



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118317954 A

(43) 申请公布日 2024. 07. 09

(21) 申请号 202280079137.3

(22) 申请日 2022.11.28

(30) 优先权数据

2117225.9 2021.11.29 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.05.29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2022/053005 2022.11.28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/094833 EN 2023.06.01

(71) 申请人 奈奥芬莱有限公司

地址 英国

(72) 发明人 朱利安·布拉格

马丁·德赖斯代尔 大卫·克拉克

(74) 专利代理机构 北京品源专利代理有限公司
11332

专利代理师 刘明海 胡彬

(51) Int.Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07K 1/00 (2006.01)

A61K 31/4035 (2006.01)

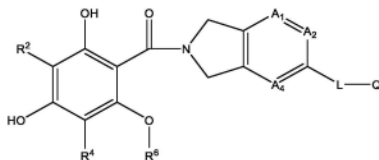
权利要求书19页 说明书119页

(54) 发明名称

作为PROTAC化合物的吡啶啉

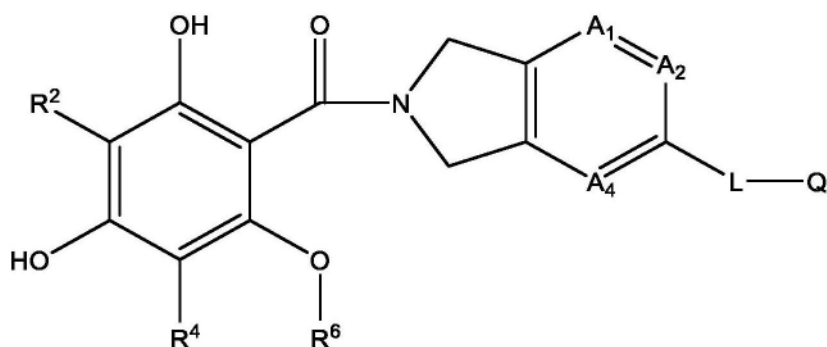
(57) 摘要

本发明涉及式(I)的化合物,其靶向DNA错配修复(MMR)组分PMS2,其中 R^2 、 R^4 、 R^6 、 A_1 、 A_2 、 A_4 、L和Q各自如本文所定义。本发明还涉及制备这些化合物的方法,包含它们的药物组合物,以及它们在治疗其中涉及PMS2的增殖性疾病如癌症以及其他疾病或病况中的用途。



式(I)

1. 一种化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物, 所述化合物具有结构式 (I), 如下所示:



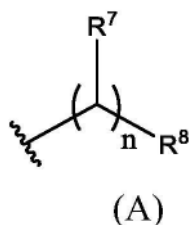
式(I)

其中

R^2 是氢或氟;

R^4 选自由氢、卤素、(1-6C) 烷基、(3-6C) 环烷基和 (3-6C) 环烷基 (1-2C) 烷基组成的组, 其中所述 (1-6C) 烷基任选被一个或多个 R^{5a} 取代, 并且所述 (3-6C) 环烷基和 (3-6C) 环烷基 (1-2C) 烷基任选被一个或多个 R^{5b} 取代; 其中每个 R^{5a} 独立地选自卤素或 (1-4C) 烷氧基, 每个 R^{5b} 独立地选自自由卤素、(1-4C) 烷基和 (1-4C) 烷氧基组成的组;

R^6 是 (1-6C) 烷基、(3-8C) 环烷基或包含一个选自 N、O 或 S 的杂原子的 4-7 元杂环基环, 或具有根据如下所示的式 (A) 的结构基团:



其中

R^7 是氢或 (1-3C) 烷基;

n 是 1 或 2;

R^8 是 (3-8C) 环烷基、芳基、杂环基或杂芳基, 它们各自任选被一个或多个 R^9 取代; 其中每个 R^9 独立地选自羟基、氰基、卤素、(1-3C) 烷基、(1-3C) 烷氧基、(1-3C) 卤代烷基或 (1-3C) 卤代烷氧基组成的组;

A_1 选自 N、CH 或 CR^{11} ;

A_2 选自 N、CH 或 CR^{12} ;

A_4 选自 N、CH 或 CR^{14} ;

条件是 A_1 、 A_2 或 A_4 中只有一个或两个可以是 N;

R^{11} 选自氰基、卤素、(1-2C) 烷基、(1-2C) 烷氧基, 其中任何 (1-2C) 烷基部分任选被一个或多个卤素或 (1-2C) 烷氧基取代, 或者

R^{11} 是 $-(CHR_o)_h-Z^{11}$,

其中 R_o 为氢或甲基;

其中 h 是0或1;并且

Z^{11} 是 $-OR^{15}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 或 $-NR^{18}C(O)R^{19}$;

其中 R^{15} 是(1-4C)烷基、(3-7C)环烷基、苯基、碳连接的4-6元杂环基、5或6元杂芳基、 $-(CHR_n)_i$ -(3-7C)环烷基、 $-(CHR_n)_i$ -苯基、 $-(CHR_n)_i$ -[4-6元杂环基]或 $-(CHR_n)_i$ -[5或6元杂芳基],其中 R_n 是氢或甲基,并且 i 是0或1;

R^{16} 和 R^{17} 各自独立地选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基、(3-7C)环烷基、苯基、碳连接的4-6元杂环基、5或6元杂芳基、 $-(CHR_m)_j$ -(3-7C)环烷基、 $-(CHR_m)_j$ -苯基、 $-(CHR_m)_j$ -[4至6元杂环基]或 $-(CHR_m)_j$ -[5或6元杂芳基],其中 R_m 是氢或甲基,并且 j 是0或1;

或者 R^{16} 和 R^{17} 连接,使得它们与它们所连接的氮原子一起形成4-6元杂环;

R^{18} 是氢或(1-2C)烷基;

R^{19} 是(1-6C)烷基、(2-6C)炔基、(3-7C)环烷基、苯基、碳连接的4-6元杂环基、5或6元杂芳基、 $-(CHR_l)_k$ -(3-7C)环烷基、 $-(CHR_l)_k$ -苯基、 $-(CHR_l)_k$ -[4-6元杂环基]或 $-(CHR_l)_k$ -[5或6元杂芳基],

其中 R_l 是氢或甲基,并且 k 是0或1;

其中 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 或 R^{19} 中的每一个,或当 R^{16} 和 R^{17} 连接时形成的任何环,任选被一个或多个 R^a 取代;

R^{12} 是氟;

R^{14} 选自氰基、卤素、(1-2C)烷基、(1-2C)烷氧基,其中任何(1-2C)烷基或(1-2C)烷氧基任选被一个或多个卤素或(1-2C)烷氧基取代,或者

R^{14} 是 $-(CHR_k)_m-Z^{14}$,

其中 R_k 为氢或甲基;

其中 m 是0或1;并且

Z^{14} 是 $-OR^{30}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(O)NR^{31}R^{32}$ 或 $-NR^{33}C(O)R^{34}$;

其中 R^{30} 是(1-4C)烷基、(3-7C)环烷基、碳连接的4-6元杂环基、5或6元杂芳基、 $-(CHR_j)_o$ -(3-7C)环烷基、 $-(CHR_j)_o$ -[4-6元杂环基]或 $-(CHR_j)_o$ -[5或6元杂芳基],其中 R_j 是氢或甲基,并且 o 是0或1;

R^{31} 和 R^{32} 各自独立地选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基、(3-7C)环烷基、碳连接的4-6元杂环基、5或6元杂芳基、 $-(CHR_i)_p$ -(3-7C)环烷基、 $-(CHR_i)_p$ -[4至6元杂环基]或 $-(CHR_i)_p$ -[5或6元杂芳基],其中 R_i 是氢或甲基,并且 p 是0或1;

或者 R^{31} 和 R^{32} 连接,使得它们与它们所连接的氮原子一起形成4-6元杂环;

R^{33} 是氢或(1-2C)烷基;

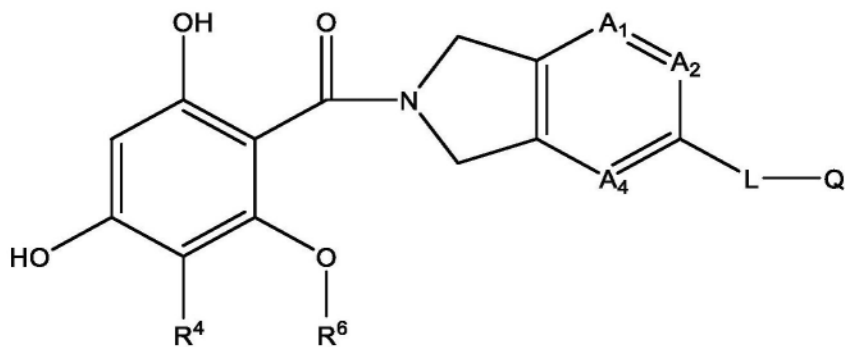
R^{34} 是(1-6C)烷基、(2-6C)炔基、(3-7C)环烷基、碳连接的4-6元杂环基、5或6元杂芳基、 $-(CHR_h)_q$ -(3-7C)环烷基、 $-(CHR_h)_q$ -[4-6元杂环基]或 $-(CHR_h)_q$ -[5或6元杂芳基],其中 R_h 是氢或甲基,

并且 q 是0或1;

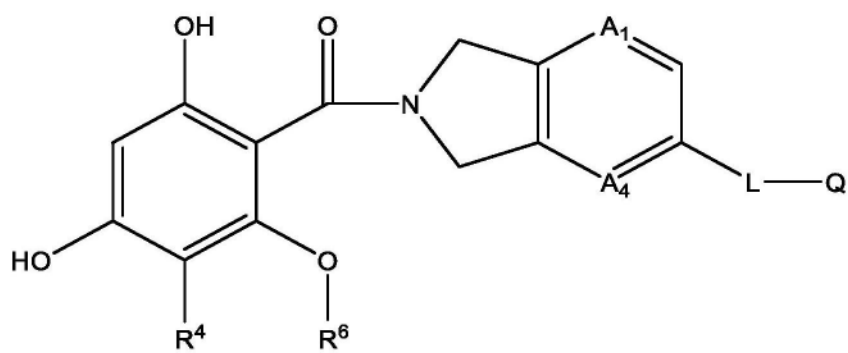
其中 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 或 R^{34} ,或当 R^{31} 和 R^{32} 连接时形成的任何环,任选被一个或多个 R^a 取代;

并且其中每个 R^a 独立地选自由如下组成的组:氧代、卤素、氰基、羟基或(1-4C)烷基;
L是接头;和
Q是E3泛素连接酶结合部分。

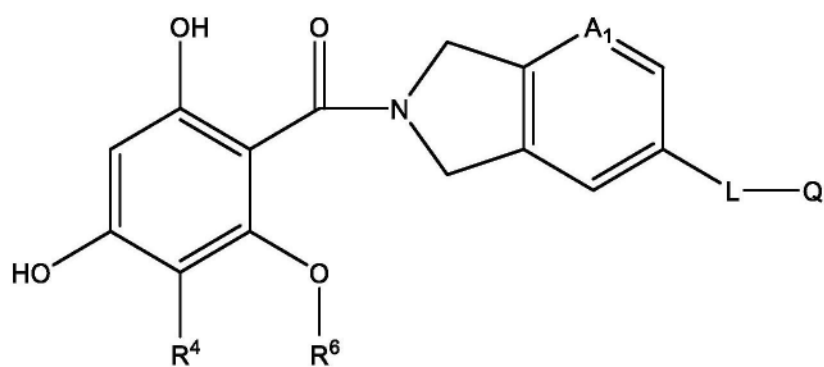
2. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是如下所示的式I-I、I-II、I-III、I-IV、I-V、I-VI I-VII、I-VIII、I-IX、I-X、I-XI、I-XII、I-XIII、I-XIV或I-XV的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物:



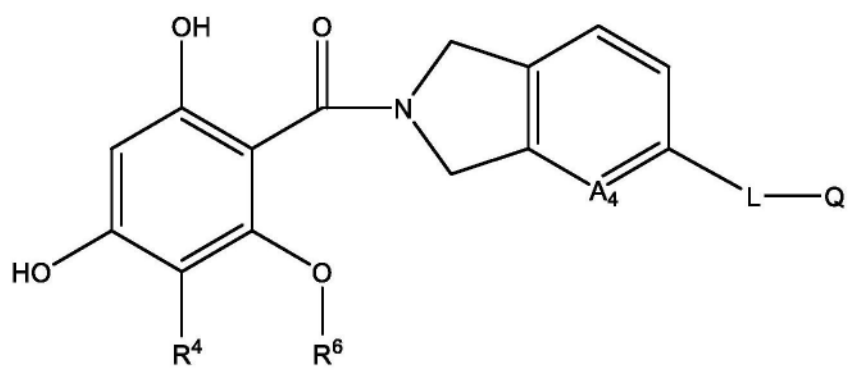
(I-I)



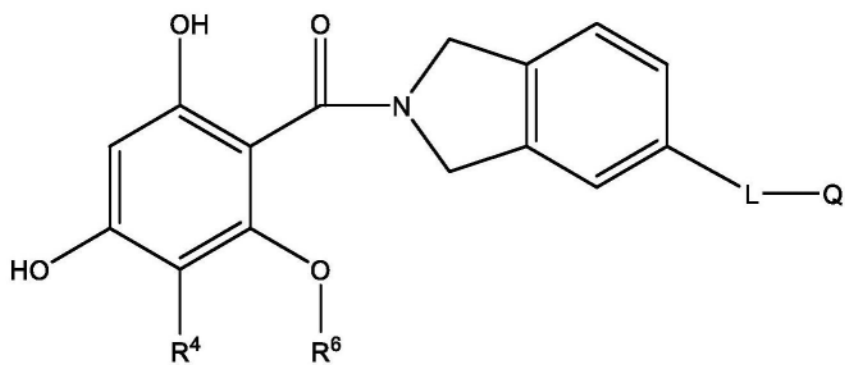
(I-II)



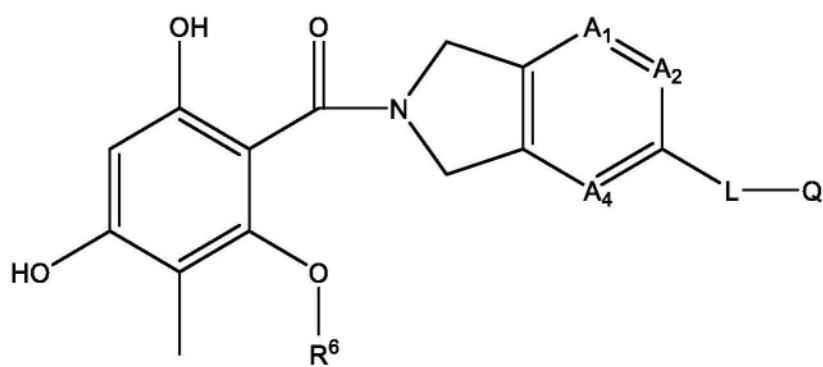
(I-III)



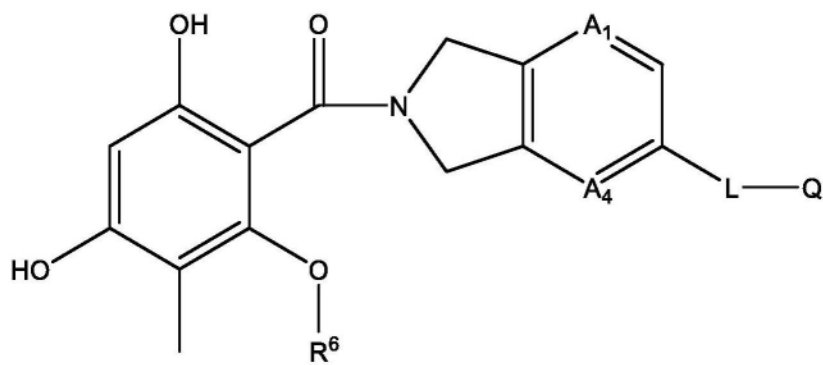
(I-IV)



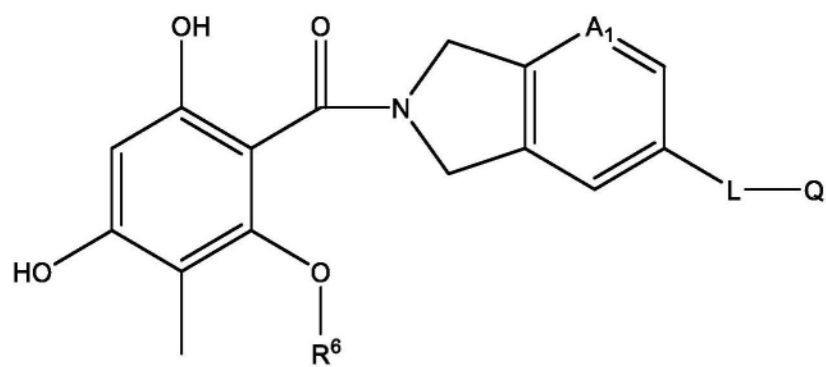
(I-V)



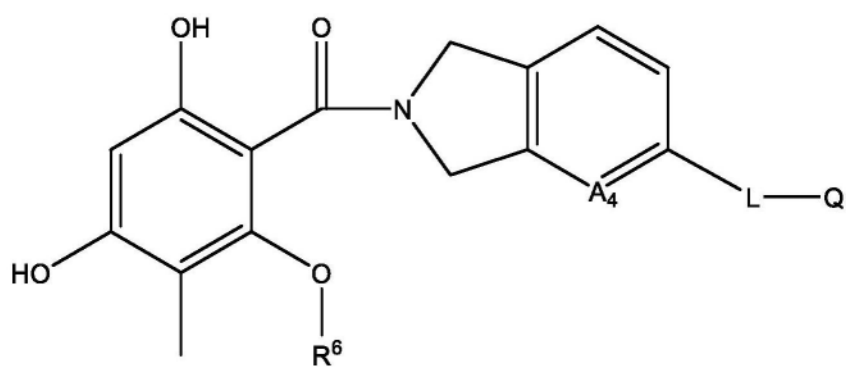
(I-VI)



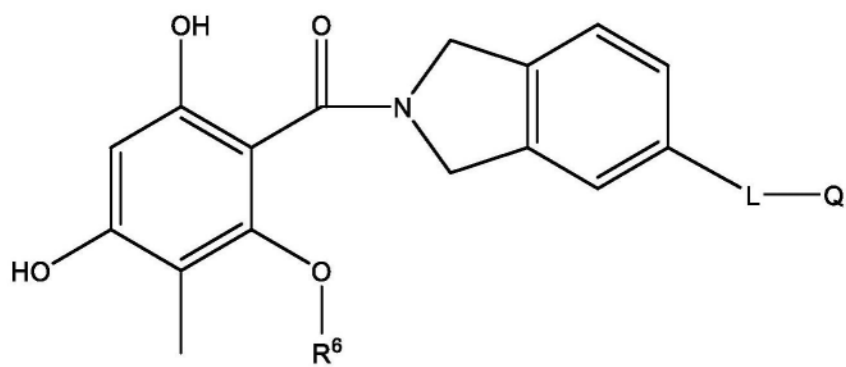
(I-VII)



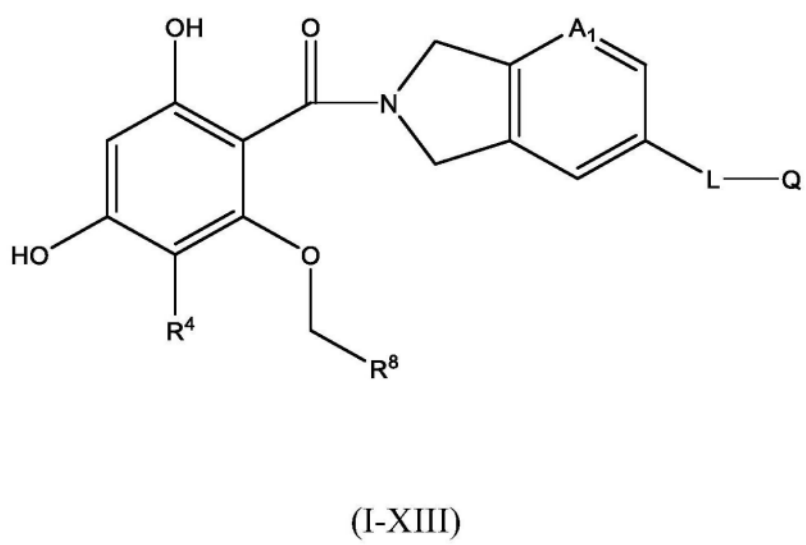
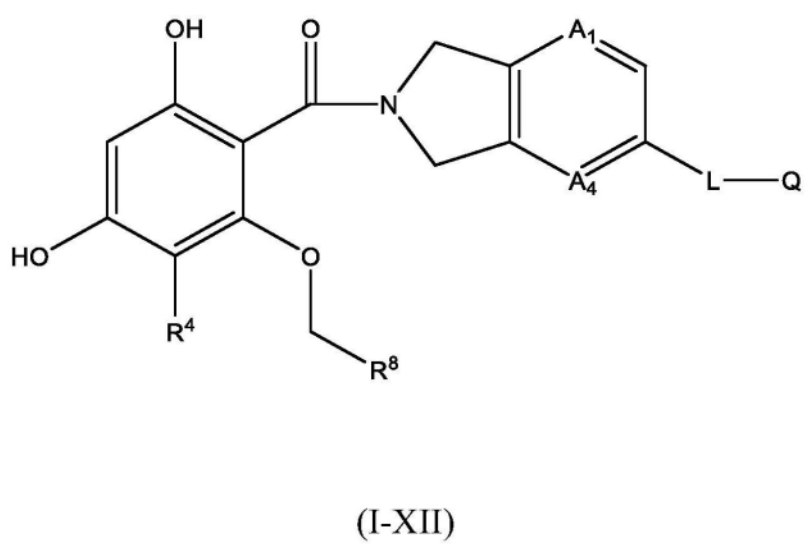
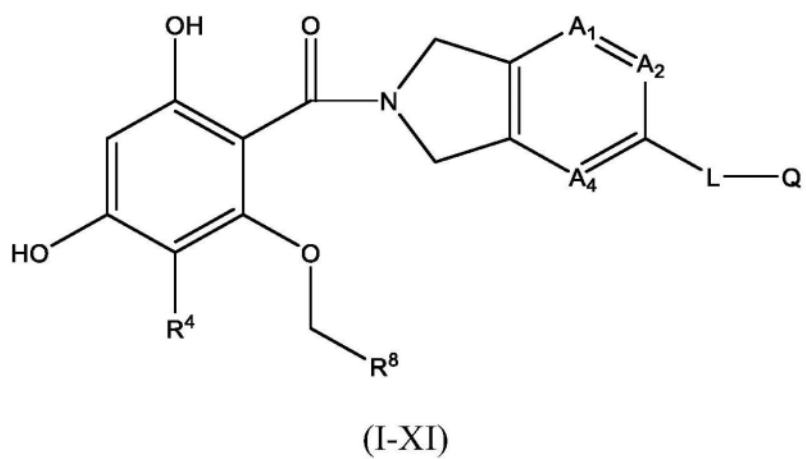
(I-VIII)

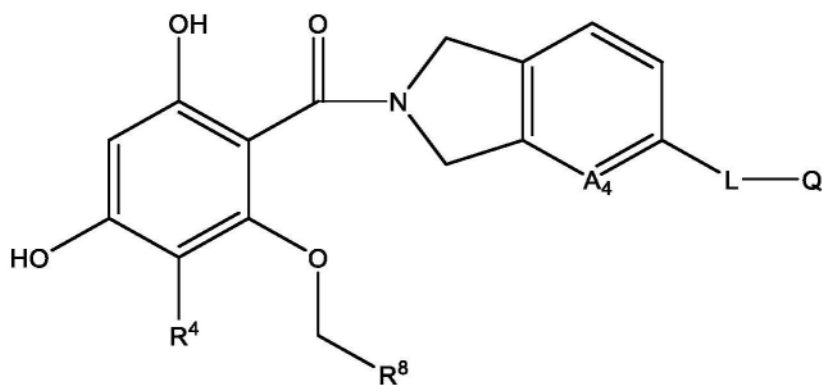


(I-IX)

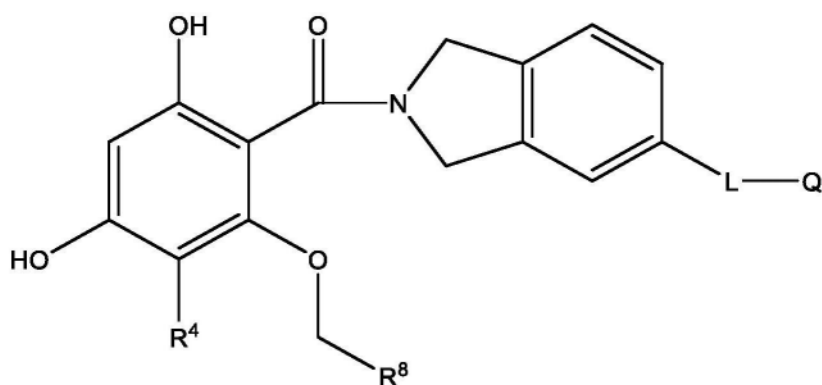


(I-X)





(I-XIV)

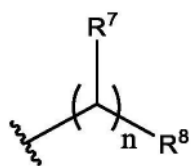


(I-XV)

其中 R^4 、 R^6 、 A_1 、 A_2 、 L 和 Q 各自如权利要求1所定义。

3. 根据权利要求1或权利要求2的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，其中 R^6 是(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基，或包含一个选自N、O或S的杂原子的4-至6-元杂环基环，

或具有根据如下所示的式(A)的结构基团：



(A)

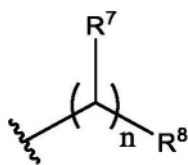
其中

R^7 是氢或(1-3C)烷基；

n 是1或2；

R^8 是(3-8C)环烷基、苯基、4-至6-元杂环基或5-或6-元杂芳基，它们各自任选地被一个或多个 R^9 取代；其中每个 R^9 独立地选自由羟基、氰基、卤素、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基、(1-3C)卤代烷基或(1-3C)卤代烷氧基组成的组。

4. 根据权利要求1至3中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，其中 R^6 是(1-4C)烷基、4至6元杂环基环或具有如下式(A)所示结构的基团：



(A)

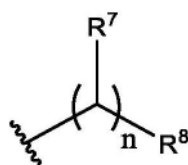
其中

R^7 是氢或(1-2C)烷基;

n 是1或2;

R^8 是(3-6C)环烷基、苯基、4-至6-元杂环基或5-或6-元杂芳基,它们各自任选地被一个或多个 R^9 取代;其中每个 R^9 独立地选自羟基、氰基、卤素、(1-2C)烷基、(1-2C)烷氧基、(1-2C)卤代烷基或(1-2C)卤代烷氧基组成的组。

5. 根据权利要求1至4中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中 R^6 是(1-3C)烷基、4至6元杂环基环或具有如下式(A)所示结构的基团:



(A)

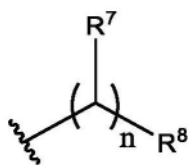
其中

R^7 是氢或甲基;

n 是1;

R^8 是环己基、苯基、6元杂环基或6元杂芳基,它们各自任选地被一个或多个 R^9 取代;其中每个 R^9 独立地选自卤素、甲基、甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基组成的组。

6. 根据权利要求1至5中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中 R^6 是4至6元杂环基环或具有如下式(A)所示结构的基团:



(A)

其中

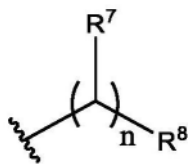
R^7 是氢或甲基;

n 是1;

R^8 是环己基、苯基、6元杂环基或吡啶基,它们各自任选地被一个或多个 R^9 取代;其中每个 R^9 独立地选自卤素、甲基、甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基组成的组。

7. 根据权利要求1至5中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,

其中 R^6 是具有如下式(A)所示结构的基团:



(A)

其中

R^7 是氢;

n 是1;

R^8 是环己基或苯基。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物, 其中 A_2 、 A_3 或 A_4 选自以下选项之一:

(i) A_1 选自N、CH或 CR^{11} ;

A_2 选自N、CH或 CR^{12} ;

A_4 选自N、CH或 CR^{14} ;

条件是 A_1 、 A_2 或 A_4 中只有一个可以是N;

(ii) A_1 选自N、CH或 CR^{11} ;

A_2 选自N、CH或 CR^{12} ;

A_4 选自N或CH;

条件是 A_1 、 A_2 或 A_4 中只有一个可以是N;

(iv) A_1 选自N或CH;

A_2 选自N、CH或 CR^{12} ;

A_4 选自N或CH;

条件是 A_2 、 A_3 或 A_4 中只有一个可以是N;

(v) A_1 选自N或CH或 CR^{11} ;

A_2 选自N或CH;

A_4 选自N或CH;

条件是 A_1 、 A_2 或 A_4 中只有一个可以是N;

(vi) A_1 是CH;

A_2 是CH;

A_4 是CH;

(vi) A_1 是CH;

A_2 是CH或 CR^{12} ;

A_4 是CH;

(vii) A_1 是CH或 CR^{11} ;

A_2 是CH;

A_4 是CH; 或者

(viii) A_1 是CH;

A₂是CH;

A₄是CH或CR¹⁴。

9. 根据权利要求1-8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中A₁、A₂或A₄全都是CH。

10. 根据权利要求1-9中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中Q是小分子或肽E3泛素连接酶结合部分。

11. 根据权利要求1-10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中Q是能够结合E3泛素连接酶的E3泛素连接酶结合部分,所述E3泛素连接酶选自由如下组成的组: von Hippel-Lindau (VHL); cereblon, XIAP, E3A; MDM2; 后期促进复合体; EIBR5 (EDDI); SOCS/BC-盒/eloBC/CUL5/RING; LNXp80; CBX4; CBL1; HACE1; HECTD1; HECTD2; HECTD3; HECW1; HECW2; HERC1; HERC2; HERC3; HERC4; HUWE1; ITCH; NEDD4; NEDD4L; PP1L2; PRPF19; PIAS1; PIAS2; PIAS3; PIAS4; RANBP2; RNF4; RBX1; SMURF 1; SMURF2; STUB1; TOPORS; TRIP 12; UBE3A; UBE3B; UBE3C; UBE4A; UBE4B; UBOXS; UBR5; WWP1; WWP2; Parkin; A20/TNFAIP3; AMFR/gp78; ARA54; beta-TrCP1/BTRC; BRCA1; CBL; CHIP/STUB 1; E6; E6AP/UBE3A; F-盒蛋白15/FBX015; FBXW7/Cdc4; GR AIL/RNF 128; HOIP/RNF31; cIAP-1/HIAP-2; cIAP-2/HIAP-1; cIAP (pan); ITCH/AIP4; KAP1; MARCH8, Mind Bomb 1/MIB1; Mind Bomb 2/MIB2; MuRF 1/TRIM63; NDFIP1; NEDD4; NleL; Parkin; RNF2; RNF4; RNF8; RNF168; RNF43; SART1; Skp2; SMURF2; TRAF-1; TRAF-2; TRAF-3; TRAF-4; TRAF-5; TRAF-6; TRIMS; TRIM21; TRIM32; UBR5和ZNRK3。

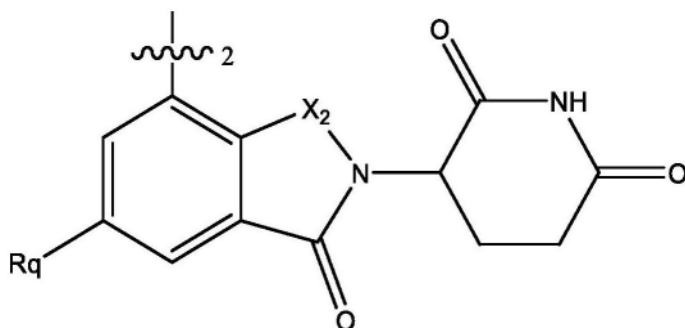
12. 根据权利要求1-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中Q是能够结合E3泛素连接酶的E3泛素连接酶结合部分,所述E3泛素连接酶选自由以下组成的组: von Hippel-Lindau (VHL); 或者cereblon。

13. 根据权利要求1-12中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中Q选自沙利度胺、泊马度胺、来那度胺、VHL配体、甲基贝司他汀或nutlin。

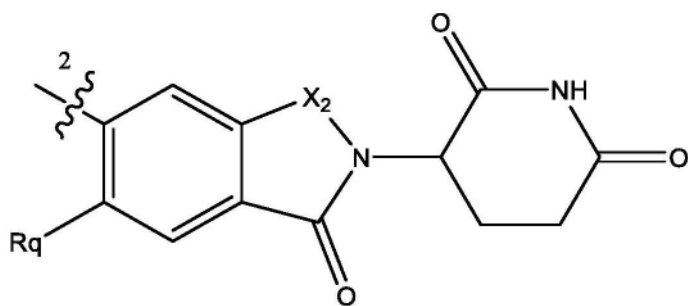
14. 根据权利要求1-13中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中Q选自沙利度胺、泊马度胺、来那度胺或VHL配体。

15. 根据权利要求1至14中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中Q选自:

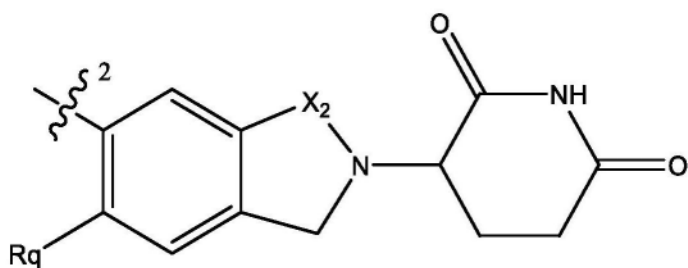
(i)



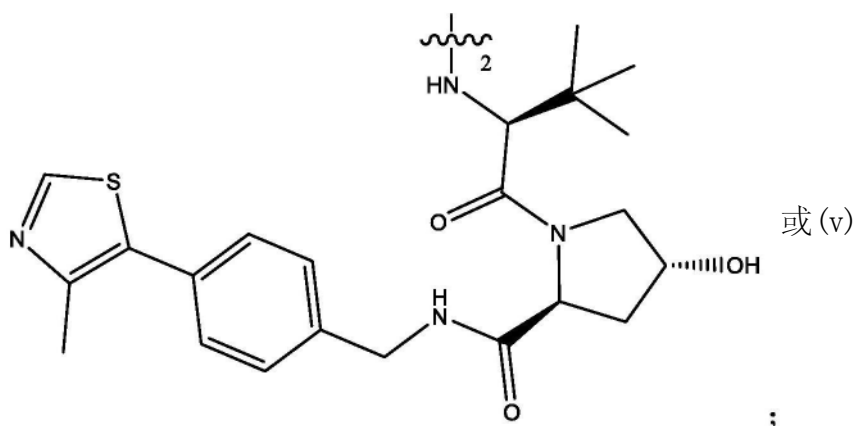
(ii)



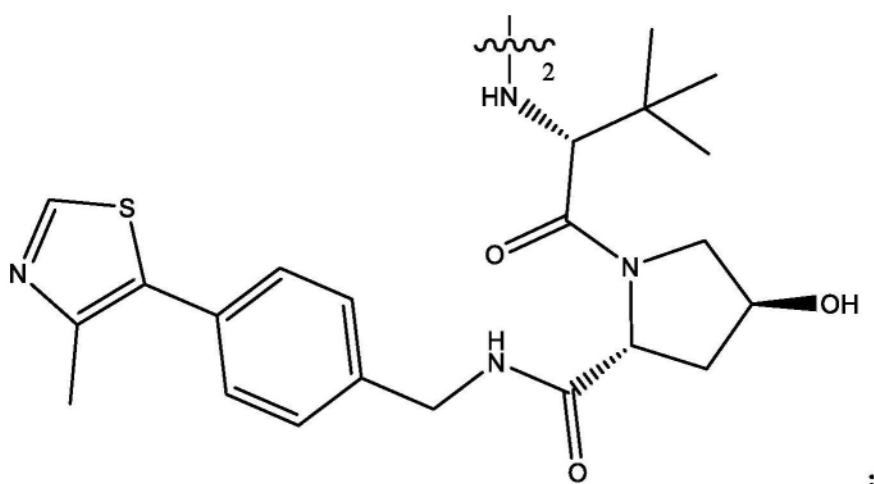
(iii)



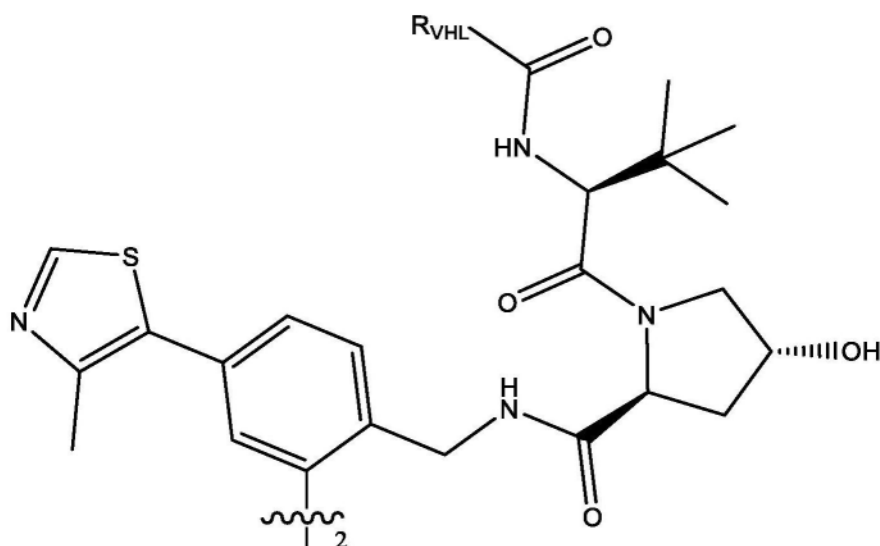
(iv)



或 (v)



(vi)



其中:

$\text{2}\text{S}$
表示与L的连接点;

R_q 是氢或氟;

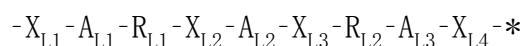
R_{VHL} 是任选被氟取代的环丙基;

X_2 选自 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ 。

16. 根据权利要求1-15中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物, 其中L是包含5至30个链原子的接头。

17. 根据权利要求1-16中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物, 其中L是包含10至25个链原子的接头。

18. 根据权利要求1-17中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物, 其中L是下式的接头:



其中:

*表示与Q的连接点;

X_{L1} 不存在或为 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}_{XL1}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{XL1}-$ 或 $-\text{NR}_{XL1}\text{C}(\text{O})-$; 其中 R_{XL1} 是氢或甲基;

A_{L1} 不存在或为 (1-15C) 亚烷基、 $-(\text{CH}_2)_{a1}-$ 、 $[\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2]_{a2}-$ 或 $[\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2]_{a2}-(\text{CH}_2)_{a1}-\text{R}_{L1}$ 不存在或为:

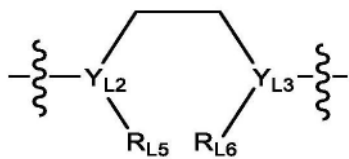


其中 Y_{L1} 是CH或N; R_{L3} 和 R_{L4} 选自H或甲基, 或者 R_{L3} 和 R_{L4} 连接形成哌啶基或哌嗪基环, 其任选被卤素取代;

X_{L2} 不存在, 或者当 Y_{L1} 是N时, X_{L2} 选自 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{XL2}-$; 或者当 Y_{L1} 是CH时, X_{L2} 选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}_{XL2}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{XL2}-$ 或 $-\text{NR}_{XL2}\text{C}(\text{O})-$; 其中 R_{XL2} 是氢或甲基;

A_{L2} 不存在或为 (1-15C) 亚烷基、 $-(\text{CH}_2)_{a3}-$ 、 $[\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2]_{a4}-$ 或 $[\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2]_{a4}-(\text{CH}_2)_{a3}-\text{X}_{L3}$ 不

存在或为-0-、 NR_{XL3} 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{\text{XL3}}-$ 或 $-\text{NR}_{\text{XL3}}\text{C}(\text{O})-$ 或(2-4C)炔基;其中 R_{XL3} 是氢或甲基;
 R_{L2} 不存在或为:



其中 Y_{L2} 和 Y_{L3} 都独立地是CH或N; R_{L3} 和 R_{L4} 选自H或甲基,或者 R_{L3} 和 R_{L4} 连接形成哌啶基或哌嗪基环,其任选被卤素取代;

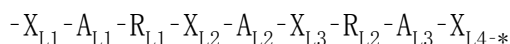
A_{L3} 不存在或为(1-15C)亚烷基、 $-(\text{CH}_2)_{\text{a5}}-[0-\text{CH}_2\text{CH}_2]_{\text{a6}}-$ 或 $-[0-\text{CH}_2\text{CH}_2]_{\text{a6}}-(\text{CH}_2)_{\text{a5}}-$

X_{L4} 不存在或为-0-、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{\text{XL4}}-$ 或 $-\text{NR}_{\text{XL4}}\text{C}(\text{O})-$ 或(2-4C)炔基;其中 R_{XL4} 是氢或甲基;

整数a1、a3和a5各自独立地为1至4;和

整数a2、a4和a6各自独立地为1至7。

19. 根据权利要求1-18中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中L是下式的接头:



其中:

*表示与Q的连接点;

X_{L1} 不存在或为-0-、 NR_{XL1} 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{\text{XL1}}-$ 或 $-\text{NR}_{\text{XL1}}\text{C}(\text{O})-$;其中 R_{XL1} 是氢或甲基;

A_{L1} 不存在或为(1-10C)亚烷基、 $-(\text{CH}_2)_{\text{a1}}-[0-\text{CH}_2\text{CH}_2]_{\text{a2}}-$ 或 $-[0-\text{CH}_2\text{CH}_2]_{\text{a2}}-(\text{CH}_2)_{\text{a1}}-$

R_{L1} 不存在或为:



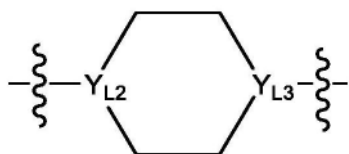
其中 Y_{L1} 是CH或N;

X_{L2} 不存在,或者当 Y_{L1} 是N时, X_{L2} 选自 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{\text{XL2}}-$;或者当 Y_{L1} 是CH时, X_{L2} 选自-0-、 NR_{XL2} 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{\text{XL2}}-$ 或 $-\text{NR}_{\text{XL2}}\text{C}(\text{O})-$;其中 R_{XL2} 是氢或甲基;

A_{L2} 不存在或为(1-10C)亚烷基、 $-(\text{CH}_2)_{\text{a3}}-[0-\text{CH}_2\text{CH}_2]_{\text{a4}}-$ 或 $-[0-\text{CH}_2\text{CH}_2]_{\text{a4}}-(\text{CH}_2)_{\text{a3}}-$

X_{L3} 不存在或为-0-、 NR_{XL3} 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{\text{XL3}}-$ 或 $-\text{NR}_{\text{XL3}}\text{C}(\text{O})-$ 或(2-4C)炔基;其中 R_{XL3} 是氢或甲基;

R_{L2} 不存在或为:



其中 Y_{L2} 和 Y_{L3} 都独立地是CH或N;

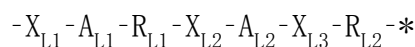
A_{L3} 不存在或为(1-10C)亚烷基、 $-(\text{CH}_2)_{\text{a5}}-[0-\text{CH}_2\text{CH}_2]_{\text{a6}}-$ 或 $-[0-\text{CH}_2\text{CH}_2]_{\text{a6}}-(\text{CH}_2)_{\text{a5}}-$

X_{L4} 不存在或为-0-、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{\text{XL4}}-$ 或 $-\text{NR}_{\text{XL4}}\text{C}(\text{O})-$ 或(2-4C)炔基;其中 R_{XL4} 是氢或甲基;

整数a1、a3和a5各自独立地为1至3;和

整数a2、a4和a6各自独立地为1至6。

20. 根据权利要求1-19中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物, 其中L是下式的接头:



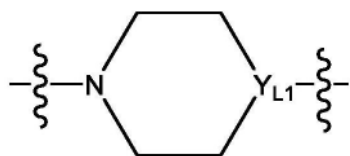
其中:

*表示与Q的连接点;

X_{L1} 不存在或为 $-O-$ 、 $-NR_{XL1}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR_{XL1}-$ 或 $-NR_{XL1}C(O)-$; 其中 R_{XL1} 是氢或甲基;

A_{L1} 不存在或为(1-10C)亚烷基、 $-(CH_2)_{a1}-[O-CH_2CH_2]_{a2}-$ 或 $-[O-CH_2CH_2]_{a2}-(CH_2)_{a1}-$

R_{L1} 不存在或为:



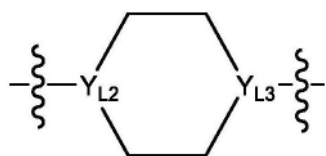
其中 Y_{L1} 是CH或N;

X_{L2} 不存在, 或者当 Y_{L1} 是N时, X_{L2} 选自 $-C(O)-$ 或 $-C(O)NR_{XL2}-$; 或者当 Y_{L1} 是CH时, X_{L2} 选自 $-O-$ 、 $-NR_{XL2}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR_{XL2}-$ 或 $-NR_{XL2}C(O)-$; 其中 R_{XL2} 是氢或甲基;

A_{L2} 不存在或为(1-10C)亚烷基、 $-(CH_2)_{a3}-[O-CH_2CH_2]_{a4}-$ 或 $-[O-CH_2CH_2]_{a4}-(CH_2)_{a3}-$

X_{L3} 不存在或为 $-O-$ 、 $-NR_{XL3}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR_{XL3}-$ 或 $-NR_{XL3}C(O)-$ 或(2-4C)炔基; 其中 R_{XL3} 是氢或甲基;

R_{L2} 不存在或为:



其中 Y_{L2} 和 Y_{L3} 都独立地是CH或N;

整数a1和a3各自独立地为1至3;和

整数a2和a4各自独立地为1至6。

21. 根据权利要求1至20中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物, 其中 R^{11} 选自卤素、(1-2C)烷基、(1-2C)烷氧基, 其中任何(1-2C)烷基部分任选被一个或多个卤素或(1-2C)烷氧基取代, 或者

R^{11} 是 $-(CHR_o)_h-Z^{11}$,

其中 R_o 为氢或甲基;

其中h是0或1;并且

Z^{11} 是 $-OR^{15}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 或 $-C(O)NR^{16}R^{17}$;

其中 R^{15} 是(1-4C)烷基、碳连接的4-6元杂环基或 $-(CHR_m)_i-[4-6元杂环基]$, 其中 R_m 是氢或甲基, i是0或1;

R^{16} 和 R^{17} 各自独立地选自氢、(1-6C)烷基、碳连接的4-6元杂环基或 $-(CHR_m)_j-[4-6元杂环基]$, 其中 R_m 是氢或甲基, 并且j是0或1;

或者 R^{16} 和 R^{17} 连接, 使得它们与它们所连接的氮原子一起形成4-8元杂环;

其中 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 中的每一个,或当 R^{16} 和 R^{17} 连接时形成的任何环,任选被一个或多个 R^a 取代;

其中 R^a 如权利要求1所定义。

22. 根据权利要求1至21中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中:

(i) R^{14} 选自氰基、卤素、(1-2C)烷基、(1-2C)烷氧基,其中任何(1-2C)烷基或(1-2C)烷氧基任选被一个或多个卤素或(1-2C)烷氧基取代,或者

(ii) R^{14} 是 $-(CHR_k)_m-Z^{14}$,

其中 R_k 为氢;

其中 m 是0或1;并且

Z^{12} 是 $-OR^{30}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(O)NR^{31}R^{32}$ 或 $-NR^{33}C(O)R^{34}$;

其中 R^{30} 是(1-4C)烷基、(3-7C)环烷基、碳连接的4-6元杂环基、 $-(CHR_j)_o$ -(3-7C)环烷基或 $-(CHR_j)_o$ -[4-6元杂环基],其中 R_j 是氢或甲基, o 是0或1;

R^{31} 和 R^{32} 各自独立地选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基、(3-7C)环烷基、碳连接的4-6元杂环基、 $(CHR_i)_p$ -(3-7C)环烷基或 $-(CHR_i)_p$ -[4-6元杂环基],其中 R_i 是氢或甲基, p 是0或1或者 R^{31} 和 R^{32} 连接,使得它们与它们所连接的氮原子一起形成4-8元杂环;

R^{33} 是氢或甲基;

R^{34} 是(1-6C)烷基、(3-7C)环烷基、碳连接的4-6元杂环基、 $-(CHR_h)_q$ -(3-7C)环烷基或 $-(CHR_h)_q$ -[4-6元杂环基],其中 R_h 是氢或甲基, q 是0或1;

其中 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 或 R^{34} ,或当 R^{31} 和 R^{32} 连接时形成的任何环,任选被一个或多个 R^a 取代;

其中 R^a 如权利要求1所定义;或者

(ii) R^{14} 选自氰基、卤素、(1-2C)烷基、(1-2C)烷氧基,其中任何(1-2C)烷基或(1-2C)烷氧基任选被一个或多个卤素或(1-2C)烷氧基取代。

23. 根据权利要求1至22中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中所述化合物选自以下任何一种:

4-((2-(2-(2-(2-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

4-((2-(2-(2-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

4-((14-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氨基)-2-(2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

4-((17-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-2-(2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

4-((2-(2-(2-(2-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚

啉-1,3-二酮

4-(2-(2-(2-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

4-((14-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氧基)-2-(2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

4-((17-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氧基)-2-(2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

5-((2-(2-(2-(2-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

3-(4-(2-(2-(2-(2-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

3-(4-(2-(2-(2-(2-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

3-(5-(2-(2-(2-(2-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

4-[2-[2-[2-[2-[4-[[2-[2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基氨基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮

4-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[[2-[2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基氨基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮

4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[[2-[2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基氨基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮

4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[[2-[2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基氨基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮

3-[4-[2-[2-[2-[2-[4-[[2-[2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮

5-[4-[2-[2-[2-[1-[2-(2-苄氧基-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-羧基]-4-哌啶基]氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]哌嗪-1-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-6-氟-异吲哚啉-1,3-二酮

5-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[[2-(2-苄氧基-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基)异吲哚啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基氨基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮

3-[5-[4-[2-[1-[[2-[2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-基]甲基]-4-哌啶基]乙酰基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮

3-[5-[4-[1-[[2-[2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-基]甲基]哌啶-4-羰基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮

3-[5-[4-[[1-[2-(2-苄氧基-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基)异吲哚啉-5-羰基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮

5-[4-[[1-[2-(2-苄氧基-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基)异吲哚啉-5-羰基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-6-氟-异吲哚啉-1,3-二酮

(2S,4R)-1-[(2S)-2-[[11-[4-[[2-(2-苄氧基-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基)异吲哚啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]-11-氧代-十一烷酰基]氨基]-3,3-二甲基-丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺

(2S,4R)-1-[(2S)-2-[[8-[4-[[2-(2-苄氧基-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基)异吲哚啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]-8-氧代-辛酰基]氨基]-3,3-二甲基-丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺

(2S,4R)-1-[(2S)-2-[[7-[4-[[2-[2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]-7-氧代-庚酰基]氨基]-3,3-二甲基-丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺

(2S,4R)-1-[(2S)-2-[[8-[4-[[2-[2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]-8-氧代-辛酰基]氨基]-3,3-二甲基-丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺

(2S,4R)-1-[(2S)-2-[[9-[4-[[2-[2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]-9-氧代-壬酰基]氨基]-3,3-二甲基-丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺

(2S,4R)-1-[(2S)-2-[[10-[4-[[2-[2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]-10-氧代-癸酰基]氨基]-3,3-二甲基-丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺

(2S,4R)-1-[(2S)-2-[[11-[4-[[2-[2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]-11-氧代-十一烷酰基]氨基]-3,3-二甲基-丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺。

24. 一种药物组合物,其包含前述权利要求中任一项所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,以及药学上可接受的稀释剂或载体。

25. 如权利要求1-23中任一项所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或如权利要求24所定义的药物组合物:

(i) 用于治疗;

(ii) 用于治疗癌症;

(iii) 用于治疗癌症,其中所述化合物或药物组合物与另一种抗癌剂(例如,化疗剂、免

疫检查点抑制剂、免疫刺激剂或DNA损伤修复调节剂)组合施用;
(iv) 用于治疗三联体重复病症。

作为PROTAC化合物的吲哚啉

技术领域

[0001] 本发明涉及某些用作PMS2蛋白活性调节剂的化合物。具体而言,本发明的化合物可以用作PMS2蛋白的结合剂和降解剂。因此,本发明的化合物可用于治疗至少部分由不适当的PMS2活性介导的疾病或病况,例如癌症。本发明还涉及这些化合物和包含它们的药物组合物的用途。

背景技术

[0002] 癌症是由细胞增殖改变引起的。近几十年来,究竟是什么导致细胞恶性化,并以不受控制和调节的方式增殖,一直是密集研究的焦点。该研究识别了与导致这种恶性肿瘤的关键途径相关的分子靶标。

[0003] 错配修复(MMR)是一种高度保守的DNA修复途径,在DNA复制、修复和重组过程中,以及在真核生物减数分裂和哺乳动物免疫球蛋白成熟/多样化过程中起主要作用。MMR通过纠正正常DNA复制过程中偶尔出现的DNA碱基错配和插入/缺失(indel)环来促进所有生物的基因组稳定性。当不正确的核苷酸被插入到新合成的DNA链中并逃避DNA聚合酶的校对功能时,就会发生碱基对错配。插入/缺失环通常出现在微卫星的背景中,微卫星是分布在原核和真核生物基因组中的高度多态的短重复DNA序列。通常,在微卫星上,模板和引物链在复制过程中易于滑动(解离和重退火),这可以在模板和新合成的链之间产生环结构和不一致数量的重复单元。

[0004] DNA错配修复是一种双向切除和再合成系统,其在错配的确定的链断裂3'-或5'-处启动;切除区域刚好延伸过错配处。MMR可分为四个步骤:1) MSH蛋白的错配识别;2) MLH/PMS蛋白的募集,其将错配识别信号连接到远处DNA链断裂开始的地方;3) 切除错误的DNA链,和4) 使用剩余的DNA链作为模板重新合成切除缺口[1]。MMR是一个高度保守的生物学途径。在人类中,hMutS α (MSH2-MSH6) 或hMutS β (MSH2-MSH3) 的错配识别启动了MMR途径。hMutS α 或hMutS β 与错配位点的结合导致MutL α (MLH1-PMS2) 募集形成三元复合物,其蛋白质-蛋白质、蛋白质-DNA相互作用和内切核酸酶活性由ATP/ADP辅因子调节。增殖细胞核抗原(PCNA)可能在MMR蛋白募集到复制叉附近发挥作用[1]。PCNA也可以激活真核MutL α 蛋白中潜在的核酸内切酶活性。DNA切割后,募集核酸外切酶1(EXO1),其切除新合成的DNA链,DNA切除缺口通过DNA聚合酶 δ (Pol δ) 重新合成。当DNA重新合成完成时,剩余的缺口被DNA连接酶连接以恢复双链体的完整性[2]。与这种功能一致,MMR是一种重要的肿瘤抑制途径,在高达40%的散发性癌症中缺失。此外,具有MMR基因种系突变的个体出现癌症易感状况。

[0005] Lynch综合征(LS,以前称为遗传性非息肉性结直肠癌)是遗传性结直肠癌(CRC)的最常见原因,占有病例的2-5%。LS还表现为某些结肠外部位恶性肿瘤风险增加,如子宫内膜、卵巢、胃和小肠等[3]。LS具有常染色体显性遗传模式,由MMR基因MLH1、MSH2、MSH6或PMS2的种系突变引起。一个野生型等位基因的基因表达足以产生足够的MMR活性,直到第二次打击使野生型等位基因失活,导致MMR缺乏。

[0006] 结构性错配修复缺陷(CMMRD)综合征是一种独特的儿童癌症易感性综合征,由

MLH1、MSH2、MSH6或PMS2四种MMR基因之一的双等位基因种系突变引起。患者可能有MMR基因的纯合性双等位基因改变或杂合性改变。

[0007] MMR缺陷型癌症通常和典型的特征是DNA突变的积累速率高于正常细胞和其他肿瘤；例如，CMMRD肿瘤通常具有超高突变表型(>250个置换突变/Mb) [4]。MMR缺陷还会导致微卫星重复长度的增加或减少，称为微卫星不稳定性(MSI)。具有超过40%微卫星变异(常规检测的五个微卫星标记中的两个或更多个为阳性)的癌症被描述为高频MSI(MSI-H)。没有MSI的肿瘤是微卫星稳定的(MSS)，而那些拥有少于40%微卫星变异(五个标记中的一个显示出微卫星不稳定性)的肿瘤是低频MSI(MSI-L) [5]。MSI分析是一种广泛使用的MMR缺陷肿瘤的诊断生物标志物，并且MSI状态与高发生率的移码(FS)突变相关，该突变可能是由于编码微卫星内的插入/缺失而发生的。除了改变蛋白质的下游功能，FS还创建了一个新的氨基酸序列，作为抗原加工和呈递的底物[6]，刺激CD8+T细胞(I类)和CD4+T细胞(II类)的“辅助”功能的激活。

[0008] 具有更多新抗原的癌症更容易受到免疫监测，并且对免疫疗法产生反应的可能性增加[7]；较高的新抗原载量与总体淋巴细胞浸润、TIL、记忆性T细胞和结直肠癌生存率相关[8,9]。这一特征支持了基于免疫疗法的治疗策略的基本原理[6]。与这一观点一致，免疫检查点抑制剂现在为MMR缺陷型癌症的治疗提供了显著的治疗进展。PD-1抑制剂；例如，pembrolizumab(Keytruda)和nivolumab(Opdivo)已被食品药品监督管理局(FDA)批准用于MMR-D或MSI-H转移性CRC患者，因为它们提供了显著的生存益处。CTLA-4抑制剂ipilimumab(Yervoy)已被批准与nivolumab组合用于治疗先前接受化疗的MMR-D或MSI-H CRC患者。重要的是，FDA已经批准在MMR-D/MSI-H癌症中使用pembrolizumab，无论肿瘤的组织学类型如何[10]。

[0009] 现在公认的是，对免疫检查点抑制剂的临床反应需要肿瘤新抗原的存在和识别这些新抗原的T细胞的浸润。黑色素瘤和非小细胞肺癌患者中较高的新抗原载量与对CTLA-4和PD-1阻断的反应相关[11,12,13]。新抗原的数量与肿瘤突变负担(TMB)有关，几项大型研究已经证实，高TMB与某些肿瘤类型(如尿路上皮癌[14]、非小细胞肺癌[15-18]和小细胞肺癌[19])的检查点抑制剂反应增强和总体生存率提高相关。

[0010] Germano等人最近提出，通过MLH1沉默的MMR失活增加了TMB，并导致“动态突变谱”，导致新抗原在体外和体内的持续更新。在小鼠模型中，这触发了免疫监视并导致肿瘤生长的控制，特别是结合免疫检查点抑制[20]。MSH2沉默后观察到类似的结果[21]。

[0011] Guan等和Lu等报道了MLH1缺陷导致胞质DNA释放、cGAS-STING途径激活和IFN- β 产生。Guan等人证明MLH1缺失导致DNA过表达、RPA耗竭、染色体不稳定和胞质DNA积累[22]。Lu等人报道了cGAS-STING途径对胞质DNA的感应有助于对患有MMR缺陷肿瘤的患者进行免疫治疗的临床益处[23]。这些报告表明，MMR活性的消除可能通过激活cGAS-STING途径引发有益的免疫激活。

[0012] MLH1和PMS2通常形成异二聚体；MLH1蛋白的缺失通常会导致PMS2蛋白的伴随缺失，这表明这两种蛋白中的一种或两种可能对MMR功能和cGAS/STING通路调节至关重要。

[0013] 因此，生物学和临床理论强调需要靶向和降解PMS2蛋白(DNA MMR的关键成分)的抑制剂来重新唤醒抗肿瘤免疫反应。

[0014] 因此，本发明提供了通过提供与DNA MMR成分PMS2结合并促进其降解的PROTAC分

子以及任选地将这些PROTAC分子与免疫治疗剂、其他DNA损伤反应途径调节剂和/或标准护理化疗剂联合使用来治疗癌症的方法。

[0015] 在癌症领域之外,三联体重复病症包括超过30种人类神经退行性和神经肌肉遗传性疾病,例如亨廷顿氏病(HD)、1型强直性肌营养不良(DM1)、A型脆性X综合征(FRAXA)、弗里德里克氏共济失调(FRDA)和脊髓小脑共济失调(SCA)。这种疾病的特征是基因组DNA中简单重复序列的扩增。这些不稳定的重复序列通常存在于多个基因的不同区域,它们的扩增可通过多种功能丧失和获得途径引起疾病,例如通过干扰基因产物的表达或性质,或通过影响剪接或反义调节。包括DNA复制、减数分裂重组、转录、DNA修复和染色质重塑过程中的错误在内的几种机制被认为是导致重复不稳定性的原因,重复不稳定性可发生在细胞周期的不同阶段。有证据表明,维持微卫星序列的稳定性需要功能性MMR途径:例如,与Msh2^{+/+}HD外显子1小鼠相比,携带人类HD外显子1拷贝(包含CAG重复)的Msh2^{-/-}转基因小鼠表现出引入的(CAG)_n重复扩增的减少[24]。

[0016] 因此,还需要靶向DNA MMR过程的组分(包括PMS2)的化合物来治疗三联体重复病症。本发明是考虑到前述内容而设计的。

[0017] 参考文献

[0018] 1.Martin-Lopez,J.V.and R.Fishel,The mechanism of mismatch repair and the functional analysis of mismatch repair defects in Lynch syndrome.Fam Cancer,2013.12(2):p.159-68.

