

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2024年8月29日 (29.08.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/175065 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2024/078146
- (22) 国际申请日: 2024年2月22日 (22.02.2024)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
202310175306.X 2023年2月24日 (24.02.2023) CN
202311588550.5 2023年11月24日 (24.11.2023) CN

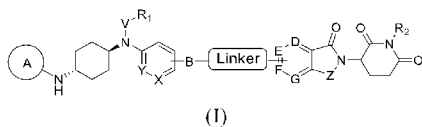
- (71) 申请人: 中国科学院上海有机化学研究所 (SHANGHAI INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国上海市徐汇区零陵路345号, Shanghai 200032 (CN)。密歇根大学董事会 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN) [US/US]; 美国密歇根州安娜堡市休伦大街1600号, Michigan 48109 (US)。丽珠医药集团股份有限公司 (LIVZON PHARMACEUTICAL GROUP INC.) [CN/CN]; 中国广东省珠海市金湾区创业北路38号总部大楼, Guangdong 519090 (CN)。
- (72) 发明人: 丁克 (DING, Ke); 中国上海市徐汇区零陵路345号, Shanghai 200032 (CN)。钦奈延阿鲁 (CHINNAIYAN, Arul M.); 美国密歇根州安娜堡市休伦大街1600号, Michigan 48109 (US)。阳建章 (YANG, Jianzhang); 中国上海市徐汇区零陵路345号, Shanghai 200032 (CN)。常玉 (CHANG, Yu); 美

国密歇根州安娜堡市休伦大街1600号, Michigan 48109 (US)。周立成 (ZHOU, Licheng); 中国上海市徐汇区零陵路345号, Shanghai 200032 (CN)。周锴捷 (ZHOU, Kaijie); 中国上海市徐汇区零陵路345号, Shanghai 200032 (CN)。王孝举 (WANG, George Xiaojun); 美国密歇根州安娜堡市休伦大街1600号, Michigan 48109 (US)。王震 (WANG, Zhen); 中国上海市徐汇区零陵路345号, Shanghai 200032 (CN)。黄维雪 (HUANG, Weixue); 中国上海市徐汇区零陵路345号, Shanghai 200032 (CN)。周凤涛 (ZHOU, Fengtao); 中国上海市徐汇区零陵路345号, Shanghai 200032 (CN)。

- (74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司 (XU & PARTNERS, LLC); 中国上海市普陀区真北路958号天地科技广场1号楼106室, Shanghai 200333 (CN)。
- (81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,

(54) Title: ARYL SUBSTITUENT-CONTAINING DEGRADATION AGENT FOR CDK12/13, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一类含有芳基取代的CDK12/13的降解剂, 及其制备方法、药物组合物和应用



(57) Abstract: The present invention relates to an aryl substituent-containing degradation agent for cyclin-dependent kinase 12/13 (CDK12/13), a preparation method therefor, and a pharmaceutical composition and use thereof. The degradation agent for CDK12/13 of the present invention has a structure represented by formula (I). The compound can be used as a protein kinase degradation agent, and can effectively and highly selectively degrade a CDK12/13 protein and inhibit proliferation, migration, and invasion of various tumor cells.

(57) 摘要: 本发明涉及一类含有芳基取代的CDK12/13的降解剂, 及其制备方法、药物组合物和应用。本发明的细胞周期依赖性蛋白激酶12/13 (CDK12/13) 的降解剂具有式 (I) 所示结构, 该类化合物可作为蛋白激酶降解剂, 能够有效地、高选择性地降解CDK12/13蛋白并且能抑制多种肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。

NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚
(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR,
HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO,
PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN,
TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

一类含有芳基取代的 CDK12/13 的降解剂，及其制备方法、药物组合物和应用

技术领域

5 本发明属于化学医药领域，特别是涉及细胞周期依赖性蛋白激酶 12/13(CDK12/13)的降解剂及其药用组合物和应用。

背景技术

10 蛋白激酶是细胞功能的关键调节分子，构成了最大且功能最多样的基因家族之一。蛋白激酶通过底物蛋白的磷酸化，指导许多蛋白的活动、定位以及总体功能，并且参与几乎所有细胞活动。蛋白激酶的表达、活化、定位等异常，与多种疾病的发生、发展密切相关，是肿瘤、炎症等多种疾病的重要驱动因子。截止到 2020 年 12 月 31 日，FDA 共计批准了 62 个激酶抑制剂药物上市。研究发现，蛋白的非激酶功能在肿瘤等疾病中发挥重要作用。文献已经报道了 CDK6、FAK、EGFR、PIPK3、PDK1、BRAF、CRAF、CHK2、ZAP70、AKT、Aurora A 等激酶的非激酶功能。因此，单纯抑制激酶的活性无法完全抑制
15 激酶的非激酶功能，从而带来疗效低、耐药等潜在不利影响。因此，开发蛋白降解剂有望全面抑制激酶的酶活和非激酶功能，发挥强效治疗作用。而基于 PROTAC 原理的蛋白降解剂是目前最为成功和成熟的蛋白降解策略，并成功用于多个激酶及其他靶标的降解剂开发。

20 PROTAC 特指一类可以特异性识别并诱导降解靶蛋白的小分子化合物；分子结构由靶蛋白识别配体、Linker 和 E3 识别配体三部分组成。PROTAC 的优点是不但有效抑制靶蛋白的激酶活性，而且可以快速降解清除靶蛋白。理论上只需要催化量的药物，就可以降解细胞内几乎所有的蛋白质(包括膜蛋白)，故具有较高的安全性、耐药性和广阔的应用前景。目前已经开发成功了针对 ERR、ABL、BET、CDK4/6 等靶蛋白的降解剂，结果表明其不但能治疗基因驱动型肿瘤的增殖，也能克服抑制剂耐药。2018 年，辉瑞公司宣布投资 8.3 亿美元进行基于 PROTAC 技术的蛋白降解剂药物研发。2019 年 3 月，药明康德的合作伙
25 Arinas 公司宣布，其开发的针对雄激素受体的蛋白降解剂 ARV-110 进入临床研究；这是全球首个进入临床研究阶段的蛋白降解剂。

CDK12/13(Cyclin-dependent kinase 12/13)属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的细胞周期蛋白依赖性激酶家族(CDKs)的成员，与 Cyclin K 形成复合物发挥生物学功能。CDK12/13 分别含有 1490、1512 个氨基酸，且享有 46%的同源性，激酶区域由 300 个氨基酸组成其同源性高达 92%。CDK12/13 与 Cyclin K 形成复合物通过磷酸化 RNA 聚合酶 II(RNA Pol II)C 端结构域(CTD)，CTD 由 YSPTSPS 七个氨基酸组成的高度重复序列，在人类中，CTD 包括一个 52 重复单元。CDK12/13 主要对 Ser2 进行磷酸化从而调节转录，及转录后的 mRNA 的加
30 工。遗传研究表明，CDK12 通过抑制内含子聚腺苷酸化位点的切割，促进转录出全长基因的产物，许多同源重组修复基因(如：BRCA1/2、ATM、ATR、FANCD2、FANCI 等)包含更多的内含子多腺苷化位点，因此，这些基因的表达对 CDK12 的丢失或抑制更为敏感。与其他转录 CDKs 相比 CDK12/13 的 N 末端含有额外的精氨酸/富含丝氨酸 (RS)基序，RS 基序常见于参与前 mRNA 剪接的蛋白质中。Proline-rich motifs(PRIM)的基序也见于 N-和 C-末端，可能作为 SH3，WW 或含有肌动蛋白结合蛋白(profilin)结构域的蛋白质的结合位点。
40 这些结构提示 CDK12/13 可能存在非激酶功能(如:蛋白-蛋白相互作用)在 mRNA 剪接，mRNA 3'末端加工发挥着重要作用。因此，仅使用 CDK12/13 的激酶抑制剂做为研究 CDK12/13 生物学功能的探针工具分子是远远不够的。利用蛋白水解靶向嵌合体(PROTACs)

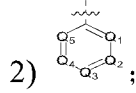
环，且所述的杂原子选自 O、S 或 N；

或者 R₈、R₉ 及其相连的 C 原子共同形成 3-7 杂环；

R₁₀ 选自下组：

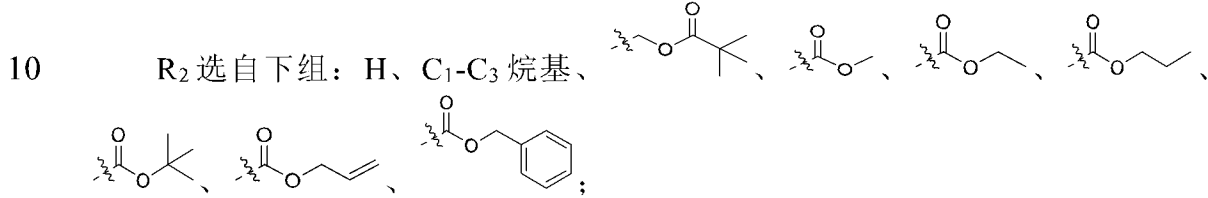
1) 氰基、C₁-C₅ 烷基、卤代 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₃~C₁₀ 环烷基、取代或未取代的

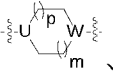
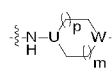
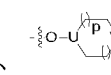
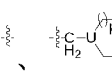
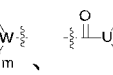
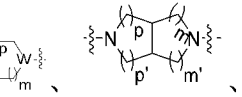
5-12 元芳环、取代或未取代的 3-12 元杂环；

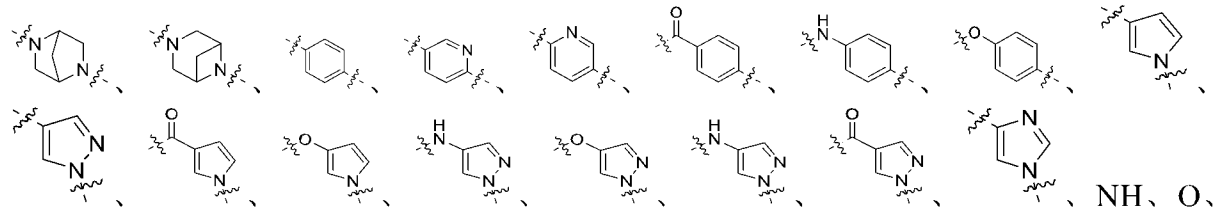


其中 Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、Q₅ 各自独立地选自：CH、N 或 CR₁₁；

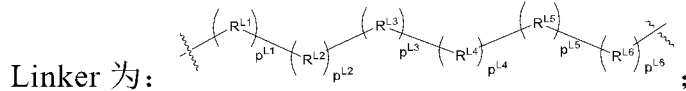
各个 R₁₁ 各自独立地选自下组：卤素、氰基、羟基、氨基、硝基、C₁-C₃ 烷基、卤代 C₁-C₃ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、卤代 C₁-C₄ 烷氧基、C₃-C₈ 环烷基；



当 B 选自下组：、、、、、



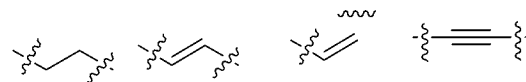
15 CO、CH₂；其中，各个 U、W 各自独立选自下组：N 或 CH；各个 m、p、m'、p' 各自独立地为：0、1、2 或 3；时

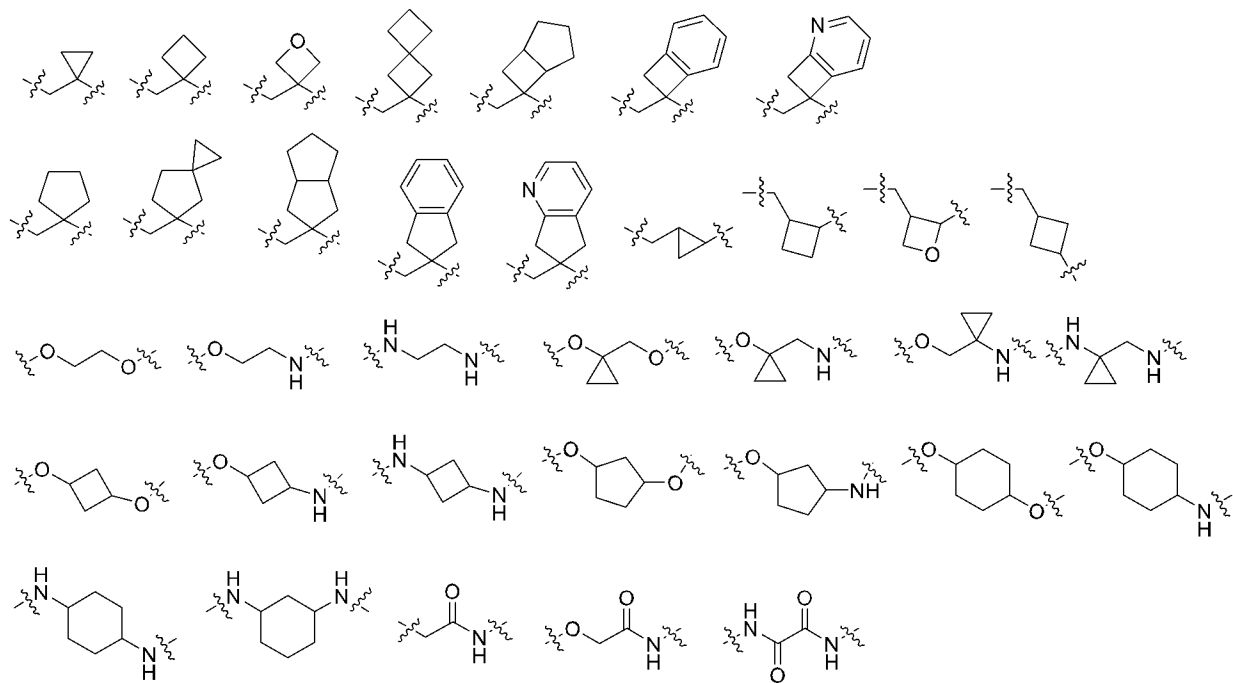


其中，

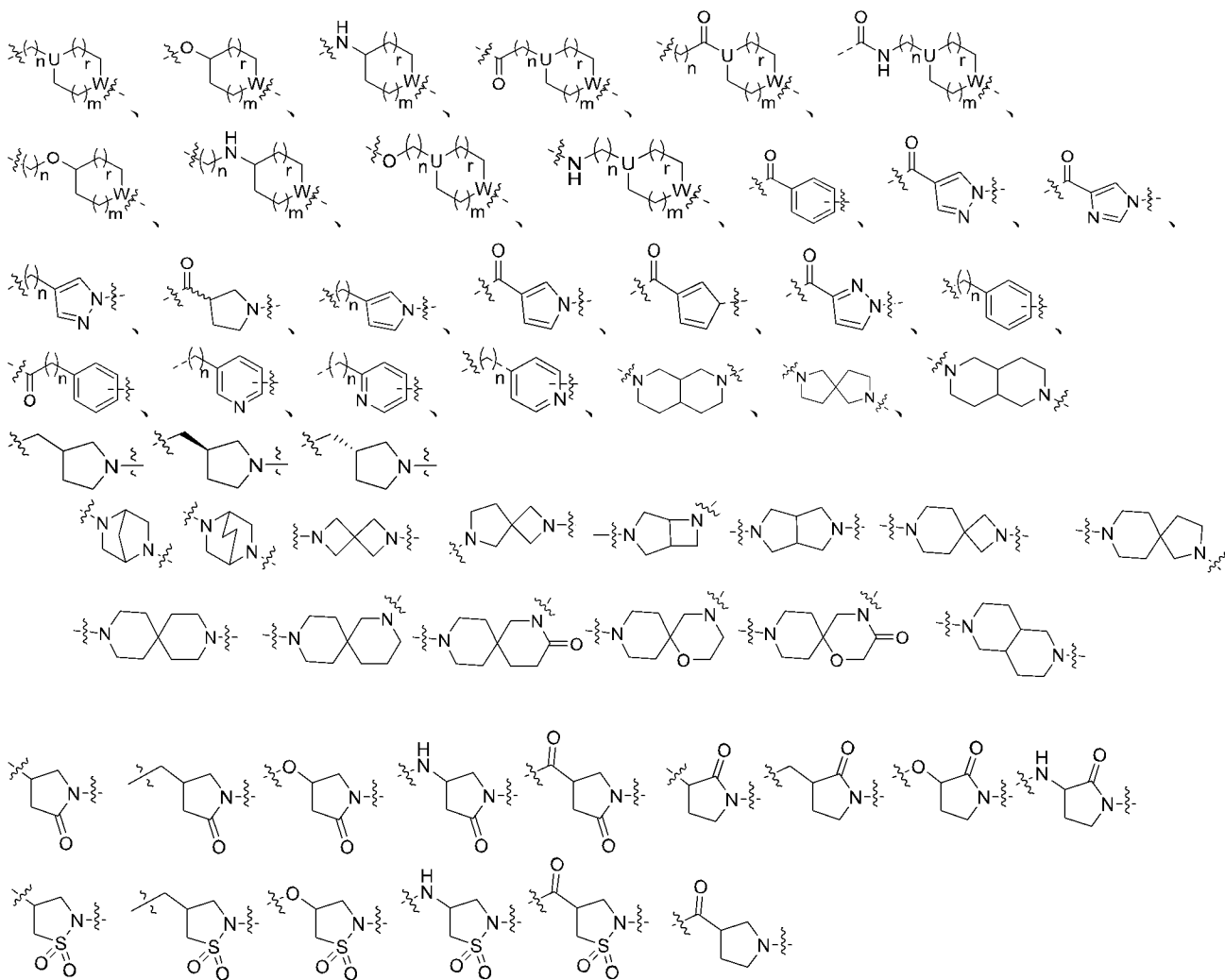
R^{L1}、R^{L2}、R^{L3}、R^{L4} 和 R^{L5} 相同或不同，且各自独立地选自取代或未取代的下组基

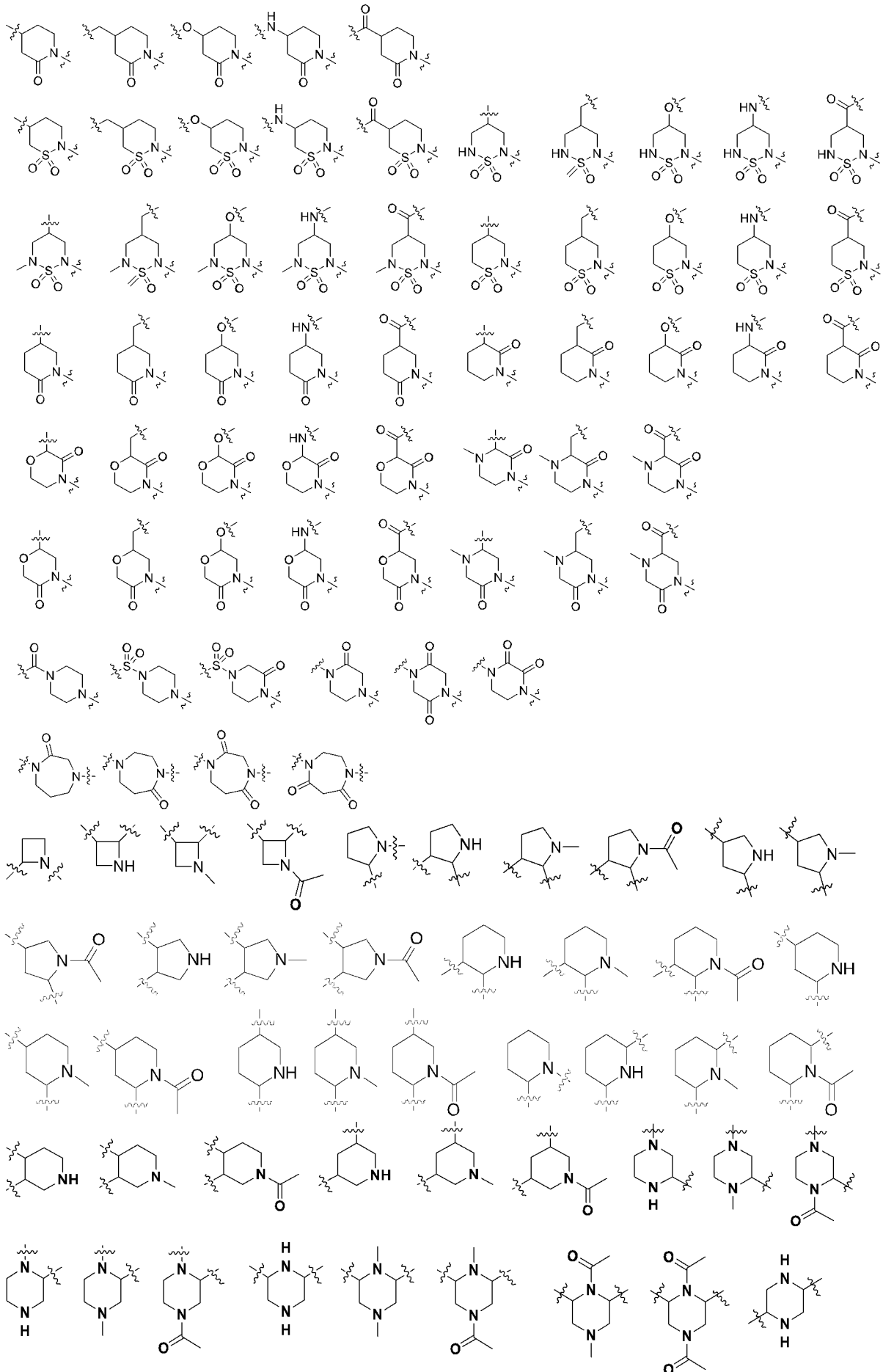
20 团：化学键、CH₂、CHD、CD₂、C=O、O、NH、SO、SO₂、P=O、NHCO、NHSO₂、OCH₂、OCH₂CH₂、CH₂OCH₂、NHCH₂、NMeCH₂、NHCH₂CH₂、NMeCH₂CH₂、CH₂NHCO、NHCOCH₂、

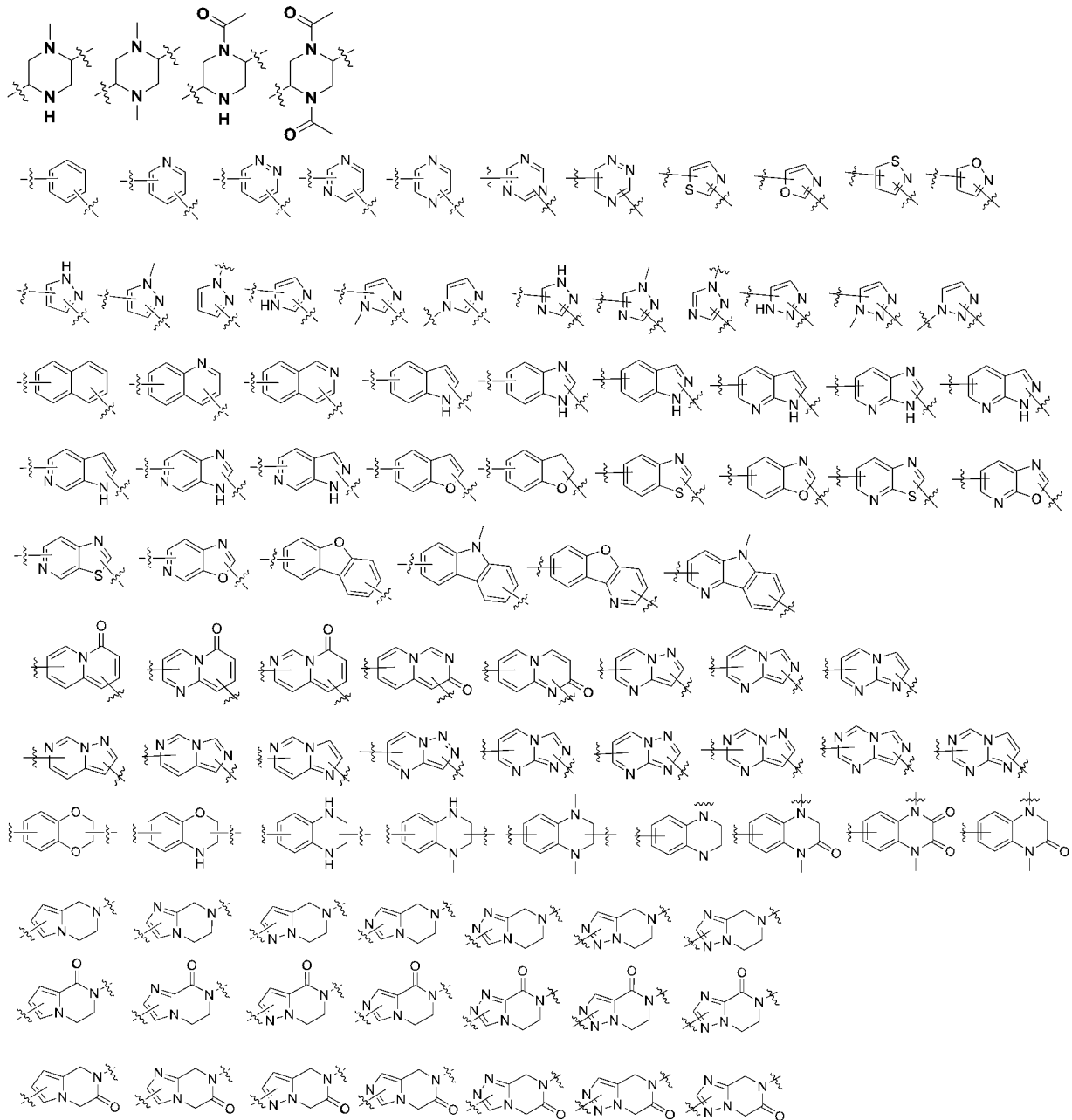




R^{L6} 为环，且任选自以下结构：

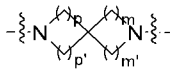


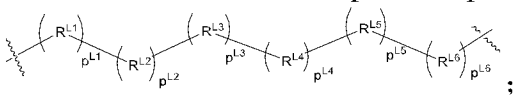




其中各个 n 各自独立地为 0, 1, 2, 3, 4, 5 或 6; 各个 r, m 各自独立地为 0, 1 或 2; 各个 U、W 各自独立选自下组: N 或 CH

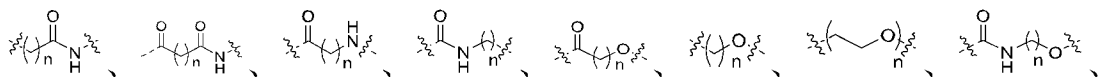
p^{L1} 、 p^{L2} 、 p^{L3} 、 p^{L4} 、 p^{L5} 和 p^{L6} 独立地选自 0、1、2、3、4、5、或 6。

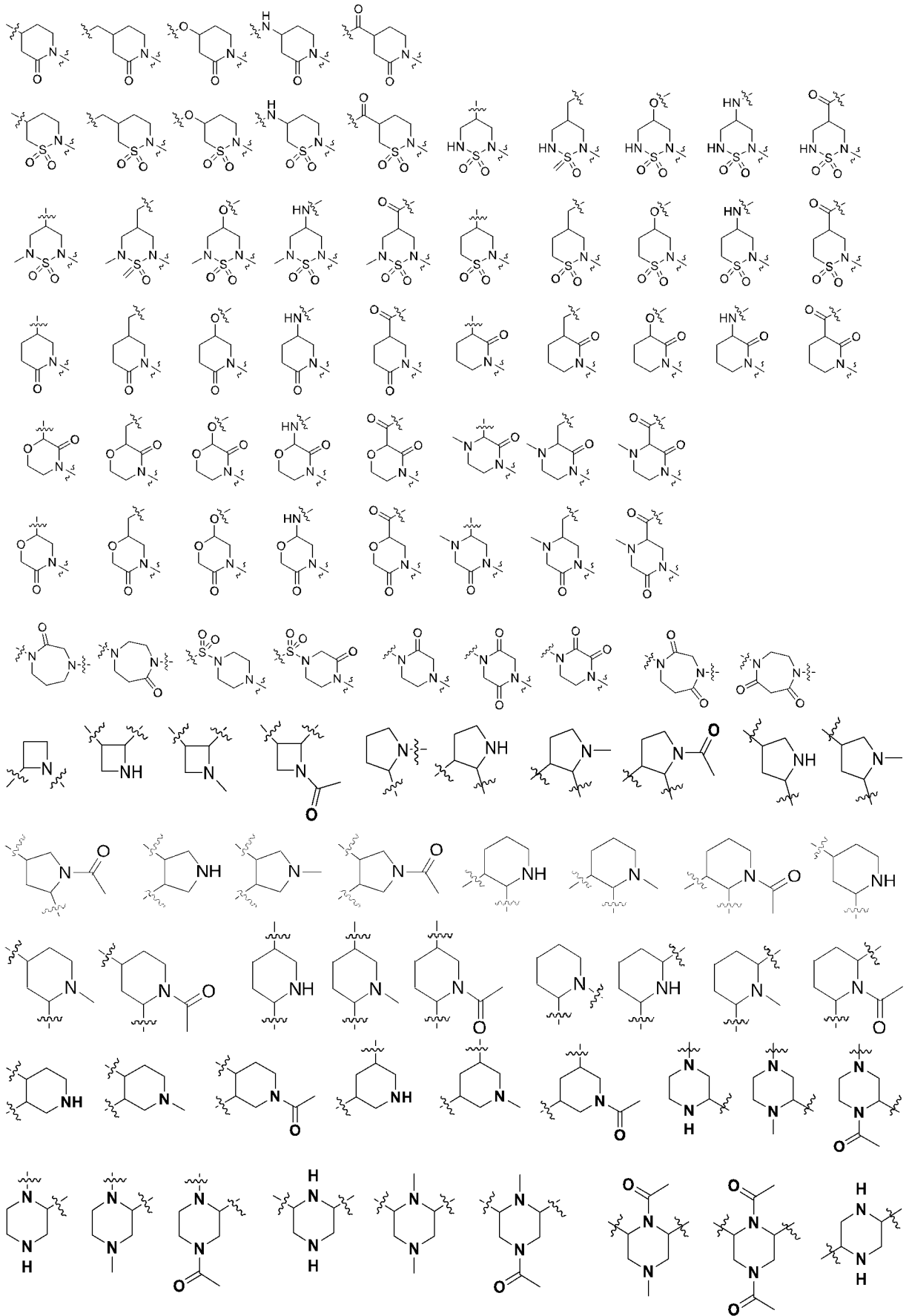
当 B 为  , 其中各个 m、p、m'、p'各自独立地为: 0、1、2 或 3; 时

