC-MS (ESI+, 方法 Sunfire): $t_R = 2.20 \text{ min}$, $m/z \ 844, 6 [M+H]^+$ 。¹HNMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.49 (t, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H), 8.33 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.96 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 7.88-7.78 (m, 3H), 7.76 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.53-7.42 (m, 2H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.44-4.29 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.61-3.50 (m, 6H), 3.44 (dt, $J = 18.6, 5.8 \text{ Hz}$, 4H), 3.20 (q, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 2H), 2.91 (ddd, $J = 17.2, 13.5, 5.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.42-2.27 (m, 3H), 2.15 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H), 2.09-1.96 (m, 1H), 1.82 (p, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H)。

[0874] 化合物 9

[0875] 5- {[2- (2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基} -N-(2- {2- [2- (2-甲基-8-[4- (三氟甲基) 苯基]-2H,8H-吡唑并 [3,4-b] 吲哚-5-基] 甲酰氨基) 乙氧基} 乙基) 戊酰胺 (化合物 9)

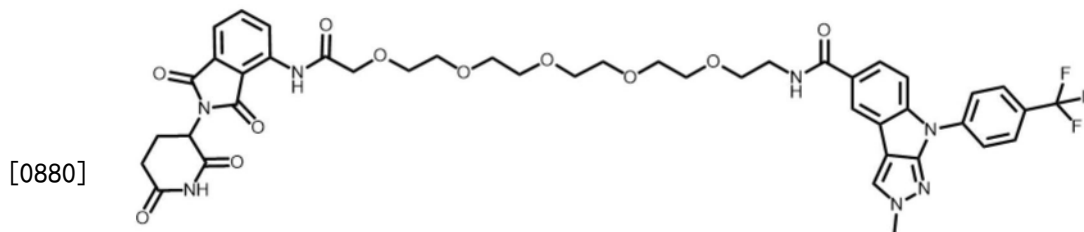


化合物 9

[0877] 在具有搅拌棒的8mL小瓶中,将中间体1(72mg;0.12mmol)和中间体2(43mg;0.12mmol)合并,溶解在二甲基甲酰胺(DMF)(1mL)中,随后加入4-甲基吗啉(0.13mL),然后加入HATU(59mg;0.16mmol)。将反应混合物于室温搅拌1天。然后用H₂O(1mL)稀释该混合物并注入到与MS联用的制备HPLC系统中。将目标级分冻干,得到呈白色冻干物的产物(37mg,0.04mmol,37%)。LC-MS(ESI+,方法Sunfire): $t_R=2,29\text{min}$, $m/z\ 830,6[M+H]^+$ 。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 10.99(s,1H),8.53(t,J=5.6Hz,1H),8.34(d,J=1.8Hz,1H),8.20(s,1H),8.08(d,J=8.5Hz,2H),7.96(d,J=8.5Hz,2H),7.88-7.81(m,2H),7.77(d,J=8.7Hz,1H),7.26(t,J=7.7Hz,1H),6.92(d,J=7.2Hz,1H),6.71(d,J=8.0Hz,1H),5.55(s,1H),5.11(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.22(d,J=17.1Hz,1H),4.12(d,J=17.1Hz,1H),4.03(s,3H),3.59-3.53(m,4H),3.52(dd,J=5.6,3.0Hz,2H),3.46(q,J=6.0Hz,2H),3.40(t,J=5.9Hz,2H),3.19(q,J=5.9Hz,2H),3.09(t,J=6.7Hz,2H),2.92(ddd,J=17.3,13.6,5.4Hz,1H),2.65-2.57(m,1H),2.29(qd,J=13.2,4.5Hz,1H),2.10(q,J=8.5,7.7Hz,2H),2.03(ddq,J=10.3,5.3,2.6Hz,1H),1.63-1.48(m,3H)。

[0878] 化合物10

[0879] N-[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]-17-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-基)甲酰氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷酰胺(化合物10)



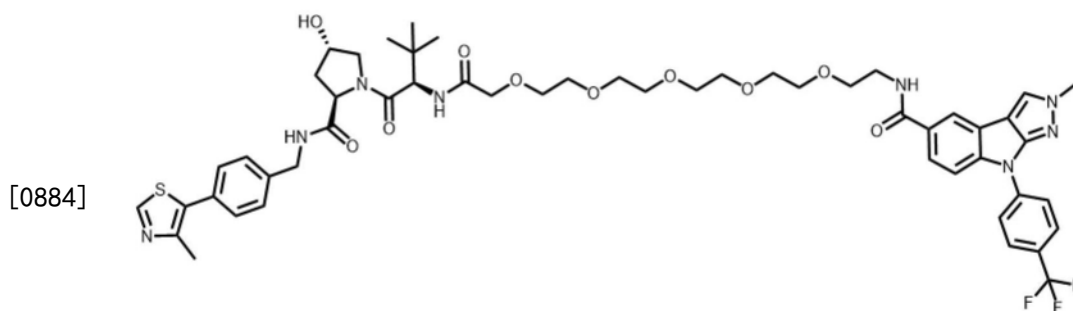
化合物 10

[0881] 于0℃向4-氨基-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(泊马度胺,可从Sigma Aldrich商购获得)(300mg;1.08mmol)在DMF(4mL)中的混合物中加入17-[(叔-丁氧基)羰基]氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷酸(可从Sigma-Aldrich商购获

得;780mg;1.93mmol)。然后于0℃加入吡啶(0.9mL)和T3P(在EtOAc中的50%溶液(4mL;6.73mmol))。将混合物于80℃搅拌30分钟。将所得混合物冷却至室温,然后用水(100mL)稀释并用EtOAc(30mL x 5)萃取。合并有机层,浓缩,并通过反相色谱法(柱子:C18硅胶;流动相A:水(0.1%FA)和B:MeCN;梯度:40分钟内,5%至100%;检测器:254/220nm)纯化残余物,得到N-(1-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基甲酰}-2,5,8,11,14-五氧杂十六烷-16-基)氨基甲酸叔丁酯(450mg;0.68mmol;63%;绿色固体)。于0℃向N-(1-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基甲酰}-2,5,8,11,14-五氧杂十六烷-16-基)氨基甲酸叔丁酯(300mg;0.45mmol)在DCM(4mL)中的溶液中加入TFA(1.20mL)。将溶液于室温搅拌30分钟并然后减压浓缩,得到呈绿色固体的17-氨基-N-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷酰胺(220mg;0.38mmol;85%)。将TEAD配体1(20mg;0.06mmol)、17-氨基-N-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷酰胺(61mg;0.11mmol)、HATU(25mg;0.07mmol)和4-甲基吗啉(24μL;0.22mmol)溶解在DMF(5ml)中并于室温搅拌过夜。反应混合物通过制备RP-HPLC直接纯化并真空除去目标级分中的溶剂,得到化合物10(26mg;0.03mmol,52%)。LC-MS(ESI+,方法Chromolith): $t_R=1.68\text{min}$, m/z 892,00[M+H]⁺。¹H NMR(700MHz,DMSO-d₆) δ11.14(s,1H),10.32(s,1H),8.70(d,J=8.4Hz,1H),8.51(t,J=5.6Hz,1H),8.33(d,J=1.9Hz,1H),8.19(s,1H),8.08(d,J=8.4Hz,2H),7.96(d,J=8.5Hz,2H),7.87-7.82(m,2H),7.76(d,J=8.6Hz,1H),7.61(d,J=7.3Hz,1H),5.15(dd,J=13.0,5.4Hz,1H),4.17(s,2H),4.03(s,3H),3.75-3.71(m,2H),3.65-3.61(m,2H),3.58-3.42(m,17H),2.89(s,1H),2.93-2.85(m,1H),2.73(s,0H),2.62(dd,J=4.4,2.5Hz,1H),2.06(dtt,J=13.0,5.5,2.7Hz,1H),1.99(s,1H),1.17(t,J=7.1Hz,2H)。

[0882] 化合物11

[0883] (2R,4S)-1-[(2R)-3,3-二甲基-2-[17-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-基)甲酰氨基]-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷酰氨基]丁酰]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(化合物11)



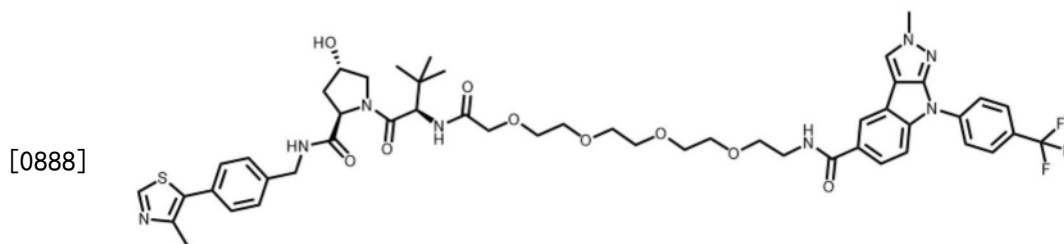
化合物 11

[0885] 将17-[(叔-丁氧基)羰基]氨基]-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷酸(可从Sigma-Aldrich商购获得;898mg;2.27mmol)稀释在N,N-二甲基甲酰胺(15ml)中并冷却至0℃。然后加入HATU(802mg;3.41mmol)并将混合物搅拌5分钟。最后,加入(2S,4R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基-丁酰)-4-羟基-吡咯烷-2-甲酸4-(4-甲基-噻唑-5-基)-苯甲酰胺(815mg;1.89mmol)和N-乙基二异丙胺(772μL;4.54mmol)并将反应混合物于室温搅拌过夜。加入

HATU (89mg; 0.38mmol) 和 (2S, 4R) -1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基-丁酰)-4-羟基-吡咯烷-2-甲酸4-(4-甲基-噻唑-5-基)-苯甲酰胺 (163mg; 0.38mmol) 并将混合物再次搅拌过夜。减压蒸发反应混合物至干。将粗产物溶解在MeOH/DMSO中并通过制备快速色谱法 (Teledyne Isco) 纯化。合并产物级分并减压蒸发至干。经由LC-MS测量, 两个主要级分显示出杂质。合并两个级分并再次通过制备快速色谱法纯化。将获得的黄色残余物溶解在二氯甲烷 (15mL) 和三氟乙酸 (7mL) 中。将混合物于室温搅拌过夜。LC-MS显示完全消耗。将混合物减压蒸发并与甲苯 (每次15mL) 共蒸发3次。最后, 得到呈无色固体的 (2S, 4R) -1-[(2S)-2-(17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷酰氨基)-3,3-二甲基丁酰]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺 (1224, 70mg; 1,73mmol)。LCMS (ESI+, 方法Chromolith): $t_R = 1,17\text{min}$, m/z 708, 4[M+H]⁺。将TEAD配体1 (30mg; 0.08mmol)、(2R, 4S) -1-[(2R)-2-(17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷酰氨基)-3,3-二甲基丁酰]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺 (59mg; 0.08mmol)、HATU (38mg; 0.10mmol) 和4-甲基吗啉 (37 μ L; 0.33mmol) 溶解在N,N-二甲基甲酰胺 (5ml) 中并于室温搅拌过夜。反应混合物通过制备RP-HPLC、柱色谱法直接纯化并真空除去目标级分中的溶剂, 得到化合物11 (23mg; 0.02mmol, 25% (基于根据LCMS为95%的纯度))。LC-MS (ESI+, 方法Chromolith): $t_R = 1,68\text{min}$, m/z 525, 0[M+2H]²⁺。¹H NMR (700MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (s, 1H), 8.59 (t, J=6.1Hz, 1H), 8.53 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.34 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.96 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.85 (dd, J=8.7, 1.9Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.45-7.36 (m, 4H), 5.14 (d, J=3.6Hz, 1H), 4.56 (d, J=9.5Hz, 1H), 4.44 (t, J=8.2Hz, 1H), 4.39 (dd, J=15.7, 6.4Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.25 (td, J=15.7, 14.4, 5.6Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 3.66 (dd, J=10.7, 4.0Hz, 1H), 3.62-3.55 (m, 3H), 3.57-3.52 (m, 5H), 3.54-3.48 (m, 7H), 3.48 (d, J=2.6Hz, 1H), 3.45 (ddd, J=11.8, 7.4, 4.3Hz, 4H), 2.43 (s, 2H), 2.05 (dd, J=12.8, 7.7Hz, 1H), 1.90 (ddd, J=13.0, 8.8, 4.6Hz, 1H), 0.93 (s, 9H)。

[0886] 化合物12

[0887] (2S, 4R) -1-[(2S)-3,3-二甲基-2-[14-((2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲酰氨基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷酰氨基]丁酰]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺 (化合物12)



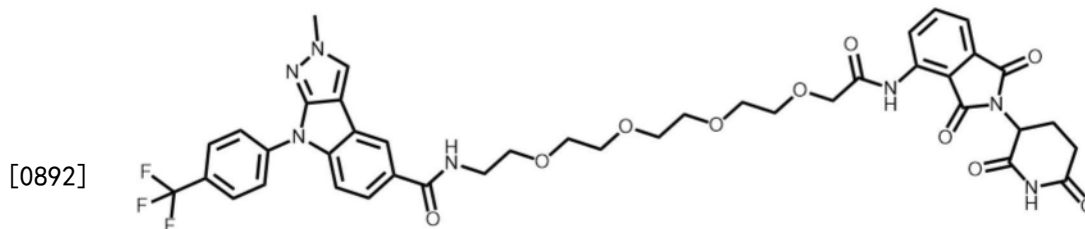
化合物 12

[0889] 向 (2S, 4R) -1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐 (可从Sigma-Aldrich商购获得; 500mg; 1.06mmol) 和14-[[叔-丁氧基]羰基]氨基-3,6,9,12-四氧杂十四烷酸 (380mg; 1.07mmol) 在ACN (5ml) 中的溶液中加入N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (360mg; 1.22mmol) 和N-甲基咪唑 (0.35ml; 4.17mmol)。将所得混合物于室温搅拌1小时。混合物经由反相色谱法 (柱

子:C18硅胶;流动相A:水(含0.1%FA)和B:CH₃CN(在5分钟内保持5%,然后在30分钟内从5%至100%);检测器:220/254nm)直接纯化,得到呈无色油的N-(1-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基)氨基甲酰]吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基]氨基甲酰)-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)氨基甲酸叔丁酯(640mg;0.84mmol;79%)。将TEAD配体1(30mg;0.08mmol)、(2S,4R)-1-[(2S)-2-(14-氨基-3,6,9,12-四氧杂十四烷酰氨基)-3,3-二甲基丁酰]-4-羟基-N-{{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(55mg;0.08mmol)、HATU(38mg;0.10mmol)和4-甲基吗啉(37 μ L;0.33mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(5ml)中并于室温搅拌过夜。加入水和乙酸乙酯。分离各层,将水层用乙酸乙酯萃取两次,并将合并的有机层用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并蒸发至干。粗残余物通过制备RP-HPLC纯化。真空干燥目标级分,得到化合物12(37mg;0.03mmol;39%(基于根据LCMS为87%的纯度))。LC-MS(ESI+,方法Chromolith): $t_R=1,69$ min, m/z 503,0[M+2H]²⁺。¹H NMR(700MHz,DMSO-d₆) δ 8.97(s,1H),8.59(t,J=6.2Hz,1H),8.53(t,J=5.6Hz,1H),8.34(d,J=1.9Hz,1H),8.20(s,1H),8.11-8.06(m,2H),7.98-7.94(m,3H),7.85(dd,J=8.7,1.9Hz,1H),7.76(d,J=8.6Hz,1H),7.42(dd,J=15.3,8.8Hz,1H),7.41-7.36(m,4H),5.14(d,J=3.6Hz,1H),4.56(d,J=9.6Hz,1H),4.44(t,J=8.2Hz,1H),4.38(dd,J=15.7,6.4Hz,1H),4.35(s,1H),4.25(dd,J=15.7,5.7Hz,1H),4.03(s,4H),4.03(q,J=7.1Hz,1H),3.94(s,2H),3.66(dd,J=10.6,4.0Hz,1H),3.62-3.49(m,14H),3.45(q,J=6.0Hz,2H),3.02(s,1H),2.43(s,3H),2.08-2.03(m,1H),1.99(s,2H),1.90(ddd,J=12.9,8.8,4.5Hz,1H),1.17(t,J=7.1Hz,2H),0.93(s,9H)。

[0890] 化合物13

[0891] N-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-14-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-基]甲酰氨基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷酰胺(化合物13)



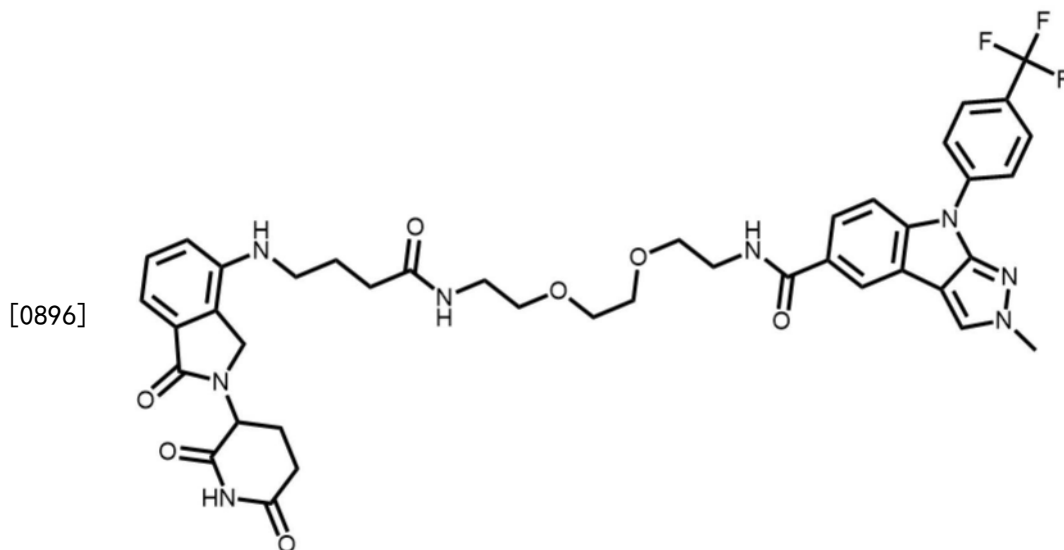
化合物 13

[0893] 将TEAD配体1(40mg;0.11mmol)、14-氨基-N-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-3,6,9,12-四氧杂十四烷酰胺(与WO 2020/152067A1中所述类似地制备;56mg;0.11mmol)、HATU(51mg;0.13mmol)和4-甲基吗啉(49mL;0.45mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(5ml)中并于室温搅拌过夜。反应混合物通过制备RP-HPLC直接纯化。合并含有产物的级分并真空干燥,得到化合物13(14mg;0.02mmol;14%(基于根据LCMS为94%的纯度))。LC-MS(ESI+,方法Chromolith): $t_R=1,62$ min, m/z 848,0[M+H]⁺。¹H NMR(700MHz,DMSO-d₆) δ 11.11(s,1H),10.29(s,1H),8.51(t,J=5.6Hz,1H),8.33(d,J=1.9Hz,1H),8.27(d,J=1.9Hz,1H),8.19(s,1H),8.11-8.06(m,2H),8.03-7.94(m,3H),7.94-7.82

(m, 2H), 7.80-7.74(m, 1H), 5.12(dd, J=12.9, 5.5Hz, 1H), 4.15(s, 2H), 4.06-4.00(m, 4H), 3.68-3.64(m, 2H), 3.61-3.57(m, 2H), 3.59-3.52(m, 10H), 3.45(q, J=6.0Hz, 2H), 2.88(ddd, J=17.1, 13.9, 5.5Hz, 1H), 2.59(d, J=21.3Hz, 1H), 2.04(dtd, J=11.1, 6.0, 5.5, 2.8Hz, 1H), 1.99(s, 1H), 1.17(t, J=7.1Hz, 1H)。

[0894] 化合物14

[0895] 4- {[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}-N-(2-{2-[2-(2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-基]甲酰氨基}乙氧基)乙氧基)乙基)丁酰胺(化合物14)



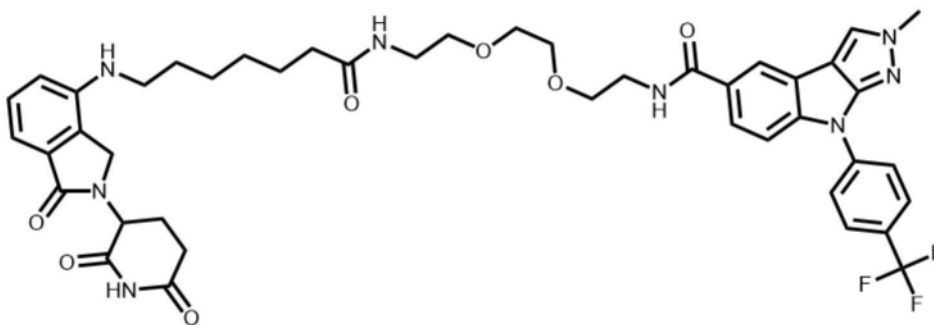
化合物 14

[0897] 在具有搅拌棒的8mL小瓶中装入中间体1 (60mg; 0.10mmol) 和中间体3 (34mg; 0.10mmol), 随后溶解在二甲基甲酰胺 (DMF) (1mL) 中并加入4-甲基吗啉 (0.11ml; 0.99mmol), 最后加入HATU (49mg; 0.13mmol)。将反应混合物于室温搅拌18小时, 然后用水 (2mL) 稀释, 随后用与MS联用的制备RP-HPLC纯化。将目标级分冻干, 得到呈白色冻干物的化合物14 (23mg; 0.03mmol, 28%)。LC-MS (ESI+, 方法Sunfire): $t_R = 2.27$ min, m/z 816, 6[M+H]⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.99 (s, 1H), 8.53 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.34 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.96 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.90-7.82 (m, 2H), 7.77 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.26 (t, J=7.7Hz, 1H), 6.92 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.11 (dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.22 (d, J=17.1Hz, 1H), 4.12 (d, J=17.1Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.59-3.53 (m, 4H), 3.52 (dd, J=5.5, 3.0Hz, 2H), 3.46 (q, J=5.9Hz, 2H), 3.41 (t, J=5.9Hz, 2H), 3.21 (q, J=5.8Hz, 2H), 3.09 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.92 (ddd, J=17.3, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.61 (dt, J=17.4, 4.1Hz, 1H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.19 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.03 (ddq, J=10.5, 5.5, 3.1, 2.7Hz, 1H), 1.79 (p, J=7.2Hz, 2H)。

[0898] 化合物15

[0899] 7- {[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}-N-(2-{2-[2-(2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-基]甲酰氨基}乙氧基)乙氧基)乙基)庚酰胺(化合物15)

[0900]



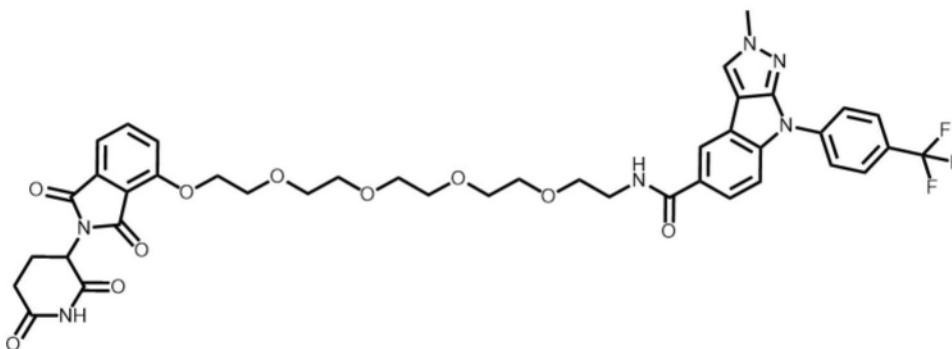
化合物 15

[0901] 在具有搅拌棒的8mL小瓶中将中间体4 (73mg; 0.19mmol) 和中间体1 (114mg; 0.19mmol) 溶解在DMF (2mL) 中, 随后加入4-甲基吗啉 (0.1mL; 0.94mmol), 最后加入HATU (86mg; 0.23mmol)。将反应混合物于室温搅拌24小时, 然后直接注入以通过制备RP-HPLC-MS进行纯化。将目标级分冻干, 得到呈白色固体的化合物15 (65mg; 0.08mmol, 47%)。LC-MS (ESI+, 方法Sunfire): $t_R = 2.47\text{min}$, m/z 872, 6[M+H]⁺。¹H NMR (700MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.53 (q, J=5.8, 5.1Hz, 1H), 8.34 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.96 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.85 (dd, J=8.7, 1.8Hz, 1H), 7.81 (t, J=5.7Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.55 (dd, J=8.5, 7.1Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.00 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.49 (d, J=6.2Hz, 1H), 5.05 (dd, J=12.8, 5.5Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.59-3.50 (m, 5H), 3.46 (q, J=6.0Hz, 2H), 3.40 (t, J=5.9Hz, 2H), 3.24 (q, J=6.6Hz, 2H), 3.18 (q, J=5.8Hz, 2H), 2.88 (ddd, J=17.1, 13.9, 5.4Hz, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 3H), 1.50 (dp, J=40.8, 7.3Hz, 4H), 1.36-1.21 (m, 4H)。

[0902] 化合物16

[0903] N-(14-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧杂-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-基)-2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-甲酰胺(化合物16)

[0904]



化合物 16

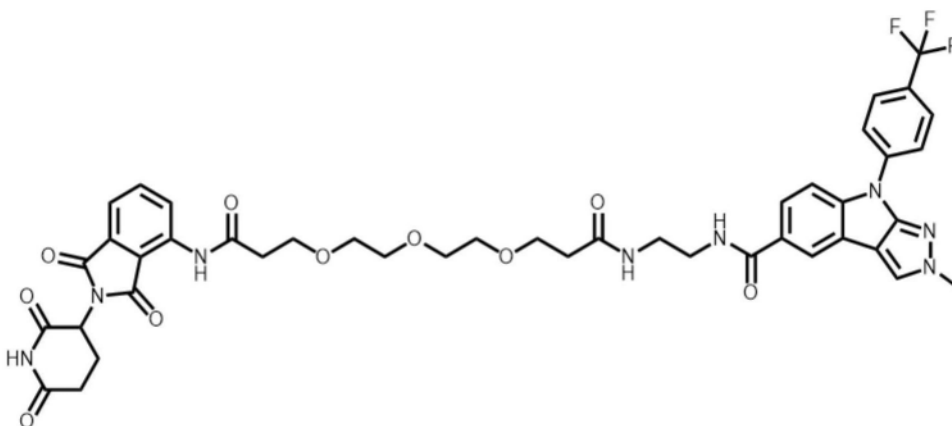
[0905] 在N₂下将三苯基膦 (56mg; 0.22mmol) 置于经热风枪干燥的具有搅拌棒的10mL Schlenk管中, 溶解在干燥的THF (1mL) 中并冷却至0℃, 随后加入偶氮二甲酸二异丙酯 (44mg; 0.22mmol)。将混合物于0℃搅拌直至发生乳状沉淀物的形成 (20分钟左右)。同时, 制备中间体8 (62mg; 0.11mmol) 和中间体7 (81mg; 0.22mmol) 在干燥的THF (3mL) 中的溶液。于0

℃通过注射器将该溶液加到乳状沉淀物中。将反应混合物于0℃搅拌1小时,移除冰浴并让反应混合物于室温搅拌2小时。通过旋转蒸发除去挥发物并将残余物重新溶解在DMF (2mL)中。所得溶液用于通过制备RP-HPLC-MS进行纯化。将目标级分(最后一个峰)冻干,得到呈琥珀色油的Boc-16 (49mg, 0.05mmol, 49%)。将该中间体溶解在DCM (5mL)中,随后于室温加入TFA (5mL)。将反应混合物于室温搅拌45分钟。通过旋转蒸发除去挥发物并将粗混合物重新溶解在DMF (2mL)中。所得溶液用于注入到制备RP-HPLC-MS系统中。将目标级分冻干,得到呈白色固体的化合物16 (32mg, 0.04mmol, 73%)。LC-MS (ESI+, 方法Sunfire): $t_R=2,40\text{min}$, m/z 834,6 $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (700MHz, DMSO- d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.52 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.34 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.96 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.85 (dd, $J=8.6, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.49 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 5.08 (dd, $J=12.9, 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.32-4.26 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.79-3.74 (m, 2H), 3.61 (dd, $J=5.9, 3.8\text{Hz}$, 2H), 3.58-3.48 (m, 12H), 3.45 (q, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 2.88 (ddd, $J=17.1, 14.0, 5.4\text{Hz}$, 1H), 2.58 (dt, $J=17.2, 3.4\text{Hz}$, 1H), 2.01 (dtd, $J=13.1, 5.4, 2.3\text{Hz}$, 1H)。

[0906] 化合物17

[0907] 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]氨基甲酰}乙氧基)乙氧基]-N-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-基]甲酰氨基)乙基]丙烯酰胺(化合物17)

[0908]



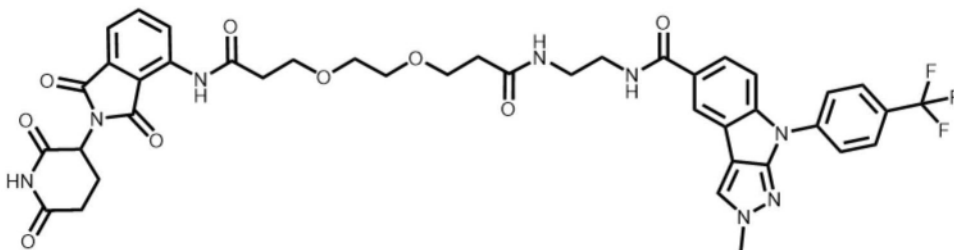
化合物 17

[0909] 将中间体9 (40mg; 0.10mmol) 溶解在DMF中。用SynpleChem机器使用小柱P043 (可从SynpleChem AG商购获得;也参见T.Jiang等人, Chem.Sci., 2021, 12, 6977-6982) 搭建反应装置。将反应混合物蒸发至干并通过快速柱色谱法 (4g SiO₂小柱, 0-80% MeOH在DCM中) 纯化粗残余物。从目标级分除去溶剂, 得到化合物17 (29mg; 0.03mmol; 32% (基于根据LCMS为99%的纯度))。LC-MS (ESI+, 方法Chromolith): $t_R=1,60\text{min}$, m/z 889,00 $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.13 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.54-8.46 (m, 2H), 8.32 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.96 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 3H), 7.86-7.74 (m, 3H), 7.58 (dd, $J=7.3, 0.8\text{Hz}$, 1H), 5.13 (dd, $J=12.9, 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.03 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.71 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.61-3.47 (m, 6H), 3.47-3.41 (m, 3H), 3.31-3.23 (m, 3H), 2.89 (ddd, $J=17.1, 13.8, 5.4\text{Hz}$, 1H), 2.68 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.64-2.52 (m, 1H), 2.31 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.18 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H)。

[0910] 化合物18

[0911] 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]氨基甲酰}乙氧基)乙氧基]-N-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-基]甲酰氨基)乙基]丙酰胺(化合物18)

[0912]