[0019] 2.Liu,D.,G.Keijzers,and L.J.Rasmussen,DNA mismatch repair and its many roles in eukaryotic cells.Mutat Res,2017.773:p.174-187.

[0020] 3.Lynch,H.T.,et al.,Review of the Lynch syndrome:history,molecular genetics,screening,differential diagnosis,and medicolegal ramifications.Clin Genet,2009.76(1):p.1-18.

[0021] 4.Shlien,A.,et al.,Combined hereditary and somatic mutations of replication error repair genes result in rapid onset of ultra-hypermuted cancers.Nat Genet,2015.47(3):p.257-62

[0022] 5.Sehgal,R.,et al.,Lynch syndrome:an updated review.Genes(Basel),2014.5(3):p.497-507

[0023] 6.Willis,J.A.,et al.,Immune Activation in Mismatch Repair-Deficient Carcinogenesis:More Than Just Mutational Rate.Clin Cancer Res,2019.

[0024] 7.Gubin,M.M.and R.D.Schreiber,CANCER.The odds of immunotherapy success.Science,2015.350(6257):p.158-9.

[0025] 8.Kloor,M.and M.von Knebel Doeberitz,The Immune Biology of Microsatellite-Unstable Cancer.Trends Cancer,2016.2(3):p.121-133.

[0026] 9.Giannakis,M.,et al.,Genomic Correlates of Immune-Cell Infiltrates in Colorectal Carcinoma.Cell Rep,2016.17(4):p.1206.

[0027] 10.Lemery,S.,P.Keegan,and R.Pazdur,First FDA Approval Agnostic of Cancer Site-When a Biomarker Defines the Indication.N Engl J Med,2017.377(15):p.1409-1412.

- [0028] 11.Le,D.T.,et al.,PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency.N Engl J Med,2015.372(26):p.2509-20.
- [0029] 12.Rizvi,N.A.,et al.,Cancer immunology.Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer.Science,2015.348(6230):p.124-8.
- [0030] 13.Van Allen,E.M.,et al.,Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma.Science,2015.350(6257):p.207-211.
- [0031] 14.Rosenberg,J.E.,et al.,Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy:a single-arm,multicentre,phase 2 trial.Lancet,2016.387(10031):p.1909-20.
- [0032] 15.Hellmann,M.D.,et al.,Genomic Features of Response to Combination Immunotherapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer.Cancer Cell,2018.33(5):p.843-852 e4.
- [0033] 16.Rizvi,H.,et al.,Molecular Determinants of Response to Anti-Programmed Cell Death(PD)-1 and Anti-Programmed Death-Ligand 1(PD-L1)Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Profiled With Targeted Next-Generation Sequencing.J Clin Oncol,2018.36(7):p.633-641.
- [0034] 17.Carbone,D.P.,et al.,First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer.N Engl J Med,2017.376(25):p.2415-2426.
- [0035] 18.Hellmann,M.D.,et al.,Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden.N Engl J Med,2018.378(22):p.2093-2104.
- [0036] 19.Hellmann,M.D.,et al.,Tumor Mutational Burden and Efficacy of Nivolumab Monotherapy and in Combination with Ipilimumab in Small-Cell Lung Cancer.Cancer Cell,2018.33(5):p.853-861e4.
- [0037] 20.Germano,G.,et al.,Inactivation of DNA repair triggers neoantigen generation and impairs tumour growth.Nature,2017.552(7683):p.116-120.
- [0038] 21.Mandal,R.,et al.,Genetic diversity of tumors with mismatch repair deficiency influences anti-PD-1immunotherapy response.Science,2019.364(6439):p.485-491.
- [0039] 22.Guan J.,et al.,MLH1 deficiency-triggered DNA hyperexcision by exonuclease 1activates the cGAS-STING pathway.Cancer Cell.2021,39(1),109-121.
- [0040] 23.Lu,C.,et al.DNA sensing in mismatch repair-deficient tumor cells is essential for anti-tumor immunity.Cancer Cell.2021,39(1),96-108.
- [0041] 24.Manley,K.,et al.,Msh2 deficiency prevents in vivo somatic instability of the CAG repeat in Huntington disease transgenic mice.Nat Genet,1999.23(4):p.471-3.

发明内容

[0042] 根据本发明的第一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[0043] 根据本发明的另一方面,提供了一种药物组合物,其包含本文定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,以及药学上可接受的稀释剂或载体。

[0044] 根据本发明的另一方面,提供了体外或体内降低PMS2蛋白水平和/或抑制PMS2活性的方法,所述方法包括将细胞与有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或如本文所定义的药物组合物接触。

[0045] 根据本发明的另一方面,提供了一种在需要治疗的患者中治疗其中涉及PMS2活性的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或如本文所定义的药物组合物。

[0046] 根据本发明的另一方面,提供了一种在需要治疗的患者中治疗增殖性疾病的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或如本文所定义的药物组合物。

[0047] 根据本发明的另一方面,提供了一种在需要治疗的患者中治疗癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或如本文所定义的药物组合物。

[0048] 根据本发明的另一方面,提供了一种在需要这种治疗的患者中治疗三联体重复病症(例如,亨廷顿氏病(HD)、1型肌强直性营养不良(DM1)、A型脆性X综合征(FRAXA)、弗里德里克氏共济失调(FRDA)和脊髓小脑共济失调(SCA))的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或如本文所定义的药物组合物。

[0049] 根据本发明的另一方面,提供了用于治疗如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或药物组合物。

[0050] 根据本发明的另一方面,提供了用作药物的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或药物组合物。

[0051] 根据本发明的另一方面,提供了用于治疗增殖性疾病的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或如本文所定义的药物组合物。

[0052] 根据本发明的另一方面,提供了用于治疗癌症的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或药物组合物。在一个特定的实施方案中,所述癌症是人类癌症。

[0053] 根据本发明的另一方面,提供了用于治疗三联体重复病症的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或药物组合物。在一个具体的实施方案中,所述三联体重复病症选自自由如下组成的组:亨廷顿舞蹈病(HD)、1型强直性肌营养不良症(DM1)、A型脆性X综合征(FRAXA)、弗里德里克氏共济失调(FRDA)和脊髓小脑共济失调(SCA)。

[0054] 根据本发明的另一方面,提供了用于降低PMS2蛋白水平和/或抑制PMS2活性的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或如本文所定义的药物组合物。

[0055] 根据本发明的另一方面,提供了用于治疗与PMS2活性有关的疾病或病症的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或如本文所定义的药物组合物。

[0056] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或如本文所定义的药物组合物在制备用于治疗增殖性病症的药物中的用途。

[0057] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或如本文所定义的药物组合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0058] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或如本文所定义的药物组合物在制备用于治疗三联体重复病症的药物中的用途。在一个具体的实施方案中,所述三联体重复病症选自如下组成的组:亨廷顿舞蹈病(HD)、1型强直性肌营养不良症(DM1)、A型脆性X综合征(FRAXA)、弗里德里克氏共济失调(FRDA)和脊髓小脑共济失调(SCA)。

[0059] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或如本文所定义的药物组合物在制备用于降低PMS2蛋白水平和/或抑制PMS2活性的药物中的用途。

[0060] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或如本文所定义的药物组合物在制备用于治疗与PMS2活性有关的疾病或病症的药物中的用途。

[0061] 根据本发明的另一方面,提供了制备如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物的方法。

[0062] 根据本发明的另一方面,提供了一种化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其可通过制备本文定义的化合物的方法获得,或通过制备本文定义的化合物的方法获得,或通过制备本文定义的化合物的方法直接获得。

[0063] 根据本发明的另一方面,提供了本文定义的新中间体,其适用于本文列出的任何一种合成方法。

[0064] 在本发明的上述方面,增殖性疾病合适地是癌症,并且癌症合适地是人类癌症。特别地,本发明的化合物将用于治疗其中错配修复抑制和/或cGAS/STING途径激活是有益的任何癌症。可以靶向任何合适的癌症(例如腺样囊性癌、肾上腺肿瘤、淀粉样变性病、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、共济失调-毛细血管扩张症、Beckwith-Wiedemann综合征、胆道癌(胆管癌)、Birt-Hogg-Dubé综合征、膀胱癌、骨癌、脑干神经胶质瘤、脑瘤、乳腺癌、Carney综合征、中枢神经系统肿瘤、宫颈癌、结肠直肠癌、Cowden综合征、颅咽管瘤、促结缔组织增生性婴儿神经节细胞胶质瘤、室管膜瘤、食道癌、尤文肉瘤、眼癌、眼睑癌、家族性腺瘤性息肉病、家族性GIST、家族性恶性黑色素瘤、家族性非VHL透明细胞肾细胞癌、家族性胰腺癌、胆囊癌、胃肠间质瘤-GIST、生殖细胞肿瘤、妊娠滋养细胞疾病、头颈癌、遗传性乳腺癌和卵巢癌、遗传性弥漫性胃癌、遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌、遗传性混合息肉综合征、遗传性胰腺炎、遗传性乳头状肾癌、幼年型息肉综合征、肾癌、泪腺肿瘤、喉癌和下咽癌、白血病(急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、B细胞前淋巴细胞白血病、毛细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性髓性白血病(CML)、慢性T细胞淋巴细胞白血病、嗜酸性白血

病)、Li-Fraumeni综合征、肝癌、肺癌(非小细胞肺癌、小细胞肺癌)、淋巴瘤(霍奇金、非霍奇金)、Lynch综合征、肥大细胞增多症、髓母细胞瘤、黑色素瘤、脑膜瘤、间皮瘤、1型和2型多发性内分泌瘤、多发性骨髓瘤、MUTYH(或MYH)相关息肉病、骨髓增生异常综合征(MDS)、鼻腔和鼻窦癌、鼻咽癌、成神经细胞瘤、神经内分泌肿瘤(例如胃肠道、肺或胰腺的肿瘤)、1型和2型神经纤维瘤病、痣样基底细胞癌综合征、口腔和口咽癌、骨肉瘤、卵巢/输卵管/腹膜癌、胰腺癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、黑斑息肉综合征、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤、垂体肿瘤、胸膜肺母细胞瘤、前列腺癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤(例如卡波西肉瘤或软组织)、皮肤癌、小肠癌、胃癌、睾丸癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、结节性硬化症、子宫癌、阴道癌、Von Hippel-Lindau综合征、外阴癌、Waldenstrom巨球蛋白血症、Werner综合征、Wilms瘤和着色性干皮病)。感兴趣的特定癌症包括血液癌症,例如淋巴瘤(包括弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、伯基特淋巴瘤(BL)和血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(AITL))、白血病(包括急性淋巴细胞白血病(ALL)和慢性髓细胞白血病(CML))、多发性骨髓瘤、乳腺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、结肠直肠癌、子宫内膜癌、胃食管癌、神经内分泌癌、骨肉瘤、前列腺癌、胰腺癌、小肠癌、膀胱癌、直肠癌、胆管癌、中枢神经系统癌、甲状腺癌、头颈癌、食道癌和卵巢癌。

[0065] 与本发明的一个方面相关的特征,包括可选的、合适的和优选的特征,也可以是与本发明的任何其他方面相关的特征,包括可选的、合适的和优选的特征。

具体实施方式

[0066] 定义

[0067] 除非另有说明,否则说明书和权利要求书中使用的下列术语具有以下含义。

[0068] 应当理解,提及“治疗”或“处理”包括预防以及减轻病况的既定症状。因此,“治疗”或“处理”一种状态、病症或病况包括:(1)预防或延迟在可能患有或易患该状态、病症或病况但尚未经历或表现出该状态、病症或病况的临床或亚临床症状的人中发展的该状态、病症或病况的临床症状的出现,(2)抑制该状态、病症或病况,即,阻止、减少或延迟疾病的发展或其复发(在维持治疗的情况下)或其至少一种临床或亚临床症状,或(3)缓解或减轻疾病,即引起状态、病症或病况或其至少一种临床或亚临床症状的消退。

[0069] “治疗有效量”是指当给哺乳动物施用以治疗疾病时,足以实现该疾病治疗的化合物的量。“治疗有效量”将根据化合物、疾病及其严重性以及被治疗的哺乳动物的年龄、体重等而变化。应该理解的是,在例如人类或其他哺乳动物中,治疗有效量可以在实验室或临床环境中通过实验确定,或者治疗有效量可以是美国食品药品监督管理局(FDA)或等效的外国监管机构的指南针对特定疾病和被治疗的受试者所要求的量。应当理解,确定合适的剂型、剂量和施用途径在药学和医学领域的普通技术水平范围内。

[0070] 本文中单独使用或与另一个或多个术语结合使用的“受试者”和“患者”是指动物(例如哺乳动物),尤其是人类。合适地,“受试者”和“患者”可以是非人类动物(例如家畜和家养宠物)或人类。

[0071] 如本文中单独使用或与另一个或多个术语结合使用的,“药学上可接受的”是指通常与其它成分(例如,关于制剂)化学和/或物理相容的物质,和/或通常与其接受者(例如,受试者)生理相容的物质。

[0072] 在本说明书中,术语“烷基”包括直链和支链烷基。提到单个烷基如“丙基”时,仅针对直链形式,提到单个支链烷基如“异丙基”时,仅针对支链形式。例如,“(1-6C)烷基”包括(1-4C)烷基、(1-3C)烷基、丙基、异丙基和叔丁基。

[0073] 单独使用或作为前缀使用的术语“(m-nC)”或“(m-nC)基团”是指具有m至n个碳原子的任何基团。

[0074] “亚烷基”是位于两个其它化学基团之间并用于连接它们的烷基。因此,“(1-6C)亚烷基”是指1-6个碳原子的直链饱和二价烃基或3-6个碳原子的支链饱和二价烃基,例如亚甲基(-CH₂-)、亚乙基异构体(-CH(CH₃)-和-CH₂CH₂-)、亚丙基异构体(-CH(CH₃)CH₂-、-CH(CH₂CH₃)-、-C(CH₃)₂-和-CH₂CH₂CH₂-)、亚戊基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)等。

[0075] 术语“烯基”是指包含2个或更多个碳原子的直链和支链烷基,其中该基团中存在至少一个碳-碳双键。烯基的例子包括乙烯基、丙烯基和丁-2,3-烯基,并包括所有可能的几何(E/Z)异构体。

[0076] 术语“炔基”是指包含2个或更多个碳原子的直链和支链烷基,其中该基团中存在至少一个碳-碳三键。炔基的例子包括乙炔基和丙炔基。

[0077] “(m-nC)环烷基”是指含有m至n个碳原子的饱和烃环系。示例性的环烷基包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和双环[2.2.1]庚基。

[0078] 术语“烷氧基”是指O-连接的直链和支链烷基。烷氧基的例子包括甲氧基、乙氧基和叔丁氧基。

[0079] 本文使用的术语“卤代烷基”是指其中一个或多个氢原子被卤素(例如氟)原子取代的烷基。卤代烷基的例子包括-CH₂F、-CHF₂和-CF₃。

[0080] 术语“卤素”是指氟、氯、溴和碘,合适的是氟、氯和溴,更合适的是氟和氯。

[0081] 术语“碳环基”、“碳环的”或“碳环”是指非芳族饱和或部分饱和的单环、稠合、桥连或螺环双环含碳环系统。单环碳环包含约3至12个(合适地为3至7个)环原子。双环碳环在环中含有6至17个成员原子,合适的是7至12个成员原子。双环碳环可以是稠环、螺环或桥环系统。碳环基团的例子包括环丙基、环丁基、环己基、环己烯基和螺[3.3]庚基。

[0082] 术语“杂环基”、“杂环的”或“杂环”是指非芳族饱和或部分饱和的单环、稠合、桥连或螺双环杂环系统。单环杂环包含约3至12个(合适地3至7个)环原子,在环中具有1至5个(合适地1、2或3个)选自氮、氧或硫的杂原子。双环杂环在环中含有7至17个成员原子,合适的是7至12个成员原子。双环杂环可以是稠环、螺环或桥环系统。杂环基团的例子包括环醚,例如环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、二氧杂环己烷基和取代的环醚。含氮杂环包括例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、四氢三嗪基、四氢吡唑基等。典型的含硫杂环包括四氢噻吩基、二氢-1,3-二硫醇、四氢2H-噻喃和六氢噻吩。其他杂环包括二氢噁硫代基、四氢噁唑基、四氢噁二唑基、四氢噁唑基、四氢噁噻唑基、六氢三嗪基、四氢噁嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢嘧啶基、二氧杂环戊烷基、八氢苯并呋喃基、八氢苯并咪唑基和八氢苯并噻唑基。对于含硫杂环,还包括含有S₀或S₀₂基团的氧化硫杂环。例子包括四氢噻吩基和硫代吗啉基的亚砷和砷形式,例如四氢噻吩1,1-二氧化物和硫代吗啉基1,1-二氧化物。杂环可以包含1或2个氧代(=O)或硫代(=S)取代基。带有1或2个氧代(=O)或硫代(=S)取代基的杂环基的合适值是例如2-氧代吡咯烷基、2-硫代吡咯烷基、2-氧代咪唑烷基、2-硫代咪唑烷基、2-氧代哌啶基、2,5-二氧代吡咯烷基、2,5-二氧代咪唑烷基或2,6-二氧代哌啶

基。具体的杂环基是含有1、2或3个选自氮、氧或硫的杂原子的饱和单环3-7元杂环基,例如氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吗啉基、四氢噻吩基、四氢噻吩基1,1-二氧化物、硫代吗啉基、硫代吗啉基1,1-二氧化物、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基或高哌嗪基。如技术人员将理解的,任何杂环可以通过任何合适的原子,例如通过碳或氮原子连接到另一个基团上。然而,本文提及的哌啶基或吗啉代是指通过环氮连接的哌啶-1-基或吗啉-4-基环。

[0083] 术语“桥环系统”是指其中两个环共享两个以上原子的环系统,参见例如Jerry March的《高级有机化学》,第4版,Wiley Interscience,第131-133页,1992。桥接的杂环基环系统的例子包括氮杂双环[2.2.1]庚烷、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷、氮杂双环[2.2.2]辛烷、氮杂双环[3.2.1]辛烷和奎宁环。

[0084] 术语“螺环双环系统”是指两个环系统共享一个共同的螺环碳原子,即杂环通过一个共同的螺环碳原子与另一个碳环或杂环相连。螺环系统的例子包括6-氮杂螺环[3.4]辛烷、2-氧杂-6-氮杂螺环[3.4]辛烷、2-氮杂螺环[3.3]庚烷、2-氧杂-6-氮杂螺环[3.3]庚烷、7-氧杂-2-氮杂螺环[3.5]壬烷、6-氧杂-2-氮杂螺环[3.4]辛烷、2-氧杂-7-氮杂螺环[3.5]壬烷和2-氧杂-6-氮杂螺环[3.5]壬烷。

[0085] 如本文中单独使用或与另一个或多个术语结合使用的,“芳族”是指含有 $4n+2\pi$ 电子的单环和多环体系,其中 n 是整数。芳族应理解是指并包括仅含有碳原子的环系统(即“芳基”)以及含有至少一个选自N、O或S的杂原子的环系统(即“杂芳族”或“杂芳基”)。芳香环系统可以是取代的或未取代的。

[0086] 如本文中单独使用或与另一个或多个术语结合使用的,“非芳族”是指具有至少一个双键的单环或多环体系,其不是延伸共轭 π 体系的一部分。如本文所用,非芳族是指并包括仅含有碳原子的环系统以及含有至少一个选自N、O或S的杂原子的环系统。非芳族环系统可以是取代的或未取代的。

[0087] 术语“杂芳基”或“杂芳族”是指包含一个或多个(例如14个,特别是1、2或3个)选自氮、氧或硫的杂原子的芳族单环、双环或多环。术语杂芳基包括单价物质和二价物质。杂芳基的例子是含有5-12个环成员,更通常是5-10个环成员的单环和双环基团。杂芳基可以是例如5或6元单环或9或10元双环,例如由耦合的5和6元环或两个耦合的6元环形成的双环结构。每个环可以含有最多约4个通常选自氮、硫和氧的杂原子。典型地,杂芳基环将包含最多3个杂原子,更通常最多2个,例如单个杂原子。在一个实施方案中,杂芳基环包含至少一个环氮原子。杂芳基环中的氮原子可以是碱性的,如在咪唑或吡啶的情况下,或者基本上是非碱性的,如在吡咯或吡咯氮的情况下。通常,杂芳基中存在的碱性氮原子数,包括环上的任何氨基取代基,将少于五个。

[0088] 杂芳基的例子包括呋喃基、吡咯基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,3,5-三唑基、苯并呋喃基、吡咯基、异吡咯基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、吡唑基、嘌呤基、苯并呋喃基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、噌啉基、蝶啶基、茶啶基、呋唑基、吩嗪基、苯并异喹啉基、吡啶并哒嗪基、噻吩并[2,3-b]呋喃基、2H-呋喃并[3,2-b]吡喃基、5H-吡啶并[2,3-d]-o-噻基、1H-吡唑并[4,3-d]噁唑基、4H-咪唑并[4,5-d]噻唑基、吡嗪并[2,3-d]哒嗪基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪基。

“杂芳基”还包括部分芳族双环或多环体系,其中至少一个环是芳环,并且一个或多个其它环是非芳族的、饱和或部分饱和的环,条件是至少一个环含有一个或多个选自氮、氧或硫的杂原子。部分芳族杂芳基的例子包括,例如,四氢异喹啉基、四氢喹啉基、2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、2,3-二氢苯并[1,4]二氧基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、2,2-二氧化-1,3-二氢-2-苯并噻吩基、4,5,6,7-四氢苯并呋喃基、吲哚基、1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶基、1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b]吡嗪基和3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪基。

[0089] 五元杂芳基的例子包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、呋咱基、噁唑基、噁二唑基、噁三唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、三唑基和四唑基。

[0090] 六元杂芳基的例子包括但不限于吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基和三嗪基。

[0091] 双环杂芳基可以是例如选自以下的基团:

[0092] 与含有1、2或3个环杂原子的5或6元环稠合的苯环;

[0093] 与含有1、2或3个环杂原子的5或6元环稠合的吡啶环;

[0094] 与含有1或2个环杂原子的5或6元环稠合的嘧啶环;

[0095] 与含有1、2或3个环杂原子的5或6元环稠合的吡咯环;

[0096] 与含有1或2个环杂原子的5或6元环稠合的吡唑环;

[0097] 与含有1或2个环杂原子的5或6元环稠合的吡嗪环;

[0098] 与含有1或2个环杂原子的5或6元环稠合的咪唑环;

[0099] 与含有1或2个环杂原子的5或6元环稠合的噁唑环;

[0100] 与含有1或2个环杂原子的5或6元环稠合的异噁唑环;

[0101] 与含有1或2个环杂原子的5或6元环稠合的噻唑环;

[0102] 与含有1或2个环杂原子的5或6元环稠合的异噻唑环;

[0103] 与含有1、2或3个环杂原子的5或6元环稠合的噻吩环;

[0104] 与含有1、2或3个环杂原子的5或6元环稠合的呋喃环;

[0105] 与含有1、2或3个环杂原子的5或6元杂芳环稠合的环己基环;和

[0106] 与含有1、2或3个环杂原子的5或6元杂芳环稠合的环戊基环。

[0107] 含有与五元环稠合的六元环的双环杂芳基的具体例子包括但不限于苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并唑基、苯并异恶唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、异苯并呋喃基、吲哚基、异吲哚基、中氮茛基、吲哚啉基、异吲哚啉基、嘌呤基(例如腺嘌呤基、胍基)、吡唑基、苯并二氧杂环戊烯基和吡唑并吡啶基。

[0108] 含有两个稠合六元环的双环杂芳基的具体例子包括但不限于喹啉基、异喹啉基、色满基、硫色满基、色烯基、异色烯基、色满基、异色满基、苯并二氧杂环己基、喹啉基、苯并噁嗪基、苯并二嗪基、吡啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、萘啶基和蝶啶基。

[0109] 术语“芳基”是指具有5至12个碳原子的环状或多环芳香环。术语芳基包括单价物质和二价物质。芳基的例子包括但不限于苯基、联苯基、萘基等。在一个特定的实施方案中,芳基是苯基。

[0110] 本说明书还使用几个复合术语来描述包含一个以上功能的组。例如(3-6C)环烷基(m-nC)烷基包括被(3-6C)环烷基取代的(m-nC)烷基。

[0111] 术语“任选取代的”是指取代的和未取代的基团、结构或分子。术语“其中R¹基团中

的一个/任何CH、CH₂、CH₃基团或杂原子(即NH)任选被取代”合适地表示R¹基团中的(任何)一个氢基团被相关的规定基团取代。

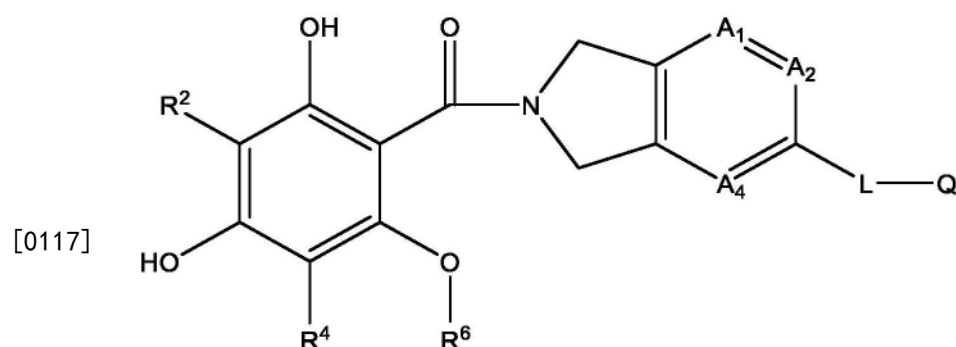
[0112] 当任选的取代基选自“一个或多个”基团时,应理解该定义包括选自一个特定基团的所有取代基或选自两个或多个特定基团的取代基。在一些实施方案中,一个或多个指一个、两个或三个。在另一个实施例中,一个或多个是指一个或两个。在特定实施方案中,一个或多个指的是一个。

[0113] 短语“本发明的化合物”是指本文公开的那些化合物,包括一般的和具体的。

[0114] “约”在本文中可与测量的值如数量或一段时间等结合使用时,意在包括该值的合理变化,例如,考虑到所述值测量中的实验误差。

[0115] 化合物

[0116] 一方面,本发明涉及具有结构式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,如下所示:



式(I)

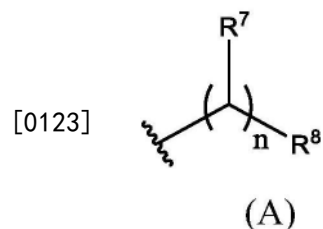
[0118] 其中

[0119] R²是氢或氟;

[0120] R⁴选自由氢、卤素、(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基和(3-6C)环烷基(1-2C)烷基组成的组,其中所述(1-6C)烷基任选被一个或多个R^{5a}取代,并且所述(3-6C)环烷基和(3-6C)环烷基(1-2C)烷基任选被一个或多个R^{5b}取代;其中每个R^{5a}独立地选自卤素或(1-4C)烷氧基,每个R^{5b}独立地选自自由卤素、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基组成的组;

[0121] R⁶是(1-6C)烷基、(3-8C)环烷基或包含一个选自N、O或S的杂原子的4-7元杂环基环,

[0122] 或具有根据如下所示的式(A)的结构基团:



[0124] 其中

[0125] R⁷是氢或(1-3C)烷基;

[0126] n是1或2;

[0127] R^8 是(3-8C)环烷基、芳基、杂环基或杂芳基,它们各自任选被一个或多个 R^9 取代;其中每个 R^9 独立地选自羟基、氰基、卤素、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基、(1-3C)卤代烷基或(1-3C)卤代烷氧基组成的组;

[0128] A_1 选自N、CH或 CR^{11} ;

[0129] A_2 选自N、CH或 CR^{12} ;

[0130] A_4 选自N、CH或 CR^{14} ;

[0131] 条件是 A_1 、 A_2 或 A_4 中只有一个或两个可以是N;

[0132] R^{11} 选自氰基、卤素、(1-2C)烷基、(1-2C)烷氧基,其中任何(1-2C)烷基部分任选被一个或多个卤素或(1-2C)烷氧基取代,或者

[0133] R^{11} 是 $-(CHR_o)_h-Z^{11}$,

[0134] 其中 R_o 为氢或甲基;

[0135] 其中 h 是0或1;并且

[0136] Z^{11} 是 $-OR^{15}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 或 $-NR^{18}C(O)R^{19}$;

[0137] 其中 R^{15} 是(1-4C)烷基、(3-7C)环烷基、苯基、碳连接的4-6元杂环基、5或6元杂芳基、 $-(CHR_n)_i$ -(3-7C)环烷基、 $-(CHR_n)_i$ -苯基、 $-(CHR_n)_i$ -[4-6元杂环基]或 $-(CHR_n)_i$ -[5或6元杂芳基],其中 R_n 是氢或甲基,并且 i 是0或1;

[0138] R^{16} 和 R^{17} 各自独立地选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基、(3-7C)环烷基、苯基、碳连接的4-6元杂环基、5或6元杂芳基、 $-(CHR_m)_j$ -(3-7C)环烷基、 $-(CHR_m)_j$ -苯基、 $-(CHR_m)_j$ -[4至6元杂环基]或 $-(CHR_m)_j$ -[5或6元杂芳基],其中 R_m 是氢或甲基,并且 j 是0或1;

[0139] 或者 R^{16} 和 R^{17} 连接,使得它们与它们所连接的氮原子一起形成4-6元杂环;

[0140] R^{18} 是氢或(1-2C)烷基;

[0141] R^{19} 是(1-6C)烷基、(2-6C)炔基、(3-7C)环烷基、苯基、碳连接的4-6元杂环基、5或6元杂芳基、 $-(CHR_l)_k$ -(3-7C)环烷基、 $-(CHR_l)_k$ -苯基、 $-(CHR_l)_k$ -[4-6元杂环基]或 $-(CHR_l)_k$ -[5或6元杂芳基],其中 R_l 是氢或甲基,并且 k 是0或1;

[0142] 其中 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 或 R^{19} 中的每一个,或当 R^{16} 和 R^{17} 连接时形成的任何环,任选被一个或多个 R^a 取代;

[0143] R^{12} 是氟;

[0144] R^{14} 选自氰基、卤素、(1-2C)烷基、(1-2C)烷氧基,其中任何(1-2C)烷基或(1-2C)烷氧基任选被一个或多个卤素或(1-2C)烷氧基取代,或者

[0145] R^{14} 是 $-(CHR_k)_m-Z^{14}$,

[0146] 其中 R_k 为氢或甲基;

[0147] 其中 m 是0或1;并且

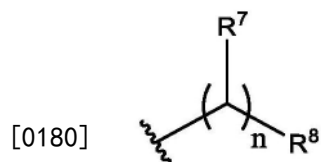
[0148] Z^{14} 是 $-OR^{30}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(O)NR^{31}R^{32}$ 或 $-NR^{33}C(O)R^{34}$;

[0149] 其中 R^{30} 是(1-4C)烷基、(3-7C)环烷基、碳连接的4-6元杂环基、5或6元杂芳基、 $-(CHR_j)_o$ -(3-7C)环烷基、 $-(CHR_j)_o$ -[4-6元杂环基]或 $-(CHR_j)_o$ -[5或6元杂芳基],其中 R_j 是氢或甲基,并且 o 是0或1;

[0150] R^{31} 和 R^{32} 各自独立地选自氢、(1-6C)烷基、(2-6C)烷酰基、(3-7C)环烷基、碳连接的4-6元杂环基、5或6元杂芳基、 $-(CHR_i)_p$ -(3-7C)环烷基、 $-(CHR_i)_p$ -[4至6元杂环基]或 $-(CHR_i)_p$ -[5或6元杂芳基],其中 R_i 是氢或甲基,并且 p 是0或1;

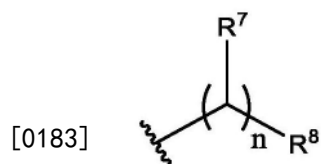
- [0151] 或者 R^{31} 和 R^{32} 连接,使得它们与它们所连接的氮原子一起形成4-6元杂环;
- [0152] R^{33} 是氢或(1-2C)烷基;
- [0153] R^{34} 是(1-6C)烷基、(2-6C)炔基、(3-7C)环烷基、碳连接的4-6元杂环基、5或6元杂芳基、-(CHRh)_q-(3-7C)环烷基、-(CHRh)_q-[4-6元杂环基]或-(CHRh)_q-[5或6元杂芳基],其中 R_h 是氢或甲基,并且q是0或1;
- [0154] 其中 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 或 R^{34} ,或当 R^{31} 和 R^{32} 连接时形成的任何环,任选被一个或多个 R^a 取代;
- [0155] 并且其中每个 R^a 独立地选自由如下组成的组:氧代、卤素、氰基、羟基或(1-4C)烷基;
- [0156] L是接头;和
- [0157] Q是E3泛素连接酶结合部分。
- [0158] 本发明的具体化合物包括,例如,式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物,其中,除非另有说明,否则 R^2 、 R^4 、 R^6 、 A_1 、 A_2 、 A_4 、L和Q,以及任何相关的取代基各自具有上文或下文第(1)至(90)段中定义的任何含义:
- [0159] (1) R^2 是氟。
- [0160] (2) R^2 是氢。
- [0161] (3) R^4 选自由氢、卤素、(1-4C)烷基、(3-6C)环烷基和(3-6C)环烷基(1-2C)烷基组成的组,其中所述(1-4C)烷基任选被一个或多个 R^{5a} 取代,并且所述(3-6C)环烷基和(3-6C)环烷基(1-2C)烷基任选被一个或多个 R^{5b} 取代;其中 R^{5a} 和 R^{5b} 各自如本文所定义。
- [0162] (4) R^4 选自由氢、卤素、(1-4C)烷基、(3-5C)环烷基和(3-5C)环烷基(1-2C)烷基组成的组,其中所述(1-4C)烷基任选被一个、两个或三个 R^{5a} 取代,并且所述(3-5C)环烷基和(3-5C)环烷基(1-2C)烷基任选被一个、两个或三个 R^{5b} 取代;其中 R^{5a} 和 R^{5b} 各自如本文所定义。
- [0163] (5) R^4 选自由氢、卤素、(1-4C)烷基、(3-5C)环烷基和(3-5C)环烷基(1C)烷基组成的组,其中所述(1-4C)烷基任选被一个、两个或三个 R^{5a} 取代,并且所述(3-5C)环烷基和(3-5C)环烷基(1C)烷基任选被一个、两个或三个 R^{5b} 取代;其中 R^{5a} 和 R^{5b} 各自如本文所定义。
- [0164] (6) R^4 选自由氢、卤素、(1-4C)烷基和(3-5C)环烷基组成的组,其中所述(1-4C)烷基任选被一个或多个 R^{5a} 取代,并且所述(3-5C)环烷基任选被一个或多个 R^{5b} 取代;其中 R^{5a} 和 R^{5b} 各自如本文所定义。
- [0165] (7) R^4 选自由氢、氟、氯(1-4C)烷基、环丙基和环丁基组成的组,其中所述(1-4C)烷基任选被一个 R^{5a} 取代,并且所述环丙基和环丁基任选被一个 R^{5b} 取代;其中 R^{5a} 和 R^{5b} 各自如本文所定义。
- [0166] (8) R^4 选自由氢、氟、氯、甲基、乙基异丙基、环丙基和环丁基组成的组。
- [0167] (9) R^4 选自由氢、甲基、乙基异丙基、环丙基和环丁基组成的组。
- [0168] (10) R_4 选自由氢、甲基、乙基和环丙基组成的组。
- [0169] (11) R_4 选自由氢和甲基组成的组。
- [0170] (12) R^4 是甲基。
- [0171] (13)每个 R^{5a} 独立地选自卤素或(1-3C)烷氧基。
- [0172] (14)每个 R^{5a} 独立地选自氟、氯或(1-2C)烷氧基。

- [0173] (15) 每个 R^{5a} 独立地选自氟、氯或甲氧基。
- [0174] (16) 每个 R^{13} 独立地选自自由卤素、(1-3C)烷基和(1-3C)烷氧基组成的组。
- [0175] (17) 每个 R^{13} 独立地选自自由卤素、(1-2C)烷基和(1-2C)烷氧基组成的组。
- [0176] (18) 每个 R^{5b} 独立地选自自由氟、氯、(1-2C)烷基和(1-2C)烷氧基组成的组。
- [0177] (19) 每个 R^{5b} 独立地选自自由氟、氯、甲基和甲氧基组成的组。
- [0178] (20) R^6 是(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基或包含一个选自N、O或S的杂原子的4-6元杂环基环，
- [0179] 或具有根据如下所示的式(A)的结构的基团：



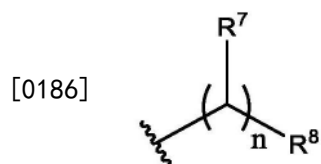
(A)

- [0181] 其中 n 、 R^7 和 R^8 各自如本文所定义。
- [0182] (21) R^6 是(1-4C)烷基或包含一个选自N、O或S的杂原子的4-6元杂环基环，或具有根据如下所示的式(A)的结构的基团：



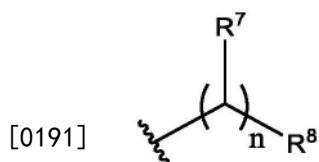
(A)

- [0184] 其中 n 、 R^7 和 R^8 各自如本文所定义。
- [0185] (22) R^6 是(1-3C)烷基或包含一个选自N、O或S的杂原子的4-6元杂环基环，或具有根据如下所示的式(A)的结构的基团：



(A)

- [0187] 其中 n 、 R^7 和 R^8 各自如本文所定义。
- [0188] (23) R^6 是包含一个选自N、O或S的杂原子的4-6元杂环基环，
- [0190] 或具有根据如下所示的式(A)的结构的基团：

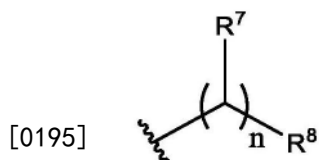


(A)

[0192] 其中 n 、 R^7 和 R^8 各自如本文所定义。

[0193] (24) R^6 是包含一个选自O或S的杂原子的5或6元杂环基环，

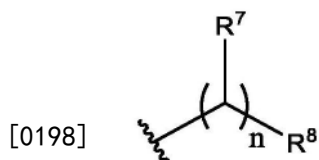
[0194] 或具有根据如下所示的式(A)的结构基团：



(A)

[0196] 其中 n 、 R^7 和 R^8 各自如本文所定义。

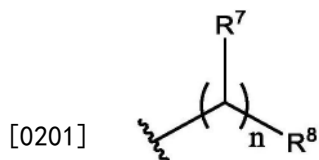
[0197] (25) R^6 是四氢呋喃、四氢吡喃或具有根据如下所示的式(A)的结构基团：



(A)

[0199] 其中 n 、 R^7 和 R^8 各自如本文所定义。

[0200] (26) R^6 是具有根据如下所示的式(A)的结构基团：



(A)

[0202] 其中 n 、 R^7 和 R^8 各自如本文所定义。

[0203] (27) R^7 是氢或(1-2C)烷基。

[0204] (28) R^7 是氢或甲基。

[0205] (29) R^7 是氢。

[0206] (30) n 是2。

[0207] (31) n 是1。

[0208] (32) R^8 是(3-8C)环烷基、芳基、4至6元杂环基或5或6元杂芳基，它们各自任选被一个或多个 R^9 取代，其中 R^9 各自如本文所定义。

[0209] (33) R^8 是(3-8C)环烷基、苯基、4至6元杂环基或5或6元杂芳基，它们各自任选被一

个或多个 R^9 取代,其中 R^9 各自如本文所定义。

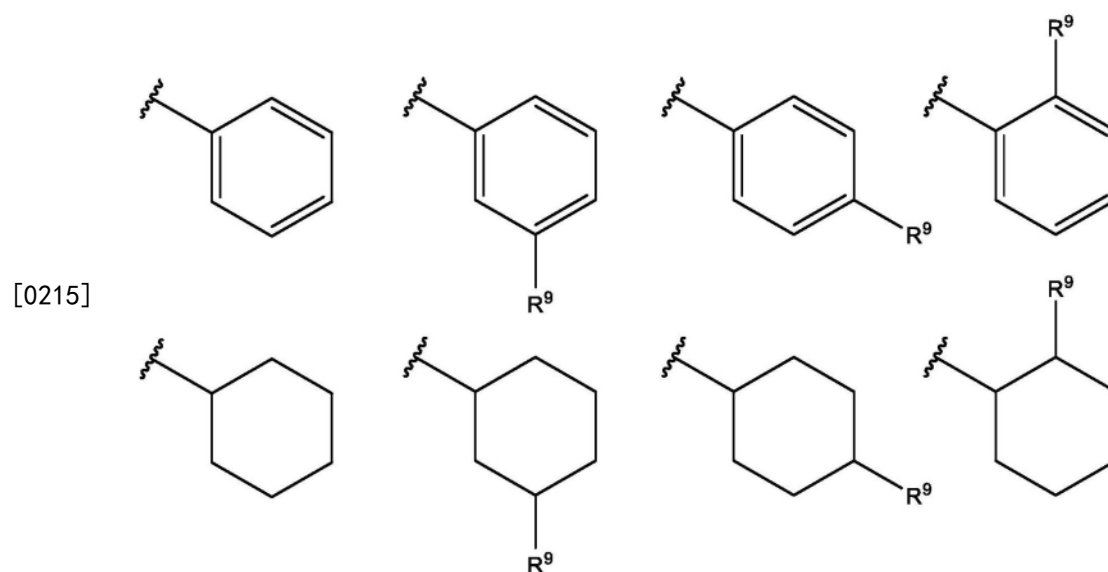
[0210] (34) R^8 是(3-6C)环烷基、苯基、4至6元杂环基或5或6元杂芳基,它们各自任选被一个或多个 R^9 取代,其中 R^9 各自如本文所定义。

[0211] (35) R^8 是5或6元环烷基、苯基、5或6元杂环基或6元杂芳基,它们各自任选被一个或多个 R^9 取代,其中 R^9 各自如本文所定义。

[0212] (36) R^8 是环己基、苯基、6元杂环基或6元杂芳基,它们各自任选被一个或多个 R^9 取代,其中 R^9 各自如本文所定义。

[0213] (37) R^8 是环己基、苯基、6元杂环基或吡啶基,它们各自任选被一个或多个 R^9 取代,其中 R^9 各自如本文所定义。

[0214] (38) R^8 具有以下任何一种结构:



[0216] 其中每个 R^9 如本文所定义。

[0217] (39) R^8 是环己基或苯基。

[0218] (40) 每个 R^9 独立地选自自由羟基、氰基、卤素、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基、(1-3C)卤代烷基或(1-3C)卤代烷氧基组成的组。

[0219] (41) 每个 R^9 独立地选自自由羟基、氰基、卤素、(1-2C)烷基、(1-2C)烷氧基、(1-2C)卤代烷基或(1-2C)卤代烷氧基组成的组。

[0220] (42) 每个 R^9 独立地选自自由卤素、(1-2C)烷基、(1-2C)烷氧基、(1-2C)卤代烷基或(1-2C)卤代烷氧基组成的组。

[0221] (43) 每个 R^9 独立地选自自由卤素、甲基、甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基组成的组。

[0222] (44) 每个 R^9 独立地选自自由氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基组成的组。

[0223] (45) A_1 选自CH或 C^{R11} 。

[0224] (46) A_1 是CH。

[0225] (47) A_2 选自CH或 C^{R12} 。

[0226] (48) A_2 是CH。

[0227] (49) A_4 选自CH或 C^{R14} 。

[0228] (50) A_4 是CH。

[0229] (51) A_1 选自N、CH或 CR^{11} ;

- [0230] A_2 选自N、CH或 CR^{12} ;
- [0231] A_4 选自N、CH或 CR^{14} ;
- [0232] 条件是 A_1 、 A_2 或 A_4 中只有一个可以是N。
- [0233] (52) A_1 选自N、CH或 CR^{11} ;
- [0234] A_2 选自N、CH或 CR^{12} ;
- [0235] A_4 选自N或CH;
- [0236] 条件是 A_1 、 A_2 或 A_4 中只有一个可以是N。
- [0237] (53) A_1 选自N或CH;
- [0238] A_2 选自N、CH或 CR^{12} ;
- [0239] A_4 选自N或CH;
- [0240] 条件是 A_2 、 A_3 或 A_4 中只有一个可以是N。
- [0241] (54) A_1 选自N或CH或 CR^{11} ;
- [0242] A_2 选自N或CH;
- [0243] A_4 选自N或CH;
- [0244] 条件是 A_1 、 A_2 或 A_4 中只有一个可以是N。
- [0245] (55) A_1 是CH;
- [0246] A_2 是CH;
- [0247] A_4 是CH。
- [0248] (56) A_1 是CH;
- [0249] A_2 是CH或 CR^{12} ;
- [0250] A_4 是CH。
- [0251] (57) A_1 是CH或 CR^{11} ;
- [0252] A_2 是CH;
- [0253] A_4 是CH。
- [0254] (58) A_1 是CH;
- [0255] A_2 是CH;
- [0256] A_4 是CH或 CR^{14} 。
- [0257] (59) A_1 、 A_2 或 A_4 都是CH。
- [0258] (60) R^{11} 选自氰基、卤素、(1-2C)烷基,其中任何(1-2C)烷基部分任选被一个或多个卤素或(1-2C)烷氧基取代,或者
- [0259] R^{11} 是 $-(CHR_o)_h-Z^{11}$,
- [0260] 其中 R_o 为氢或甲基;
- [0261] 其中h是0或1;并且
- [0262] Z^{11} 是 $-OR^{15}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 或 $-NR^{18}C(O)R^{19}$;
- [0263] 其中 R^{15} 是(1-4C)烷基、(3-6C)环烷基、苯基、碳连接的4-6元杂环基、5或6元杂芳基、 $-(CHR_n)_i$ -(3-6C)环烷基、 $-(CHR_n)_i$ -苯基、 $-(CHR_n)_i$ -[4-6元杂环基]或 $-(CHR_n)_i$ -[5或6元杂芳基],其中 R_n 是氢或甲基,并且i是0或1;
- [0264] R^{16} 和 R^{17} 各自独立地选自氢、(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基、苯基、碳连接的4-6元杂环基、5或6元杂芳基、 $-(CHR_m)_j$ -(3-6C)环烷基、 $-(CHR_m)_j$ -苯基、 $-(CHR_m)_j$ -[4至6元杂环基]

或 $-(\text{CHR}_{\text{m}})_j$ -[5或6元杂芳基], 其中 R_{m} 是氢或甲基, 并且 j 是0或1;

[0265] 或者 R^{16} 和 R^{17} 连接, 使得它们与它们所连接的氮原子一起形成4-6元杂环;

[0266] R^{18} 是氢或(1-2C)烷基;

[0267] R^{19} 是(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基、苯基、碳连接的4-6元杂环基、5或6元杂芳基、 $-(\text{CHR}_{\text{l}})_k$ -(3-6C)环烷基、 $-(\text{CHR}_{\text{l}})_k$ -苯基、 $-(\text{CHR}_{\text{l}})_k$ -[4-6元杂环基]或 $-(\text{CHR}_{\text{l}})_k$ -[5或6元杂芳基], 其中 R_{l} 是氢或甲基, 并且 k 是0或1;

[0268] 其中 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 或 R^{19} 中的每一个, 或当 R^{16} 和 R^{17} 连接时形成的任何环, 任选被一个或多个 R^{a} 取代;

[0269] 其中 R^{a} 如本文任何地方所定义。

[0270] (61) R^{11} 选自氰基、氟、氯、(1-2C)烷基, 其中任何(1-2C)烷基部分任选被一个或多个氟、氯或(1-2C)烷氧基取代, 或者

[0271] R^{11} 是 $-(\text{CHR}_{\text{o}})_h-Z^{11}$,

[0272] 其中 R_{o} 为氢或甲基;

[0273] 其中 h 是0或1; 并且

[0274] Z^{11} 是 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 或 $-\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$;

[0275] 其中 R^{15} 是(1-4C)烷基、(3-6C)环烷基、苯基、碳连接的4-6元杂环基、5或6元杂芳基、 $-(\text{CHR}_{\text{n}})_i$ -(3-6C)环烷基、 $-(\text{CHR}_{\text{n}})_i$ -苯基、 $-(\text{CHR}_{\text{n}})_i$ -[4-6元杂环基]或 $-(\text{CHR}_{\text{n}})_i$ -[5或6元杂芳基], 其中 R_{n} 是氢或甲基, 并且 i 是0或1;

[0276] R^{16} 和 R^{17} 各自独立地选自氢、(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基、苯基、碳连接的4-6元杂环基、5或6元杂芳基、 $-(\text{CHR}_{\text{m}})_j$ -(3-6C)环烷基、 $-(\text{CHR}_{\text{m}})_j$ -苯基、 $-(\text{CHR}_{\text{m}})_j$ -[4至6元杂环基]或 $-(\text{CHR}_{\text{m}})_j$ -[5或6元杂芳基], 其中 R_{m} 是氢或甲基, 并且 j 是0或1;

[0277] 或者 R^{16} 和 R^{17} 连接, 使得它们与它们所连接的氮原子一起形成4-6元杂环;

[0278] R^{18} 是氢或(1-2C)烷基;

[0279] R^{19} 是(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基、苯基、碳连接的4-6元杂环基、5或6元杂芳基或 $-(\text{CHR}_{\text{l}})_k$ -(3-6C)环烷基, 其中 R_{l} 是氢或甲基, k 是0或1;

[0280] 其中 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 或 R^{19} 中的每一个, 或当 R^{16} 和 R^{17} 连接时形成的任何环, 任选被一个或多个 R^{a} 取代;

[0281] 其中 R^{a} 如本文任何地方所定义。

[0282] (62) R^{11} 选自卤素、(1-2C)烷基、(1-2C)烷氧基, 其中任何(1-2C)烷基部分任选被一个或多个卤素或(1-2C)烷氧基取代, 或者