Linker 为:  ;

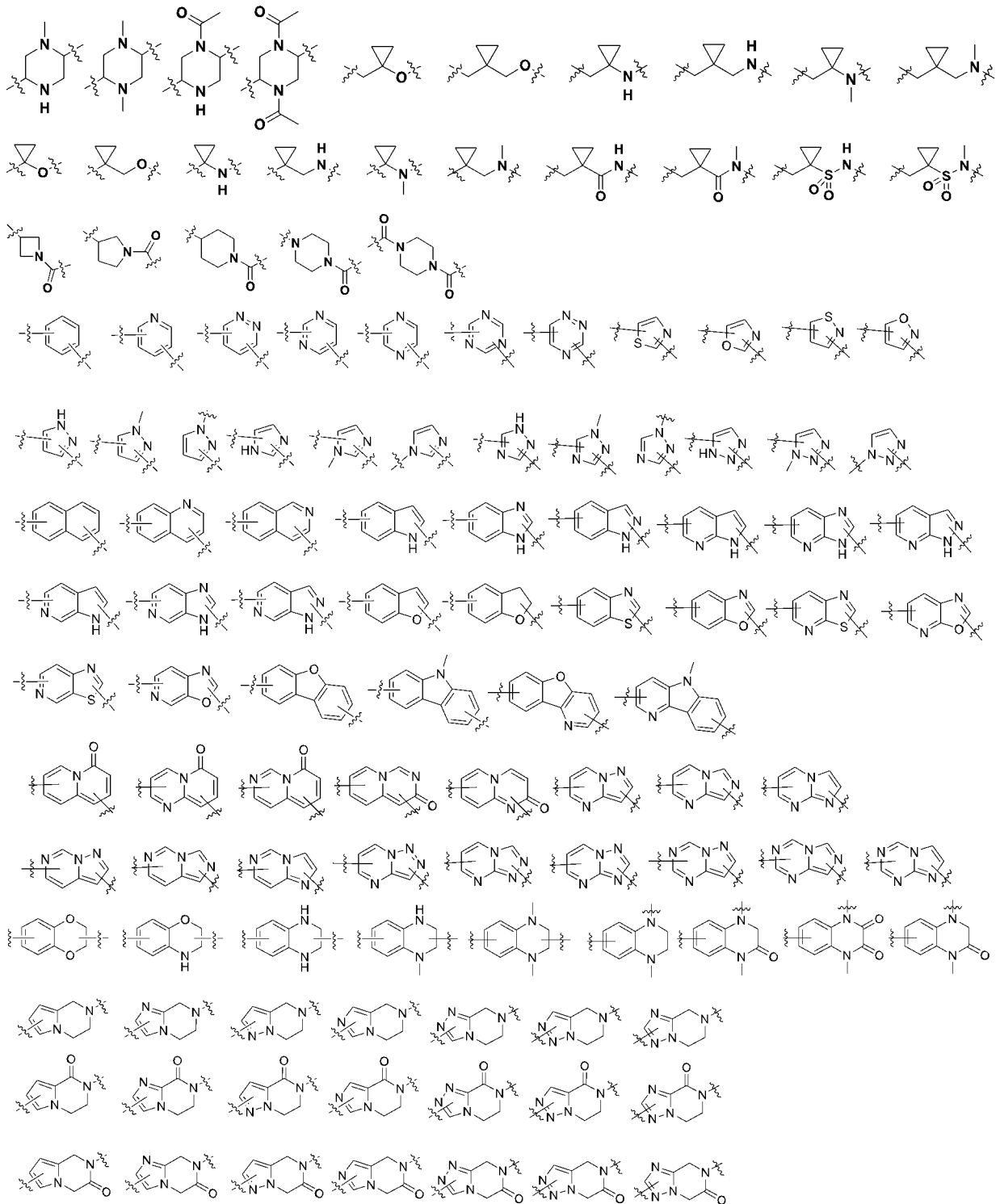
其中,

10 R^{L1} 、 R^{L2} 、 R^{L3} 、 R^{L4} 、 R^{L5} 和 R^{L6} 相同或不同, 且各自独立地选自取代或未取代的下组基团: 化学键、 CH_2 、 CHD 、 CD_2 、 $C=O$ 、 O 、 NH 、 SO 、 SO_2 、 $P=O$ 、 $NHCO$ 、 $NHSO_2$ 、 OCH_2 、 OCH_2CH_2 、 CH_2OCH_2 、 $NHCH_2$ 、 $NMeCH_2$ 、 $NHCH_2CH_2$ 、 $NMeCH_2CH_2$ 、 CH_2NHCO 、 $NHCOCH_2$ 、





5



5

其中各个 n 各自独立地为 0, 1, 2, 3, 4, 5 或 6; 各个 r、m 各自独立地为 0, 1 或 2; 各个 U、W 各自独立选自下组: N 或 CH;

p^{L1} 、 p^{L2} 、 p^{L3} 、 p^{L4} 、 p^{L5} 和 p^{L6} 独立地选自 0、1、2、3、4、5、或 6。

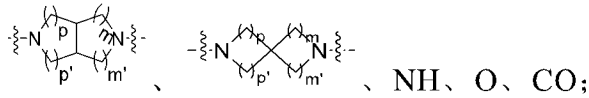
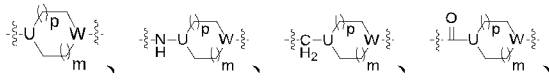
在部分实施方式中, V 选自下组: $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$ 或 $-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-$ 。

10

在部分实施方式中, X、Y 各自独立选自下组: N、CH 或 CR_3 ;

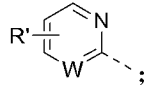
其中, R_3 选自下组: 卤素、氰基、羟基、氨基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、卤代 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基、卤代 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基。

在部分实施方式中，B 选自下组：



其中，各个 U、W 各自独立选自下组：N 或 CH；各个 m、p、m'、p'各自独立地为 0、1、2 或 3。

5 在部分实施方式中，A 环选自：



其中，W 选自下组：CH、N。

R'任选自：氢、卤素、氰基、羟基、氨基、C₁-C₅ 烷基、卤代 C₁-C₅ 烷基、C₁-C₅ 烷氧基、卤代 C₁-C₅ 烷氧基、C₃-C₈ 环烷基

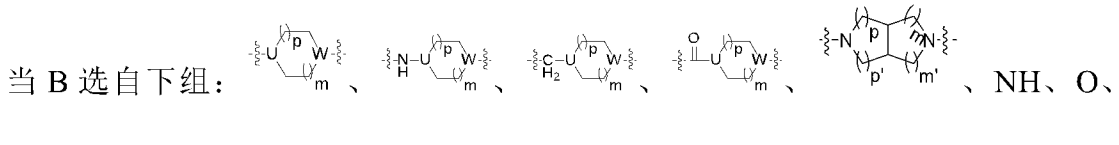
10 在部分实施方式中，所述的 D、E、F、G 为 CH、CR₆；其中，R₆ 选自下组：卤素。

在部分实施方式中，所述的 R₁ 为-NHR₇；

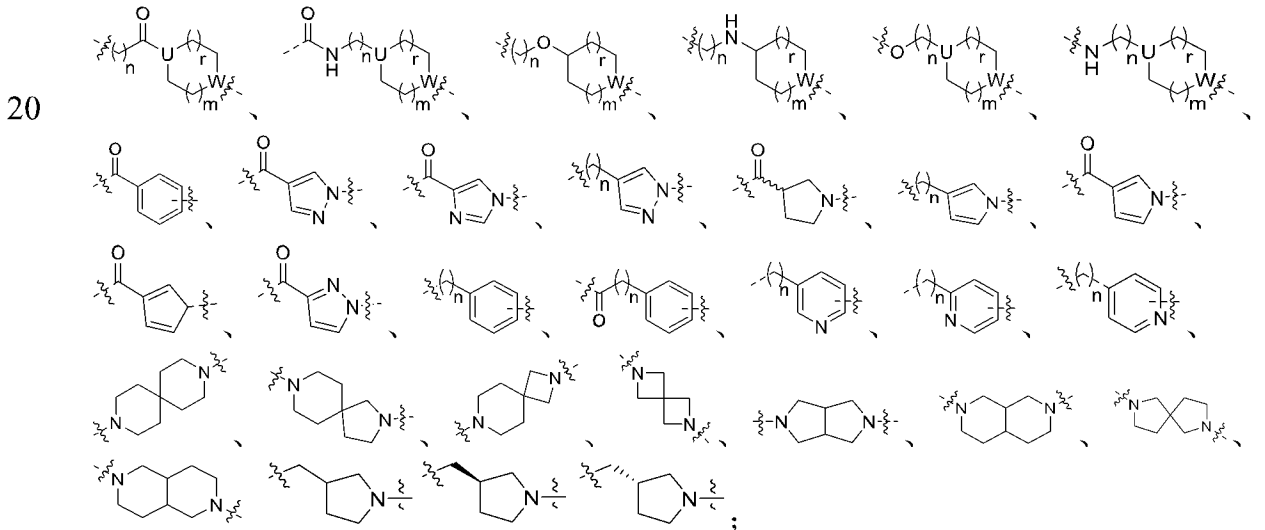
其中，R₇为-CH₂R₁₀；R₁₀的定义如前所述。

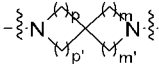
15 在另一优选例中，所述的 R₁₀ 选自下组：氰基、C₁-C₅ 烷基、卤代 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₃-C₁₀ 环烷基、4-7 元杂环基、C₆-C₁₀ 芳基；其中所述的芳基被一个或多个 CR₁₁ 取代；R₁₁ 的定义如前所述。

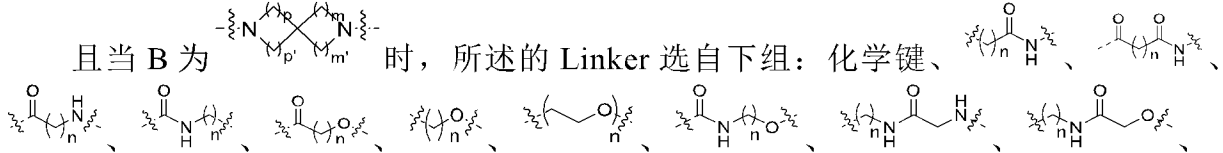
在部分实施方式中，

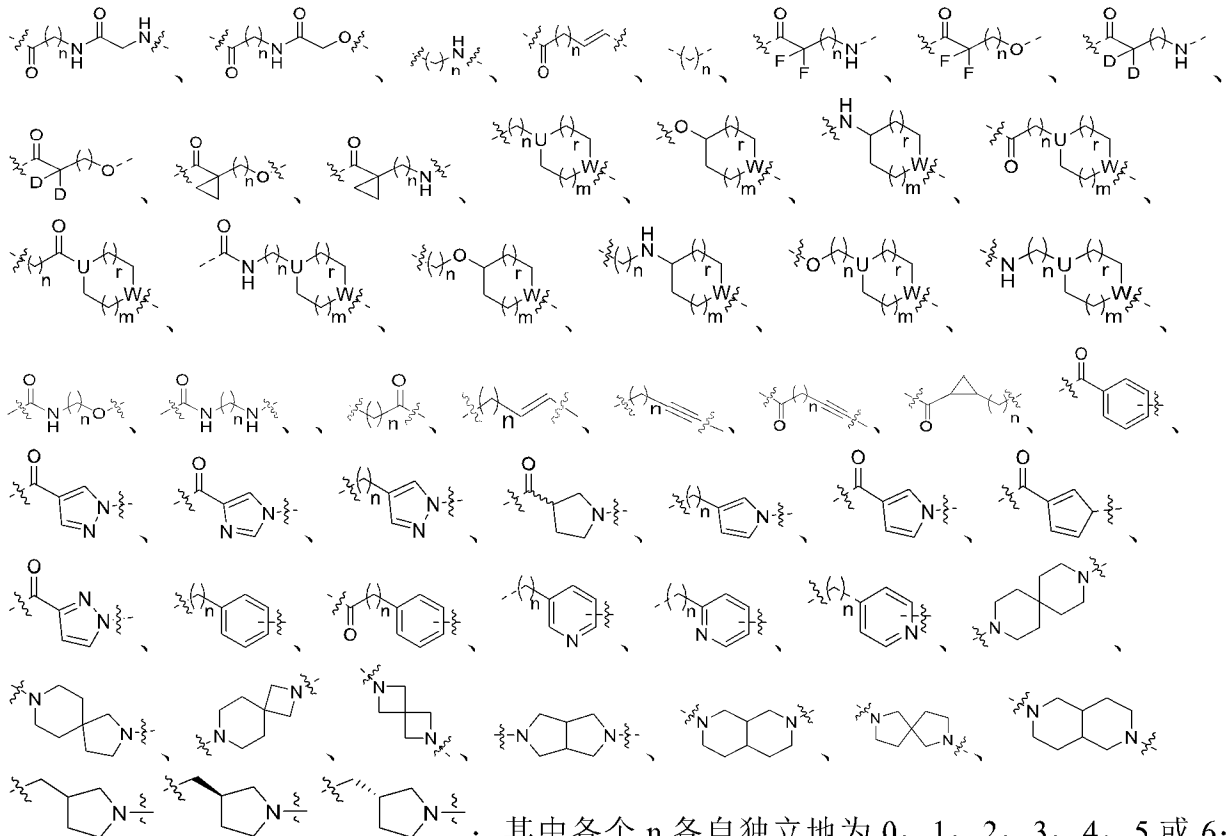


时，所述的 Linker 选自下组：

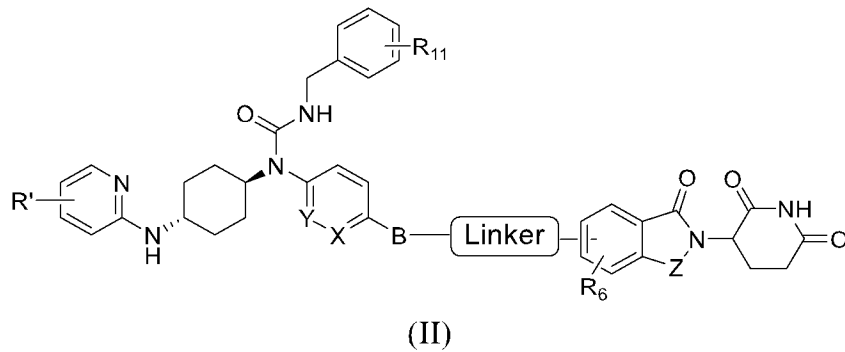


25 且当 B 为  时，所述的 Linker 选自下组：化学键、

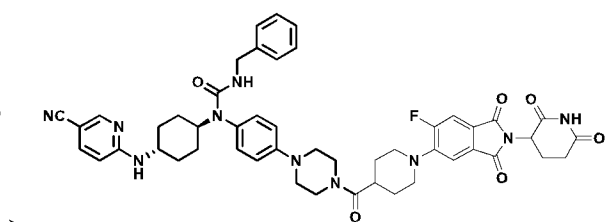
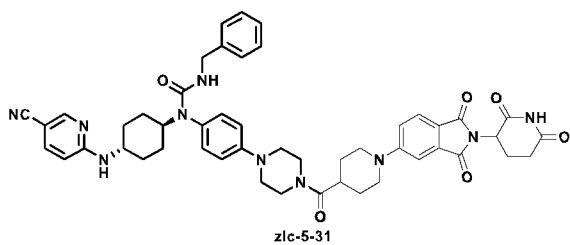
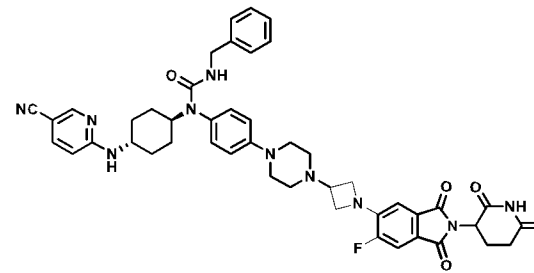
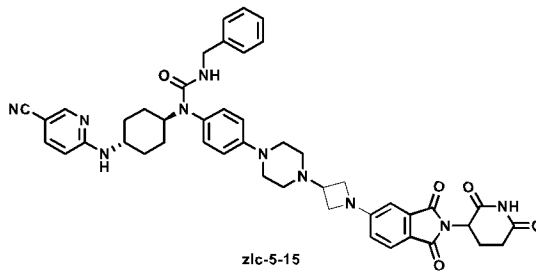
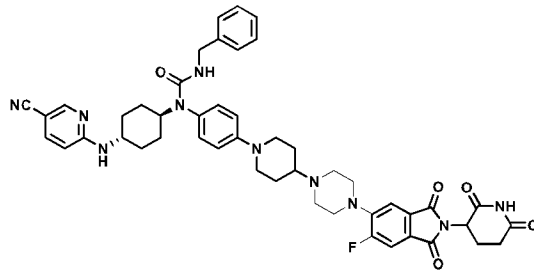
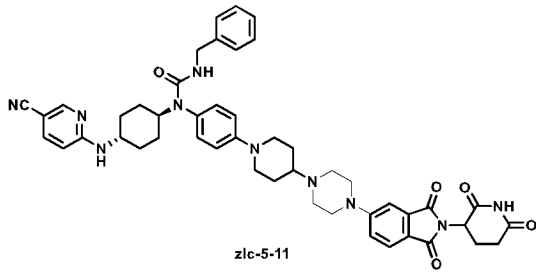
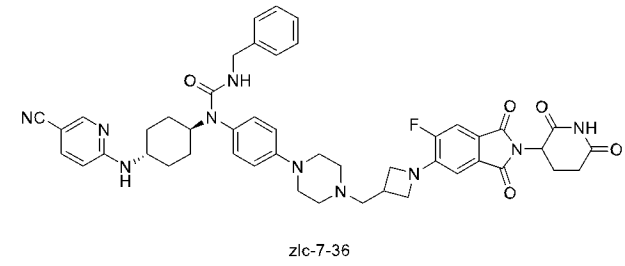
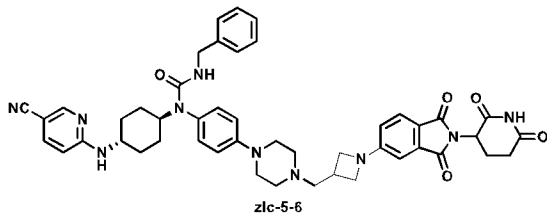
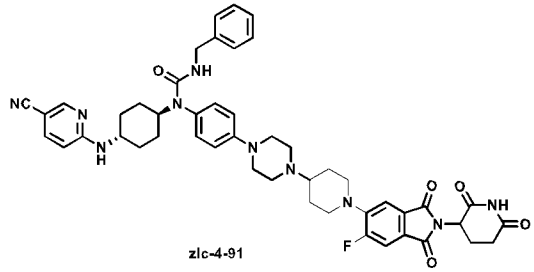
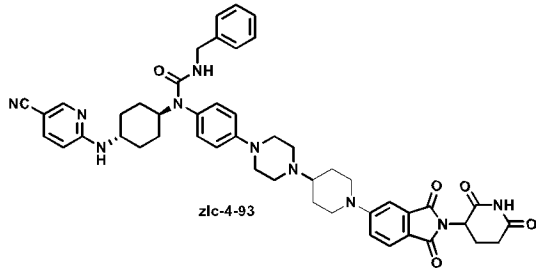
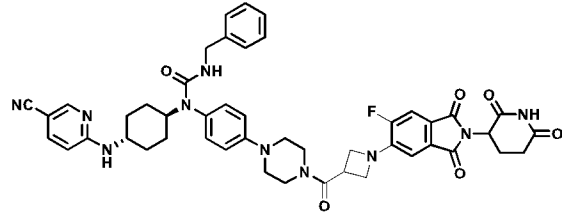
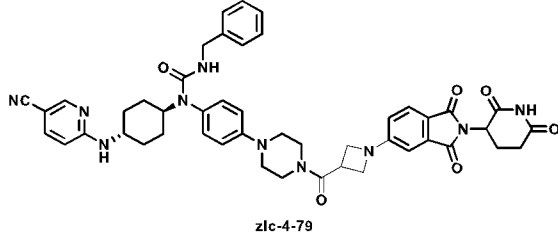
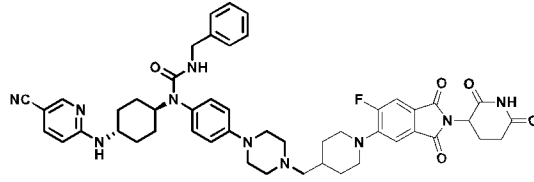
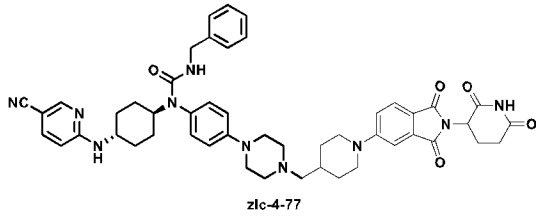




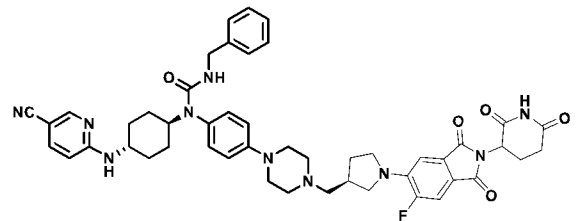
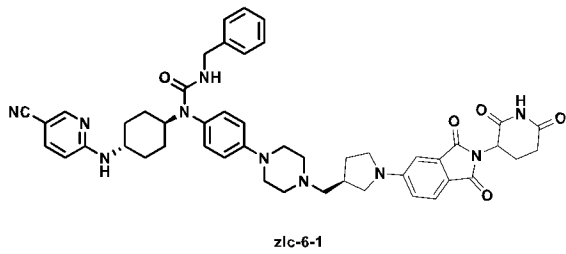
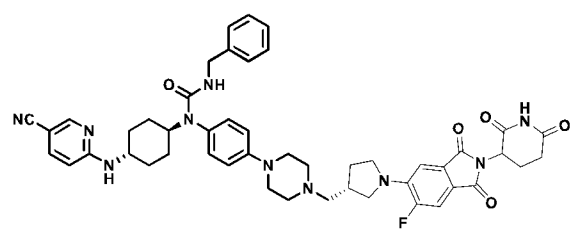
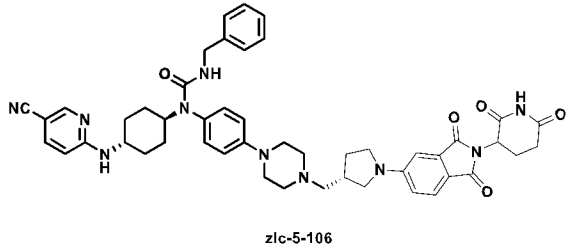
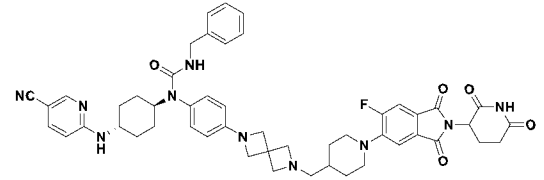
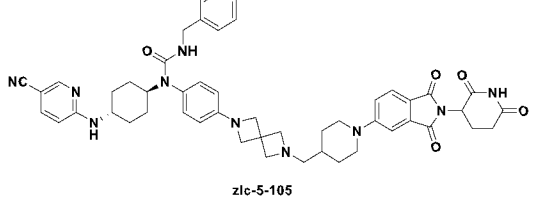
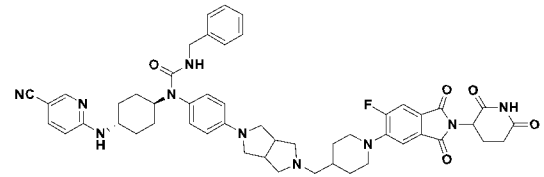
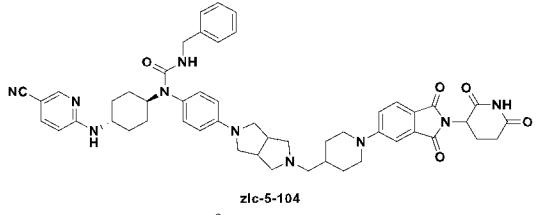
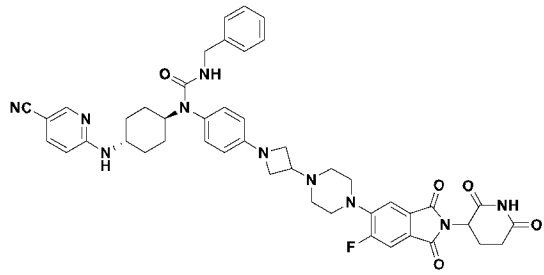
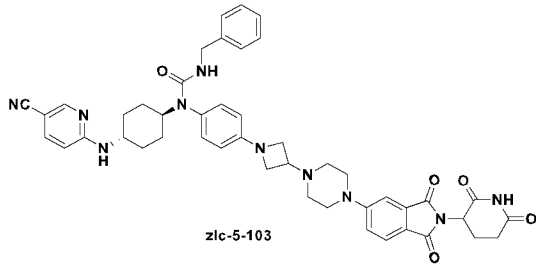
在部分实施方式中, 所述的化合物具有式(II)所示结构:



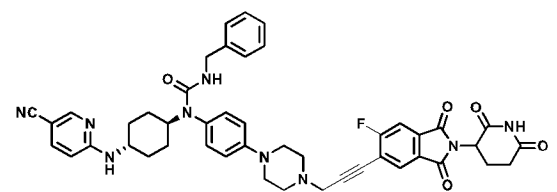
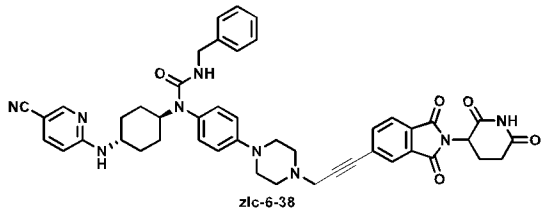
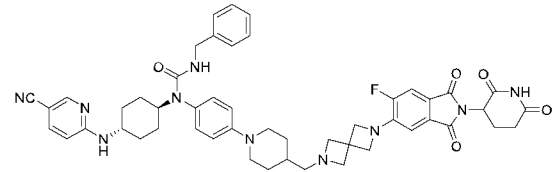
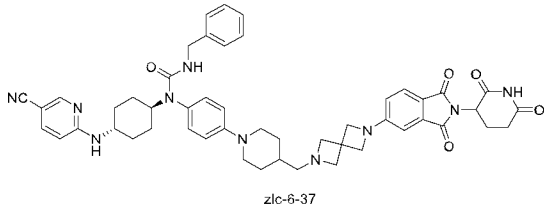
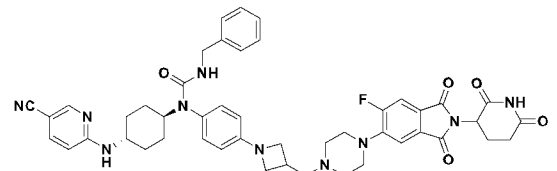
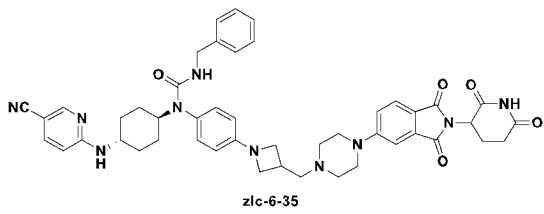
- 15 其中, B 选自: ; 其中, 各个 U、W 各自独立选自下组: N 或 CH; 各个 m、p、m'、p'各自独立地为 0、1、2 或 3;
R'任选自: 氢、卤素、氰基、羟基、氨基;
R₁₁、R₆任选自: 氢、卤素;
X, Y 独立选自: CH、N 或 CR₃; 其中, R₃任选自: 卤素、氰基、羟基、氨基;
20 Z 任选自: CH₂或 CO;
在部分实施方式中, 所述化合物选自下组:

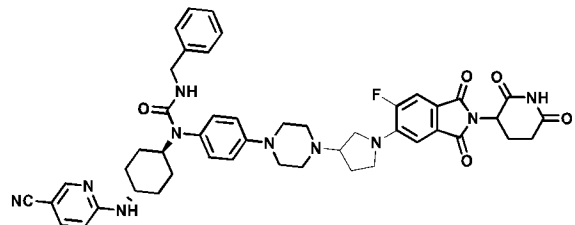
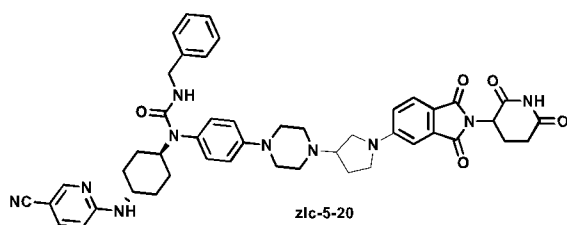
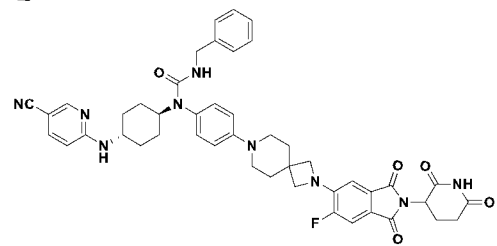
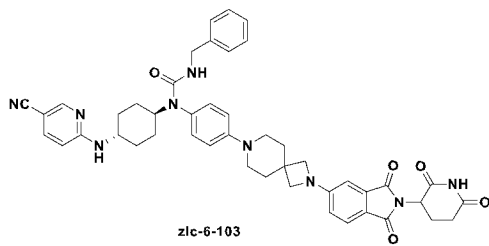
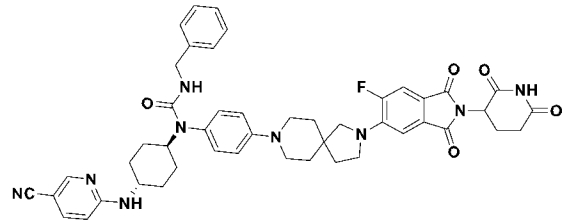
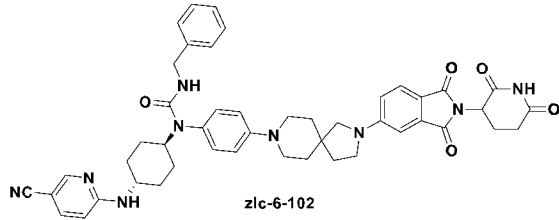
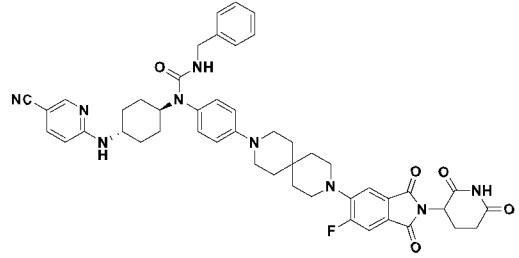
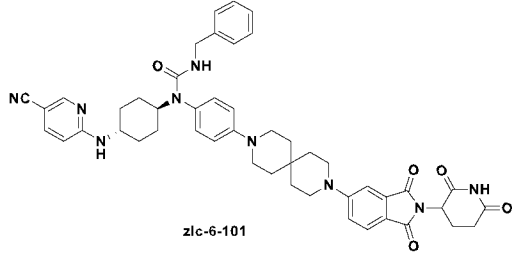
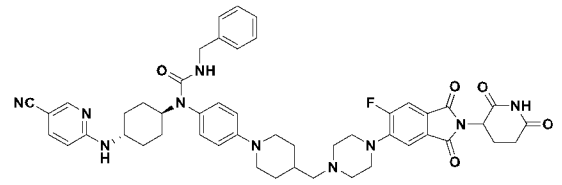
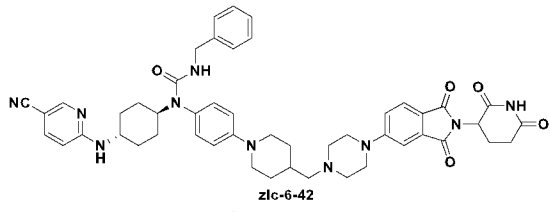


5

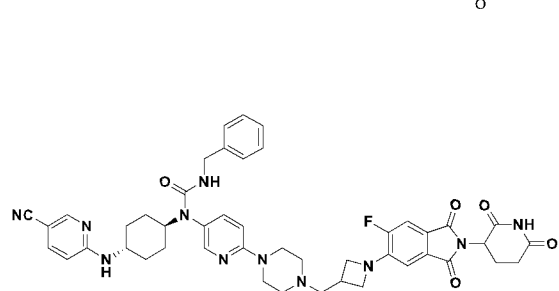
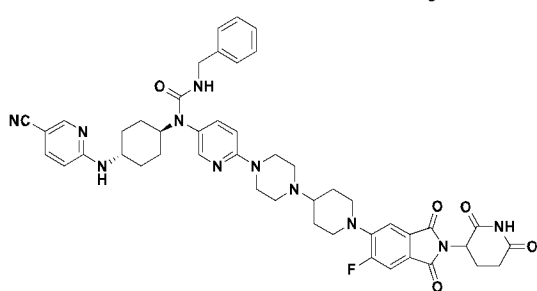
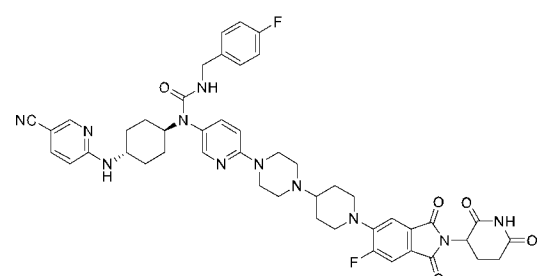
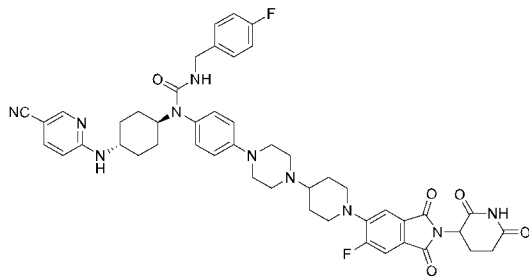


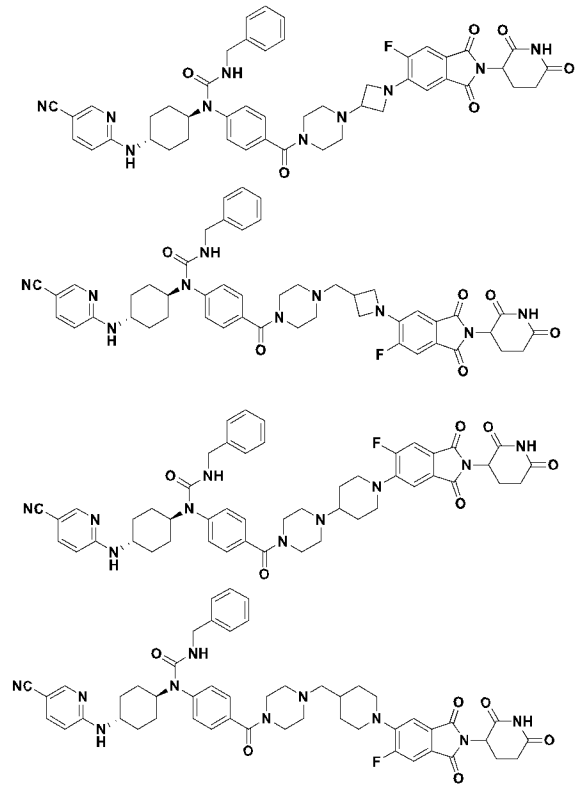
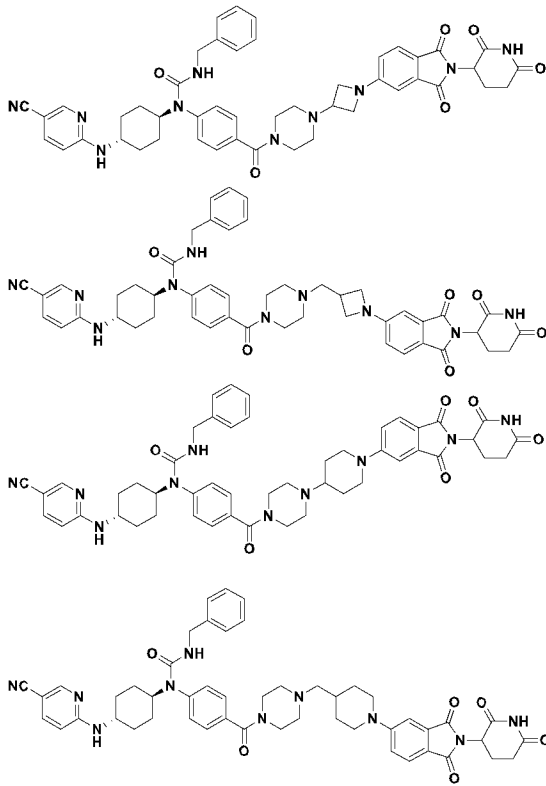
5



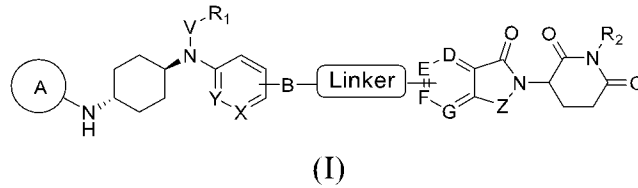


5





5 在本发明的第二方面，提供了一种具有式(I)结构的化合物，或其药学上可接受的盐，或其药物组合物或其前药分子：

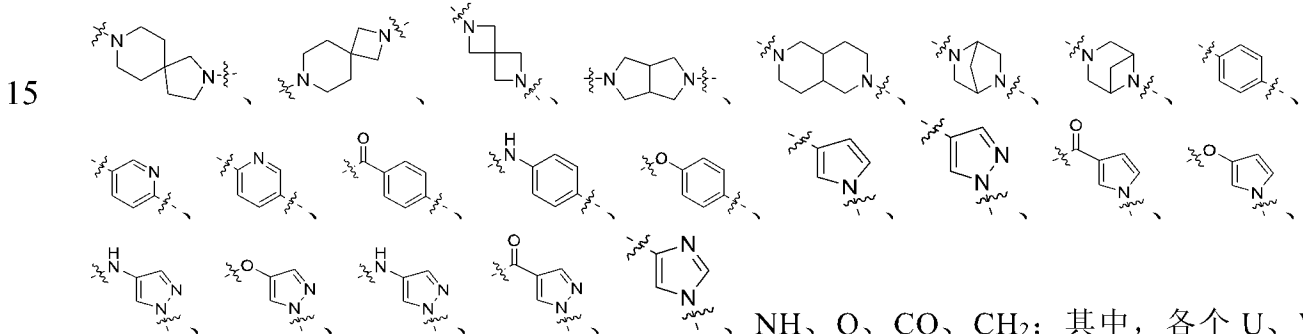


其中，Z选自下组：CH₂或CO；

10 V选自下组： $-(\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}})-$ 、 $-(\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}})-$ 、 $-(\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}})-$ ；

X、Y选自下组：N、CH或CR₃；其中，R₃选自下组：卤素、氰基、羟基、氨基、C₁-C₃烷基、卤代C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、卤代C₁-C₃烷氧基、C₃-C₈环烷基，或3-8元杂环基；

B选自下组：



、NH、O、CO、CH₂；其中，各个U、W各自独立选自下组：N或CH；各个m、p各自独立地为：0、1或2；

A环选自下组：

M、T各自独立选自下组：N、CR₄；

I、J、K各自独立选自下组：N、O、S、CR₄和NR₄；

R₄选自下组：氢、卤素、氰基、羟基、氨基、C₁-C₅烷基、卤代C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基、卤代C₁-C₅烷氧基、C₃-C₈环烷基、-CH₂R₅、-(CH₂)₂R₅、-(CH₂)₃R₅或3-8元杂环基；

R₅选自下组：氰基、羟基、氨基、C₃-C₈环烷基、或3-8元杂环基；

D、E、F、G各自独立选自下组：CH、N、CR₆；其中，R₆选自下组：卤素、三氟甲基、羟基、氰基、胺基、甲基、甲氧基、三氟甲氧基；

R₁选自下组：H、-NHR₇、-OR₇、-(C(R₉)R₈)R₇；

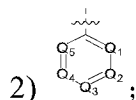
10 其中，R₇为-R₁₀、-CH₂R₁₀或-(CH₂)₂R₁₀；

R₈、R₉各自独立地选自下组：氢、卤素、氰基、甲基、卤代甲基、甲氧基、卤代甲氧基、乙基、卤代乙基、乙氧基、卤代乙氧基、羟基、氨基、含有1、2或3个杂原子的3-8元杂环，且所述的杂原子选自O、S或N；

或者R₈、R₉及其相连的C原子共同形成3-7杂环；

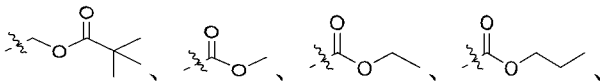
15 R₁₀选自下组：

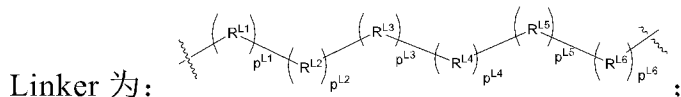
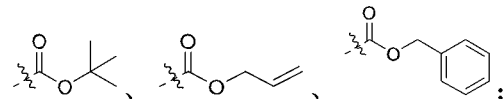
1) 氰基、C₁-C₅烷基、卤代C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₃~C₁₀环烷基、取代或未取代的5-12元芳环、取代或未取代的3-12元杂环；



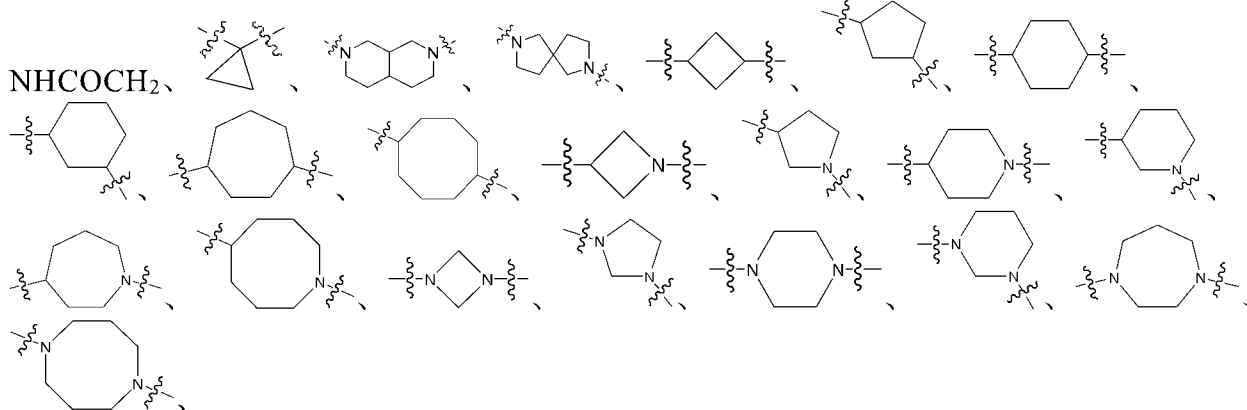
其中Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、Q₅各自独立地选自：CH、N或CR₁₁；

20 各个R₁₁各自独立地选自下组：卤素、氰基、羟基、氨基、硝基、C₁-C₃烷基、卤代C₁-C₃烷基、C₁-C₄烷氧基、卤代C₁-C₄烷氧基、C₃-C₈环烷基；

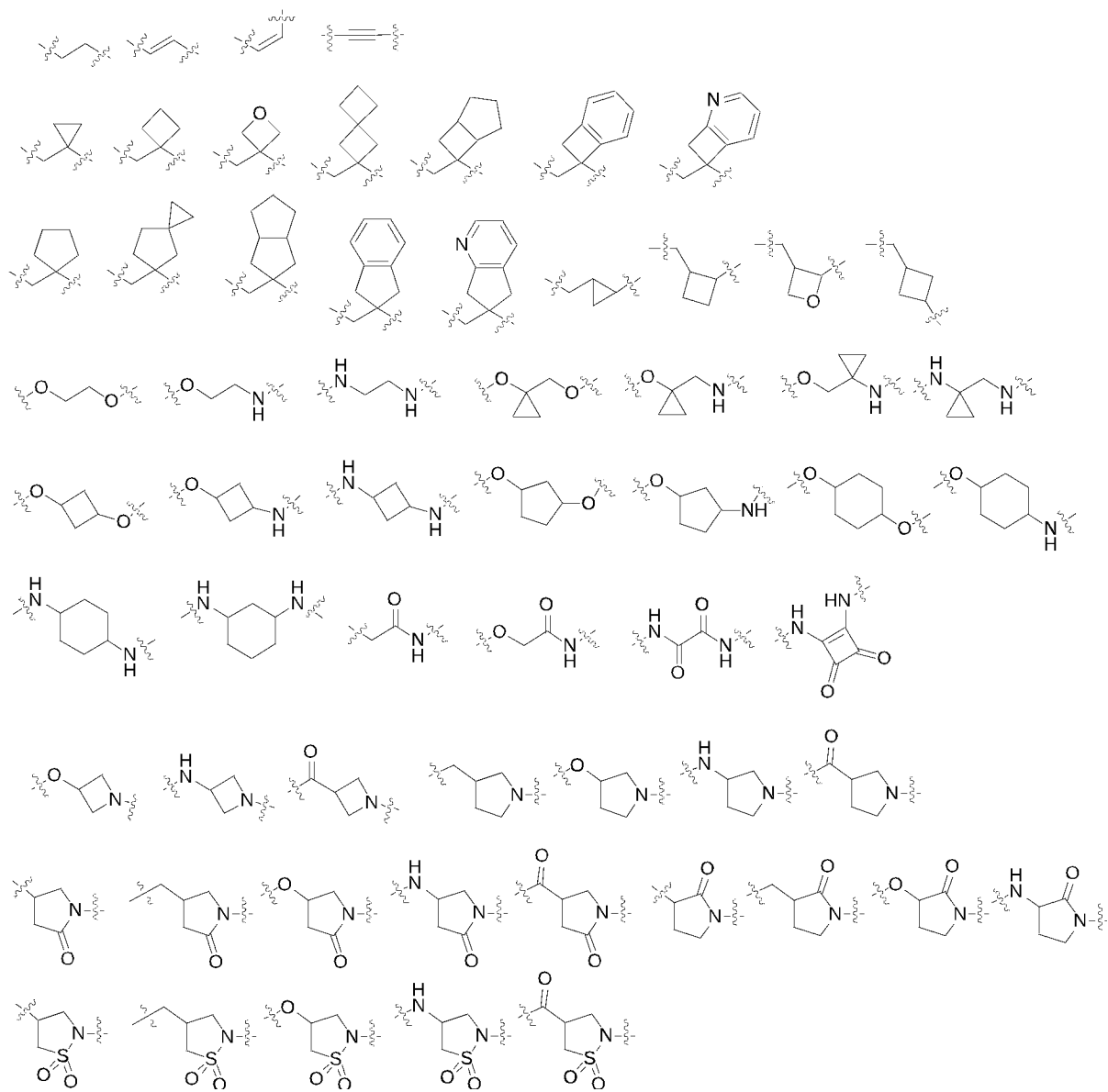
R₂选自下组：H、C₁-C₃烷基、

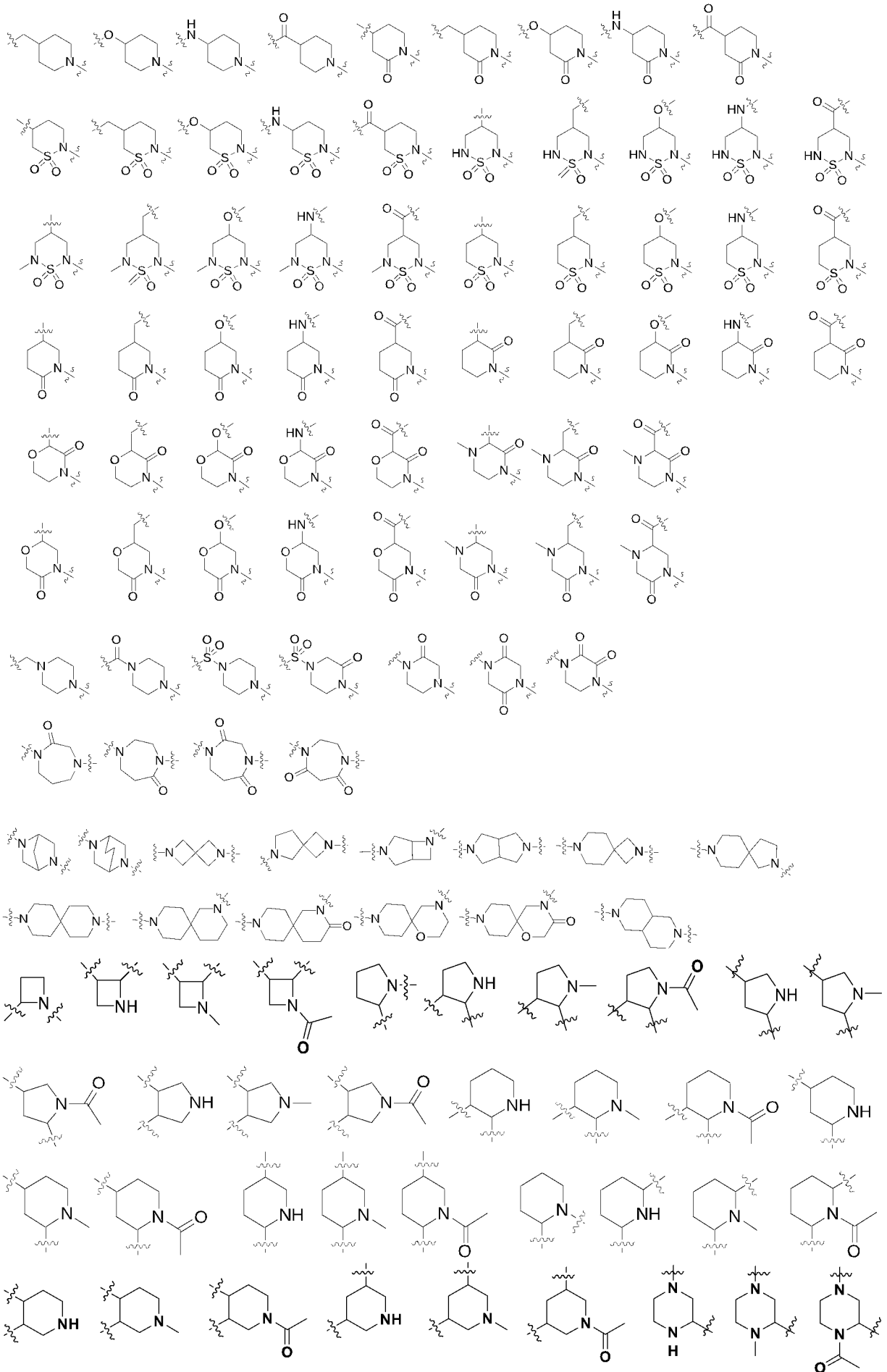


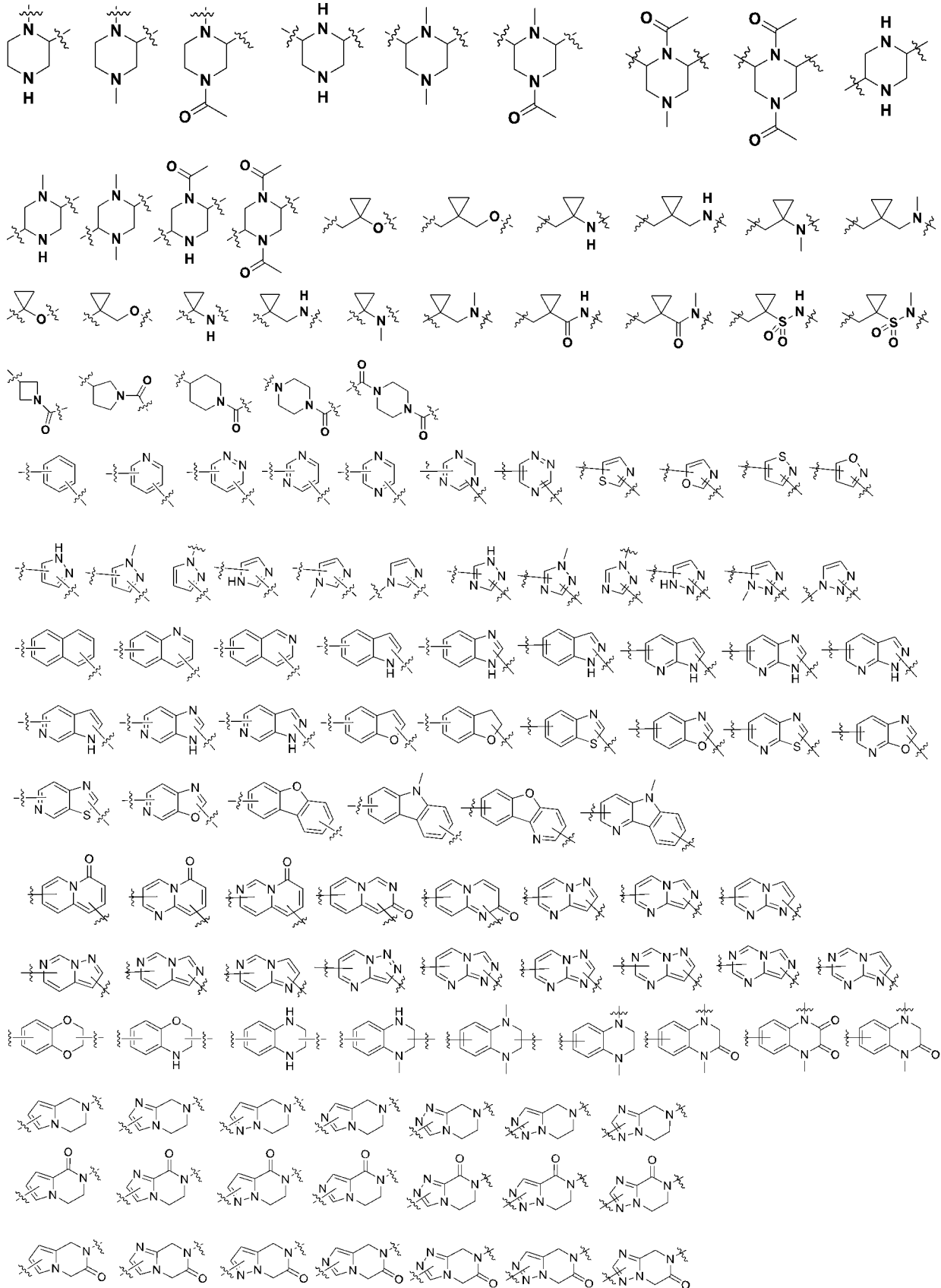
25 其中，R^{L1}-R^{L6}相同或不同，且各自独立地选自取代或未取代的下组基团：键、CH₂、CHD、CD₂、C=O、O、NH、SO、SO₂、P=O、NHCO、NHCO₂、OCH₂、OCH₂CH₂、CH₂OCH₂、NHCH₂、NMeCH₂、NHCH₂CH₂、NMeCH₂CH₂、CH₂NHCO、



30







5

其中各个 n 各自独立地为 0, 1, 2, 3, 4, 5 或 6; 各个 r、m 各自独立地为 0, 1 或 2; 各个 U、W 各自独立选自下组: N 或 CH

10 所述取代是指被选自下组的一个或多个基团取代: 氢、氘、C₁-C₁₈烷基、氘代 C₁-C₁₈烷基、卤代 C₁-C₁₈烷基、卤代 C₁-C₁₈烷基羟基、C₃-C₂₀环烷基、C₁-C₁₈烷氧基、氘

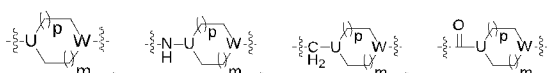
代 C₁-C₁₈ 烷氧基、卤代 C₁-C₁₈ 烷氧基、C₆-C₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、4-20 元杂环基、卤素、氧代基、硝基、羟基、氰基、酯基、胺基、酰胺基、磺酰胺基或脲基；

各 p^{L1}-p^{L6} 独立地选自 0、1、2、3、4、5、或 6。

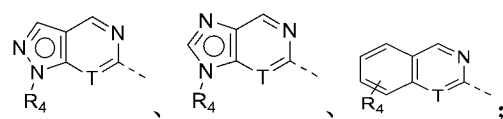
在部分实施方式中，V 选自下组： $-(\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}})-$ 或 $-(\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}})-$ 。

5 在部分实施方式中，X、Y 各自独立选自下组：N、CH 或 CR₃；

其中，R₃ 选自下组：卤素、氰基、羟基、氨基、C₁-C₃ 烷基、卤代 C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、卤代 C₁-C₃ 烷氧基。

在部分实施方式中，B 选自下组：、NH、O、CO；

10 其中，各个 U、W 各自独立选自下组：N 或 CH；各个 m、p 各自独立地为 0 或 1。

在部分实施方式中，A 环选自下组：；

其中，T 选自下组：CH、N。

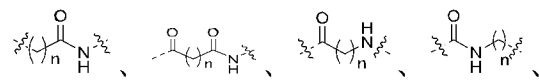
15 在部分实施方式中，R₄ 选自下组：氢、卤素、氰基、羟基、氨基、C₁-C₅ 烷基、卤代 C₁-C₅ 烷基、C₁-C₅ 烷氧基、卤代 C₁-C₅ 烷氧基、C₃-C₈ 环烷基、-CH₂R₅、-(CH₂)₂R₅、-(CH₂)₃R₅ 或 3-8 元杂环基。