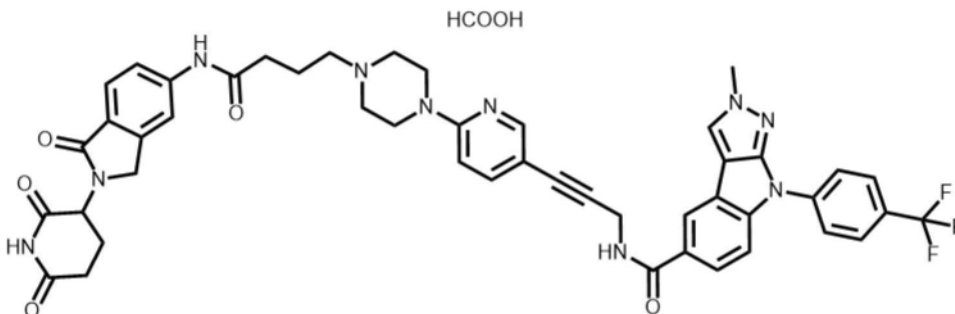
化合物 18

[0913] 将中间体9(40mg;0.10mmol)溶解在DMF中。用Synple Chem机器使用小柱P042(可从SynpleChem AG商购获得;也参见T.Jiang等人,Chem.Sci.,2021,12,6977-6982)搭建反应装置。将反应混合物蒸发至干。粗残余物通过快速柱色谱法(4g SiO₂小柱,0-70%MeOH在DCM中)纯化。合并含有产物的级分并蒸发至干,得到化合物18(40mg;0.04mmol;44%(基于根据LCMS为94%的纯度))。LC-MS(ESI+,方法Chromolith):t_R=1.59min,m/z 845,00[M+H]⁺。¹H NMR(700MHz,DMSO-d₆)δ11.14(s,1H),9.84(s,1H),8.52(d,J=8.3Hz,1H),8.49(t,J=5.6Hz,1H),8.32(d,J=1.9Hz,1H),8.19(s,1H),8.08(d,J=8.3Hz,2H),7.97(t,J=8.2Hz,3H),7.83(dd,J=8.7,1.9Hz,1H),7.80(dd,J=8.4,7.3Hz,1H),7.76(d,J=8.6Hz,1H),7.58(dd,J=7.4,0.7Hz,1H),5.14(dd,J=13.0,5.5Hz,1H),4.03(s,3H),3.70(t,J=6.0Hz,2H),3.60(t,J=6.5Hz,2H),3.54(dd,J=6.3,3.9Hz,2H),3.52-3.48(m,2H),3.47-3.41(m,1H),3.34(s,1H),3.30(s,1H),3.25(q,J=6.4Hz,2H),2.89(ddd,J=17.3,13.8,5.5Hz,1H),2.67(t,J=6.0Hz,2H),2.64-2.58(m,1H),2.54(dd,J=13.1,4.5Hz,1H),2.31(t,J=6.5Hz,2H),2.06(dtd,J=12.9,5.3,2.3Hz,1H),1.06(t,J=7.0Hz,1H)。

[0914] 化合物19

[0915] N-(3-{6-[4-(3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氨基甲酰}丙基)哌嗪-1-基]吡啶-3-基}丙-2-炔-1-基)-2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-甲酰胺甲酸盐(化合物19)

[0916]



化合物 19

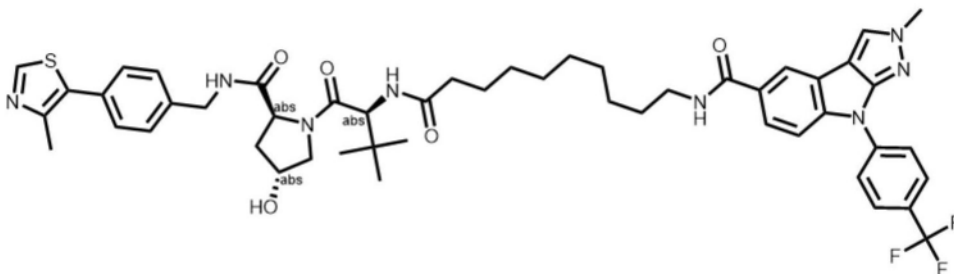
[0917] 将14-{4-[5-(3-氨基丙-1-炔-1-基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}-N-[2-(2,6-二氧代

哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]丁酰胺盐酸盐(可从Sigma-Aldrich商购获得,53mg;0.09mmol)和TEAD配体1(33mg;0.09mmol)悬浮在二甲基甲酰胺(DMF)(1ml)中,随后加入4-甲基吗啉(0.05ml)。将混合物涡旋直至所有组分均溶解。加入HATU(42mg;0.11mmol)并将反应混合物于室温搅拌18小时。将混合物直接注入到制备RP-HPLC-MS系统中并冻干目标级分,得到呈灰白色固体的化合物19(40mg;0.04mmol,45%)。LC-MS(ESI+,方法Sunfire): $t_R=1,87\text{min}$, m/z 443,00[M+2H]²⁺。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 10.97(s,1H),10.22(s,1H),9.01(t,J=5.5Hz,1H),8.40(d,J=1.8Hz,1H),8.23-8.16(m,2H),8.14(s,1H),8.09(d,J=8.4Hz,2H),8.01-7.94(m,3H),7.90(dd,J=8.8,1.9Hz,1H),7.79(d,J=8.7Hz,1H),7.65(d,J=8.3Hz,1H),7.59(dd,J=8.4,1.7Hz,1H),7.55(dd,J=8.9,2.4Hz,1H),6.80(d,J=9.0Hz,1H),5.08(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.41(d,J=17.2Hz,1H),4.36(d,J=5.4Hz,2H),4.28(d,J=17.2Hz,1H),4.04(s,3H),3.52(t,J=5.1Hz,4H),2.91(ddd,J=17.3,13.6,5.4Hz,1H),2.60(dt,J=15.1,2.8Hz,1H),2.48(d,J=5.1Hz,4H),2.43(d,J=7.3Hz,2H),2.42-2.31(m,3H),1.99(dtd,J=12.7,5.3,2.3Hz,1H),1.81(p,J=7.2Hz,2H)。

[0918] 化合物20

[0919] (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-[10-((2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-基)甲酰氨基)癸酰氨基]丁酰]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(化合物20)

[0920]



[0921]

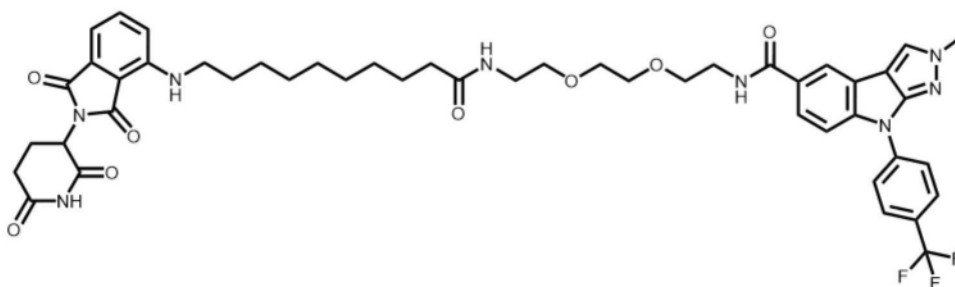
化合物 20

[0922] 将((2S,4R)-1-((S)-2-(10-氨基癸酰氨基)-3,3-二甲基丁酰)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(可从Sigma-Aldrich商购获得,48mg;0.08mmol)和TEAD配体1(27mg;0.08mmol)溶解在二甲基甲酰胺(DMF)(1mL)中,随后加入4-甲基吗啉(0.04ml),最后加入HATU(34mg;0.09mmol)。将反应混合物于室温搅拌过夜。混合物用制备RP-HPLC-MS直接纯化,并冻干目标级分,得到呈微晶粉末的化合物20(44mg;0.05mmol,62%)。LC-MS(ESI+,方法Sunfire): $t_R=2,68\text{min}$, m/z 471,22[M+2H]²⁺。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.98(s,1H),8.55(t,J=6.1Hz,1H),8.45(t,J=5.7Hz,1H),8.33(d,J=1.8Hz,1H),8.20(s,1H),8.08(d,J=8.4Hz,2H),7.96(d,J=8.5Hz,2H),7.87-7.80(m,2H),7.76(d,J=8.7Hz,1H),7.45-7.35(m,4H),4.54(d,J=9.4Hz,1H),4.43(ddd,J=9.9,6.7,3.2Hz,2H),4.35(tt,J=4.3,2.5Hz,1H),4.22(dd,J=15.8,5.5Hz,1H),4.03(s,3H),3.71-3.61(m,2H),3.28(q,J=6.7Hz,2H),2.44(s,3H),2.26(dt,J=14.8,7.6Hz,1H),2.11(ddd,J=14.2,8.1,6.3Hz,1H),2.07-1.99(m,1H),1.91(ddd,J=12.9,8.5,4.6Hz,1H),1.50(ddt,J=38.5,13.4,6.9Hz,4H),1.33(t,J=5.0Hz,1H),1.27(h,J=9.2,7.0Hz,10H),0.93(s,9H)。

[0923] 化合物21

[0924] 10- {[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} -N- (2- {2- [2- ({2-甲基-8- [4- (三氟甲基) 苯基] -2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-基] 甲酰氨基) 乙氧基] 乙氧基} 乙基) 癸酰胺 (化合物21)

[0925]



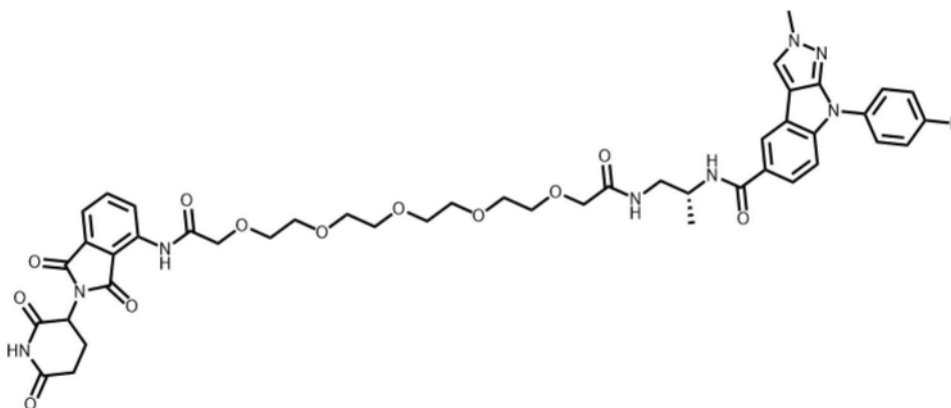
化合物 21

[0926] 在具有搅拌棒的8mL小瓶中置入中间体1 (50mg; 0.08mmol) 和10- ((2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1,3-二氧代异吲哚啉-4-基) 氨基) 癸酸 (可从Sigma-Aldrich商购获得, 37mg; 0.08mmol), 溶解在N,N-二甲基甲酰胺 (1ml) 中, 随后加入4-甲基吗啉 (0.1mL), 最后加入HATU (41mg; 0.11mmol)。将反应混合物于室温搅拌18小时。使用该混合物通过制备RP-HPLC纯化, 冻干目标级分后得到呈黄色残余物的化合物21 (33mg; 0.04mmol, 44%)。LC-MS (ESI+, 方法Sunfire): $t_R = 2.63\text{min}$, $m/z 914, 6 [M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.08 (s, 1H), 8.52 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 8.34 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.96 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.85 (dd, $J = 8.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 7.56 (dd, $J = 8.6, 7.1\text{Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.00 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 6.48 (t, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.8, 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.60-3.54 (m, 4H), 3.52 (dd, $J = 6.1, 3.5\text{Hz}$, 2H), 3.46 (q, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 3.40 (t, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 3.24 (q, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 3.18 (q, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 2.88 (ddd, $J = 17.0, 13.8, 5.4\text{Hz}$, 1H), 2.63-2.52 (m, 2H), 2.02 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H), 1.58-1.45 (m, 2H), 1.43 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 1.34-1.21 (m, 2H), 1.20 (s, 5H)。

[0927] 化合物22

[0928] N- [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] -N' - [(2R) -2- {[8- (4-氟苯基) -2-甲基-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-基] 甲酰氨基} 丙基] -3,6,9,12,15-五氧杂十七烷二酰胺 (化合物22)

[0929]



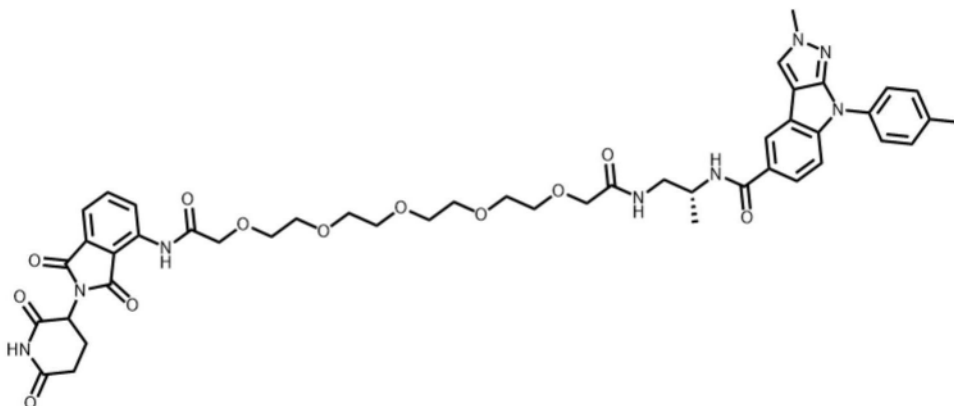
化合物 22

[0930] 向在DMF(3ml)中的中间体10(40mg;0.11mmol)中加入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]氨基甲酰}-2,5,8,11,14-五氧杂十六烷-16-酸(可与ACS Chem.Biol.2017,12,2570-2578(支持信息)中的化合物24类似地获得;62mg;0.11mmol)、EDC盐酸盐(42mg;0.22mmol)、HOBT水合物(17mg;0.11mmol)和4-甲基吗啉(0.06mL;0.55mmol)。将反应于室温搅拌过夜并然后蒸发至干。粗残余物通过制备RP-HPLC纯化。合并含有产物的级分并真空干燥,得到化合物22(15mg;0.02mmol;15%)。LC-MS(ESI+,方法Chromolith): $t_R=1,52\text{min}$, m/z 457,00[M+2H]²⁺。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 11.13(s,1H),10.32(s,1H),8.70(d,J=8.4Hz,1H),8.29(d,J=1.8Hz,1H),8.19(d,J=7.9Hz,1H),8.15(s,1H),7.84(dd,J=8.5,7.3Hz,1H),7.84-7.75(m,4H),7.64-7.59(m,1H),7.52(d,J=8.6Hz,1H),7.48-7.39(m,2H),5.15(dd,J=12.9,5.4Hz,1H),4.22-4.12(m,3H),4.00(s,3H),3.87(s,2H),3.73(dd,J=5.8,3.5Hz,2H),3.68-3.61(m,2H),3.56-3.43(m,7H),3.43(s,4H),3.28(s,1H),3.23(dd,J=13.4,6.7Hz,1H),2.89(ddd,J=17.0,13.9,5.4Hz,1H),2.65-2.52(m,2H),2.13-2.03(m,1H),1.15(d,J=6.7Hz,3H)。

[0931] 化合物23

[0932] N-[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]-N'-[(2R)-2- {[2-甲基-8-(4-甲基苯基)-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-基]甲酰氨基}丙基]-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷二酰胺(化合物23)

[0933]



化合物 23

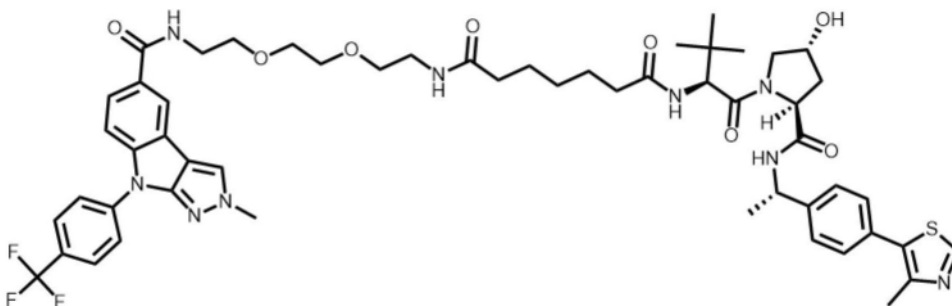
[0934] 向在DMF(3ml)中的中间体11(40mg;0.11mmol)中加入1- {[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基甲酰}-2,5,8,11,14-五氧杂十六烷-16-酸(可与ACS Chem.Biol.2017,12,2570-2578(支持信息)中的化合物24类似地获得;63mg;0.11mmol)、EDC盐酸盐(42mg;0.22mmol)、HOBT水合物(17mg;0.11mmol)和4-甲基吗啉(0.06mL;0.55mmol)。将反应于室温搅拌过夜。将混合物蒸发至干。粗残余物通过制备RP-HPLC纯化。合并含有产物的级分并真空干燥,得到化合物23(25mg;0.03mmol;25%)。LC-MS(ESI+,方法Chromolith): $t_R=1,52\text{min}$, m/z 455,00[M+2H]²⁺。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 11.13(s,1H),10.32(s,1H),8.70(d,J=8.4Hz,1H),8.28(d,J=1.8Hz,1H),8.18(d,J=7.9Hz,1H),8.13(s,1H),7.88-7.75(m,3H),7.62(td,J=6.9,1.4Hz,3H),7.52(d,J=8.6Hz,1H),7.43-7.37(m,2H),5.15(dd,J=12.9,5.4Hz,1H),4.21-4.12(m,3H),4.00(s,3H),3.87(s,2H),3.72(dd,J=5.8,3.5Hz,2H),3.63(dd,J=5.8,3.6Hz,2H),3.56-3.42(m,6H),3.43(s,3H),3.22(dd,J=13.4,6.7Hz,1H),2.89(ddd,J=17.0,13.8,5.4Hz,1H),2.62

(d, J=3.2Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.14 (d, J=6.6Hz, 3H)。

[0935] 化合物24

[0936] N'-[(2S)-1-[[(2S,4R)-4-羟基-2-[[[(1S)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]氨基甲酰]吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基]-N-(2-{2-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲酰氨基)乙氧基]乙氧基}乙基)庚二酰胺(化合物24)

[0937]



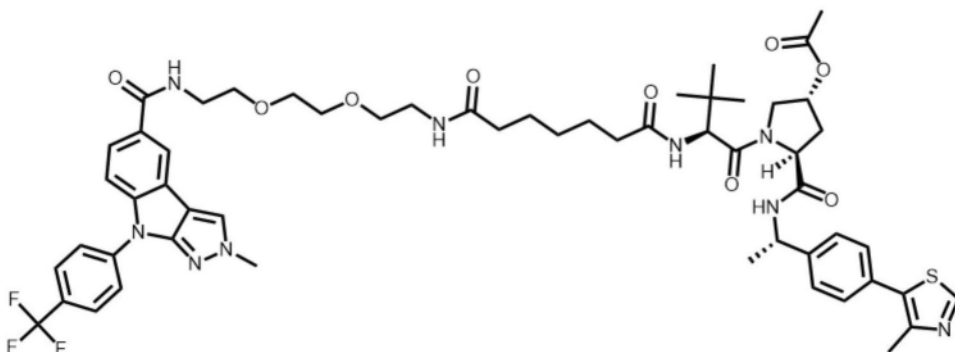
化合物 24

[0938] 在具有搅拌棒的100mL RBF中将中间体6 (39mg; 0.06mmol)、中间体1 (40mg; 0.06mmol) 和4-甲基吗啉 (0.03mL) 溶解在二甲基甲酰胺 (DMF) (1mL) 中, 随后加入HATU (30mg; 0.08mmol)。将反应混合物于室温搅拌1小时, 随后将粗混合物注入到制备RP-HPLC-MS系统中, 得到化合物24 (32mg, 0.03mmol, 46%)。LC-MS (ESI+, 方法Sunfire): $t_R = 2, 43\text{min}$, m/z 529, 40 $[M+2H]^{2+}$ 。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.60 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.43 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.35 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.98 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.90-7.81 (m, 3H), 7.78 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.91 (p, J=7.1Hz, 1H), 4.51 (d, J=9.4Hz, 1H), 4.41 (t, J=8.1Hz, 1H), 4.28 (q, J=3.3Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.62-3.50 (m, 8H), 3.17 (q, J=5.9Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.22 (dt, J=14.8, 7.7Hz, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 2.02 (q, J=8.3, 7.8Hz, 3H), 1.77 (ddd, J=13.0, 8.7, 4.6Hz, 1H), 1.51-1.38 (m, J=6.7, 5.9Hz, 4H), 1.36 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.19 (dq, J=14.5, 8.7, 7.0Hz, 2H), 0.92 (s, 9H)。

[0939] 化合物25

[0940] (3R,5S)-1-[[(2S)-3,3-二甲基-2-[[6-[[2-[[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲酰氨基)乙氧基]乙氧基]乙基]氨基甲酰]己酰氨基]丁酰]-5-[[[(1S)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]氨基甲酰]吡咯烷-3-基]乙酸酯(化合物25)

[0941]



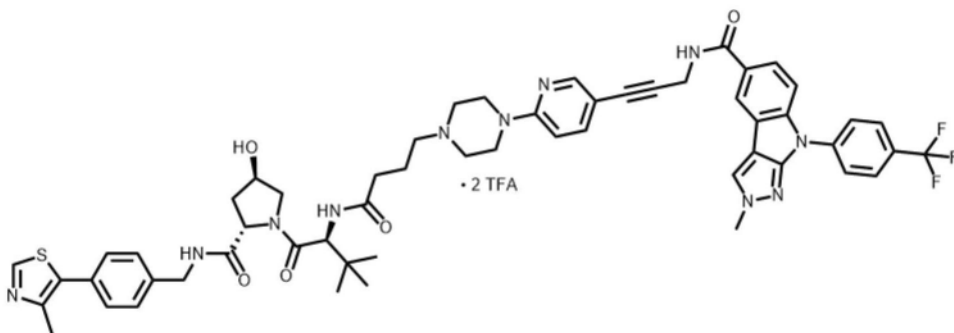
化合物 25

[0942] 在具有搅拌棒的100mL RBF中将中间体6 (39mg; 0.06mmol)、中间体1 (40mg; 0.06mmol)、4-甲基吗啉 (0.03mL; 0.26mmol) 溶解在二甲基甲酰胺 (DMF) (1mL) 中, 随后加入 HATU (30mg; 0.08mmol)。将反应混合物于室温搅拌1小时, 随后于室温加入乙酸酐 (12 μ L; 0.13mmol), 持续15分钟。通过LC-MS未观察到反应。接下来, 加入DMAP (7mg, 0.06mmol), 随后进一步加入AcCl (10 μ L, 0.14mmol)。将反应混合物搅拌6小时, 随后的LC-MS分析表明产物形成。用水和DMSO (各1mL) 稀释反应混合物并直接注入到制备RP-HPLC-MS系统中, 冻干后得到呈白色膜的化合物25 (12mg, 0.01mmol, 17%)。LC-MS (ESI+, 方法Chromolith): $t_R=1, 78\text{min}$, m/z 1100, 50 $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.60 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.46 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 8.35 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.98 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.90-7.83 (m, 3H), 7.78 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 2H), 5.17 (s, 1H), 4.90 (p, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.44 (dd, $J=9.1, 7.7\text{Hz}$, 1H), 4.33 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.95 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 3.72 (dd, $J=11.8, 4.1\text{Hz}$, 1H), 3.59-3.50 (m, 6H), 3.46 (s, 1H), 3.17 (q, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.21 (tt, $J=14.8, 7.5\text{Hz}$, 2H), 2.14-1.92 (m, 6H), 1.44 (h, $J=8.0\text{Hz}$, 4H), 1.36 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.25-1.12 (m, 3H), 0.94 (s, 9H)。

[0943] 化合物26

[0944] (2S, 4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-[4-(4-{5-[3-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲酰氨基]丙-1-炔-1-基]吡啶-2-基}哌嗪-1-基)丁酰氨基]丁酰]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺双-TFA盐 (化合物26)

[0945]

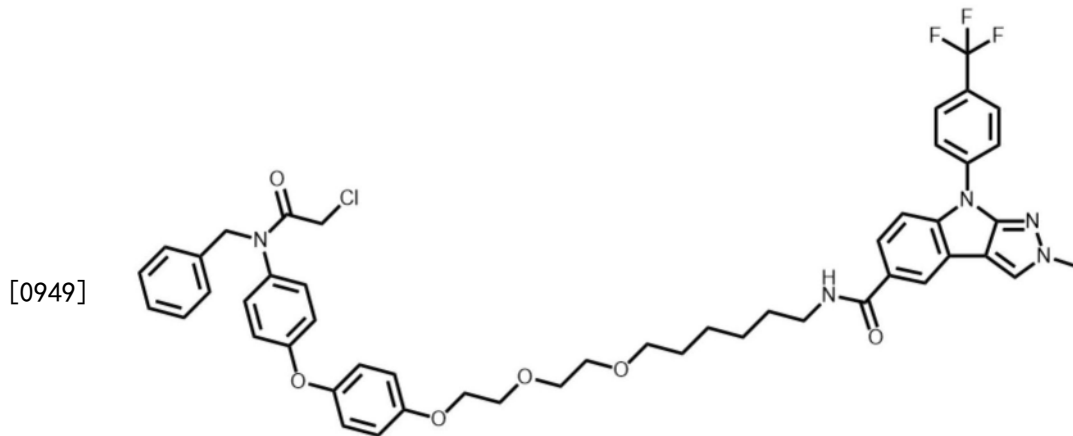


化合物 26

[0946] 在具有搅拌棒的8mL小瓶中置入 (2S,4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[5-(3-氨基丙-1-炔-1-基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}丁酰氨基)-3,3-二甲基丁酰]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(可从Sigma-Aldrich商购获得,52mg;0.07mmol)和TEAD配体1(25mg;0.07mmol),溶解在二甲基甲酰胺(DMF)(1mL)中,随后加入4-甲基吗啉(0.03mL;0.28mmol),然后加入HATU(32mg;0.08mmol)以开始反应。将反应混合物于室温搅拌18小时,通过0.2 μ m膜过滤器过滤,并将滤液直接注入到使用TFA改性剂的制备RP-HPLC-MS系统中。将目标级分冻干,得到呈微黄色固体的化合物26(43mg;0.03mmol,48%(基于根据LCMS分析为99%的纯度))。LC-MS(ESI+,方法Chromolith): $t_R=1.56$ min, m/z 1055,50[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.84(s,1H),9.10(t,J=5.5Hz,1H),9.02(s,1H),8.64(t,J=6.1Hz,1H),8.41(d,J=1.8Hz,1H),8.28-8.22(m,2H),8.17(d,J=9.3Hz,1H),8.10(d,J=8.4Hz,2H),7.98(d,J=8.6Hz,2H),7.91(dd,J=8.8,1.9Hz,1H),7.81(d,J=8.7Hz,1H),7.68(dd,J=8.9,2.4Hz,1H),7.43(d,J=8.2Hz,2H),7.39(d,J=8.2Hz,2H),6.96(d,J=8.9Hz,1H),4.57(d,J=9.3Hz,1H),4.45(ddd,J=18.6,9.5,6.0Hz,4H),4.37(s,1H),4.22(dd,J=15.9,5.4Hz,1H),4.05(s,3H),3.68(dd,J=10.6,3.9Hz,1H),3.64(d,J=10.7Hz,1H),3.59(d,J=11.8Hz,2H),3.18(d,J=12.5Hz,1H),3.12(t,J=9.3Hz,3H),3.07(s,2H),3.06-3.00(m,1H),2.45(s,3H),2.38(dt,J=14.9,7.3Hz,1H),2.29(dt,J=14.9,7.1Hz,1H),2.06(dd,J=12.9,7.8Hz,1H),1.91(ddt,J=14.6,9.5,5.1Hz,3H),0.96(s,9H)。

[0947] 化合物27

[0948] N-{6-[2-(2-{4-[4-(N-苄基-2-氯乙酰氨基)苯氧基]苯氧基}乙氧基)乙氧基]己基}-2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酰胺(化合物27)



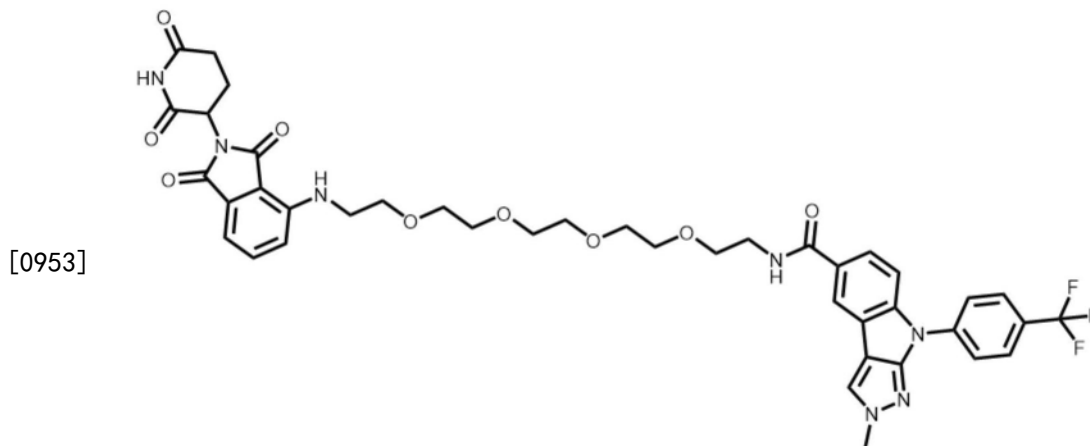
化合物 27

[0950] 将N-{4-[4-(2-{2-[(6-氨基己基)氧基]乙氧基}乙氧基)苯氧基]苯基}-N-苄基-2-氯乙酰胺三氟乙酸(51mg;0.08mmol;通过(6-(2-(2-(4-(4-(N-苄基-2-氯乙酰氨基)苯氧基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)己基)氨基甲酸叔丁酯(可从Sigma-Aldrich商购获得)于0 $^{\circ}$ C在DCM的50%TFA中Boc-脱保护30分钟、随后蒸发挥发物而新鲜制备)置于具有搅拌棒的10mL RBF中,溶解在DCM(1)中并冷却至0 $^{\circ}$ C,随后加入DIPEA(0.05mL;0.30mmol),然后加入TEAD配体1(27mg;0.08mmol)。通过加入HATU(35mg;0.09mmol)来开始反应。移除冰浴,并将反应混

合物于室温搅拌过夜。通过于40℃旋转蒸发来从反应混合物除去DCM。将褐色残余物立即重新溶解在DMSO(1.5mL)中,随后注入到制备RP-HPLC-MS系统中。合并目标级分并通过旋转蒸发移除大量溶剂。通过剩余残余物的三次旋转蒸发来从甲苯除去残余的水。得到呈无色油的化合物27(27mg;0.03mmol,40%)。LC-MS(ESI+,方法Sunfire): $t_R=2.95\text{min}$, m/z 895,5 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 8.25(d, $J=1.8\text{Hz}$,1H),7.93(d, $J=8.3\text{Hz}$,2H),7.83(d, $J=8.4\text{Hz}$,2H),7.74-7.67(m,2H),7.62(d, $J=8.6\text{Hz}$,1H),7.28(pd, $J=4.8,1.7\text{Hz}$,3H),7.21(dd, $J=7.3,2.1\text{Hz}$,2H),7.02-6.95(m,2H),6.98-6.88(m,4H),6.90-6.82(m,2H),6.36(t, $J=5.7\text{Hz}$,1H),4.87(s,2H),4.14(dd, $J=5.6,3.9\text{Hz}$,2H),4.09(s,3H),3.88(s,3H),3.88(d, $J=9.6\text{Hz}$,1H),3.79-3.72(m,2H),3.67-3.62(m,2H),3.51(q, $J=6.5\text{Hz}$,4H),2.29(s,3H),1.66(dp, $J=16.4,6.4\text{Hz}$,2H),1.45(p, $J=3.2\text{Hz}$,4H)。

[0951] 化合物28

[0952] N-(14-{[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}-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-基)-2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-甲酰胺(化合物28)