[0283] R^{11} 是 $-(\text{CHR}_{\text{o}})_h-Z^{11}$,

[0284] 其中 R_{o} 为氢或甲基;

[0285] 其中 h 是0或1; 并且

[0286] Z^{11} 是 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$;

[0287] 其中 R^{15} 是(1-4C)烷基、碳连接的4-6元杂环基或 $-(\text{CHR}_{\text{n}})_i$ -[4-6元杂环基], 其中 R_{n} 是氢或甲基, i 是0或1;

[0288] R^{16} 和 R^{17} 各自独立地选自氢、(1-6C)烷基、碳连接的4-6元杂环基或 $-(\text{CHR}_{\text{m}})_j$ -[4-6元杂环基], 其中 R_{m} 是氢或甲基, 并且 j 是0或1;

[0289] 或者 R^{16} 和 R^{17} 连接, 使得它们与它们所连接的氮原子一起形成4-8元杂环;

[0290] 其中 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 中的每一个,或当 R^{16} 和 R^{17} 连接时形成的任何环,任选被一个或多个 R^a 取代;

[0291] 其中 R^a 如本文任何地方所定义。

[0292] (63) R^{11} 是 $-(CHR_o)_h-Z^{11}$,

[0293] 其中 R_o 为氢或甲基;

[0294] 其中 h 是0或1;并且

[0295] Z^{11} 是 $-OR^{15}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 或 $-NR^{18}C(O)R^{19}$;

[0296] 其中 R^{15} 是(3-6C)环烷基、碳连接的4-6元杂环基、5或6元杂芳基、 $-(CHR_n)_i$ -[4-6元杂环基]或 $-(CHR_n)_i$ -[5或6元杂芳基],其中 R_n 是氢或甲基, i 是0或1;

[0297] R^{16} 是氢,并且 R^{17} 选自氢、(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基、苯基、碳连接的4-6元杂环基、5或6元杂芳基、 $-(CHR_m)_j$ -(3-6C)环烷基、 $-(CHR_m)_j$ -苯基、 $-(CHR_m)_j$ -[4至6元杂环基]或 $-(CHR_m)_j$ -[5或6元杂芳基],其中 R_m 是氢或甲基,并且 j 是0或1;

[0298] 或者 R^{16} 和 R^{17} 连接,使得它们与它们所连接的氮原子一起形成4-6元杂环;

[0299] R^{18} 是氢或(1-2C)烷基;

[0300] R^{19} 是(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基、苯基、碳连接的4至6元杂环基或5或6元杂芳基;

[0301] 其中 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 或 R^{19} 中的每一个,或当 R^{16} 和 R^{17} 连接时形成的任何环,任选被一个或多个 R^a 取代;

[0302] 其中 R^a 如本文任何地方所定义。

[0303] (64) R^{11} 是 $-(CHR_o)_h-Z^{11}$,

[0304] 其中 R_o 为氢或甲基;

[0305] 其中 h 是0或1;并且

[0306] Z^{11} 是 $-OR^{15}$ 或 $-NR^{16}R^{17}$;

[0307] 其中 R^{15} 是(3-6C)环烷基、苯基、碳连接的4-6元杂环基、5或6元杂芳基、 $-(CHR_n)_i$ -(3-6C)环烷基、 $-(CHR_n)_i$ -苯基、 $-(CHR_n)_i$ -[4-6元杂环基]或 $-(CHR_n)_i$ -[5或6元杂芳基],其中 R_n 是氢或甲基,并且 i 是0或1;

[0308] R^{16} 是氢,并且 R^{17} 选自氢、(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基、苯基、碳连接的4-6元杂环基、5或6元杂芳基、 $-(CHR_m)_j$ -(3-6C)环烷基、 $-(CHR_m)_j$ -苯基、 $-(CHR_m)_j$ -[4至6元杂环基]或 $-(CHR_m)_j$ -[5或6元杂芳基],其中 R_m 是氢或甲基,并且 j 是0或1;

[0309] 其中每个 R^{15} 或 R^{17} 任选被一个或多个 R^a 取代;

[0310] 其中 R^a 如本文任何地方所定义。

[0311] (65) R^{11} 是 $-(CHR_o)_h-Z^{11}$,

[0312] 其中 R_o 为氢;

[0313] 其中 h 是0或1;并且

[0314] Z^{11} 是 $-NR^{16}R^{17}$;

[0315] R^{16} 是氢,并且 R^{17} 选自(3-6C)环烷基、苯基、碳连接的4-6元杂环基、5或6元杂芳基、 $-(CHR_m)_j$ -(3-6C)环烷基、 $-(CHR_m)_j$ -苯基、 $-(CHR_m)_j$ -[4至6元杂环基]或 $-(CHR_m)_j$ -[5或6元杂芳基],其中 R_m 是氢或甲基,并且 j 是0或1;

[0316] 其中 R^{17} 任选地被一个或多个 R^a 取代;

[0317] 其中 R^a 如本文任何地方所定义。

- [0318] (66) R^{12} 是氟。
- [0319] (67) R^{14} 选自氰基、卤素、(1-2C) 烷基、(1-2C) 烷氧基, 其中任何 (1-2C) 烷基或 (1-2C) 烷氧基任选被一个或多个卤素或 (1-2C) 烷氧基取代, 或者
- [0320] R^{14} 是 $-(CHR_k)_m-Z^{14}$,
- [0321] 其中 R_k 为氢或甲基;
- [0322] 其中 m 是 0 或 1; 并且
- [0323] Z^{14} 是 $-OR^{30}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(O)NR^{31}R^{32}$ 或 $-NR^{33}C(O)R^{34}$;
- [0324] 其中 R^{30} 是 (1-4C) 烷基、(3-7C) 环烷基、碳连接的 4-6 元杂环基、5 或 6 元杂芳基、 $-(CHR_j)_o$ 、(3-7C) 环烷基、 $-(CHR_j)_o$ -[4-6 元杂环基] 或 $-(CHR_j)_o$ -[5 或 6 元杂芳基], 其中 R_j 是氢或甲基, 并且 o 是 0 或 1;
- [0325] R^{31} 和 R^{32} 各自独立地选自氢、(1-6C) 烷基、(2-6C) 烷酰基、(3-7C) 环烷基、碳连接的 4-6 元杂环基、5 或 6 元杂芳基、 $-(CHR_i)_p$ 、(3-7C) 环烷基、 $-(CHR_i)_p$ -[4 至 6 元杂环基] 或 $-(CHR_i)_p$ -[5 或 6 元杂芳基], 其中 R_i 是氢或甲基, 并且 p 是 0 或 1;
- [0326] 或者 R^{31} 和 R^{32} 连接, 使得它们与它们所连接的氮原子一起形成 4-8 元杂环;
- [0327] R^{33} 是氢或 (1-2C) 烷基;
- [0328] R^{34} 是 (1-6C) 烷基、(2-6C) 炔基、(3-7C) 环烷基、碳连接的 4-6 元杂环基、5 或 6 元杂芳基、 $-(CHR_h)_q$ 、(3-7C) 环烷基、 $-(CHR_h)_q$ -[4-6 元杂环基] 或 $-(CHR_h)_q$ -[5 或 6 元杂芳基], 其中 R_h 是氢或甲基, 并且 q 是 0 或 1;
- [0329] 其中 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 或 R^{34} , 或当 R^{31} 和 R^{32} 连接时形成的任何环, 任选被一个或多个 R^a 取代;
- [0330] 其中 R^a 如本文任何地方所定义。
- [0331] (68) R^{14} 选自氰基、卤素、(1-2C) 烷基、(1-2C) 烷氧基, 其中任何 (1-2C) 烷基或 (1-2C) 烷氧基任选被一个或多个卤素或 (1-2C) 烷氧基取代, 或者
- [0332] R^{14} 是 $-(CHR_k)_m-Z^{14}$,
- [0333] 其中 R_k 为氢;
- [0334] 其中 m 是 0 或 1; 并且
- [0335] Z^{12} 是 $-OR^{30}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(O)NR^{31}R^{32}$ 或 $-NR^{33}C(O)R^{34}$;
- [0336] 其中 R^{30} 是 (1-4C) 烷基、(3-7C) 环烷基、碳连接的 4-6 元杂环基、 $-(CHR_j)_o$ 、(3-7C) 环烷基或 $-(CHR_j)_o$ -[4-6 元杂环基], 其中 R_j 是氢或甲基, o 是 0 或 1;
- [0337] R^{31} 和 R^{32} 各自独立地选自氢、(1-6C) 烷基、(2-6C) 烷酰基、(3-7C) 环烷基、碳连接的 4-6 元杂环基、 $-(CHR_i)_p$ 、(3-7C) 环烷基或 $-(CHR_i)_p$ -[4-6 元杂环基], 其中 R_i 是氢或甲基, p 是 0 或 1
- [0338] 或者 R^{31} 和 R^{32} 连接, 使得它们与它们所连接的氮原子一起形成 4-8 元杂环;
- [0339] R^{33} 是氢或甲基;
- [0340] R^{34} 是 (1-6C) 烷基、(3-7C) 环烷基、碳连接的 4-6 元杂环基、 $-(CHR_h)_q$ 、(3-7C) 环烷基或 $-(CHR_h)_q$ -[4-6 元杂环基], 其中 R_h 是氢或甲基, q 是 0 或 1;
- [0341] 其中 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 或 R^{34} , 或当 R^{31} 和 R^{32} 连接时形成的任何环, 任选被一个或多个 R^a 取代;
- [0342] 其中 R^a 如本文任何地方所定义。

[0343] (69) R^{14} 选自氰基、卤素、(1-2C)烷基、(1-2C)烷氧基,其中任何(1-2C)烷基或(1-2C)烷氧基任选被一个或多个卤素或(1-2C)烷氧基取代,或者

[0344] R^{14} 是 $-(CHR_k)_m-Z^{14}$,

[0345] 其中 R_k 为氢;

[0346] 其中 m 是0或1;并且

[0347] Z^{12} 是 $-OR^{30}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(O)NR^{31}R^{32}$ 或 $-NR^{33}C(O)R^{34}$;

[0348] 其中 R^{30} 是(1-4C)烷基、碳连接的4-6元杂环基或 $-(CHR_j)_o$ -[4-6元杂环基],其中 R_j 是氢或甲基, o 是0或1;

[0349] R^{31} 和 R^{32} 各自独立地选自氢、(1-6C)烷基、碳连接的4-6元杂环基或 $-(CHR_i)_p$ -[4-6元杂环基],其中 R_i 是氢或甲基,并且 p 是0或1

[0350] 或者 R^{31} 和 R^{32} 连接,使得它们与它们所连接的氮原子一起形成4-8元杂环;

[0351] R^{33} 是氢;

[0352] R^{34} 是(1-6C)烷基、碳连接的4-6元杂环基或 $-(CHR_h)_q$ -[4-6元杂环基],其中 R_h 是氢或甲基, q 是0或1;

[0353] 其中 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 或 R^{34} ,或当 R^{31} 和 R^{32} 连接时形成的任何环,任选被一个或多个 R^a 取代;

[0354] 其中 R^a 如本文任何地方所定义。

[0355] (70) R^{14} 选自氰基、卤素、(1-2C)烷基、(1-2C)烷氧基,其中任何(1-2C)烷基或(1-2C)烷氧基任选被一个或多个卤素或(1-2C)烷氧基取代。

[0356] (71) 每个 R^a 独立地选自自由如下组成的组:氧代、卤素、氰基、羟基或(1-4C)烷基。

[0357] (72) 每个 R^a 独立地选自自由如下组成的组:氧代、卤素、氰基、羟基或(1-2C)烷基。

[0358] (73) 每个 R^a 独立地选自自由如下组成的组:氧代、氯、氟、氰基、羟基或(1-2C)烷基。

[0359] (74) 每个 R^a 独立地选自自由如下组成的组:氧代、氯、氟、氰基、羟基或甲基。

[0360] (75) 1是包含3至40个链原子的接头。

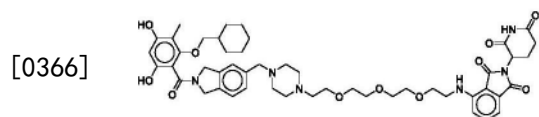
[0361] (76) 1是包含5至30个链原子的接头。

[0362] (77) 1是包含10至25个链原子的接头。

[0363] (78) 1是包含13至23个链原子的接头。

[0364] (79) L是具有下式的接头:

[0365] $-X_{L1}-A_{L1}-R_{L1}-X_{L2}-A_{L2}-X_{L3}-R_{L2}-A_{L3}-X_{L4}-*$



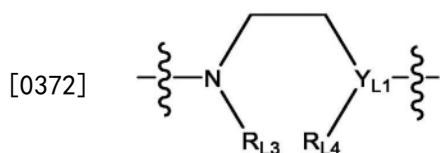
[0367] 其中:

[0368] *表示与Q的连接点;

[0369] X_{L1} 不存在或为 $-O-$ 、 $-NR_{XL1}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR_{XL1}-$ 或 $-NR_{XL1}C(O)-$;其中 R_{XL1} 是氢或甲基;

[0370] A_{L1} 不存在或为(1-15C)亚烷基、 $-(CH_2)_{a1}-[O-CH_2CH_2]_{a2}-$ 或 $-[O-CH_2CH_2]_{a2}-(CH_2)_{a1}-$

[0371] R_{L1} 不存在或为:



[0373] 其中Y_{L1}是CH或N;R_{L3}和R_{L4}选自H或甲基,或者R_{L3}和R_{L4}连接形成哌啶基或哌嗪基环,其任选被卤素取代;

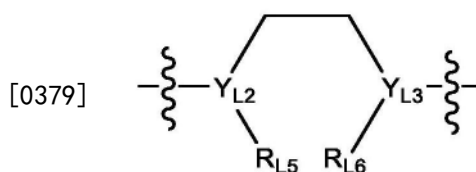
[0374] X_{L2}不存在,或者当Y_{L1}是N时,X_{L2}可以选自-C(O)-或-C(O)NR_{XL2}-;或者

[0375] 当Y_{L1}是CH时,X_{L2}可以选自-O-、NR_{XL2}-、-C(O)-、-C(O)NR_{XL2}-或-NR_{XL2}C(O)-;其中R_{XL2}是氢或甲基;

[0376] A_{L2}不存在或为(1-15C)亚烷基、-(CH₂)_{a3}-[O-CH₂CH₂]_{a4}-或-[O-CH₂CH₂]_{a4}-(CH₂)_{a3}-

[0377] X_{L3}不存在或为-O-、NR_{XL3}-、-C(O)-、-C(O)NR_{XL3}-或-NR_{XL3}C(O)-或(2-4C)炔基;其中R_{XL3}是氢或甲基;

[0378] R_{L2}不存在或为:



[0380] 其中Y_{L2}和Y_{L3}都独立地是CH或N;R_{L3}和R_{L4}选自H或甲基,或者R_{L3}和R_{L4}连接形成哌啶基或哌嗪基环,其任选被卤素取代;

[0381] A_{L3}不存在或为(1-15C)亚烷基、-(CH₂)_{a5}-[O-CH₂CH₂]_{a6}-或-[O-CH₂CH₂]_{a6}-(CH₂)_{a5}-

[0382] X_{L4}不存在或为-O-、-C(O)-、-C(O)NR_{XL4}-或-NR_{XL4}C(O)-或(2-4C)炔基;其中R_{XL4}是氢或甲基;

[0383] 整数a₁、a₃和a₅各自独立地为1至4;和

[0384] 整数a₂、a₄和a₆各自独立地为1至7。

[0385] (80)L是具有下式的接头:

[0386] -X_{L1}-A_{L1}-R_{L1}-X_{L2}-A_{L2}-X_{L3}-R_{L2}-A_{L3}-X_{L4}-*

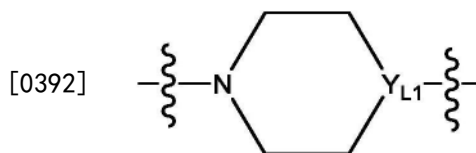
[0387] 其中:

[0388] *表示与Q的连接点;

[0389] X_{L1}不存在或为-O-、NR_{XL1}-、-C(O)-、-C(O)NR_{XL1}-或-NR_{XL1}C(O)-;其中R_{XL1}是氢或甲基;

[0390] A_{L1}不存在或为(1-10C)亚烷基、-(CH₂)_{a1}-[O-CH₂CH₂]_{a2}-或-[O-CH₂CH₂]_{a2}-(CH₂)_{a1}-

[0391] R_{L1}不存在或为:



[0393] 其中Y_{L1}是CH或N;

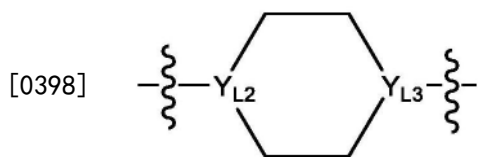
[0394] X_{L2}不存在,或者当Y_{L1}是N时,X_{L2}可以选自-C(O)-或-C(O)NR_{XL2}-;或者当Y_{L1}是CH时,X_{L2}可以选自-O-、NR_{XL2}-、-C(O)-、-C(O)NR_{XL2}-或-NR_{XL2}C(O)-;其中R_{XL2}是氢或甲基;

[0395] A_{L2}不存在或为(1-10C)亚烷基、-(CH₂)_{a3}-[O-CH₂CH₂]_{a4}-或-[O-CH₂CH₂]_{a4}-(CH₂)_{a3}-

[0396] X_{L3}不存在或为-O-、NR_{XL3}-、-C(O)-、-C(O)NR_{XL3}-或-NR_{XL3}C(O)-或(2-4C)炔基;其中

R_{XL3} 是氢或甲基；

[0397] R_{L2} 不存在或为：



[0399] 其中 Y_{L2} 和 Y_{L3} 都独立地是CH或N；

[0400] A_{L3} 不存在或为(1-10C)亚烷基、 $-(CH_2)_{a5}-[O-CH_2CH_2]_{a6}-$ 或 $-[O-CH_2CH_2]_{a6}-(CH_2)_{a5}-$

[0401] X_{L4} 不存在或为 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR_{XL4}-$ 或 $-NR_{XL4}C(O)-$ 或(2-4C)炔基；

[0402] 其中 R_{XL4} 是氢或甲基；

[0403] 整数a1、a3和a5各自独立地为1至3；和

[0404] 整数a2、a4和a6各自独立地为1至6。

[0405] (81)L是具有下式的接头：

[0406] $-X_{L1}-A_{L1}-R_{L1}-X_{L2}-A_{L2}-X_{L3}-R_{L2}-*$

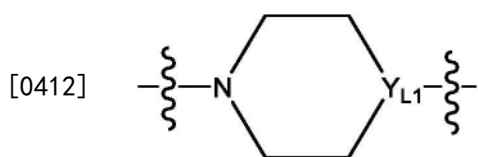
[0407] 其中：

[0408] *表示与Q的连接点；

[0409] X_{L1} 不存在或为 $-O-$ 、 $NR_{XL1}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR_{XL1}-$ 或 $-NR_{XL1}C(O)-$ ；其中 R_{XL1} 是氢或甲基；

[0410] A_{L1} 不存在或为(1-10C)亚烷基、 $-(CH_2)_{a1}-[O-CH_2CH_2]_{a2}-$ 或 $-[O-CH_2CH_2]_{a2}-(CH_2)_{a1}-$

[0411] R_{L1} 不存在或为：



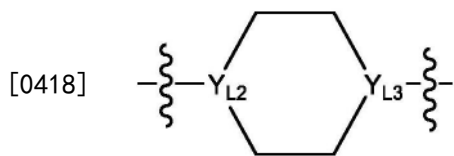
[0413] 其中 Y_{L1} 是CH或N；

[0414] X_{L2} 不存在，或者当 Y_{L1} 是N时， X_{L2} 可以选自 $-C(O)-$ 或 $-C(O)NR_{XL2}-$ ；或者当 Y_{L1} 是CH时， X_{L2} 可以选自 $-O-$ 、 $NR_{XL2}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR_{XL2}-$ 或 $-NR_{XL2}C(O)-$ ；其中 R_{XL2} 是氢或甲基；

[0415] A_{L2} 不存在或为(1-10C)亚烷基、 $-(CH_2)_{a3}-[O-CH_2CH_2]_{a4}-$ 或 $-[O-CH_2CH_2]_{a4}-(CH_2)_{a3}-$

[0416] X_{L3} 不存在或为 $-O-$ 、 $NR_{XL3}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR_{XL3}-$ 或 $-NR_{XL3}C(O)-$ 或(2-4C)炔基；其中 R_{XL3} 是氢或甲基；

[0417] R_{L2} 不存在或为：



[0419] 其中 Y_{L2} 和 Y_{L3} 都独立地是CH或N；

[0420] 整数a1和a3各自独立地为1至3；和

[0421] 整数a2和a4各自独立地为1至6。

[0422] (82)Q是小分子或肽E3泛素连接酶结合部分。

[0423] (83)Q是小分子E3泛素连接酶结合部分。

[0424] (84)Q是能够结合E3泛素连接酶的E3泛素连接酶结合部分，所述E3泛素连接酶选

自由如下组成的组: von Hippel-Lindau (VHL); cereblon, XIAP, E3A; MDM2; 后期促进复合体; EIBR5 (EDDI); SOCS/BC-盒/e1oBC/CUL5/RING; LNXp80; CBX4; CBLL1; HACE1; HECTD1; HECTD2; HECTD3; HECW1; HECW2; HERC1; HERC2; HERC3; HERC4; HUWE1; ITCH; NEDD4; NEDD4L; PPIL2; PRPF19; PIAS1; PIAS2; PIAS3; PIAS4; RANBP2; RNF4; RBX1; SMURF 1; SMURF2; STUB1; TOPORS; TRIP 12; UBE3A; UBE3B; UBE3C; UBE4A; UBE4B; UBOXS; UBR5; WWP1; WWP2; Parkin; A20/ TNFAIP3; AMFR/gp78; ARA54; beta-TrCP1/BTRC; BRCA1; CBL; CHIP/STUB 1; E6; E6AP/UBE3A; F-盒蛋白15/FBX015; FBXW7/Cdc4; GR AIL/RNF 128; HOIP/RNF31; cIAP-1/HIAP-2; cIAP-2/HIAP-1; cIAP (pan); ITCH/AIP4; KAP1; MARCH8, Mind Bomb 1/MIB1; Mind Bomb 2/MIB2; MuRF 1/TRIM63; NDFIP1; NEDD4; NleL; Parkin; RNF2; RNF4; RNF8; RNF168; RNF43; SART1; Skp2; SMURF2; TRAF-1; TRAF-2; TRAF-3; TRAF-4; TRAF-5; TRAF-6; TRIMS; TRIM21; TRIM32; UBR5和 ZNRF3。

[0425] (85) Q是能够结合E3泛素连接酶的E3泛素连接酶结合部分, 所述E3泛素连接酶选自自由如下组成的组: von Hippel-Lindau (VHL); 或者cereblon。

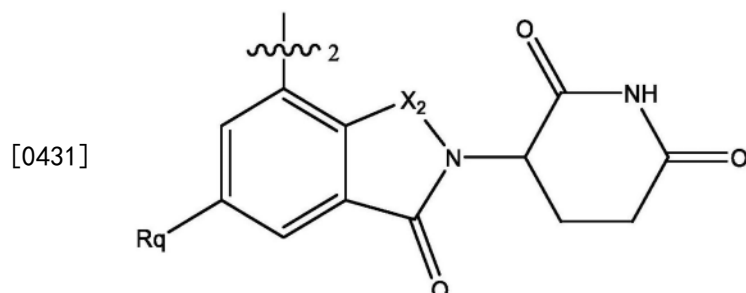
[0426] (86) Q是能够结合cereblon的E3泛素连接酶的E3泛素连接酶结合部分。

[0427] (87) Q选自沙利度胺、泊马度胺、来那度胺、VHL配体、甲基贝司他丁 (methylbestatin) 或nutlin。

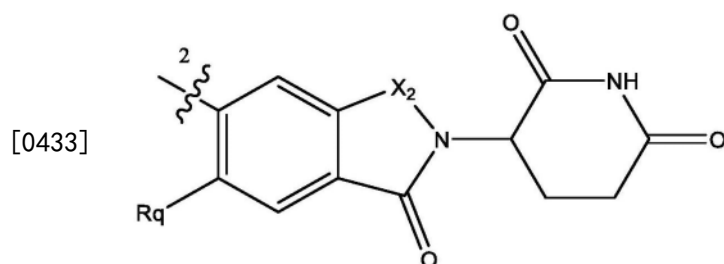
[0428] (88) Q选自沙利度胺、泊马度胺、来那度胺或VHL配体。

[0429] (89) Q选自:

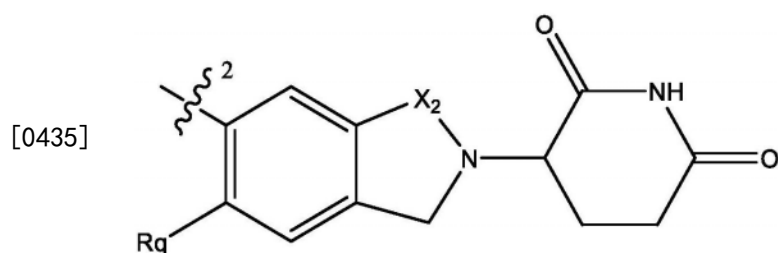
[0430] (i)



[0432] (ii)

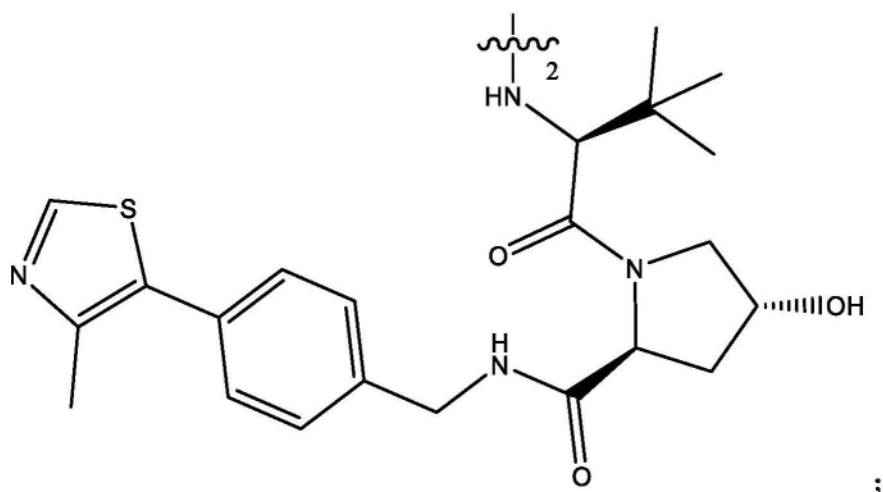


[0434] (iii)



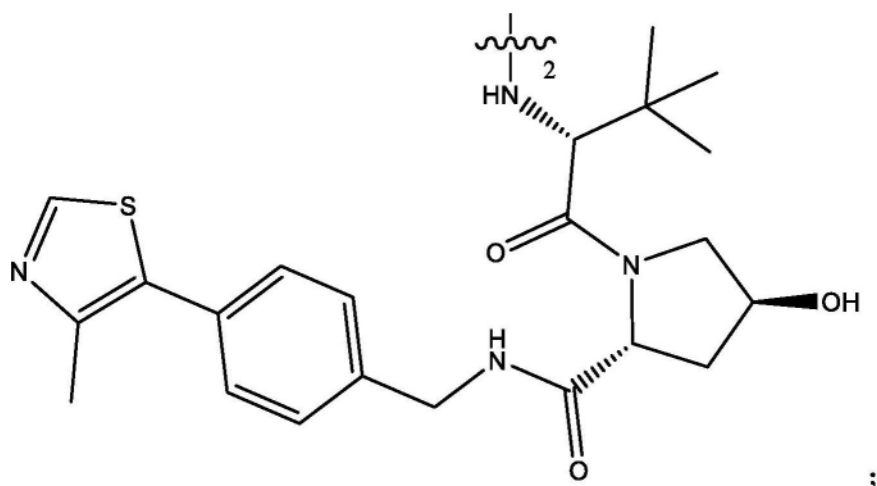
[0436] (iv)

[0437]



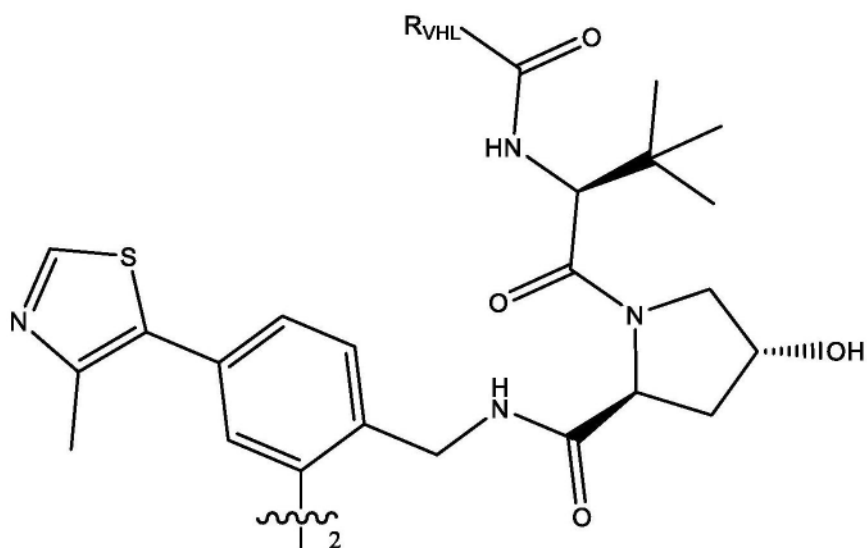
或(v)

[0438]



[0439] (vi)

[0440]



[0441] 其中:

[0442]  表示与L的连接点;

[0443] R_q 是氢或氟；

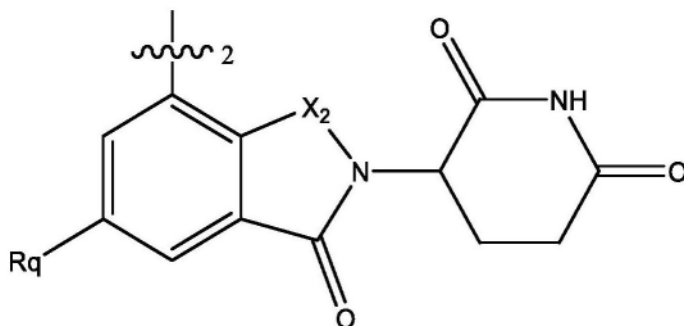
[0444] R_{VHL} 是任选被氟取代的环丙基；

[0445] X_2 选自 $-CH_2-$ 或 $-C(0)-$ 。

[0446] (90)Q 选自：

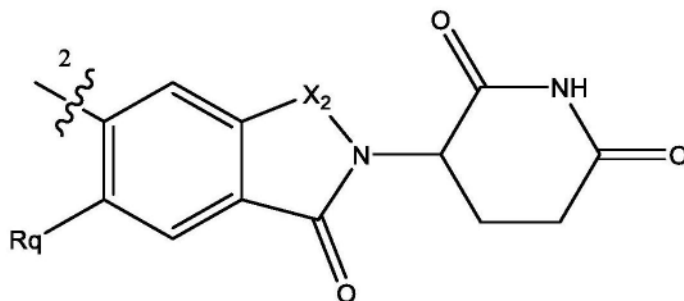
[0447] (i)

[0448]



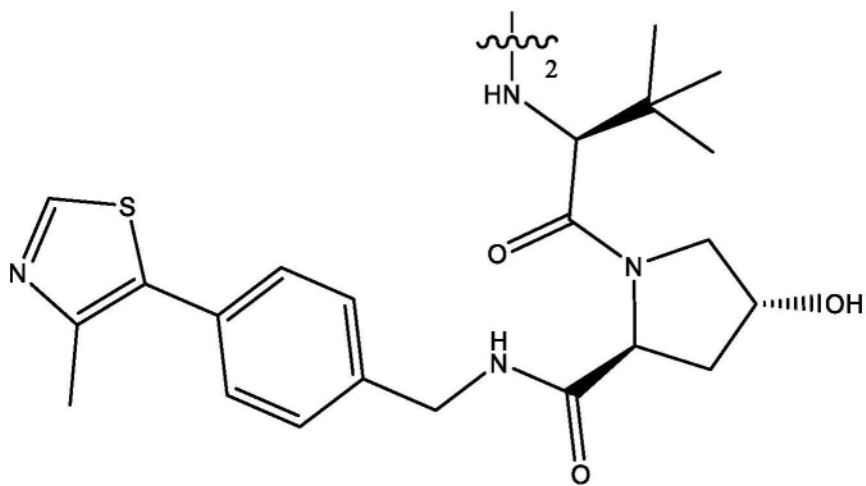
[0449] (ii)

[0450]

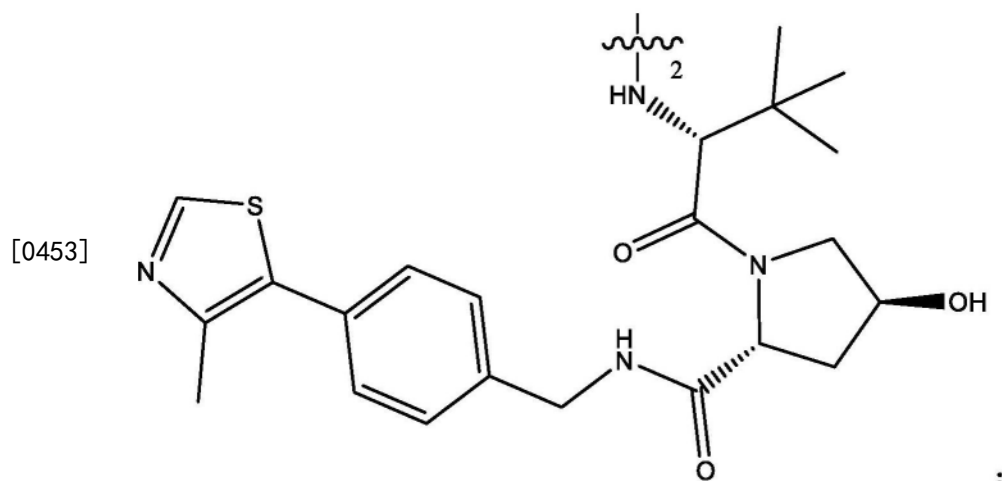


[0451] (iv)

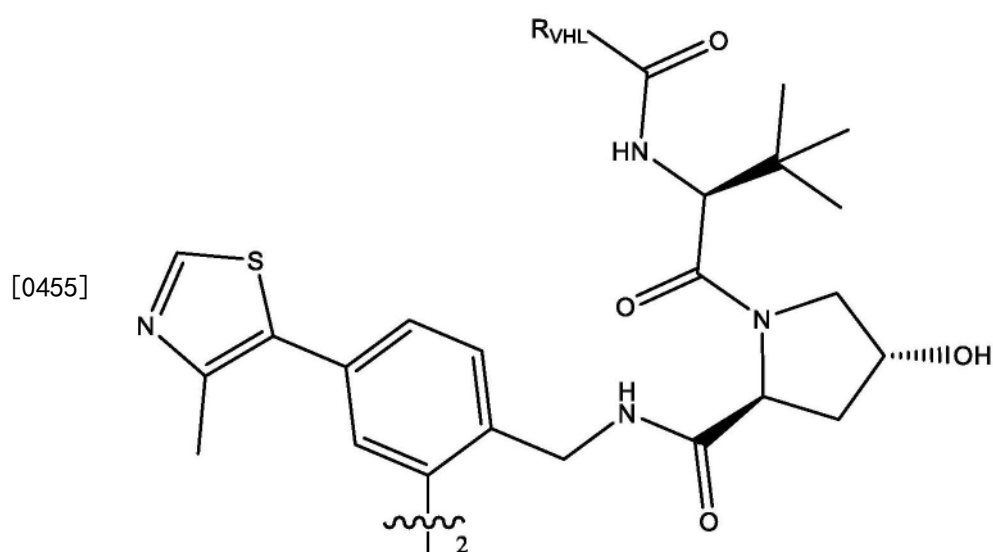
[0452]



或 (v)



[0454] (vi)



[0456] 其中:

[0457] $\text{---}^2\text{---}$ 表示与L的连接点;

[0458] R_q 是氢或氟;

[0459] R_{VHL} 是任选被氟取代的环丙基;

[0460] X_2 选自 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-$ 。

[0461] 合适地, R^2 如编号的段落 (1) 中所定义。最合适地, R^2 如编号的段落 (2) 中所定义。

[0462] 合适地, R^4 如编号的段落 (5) 至 (12) 中任一段所定义。最合适地, R^4 如编号的段落 (8) 至 (12) 中任一段所定义。最合适地, R^4 如编号的段落 (10) 至 (12) 中任一段所定义。

[0463] 合适地, R^{5a} 如编号的段落 (13) 至 (15) 中任一段所定义。最合适地, R^{5a} 如编号的段落 (14) 或 (15) 中任一段所定义。

[0464] 合适地, R^{5b} 如编号的段落 (16) 至 (19) 中任一段所定义。最合适地, R^{5b} 如编号的段落 (18) 或 (19) 中任一段所定义。

[0465] 合适地, R^6 如编号的段落 (20) 至 (26) 中任一段所定义。最合适地, R^6 如编号的段落 (22) 至 (26) 中任一段所定义。最合适地, R^6 如编号的段落 (24) 至 (26) 中任一段所定义。

[0466] 合适地, R^7 如编号的段落 (27) 至 (29) 中任一段所定义。最合适地, R^7 如编号的段落 (28) 或 (29) 中任一段所定义。

[0467] 合适地, n 如编号的段落 (30) 或 (31) 中任一段所定义。最合适地, n 如编号的段落 (31) 中所定义。

[0468] 合适地, R^8 如编号的段落 (32) 至 (39) 中任一段所定义。最合适地, R^8 如编号的段落 (35) 至 (39) 中任一段所定义。最合适地, R^8 如编号的段落 (37) 至 (39) 中任一段所定义。

[0469] 合适地, R^9 如编号的段落 (40) 至 (44) 中任一段所定义。最合适地, R^9 如编号的段落 (43) 或 (44) 中任一段所定义。

[0470] 合适地, A_1 、 A_2 和 A_4 如编号的段落 (51) 至 (59) 中任一段所定义。最合适地, A_1 、 A_2 和 A_4 如编号的段落 (55) 至 (59) 中任一段所定义。最合适地, A_1 、 A_2 和 A_4 如编号的段落 (59) 中所定义。

[0471] 合适地, R^{11} 如编号的段落 (60) 至 (65) 中任一段所定义。最合适地, R^{11} 如编号的段落 (63) 至 (65) 中任一段所定义。

[0472] 合适地, R^{12} 如编号的段落 (66) 中所定义。

[0473] 合适地, R^{14} 如编号的段落 (67) 至 (70) 中任一段所定义。最合适地, R^{14} 如编号的段落 (69) 或 (70) 中任一段所定义。

[0474] 合适地, R^a 如编号的段落 (71) 至 (74) 中任一段所定义。最合适地, R^a 如编号的段落 (73) 或 (74) 中任一段所定义。

[0475] 接头基团 L

[0476] 接头 L 是用来将 Q 连接到分子其余部分的基团。PROTAC 领域已知的任何合适的接头都可以用于本发明的化合物中。

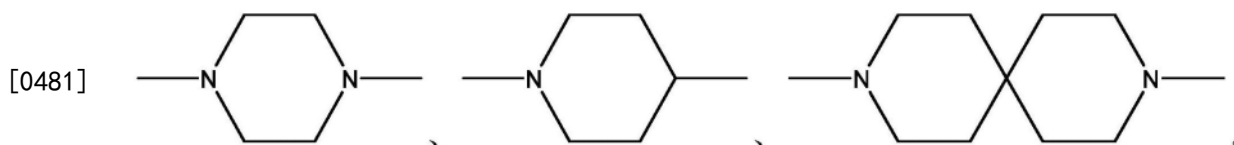
[0477] 在一个实施方案中, 接头是任选包含一个、两个、三个或更多个选自 N 、 O 和 S 的杂原子的碳链。在一个实施方案中, 碳链仅包含饱和链碳原子。在另一个实施方案中, 碳链任选包含两个或更多个不饱和链碳原子。在一个实施方案中, 碳链中的一个或多个链碳原子任选被一个或多个取代基取代, 包括但不限于氧代、(1-6C) 烷基、(2-6C) 烯基、(2-6C) 炔基、(1-3C) 烷氧基、 OH 、卤素、氘、 N (1-3C) 烷基、 $N[(1-3C) \text{ 烷基}]_2$ 、 CN 、(3-8C) 环烷基、杂环基、苯基和杂芳基。

[0478] 在一个实施方案中, 接头包含至少 5 个选自 C 、 O 、 N 和 S 原子的链原子。在一个实施方案中, 接头包含少于 40 个选自 C 、 O 、 N 和 S 原子的链原子。在一个实施方案中, 接头包含 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 或 30 个选自 C 、 O 、 N 和 S 原子的链原子。在一个实施方案中, 接头包含 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24 或 25 个选自 C 、 O 、 N 和 S 原子的链原子。在一个实施方案中, 接头包含 13、14、15、16、17、18、19、20、21、22 或 23 个选自 C 、 O 、 N 和 S 原子的链原子。在一个实施方案中, 接头包含 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24 或 25 个选自 C 、 O 、 N 和 S 原子的链原子。

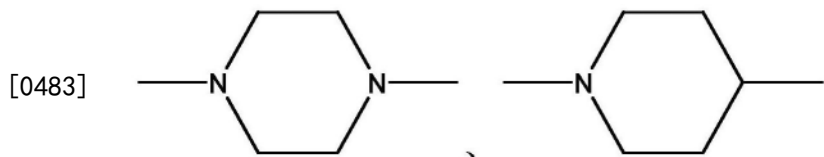
[0479] 应当理解, 术语“链原子”应理解为将 Q 与分子的其余部分隔开的原子 (即 Q 和分子的其余部分之间的桥原子)。应当理解, “链原子”部分中的键长数目将是 $n+1$, 其中 n 是“链原子”的数目。因此, 可以设想, 当 L 如编号段落 (75) 中所定义时, 键长的数量将为 4 至 41 个键长。应当理解, L 可以用“键长”和“链原子”来定义。

[0480] 在进一步的实施方案中, 接头基团是具有 3 至 40 个、5 至 30 个、10 至 25 个或 13 至 23 个

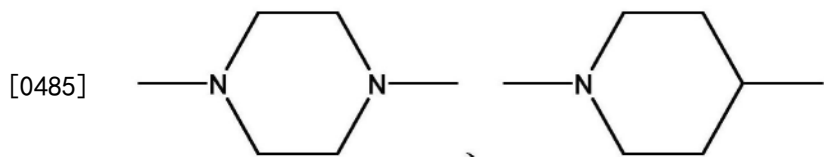
碳原子的直链亚烷基,其中一个或多个碳原子被各自独立地选自下列的基团取代:-O-、-NH-、-N(CH₃)-、CO、



[0482] 在进一步的实施方案中,接头基团是具有3至40个、5至30个、10至25个或13至23个碳原子的直链亚烷基,其中一个或多个碳原子被各自独立地选自下列的基团取代:-O-、-NH-、-N(CH₃)-、CO、



[0484] 在进一步的实施方案中,接头基团是具有3至40个、5至30个、10至25个或13至23个碳原子的直链亚烷基,其中一个或多个碳原子被各自独立地选自下列的基团取代:-O-、-NH-、CO、



[0486] 合适地,L如编号的段落(75)至(81)中任一段所定义。更合适地,L如编号的段落(77)至(81)中任一段所定义。最合适地,L如编号的段落(79)至(81)中任一段所定义。

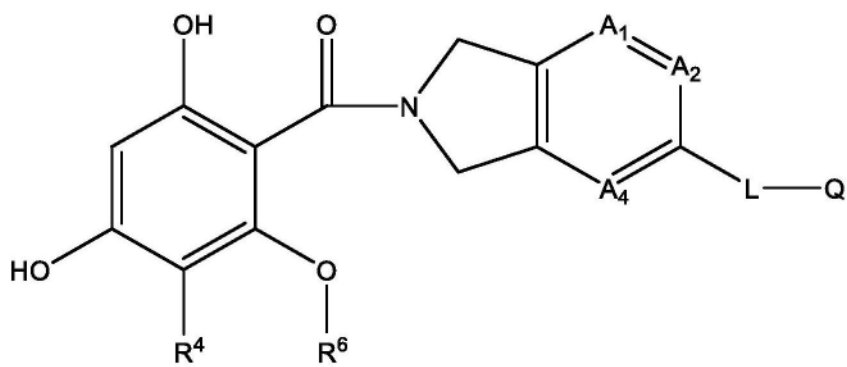
[0487] E3泛素连接酶结合部分Q

[0488] E3泛素连接酶结合部分Q可以是本领域已知的任何合适的E3泛素连接酶结合部分。

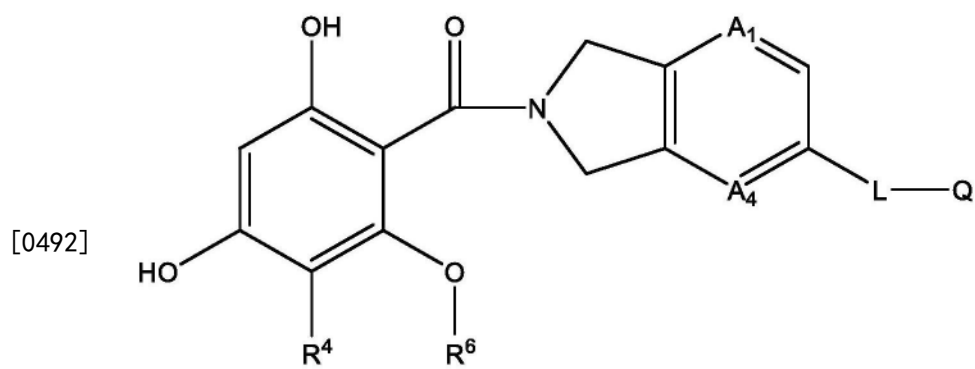
[0489] 在一个实施方案中,Q是小分子或肽E3泛素连接酶结合部分。在一个特定的实施方案中,Q是小分子E3泛素连接酶结合部分。

[0490] 合适地,Q如编号的段落(82)至(90)中任一段所定义。更合适地,Q如编号的段落(84)至(90)中任一段所定义。最合适地,Q如编号的段落(87)至(90)中任一段所定义。

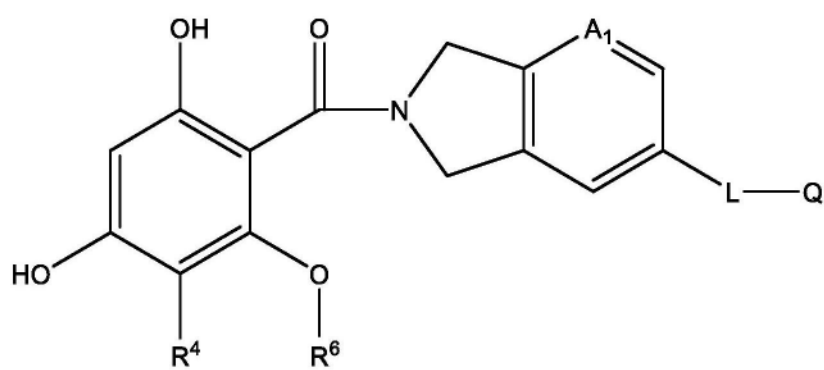
[0491] 在本发明的一组特定化合物中,化合物具有根据式I-I、I-II、I-III、I-IV或I-V(它们是式I的子定义)的结构,或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物:



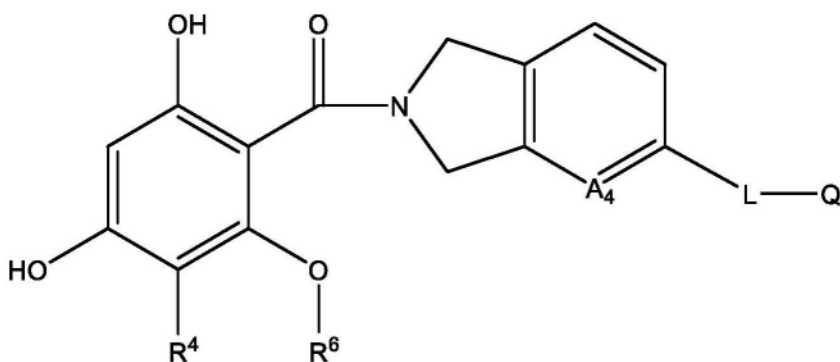
(I-I)



(I-II)

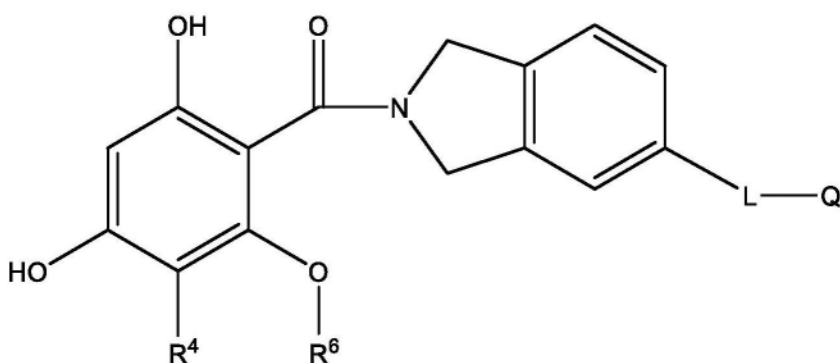


(I-III)



(I-IV)

[0493]



(I-V)

[0494] 其中

[0495] R^4 、 R^6 、 A_1 、 A_2 、 A_4 、L、Q和任何相关的亚基如上文出现的任何编号段落中所定义。

[0496] 在式I-I、I-II、I-III、I-IV或I-V的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的一个实施方案中,适当时:

[0497] R^4 如编号的段落(3)至(12)中任一段所定义;[0498] R^6 如编号的段落(20)至(26)中任一段所定义;[0499] A_1 、 A_2 和 A_4 如编号的段落(51)至(59)中任一段所定义;

[0500] L如编号的段落(75)至(81)中任一段所定义;

[0501] Q如编号的段落(82)至(90)中任一段所定义;并且

[0502] 所有其它基团如上文出现的任何编号段落中所定义。

[0503] 在式I-I、I-II、I-III、I-IV或I-V的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的一个实施方案中,适当时:

[0504] R^4 如编号的段落(5)至(12)中任一段所定义;[0505] R^6 如编号的段落(22)至(26)中任一段所定义;[0506] A_1 、 A_2 和 A_4 如编号的段落(55)至(59)中任一段所定义;

[0507] L如编号的段落(77)至(81)中任一段所定义;

[0508] Q如编号的段落(84)至(90)中任一段所定义;并且

[0509] 所有其它基团如上文出现的任何编号段落中所定义。

[0510] 在式I-I、I-II、I-III、I-IV或I-V的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的一个实施方案中,适当时:

[0511] R^4 如编号的段落(10)至(12)中任一段所定义;

[0512] R^6 如编号的段落(24)至(26)中任一段所定义;

[0513] R^7 如编号的段落(27)至(29)中任一段所定义;

[0514] n 如编号的段落(30)或(31)中任一段所定义;

[0515] R^8 如编号的段落(32)至(39)中任一段所定义;

[0516] R^9 如编号的段落(40)至(44)中任一段所定义;

[0517] A_1 、 A_2 和 A_4 如编号的段落(51)至(59)中任一段所定义;

[0518] L 如编号的段落(75)至(81)中任一段所定义;

[0519] Q 如编号的段落(82)至(90)中任一段所定义;并且

[0520] 所有其它基团如上文出现的任何编号段落中所定义。

[0521] 在式I-I、I-II、I-III、I-IV或I-V的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的一个实施方案中,适当时:

[0522] R^4 如编号的段落(10)至(12)中任一段所定义;

[0523] R^6 如编号的段落(26)中所定义;

[0524] R^7 如编号的段落(29)中所定义;

[0525] n 如编号的段落(31)中所定义;

[0526] R^8 如编号的段落(38)或(39)中任一段所定义;

[0527] R^9 如编号的段落(43)或(44)中任一段所定义;

[0528] A_1 、 A_2 和 A_4 如编号的段落(51)至(59)中任一段所定义;

[0529] L 如编号的段落(75)至(81)中任一段所定义;

[0530] Q 如编号的段落(82)至(90)中任一段所定义;并且

[0531] 所有其它基团如上文出现的任何编号段落中所定义。

[0532] 在式I-I、I-II、I-III、I-IV或I-V的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的一个实施方案中,适当时:

[0533] R^4 如编号的段落(3)至(12)中任一段所定义;

[0534] R^6 如编号的段落(20)至(26)中任一段所定义;

[0535] A_1 、 A_2 和 A_4 如编号的段落(51)至(59)中任一段所定义;

[0536] R^{11} 如编号的段落(60)至(65)中任一段所定义;

[0537] R^{12} 如编号的段落(66)中所定义;

[0538] R^{14} 如编号的段落(67)至(70)中任一段所定义;

[0539] L 如编号的段落(75)至(81)中任一段所定义;

[0540] Q 如编号的段落(82)至(90)中任一段所定义;并且

[0541] 所有其它基团如上文出现的任何编号段落中所定义。

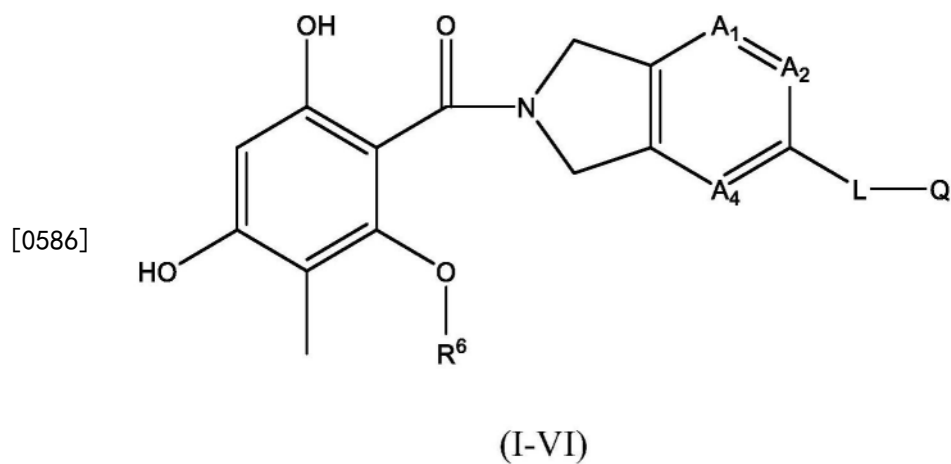
[0542] 在式I-I、I-II、I-III、I-IV或I-V的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的一个实施方案中,适当时:

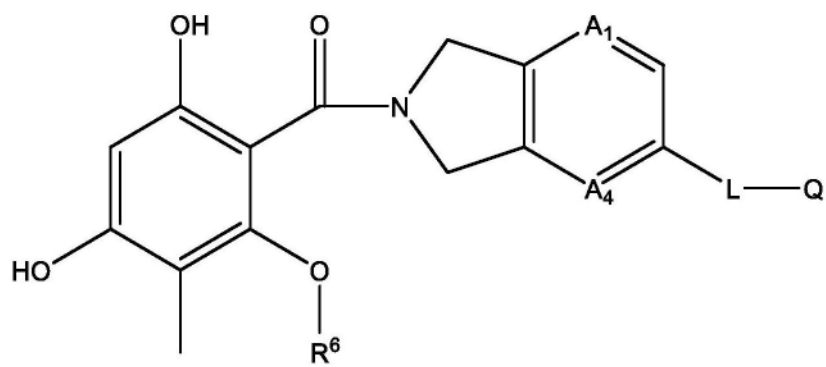
[0543] R^4 如编号的段落(3)至(12)中任一段所定义;