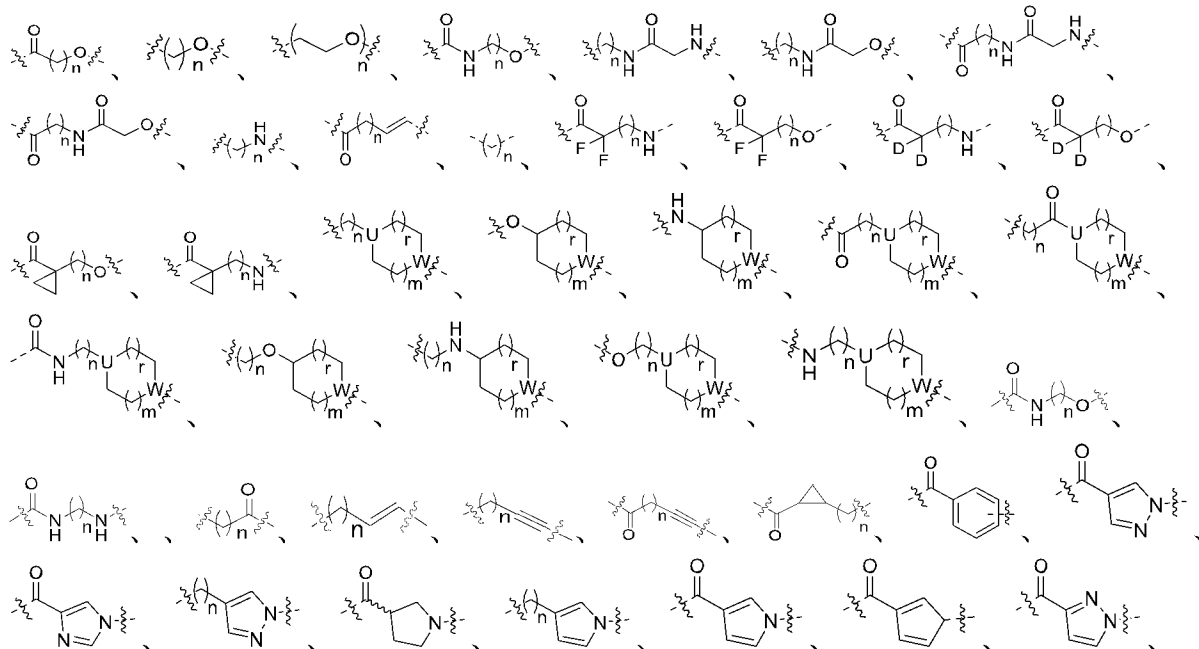
在部分实施方式中，所述的 D、E、F、G 为 CH。

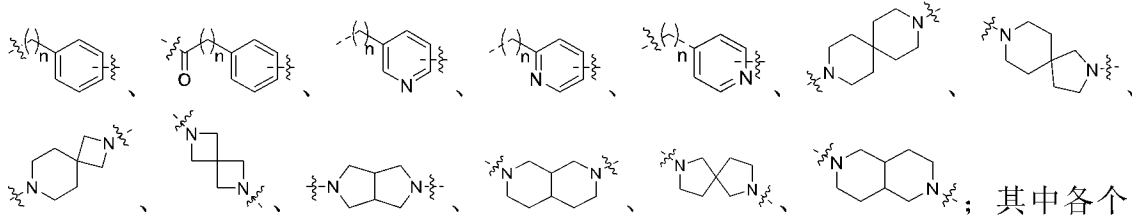
在部分实施方式中，所述的 R₁ 为-NHR₇；

其中，R₇ 为-CH₂R₁₀；R₁₀ 的定义如前所述。

20 在另一优选例中，所述的 R₁₀ 选自下组：氰基、C₁-C₅ 烷基、卤代 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₃-C₁₀ 环烷基、4-7 元杂环基、C₆-C₁₀ 芳基；其中所述的芳基被一个或多个 CR₁₁ 取代；R₁₁ 的定义如前所述。

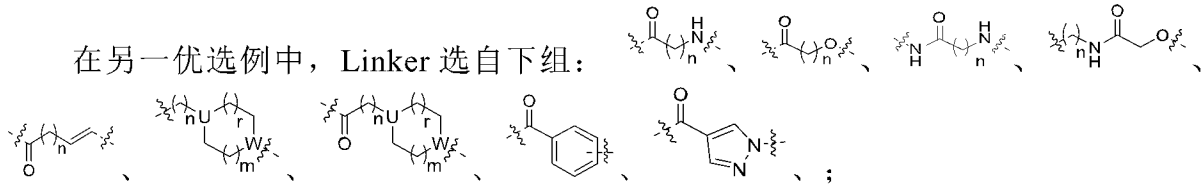
在部分实施方式中，Linker 选自下组：

25 



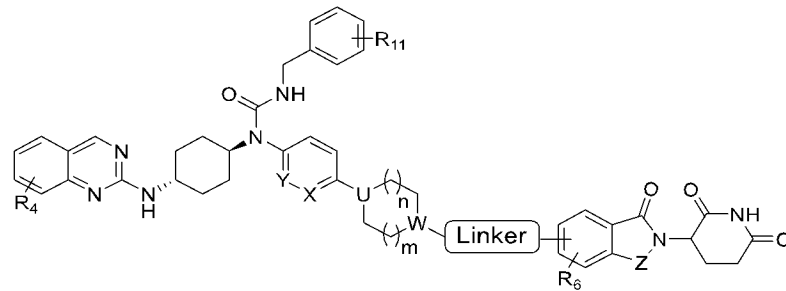
其中各个 n 各自独立地为 0, 1, 2, 3, 4, 5 或 6; 各个 r、m 各自独立地为 0, 1 或 2; 各个 U、W 各自独立选自下组: N 或 CH。

5 在另一优选例中, Linker 选自下组:

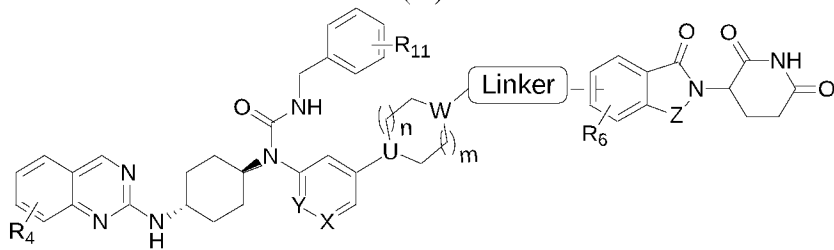


其中各个 n 各自独立地为 0, 1, 2, 3, 4, 5 或 6; 各个 r、m 各自独立地为 0, 1 或 2; 各个 U、W 各自独立选自下组: N 或 CH。

10 在部分实施方式中, 在部分实施方式中, 所述的化合物具有式(II)或式(III)所示结构:



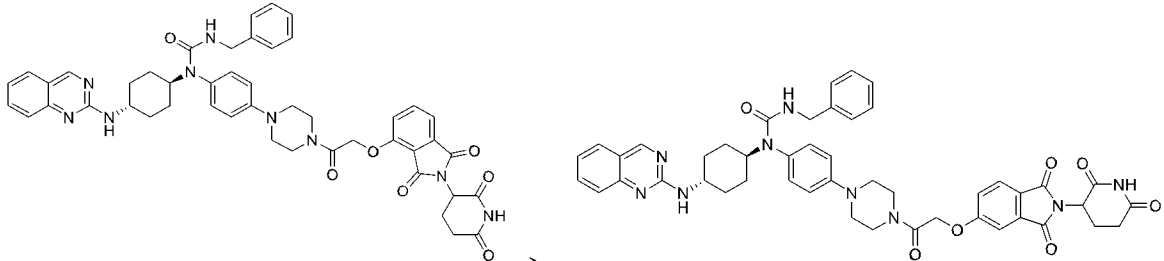
(II)

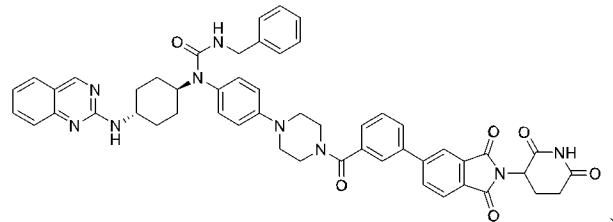
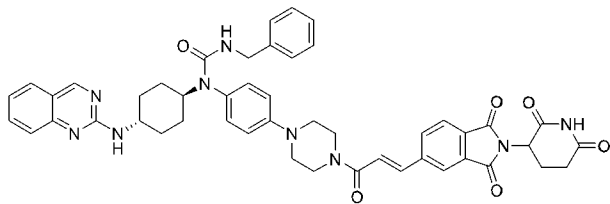
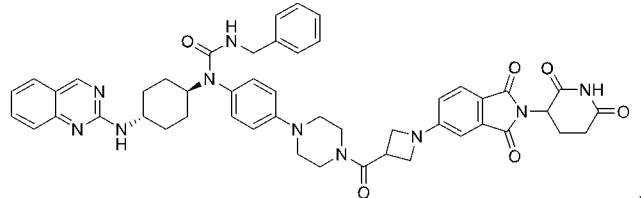
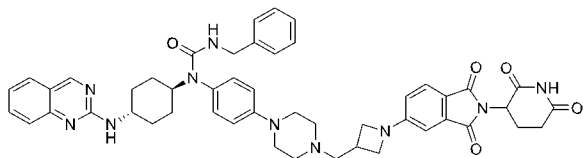
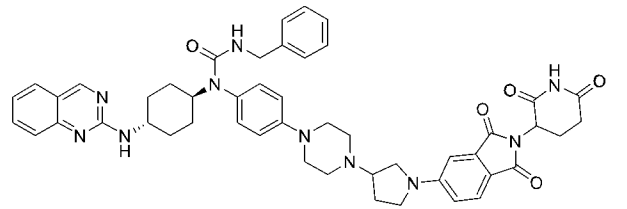
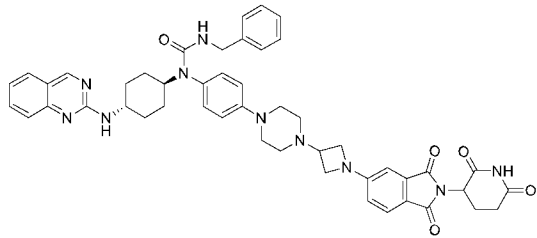
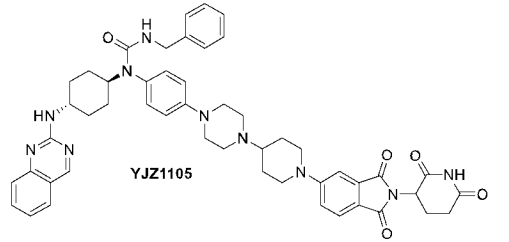
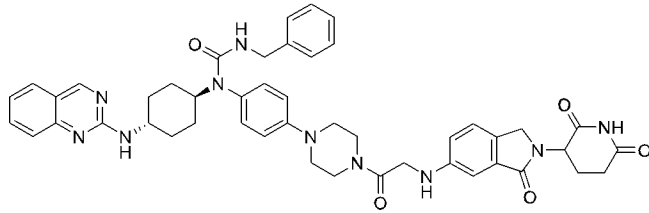
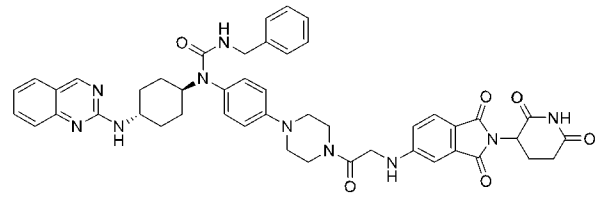
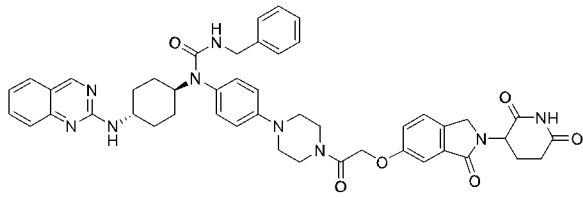


(III)

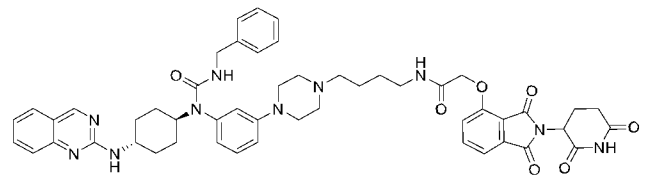
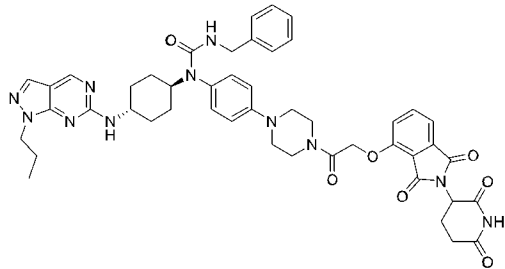
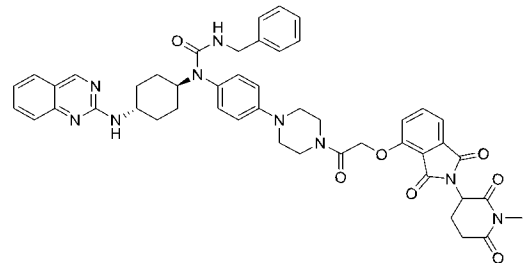
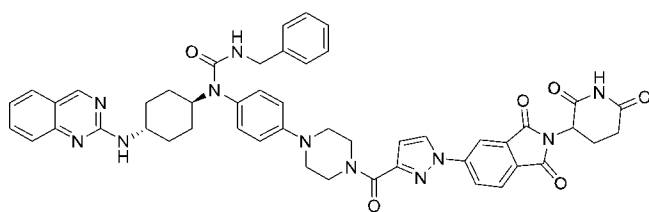
15 其中, U, W 独立选自: CH 或 N;
X, Y 独立选自: CH、N 或 CR₃;
Z 任选自: CH₂ 或 CO;
n, m 独立选自: 0 或 1。

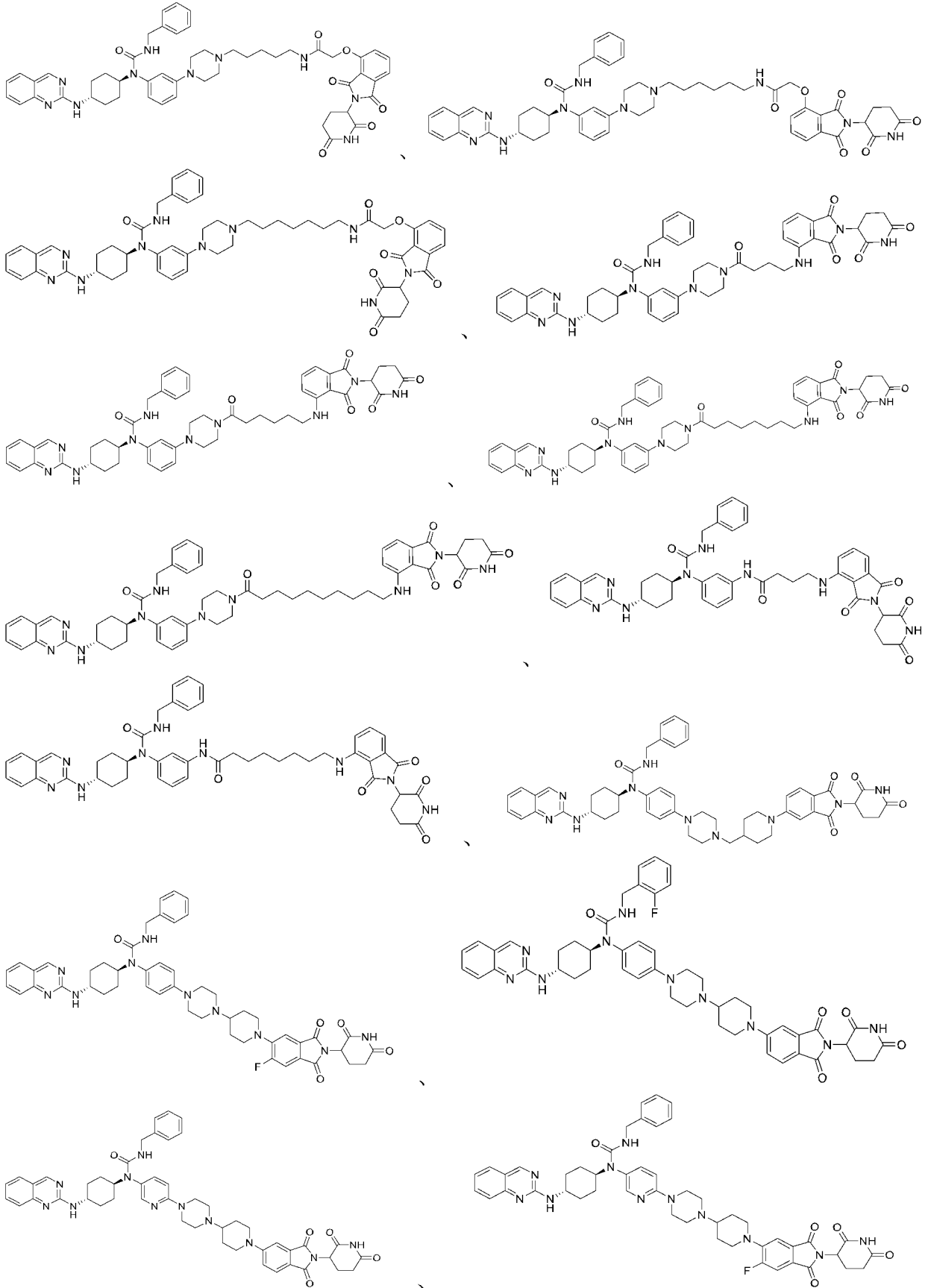
20 在部分实施方式中, 所述化合物选自下组:

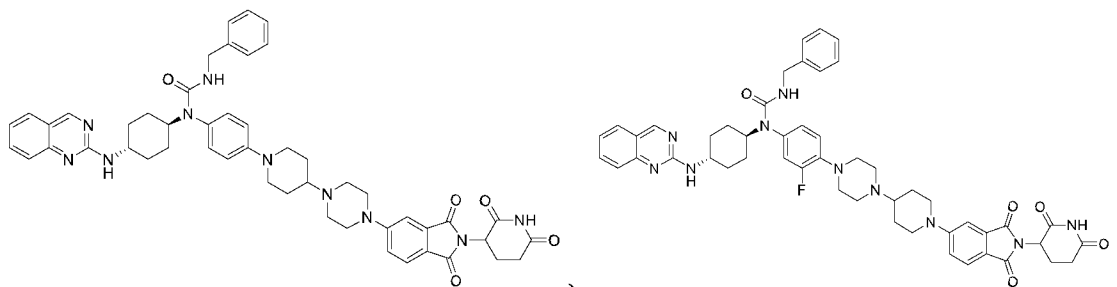




5







在本发明的第三方面，提供了一种药物组合物，其特征在于，包含

- 5 (1)作为活性成分的如本发明第一方面或第二方面所述的化合物，或者药学上可接受的盐、其立体异构体或其前药分子；和
任选的(2)药学上可接受的载体。

在本发明的第四方面，提供了一种如本发明第一方面或第二方面所述的化合物，或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子，或者如本发明第三方面所述的药物组合物的应用，其特征在于，用于制备 CDK12/13 蛋白激酶降解剂。

- 10 在本发明的第五方面，提供了一种如本发明第一方面或第二方面所述的化合物，或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子，或者如本发明第三方面所述的药物组合物的应用，其特征在于，用于制备预防和/或治疗由 CDK12/13 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶介导的疾病的药物。

- 15 在部分实施方式中，所述由 CDK12/13 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶介导的疾病选自下组：前列腺癌、乳腺癌、子宫癌、卵巢癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、尤文肉瘤、肺腺癌、肺鳞癌、胰腺癌、肝癌、皮肤癌、上皮细胞癌、胃肠间质瘤、白血病、组织细胞性淋巴瘤、鼻咽癌、头颈部肿瘤、结肠癌、直肠癌、胶质瘤。

- 20 应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

附图说明

- 25 图 1 为(A)部分化合物在 0.1 μ M 浓度下处理 MDA-MB-231 细胞 15 小时后对 CDK12、CDK13 蛋白降解的 WB 结果；(B)部分化合物在 0.3 μ M 浓度下处理 MDA-MB-231 细胞 15 小时后对 CDK12、CDK13 蛋白降解的 WB 结果；(C)以对照组 DMSO 为参照标准，通过对 WB 结果图像(图 A)中条带的灰度值定量 CDK12/13 水平；(D)以对照组 DMSO 为参照标准，通过对 WB 结果图像(图 B)中条带的灰度值定量 CDK12/13 水平。

- 30 图 2 为(A)代表性化合物时间依赖性降解 MDA-MB-231 细胞中的 CDK12 和 CDK13 蛋白；(B)代表性化合物在不同浓度下处理 MDA-MB-231 细胞 15 小时后，细胞内 CDK12/13 蛋白水平的 WB 测定结果。

图 3 为化合物对三阴性乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的抑制活性的测定结果。

- 35 图 4 为(A)部分化合物在 500 nM 浓度下处理 22RV1 细胞 6 小时后对 CDK12 和 CDK13 蛋白降解的 WB 结果。(B)化合物 YJZ9069 剂量依赖性地降解 22RV1 细胞中的 CDK12 和 CDK13 蛋白，及剂量依赖性地抑制 RNA 聚合酶 II(RNA Pol II)C 端 2 位丝氨

酸的磷酸化(phosphoSer2)。(C)部分化合物在 500 nM 浓度下处理 LnCap 细胞 6 小时后对 CDK12 和 CDK13 蛋白降解的 WB 结果。(D)以对对照组 DMSO 为参照标准,通过对 WB 结果图像(图 A, C)中条带的灰度值来定量蛋白质水平。

图 5 为代表性化合物 **YJZ9069**、**YJZ1201**、**YJZ1202**、**YJZ1203**、**YJZ1204**、**YJZ1097**、**YJZ1205** 和 **YJZ1206** 在不同浓度下处理 22RV1 细胞 6 小时后,细胞内 CDK12 和 CDK13 蛋白水平的 WB 测定结果。

图 6 为化合物对前列腺癌细胞系 VCap 的增殖抑制活性测定结果。

具体实施方式

10 发明人经过广泛而深入的研究,出乎意料地发现一类反式-1,4-环己二胺类化合物,对其进行了一系列生物活性测试,从而发现其具有出色的 CDK12/13 抑制性能。在此基础上完成了本发明。

15 本发明下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件,或按照制造厂商所建议的条件。实施例中所用到的各种常用化学试剂,均为市售产品。

除非另有定义,本发明所使用的所有的技术和科学术语与属于本发明的技术领域的技术人员通常理解的含义相同。本发明的说明书中所使用的术语只是为了描述具体的实施例的目的,不用于限制本发明。

20 本发明的术语“包括”和“具有”以及它们任何变形,意图在于覆盖不排他的包含。例如包含了一系列步骤的过程、方法、装置、产品或设备没有限定于已列出的步骤或模块,而是可选地还包括没有列出的步骤,或可选地还包括对于这些过程、方法、产品或设备固有的其它步骤。

25 在本发明中提及的“多个”是指两个或两个以上。“和/或”,描述关联对象的关联关系,表示可以存在三种关系,例如,A 和/或 B,可以表示:单独存在 A,同时存在 A 和 B,单独存在 B 这三种情况。字符“三种一般表示前后关联对象是一种“或”的关系。

30 本发明所述化合物中,当任何变量(例如 R_{10} 、 R_{11} 等)在任何组分中出现超过一次,则其每次出现的定义独立于其它每次出现的定义。同样,允许取代基及变量的组合,只要这种组合使化合物稳定。自取代基划入环系统的线表示所指的键可连接到任何能取代的环原子上。如果环系统为多环,其意味着这种键仅连接到邻近环的任何适当的碳原子上。要理解本领域普通技术人员可选择本发明化合物的取代基及取代型式而提供化学上稳定的并可通过本领域技术和下列提出的方法自可容易获得的原料容易合成的化合物。如果取代基自身被超过一个基团取代,应理解这些基团可在相同碳原子上或不同碳原子上,只要使结构稳定。

35 本文所用术语“烷基”意指包括具有特定碳原子数目的支链的和直链的饱和脂肪烃基。例如,“ C_1 - C_8 烷基”中“ C_1 - C_8 ”的定义包括以直链或支链排列的具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的基团。术语“环烷基”指具有特定碳原子数目的单环饱和脂肪烃基。例如“环烷基”包括环丙基、甲基-环丙基、2,2-二甲基-环丁基、2-乙基-环戊基、环己基等。

40 如本文所用,术语“烯基”包括直链或支链的烯基。例如 C_2 - C_6 烯基指具有 2-6 个碳原子的直链或支链的烯基,例如乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、或类似基团。

如本文所用,术语“炔基”包括直链或支链的炔基。例如 C_2 - C_6 炔基是指具有 2-6 个碳

原子的直链或支链的炔基，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、或类似基团。

如本文所用，术语“环烷基”是指具有特定碳原子数目的环状饱和脂肪烃基。例如 C₃-C₁₀ 烯基指具有 3-10 个碳原子的环状饱和脂肪烃基。其可以是单环，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或类似基团。也可以是双环形式，例如桥环或螺环形式。

5 如本文所用，术语“杂环基”或者“杂环烷基”是指具有特定的环原子数(如 3-10 个环原子)的，且其中 1-3 个原子为选自 N、S 和 O 的杂原子的饱和或部分饱和的环状基团。其可以是单环，也可以是双环或多环形式，例如稠环、桥环或螺环形式。具体的实例可以为氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢-2H-吡喃基、哌啶基、四氢呋喃基、吗啉基和吡咯烷基等。

10 如本文所用，术语“烷胺基”是指被烷基所取代的胺基。例如，“C₁-C₆ 烷胺基”是指被 C₁-C₆ 烷基所取代的胺基，可以是单取代或双取代的；例如，甲胺基、乙胺基、丙胺基、异丙胺基、丁胺基、异丁胺基、叔丁胺基、二甲胺基、二乙胺基、二丙胺基、二异丙胺基、二丁胺基、二异丁胺基、二叔丁胺基等。

15 如本文所用，术语“烷氧基”是指具有烷基-氧基结构的基团。例如，“C₁-C₆ 烷氧基”是指具有 1-6 个碳原子的直链或支链的烷氧基，包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基等。

如本文所用，术语“卤代烷基”代表其中有一个或多个氢原子被卤素取代的烷基基团，其中烷基的定义如上所述。

20 如本文所用，术语“卤代烷氧基”代表有一个或多个氢原子被卤素取代的烷氧基基团，其中烷氧基的定义如上所述。

正如本领域技术人员所理解的，本文中“卤素”意指包括 F、Cl、Br 和 I。更佳地，卤素或卤原子选自 F、Cl 和 Br。“卤代的”是指被选自 F、Cl、Br、和 I 的原子所取代。

25 本发明所述的基团除非特别说明是“取代的或未取代的”，否则本发明的基团均可被选自下组的取代基所取代：卤素、膦基、硝基、羟基、氨基、C₁-C₆ 烷基-胺基、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 烷氧基、卤代 C₁-C₆ 烷基、卤代 C₂-C₆ 烯基、卤代 C₂-C₆ 炔基、卤代 C₁-C₆ 烷氧基、烯丙基、苄基、C₆-C₁₂ 芳基、C₁-C₆ 烷氧基-C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基-羰基、苯氧羰基、C₂-C₆ 炔基-羰基、C₂-C₆ 烯基-羰基、C₃-C₆ 环烷基-羰基、C₁-C₆ 烷基-磺酰基等。

30 本发明包括式(I)(在此，式(I)包括式(II))化合物的游离形式，也包括其药学上可接受的盐、其立体异构体及其前药分子。术语“游离形式”指以非盐形式的化合物。包括在内的药学上可接受盐不仅包括本文所述特定化合物的示例性盐，也包括所有式(I)或式(II)化合物游离形式的典型的药学上可接受的盐。可使用本领域已知技术分离所述化合物特定盐的游离形式。例如，可通过用适当的碱稀水溶液例如 NaOH 稀水溶液、碳酸钾稀水溶液、稀氨水及碳酸氢钠稀水溶液处理该盐使游离形式再生。游离形式在某些物理性质例如在极性溶剂中溶解度上与其各自盐形式多少有些区别，但是为发明的目的这种酸盐及碱盐在其它药学方面与其各自游离形式相当。

35 可通过常规化学方法自含有碱性部分或酸性部分的本发明化合物合成本发明的药学上可接受的盐。通常，通过离子交换色谱或通过游离碱和化学计算量或过量的所需盐形式的无机或有机酸在适当溶剂或多种溶剂的组合中反应制备碱性化合物的盐。类似的，通过和适当的无机或有机碱反应形成酸性化合物的盐。

因此，本发明化合物的药学上可接受的盐包括通过碱性本发明化合物和无机或有

机酸反应形成的本发明化合物的常规无毒盐。例如，常规的无毒盐包括得自无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等制备的盐，也包括得自有机酸例如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基-苯甲酸、富马酸、苯磺酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羟乙基磺酸、三氟乙酸等制备的盐。

如果本发明化合物为酸性的，则适当的“药学上可接受的盐”指通过药学上可接受的无毒碱包括无机碱及有机碱制备的盐。得自无机碱的盐包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐、铁盐、亚铁盐、锂盐、镁盐、锰盐、亚锰盐、钾盐、钠盐、锌盐等。特别优选铵盐、钙盐、镁盐、钾盐和钠盐。得自药学上可接受的有机无毒碱的盐，所述碱包括伯胺、仲胺和叔胺的盐，取代的胺包括天然存在的取代胺、环状胺及碱性离子交换树脂例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、羟钴胺、异丙基胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨基丁三醇等。

Berg 等，“Pharmaceutical Salts”*J. Pharm. Sci.* 1977: 66: 1-19 更详细描述了上文所述药学上可接受的盐及其它典型的药学上可接受的盐的制备。

除非特别说明，本发明所描述的结构式意在包括所有的同分异构形式(如对映异构，非对映异构和几何异构体(或构象异构体))：例如含有不对称中心的 R、S 构型，双键的(Z)、(E)异构体等。因此，本发明化合物的单个立体化学异构体或其对映异构体、非对映异构体或几何异构体(或构象异构体)的混合物都属于本发明的范围。

如本文所用，术语“互变异构体”表示具有不同能量的结构同分异构体可以越过低能垒，从而互相转化。比如，质子互变异构体(即质子移变)包括通过质子迁移进行互变，如 1H-吡啶与 2H-吡啶。化合价互变异构体包括通过一些成键电子重组而进行互变。

如本文所用，术语“溶剂合物”是指本发明化合物与溶剂分子配位形成特定比例的配合物。

如本文所用，术语“水合物”是指本发明化合物与水进行配位形成的配合物。

本发明的化合物也可以为前药形式。如本文所用，术语“前药”是指当代谢(例如体内或体外)时产生活性化合物的化合物。在一些实施方式中，前药可以是无活性的，或具有比游离药物更低的活性，但可以提供有利的处理、给药或代谢特性。本发明的示例性前药部分可以通过核苷酸的羟基、氨基、磷酸酯或硫代磷酸酯主链与游离药物连接，并且可以包含酯、氨基甲酸酯、羰基、硫酯、酰胺、异氰酸酯、脲、硫脲或其他生理上可接受的代谢不稳定部分。在一些实施方式中，前药通过酶促水解被激活。

本公开还包括同位素标记的化合物，其与式(I)化合物(包括式(II)的化合物)相同，但其中一个或多个原子被原子质量或质量数与自然界中通常发现的原子质量或质量数不同的原子所取代。适合包括在本发明化合物中的同位素的实例是氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯，例如但不限于 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。用较重的同位素(例如氘，即 ^2H)替代可以提供某些治疗优势，这是由于更高的代谢稳定性，例如更高的体内半衰期或更低的剂量需求，因此在某些情况下可能是优选的。所述的化合物可以结合用于医学成像和正电子发射断层扫描(PET)研究的正电子发射同