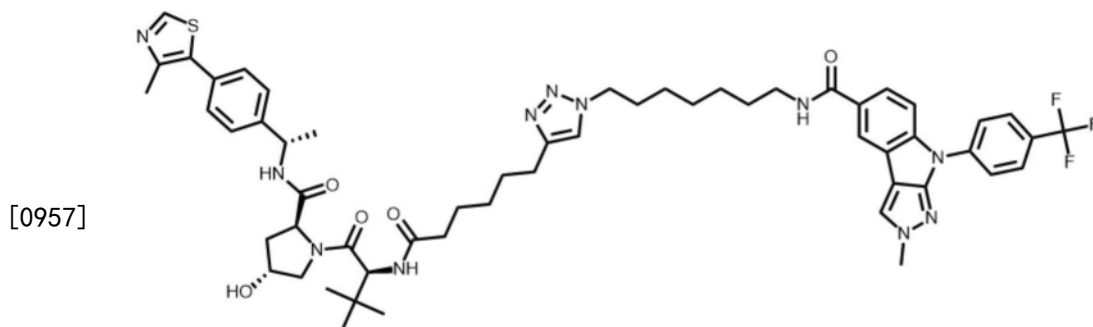
化合物 28

[0954] 向在DMF(3ml)中的TEAD配体1(60mg;0.17mmol)中加入4-(15-氨基-4,7,10,13-四氧杂-1-氮杂十五烷-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(可如ACS Med.Chem.Lett.2019,10,5,767-772(支持信息)中所述获得;82mg;0.17mmol)、EDC盐酸盐(64mg;0.33mmol)、HOBT水合物(26mg;0.17mmol)和4-甲基吗啉(0.1mL;0.83mmol)。将反应于室温搅拌过夜并然后蒸发至干。粗残余物通过制备RP-HPLC纯化。合并含有产物的级分并真空干燥,得到化合物28(14mg;0.02mmol;10%(基于根据LCMS分析为94%的纯度))。LC-MS(ESI+,方法Chromolith): $t_R=1.72\text{min}$, m/z 834,10 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 11.08(s,1H),8.50(t, $J=5.6\text{Hz}$,1H),8.34(d, $J=1.8\text{Hz}$,1H),8.19(s,1H),8.10-8.06(m,2H),7.98-7.94(m,2H),7.85(dd, $J=8.7,1.8\text{Hz}$,1H),7.76(d, $J=8.7\text{Hz}$,1H),7.55(dd, $J=8.5,7.1\text{Hz}$,1H),7.10(d, $J=8.6\text{Hz}$,1H),7.02(d, $J=7.0\text{Hz}$,1H),6.57(t, $J=5.8\text{Hz}$,1H),5.04(dd, $J=12.8,5.4\text{Hz}$,1H),4.03(s,3H),3.61-3.48(m,16H),3.48-3.40(m,4H),2.92-2.83(m,1H),2.61-2.54(m,1H),2.54-2.46(m,1H),2.04-1.98(m,1H)。

[0955] 化合物29

[0956] (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-(6-{1-[7-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-

2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)庚基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}己酰氨基)丁酰]-4-羟基-N-[(1S)-1-[4-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)苯基]乙基]吡咯烷-2-甲酰胺(化合物29)



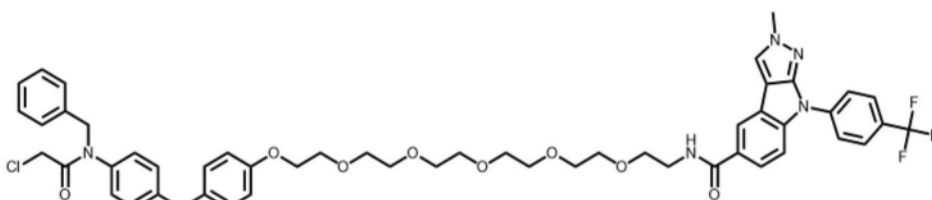
化合物 29

[0958] 将(2S,4R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰)-4-羟基-N-((S)-1-(4-(4-甲基噁唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(可从Sigma-Aldrich商购获得;40mg;0.08mmol)、辛-7-炔酸(12mg;0.08mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)中,随后加入4-甲基吗啉(通过再蒸馏纯化;34mg;0.33mmol),然后加入HATU(38mg;0.10mmol)以开始反应。将反应混合物于室温搅拌1小时,然后以粗溶液直接用于下一步。在单独的具有搅拌棒的8mL小瓶中置入TEAD配体1(30mg;0.08mmol)、7-叠氮基庚烷-1-胺(13mg;0.08mmol)并溶解在DMF(0.5mL)中,随后加入4-甲基吗啉(37 μ L;0.33mmol),然后加入HATU(38mg;0.10mmol):将反应混合物于室温搅拌1小时,然后以粗溶液直接用于下一步。在4mL小瓶中在DI水(250 μ L)中制备五水合硫酸铜(II)(4mg;0.02mmol)的溶液。通过微升移液管将硫酸铜水溶液转移至含有粗末端炔烃的小瓶中,得到深绿色溶液。将含有粗叠氮化物的溶液转移至硫酸铜和末端炔烃的混合物中。为了开始反应,加入抗坏血酸钠(32mg;0.16mmol)在DI水(500 μ L)中的新鲜(<5分钟)制备溶液。将反应混合物短暂涡旋,然后加入另外500 μ L DMF。将反应涡旋直至获得黄色均匀溶液。将反应混合物于室温搅拌过夜(18小时),并通过LCMS分析,表明完全转化为所需产物。将反应混合物通过0.2 μ m膜过滤器过滤,并将滤液直接注入到制备RP-HPLC-MS系统中。将目标级分冻干,得到呈白色冻干物的化合物29(28mg;0.03mmol,两步收率33%)。LC-MS(ESI+,方法Chromolith): $t_R=1.87$ min, m/z 1064,6[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.97(s,1H),8.45(t,J=5.6Hz,1H),8.38-8.31(m,2H),8.19(s,1H),8.08(d,J=8.5Hz,2H),7.96(d,J=8.5Hz,2H),7.84(dd,J=8.7,1.8Hz,1H),7.80(s,1H),7.76(dd,J=8.9,1.7Hz,2H),7.46-7.30(m,4H),5.09(d,J=3.6Hz,1H),4.92(p,J=7.0Hz,1H),4.52(d,J=9.3Hz,1H),4.43(t,J=8.0Hz,1H),4.28(t,J=7.1Hz,3H),4.03(s,3H),3.65-3.57(m,2H),3.28(t,J=6.6Hz,2H),2.57(t,J=7.5Hz,2H),2.45(s,3H),2.29-2.19(m,1H),2.11(ddd,J=14.4,8.2,6.4Hz,1H),2.01(ddd,J=12.4,7.6,2.8Hz,1H),1.80(ddd,J=13.1,9.3,5.9,3.1Hz,3H),1.53(s,2H),1.63-1.42(m,5H),1.40-1.20(m,12H),0.93(s,9H)。

[0959] 化合物30

[0960] N-(17-{4-[4-(N-苄基-2-氯乙酰氨基)苯氧基]苯氧基}-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷-1-基)-2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酰胺(化合物30)

[0961]



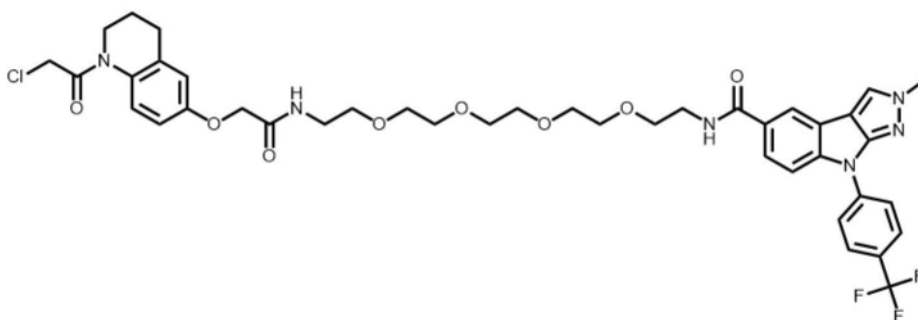
化合物 30

[0962] 在具有搅拌棒的RBF中置入N-(17-{4-[4-(N-苄基-2-氯乙酰氨基)苯氧基]苯氧基}-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯(可从Sigma-Aldrich商购获得, 51mg;0.08mmol)并溶解在DCM(1mL)中,向其中加入TFA(1mL)。将反应混合物于室温搅拌1小时,通过LCMS分析,表明完全转化为胺TFA盐。通过从DCM反复蒸发来彻底除去反应溶剂。将剩余的残余物重新溶解在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中,随后加入TEAD配体(25mg;0.07mmol)、4-甲基吗啉(通过再蒸馏纯化)(38 μ L;0.34mmol),最后加入HATU(31mg;0.08mmol)。将反应混合物于室温搅拌1小时,然后直接注入到制备RP-HPLC-MS系统中,并将目标级分冻干,得到呈白色微晶的化合物30(30mg;0.03mmol,43%(基于根据LCMS分析为95%的纯度))。LC-MS(ESI+,方法Sunfire): $t_R=2,79$ min, m/z 971,6[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 12.73(s,1H),8.77(d,J=4.5Hz,1H),8.56-8.48(m,2H),8.43(d,J=1.7Hz,1H),8.35(d,J=1.8Hz,1H),8.20(d,J=9.0Hz,2H),8.08(d,J=8.2Hz,4H),7.98(s,1H),7.96(d,J=8.1Hz,3H),7.93(dd,J=8.7,1.8Hz,1H),7.86(dd,J=8.7,1.8Hz,1H),7.77(t,J=8.4Hz,2H),7.52(dd,J=8.4,4.4Hz,1H),7.33-7.15(m,8H),6.97(q,J=9.1Hz,5H),6.87(d,J=8.6Hz,2H),4.84(s,2H),4.08(s,2H),4.04(dd,J=8.7,3.3Hz,8H),3.71(t,J=4.6Hz,2H),3.60-3.43(m,20H)。

[0963] 化合物31

[0964] 2-{[1-(2-氯乙酰)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氧基}-N-[14-((2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲酰氨基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-基]乙酰胺(化合物31)

[0965]



化合物 31

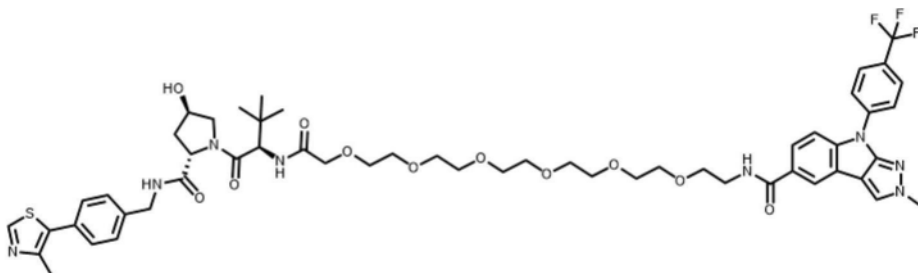
[0966] 将TEAD配体1(100mg;0.28mmol)和(14-氨基-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氨基甲酸叔丁酯(可从Sigma-Aldrich商购获得;98mg;0.28mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(2ml)中,随后加入4-甲基吗啉(通过再蒸馏纯化)(0.12mL;1.11mmol),最后加入HATU(127mg;0.33mmol)以开始反应。将反应混合物于室温搅拌1小时,通过0.2 μ m膜过滤器过滤。将滤液直

接注入到制备RP-HPLC-MS系统中。将目标级分冻干,得到呈白色固体的N-[14-(2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲酰氨基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-基]氨基甲酸叔丁酯(117mg;0.17mmol,62%)。该中间体在DCM的50%TFA(4mL)中于室温脱保护30分钟。通过从DCM溶液三次旋转蒸发彻底除去挥发物。使用新鲜制备的(<1天,如Nat.Chem.Biol.2019,15,737-746补充说明1.合成程序中所述)2-[[1-(2-氯乙酰)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氧基]乙酸来实现与胺TFA盐的酰胺偶联,使用4-甲基吗啉(90 μ L,0.82mmol)和HATU(93mg,0.25mmol)于室温反应1小时。将粗反应混合物直接注入到制备RP-HPLC-MS系统中,在目标级分的冻干后得到化合物31(43mg;0.05mmol;25%)。LC-MS(ESI+,方法Sunfire): $t_R=2.46$ min, m/z 842,6[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.51(t,J=5.6Hz,1H),8.35(d,J=1.8Hz,1H),8.20(s,1H),8.08(d,J=8.4Hz,2H),8.03(q,J=5.7Hz,1H),7.96(d,J=8.6Hz,2H),7.86(dd,J=8.7,1.9Hz,1H),7.77(d,J=8.7Hz,1H),6.83-6.73(m,2H),4.49-4.42(m,3H),4.03(s,3H),3.65(t,J=6.3Hz,2H),3.60-3.40(m,20H),3.28(q,J=5.9Hz,2H),2.67(t,J=6.6Hz,2H),1.91-1.79(m,2H)。¹³C NMR(126MHz,DMSO-d₆) δ 168.14,166.80,165.64,156.39,143.60,141.40,132.07,127.88,127.35(q,J=3.7Hz),125.37,124.20,123.47,123.19,120.76,119.98,114.79,112.79,110.85,108.78,70.26,70.25,70.22,70.17,70.09,70.00,69.48,69.25,67.57,38.71,26.74,23.68。

[0967] 化合物32

[0968] (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-[20-(2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲酰氨基)-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十烷酰氨基]丁酰]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(化合物32)

[0969]



[0970]

化合物 32

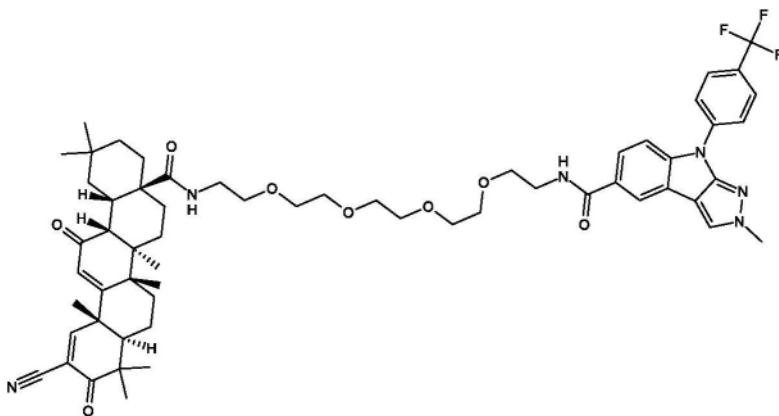
[0971] 在具有搅拌棒的8mL小瓶中加入(2S,4R)-1-((S)-23-氨基-2-(叔-丁基)-4-氧代-6,9,12,15,18,21-六氧杂-3-氮杂二十三烷酰)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(可从Sigma-Aldrich商购获得,50mg;0.06mmol),溶解在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中,随后加入TEAD配体1(22mg;0.06mmol)、4-甲基吗啉(通过再蒸馏纯化)(33 μ L;0.30mmol),最后加入HATU(27mg;0.07mmol)。将反应混合物于室温搅拌1小时,然后直接注入到制备RP-HPLC-MS系统中并冻干,得到呈无色油的化合物32(31,00mg;0.03mmol,47%)。LC-MS(ESI+,方法Sunfire): $t_R=2.45$ min, m/z 546,9[M+2H]²⁺。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.97(s,1H),8.57(t,J=6.1Hz,1H),8.51(t,J=5.6Hz,1H),8.34(d,J=1.8Hz,1H),8.20(s,1H),8.08(d,J=8.4Hz,2H),7.96(d,J=8.5Hz,2H),7.85(dd,J=8.7,1.8Hz,1H),7.77(d,J=8.7Hz,1H),7.46-7.35(m,5H),5.13(d,J=3.6Hz,1H),4.56(d,J=9.6Hz,1H),4.48-4.35(m,2H),4.35(s,1H),4.25(dd,J=15.8,5.7Hz,1H),4.03(s,3H),3.96(s,

2H), 3.70-3.42 (m, 26H), 2.43 (s, 3H), 2.05 (dd, J=12.9, 7.9Hz, 1H), 1.90 (ddd, J=13.0, 8.7, 4.5Hz, 1H), 0.94 (s, 9H)。¹³C NMR (126MHz, DMSO-d₆) δ172.23, 169.61, 169.05, 151.89, 143.60, 131.60, 129.15, 127.93, 127.91, 127.38, 127.35, 124.20, 123.48, 123.20, 120.77, 110.87, 108.80, 70.91, 70.29, 70.25, 70.22, 70.19, 70.10, 70.07, 70.05, 69.49, 69.35, 59.21, 57.03, 56.17, 42.16, 38.38, 36.17, 26.64, 16.37。

[0972] 化合物33

[0973] (4aS, 6aR, 6bS, 8aR, 12aS, 14aR, 14bS) -11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-N-[14-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-基]-10,14-二氧化-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十八氢苈-4a-甲酰胺(化合物33)

[0974]



[0975] 将TEAD配体1(100.00mg;0.28mmol)和(14-氨基-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氨基甲酸叔丁酯(可从CombiBlocks商购获得;97,53mg;0,28mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(2.00ml)中,随后加入4-甲基吗啉(0.12ml;1.11mmol),最后加入HATU(126.99mg;0,33mmol)以开始反应。将反应混合物于室温搅拌1小时。将反应混合物通过0.2μm膜过滤器过滤,并将滤液直接注入到制备RP-HPLC-MS系统中。将目标级分冻干,得到呈白色固体的N-[14-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-基]氨基甲酸叔丁酯(117.00mg;0.17mmol)。该化合物在DCM/TFA 50%中于室温脱保护1小时,将反应混合物蒸发至干,并将粗胺TFA盐直接用于下一步中。

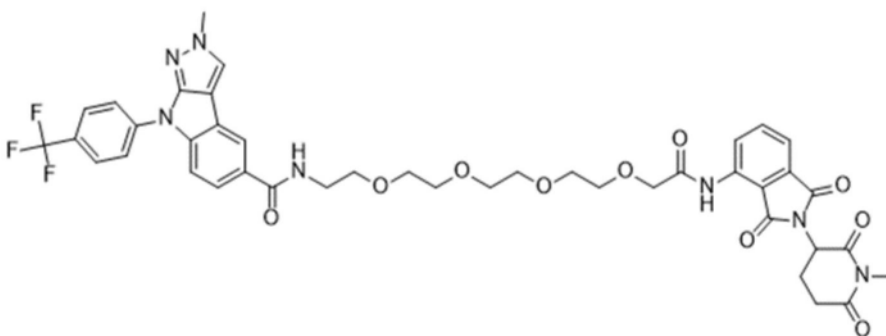
[0976] 将巴多索隆(可从Advanced Chem Blocks商购获得,102.49mg;0.20mmol)置于具有搅拌棒的8mL小瓶中,随后加入N-(14-氨基-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-基)-2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酰胺(118.00mg;0.20mmol)、4-甲基吗啉(0.09ml;0.82mmol),最后加入HATU(93.22mg;0.25mmol)。将反应混合物于室温搅拌1小时。过滤反应并直接注入到制备RP-HPLC-MS系统中。将目标级分冻干,得到呈白色粉末的(4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-N-[14-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-基]-10,14-二氧化-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十八氢苈-4a-甲酰胺(32.00mg;0.03mmol)。LC-MS (ESI+, 方法Chromolith): t_R=2.06min, m/z 1050.60[M+H]⁺

[0977] 化合物36

[0978] N-[2-(1-甲基-2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-

基]-14-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷酰胺(化合物36)

[0979]



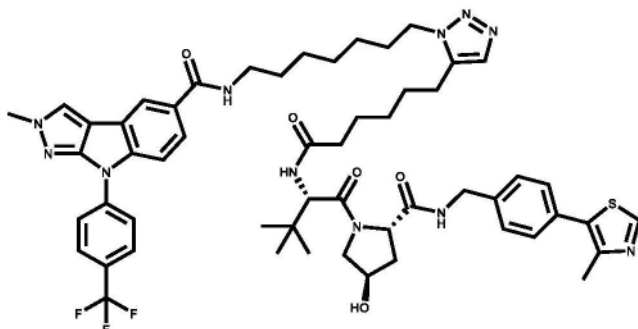
化合物 36

[0980] 于0℃向在干燥的THF中的三苯基膦(47mg;0.18mmol)中加入偶氮二甲酸二异丙酯(37mg;0.18mmol)。在氮气下搅拌混合物直至观察到乳状沉淀物的形成。于0℃加入在干燥的THF(1mL)中的甲醇(7.35μL;0.18mmol)和N-[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]-14-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷酰胺(77mg;0.09mmol)。于0℃搅拌30分钟后将溶液温热至室温,并于室温搅拌过夜。由于转化率非常低,故向反应混合物中加入碳酸铯(89mg;0.27mmol),产生悬浮液,向其中加入碘代甲烷(220μL)并搅拌反应混合物直至完全转化(4小时)。用水稀释反应混合物并用CHCl₃的20% iPrOH(2x2mL)萃取所得混合物。通过旋转蒸发从萃取物中除去有机溶剂。将剩余的残余物部分溶解在DMSO(1mL)中并过滤。采用澄清的DMSO滤液来通过HPLC直接纯化。将目标级分冻干,得到呈白色冻干物的产物(52mg;66%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.27(s,1H),8.48(t,J=5.6Hz,1H),8.33(d,J=1.7Hz,1H),8.27(d,J=1.8Hz,1H),8.18(s,1H),8.11-7.92(m,5H),7.90-7.81(m,2H),7.76(d,J=8.7Hz,1H),5.19(dd,J=13.0,5.4Hz,1H),4.15(s,2H),4.03(s,3H),3.67-3.53(m,12H),3.46(m,2H),3.02(s,3H),2.98-2.88(m,1H),2.76(m,1H),2.63-2.47(m,3H),2.12-2.01(m,1H)。

[0981] 化合物37

[0982] (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-(6-{1-[7-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)庚基]-1H-1,2,3-三唑-5-基}己酰氨基)丁酰]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(化合物37)

[0983]

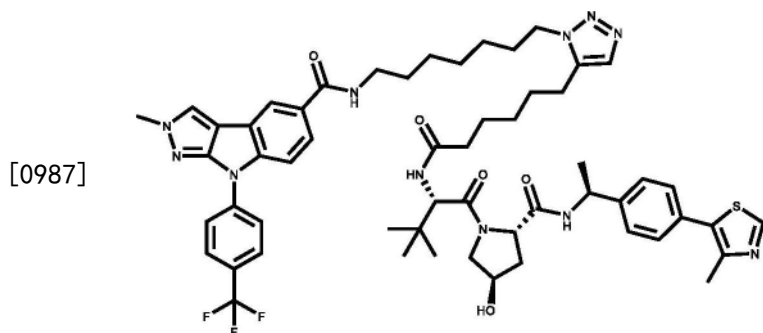


[0984] 如针对化合物38所述制备和纯化,但使用中间体22而不是中间体21,得到呈无色

油的(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-(6-{1-[7-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)庚基]-1H-1,2,3-三唑-5-基}己酰氨基)丁酰]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(28.2mg; 0.0026mmol)。LC-MS(ESI+,方法5):tR=0.97min,m/z 525.4[M+2H]²⁺。¹H NMR(700MHz, DMSO-d₆) δ9.0(s,1H),8.6(t,J=6.1Hz,1H),8.5(t,J=5.6Hz,1H),8.3(d,J=1.8Hz,1H),8.2(s,1H),8.1(d,J=8.4Hz,2H),8.0(d,J=8.4Hz,2H),7.9-7.8(m,2H),7.8(d,J=8.6Hz,1H),7.5(s,1H),7.4(d,J=8.0Hz,2H),7.4-7.4(m,2H),5.0-4.6(m,0H),4.6-4.2(m,10H),4.0(s,3H),3.7(qd,J=9.8,9.0,3.0Hz,2H),3.3(q,J=6.7Hz,2H),2.6(t,J=7.7Hz,2H),2.4(s,3H),2.3-2.2(m,1H),2.2-2.1(m,1H),2.1-2.0(m,1H),1.9-1.9(m,1H),1.8-1.7(m,2H),1.6-1.4(m,5H),1.4-1.2(m,7H),0.9(s,9H)。

[0985] 化合物38

[0986] (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-(6-{1-[7-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)庚基]-1H-1,2,3-三唑-5-基}己酰氨基)丁酰]-4-羟基-N-[(1S)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯烷-2-甲酰胺(化合物38)

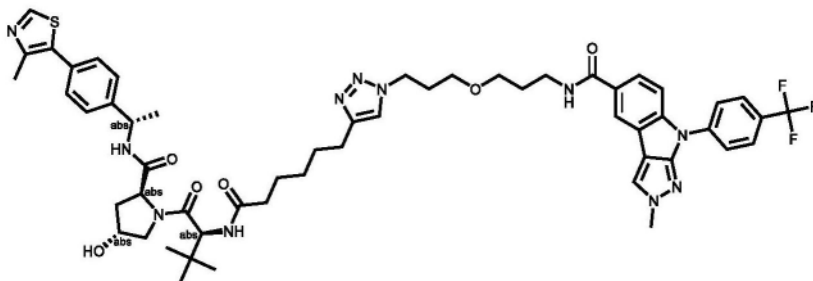


[0988] 在氮气下向10ml Schlenk管中装入五甲基环戊二烯基-双-(三苯基膦)-钨(II)-氯化物(1.5mg;0.002mmol;0.05eq.)。将N-(7-叠氮基庚基)-2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酰胺(中间体20)(21.2mg;0.04mmol;1.20eq.)和(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-(辛-7-炔酰氨基)丁酰]-4-羟基-N-[(1S)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯烷-2-甲酰胺(中间体21)(20.1mg;0.04mmol;1.00eq.)溶解在干燥的二甲基甲酰胺(1.0ml)中并加到催化剂中。将反应混合物在微波中于60℃照射3小时。所得橙色溶液经短硅胶垫过滤并然后通过制备RP-HPLC纯化,得到呈浅黄色固体的(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-(6-{1-[7-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)庚基]-1H-1,2,3-三唑-5-基}己酰氨基)丁酰]-4-羟基-N-[(1S)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯烷-2-甲酰胺(27.9mg; 0.0026mmol)。LC-MS(ESI+,方法3):tR=2.60min,m/z 532.5[M+2H]²⁺。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ9.0(s,1H),8.4(t,J=5.7Hz,1H),8.4-8.3(m,2H),8.2(s,1H),8.1(d,J=8.3Hz,2H),8.0(d,J=8.4Hz,2H),7.9-7.7(m,3H),7.5-7.3(m,4H),5.1(d,J=3.6Hz,1H),4.9(p,J=7.1Hz,1H),4.5(dd,J=9.3,1.8Hz,1H),4.4(td,J=8.1,2.1Hz,1H),4.3-4.2(m,3H),4.0(s,3H),3.7-3.6(m,2H),3.3-3.2(m,2H),2.6-2.5(m,2H),2.5(s,3H),2.3-2.2(m,1H),2.2-2.1(m,1H),2.1-2.0(m,1H),1.8-1.7(m,3H),1.6-1.5(m,7H),1.5-1.4(m,1H),1.4-1.2(m,9H),1.1(s,1H),0.9(s,9H)。

[0989] 化合物84

[0990] (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-[6-(1-{3-[3-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)丙氧基]丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)己酰氨基]丁酰]-4-羟基-N-[(1S)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯烷-2-甲酰胺(化合物84)

[0991]

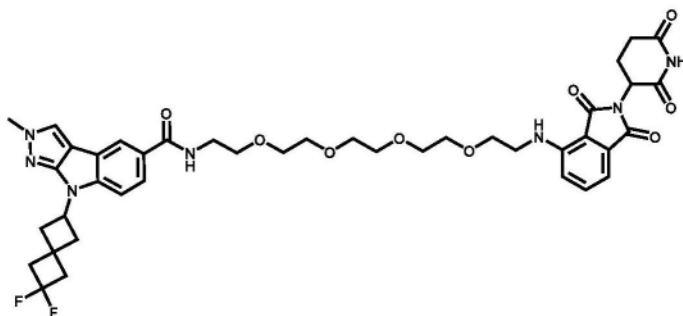


[0992] 于室温向N-[3-(3-叠氮基丙氧基)丙基]-2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酰胺(中间体29)(210.0mg;0.08mmol;1.00eq.)、(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-(辛-7-炔酰氨基)丁酰]-4-羟基-N-[(1S)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯烷-2-甲酰胺(中间体21)(52.0mg;0.09mmol;1.21eq.)在DMF(10.0ml),H₂O(2.5ml)中的搅拌混合物中加入CuSO₄·5H₂O(2.0mg;0.01mmol;0.10eq.)、抗坏血酸钠(2.0mg;0.01mmol;0.13eq.)。将所得混合物于室温搅拌1天。于室温用水淬灭反应。用EtOAc(3x150mL)萃取所得混合物。合并有机层,用盐水(1x100mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,减压浓缩滤液并通过制备RP-HPLC纯化,得到呈白色固体的(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-[6-(1-{3-[3-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)丙氧基]丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)己酰氨基]丁酰]-4-羟基-N-[(1S)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯烷-2-甲酰胺(2.1mg;2.6%)。LC-MS(ESI+,方法7):t_R=0.93min,m/z 1066.5[M+H]⁺。¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆)8.98(s,1H),8.47(s,1H),8.34(s,2H),8.20(s,1H),8.09(d,J=8.3Hz,2H),7.97(d,J=8.2Hz,2H),7.80(q,J=11.6,8.5Hz,4H),7.47-7.35(m,4H),5.09(s,1H),4.91(s,1H),4.51(d,J=8.8Hz,1H),4.40(d,J=7.6Hz,2H),4.27(s,1H),4.03(s,3H),3.60(s,2H),3.45(s,5H),3.05(s,1H),2.85(s,8H),1.80(s,3H),1.52(s,4H),1.37(d,J=6.9Hz,3H),1.24(s,2H),0.92(s,9H)。

[0993] 化合物81

[0994] 8-{6,6-二氟螺[3.3]庚烷-2-基}-N-(14-{[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}-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-基)-2-甲基-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酰胺(化合物81)

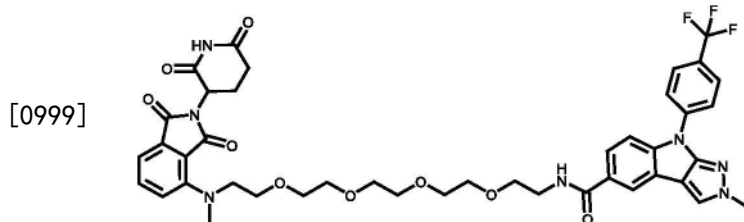
[0995]



[0996] 向在无水DMF(3.00ml)中的结构单元7(0.05mmol;1.00eq.;16.8mg)中加入4-(15-氨基-4,7,10,13-四氧杂-1-氮杂十五烷-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(可从Acros Organics商购获得,1.05mmol;1.00eq.;24.0mg)、EDC·HCl(0.10mmol;2.00eq.;18.7mg)、HOBt·H₂O(0.05mmol;1.00eq.;7.5mg)和合成级4-甲基吗啉(0.24mmol;5.00eq.;0.03ml)。将反应于室温搅拌过夜。将反应混合物蒸发至干。粗残余物通过制备RP-HPLC纯化。合并含有产物的级分并真空除去溶剂,得到8-{6,6-二氟螺[3.3]庚烷-2-基}-N-(14-[[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]-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-基)-2-甲基-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-甲酰胺(14.80mg;0.02mmol,37%)。LC-MS(ESI+,方法7): $t_R=0.93\text{min}$, m/z 1066.5[M+H]⁺。1H NMR(700MHz,DMSO-d₆) δ 11.1(s,1H),8.4(t,J=5.6Hz,1H),8.2(d,J=1.9Hz,1H),8.1(s,1H),7.8(dd,J=8.6,1.8Hz,1H),7.6(dd,J=8.6,7.1Hz,1H),7.4(d,J=8.7Hz,1H),7.1(d,J=8.6Hz,1H),7.0(d,J=7.1Hz,1H),6.6(t,J=5.9Hz,1H),5.0(dd,J=12.9,5.5Hz,1H),5.0(tt,J=9.0,7.7Hz,1H),4.0(s,3H),3.6(t,J=5.4Hz,2H),3.6-3.5(m,16H),3.5-3.4(m,4H),3.1-3.0(m,2H),2.9-2.8(m,1H),2.8(td,J=12.5,2.7Hz,2H),2.7-2.7(m,2H),2.6-2.5(m,2H),2.0-2.0(m,1H)。

[0997] 化合物80

[0998] N-{2-[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]-5,8,11,14-四氧杂-2-氮杂十六烷-16-基}-2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-甲酰胺(化合物80)