[0544] R^6 如编号的段落(20)至(26)中任一段所定义;

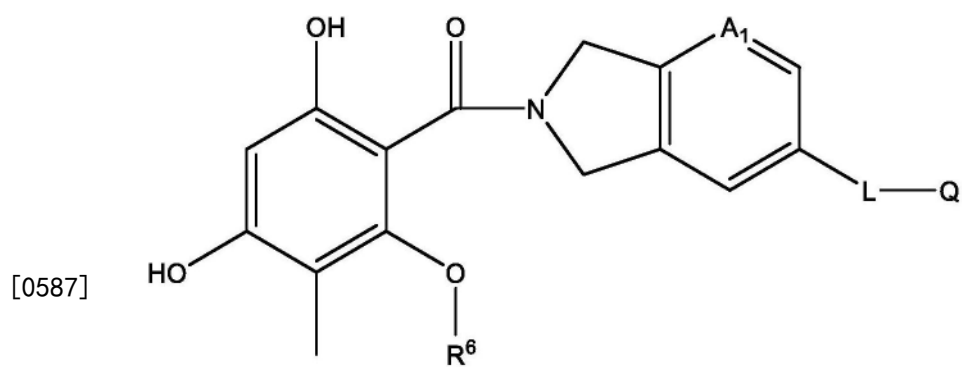
- [0545] A_1 、 A_2 和 A_4 如编号的段落(59)中所定义；
- [0546] L如编号的段落(75)至(81)中任一段所定义；
- [0547] Q如编号的段落(82)至(90)中任一段所定义；并且
- [0548] 所有其它基团如上文出现的任何编号段落中所定义。
- [0549] 在式I-I、I-II、I-III、I-IV或I-V的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的一个实施方案中,适当时:
- [0550] R^4 如编号的段落(3)至(12)中任一段所定义；
- [0551] R^6 如编号的段落(20)至(26)中任一段所定义；
- [0552] A_1 、 A_2 和 A_4 如编号的段落(51)至(59)中任一段所定义；
- [0553] L如编号的段落(77)至(81)中任一段所定义；
- [0554] Q如编号的段落(84)至(90)中任一段所定义；并且
- [0555] 所有其它基团如上文出现的任何编号段落中所定义。
- [0556] 在式I-I、I-II、I-III、I-IV或I-V的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的一个实施方案中,适当时:
- [0557] R^4 如编号的段落(3)至(12)中任一段所定义；
- [0558] R^6 如编号的段落(20)至(26)中任一段所定义；
- [0559] A_1 、 A_2 和 A_4 如编号的段落(51)至(59)中任一段所定义；
- [0560] L如编号的段落(80)或(81)中任一段所定义；
- [0561] Q如编号的段落(89)或(90)中任一段所定义；并且
- [0562] 所有其它基团如上文出现的任何编号段落中所定义。
- [0563] 在式I-I、I-II、I-III、I-IV或I-V的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的一个实施方案中,适当时:
- [0564] R^4 如编号的段落(10)至(12)中任一段所定义；
- [0565] R^6 如编号的段落(24)至(26)中任一段所定义；
- [0566] R^7 如编号的段落(27)至(29)中任一段所定义；
- [0567] n如编号的段落(30)或(31)中任一段所定义；
- [0568] R^8 如编号的段落(32)至(39)中任一段所定义；
- [0569] R^9 如编号的段落(40)至(44)中任一段所定义；
- [0570] A_1 、 A_2 和 A_4 如编号的段落(59)中所定义；
- [0571] L如编号的段落(77)至(81)中任一段所定义；
- [0572] Q如编号的段落(84)至(90)中任一段所定义；并且
- [0573] 所有其它基团如上文出现的任何编号段落中所定义。
- [0574] 在式I-I、I-II、I-III、I-IV或I-V的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的一个实施方案中,适当时:
- [0575] R^4 如编号的段落(10)至(12)中任一段所定义；
- [0576] R^6 如编号的段落(26)中所定义；
- [0577] R^7 如编号的段落(29)中所定义；
- [0578] n如编号的段落(31)中所定义；
- [0579] R^8 如编号的段落(38)或(39)中任一段所定义；

- [0580] R^9 如编号的段落(43)或(44)中任一段所定义；
- [0581] A_1 、 A_2 和 A_4 如编号的段落(59)中所定义；
- [0582] L如编号的段落(80)或(81)中任一段所定义；
- [0583] Q如编号的段落(89)或(90)中任一段所定义；并且
- [0584] 所有其它基团如上文出现的任何编号段落中所定义。
- [0585] 在本发明的一组特定化合物中,化合物具有根据式I-VI、I-VII、I-VIII、I-IX或I-X(它们是式I的子定义)的结构,或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物:

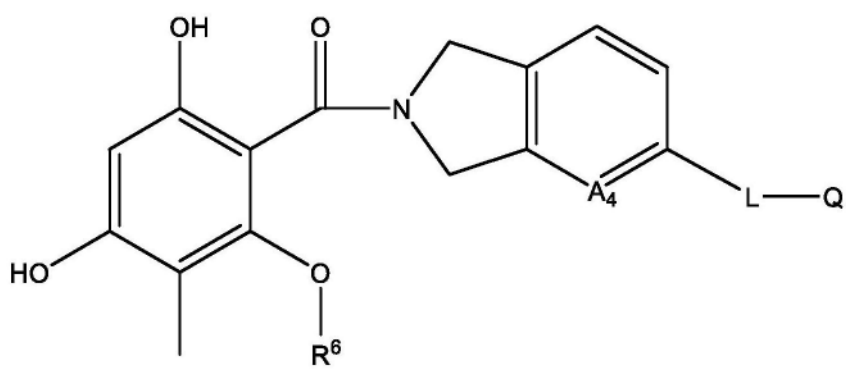




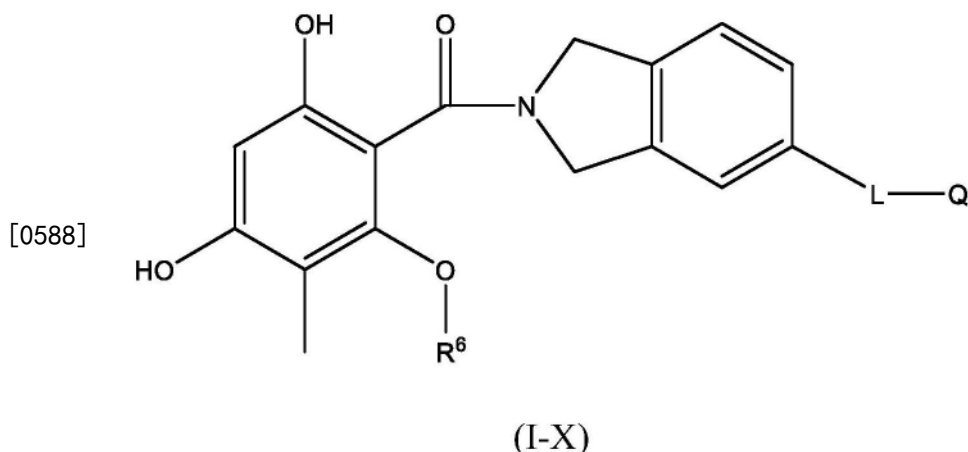
(I-VII)



(I-VIII)



(I-IX)



[0589] 其中

[0590] R^6 、 A_1 、 A_2 、 A_4 、L、Q和任何相关的亚基如上文出现的任何编号段落中所定义。

[0591] 在式I-VI、I-VII、I-VIII、I-IX或I-X的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的一个实施方案中,适当时:

[0592] R^6 如编号的段落(20)至(26)中任一段所定义;

[0593] A_1 、 A_2 和 A_4 如编号的段落(51)至(59)中任一段所定义;

[0594] L如编号的段落(75)至(81)中任一段所定义;

[0595] Q如编号的段落(82)至(90)中任一段所定义;并且

[0596] 所有其它基团如上文出现的任何编号段落中所定义。

[0597] 在式I-VI、I-VII、I-VIII、I-IX或I-X的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的一个实施方案中,适当时:

[0598] R^6 如编号的段落(22)至(26)中任一段所定义;

[0599] A_1 、 A_2 和 A_4 如编号的段落(55)至(59)中任一段所定义;

[0600] L如编号的段落(77)至(81)中任一段所定义;

[0601] Q如编号的段落(84)至(90)中任一段所定义;并且

[0602] 所有其它基团如上文出现的任何编号段落中所定义。

[0603] 在式I-VI、I-VII、I-VIII、I-IX或I-X的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的一个实施方案中,适当时:

[0604] R^6 如编号的段落(24)至(26)中任一段所定义;

[0605] R^7 如编号的段落(27)至(29)中任一段所定义;

[0606] n如编号的段落(30)或(31)中任一段所定义;

[0607] R^8 如编号的段落(32)至(39)中任一段所定义;

[0608] R^9 如编号的段落(40)至(44)中任一段所定义;

[0609] A_1 、 A_2 和 A_4 如编号的段落(51)至(59)中任一段所定义;

[0610] L如编号的段落(75)至(81)中任一段所定义;

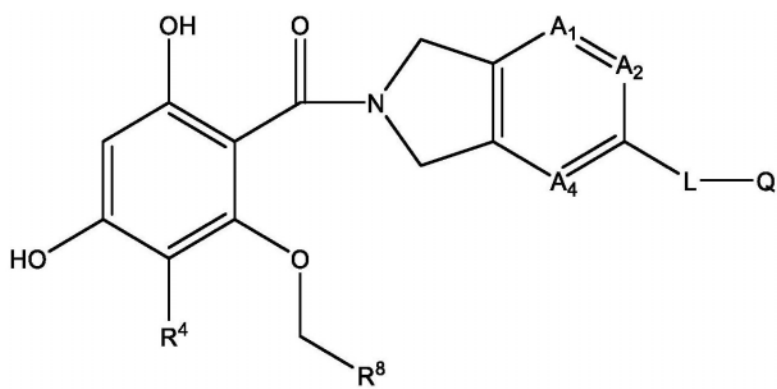
[0611] Q如编号的段落(82)至(90)中任一段所定义;并且

[0612] 所有其它基团如上文出现的任何编号段落中所定义。

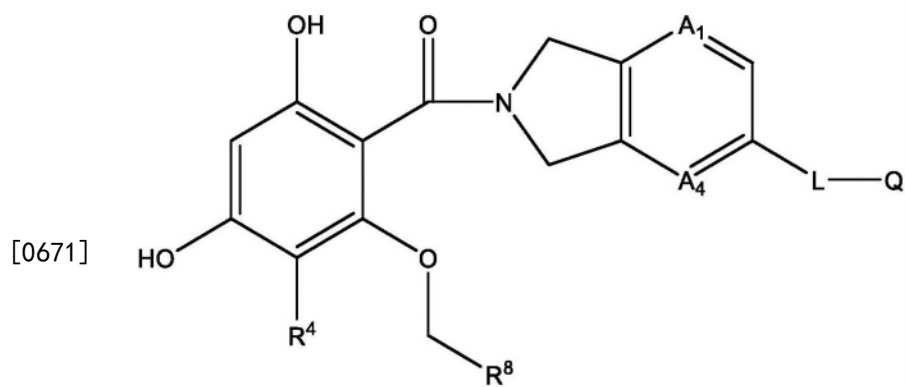
[0613] 在式I-VI、I-VII、I-VIII、I-IX或I-X的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的一个实施方案中,适当时:

- [0614] R^6 如编号的段落(26)中所定义;
- [0615] R^7 如编号的段落(29)中所定义;
- [0616] n 如编号的段落(31)中所定义;
- [0617] R^8 如编号的段落(38)或(39)中任一段所定义;
- [0618] R^9 如编号的段落(43)或(44)中任一段所定义;
- [0619] A_1 、 A_2 和 A_4 如编号的段落(51)至(59)中任一段所定义;
- [0620] L 如编号的段落(75)至(81)中任一段所定义;
- [0621] Q 如编号的段落(82)至(90)中任一段所定义;并且
- [0622] 所有其它基团如上文出现的任何编号段落中所定义。
- [0623] 在式I-VI、I-VII、I-VIII、I-IX或I-X的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的一个实施方案中,适当时:
- [0624] R^6 如编号的段落(20)至(26)中任一段所定义;
- [0625] A_1 、 A_2 和 A_4 如编号的段落(51)至(59)中任一段所定义;
- [0626] R^{11} 如编号的段落(60)至(65)中任一段所定义;
- [0627] R^{12} 如编号的段落(66)中所定义;
- [0628] R^{14} 如编号的段落(67)至(70)中任一段所定义;
- [0629] L 如编号的段落(75)至(81)中任一段所定义;
- [0630] Q 如编号的段落(82)至(90)中任一段所定义;并且
- [0631] 所有其它基团如上文出现的任何编号段落中所定义。
- [0632] 在式I-VI、I-VII、I-VIII、I-IX或I-X的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的一个实施方案中,适当时:
- [0633] R^6 如编号的段落(20)至(26)中任一段所定义;
- [0634] A_1 、 A_2 和 A_4 如编号的段落(59)中所定义;
- [0635] L 如编号的段落(75)至(81)中任一段所定义;
- [0636] Q 如编号的段落(82)至(90)中任一段所定义;并且
- [0637] 所有其它基团如上文出现的任何编号段落中所定义。
- [0638] 在式I-VI、I-VII、I-VIII、I-IX或I-X的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的一个实施方案中,适当时:
- [0639] R^6 如编号的段落(20)至(26)中任一段所定义;
- [0640] A_1 、 A_2 和 A_4 如编号的段落(51)至(59)中任一段所定义;
- [0641] L 如编号的段落(77)至(81)中任一段所定义;
- [0642] Q 如编号的段落(84)至(90)中任一段所定义;并且
- [0643] 所有其它基团如上文出现的任何编号段落中所定义。
- [0644] 在式I-VI、I-VII、I-VIII、I-IX或I-X的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的一个实施方案中,适当时:
- [0645] R^6 如编号的段落(20)至(26)中任一段所定义;
- [0646] A_1 、 A_2 和 A_4 如编号的段落(51)至(59)中任一段所定义;
- [0647] L 如编号的段落(80)或(81)中任一段所定义;
- [0648] Q 如编号的段落(89)或(90)中任一段所定义;并且

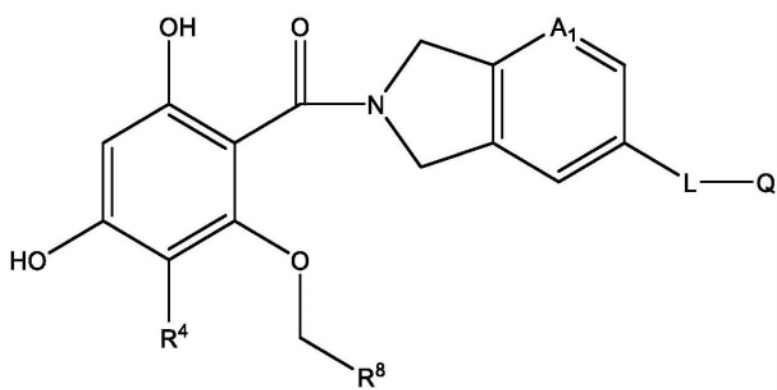
- [0649] 所有其它基团如上文出现的任何编号段落中所定义。
- [0650] 在式I-VI、I-VII、I-VIII、I-IX或I-X的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的一个实施方案中,适当时:
- [0651] R^6 如编号的段落(24)至(26)中任一段所定义;
- [0652] R^7 如编号的段落(27)至(29)中任一段所定义;
- [0653] n 如编号的段落(30)或(31)中任一段所定义;
- [0654] R^8 如编号的段落(32)至(39)中任一段所定义;
- [0655] R^9 如编号的段落(40)至(44)中任一段所定义;
- [0656] A_1 、 A_2 和 A_4 如编号的段落(59)中所定义;
- [0657] L 如编号的段落(77)至(81)中任一段所定义;
- [0658] Q 如编号的段落(84)至(90)中任一段所定义;并且
- [0659] 所有其它基团如上文出现的任何编号段落中所定义。
- [0660] 在式I-VI、I-VII、I-VIII、I-IX或I-X的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的一个实施方案中,适当时:
- [0661] R^6 如编号的段落(26)中所定义;
- [0662] R^7 如编号的段落(29)中所定义;
- [0663] n 如编号的段落(31)中所定义;
- [0664] R^8 如编号的段落(38)或(39)中任一段所定义;
- [0665] R^9 如编号的段落(43)或(44)中任一段所定义;
- [0666] A_1 、 A_2 和 A_4 如编号的段落(59)中所定义;
- [0667] L 如编号的段落(80)或(81)中任一段所定义;
- [0668] Q 如编号的段落(89)或(90)中任一段所定义;并且
- [0669] 所有其它基团如上文出现的任何编号段落中所定义。
- [0670] 在本发明的一组特定化合物中,化合物具有根据式I-XI、I-XII、I-XIII、I-XIV或I-XV(它们是式I的子定义)的结构,或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物:



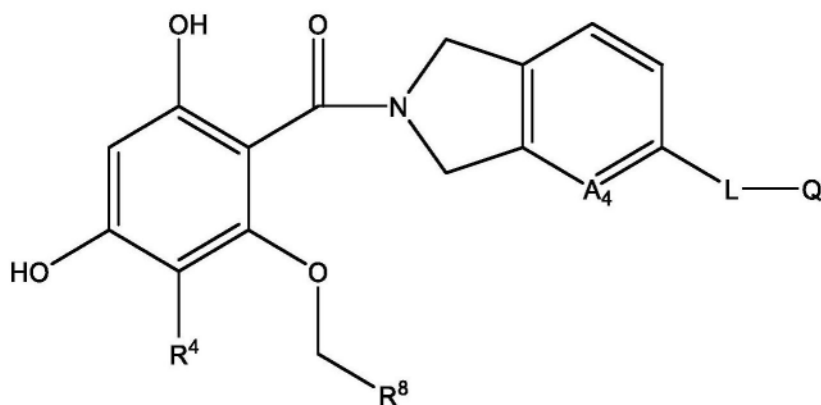
(I-XI)



(I-XII)

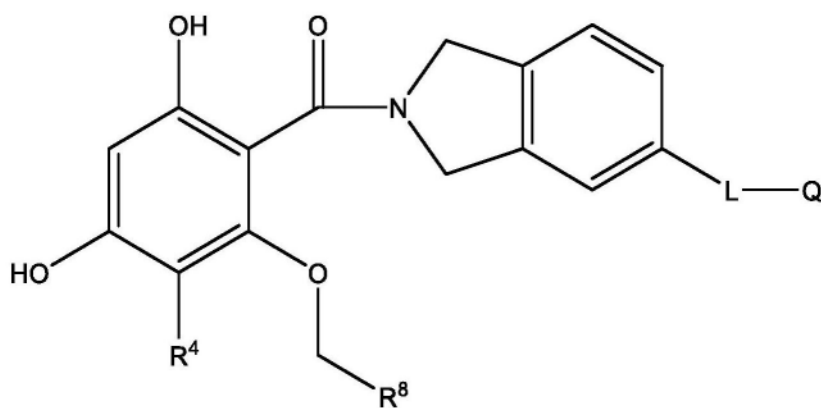


(I-XIII)



(I-XIV)

[0672]



(I-XV)

[0673] 其中

[0674] R⁴、R⁸、A₁、A₂、A₄、L、Q和任何相关的亚基如上文出现的任何编号段落中所定义。

[0675] 在式I-XI、I-XII、I-XIII、I-XIV或I-XV的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的一个实施方案中,适当时:

[0676] R⁴如编号的段落(3)至(12)中任一段所定义;[0677] R⁸如编号的段落(32)至(39)中任一段所定义;[0678] A₁、A₂和A₄如编号的段落(51)至(59)中任一段所定义;

[0679] L如编号的段落(75)至(81)中任一段所定义;

[0680] Q如编号的段落(82)至(90)中任一段所定义;并且

[0681] 所有其它基团如上文出现的任何编号段落中所定义。

[0682] 在式I-XI、I-XII、I-XIII、I-XIV或I-XV的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的一个实施方案中,适当时:

[0683] R⁴如编号的段落(5)至(12)中任一段所定义;[0684] R⁸如编号的段落(35)至(39)中任一段所定义;

- [0685] A_1 、 A_2 和 A_4 如编号的段落 (55) 至 (59) 中任一段所定义；
- [0686] L如编号的段落 (77) 至 (81) 中任一段所定义；
- [0687] Q如编号的段落 (84) 至 (90) 中任一段所定义；并且
- [0688] 所有其它基团如上文出现的任何编号段落中所定义。
- [0689] 在式I-XI、I-XII、I-XIII、I-XIV或I-XV的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的一个实施方案中,适当时:
- [0690] R^4 如编号的段落 (10) 至 (12) 中任一段所定义；
- [0691] R^8 如编号的段落 (37) 至 (39) 中任一段所定义；
- [0692] R^9 如编号的段落 (40) 至 (44) 中任一段所定义；
- [0693] A_1 、 A_2 和 A_4 如编号的段落 (51) 至 (59) 中任一段所定义；
- [0694] L如编号的段落 (75) 至 (81) 中任一段所定义；
- [0695] Q如编号的段落 (82) 至 (90) 中任一段所定义；并且
- [0696] 所有其它基团如上文出现的任何编号段落中所定义。
- [0697] 在式I-XI、I-XII、I-XIII、I-XIV或I-XV的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的一个实施方案中,适当时:
- [0698] R^4 如编号的段落 (10) 至 (12) 中任一段所定义；
- [0699] R^8 如编号的段落 (38) 或 (39) 中任一段所定义；
- [0700] R^9 如编号的段落 (43) 或 (44) 中任一段所定义；
- [0701] A_1 、 A_2 和 A_4 如编号的段落 (51) 至 (59) 中任一段所定义；
- [0702] L如编号的段落 (75) 至 (81) 中任一段所定义；
- [0703] Q如编号的段落 (82) 至 (90) 中任一段所定义；并且
- [0704] 所有其它基团如上文出现的任何编号段落中所定义。
- [0705] 在式I-XI、I-XII、I-XIII、I-XIV或I-XV的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的一个实施方案中,适当时:
- [0706] R^4 如编号的段落 (3) 至 (12) 中任一段所定义；
- [0707] R^8 如编号的段落 (32) 至 (39) 中任一段所定义；
- [0708] A_1 、 A_2 和 A_4 如编号的段落 (51) 至 (59) 中任一段所定义；
- [0709] R^{11} 如编号的段落 (60) 至 (65) 中任一段所定义；
- [0710] R^{12} 如编号的段落 (66) 中所定义；
- [0711] R^{14} 如编号的段落 (67) 至 (70) 中任一段所定义；
- [0712] L如编号的段落 (75) 至 (81) 中任一段所定义；
- [0713] Q如编号的段落 (82) 至 (90) 中任一段所定义；并且
- [0714] 所有其它基团如上文出现的任何编号段落中所定义。
- [0715] 在式I-XI、I-XII、I-XIII、I-XIV或I-XV的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的一个实施方案中,适当时:
- [0716] R^4 如编号的段落 (3) 至 (12) 中任一段所定义；
- [0717] R^8 如编号的段落 (32) 至 (39) 中任一段所定义；
- [0718] A_1 、 A_2 和 A_4 如编号的段落 (59) 中所定义；
- [0719] L如编号的段落 (75) 至 (81) 中任一段所定义；

- [0720] Q如编号的段落(82)至(90)中任一段所定义;并且
- [0721] 所有其它基团如上文出现的任何编号段落中所定义。
- [0722] 在式I-XI、I-XII、I-XIII、I-XIV或I-XV的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的一个实施方案中,适当时:
- [0723] R^4 如编号的段落(3)至(12)中任一段所定义;
- [0724] R^8 如编号的段落(32)至(39)中任一段所定义;
- [0725] A_1 、 A_2 和 A_4 如编号的段落(51)至(59)中任一段所定义;
- [0726] L如编号的段落(77)至(81)中任一段所定义;
- [0727] Q如编号的段落(84)至(90)中任一段所定义;并且
- [0728] 所有其它基团如上文出现的任何编号段落中所定义。
- [0729] 在式I-XI、I-XII、I-XIII、I-XIV或I-XV的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的一个实施方案中,适当时:
- [0730] R^4 如编号的段落(3)至(12)中任一段所定义;
- [0731] R^8 如编号的段落(32)至(39)中任一段所定义;
- [0732] A_1 、 A_2 和 A_4 如编号的段落(51)至(59)中任一段所定义;
- [0733] L如编号的段落(80)或(81)中任一段所定义;
- [0734] Q如编号的段落(89)或(90)中任一段所定义;并且
- [0735] 所有其它基团如上文出现的任何编号段落中所定义。
- [0736] 在式I-XI、I-XII、I-XIII、I-XIV或I-XV的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的一个实施方案中,适当时:
- [0737] R^4 如编号的段落(10)至(12)中任一段所定义;
- [0738] R^8 如编号的段落(35)至(39)中任一段所定义;
- [0739] R^9 如编号的段落(40)至(44)中任一段所定义;
- [0740] A_1 、 A_2 和 A_4 如编号的段落(59)中所定义;
- [0741] L如编号的段落(77)至(81)中任一段所定义;
- [0742] Q如编号的段落(84)至(90)中任一段所定义;并且
- [0743] 所有其它基团如上文出现的任何编号段落中所定义。
- [0744] 在式I-XI、I-XII、I-XIII、I-XIV或I-XV的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的一个实施方案中,适当时:
- [0745] R^4 如编号的段落(10)至(12)中任一段所定义;
- [0746] R^8 如编号的段落(38)或(39)中任一段所定义;
- [0747] R^9 如编号的段落(43)或(44)中任一段所定义;
- [0748] A_1 、 A_2 和 A_4 如编号的段落(59)中所定义;
- [0749] L如编号的段落(80)或(81)中任一段所定义;
- [0750] Q如编号的段落(89)或(90)中任一段所定义;并且
- [0751] 所有其它基团如上文出现的任何编号段落中所定义。
- [0752] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中, R^2 如上文段落(2)中所定义。
- [0753] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可

接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中, R⁴如上文段落 (9) 中所定义。

[0754] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中,R⁴如上文段落(10)中所定义。

[0755] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中,R⁴如上文段落(11)中所定义。

[0756] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中,R⁴如上文段落(12)中所定义。

[0757] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中,R⁶如上文段落(22)中所定义。

[0758] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中,R⁶如上文段落(23)中所定义。

[0759] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中,R⁶如上文段落(24)中所定义。

[0760] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中, R⁶如上文段落(25)中所定义。

[0761] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中, R⁶如上文段落(26)中所定义。

[0762] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中,R⁶如上文第(26)段所定义,R⁷如上文第(27)段所定义,n如上文第(31)段所定义,R⁸如上文第(32)段所定义。

[0763] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中,R⁶如上文第(26)段所定义,R⁷如上文第(28)段所定义,n如上文第(31)段所定义,R⁸如上文第(32)段所定义。

[0764] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中,R⁶如上文第(26)段所定义,R⁷如上文第(29)段所定义,n如上文第(31)段所定义,R⁸如上文第(32)段所定义。

[0765] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中,R⁶如上文第(26)段所定义,R⁷如上文第(27)段所定义,n如上文第(31)段所定义,R⁸如上文第(33)段所定义。

[0766] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中,R⁶如上文第(26)段所定义,R⁷如上文第(27)段所定义,n如上文第(31)段所定义,R⁸如上文第(34)段所定义。

[0767] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中,R⁶如上文第(26)段所定义,R⁷如上文第(27)段所定义,n如上文第(31)段所定义,R⁸如上文第(35)段所定义。

[0768] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中,R⁶如上文第(26)段所定义,R⁷如上文第(27)段所定义,n如上文第(31)段所定义,R⁸如上文第(36)段所定义。

[0769] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可

接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中, R^6 如上文第(26)段所定义, R^7 如上文第(27)段所定义, n 如上文第(31)段所定义, R^8 如上文第(37)段所定义。

[0770] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中, R^6 如上文第(26)段所定义, R^7 如上文第(27)段所定义, n 如上文第(31)段所定义, R^8 如上文第(38)段所定义。

[0771] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中, R^6 如上文第(26)段所定义, R^7 如上文第(27)段所定义, n 如上文第(31)段所定义, R^8 如上文第(39)段所定义。

[0772] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中, A_1 、 A_2 和 A_4 如上文段落(51)中所定义, R^{11} 如上文段落(60)所定义, R^{12} 如上文段落(66)所定义,并且 R^{14} 如上文段落(67)所定义。

[0773] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中, A_1 、 A_2 和 A_4 如上文段落(52)中所定义, R^{11} 如上文段落(60)所定义,并且 R^{12} 如上文段落(66)所定义。

[0774] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中, A_1 、 A_2 和 A_4 如上文段落(53)中所定义,并且 R^{12} 如上文段落(66)所定义。

[0775] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中, A_1 、 A_2 和 A_4 如上文段落(54)中所定义,并且 R^{11} 如上文段落(60)所定义。

[0776] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中, A_1 、 A_2 和 A_4 如上文段落(59)中所定义。

[0777] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中, L 如上文段落(75)中所定义。

[0778] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中, L 如上文段落(76)中所定义。

[0779] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中, L 如上文段落(77)中所定义。

[0780] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中, L 如上文段落(78)中所定义。

[0781] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中, L 如上文段落(79)中所定义。

[0782] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中, L 如上文段落(80)中所定义。

[0783] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中, L 如上文段落(81)中所定义。

[0784] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中, Q 如上文段落(82)中所定义。

[0785] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可

接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中,Q如上文段落 (83) 中所定义。

[0786] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中,Q如上文段落 (84) 中所定义。

[0787] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中,Q如上文段落 (85) 中所定义。

[0788] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中,Q如上文段落 (86) 中所定义。

[0789] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中,Q如上文段落 (87) 中所定义。

[0790] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中,Q如上文段落 (88) 中所定义。

[0791] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中,Q如上文段落 (89) 中所定义。

[0792] 在式I或式I的任何合适的子定义(如式I-I至I-XV所定义)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物的实施方案中,Q如上文段落 (90) 中所定义。

[0793] 本发明的特定化合物包括在本申请中举例说明的任何化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,特别是下列任何化合物:

[0794] 4-((2-(2-(2-(2-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0795] 4-((2-(2-(2-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0796] 4-((14-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氨基)-2-(2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0797] 4-((17-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-2-(2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0798] 4-((2-(2-(2-(2-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0799] 4-(2-(2-(2-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0800] 4-((14-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氧基)-2-(2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0801] 4-((17-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲

基)哌嗪-1-基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氧基)-2-(2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0802] 5-((2-(2-(2-(2-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0803] 3-(4-(2-(2-(2-(2-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0804] 3-(4-(2-(2-(2-(2-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0805] 3-(5-(2-(2-(2-(2-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[0806] 4-[2-[2-[2-[2-[4-[[2-[2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基氨基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0807] 4-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[[2-[2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基氨基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0808] 4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[[2-[2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基氨基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0809] 4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[[2-[2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基氨基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0810] 3-[4-[2-[2-[2-[2-[4-[[2-[2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮

[0811] 5-[4-[2-[2-[2-[1-[2-(2-苄氧基-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-羰基]-4-哌啶基]氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]哌嗪-1-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-6-氟-异吲哚啉-1,3-二酮

[0812] 5-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[[2-(2-苄氧基-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基氨基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0813] 3-[5-[4-[2-[1-[2-[2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-基]甲基]-4-哌啶基]乙酰基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮

[0814] 3-[5-[4-[1-[2-[2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-基]甲基]哌啶-4-羰基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮

[0815] 3-[5-[4-[[1-[2-(2-苄氧基-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基)异吲哚啉-5-羰基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮

[0816] 5-[4-[[1-[2-(2-苄氧基-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基)异吲哚啉-5-羰基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-6-氟-异吲哚啉-1,3-二酮

[0817] (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[11-[4-[[2-(2-苄氧基-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基)异吲哚啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]-11-氧代-十一烷酰基]氨基]-3,3-二甲基-丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺

[0818] (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[8-[4-[[2-(2-苄氧基-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基)异吲哚啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]-8-氧代-辛酰基]氨基]-3,3-二甲基-丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺 (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[7-[4-[[2-[2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]-7-氧代-庚酰基]氨基]-3,3-二甲基-丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺 (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[8-[4-[[2-[2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]-8-氧代-辛酰基]氨基]-3,3-二甲基-丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺 (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[9-[4-[[2-[2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]-9-氧代-壬酰基]氨基]-3,3-二甲基-丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺 (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[10-[4-[[2-[2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]-10-氧代-癸酰基]氨基]-3,3-二甲基-丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺 (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[11-[4-[[2-[2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]-11-氧代-十一烷酰基]氨基]-3,3-二甲基-丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺

[0819] 通常选择构成式(I)或子式(I-I)至(I-XV)的化合物的各种官能团和取代基,使得式(I)的化合物的分子量不超过1000。更通常地,化合物的分子量将小于900。更优选地,分子量小于800。更优选地,分子量小于700。

[0820] 本发明化合物的合适的药学上可接受的盐是例如具有足够的碱性的本发明化合物的酸加成盐,例如,与例如无机酸或有机酸,例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、甲酸、柠檬酸甲烷磺酸或马来酸的酸加成盐。此外,足够酸性的本发明化合物的合适的药学上可接受的盐是碱金属盐,例如钠盐或钾盐,碱土金属盐,例如钙盐或镁盐,铵盐或与提供药学上可接受的阳离子的有机碱形成的盐,例如与甲胺、二甲胺、三甲胺、哌啶、吗啉或三-(2-羟乙基)胺形成的盐。

[0821] 具有相同分子式但其原子的键合性质或顺序或原子在空间的排列不同的化合物被称为“异构体”。空间原子排列不同的异构体称为“立体异构体”。在原子空间排列上有区别的化合物被叫做“立体异构体”。彼此不为镜像的立体异构体被称为“非对映体”而彼此为非重叠镜像的那些被称为“对映体”。当化合物具有不对称中心,例如它键合到四个不同集团时,可能存在一对对映异构体。对映体可通过其不对称中心的绝对构型来表征并且通过Cahn和Prelog的R-和S-序列法则,或通过其中分子旋转偏振光平面并且被指定为右旋或左旋的方式(即,分别以(+)或(-)-同分异构体)来描述。手性化合物可以以单独的对映体或以

其混合物存在。含有等比例对映体的化合物被称为“外消旋化合物”。

[0822] 本发明的化合物可以具有一个或多个不对称中心；因此，这种化合物可以以单独的(R)或(S)立体异构体或其混合物的形式生产。除非另有说明，说明书和权利要求书中对特定化合物的描述或命名旨在包括其单个对映异构体及其混合物、外消旋或其他形式。测定立体化学和分离立体异构体的方法是本领域众所周知的(参见“高级有机化学”第4章的讨论,第4版J.March, John Wiley and Sons, New York, 2001),例如通过从光学活性原料合成或通过拆分外消旋形式。本发明的一些化合物可以具有几何异构中心(E和Z异构体)。

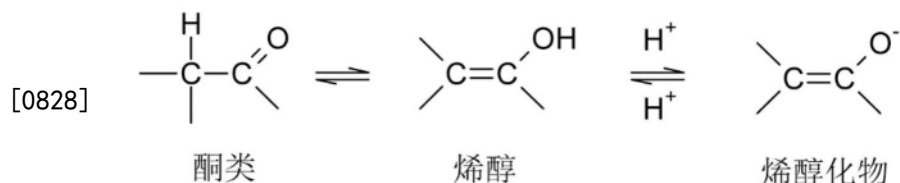
[0823] 应当理解,本发明包括所有具有活性的旋光异构体、非对映异构体和几何异构体及其混合物。

[0824] 本发明还包括本文定义的包含一个或多个同位素取代的本发明化合物。例如,H可以是任何同位素形式,包括 1H 、 2H (D)和 3H (T);C可以是任何同位素形式,包括 12C 、 13C 和 14C ;以及O可以是任何同位素形式,包括 16O 和 18O ;等。

[0825] 还应当理解,某些式(I)或子式(I-I)至(I-XV)的化合物可以以溶剂化和非溶剂化形式存在,例如水合形式。应当理解,本发明包括所有这些具有活性的溶剂化形式。

[0826] 还应当理解,某些式(I)或子式(I-I)至(I-XV)的化合物可能表现出多态性,并且本发明包括所有具有活性的这些形式。

[0827] 式(I)或子式(I-I)至(I-XV)的化合物可以以许多不同的互变异构体形式存在,提及式(I)或子式(I-I)至(I-XV)的化合物时,包括所有这些形式。为了避免疑问,当化合物可以以几种互变异构体形式中的一种存在,并且只具体描述或显示了一种时,所有其它的都包括在式(I)或子式(I-I)至(I-XV)中。互变异构体形式的例子包括酮-、烯醇-和烯醇化物-形式,例如以下互变异构体对:酮/烯醇(如下所示)、亚胺/烯胺、酰胺/亚氨基醇、脒/脒、亚硝基/肟、硫酮/烯硫醇和硝基/酸性硝基。



[0829] 含有胺官能团的式(I)或子式(I-I)至(I-XV)的化合物也可以形成N-氧化物。本文提及的含有胺官能团的式(I)或子式(I-I)至(I-XV)的化合物也包括N-氧化物。当化合物含有几个胺官能团时,一个或一个以上的氮原子可以被氧化形成N-氧化物。N-氧化物的具体例子是叔胺或含氮杂环的氮原子的N-氧化物。N-氧化物可以通过用氧化剂如过氧化氢或过酸(例如过氧羧酸)处理相应的胺来形成,参见例如Jerry March的《高级有机化学》,第4版, Wiley Interscience。更具体地说,N-氧化物可以通过L.W.Deady(Syn.Comm.1977,7,509-514)的程序制备,其中胺化合物与间氯过氧苯甲酸(mCPBA)在例如惰性溶剂如二氯甲烷中反应。

[0830] 式(I)或子式(I-I)至(I-XV)的化合物可以前药的形式施用,该前药在人体或动物体内分解释放出本发明的化合物。前药可用于改变本发明化合物的物理性质和/或药物代谢动力学性质。当本发明的化合物含有合适的基团或取代基时,可以形成前药,改性基团可以连接到该基团或取代基上。前药的实例包括可在式(I)或子式(I-I)至(I-XV)的化合物的羧基或羟基形成的体内可裂解的酯衍生物,以及可在式(I)或子式(I-I)至(I-XV)的化合物

的羧基或氨基形成的体内可裂解的酰胺衍生物。

[0831] 因此,本发明包括如上定义的式(I)或子式(I-I)至(I-XV)的那些化合物,当通过有机合成获得时,以及当通过其前药的裂解在人体或动物体内获得时。因此,本发明包括通过有机合成方法产生的式(I)或子式(I-I)至(I-XV)的那些化合物,以及通过前体化合物的代谢在人体或动物体内产生的这种化合物,即式(I)或子式(I-I)至(I-XV)的化合物,可以是合成产生的化合物或代谢产生的化合物。

[0832] 式(I)或子式(I-I)至(I-XV)的化合物的合适的药学上可接受的前药是基于合理的医学判断的药物,其适于对人或动物体施用,而没有不期望的药理活性和过度的毒性。

[0833] 已经描述了各种形式的前药,例如在下列文件中:-

[0834] a) Methods in Enzymology, Vol.42, p.309-396, edited by K.Widder, et al. (Academic Press, 1985);

[0835] b) Design of Pro-drugs, edited by H.Bundgaard, (Elsevier, 1985);

[0836] c) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and

[0837] H.Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", by H.Bundgaard p.113-191 (1991);

[0838] d) H.Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

[0839] e) H.Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);

[0840] f) N.Kakeya, et al., Chem.Pharm.Bull., 32, 692 (1984);

[0841] g) T.Higuchi and V.Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S.Symposium Series, Volume 14; and

[0842] h) E.Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

[0843] 具有羧基的式(I)或子式(I-I)至(I-XV)的化合物的合适的药学上可接受的前药是例如其体内可裂解的酯。含有羧基的式I或子式(I-I)至(I-XV)化合物的体内可裂解的酯是例如药学上可接受的酯,其在人体或动物体内裂解产生母体酸或母体醇。适用于羧基的药学上可接受的酯包括(1-6C)烷基酯,例如甲基、乙基和叔丁基酯,(1-6C)烷氧基甲基酯,例如甲氧基甲基酯,(1-6C)烷酰氧基甲基酯,例如新戊酰氧基甲基酯,3-邻苯二甲酰酯,(3-8C)环烷基羰氧基-(1-6C)烷基酯,例如环戊基羰氧基甲基酯和1-环己基羰氧基乙基酯,2-氧代-1,3-二氧基甲基酯,例如5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基甲酯和(1-6C)烷氧基羰氧基-(1-6C)烷基酯,例如甲氧基羰氧基甲酯和1-甲氧基羰氧基乙酯。

[0844] 具有羟基的式(I)或子式(I-I)至(I-XV)化合物的合适的药学上可接受的前药是例如其体内可裂解的酯或醚。含有羟基的式(I)或子式(I-I)至(I-XV)化合物的体内可裂解的酯或醚是例如药学上可接受的酯或醚,其在人体或动物体内裂解产生母体羟基化合物。羟基的合适的药学上可接受的成酯基团包括无机酯,如磷酸酯(包括磷酰胺环酯)。羟基的其它合适的药学上可接受的成酯基团包括(1-10C)烷酰基,如乙酰基、苯甲酰基、苯乙酰基和取代的苯甲酰基和苯乙酰基,(1-10C)烷氧羰基,如乙氧羰基、N,N-(1-6C)₂羰基、2-二烷基氨基乙酰基和2-羧基乙酰基。苯乙酰基和苯甲酰基上的环取代基的例子包括氨基甲基、N-烷基氨基甲基、N,N-二烷基氨基甲基、吗啉甲基、哌嗪-1-基甲基和4-(1-4C)烷基哌嗪-1-

基甲基。羟基的合适的药学上可接受的醚形成基团包括 α -酰氧基烷基,例如乙酰氧基甲基和新戊酰氧基甲基。

[0845] 具有羧基的式(I)或子式(I-I)至(I-XV)的化合物的合适的药学上可接受的前药是例如其体内可裂解的酰胺,例如与胺如氨、1-4C烷基胺如甲胺、[(1-4C)烷基]₂胺如二甲胺、N-乙基-N-甲胺或二乙胺、(1-4C)烷氧基-(2-4C)烷基胺如2-甲氧基乙胺、苯基-(1-4C)烷基胺如苄胺和氨基酸如甘氨酸或其酯。

[0846] 具有氨基的式(I)或子式(I-I)至(I-XV)的化合物的合适的药学上可接受的前药是例如其体内可裂解的酰胺衍生物。合适的来自氨基的药学上可接受的酰胺包括,例如由(1-10C)烷酰基形成的酰胺,所述烷酰基如乙酰基、苯甲酰基、苯乙酰基和取代的苯甲酰基和苯乙酰基。苯乙酰基和苯甲酰基上的环取代基的例子包括氨基甲基、N-烷基氨基甲基、N,N-二烷基氨基甲基、吗啉甲基、哌嗪-1-基甲基和4-(1-4C)烷基)哌嗪-1-基甲基。

[0847] 式(I)的化合物或子式(I-I)至(I-XV)的化合物的体内作用可部分通过施用式(I)的化合物或子式(I-I)至(I-XV)的化合物后在人体或动物体内形成的一种或多种代谢物来发挥。如上所述,式(I)或子式(I-I)至(I-XV)的化合物的体内作用也可以通过前体化合物(前药)的代谢来发挥。

[0848] 尽管本发明可以通过任选的、优选的或合适的特征或以特定实施方案的方式涉及本文定义的任何化合物或特定化合物组,但是本发明也可以涉及明确排除所述任选的、优选的或合适的特征或特定实施方案的任何化合物或特定化合物组。

[0849] 合适地,本发明排除了不具有本文定义的生物活性的任何单个化合物。

[0850] 合成

[0851] 本发明的化合物可以通过本领域已知的任何合适的技术制备。制备这些化合物的具体方法在所附实施例中进一步描述。

[0852] 在本文所述合成方法的描述中和在用于制备原料的任何参考合成方法中,应该理解的是,本领域技术人员可以选择所有提出的反应条件,包括选择溶剂、反应气氛、反应温度、实验持续时间和后处理程序。

[0853] 有机合成领域的技术人员可以理解,分子不同部分的功能必须与所用的试剂和反应条件相适应。

[0854] 应当理解,在本文定义的方法中合成本发明化合物的过程中,或者在合成某些原料的过程中,可能需要保护某些取代基以防止它们发生不希望的反应。熟练的化学家会理解何时需要这种保护,以及如何将这种保护基团置于适当的位置,然后再除去。

[0855] 有关保护基团的示例,请参阅有关该主题的许多一般文本之一,例如Theodora Green的《有机合成中的保护基》;(出版商:John Wiley&Sons)。保护基团可以通过文献中描述的或熟练的化学家已知的适合于除去所讨论的保护基团的任何方便的方法除去,选择这样的方法以便在对分子中其他基团的干扰最小的情况下实现保护基团的去除。

[0856] 因此,如果反应物包括例如氨基、羧基或羟基等基团,则在本文提及的一些反应中可能需要保护该基团。

[0857] 举例来说,氨基或烷基氨基的合适保护基团是例如酰基,例如烷酰基如乙酰基,烷氧羰基,例如甲氧羰基、乙氧羰基或叔丁氧羰基,芳基甲氧羰基,例如苄氧羰基,或芳酰基,例如苯甲酰基。上述保护基团的去保护条件必须随着保护基团的选择而变化。因此,例如,

酰基如烷酰基或烷氧羰基或芳酰基可通过例如用合适的碱如碱金属氢氧化物如氢氧化锂或氢氧化钠水解来除去。或者,酰基如叔丁氧羰基可例如通过用合适的酸如盐酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸处理而除去,芳基甲氧羰基如苄氧羰基可例如通过在催化剂如碳载钯上氢化,或通过用路易斯酸如三(三氟乙酸硼)处理而除去。伯氨基的合适的替代保护基团是例如邻苯二甲酰基,其可以通过用烷基胺,例如二甲基氨基丙胺,或用肼处理来除去。

[0858] 羟基的合适保护基团是例如酰基,例如烷酰基如乙酰基,芳酰基如苯甲酰基,或芳基甲基如苄基。上述保护基团的去保护条件将必然随着保护基团的选择而变化。因此,例如,酰基如烷酰基或芳酰基可以例如通过用合适的碱如碱金属氢氧化物如氢氧化锂、氢氧化钠或氨水解来除去。或者,可以通过例如在催化剂如碳载钯上氢化来除去芳基甲基如苄基。

[0859] 羧基的合适保护基团是例如酯化基团,例如可以通过例如用碱如氢氧化钠水解除去的甲基或乙基,或者例如可以通过例如用酸如有机酸如三氟乙酸处理除去的叔丁基,或者例如可以通过例如在催化剂如碳载钯上氢化除去的苄基。

[0860] 树脂也可以用作保护基团。

[0861] 用于合成式(I)或子式(I-I)至(I-XV)的化合物的方法将根据 R^2 、 R^4 、 R^6 、 A_1 、 A_2 、 A_4 、L和Q以及与其相关的任何取代基或亚基的性质而变化。在随附的实施例中进一步描述了制备它们的合适方法。

[0862] 一旦通过本文定义的任何一种方法合成了式(I)或子式(I-I)至(I-XV)的化合物,则该方法可以进一步包括额外的步骤:

[0863] (i) 除去任何存在的保护基团;

[0864] (ii) 将式(I)的化合物转化成另一种式(I)的化合物;

[0865] (iii) 形成其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物;和/或

[0866] (iv) 形成其前药。

[0867] 上述(ii)的一个例子是当合成式(I)的化合物,然后一个或多个基团 R^2 、 R^4 、 R^6 、 A_1 、 A_2 、 A_4 、L和Q可以进一步反应以改变该基团的性质并提供替代的式(I)的化合物时。

[0868] 可以使用本领域公知的技术分离和纯化所得的式(I)或子式(I-I)至(I-XV)的化合物。

[0869] 式(I)的化合物可以通过以下实施例部分所示的合成路线合成。

[0870] 生物活性

[0871] 本文实施例部分描述的生物测定可用于测量本发明化合物的药理作用。

[0872] 尽管如预期的那样,式(I)的化合物的药理学性质随结构变化而变化,但在实施例部分所述的试验中发现本发明的化合物是有活性的。

[0873] 药物组合物

[0874] 根据本发明的另一方面,提供了一种药物组合物,其包含上文定义的本发明化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,以及药学上可接受的稀释剂或载体。

[0875] 本发明的组合物可以是适合于口服使用的形式(例如片剂、锭剂、硬胶囊或软胶囊、水悬浮液或油悬浮液、乳剂、可分散的粉末或颗粒、糖浆或酏剂)、适合于局部使用的形式(例如乳膏、软膏、凝胶或水或油溶液或悬浮液)、适合于通过吸入施用的形式(例如细碎粉末或液体气雾剂),适合于通过吹入施用(例如作为细碎粉末)或适合于肠胃外施用(例如

作为用于静脉内、皮下、肌内、腹膜内或肌内给药的无菌水溶液或油性溶液,或作为用于直肠给药的栓剂)。

[0876] 本发明的组合物可以通过使用本领域公知的常规药物赋形剂的常规方法获得。因此,用于口服的组合物可以包含例如一种或多种着色剂、甜味剂、调味剂和/或防腐剂。

[0877] 用于治疗的本发明化合物的有效量是足以治疗或预防本文所指的增殖性病况、减缓其进展和/或减轻与该病况相关的症状的量。

[0878] 与一种或多种赋形剂结合以产生单一剂型的活性成分的量必然会根据所治疗的个体和特定的施用途径而变化。例如,用于人类口服施用的制剂通常包含例如0.5mg至0.5g的活性剂(更合适地0.5至100mg,例如1至30mg),与适当且方便量的赋形剂混合,所述赋形剂可以占总组合物重量的约5%至约98%。

[0879] 根据众所周知的医学原理,用于治疗或预防目的的式I化合物的剂量大小将根据疾病的性质和严重程度、动物或患者的年龄和性别以及给药途径而自然变化。

[0880] 在将本发明的化合物用于治疗或预防目的时,通常施用所述化合物,以便获得例如0.1mg/kg至75mg/kg体重范围内的每日剂量(如果需要的话以分剂量给药)。一般来说,当采用胃肠外途径时,将施用较低的剂量。因此,例如,对于静脉内或腹膜内施用,通常使用0.1mg/kg至30mg/kg体重范围内的剂量。同样,对于吸入施用,将使用例如0.05mg/kg至25mg/kg体重范围内的剂量。口服施用也是合适的,尤其是片剂形式。通常,单位剂型将含有约0.5mg至0.5g的本发明的化合物。

[0881] 治疗用途和应用

[0882] 本发明提供了用于降低PMS2蛋白水平和/或作为PMS2活性抑制剂的化合物。

[0883] 因此,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在降低PMS2蛋白水平和/或抑制PMS2活性有益的多种疾病状态中具有潜在的治疗用途。

[0884] 因此本发明提供了一种治疗疾病或病症的方法,其中降低PMS2蛋白水平和/或抑制PMS2活性对需要这种治疗的患者是有益的,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或药物组合物。

[0885] 本发明提供了体外或体内降低PMS2蛋白水平和/或抑制PMS2活性的方法,所述方法包括将细胞与有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或如本文所定义的药物组合物接触。

[0886] 本发明提供了一种在需要这种治疗的患者中治疗增殖性疾病的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或如本文所定义的药物组合物。

[0887] 本发明提供了在需要这种治疗的患者中治疗癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或如本文所定义的药物组合物。

[0888] 本发明提供了用于治疗的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或药物组合物。

[0889] 本发明提供了用于治疗的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或药物组合物。

[0890] 本发明提供了用于治疗增殖性疾病的如本文所定义的化合物或其药学上可接受

的盐、水合物或溶剂化物,或如本文所定义的药物组合物。

[0891] 本发明提供了用于治疗癌症的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或药物组合物。在一个特定的实施方案中,所述癌症是人类癌症。在一个特定的实施方案中,所述癌症是人类癌症,特别是雌激素阳性癌症,如乳腺癌,或雄激素受体阳性癌症,如前列腺癌。

[0892] 本发明提供了用于降低PMS2蛋白水平和/或抑制PMS2活性的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或如本文所定义的药物组合物。

[0893] 本发明提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或如本文所定义的药物组合物,其用于治疗其中降低PMS2蛋白水平和/或抑制PMS2活性有益的疾病或病症。

[0894] 本发明提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或如本文所定义的药物组合物在制备用于治疗增殖性病症的药物中的用途。

[0895] 本发明提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或如本文所定义的药物组合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0896] 本发明提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或如本文所定义的药物组合物在制备用于降低PMS2蛋白水平和/或抑制PMS2活性的药物中的用途。

[0897] 本发明提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或如本文所定义的药物组合物在制备用于治疗其中降低PMS2蛋白水平和/或抑制PMS2活性是有益的疾病或病症的药物中的用途。

[0898] 术语“增殖性病症”、“增殖性病况”和“增殖性疾病”在本文中可互换使用,且涉及不希望的过量或异常细胞的不希望的或不受控制的细胞增殖,例如肿瘤或增生性生长,无论是在体外还是在体内。

[0899] 在本发明的上述方面,增殖性疾病合适地是癌症,并且癌症合适地是人类癌症。特别地,本发明的化合物将用于治疗错配修复抑制有益的任何癌症。可以靶向任何合适的癌症(例如腺样囊性癌、肾上腺肿瘤、淀粉样变性病、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、共济失调-毛细血管扩张症、Beckwith-Wiedemann综合征、胆道癌(胆管癌)、Birt-Hogg-Dubé综合征、膀胱癌、骨癌、脑干神经胶质瘤、脑瘤、乳腺癌、Carney综合征、中枢神经系统肿瘤、宫颈癌、结肠直肠癌、Cowden综合征、颅咽管瘤、促结缔组织增生性婴儿神经节细胞胶质瘤、室管膜瘤、食道癌、尤文肉瘤、眼癌、眼睑癌、家族性腺瘤性息肉病、家族性GIST、家族性恶性黑色素瘤、家族性非VHL透明细胞肾细胞癌、家族性胰腺癌、胆囊癌、胃肠间质瘤-GIST、生殖细胞肿瘤、妊娠滋养细胞疾病、头颈癌、遗传性乳腺癌和卵巢癌、遗传性弥漫性胃癌、遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌、遗传性混合息肉综合征、遗传性胰腺炎、遗传性乳头状肾癌、幼年型息肉综合征、肾癌、泪腺肿瘤、喉癌和下咽癌、白血病(急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、B细胞前淋巴细胞白血病、毛细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性髓性白血病(CML)、慢性T细胞淋巴细胞白血病、嗜酸性白血病)、Li-Fraumeni综合征、肝癌、肺癌(非小细胞肺癌、小细胞肺癌)、淋巴瘤(霍奇金、非霍奇金)、Lynch综合征、肥大细胞增多症、髓母细胞瘤、黑色素瘤、脑膜瘤、间皮瘤、1型和2型多发性内分泌瘤、多发性骨髓瘤、MUTYH(或MYH)相关息肉病、骨髓增生异常综合征(MDS)、鼻腔和鼻窦癌、鼻咽癌、成神经细胞瘤、神