位素，以确定受体的分布。可以并入式(I)或(II)化合物中的合适的正电子发射同位素是¹¹C、¹³N、¹⁵O和¹⁸F。同位素标记的式(I)或(II)化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术，或者通过类似于本文所述的方法，使用适当的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂制备。

5 本文公开的化合物可以与药学上可接受的溶剂例如水、乙醇等以溶剂化和非溶剂化形式存在，并且本发明旨在涵盖溶剂化和非溶剂化形式。在一个实施方式中，所述的化合物是无定形的。在一个实施方式中，所述的化合物是单一的多晶型物。在另一个实施方案中，所述的化合物是多晶型物的混合物。在另一个实施方式中，所述的化合物呈结晶形式。

10

药物组合物及给药方法

由于本发明化合物为CDK12/13蛋白降解剂，所述的化合物及其药学上可接受的盐以及本文公开的其他化合物形式可以包含在可用于治疗、预防和减轻与CDK12/13活性相关的疾病的药物组合物中。

15 本发明的药物组合物包含有效量的，例如安全有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂或载体。“有效量”是指足以引发所需生物反应(例如，治疗病症)的量。“安全有效量”是指：化合物的量足以显着改善病情而不引起严重的副作用。通常，药物组合物包含1至3000 mg(活性剂量范围为3至30 mg/kg)的本公开的化合物/剂量，并且更优选地包含10至2000 mg的本发明的化合物/剂量。优选地，“一剂”是胶囊剂或片剂。

20 “药学上可接受的载体”是指：一种或多种相容的适合人类使用的固体或液体填充剂或凝胶物质，其必须具有足够的纯度和足够低的毒性。本文中的“相容性”是指组合物的组分可以与本公开的化合物混合、彼此混合而不会显着降低化合物的功效。药学上可接受的载体部分的实例包括纤维素及其衍生物(例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠和醋酸纤维素)、明胶、滑石粉、固体润滑剂(例如硬脂酸和硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(例如大豆油、芝麻油、花生油、橄榄油)、多元醇(丙二醇、甘油、甘露醇、山梨糖醇等)、乳化剂(吐温®等)、润湿剂(十二烷基硫酸钠等)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂和无热原水。

25 本发明的化合物或药物组合物的给药方式没有特别限制，代表性的给药方式包括(但不限于)：口服、瘤内、直肠、肠胃外(静脉内、肌内或皮下)和局部给药。

30 用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中，活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合，例如柠檬酸钠或磷酸二钙，或与以下成分混合：(a) 填充剂或填充剂，例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸；(b) 粘合剂，例如羟甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯树胶；(c) 保湿剂，例如甘油；(d) 崩解剂，例如琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、海藻酸、一些复合硅酸盐和碳酸钠；(e) 缓释剂，例如石蜡；(f) 吸收促进剂，例如季胺化合物；(g) 润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(h) 吸附剂，例如高岭土；(i) 润滑剂，例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠或其混合物。在胶囊剂、片剂和丸剂中，剂型还可以包括缓冲剂。

40 固体剂型，例如片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂，可以由包衣和外壳材料制备，例如肠溶包衣和本领域熟知的其他材料。其可以包含遮光剂，和活性化合物或在此类组合物中以延迟方式在消化道的一部分中释放的化合物。可用的包埋组分的实例

是聚物质和蜡。必要时，活性化合物还可以与一种或多种上述赋形剂形成微囊形式。

用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂或酞剂。除活性化合物外，液体剂型可包含本领域常用的惰性稀释剂，例如水或其他溶剂，增溶剂和乳化剂，例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇，1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺和油，特别是棉籽油、花生油、玉米胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油，或其混合物。

除了这些惰性稀释剂外，该组合物还可包含助剂，例如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、矫味剂和香料。

除活性化合物外，混悬剂还可包含助悬剂，例如乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨糖醇和失水山梨糖醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂，或其混合物。

用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌水溶液或无水溶液、分散体、悬浮液或乳剂，以及用于再溶解成无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其合适的混合物。

本发明化合物的局部给药剂型包括软膏剂、粉剂、贴剂、喷雾剂和吸入剂。活性成分在无菌条件下与生理上可接受的载体和任何防腐剂、缓冲剂或抛射剂(如果需要)混合。

本公开的化合物可以单独给药或可以与其他药学上可接受的化合物组合给药。

当使用该药物组合物时，本发明化合物的安全有效量适用于需要治疗的哺乳动物(例如人)，其中剂量为给药时药学上认为有效的剂量，体重 60kg 的人每日给药剂量一般为 1-2000mg，优选 6-600mg。当然，具体的剂量还应综合考虑给药途径、患者的健康状况等因素来确定，这些都在熟练医师的能力范围内。

用途和治疗方法

如上所述，本发明的化合物是 CDK12/13 蛋白降解剂，因此该化合物或包含该化合物的组合物可用于治疗、预防和减轻与 CDK12/13 活性或异常表达相关的疾病。在一些实施方式中，本文公开了本发明化合物在制备用于预防和/或治疗由 CDK12/13 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶介导的疾病的药物中的用途。在一些实施方式中，本文公开了用于预防和/或治疗由 CDK12/13 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶介导的疾病的本发明化合物。在一些实施方案中，本文公开了在有需要的受试者中治疗由 CDK12/13 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶介导的疾病的方法，包括向受试者施用有效量的本发明化合物。在一些实施方式中，CDK12/13 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶介导的疾病包括：前列腺癌、乳腺癌、子宫癌、卵巢癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、尤文肉瘤、肺腺癌、鳞状细胞肺癌、胰腺癌、肝癌、皮肤癌、上皮细胞癌、胃肠道间质瘤、白血病、组织细胞淋巴瘤、鼻咽癌、头颈部肿瘤、结肠癌、直肠癌、神经胶质瘤。

当用于本文所公开的用途和方法时，所公开的化合物和组合物可以与其他已知疗法组合使用。如本文所用，“组合”施用是指在受试者患有病症的过程中向受试者递送两种(或更多)不同的治疗，例如，在受试者被诊断患有病症之后并且在病症被治愈或消除，或者治疗因其他原因停止之前进行两种或更多种治疗。在一些实施方式，当第二种治疗的递送开始时，一种治疗的递送仍在进行，因此在施用方面存在重叠。这有时在本文中称为“同时”或“并列递送”。在其他实施方式中，一种治疗的递送在另

一种治疗的递送开始之前结束。在任一种情况的一些实施方式中，由于组合施用，治疗更有效。例如，第二种治疗更有效，例如，与在没有第一次治疗的情况下进行第二次治疗相比，用较少的第二次治疗可以看到相同的效果，或者第二次治疗可以更大程度地减轻症状，或者对于第一次治疗时观察到类似情况。在一些实施方式中，递送使得症状或与病症相关的其他参数的减少大于在没有另一种治疗的情况下递送的一种治疗所观察到的减少。两种处理的效果可以部分相加、完全相加或大于相加。递送可以使得递送的第一种治疗的效果在递送第二种治疗时仍然是可检测的。

5 本文公开的化合物或组合物和至少一种另外的治疗剂可以同时施用、在相同或分开的组合物中施用、或依次施用。对于顺序施用，可首先施用本文所述的化合物，随后可施用另外的药剂，或可颠倒施用顺序。

在一些实施方式中，本文所述的化合物与其他治疗方式组合施用，包括手术、放射、移植(例如，干细胞移植、骨髓移植)、化学疗法、免疫疗法、冷冻疗法和/或温热疗法。这样的组合疗法可以允许较低剂量的施用药剂和/或其他药剂，从而避免与各种疗法相关的可能的毒性或并发症。

15 在一些实施方式中，本文所述的化合物与至少一种另外的治疗剂例如化学治疗剂一起施用。在特定实施方式中，本文所述的化合物与一种或多种另外的化学治疗剂联合施用。化学治疗剂可以是在由美国国家癌症研究所公布的“A到Z癌症药物清单(A to Z List of Cancer Drugs)”中鉴定的化学治疗剂。

20 本发明的主要优点在于：

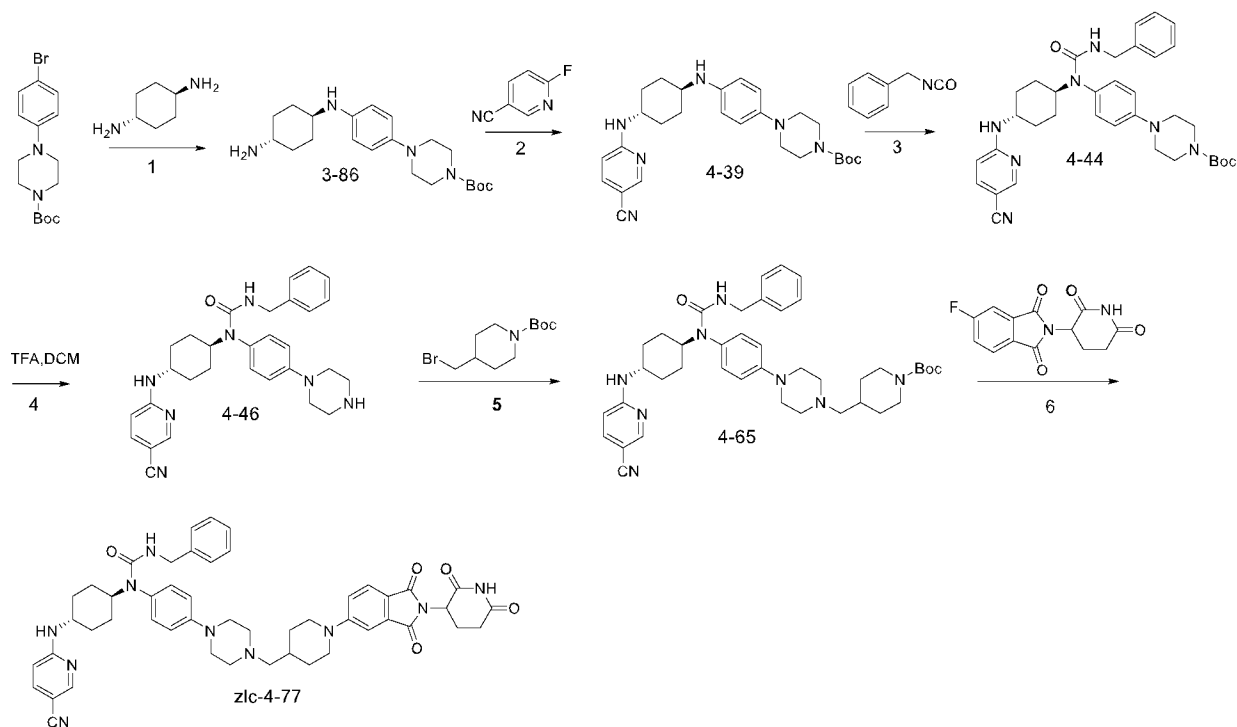
1、本发明提供的细胞周期依赖性蛋白激酶 12/13(CDK12/13)的降解剂，可以有效地降解 CDK12 和 CDK13 蛋白激酶，可以用于制备预防或者治疗由 CDK12 和/或 CDK13 蛋白激酶介导的疾病的药物，比如前列腺癌、乳腺癌、子宫癌、卵巢癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、尤文肉瘤、肺腺癌、肺鳞癌、胰腺癌、肝癌、皮肤癌、上皮细胞癌、胃肠间质瘤、白血病、组织细胞性淋巴瘤、鼻咽癌、头颈部肿瘤、结肠癌、25 直肠癌、胶质瘤等。

2、本发明提供的细胞周期依赖性蛋白激酶 12/13(CDK12/13)的降解剂具有较强的降解活性。

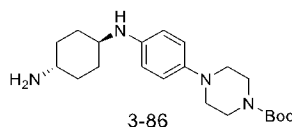
30 3、本发明提供的细胞周期依赖性蛋白激酶 12/13(CDK12/13)的降解剂具有较高的蛋白激酶降解选择性。

以下结合具体实施例对本发明作进一步详细的说明。

实施例 1：化合物 zlc-4-77

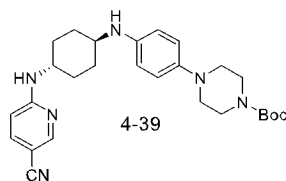


步骤 1: 中间体 3-86 的制备



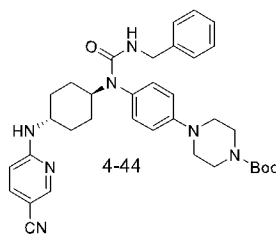
三口圆底烧瓶中，向 4-(4-溴苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (1.02 g, 3 mmol) 的无水 DMSO (15 mL) 体系中依次加反式环己烷-1,4-二胺 **2** (1.2 g, 10.5 mmol)、磷酸钾 (1.3 g, 6 mmol)、CuI (57 mg, 0.3 mmol)、D-脯氨酸 (35 mg, 0.3 mmol)，完毕，氩气置换气三次，升温至 100 °C，TLC 监测反应完成后，移至室温，硅藻土过滤，DCM/MeOH (10:1) 体系洗涤三次，滤液减压浓缩，湿法上样，硅胶正相色谱柱纯化，得到目标化合物 **3-86** (灰白色固体, 480 mg, 产率 43%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.49 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.42 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H), 3.03 (s, 1H), 2.83 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H), 2.76 (s, 1H), 1.95 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.85 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.26 (q, *J* = 10.9 Hz, 2H), 1.11 (q, *J* = 11.6 Hz, 2H). HRMS (ESI) for C₂₁H₃₄N₄O₂ [M+H]⁺, calcd: 375.2755, found: 375.2739.

步骤 2: 中间体 4-39 的制备



100 mL 圆底烧瓶中，向 **3-86** (1.38 g, 3.7 mmol) 的 DMF (7.5 mL) 体系中依次加入 5-氟基-2-氟吡啶 **3** (451 mg, 3.7 mmol)、Cs₂CO₃ (1.45 g, 4.44 mol)，完毕，室温反应过夜，TLC 监测反应完成后，过滤，滤液减压浓缩。经硅胶柱层析正相色谱纯化，得到中间体 **4-39** (白色固体, 1.4 g, 80%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.37 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 1 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 3H), 4.92 (s, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.42 (s, 4H), 3.12 (s, 1H), 2.83 (s, 4H), 1.98 (s, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.36 – 1.28 (m, 2H), 1.25 – 1.17 (m, 2H).

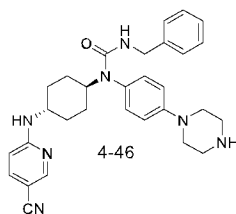
步骤 3: 中间体 4-44 的制备



25 mL 圆底烧瓶中，向 4-39 (1.438g, 3 mmol)的 DMF (3 mL) 体系中依次加入异氰酸苄酯 **4** (1.2 g, 9 mmol)、DIPEA (1.6 mL)，完毕，升温至 95 °C, 6 h 后，TLC 监测反应完成，移至室温，减压浓缩，硅胶正相色谱纯化，得到目标中间体 **4-44** (白色固体, 1.3 g, 产率 72%)。

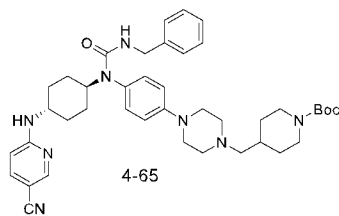
- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 2H), 7.18 – 7.14 (m, 3H), 7.03 – 6.98 (m, 4H), 6.46 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.58-5.56 (m, 1H), 4.26 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.45 (s, 5H), 3.16 (s, 4H), 1.90 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 1.76 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.42 (d, $J = 1.6$ Hz, 9H), 1.27 (m, 2H), 1.14 – 1.04 (m, 2H).

步骤 4: 中间体 **4-46** 的制备

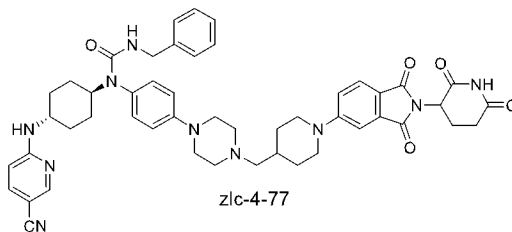


- 10 25 mL 圆底烧瓶中，向 **4-44** (1.83 g, 3 mmol) 的 CH_2Cl_2 (2 mL) 体系中滴加 CF_3COOH (1 mL)，室温搅拌过夜，反应完成后，减压浓缩，饱和碳酸氢钠- $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1) 体系萃取，无水硫酸钠干燥，经硅胶柱层析纯化，得到目标中间体 **4-46** (白色固体, 1.43 g, 94%)。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 2H), 7.18 – 7.15 (m, 3H), 7.00 – 6.95 (m, 4H), 6.47 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.14 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.48 (s, 1H), 3.37 – 3.34 (m, 1H), 3.11 – 3.09 (m, 4H), 2.85 – 2.83 (m, 4H), 1.90 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 1.76 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 1.33 – 1.27 (m, 2H), 1.13 – 1.06 (m, 2H).

步骤 5: 中间体 **4-65** 的制备

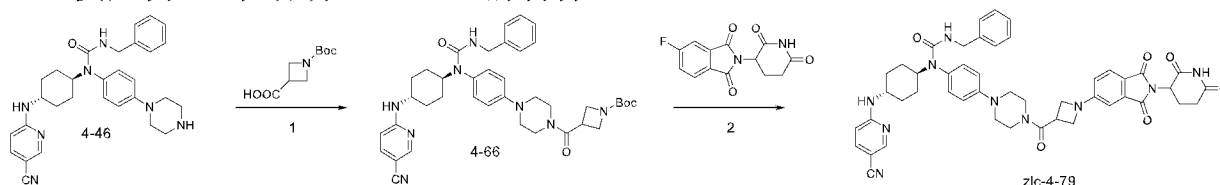


- 20 25 mL 圆底烧瓶中，向 **4-46** (153 mg, 0.3 mmol)的 DMF (2 mL) 体系中依次加入碳酸钾 (83 mg, 0.6 mmol)、1-Boc-4-溴甲基哌啶 (167 mg, 0.6 mmol)，完毕，升温至 80 °C，搅拌过夜，反应完成后，反应液减压浓缩，硅胶柱正相色谱纯化，得到目标中间体 **4-65** (白色固体, 110 mg, 52%)。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.28 – 7.26 (m, 2H), 7.18 – 7.14 (m, 3H), 7.03 – 6.96 (m, 4H), 6.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.59 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.28 – 4.23 (s, 1H), 4.14 – 4.13 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.17 (s, 4H), 2.47 (s, 4H), 2.17 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.90 (d, $J = 9.7$ Hz, 2H), 1.77 – 1.68 (m, 5H), 1.39 (s, 9H), 1.33 – 1.26 (m, 2H), 1.13 – 1.08 (m, 2H), 0.98 – 0.94 (m, 2H), 0.84 – 0.81 (m, 2H). MS (ESI) for $\text{C}_{41}\text{H}_{55}\text{N}_8\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, calcd: 707.4, found: 707.5.

步骤 6: 化合物 **zlc-4-77** 的制备

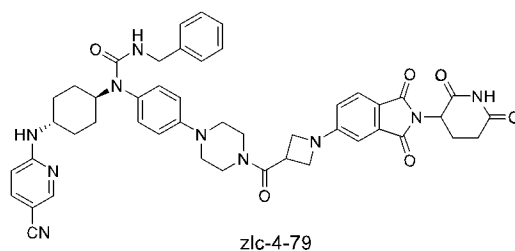
25 mL 圆底烧瓶中, 向 **4-65** (79 mg, 0.112 mmol) 的 CH_2Cl_2 (1 mL) 体系中滴加 CF_3COOH (0.3 mL), 室温搅拌过夜, 反应完成后, 溶剂减压浓缩后, 依次加入 DMF (2 mL)、2-(2,6-二氧化代-哌啶-3-基)-5-氟-异吲哚-1,3-二酮 (31 mg, 0.112 mmol)、DIPEA (0.023 mL, 0.135 mmol), 升温至 105°C , 监测反应完成后, 移至室温, 减压浓缩, 硅胶正相色谱纯化, 得到目标产物 **zlc-4-77** (黄色固体, 30mg, 32%)。 $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.08 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.18 – 7.15 (m, 3H), 7.01 – 6.97 (m, 4H), 6.51 – 6.44 (m, 1H), 5.57 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H), 4.26 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.05 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 3.48 (s, 1H), 3.19 (s, 4H), 2.97 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.93 – 2.84 (m, 1H), 2.63 – 2.53 (m, 2H), 2.52 – 2.50 (m, 4H), 2.20 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.04 – 1.99 (m, 1H), 1.90 (d, $J = 10.3$ Hz, 3H), 1.82 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.76 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 1.35 – 1.28 (m, 2H), 1.17 – 1.05 (m, 4H)。 $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, DMSO) δ 172.81, 170.12, 167.64, 166.97, 159.25, 156.80, 155.01, 153.10, 150.15, 141.33, 134.05, 131.50, 128.15, 128.02, 126.69, 126.23, 125.01, 119.12, 117.58, 117.35, 115.34, 107.74, 93.99, 63.71, 53.21, 52.91, 48.73, 47.70, 47.27, 43.47, 32.49, 31.31, 30.98, 30.20, 29.64, 22.20, 14.09。HRMS (ESI) for $\text{C}_{49}\text{H}_{55}\text{N}_{10}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, calcd: 863.4351, found: 863.4360。

20

实施例 2: 化合物 **zlc-4-79** 的制备步骤 1: 中间体 **4-66** 的制备

25 mL 圆底烧瓶中, 向 **4-46** (153 mg, 0.3 mmol) 的 DMF (2 mL) 体系中依次加入 HATU (137 mg, 0.36 mmol)、DIPEA (0.1 mL, 0.6 mmol) 和 1-N-Boc-3-吡啶丁酸 (67 mg, 0.33 mmol), 完毕, 室温搅拌反应, 监测反应完成后, 加水淬灭, 析出固体, 过滤, 滤饼洗涤 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10:1$), 无水硫酸钠干燥, 硅胶正向色谱纯化, 得到目标中间体 **4-66** (白色固体, 120 mg, 59%)。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.29 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 2H), 7.18 – 7.14 (m, 3H), 7.03 – 6.99 (m, 4H), 6.46 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.61 – 5.59 (m, 1H), 4.28 – 4.23 (m, 1H), 4.14 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.72 – 3.68 (m, 1H), 3.63 – 3.60 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 3.19 – 3.17 (m, 3H), 3.16 – 3.12 (m, 4H), 1.90 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 1.76 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.32 – 1.27 (m, 2H), 1.13 – 1.06 (m, 2H)。MS (ESI) for $\text{C}_{39}\text{H}_{49}\text{N}_8\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, calcd: 693.4, found: 692.8。

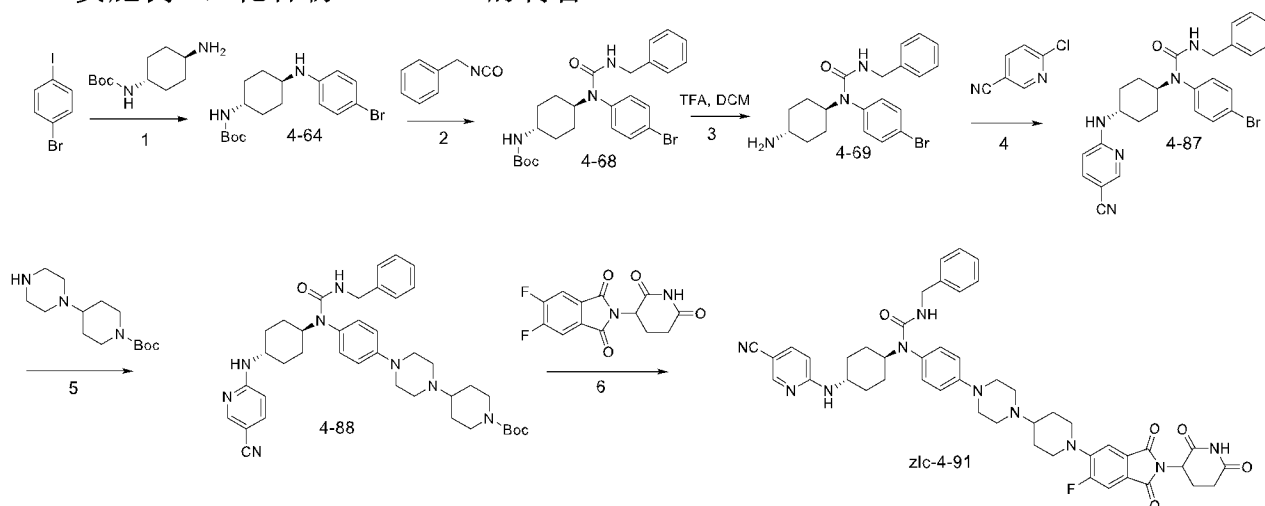
35 步骤 2: 化合物 **zlc-4-79** 的制备



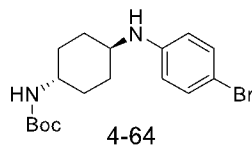
合成方法与实施例 1 步骤 f。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 1H), 7.28 – 7.26 (m, 2H), 7.19 – 7.15 (m, 3H), 7.05 – 7.01 (m, 4H), 6.84 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.58 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.28 – 4.25 (m, 3H), 4.18 – 4.15 (m, 4H), 4.00 – 3.97 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.22 (m, 4H), 2.91 – 2.84 (m, 1H), 2.59 – 2.53 (m, 2H), 2.03 – 2.00 (m, 1H), 1.91 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 1.77 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 1.31 (m, 2H), 1.10 (m, 2H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ 172.80, 170.10, 169.35, 167.43, 167.15, 159.24, 156.77, 154.98, 153.10, 149.92, 141.30, 133.80, 131.60, 128.76, 128.03, 126.71, 126.25, 124.83, 119.12, 117.24, 115.97, 114.30, 104.56, 94.00, 53.63, 52.92, 48.72, 48.07, 47.75, 44.42, 43.48, 41.30, 31.30, 31.21, 30.98, 30.20, 22.19, 14.09. HRMS (ESI) for C₄₇H₄₉N₁₀O₆ [M+H]⁺, calcd: 849.3831, found: 849.3839.

15 实施例 3: 化合物 zlc-4-91 的制备



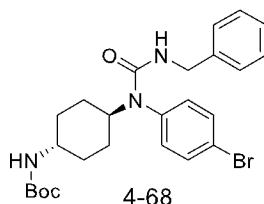
步骤 1: 中间体 4-64 的制备



将化合物对溴碘苯(5.0 g, 17.7 mmol)、N-BOC-反式-1,4-环己二胺(3.2 g, 14.7 mmol)、Pd₂(dba)₃(1.37 g, 1.5 mmol)、Xantphos (1.7 g, 2.94 mmol) 和 *tert*-ButONa(2.8 g, 29.4 mmol)混合溶于 150 mL 甲苯中, 用氩气置换三次后将反应液加热至 100 °C 反应过夜。反应结束后用硅藻土过滤反应液, 减压旋转浓缩反应液。经柱层析纯化得目标化合物 4-64(黄色固体 3.9 g, 产率 72%)。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.16 – 7.13 (m, 2H), 6.79 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 8.9, 2.0 Hz, 2H), 5.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.21 – 3.19 (m, 1H), 3.06 – 3.03 (m, 1H), 1.93 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.77 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.28

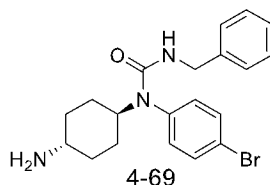
- 1.21 (m, 1H), 1.16 – 1.11 (m, 2H).

步骤 2: 中间体 4-68 的制备



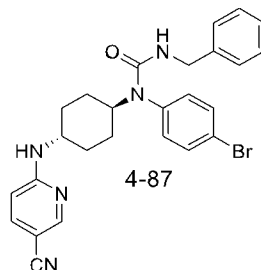
将中间体 4-64(3.9 g, 10.6 mmol)溶于 4 mL DMF 中, 加入苄基异氰酸酯(4.2 g, 31.7 mmol), DIPEA(1.59 g, 12.3 mmol), 95 °C 反应 5 h。旋干溶剂, 柱层析得目标化合物 4-68(黄色固体 3.7 g, 产率 69%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.64 – 7.62 (m, 2H), 7.27 – 7.25 (m, 2H), 7.19 – 7.15 (m, 3H), 7.12 – 7.10 (m, 2H), 6.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.01 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.24 – 4.16 (m, 1H), 4.13 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.94 (m, 1H), 1.72 (d, *J* = 11.7 Hz, 4H), 1.34 (s, 9H), 1.24 – 1.21 (m, 2H), 1.03 – 0.96 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H).

10 步骤 3: 中间体 4-69 的制备



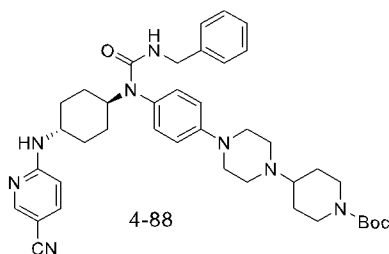
将中间体 4-68(3.7 g, 7.3 mmol)溶于 5 mL DCM 中, 加入 2.5 mL 三氟乙酸(TFA)。加热至 55 °C 回流 6 h 后, 减压旋干溶剂, 柱层析得目标化合物 4-69(黄色固体 2.5 g, 产率 70%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.65 – 7.63 (m, 2H), 7.28 – 7.25 (m, 2H), 7.19 – 7.11 (m, 5H), 6.04 (m, 1H), 4.23 – 4.18 (m, 1H), 4.12 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.79 (m, 1H), 1.89 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.79 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.09 – 1.01 (m, 2H).