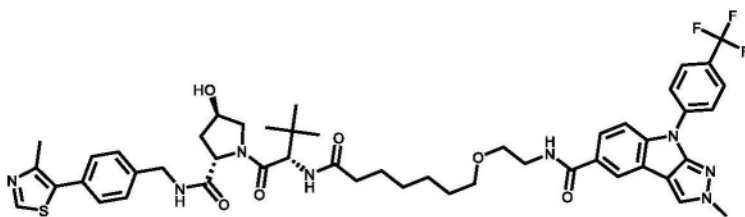


[1000] 在4ml玻璃小瓶中,将4-(16-氨基-5,8,11,14-四氧杂-2-氮杂十六烷-2-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(中间体30)(15.6mg;0.03mmol;1.00eq.)和TEAD 1配体游离酸(11.1mg;0.03mmol;1.00eq.)溶解在无水DMF(1.0ml)中。加入HATU(14.1mg;0.04mmol;1.20eq.)和4-甲基吗啉(27.0 μ l;0.25mmol;8.00eq.)并将反应混合物于室温搅拌2小时。粗产物(作为在DMF中的溶液)通过反相制备HPLC纯化,得到所需的产物(21.3mg,82%)。LC-MS(ESI+,方法3): $t_R=2.38\text{min}$, m/z 848.6[M+H]⁺。1H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 11.1(s,1H),8.5(t,J=5.6Hz,1H),8.3(d,J=1.8Hz,1H),8.2(s,1H),8.1(d,J=8.5Hz,2H),8.0(d,J=8.5Hz,2H),7.8(dd,J=8.7,1.9Hz,1H),7.8(d,J=8.7Hz,1H),7.6(dd,J=8.6,7.0Hz,1H),7.3(d,J=8.6Hz,1H),7.2(d,J=6.9Hz,1H),5.1(dd,J=12.7,5.4Hz,1H),4.0(s,3H),3.7-3.4(m,20H),3.0(s,3H),2.9(ddd,J=16.6,13.7,5.4Hz,1H),2.6-2.5(m,2H),2.0(ddt,J=12.8,5.6,3.0Hz,1H)。

[1001] 化合物77

[1002] (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-{7-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-基]甲酰氨基)乙氧基]庚酰氨基}丁酰]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(化合物77)

[1003]

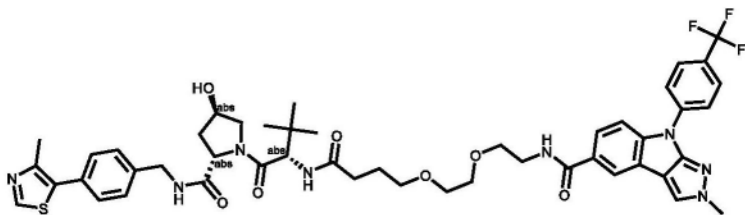


[1004] 于室温向中间体33(275.00mg;0.50mmol;1.00eq.)、(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺 VHL-Lig(273.00mg;0.60mmol;1.20eq.)在DCM(15.00ml)中的搅拌混合物中加入HATU(401.00mg;1.00mmol;2.00eq.)、Et₃N(0.14ml;1.00mmol;2.00eq.)。将所得混合物于室温搅拌16小时。于室温用水淬灭反应。用DCM(3x150mL)萃取所得混合物。合并有机层,用盐水(1x100mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,减压浓缩滤液。粗反应产物通过制备RP-HPLC纯化,得到呈白色固体的(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-{7-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲酰氨基)乙氧基]庚酰氨基}丁酰]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(27.70mg;0.03mmol;5.5%)。LC-MS(ESI+,方法4):t_R=1.42min,m/z 941.4[M+H]⁺+1H NMR(300MHz,DMSO) δ8.99(s,1H),8.60-8.47(m,2H),8.34(s,1H),8.21(s,1H),8.09(d,J=8.5Hz,2H),7.97(d,J=8.6Hz,2H),7.85(d,J=8.7Hz,2H),7.77(d,J=8.8Hz,1H),7.44-7.36(m,4H),4.54(d,J=9.3Hz,1H),4.47-4.38(m,2H),4.34(s,1H),4.21(dd,J=15.8,5.4Hz,2H),3.65(s,2H),3.52-3.37(m,6H),2.44(s,3H),2.25(dt,J=14.6,7.5Hz,1H),2.16-1.98(m,2H),1.95-1.82(m,1H),1.48(s,4H),1.27(s,4H),0.92(s,9H)。

[1005] 化合物75

[1006] (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-(4-{2-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲酰氨基)乙氧基]乙氧基}丁酰氨基)丁酰]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(化合物75)

[1007]

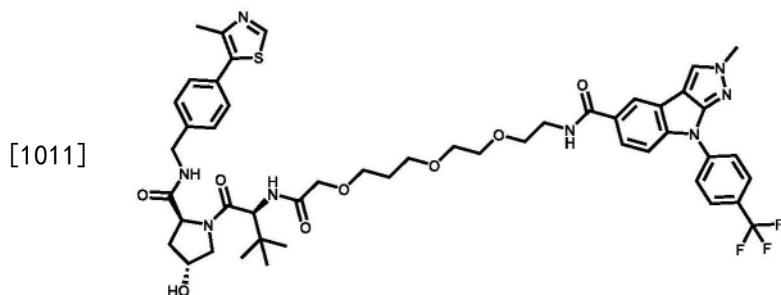


[1008] 于室温向4-{2-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲酰氨基)乙氧基]乙氧基}丁酸中间体34(220.00mg;0.39mmol;1.00eq.)、(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺VHL-Lig(211.00mg;0.47mmol;1.20eq.)、Et₃N(87.00mg;0.77mmol;2.00eq.)在DCM(10.00ml)中的搅拌混合物中加入HATU(311.00mg;0.78mmol;2.00eq.)。将所得混合物于室温搅拌16小时。于室温用水淬灭反应。用DCM(3x150mL)萃取所得混合物。合并有机层,用盐水(1x100mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,减压浓缩滤液并然后通过制备RP-HPLC纯化,得到呈白色固体的(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-(4-{2-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲酰氨基)乙氧基]乙氧基}丁酰氨基)丁酰]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺

(41.90mg; 0.04mmol; 11.3%)。LC-MS (ESI+, 方法7): $t_R=0.99\text{min}$, m/z 941.4[M+H]⁺。1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.99 (s, 1H), 8.56 (d, J=5.5Hz, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.96 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.92-7.83 (m, 2H), 7.77 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.48-7.33 (m, 4H), 4.55-4.16 (m, 6H), 4.03 (s, 3H), 3.67-3.33 (m, 12H), 2.43 (s, 3H), 2.23 (dh, J=21.9, 7.6Hz, 2H), 2.03 (t, J=10.6Hz, 1H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.70 (q, J=5.1, 3.1Hz, 2H), 0.92 (s, 9H)。

[1009] 化合物74

[1010] (2S, 4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-[2-(3-{2-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)乙氧基]乙氧基)丙氧基)乙酰氨基]丁酰]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(化合物74)

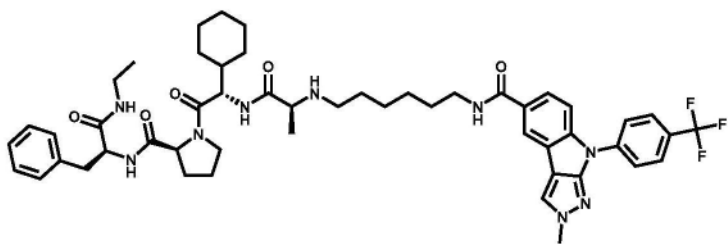


[1012] 于室温向(2S, 4R)-1-[(2S)-2-(2-{3-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]丙氧基)乙酰氨基]-3,3-二甲基丁酰]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺TFA盐中间体35 (67.000mg; 0.075mmol; 0.5eq.) 和TEAD 1配体游离酸 (50.000mg; 0.139mmol; 1.0eq.) 在DMF (5.000ml) 中的搅拌溶液中加入HATU (55.000mg; 0.137mmol; 1.0eq.) 和DIEA (0.100ml; 0.545mmol; 3.9eq.)。将所得混合物在氮气氛下于室温搅拌4小时。用EA (3x50mL) 萃取所得混合物。合并有机层, 用H₂O (3x50mL) 洗涤并经无水Na₂SO₄干燥。过滤后, 减压浓缩滤液。粗产物通过反相快速色谱法纯化, 得到呈白色固体的(2S, 4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-[2-(3-{2-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)乙氧基]乙氧基)丙氧基)乙酰氨基]丁酰]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺 (7.800mg; 0.008mmol; 5.6%)。LC-MS (ESI+, 方法2): $t_R=0.96\text{min}$, m/z 975.4[M+H]⁺。1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.98 (s, 1H), 8.61 (t, J=6.0Hz, 1H), 8.55 (t, J=5.5Hz, 1H), 8.34 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.96 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.85 (dd, J=8.7, 1.8Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.39 (s, 5H), 5.16 (s, 1H), 4.55 (d, J=9.5Hz, 1H), 4.44 (t, J=8.2Hz, 1H), 4.41-4.36 (m, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.25 (dd, J=15.7, 5.6Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.90 (d, J=1.1Hz, 2H), 3.65 (dd, J=10.7, 3.8Hz, 1H), 3.60 (d, J=10.7Hz, 1H), 3.57-3.48 (m, 8H), 3.46 (dt, J=7.8, 4.8Hz, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.91 (dt, J=12.8, 3.9Hz, 1H), 1.75 (q, J=6.4Hz, 2H), 0.93 (s, 9H)。

[1013] 化合物73

[1014] (2S)-2-[[(2S)-1-[(2S)-2-环己基-2-[(2S)-2-[[6-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)己基]氨基]丙酰氨基]乙酰]吡咯烷-2-基]甲酰氨基]-N-乙基-3-苯基丙酰胺(化合物73)

[1015]

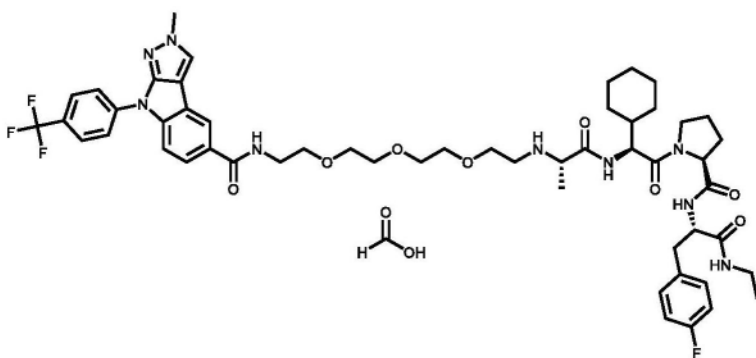


[1016] 在具有搅拌棒的8mL小瓶中置入TEAD配体1游离酸(30.00mg;0.08mmol;1.00eq.)、(2S)-2-[(6-氨基己基)氨基]-N-[(1S)-1-环己基-2-[(2S)-2-[(1S)-1-(乙基氨基甲酰)-2-苯基乙基]氨基甲酰]吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基]丙酰胺(可从Sigma-Aldrich商购获得,50.00mg;0.08mmol;1.00eq.)、DMF(2.00ml)、4-甲基吗啉(37.0 μ l;0.33mmol;4.00eq.)。通过加入HATU(38.10mg;0.10mmol;1.20eq.)来开始反应。将反应混合物于室温搅拌24小时。过滤反应混合物并通过制备RP-HPLC-MS纯化。将目标级分冻干,得到(2S)-2-[(2S)-1-[(2S)-2-环己基-2-[(2S)-2-[[6-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲酰氨基]己基]氨基]丙酰氨基]乙酰]吡咯烷-2-基]甲酰氨基]-N-乙基-3-苯基丙酰胺(44.00mg;0.05mmol)。LC-MS(ESI+,方法1): $t_R=1.63$ min, m/z 940.8[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.5(t,J=5.6Hz,1H),8.3(d,J=1.8Hz,1H),8.2(s,1H),8.1-8.0(m,3H),8.0(d,J=8.5Hz,2H),7.9(d,J=7.9Hz,1H),7.8(dd,J=8.7,1.8Hz,1H),7.8-7.7(m,2H),7.3-7.2(m,2H),7.2-7.1(m,3H),4.4(dt,J=16.4,8.0Hz,1H),4.3-4.2(m,2H),4.0(s,3H),3.7-3.6(m,1H),3.6-3.4(m,5H),3.3(q,J=6.7Hz,2H),3.3-3.2(m,1H),3.1-3.0(m,1H),3.0-2.9(m,3H),2.5(t,J=7.1Hz,2H),1.9(ddd,J=11.4,8.0,5.5Hz,1H),1.9-1.7(m,2H),1.7-1.5(m,6H),1.5-1.4(m,2H),1.4-1.3(m,4H),1.2-1.0(m,6H),1.0-0.9(m,5H)。

[1017] 化合物69

[1018] (13S)-N-[(1S)-1-环己基-2-[(2S)-2-[(1S)-1-(乙基氨基甲酰)-2-(4-氟苯基)乙基]氨基甲酰]吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基]-13-甲基-1-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲酰氨基)-3,6,9-三氧杂-12-氮杂十四烷-14-酰胺;甲酸(化合物69)

[1019]

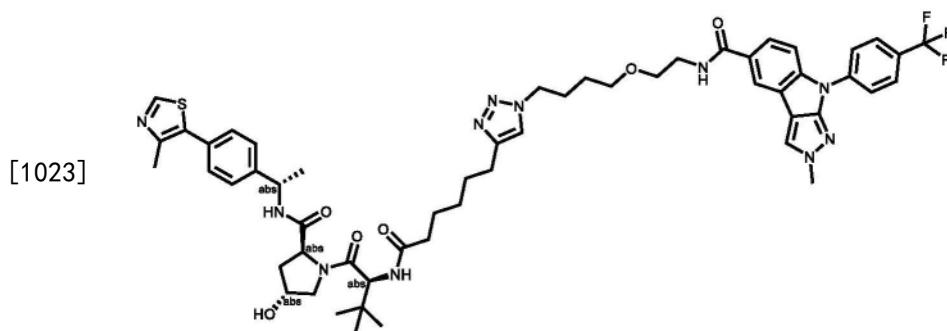


[1020] 在具有搅拌棒的4mL小瓶中,合并TEAD 1配体游离酸(25.9mg;0.07mmol;1.00eq.)、(13S)-1-氨基-N-[(1S)-1-环己基-2-[(2S)-2-[(1S)-1-(乙基氨基甲酰)-2-(4-氟苯基)乙基]氨基甲酰]吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基]-13-甲基-3,6,9-三氧杂-12-氮杂十四烷-14-酰胺(可从Sigma-Aldrich商购获得)(50.00mg;0.07mmol;1.00eq.)、DMF(1.00ml)、4-甲基吗啉(32 μ l;0.29mmol;4.00eq.)并通过加入HATU(33mg;0.09mmol;1.20eq.)来开始反应。将反应混合物于室温搅拌1周。用0.5mL水、然后0.5mL DMSO稀释反应

混合物。溶液通过0.2 μ m膜滤器过滤并直接注入以通过制备RP-HPLC-MS进行纯化。分离出呈白色冻干物的(13S)-N-[(1S)-1-环己基-2-[(2S)-2-[(1S)-1-(乙基氨基甲酰)-2-(4-氟苯基)乙基]氨基甲酰]吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基]-13-甲基-1-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)-3,6,9-三氧杂-12-氮杂十四烷-14-酰胺;甲酸(60.00mg;0.06mmol)。LC-MS(ESI+,方法1):t_R=1.58min,m/z 1034.3[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.5(t,J=5.6Hz,1H),8.3(d,J=1.8Hz,1H),8.2(d,J=5.9Hz,1H),8.1(d,J=8.4Hz,2H),8.0-7.9(m,4H),7.9(dd,J=8.7,1.9Hz,1H),7.8(dd,J=9.9,4.5Hz,2H),7.3-7.2(m,2H),7.1-7.0(m,2H),4.4-4.3(m,1H),4.3(ddd,J=15.8,8.0,5.4Hz,2H),4.0(s,3H),3.8-3.3(m,24H),3.1(q,J=6.8Hz,1H),3.1-3.0(m,1H),3.0(tdd,J=12.7,8.9,5.6Hz,2H),2.9(dd,J=13.7,8.3Hz,1H),2.6-2.5(m,1H),2.0-1.5(m,6H),1.2-1.0(m,5H),1.0-0.8(m,4H)。

[1021] 化合物82

[1022] (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-[6-(1-{4-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)乙氧基]丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]己酰氨基]丁酰]-4-羟基-N-[(1S)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯烷-2-甲酰胺(化合物82)

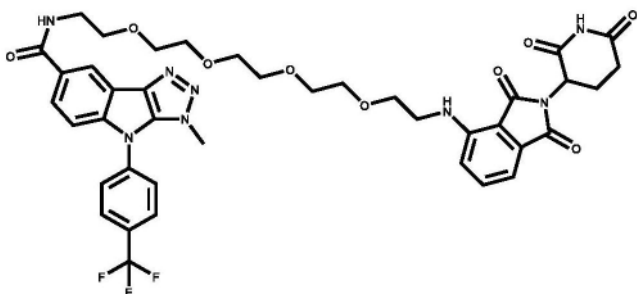


[1024] 于室温向(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-(辛-7-炔酰氨基)丁酰]-4-羟基-N-[(1S)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯烷-2-甲酰胺(中间体21)(200.00mg;0.35mmol;1.42eq.)、CuSO₄·5H₂O(11.00mg;0.04mmol;0.17eq.)、抗坏血酸钠(23.00mg;0.11mmol;0.44eq.)在DMF(10.00ml)、H₂O(2.50ml)中的搅拌混合物中加入N-[2-(4-叠氮基丁氧基)乙基]-2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酰胺中间体37(231.00mg;0.25mmol;1.00eq.)。将所得混合物于25℃搅拌16小时。于室温用水淬灭反应。用EtOAc(3x150mL)萃取所得混合物。合并有机层,用盐水(1x100mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,减压浓缩滤液并然后通过制备RP-HPLC纯化,得到呈白色固体的(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-[6-(1-{4-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)乙氧基]丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]己酰氨基]丁酰]-4-羟基-N-[(1S)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯烷-2-甲酰胺(10.60mg;0.01mmol;4.0%)。LC-MS(ESI+,方法7):t_R=0.93min,m/z 1066.4[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 8.98(s,1H),8.52(s,1H),8.34(s,2H),8.20(s,1H),8.08-7.97(m,5H),7.83-7.75(s,5H),7.41-7.32(m,5H),5.09(s,1H),4.90(s,1H),4.50-4.41(m,3H),4.28-4.21(m,4H),4.03(s,4H),3.60-3.45(m,10H),2.50(s,3H),2.00-1.82(m,4H),1.49-1.23(m,14H)。

[1025] 化合物67

[1026] N-(14-{[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}-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-基)-3-甲基-4-[4-(三氟甲基)苯基]-3H,4H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吲哚-7-甲酰胺(化合物67)

[1027]

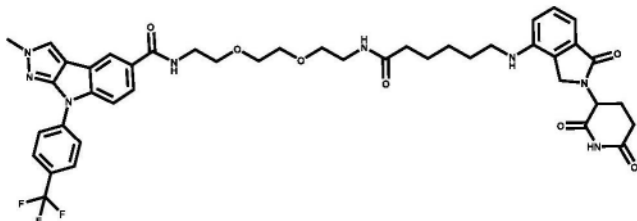


[1028] 与化合物50类似地制备,但使用4-(15-氨基-4,7,10,13-四氧杂-1-氮杂十五烷-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(与中间体15类似地制备,但使用(14-氨基-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氨基甲酸叔丁酯(可从CombiBlocks Inc.商购获得)作为胺组分)和3-甲基-4-[4-(三氟甲基)苯基]-3H,4H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吲哚-7-甲酸(与TEAD配体2类似地制备,但使用1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-胺作为步骤1中的胺组分),得到呈黄色固体的N-(14-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-基)-3-甲基-4-[4-(三氟甲基)苯基]-3H,4H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吲哚-7-甲酰胺(38.2mg;0.045mmol)。LC-MS(ESI+,方法3): $t_R=2.27\text{min}$, m/z 834.6[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 11.1(s,1H),8.4(t,J=5.6Hz,1H),8.3(dd,J=1.7,0.7Hz,1H),8.2-8.2(m,2H),8.1(d,J=8.2Hz,2H),7.9(dd,J=9.0,1.8Hz,1H),7.6(dd,J=8.9,0.7Hz,1H),7.6(dd,J=8.5,7.1Hz,1H),7.1(d,J=8.6Hz,1H),7.0(d,J=7.0Hz,1H),6.6(t,J=5.8Hz,1H),5.0(dd,J=12.7,5.4Hz,1H),4.3(s,3H),3.6(t,J=5.4Hz,2H),3.5-3.5(m,14H),3.5-3.4(m,4H),2.9-2.8(m,1H),2.6-2.5(m,2H),2.1-2.0(m,1H)。

[1029] 化合物63

[1030] 6-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}-N-(2-{2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙基}-2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-基]甲酰氨基)乙氧基}乙氧基}乙基)己酰胺(化合物63)

[1031]

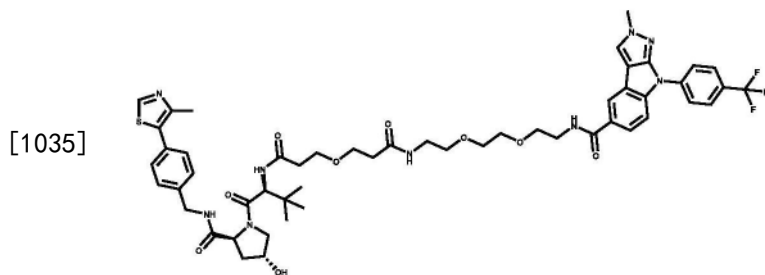


[1032] 在8ml玻璃小瓶中,将N-{2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙基}-2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-甲酰胺中间体1(78.5mg;0.16mmol;1.26eq.)和6-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}己酸(使用不同的烷基链长与中间体4类似地制备,47.4mg;0.13mmol;1.00eq.)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(1.5ml)中。然后,加入4-甲基吗啉(113 μ l;1.02mmol;10.00eq.)和HATU(62.7mg;

0.17mmol;1.3eq.)并将反应混合物于室温搅拌3小时。粗产物(作为在DMF中的溶液)通过HPLC纯化,得到呈无色固体的6- {[2-(2,6-二氧化吡啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}-N-(2-[2-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-基]甲酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙基)己酰胺(62.5mg;0.074mmol)。LC-MS(ESI+,方法3): $t_R=2.28\text{min}$, m/z 844.6[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 11.0(s,1H),8.5(t,J=5.6Hz,1H),8.3(d,J=1.8Hz,1H),8.2(s,1H),8.1(d,J=8.9Hz,2H),8.0-7.9(m,2H),7.8(dd,J=8.7,1.8Hz,1H),7.8(dd,J=14.6,7.2Hz,2H),7.3(t,J=7.7Hz,1H),6.9(dd,J=7.5,0.8Hz,1H),6.7(d,J=8.0Hz,1H),5.5(t,J=5.5Hz,1H),5.1(dd,J=13.3,5.1Hz,1H),4.2(d,J=17.1Hz,1H),4.1(d,J=17.1Hz,1H),4.0(s,3H),3.6-3.5(m,4H),3.5-3.5(m,2H),3.5(q,J=6.0Hz,2H),3.4(t,J=5.9Hz,2H),3.2(q,J=5.8Hz,2H),3.1(q,J=6.6Hz,2H),3.0-2.9(m,1H),2.7-2.6(m,1H),2.3(qd,J=13.3,4.4Hz,1H),2.1-2.0(m,3H),1.6-1.5(m,4H),1.4-1.3(m,2H)。

[1033] 化合物61

[1034] (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-(3-{2-[2-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-基]甲酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙基)氨基甲酰]乙氧基)丙酰氨基)丁酰]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(化合物61)

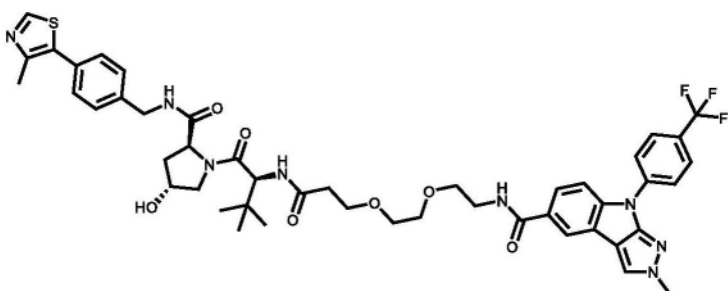


[1036] 制备3-{2-[2-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-基]甲酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙基)氨基甲酰]乙氧基)丙酸中间体38(180.00mg;0.26mmol;1.00eq.)、(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺VHL-Lig(7.00mg;0.01mmol;0.05eq.)和HATU(6.00mg;0.01mmol;0.06eq.)在DIEA(6.00mg;0.04mmol;0.17eq.)中的溶液。将混合物于室温搅拌2小时。残余物通过HPLC纯化,得到呈白色固体的(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-(3-{2-[2-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-基]甲酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙基)氨基甲酰]乙氧基)丙酰氨基)丁酰]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(59.9mg;0.06mmol)。LC-MS(ESI+,方法2): $t_R=0.89\text{min}$, m/z 1047.0[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.98(s,1H),8.57(dt,J=8.9,5.7Hz,2H),8.34(d,J=1.8Hz,1H),8.21(s,1H),8.09(d,J=8.4Hz,2H),8.01C 7.81(m,5H),7.77(d,J=8.7Hz,1H),7.39(q,J=8.4Hz,4H),5.15(d,J=3.5Hz,1H),4.54(d,J=9.4Hz,1H),4.47C 4.38(m,2H),4.34(s,1H),4.21(dd,J=15.9,5.4Hz,1H),4.03(s,3H),3.70C 3.59(m,2H),3.59[°]C 3.48(m,10H),3.45(d,J=5.9Hz,2H),3.40(t,J=6.0Hz,2H),3.31(s,2H),2.44(s,3H),2.39C 2.24(m,4H),2.03(t,J=10.2Hz,1H),1.89(ddd,J=12.9,8.6,4.6Hz,1H),0.92(s,9H)。

[1037] 化合物51

[1038] (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-(3-{2-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)丁酰]-4-羟基-N-{{4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基}甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(化合物51)

[1039]

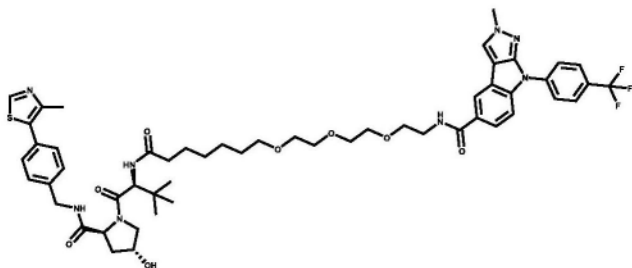


[1040] 于室温向3-{2-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)乙氧基]乙氧基}丙酸中间体39(275.00mg;0.49mmol;1.00eq.)、(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰]-4-羟基-N-{{4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基}甲基}吡咯烷-2-甲酰胺VHL-Lig(96%,264mg,0.59mmol,1.2eqv.)和TEA(131 μ L,0.98mmol,2.0eqv.)在DCM(5.00ml)中的搅拌混合物中加入HATU(393.00mg;0.98mmol;2.00eq.)。将所得混合物于室温搅拌16小时。于室温用水淬灭反应。用DCM(3x150mL)萃取所得混合物。合并有机层,用盐水(1x100mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,减压浓缩滤液并通过制备RP-HPLC纯化,得到呈白色固体的(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-(3-{2-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)乙氧基]乙氧基}丙酰氨基)丁酰]-4-羟基-N-{{4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基}甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(33.60mg;0.04mmol;7.4%)。LC-MS(ESI+,方法7): t_R =0.89min, m/z 931.3[M+H]⁺。¹HNMR(300MHz,DMSO-d₆) 8.97(s,1H),8.56(dt,J=9.7,5.7Hz,2H),8.34(s,1H),8.21(s,1H),8.08(d,J=8.4Hz,2H),7.99-7.90(m,3H),7.85(d,J=8.8Hz,1H),7.77(d,J=8.7Hz,1H),7.44-7.34(m,4H),5.13(d,J=3.5Hz,1H),4.55(d,J=9.4Hz,1H),4.48-4.31(m,3H),4.21(dd,J=15.9,5.3Hz,1H),4.03(s,3H),3.69-3.41(m,13H),2.43(s,3H),2.41-2.28(m,1H),2.04(t,J=10.9Hz,1H),1.95-1.83(m,1H),0.92(s,9H)。

[1041] 化合物60

[1042] (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-[7-(2-{2-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)庚酰氨基)丁酰]-4-羟基-N-{{4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基}甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(化合物60)

[1043]

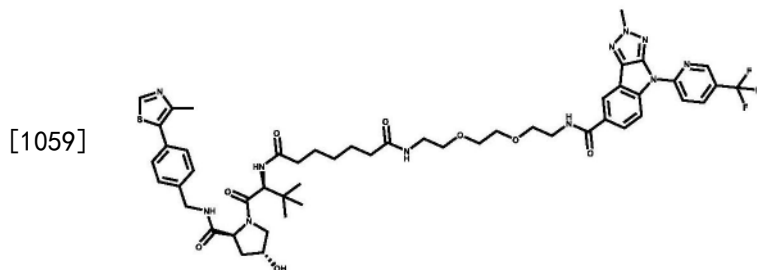


[1044] 于室温在氮气氛下向7-(2-{2-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)庚酸中间体40(40.000mg;

5-甲酸钠TEAD配体1 (4.9mg;0.01mmol;1.00eq.)、(2S,4R)-1-[(2S)-2-{10-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]癸酰氨基}-3,3-二甲基丁酰]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(与中间体60类似地制备,但在步骤3中用(2S,4R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基-丁酰)-4-羟基-吡咯烷-2-甲酸4-(4-甲基-噻唑-5-基)-苯甲酰胺而不是(2S,4S)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基-丁酰)-4-羟基-吡咯烷-2-甲酸4-(4-甲基-噻唑-5-基)-苯甲酰胺,8.9mg;0.01mmol;1.00eq.)和HATU(5.9mg;0.02mmol;1.20eq.)溶解在DMF(400.0 μ l)中。加入NMM(17.3 μ l;0.16mmol;12.00eq.)并将反应混合物于室温搅拌2小时。然后,通过HPLC纯化产物(在DMF中的溶液中)。将目标级分汇集在一起并冻干,得到呈无色固体的(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-(10-{2-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)乙氧基]乙氧基}癸酰氨基)丁酰]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(7,2mg;0.007mmol)。LC-MS(ESI+,方法3): $t_R=2.67$ min, m/z 515.0[M+2H]²⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) 8.98(s,1H),8.56-8.50(m,2H),8.34(d,J=1.8Hz,1H),8.20(s,1H),8.08(d,J=8.4Hz,2H),7.96(d,J=8.4Hz,2H),7.90-7.74(m,3H),7.39(q,J=8.2Hz,4H),5.11(d,J=3.6Hz,1H),4.53(d,J=9.4Hz,1H),4.47-4.39(m,2H),4.34(s,1H),4.24-4.18(m,1H),4.03(s,3H),3.65(d,J=5.9Hz,2H),3.59-3.52(m,4H),3.50-3.41(m,4H),3.35(d,J=6.6Hz,2H),2.44(s,3H),2.27-2.19(m,1H),2.11-2.00(m,2H),1.95-1.84(m,1H),1.42(d,J=8.1Hz,4H),1.17(s,10H),0.92(s,9H)。

[1057] 化合物55

[1058] N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基]-N'-(2-{2-[2-({2-甲基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2H,4H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-7-基}甲酰氨基)乙氧基]乙氧基}乙基)庚二酰胺(化合物55)