经内分泌肿瘤(例如胃肠道、肺或胰腺的肿瘤)、1型和2型神经纤维瘤病、痣样基底细胞癌综合征、口腔和口咽癌、骨肉瘤、卵巢/输卵管/腹膜癌、胰腺癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、黑斑息肉综合征、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤、垂体肿瘤、胸膜肺母细胞瘤、前列腺癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤(例如卡波西肉瘤或软组织)、皮肤癌、小肠癌、胃癌、睾丸癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、结节性硬化症、子宫癌、阴道癌、Von Hippel-Lindau综合征、外阴癌、Waldenstrom巨球蛋白血症、Werner综合征、Wilms瘤和着色性干皮病)。感兴趣的特定癌症包括血液癌症,例如淋巴瘤(包括弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、伯基特淋巴瘤(BL)和血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(AITL))、白血病(包括急性淋巴细胞白血病(ALL)和慢性髓细胞白血病(CML))、多发性骨髓瘤、乳腺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、结肠直肠癌、子宫内膜癌、胃食管癌、神经内分泌癌、骨肉瘤、前列腺癌、胰腺癌、小肠癌、膀胱癌、直肠癌、胆管癌、中枢神经系统癌、甲状腺癌、头颈癌、食道癌和卵巢癌。

[0900] 本发明的化合物也可用于治疗三联体重复病症。

[0901] 因此,本发明的另一方面提供了在需要这种治疗的患者中治疗三联体重复病症(例如,亨廷顿氏病(HD)、1型肌强直性营养不良(DM1)、A型脆性X综合征(FRAXA)、弗里德里克氏共济失调(FRDA)和脊髓小脑共济失调(SCA))的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或如本文所定义的药物组合物。

[0902] 根据本发明的另一方面,提供了用于治疗三联体重复病症的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或药物组合物。在一个具体的实施方案中,所述三联体重复病症选自自由如下组成的组:亨廷顿舞蹈病(HD)、1型强直性肌营养不良症(DM1)、A型脆性X综合征(FRAXA)、弗里德里克氏共济失调(FRDA)和脊髓小脑共济失调(SCA)。

[0903] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或如本文所定义的药物组合物在制备用于治疗三联体重复病症的药物中的用途。在一个具体的实施方案中,所述三联体重复病症选自自由如下组成的组:亨廷顿舞蹈病(HD)、1型强直性肌营养不良症(DM1)、A型脆性X综合征(FRAXA)、弗里德里克氏共济失调(FRDA)和脊髓小脑共济失调(SCA)。

[0904] 施用途径

[0905] 本发明的化合物或包含这些化合物的药物组合物可以通过任何方便的施用途径施用于受试者,无论是全身/外周还是局部(即,在期望作用的位置)。

[0906] 施用途径包括但不限于口服(例如,通过摄入);颊部;舌下;透皮(包括,例如,通过贴片、石膏等);跨粘膜的(包括,例如,通过贴片、石膏等);鼻内(例如,通过鼻喷剂);眼部(例如,通过滴眼液);肺部(例如,使用例如气溶胶通过吸入或吹入疗法,例如通过嘴或鼻子);直肠(例如,通过栓剂或灌肠剂);阴道(例如,通过阴道栓剂);肠胃外,例如通过注射,包括肿瘤内、皮下、皮内、肌内、静脉内、动脉内、心内、鞘内、椎管内、囊内、包膜下、眶内、腹膜内、气管内、皮下、关节内、蛛网膜下和胸骨内;通过例如皮下或肌内植入贮库或储库。

[0907] 组合疗法

[0908] 本发明的化合物可以作为单一疗法施用,或者除了本发明的化合物之外,还可以包括常规手术或放疗或化疗或靶向药剂。这种化疗或靶向药剂可以包括一种或多种以下类

别:

[0909] (i) 用于医学肿瘤学的抗增殖/抗肿瘤药物及其组合,例如但不限于烷化剂(例如顺铂、奥沙利铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、丁磺酚、替莫唑胺和亚硝脒);抗代谢药(例如吉西他滨和抗叶酸药,例如氟嘧啶,如5-氟尿嘧啶和替加氟、雷替曲塞、甲氨蝶呤、阿糖胞苷和羟基脲);抗肿瘤抗生素(例如蒽环类抗生素,如阿霉素(adriamycin)、博来霉素、阿霉素(doxorubicin)、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素-C、更生霉素和光辉霉素);抗有丝分裂剂(例如长春花生物碱,如长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨,以及紫杉烷类,如紫杉醇和多西紫杉醇,以及多激酶抑制剂);和拓扑异构酶抑制剂(例如表鬼臼毒素,如依托泊苷和替尼泊苷、安吡啶、托泊替康和喜树碱,包括伊立替康);

[0910] (ii) 细胞生长抑制剂,例如但不限于,抗雌激素(例如他莫昔芬、氟维司群、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬和碘苯氧芬)、抗雄激素(例如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特和醋酸环丙孕酮)、LHRH拮抗剂或LHRH激动剂(例如戈舍瑞林、亮丙瑞林和布舍瑞林)、类固醇激素,包括孕激素(例如醋酸甲地孕酮)和皮质类固醇(例如地塞米松、泼尼松和泼尼松龙)、芳香酶抑制剂(例如阿那曲唑、来曲唑、福拉唑和依西美坦)和5 α -还原酶抑制剂,例如非那雄胺;

[0911] (iii) 抗侵袭剂,例如但不限于c-Src激酶家族抑制剂4-(6-氯-2,3-亚甲二氧基苯胺)-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]-5-四氢吡喃-4-基氧基喹唑啉(AZD0530;国际专利申请WO 01/94341)、N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-[6-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基嘧啶-4-基氨基]噻唑-5-甲酰胺(达沙替尼,BMS-354825;J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661)、博舒替尼(SKI-606)和金属蛋白酶抑制剂如马立马司他、尿激酶纤溶酶原激活物受体功能抑制剂或乙酰肝素酶抗体;

[0912] (iv) 生长因子功能的抑制剂,例如但不限于生长因子抗体和生长因子受体抗体(例如抗erbB2抗体曲妥珠单抗[HerceptinTM]、抗EGFR抗体帕尼单抗、抗erbB1抗体西妥昔单抗[Erbitux, C225]和Stern等人公开的任何生长因子或生长因子受体抗体(Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11-29);此类抑制剂还包括酪氨酸激酶抑制剂,例如表皮生长因子家族的抑制剂(例如EGFR家族酪氨酸激酶抑制剂,如N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼,ZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(埃罗替尼,OSI-774)和6-丙烯酰胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-喹唑啉-4-胺(CI 1033), erbB2酪氨酸激酶抑制剂如拉帕替尼);肝细胞生长因子家族的抑制剂;胰岛素生长因子家族的抑制剂;血小板衍生生长因子家族的抑制剂,例如伊马替尼和/或尼罗替尼(AMN107);丝氨酸/苏氨酸激酶的抑制剂(例如Ras/Raf信号抑制剂,例如法呢基转移酶抑制剂,例如索拉非尼(BAY 43-9006)、替吡法尼(R115777)和洛那法尼(SCH66336))、通过MEK和/或AKT激酶的细胞信号抑制剂、c-kit抑制剂、abl激酶抑制剂、PI3激酶抑制剂、Plt3激酶抑制剂、CSF-1R激酶抑制剂、IGF受体(胰岛素样生长因子)激酶抑制剂;极光激酶抑制剂和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂,例如CDK2和/或CDK4抑制剂;

[0913] (v) 抗血管生成剂,例如但不限于抑制血管内皮生长因子作用的那些药物,[例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗(AvastinTM)和例如VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂,例如凡德他尼(ZD6474)、瓦他拉尼(PTK787)、舒尼替尼(SU11248)、阿昔替尼(AG-013736)和帕唑帕尼(GW 786034)。

[0914] (vi) 血管损伤剂,例如但不限于康普瑞汀A4和国际专利申请WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434和WO 02/08213中公开的化合物;

[0915] (vii) 内皮素受体拮抗剂,例如齐波坦(ZD4054)或阿曲生坦;

[0916] (viii) 反义疗法,例如但不限于针对以上列出的靶标的那些,例如ISIS2503,一种抗ras反义物;

[0917] (ix) 免疫疗法,包括例如癌症疫苗、抗体、病毒(溶瘤病毒)和小分子或细胞疗法,以增加患者肿瘤细胞的免疫原性和/或促进细胞介导的抗肿瘤反应。这种疗法可以包括但不限于OX40激动剂、cGAS-STING激动剂、ENPP1抑制剂、CD38抑制剂、TBK1抑制剂、A2a受体拮抗剂、PI3激酶抑制剂、TLR7/8激动剂、IDO抑制剂、精氨酸酶抑制剂、BTK抑制剂和溴结构域抑制剂;用癌症抗原的微生物载体转导,将癌症抗原直接转导到抗原呈递细胞中,用对癌症抗原特异的免疫细胞(例如CAR-T)处理,用使免疫系统能够识别肿瘤细胞的抗体、抗体片段和抗体药物缀合物处理。

[0918] 这种组合治疗可以通过同时、依次或分别给予治疗的各个组分来实现。这种组合产品使用上文所述剂量范围内的本发明化合物和其批准剂量范围内的其它药物活性剂。

[0919] 根据本发明的这一方面,提供了一种用于治疗癌症(例如涉及实体瘤的癌症)的组合,其包含如上文所定义的本发明化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及抗肿瘤剂。

[0920] 根据本发明的这一方面,提供了一种用于治疗增殖性疾病如癌症(例如涉及实体瘤的癌症)的组合,其包含上文定义的本发明化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及上文列出的任何一种抗肿瘤剂。

[0921] 在本发明的另一方面,提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,用于与另一种抗肿瘤剂组合治疗癌症,所述另一种抗肿瘤剂任选自上文所列的一种。

[0922] 在本发明的另一方面,提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,用于与酪氨酸激酶抑制剂组合治疗癌症,所述酪氨酸激酶抑制剂任选自上文所列的一种。

[0923] 在本文中,当使用术语“组合”时,应理解为是指同时、分别或依次施用。在本发明的一个方面,“组合”是指同时施用。在本发明的另一个方面,“组合”是指分开施用。在本发明的另一方面,“组合”指的是顺序施用。当依次或分别施用时,第二种组分的延迟施用不应导致组合的有益效果丧失。

[0924] 根据本发明的另一方面,提供了一种药物组合物,其包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,与抗肿瘤剂(任选自上文所列的一种)以及药学上可接受的稀释剂或载体组合。

[0925] 与免疫调节治疗的组合法

[0926] 免疫检查点抑制剂

[0927] 免疫细胞和/或癌细胞上存在的免疫检查点蛋白[例如CTLA4(也称为细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4和CD152)、LAG3(也称为淋巴细胞激活基因3和CD223)、PD1(也称为程序性细胞死亡蛋白1和CD279)、PD-L1(也称为程序性死亡配体1和CD274)、TIM-3(也称为T细胞免疫球蛋白粘蛋白-3)和TIGIT(也称为具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体)是已发现的在调节抗肿瘤免疫反应中起重要作用的分子靶标。这些免疫检查点蛋白的抑制剂(例如

CTLA4、LAG3、PD1、PD-L1、TIM-3和/或TIGIT抑制剂)促进抗肿瘤免疫反应,可用于有效治疗某些形式的癌症。

[0928] 免疫刺激剂

[0929] 与免疫细胞上的刺激性受体结合的单克隆抗体、双特异性抗体、重组配体和小分子治疗剂可以促进有效的抗肿瘤反应。这种受体可能参与细胞与细胞的接触,例如肿瘤细胞与免疫细胞之间或两种类型免疫细胞之间的接触,其它受体可能与刺激免疫反应的可溶性因子结合。在一个这样的实施方案中,抗体、双特异性、重组蛋白或小分子治疗剂可以激活刺激性受体,包括但不限于增强抗肿瘤免疫的4-1BB、OX40、cGAS-STING、CD27、CD40和DR3。

[0930] 抗原加工的调节剂可以促进新抗原肽在细胞表面的呈递,从而增强有效的抗肿瘤反应。在一个这样的实施方案中,内质网氨肽酶ERAP1和ERAP2的抑制剂可以刺激抗肿瘤免疫。

[0931] 在一个方面,本发明涉及包含本文定义的化合物或其药学上可接受的盐,以及本文定义的免疫检查点抑制剂或免疫刺激剂或其药学上可接受的盐的组合,其用于治疗增殖性疾病。

[0932] 在另一方面,本发明涉及包含本文定义的化合物或其药学上可接受的盐和本文定义的免疫检查点抑制剂或免疫刺激剂或其药学上可接受的盐的组合在制备用于治疗增殖性疾病的药物中的用途。

[0933] 在另一方面,本发明涉及一种治疗有此需要的受试者的增殖性疾病的方法,包括向所述受试者施用一种组合,该组合包含如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐,以及如本文所定义的免疫检查点抑制剂或免疫刺激剂或其药学上可接受的盐。

[0934] 在另一方面,本发明涉及如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗增殖性疾病,其中所述化合物或其药学上可接受的盐与免疫检查点抑制剂或免疫刺激剂或其药学上可接受的盐同时、分别或依次施用。

[0935] 在另一方面,本发明涉及免疫检查点抑制剂或免疫刺激剂或其药学上可接受的盐,其用于治疗增殖性疾病,其中所述免疫检查点抑制剂用于与本文定义的化合物或其药学上可接受的盐同时、分别或依次施用。

[0936] 在另一方面,本发明涉及如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗增殖性疾病的药物中的用途,其中所述药物用于与免疫检查点抑制剂或免疫刺激剂或其药学上可接受的盐同时、分别或依次施用。

[0937] 在另一方面,本发明涉及免疫检查点抑制剂或免疫刺激剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗增殖性疾病的药物中的用途,其中所述药物用于与本文定义的化合物或其药学上可接受的盐同时、分别或依次施用。

[0938] 在另一方面,本发明涉及治疗增殖性疾病的方法,该方法包括依次、分别或同时向有此需要的受试者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐以及如本文所定义的免疫检查点抑制剂或免疫刺激剂或其药学上可接受的盐。

[0939] 任何免疫检查点抑制剂或免疫刺激剂都可以用于本文定义的联合治疗。

[0940] 在一个实施方案中,免疫刺激剂选自4-1BB刺激剂、OX40刺激剂、CD27刺激剂、CD40刺激剂和DR3刺激剂。在另一个实施方案中,免疫检查点抑制剂选自PD1抑制剂、PD-L1抑制

剂、LAG3抑制剂、CTLA-4抑制剂、TIM-3抑制剂和/或TIGIT抑制剂。在一个具体的实施方案中,免疫检查点抑制剂是PD1或PD-L1抑制剂。

[0941] PD-1是存在于免疫细胞如T细胞上的细胞表面受体蛋白。PD-1通过抑制T细胞活化,在下调免疫系统和促进自身耐受方面发挥重要作用。PD-1蛋白是一种免疫检查点,通过促进淋巴结中抗原特异性T细胞的凋亡(程序性细胞死亡)同时减少调节性T细胞(抗炎抑制性T细胞)的凋亡的双重机制来预防自身免疫。

[0942] PD-1因此抑制免疫系统。这样可以预防自身免疫性疾病,但也可以阻止免疫系统杀死癌细胞。

[0943] PD1结合两个配体,PD-L1和PD-L2。PD-L1是特别令人感兴趣的,因为它在几种癌症中高度表达,因此PD1在癌症免疫逃避中的作用是明确的。针对增强免疫系统的PD-1的单克隆抗体已被批准或正在开发中,用于治疗癌症。许多肿瘤细胞表达PD-L1,一种免疫抑制PD-1配体;抑制PD-1和PD-L1之间的相互作用可以增强体外T细胞反应并介导临床前抗肿瘤活性。这就是所谓的免疫检查点封锁。

[0944] 靶向PD-1的药物实例包括帕博利珠单抗(Keytruda)和纳武单抗(Opdivo)。这些药物已被证明对治疗几种类型的癌症有效,包括皮肤黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾癌、膀胱癌、头颈癌和霍奇金淋巴瘤。他们也被研究用于对抗许多其他类型的癌症。正在开发的药物包括BMS-936559(Bristol Myers Squibb)、MGA012(MacroGenics)和MEDI-0680(MedImmune)。

[0945] 抑制PD-L1的药物包括阿替利珠单抗(Tecentriq)、阿维鲁单抗(Bavencio)和度伐利尤单抗(Imfinzi)。这些药物还被证明有助于治疗不同类型的癌症,包括膀胱癌、非小细胞肺癌和默克尔细胞皮肤癌(默克尔细胞癌)。他们也在被研究用于治疗其他类型的癌症。

[0946] LAG3抑制剂的例子包括BMS-986016/Relatlimab、TSR-033、REGN3767、MGD013(双特异性DART结合PD-1和LAG-3)、GSK2831781和LAG525。

[0947] CTLA-4抑制剂的例子包括MDX-010/伊匹单抗、AGEN1884和CP-675,206/曲美木单抗。

[0948] TIM-3抑制剂的例子包括MBG453(诺华)、TSR-022(Tesaro)和LY3321367(礼来)。

[0949] TIGIT抑制剂的例子包括替瑞利尤单抗(MTIG7192A;RG6058;基因泰克/罗氏)、AB154(Arcus Bioscience)、MK-7684(默克)、BMS-986207(百时美施贵宝)、ASP8374(Astellas Pharma;Potenza Therapeutics)。

[0950] 在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂选自BMS-986016/Relatlimab、TSR-033、REGN3767、MGD013(双特异性DART结合PD-1和LAG-3)、GSK2831781、LAG525、MDX-010/Ipilimumab、AGEN1884和CP-675,206/曲美木单抗、帕博利珠单抗、纳武单抗、阿替利珠单抗、阿维鲁单抗、度伐利尤单抗、MBG453、TSR-022、LY3321367、替瑞利尤单抗(MTIG7192A;RG6058)、AB154、MK-7684、BMS-986207和/或ASP8374或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0951] 与DNA损伤反应调节剂的组合治疗

[0952] 本发明的化合物特别适合于与用作DNA损伤反应调节剂的药物组合使用,例如PARP抑制剂、ATM抑制剂和ATR抑制剂。

[0953] 在一个方面,本发明涉及一种包含本文定义的化合物或其药学上可接受的盐,以及DNA损伤反应调节剂(例如PARP抑制剂、ATM抑制剂和/或ATR抑制剂)或其药学上可接受的盐的组合,其用于治疗增殖性疾病。

[0954] 在另一方面,本发明涉及包含本文定义的化合物或其药学上可接受的盐和DNA损伤反应调节剂(例如PARP抑制剂、ATM抑制剂和/或ATR抑制剂)或其药学上可接受的盐的组合在制备用于治疗增殖性疾病的药物中的用途。

[0955] 在另一方面,本发明涉及一种治疗有此需要的受试者的增殖性疾病的方法,该方法包括向所述受试者施用一种组合,该组合包含如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐,以及如本文所定义的DNA破坏反应调节剂(例如PARP抑制剂、ATM抑制剂和/或ATR抑制剂)或其药学上可接受的盐。

[0956] 在另一方面,本发明涉及如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗增殖性疾病,其中所述化合物或其药学上可接受的盐与DNA破坏反应调节剂(例如PARP抑制剂、ATM抑制剂和/或ATR抑制剂)或其药学上可接受的盐同时、分别或依次施用。

[0957] 在另一方面,本发明涉及如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗增殖性疾病的药物中的用途,其中所述药物用于与DNA破坏反应调节剂(例如PARP抑制剂、ATM抑制剂和/或ATR抑制剂)或其药学上可接受的盐同时、分别或依次施用。

[0958] 在另一方面,本发明涉及治疗增殖性疾病的方法,该方法包括依次、分别或同时向有此需要的受试者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐以及DNA损伤反应调节剂(例如PARP抑制剂、ATM抑制剂和/或ATR抑制剂)或其药学上可接受的盐。

[0959] 任何DNA损伤反应调节剂(例如PARP抑制剂、ATM抑制剂和/或ATR抑制剂)都可以用于本文定义的组合治疗。

[0960] 实施例

[0961] 尽管为了参考和说明的目的,在此已经描述了本发明的具体实施例,但是在不脱离由所附权利要求限定的本发明的范围的情况下,各种修改对于本领域技术人员来说是显而易见的。

[0962] 缩写

[0963] Boc表示叔丁氧基羰基

[0964] DAST表示二乙氨基三氟化硫

[0965] DBU表示1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一碳-7-烯

[0966] DCC表示二环己基碳二亚胺

[0967] DCE表示1,1-二氯乙烷

[0968] DCM表示二氯甲烷

[0969] DEA表示二乙醇胺

[0970] DEAD表示偶氮二甲酸二乙酯

[0971] DIAD表示偶氮二甲酸二异丙酯

[0972] DIBAL表示氢化二异丁基铝

[0973] DIPEA表示N,N-二异丙基乙胺,Hünig's碱

[0974] DMA表示N,N-二甲基乙酰胺

[0975] DMAP表示4-(二甲基氨基)吡啶

[0976] DMF表示N,N-二甲基甲酰胺

[0977] DMSO表示二甲基亚砷

- [0978] EDC表示1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺
- [0979] EtOAc表示乙酸乙酯
- [0980] h表示小时
- [0981] HATU表示N-[(二甲基氨基)-1H-1,2,3-三唑-[4,5-b]吡啶-1-基亚甲基]-N-甲基甲烷铵六氟磷酸盐N-氧化物
- [0982] HBTU表示(1H-苯并三唑-1-基氧基)(二甲基氨基)-N,N-二甲基甲烷亚胺六氟磷酸盐
- [0983] HOBT表示N-羟基苯并三唑
- [0984] HPLC表示高压液相色谱
- [0985] IBX表示2-碘氧基苯甲酸
- [0986] IPA表示异丙醇
- [0987] LAH表示氢化铝锂
- [0988] LCMS表示液相色谱-质谱
- [0989] LDA表示二异丙基氨基锂
- [0990] LiHMDS表示双(三甲基甲硅烷基)氨基锂
- [0991] mCPBA表示间氯过氧苯甲酸
- [0992] MI表示分子离子
- [0993] Min表示分钟
- [0994] MgSO_4 表示无水硫酸镁
- [0995] MW表示微波
- [0996] NBS表示N-溴代丁二酰胺
- [0997] NCS表示N-氯琥珀酰亚胺
- [0998] NFOBS表示N-氟-邻苯二磺酰亚胺
- [0999] NFSI表示N-氟苯磺酰亚胺
- [1000] NHS表示N-羟基琥珀酰亚胺
- [1001] NIS表示N-碘代琥珀酰胺
- [1002] NMM表示N-甲基吗啉
- [1003] NMP表示1-甲基-2-吡咯烷酮
- [1004] NMR表示核磁共振
- [1005] $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 表示双(三苯基膦)氯化钯
- [1006] $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ 表示[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
- [1007] $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ 表示[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与DCM的络合物
- [1008] $(\text{Pd}(\text{dba})_2)$ 表示双(二亚苺基丙酮)钯
- [1009] Rbf表示圆底烧瓶
- [1010] RT表示保留时间
- [1011] SCX-2表示具有化学键合的丙磺酸官能团的硅基吸附剂
- [1012] SFC表示超临界流体色谱
- [1013] STAB表示三乙酰氧基硼氢化钠
- [1014] TBAF表示四正丁基氟化铵

[1015] TBDMS表示叔丁基二甲基甲硅烷基

[1016] TFAA表示三氟乙酸酐

[1017] TFA表示三氟乙酸

[1018] THF表示四氢呋喃

[1019] T3P表示丙基膦酸酐

[1020] Ts表示甲苯磺酰基

[1021] XPhos-Pd-G1表示2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基[2-(2-氨基乙基)苯基]氯化钯(II)

[1022] XPhos-Pd-G2表示氯代(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(II)

[1023] 分析方法

[1024] 市售的原料、试剂和干溶剂按供应使用。使用Merck硅胶230-400目进行快速柱色谱或玻璃柱色谱。快速色谱法也在combi-flash RF Teledyne Isco机器上进行。在Merck板上进行制备型TLC。

[1025] 除非另有说明,否则在室温下使用所述溶剂,使用在400MHz下的¹H NMR或100MHz下的¹³C NMR操作的Bruker Avance-400仪器进行¹H核磁共振(NMR)光谱分析。将样品制备成合适氘代溶剂中的溶液,并参考合适的内部非氘代溶剂峰或四甲基硅烷。化学位移记录在四甲基硅烷的ppm(δ)下磁场中。在所有情况下,核磁共振数据与提出的结构一致。特征化学位移(δ)以百万分之几为单位,使用常规的缩写来指定主要的峰:例如s,单峰;d,二重峰;t,三重峰;q,四重峰;dd,双二重峰;dt,双三重峰;m,多重峰;br,宽峰。

[1026] 液相色谱-质谱方法

[1027] 方法A

[1028] Waters Acquity UPLC带二元溶剂管理器、PDA检测器和Acquity QDA高性能质谱检测器,色谱柱:Xbridge BEH C18,50x2.1 mm,2.5微米,柱温:35℃,自动进样器温度:5℃,流动相A:0.1%(v/v)甲酸的水溶液(pH=2.70),流动相B:0.1%甲酸的水:乙腈(10:90)溶液,流动相梯度详情:t=0min(97%A,3%B)流量:0.8mL/min;t=0.75min(97%A,3%B)流量:0.8mL/min;梯度至t=2.7min(2%A,98%B)流量:0.8mL/min;梯度至t=3min(0%A,100%B)流量:1mL/min;t=3.5min(0%A,100%B)流量:1mL/min;梯度至t=3.51min(97%A,3%B)流量:0.8mL/min;在t=4分钟时运行结束(97%A,3%B),流速:0.8mL/min,分析时间4分钟。质量检测器参数:电离模式通过正负模式循环,锥电压为10V和30V,毛细管电压为0.8kV,源和探针温度分别为120℃和600℃。

[1029] 方法B

[1030] 配有Waters Micromass ZQ检测器的Waters 996Photodiode Array检测器,色谱柱:Xtimate C18 4.6*150mm 5μm,柱温:35℃,自动进样器温度:15℃,流动相A:0.1%氨Mili-Q水溶液,流动相B:CAN。流动相梯度详情:T=0min(95%A,5%B);T=7.0min(60%A,40%B);梯度至T=9.0min(0%A,100%B);梯度至T=14.00min(0%A,100%B);T=14.01min(95%A,5%B);T=17min时运行结束(95%A,5%B),流速:1.0mL/min,运行时间:17min,UV检测方法:PDA。质量检测器参数:探针:ESI,电离模式:正极和负极,锥孔电压:30和10V,毛细管电压:3.0KV,提取器电压:2V,Rf Lens:0.1V,源温度:120℃,探针温度:400

℃,锥孔气体流量:100L/Hr,去溶剂气体流量:800L/Hr.

[1031] 方法T1

[1032] Infinity 1220DAD LC G4294B和6120Quadrupole LC/MS G6120B,色谱柱:Agilent Zorbax SB-C18.流动相梯度细节:10%MeCN+甲酸(0.1%v/v)至100%H₂O+甲酸(0.1%v/v)5分钟内,流速为0.5mL/min。

[1033] 方法T2

[1034] 1260Quat Pump G7111B,1260Multisampler G7167A,1290MCT G7116B(色谱柱室),1260DAD WR G7115A和LC/MSD XT G6135B,色谱柱:Agilent Zorbax SB-C18.流动相:10%MeCN+甲酸(0.1%v/v)至100%H₂O+甲酸(0.1%v/v)5分钟内,流速为0.5mL/min。

[1035] 分析型HPLC方法

[1036] 方法A

[1037] 配有PDA检测器的Agilent 1100系列,色谱柱:SUNFIRE C18 150X4.6 mm,3.5μm,柱温:25℃;自动进样器温度:25℃,流动相A:0.05%三氟乙酸溶于Milli Q水(pH=2.1),流动相B:乙腈(100%)。流动相梯度细节:T=0min(90%A,10%B);T=7.0min(10%A,90%B);梯度至T=9.0min(0%A,100%B);梯度至T=14.00min(0%A,100%B);T=14.01min(90%A,10%B);T=17min时运行结束(90%A,10%B),流速:-1.0mL/min,运行时间:-17min,UV检测方法:PDA.

[1038] 方法B

[1039] 配有PDA检测器的Agilent 1260系列,色谱柱:SUNFIRE C18(150mm x4.6mm),3.5μm,柱温:25℃;自动进样器温度:25℃,流动相A:0.05%三氟乙酸溶于Milli Q水(pH=2.1),流动相B:乙腈(100%)。流动相梯度细节:T=0min(90%A,10%B);T=7.0min(10%A,90%B);梯度至T=9.0min(0%A,100%B);梯度至T=14.00min(0%A,100%B);T=14.01min(90%A,10%B);T=17min时运行结束(90%A,10%B),流速:-1.0mL/min,运行时间:-17min,UV检测方法:PDA.

[1040] 方法C

[1041] 配有2998PDA检测器的Waters alliance e2695,色谱柱:ATLANTIS C18(150mm x 4.6mm),5μm):柱温:25℃;自动进样器温度:25℃,流动相A:溶于HPLC水中的0.1%氢氧化铵溶液,流动相B:乙腈(100%)。流动相梯度细节:T=0min(90%A,10%B);T=7.0min(10%A,90%B);梯度至T=9.0min(0%A,100%B);梯度至T=14.00min(0%A,100%B);T=14.01min(90%A,10%B);T=17min时运行结束(90%A,10%B),流速:-1.0mL/min,运行时间:-17min,UV检测方法:PDA.

[1042] 制备型HPLC方法

[1043] 方法A

[1044] 配有WATERS2489UV检测器的WATERS2545Quaternary系统。使用配有UV检测器的waters 2545纯化系统进行色谱区分和分离,色谱柱:X-bridge prep,C18,0BD(250×19)mm,5μm,化合物用以下物质洗脱:流动相A:5mM碳酸氢铵+0.05%氢氧化铵在Milli Q水中的溶液,流动相B(乙腈)(100%)梯度为T=0min(75%A,25%B);梯度至T=2.0min(65%A,35%B);T=17.0min(53%A,47%B);梯度T=17.01min(2%A,98%B)至T=20.0min(2%A,98%B);梯度T=20.01min(75%A,25%B)至T=23.0min(75%A,25%B);流速=22ml/min;

分析时间23min。

[1045] 方法B

[1046] 配有WATERS2489UV检测器的WATERS2545Quaternary系统。使用配有UV检测器的waters 2545纯化系统进行色谱区分和分离,色谱柱:YMC-Actus Triart Prep C18-s,250×20mm,S-5 μ m,12nm,化合物用以下物质洗脱:流动相A:5Mm碳酸氢铵的Milli Q水溶液,流动相B:(乙腈:异丙醇)(90:10)梯度T=0min(52%A,48%B);梯度T=32.0min(52%A,48%B)流速=8ml/min;T=32.01min(2%A,98%B);梯度至T=36.00min(2%A,98%B)流速=15ml/min;T=36.01min(52%A,48%B);梯度至T=40.00min(50%A,48%B);流速=08ml/min;分析时间40min。

[1047] 方法C

[1048] 配有WATERS2489UV检测器的WATERS2545Quaternary系统。使用配有UV检测器的waters 2545纯化系统进行色谱区分和分离,色谱柱:X-bridge prep,C18,0BD(250×19)mm,5 μ m,化合物用以下物质洗脱:流动相A:5mM碳酸氢铵+0.05%氢氧化铵的Milli Q水溶液、流动相B:(10%流动相A的乙腈:四氢呋喃溶液)(90:10),梯度为T=0min(80%A,20%B);梯度至T=2.0min(67%A,33%B);T=22.0min(67%A,33%B);梯度T=22.01min(2%A,98%B)至T=24.0min(2%A,98%B);梯度T=24.01min(80%A,20%B)至T=25.0min(80%A,20%B);流速=23ml/min;分析时间25min。

[1049] 方法D

[1050] 配有WATERS2489UV检测器的WATERS2545Quaternary系统。使用配有UV检测器的waters 2545纯化系统进行色谱区分和分离,色谱柱:X-bridge prep,C18,0BD(250×19)mm,5 μ m,化合物用以下物质洗脱:流动相A:5mM碳酸氢铵+0.05%氢氧化铵的Milli Q水溶液、流动相B:(乙腈)(100%)梯度T=0min(80%A,20%B);梯度至T=2.0min(70%A,30%B);T=17.0min(65%A,35%B)流速=20-21ml/min;梯度T=17.01min(2%A,98%B)至T=20.0min(2%A,98%B)流速=24ml/min;梯度T=20.01min(80%A,20%B)至T=23.0min(80%A,20%B);流速=20ml/min;分析时间23min。

[1051] 方法E

[1052] 配有WATERS2489UV检测器的WATERS2545Quaternary系统。使用配有UV检测器的waters 2545纯化系统进行色谱区分和分离,色谱柱:X-bridge Prep C18,0BD,250×19mm,5 μ m,化合物用以下物质洗脱:流动相A:0.05%氨的Milli Q水溶液,流动相B:(20%流动相A的乙腈:MEOH:IPA溶液)(65:25:10),梯度为T=0min(53%A,47%B);梯度至T=17.0min(42%A,58%B);T=17.01min(02%A,98%B);梯度至T=19.00min(2%A,98%B);T=19.01min(53%A,47%B);梯度至T=22.00min(53%A,47%B);流速=23ml/min;分析时间22min。

[1053] 方法F

[1054] 配有WATERS2489UV检测器的WATERS2545Quaternary系统。使用配有UV检测器的waters 2545纯化系统进行色谱区分和分离,色谱柱:X-bridge Prep C10BD,250×19mm,5 μ m,化合物用以下物质洗脱:流动相A:0.05%氨的Milli Q水溶液,流动相B:(20%流动相A的乙腈溶液)(20:80),梯度为T=0min(60%A,40%B);梯度至T=20.0min(52%A,48%B);T=22.01min(02%A,98%B);梯度至T=24.00min(2%A,98%B);T=24.01min(60%A,40%B);

梯度至T=27.00min(60%A,40%B);流速=13ml/min;分析时间27min。

[1055] 方法G

[1056] 配有WATERS2489UV检测器的WATERS2545Quaternary系统。使用配有UV检测器的waters 2545纯化系统进行色谱区分和分离,色谱柱:C18-s,250×21.2mm,5μm;化合物用以下物质洗脱:流动相A:5mM碳酸氢铵在0.05%氨的Milli Q水溶液,流动相B:(20%流动相A的乙腈溶液)(20:80),梯度为T=0min(70%A,30%B);梯度至T=2.0min(55%A,45%B);梯度至T=20.01min(55%A,45%B);T=20.01min(2%A,98%B);梯度至T=22.00min(02%A,98%B);T=22.01min(70%A,30%B);梯度至T=25.00min(70%A,30%B);流速=24ml/min;分析时间25min。

[1057] 方法H

[1058] 配有WATERS2489UV检测器的WATERS2545Quaternary系统。使用配有UV检测器的waters 2545纯化系统进行色谱区分和分离,色谱柱:Repack C18-s,250×21.2mm,5μm;化合物用以下物质洗脱:流动相A:5mM碳酸氢铵在0.05%氨的Milli Q水溶液,流动相B:(20%流动相A:乙腈)(20:80),梯度为T=0min(66%A,34%B);梯度至T=20.0min(66%A,34%B);T=20.01min(02%A,98%B);梯度至T=22.00min(2%A,98%B);T=22.01min(66%A,34%B);梯度至T=25.00min(66%A,34%B);流速=24ml/min;分析时间25min。

[1059] 方法I

[1060] 配有WATERS2489UV检测器的WATERS2545Quaternary系统。柱:X-bridge Prep, C18, OBD (250x19) mm, 5μm, 化合物用以下物质洗脱:流动相A:0.05%氢氧化铵在水中,流动相B:乙腈,梯度T=0min(65%A,35%B);梯度T=14.00min(65%A,35%B) 流速=20ml/min;T=14.01min(02%A,98%B);梯度至T=16.00min(02%A,98%B) 流速=23ml/min;T=16.01min(65%A,35%B);梯度至T=19.00min(65%A,35%B);流速=20ml/min;分析时间19min。

[1061] 方法J

[1062] 配有UV检测器的Shimadzu LC20AP纯化系统柱:Xbridge Prep,C18, OBD 19x250mm,5μm,化合物用以下物质洗脱:流动相A:0.05%氢氧化铵在水中,流动相B:乙腈,梯度为T=0min(95%A,05%B);梯度至T=02.00min(65%A,35%B);T=02.00min(65%A,35%B);梯度至T=20.00min(60%A,40%B);T=20.01min(02%A,98%B);梯度至T=22.00min(02%A,98%B);T=22.01min(95%A,05%B);梯度至T=24.00min(95%A,05%B);流速=23ml/min;分析时间24min。

[1063] 方法K

[1064] 配有UV检测器的Shimadzu LC20AP纯化系统柱:Xbridge Prep,C18, OBD 19x250mm,5μm,化合物用以下物质洗脱:流动相A:0.1%甲酸水溶液,流动相B:乙腈,梯度为T=0min(61%A,39%B);梯度至T=19.00min(61%A,39%B);T=19.01min(02%A,98%B);梯度至T=21.00min(02%A,98%B);T=21.01min(61%A,39%B);梯度至T=24.00min(61%A,39%B);流速=20ml/min;分析时间24min。

[1065] 方法L

[1066] 使用配有2489UV检测器的WATERS2545quaternary纯化系统进行色谱区分和分离。色谱柱NEW XBRIDGE 250*19mm,5μm,化合物用以下物质洗脱:流动相A:0.05%氢氧化铵在

水中,流动相B:乙腈,梯度为T=0min(70%A,30%B);梯度至T=17.00min(53%A,47%B);T=17.01min(02%A,98%B);梯度至T=19.00min(02%A,98%B);T=19.01min(70%A,30%B);梯度至T=22.00min(70%A,30%B);流速=22ml/min;分析时间22min。

[1067] 方法M

[1068] 使用配有2489UV检测器的WATERS2545Quaternary纯化系统进行色谱区分和分离。柱:Xtimate,C18,0BD(250x21.2)mm,5 μ m,化合物用以下物质洗脱:流动相A:0.05%氢氧化铵在水中,流动相B:乙腈:流动相A:THF(70:20:10),梯度为T=0min(60%A,40%B);梯度至T=27.00min(58%A,42%B);T=27.01min(02%A,98%B);梯度至T=29.00min(02%A,98%B);T=29.01min(60%A,40%B);梯度至T=32.00min(60%A,40%B);流速=20ml/min;分析时间32min。

[1069] 方法N

[1070] 使用配有2489UV检测器的WATERS2545纯化系统进行色谱区分和分离。柱:Xtimate C18(250mm x 21.2mm),5 μ m,化合物用以下物质洗脱:流动相A:0.05%氢氧化铵+5MM碳酸氢铵水溶液,流动相B:乙腈:流动相A:THF(70:20:10),梯度为T=0min(49%A,51%B);梯度至T=21.00min(48%A,52%B);T=21.01min(02%A,98%B);梯度至T=24.00min(02%A,98%B);T=24.01min(49%A,51%B);梯度至T=28.00min(49%A,51%B);流速=21ml/min;分析时间28min。

[1071] 方法O

[1072] 使用配有2489UV检测器的WATERS2545纯化系统进行色谱区分和分离。色谱柱 Xtimate C18(250mm x 21.2mm x 5 μ m),化合物用以下物质洗脱:流动相A:0.05%氢氧化铵在水中,流动相B:乙腈:流动相A:THF(70:20:10),梯度为T=0min(56%A,44%B);梯度至T=18.00min(52%A,48%B);T=18.01min(02%A,98%B);梯度至T=21.00min(02%A,98%B);T=21.01min(56%A,44%B);梯度至T=25.00min(56%A,44%B);流速=22ml/min;分析时间25min。

[1073] 方法P

[1074] 使用配有2489UV检测器的WATERS2545纯化系统进行色谱区分和分离。柱:Xtimate C18(250mm x 21.2mm x 5 μ m),化合物用以下物质洗脱:流动相A:0.05%氢氧化铵在水中,流动相B:乙腈:THF(90:10),梯度为T=0min(80%A,20%B);梯度至T=02.00min(58%A,42%B);T=02.00min(58%A,42%B);梯度至T=15.00min(53%A,47%B);T=15.00min(53%A,47%B);梯度至T=21.00min(53%A,47%B);T=21.01min(02%A,98%B);梯度至T=24.00min(02%A,98%B);T=24.01min(80%A,20%B);梯度至T=30.00min(80%A,20%B);流速=20ml/min;分析时间30min。

[1075] 方法Q

[1076] 使用配有2489UV检测器的WATERS2545纯化系统进行色谱区分和分离。柱:Xtimate,C18,0BD(250x21.2)mm,5 μ m,化合物用以下物质洗脱:流动相A:0.05%氢氧化铵在水中,流动相B:乙腈:流动相A:THF(70:20:10),梯度为T=0min(90%A,10%B);梯度至T=02.00min(57%A,43%B);T=02.00min(57%A,43%B);梯度至T=20.00min(57%A,43%B);T=20.01min(02%A,98%B);梯度至T=22.00min(02%A,98%B);T=22.01min(90%A,10%B);梯度至T=24.00min(90%A,10%B);流速=22ml/min;分析时间24min。

[1077] 方法R

[1078] 使用配有2489UV检测器的WATERS2545纯化系统进行色谱区分和分离。色谱柱NEW Xbridge Prep, C18, OBD 19x250mm, 5 μ m, 化合物用以下物质洗脱: 流动相A: 0.05% 氢氧化铵在水中, 流动相B: 乙腈, 梯度为T=0min (65%A, 35%B); 梯度至T=25.00min (55%A, 45%B); T=25.01min (02%A, 98%B); 梯度至T=27.00min (02%A, 98%B); T=27.01min (65%A, 35%B); 梯度至T=31.00min (65%A, 35%B); 流速=17ml/min; 分析时间31min。

[1079] 方法S

[1080] 使用配有2489UV检测器的WATERS2545纯化系统进行色谱区分和分离。色谱柱使用XTIMATE, C18, OBD 19x250mm, 5 μ m, 化合物用以下物质洗脱: 流动相A: 0.05% 氢氧化铵在水中, 流动相B: 乙腈, 梯度为T=0min (59%A, 41%B); 梯度至T=17.00min (59%A, 41%B); T=17.01min (02%A, 98%B); 梯度至T=19.00min (02%A, 98%B); T=19.01min (59%A, 41%B); 梯度至T=22.00min (59%A, 41%B); 流速=20ml/min; 分析时间22min。

[1081] 方法T

[1082] 使用配有2489UV检测器的WATERS2545纯化系统进行色谱区分和分离。色谱柱使用NEW Xbridge Prep, C18, OBD 19x250mm, 5 μ m, 化合物用以下物质洗脱: 流动相A: 0.05% 氢氧化铵在水中, 流动相B: 乙腈, 梯度为T=0min (55%A, 45%B); 梯度至T=22.00min (52%A, 48%B); T=22.01min (02%A, 98%B); 梯度至T=24.00min (02%A, 98%B); T=24.01min (55%A, 45%B); 梯度至T=27.00min (55%A, 45%B); 流速=17ml/min; 分析时间27min。

[1083] 方法U

[1084] 使用配有2489UV检测器的WATERS2545纯化系统进行色谱区分和分离。柱: Xbridge Prep, C18, OBD 19x250mm, 5 μ m, 化合物用以下物质洗脱: 流动相A: 0.05% 氢氧化铵+5MM碳酸氢铵水溶液, 流动相B: 乙腈, 梯度为T=0min (58%A, 42%B); 梯度至T=22.00min (50%A, 50%B); T=22.01min (02%A, 98%B); 梯度至T=24.00min (02%A, 98%B); T=24.01min (58%A, 42%B); 梯度至T=27.00min (58%A, 42%B); 流速=20ml/min; 分析时间27min。

[1085] 方法V

[1086] 使用配有2489UV检测器的WATERS2545纯化系统进行色谱区分和分离。柱: NEW Xbridge Prep, C18, OBD 19x250mm, 5 μ m, 化合物用以下物质洗脱: 流动相A: 0.05% 氢氧化铵在水中, 流动相B: 乙腈: THF (95:05), 梯度为T=0min (54%A, 46%B); 梯度至T=25.00min (54%A, 46%B); T=25.01min (02%A, 98%B); 梯度至T=27.00min (02%A, 98%B); T=27.01min (54%A, 46%B); 梯度至T=30.00min (54%A, 46%B); 流速=20ml/min; 分析时间30min。

[1087] 方法W

[1088] 使用配有2489UV检测器的WATERS2545纯化系统进行色谱区分和分离。柱: NEW Xbridge Prep, C18, OBD (250x19) mm, 5 μ m, 化合物用以下物质洗脱: 流动相A: 0.05% 氢氧化铵+5mM碳酸氢铵水溶液, 流动相B: 乙腈, 梯度为T=0min (80%A, 20%B); 梯度至T=02.00min (70%A, 30%B); T=02.00min (70%A, 30%B); 梯度至T=21.00min (70%A, 30%B); T=21.01min (02%A, 98%B); 梯度至T=23.00min (02%A, 98%B); T=23.01min (80%A, 20%B); 梯度至T=25.00min (80%A, 20%B); 流速=21ml/min; 分析时间25min。

[1089] 方法X

[1090] 使用配有2489UV检测器的WATERS2545纯化系统进行色谱区分和分离。色谱柱：C18, OBD (250x212) mm, 5 μ m, 化合物用以下物质洗脱：流动相A：0.05% 氢氧化铵在水中，流动相B：乙腈，梯度为T=0min (64%A, 36%B)；梯度至T=19.00min (59%A, 41%B)；T=19.01min (02%A, 98%B)；梯度至T=21.00min (02%A, 98%B)；T=21.01min (64%A, 36%B)；梯度至T=24.00min (64%A, 36%B)；流速=22ml/min；分析时间24min。

[1091] 方法Y

[1092] 使用配有2489UV检测器的WATERS2545纯化系统进行色谱区分和分离。柱：XTIMATE, C18, OBD (250x21.2) mm, 5 μ m, 化合物用以下物质洗脱：流动相A：0.05% 氢氧化铵在水中，流动相B：乙腈：流动相A：THF (70:20:10)，梯度为T=0min (58%A, 42%B)；梯度至T=27.00min (57%A, 43%B)；T=27.01min (02%A, 98%B)；梯度至T=29.00min (02%A, 98%B)；T=29.01min (58%A, 42%B)；梯度至T=32.00min (58%A, 42%B)；流速=20ml/min；分析时间32min。

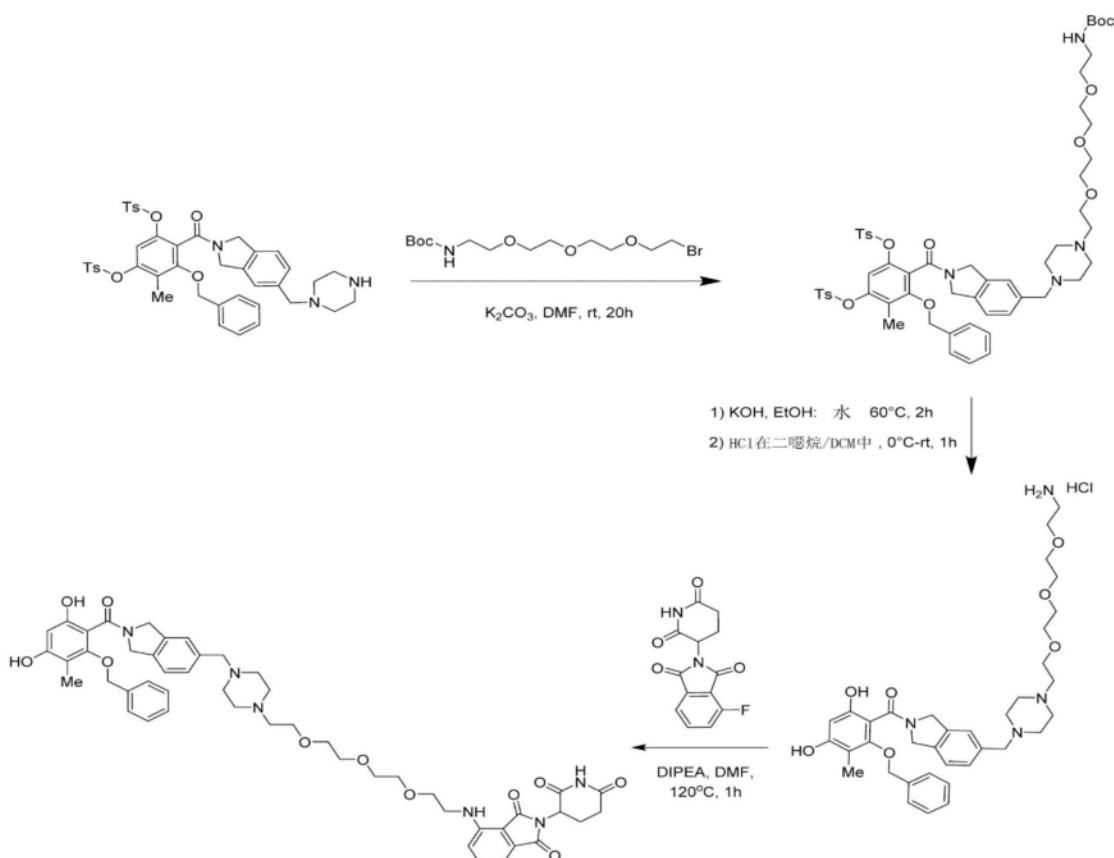
[1093] 方法Z

[1094] 使用配有UV检测器的Shimadzu LC20AP纯化系统进行色谱区分和分离。柱：XTIMATE, C18, OBD 19x250mm, 5 μ m, 化合物用以下物质洗脱：流动相A：0.05% 氢氧化铵在水中，流动相B：乙腈，梯度为T=0min (85%A, 15%B)；梯度至T=02.00min (68%A, 32%B)；T=02.00min (68%A, 32%B)；梯度至T=21.00min (68%A, 32%B)；T=21.01min (02%A, 98%B)；梯度至T=23.00min (02%A, 98%B)；T=23.01min (85%A, 15%B)；梯度至T=25.00min (85%A, 15%B)；流速=22ml/min；分析时间25min。

[1095] 化合物的制备

[1096] 4-((2-(2-(2-(2-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮：实施例1

[1097]



[1098] 5-(苄氧基)-4-(5((4-(2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11,14-四氧杂-5-氮杂十六烷-16-基)哌嗪-1-基)甲基)异吲哚啉-2-羰基)-6-甲基-1,3-亚苯基双(4-甲基苯磺酸酯)

[1099] 将5-(苄氧基)-4-甲基-6-(5-(哌嗪-1-基甲基)异吲哚啉-2-羰基)-1,3-亚苯基双(4-甲基苯磺酸酯)(中间体1)(1.7g, 2.17mmol, 1.0eq.)在DMF(17mL)中的搅拌溶液在室温和氮气氛下用 K_2CO_3 (1.5g, 10.88mmol, 5.0eq.)处理并搅拌15分钟。加入2-(2-(2-(2-溴乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(CAS1076199-21-7)(1.54g, 4.35mmol, 2.0eq.)，并将所得反应混合物在室温下搅拌20小时，然后用乙酸乙酯(80mL)稀释并用冷盐水溶液(5×80mL)洗涤。用硫酸钠干燥合并的有机层，过滤并减压浓缩。通过快速色谱法纯化粗产物(2.5g)(用0.8%甲醇的DCM溶液洗脱产物)产生标题化合物(1.51g, 产率:66%)。

[1100] LCMS(方法A):2.066min, 2.108min, MS:ES+1057.7(M+1)。

[1101] (2-(2-(2-(2-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[1102] 在两个平行批次(0.7克规模)中实施。将5-(苄氧基)-4-(5-((4-(2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11,14-四氧杂-5-氮杂十六烷-16-基)哌嗪-1-基)甲基)异吲哚啉-2-羰基)-6-甲基-1,3-亚苯基双(4-甲基苯磺酸盐)(0.7g, 0.66mmol, 1.0eq.)在EtOH:水(1:1)(7mL)中的搅拌溶液在室温下用氢氧化钾(1.48g, 26.51mmol, 40eq.)的水(1mL)溶液处理。将反应混合物加热至60°C并搅拌2h。将所得反应混合物冷却至室温，倒入水(75mL)中，用稀HCl(pH=6-7)中和，用乙酸乙酯(3×75mL)萃取。合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥，过滤并减压浓缩。通过快速色谱法纯化粗产物(0.91g)(用5.8%甲醇的DCM溶液洗脱产物)产生标题化合物(0.26g, 产率:26%)。

[1103] 1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz):1.36(s, 9H), 1.96(s, 3H), 2.35-2.50(m, 8H), 2.55-

2.56(m,2H),3.03-3.04(m,2H),3.33-3.38(m,2H),3.39-3.42(m,2H),3.46-3.50(m,10H),4.39-4.55(m,2H),4.67-4.73(m,3H),4.90(d,J=10.4Hz,1H),6.29(s,1H),6.76(s,br,1H),7.13-7.21(m,2H),7.24-7.30(m,4H),7.34(d,J=7.2Hz,2H),9.48-9.53(m,2H).LCMS(方法A):1.472min,MS:ES+749.4(M+1).分析型HPLC(方法C):5.776min。

[1104] (5-((4-(2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)哌嗪-1-基)甲基)异吲哚啉-2-基)(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯基)甲酮盐酸盐

[1105] 在0℃,将(2-(2-(2-(2-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.23g,0.30mmol,1.0eq.)在DCM(2.3mL)中的搅拌溶液用滴加的4N HCl在二噁烷(1.15mL)中的溶液处理。将所得反应混合物在室温下搅拌1小时,减压浓缩,用乙醚(50mL)研制粗产物(0.23g),得到标题化合物(0.22g,产率:26%)。

[1106] ^1H NMR(DMSO- d_6 ,400MHz, D_2O shake):1.96-1.97(m,3H),2.95(m,br,2H),3.30-3.34(m,br,2H),3.35-3.40(m,br,2H),3.54-3.61(m,18H),3.73(m,br,2H),4.27-4.31(m,2H),4.41-4.59(m,2H),4.71-4.81(m,3H),4.91(d,J=10.4Hz,1H),6.35(m,1H),7.24-7.37(m,5H),7.45-7.60(m,3H)LCMS(方法A):1.104min,MS:ES+649.3(M+1).分析型HPLC(方法A):4.555min。

[1107] 4-((2-(2-(2-(2-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮:实施例1

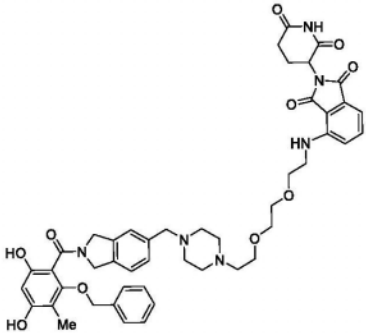
[1108] 室温下,在氮气氛下,将(5-((4-(2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)哌嗪-1-基)甲基)异吲哚啉-2-基)(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯基)甲酮盐酸盐(0.2g,0.29mmol,1.0eq)在DMF(2mL)中的搅拌溶液用DIPEA(0.3g,2.33mmol,8.0eq.)处理,并搅拌15分钟。加入2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟异吲哚啉-1,3-二酮(CAS:835616-60-9)(0.096g,0.35mmol,1.2eq.)并将所得反应混合物加热至120℃保持1小时。所得反应混合物在genevac中于45℃真空浓缩。通过制备型HPLC(方法F)纯化粗物质(0.51g),得到标题化合物(0.021g,产率:7.5%)。

[1109] ^1H NMR(DMSO- d_6 ,400MHz)隐藏在溶剂峰下的4个脂肪族质子:1.96(s,3H),1.99-2.02(m,1H),2.32-2.42(m,8H),2.55-2.59(m,2H),2.84-2.90(m,1H),3.35-3.48(m,9H),3.52-3.54(m,3H),3.60-3.61(m,2H),4.39-4.55(m,2H),4.71-4.73(m,3H),4.89-4.91(m,1H),5.03-5.07(m,1H),6.30(s,1H),6.59(s,br,1H),7.03(d,J=7.2Hz,1H),7.12-7.19(m,3H),7.24-7.35(m,5H),7.54-7.59(m,1H),9.51-9.56(m,2H),11.11(s,1H).LCMS(方法A):1.464min,MS:ES+905.1(M+1).分析型HPLC(方法A):7.552min,95%。

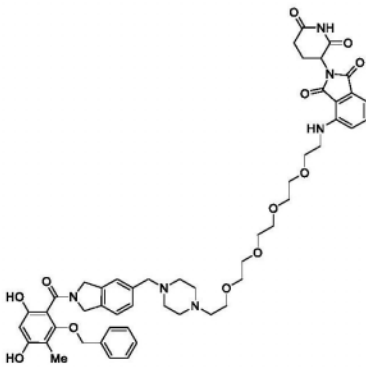
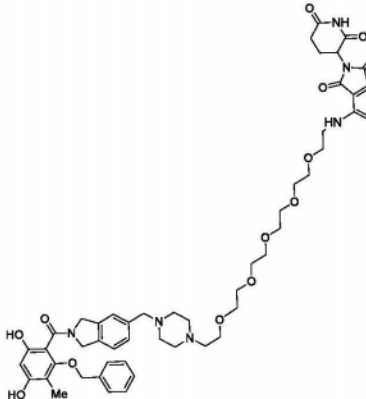
[1110] 使用中间体1,2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟代异吲哚啉-1,3-二酮(CAS:835616-60-9)和所述中间体(表1),使用类似于实施例1的方法制备下列化合物

[1111] 表1

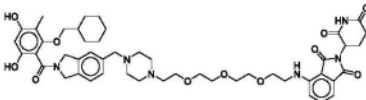
[1112]

实施例 编号	结构	分析数据
2		使用 中间体 1 和 1,1-二甲基乙基 N-[2-[2-(2-溴乙氧基)乙氧基]乙基]氨基甲酸酯(CAS 165963-71-3)以及制备型 HPLC 纯化(方法 E)制备。 ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz), 隐藏在溶剂峰下的脂肪族质子:δ ppm: 1.97 (s, 3H), 2.35 – 2.40 (m, 8H), 2.84 - 2.88 (m, 2H), 3.43 - 3.50 (m, 12H), 3.50 – 3.52 (m, 2H), 3.61 – 3.62 (m, 2H), 4.35 - 4.40 (m, 1H), 4.52 - 4.56 (m, 1H), 4.71 - 4.73 (m, 3H), 4.89 - 4.92 (m, 1H), 5.04 - 5.08 (m, 1H), 6.30 (s, 2H), 6.59 (s, 2H), 6.40 (s, 2H), 6.59 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.02 - 7.18 (m, 3H), 7.25 - 7.36 (m, 3H), 7.56 - 7.57 (m, 1H), 9.48 - 9.53 (m, 2H), 11.10 (s, 1H).分析型 HPLC(方法 A): 4.587 min., 96%; LCMS (方法 A): 1.503 min, 861.40 (M+1).