15 步骤 4: 中间体 4-87 的制备



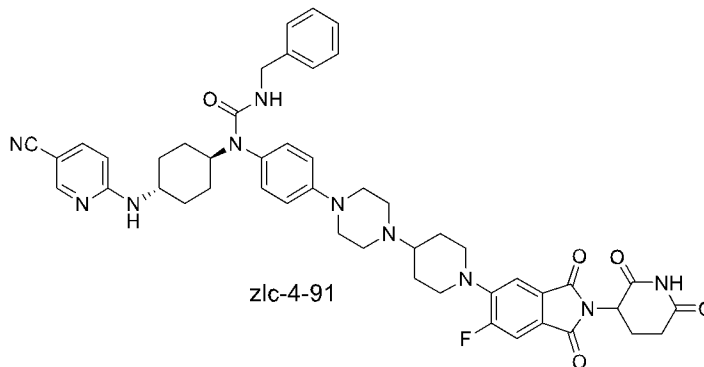
将化合物 4-69(2.5 g, 5.1 mmol)溶于 15 mL DMF 中, 加入 5-氰基-2-氟吡啶(744 mg, 6.1 mol), Cs₂CO₃(2.0 g, 6.1 mol), 混合物在室温下搅拌 15 min 后升至 60 °C 反应 40 min。反应结束后减压旋干溶剂, 柱层析纯化得目标化合物 4-87(白色固体, 1.9 g, 产率 70%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.30 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 3H), 7.48 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.29 – 7.26 (m, 2H), 7.19 – 7.13 (m, 5H), 6.47 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.03 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.30 – 4.23 (m, 1H), 4.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.51 (s, 1H), 1.91 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 1.78 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.31 (m, 2H), 1.10 (m, 2H).

25 步骤 5: 中间体 4-88 的制备



25 mL 史莱克瓶中依次加入化合物 **4-87** (1.51g, 3 mmol)、4-哌嗪-1-基哌啶-1-羧酸叔丁酯(986 mg, 3.6 mmol)、Pd₂(dba)₃(274 mg, 0.3 mmol)、Xantphos (347 mg, 0.6 mmol) 和 *tert*-ButONa(576 g, 6 mmol), 氩气置换三次, 加甲苯(6 mL), 升温至 110 至, 反应过夜。完成后硅藻土过滤, 减压浓缩, 柱层析纯化得目标化合物 **4-88**(黄色固体, 1.27 g, 61%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.29 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 2H), 7.18 – 7.14 (m, 3H), 7.00 – 6.95 (m, 5H), 6.46 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.28 – 4.23 (m, 1H), 4.14 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.16 (s, 4H), 2.73 (s, 1H), 2.61 (s, 4H), 2.40 – 2.37 (m, 1H), 1.90 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.77 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.33 – 1.23 (m, 6H), 1.13 – 1.05 (m, 2H)。

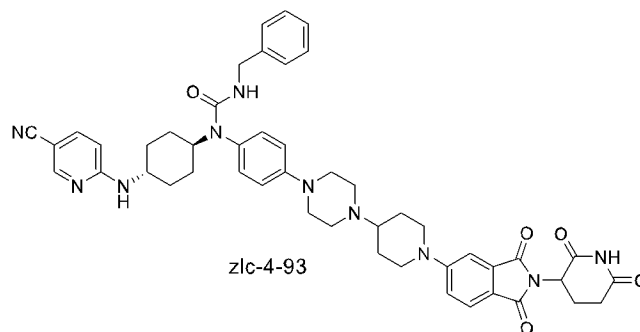
步骤 6: 化合物 **zlc-4-91** 的制备



合成方法与实施例 1 步骤 f。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.11 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.28 – 7.25 (m, 2H), 7.18 – 7.15 (m, 3H), 7.01 – 6.96 (m, 4H), 6.46 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.57 (m, 1H), 5.11 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 2H), 4.28 – 4.26 (m, 1H), 4.15 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.67 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.19 (s, 4H), 2.93 – 2.86 (m, 3H), 2.66 (s, 4H), 2.61 – 2.58 (m, 1H), 2.54 – 2.52 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.49 – 2.44 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 2.04 – 2.02 (m, 1H), 1.93 – 1.90 (m, 4H), 1.76 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.62 – 1.57 (m, 2H), 1.33 – 1.27 (m, 2H), 1.13 – 1.07 (d, 2H)。¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ 172.76, 169.91, 166.69, 166.21, 159.25, 158.09, 156.81, 156.41, 153.09, 150.15, 145.47, 141.34, 131.50, 128.77, 128.14, 128.01, 126.69, 126.22, 122.98, 119.11, 115.29, 113.72, 112.00, 111.83, 93.99, 59.76, 52.92, 49.33, 49.05, 48.77, 48.02, 43.48, 31.31, 30.96, 30.20, 27.88, 22.09, 14.09。HRMS (ESI) for C₄₈H₅₂N₁₀O₅ [M+H]⁺, calcd: 867.4101, found: 867.4104。

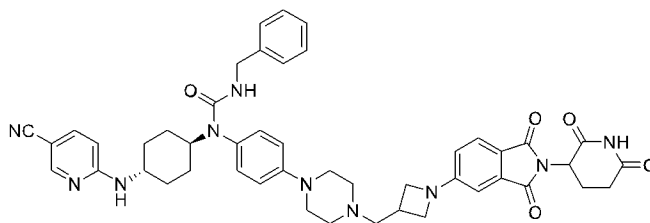
实施例 4: 化合物 **zlc-4-93** 的制备



合成方法参考实施例 1。

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27 – 7.25 (m, 3H), 7.18 – 7.15 (m, 3H), 7.00 – 6.95 (m, 4H), 6.46 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.58 – 5.56 (m, 1H), 5.08 – 5.05 (dd, $J = 12.8, 5.5$ Hz, 1H), 4.28 – 4.23 (m, 1H), 4.14 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.09 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.48 (s, 1H), 3.17 (s, 4H), 3.01 – 2.97 (m, 2H), 2.91 – 2.85 (m, 1H), 2.63 (s, 4H), 2.60 – 2.50 (m, 4H), 2.03 – 2.00 (m, 1H), 1.90 (d, $J = 10.3$ Hz, 4H), 1.76 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 1.51 – 1.46 (m, 2H), 1.33 – 1.27 (m, 2H), 1.12 – 1.06 (m, 2H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 172.81, 170.11, 167.61, 166.96, 159.24, 156.80, 154.75, 153.09, 150.14, 141.34, 134.04, 131.49, 128.14, 128.01, 126.69, 126.22, 125.01, 119.12, 117.70, 115.30, 107.82, 93.98, 59.76, 52.90, 48.74, 48.00, 46.61, 43.47, 31.30, 30.98, 30.19, 27.21, 22.19, 14.09. HRMS (ESI) for $\text{C}_{48}\text{H}_{53}\text{N}_{10}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, calcd: 849.4195, found: 849.4199.

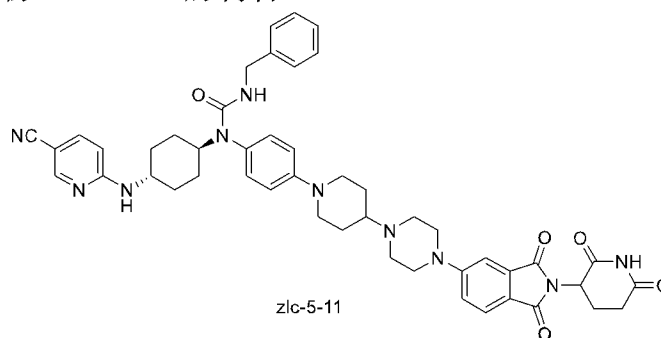
15 实施例 5: 化合物 zlc-5-6 的制备



合成方法参考实施例 1。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 2H), 7.18 – 7.15 (m, 3H), 7.02 – 6.97 (m, 4H), 6.78 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.07 – 5.03 (m, 1H), 4.29 – 4.24 (m, 1H), 4.17 – 4.14 (m, 4H), 3.73 – 3.70 (m, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.19 (s, 4H), 3.05 (s, 1H), 2.90 – 2.84 (m, 1H), 2.66 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.60 – 2.54 (m, 6H), 2.02 – 2.00 (m, 1H), 1.91 (d, $J = 9.7$ Hz, 2H), 1.77 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 1.33 – 1.26 (m, 2H), 1.13 – 1.06 (m, 2H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 172.80, 170.11, 167.49, 167.18, 159.24, 156.80, 155.19, 153.10, 150.12, 141.34, 133.82, 131.50, 128.22, 128.02, 126.69, 126.23, 124.80, 119.12, 116.68, 115.42, 114.06, 104.35, 93.98, 61.76, 55.75, 52.85, 48.70, 47.63, 43.46, 31.30, 30.98, 30.20, 27.00, 22.21. HRMS (ESI) for $\text{C}_{47}\text{H}_{51}\text{N}_{10}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, calcd: 835.4038, found: 835.4043.

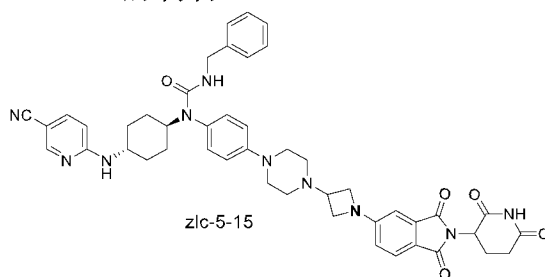
实施例 6: 化合物 zlc-5-11 的制备



合成方法参考实施例 1。

5 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.31 – 8.28 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 3H), 7.18 – 7.15 (m, 3H), 6.99 (m, 4H), 6.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.59 – 5.57 (m, 1H), 5.07 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.28 – 4.14 (m, 1H), 4.14 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.79 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 3.44 (m, 4H), 2.92 – 2.85 (m, 1H), 2.75 – 2.70 (m, 2H), 2.65 (m, 4H), 2.60 – 2.56 (m, 2H), 2.41 – 10 2.36 (m, 1H), 2.03 – 2.00 (m, 1H), 1.91 (s, 4H), 1.76 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 1.53 – 1.51 (m, 2H), 1.33 – 1.25 (m, 2H), 1.13 – 1.06 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.87, 170.14, 167.60, 167.02, 159.26, 156.85, 153.14, 150.15, 141.36, 133.87, 131.53, 128.06, 127.91, 126.71, 126.27, 124.94, 119.17, 115.82, 94.00, 59.81, 52.91, 48.79, 48.42, 47.47, 43.49, 31.34, 31.01, 30.24, 22.21, 14.13. HRMS (ESI) for C₄₈H₅₃N₁₀O₅ [M+H]⁺, calcd: 15 849.4195, found: 849.4192.

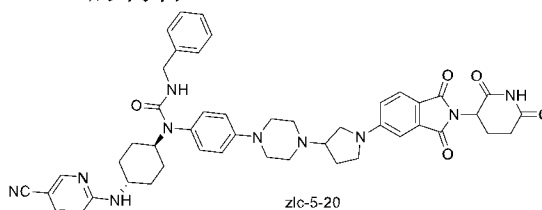
实施例 7: 化合物 zlc-5-15 的制备



合成方法参考实施例 1。

20 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 2H), 7.18 – 7.15 (m, 3H), 7.03 – 6.98 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.62 – 5.60 (m, 1H), 5.08 – 5.04 (m, 1H), 4.28 – 4.23 (m, 1H), 4.14 (d, *J* = 5.2 Hz, 4H), 3.92 (s, 2H), 3.39 (s, 1H), 3.23 (s, 4H), 2.91 – 2.84 (m, 1H), 2.64 – 2.51 (m, 6H), 2.02 – 2.01 (m, 1H), 1.90 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.77 – 1.75 (m, 2H), 1.35 – 1.22 (m, 3H), 1.17 – 1.05 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.87, 170.17, 167.51, 167.20, 159.26, 156.83, 154.94, 153.14, 150.06, 141.37, 133.86, 131.57, 128.05, 126.72, 126.27, 124.91, 119.17, 116.92, 115.45, 114.27, 104.56, 94.00, 55.06, 54.19, 52.91, 49.16, 48.74, 47.40, 43.49, 31.33, 31.01, 30.23, 22.23, 14.13. HRMS (ESI) for C₄₆H₄₉N₁₀O₅ [M+H]⁺, calcd: 821.3882, found: 30 821.3884.

实施例 8: 化合物 zlc-5-20 的制备

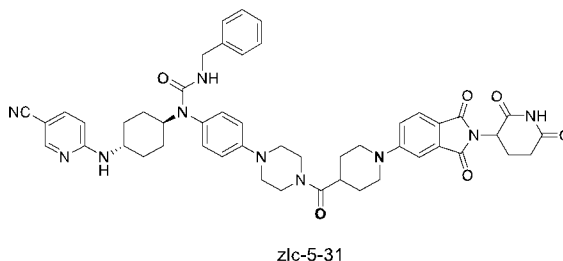


合成方法参考实施例 1。

5 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 2H), 7.19 – 7.15 (m, 3H), 7.01 – 6.98 (m, 5H), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.59 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J = 12.8, 5.3$ Hz, 1H), 4.29 – 4.23 (m, 1H), 4.15 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.75 – 3.72 (m, 1H), 3.61 – 3.58 (m, 1H), 3.50 – 3.38 (m, 2H), 3.29 – 3.22 (m, 5H), 3.05 – 2.98 (m, 1H), 2.91 – 2.85 (m, 1H), 2.69 – 2.61 (m, 4H), 2.61 – 2.52 (m, 2H), 2.31 – 2.27 (m, 1H), 2.02 – 2.00 (m, 1H), 1.91 – 1.89 (m, 3H), 1.77 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 1.33 – 1.27 (m, 2H), 1.13 – 1.06 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.89, 170.22, 167.75, 167.29, 159.27, 156.85, 153.15, 151.81, 150.13, 141.38, 134.04, 131.56, 128.29, 126.72, 126.27, 124.96, 119.18, 115.80, 115.48, 115.25, 105.63, 94.01, 63.55, 52.92, 52.03, 51.35, 48.71, 47.64, 47.05, 43.50, 31.34, 31.03, 30.24, 28.89, 22.29. HRMS (ESI) for $\text{C}_{47}\text{H}_{51}\text{N}_{10}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, calcd: 835.4038, found: 835.4036.

10
15

实施例 9: 化合物 zlc-5-31 的制备

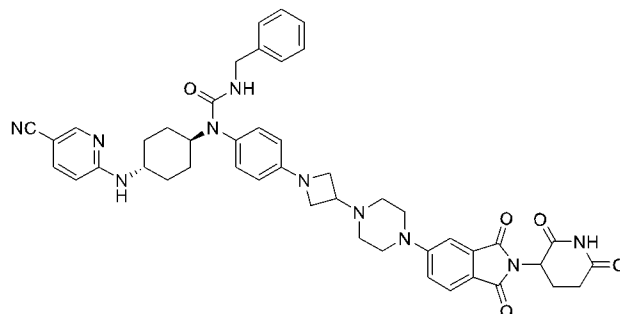


20 合成方法参考实施例 1。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 3H), 7.19 – 7.15 (m, 3H), 7.05 – 7.00 (m, 4H), 6.47 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.60 – 5.59 (m, 1H), 5.07 (dd, $J = 12.8, 5.3$ Hz, 1H), 4.29 – 4.24 (m, 1H), 4.15 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.08 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.11 – 3.02 (m, 3H), 2.92 – 2.85 (m, 1H), 2.60 – 2.54 (m, 2H), 2.03 – 2.00 (m, 1H), 1.90 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 1.78 – 1.73 (m, 4H), 1.67 – 1.60 (m, 2H), 1.33 – 1.27 (m, 2H), 1.13 – 1.06 (m, 2H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 172.81, 172.34, 170.10, 167.60, 166.96, 159.24, 156.77, 154.82, 153.09, 149.92, 141.30, 134.05, 131.60, 128.70, 128.02, 126.70, 126.24, 125.03, 119.11, 117.64, 115.88, 107.85, 93.99, 52.92, 48.73, 48.41, 47.84, 46.72, 44.62, 43.48, 41.07, 36.80, 31.30, 30.98, 30.20, 27.42, 22.19, 14.09. HRMS (ESI) for $\text{C}_{49}\text{H}_{53}\text{N}_{10}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, calcd: 877.4144, found: 877.4139.

25
30

实施例 10: 化合物 zlc-5-103 的制备



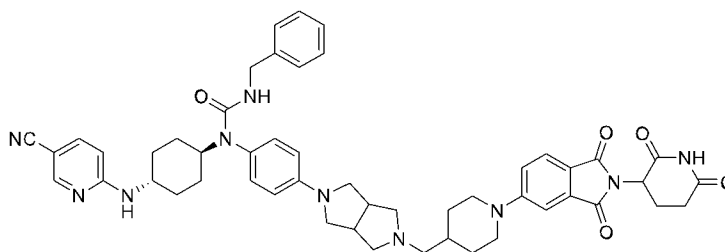
zlc-5-103

合成方法参考实施例 1。

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.30 – 8.28 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 3H), 7.18 – 7.15 (m, 3H), 6.97 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.51 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.28 – 4.24 (m, 1H), 4.15 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.70 – 3.68 (m, 2H), 3.50 – 3.42 (m, 5H), 3.38 – 3.37 (m, 2H), 2.91 – 2.85 (m, 1H), 2.60 – 2.52 (m, 3H), 2.02 – 2.00 (m, 1H), 1.90 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 1.33 – 1.23 (m, 4H), 1.12 – 1.06 (m, 2H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 173.28, 170.55, 168.03, 167.45, 159.72, 157.38, 155.70, 153.58, 151.37, 141.79, 134.31, 131.92, 128.50, 127.19, 127.15, 126.71, 125.37, 119.59, 118.93, 118.37, 112.19, 108.49, 94.46, 56.10, 54.60, 53.37, 49.25, 49.10, 47.17, 43.94, 31.78, 31.45, 30.67, 22.65. HRMS (ESI) for $\text{C}_{46}\text{H}_{49}\text{N}_{10}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, calcd: 821.3882, found: 821.3884.

15

实施例 11: 化合物 zlc-5-104 的制备



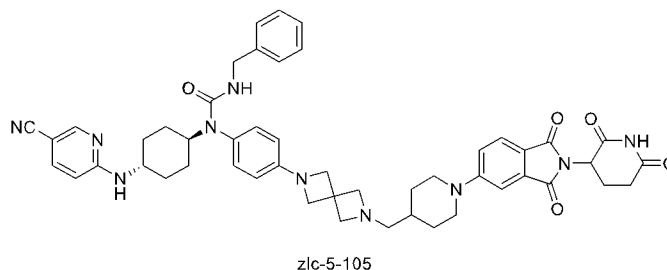
zlc-5-104

合成方法参考实施例 1。

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 3H), 7.21 – 7.15 (m, 4H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.05 (dd, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.29 – 4.25 (m, 1H), 4.15 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.41 (m, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.96 – 2.84 (m, 5H), 2.59 – 2.53 (m, 4H), 2.43 (s, 1H), 2.28 – 2.23 (m, 2H), 2.01 – 1.97 (m, 2H), 1.91 – 1.90 (m, 2H), 1.79 – 1.75 (m, 5H), 1.31 – 1.27 (m, 2H), 1.24 – 1.23 (m, 2H), 1.13 – 1.09 (m, 2H). HRMS (ESI) for $\text{C}_{51}\text{H}_{57}\text{N}_{10}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, calcd: 889.4508, found: 889.4515.

25

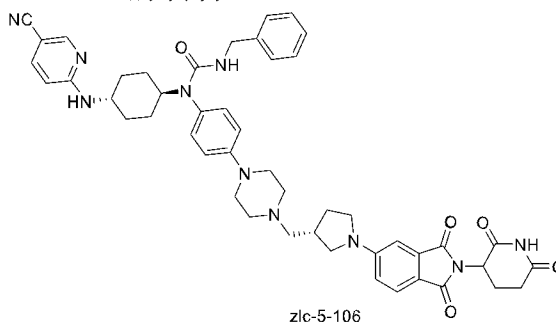
实施例 12: 化合物 zlc-5-105 的制备



合成方法参考实施例 1。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.29 – 7.25 (m, 3H), 7.21 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.18 – 7.14 (m, 3H), 6.95 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.47 – 6.44 (m, 3H), 5.47 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.27 – 4.23 (m, 1H), 4.14 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.01 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 3.90 (s, 4H), 3.30 (s, 4H), 2.95 – 2.91 (m, 2H), 2.91 – 2.85 (m, 1H), 2.60 – 2.52 (m, 2H), 2.27 (s, 1H), 2.02 – 2.00 (m, 1H), 1.90 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.75 (d, *J* = 11.8 Hz, 4H), 1.30 – 1.24 (m, 4H), 1.17 – 1.11 (m, 2H), 1.08 – 1.06 (m, 2H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ 173.29, 170.59, 168.11, 167.43, 159.71, 157.35, 155.40, 153.57, 151.12, 141.74, 134.52, 131.89, 128.51, 125.49, 119.59, 118.02, 117.81, 112.31, 108.16, 94.46, 70.25, 64.88, 62.14, 53.35, 49.20, 47.71, 43.94, 34.71, 31.77, 31.45, 30.65, 29.90, 22.66. HRMS (ESI) for C₅₀H₅₅N₁₀O₅ [M+H]⁺, calcd: 875.4351, found: 875.4354.

15 实施例 13: 化合物 zlc-5-106 的制备

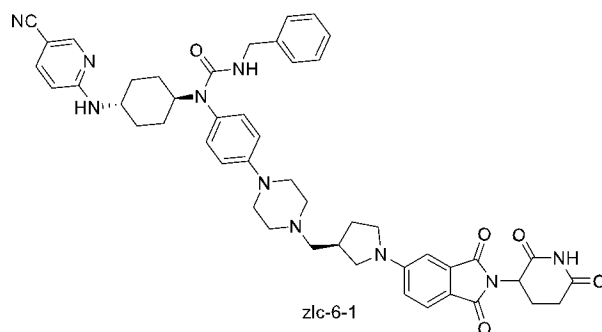


合成方法参考实施例 1。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 2H), 7.18 – 7.15 (m, 3H), 7.02 – 6.97 (m, 4H), 6.90 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.57 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 4.28 – 4.23 (m, 1H), 4.15 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.59 – 3.57 (m, 1H), 3.52 – 3.49 (m, 2H), 3.43 – 3.37 (m, 2H), 3.21 (s, 4H), 3.17 – 3.14 (m, 1H), 2.91 – 2.85 (m, 1H), 2.68 – 2.63 (m, 1H), 2.59 – 2.56 (m, 5H), 2.41 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.18 – 2.14 (m, 1H), 2.02 – 1.99 (m, 1H), 1.90 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.81 – 1.76 (m, 3H), 1.31 – 1.27 (m, 2H), 1.13 – 1.07 (m, 2H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ 173.29, 170.63, 168.20, 167.71, 159.72, 157.29, 153.57, 152.35, 150.61, 141.80, 134.49, 131.98, 128.50, 127.16, 126.71, 125.44, 119.59, 115.96, 115.84, 115.73, 105.93, 94.46, 61.37, 53.56, 53.39, 52.68, 49.15, 48.14, 47.69, 43.94, 35.99, 31.78, 31.47, 30.67, 29.74, 22.73. HRMS (ESI) for C₄₈H₅₃N₁₀O₅ [M+H]⁺, calcd: 849.4195, found: 849.4200.

30

实施例 14: 化合物 zlc-6-1 的制备

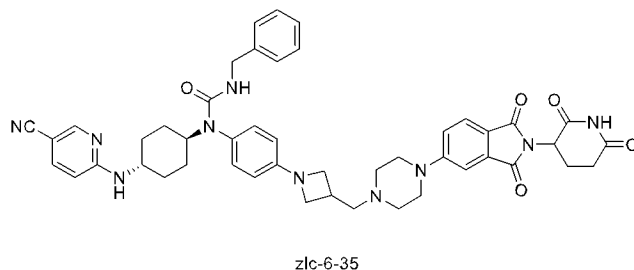


合成方法参考实施例 1。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.06 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 2H), 7.18 – 7.15 (m, 3H), 7.02 – 6.97 (m, 4H), 6.91 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.58 – 5.56 (m, 1H), 5.05 (dd, *J* = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 4.28 – 4.24 (m, 1H), 4.15 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.60 – 3.57 (m, 1H), 3.53 – 3.49 (m, 2H), 3.43 – 3.39 (m, 2H), 3.21 (s, 4H), 3.17 – 3.15 (m, 1H), 2.91 – 2.85 (m, 1H), 2.67 – 2.64 (m, 1H), 2.59 – 2.52 (m, 5H), 2.42 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.18 – 2.15 (m, 1H), 2.02 – 1.96 (m, 1H), 1.90 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 1.81 – 1.76 (m, 3H), 1.31 – 1.29 (m, 2H), 1.13 – 1.07 (m, 2H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ 173.29, 170.63, 168.20, 167.71, 159.72, 157.29, 153.58, 152.35, 150.61, 141.80, 134.49, 131.98, 128.50, 127.16, 126.71, 125.45, 119.59, 115.96, 115.84, 115.73, 105.93, 94.46, 61.37, 53.57, 53.39, 52.68, 49.15, 48.14, 47.69, 43.94, 35.99, 31.78, 31.46, 30.67, 29.74, 22.56. HRMS (ESI) for C₄₈H₅₃N₁₀O₅ [M+H]⁺, calcd: 849.4195, found: 849.4191.

15

实施例 15: 化合物 zlc-6-35 的制备

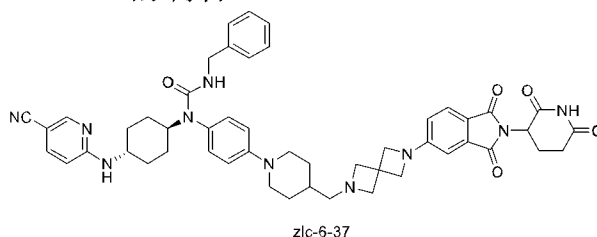


20 合成方法参考实施例 1。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 – 7.34 (m, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 3H), 7.18 – 7.14 (m, 3H), 6.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.47 – 6.45 (m, 3H), 5.48 – 5.47 (m, 1H), 5.07 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.27 – 4.23 (m, 1H), 4.14 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.54 – 3.50 (m, 2H), 3.45 (s, 4H), 3.00 – 2.95 (m, 1H), 2.64 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.61 – 2.57 (m, 2H), 2.54 – 2.52 (m, 5H), 2.03 – 1.99 (m, 1H), 1.90 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.75 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.31 – 1.27 (m, 2H), 1.11 – 1.05 (m, 2H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ 172.82, 170.09, 167.57, 166.99, 159.25, 156.92, 155.24, 153.11, 150.90, 141.29, 133.87, 131.44, 128.05, 126.70, 126.49, 124.91, 119.13, 118.35, 117.85, 111.48, 107.93, 94.00, 56.11, 52.87, 52.34, 48.78, 46.88, 43.48, 31.30, 30.98, 30.20, 29.03, 27.22. HRMS (ESI) for C₄₇H₅₁N₁₀O₅ [M+H]⁺, calcd: 835.4038, found: 835.4045.

30

实施例 16: 化合物 zlc-6-37 的制备

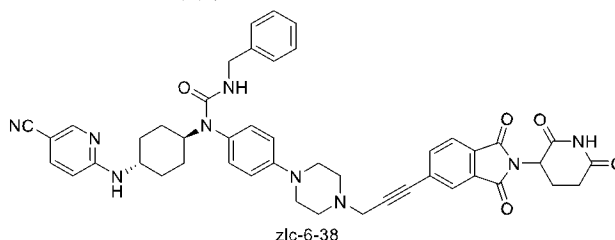


合成方法参考实施例 1。

5 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 2H), 7.18 – 7.14 (m, 3H), 6.99 – 6.94 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 6.65 – 6.63 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 6.47 – 6.46 (m, 1H), 5.54 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H), 4.28 – 4.22 (m, 1H), 4.14 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.10 (s, 4H), 3.71 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.90 – 2.84 (m, 1H), 2.67 – 2.63 (m, 2H), 2.59 – 2.56 (m, 1H), 2.56 – 2.52 (m, 2H), 2.48 – 2.46 (m, 2H), 2.02 – 1.98 (m, 1H), 1.90 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H), 1.76 (d, $J = 11.9$ Hz, 4H), 1.45 – 1.38 (m, 1H), 1.33 – 1.26 (m, 2H), 1.24 – 1.17 (m, 4H), 1.13 – 1.06 (m, 2H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 173.28, 170.57, 167.96, 167.64, 159.72, 157.30, 155.34, 153.57, 151.04, 141.79, 134.26, 131.92, 128.50, 128.23, 127.15, 126.71, 125.28, 119.59, 117.46, 116.27, 114.92, 105.17, 94.46, 64.77, 61.69, 53.38, 49.19, 48.61, 43.94, 34.69, 31.77, 31.45, 30.67, 22.67. HRMS (ESI) for $\text{C}_{50}\text{H}_{55}\text{N}_{10}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, calcd: 875.4351, found: 875.4349.

10
15

实施例 17: 化合物 zlc-6-38 的制备

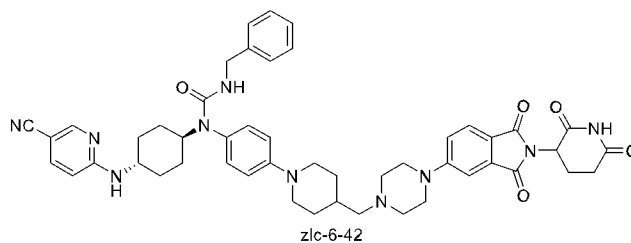


合成方法参考实施例 1。

20 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.14 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H), 7.60 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 2H), 7.18 – 7.15 (m, 3H), 7.02 – 6.99 (s, 4H), 6.46 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.57 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J = 12.9, 5.4$ Hz, 1H), 4.28 – 4.23 (m, 1H), 4.14 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.39 – 3.36 (m, 1H), 3.27 – 3.22 (m, 4H), 2.92 – 2.86 (m, 1H), 2.72 – 2.69 (m, 4H), 2.62 – 2.59 (m, 1H), 2.56 – 2.53 (m, 1H), 2.08 – 2.04 (m, 1H), 1.93 – 1.87 (m, 2H), 1.76 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 1.32 – 1.26 (m, 2H), 1.12 – 1.06 (m, 2H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 172.75, 169.76, 166.50, 166.42, 156.80, 153.11, 150.14, 141.33, 137.58, 131.83, 131.52, 130.28, 128.77, 128.32, 128.03, 126.70, 126.24, 125.74, 123.83, 119.13, 115.55, 93.99, 90.49, 83.72, 52.91, 51.46, 49.12, 47.62, 46.75, 43.47, 31.31, 30.92, 30.20, 21.93. HRMS (ESI) for $\text{C}_{46}\text{H}_{46}\text{N}_9\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, calcd: 804.3616, found: 804.3623.