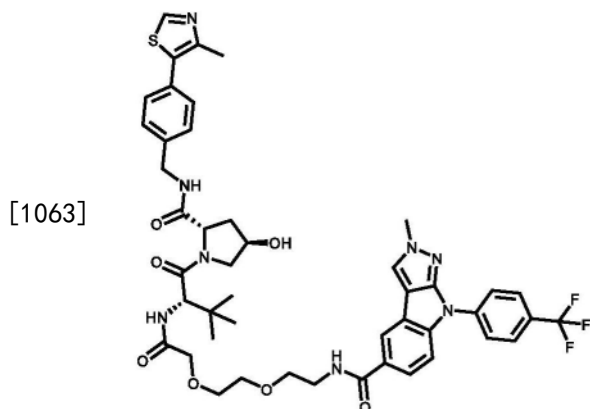


[1060] 向6-[(2-{2-[2-({2-甲基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2H,4H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-7-基}甲酰氨基)乙氧基]乙氧基}乙基)氨基甲酰]己酸中间体45(200.0mg;0.32mmol;1.00eq.)和(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺VHL-Lig(136.00mg;0.32mmol;1.00eq.)在二氯甲烷(20.00ml)中的搅拌溶液中加入HATU(126.00mg;0.31mmol;1.00eq.)和二异丙基乙胺(180.00 μ l;0.98mmol;3.11eq.)。将混合物于25 $^{\circ}$ C搅拌2小时。萃取所得混合物。过滤后,减压浓缩滤液。粗产物通过制备RP-HPLC纯化,得到呈白色固体的N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基]-N'-(2-{2-[2-({2-甲基-4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2H,4H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-7-基}甲酰氨基)乙氧基]乙氧基}乙基)庚二酰胺(15.40mg;

0.01mmol)。LC-MS (ESI+, 方法1) : $t_R=0.96\text{min}$, m/z 1046.4 [M+H]⁺。1H NMR (300MHz, DMSO-d6) 9.08 (d, J=8.9Hz, 1H), 9.00 (d, J=12.4Hz, 2H), 8.71 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.61-8.46 (m, 3H), 8.39 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.08 (dd, J=8.9, 1.9Hz, 1H), 7.89-7.77 (m, 2H), 7.46-7.33 (m, 4H), 5.13 (d, J=3.5Hz, 1H), 4.53 (d, J=9.4Hz, 1H), 4.43 (d, J=5.2Hz, 5H), 4.34 (s, 1H), 4.21 (dd, J=15.7, 5.4Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.62-3.44 (m, 8H), 3.39 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.18 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.07 (dt, J=27.2, 7.0Hz, 4H), 1.89 (t, J=12.8Hz, 1H), 1.45 (s, 4H), 1.26-1.13 (m, 2H), 0.92 (s, 9H)。

[1061] 化合物54

[1062] (2S, 4R) -1-[(2S) -3,3-二甲基-2-(2-{2-[2-(2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰氨基)丁酰]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(化合物54)



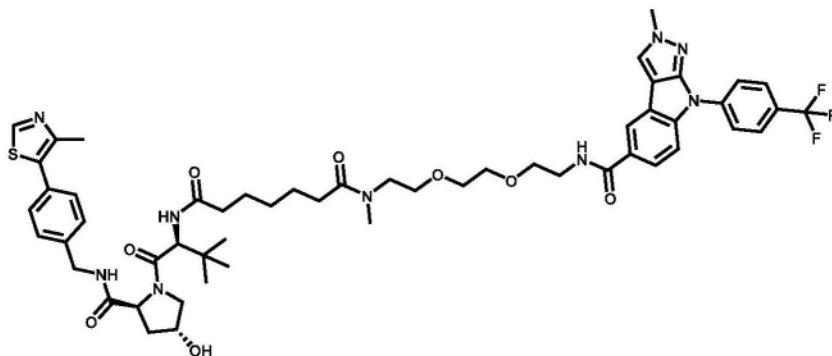
[1064] 将2-{2-[2-(2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲酰氨基)乙氧基]乙氧基}乙酸中间体46 (250.00mg; 0.50mmol; 1.00eq.)、(2S, 4R) -1-[(2S) -2-氨基-3,3-二甲基丁酰]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺VHL-Lig (213.00mg; 0.49mmol; 1.00eq.)、EDCI (105.00mg; 0.55mmol; 1.11eq.) 和DIEA (264.00μL; 1.41mmol; 2.85eq.) 在HOBt (175.00mg; 1.23mmol; 2.48eq.) 中的溶液于室温在DCM (10.00ml) 气氛下搅拌过夜。粗产物通过制备RP-HPLC纯化, 得到呈白色固体的(2S, 4R) -1-[(2S) -3,3-二甲基-2-(2-{2-[2-(2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H, 8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰氨基)丁酰]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺 (52.10mg; 0.06mmol; 11.2%)。LC-MS (ESI+, 方法2) : $t_R=0.95\text{min}$, m/z 918.0 [M+H]⁺。1H NMR (400MHz, DMSO-d6) 8.95 (s, 1H), 8.57 (dt, J=11.7, 5.7Hz, 2H), 8.33 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.97 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.84 (dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.47 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.38 (s, 4H), 5.18 (d, J=3.5Hz, 1H), 4.58 (d, J=9.6Hz, 1H), 4.45 (t, J=8.1Hz, 1H), 4.39-4.34 (m, 2H), 4.26 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.01 (d, J=19.6Hz, 4H), 3.66-3.58 (m, 8H), 3.49 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.06 (s, 1H), 1.93-1.88 (m, 1H), 0.94 (s, 9H)。

[1065] 化合物53

[1066] N-[(2S) -1-[(2S, 4R) -4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基]-N'-甲基-N'-(2-{2-[2-(2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙基)

庚二酰胺(化合物53)

[1067]

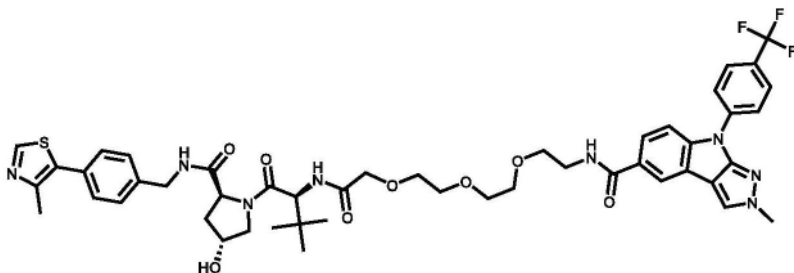


[1068] 向6-[甲基(2-{2-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙基)氨基甲酰]己酸中间体47(与中间体45类似地制备,200.00mg;0.28mmol;1.00eq.)和(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(可从Sigma-Aldrich商购获得)(134.00mg;0.31mmol;1.10eq.)在DCM(20.00ml)中的搅拌溶液中加入HATU(124.00mg;0.31mmol;1.09eq.)和DIEA(160.00 μ l;0.87mmol;3.08eq.)。将混合物于25度搅拌2小时。萃取所得混合物。过滤后,减压浓缩滤液。粗产物通过制备RP-HPLC纯化,得到呈白色固体的N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基)氨基甲酰]吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基]-N'-甲基-N'-(2-{2-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙基)庚二酰胺(67.10mg;0.06mmol;22.1%)。LC-MS(ESI+,方法2): $t_R=0.94$ min, m/z 1058.4[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) 8.98(d,J=0.9Hz,1H),8.61-8.51(m,2H),8.35(s,1H),8.21(s,1H),8.09(d,J=8.4Hz,2H),7.97(d,J=8.6Hz,2H),7.90-7.81(m,2H),7.77(d,J=8.2Hz,1H),7.46-7.33(m,4H),5.12(d,J=3.6Hz,1H),4.53(d,J=9.3Hz,1H),4.49-4.36(m,2H),4.34(s,1H),4.21(dd,J=16.0,5.5Hz,1H),4.03(s,3H),3.65(s,2H),3.54(q,J=5.3Hz,7H),3.45(q,J=5.4,4.8Hz,4H),3.40(d,J=5.6Hz,2H),2.93(s,1H),2.78(s,1H),2.44(d,J=1.4Hz,3H),2.32-1.96(m,6H),1.91(dd,J=8.5,4.5Hz,1H),1.50-1.39(m,4H),1.25-1.15(m,2H),0.92(s,9H)。

[1069] 化合物52

[1070] 2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-[2-(2-{2-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙氧基)乙酰氨基]丁酰]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(化合物52)

[1071]

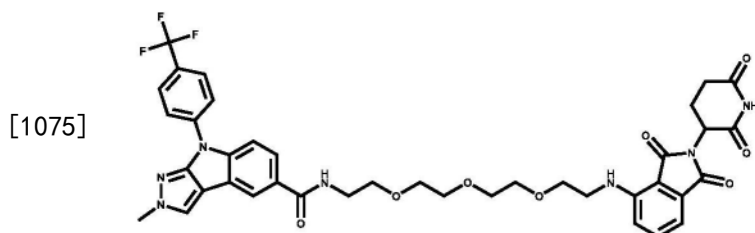


[1072] 将2-(2-{2-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙氧基)乙酸(与中间体46类似地制备,但取而代之使用2-

{2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙氧基}乙酸叔丁酯作为步骤1中的偶联配偶体,190.00mg;0.28mmol;1.00eq.)、(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺VHL-Lig(150.00mg;0.33mmol;1.19eq.)、EDCI(73.10mg;0.38mmol;1.38eq.)和DIEA(134.00mg;0.99mmol;3.56eq.)在HOBT(52.00mg;0.37mmol;1.32eq.)、DCM(10.00ml)中的溶液于室温搅拌18小时。粗产物通过制备RP-HPLC纯化,得到呈白色固体的(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-[2-(2-{2-[2-(2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲酰氨基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)乙酰氨基]丁酰]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(83.00mg;0.09mmol;30.7%)。LC-MS(ESI+,方法2): $t_R=0.95\text{min}$, m/z 962.0[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) 8.97(s,1H),8.61(t,J=6.0Hz,1H),8.54(t,J=5.5Hz,1H),8.34(d,J=1.8Hz,1H),8.20(s,1H),8.08(d,J=8.5Hz,2H),7.97(d,J=8.6Hz,2H),7.85(dd,J=8.8,1.9Hz,1H),7.76(d,J=8.6Hz,1H),7.38(s,5H),5.16(s,1H),4.56(d,J=9.6Hz,1H),4.49^{..}C 4.31(m,3H),4.25(dd,J=15.8,5.7Hz,1H),4.03(s,3H),3.95(s,2H),3.63,3.52(m,12H),3.44(q,J=6.0Hz,2H),2.43(s,3H),2.05(t,J=9.4Hz,1H),1.90(ddd,J=13.0,8.9,4.5Hz,1H),0.93(s,9H)。

[1073] 化合物50

[1074] N-(2-{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-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酰胺(化合物50)

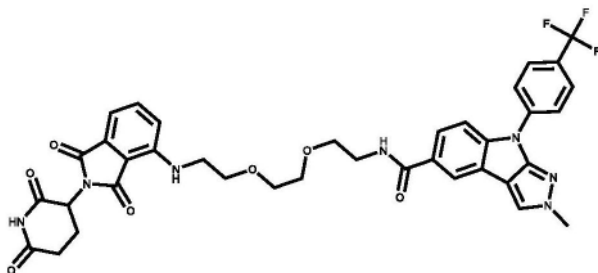


[1076] 在具有搅拌棒的8ml小瓶中置入2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸TEAD配体1游离酸(40.06mg;0.11mmol;1.00eq.)、4-(12-氨基-4,7,10-三氧杂-1-氮杂十二烷-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1,3-二酮(与中间体15类似地制备,50.00mg;0.11mmol;1.00eq.)和4-甲基吗啉(49.03 μ l;0.45mmol;4.00eq.)。将反应物溶解在99.8%的无水N,N-二甲基甲酰胺(1.00ml)中,随后加入HATU(50.87mg;0.13mmol;1.20eq.)。将反应混合物于室温搅拌18小时。过滤反应混合物并直接注入到制备RP-HPLC-MS系统中。将目标级分冻干,得到呈固体的N-(2-{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-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酰胺(17.0mg;0.02mmol)。LC-MS(ESI+,方法3): $t_R=2.44\text{min}$, m/z 789.6[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 11.1(s,1H),8.5(t,J=5.5Hz,1H),8.3(d,J=1.9Hz,1H),8.2(s,1H),8.1(d,J=8.2Hz,2H),8.0(d,J=8.4Hz,2H),7.9(dd,J=8.7,1.9Hz,1H),7.8(d,J=8.7Hz,1H),7.6-7.5(m,1H),7.1(d,J=8.6Hz,1H),7.0(d,J=7.1Hz,1H),6.6-6.5(m,1H),5.0(dd,J=12.8,5.4Hz,1H),4.0(s,3H),3.6-3.5(m,12H),3.5(t,J=5.9Hz,2H),3.4(d,J=5.0Hz,2H),2.9(ddd,J=16.7,13.7,5.3Hz,1H),2.6-2.5(m,2H),2.1-2.0(m,1H)。

[1077] 化合物49

[1078] N- {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-甲基-8- [4- (三氟甲基)苯基] -2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-甲酰胺 (化合物49)

[1079]

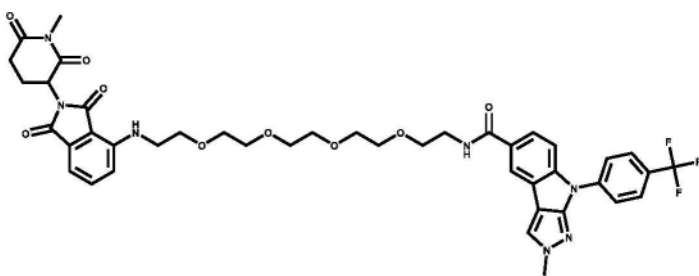


[1080] 与化合物50类似地制备,但使用不同的胺偶联配偶体(4-({2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙基}氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮,其与中间体15类似地制备),得到呈固体的N- {2- [2- (2- { [2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}乙氧基)乙氧基]乙基} -2-甲基-8- [4- (三氟甲基)苯基] -2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-甲酰胺 (59.0mg; 0.08mmol)。LC-MS (ESI+, 方法3): $t_R = 2.45\text{min}$, m/z 745.6 [M+H]⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.1 (s, 1H), 8.5 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.3 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.1 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.0 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.8 (dd, J=8.7, 1.9Hz, 1H), 7.7 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.5 (dd, J=8.6, 7.1Hz, 1H), 7.0 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.0 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.6 (t, J=5.8Hz, 1H), 5.0 (dd, J=12.7, 5.5Hz, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.7-3.6 (m, 4H), 3.6 (s, 4H), 3.5 (q, J=5.9Hz, 2H), 3.4 (q, J=5.6Hz, 2H), 2.9-2.8 (m, 1H), 2.6-2.5 (m, 2H), 2.1-2.0 (m, 1H)。

[1081] 化合物48

[1082] 2-甲基-N- (14- { [2- (1-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]氨基} -3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-基) -8- [4- (三氟甲基)苯基] -2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-甲酰胺 (化合物48)

[1083]

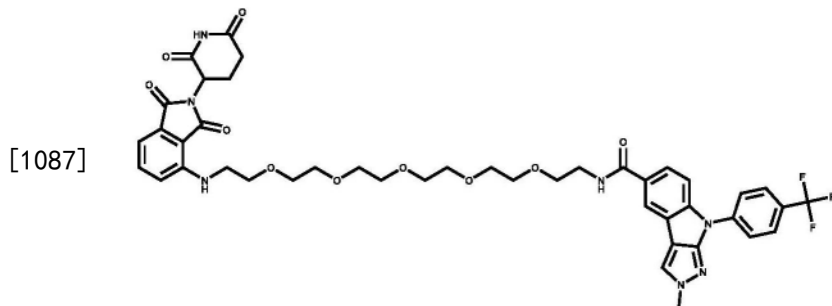


[1084] 与化合物50类似地制备,但使用不同的胺偶联配偶体(4-(15-氨基-4,7,10,13-四氧杂-1-氮杂十五烷-1-基)-2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮;三氟乙酸,与中间体15类似地制备),得到呈黄色固体的2-甲基-N- (14- { [2- (1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基) -1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基} -3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-基) -8- [4- (三氟甲基)苯基] -2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-甲酰胺 (52.0mg; 0.06mmol)。LC-MS (ESI+, 方法3): $t_R = 2.51\text{min}$, m/z 847.6 [M+H]⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.5 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.3 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.1 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.0 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.9 (dd, J=8.7, 1.8Hz, 1H), 7.8 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.6 (dd, J=8.6,

7.1Hz, 1H), 7.1 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.0 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.6 (t, J=5.8Hz, 1H), 5.1 (dd, J=13.0, 5.4Hz, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.6-3.4 (m, 19H), 3.0 (s, 3H), 3.0-2.9 (m, 1H), 2.7 (ddd, J=17.2, 4.5, 2.6Hz, 1H), 2.6 (dd, J=13.0, 4.5Hz, 2H), 2.0 (dtd, J=13.1, 5.4, 2.5Hz, 1H)。

[1085] 化合物47

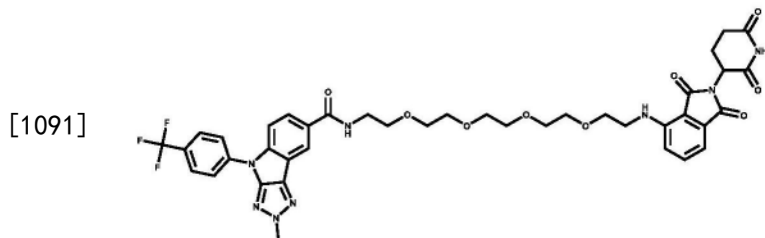
[1086] N-(17- {[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷-1-基)-2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-甲酰胺(化合物47)



[1088] 与化合物50类似地制备,但使用不同的胺偶联配偶体(4-(18-氨基-4,7,10,13,16-五氧杂-1-氮杂十八烷-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮,与中间体15类似地制备),得到呈黄色冻干物的N-(17- {[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}-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷-1-基)-2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-甲酰胺(13.0mg;0.01mmol)。LC-MS(ESI+,方法3): $t_R=2.46\text{min}$, $m/z\ 877.9[M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (700MHz,DMSO)d 11.08(s,1H), 8.52(t, J=5.6Hz, 1H), 8.34(d, J=1.8Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 8.08(d, J=8.3Hz, 2H), 7.96(d, J=8.7Hz, 2H), 7.85(dd, J=8.7, 1.9Hz, 1H), 7.77(d, J=8.6Hz, 1H), 7.56(dd, J=8.5, 7.1Hz, 1H), 7.11(d, J=8.6Hz, 1H), 7.02(d, J=7.0Hz, 1H), 6.58(t, J=5.9Hz, 1H), 5.05(dd, J=12.9, 5.4Hz, 1H), 4.03(s, 3H), 3.61-3.41(m, 26H), 2.87(ddd, J=17.2, 14.0, 5.5Hz, 1H), 2.60-2.51(m, 3H), 2.01(dtd, J=13.0, 5.4, 2.4Hz, 1H)。

[1089] 化合物45

[1090] N-(14- {[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}-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-基)-2-甲基-4-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,4H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吲哚-7-甲酰胺(化合物45)



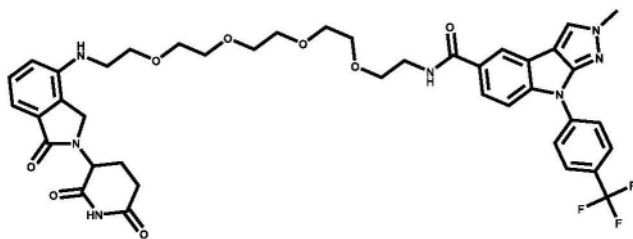
[1092] 与化合物50类似地制备,但使用不同的酸偶联配偶体(TEAD配体2)和不同的胺偶联配偶体(4-(15-氨基-4,7,10,13-四氧杂-1-氮杂十五烷-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮;甲酸,与中间体15类似地制备),得到呈黄色冻干物的N-(14- {[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-基)-2-甲基-4-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,4H-[1,2,3]三唑并[4,5-

b]吡啶-7-甲酰胺 (21.0mg;0.03mmol)。LC-MS (ESI+,方法3): $t_R=2.46\text{min}$, m/z 835.2[M+H]⁺。¹H NMR (500MHz,DMSO- d_6) δ 11.1(s,1H),8.6(t,J=5.5Hz,1H),8.6(d,J=1.8Hz,1H),8.1-8.0(m,5H),7.9(d,J=8.8Hz,1H),7.5(dd,J=8.5,7.1Hz,1H),7.1(d,J=8.6Hz,1H),7.0(d,J=7.0Hz,1H),6.6(t,J=5.8Hz,1H),5.0(dd,J=12.7,5.4Hz,1H),4.4(s,3H),3.6-3.5(m,4H),3.6-3.4(m,13H),3.4(q,J=5.6Hz,2H),2.9-2.8(m,1H),2.6-2.5(m,1H),2.6-2.5(m,2H),2.1-2.0(m,1H)。

[1093] 化合物43

[1094] N-(14-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基}-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-基)-2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲酰胺(化合物43)

[1095]

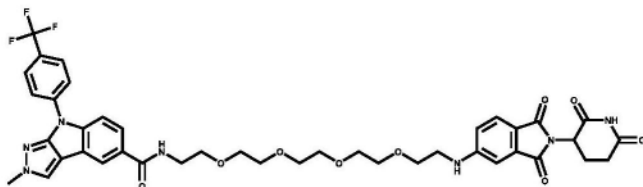


[1096] 与化合物50类似地制备,但取而代之使用不同的胺偶联配偶体(3-[4-(15-氨基-4,7,10,13-四氧杂-1-氮杂十五烷-1-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基]哌啶-2,6-二酮;三氟乙酸,与中间体4类似地制备),得到呈无色固体的N-(14-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基}-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-基)-2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲酰胺(32.0mg;0.04mmol)。LC-MS (ESI+,方法3): $t_R=2.36\text{min}$, m/z 819.6[M+H]⁺。¹H NMR (500MHz,DMSO- d_6) δ 11.0(s,1H),8.5(t,J=5.6Hz,1H),8.3(d,J=1.8Hz,1H),8.2(s,1H),8.1(d,J=8.3Hz,2H),8.0(d,J=8.4Hz,2H),7.9(dd,J=8.6,1.9Hz,1H),7.8(d,J=8.7Hz,1H),7.3(t,J=7.7Hz,1H),7.0(d,J=7.4Hz,1H),6.8(d,J=8.0Hz,1H),5.1(dd,J=13.2,5.1Hz,1H),4.2(d,J=17.1Hz,1H),4.1(d,J=17.1Hz,1H),4.0(s,3H),3.6-3.4(m,18H),3.3(t,J=5.9Hz,2H),3.0-2.9(m,1H),2.7-2.6(m,1H),2.5(s,1H),2.4-2.2(m,1H),2.1-2.0(m,1H)。

[1097] 化合物42

[1098] N-(14-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-5-基]氨基}-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-基)-2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲酰胺(化合物42)

[1099]

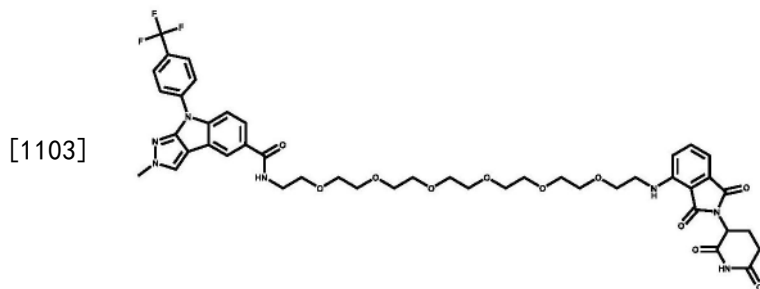


[1100] 与化合物50类似地制备,但取而代之使用不同的胺偶联配偶体(5-(15-氨基-4,7,10,13-四氧杂-1-氮杂十五烷-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1,3-二酮;三氟乙酸,与中间体15类似地制备),得到呈亮黄色固体的N-(14-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-5-基]氨基}-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-

基)-2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲酰胺(114.0mg; 0.14mmol)。LC-MS(ESI+,方法3): $t_R=2.39\text{min}$, m/z 833.6[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 11.1(s,1H),8.5(t,J=5.6Hz,1H),8.3(d,J=1.8Hz,1H),8.2(s,1H),8.1(d,J=8.3Hz,2H),7.9(d,J=8.4Hz,2H),7.9(dd,J=8.7,1.9Hz,1H),7.8(d,J=8.7Hz,1H),7.5(d,J=8.3Hz,1H),7.0(d,J=2.2Hz,1H),6.9(dd,J=8.4,2.1Hz,1H),5.0(dd,J=12.8,5.4Hz,1H),4.0(s,3H),3.6-3.5(m,7H),3.5-3.4(m,12H),3.3(t,J=5.5Hz,2H),2.9-2.8(m,1H),2.6-2.5(m,2H),2.0-2.0(m,1H)。

[1101] 化合物87

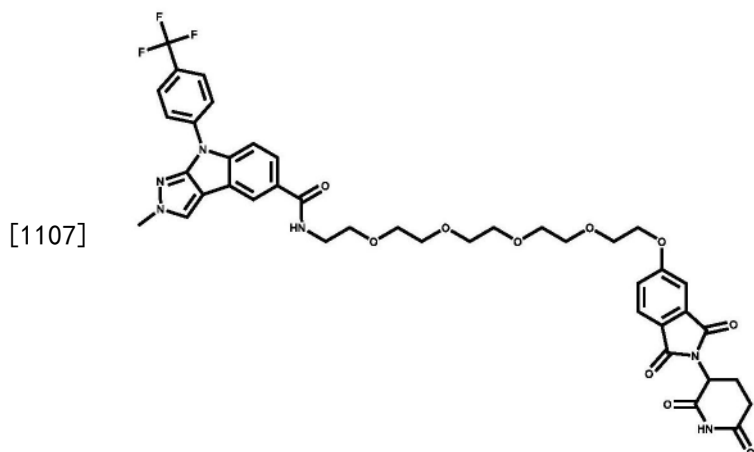
[1102] N-(20-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吡啶-4-基]氨基}-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十烷-1-基)-2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲酰胺(化合物87)



[1104] 在具有磁力搅拌棒的8ml反应小瓶中,将2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲酸钠(TEAD配体1)(40.0mg;0.105mmol;1.00eq.)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(40.22mg;0.210mmol;2.00eq.)、1-羟基苯并三唑水合物(24.1mg;0.157mmol;1.50eq.)溶解在无水DMF(2.00ml;257.20mmol)中并加入4-(21-氨基-4,7,10,13,16,19-六氧杂-1-氮杂二十一烷-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1,3-二酮二盐酸盐(中间体15)(122.00mg;0.116mmol;1.11eq.) ,随后加入4-甲基吗啉(57.6 μ l;0.525mmol;5.00eq.)。将反应混合物于室温搅拌过夜。减压浓缩反应混合物,溶解在DMSO中并通过制备RP-HPLC纯化。减压浓缩产物级分,得到呈固体的N-(20-{[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}-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十烷-1-基)-2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲酰胺(85.8mg;0.088mmol)。LC-MS(ESI+,方法6): $t_R=0.55\text{min}$, m/z 922.6[M+H]⁺。¹H NMR(700MHz,DMSO)d 11.09(s,1H),8.52(t,J=5.6Hz,1H),8.34(d,J=1.8Hz,1H),8.20(s,1H),8.08(d,J=8.3Hz,2H),7.96(d,J=8.5Hz,2H),7.85(dd,J=8.6,1.9Hz,1H),7.77(d,J=8.7Hz,1H),7.56(dd,J=8.5,7.0Hz,1H),7.12(d,J=8.6Hz,1H),7.03(d,J=7.0Hz,1H),6.58(t,J=5.8Hz,1H),5.05(dd,J=12.9,5.5Hz,1H),4.03(s,3H),3.65-3.40(m,30H),2.88(ddd,J=17.1,13.9,5.5Hz,1H),2.61-2.51(m,2H),2.01(dtd,J=13.0,5.4,2.4Hz,1H)。

[1105] 化合物88

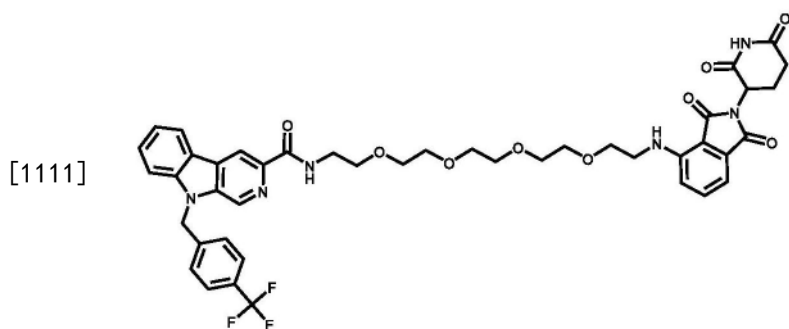
[1106] N-(14-{[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吡啶-5-基]氧基}-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-基)-2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲酰胺(化合物88)



[1108] 如针对化合物87所述制备和纯化,但使用中间体16而不是中间体15,得到呈固体的N-(14-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基}-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-基)-2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡啶并[3,4-b]吲哚-5-甲酰胺(41.50mg;0.049mmol)。LC-MS(ESI+,方法6):tR=0.53min,m/z 835.4[M+H]⁺。¹H NMR(700MHz,DMSO)d 11.10(s,1H),8.51(t,J=5.6Hz,1H),8.34(d,J=1.8Hz,1H),8.20(s,1H),8.08(d,J=8.3Hz,2H),7.96(d,J=8.6Hz,2H),7.85(dd,J=8.7,1.8Hz,1H),7.80(d,J=8.3Hz,1H),7.77(d,J=8.7Hz,1H),7.42(d,J=2.3Hz,1H),7.33(dd,J=8.3,2.3Hz,1H),5.11(dd,J=12.9,5.5Hz,1H),4.29-4.24(m,2H),4.03(s,3H),3.76-3.72(m,2H),3.63-3.47(m,14H),3.45(q,J=6.0Hz,2H),2.88(ddd,J=17.1,14.0,5.5Hz,1H),2.60-2.51(m,1H),2.03(dtd,J=13.1,5.5,2.4Hz,1H)。

[1109] 化合物122

[1110] N-(14-{[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}-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-基)-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酰胺(化合物122)

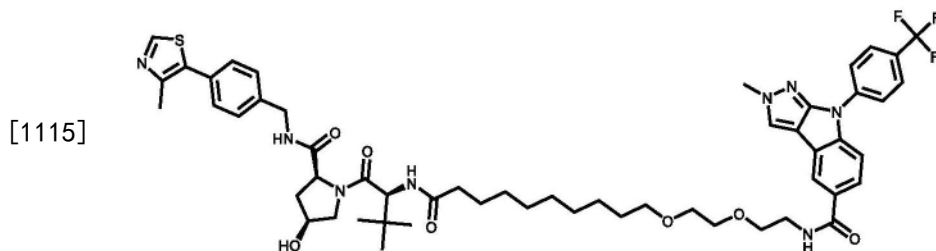


[1112] 在具有搅拌棒的4mL玻璃小瓶中置入4-(15-氨基-4,7,10,13-四氧杂-1-氮杂十五烷-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(与中间体15类似地制备,31,82mg;0.054mmol;105.00mol%),将其溶解在无水DMF(500.00 μ l)中。加入4-甲基吗啉(23 μ l;0.207mmol;400.0mol%)、9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸中间体78(20.00mg;0.052mmol;100.00mol%) and HATU(23.6mg;0.062mmol;120.00mol%)。将黄色反应溶液于室温搅拌18小时。通过制备RP-HPLC-MS纯化反应混合物并将目标级分冻干,得到N-(14-{[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}-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-基)-9-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-9H-

吡啶并[3,4-b]吡啶-3-甲酰胺 (14.5mg)。LC-MS (ESI+, 方法1): $t_R=1.84\text{min}$, m/z 845.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO) 11.08 (s, 1H), 9.08 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 8.90 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 8.63 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.47 (dd, $J=7.9, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.68-7.61 (m, 3H), 7.55 (dd, $J=8.6, 7.1\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.33 (m, 3H), 7.09 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.57 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.04 (dd, $J=12.7, 5.4\text{Hz}$, 1H), 3.62-3.46 (m, 18H), 3.42 (q, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 2.87 (ddd, $J=16.8, 13.7, 5.4\text{Hz}$, 1H), 2.61-2.52 (m, 2H), 2.01 (ddd, $J=13.0, 5.7, 3.4\text{Hz}$, 1H)。