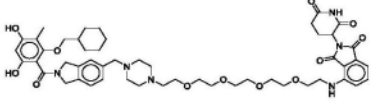
[1113]

3		使用中间体 1 和 1,1-二甲基乙基-16-溴-5,8,11,14-四氧杂-2-氮杂棕榈酸酯(CAS 1392499-32-9)以及制备型 HPLC 纯化(方法 G)制备。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz), 隐藏在溶剂峰下的脂肪族质子:δ ppm: 1.97 (s, 3H), 1.97 - 2.03 (m, 2H), 2.38 - 2.42 (m, 4H), 2.84 - 2.92 (m, 2H), 3.45 - 3.50 (m, 10H), 3.50 - 3.52 (m, 6H), 3.61 - 3.62 (m, 2H), 4.40 - 4.56 (m, 2H), 4.71 - 4.73 (m, 3H), 4.89 - 4.92 (m, 1H), 5.01 - 5.07 (m, 1H), 6.30 (s, br, 1H), 6.58 - 6.60 (m, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.13 - 7.18 (m, 3H), 7.25 - 7.36 (m, 6H), 7.56 - 7.60 (m, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 11.10 (s, 1H). 分析型 HPLC(方法 A): 4.604 min. 97%.LCMS (方法 A): 1.520 min, 949.60 (M+1).
4		使用中间体 1 和 1,1-二甲基乙基 19-溴-5,8,11,14,17-五氧杂-2-氮杂十九烷酸酯 (CAS 1392499-33-0)以及制备型 HPLC 纯化(方法 H)制备。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 隐藏在溶剂峰下的脂肪族质子: δ

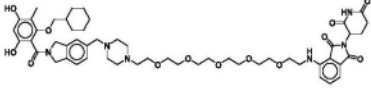
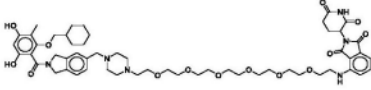
[1114]

		ppm 1.97 (s, 3H), 1.97 – 2.15 (m, 2H), 3.47 – 3.48 (m, 11H), 3.51 - 3.55 (m, 4H), 3.61 (m, 2H), 4.44 - 4.52 (m, 4H), 4.71- 4.74 (m, 3H), 4.91 (d, $J=10.8$ Hz, 2H), 5.03 - 5.07 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.59 - 6.60 (m, 1H), 7.04 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.13 - 7.23 (m, 2H), 7.25 - 7.36 (m, 5H), 7.58 (t, $J=8$ Hz, 2H), 9.48 (s, br, 1H), 9.54 (s, 1H), 11.09 (s, br, 1H). 分析型 HPLC(方法 A): 4.698 min. 95%; LCMS (方法 A): 1.509 min, 993.6 (M+1).
5		使用中间体 2 和(2-(2-(2-(2-溴乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(CAS 1076199-21-7)以及制备型 HPLC 纯化(方法 I)制备。 ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ ppm 0.94 - 1.15 (m, 5H), 1.55 - 1.62 (m, 5H), 1.91 (s, 3H), 2.02 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 2.33 - 2.40 (m, 4H), 2.67 (s, 1H), 2.83 - 2.88 (m, 1H), 3.34 - 3.41 (m, 2H), 3.46 - 3.49 (m, 10H), 3.61 - 3.64 (m, 2H), 4.47 (s, br, 2H), 4.69 (s, br, 2H), 5.03 - 5.08 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.60 (s, br, 1H), 7.03 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.12 - 7.20 (m,

[1115]

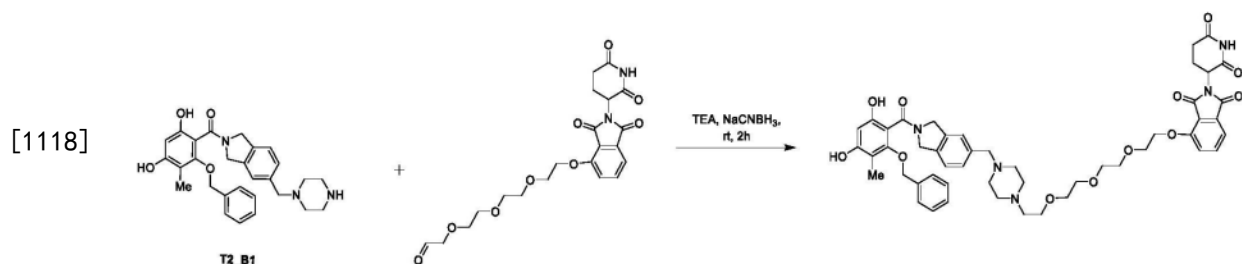
		2H), 7.30 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.55 - 7.60 (m, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 11.12 (s, 1H). 分析型 HPLC(方法 C)6.513 分钟.95%;LCMS(方法 A): 1.638 min, MS: ES+ 911.4 (M+1).
6		使用 中间体 2 和(14-溴-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氨基甲酸叔丁酯(CAS 1392499-32-9)以及制备型 HPLC 纯化(方法 I)制备。 ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ ppm 0.87 - 0.96 (m, 2H), 1.04 - 1.12 (m, 3H), 1.55 - 1.62 (m, 6H), 1.91 (s, 3H), 2.00 - 2.03 (m, 1H), 2.39 - 2.43 (m, 4H), 2.83 - 2.88 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.41 - 3.49 (m, 14H), 3.51 - 3.55 (m, 5H), 3.60 - 3.64 (m, 4H), 4.47 - 4.48 (m, br, 2H), 4.69 (s, br, 2H), 5.03 - 5.07 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.60 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.13 - 7.15 (m, 2H), 7.18 - 7.20 (m, 1H), 7.28 - 7.32 (m, 1H), 7.57 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 9.40 (bs, 2H), 11.2 (bs, 1H).分析型 HPLC(方法 B) 5.46 min, 97.4%;LCMS(方法 A): 1.626 min, MS: ES+ 956.0 (M+1).

[1116]

7		使用 中间体 2 和 5,8,11,14,17-五氧杂-2-氮杂十九烷酸、19-溴代-1,1-二甲基乙酯(CAS 1392499-33-0)以及制备型 HPLC(方法 K)制备。 ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz, D ₂ O 交换态): δ ppm 0.90 - 0.96 (m, 3H), 1.03 - 1.11 (m, 3H), 1.54 - 1.58 (m, 6H), 1.91 (s, 3H), 2.02 - 2.03 (m, 2H), 2.33 - 2.42 (m, 7H), 3.44 (m, br 15H), 4.47 (s, br, 2H), 4.69 (s, br, 2H), 5.02 - 5.07 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.12 - 7.20 (q, <i>J</i> = 8.4 Hz, 21.2 Hz, 2H), 7.29 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.57 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H).隐藏在水峰下的脂肪族质子。分析型 HPLC(方法 C): 6.569 min. 95.4%; LCMS (方法 A): 1.669 min, MS: ES+ 999.5 (M+1).
8		使用 中间体 2 和 5,8,11,14,17,20-六氧杂-2-氮杂二十二烷酸, 22-溴代-1,1-二甲基乙酯(CAS 2688072-13-9)以及制备型 HPLC(方法 L)制备。 ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz, D ₂ O 交换态): δ ppm 0.91 - 1.23 (m, 6H), 1.56 - 1.63 (m, 5H), 1.91 (s, 3H), 2.00 - 2.08 (m,

[1117]		2H), 2.80 – 2.95 (m, 2H), 3.46 – 3.54 (m, 16H), 3.55 (m, 3H), 3.62 (m, 3H), 4.48 (s, br, 2H), 4.70 (s, br, 2H), 5.03 – 5.08 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.60 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.13 – 7.20 (m, br, 2H), 7.31 (s, br, 1H), 7.58 (d, $J=8.0$ Hz, 1H). 隐藏在水峰下的脂肪族质子。分析型 HPLC(方法 C): 6.401 min. 97.3%; LCMS (方法 A): 1.620 min, MS: ES+ 1043.8 (M+1).	4-
--------	--	--	-----------

((2-(2-(2-(2-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮:实施例9



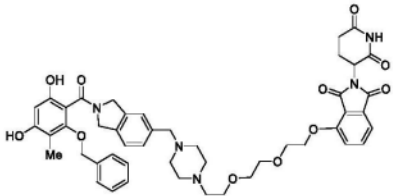
[1119] 在室温下, (2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯基) (5-(哌嗪-1-基甲基)异吲哚啉-2-基) 甲酮(中间体3) (0.370g, 0.78mmol, 1eq.) 和 2-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧基哌啶-3-基)-1,3-二氧异吲哚啉-4-基)氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙醛(中间体4) (0.455g, 1.01mmol, 1.3eq) 在DCM(3.7mL) 中的搅拌溶液用TEA(0.474g, 4.70mmol, 6.0eq.) 和NaCNBH₃ (0.098g, 1.56mmol, 2eq) 处理。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时, 然后真空浓缩。通过制备型HPLC(方法B) 纯化粗物质, 得到标题化合物, 为灰白色固体 (0.045g, 产率:6.4%)。

[1120] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ ppm 1.96 (s, 3H), 1.97-2.00 (m, 1H), 2.30-2.50 (m, 7H), 2.48-2.52 (m, 4H), 2.83-2.92 (m, 2H), 3.34-3.35 (m, 2H), 3.42-3.53 (m, 6H), 3.51-3.59 (m, 4H), 3.61-3.78 (m, 2H), 4.31-4.32 (m, 2H), 4.37-4.40 (m, 1H), 4.49-4.53 (m, 1H), 4.65-4.75 (m, 3H), 4.86-4.89 (m, 1H), 5.0-5.13 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 7.1-7.2 (m, 2H), 7.24-7.33 (m, 5H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.76-7.80 (m, 1H), 9.49 (s, 1H, D₂O可交换态), 9.55 (s, 1H, D₂O可交换态), 11.13 (s, 1H, D₂O可交换态). LCMS (方法A): 1.423min, MS: ES+466.4 (M+1). 分析型 HPLC(方法C) 6.393min, 95%.

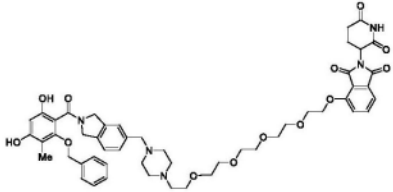
[1121] 使用所述中间体(表2), 用类似于实施例9的方法制备下列化合物

[1122] 表2

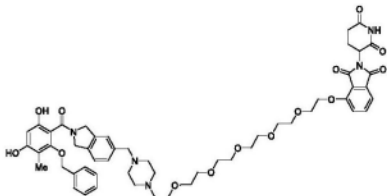
[1123]

实 施 例 编号	结 构	分析数据
10		由中间体 3 和 2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧异吲哚啉-4-基)氧基)乙氧基)乙氧基)-乙醛(使用与中间体 4 相同的一般方法制备)以及制备型 HPLC 纯化(方法 A)制备, 产率为 4%。 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz)隐藏在溶剂峰下的脂肪族质子: δ ppm: 1.97 - 2.03 (m, 3H), 2.0 – 2.10 (m, 1H), 2.38 - 2.43 (m, 6H), 2.67 - 2.71 (m, 1H), 2.80 - 2.95 (m, 2H), 3.35 – 3.39 (m, 3H), 3.40 - 3.60 (m, 5H), 3.61 - 3.70 (m, 2H), 3.75 - 3.85 (m, 2H), 4.30 - 4.40 (m, 2H), 4.41 - 4.5 (m,

[1124]

		1H), 4.51 - 4.62 (m, 1H), 4.70 - 4.80 (m, 3H), 4.85 - 4.95 (m, 1H), 5.05 - 5.13 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 7.1 - 7.15 (m, 1H), 7.16 - 7.21 (m, 1H), 7.22 - 7.28 (m, 2H), 7.29 - 7.34 (m, 2H), 7.34 - 7.36 (m, 2H), 7.42 - 7.49 (m, 1H), 7.50 - 7.58 (m, 1H), 7.77 - 7.85 (m, 1H), 9.51 - 9.54 (m, br, 2H), 11.1 (s, br, 1H).分析型 HPLC(方法 A): 4.433 min., 95%.LCMS (方法 A): 1.487 min, 861.9 (M+1).
11		由中间体 3 和 14-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代吡啶-4-基)氧基)-3,6,9,12-四氧杂十四醛(使用与中间体 4 相同的一般方法制备)以及制备型 HPLC 纯化(方法 C)制备, 产率为 6%。 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz)隐藏在溶剂峰下的脂肪族质子。δ ppm: 1.97 (s, 3H), 2.01 - 2.04 (m, 1H), 2.39 - 2.43 (m, 4H), 2.84 - 2.93 (m, 2H), 3.35 - 3.49 (m, 10H), 3.56 - 3.59 (m, 2H), 3.62 - 3.64 (s, br, 2H), 3.79 (s, br, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.40

[1125]

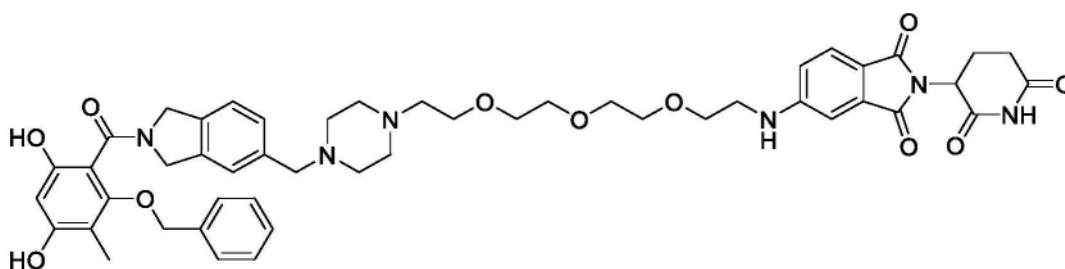
		- 4.50 (m, 1H), 4.51 - 4.6 (m, 1H), 4.7 - 4.8 (m, 3H), 4.9 - 4.93 (m, 1H), 5.06 - 5.11 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.13 - 7.2 (m, 2H), 7.21 - 7.36 (m, 5H), 7.45 - 7.52 (m, 2H), 7.79 - 7.82 (m, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 11.1 (s, 1H). 分析型 HPLC(方法-B): 4.940 min.97.7%; LCMS (方法 A): 1.772 min, 950.7 (M+1).
12		由中间体 3 和 17-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化吡啶-4-基)氧基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷醛(使用与中间体 4 相同的一般方法制备)以及制备型 HPLC 纯化(方法 D)制备,产率为4%。 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz), 隐藏在溶剂峰下的脂肪族质子:δ ppm: 1.95 (s, 3H), 1.96 - 2-.5 (m, 1H), 2.25 - 2.45 (m, 8H), 2.80 - 2.95 (m, 2H), 3.45 - 3.53 (m, 11H), 3.55 - 3.57 (m, 2H), 3.61 - 3.67 (m, 2H), 3.77 - 3.85 (m, 2H), 4.30 - 4.40 (m, 2H), 4.41 - 4.48 (m, 1H), 4.50 - 4.60 (m, 1H), 4.68 - 4.80 (m, 3H), 4.90 - 4.91 (m,

[1126]

1H), 5.05 - 5.15 (m, 1H), 6.30 (m, 1H),
 7.14 - 7.22 (m, 2H), 7.23 - 7.32 (m, 4H),
 7.33 - 7.38 (m, 2H), 7.45 - 7.48 (m, 1H),
 7.52 - 7.57 (m, 1H), 7.78 - 7.83 (m, 1H),
 9.48 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 11.1 (s, 1H).分
 析型 HPLC(方法 A): 4.512 min.
 98.3%.LCMS (方法 A): 1.495 min, 994.0
 (M+1).

[1127] 5-((2-(2-(2-(2-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮:实施例13

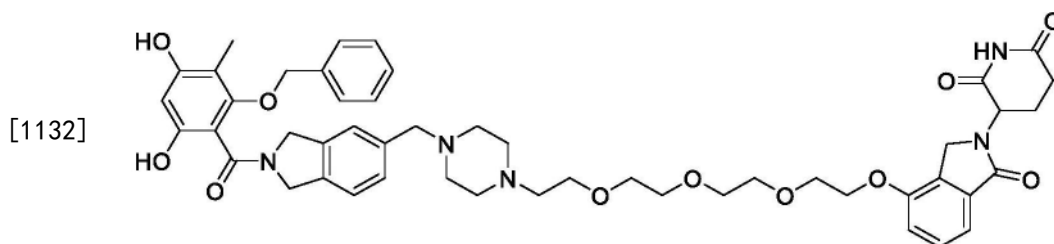
[1128]



[1129] 2-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧杂环戊二烯-3-基)-1,3-二氧异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基4-甲基苯磺酸酯(中间体5) (1eq.) 和(2-苄氧基-4,6-二羟基-3-甲基-苯基)-[5-(哌嗪-1-基甲基)异吲哚啉-2-基]甲酮(中间体3) (1eq.) 在NMP (5mL/100mg烷化剂) 中的搅拌溶液在室温下用碳酸氢钾(2eq.) 处理和KI (1eq.) 处理,并将混合物加热至50℃过夜。将溶液冷却至室温,加入盐水中,用乙酸乙酯萃取产物。用盐水洗涤合并的有机层,用无水硫酸镁干燥,真空除去溶剂。通过柱色谱纯化(DCM至DCM/20%MeOH/2% NH₄OH) 得到标题化合物,为黄色固体(13%产率)。

[1130] ¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 11.06 (1H, s), 9.54 (1H, s), 9.48 (1H, s), 7.56 (1H, dd, J=8.3, 1.4), 7.41-7.07 (9H, m), 7.01 (1H, s), 6.89 (1H, m), 6.30 (1H, s), 5.03 (1H, dd, J=12.8, 5.1), 4.91 (1H, d, J=10.6), 4.81-4.67 (3H, m), 4.55 (1H, d, J=14.6), 4.42 (1H, d, J=14.4), 3.66-3.21 (18H, m), 2.87 (1H, m), 2.65-2.18 (10H, m), 2.04-1.88 (4H, m). ¹³C NMR (d₆-DMSO) δ: 172.82, 170.16, 167.69, 167.16, 165.88, 157.00, 154.68, 154.44, 152.05, 137.67, 137.47, 136.82, 136.27, 135.47, 134.91, 134.16, 128.21, 127.95, 127.78, 125.05, 123.38, 123.21, 122.72, 122.60, 116.17, 108.24, 98.72, 75.03, 69.80, 68.73, 68.23, 61.96, 57.21, 53.11, 52.60, 52.30, 51.23, 51.12, 48.63, 42.46, 30.99, 22.25, 8.68. LCMS (方法T2) m/z (ES⁺): 905.4 [M+1].

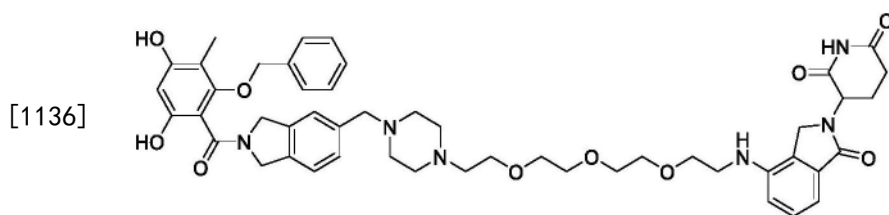
[1131] 3-(4-(2-(2-(2-(2-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮:实施例14



[1133] 将3-(4-(2-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体6)(1eq.)在丙酮(10mL/100mg wrt乙醇)中的搅拌溶液在室温下用IBX(3eq.)处理,并将混合物加热回流6小时。冷却至室温后,过滤除去固体并用丙酮洗涤。浓缩滤液,加入DCM(10mL/100mg wrt乙醇),过滤除去固体并用DCM洗涤。在剧烈搅拌下,向该DCM溶液中加入(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯基)(5-(哌嗪-1-基甲基)异吲哚啉-2-基)甲酮(中间体3)(1eq.),然后加入三乙胺(1.5eq.)和三乙酰氧基硼氢化钠(1.5eq.)。然后将混合物在环境温度下搅拌过夜。溶液用碳酸氢钠溶液(饱和水溶液)洗涤,水相进一步用DCM萃取。用盐水洗涤合并的有机层,用无水硫酸镁干燥并真空浓缩。通过柱色谱纯化(DCM/MeOH,0-20%MeOH),然后通过制备型HPLC得到标题化合物(产率10.1%)。

[1134] ^1H NMR(d_6 -DMSO) δ : 10.92 (1H, s), 9.61-9.37 (2H, br, s), 7.40 (1H, td, J =7.9, 2.0), 7.37-7.02 (9H, m), 6.23 (1H, s), 5.04 (1H, ddd, J =13.3, 5.1, 1.6), 4.84 (1H, d, J =10.6), 4.74-4.58 (3H, m), 4.52-4.24 (3H, m), 4.21-4.10 (3H, m), 3.71-3.64 (2H, m), 3.54-3.21 (13H, m), 2.84 (1H, m), 2.51 (1H, m), 2.41-2.14 (10H, m), 1.97-1.85 (4H, m), 1.76 (1H, s). LCMS(方法T2) m/z (ES $^+$): 892.41 [$M+H^+$] $^+$.

[1135] 3-(4-(2-(2-(2-(2-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮:实施例15

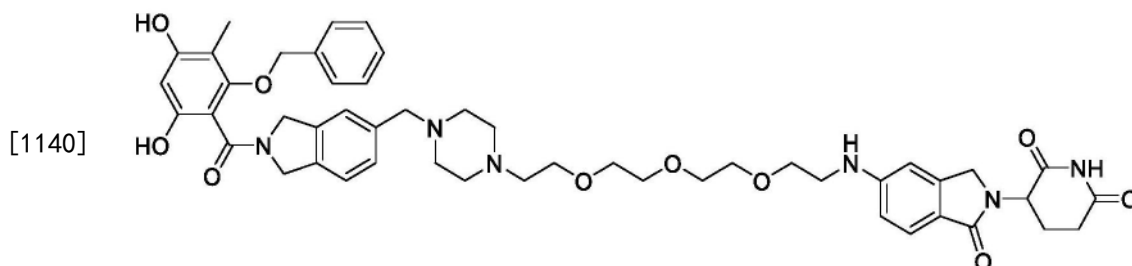


[1137] 根据实施例14描述的方法使用3-(4-((2-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体7)制备(产率4.5%)。

[1138] ^1H NMR(d_6 -DMSO) δ : 11.01 (1H, s), 9.55 (1H, s), 9.50 (1H, s), 7.38-7.12 (9H, m), 6.95 (1H, d, J =7.5), 6.80 (1H, dd, J =8.0, 2.7), 6.30 (1H, s), 5.59-5.53 (2H, m), 5.12 (1H, dd, J =13.2, 5.0), 4.92 (1H, d, J =10.6), 4.80-4.65 (3H, m), 4.55 (1H, d, J =14.8), 4.42 (1H, d, J =14.8), 4.23 (1H, d, J =17.1), 4.12 (1H, d, J =17.1), 3.61-3.36 (15H, m), 2.92 (1H, m), 2.63 (1H, m), 2.46-2.21 (11H, m), 2.07-1.94 (4H, m). LCMS(方法T2) m/z (ES $^+$): 861.41 [$M+H^+$] $^+$.

[1139] 3-(5-(2-(2-(2-(2-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚

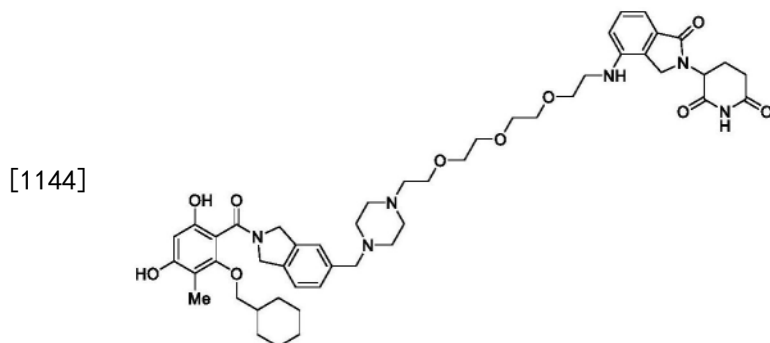
啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮:实施例16



[1141] 根据实施例14描述的方法使用3-(5-((2-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体8)制备(产率9.5%)。

[1142] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 10.85 (1H, s), 9.46 (1H, s), 9.41 (1H, s), 7.34-7.14 (7H, m), 7.13-7.04 (2H, m), 6.66-6.56 (2H, m), 6.28 (1H, m), 6.23 (1H, s), 4.94 (1H, dd, $J=13.3$, 5.1), 4.84 (1H, d, $J=10.7$), 4.74-4.56 (3H, m), 4.47 (1H, d, $J=15.0$), 4.35 (1H, d, $J=15.0$), 4.19 (1H, d, $J=16.6$), 4.06 (1H, d, $J=16.6$), 3.55-3.27 (14H, m), 3.22-3.14 (2H, m), 2.82 (1H, m), 2.51 (1H, m), 2.39-2.16 (10H, m), 2.00-1.78 (5H, m). LCMS (方法T2) m/z (ES $^+$): 891.31 [$\text{M}+\text{H}^+$] $^+$.

[1143] 3-(4-(2-(2-(2-(2-(4-((2-(2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮:实施例17



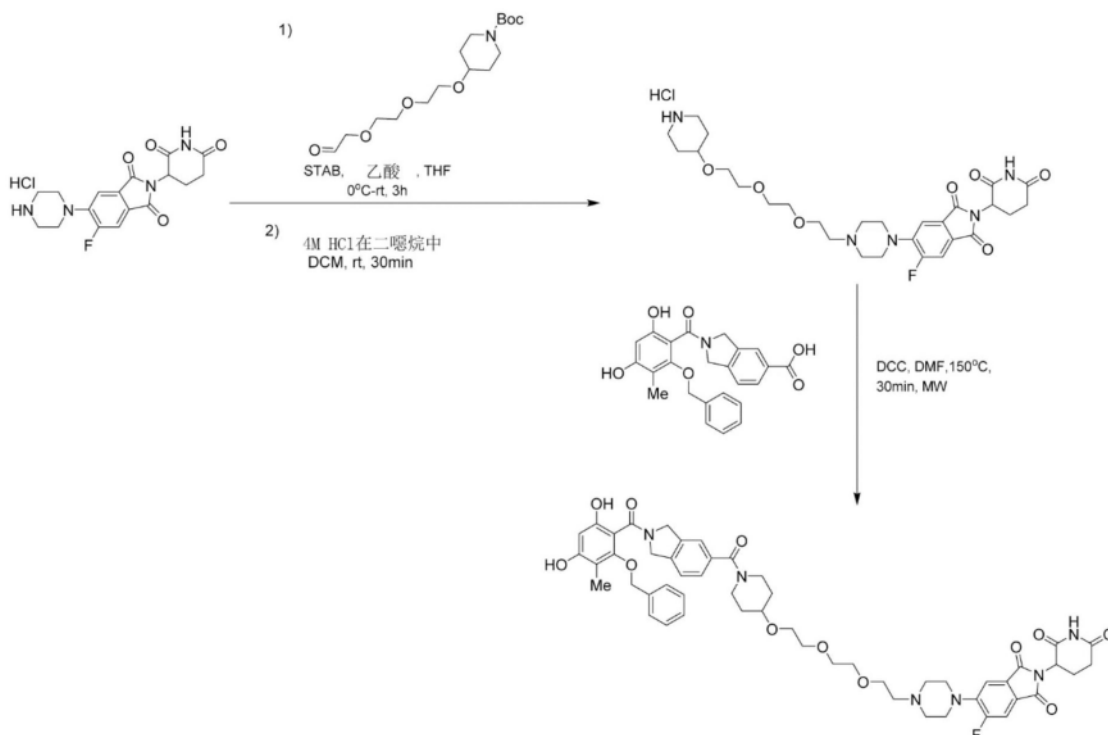
[1145] 使用2-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙醛(中间体9)和(2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯基)(5-(哌嗪-1-基甲基)异吲哚啉-2-基)甲酮(中间体10)以及制备型HPLC纯化(方法Y)根据实施例14最后一步描述的方法制备。

[1146] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ ppm 0.87-0.96 (m, 2H), 1.65-1.09 (m, 2H), 1.55-1.62 (m, 6H), 1.91 (s, 2H), 2.00-2.03 (m, 1H), 2.32-2.33 (m, 2H), 2.40-2.41 (m, 2H), 2.61 (s, 2H), 2.91 (m, 1H), 3.47-3.59 (m, 10H), 4.09-4.25 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.64-4.69 (m, 2H), 5.08-5.11 (dd, $J=4.8, 13.2\text{Hz}$, 1H), 5.59 (s, br, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.79 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.16-7.31 (m, 3H), 8.54 (s, 1H), 9.37 (bs, 2H), 10.83 (bs, 1H). 隐藏在溶剂峰下的脂肪族质子. LCMS (方法I): 1.925min, MS: ES+897.4 ($\text{M}+1$). HPLC (方法C): 5.85min. 96.2%.

[1147] 5-(4-(2-(2-(2-((1-(2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-

5-羰基)哌啶-4-基)氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧基哌啶-3-基)-6-氟异吲哚啉-1,3-二酮:实施例18

[1148]



[1149] 4-(2-(2-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1150] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-(哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮盐酸盐 (CAS:2222114-23-8) (0.7g, 1.77mmol, 1.0eq.)、4-(2-(2-(2-氧代乙氧基)乙氧基)乙氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (中间体11) (0.7g, 2.12mmol, 1.2eq.) 在THF (7mL) 中的搅拌溶液在0°C 下用STAB (0.75mmol, 3.54mmol, 2eq.) 和乙酸 (催化量) 处理。将所得反应混合物在室温下搅拌3小时, 然后减压浓缩。通过快速色谱法纯化粗产物 (用5% MeOH的DCM溶液洗脱产物) 产生标题化合物 (0.6g, 0.88mmol, 产率: 50.1%)。

[1151] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ ppm 1.24 (s, 2H), 1.26-1.34 (m, 2H), 1.37-1.39 (m, 9H), 1.76-1.79 (m, 2H), 1.99-2.09 (m, 1H), 2.57-2.68 (m, 5H), 2.99 (m, 3H), 3.24-3.27 (m, 3H), 3.47-3.52 (m, 11H), 3.53-5.57 (m, 3H), 7.45 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 11.11 (s, 1H). LCMS (方法A): 1.432min, MS: ES+676.3 (M+1)。

[1152] 2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-5-氟-6-(4-(2-(2-(2-哌啶-4-基氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1153] 在0°C, 将4-(2-(2-(2-(4-(2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (0.57g, 0.84mmol, 1.0eq.) 在DCM (5.7mL) 中的搅拌溶液, 在0°C和氮气氛围下用溶于二噁烷 (5.7mL) 中的4M HCl处理。将所得反应混合物在室温下搅拌30分钟, 然后减压浓缩。用乙醚 (3×10mL) 研磨粗产物, 然后用正戊烷 (3×10mL) 研磨, 得到标题化合物, 为黄色固体 (0.5g, 产率: 定量)。

[1154] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ ppm 1.64-1.71 (m, 4H), 1.91-1.96 (m, 4H), 2.03-2.06 (m, 1H), 2.60-2.99 (m, 5H), 3.15 (s, 3H), 3.30-3.48 (m, 7H), 3.50-3.58 (m, 10H), 3.61-3.87

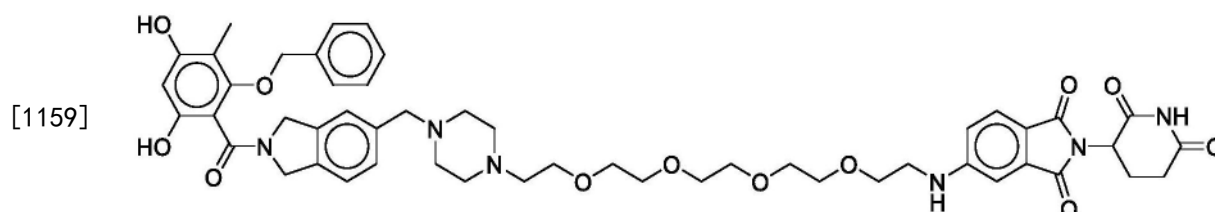
(m, 3H), 3.88-3.98 (m, 2H) 5.11-5.15 (m, 1H), 7.59 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.82 (d, J=11.2Hz, 1H) 11.13 (s, 2H). HCl盐. LCMS (方法A): 0.793min, MS: ES+576.0 (M+1)。

[1155] 5-(4-(2-(2-(2-((1-(2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-羧基)哌啶-4-基)氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧基哌啶-3-基)-6-氟异吲哚啉-1,3-二酮

[1156] 2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-羧酸(中间体12)(0.3g, 0.71mmol, 1eq.)和2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-5-氟-6-(4-(2-(2-(2-(哌啶-4-基氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮盐酸盐(0.43g, 0.71mmol, 1eq.)在DMF(3mL)中的搅拌溶液在室温下用DCC(0.29g, 1.43mmol, 2eq.)处理。在微波辐射下将反应混合物加热至150℃15分钟。用水(50mL)稀释反应混合物,用乙酸乙酯(3×30mL)洗涤。所需产物证明是水溶性的,因此水层被冻干,粗物质通过制备型HPLC(方法Z)纯化,随后冻干纯级分,得到标题化合物,为白色固体(0.030g, 产率:5.9%)。

[1157] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz, D₂O交换态): δppm 1.1-1.43 (m, 3H), 1.75-1.85 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 3.16-3.17 (m, 3H), 3.22-3.26 (m, 4H), 3.50 (s, br, 11H), 4.35-4.38 (m, 2H), 4.44-4.46 (m, 2H), 4.71-4.76 (m, 3H), 4.90-4.93 (m, 1H), 5.10-5.12 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 7.24-7.45 (m, 9H), 7.71 (d, J=11.6Hz, 1H). 隐藏在溶剂峰下的脂肪族质子. LCMS (方法A): 7.346min, MS: ES+978.5 (M+1). 分析型HPLC(方法C): 5.654min. 98.7%。

[1158] 5-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[[2-(2-苄氧基-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基)异吲哚啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基氨基]-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮: 实施例19



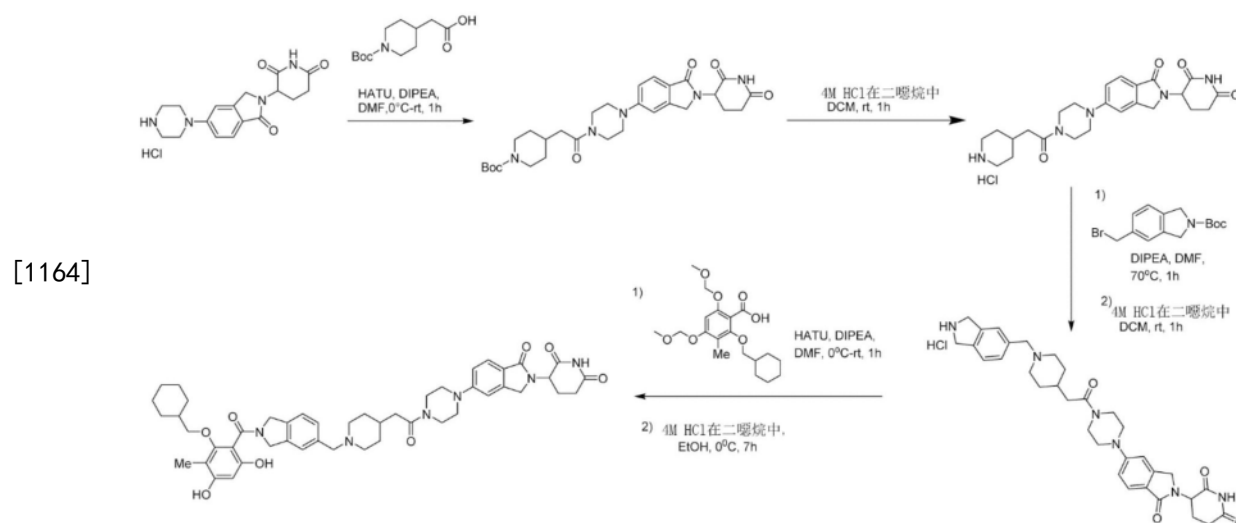
[1160] 在-78℃, DMSO(0.83g, 10.64mmol, 3.5eq.)在DCM(3mL)中的搅拌溶液用草酰氯(1.15g, 9.13mmol, 3.0eq.)在DCM(3mL)中的溶液处理,并搅拌10分钟。加入2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((14-羟基-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(中间体13)(1.5g, 3.04mmol, 1eq.)在DCM(6mL)中的溶液,然后在-78℃滴加TEA(1.84g, 3.74mmol, 6eq.);将反应混合物搅拌1小时,倒入冰冷的水(50mL)中,用DCM(3×50mL)萃取。合并的有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。粗物质(2.0g)通过快速色谱法纯化(产物用4.0%MeOH的DCM溶液洗脱),得到14-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧异吲哚啉-5-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂-十四醛,为黄色油状物(0.4g, 产率:26.7%),其直接用于下一步骤。LCMS(方法H): 6.755min, MS: ES+492.3 (M+1)。

[1161] (2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯基)(5-(哌嗪-1-基甲基)异吲哚啉-2-基)甲酮(中间体3)(0.280g, 0.59mmol, 1eq.)、14-((2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧异吲哚啉-5-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十四醛(0.349g, 0.70mmol, 1.2eq.)在THF(2.8mL)中的搅拌溶液在0℃下用乙酸(2滴, 催化剂)和NaBH(OAc)₃处理。将所得反应混合物在室温下搅拌1小时,在真空下浓缩,通过制备型HPLC(方法M)纯化粗物质,随后冻干纯级分,得到标题化合

物,为灰白色固体(0.030g,产率:5.3%)。

[1162] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ ppm 1.96 (s, 3H), 2.13-2.18 (m, 3H), 2.33 (m, br, 5H), 2.67-2.89 (m, 2H), 3.41-3.58 (m, 16H), 4.41 (d, $J=14.8\text{Hz}$, 1H), 4.54-4.58 (m, 1H), 4.71-4.73 (m, br, 3H), 4.92-4.99 (m, 1H), 5.01-5.04 (m, br, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.89 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.13-7.22 (m, 3H), 7.24-7.35 (m, 5H), 7.55 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 9.4 (brs, 2H), 11.1 (brs, 1H). 隐藏在水峰下的脂肪族质子。LCMS (方法A): 1.435min, MS: ES+950 (M+1). 分析型HPLC (方法C): 5.263min. 95.1%。

[1163] 3-(5-(4-(2-(1-((2-(2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌啶-4-基)乙酰基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮: 实施例20



[1165] 4-(2-(4-(2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1166] 1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-羧酸 (CAS157688-46-5) (1.45g, 5.97mmol, 1.0eq.) 在 DMF (14.5mL) 中的搅拌溶液冷却至 0°C , 并用 EDC.HCl (1.37g, 7.13mmol, 1.2eq.)、HOAt (0.081g, 0.59mmol, 0.1eq.)、中间体14 (2.4g, 6.57mmol, 1.1eq.) 和 NMM (0.723g, 7.16mmol, 1.2eq.) 处理。将所得反应混合物在室温下搅拌1小时, 倒入冰冷的水 (200mL) 中, 用乙酸乙酯 ($3 \times 100\text{mL}$) 萃取。用冰冷的水 ($3 \times 100\text{mL}$) 洗涤合并的有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并在真空下浓缩, 得到标题化合物, 为灰白色固体 (3.0g, 82%), 其不经纯化用于下一步骤。LCMS (方法A): 1.595min, MS: ES+454.1 (M-100)。

[1167] 3-(1-氧代-5-(4-(2-(哌啶-4-基)乙酰基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐

[1168] 将4-(2-(4-(2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (3g, 5.42mmol, 1eq.) 在 DCM (30mL) 中的搅拌溶液冷却至 0°C 。在 0°C 下滴加 4M HCl 在二噁烷 (30mL) 中的溶液, 并将反应混合物在室温下搅拌1小时。在真空下浓缩反应混合物, 用乙醚 (20mL) 研磨粗材料, 然后用正戊烷 (20mL) 研磨, 所得材料在高真空下干燥, 得到灰白色固体 (3.0g, 定量, 6.13mmol)。

[1169] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ ppm 1.36-1.39 (m, 2H), 1.81-1.84 (m, 2H), 1.95-1.98 (m, 2H), 2.34-2.39 (m, 3H), 2.71-2.75 (m, 1H), 2.84-2.90 (m, 3H), 2.99-3.1 (m, 1H), 3.20-

3.34 (m, 6H), 3.62 (s, br, 4H), 4.20-4.24 (m, 1H), 4.33-4.36 (m, 1H), 5.07-5.08 (m, 1H), 7.08-7.11 (m, 2H), 7.55 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.72-8.74 (m, 1H), 8.91-8.93 (m, 1H), 10.97 (s, 1H). LCMS (方法A): 0.881min, MS: ES+454.0 (M+1).

[1170] 5-((4-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-1-基)甲基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯

[1171] 如下以3个平行批次进行: 室温下, 将3-(1-氧代-5-(4-(2-(哌啶-4-基)乙酰基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (1g, 2.04mmol, 1eq.) 在DMF (10mL) 中的搅拌溶液用DIPEA (0.79g, 6.13mmol, 3eq.) 和5-(溴甲基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (在中间体1的制备中描述) 处理。将反应混合物加热至70℃并搅拌1小时。将反应混合物倒入冰冷的水 (100mL) 中, 用乙酸乙酯 (3×100mL) 萃取。用冰冷的水 (3×50mL) 洗涤合并的有机层, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在真空下浓缩, 得到标题化合物, 为灰白色固体 (2.5g, 60%)。

[1172] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δppm 1.16-1.22 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.63-1.66 (m, 3H), 1.91-1.99 (m, 3H), 2.28-2.32 (m, 2H), 2.35-2.39 (m, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.73-2.77 (m, 2H), 2.86-2.94 (m, 1H), 3.26-3.31 (m, 4H), 3.36-3.43 (m, 2H), 3.61 (s, br, 4H), 4.21 (d, J=16.8Hz, 1H), 4.34 (d, J=16.8Hz, 1H), 4.55-4.57 (m, br, 4H), 5.06 (q, J=5.2Hz, 13.2Hz, 1H), 7.07-7.09 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 3H), 7.54 (d, J=8.4Hz, 1H), 10.97 (s, 1H). LCMS (方法A): 1.409min, MS: ES+685.3 (M+1).

[1173] 3-(5-(4-(2-(1-(异吲哚啉-5-基甲基)哌啶-4-基)乙酰基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。氢氯化物

[1174] 将5-((4-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-1-基)甲基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (2.5g, 3.65mmol, 1eq.) 在DCM (25mL) 中的搅拌溶液冷却至0℃, 用4M HCl在二噁烷 (25mL) 中的溶液滴加处理, 反应混合物在室温下搅拌1小时。在真空下浓缩反应混合物, 用乙醚 (20mL) 研磨粗产物, 然后用正戊烷 (20mL) 研磨; 所得物质在高真空下干燥, 得到标题化合物, 为灰白色固体 (2.5g, 定量, 4.03mmol)。

[1175] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δppm 1.54-1.60 (m, 2H), 1.67-1.8 (m, 1H), 1.84-1.97 (m, 4H), 2.32-2.39 (m, 2H), 2.56-2.67 (m, 1H), 2.87-2.95 (m, 3H), 2.95 (s, 1H), 3.27-3.32 (m, 5H), 3.60 (s, br, 4H), 4.19-4.37 (m, 4H), 4.51-4.52 (m, br, 4H), 5.06 (q, J=4.8Hz, 13.2Hz, 1H), 7.07-7.09 (m, 2H), 7.47-7.62 (m, 4H), 10.03 (s, 2H), 10.97 (s, 1H). LCMS (方法A): 0.826min, MS: ES+585.1 (M+1).

[1176] 3-(5-(4-(2-(1-((2-(2-(环己基甲氧基)-4,6-双(甲氧基甲氧基)-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌啶-4-基)乙酰基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1177] 用HATU (2.32g, 6.10mmol, 1.5eq) 和DIPEA (1.05g, 8.14mmol, 2eq.) 处理2-(环己基甲氧基)-4,6-双(甲氧基甲氧基)-3-甲基苯甲酸 (中间体15) (1.5g, 4.07mmol, 1eq.) 在DMF (15mL) 中的0℃的搅拌溶液。0℃下加入3-(5-(4-(2-(1-(异吲哚啉-5-基甲基)哌啶-4-基)乙酰基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (2.78g, 4.48mmol, 1.1eq.), 并在室温下搅拌所得反应混合物1小时。将反应混合物倒入冰冷的水 (100mL) 中, 用乙酸乙酯 (3×100mL) 萃取。沉淀出粘性固体物质, 通过加入DMF (100mL) 将其溶解。将合并

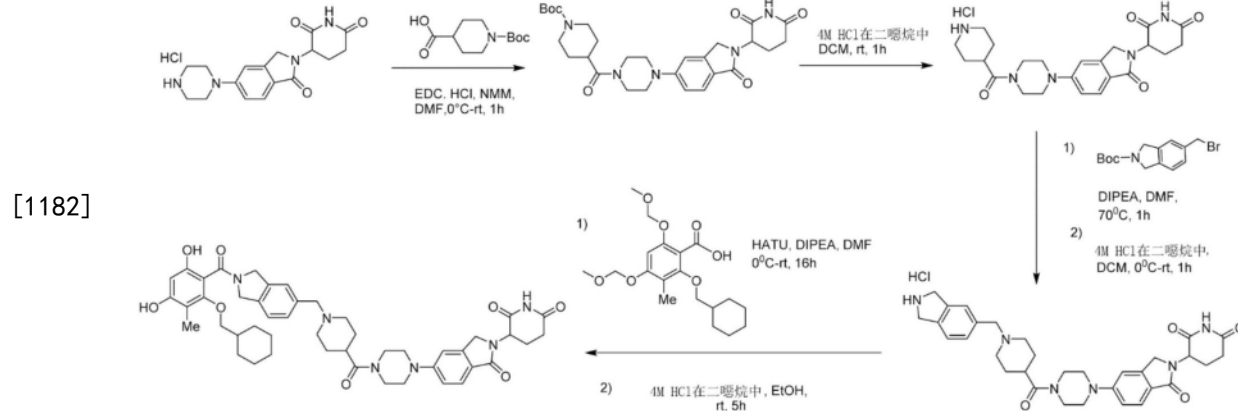
的有机物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在真空下浓缩,得到灰白色固体(1.2g,43%),其不经纯化用于下一步。LCMS(方法A):1.754min,1.808min,MS:ES+935.3(M+1)。

[1178] 3-(5-(4-(2-(1-((2-(2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌啶-4-基)乙酰基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮:实施例20

[1179] 在 0°C ,将3-(5-(4-(2-(1-((2-(2-(环己基甲氧基)-4,6-双(甲氧基甲氧基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌啶-4-基乙酰基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(1g,1.07mmol,1eq.)在乙醇(10mL)中的搅拌溶液滴加4M HCl在二噁烷(10mL)中的溶液。将所得反应混合物在 0°C 搅拌7h。将反应混合物在减压下浓缩,粗物质通过制备型HPLC(方法N)纯化,随后将纯级分冷冻干燥,得到白色固体形式的标题化合物(0.430g,产率:47%)。

[1180] ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$,400MHz): δ ppm 0.89-0.96(m,2H),1.03-1.21(m,5H),1.54(s,br,3H),1.61-1.63(m,6H),1.87(s,1H),1.91(s,3H),1.87-1.96(m,2H),2.28(t, $J=6.0\text{Hz}$,2H),2.3-2.4(m,1H),2.56(s,1H),2.75-2.76(m,2H),2.85-2.96(m,1H),3.25-3.26(m,2H),3.29-3.42(m,4H),3.46-3.49(m,1H),3.61-3.64(m,5H),4.27(q, $J=16.8\text{Hz}$,51.2Hz,2H),4.47-4.48(m,br,2H),4.69(s,br,2H),5.06(dd, $J=5.2\text{Hz}$,13.2Hz,1H),6.24(s,1H),7.06-7.08(m,2H),7.16-7.21(m,2H),7.29-7.32(m,1H),7.54(d, $J=8.4\text{Hz}$,1H),9.37(s,1H),9.47(s,1H),10.97(s,1H)。LCMS(方法I):1.778min,MS:ES+847.5(M+1)。分析型HPLC(方法D):6.34min 98.9%。

[1181] 3-(5-(4-(1-((2-(2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮:实施例21



[1183] 4-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1184] 将1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-羧酸(1.4g,6.11mmol,1.0eq.)在DMF(14mL)中的搅拌溶液冷却至 0°C 。加入EDC.HCl(1.41g,7.34mmol,1.2eq.)、HOAt(0.083g,0.61mmol,0.1eq.)、(中间体14)(2.4g,6.57mmol,1.1eq.)和NMM(0.741g,7.34mmol,1.2eq.)并在室温下搅拌所得反应混合物1小时。将反应混合物倒入冰冷的水中(100mL),并用EtOAc(3x100mL)萃取。用冷水(3x50mL)洗涤合并的有机层,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。分离的粗物质通过反相柱色谱纯化(产物在34%乙腈水溶液中洗脱),得到标题化合物,为灰白色固体(2.4g,产率:67%),其直接用于下一步。LCMS(方法A):1.541min,MS:ES+440.0(M-100)。

[1185] 3-(1-氧代-5-(4-(哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐

[1186] 将4-(4-(2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.4g, 4.45mmol, 1eq.)在DCM(24mL)中的搅拌溶液冷却至0℃。将二噁烷(24mL)中的4M HCl滴加在反应混合物中,并在室温下搅拌1小时。真空浓缩反应混合物,用乙醚(20mL)研磨粗产物,然后用正戊烷(20mL)研磨,在高真空下干燥,得到标题化合物,为灰白色固体(2.28g,定量)。

[1187] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz, D_2O 交换态): δ ppm 1.73-1.82(m, 4H), 1.95-1.98(m, 1H), 2.33-2.40(m, 1H), 2.54-2.61(m, 1H), 2.86-3.1(m, 4H), 3.20-3.40(m, 6H), 3.58(s, br, 4H), 4.25(m, 1H), 4.32(m, 1H), 5.04-5.08(m, 1H), 7.10-7.16(m, 2H), 7.55-7.59(m, 1H). LCMS(方法A): 0.823min, MS: ES+440.1(M+1).

[1188] 5-((4-(4-(2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)甲基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯

[1189] 室温下,将3-(1-氧代-5-(4-(哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.7g, 1.47mmol, 1eq.)在DMF(0.75mL)中的搅拌溶液用DIPEA(0.38g, 2.94mmol, 2eq.)然后是5-(溴甲基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(已经在中间体1的制备中描述)(0.472g, 1.91mmol, 1.3eq.)处理。将所得反应混合物加热至70℃并搅拌1h。将反应混合物倒入冰冷的水(100mL)中,用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。用冰冷的水(3×50mL)洗涤合并的有机层,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在真空下浓缩,得到标题化合物,为灰白色固体(1.9g, 产率:58%),其直接用于下一步骤。LCMS(方法A): 1.36min, 85.16%, 210nm MS: ES+671.3

[1190] 3-(5-(4-(1-(异吲哚啉-5-基甲基)哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐

[1191] 将5-((4-(4-(2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)甲基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(1.9g, 2.83mmol, 1eq.)在DCM(19mL)中的搅拌溶液冷却至0℃,用溶于二噁烷(19mL)中的4M HCl逐滴处理。将反应混合物在室温下搅拌1小时,在真空下浓缩,用乙醚(20mL)然后用正戊烷(20mL)研制粗产物。所得固体物质在高真空下干燥,得到标题化合物,为灰白色固体(1.8g,定量)。

[1192] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ ppm 1.82-1.96(m, 4H), 2.89-2.96(m, 3H), 3.17-3.47(m, 5H), 3.56-3.67(m, 6H), 4.20-4.4(m, 3H), 4.45-4.54(m, 6H), 5.04-5.08(m, 1H), 5.77(s, 2H), 7.15-7.16(m, 1H), 7.4-7.66(m, 5H), 9.80(s, 1H), 9.98-10.06(m, 2H), 10.61(s, 1H), 10.96(s, 1H). LCMS(方法A): 0.756min, MS: ES+571.2(M+1).