25
30

实施例 18: 化合物 zlc-6-42 的制备

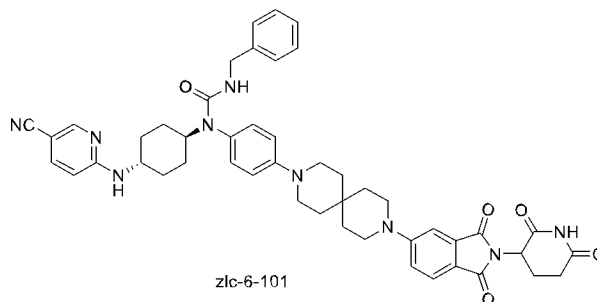


合成方法参考实施例 1。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.4, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 3H), 7.18 – 7.15 (m, 3H), 6.99 – 6.96 (m, 4H), 6.47 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.55 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.28 – 4.23 (m, 1H), 4.15 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.74 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 3.44 (s, 4H), 3.42 – 3.36 (m, 4H), 2.90 – 2.85 (m, 1H), 2.72 – 2.68 (m, 2H), 2.61 – 2.54 (m, 2H), 2.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.03 – 1.99 (m, 1H), 1.90 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.84 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.77 – 1.72 (m, 3H), 1.31 – 1.28 (m, 2H), 1.25 – 1.20 (m, 4H), 1.13 – 1.07 (m, 2H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ 172.83, 170.10, 167.58, 167.00, 159.26, 156.85, 155.27, 153.11, 150.62, 141.33, 133.87, 131.46, 128.04, 127.74, 126.70, 126.25, 124.92, 119.14, 118.32, 117.78, 115.80, 107.89, 94.00, 63.74, 52.91, 52.76, 48.78, 48.12, 46.96, 43.48, 32.44, 31.32, 30.99, 30.32, 30.21, 22.19. HRMS (ESI) for C₄₉H₅₅N₁₀O₅ [M+H]⁺, calcd: 863.4351, found: 863.4357.

15

实施例 19: 化合物 zlc-6-101 的制备

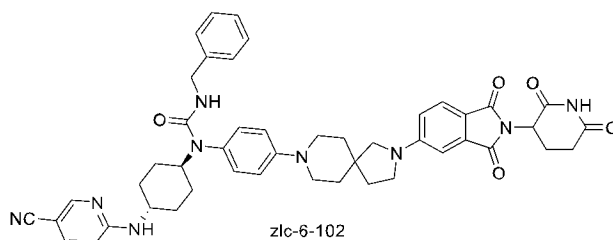


合成方法参考实施例 1。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 3H), 7.18 – 7.15 (m, 3H), 6.99 (s, 4H), 6.50 – 6.43 (m, 1H), 5.54 – 5.52 (m, 1H), 5.06 (dd, *J* = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.28 – 4.24 (m, 1H), 4.15 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.51 (s, 6H), 3.22 (s, 4H), 2.91 – 2.85 (m, 1H), 2.60 – 2.57 (m, 2H), 2.03 – 1.99 (m, 1H), 1.91 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 1.77 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.63 – 1.59 (m, 8H), 1.33 – 1.28 (m, 2H), 1.14 – 1.07 (m, 2H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ 172.83, 170.14, 167.67, 167.00, 159.25, 156.84, 154.97, 153.11, 141.31, 134.04, 131.46, 128.05, 127.66, 126.70, 126.26, 125.00, 119.13, 117.35, 115.47, 107.50, 94.00, 69.79, 52.90, 48.74, 43.48, 42.89, 34.82, 34.12, 31.31, 30.99, 30.21, 29.14, 22.21. HRMS (ESI) for C₄₈H₅₂N₉O₅ [M+H]⁺, calcd: 834.4086, found: 834.4073.

30

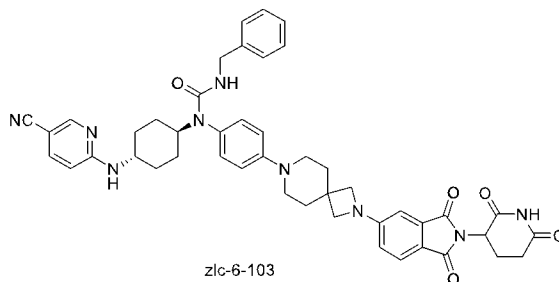
实施例 20: 化合物 zlc-6-102 的制备



合成方法参考实施例 1。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.06 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.48 – 7.45 (m, 1H), 7.28 – 7.26 (m, 2H), 7.19 – 7.15 (m, 3H), 7.02 – 6.99 (m, 4H), 6.96 (s, 1H), 6.83 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.52 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.07 – 5.04 (m, 1H), 4.29 – 4.24 (m, 1H), 4.15 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.53 – 3.50 (m, 2H), 3.37 (m, 4H), 3.24 – 3.21 (m, 1H), 2.91 – 2.85 (m, 1H), 2.61 – 2.52 (m, 4H), 2.02 – 1.98 (m, 1H), 1.97 – 1.95 (m, 2H), 1.91 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 1.77 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 1.73 – 1.66 (m, 4H), 1.33 – 1.27 (m, 2H), 1.13 – 1.07 (m, 2H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ 172.83, 170.16, 167.74, 167.26, 159.25, 156.82, 153.12, 152.06, 150.42, 141.28, 134.02, 131.48, 128.05, 127.83, 126.70, 126.27, 124.94, 119.13, 115.80, 115.54, 115.22, 105.58, 94.00, 57.28, 52.90, 48.69, 46.32, 45.44, 43.49, 35.02, 34.06, 31.31, 31.00, 30.22, 22.26. HRMS (ESI) for C₄₇H₅₀N₉O₅ [M+H]⁺, calcd: 820.3929, found: 820.3933.

15 实施例 21: 化合物 zlc-6-103 的制备

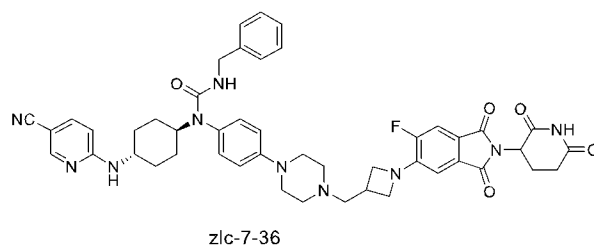


合成方法参考实施例 1。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.28 – 7.26 (m, 2H), 7.19 – 7.15 (m, 3H), 7.06 – 7.03 – 6.99 (m, 4H), 6.80 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.56 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.29 – 4.23 (m, 1H), 4.15 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.43 – 3.41 (m, 2H), 3.22 (m, 3H), 2.91 – 2.85 (m, 1H), 2.59 – 2.53 (m, 2H), 2.02 – 1.89 (m, 1H), 1.91 – 1.89 (m, 6H), 1.77 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 1.33 – 1.27 (m, 2H), 1.13 – 1.07 (m, 2H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ 172.83, 170.12, 167.53, 167.21, 159.26, 156.83, 155.20, 153.12, 150.21, 141.33, 133.86, 131.53, 128.04, 126.71, 126.26, 124.87, 122.51, 119.14, 116.69, 115.95, 114.18, 104.42, 94.00, 60.78, 52.92, 48.73, 45.32, 43.49, 34.65, 34.21, 31.32, 30.99, 30.21, 22.23, 20.45. HRMS (ESI) for C₄₆H₄₈N₉O₅ [M+H]⁺, calcd: 806.3773, found: 806.3767.

25 实施例 22: 化合物 zlc-7-36 的制备

30

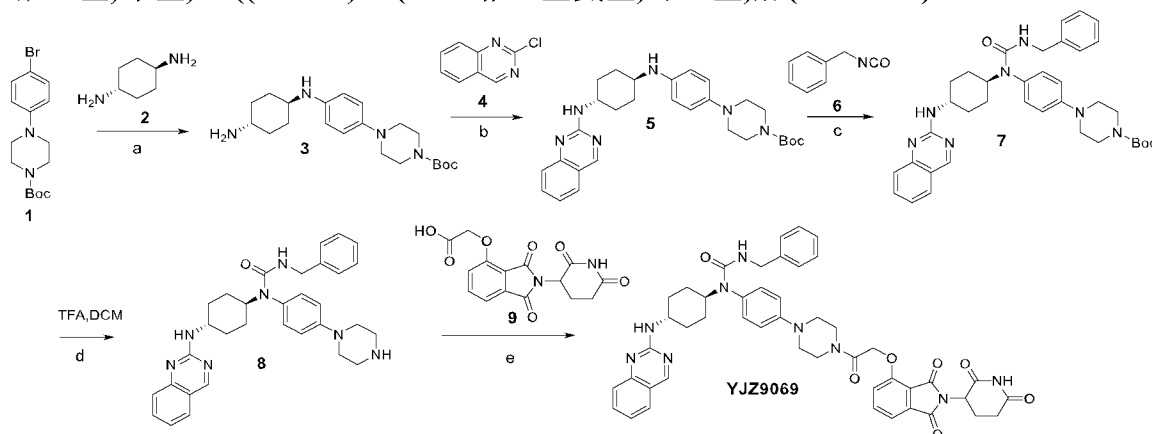


合成方法参考实施例 1。

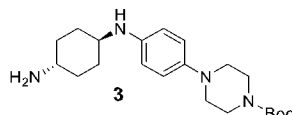
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.60 – 7.58 (m, 2H), 7.51 – 7.44 (m, 1H), 7.29 – 7.25 (m, 2H), 7.18 – 7.15 (m, 3H), 7.01 – 6.97 (m, 4H), 6.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.57 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.30 – 4.24 (m, 3H), 4.15 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.87 – 3.85 (m, 2H), 3.53 – 3.44 (m, 1H), 3.19 (s, 4H), 3.04 – 3.00 (m, 1H), 2.90 – 2.84 (m, 1H), 2.67 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.61 – 2.51 (m, 6H), 2.03 – 1.99 (m, 1H), 1.90 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 1.76 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 1.31 – 1.27 (m, 2H), 1.12 – 1.07 (m, 2H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ 172.80, 170.02, 166.84, 166.43, 159.26, 156.83, 154.43, 153.11, 152.79, 144.21, 144.13, 141.34, 131.52, 129.38, 128.23, 128.04, 126.70, 119.14, 118.30, 115.43, 111.33, 111.19, 107.95, 94.00, 61.57, 57.75, 52.93, 52.83, 48.94, 47.64, 43.48, 31.32, 30.97, 30.21, 27.85, 22.17, 22.08, 13.99. HRMS (ESI) for C₄₇H₅₀FN₁₀O₅ [M+H]⁺, calcd: 853.3944, found: 853.3956.

15

实施例 23: 3-苄基-1-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)苯基)-1-((1*r*, 4*r*)-4-(啉唑啉-2-基氨基)环己基)脲(YJZ9069)



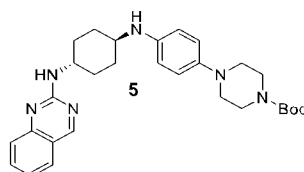
20 **步骤 1: 4-(4-(((1*r*, 4*r*)-4-氨基环己基)氨基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(化合物 3)的制备**



25 将磷酸钾 (31 g, 146 mmol)、反式环己烷-1,4-二胺 **2** (29.3 g, 256.4 mmol)、4-(4-溴苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **1** (25 g, 73.26 mmol)、CuI (1.39 g 7.3 mmol) 和 D-脯氨酸 (843 mg, 7.3 mmol) 溶于无水 DMSO (500 mL) 中。然后将所得悬浮液氮气保护，置换三次。然后将反应混合物在 100°C 加热搅拌 10 小时后，使用硅藻土过滤，用乙酸乙酯洗涤滤渣 2-3 次。减压蒸发滤液后并通过硅胶柱纯化，得到目标化合物 12 g，为灰白色

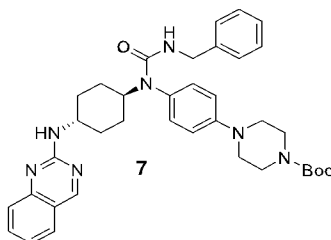
固体 (产率 44%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 6.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.49 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.42 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 3.03 (s, 1H), 2.83 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.76 (s, 1H), 1.95 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.85 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.26 (q, $J = 10.9$ Hz, 2H), 1.11 (q, $J = 11.6$ Hz, 2H). HRMS (ESI) for $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, calcd: 375.2755, found: 375.2739.

步骤 2: 4-(4-(((1r,4r)-4-(喹唑啉-2-基氨基)环己基)氨基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (化合物 5) 的制备



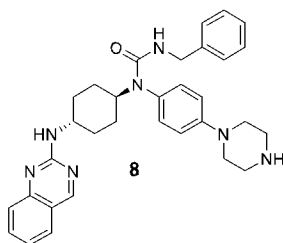
10 将 4-(4-(((1r,4r)-4-氨基环己基)氨基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **3** (9 g, 24 mmol) 溶于 DMF (40 mL) 中的溶液中, 加入 2-氯喹唑啉 **4** (4 g, 24 mol), Cs_2CO_3 (9.4 g, 28.9 mol), 混合物在室温下搅拌 15min 后升至 60°C 反应 40min。然后过滤反应液, 并减压旋蒸浓缩滤液。经柱层析纯化, 得到黄白色固体 11.2 g (产率 93%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.09 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.95 (s, 1H), 3.86 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.43 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 3.18 – 3.01 (m, 1H), 2.84 (s, 4H), 2.01 (d, $J = 11.6$ Hz, 4H), 1.50 – 1.32 (m, 11H), 1.30 – 1.15 (m, 2H).

20 **步骤 3: 4-(4-(3-苄基-1-((1r, 4r)-4-(喹唑啉-2-基氨基)环己基)脲基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (化合物 7) 的制备**



25 将 4-(4-(((1r,4r)-4-(喹唑啉-2-基氨基)环己基)氨基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **5** (11.2 g, 22.25 mmol), DIPEA (8.6 g, 66.76 mmol), 异氰酸苄酯 **6** (8.9 g, 66.76 mmol) 溶于 15 mL DMF 中。混合物在 95°C 搅拌 4 小时。减压除去溶剂, 柱层析纯化得白色固体 10.2 g (产率 72%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.05 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 3H), 7.21 – 7.13 (m, 4H), 7.08 – 6.98 (m, 4H), 5.58 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.28 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.47 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 3.18 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 1.96 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.79 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 1.50 – 1.33 (m, 12H), 1.13 (q, $J = 13.5, 12.5$ Hz, 2H).

30 **步骤 4: 3-苄基-1-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-1-(1r, 4r)-4-(喹唑啉-2-基氨基)环己基)脲 (化合物 8) 的制备**

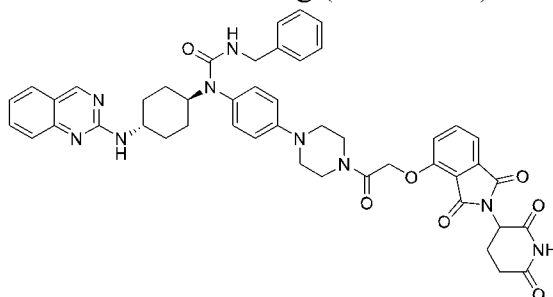


4-(4-(3-苄基-1-((1r, 4r)-4-(喹啉-2-基氨基)环己基)脲基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **7** (7.3 g, 11.5 mmol) 溶于 DCM (20 mL) 中, 加入 TFA (10 mL), 并在 50°C 下搅拌回流过夜。然后在减压下将反应混合物浓缩, 并通过柱层析纯化所得透明油状物体 4.3 g (产率 70%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.05 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.31 – 7.21 (m, 3H), 7.21 – 7.13 (m, 4H), 7.00 (q, *J* = 9.1 Hz, 4H), 5.56 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.28 (tt, *J* = 12.1, 3.7 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.65 – 3.53 (m, 1H), 3.11 (dd, *J* = 6.3, 3.7 Hz, 4H), 2.84 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 1.96 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 1.79 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.41 (q, *J* = 13.1 Hz, 2H), 1.13 (q, *J* = 13.0 Hz, 2H).

10

步骤 5: 3-苄基-1-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)苯基)-1-((1r, 4r)-4-(喹啉-2-基氨基)环己基)脲(化合物 YJZ9069)的制备
将 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-羧酸 **9** (39.9 mg, 0.12)、HATU (45.1 mg, 0.12 mmol)、DIPEA (21.3 mg, 0.16 mmol) 和化合物 **8** (59 mg, 0.11 mmol) 溶于 DMF (6 mL) 中。混合物在室温下搅拌 15 分钟后, 将反应液减压旋转蒸发, 通过硅胶柱色谱纯化, 得到目标化合物, 为白色固体 70 mg (产率 75%)。

15



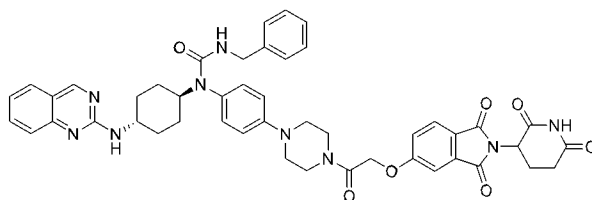
20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.12 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.79 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.27 (q, *J* = 9.9, 8.7 Hz, 3H), 7.22 – 7.13 (m, 4H), 7.11 – 7.02 (m, 4H), 5.60 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.12 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.62 (s, 4H), 3.31 (s, 1H), 3.24 (s, 2H), 2.96 – 2.82 (m, 1H), 2.65 – 2.53 (m, 2H), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.80 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 1.41 (q, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.13 (q, *J* = 12.3 Hz, 2H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173.31, 170.43, 167.29, 165.76, 165.61, 162.50, 157.33, 156.06, 150.34, 141.73, 137.09, 134.48, 133.55, 132.13 (2C), 129.17, 128.52 (3C), 128.32, 127.17 (4C), 126.75, 122.21, 120.67, 119.95, 116.60, 116.40 (2C), 116.00, 66.57, 53.54, 49.23, 49.13, 48.29, 48.16, 44.33, 43.94, 41.69, 40.043, 31.75, 31.40, 30.87 (2C), 22.46. HRMS (ESI) for C₄₇H₄₇N₉O₇[M+H]⁺, calcd: 850.36712, found: 850.3646. HPLC analysis: MeOH-H₂O (80:20), 12.08 min, 97.4% purity.

25

30

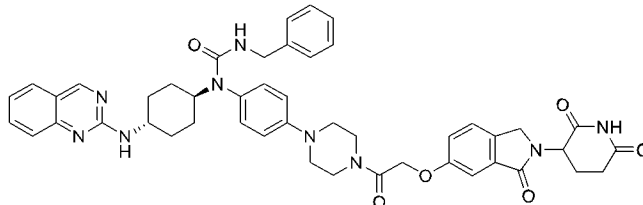
实施例 24: 3-苄基-1-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)苯基)-1-((1r, 4r)-4-(喹啉-2-基氨基)环己基)脲(化合物 YJZ1090)



合成方法与实施例 23 所示方法相似。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.11 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.32 – 7.24 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 4H), 7.11 – 7.00 (m, 4H), 5.60 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.12 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.27 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.70 – 3.52 (m, 5H), 3.31 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.95 – 2.83 (m, 1H), 2.65 – 2.54 (m, 2H), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.80 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.41 (q, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.14 (q, *J* = 12.0 Hz, 2H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173.30, 170.42, 167.42, 167.27, 165.69, 164.15, 162.50, 157.32, 150.32, 141.74, 134.47, 134.17, 132.13 (2C), 129.19, 128.52 (3C), 128.32, 127.17 (4C), 126.74, 125.65, 123.70, 122.21, 121.69, 119.95, 116.39 (2C), 109.58, 66.60, 53.54, 49.45, 49.13, 48.34, 48.16, 44.28, 43.94, 41.64, 40.44, 31.75, 31.41, 30.87 (2C), 22.52. HRMS (ESI) for C₄₇H₄₇N₉O₇[M+H]⁺, calcd: 850.36712, found: 850.3633. HPLC analysis: MeOH-H₂O (75:25), 6.96 min, 95.0% purity.

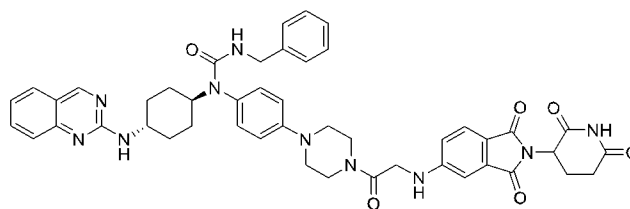
实施例 25: 3-苄基-1-(4-(2-((2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚-5-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)苯基)-1-((1r, 4r)-4-(啉唑啉-2-基氨基)环己基)脲(化合物 YJZ1094)



合成方法与实施例 23 所示方法相似。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.98 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.31 – 7.21 (m, 5H), 7.21 – 7.13 (m, 4H), 7.08 – 7.00 (m, 4H), 5.60 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.43 – 4.21 (m, 3H), 4.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.71 – 3.53 (m, 5H), 3.30 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.96 – 2.84 (m, 1H), 2.68 – 2.53 (m, 2H), 2.04 – 1.90 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.41 (q, *J* = 12.3 Hz, 2H), 1.20 – 1.06 (m, 2H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173.41, 171.47, 168.57, 166.31, 162.50, 158.74, 157.33, 150.34, 141.75, 134.97, 134.48, 133.27, 132.11 (2C), 129.16, 128.52 (3C), 128.32, 127.16 (4C), 126.74, 124.92, 122.21, 120.65, 119.95, 116.38 (2C), 107.67, 66.52, 53.54, 52.21 (2C), 48.45, 48.18, 47.28, 44.44, 43.93, 41.63, 40.43, 31.74, 31.66, 30.86 (2C), 22.92. HRMS (ESI) for C₄₇H₄₉N₉O₆[M+H]⁺, calcd: 836.38786, found: 836.3843. HPLC analysis: MeOH-H₂O (75:25), 6.33 min, 95.6% purity.

实施例 26: 3-苄基-1-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基)甘氨酸)哌嗪-1-基)苯基)-1-((1r, 4r)-4-(啉唑啉-2-基氨基)环己基)脲(化合物 YJZ1091)

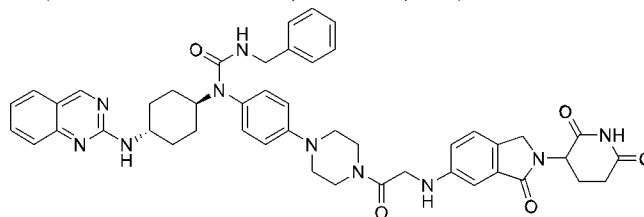


合成方法与实施例 23 所示方法相似。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.06 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.31 – 7.25 (dd, *J* = 8.5, 6.5 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.21 – 7.11 (m, 6H), 7.09 – 9.00 (m, 5H), 5.60 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 12.9, 5.5 Hz, 1H), 4.27 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 4H), 3.58 (s, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.93 – 2.81 (m, 1H), 2.62 – 2.53 (m, 2H), 2.45 – 1.89 (m, 3H), 1.80 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.41 (q, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.14 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173.34, 170.66, 168.23, 167.70, 167.35, 162.50, 159.29, 157.33, 154.52, 152.04, 150.36, 141.74, 134.47, 132.12 (2C), 129.17, 128.52 (4C), 128.32, 127.17 (4C), 126.74, 125.28, 122.21, 119.95, 117.14, 116.39 (2C), 53.54, 49.11 (2C), 48.40, 48.18, 44.73, 44.30, 43.94, 41.83, 40.43, 31.75, 31.44, 30.87 (2C), 22.69. HRMS (ESI) for C₄₇H₄₈N₁₀O₆[M+H]⁺, calcd: 849.38311, found: 849.3803. HPLC analysis: MeOH-H₂O (75:25), 7.47 min, 96.8% purity.

15

实施例 27: 3-苄基-1-(4-(4-((2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚-5-基)甘油基)哌嗪-1-基)苯基)-1-((1*r*, 4*r*)-4-(喹啉-2-基氨基)环己基)脲(化合物 YJZ1095)



合成方法与实施例 23 所示方法相似。

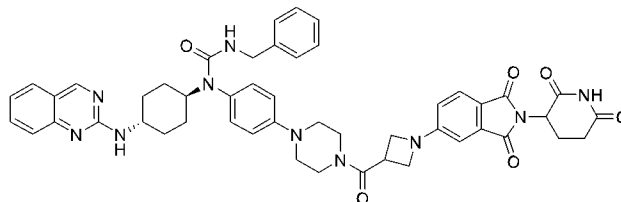
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.95 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H), 7.10 – 6.99 (m, 5H), 6.94 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.97 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.60 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.35 – 4.23 (d, *J* = 16.5 Hz, 2H), 4.19 – 4.12 (m, 3H), 4.07 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.69 (d, *J* = 17.3 Hz, 4H), 3.59 (s, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.96 – 2.84 (m, 1H), 2.69 – 2.55 (m, 2H), 2.43 – 2.30 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.80 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.41 (q, *J* = 12.6, 12.2 Hz, 2H), 1.14 (q, *J* = 13.5, 11.1 Hz, 2H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173.41, 171.47, 168.57, 166.31, 162.50, 158.74, 157.33, 150.34, 141.75, 134.97, 134.48, 133.27, 132.11 (2C), 129.16, 128.52 (3C), 128.32, 127.16 (4C), 126.74, 124.92, 122.21, 120.65, 119.95, 116.38 (2C), 107.67, 66.52, 53.54, 52.21, 49.11, 48.45, 48.18, 47.28, 44.44, 43.93, 41.63, 40.43, 31.75, 31.66, 30.86 (2C), 22.92. HRMS (ESI) for C₄₇H₅₀N₁₀O₅[M+H]⁺, calcd: 835.40384, found: 835.4012. HPLC analysis: MeOH-H₂O (75:25), 6.70 min, 95.8% purity.

20

25

30

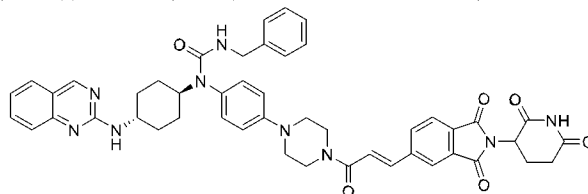
实施例 28: 3-苄基-1-(4-(4-(1-(2-(2,6-二氧嘧啶-3-基)-1,3-二氧异吡啶-5-基)氮杂环丁烷-3-羰基)哌嗪-1-基)苯基)-1-((1r, 4r)-4-(喹唑啉-2-基氨基)环己基)脲(化合物 YJZ1093)



5 合成方法与实施例 23 所示方法相似。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.07 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 4H), 7.10 – 7.00 (m, 4H), 6.85 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.58 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 12.9, 5.5 Hz, 1H), 4.34 – 4.22 (m, 3H), 4.22 – 4.08 (m, 4H), 4.05 – 3.94 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.29 – 3.16 (m, 4H), 2.94 – 2.82 (m, 1H), 2.70 – 2.52 (m, 2H), 2.06 – 1.90 (m, 3H), 1.80 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.41 (q, *J* = 12.3 Hz, 2H), 1.19 – 1.06 (m, 2H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173.34, 170.59, 169.88, 167.92, 167.65, 162.50, 157.33, 155.46, 150.39, 141.70, 134.49, 134.25, 132.11 (2C), 129.20, 128.53 (3C), 128.32, 127.17 (4C), 126.76, 125.33, 122.22, 119.95, 117.67, 116.46 (2C), 114.80, 105.02, 54.09 (2C), 53.53, 49.18 (2C), 48.53, 48.20, 44.89, 43.93, 41.79, 40.40, 31.74, 31.68, 31.42, 30.87 (2C), 22.65. HRMS (ESI) for C₄₉H₅₀N₁₀O₆[M+H]⁺, calcd: 875.39876, found: 875.3958. HPLC analysis: MeOH-H₂O (75:25), 8.69 min, 97.7% purity.

20 实施例 29: 3-苄基-1-(4-(4-((E)-3-(2-(2,6-二氧代嘧啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-5-基)丙烯酰基)哌嗪-1-基)苯基)-1-((1r, 4r)-4-(喹唑啉-2-基氨基)环己基)脲(化合物 YJZ1114)

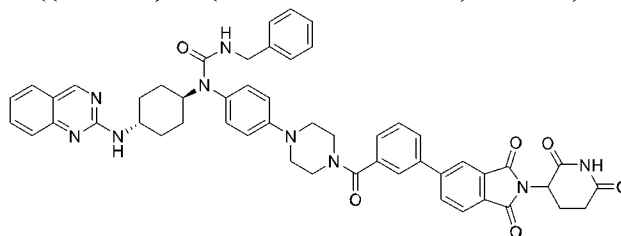


合成方法与实施例 23 所示方法相似。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.15 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.31 – 7.21 (m, 3H), 7.21 – 7.13 (m, 4H), 7.07 (s, 4H), 5.59 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.19 (dd, *J* = 13.0, 5.4 Hz, 1H), 4.27 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.58 (s, 1H), 2.97 – 2.83 (m, 1H), 2.69 – 2.56 (m, 2H), 2.13 – 2.04 (m, 2H), 1.96 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.80 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.41 (q, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.16 (q, *J* = 12.1 Hz, 2H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173.26, 170.31, 167.43, 167.23, 164.45, 162.49, 157.29, 150.37, 142.28, 141.79, 140.14, 135.37, 134.45, 132.59, 132.13 (2C), 131.66, 129.21, 128.51(3C), 128.31, 127.18(4C), 126.72, 124.38, 122.87, 122.63, 122.18, 119.95, 116.38 (2C), 53.54, 49.57 (2C), 48.90, 48.27, 45.38, 43.95, 42.19, 40.50, 31.76, 31.41, 30.88 (2C), 22.45. HRMS (ESI) for C₄₈H₄₇N₉O₆[M+H]⁺, calcd: 846.37221, found: 846.3687. HPLC analysis: MeOH-H₂O (75:25), 14.00 min, 99.3% purity.