[1113] 化合物117

[1114] (2S, 4S) -1- [(2S) -3,3-二甲基-2-(10-{2-[2-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)-苯基]-2H,8H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)乙氧基]乙氧基}癸酰氨基)丁酰]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺 (化合物117)

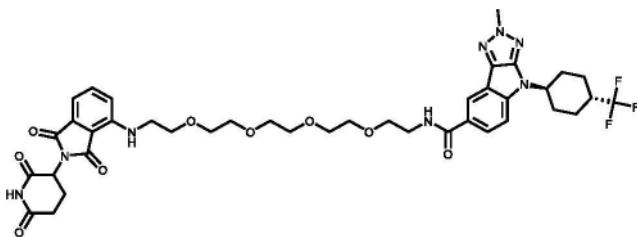


[1116] 在具有搅拌棒的20mL小瓶中,于室温将(2S,4R) -1- [(2S) -2-{10-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]癸酰氨基}-3,3-二甲基丁酰]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺中间体60 (129.4mg; 0.13mmol; 1当量)和TEAD配体1游离酸溶解在DMF (3.0ml; 38.58mmol)中。然后加入HATU (99mg; 0.259mmol; 2当量)和DIPEA (67 μ L; 0.389mmol; 3当量)。将反应混合物于室温搅拌10分钟。其后加入通过再蒸馏纯化的纯度为99.5%的N,N-二异丙基乙胺 (25,125mg; 0.194mmol; 150,00mol%) 在分析级ACS, ISO, Reag.Ph Eur的N,N-二甲基甲酰胺 (3,000ml; 38,580mmol; 29.768,75mol%) 中的溶液,随后加入通过再蒸馏纯化的99.5%的N,N-二异丙基乙胺 (25,125mg; 0.194mmol; 150,00mol%)。将反应混合物于室温搅拌过夜。过滤反应混合物并通过制备RP-HPLC-MS纯化,合并目标级分并减压浓缩,得到所需的产物 (15.2mg, 0.02mmol, 9%)。LC-MS (ESI+, 方法1): $t_R=1.89\text{min}$, m/z 515.3 [M+2H]²⁺。¹H NMR (700MHz, DMSO-d₆) δ 9.0 (s, 1H), 8.6 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.0 (d, $J=20.8\text{Hz}$, 1H), 7.8 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.4-7.4 (m, 5H), 5.4 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 4.4 (dd, $J=19.7, 7.5\text{Hz}$, 2H), 4.4-4.3 (m, 1H), 4.3-4.2 (m, 2H), 4.0 (s, 1H), 3.9 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 3.6 (s, 4H), 2.9 (s, 1H), 2.7 (s, 1H), 2.6 (s, 2H), 2.6-2.6 (m, 5H), 2.4 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 7H), 2.4 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 6H), 2.3 (s, 4H), 2.2 (dt, $J=14.7, 7.5\text{Hz}$, 2H), 2.2 (s, 2H), 2.1-2.1 (m, 1H), 1.8-1.7 (m, 2H), 1.5 (d, $J=34.7\text{Hz}$, 3H), 0.9 (s, 9H)。

[1117] 化合物95

[1118] N-(14-{[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}-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-基)-2-甲基-4-[(1r,4r)-4-(三氟甲基)环己基]-2H,4H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-7-甲酰胺 (化合物95)

[1119]

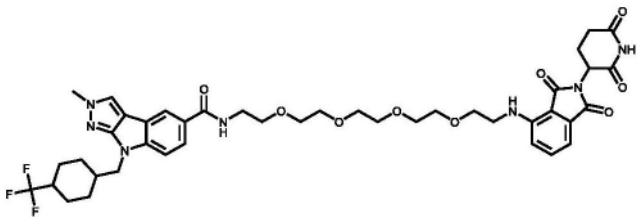


[1120] 在具有搅拌棒的8ml小瓶中置入4-(15-氨基-4,7,10,13-四氧杂-1-氮杂十五烷-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(以与中间体15相同的方式制备,6.32mg;0.01mmol;1.00eq.)、2-甲基-4-[(1r,4r)-4-(三氟甲基)环己基]-2H,4H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吲哚-7-甲酸中间体68(4.70mg;0.01mmol;1.00eq.)、4-甲基吗啉(5.6 μ L;0.05mmol;4.00eq.)。将反应物溶解在无水DMF(1.00ml)中,随后加入HATU(5.85mg;0.02mmol;1.20eq.)。将反应混合物于室温搅拌18小时。过滤反应混合物并通过RP-HPLC-MS纯化。将目标级分冻干,得到呈黄色冻干物的N-(14-[[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基]-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-基)-2-甲基-4-[(1r,4r)-4-(三氟甲基)环己基]-2H,4H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吲哚-7-甲酰胺(6.00mg;0.01mmol)。LC-MS(ESI+,方法1): $t_R=1.72\text{min}$, $m/z 841.30[M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (700MHz,DMSO- d_6) δ 11.09(s,1H),8.52(t, $J=5.6\text{Hz}$,1H),8.44(d, $J=1.7\text{Hz}$,1H),7.97(dd, $J=8.7,1.8\text{Hz}$,1H),7.74(d, $J=8.9\text{Hz}$,1H),7.56(dd, $J=8.5,7.0\text{Hz}$,1H),7.11(d, $J=8.6\text{Hz}$,1H),7.03(d, $J=7.0\text{Hz}$,1H),6.58(t, $J=5.9\text{Hz}$,1H),5.05(dd, $J=12.9,5.4\text{Hz}$,1H),4.58(tt, $J=11.9,4.1\text{Hz}$,1H),4.31(s,3H),3.63-3.42(m,20H),3.01(s,1H),2.92-2.84(m,1H),2.61-2.51(m,1H),2.18-2.10(m,2H),2.10-1.98(m,6H),1.68-1.59(m,2H)。

[1121] 化合物99

[1122] N-(14-[[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基]-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-基)-2-甲基-8-[[4-(三氟甲基)环己基]甲基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-甲酰胺(化合物99)

[1123]



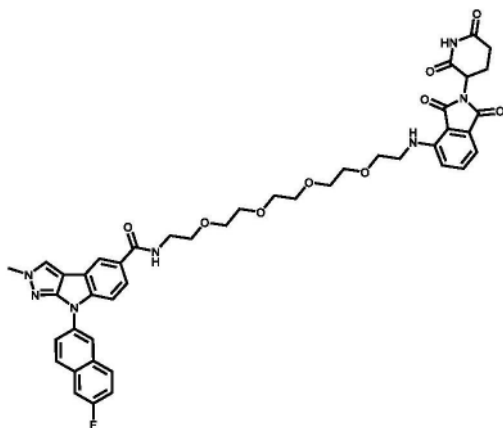
[1124] 在具有搅拌棒的8ml小瓶中置入4-(15-氨基-4,7,10,13-四氧杂-1-氮杂十五烷-1-基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(以与中间体15相同的方式制备,12.59mg;0.03mmol;1.00eq.)、2-甲基-8-[[4-(三氟甲基)环己基]甲基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-甲酸中间体71(9.70mg;0.03mmol;1.00eq.)、4-甲基吗啉(11.2 μ L;0.10mmol;4.00eq.)。将反应物溶解在无水二甲基甲酰胺(0.50ml)中,随后加入HATU(11.67mg;0.03mmol;1.20eq.)。将反应混合物于室温搅拌18小时。过滤反应混合物并通过制备RP-HPLC-MS直接纯化。将目标级分冻干,得到呈黄色冻干物的N-(14-[[2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基]-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-基)-2-甲基-8-[[4-(三氟甲基)环己基]甲基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-甲酰胺(14.00mg;0.02mmol)。LC-MS(ESI+,方法1): $t_R=1.68\text{min}$, $m/z 427.80[M+2H]^{2+}$ 。 $^1\text{H NMR}$

(700MHz, DMSO-d₆) d 11.1 (s, 1H), 8.4 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.2 (t, J=2.1Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.8-7.8 (m, 1H), 7.6 (dd, J=8.6, 7.1Hz, 1H), 7.5-7.4 (m, 1H), 7.1 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.0 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.6 (t, J=5.9Hz, 1H), 5.1 (dd, J=12.9, 5.5Hz, 1H), 4.0-4.0 (m, 5H), 3.6 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.6-3.5 (m, 14H), 3.5-3.4 (m, 4H), 2.9 (ddd, J=17.1, 13.9, 5.4Hz, 1H), 2.6-2.5 (m, 2H), 2.2 (s, 1H), 2.1-2.0 (m, 1H), 1.8 (dq, J=8.2, 4.9, 4.0Hz, 2H), 1.7 (d, J=8.1Hz, 2H), 1.5 (ddq, J=18.0, 8.9, 4.5, 4.1Hz, 1H), 1.2-1.1 (m, 4H)。

[1125] 化合物110

[1126] N-(14- {[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}-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-基)-8-(6-氟萘-2-基)-2-甲基-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-甲酰胺(化合物110)

[1127]



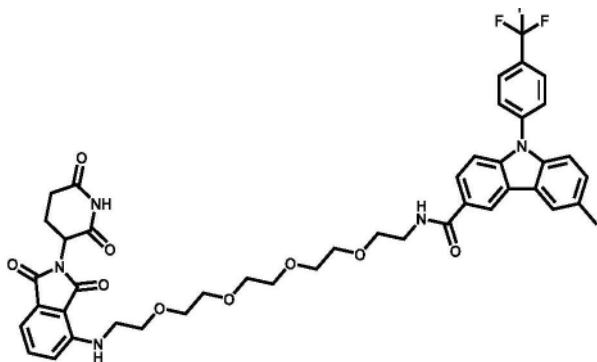
[1128] 在4ml玻璃小瓶中,将4-(15-氨基-4,7,10,13-四氧杂-1-氮杂十五烷-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(以与中间体15相同的方式制备, 34.0mg; 0.058mmol; 1.05eq.) 溶解在无水N,N-二甲基甲酰胺(0.6ml)中。加入4-甲基吗啉(24.7 μ l; 0.223mmol; 4.00eq.)和8-(6-氟萘-2-基)-2-甲基-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-甲酸(以与TEAD配体1游离酸相同的方式制备,但在结构单元3的合成过程中的芳基溴化物偶联配偶体取而代之为2-溴-6-氟萘, 20.0mg; 0.056mmol; 1.00eq.)并溶解。然后加入HATU(25.3mg; 0.067mmol; 1.20eq.)并于室温搅拌18小时。黄色反应溶液通过制备HPLC纯化。将目标级分冻干,重新溶解在DCM中并通过真空离心蒸发,得到呈黄色无定形固体的N-(14- {[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}-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-基)-8-(6-氟萘-2-基)-2-甲基-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-甲酰胺(13.4mg, 0.016mmol)。LC-MS (ESI+, 方法10): tR=1.68min, m/z 834.20 [M+H]⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO) d 11.08 (s, 1H), 8.48 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.36 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.33 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (dt, J=9.1, 3.0Hz, 2H), 8.01 (dd, J=8.9, 2.2Hz, 1H), 7.84 (ddd, J=11.6, 9.4, 2.3Hz, 2H), 7.69 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.60-7.47 (m, 2H), 7.11 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.02 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.63-6.53 (m, 1H), 5.05 (dd, J=12.7, 5.4Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.61-3.49 (m, 16H), 3.48-3.38 (m, 4H), 2.88 (ddd, J=16.8, 13.7, 5.4Hz, 1H), 2.58 (dt, J=16.5, 2.9Hz, 1H), 2.55-2.46 (m, 1H), 2.02 (ddd, J=10.6, 5.5, 3.2Hz, 1H)。

[1129] 化合物46

[1130] N-(14- {[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}-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-基)-6-甲基-9-[4-(三氟甲基)苯基]-9H-吡唑-3-甲酰胺

(化合物46)

[1131]

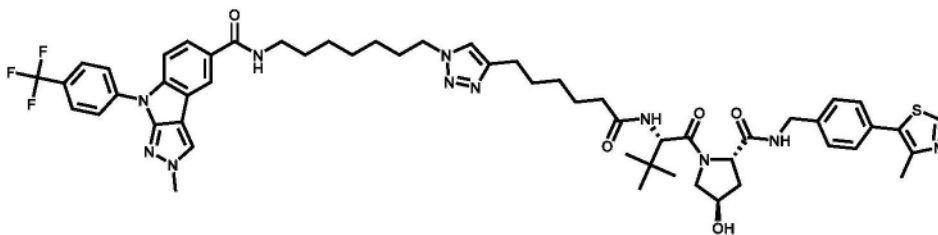


[1132] 与化合物50类似地制备,但取而代之使用不同的酸(6-甲基-9-[4-(三氟甲基)苯基]-9H-咪唑-3-甲酸,以与TEAD配体1相同的方式制备,其中结构单元取而代之为2'-氨基-6-氯-5'-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酸乙酯)和胺(4-(15-氨基-4,7,10,13-四氧杂-1-氮杂十五烷-1-基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮;甲酸,以与中间体15相同的方式制备)偶联配偶体,得到呈黄色冻干物的N-(14-{{2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基}氨基}-3,6,9,12-四氧杂十四烷-1-基)-6-甲基-9-[4-(三氟甲基)苯基]-9H-咪唑-3-甲酰胺(18.0mg;0.02mmol)。LC-MS(ESI+,方法3):
 $t_R=2.72\text{min}$, m/z 843.6[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 11.1(s, 1H), 8.8(d, J=1.9Hz, 1H), 8.6(t, J=5.6Hz, 1H), 8.1-8.0(m, 3H), 8.0(dd, J=8.7, 1.8Hz, 1H), 7.9-7.9(m, 2H), 7.6(dd, J=8.6, 7.1Hz, 1H), 7.5(d, J=8.6Hz, 1H), 7.4(d, J=8.4Hz, 1H), 7.3-7.3(m, 1H), 7.1(d, J=8.6Hz, 1H), 7.0(d, J=7.0Hz, 1H), 6.6(t, J=5.8Hz, 1H), 5.1(dd, J=12.8, 5.4Hz, 1H), 3.6-3.5(m, 6H), 3.5-3.5(m, 15H), 3.4(q, J=5.6Hz, 2H), 2.9(ddd, J=16.9, 13.8, 5.4Hz, 1H), 2.6-2.5(m, 2H), 2.0(dtd, J=12.8, 5.0, 2.0Hz, 1H)。

[1133] 化合物34

[1134] (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-(6-{1-[7-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-基}甲酰氨基)庚基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}己酰氨基)丁酰]-4-羟基-N-{{4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基}甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(化合物34)

[1135]



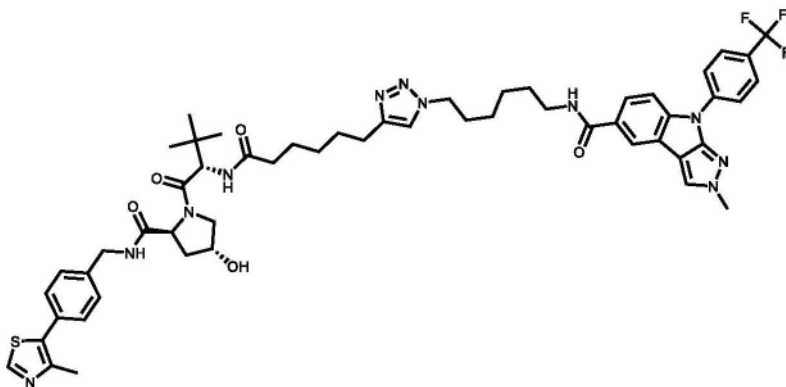
[1136] 将1-[7-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吲哚-5-基}甲酰氨基)庚基]-2,4-三氮杂-1,2-二烯-1-鎊-3-亚胺(与中间体1类似地制备,取而代之使用7-叠氮基-1-庚胺作为胺偶联配偶体,21.40mg;0.04mmol;1.00eq.)在DMF(460,00 μ l)中的溶液加到(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-(辛-7-炔酰氨基)丁酰]-4-羟基-N-{{4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基}甲基}吡咯烷-2-甲酰胺中间体22(23.73mg;0.04mmol;1.00eq.)在DMF(400.00 μ l)中的溶液中。将五水合硫酸铜(II)(1.07mg;0.004mmol;0.10eq.)和抗坏血酸钠(17.01mg;0.09mmol;2.00eq.)溶解在水中并将所得橙色悬浮液加到反应混合物中。将反应混合物于室温搅拌18小时。将其过滤并通过HPLC纯化产物,冻干后得到(2S,4R)-1-

[(2S)-3,3-二甲基-2-(6-{1-[7-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)庚基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}己酰氨基)丁酰]-4-羟基-N-{{4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基}甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(17.4mg,0.02mmol,39%)。LC-MS(ESI+,方法2):tR=2.57min,m/z 525.4[M+2H]²⁺。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.0(s,1H),8.5(t,J=6.1Hz,1H),8.4(t,J=5.6Hz,1H),8.3(d,J=1.8Hz,1H),8.2(s,1H),8.1(d,J=8.3Hz,2H),8.0(d,J=8.3Hz,2H),7.9-7.7(m,4H),7.4(q,J=8.0Hz,4H),5.1(d,J=3.6Hz,1H),4.5(d,J=9.4Hz,1H),4.5-4.4(m,2H),4.3(s,1H),4.3(t,J=7.2Hz,2H),4.2(dd,J=15.9,5.5Hz,1H),4.0(s,3H),3.7-3.6(m,2H),2.6(t,J=7.6Hz,2H),2.4(s,3H),2.3-2.2(m,1H),2.2-2.1(m,1H),2.1-2.0(m,1H),1.9-1.9(m,1H),1.8-1.7(m,2H),1.6-1.4(m,7H),1.4-1.2(m,9H),0.9-0.9(m,9H)。

[1137] 化合物35

[1138] (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-(6-{1-[6-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)己基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}己酰氨基)丁酰]-4-羟基-N-{{4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基}甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(化合物35)

[1139]



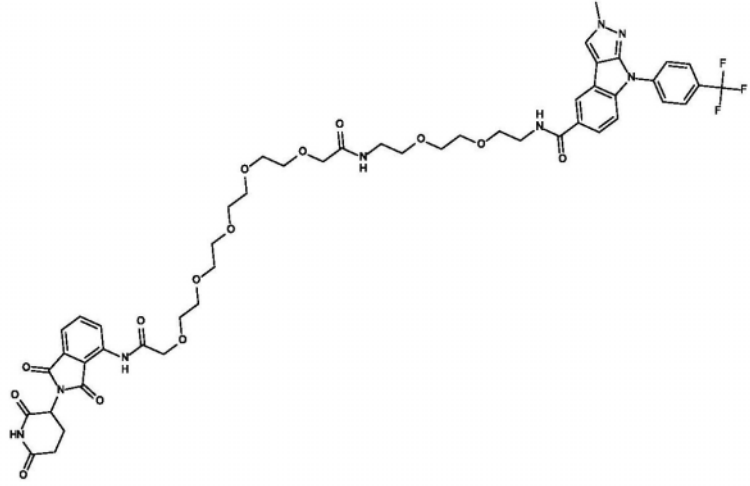
[1140] 与化合物34类似地制备,取而代之使用N-(6-叠氮基己基)-2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酰胺而不是1-[7-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)庚基]-2λ4-三氮杂-1,2-二烯-1-鎊-3-亚胺作为叠氮化物组分。该叠氮化物组分与中间体1类似地制备,取而代之使用6-叠氮基-1-己胺作为胺偶联配偶体。此经调整的程序得到(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-(6-{1-[6-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)己基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}己酰氨基)丁酰]-4-羟基-N-{{4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基}甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(4.8mg,0.01mmol,11%)。LC-MS(ESI+,方法2):tR=2.52min,m/z 518.5[M+2H]²⁺。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.0(s,1H),8.5(t,J=6.1Hz,1H),8.4(t,J=5.6Hz,1H),8.3(d,J=1.8Hz,1H),8.2(s,1H),8.1(d,J=8.4Hz,2H),8.0(d,J=8.5Hz,2H),7.9-7.8(m,3H),7.8(d,J=8.7Hz,1H),7.4(d,J=8.3Hz,2H),7.4(d,J=8.3Hz,2H),5.1(d,J=3.9Hz,1H),4.5(d,J=9.3Hz,1H),4.5-4.4(m,2H),4.4-4.3(m,1H),4.3(t,J=7.1Hz,2H),4.2(dd,J=15.8,5.5Hz,1H),4.0(s,3H),3.7-3.6(m,2H),3.3(d,J=7.0Hz,2H),2.6(t,J=7.6Hz,2H),2.4(s,3H),2.3(dt,J=14.8,7.6Hz,1H),2.1(ddd,J=14.3,8.2,6.3Hz,1H),2.0(ddd,J=13.0,7.7,2.7Hz,1H),1.9(ddd,J=12.9,8.5,4.6Hz,1H),1.8(p,J=7.3Hz,2H),1.6-1.4(m,6H),1.4(p,J=7.0Hz,2H),1.3(p,J=7.4Hz,4H),0.9(s,9H)。

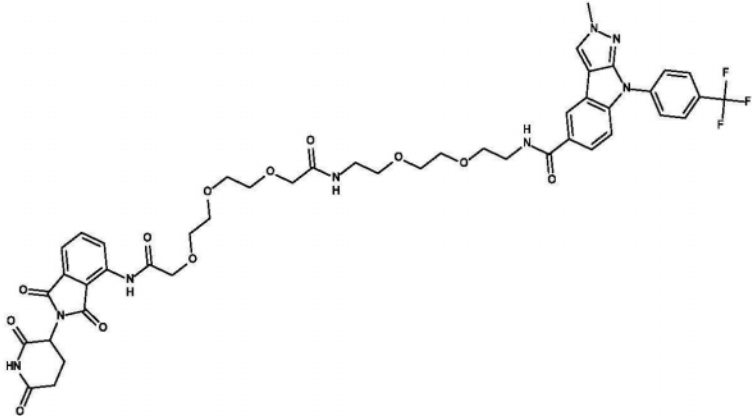
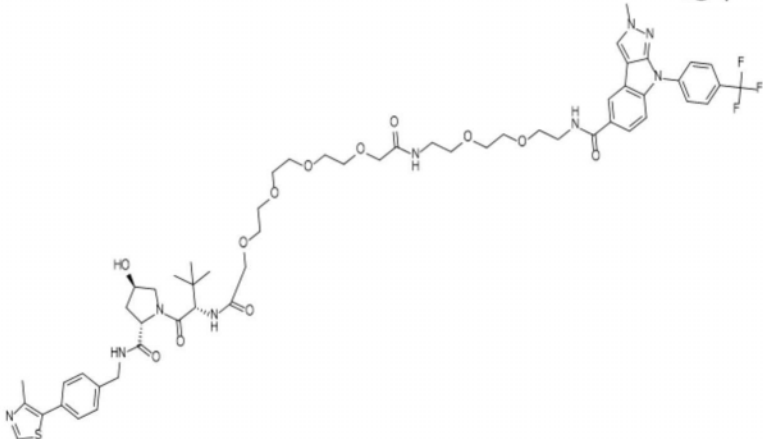
[1141] 表1

[1142] 下表1示出了本发明的示例性化合物。它们已如上述实施例中所述或与其类似的方式合成。

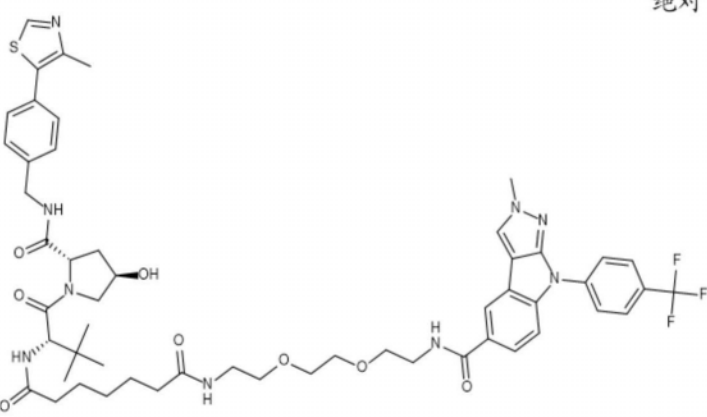
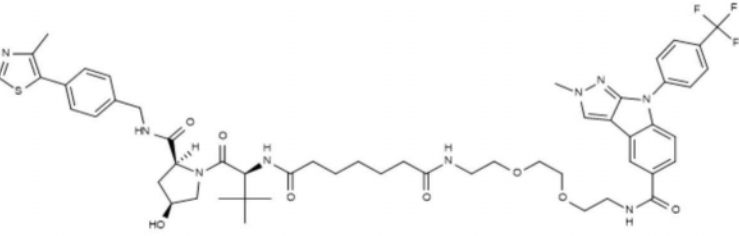
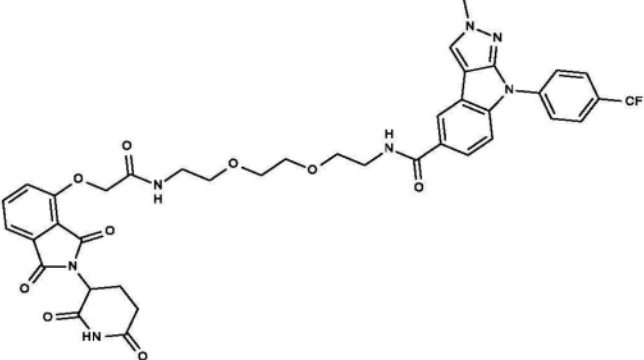
[1143] 表1

[1144]

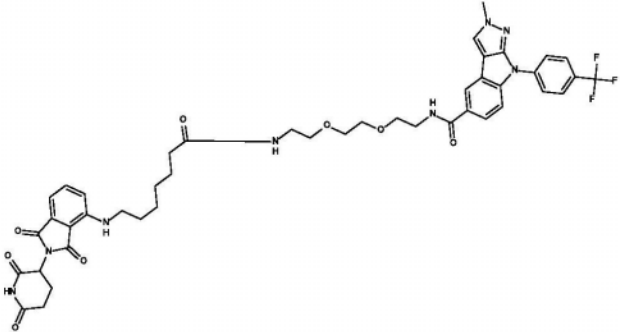
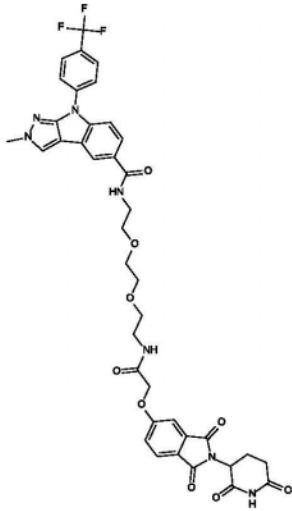
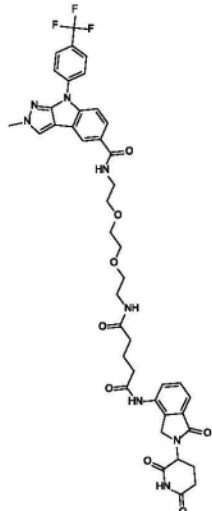
化合物编号	结构
1	 <p>The chemical structure of compound 1 is a complex molecule. It features a central chain of three amide linkages connected by polyoxyethylene (PEO) spacers. The left end of the chain is attached to a 2,6-dimethyl-1,3-bis(oxo)cyclohexane-5-carboxamide group. The right end is attached to a 1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)indazole-3-carboxamide group.</p>

化合物编号	结构
2	 <p>Chemical structure of compound 2, featuring a complex molecule with a central chain of ether linkages and amide bonds, connected to a benzimidazole ring system and a fluorinated phenyl group. The structure includes a benzimidazole core substituted with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group. This core is linked via an amide bond to a chain of three ethylene glycol units. The chain continues with another amide bond to a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine ring system, which is further substituted with a benzimidazole ring.</p>
3	 <p>Chemical structure of compound 3, featuring a complex molecule with a central chain of ether linkages and amide bonds, connected to a benzimidazole ring system and a fluorinated phenyl group. The structure includes a benzimidazole core substituted with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group. This core is linked via an amide bond to a chain of three ethylene glycol units. The chain continues with another amide bond to a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine ring system, which is further substituted with a benzimidazole ring. The structure also includes a hydroxyl group and a thiazole ring system. The word "绝对" (Absolute) is written above the structure.</p>

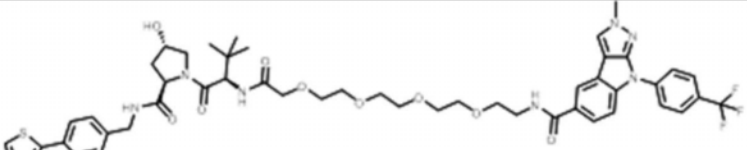
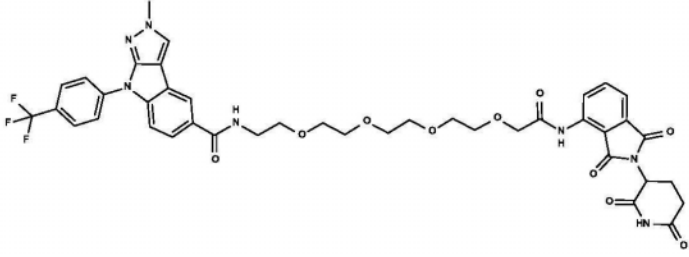
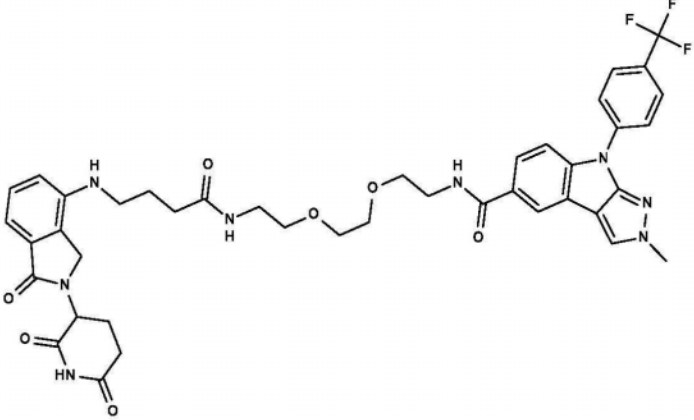
[1145]

化合物编号	结构
4	<p style="text-align: right;">绝对</p>  <p>The chemical structure of compound 4 is a complex molecule. It features a central chain of amide and ether linkages. On the left, there is a 2-methyl-5-(4-(2-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)phenyl)acetamide group. This is connected to a 2-hydroxy-3-(2-oxo-2-(2-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)ethyl)pyrrolidine-1-carboxamide group. The pyrrolidine ring is further substituted with a 2-oxo-2-(2-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)ethyl group. The chain continues through a 7-oxoheptanamide group, a 1,3-bis(2-oxoheptan-7-ylamino)propan-2-yl ether, and another 7-oxoheptanamide group. On the right, it is connected to a 1-(4-(2,2,2-trifluorophenyl)-1H-benzotriazol-5-yl)benzotriazole group.</p>
4-N	<p style="text-align: right;">绝对</p>  <p>The chemical structure of compound 4-N is a complex molecule. It features a central chain of amide and ether linkages. On the left, there is a 2-methyl-5-(4-(2-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)phenyl)acetamide group. This is connected to a 2-hydroxy-3-(2-oxo-2-(2-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)ethyl)pyrrolidine-1-carboxamide group. The pyrrolidine ring is further substituted with a 2-oxo-2-(2-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)ethyl group. The chain continues through a 7-oxoheptanamide group, a 1,3-bis(2-oxoheptan-7-ylamino)propan-2-yl ether, and another 7-oxoheptanamide group. On the right, it is connected to a 1-(4-(2,2,2-trifluorophenyl)-1H-benzotriazol-5-yl)benzotriazole group.</p>
5	 <p>The chemical structure of compound 5 is a complex molecule. It features a central chain of amide and ether linkages. On the left, there is a 2-oxo-2-(2-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)ethyl group. This is connected to a 2-oxo-2-(2-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)ethyl group. The chain continues through a 7-oxoheptanamide group, a 1,3-bis(2-oxoheptan-7-ylamino)propan-2-yl ether, and another 7-oxoheptanamide group. On the right, it is connected to a 1-(4-(2,2,2-trifluorophenyl)-1H-benzotriazol-5-yl)benzotriazole group.</p>