[1193] 3-(5-(4-(1-((2-(2-(环己基甲氧基)-4,6-双(甲氧基甲氧基)-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1194] 用HATU(1.32g, 3.47mmol, 1.5eq)和DIPEA(0.59g, 4.61mmol, 2eq.)处理2-(环己基甲氧基)-4,6-双(甲氧基甲氧基)-3-甲基苯甲酸(中间体15)(0.850g, 2.31mmol, 1eq.)在DMF(8.5mL)中的0℃的搅拌溶液。加入3-(5-(4-(1-(异吲哚啉-5-基甲基)哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(1.82g, 2.99mmol, 1.3eq.)并在室温下搅拌所得反应混合物16小时。将反应混合物在真空下浓缩,产生粗产物(2.0g),将其通过快速色谱法纯化(产物在10%MeOH:DCM中洗脱),产生标题化合物,为灰白色固体(0.8g,

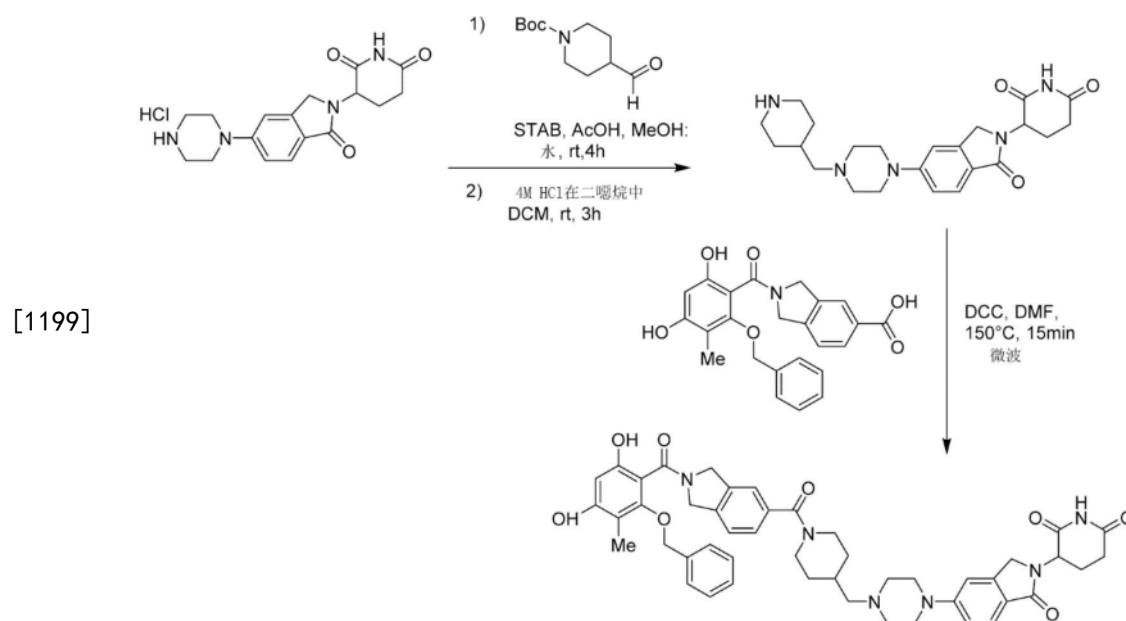
产率:38%)。LCMS(方法A):1.669min,1.718min,MS:ES+921.3(M+1)。

[1195] 3-(5-(4-(1-((2-(2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮:实施例21

[1196] 在0℃,将3-(5-(4-(1-((2-(2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(0.8g,0.86mmol,1eq.)在乙醇(8mL)中的搅拌溶液在0℃下用4M HCl的二噁烷(8mL)溶液逐滴处理。将所得反应混合物在室温下搅拌5小时。在减压下浓缩反应混合物,并且通过制备型HPLC(方法O)纯化获得的粗物质,随后冻干纯馏分,产生白色固体形式的标题化合物(0.114g,产率:16%)。

[1197] ^1H NMR(DMSO- d_6 ,400MHz): δ ppm 0.88-1.02(m,2H),1.07-1.24(m,3H),1.56-1.59(m,9H),1.91(s,3H),1.94-1.97(m,2H),2.81-2.87(m,2H),2.90-2.94(m,1H),3.26-3.27(m,4H),3.43-3.50(m,3H),3.60-3.65(m,4H),4.19-4.25(m,1H),4.32-4.36(m,1H),4.49(m,br,2H),4.70(m,br,2H),5.03-5.08(m,1H),6.24(s,1H),7.06-7.09(m,2H),7.17-7.23(m,2H),7.31-7.33(m,1H),7.54(d,J=8.4Hz,1H),9.42(d,J=37.2Hz,2H),10.97(s,1H)。隐藏在溶剂峰下的脂肪族质子。LCMS(方法A):1.464min,MS:ES+833.3(M+1)。分析型HPLC(方法C):6.22min.97.1%。

[1198] 3-(5-(4-((1-(2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-羰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮:实施例22



[1200] 4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1201] 将3-(1-氧代-5-(哌嗪-1-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(中间体14)(0.9g,2.74mmol,1.0eq.)在THF(10mL)中的搅拌溶液在0℃用4-甲酰基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.7g,3.29mmol,1.2eq.) (CAS:137076-22-3)、STAB(1.16g,5.48mmol,2.0eq.)和乙酸(催化)处理。将所得反应混合物在室温下搅拌4小时,减压浓缩,粗产物通过快速色谱法纯化(用5.0%MeOH的DCM溶液洗脱产物),得到标题化合物,为灰白色固体(0.9g,1.71mmol,产率:62%)。

[1202] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ ppm 0.94-1.00 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.69 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 2H), 1.91-1.97 (m, 1H), 2.17 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.34-2.39 (m, 1H), 2.67-2.70 (m, 2H), 2.87-2.91 (m, 1H), 3.33 (s, 4H), 3.91-3.94 (m, 2H), 4.18-4.35 (m, 2H), 5.03-5.07 (m, 1H), 7.05 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.52 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 10.95 (s, 1H). 隐藏在溶剂峰下的脂肪族质子。LCMS (方法A): 1.134min, MS: ES+426.12 (M-100)。

[1203] 3-(1-氧代-5-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐

[1204] 将4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.9g, 1.71mmol, 1.0eq.)的DCM(10mL)搅拌溶液滴加4M HCl的二噁烷(5mL)溶液处理。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。将所得反应混合物减压浓缩,用乙醚(10mL)研制粗产物,得到标题化合物,为灰白色固体(0.9g, 2.11mmol, 产率:定量)。

[1205] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ ppm 1.44-1.47 (m, 2H), 1.91-2.05 (m, 3H), 2.20 (m, br, 1H), 2.37-2.41 (m, 1H), 2.56-2.61 (m, 1H), 2.81-2.90 (m, 3H), 3.08-3.12 (m, 4H), 3.24-3.27 (m, 3H), 3.47-3.61 (m, 2H), 3.96-3.99 (m, 2H), 4.21-4.38 (m, 2H), 5.04-5.09 (m, 1H), 7.16 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 7.59 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.92-8.95 (m, 1H), 9.07 (bs, 1H), 10.97 (s, 1H), 11.10 (s, 1H). HCl盐。LCMS (方法A): 0.574min, MS: ES+426.02 (M+1)。

[1206] 3-(5-(4-((1-(2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-羧基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮: (实施例22)

[1207] 室温下,将3-(1-氧代-5-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(0.4g, 0.94mmol, 1.0eq.)在DMF(2mL)中的搅拌溶液用2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-羧酸(中间体12)(0.39g, 0.94mmol, 1.0eq.)和DCC(0.38g, 1.88mmol, 2.0eq.)处理。在微波辐射下将所得反应混合物加热至150℃并搅拌15分钟。用冰冷水(30mL)稀释反应混合物,用乙酸乙酯(30mL)萃取。合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。所需产物证明是水溶性的,因此水层被冻干并用10% MeOH:DCM溶液洗涤。将所得滤液在高真空下浓缩,得到粗物质,将其通过制备型HPLC纯化,得到标题化合物,为灰白色固体(0.105g, 产率:15%)。

[1208] 高温 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz, 348.5K): δ ppm 1.20 (s, br, 3H), 1.86 (s, br, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.35 (s, br, 1H), 2.60-2.70 (m, 2H), 2.98 (s, 2H), 3.52 (s, br, 4H), 3.99 (s, br, 4H), 4.25-4.38 (m, 2H), 4.56 (s, br, 2H), 4.78-5.03 (m, 5H), 4.99-5.04 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.10 (s, br, 2H), 7.24-7.42 (m, 8H), 7.55 (d, br, $J=8\text{Hz}$, 1H), 9.31-9.36 (m, 2H), 10.70 (s, 1H). 隐藏在溶剂峰下的脂肪族质子。LCMS (方法A): 1.298min, MS: ES+827.27 (M+1)。分析型HPLC (方法C): 5.182min. 95.9%。

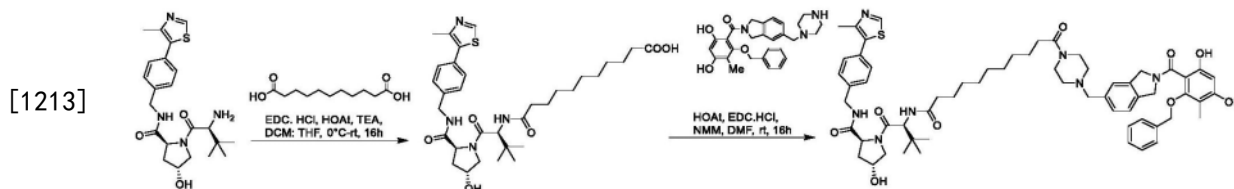
[1209] 5-(4-((1-(2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-羧基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟代异吲哚啉-1,3-二酮: 实施例23

[1210] 使用类似于实施例22的方法由2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-(哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮盐酸盐和4-甲酰基哌啶-1-羧酸叔丁酯(CAS:137076-22-3)以及制备型HPLC纯化(方法X)制备。

[1211] 高温 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz, 348K): δ ppm 1.12-1.14 (m, 2H), 1.75-1.78 (m, 2H),

1.85 (m, br, 1H), 1.99 (s, 3H), 2.07-2.08 (m, 1H), 2.25-2.33 (m, 2H), 2.60-2.68 (m, 5H), 2.85-2.93 (m, 2H), 3.28 (s, br, 4H), 4.00 (s, br, 4H), 4.56 (s, br, 2H), 4.77 (s, br, 2H), 4.79-4.9 (m, 2H), 5.04-5.08 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.22-7.42 (m, 7H), 7.43 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.64 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 9.52 (bs, 2H). LCMS (方法A): 1.419min, MS: ES+859.2 (M+1). 分析型 HPLC (方法B): 5.240min. 97.9%.

[1212] (2S,4R)-1-((S)-2-(11-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-11-氧代十一烷基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺: 实施例24



[1214] 11-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-11-氧代十一酸

[1215] 将十一烷二酸 (3.77g, 17.45mmol, 5.0eq.) (CAS:1852-04-6) 在 DCM:THF (1:1) (37.5mL) 中的搅拌溶液在 0°C 用 EDC·HCl (0.8g, 4.17mmol, 1.2eq.) 和 HOAt (0.57g, 4.19mmol, 1.2eq.) 处理。然后加入 (2S,4R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (CAS:2137142-47-1) (1.5g, 3.49mmol, 1.0eq.) (CAS:1448297-52-6) 和 TEA (1.23g, 12.18mmol, 3.5eq.)，并将所得反应混合物在室温下搅拌 16 小时。在减压下浓缩反应混合物，通过柱色谱纯化粗产物 (在 8% MeOH 的 DCM 溶液中洗脱产物)，得到粘性固体形式的标题化合物 (2.5g, 定量, 3.97mmol)。

[1216] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ ppm 0.93 (s, 6H), 1.18 (t, $J=18\text{Hz}$, 10H), 1.24 (s, br, 6H), 1.46-1.47 (m, 3H), 1.88-1.89 (m, 1H), 2.03-2.18 (m, 2H), 2.18 (t, $J=18\text{Hz}$, 2H), 2.22-2.28 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 3.04-3.09 (m, 6H), 3.16 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 3.65-3.66 (m, 1H), 4.23-4.24 (m, 1H), 4.35 (s, br, 1H), 4.40-4.44 (m, 1H), 4.54 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.43 (m, 3H), 7.86 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 8.57-8.60 (m, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.72-9.73 (m, 1H), 11.9-12.1 (m, 1H). LCMS (方法A): 1.737min, MS: ES+629.3 (M+1).

[1217] (2S,4R)-1-((S)-2-(11-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-11-氧代十一烷基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺: 实施例24

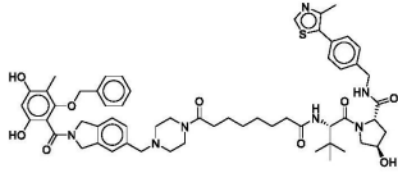
[1218] 11-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-11-氧代十一烷酸 (1.43g, 2.28mmol, 1eq.) 在 DMF (14.3mL) 中的搅拌溶液在室温下用 EDC·HCl (0.53g, 2.76mmol, 1.22eq.) 和 HOAt (0.031g, 0.23mmol, 0.1eq.) 处理。加入 (2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯基) (5-(哌嗪-1-基甲基)异吲哚啉-2-基) 甲酮 (中间体3) (2.15g, 4.54mmol, 2.0eq.) 和 NMM (0.55g, 2.72mmol, 1.2eq.) 并在室温下搅拌反应混合物 16 小时。用水 (200mL) 稀释反应混合物，并用乙酸乙酯 (3x200mL) 萃取。用冰冷的水 (3x100mL) 洗涤有机层。合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥，过滤并减压浓缩。通过制备型 HPLC (方法P) 纯化粗制产物，随后冻干纯级分，得到标题化合物，为白色固体 (0.289g, 产率: 14%)。

[1219] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ ppm 0.93 (s, 8H) , 1.23 (s, 10H) , 1.86 (s, 5H) , 1.86-1.93 (m, 1H) , 1.97 (s, 3H) , 2.01-2.06 (m, 1H) , 2.08-2.12 (m, 1H) , 2.24-2.33 (m, 5H) , 2.44 (s, 3H) , 3.43-3.47 (m, 4H) , 3.62-3.65 (m, 2H) , 4.18-4.24 (m, 1H) , 4.35 (s, 1H) , 4.41-4.44 (m, 3H) , 4.53-4.56 (m, 2H) , 4.68-4.72 (m, 3H) , 4.74-4.90 (m, 1H) , 5.15 (s, 1H) , 6.30 (s, 1H) , 7.17 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H) , 7.21-7.36 (m, 5H) , 7.37-7.43 (m, 6H) , 7.86 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H) , 8.58 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H) , 8.99 (s, 1H) , 9.53 (s, br, 2H) . LCMS (方法A) : 1.636min, MS: ES+1084.5 (M+1) . 分析型HPLC (方法C) : 7.42min, 98.4% .

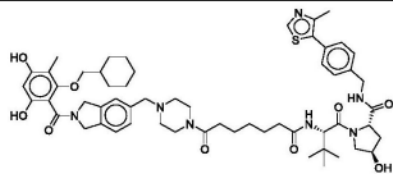
[1220] 使用所述中间体 (表3) , 用类似于实施例24的方法制备下列化合物

[1221] 表3

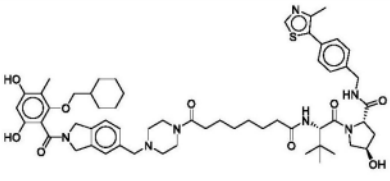
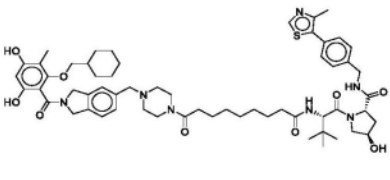
[1222]

实 施 例 编 号	结 构	分析数据
25		由辛酸(CAS:505-48-6)和中间体 3 , 以及制备型 HPLC 纯化(方法 Q)制备。 ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ ppm, 0.93 (s, 9H), 1.23 (s, 6H), 1.45 (bs, 6H), 1.97 (s, 3H), 2.22 - 2.29 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 3.65 (s, br, 2H), 4.19 - 4.25 (m, 2H), 4.34 (s, br, 2H), 4.40 - 4.44 (m, 4H), 4.54 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 3H), 4.72 (d, $J=8$

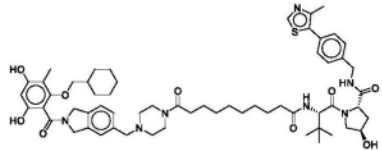
[1223]

		Hz, 3H), 4.89 - 4.95 (m, 2H), 5.13 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.17 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.21 - 7.31 (m, 5H), 7.34 - 7.37 (m, 3H), 7.39 - 7.43 (m, 3H), 7.86 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.57 (t, $J=6$ Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.51 (s, 2H).隐藏在溶剂峰下的脂肪族质子。LCMS (方法 A): 1.543 min, MS: ES+ 1042.7 (M+1).分析型 HPLC(方法 C): 5.595 min, 98.0%.
26		由庚二酸(CAS111-16-0)和中间体 10, 以及制备型 HPLC 纯化(方法 R)制备。 ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ ppm, 0.93 (s, 9H), 1.07 (s, br, 2H), 1.23 (s, br, 2H), 1.46 - 1.55 (m, 9H), 1.91 (s, 3H), 2.02 - 2.25 (m, 3H), 2.25 - 2.33 (m, 6H), 3.44 - 3.47 (m, 7H), 3.65 (s, br, 3H), 4.21 (d, $J=12$ Hz, 1H), 4.34 - 4.54 (m, 5H), 4.69 (s, br, 2H), 5.15 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 7.19 (s, br, 2H), 7.40 (d, $J=7.6$ Hz, 4H), 7.86 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.45 (s, 1H).隐藏在溶剂峰下的脂肪族质子。LCMS (方法 A): 1.626 min, MS:

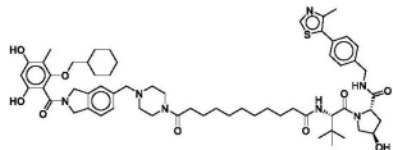
[1224]

		ES+ 1034.6 (M+1).分析型 HPLC(方法 B): 5.56 min. 98.8%.
27		由辛二酸(CAS:214335-49-6)和中间体 10, 以及制备型 HPLC 纯化(方法 S)制备。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ ppm, 0.93 (s, 9H), 0.93 - 1.12 (m, 3H), 1.23 (s, br, 4H), 1.44 - 1.62 (m, 10H), 1.91 (s, 3H), 1.85 - 2.12 (m, 4H), 2.20 - 2.40 (m, br, 8H), 2.44 - 2.50 (s, 3H) 3.35 - 3.47 (m, 6H), 3.61 - 3.65 (m, 3H), 4.22 (dd, <i>J</i>= 9.6 Hz, 1H), 4.34 (s, br, 1H), 4.40 - 4.55 (m, 5H), 4.69 (s, br, 2H), 5.15 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 7.19 - 7.23 (m, 2H), 7.31 - 7.33 (m, 1H), 7.39 - 7.43 (m, 3H), 7.88 (d, <i>J</i>= 9.2 Hz, 1H), 8.59 (t, <i>J</i>= 12 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.40 - 9.48 (m, br, 2H).LCMS (方法 A): 1.646 min, MS: ES+ 1048.6 (M+1). 分析型 HPLC(方法 C): 7.02 min. 97.0%.
28		由壬烷二酸(CAS:123-99-9)和中间体 10, 以 及制备型 HPLC 纯化(方法 T)制备。 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ ppm 0.93 (s, 9H), 1.07 - 1.16 (m, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.45 (s,

[1225]

		br, 3H), 1.56 - 1.63 (m, 6H), 1.91 (s, 3H), 2.00 - 2.20 (m, 2H), 2.25 (s, br, 4H), 2.44 (s, 3H) 3.33 - 3.41 (m, 4H), 3.44 - 3.50 (m, 3H), 3.61 - 3.65 (m, 3H), 4.21 (dd, $J= 5.2$ Hz, 5.6 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.42 (t, $J= 8$ Hz, 1H) 4.48 (s, br, 2H), 4.68 (d, $J= 17.2$ Hz, 1H) 4.74 (s, br, 2H), 5.12 (d, $J= 2.8$ Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 7.19 - 7.23 (m, 2H), 7.32 - 7.34 (m, 1H), 7.40 (q, $J= 7.6$ Hz, 3H), 7.85 (d, $J= 9.2$ Hz, 1H), 8.57 (t, $J= 6$ Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.36, (s, 1H), 9.45 (s, 1H).隐藏在溶剂峰下的脂肪族质子。 LCMS (方法 A): 1.642 min, MS: ES+ 1062.8 (M+1).分析型 HPLC(方法 B): 5.41 min, 99.5%.
29		由癸二酸(CAS111-20-6)和中间体 10, 以及制备型 HPLC 纯化(方法 U)制备。 ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ ppm 0.93 (s, 6H), 1.06 - 1.12 (m, 3H), 1.23 (s, br, 5H), 1.45 - 1.46 (m, br, 3H), 1.55 - 1.59 (m, 5H), 1.91 (s, 3H), 2.00 - 2.15 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.24 - 2.25 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.16 (d, $J=$

[1226]

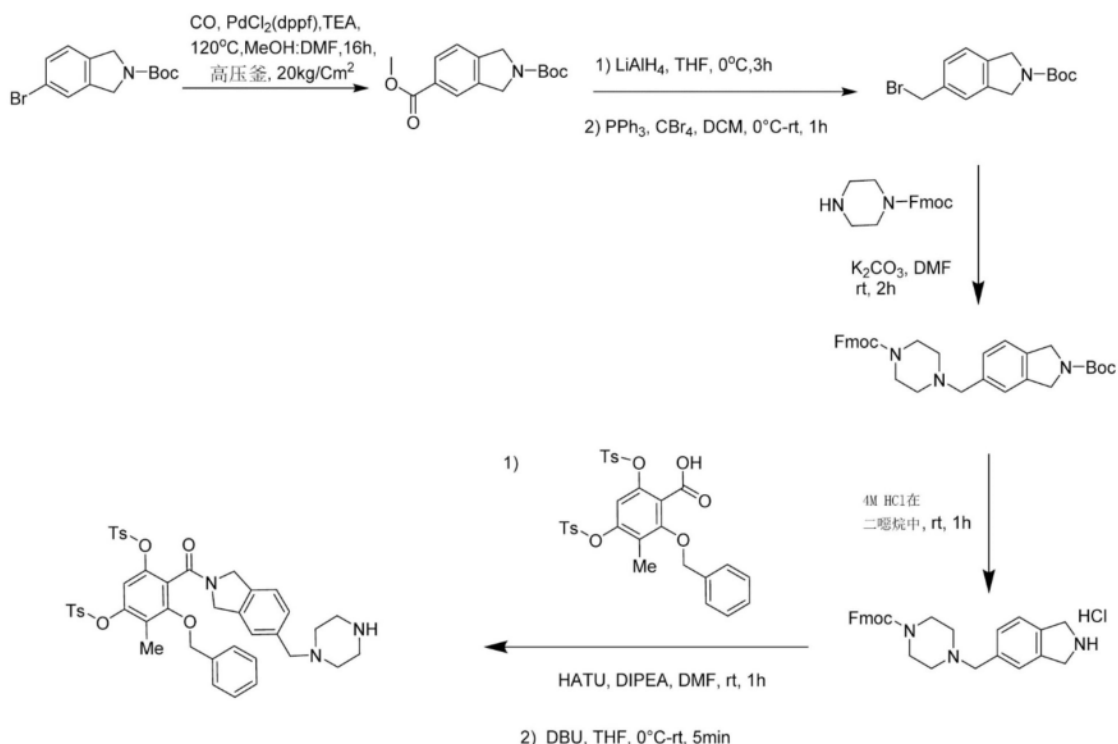
		4.8 Hz, 2H), 3.63 - 3.65 (m, 4H), 4.14 - 4.15 (m, 1H), 4.19 - 4.25 (m, 1H), 4.34 - 4.35 (m, 1H), 4.42 - 4.43 (m, 3H), 4.53 - 4.55 (m, 1H), 4.70 - 4.71 (m, 2H), 5.15 - 5.16 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 7.19 - 7.20 (m, 2H), 7.31 - 7.32 (m, 1H), 7.37 - 7.43 (m, 3H), 7.87 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.59 - 8.60 (m, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.39 (bs, 1H), 9.48 (bs, 1H).隐藏在溶剂峰下的脂肪族质子。LCMS (方法 A): 1.717 min, MS: ES+ 1076.7 (M+1).分析型 HPLC(方法 C): 7.79 min. 97.8%.
30		由十一烷二酸(CAS:1852-04-6)和中间体 10, 以及制备型 HPLC 纯化(方法 W)制备。 ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, D_2O 交换态): δ ppm 0.93 (s, 9H), 1.07 - 1.23 (m, 4H), 1.24 (s, 9H), 1.46 - 1.70 (m, 16H) 1.88 (s, 3H), 2.05 - 2.15 (m, 4H), 2.22 - 2.31 (m, 6H), 2.33 (s, 3H), 3.14 - 3.46 (m, 4H), 3.65 (s, br, 3H), 4.12 - 4.45 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 7.11 - 7.15 (m, 1H), 7.26 - 7.37 (m, 5H), 7.82 (s, 1H), 8.87 (s, 1H).隐藏在溶剂峰下的脂肪族

[1227]

质子。LCMS (方法 A): 1.737 min, MS: ES+
1090.7 (M+1).HPLC (方法 B): 5.95 min.
98.7%.

[1228] 中间体的制备

[1229] 5-(苄氧基)-4-甲基-6-(5-(哌嗪-1-基甲基)异吲哚啉-2-羰基)-1,3-亚苯基双(4-甲基苯磺酸酯): 中间体1



[1231] 2-(叔丁基)5-甲基异吲哚啉-2,5-二羧酸酯

[1232] 5-溴异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (CAS:201940-08-1) (36g, 120.8mmol, 1eq.) 在 MeOH:DMF (324:36mL) 中的搅拌溶液在室温下在高压釜中用 TEA (48.8mL, 362.4mmol, 3.0eq.) 处理, 并用 N₂ 脱气 10-15 分钟; 随后添加 PdCl₂(dppf) (17.67g, 24.16mmol, 0.2eq.)。将反应混合物置于 20kg/cm² 一氧化碳气体压力下。将所得反应混合物加热至 120°C 并搅拌 16h。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。用水 (800mL) 稀释粗物质, 并用 EtOAc (2×900mL) 萃取。合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩。粗产物用柱色谱纯化 (硅胶, 用 20% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱), 得到标题化合物 (28g)。

[1233] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δppm 1.45 (s, 9H), 3.84 (s, 3H), 4.62 (s, br, 4H), 7.46 (t, J=4.8Hz, 1H), 7.88-7.91 (dd, J=8.8Hz, 12.8Hz, 2H)。LCMS (方法 A): 2.096min, MS: ES+ 222.09 (M-56)。

[1234] 5-(羟甲基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯

[1235] 在 0°C 下, 将搅拌着的 2-(叔丁基)5-甲基异吲哚啉-2,5-二羧酸酯 (31g, 111.8mmol) 在 0°C 下的 THF (310mL) 溶液用 LiAlH₄ 溶液 (1M, 在 THF) (111mL, 111.8mmol,

1.0eq.) 逐滴处理。将所得反应混合物在0℃搅拌3h。将得到的反应混合物倒入冷的饱和氯化铵水溶液(800mL)中,萃取到乙酸乙酯(3×900mL)中。用无水Na₂SO₄干燥合并的有机层,过滤并真空浓缩,得到标题化合物(15.0g)。这种材料无需进一步纯化即可用于下一步。

[1236] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δppm 1.45 (s, 9H), 4.48 (d, J=5.6Hz, 2H), 4.55-4.56 (m, 4H), 5.20 (t, J=5.6Hz, 1H), 7.19-7.26 (m, 3H)。LCMS (方法A): 1.685min, MS: ES+194.03 (M-56)。

[1237] 5-(溴甲基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯

[1238] 将5-(羟甲基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(12g, 48.19mmol, 1.0eq.)在DCM(120mL)中的搅拌溶液在0℃用T3P(15.15g, 57.83mmol, 1.2eq.)和CBr₄(19.14g, 57.83mmol, 1.2eq.)处理。将所得反应混合物在室温下搅拌30分钟。在减压下浓缩以获得粗物质(45.0g),其通过柱色谱纯化(产物在己烷中的20%乙酸乙酯中洗脱),产生标题化合物,为白色固体(12.0g, 产率:80%)。

[1239] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δppm 1.45 (s, 9H), 4.56 (d, J=8.4Hz, 4H), 4.71 (s, 2H), 7.29-7.40 (m, 3H)。

[1240] 5-((4-(((9H-苄-9-基)甲氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯

[1241] 在室温和氮气氛下,用K₂CO₃(15.92g, 15.38mmol, 3.0eq.)处理5-(溴甲基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(12g, 38.46mmol, 1.0eq.)在DMF(120mL, 10v)中的搅拌溶液,并搅拌15分钟。向反应混合物中加入Fmoc-哌嗪·HCl(11.84g, 38.46mmol, 1.0eq.) (CAS:215190-22-0),并在室温下搅拌2小时。用乙酸乙酯(250mL)稀释所得反应混合物,并用冷盐水溶液(4×250mL)洗涤。用Na₂SO₄干燥合并的有机层,过滤并真空浓缩,得到标题化合物(12g, 产率:60%)。

[1242] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δppm 1.45 (s, 9H), 3.33 (s, 1H), 2.21 (s, br, 4H), 3.26-3.42 (s, br, 4H), 3.44 (s, 2H), 4.23-4.26 (m, 1H), 4.36 (d, J=6.4Hz, 2H), 4.53-4.54 (s, br, 4H), 7.18-7.42 (m, 7H), 7.59 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.86 (d, J=7.2Hz, 2H)。LCMS (方法A): 1.806min, MS: ES+540.3 (M+1)。

[1243] (9H-苄-9-基)甲基4-(异吲哚啉-5-基甲基)哌嗪-1-羧酸二盐酸盐

[1244] 将5-((4-(((9H-苄-9-基)甲氧基)羰基)哌嗪-1-基)甲基)异吲哚啉-2-羧酸酯(8.0g, 14.83mmol, 1.0eq.)在DCM(80mL)中的搅拌溶液在0℃滴加4N HCl的二噁烷(40mL)溶液,然后在室温下搅拌1小时。所得反应混合物在减压下浓缩。用乙醚(3×40mL)研制粗产物,得到标题化合物(8g, 定量)。

[1245] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δppm 2.92-2.95 (m, 2H), 3.27 (d, J=12Hz, 2H), 3.74 (s, br, 2H), 3.96-3.98 (m, 2H), 4.26-4.37 (m, 5H), 4.52 (t, J=5.2Hz, 4H), 7.34 (t, J=7.2Hz, 2H), 7.42 (t, J=7.2Hz, 2H), 7.49 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.63 (d, J=6.8Hz, 4H), 7.90 (d, J=7.6Hz, 2H), 10.16 (bs, 2H), 11.67 (bs, 1H)。2.HCl salt。LCMS (方法A): 1.184min, MS: ES+440.2 (M+1)。

[1246] 4-((2-(2-(苄氧基)-3-甲基-4,6-双(甲苯磺酰氧基)苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-羧酸(9H-苄-9-基)甲酯

[1247] 2-(苄氧基)-3-甲基-4,6-双(甲苯磺酰氧基)苯甲酸(中间体16)(7g, 12.02mmol, 1.0eq.)在DMF(70mL)中的搅拌溶液在0℃在氮气氛下用HATU(6.85g, 18.04mmol, 1.5eq.)、

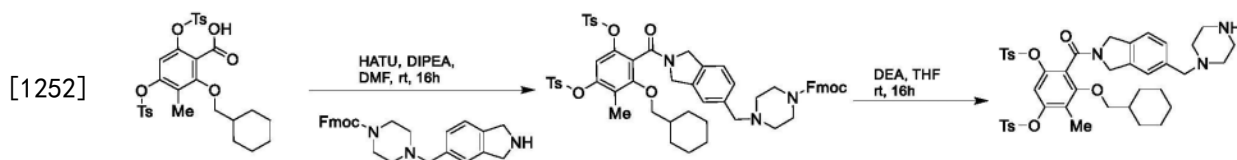
DIPEA (4.65g, 36.08mmol, 3.0eq.) 处理并搅拌15分钟。加入 (9H-芴-9-基) 甲基4- (异吲哚啉-5-基甲基) 哌嗪-1-羧酸二盐酸盐 (6.3g, 13.23mmol, 1.1eq.) 并在0℃下搅拌反应混合物1小时。用乙酸乙酯 (250mL) 稀释所得反应混合物, 并用冷盐水溶液 (4×250mL) 洗涤。用硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤并减压浓缩。粗物质通过快速色谱法纯化 (产物在己烷中的52%乙酸乙酯中洗脱), 得到标题化合物, 其直接用于下一步骤 (6.3g, 产率: 52%)。LCMS (方法A): 2.317min, 2.346min, MS: ES+1004.6 (M+1)。

[1248] 5- (苄氧基)-4-甲基-6- (5- (哌嗪-1-基甲基) 异吲哚啉-2-羰基)-1,3-亚苯基双 (4-甲基苯磺酸酯): 中间体1

[1249] 在0℃和氮气氛下, 用DBU (1.0g, 6.58mmol, 2.0eq.) 处理 (9H-芴-9-基) 甲基4- ((2- (2- (苄氧基)-3-甲基-4,6-双 (甲苯磺酰氧基)-苯甲酰基) 异吲哚啉-5-基) 甲基) 哌嗪-1-羧酸酯 (3.3g, 3.29mmol, 1.0eq.) 在THF (33mL) 中的搅拌溶液。将所得反应混合物在0℃搅拌5分钟。将所得反应混合物倒入水 (120mL) 中, 用乙酸乙酯 (6×100mL) 萃取, 然后用10%甲醇的DCM溶液 (3×100mL) 萃取。用硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤并减压浓缩。通过快速色谱法纯化粗产物 (用15%甲醇的DCM溶液洗脱产物), 得到标题化合物 (1.72g, 产率: 67%)。

[1250] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 1.87 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.46 (m, br, 7H), 2.91-2.95 (m, 4H), 3.47-3.83 (m, 2H), 3.80 (d, J=14.4Hz, 1H), 4.33-4.38 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.87 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.09-7.13 (m, 1H), 7.19-7.28 (m, 6H), 7.30-7.34 (m, 3H), 7.54 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.69 (d, J=6.8Hz, 2H), 7.78 (d, J=7.6Hz, 2H)。LCMS (方法A): 1.847min, 1.878min, MS: ES+782.1 (M+1)。

[1251] 5- (环己氧基)-4-甲基-6- (5- (哌嗪-1-基甲基) 异吲哚啉-2-羰基)-1,3-亚苯基双 (4-甲基苯磺酸酯): 中间体2



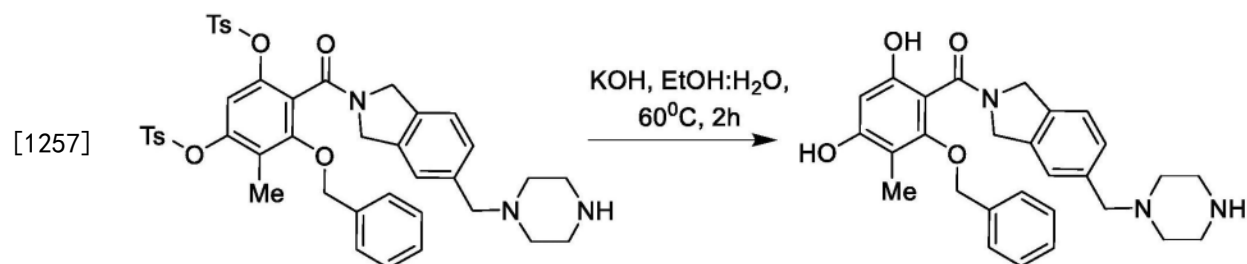
[1253] 将2- (环己基甲氧基)-3-甲基-4,6-双 (甲苯磺酰氧基) 苯甲酸 (中间体17) (20g, 34.0mmol, 1.0eq.) 在DMF (200mL) 中的搅拌溶液在0℃氮气氛下用HATU (19.3g, 51.02mmol, 1.5eq.) 和DIPEA (8.7g, 68.02mmol, 2.0eq.) 处理, 并搅拌15分钟。将 (9H-芴-9-基) 4- (异吲哚啉-5-基甲基) 哌嗪-1-羧酸甲酯盐酸盐 (在中间体1的制备中描述) (21g, 44.21mmol, 1.1eq.) 加入到反应混合物中, 然后在0℃下搅拌16小时。所得反应混合物用水 (100mL) 稀释, 用EtOAc (3×100mL) 萃取, 有机层用冷盐水溶液 (3×200mL) 洗涤。用硫酸钠干燥有机层, 过滤并减压浓缩。通过快速色谱法纯化粗产物 (用2% MeOH的DCM溶液洗脱产物), 得到 (9H-芴-9-基) 甲基4- ((2- (2- (环己基甲氧基)-3-甲基-4,6-双 (甲苯磺酰氧基) 苯甲酰基) 异吲哚啉-5-基) 甲基) 哌嗪-1-羧酸酯, 为黄色固体 (15.5g, 产率: 57.00%)。LCMS (方法A): 2.465min, 2.508min, MS: ES+1010.69 (M+1)。

[1254] 室温下用DEA (30.9g, 306.9mmol, 20eq.) 处理 ((9H-芴-9-基) 甲基4- ((2- (2- (环己基甲氧基)-3-甲基-4,6-双 (甲苯磺酰氧基) 苯甲酰基) 异吲哚啉-5-基) 甲基) 哌嗪-1-羧酸酯 (15.5g, 15.3mmol, 1.0eq.) 在THF (150mL) 中的溶液, 并在室温下搅拌16小时。将所得反应混合物减压浓缩, 粗产物通过快速柱色谱纯化 (产物用10%甲醇的DCM溶液洗脱), 得到标题

化合物,为黄色固体(7g,产率:58.3%)。

[1255] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ ppm 0.81-0.88 (m, 2H), 0.99-1.07 (m, 3H), 1.50 (s, br, 6H), 1.83 (s, 3H), 2.18 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.56 (s, br, 4H), 3.05 (s, br, 4H), 3.17 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 4.40 (d, $J=14.4\text{Hz}$, 2H), 4.65 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 6.69 (d, $J=39.2\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.30 (m, 4H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.53-7.54 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7.66 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.77 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 8.77 (bs, 1H). LCMS (方法A): 2.039min, 2.090min, MS: ES+ 788.3 (M+1).

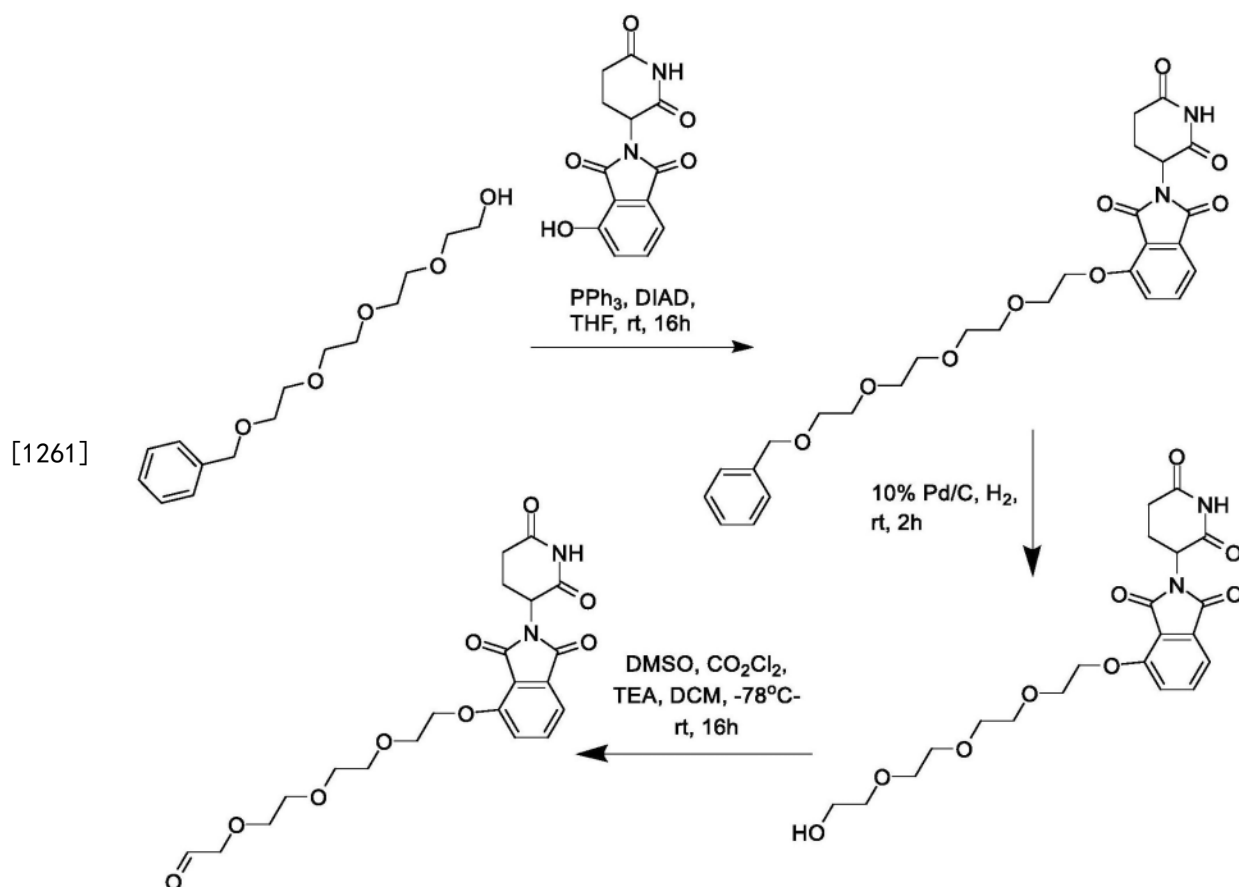
[1256] 2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯基(5-(哌嗪-1-基甲基)异吲哚啉-2-基)甲酮:中间体3



[1258] 室温下,将5-(苄氧基)-4-甲基-6-(5-(哌嗪-1-基甲基)-异吲哚啉-2-羰基)-1,3-亚苯基双(4-甲基苯磺酸酯)(0.3g, 0.38mmol, 1.0eq.)在EtOH:H₂O (2:1) (7.5mL)中的搅拌溶液在室温下用KOH(0.860g, 15.35mmol, 40eq.)处理,并将反应混合物加热至60℃并搅拌2小时。将所得反应混合物冷却至室温,倒入冰冷的水(50mL)中,用KHSO₄溶液酸化,用20% MeOH:DCM (2×100mL)萃取。然后用饱和NaHCO₃溶液碱化水层,并用20% MeOH:DCM (3×100mL)萃取。合并的有机层用Na₂SO₄干燥,过滤,减压浓缩,得到标题化合物,为灰白色固体(0.2g,产率:定量)。

[1259] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ ppm 1.57-1.58 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 2.23-2.32 (m, 4H), 2.64 (s, br, 4H), 4.44-4.49 (m, 1H), 4.71 (bs, 4H), 4.87-4.89 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 7.15-7.16 (m, 2H), 7.22-7.31 (m, 4H), 7.34-7.36 (m, 2H), 9.75 (s, br, 2H). LCMS (方法A): 1.122min, MS: ES+ 474.2.

[1260] 2-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧异吲哚啉-4-基)氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙醛:中间体4



[1262] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((1-苯基-2,5,8,11-四氧杂十三碳-13-基)氧基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1263] 在5个平行反应中进行,每个反应1.0g。2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(1g,3.65mmol,1.0eq.) (CAS:5054-59-1),1-苯基-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-醇(1.14g,4.01mmol,1.1eq.) (CAS:86259-87-2)和三苯基膦(1.05g,4.00mmol,1.1eq.)在室温下在氮气气氛下溶于THF(10mL)中。加入DIAD(98%)(0.96g,4.75mmol,1.3eq.)并在室温下搅拌反应混合物16小时。将所得反应混合物减压浓缩,粗产物通过柱色谱纯化(产物在1%甲醇的DCM溶液中洗脱),得到标题化合物(7.0g,产率:70.9%)。

[1264] ¹H NMR (DMSO-d₆,400MHz):δppm 2.00-2.03(m,1H),2.55-2.67(m,1H),2.84-2.89(m,1H),3.39-3.41(m,1H),3.46-3.52(m,4H),3.53-3.55(m,6H),3.62-3.65(m,2H),3.78-3.80(m,2H),4.32-4.34(m,2H),4.47-4.48(m,2H),5.06-5.10(m,1H),7.26-7.35(m,6H),7.45(d,J=7.2Hz,1H),7.52(d,J=8.4Hz,1H),7.78-7.80(m,1H),11.10(s,1H).LCMS(方法A):1.717min,MS:ES+541.2(M+1)。

[1265] 2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-4-(2-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1266] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((1-苯基-2,5,8,11-四氧杂十三碳-13-基)氧基)异吲哚啉-1,3-二酮(7.0g,12.94mmol,1.0eq.)在MeOH(70mL)中的搅拌溶液在室温下用10%Pd/C(50%在水中)(7.0g)处理,并在H₂(g)气氛下搅拌2小时。使用MeOH:DCM(1:1)(500mL)通过硅藻土床过滤所得反应混合物,并在减压下浓缩。通过快速色谱法(4.4%甲醇的DCM溶液)纯化得到的粗产物(5.5g),得到标题化合物(4.8g,产率:82.4%)。

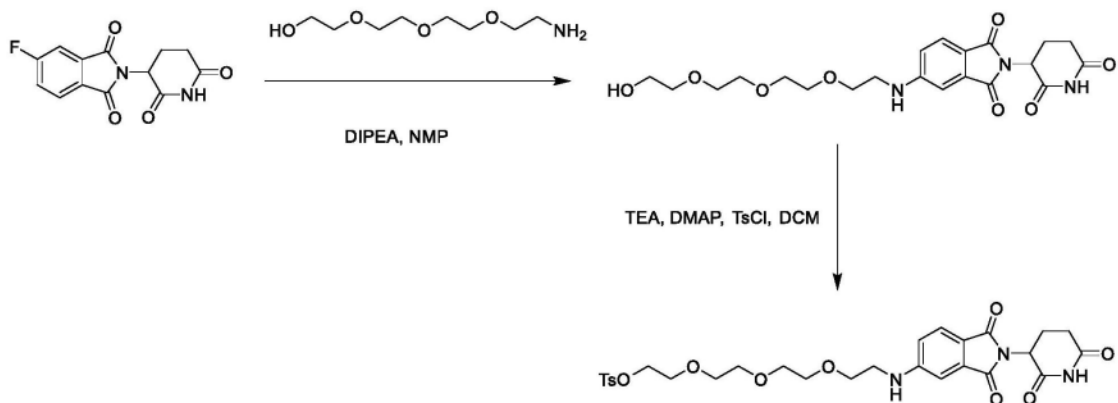
[1267] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ_{ppm} 2.00-2.03 (m, 1H), 2.55-2.67 (m, 2H), 2.84-2.89 (m, 1H), 3.38-3.42 (m, 4H), 3.45-3.54 (m, 6H), 3.63-3.65 (m, 2H), 3.80 (s, br, 2H), 4.09-4.10 (m, 1H), 4.34 (s, br, 2H), 4.55-4.59 (m, 2H), 5.06-5.11 (m, 1H), 7.45 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.81 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 11.10 (s, 1H). LCMS (方法A): 1.129min, MS: ES+451.1 (M+1).

[1268] 2-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧异吲哚啉-4-基)氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙醛:中间体4

[1269] 在-78℃下,将DMSO(0.607g,7.7mmol,3.5eq.)在DCM(3mL)中的搅拌溶液用草酰氯(0.6g,4.4mmol,1.0eq.)的DCM(3mL)溶液逐滴处理。将反应混合物在-78℃下搅拌10分钟。将2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-4-(2-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)异吲哚啉-1,3-二酮(1.0g,2.22mmol,1eq.)在DCM(3mL)中的溶液加入到反应混合物中,在-78℃下搅拌1小时。在-78℃下将TEA(1.34g,13.26mmol,6eq.)加入到反应混合物中,并再搅拌1.5小时。将所得反应混合物逐渐升至室温,并搅拌16小时。将反应混合物倒入冰冷的水(100mL)中,用DCM(3×300mL)萃取。合并的有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。粗产物通过柱色谱纯化(以4.8%MeOH的DCM溶液硅胶洗脱产物),得到标题化合物(0.5g,产率:50.2%)。

[1270] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ ppm 2.13-2.16(m, 1H), 2.72-2.93(m, 3H), 3.68-3.75(m, 6H), 3.80-3.82(m, 2H), 3.95-3.97(m, 2H), 4.17-4.18(m, 2H), 4.36-4.38(m, 2H), 4.94-4.99(m, 1H), 7.28(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.48(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.69(t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.08(s, 1H), 9.73(s, 1H). LCMS(方法B: 6.884min, MS: ES+466.4(M+1)).

[1271] 2-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧嘧啶-3-基)-1,3-二氧异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)4-甲基苯磺酸乙酯:中间体5



[1272]

[1273] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基
氨基)异吲哚啉-1,3-二酮

[1274] 2-(2,6-二氧化-3-嘧啶基)-5-氟-异吲哚啉-1,3-二酮(CAS:835616-61-0;1eq)、2-[2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙醇(CAS:86770-74-3;1.1eq.)和DIPEA(3eq)的NMP溶液(5mL/g)加热至100℃保持1小时。将混合物冷却至环境温度,并加入5%的柠檬酸水溶液。用EtOAc萃取产物,用盐水洗涤合并的有机层,用无水硫酸镁干燥,真空除去溶剂。通过柱色谱(DCM/MeOH,0-20%MeOH)纯化,得到标题化合物,为淡绿色固体(30%产率)。

[1275] ^1H NMR (CDCl_3) δ : 8.02 (1H, s), 7.63 (1H, d, $J=8.3$), 7.04 (1H, d, $J=2.1$), 6.83 (1H,

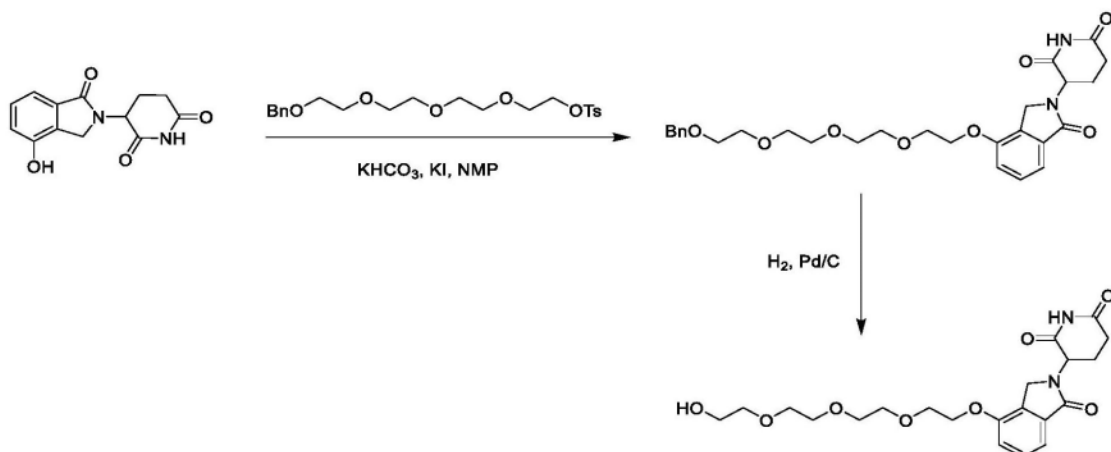
dd, $J=8.3, 2.1$), 4.95 (1H, dd, $J=12.4, 5.2$), 3.81-3.66 (15H, m), 3.42 (2H, t, $J=4.7$), 2.96-2.67 (4H, m), 2.15 (1H, m). LCMS (Method T2) m/z (ES⁺): 450.3 [M+H]⁺, 472.3 [M+Na]⁺.

[1276] 2-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)4-甲基苯磺酸乙酯: 中间体5

[1277] 室温下, 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮、TEA (3eq.) 和 DMAP (0.1eq.) 在 DCM (20mL/mmol) 中的搅拌溶液用 TsCl (1.2eq.) 处理, 并将所得混合物在室温下搅拌过夜。进一步加入 TsCl (0.6eq.)、TEA (1.5eq.) 和 DMAP (0.1eq.), 并将混合物搅拌4小时。混合物用水洗涤, 水相用 DCM 萃取, 合并有机层, 用饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 真空除去溶剂。通过柱色谱纯化 (己烷/乙酸乙酯, 0-100% 乙酸乙酯) 得到标题化合物, 为澄清油状物 (73% 产率)。

[1278] ¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.98 (1H, s), 7.81 (2H, d, $J=8.5$), 7.62 (1H, d, $J=8.4$), 7.35 (2H, d, $J=8.5$), 7.00 (1H, d, $J=2.1$), 6.80 (1H, dd, $J=8.4, 2.1$), 4.95 (1H, dd, $J=12.2, 5.2$), 4.21-4.15 (2H, m), 3.80-3.60 (12H, m), 3.43 (2H, t, $J=5.3$), 2.95-2.69 (4H, m), 2.46 (3H, s), 2.115 (1H, m). LCMS (Method T2) m/z (ES⁺): 604.2 [M+H]⁺, 626.2 [M+Na]⁺.

[1279] 3-(4-(2-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮: 中间体6



[1281] 3-[4-[2-[2-(2-苄氧基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1282] 3-(4-羟基-1-氧代-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (CAS: 1061604-41-8; 1eq.) 在 NMP (5.5mL/mmol) 中的搅拌溶液用 1-苯基-2,5,8,11-四氧杂十三烷基-13-基-4-甲基苯磺酸酯 (CAS: 89346-82-7; 1.2eq.)、碳酸氢钾 (2eq.) 和碘化钾 (1eq.) 处理。将混合物在 110℃ 搅拌过夜, 然后冷却至环境温度, 加入到饱和盐水溶液并用乙酸乙酯提取产物。用盐水洗涤有机层, 用无水硫酸镁干燥, 真空除去溶剂。通过柱色谱纯化 (DCM/丙酮, 0-100% 丙酮) 得到标题化合物, 为黄色油状物 (产率 43%)。

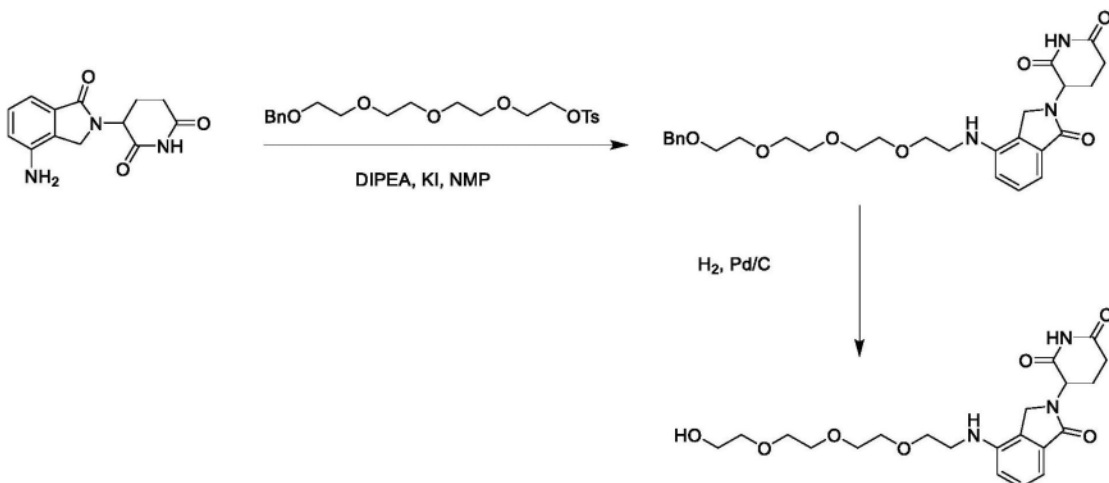
[1283] ¹H NMR (d₆-DMSO) δ : 10.97 (1H, br, s), 7.48 (1H, t, $J=7.8$), 7.38-7.23 (7H, m), 5.11 (1H, dd, $J=13.2, 5.1$), 4.47 (2H, s), 4.36 (1H, d, $J=17.4$), 4.26-4.16 (2H, m), 3.78-3.48 (13H, m), 2.94 (1H, m), 2.58 (1H, m), 2.43 (1H, m), 2.00 (1H, m). LCMS (Method T1) m/z (ES⁺): 527.3 [M+H]⁺, 549.3 [M+Na]⁺.