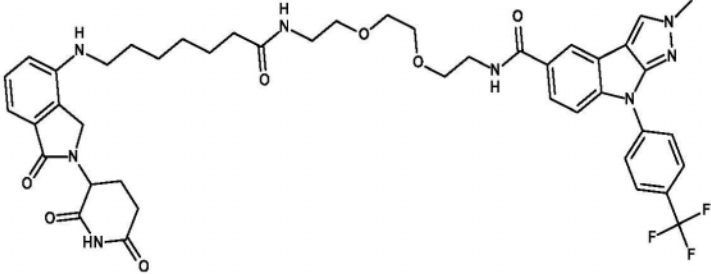
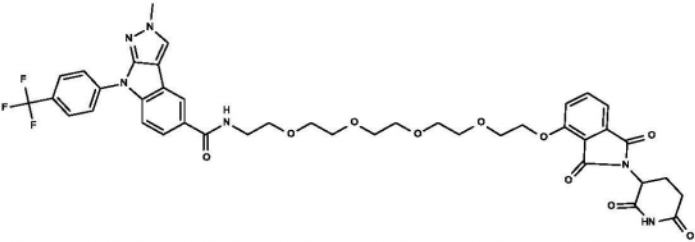
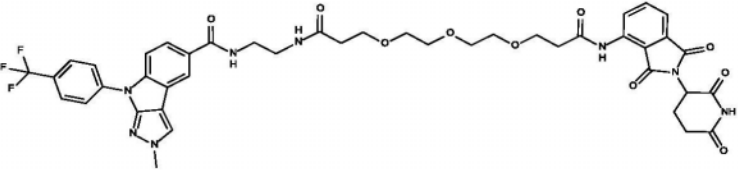
[1146]

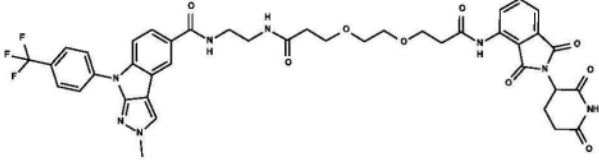
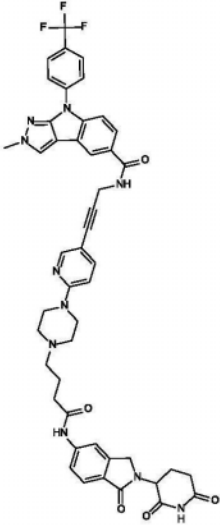
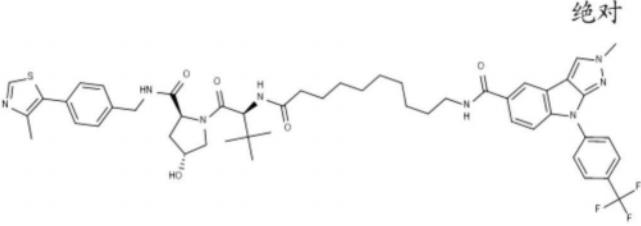
化合物编号	结构
6	 <p>Chemical structure of compound 6, showing a complex molecule with a central chain of amide and ether linkages. The structure includes a benzimidazole ring system, a piperidine ring, and a trifluoromethyl group.</p>
7	 <p>Chemical structure of compound 7, showing a complex molecule with a central chain of amide and ether linkages. The structure includes a benzimidazole ring system, a piperidine ring, and a trifluoromethyl group.</p>
8	 <p>Chemical structure of compound 8, showing a complex molecule with a central chain of amide and ether linkages. The structure includes a benzimidazole ring system, a piperidine ring, and a trifluoromethyl group.</p>

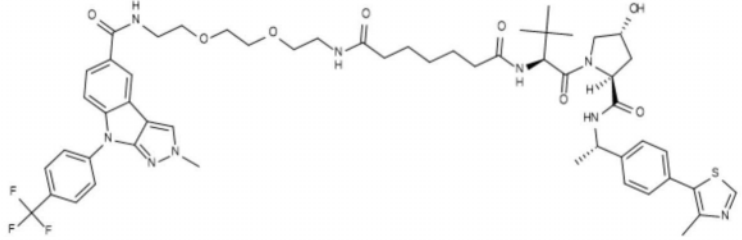
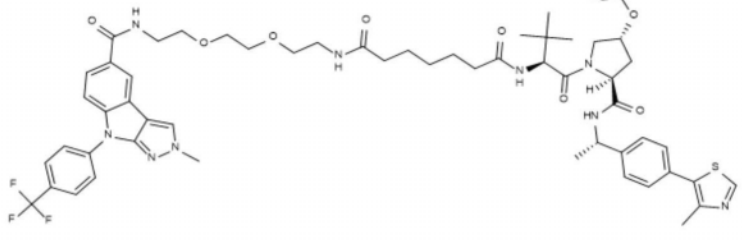
[1147]

化合物编号	结构
12	 <p>化合物12</p> <p>The structure of compound 12 is a long-chain molecule. It features a central poly(ethylene glycol) (PEG) chain. On the left end, the PEG chain is connected via an amide bond to a 2-hydroxy-5-(4-(2-(2-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethyl)phenyl)pentan-3-one derivative. On the right end, the PEG chain is connected via an amide bond to a 2-(4-(2-(2,2,2-trifluoroethyl)phenoxy)phenyl)imidazole derivative.</p>
13	 <p>Compound 13 is a long-chain molecule with a central poly(ethylene glycol) (PEG) chain. The left end of the PEG chain is connected via an amide bond to a 2-(4-(2-(2,2,2-trifluoroethyl)phenoxy)phenyl)imidazole derivative. The right end of the PEG chain is connected via an amide bond to a 2-(4-(2-(2,2,2-trifluoroethyl)phenoxy)phenyl)imidazole derivative.</p>
14	 <p>Compound 14 is a long-chain molecule with a central poly(ethylene glycol) (PEG) chain. The left end of the PEG chain is connected via an amide bond to a 2-(4-(2-(2,2,2-trifluoroethyl)phenoxy)phenyl)imidazole derivative. The right end of the PEG chain is connected via an amide bond to a 2-(4-(2-(2,2,2-trifluoroethyl)phenoxy)phenyl)imidazole derivative.</p>

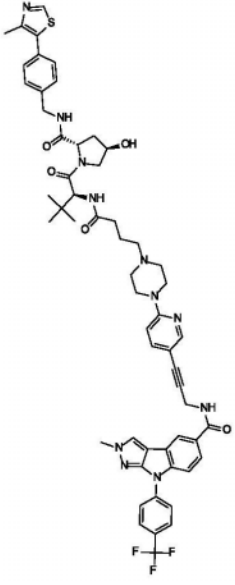
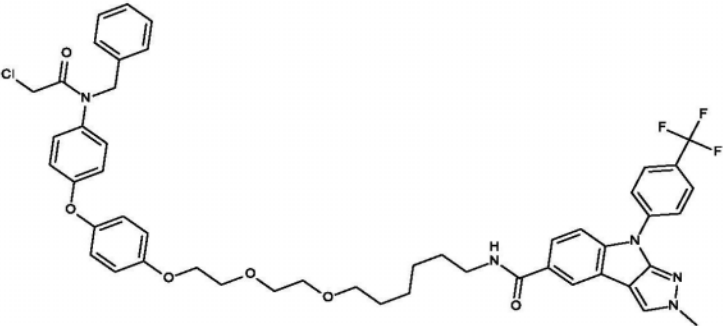
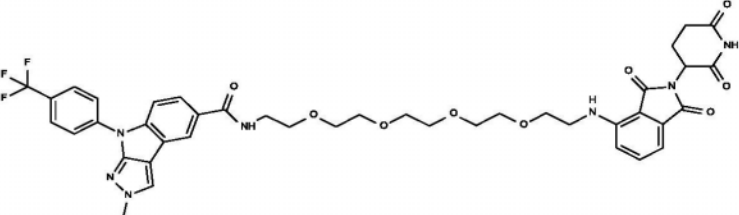
[1149]

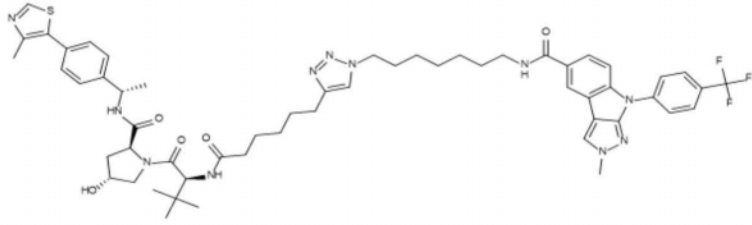
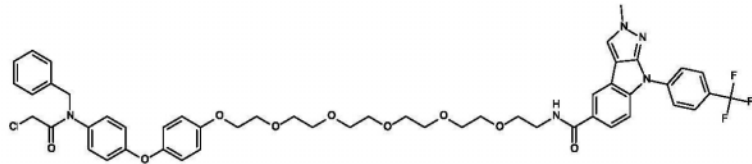
化合物编号	结构
15	 <p>Chemical structure of compound 15, featuring a central linker chain connecting two complex heterocyclic moieties. The linker consists of a long alkyl chain (8 carbons) and a polyether chain (3 ether linkages). The left moiety is a benzimidazole derivative with a piperidine ring fused to the imidazole ring. The right moiety is a benzimidazole derivative with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group attached to the imidazole ring.</p>
16	[1150]  <p>Chemical structure of compound 16, featuring a central linker chain connecting two complex heterocyclic moieties. The linker consists of a long polyether chain (6 ether linkages). The left moiety is a benzimidazole derivative with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group attached to the imidazole ring. The right moiety is a benzimidazole derivative with a piperidine ring fused to the imidazole ring.</p>
17	 <p>Chemical structure of compound 17, featuring a central linker chain connecting two complex heterocyclic moieties. The linker consists of a long polyether chain (6 ether linkages) and a central amide linkage. The left moiety is a benzimidazole derivative with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group attached to the imidazole ring. The right moiety is a benzimidazole derivative with a piperidine ring fused to the imidazole ring.</p>

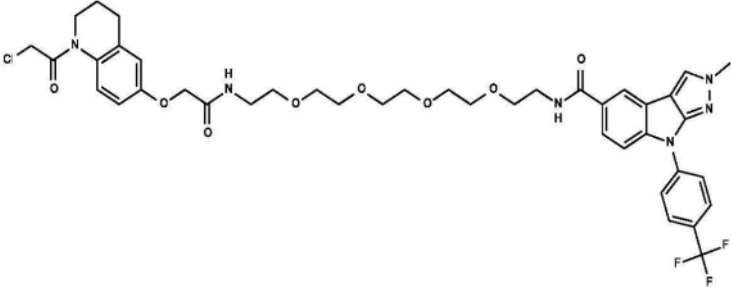
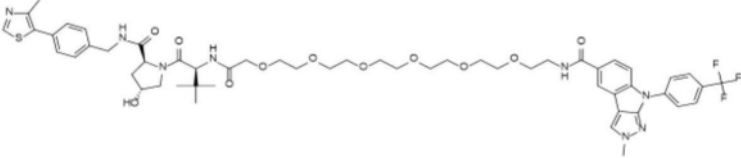
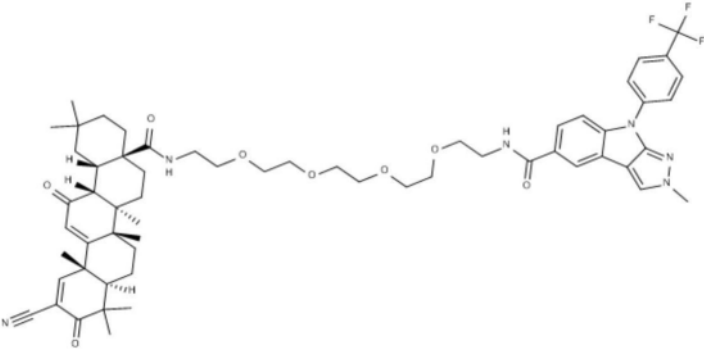
化合物编号	结构
18	
19	<p>[1151]</p> 
20	<p>绝对</p> 

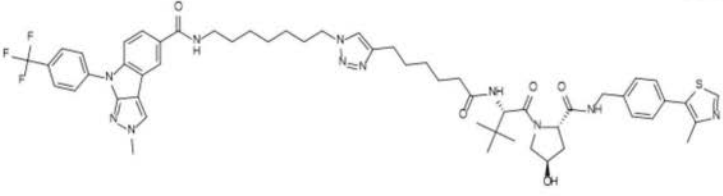
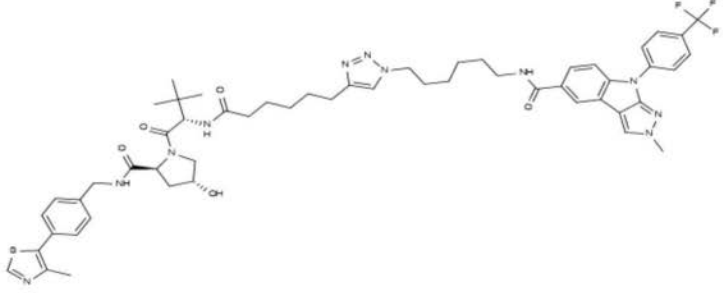
化合物编号	结构
24	 <p>Chemical structure of compound 24, labeled as "绝对" (Absolute). The structure features a central chain of amide and ether linkages. On the left, there is a benzimidazole ring system substituted with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group. On the right, the chain connects to a chiral center (a quaternary carbon) which is further linked to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a hydroxyl group and a 4-(2-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)phenyl group.</p>
25	 <p>Chemical structure of compound 25, labeled as "绝对" (Absolute). The structure is very similar to compound 24, but the hydroxyl group on the pyrrolidine ring is replaced by an acetoxy group (an ester linkage).</p>

[1153]

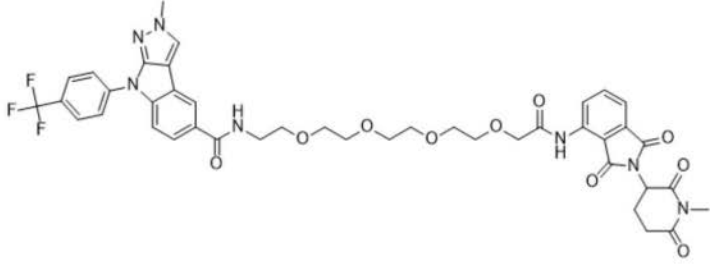
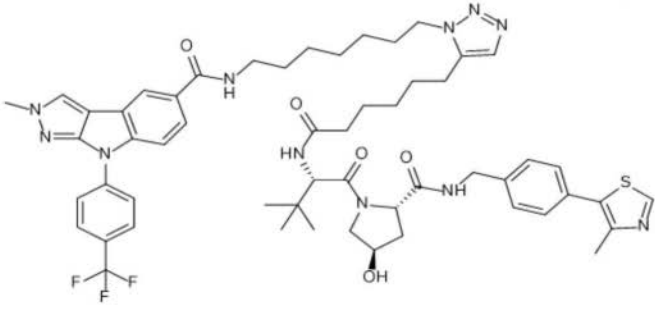
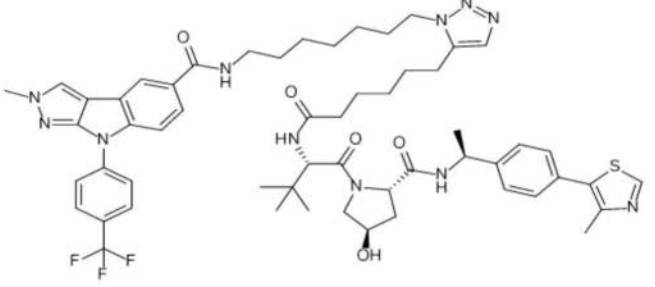
化合物编号	结构
26	 <p>Chemical structure of compound 26, featuring a complex molecule with a thiazole ring, a benzamide group, a hydroxyl group, a piperazine ring, a pyridine ring, and a fluorinated benzimidazole core.</p>
27	[1154]  <p>Chemical structure of compound 27, showing a long chain of ether linkages connecting a benzamide group, a fluorinated benzimidazole core, and a trifluoromethyl group.</p>
28	 <p>Chemical structure of compound 28, featuring a long chain of ether linkages connecting a fluorinated benzimidazole core, a benzamide group, and a cyclic amide structure.</p>

化合物编号	结构
29	<p style="text-align: right;">绝对</p>  <p>The chemical structure of compound 29 is a complex molecule. It features a central chain of atoms including a thiazole ring, a benzene ring, a chiral center with a hydroxyl group, a carbonyl group, a pyrrolidine ring, and another carbonyl group. This chain is connected via a long aliphatic linker to a triazole ring, which is further connected to another long aliphatic linker, a carbonyl group, and a benzimidazole ring system. The benzimidazole system is substituted with a methyl group and a pentafluorophenyl group.</p>
[1155] 30	 <p>The chemical structure of compound 30 is a long-chain molecule. It starts with a benzene ring substituted with a chlorine atom and a carbonyl group. This is connected to a biphenyl system, which is further linked to a polyether chain consisting of several oxygen atoms connected by methylene groups. The polyether chain is terminated by a carbonyl group, which is connected to a benzimidazole ring system. The benzimidazole system is substituted with a methyl group and a pentafluorophenyl group.</p>

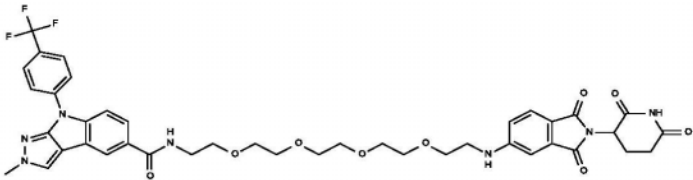
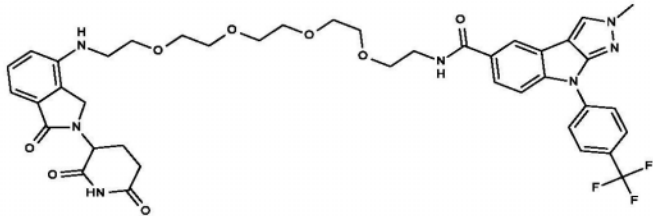
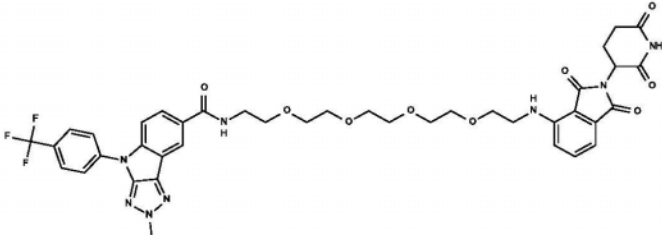
化合物编号	结构
31	 <p>Chemical structure of compound 31, featuring a piperidine ring system connected via a carbonyl group to a benzene ring. This benzene ring is further linked through an ether oxygen to a chain of seven ethylene glycol units. The chain terminates in an amide group connected to another benzene ring, which is substituted with a methylimidazole ring and a pentafluorophenyl group.</p>
[1156] 32	<p>绝对</p>  <p>Chemical structure of compound 32, featuring a complex polycyclic core with a hydroxyl group and a methyl group. This core is linked via a carbonyl group to a chain of seven ethylene glycol units. The chain terminates in an amide group connected to a benzene ring, which is substituted with a methylimidazole ring and a pentafluorophenyl group.</p>
33	<p>绝对</p>  <p>Chemical structure of compound 33, featuring a complex polycyclic core with a nitrile group and a hydroxyl group. This core is linked via a carbonyl group to a chain of seven ethylene glycol units. The chain terminates in an amide group connected to a benzene ring, which is substituted with a methylimidazole ring and a pentafluorophenyl group.</p>

化合物编号	结构
34	<p style="text-align: right;">绝对</p>  <p>(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-(6-{1-[7-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)庚基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}己酰氨基)丁酰]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺</p>
35	<p style="text-align: right;">绝对</p>  <p>(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-(6-{1-[6-({2-甲基-8-[4-(三氟甲基)苯基]-2H,8H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}甲酰氨基)己基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}己酰氨基)丁酰]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺</p>

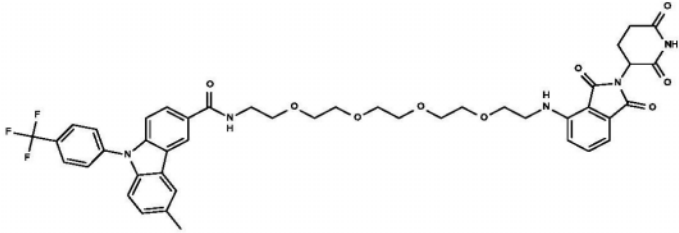
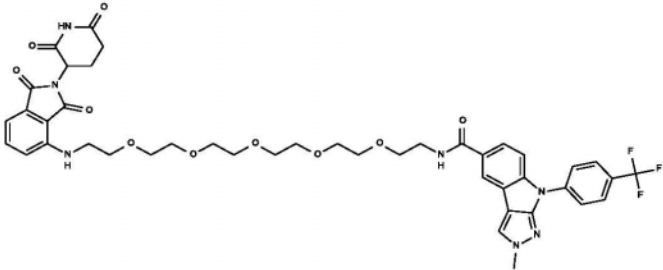
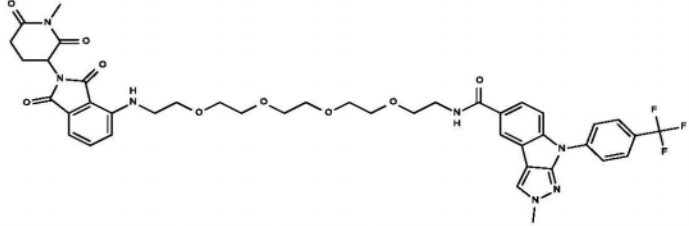
[1157]

化合物编号	结构
	基}吡咯烷-2-甲酰胺
36	
37	<p data-bbox="1177 730 1230 763">绝对</p> 
38	<p data-bbox="1177 1178 1230 1211">绝对</p> 

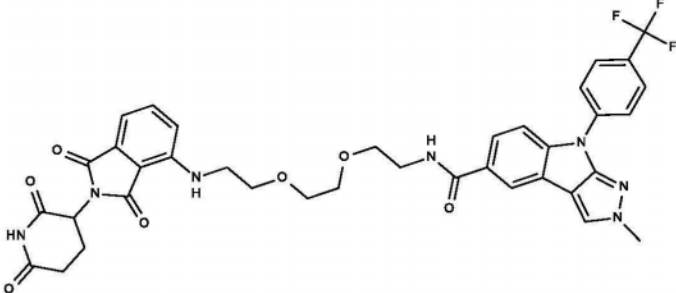
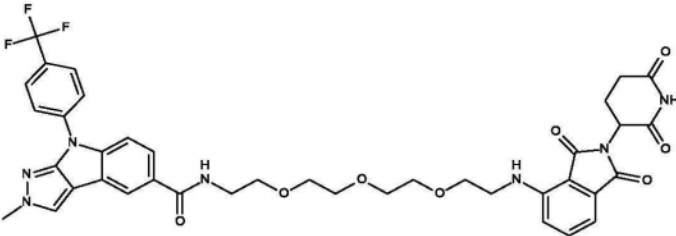
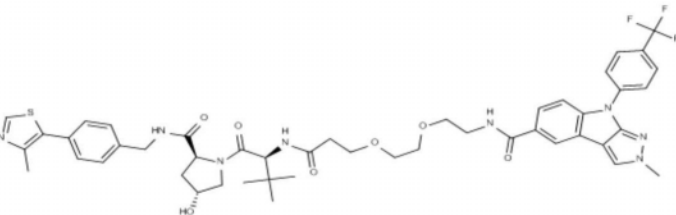
[1158]

化合物编号	结构
42	 <p>Chemical structure of compound 42, featuring a central polyether chain (HO-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-OH) linked to two indazole rings. The left indazole ring is substituted with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group and a 1,2,4-triazole ring. The right indazole ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring and a piperidine-2,6-dione ring.</p>
43	 <p>Chemical structure of compound 43, featuring a central polyether chain (HO-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-OH) linked to two indazole rings. The left indazole ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring and a piperidine-2,6-dione ring. The right indazole ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring and a 4-(trifluoromethyl)phenyl group.</p>
45	 <p>Chemical structure of compound 45, featuring a central polyether chain (HO-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-OH) linked to two indazole rings. The left indazole ring is substituted with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group and a 1,2,4-triazole ring. The right indazole ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring and a piperidine-2,6-dione ring.</p>

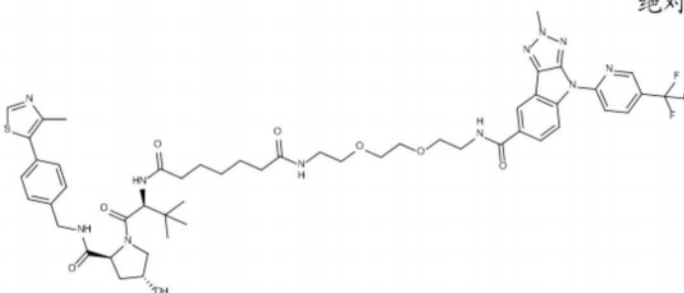
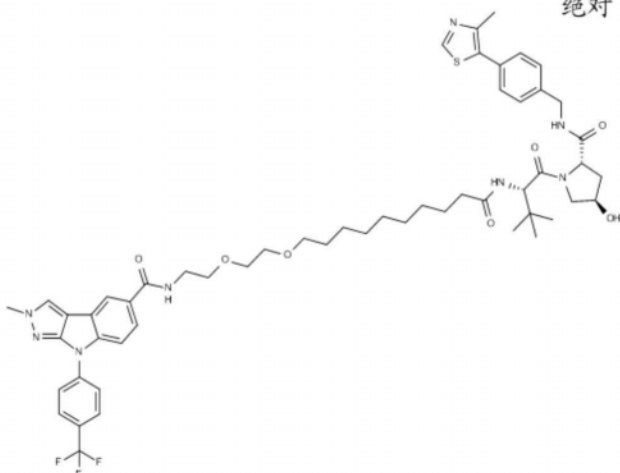

[1159]

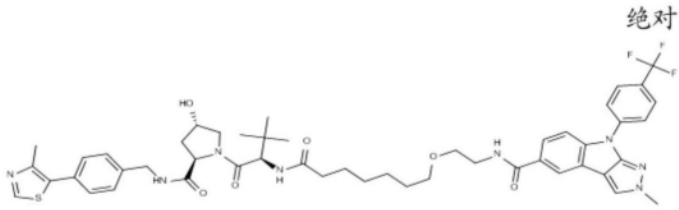
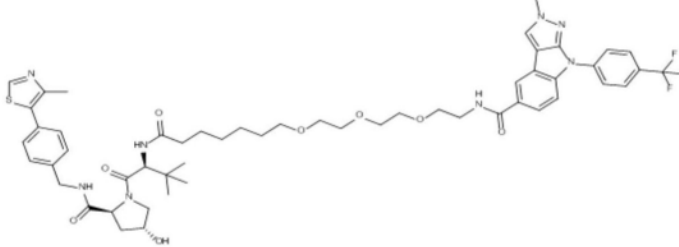
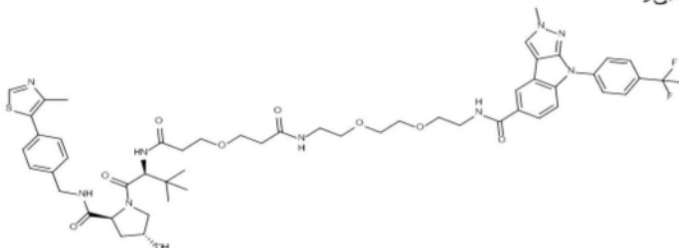
化合物编号	结构
46	 <p>Chemical structure of compound 46: A long-chain polyether molecule consisting of a 1,4-bis(2-oxo-2-(2,2,2-trifluorophenyl)ethyl)benzene-1,4-diol derivative linked via amide bonds to a 1,4-bis(2-oxo-2-(2,2,2-trifluorophenyl)ethyl)benzene-1,4-diol derivative, which is further linked to a 1,4-bis(2-oxo-2-(2,2,2-trifluorophenyl)ethyl)benzene-1,4-diol derivative.</p>
47	 <p>Chemical structure of compound 47: A long-chain polyether molecule consisting of a 1,4-bis(2-oxo-2-(2,2,2-trifluorophenyl)ethyl)benzene-1,4-diol derivative linked via amide bonds to a 1,4-bis(2-oxo-2-(2,2,2-trifluorophenyl)ethyl)benzene-1,4-diol derivative, which is further linked to a 1,4-bis(2-oxo-2-(2,2,2-trifluorophenyl)ethyl)benzene-1,4-diol derivative.</p>
48	 <p>Chemical structure of compound 48: A long-chain polyether molecule consisting of a 1,4-bis(2-oxo-2-(2,2,2-trifluorophenyl)ethyl)benzene-1,4-diol derivative linked via amide bonds to a 1,4-bis(2-oxo-2-(2,2,2-trifluorophenyl)ethyl)benzene-1,4-diol derivative, which is further linked to a 1,4-bis(2-oxo-2-(2,2,2-trifluorophenyl)ethyl)benzene-1,4-diol derivative.</p>

[1160]

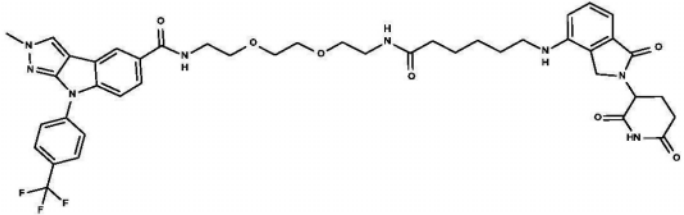
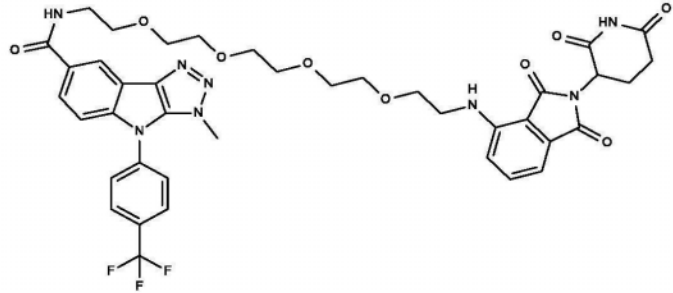
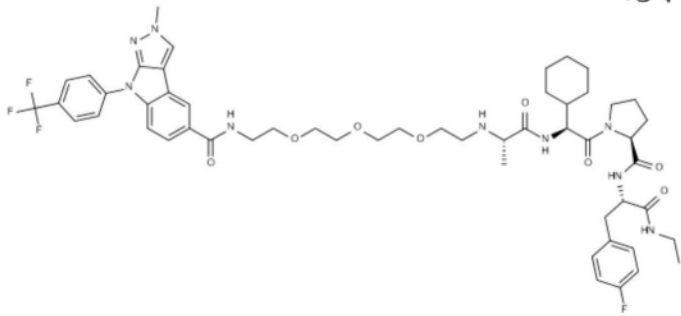
化合物编号	结构
49	 <p>Chemical structure of compound 49, featuring a central polyether chain connecting two indazole-based moieties. The left moiety is a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-indazole-5-carboxamide derivative with a piperidine ring fused to the indazole. The right moiety is a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-indazole-5-carboxamide derivative with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group attached to the indazole ring.</p>
50	 <p>Chemical structure of compound 50, featuring a central polyether chain connecting two indazole-based moieties. The left moiety is a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-indazole-5-carboxamide derivative with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group attached to the indazole ring. The right moiety is a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-indazole-5-carboxamide derivative with a piperidine ring fused to the indazole.</p>
51	 <p>Chemical structure of compound 51, featuring a central polyether chain connecting two indazole-based moieties. The left moiety is a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-indazole-5-carboxamide derivative with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group attached to the indazole ring. The right moiety is a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-indazole-5-carboxamide derivative with a piperidine ring fused to the indazole. The structure is labeled as "绝对" (Absolute).</p>

[1161]

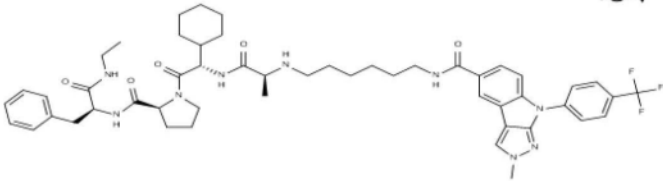
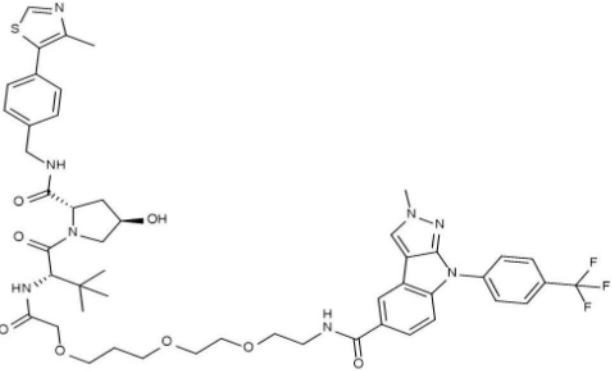
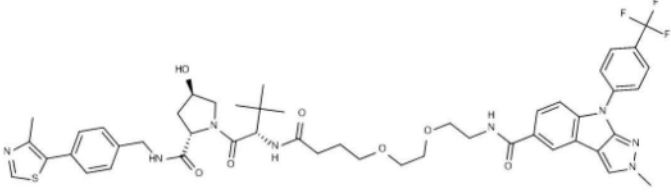
化合物编号	结构
55	<p style="text-align: right;">绝对</p>  <p>The chemical structure of compound 55 is a complex molecule. It features a central chain of amide and ether linkages. On the left end, there is a 2-methyl-5-thiazole ring connected to a 4-(benzylamino)phenyl group, which is further linked to a 2-hydroxy-2-(tert-butyl)pyrrolidine-1-carboxamide moiety. The central chain consists of a hexyl amide, a propyl ether, and another hexyl amide. On the right end, there is a 2-methyl-5-thiazole ring connected to a 4-(2-(trifluoromethyl)phenyl)phenyl group, which is further linked to a 2-hydroxy-2-(tert-butyl)pyrrolidine-1-carboxamide moiety.</p>
56	<p>[1163]</p> <p style="text-align: right;">绝对</p>  <p>The chemical structure of compound 56 is a complex molecule. It features a central chain of amide and ether linkages. On the left end, there is a 2-methyl-5-thiazole ring connected to a 4-(benzylamino)phenyl group, which is further linked to a 2-hydroxy-2-(tert-butyl)pyrrolidine-1-carboxamide moiety. The central chain consists of a hexyl amide, a propyl ether, and another hexyl amide. On the right end, there is a 2-methyl-5-thiazole ring connected to a 4-(2-(trifluoromethyl)phenyl)phenyl group, which is further linked to a 2-hydroxy-2-(tert-butyl)pyrrolidine-1-carboxamide moiety.</p>
57	<p style="text-align: right;">绝对</p>  <p>The chemical structure of compound 57 is a complex molecule. It features a central chain of amide and ether linkages. On the left end, there is a 2-methyl-5-thiazole ring connected to a 4-(benzylamino)phenyl group, which is further linked to a 2-hydroxy-2-(tert-butyl)pyrrolidine-1-carboxamide moiety. The central chain consists of a hexyl amide, a propyl ether, and another hexyl amide. On the right end, there is a 2-methyl-5-thiazole ring connected to a 4-(2-(trifluoromethyl)phenyl)phenyl group, which is further linked to a 2-hydroxy-2-(tert-butyl)pyrrolidine-1-carboxamide moiety.</p>

化合物编号	结构
59	<p style="text-align: right;">绝对</p>  <p>The chemical structure of compound 59 is a complex molecule. It features a central chain of amide and ether linkages. On the left, there is a 4-(2-methyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl group connected via a methylene bridge to a secondary amide. This amide is linked to a 2-hydroxy-1-(2-methylpropanoate)pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is further connected to a quaternary carbon atom bonded to two methyl groups and a hydrogen atom. This carbon is part of a chain that includes another amide linkage to a long aliphatic chain containing an ether oxygen. This chain continues through another amide linkage to a 2,3,4-trimethyl-1H-indole ring system. The indole ring is substituted at the 5-position with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group.</p>
60	<p style="text-align: right;">绝对</p>  <p>The chemical structure of compound 60 is similar to compound 59 but with a different linker. It features a 4-(2-methyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl group connected via a methylene bridge to a secondary amide. This amide is linked to a 2-hydroxy-1-(2-methylpropanoate)pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is further connected to a quaternary carbon atom bonded to two methyl groups and a hydrogen atom. This carbon is part of a chain that includes another amide linkage to a long aliphatic chain containing two ether oxygens. This chain continues through another amide linkage to a 2,3,4-trimethyl-1H-indole ring system. The indole ring is substituted at the 5-position with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group.</p>
61	<p style="text-align: right;">绝对</p>  <p>The chemical structure of compound 61 is similar to compound 60 but with a different linker. It features a 4-(2-methyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl group connected via a methylene bridge to a secondary amide. This amide is linked to a 2-hydroxy-1-(2-methylpropanoate)pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is further connected to a quaternary carbon atom bonded to two methyl groups and a hydrogen atom. This carbon is part of a chain that includes another amide linkage to a long aliphatic chain containing two ether oxygens and a secondary amide group. This chain continues through another amide linkage to a 2,3,4-trimethyl-1H-indole ring system. The indole ring is substituted at the 5-position with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group.</p>

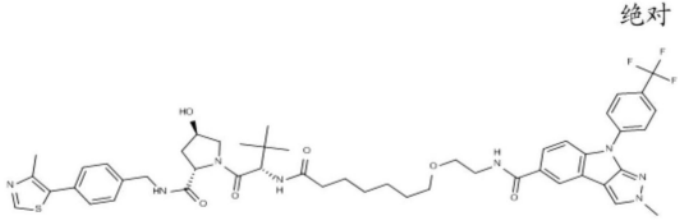
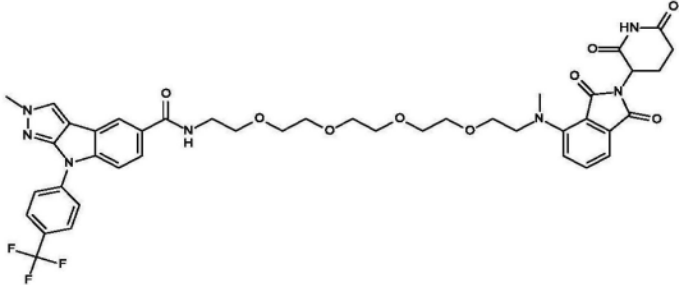
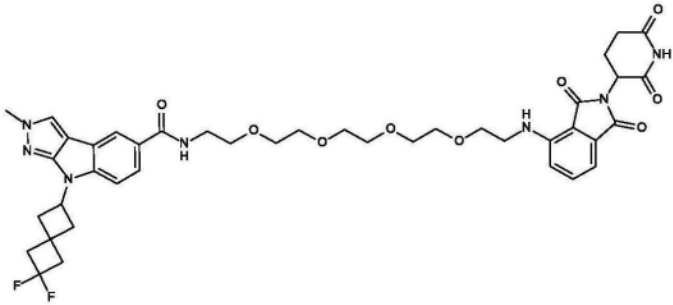
[1164]

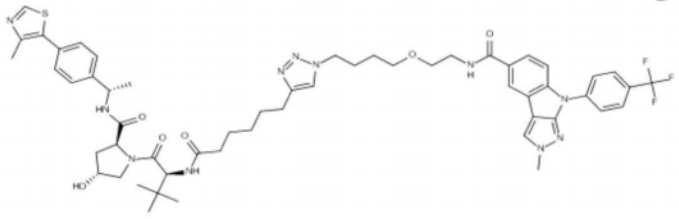
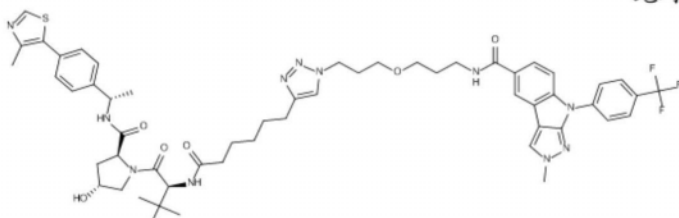
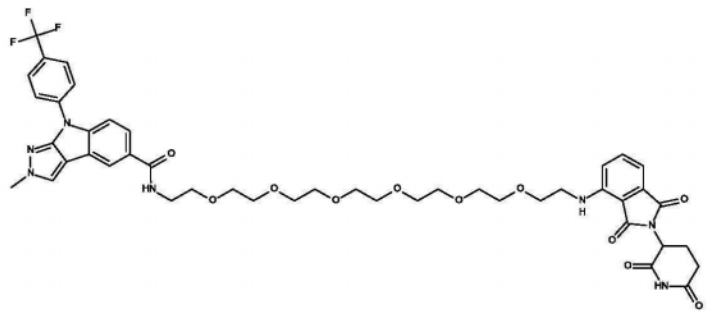
化合物编号	结构
63	
67	
69	<p style="text-align: right;">绝对</p> 

[1165]

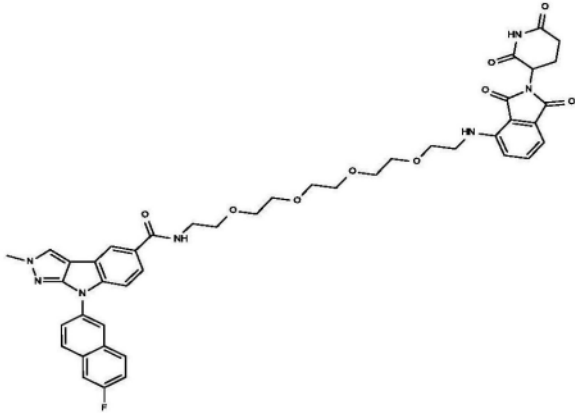
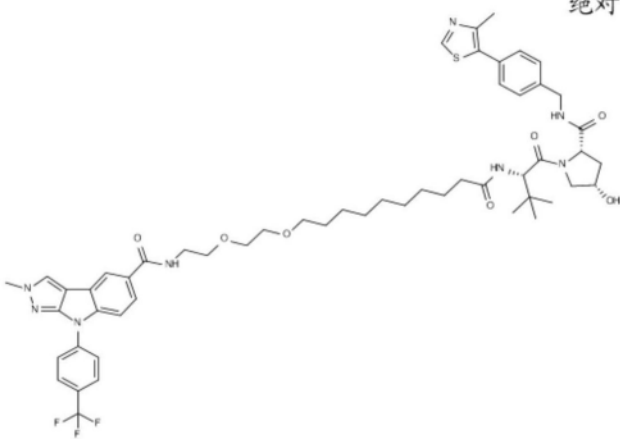
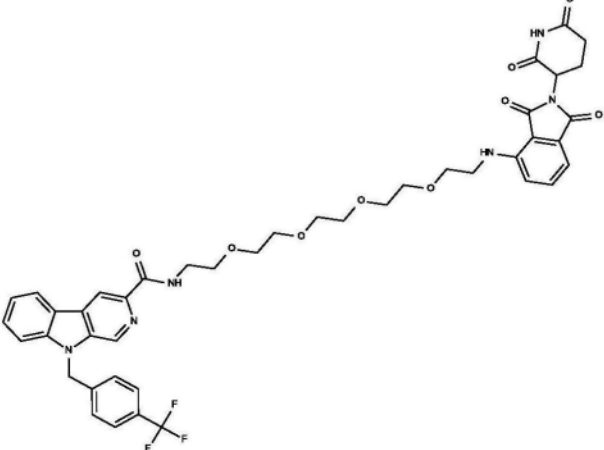
化合物编号	结构
73	<p style="text-align: right;">绝对</p>  <p>The chemical structure of compound 73 is a complex molecule. It features a central chain of amide bonds. On the left, there is a benzimidazole ring system connected to a cyclopentane ring. This is followed by a cyclohexane ring. The chain continues through several amide linkages, including one with a methyl group and another with a long aliphatic chain. On the right, it connects to a benzimidazole ring system which is further substituted with a trifluoromethyl group (-CF₃) and a methyl group.</p>
74	<p style="text-align: right;">绝对</p>  <p>The chemical structure of compound 74 is a complex molecule. It features a central chain of amide bonds. On the left, there is a thiazole ring system connected to a benzene ring, which is further linked to a cyclopentane ring. This is followed by a cyclohexane ring. The chain continues through several amide linkages, including one with a methyl group and another with a long aliphatic chain. On the right, it connects to a benzimidazole ring system which is further substituted with a trifluoromethyl group (-CF₃) and a methyl group.</p>
75	<p style="text-align: right;">绝对</p>  <p>The chemical structure of compound 75 is a complex molecule. It features a central chain of amide bonds. On the left, there is a thiazole ring system connected to a benzene ring, which is further linked to a cyclopentane ring. This is followed by a cyclohexane ring. The chain continues through several amide linkages, including one with a methyl group and another with a long aliphatic chain. On the right, it connects to a benzimidazole ring system which is further substituted with a trifluoromethyl group (-CF₃) and a methyl group.</p>

[1166]

化合物编号	结构
77	<p style="text-align: right;">绝对</p>  <p>The structure of compound 77 is a complex molecule. It features a central chain of amide and ether linkages. On the left, there is a thiazole ring substituted with a methyl group and a benzyl group. This is connected to a pyrrolidine ring with a hydroxyl group. Further along, there is a quaternary carbon atom bonded to two methyl groups and a nitrogen atom. This nitrogen is part of a chain that includes a long aliphatic chain and a polyether chain. On the right, the chain terminates in a benzimidazole ring system substituted with a trifluoromethyl group.</p>
80	<p>[1167]</p>  <p>The structure of compound 80 consists of a central polyether chain. One end of the chain is attached to a benzimidazole ring system substituted with a trifluoromethyl group. The other end is attached to a benzimidazole ring system substituted with a piperidine-2,6-dione ring.</p>
81	 <p>The structure of compound 81 is similar to compound 80, featuring a central polyether chain. However, the benzimidazole ring system on the left is substituted with a bicyclic system (a decalin derivative) instead of a trifluoromethyl group. The other end of the chain is attached to a benzimidazole ring system substituted with a piperidine-2,6-dione ring.</p>

化合物编号	结构
82	<p style="text-align: right;">绝对</p>  <p>The chemical structure of compound 82 is a complex molecule. It features a central chain of atoms including a thiazole ring, a benzene ring, a chiral center with a hydroxyl group, a carbonyl group, a long aliphatic chain, another carbonyl group, a second chiral center with a hydroxyl group, a benzimidazole ring system, and a para-substituted benzene ring with a trifluoromethyl group.</p>
84	<p style="text-align: right;">绝对</p>  <p>The chemical structure of compound 84 is identical to that of compound 82.</p>
87	 <p>The chemical structure of compound 87 is a complex molecule. It features a central chain of atoms including a benzimidazole ring system, a para-substituted benzene ring with a trifluoromethyl group, a long polyether chain, and a piperidine ring system with a carbonyl group.</p>

[1168]

化合物编号	结构
110	
[1170] 117	<p style="text-align: right;">绝对</p> 
122	

[1171] 生物测定

[1172] 1. 热位移测量/差示扫描荧光测定 (DSF)

[1173] 在DSF测定中进行示例性化合物与各种TEAD同种型TEAD1、TEAD2、TEAD3和TEAD4的相互作用。四种同种型的YAP结合结构域 (YBD) 在作为宿主的大肠杆菌中进行亚克隆和异质表达。使用亲和标签进行初始纯化,通过过夜蛋白酶处理除去亲和标签。通过尺寸排阻色谱法 (SEC) 进行TEAD同种型的进一步纯化。汇集含有靶蛋白质的级分,用Amicon (10KDa MWC0)

浓缩,并使用Bradford测定进行定量。如下所述在DSF测定中进行示例性化合物测试以确定TEAD同种型熔化温度的变化:

[1174] DSF在MicroAmp™EnduraPlate™光学96孔透明反应板(Applied Biosystems,Life Technologies(美国加利福尼亚州))中使用QuantStudio 7Flex实时PCR系统(Applied Biosystems)进行。制备前将蛋白质样品短暂离心。最终反应混合物(总体积20 μ L)含有11.8 μ M的hsTEAD1(209-426)、7.3 μ M的hsTEAD2(217-447)、7.9 μ M的hsTEAD3(216-435)或11.7 μ M的hsTEAD4(217-424)以及在蛋白质缓冲液-20mM Tris pH 8.0、150mM NaCl(+0.5mM TCEP,对于TEAD1实验)中稀释2倍或4倍的蛋白质热位移™染料(Applied Biosystems)。在添加染料之前,将蛋白质与1 μ L DMSO 100%(apo)或100 μ M的每种示例性化合物(将1 μ L在100%DMSO中的2mM溶液加到19 μ L反应混合物中)一起于4 $^{\circ}$ C温育2小时。以0.016 $^{\circ}$ C \cdot s $^{-1}$ 的增量速率记录从25至90 $^{\circ}$ C的熔化曲线数据。将激发和发射滤光片应用于蛋白质热位移™染料(分别为470nm和520nm)和ROX参比染料(分别为580nm和623nm)。通过使用蛋白质热位移软件™1.3版计算每次转变的中点来获得熔化温度(T_m)。每种化合物的热稳定性效应(Δ T_m)通过在存在和不存在(apo)化合物的情况下减去计算的T_m来计算。所有样品均进行三次重复测试。

[1175] 下表2汇总了DSF热位移测量的结果。热位移的值以 Δ T_m给出,单位为 $^{\circ}$ C。

[1176] 表2

化合物 编号	DT _m [$^{\circ}$ C]			
	TEAD1 (209-426)	TEAD2 (217-447)	TEAD3 216-435	TEAD4 217-434
13	6.1	0.4	1.7	0
[1177] 11	4.5	0.3	1.3	-0.2
6	-1.1	-	-	1.4
5	3.9	-0.1	0.9	2.8
4	2.9	1	0.6	0
3	3.4	-	-	0.7
2	4.1	0.7	1.3	0
1	4.7	0	0	-

[1178] 3.表面等离子共振(SPR)测定

[1179] 示例性化合物与TEAD同种型TEAD1的相互作用已在下面描述的SPR测定中进行了测试以确定动力学速率常数KD:

[1180] 通过SPR评价了蛋白质-示例性化合物相互作用的动力学和亲和力参数。将

hsTEAD1 (209-426) 于15°C经由标准胺偶联程序固定到CM7 (S系列) 传感器芯片上。固定之前,用400mM的1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺和100mM的N-羟基琥珀酰亚胺将芯片的羧甲基化表面活化10分钟。将hsTEAD1 (209-426) 在pH 6.5的10mM Bis-Tris中稀释至11 μ g/mL并固定在经活化的表面芯片上达8和10分钟以达到6000至9000响应单位(RU)。剩余的经活化的羧甲基化基团用1M乙醇胺(pH 8.5)的7分钟注射来封闭,其后用0.5% (w/v) 的十二烷基硫酸钠和50mM的甘氨酸洗涤表面芯片。HBS-N由10mM HEPES pH 7.4和150mM NaCl组成,在固定过程中用作背景缓冲液。将示例性化合物在DMSO中预稀释,在运行缓冲液(20mM Tris pH 7.4,150mM NaCl,1mM DTT,5mM MgCl₂,0.1mM EGTA,0.05%CHAPS)中稀释,并从100 μ M至0.2 μ M使用两倍稀释系列以十种不同的浓度注入。进行DMSO溶剂校正(1%-3%)以解释批量信号的变化并获得高质量的数据。相互作用分析周期由240秒的样品注入(30 μ L/min;缔合阶段)和随后600秒的缓冲液流(解离阶段)组成。

[1181] 所有传感图均通过首先减去从对照表面(参考点)记录的结合响应、然后从反应点减去缓冲液空白注射来处理。所有数据集均拟合至简单的1:1Langmuir相互作用模型来确定动力学速率常数KD。实验于15°C在Biacore 4000 (Cytiva (瑞典乌普萨拉)) 上进行并使用所提供的Biacore 4000评价软件来评价相互作用。

[1182] 下表3汇总了SPR测定的结果。KD的值以 μ M为单位给出。

[1183] 表3

化合物 编号	KD [μ M] TEAD1 (209-426)
36	0.98
16	3.01
14	0.482
9	0.97
6	1.4

[1184]

5	1.9
4	0.32
3	0.32
2	1.52
1	1.87

[1185]

[1186] 2. TEAD在SK-HEP1和NCI-H226细胞系中的降解

[1187] 已在两种不同的细胞系SK-HEP1和NCI-H226中于不同的时间点测定示例性化合物作用下TEAD同种型TEAD1的降解:

[1188] 为了进行测定,将SK-HEP1 (ATCC HTB-52)和NCI-H226 (ATCC CRL-5826)细胞用试验化合物以10点剂量、1:3稀释步骤一式两份进行处理,最高浓度始于 $30\mu\text{M}$ (测定中的最终浓度)。在 37°C 、95% rH和5% CO_2 下温育16或24小时后,用4% PFA固定细胞并使用免疫荧光探测TEAD1水平。使用的一抗为抗-TEF1 (BD, 610293),使用的二抗为Alexa Fluor® 488山羊抗小鼠IgG (H+L) (Molecular Probes, A-11001)。最后,细胞核由Hoechst 33258 (Invitrogen, H-3569)共染色并使用高内涵成像仪成像。通过量化每孔每个单独的细胞中抗-TEF1的荧光强度水平来确定TEAD降解的量。使用曲线拟合软件Genedata Screener来计算DC50。

[1189] 细胞培养基:SK-HEP1细胞在以下培养基中培养:MEM,+10%FCS,+1x GlutaMAX,+100 μM NEAA,+10mM HEPES,+0.5% Pen/Strep。NCI-H226细胞在以下培养基中培养:RPMI 1640,+10%FBS,+1x GlutaMAX,+10mM HEPES,+0.5% Pen/Strep。

[1190] 下面表4和表4a汇总了TEAD降解测定的结果。表4中以 μM 为单位分别给出了16小时和24小时时降解浓度DC50的值。表4a中24小时时降解浓度DC50的值的范围如下:

[1191] A:DC50: $<0.1\mu\text{M}$

[1192] B:DC50: $\geq 0.1\mu\text{M}$ 并且 $<1.0\mu\text{M}$

[1193] C:DC50: $\geq 1.0\mu\text{M}$ 并且 $<3.0\mu\text{M}$

[1194] D:DC50: $\geq 3.0\mu\text{M}$ 并且 $<9\mu\text{M}$

[1195] E:DC50: $\geq 9\mu\text{M}$ 并且 $<30\mu\text{M}$

[1196] n. d. 低于括号中给出的阈值时不可检测到

[1197] 表4

化合物编号	DC50 [μ M]			
	SK-HEP1		NCI-H226	
	16 小时	24 小时	16 小时	24 小时
3	-	-	3.0	10.0
4	2.0	2.0	0.7	0.9
5	-	30	-	20
[1198] 7	-	2.4	-	20
9	-	2.4	-	30
10	-	-	-	20
16	-	0.25	-	0.6
19	-	0.04	-	0.07
20	-	0.19	-	0.3
24	0.7	0.7	1.0	1.0
25	1.0	1.0	1.0	1.0
28	-	0.07		0.09
29	0.22	0.28	0.2	0.3
[1199] 31	-	3.5	-	10.0
33	-	0.65	-	0.6
32	-	1.1	-	-

[1200] 表4a

[1201]

化合物编号	DC50 NCI-H226	DC50 SK-HEP1
1	n.d. (30)	n.d. (30)
2	n.d. (30)	n.d. (30)
3	n.d. (9.5)	n.d. (9.5)
4	C	B
5	E	n.d. (30)
6	B	n.d. (30)
7	E	C
8	n.d. (30)	n.d. (30)
9	n.d. (30)	C
10	C	n.d. (30)
11	B	B
12	D	B
13	n.d. (30)	n.d. (30)
14	n.d. (30)	n.d. (30)
15	C	n.d. (30)

[1202]

化合物编号	DC50 NCI-H226	DC50 SK-HEP1
16	B	B
18	n.d. (30)	n.d. (30)
17	n.d. (30)	n.d. (30)
19	A	A
20	B	B
36	n.d. (30)	n.d. (30)
4-N	n.d. (30)	n.d. (30)
21	n.d. (30)	n.d. (9.5)
22	n.d. (30)	n.d. (30)
23	n.d. (30)	n.d. (30)
24	B	B
26	n.d. (30)	n.d. (30)
25	C	B
27	n.d. (30)	n.d. (30)
28	A	A
29	B	B
30	n.d. (30)	n.d. (30)
31	E	D
33	B	B
32	C	C
34	B	B

[1203]

化合物编号	DC50 NCI-H226	DC50 SK-HEP1
35	A	A
37	B	B
38	B	B
42	B	A
43	B	E
45	A	B
46	B	B
47	A	A
48	n.d. (30)	n.d. (30)
49	n.d. (30)	n.d. (30)
50	A	E
51	n.d. (30)	n.d. (30)
52	B	B
53	B	B
54	n.d. (30)	n.d. (30)
55	B	B
56	B	B
57	C	C
59	n.d. (30)	n.d. (30)
60	B	B
61	D	D

化合物编号	DC50	DC50
	NCI-H226	SK-HEP1
63	n.d. (30)	n.d. (30)
67	n.d. (30)	n.d. (30)
69	E	D
73	E	D
74	C	B
75	n.d. (30)	n.d. (30)
[1204] 77	n.d. (10)	B
80	B	A
81	n.d. (30)	n.d. (30)
82	B	B
87	A	A
88	B	B
95	B	B
99	B	A

[1205] 另外,对于化合物29,测得6小时后的降解浓度DC50为0.28 μ M。

[1206] 3. 化合物4作用下TEAD在NCI-H226细胞中的降解-Simple Western

[1207] 经由Simple Western分析化合物4在NCI-H226细胞(ATCC CRL-5826)中的TEAD降解潜力。实验如下进行:

[1208] 将NCI-H226细胞接种到6孔板中并在37 $^{\circ}$ C和5%CO₂下温育。在用0.1 μ M、0.5 μ M、1 μ M、5 μ M、10 μ M的化合物4或DMSO(作为对照)处理24小时或48小时后,使用HGNT裂解缓冲液(20mM HEPES pH7.4、10% (v/v) 丙三醇、150mM NaCl、1% (v/v) Triton-X-100、2mM EDTA pH8、25mM NaF+蛋白酶抑制剂(Roche)+磷酸酶抑制剂(Roche))裂解细胞。使用二辛可宁酸(Thermo Scientific)进行蛋白质测定。Jess加载的最终蛋白质浓度为每个样品0.5mg/ml。根据制造商的说明,使用12-230kDa分离模块(ProteinSimple, SM-W004)在Jess系统(ProteinSimple)上进行Simple Western分析。基于一抗 γ -微管蛋白(4 μ g/ml;Sigma)和TEAD1(0.6 μ g/ml;CST),使用抗小鼠NIR和抗兔检测模块(ProteinSimple, DM-009和DM-001)。使用Compass软件5.0.0版(ProteinSimple)完成数据分析。通过量化TEAD1的峰面积

并基于相应的 γ -微管蛋白峰面积进行标准化来确定TEAD降解的量。随后,将DMSO对照设置为100% TEAD1蛋白质表达并相应地计算每个处理条件的TEAD1表达。使用GraphPad Prism 8.2.1版将结果绘制在相对于化合物浓度的条形图中。

[1209] 细胞培养基: NCI-H226细胞在以下培养基中培养: RPMI 1640, +10% FBS, +1x GlutaMAX, +1mM丙酮酸钠。

[1210] 图1绘示了在不同的化合物4浓度下以及处理后24小时(黑色条)和48小时(白色条)的时间点时NCI-H226细胞中TEAD1的表达水平(% ,基于 γ -微管蛋白进行标准化)。经由Simple Western分析细胞裂解物并将经DMSO处理的样品设置为100% TEAD1蛋白质表达。示出了n=5(24h)或n=2(48h)个实验的平均值。误差棒示意了标准偏差

[1211] 制剂

[1212] 以下实施例涉及药物:

[1213] 实施例A: 注射小瓶

[1214] 将100g式I的活性成分和5g磷酸氢二钠在3l双蒸水中的溶液用2N盐酸调节至pH 6.5, 无菌过滤, 转移至注射小瓶中, 在无菌条件下冻干并在无菌条件下密封。每个注射小瓶含有5mg活性成分。

[1215] 实施例B: 栓剂

[1216] 将20g式I的活性成分与100g大豆卵磷脂和1400g可可脂的混合物熔化, 倒入模具中并让其冷却。每个栓剂含有20mg活性成分。

[1217] 实施例C: 溶液剂

[1218] 由1g式I的活性成分、9.38g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 和0.1g苯扎氯铵在940ml双蒸水中制备溶液。将pH调节至6.8, 将溶液定容至1l, 并通过辐照灭菌。该溶液可以以滴眼剂的形式使用。

[1219] 实施例D: 软膏

[1220] 将500mg式I的活性成分与99.5g凡士林在无菌条件下混合。

[1221] 实施例E: 片剂

[1222] 将1kg式I的活性成分、4kg乳糖、1.2kg马铃薯淀粉、0.2kg滑石和0.1kg硬脂酸镁的混合物以常规方式压制成片剂, 使得每个片剂含有10mg活性成分。

[1223] 实施例F: 糖衣丸

[1224] 与实施例E类似地压制片剂并随后以常规方式用蔗糖、马铃薯淀粉、滑石、黄蓍胶和染料的涂层包衣。

[1225] 实施例G: 胶囊

[1226] 将2kg式I的活性成分以常规方式引入到硬明胶胶囊中, 使得每个胶囊含有20mg活性成分。

[1227] 实施例H: 安瓿

[1228] 将1kg式I的活性成分在60l双蒸水中的溶液无菌过滤, 转移至安瓿中, 在无菌条件下冻干并在无菌条件下密封。每个安瓿含有10mg活性成分。

TEAD1 表达

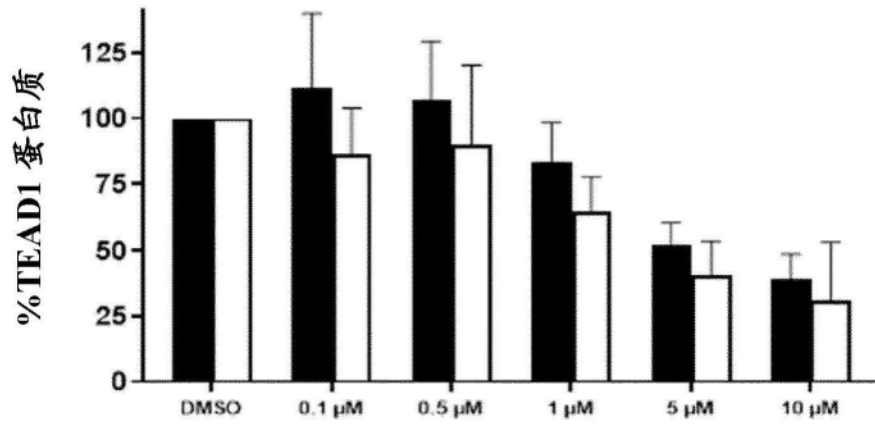


图1