[1284] 3-(4-(2-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮:中间体6

[1285] 将3-[4-[2-[2-[2-(2-苄氧基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮溶解在乙醇(10mL/mmol)中,并在真空下脱气,并用氮气置换气氛。加入10%Pd/C(在湿载体上为10%wt/wt),重复脱气,并将气氛切换至氢气。然后将悬浮液在环境温度下搅拌过夜。过滤除去催化剂,浓缩滤液得到标题化合物(产率56%)。

[1286] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 10.97 (1H, s), 7.49 (1H, d, $J=7.8$), 7.32 (1H, d, $J=7.0$), 7.27 (1H, d, $J=8.0$), 5.12 (1H, dd, $J=13.2, 5.1$), 4.56 (1H, t, $J=5.5$), 4.38 (1H, d, $J=17.4$), 4.30-4.20 (3H, m), 3.81-3.75 (2H, m), 3.63-3.57 (2H, m), 3.57-3.44 (8H, m), 3.42-3.37 (2H, m), 2.92 (1H, m), 2.59 (1H, m), 2.45 (1H, m), 2.00 (1H, m) LCMS (方法T1) m/z (ES $^+$): 437.1 [$M+H^+$] $^+$, 459.1 [$M+Na^+$] $^+$.

[1287] 3-(4-(2-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮:中间体7



[1289] 3-(1-氧代-4-((1-苄基-2,5,8,11-四氧杂十三碳-13-基)氨基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1290] 将1-苄基-2,5,8,11-四氧杂十三碳-13-基-4-甲基苯磺酸酯(CAS:89346-82-7; 2.8g)、来那度胺(CAS:191732-72-6;1.5g)、KI(0.96g)和DIPEA(1.5mL)的NMP(40mL)溶液加热至100℃过夜。将溶液冷却,加入盐水中,用乙酸乙酯萃取产物。用盐水洗涤合并的有机层,用无水硫酸镁干燥,真空除去溶剂。通过柱色谱(DCM/MeOH,0-10%MeOH)纯化得到标题化合物,为灰色油状物(2.7g)。

[1291] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 11.01 (1H, s), 7.41-7.26 (7H, m), 6.95 (1H, d, $J=7.7$), 6.80 (1H, d, $J=7.7$), 5.58 (1H, t, $J=5.7$), 5.11 (1H, dd, $J=13.2, 5.1$), 4.48 (2H, s), 4.23 (1H, d, $J=17.1$), 4.12 (1H, d, $J=17.1$), 3.65-3.27 (15H, m), 2.92 (1H, ddd, 18.9, 13.6, 5.4), 2.62 (1H, m), 2.30 (1H, ddd, 26.3, 8.8, 4.4) 2.03 (1H, m). LCMS (Method T1) m/z (ES $^+$): 526.3 [$M+H^+$] $^+$.

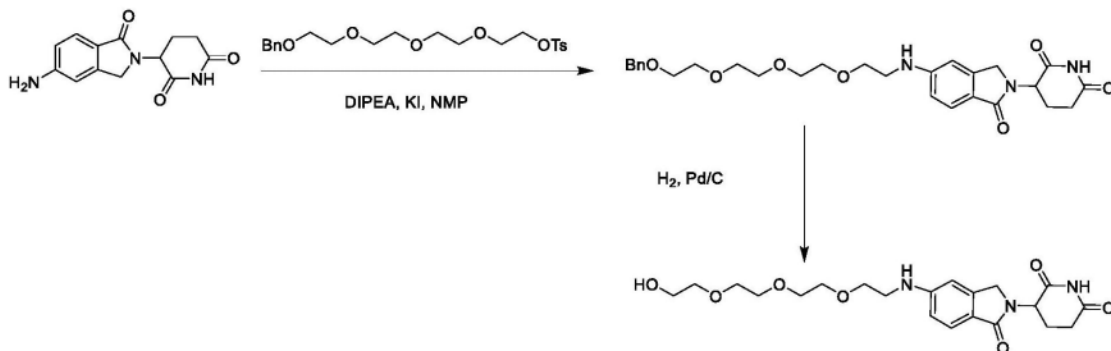
[1292] 3-(4-(2-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮:中间体7

[1293] 将3-(1-氧代-4-((1-苄基-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)氨基)异吲哚啉-2-

基)哌啶-2,6-二酮溶解在乙醇(10mL/mmol)中,并在真空下脱气,并用氮气置换气氛。加入10%Pd/C(在湿载体上为10%wt/wt),重复脱气,并将气氛切换至氢气。然后将悬浮液在环境温度下搅拌过夜。过滤除去催化剂,浓缩滤液得到标题化合物(产率100%)。

[1294] ^1H NMR (CDCl_3) δ : 8.18 (1H, s), 7.36 (1H, t, $J=7.7$), 7.28 (1H, m), 6.80 (1H, d, $J=7.7$), 5.24 (1H, dd, $J=13.2, 5.2$), 4.38 (1H, d, $J=15.9$), 4.24 (1H, d, $J=15.9$), 3.74 (2H, t, $J=5.0$), 3.71-3.58 (12H, m), 3.46-3.34 (2H, m), 2.96-2.76 (2H, m), 2.37 (1H, m), 2.20 (1H, m). LCMS (Method T1) m/z (ES⁺): 436.2 [$\text{M}+\text{H}^+$]⁺.

[1295] 3-(5-(2-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮: 中间体8



[1297] 3-(1-氧代-5-((1-苯基-2,5,8,11-四氧杂十三碳-13-基)氨基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1298] 将1-苯基-2,5,8,11-四氧杂十三碳-13-基-4-甲基苯磺酸酯(CAS:89346-82-7; 2.0g)、3-(5-氨基-1-氧代-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(CAS:191732-70-4; 1.0g)、KI (0.64g)和DIPEA(1mL)的NMP(20mL)溶液加热至100℃过夜。将溶液冷却并加入盐水中,产物用乙酸乙酯萃取,合并的有机层用盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,真空除去溶剂。通过柱色谱(DCM/MeOH, 0-10% MeOH)纯化得到标题化合物,为灰色油状物(0.98g, 48%)。

[1299] ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.96 (1H, br, s), 7.66 (1H, d, $J=8.4$), 7.38-7.29 (5H, s), 6.69 (1H, dd, $J=8.4, 2.0$), 6.60 (1H, s), 5.20 (1H, dd, $J=13.6, 5.2$), 4.58 (2H, s), 4.37 (1H, d, $J=15.6$), 4.22 (1H, d, $J=15.6$), 3.78-3.57 (15H, m), 3.36 (1H, t, $J=5.3$), 2.96-2.76 (2H, m), 2.40-2.14 (2H, m). LCMS (Method T1) m/z (ES⁺): 526.3 [$\text{M}+\text{H}^+$]⁺.

[1300] 3-(5-(2-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮: 中间体8

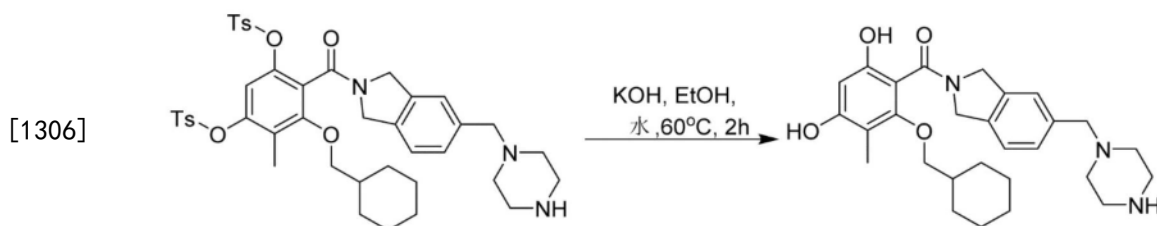
[1301] 将3-[5-[2-[2-[2-(2-苄氧基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙基氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮溶解在乙醇(10mL/mmol)中,并在真空下脱气,并用氮气置换气氛。加入10%Pd/C(在湿载体上为10%wt/wt),重复脱气,并将气氛切换至氢气。然后将悬浮液在环境温度下搅拌过夜。过滤除去催化剂,浓缩滤液得到标题化合物(产率86%)。

[1302] ^1H NMR (CDCl_3) δ : 8.31 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J=8.4$), 6.69 (1H, dd, $J=8.4, 2.0$), 6.60 (1H, m), 5.27 (1H, m), 5.19 (1H, dd, $J=13.2, 5.2$), 4.36 (1H, d, $J=15.7$), 4.22 (1H, d, $J=15.7$), 3.79-3.62 (14H, m), 3.36 (2H, q, $J=4.7$), 3.28 (1H, br, s), 2.94-2.76 (2H, m), 2.30 (1H, qd, $J=13.2, 5.2$), 2.18 (1H, m). LCMS (Method T1) m/z (ES⁺): 436.3 [$\text{M}+\text{H}^+$]⁺, 458.2 [$\text{M}+\text{Na}^+$]⁺.

[1303] 2-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代异吲哚啉-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙醛:中间体9

[1304] 如下以2个平行批次进行:DMSO(0.13g,1.72mmol,3.0eq.)和DCM(1.5mL)的搅拌溶液在-78℃的温度下在氮气气氛下逐滴用草酰氯处理15分钟。将3-(4-((2-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(中间体7)(0.25g,0.57mmol,1.0eq.)在DCM(1mL)和TEA(0.34g,3.44mmol,6.0eq.)中的溶液在-78℃温度和氮气气氛下滴加到反应混合物中。将所得反应混合物在室温下搅拌1小时。所得反应混合物在减压下浓缩,得到标题化合物(0.2g,0.46mmol),无需纯化即可使用。LCMS(方法A):1.042min,1.120min,MS:ES+433.9(M+1)。

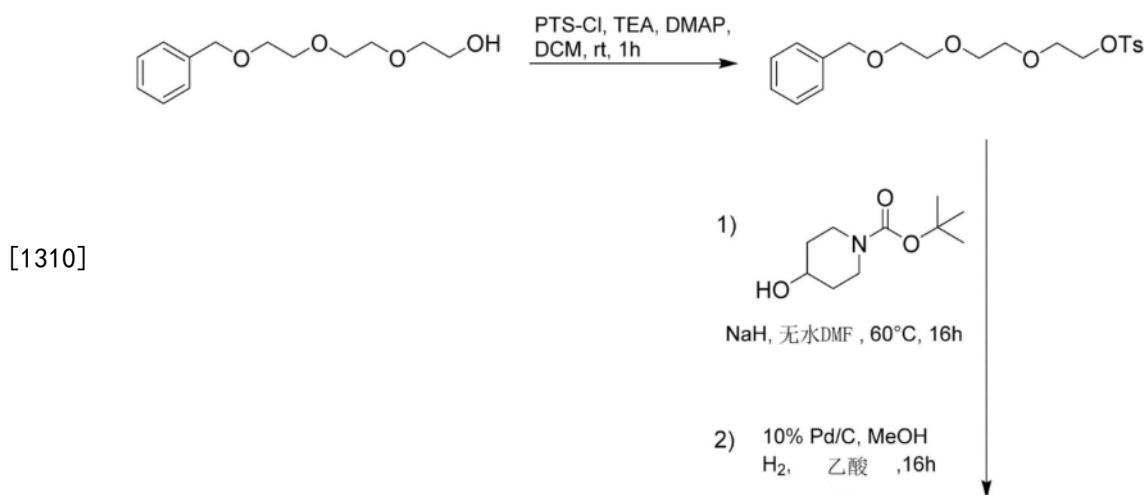
[1305] (2-(环己氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯基)(5-(哌嗪-1-基甲基)异吲哚啉-2-基)甲酮:中间体10



[1307] 在室温下用KOH水溶液(3.13g,55.90mmol,40当量,在最少量的水中)处理5-(环己氧基)-4-甲基-6-(5-(哌嗪-1-基甲基)异吲哚啉-2-羰基)-1,3-亚苯基双(4-甲基苯磺酸酯)(中间体2)(1.1g,1.39mmol,1.0eq.)在EtOH:水(11mL)中的搅拌溶液。将所得反应混合物加热至60℃并搅拌2小时,冷却至室温,用稀HCl(pH=7)中和,用乙酸乙酯(3×150mL)和10%甲醇的DCM溶液(3×150mL)萃取。用Na₂SO₄干燥合并的有机层,过滤并减压浓缩,得到标题化合物(2.1g.产率:80%)。

[1308] ¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz):δppm 0.94-0.98(m,2H),1.07-1.28(m,3H),1.56(s,br,6H),1.96(s,3H),2.28-2.29(m,4H),2.67-2.69(m,4H),3.46-3.50(m,2H obscured by water peak),3.48(m,1H),3.63(t,J=8.4Hz,1H),4.47-4.48(m,2H),4.69(s,2H),6.24(s,1H),7.18(m,3H),7.19-7.23(m,1H),9.40-9.50(m,2H).LCMS(方法A):1.303min,MS:ES+480.1(M+1)。

[1309] 4-(2-(2-氧代乙氧基)乙氧基)乙氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯:中间体11



[1311] 2-(2-(2-(苄氧基)乙氧基)乙氧基)乙基4-甲基苯磺酸酯

[1312] 2-(2-(2-(苄氧基)乙氧基)乙氧基)乙-1-醇 (CAS:55489-58-2) (10g, 41.6mmol, 1.0eq.) 在DCM (100mL) 中的溶液用TEA (8.4g, 83.3mmol, 2eq.)、DMAP (0.5g, 4.16mmol, 0.1eq.) 和对甲苯磺酰氯 (7.9g, 41.6mmol, 1eq.) 处理。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时, 然后减压浓缩。通过快速色谱法纯化粗物质 (用12%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱产物), 得到白色固体形式的标题化合物 (12g, 产率:73.1%)。

[1313] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ ppm 2.41 (s, 3H), 3.45-3.47 (m, 4H), 3.53 (s, 4H), 3.55-3.58 (m, 2H), 4.09-4.12 (m, 2H), 4.48-4.49 (m, 2H), 7.28-7.36 (m, 5H), 7.47 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7.78 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H)。LCMS (方法A): 2.182min, MS: ES+394.9 (M+1)。

[1314] 4-(2-(2-(2-(苄氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1315] 4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (5.6g, 27.9mmol, 1.1eq.) (CAS:108489-19-2) 在DMF (100mL) 中的溶液在0℃用NaH (60%矿物油溶液) (1.52g, 38.0mmol, 1.5eq.) 处理, 并搅拌45分钟。加入2-(2-(2-(苄氧基)乙氧基)乙氧基)乙基4-甲基苯磺酸酯 (10g, 25.3mmol, 1.0eq.), 并将所得反应混合物加热至60℃并搅拌16小时。将所得反应混合物倒入冰冷的水中 (100mL), 并用EtOAc (3x100mL) 萃取。用冷盐水溶液 (3x200mL) 洗涤合并的有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。粗物质通过快速色谱法纯化 (产物用己烷中的20% EtOAc洗脱), 得到标题化合物 (7g, 产率:65.2%)。

[1316] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ ppm 1.25-1.34 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.74-1.79 (m, 2H), 2.98 (s, br, 2H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.50-3.53 (m, 8H), 3.61-3.64 (m, 6H), 4.49 (s, 2H), 7.26-7.37 (m, 5H)。LCMS (方法A): 2.142min, MS: ES+323.8 (M-100)。

[1317] 4-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1318] 4-(2-(2-(2-(苄氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (6.8g, 16.07mmol, 1.0eq.) 在MeOH (70mL) 中的溶液在室温下的高压釜中用Pd/C (6.8g) (W/W) 处理。在室温下施加20kg/cm³的 H_2 气压, 将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。反应混合物通过硅藻土床过滤, 硅藻土床用20%甲醇的DCM溶液 (400mL) 洗涤。将所得滤液在减压下浓缩, 得到标题化合物, 为无色液体 (4g, 产率:74.7%)。

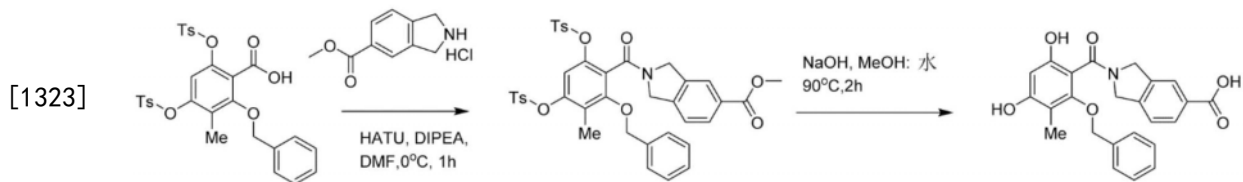
[1319] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ ppm 1.28-1.34 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.75-1.79 (m, 2H), 2.98 (s, br, 2H), 3.34-3.41 (m, 3H), 3.43-3.49 (m, 3H), 3.51-3.54 (m, 7H), 3.49-3.65 (m, 2H), 4.58 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H, D_2O 可交换态)。

[1320] 4-(2-(2-氧代乙氧基)乙氧基)乙氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯: 中间体11

[1321] 在-78℃下, 将DMSO (0.81g, 10.5mmol, 3.5eq.) 在DCM (7mL) 中的搅拌溶液用草酰氯 (1.13g, 9.0mmol, 3.0eq.) 在DCM (3mL) 中的溶液滴加处理, 并搅拌10分钟。将4-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (1.0g, 3.0mmol, 1eq.) 的DCM溶液缓慢加入反应混合物中, 然后在-78℃下搅拌1小时。滴加TEA (1.81g, 18.0mmol, 6eq.) 到反应混合物中并在-78℃搅拌3小时。用水 (80mL) 稀释反应混合物, 并用DCM (3x80mL) 萃取。合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。粗物质通过柱色谱纯化 (用3%甲醇的DCM溶液洗脱产物), 得到无色粘性固体形式的标题化合物 (0.9g, 收率:45.3%)。

[1322] ^1H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ ppm 1.46 (s, 9H), 1.49-1.53 (m, 3H), 1.83-1.85 (m, 2H), 3.06 (t, $J=4\text{Hz}$, 2H), 3.60-3.72 (m, 7H), 3.72-4.18 (m, 5H), 9.74 (s, 1H)。2-(2-(苄氧基)-4,

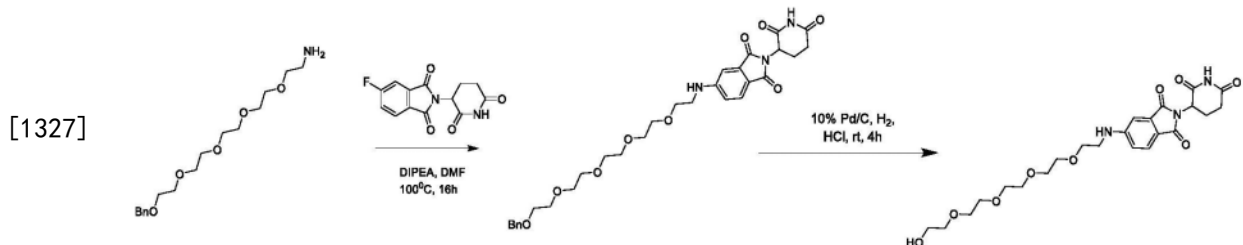
6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-羧酸中间体12



[1324] 2-(苄氧基)-3-甲基-4,6-双(甲苯磺酰氧基)苯甲酸(中间体16)(1.2g,2.06mmol,1.0eq.)在DMF(12mL)中的搅拌溶液在0°C在氮气氛下用HATU(1.17g,3.09mmol,1.5eq.)和DIPEA(0.53g,4.12mmol,2.0eq.)处理,并搅拌15分钟。将异吲哚啉-5-羧酸甲酯盐酸盐(0.48g,0.22mmol,1.1eq.)加入到反应混合物中,然后在0°C搅拌1小时。所得反应混合物用乙酸乙酯(120mL)稀释,用冷盐水溶液(3×100mL)洗涤,有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。通过快速色谱法纯化粗物质(用0.8%甲醇的DCM溶液洗脱产物),得到2-(2-(苄氧基)-3-甲基-4,6-双(甲苯磺酰氧基)苯甲酰基)异吲哚啉-5-羧酸甲酯(0.95g,产率:62%),其直接用于下一步。LCMS(方法A):2.992min,3.014min,MS:ES+742.2(M+1)。

[1325] 在室温下,将2-(2-(苄氧基)-3-甲基-5,6-双(甲苯磺酰氧基)苯甲酰基)异吲哚啉-4-羧酸甲酯(0.95g,1.28mmol,1.0当量)在乙醇:水(1:1)(9.5mL)中的搅拌溶液用NaOH(0.51g,12.82mmol,10eq.在0.5mL的水中)处理。将所得反应混合物加热至90°C并搅拌2小时,冷却至室温,倒入冰冷的水(125mL)中并用稀释的HCl中和(至pH 7)并用乙酸乙酯(4×100mL)萃取。合并的有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。用正戊烷(3×30mL)研制粗物质,然后干燥,得到标题化合物(0.45g,产率:84%)。LCMS(方法A):1.555min,MS:ES+420.2(M+1)。

[1326] 2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-5-((14-羟基-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮:中间体13



[1328] 如下以2个平行批次进行:1-苯基-2,5,8,11,14-五氧杂十六烷基-16-胺(CAS 86770-77-6)(6.25g,19.08mmol,1eq.)、2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(6.33g,22.93mmol,1.2eq.)(CAS:835616-61-0)在室温下在DMF(62.5mL,10v)中的搅拌溶液用DIPEA(24.65g,191.08mmol,10eq.)处理。将所得反应混合物加热至100°C并搅拌16小时,然后冷却并倒入冰冷的水(500mL)中,用乙酸乙酯(3×1000mL)萃取。合并的有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。使用柱色谱(以在DCM中的1%MeOH洗脱产物)纯化粗物质,得到淡绿色油状的2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-5-((1-苯基-2,5,8,11,14-五氧杂十六烷基-16-基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(14g,产率:62.7%,23.98mmol)。

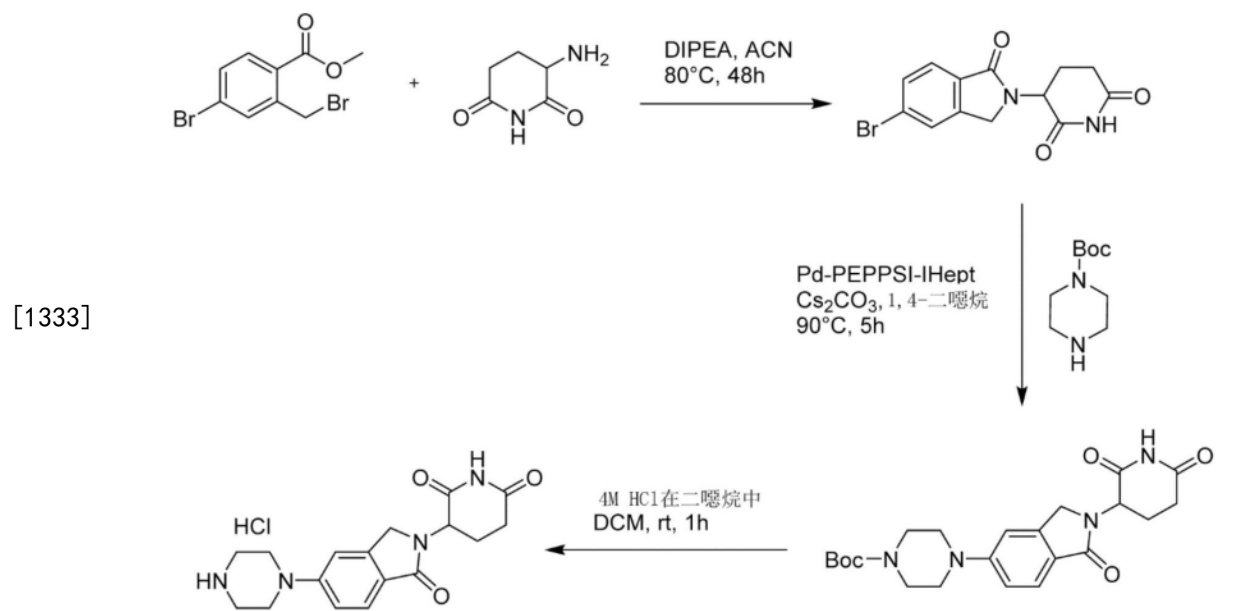
[1329] ¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz):δppm 3.49-3.51(m,10H),3.55(s,9H),4.48(d,J=4.8Hz,2H),5.02-5.04(m,1H),6.89(d,J=8.4Hz,1H),7.00(s,1H),7.16(d,J=5.2Hz,1H),7.27-7.36(m,6H),7.56(d,J=8.4Hz,1H),11.07(s,1H)。LCMS(方法A):1.767min,MS:ES+

584.0(M+1) .

[1330] 将2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-5-((1-苯基-2,5,8,11,14-五氧杂十六烷-16-基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(11.0g,18.85mmol,1eq.)在EtOH(100mL)中的搅拌溶液在室温下用Pd/C(10%水分)(10g,100%w/w)和HCl(1mL)处理。将所得反应混合物在H₂(g)气氛下搅拌4小时。使用10%甲醇/DCM(1000mL)通过硅藻土床过滤反应混合物,并在真空下浓缩。使用快速色谱法纯化粗物质(产物在3%甲醇/DCM下洗脱),得到黄色油状标题化合物(7.0g,产率:75.38%)。

[1331] ¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz):δppm.1.95-2.05(m,2H),2.80-2.92(m,2H),3.40-3.43(m,2H),3.46-3.49(m,4H),3.51-3.53(m,8H),3.56-3.58(m,3H),3.59-3.61(m,3H),4.58(t,J=5.2Hz,1H),5.01-5.05(m,1H),6.88-6.91(dd,J=2Hz1H),7.00(d,J=1.6Hz,1H),7.17(t,J=5.6Hz,1H),7.56(d,J=8.4Hz,1H),11.07(s,1H).LCMS(方法A):1.189min,MS:ES+493.8(M+1) .

[1332] 3-(1-氧代-5-(哌嗪-1-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐:中间体14



[1334] 3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

[1335] 将4-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯(20.0g,64.93mmol,1.0eq.)(CAS:78471-43-9)和3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(15.97g,97.40mmol,1.5eq.)(CAS:24666-56-6)在MeCN(160mL)中的溶液在室温下滴加DIPEA(25.2g,194.80mmol,3eq.)。将所得反应混合物加热至80℃并搅拌48h。过滤反应混合物,固体沉淀物用乙腈(50mL)洗涤。固体材料在高真空下进一步干燥,得到标题化合物,为淡蓝色固体(17.5g,产率:83.0%)。

[1336] ¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz):δppm 1.90-2.08(m,1H),2.34-2.45(m,1H),2.57-2.62(m,1H),2.86-2.95(m,1H),4.32-4.49(m,2H),5.10-5.14(m,1H),7.66-7.74(m,2H),7.90(s,1H),11.02(s,1H).LCMS(方法A):1.357min,MS:ES+322.9,324.8(M+2) .

[1337] 4-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[1338] 3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(13.0g,40.37mmol,1.0eq.)、哌嗪-1-羧酸叔丁酯(9.76g,52.48mmol,1.3eq.)(CAS:57260-71-6)和Cs₂CO₃(39.46g,121.12mmol,3.0eq.)在二噁烷(130mL)中的搅拌溶液用N₂(g)吹扫15分钟。室温下加入Pd-

PEPPSI-Ipent (1.59g, 2.02mmol, 0.05eq.) (CAS:1158652-41-5), 将所得反应混合物加热至 90℃并搅拌4.5小时。反应混合物冷却, 倒入水 (100mL) 中, 并用乙酸乙酯 (4x100mL) 萃取。合并的有机层用Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。通过快速色谱然后反相色谱纯化获得的粗物质, 得到标题化合物, 为灰白色固体 (6.4g, 产率:37%)。

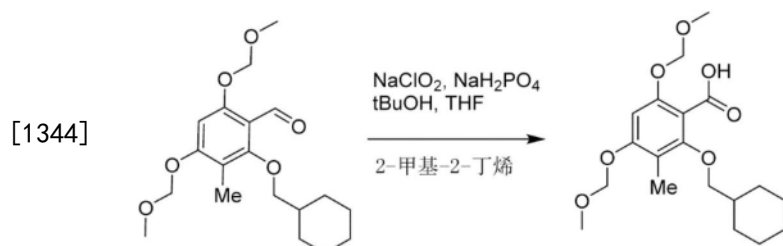
[1339] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δppm 1.46 (s, 9H), 1.95-1.97 (m, 1H), 2.33-2.42 (m, 1H), 2.56-2.60 (m, 1H), 2.86-2.95 (m, 1H), 3.27-3.40 (s, br, 4H), 3.41-3.47 (s, br, 4H), 4.19-4.36 (m, 2H), 5.03-5.08 (m, 1H), 7.06-7.09 (m, 2H), 7.54 (d, J=8.4Hz, 1H), 10.96 (s, 1H). LCMS (方法A): 1.616min, MS: ES+429.1 (M+1).

[1340] 3-(1-氧代-5-(哌嗪-1-基)异吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐: 中间体14

[1341] 将4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-5-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (2.5g, 5.84mmol, 1eq.) 在DCM (25mL) 中的搅拌溶液冷却至0℃, 用溶于二噁烷 (25mL) 中的4M HCl逐滴处理。将反应混合物在室温下搅拌1小时, 真空浓缩, 用乙醚 (25mL) 然后用正戊烷 (25mL) 研磨分离的粗物质。所得固体物质在高真空下干燥, 得到标题化合物, 为灰白色固体 (2.5g, 定量)。

[1342] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz, D₂O交换态): δppm 1.95-1.99 (m, 1H), 2.33-2.36 (m, 1H), 2.51-2.56 (m, 1H), 2.86-2.95 (m, 1H), 3.21 (s, br, 4H), 3.52-3.57 (m, 4H), 4.21-4.38 (m, 2H), 5.04-5.09 (m, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.58 (d, J=8.4Hz, 1H). LCMS (方法A): 0.651min, MS: ES+328.9 (M+1)

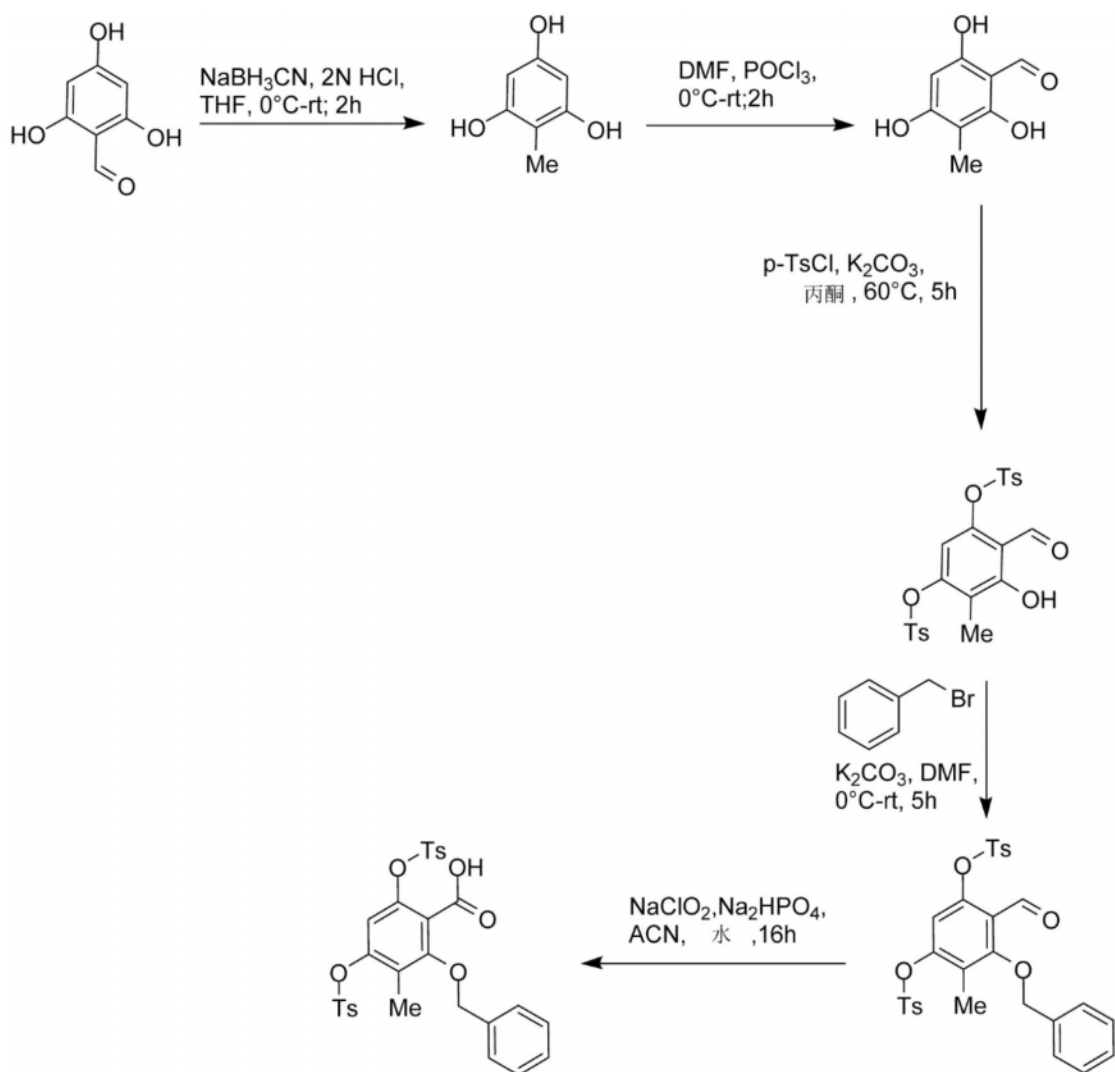
[1343] 2-(环己基甲氧基)-4,6-双(甲氧基甲氧基)-3-甲基苯甲酸: 中间体15



[1345] 将2-(环己基甲氧基)-4,6-双(甲氧基甲氧基)-3-甲基苯甲醛 (中间体18) (1.5g, 4.26mmol, 1eq.) 在THF:t-BuOH (1:3) (15ml) 中的搅拌溶液在室温下用饱和NaClO₂水溶液 (1.16g, 12.78mmol, 3eq.) 和饱和NaH₂PO₄ (3.07g, 25.58mmol, 6eq.) 水溶液以及饱和2-甲基-2-丁烯 (5.96g, 85.14mmol, 20eq.) 水溶液处理。反应混合物在室温下搅拌1小时, 然后倒入冰冷的水 (100mL) 中, 用乙醚 (3x100mL) 萃取。用Na₂SO₄干燥合并的有机层, 过滤并真空浓缩, 得到标题化合物 (2g, 产率:95%)。

[1346] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δppm 1.00-1.10 (m, 2H), 1.11 (s, 5H), 1.13-1.16 (m, 1H), 1.17-1.18 (m, 2H), 1.21-1.26 (m, 2H), 1.64-1.79 (m, 6H), 2.02 (s, 3H), 3.35-3.36 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.63 (d, J=6.0Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 12.78 (s, 1H). LCMS (方法A): 2.252min, MS: ES+369.0 (M+1).

[1347] 2-(苄氧基)-3-甲基-4,6-双(甲磺酰氧基)苯甲酸: 中间体16



[1348]

[1349] 2-甲基-1,3,5-三醇

[1350] 分6批平行进行。2,4,6-三羟基苯甲醛 (CAS:487-70-7;40g,260mmol,1eq.) 在THF (800mL) 中的搅拌溶液在室温下用 NaBH_3CN (81.61g,1298mmol,5eq) 处理。让所得反应混合物冷却至 0°C ,并在 0°C 下向反应混合物中滴加2N HCl溶液 (400mL)。将所得反应混合物在室温下搅拌3小时,然后真空浓缩;将粗物质倒入水 (5升) 中,用乙酸乙酯 (3×4 升) 萃取。合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥,并在真空下浓缩。通过柱色谱法纯化粗物质 (产物用DCM中的5% MeOH洗脱),得到灰白色固体形式的标题化合物 (112g,产率:51%)。

[1351] ^1H NMR (DMSO- d_6 ,400MHz): δ ppm 1.81 (s,3H),5.77 (s,2H),8.69 (s,1H),8.81 (s,2H)。LCMS (方法A):0.636min,MS:ES+140.8 (M+1)。

[1352] 2,4,6-三羟基-3-甲基苯甲醛

[1353] 分2批平行进行。将2-甲基苯-1,3,5-三醇 (25g,178.6mmol,1eq.) 在DMF (250mL) 中的搅拌溶液冷却至 0°C 。在 0°C 下滴加 POCl_3 (30.11g,196.37mmol,1.1eq.),所得反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物倒入冰冷的水 (2L) 中,用乙酸乙酯 (4×2.2 L) 萃取。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层,并在真空下浓缩;粗物质通过柱色谱纯化 (产物在DCM中的3% MeOH中洗脱),得到标题化合物,为灰白色固体 (40g,产率:70%)。

[1354] ^1H NMR (DMSO- d_6 ,400MHz): δ ppm 1.88 (s,3H),6.00 (s,1H),9.94 (s,1H),10.55 (s,

1H), 10.63 (s, 1H), 12.33 (s, 1H). LCMS (方法A): 1.285min, MS: ES+168.8 (M+1).

[1355] 4-甲酰基-5-羟基-6-甲基-1,3-亚苯基双(4-甲基苯磺酸酯)

[1356] 分4个平行批次进行。室温下用 K_2CO_3 (24.79g, 179.37mmol, 3eq) 处理2,4,6-三羟基-3-甲基苯甲醛 (10g, 59.88mmol, 1eq.) 在丙酮 (200mL) 中的搅拌溶液。将所得反应混合物在室温下搅拌15-20分钟。然后在室温下加入对甲苯磺酰氯 (17.10g, 89.78mmol, 1.5eq.)。将反应混合物加热至60℃并搅拌5小时, 然后减压浓缩, 倒入水 (2L) 中并用乙酸乙酯 (3×2.21) 萃取。合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥, 并在真空下浓缩。粗物质通过柱色谱法纯化 (产物在己烷中的10% EtOAc中洗脱), 得到标题化合物, 为淡黄色固体 (16g, 产率: 14%, 33.57mmol)。

[1357] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ ppm 1.76 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 6.44 (s, 1H), 7.50-7.52 (m, 4H), 7.75 (d, J=8Hz, 2H), 7.79 (d, J=8Hz, 2H), 9.85 (s, 1H), 11.8 (bs, 1H). LCMS (方法A): 2.591min, MS: ES+476.5 (M+1).

[1358] 5-(苄氧基)-4-甲酰基-6-甲基-1,3-亚苯基双(4-甲基苯磺酸酯)

[1359] 在0℃下, 用 K_2CO_3 (13.93g, 100.79mmol, 3当量), 然后用苄基溴 (6.33g, 37.03mmol, 1.10eq.) 处理4-甲酰基-5-羟基-6-甲基-1,3-亚苯基双(4-甲基苯磺酸酯) (16g, 33.61mmol, 1eq.) 在DMF (160mL) 中的搅拌溶液。将所得反应混合物在室温下搅拌16h, 然后倒入水 (800mL) 中, 并用乙酸乙酯 (3×500mL) 萃取。用盐水 (2×800mL) 洗涤合并的有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。粗物质通过柱色谱法纯化 (产物在己烷中的16% EtOAc中洗脱), 得到灰白色固体形式的标题化合物 (16g, 产率: 60.2%)。84%)。

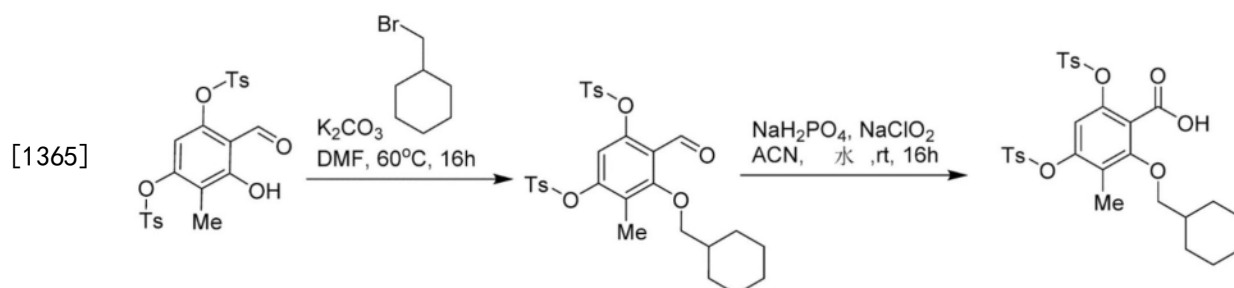
[1360] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ ppm 1.82 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.81 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.31-7.38 (m, 5H), 7.52 (t, J=8.8Hz, 4H), 7.71-7.77 (m, 4H), 9.87 (m, 1H). LCMS (方法A): 2.699min, MS: ES+588.9 (M+23).

[1361] 2-(苄氧基)-3-甲基-4,6-双(甲苯磺酰氧基)苯甲酸: 中间体16

[1362] 室温下, 用 $NaClO_2$ (9.45g, 104.47mmol, 3.7eq) 和 NaH_2PO_4 (6.78g, 56.5mmol, 2eq) 处理5-(苄氧基)-4-甲酰基-6-甲基-1,3-亚苯基双(4-甲基苯磺酸酯) (16g, 28.26mmol, 1eq.) 在MeCN:水 (1:1) (160mL) 中的搅拌溶液。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时, 然后真空浓缩, 倒入水 (500mL) 中, 用稀HCl (pH~6.0) 酸化, 并用乙酸乙酯 (3×350mL) 提取。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 并在真空下浓缩; 粗物质通过柱色谱纯化 (产物在己烷中的30% EtOAc中洗脱), 得到标题化合物, 为灰白色固体 (17g, 产率: 97%)。

[1363] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ ppm 1.85 (s, 3H), 2.45 (s, br, 6H), 4.81 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.33-7.40 (m, 5H), 7.50-7.53 (m, 4H), 7.72-7.75 (m, 4H), 13.75 (bs, 1H). LCMS (方法A): 2.43min, MS: ES+582.6 (M+1).

[1364] 2-(环己基甲氧基)-3-甲基-4,6-双(甲苯磺酰氧基)苯甲酸: 中间体17



[1366] 5-(环己基甲氧基)-4-甲酰基-6-甲基-1,3-亚苯基双(4-甲基苯磺酸酯)

[1367] 0℃下,用 K_2CO_3 (2.89g, 20.9mmol, 5.0当量)和溴甲基环己烷(1.11g, 6.29mmol, 1.5当量)处理搅拌的4-甲酰基-5-羟基-6-甲基-1,3-亚苯基-双(4-甲基苯磺酸酯)(在中间体16的制备中描述)(2.0g, 4.19mmol, 1.0当量)的DMF (20mL)溶液,并搅拌10min。将反应混合物加热至60℃,并搅拌16小时。将反应混合物倒入冰冷的水(20mL)中,用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。粗物质通过快速色谱法纯化(产物在己烷中的12%乙酸乙酯中洗脱),得到标题化合物(1.4g, 产率:58.3%)。

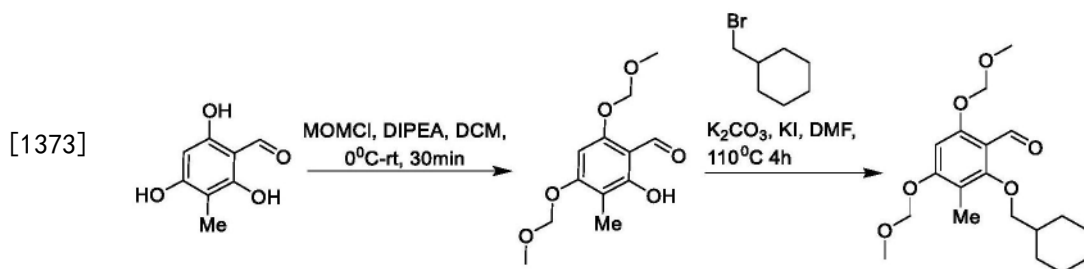
[1368] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 化合物是旋转异构体的混合物: δ 0.97-1.00 (m, 2H), 1.11-1.26 (m, 3H), 1.67-1.73 (m, 5H), 1.77和1.83 (单态, 3H), 2.33-2.45 (单态, 6H), 3.49 and 3.70 (m, 2H), 5.77 (s, 1H), 6.44和6.70 (singlets, 1H), 7.48-7.53 (m, 4H), 7.71-7.81 (m, 4H), 9.86和9.90 (singlets, 1H). LCMS (方法D): 3.250min, MS: ES+573.13 (M+1).

[1369] 2-(环己基甲氧基)-3-甲基-4,6-双(甲苯磺酰氧基)苯甲酸: 中间体17

[1370] 室温下,将5-(环己基甲氧基)-4-甲酰基-6-甲基-1,3-亚苯基双(4-甲基苯磺酸酯)(1.4g, 2.44mmol, 1.0当量)在MeCN:水(1:1) (15mL)中的溶液用 NaH_2PO_4 (1.02g, 8.55mmol, 3.5当量)和 $NaClO_2$ (1.10g, 12.22mmol, 5.0当量)处理并搅拌16h。蒸发混合物,用水(30mL)稀释粗产物,并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。粗物质通过快速色谱法纯化(使用15%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱产物),得到标题化合物(0.950g, 产率:66.4%)。66.4%)。

[1371] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 0.95-1.10 (m, 2H), 1.11-1.22 (m, 3H), 1.61-1.69 (m, 6H), 1.82 (s, br, 3H), 2.44 (s, br, 6H), 3.54 (m, br, 2H), 4.03 (q, $J=6.8Hz$, 14.0Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.49-7.52 (m, 4H), 7.70-7.73 (m, 4H), 13.59 (s, 1H). LCMS (方法E): 2.657min, MS: ES+589.2 (M+1).

[1372] 2-(环己基甲氧基)-4,6-双(甲氧基甲氧基)-3-甲基苯甲醛(中间体18)



[1374] 2-羟基-4,6-双(甲氧基甲氧基)-3-甲基苯甲醛

[1375] 在0℃,将2,4,6-三羟基-3-甲基苯甲醛(在中间体16的制备中描述)(5g, 29.76mmol, 1eq.)在DCM(50mL)中的搅拌溶液用DIPEA(19.19g, 148.76mmol, 5eq.)处理并搅拌5分钟。将MOM-Cl(7.18g, 89.18mmol, 3eq.)加入到反应混合物中,反应混合物在室温下搅拌30分钟,然后倒入冰冷的水(100mL)中,用DCM(3×100mL)萃取。合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。粗物质通过快速色谱纯化(产物在100%己烷中洗脱),得到黄色粘性固体形式的标题化合物(5.8g, 产率:76.13%)。

[1376] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz, D_2O 交换态): δ ppm 1.95 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 5.31-5.33 (m, 4H), 6.43 (s, 1H), 10.1 (s, 1H). LCMS (方法A): 1.864min, 1.972min, MS: ES+256.8 (M+1).

[1377] 2-(环己基甲氧基)-3-甲基-4,6-双(甲苯磺酰氧基)苯甲醛

[1378] 室温下用 K_2CO_3 (13.47g, 97.61mmol, 5eq) 处理2-羟基-4,6-双(甲氧基甲氧基)-3-甲基苯甲醛 (5.0g, 19.53mmol, 1eq.) 在DMF (50mL) 中的搅拌溶液。将反应混合物在室温下搅拌5分钟。然后加入溴甲基环己烷 (CAS: 2550-36-8) (4.49g, 25.36mmol, 1.3eq.) 和KI (0.324g, 1.95mmol, 0.1eq.)。将所得反应混合物加热至110℃并搅拌4小时, 然后冷却并倒入冰冷的水 (500mL) 中, 用乙酸乙酯 (3×500mL) 萃取, 并用冰冷的水 (3×100mL) 洗涤合并的有机层。有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。通过快速色谱法纯化粗产物 (用40%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱产物), 得到标题化合物, 为红色粘性固体 (3g, 产率: 43.6%)。

[1379] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ ppm 1.12-1.28 (m, 5H), 1.64-1.84 (m, 6H), 2.03 (s, 3H), 3.44 (s, 6H), 3.46 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.60 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 5.31-5.33 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 10.22 (s, 1H)。LCMS (方法A): 2.577min, 2.464min, MS: ES+352.9 (M+1)。

[1380] 使用SW620人结直肠癌细胞的PROTAC筛选方案

[1381] SW620细胞 (ATCC/CCL-2227) 在T75 Falcon烧瓶中的培养基 (F12/DMEM 1:1培养基, 10%FCS, +L-G补充物) 中培养。细胞每周分裂两次, 最多分裂6周。吸出培养基, 用10mL无菌PBS洗涤细胞。吸出PBS, 将细胞与1.5mL TrypLE在37℃、5%CO₂下孵育5分钟。一旦细胞分离, 用10mL培养基中和TrypLE, 将细胞与台盼蓝1:1混合, 用Luna细胞计数器定量。然后将细胞接种到含有 1×10^6 个细胞和10mL培养基的新T75烧瓶中。

[1382] 如上培养和计数的SW620细胞用于以 1.5×10^5 细胞/孔的密度接种12孔板, 并在37℃、5%CO₂下孵育过夜。将测试化合物溶解在DMSO中至储备浓度为10mM, 并在DMSO和培养基中连续稀释至其测试浓度; DMSO的最终浓度为0.1% (v/v)。每个浓度测试三次。SW620细胞与测试化合物在37℃、5%CO₂下孵育24小时。从每个孔中吸出培养基, 并用1mL冰冷的PBS洗涤每个孔。然后吸出PBS, 向每个孔中加入50 μ L冷的裂解缓冲液 (补充有1X蛋白酶抑制剂、苯并酶、MgCl₂的RIPA缓冲液); 然后将平板在冰上孵育5分钟。在转移到新的Eppendorf之前, 用移液管刮擦细胞。样品在台式离心机中以最大速度在4℃下旋转5分钟, 然后将上清液转移到新试管中。样品在分析前储存在-80℃。

[1383] 预先制备双辛可宁酸 (BCA) 蛋白质测定标准品 (2-0.125mg/mL BSA)。将6 μ L每种标准品一式两份移液到384孔分析板的A行和B行中。测试样品在384孔板中的裂解缓冲液 (1:3-1:10) 中稀释, 一式两份。将BCA试剂以50:1A部分:B部分混合, 并向每个孔中加入50 μ L。将平板在平板培养箱中于37℃孵育30分钟, 并使用BCA蛋白384方案在EnSpire平板读数器上读数。从标准曲线计算蛋白质浓度。

[1384] JESS蛋白质印迹方案

[1385] 使用Protein Simple EZ standard pack试剂制备蛋白质裂解物: 将40 μ L蒸馏的H₂O加入到DTT试管 (透明) 中, 并用20 μ L 10×样品缓冲液和20 μ L DTT至5×MM试管 (粉红色) 处理。将20 μ L dH₂O加入到生物素化的梯形管 (绿色) 中。

[1386] 通过在0.1x样品缓冲液中稀释至所需浓度 (0.1mg/mL) 来制备测试样品。将EZ standard pack中的1.25 μ L 5x荧光主混合物添加到每个待加载泳道的5 μ L样品中 (例如, 如果将相同样品加载到2个孔中, 则为2.5 μ L+10 μ L)。将样品涡旋, 短暂离心, 并在PCR机中于95℃加热5分钟, 然后再次涡旋并短暂离心, 然后根据制造商的说明装载到JESS盒 (目录号: SM-W004), (https://www.proteinsimple.com/technical_library.html?product=

simplewestern&def_list=list)。蛋白质表达由目标蛋白质信号的峰面积决定。将靶蛋白的峰面积标准化为加载对照(肌动蛋白)和DMSO对照的峰面积。

[1387] 在该分析中获得的数据显示在下表A1中。

[1388] 表A1

[1389] *在与1uM化合物孵育24小时后,剩余50%至25%的PMS2蛋白

[1390] **在与1uM化合物孵育24小时后,剩余25%至10%的PMS2蛋白

[1391] ***在与1uM化合物孵育24小时后,剩余<10%的PMS2蛋白

[1392]

实施例	名称	活性
1	4-((2-(2-(2-(2-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮	**
2	4-((2-(2-(2-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮	*
3	4-((14-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氨基)-2-(2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮	**
4	4-((17-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-2-(2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮	***

[1393]

5	4-[2-[2-[2-[2-[4-[[2-[2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基氨基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮	**
6	4-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[[2-[2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基氨基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮	***
7	4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[[2-[2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基氨基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮	**
8	4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[[2-[2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基氨基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮	**
9	4-((2-(2-(2-(2-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基]哌嗪-1-基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮	**
10	4-(2-(2-(2-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基]哌嗪-1-基)乙氧基]乙氧基]乙氧基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮	*

[1394]

11	4-((14-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氧基)-2-(2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮	**
12	4-((17-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氧基)-2-(2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮	**
13	5-((2-(2-(2-(2-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮	**
14	3-(4-(2-(2-(2-(2-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	**
15	3-(4-(2-(2-(2-(2-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	**
16	3-(5-(2-(2-(2-(2-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	*

[1395]

17	3-[4-[2-[2-[2-[2-[4-[[2-[2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	**
18	5-[4-[2-[2-[2-[[1-[2-(2-苄氧基-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-羰基]-4-哌啶基]氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]哌嗪-1-基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-6-氟-异吲哚啉-1,3-二酮	*
19	5-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[[2-(2-苄氧基-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基氨基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮	***
20	3-[5-[4-[2-[1-[[2-[2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-基]甲基]-4-哌啶基]乙酰基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	**
21	3-[5-[4-[1-[[2-[2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-基]甲基]哌啶-4-羰基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	**
22	3-[5-[4-[[1-[2-(2-苄氧基-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-羰基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	**

[1396]

23	5-[4-[[1-[2-(2-苄氧基-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基)异吡啶啉-5-羰基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-2-(2,6-二氧化-3-哌啶基)-6-氟-异吡啶啉-1,3-二酮	**
24	(2S,4R)-1-[(2S)-2-[[11-[4-[[2-(2-苄氧基-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基)异吡啶啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]-11-氧代-十一烷酰基]氨基]-3,3-二甲基-丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	***
25	(2S,4R)-1-[(2S)-2-[[8-[4-[[2-(2-苄氧基-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基)异吡啶啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]-8-氧代-辛酰基]氨基]-3,3-二甲基-丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	***
26	(2S,4R)-1-[(2S)-2-[[7-[4-[[2-(2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基)异吡啶啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]-7-氧代-庚酰基]氨基]-3,3-二甲基-丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	***
27	(2S,4R)-1-[(2S)-2-[[8-[4-[[2-(2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基)异吡啶啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]-8-氧代-辛酰基]氨基]-3,3-二甲基-丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	***

[1397]

28	(2S,4R)-1-[(2S)-2-[[9-[4-[[2-[2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]-9-氧代-壬酰基]氨基]-3,3-二甲基-丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	***
29	(2S,4R)-1-[(2S)-2-[[10-[4-[[2-[2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]-10-氧代-癸酰基]氨基]-3,3-二甲基-丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	***
30	(2S,4R)-1-[(2S)-2-[[11-[4-[[2-[2-(环己基甲氧基)-4,6-二羟基-3-甲基-苯甲酰基]异吲哚啉-5-基]甲基]哌嗪-1-基]-11-氧代-十一烷酰基]氨基]-3,3-二甲基-丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺	***

[1398] 在进一步测试后,从该分析中获得了以下数据,并显示在下表A2中:

[1399] 表A2

[1400] *在与1uM化合物孵育24小时后,剩余50%至25%的PMS2蛋白

[1401] **在与1uM化合物孵育24小时后,剩余25%至10%的PMS2蛋白

[1402] ***在与1uM化合物孵育24小时后,剩余<10%的PMS2蛋白

[1403]

实施例	名称	活性
2	4-((2-(2-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮	**
12	4-((17-(4-((2-(2-(苄氧基)-4,6-二羟基-3-甲基苯甲酰基)异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氧基)-2-(2,6-二氧杂哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮	***

[1404]