35

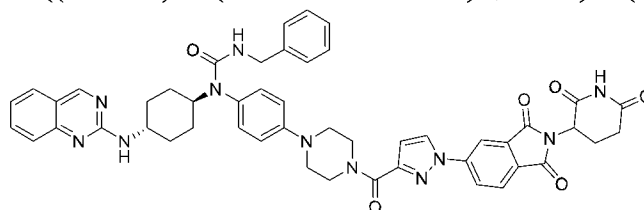
实施例 30: 3-苄基-1-(4-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-5-基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)苯基)-1-((1r, 4r)-4-(喹唑啉-2-基氨基)环己基)脲(化合物 YJZ1130)



合成方法与实施例 23 所示方法相似。

5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.15 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.30 – 8.21 (m, 2H), 8.03 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 3H), 7.21 – 7.13 (m, 4H), 7.11 – 6.98 (m, 4H), 5.57 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J = 12.6, 5.3$ Hz, 1H), 4.28 (t, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.57 (s, 4H), 3.25 (s, 4H), 10 2.97 – 2.84 (m, 1H), 2.69 – 2.58 (m, 2H), 2.14 – 2.04 (m, 1H), 1.96 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 1.80 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.41 (q, $J = 12.1$ Hz, 2H), 1.14 (q, $J = 12.1$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 173.26, 170.33, 169.02, 167.42, 167.39, 162.48, 157.27, 150.37, 146.31, 141.76, 138.78, 137.40, 134.44, 133.72, 132.81, 132.13 (2C), 130.67, 129.99, 129.25, 128.96, 128.51 (3C), 128.31, 127.93, 127.17 (4C), 126.72, 126.26, 124.58, 122.21, 15 122.18, 119.96, 116.46 (2C), 53.53, 49.57 (2C), 49.12, 48.28, 47.52, 43.95, 40.51, 31.75, 31.42 (2C), 30.88 (2C), 22.47. HRMS (ESI) for $\text{C}_{52}\text{H}_{49}\text{N}_9\text{O}_6[\text{M}+\text{H}]^+$, calcd: 896.38786, found: 896.3845. HPLC analysis: MeOH- H_2O (75:25), 19.82 min, 98.9% purity.

实施例 31: 3-苄基-1-(4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-5-基)-1-吡唑-3-羰基)哌嗪-1-基)苯基)-1-((1r, 4r)-4-(喹唑啉-2-基氨基)环己基)脲(化合物 YJZ1131)

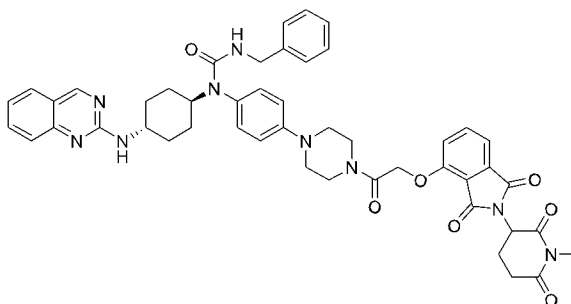


合成方法与实施例 23 所示方法相似。

25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.16 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.31 – 7.21 (m, 3H), 7.21 – 7.13 (m, 4H), 7.11 – 6.97 (m, 4H), 5.60 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.21 (dd, $J = 13.0, 5.4$ Hz, 1H), 4.29 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.83 (s, 4H), 3.58 (s, 1H), 3.31 (s, 4H), 2.98 – 2.85 (m, 1H), 2.69 – 2.57 (m, 2H), 2.15 – 2.04 (m, 1H), 1.97 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 1.80 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 1.41 (q, $J = 12.9, 12.4$ Hz, 2H), 1.14 (q, $J = 12.9, 12.1$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (151 MHz, 30 DMSO- d_6) δ 173.24, 170.29, 166.93, 166.88, 162.48, 162.33, 157.29, 150.33, 144.34, 143.30, 141.78, 134.44, 133.77, 132.17 (2C), 130.30, 129.21, 129.05, 128.51 (3C), 128.31, 127.18 (4C), 126.73, 125.67, 125.25, 124.64, 122.17, 119.98, 119.96, 116.32 (2C), 113.73, 53.55, 49.66 (2C), 49.13, 48.46, 43.96 (2C), 40.51, 31.76, 31.41 (2C), 30.89 (2C), 22.45.

HRMS (ESI) for $C_{49}H_{47}N_{11}O_6[M+H]^+$, calcd: 886.37835, found: 886.3749. HPLC analysis: MeOH-H₂O (75:25), 14.54 min, 96.4% purity.

5 实施例 32: 3-苄基-1-(4-(2-((2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)苯基)-1-((1r, 4r)-4-(啉唑啉-2-基氨基)环己基)脲(化合物 YJZ1078)

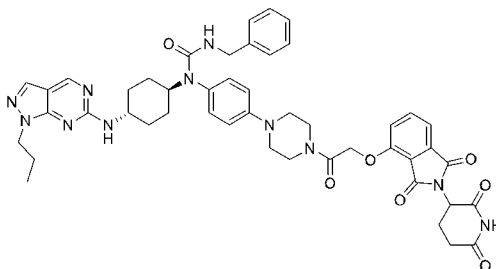


合成方法与实施例 23 所示方法相似。

10 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.05 (s, 1H), 7.79 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31 – 7.21 (m, 3H), 7.21 – 7.13 (m, 4H), 7.10 – 6.99 (s, 4H), 5.59 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.18 (dd, *J* = 12.7, 5.0 Hz, 1H), 4.28 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.67 – 3.56 (m, 5H), 3.32 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.00 – 2.88 (m, 1H), 2.81 – 2.70 (m, 1H), 2.60 – 2.54 (m, 1H), 2.06 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 1.97 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.80 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.42 (q, *J* = 12.8, 12.4 Hz, 2H), 1.14 (q, *J* = 12.3, 11.6 Hz, 2H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172.28, 170.18, 167.28, 165.76, 165.60, 162.50, 157.33, 156.07, 150.34, 141.72, 137.14, 134.48, 133.54, 132.12 (2C), 129.17, 128.52 (3C), 128.32, 127.17 (4C), 126.75, 122.21, 120.71, 119.95, 116.58, 116.39 (2C), 116.03, 66.61, 53.54, 49.81, 49.13, 48.31, 48.15, 44.34, 43.94, 41.70, 40.43, 31.75, 31.55, 30.87 (2C), 27.08, 21.67. HRMS (ESI) for $C_{48}H_{49}N_9O_7[M+H]^+$, calcd: 864.38277, found: 864.3804. HPLC analysis: MeOH-H₂O (75:25), 9.27 min, 97.5% purity.

20

25 实施例 33: 3-苄基-1-(4-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)苯基)-1-((1r, 4r)-4-((1-丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)氨基)环己基)脲 (化合物 YJZ9108)

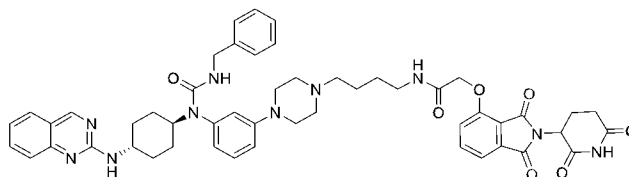


合成方法与实施例 23 所示方法相似。

30 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.12 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.4, 6.4 Hz, 3H), 7.21 – 7.13 (m, 3H), 7.09 – 7.00 (m, 4H), 5.57 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.11 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.09 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.62 (s, 4H),

3.51 (s, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.96 – 2.82 (m, 1H), 2.64 – 2.53 (m, 2H), 2.09 – 1.92 (m, 3H), 1.84 – 1.70 (m, 4H), 1.40 (q, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.16 – 1.03 (m, 2H), 0.76(s, 3H).

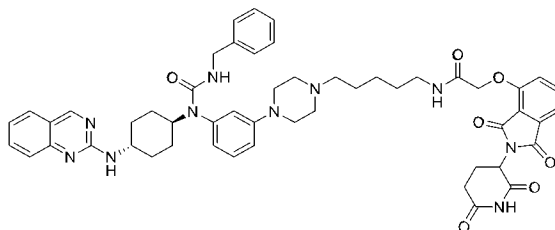
5 实施例 34: N-(4-(4-(3-(3-苄基-1-((1r, 4r)-4-(喹唑啉-2-基氨基)环己基)脲基)苯基)哌嗪-1-基)丁基)-2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-4-基)氧基)乙酰胺 (化合物 YJZ9049)



合成方法与实施例 23 所示方法相似。

10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.12 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.97 (t, $J = 4.9$ Hz 1H), 7.82 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.33 – 7.21 m, 4H), 7.21 – 7.13 (m, 4H), 6.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.60 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 13.0$, 5.4 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.25 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.61 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.25 – 3.08 (m, 6H), 2.96 – 2.83 (m, 1H), 2.63 – 2.53 (m, 2H), 2.48 – 2.44 (m, 2H), 15 2.32 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.03 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.97 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.83 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 1.48 (s, 4H), 1.40 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.27 – 1.13 (m, 4H).

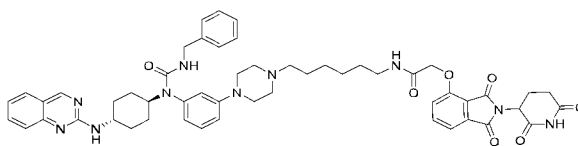
20 实施例 35: N-(5-(4-(3-(3-苄基-1-((1r, 4r)-4-(喹唑啉-2-基氨基)环己基)脲基)苯基)哌嗪-1-基)戊基)-2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-4-基)氧基)乙酰胺(化合物 YJZ9048)



合成方法与实施例 23 所示方法相似。

25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.15 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.94 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.81 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.33 – 7.24 (m, 3H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 4H), 6.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.60 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 12.9$, 5.3 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.28 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.61 (s, 1H), 3.20 – 3.11 (m, 6H), 2.96 – 2.82 (m, 1H), 2.65 – 2.53 (m, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.03 (dd, $J = 11.8$, 6.3 Hz, 1H), 1.97 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.83 30 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 1.44 (dd, $J = 22.9$, 10.2 Hz, 6H), 1.30 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.26 – 1.14 (m, 2H).

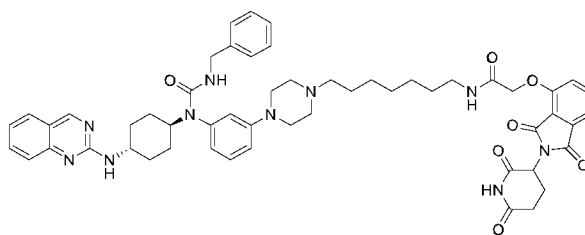
35 实施例 36: N-(6-(4-(3-(3-苄基-1-((1r, 4r)-4-(喹唑啉-2-基氨基)环己基)脲基)苯基)哌嗪-1-基)己基)-2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-4-基)氧基)乙酰胺(化合物 YJZ9043)



合成方法与实施例 23 所示方法相似。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.16 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.93 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.81 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.33 – 7.24 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 4H), 6.97 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.59 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.27 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.16 (t, *J* = 6.2 Hz, 8H), 2.95 – 2.84 (m, 1H), 2.64 – 2.54 (m, 2H), 2.49 – 2.45 (m, 2H), 2.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.08 – 2.00 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.83 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.50 – 1.35 (m, 6H), 1.33 – 1.26 (m, 4H), 1.23 – 1.14 (m, 2H).

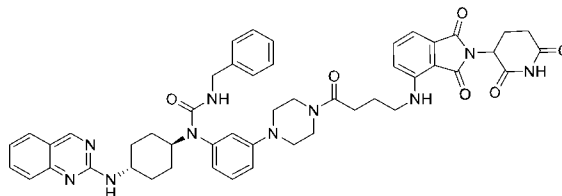
实施例 37: N-(7-(4-(3-(3-苄基-1-((1*r*, 4*r*)-4-(喹啉-2-基氨基)环己基)脲基)苯基)哌嗪-1-基)庚基)-2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-4-基)氧基)乙酰胺(化合物 YJZ9047)



合成方法与实施例 23 所示方法相似。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.15 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.92 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.81 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.28 (q, *J* = 8.2, 7.8 Hz, 3H), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 4H), 6.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.60 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 13.0, 5.4 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.25 (t, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.16 (dd, *J* = 8.9, 5.0 Hz, 7H), 2.95 – 2.84 (m, 1H), 2.65 – 2.54 (m, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.08 – 2.01 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 1.83 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.51 – 1.34 (m, 6H), 1.33 – 1.13 (m, 10H).

实施例 38: 3-苄基-1-(3-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-4-基)氨基)丁酰基)哌嗪-1-基)苯基)-1-((1*r*, 4*r*)-4-(喹啉-2-基氨基)环己基)脲(化合物 YJZ9058)

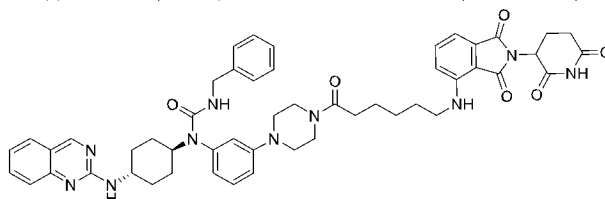


合成方法与实施例 23 所示方法相似。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (dt, *J* = 15.9, 7.8 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.35 – 7.24 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 7.9

Hz, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 5H), 7.03 – 6.97 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.70 – 6.61 (m, 2H), 5.61 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 12.9, 5.4$ Hz, 1H), 4.26 (t, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.68 – 3.54 (m, 5H), 3.23 – 3.09 (m, 4H), 2.93 – 2.82 (m, 1H), 2.62 – 2.54 (m, 2H), 2.46 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.06 – 1.93 (m, 4H), 1.89 – 1.78 (m, 4H), 1.42 (q, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.18 (q, $J = 12.0$ Hz, 2H).

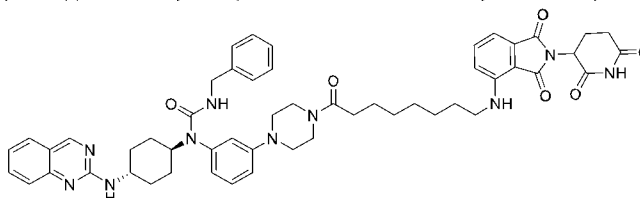
实施例 39: 3-苄基-1-(3-(4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-4-基)氨基)己基)哌嗪-1-基)苯基)-1-((1r, 4r)-4-(喹啉啉-2-基氨基)环己基)脲(化合物 YJZ9052)



10 合成方法与实施例 23 所示方法相似。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.09 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.6, 7.1$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 3H), 7.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 4H), 7.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.03 – 6.97 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.65 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.54 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.62 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.9, 5.3$ Hz, 1H), 4.29 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.60 (s, 5H), 3.32 – 3.26 (m, 1H), 3.16 (d, $J = 19.2$ Hz, 4H), 2.93 – 2.81 (m, 1H), 2.62 – 2.53 (m, 2H), 2.37 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.06 – 1.91 (m, 3H), 1.83 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 1.59 (dp, $J = 14.9, 7.2$ Hz, 4H), 1.48 – 1.34 (m, 4H), 1.18 (q, $J = 12.6$ Hz, 2H).

20 **实施例 40: 3-苄基-1-(3-(4-(8-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-4-基)氨基)辛基)哌嗪-1-基)苯基)-1-((1r, 4r)-4-(喹啉啉-2-基氨基)环己基)脲(化合物 YJZ9053)**

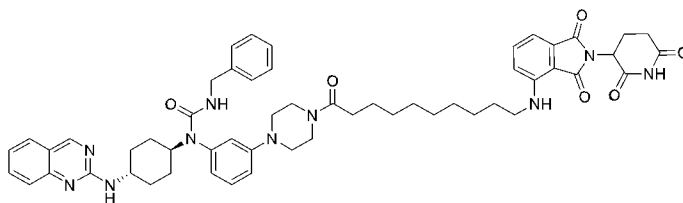


合成方法与实施例 23 所示方法相似。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.09 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 3H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 4H), 7.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.04 – 6.98 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.65 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.52 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.62 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.9, 5.4$ Hz, 1H), 4.26 (t, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.59 (s, 5H), 3.31 – 3.24 (m, 1H), 3.16 (d, $J = 20.5$ Hz, 4H), 2.93 – 2.81 (m, 1H), 2.62 – 2.53 (m, 2H), 2.35 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.06 – 1.91 (m, 3H), 1.83 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.61 – 1.48 (m, 4H), 1.41 (q, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.36 – 1.27 (m, 6H), 1.18 (q, $J = 12.5$ Hz, 2H).

实施例 41: 3-苄基-1-(3-(4-(10-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-4-基)氨基)癸酰基)哌嗪-1-基)苯基)-1-((1r, 4r)-4-(喹啉啉-2-基氨基)环己基)脲(化合物

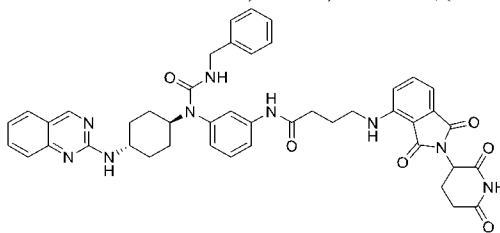
35 **YJZ9055)**



合成方法与实施例 23 所示方法相似。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.09 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.35 – 7.24 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 4H), 7.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.04 – 6.97 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.51 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.62 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.27 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.59 (s, 5H), 3.27 (p, *J* = 6.6 Hz, 2H) 3.16 (d, *J* = 20.9 Hz, 4H), 2.94 – 2.82 (m, 1H), 2.63 – 2.55 (m, 2H), 2.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.06 – 1.90 (m, 3H), 1.83 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.61 – 1.48 (m, 4H), 1.41 (q, *J* = 12.3 Hz, 2H), 1.36 – 1.12 (m, 12H).

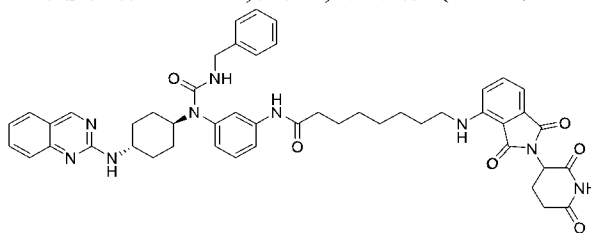
实施例 42: N-(3-(3-苄基-1-((1*r*, 4*r*)-4-(喹啉-2-基氨基)环己基)脲基)苯基)-4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-4-基)氨基)丁酰胺(化合物 YJZ9062)



15 合成方法与实施例 23 所示方法相似。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.10 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 11.5, 7.9 Hz, 2H), 7.66 – 7.55 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.30 – 7.21 (m, 3H), 7.21 – 7.12 (m, 5H), 7.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.69 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.79 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.27 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 20 4.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.58 (s, 1H), 2.94 – 2.81 (m, 1H), 2.64 – 2.53 (m, 2H), 2.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.07 – 1.86 (m, 5H), 1.80 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.42 (q, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.28 – 1.11 (m, 4H).

实施例 43: N-(3-(3-苄基-1-((1*r*, 4*r*)-4-(喹啉-2-基氨基)环己基)脲基)苯基)-8-((2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-4-基)氨基)辛酰胺(化合物 YJZ9059)

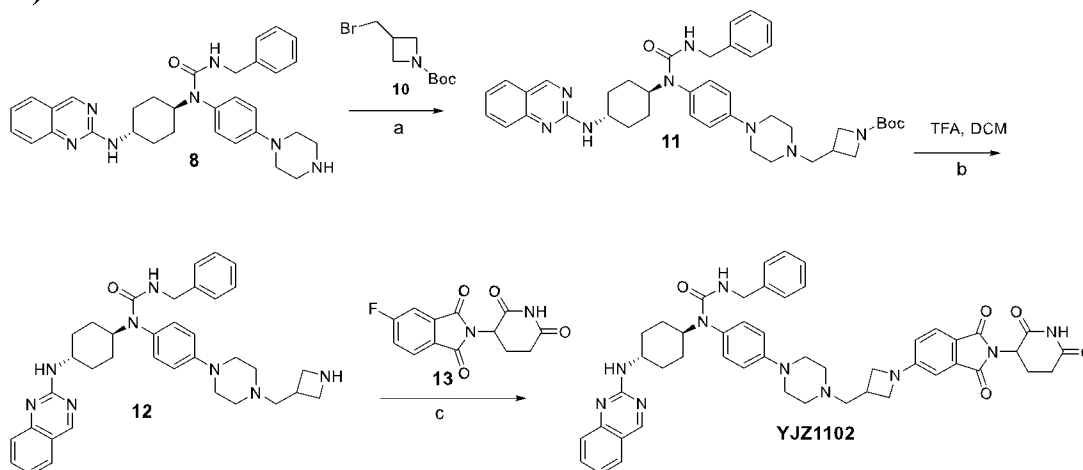


合成方法与实施例 23 所示方法相似。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.10 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.65 – 7.52 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 2H), 30 7.30 – 7.20 (m, 4H), 7.20 – 7.14 (m, 4H), 7.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H),

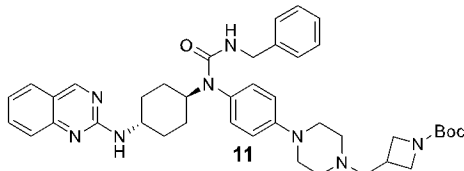
6.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.52 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.79 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.04 (dd, $J = 13.0$, 5.4 Hz, 1H), 4.28 (t, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.29 (p, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.94 – 2.80 (m, 1H), 2.63 – 2.54 (m, 2H), 2.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.06 – 1.91 (m, 3H), 1.79 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.66 – 1.51 (s, 4H), 1.43 (q, $J = 12.3$ Hz, 2H), 1.37 – 1.31 (m, 4H), 1.28 – 1.22 (m, 2H), 1.21 – 1.10 (m, 2H).

实施例 44: 3-苄基-1-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基)氮杂环丁烷-3-基甲基)哌嗪-1-基)苯基)-1-((1r, 4r)-4-(喹唑啉-2-基氨基)环己基)脲(化合物 YJZ1102)



10

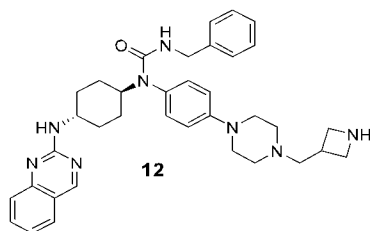
步骤 1: 3-(4-(4-(3-苄基-1-((1r, 4r)-4-(喹唑啉-2-基氨基)环己基)脲基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁酯-1-羧酸叔丁酯(化合物 11)的制备



将 KHCO_3 (345 mg, 2.5 mmol) 加入混有化合物 **8** (620 mg, 1.2 mmol)、3-(溴甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 **10** (630 mg, 2.5 mmol) 的 DMF (40 mL) 中。在 80°C 搅拌 5 小时后，过滤反应液。减压旋蒸浓缩滤液通过柱层析纯化得白色固体的 560 mg (产率 65%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.05 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 4H), 7.01 (q, $J = 9.2$ Hz, 4H), 5.57 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.26 (t, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.67 – 3.44 (m, 4H), 3.31 (s, 2H), 3.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 4H), 2.89 (s, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.96 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 1.79 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 1.47 – 1.31 (m, 11H), 1.13 (q, $J = 12.6$ Hz, 2H).

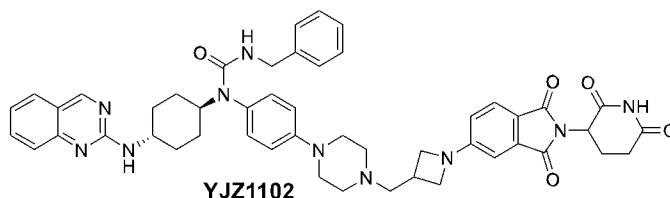
步骤 2: 1-(4-(4-(氮杂环丁烷-3-基甲基)哌嗪-1-基)苯基)-3-苄基-1-((1r, 4r)-4-(喹唑啉-2-基氨基)环己基)脲(化合物 12)的制备

25



5 3-(4-(4-(3-苄基-1-((1r, 4r)-4-(喹啉啉-2-基氨基)环己基)脲基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁酯-1-羧酸叔丁酯 **11** (100 mg, 0.14 mmol) 溶于 DCM (4 mL) 中, 加入 TFA (2 mL), 并在 50°C 下搅拌回流过夜。然后在减压下将反应混合物浓缩, 并通过柱层析纯化所得白色物体 60 mg (产率 70%)。

步骤 3: 3-苄基-1-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基)氮杂环丁烷-3-基甲基)哌嗪-1-基)苯基)-1-((1r, 4r)-4-(喹啉啉-2-基氨基)环己基)脲(化合物 YJZ1102)



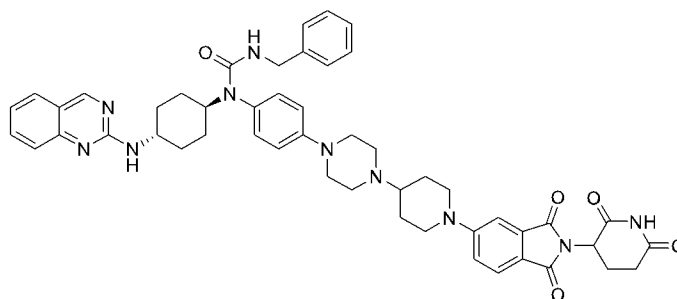
10 将 2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮 **13** (42.9 mg, 0.16 mmol) 溶于 6 mL DMSO 中, 在室温下加入 DIPEA (25.1 mg, 0.19 mmol) 和化合物 **12** (84.5 mg, 0.13 mmol)。将所得混合物在 120°C 搅拌 8 小时。反应结束后在真空下除去溶剂, 通过柱色谱纯化得到黄色固体状化合物 71 mg (产率 63%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

15 11.07 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 7.09 – 6.95 (m, 4H), 6.79 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.58 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.30 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 4.22 – 4.09 (m, 4H), 3.72 (dd, *J* = 8.4, 5.4 Hz, 2H), 3.59 (s, 1H), 3.21 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.06 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.95 – 2.81 (m,

20 1H), 2.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.63 – 2.53 (m, 6H), 2.08 – 1.89 (m, 3H), 1.79 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.41 (q, *J* = 12.3, 11.6 Hz, 2H), 1.13 (q, *J* = 12.4 Hz, 2H)。¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173.33, 170.61, 167.99, 167.68, 162.49, 157.35, 155.66, 150.60, 141.76, 134.46, 134.28, 132.02 (2C), 128.68, 128.52 (3C), 128.31, 127.16 (4C), 126.74, 125.30, 122.20, 119.95, 117.11, 115.90 (2C), 114.55, 104.80, 62.22, 56.21 (2C), 53.52, 53.30 (2C), 49.17

25 (2C), 48.06 (2C), 43.93, 40.43, 31.75, 31.44, 30.87 (2C), 27.47, 22.68. HRMS (ESI) for C₄₉H₅₂N₁₀O₅[M+H]⁺, calcd: 861.41949, found: 861.4163. HPLC analysis: MeOH-H₂O (80:20), 11.34 min, 98.3% purity.

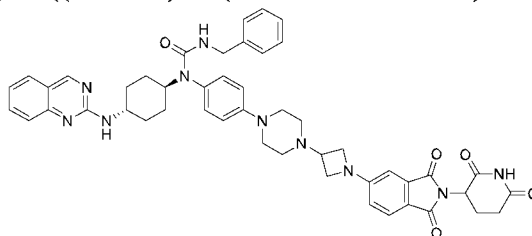
30 实施例 45: 3-苄基-1-(4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基)哌嗪-4-基)-哌嗪-1-基)苯基)-1-((1r, 4r)-4-(喹啉啉-2-基氨基)环己基)脲(化合物 YJZ1105) 的制备



合成方法与实施例 44 所示方法相似。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 4H), 7.01 (q, *J* = 8.8 Hz, 4H), 5.57 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.26 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.09 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 3.65 – 3.53 (m, 1H), 3.26 – 3.12 (m, 4H), 3.00 (t, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.94 – 2.82 (m, 1H), 2.65 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 2.62 – 2.59 (m, 1H), 2.59 – 2.53 (m, 2H), 2.07 – 1.86 (m, 5H), 1.78 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.50 (q, *J* = 11.1 Hz, 2H), 1.41 (q, *J* = 12.5 Hz, 4H), 1.13 (q, *J* = 12.5, 11.9 Hz, 2H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173.37, 170.61, 168.11, 167.48, 162.50, 157.39, 155.22, 150.62, 141.70, 134.48, 131.99 (2C), 128.56, 128.52 (3C), 128.32, 127.14 (4C), 126.75, 125.53, 125.24, 122.23, 119.94, 118.17, 118.01, 115.79 (2C), 108.24, 60.99, 53.51, 49.20 (3C), 48.38 (2C), 47.06 (2C), 43.91, 40.73, 40.36, 31.75, 31.42, 30.85 (2C), 27.64 (2C), 22.65. HRMS (ESI) for C₅₀H₅₄N₁₀O₅[M+H]⁺, calcd: 875.43514, found: 875.4322. HPLC analysis: MeOH-H₂O (80:20), 11.36 min, 99.2% purity.

实施例 46: 3-苄基-1-(4-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基)氮杂环丁烷-3-基(哌嗪-1-基)苯基)-1-((1*r*, 4*r*)-4-(喹唑啉-2-基氨基)环己基)脲(化合物 YJZ1103)

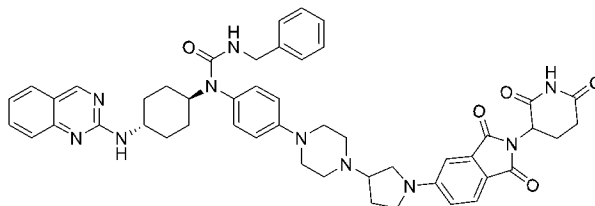


合成方法与实施例 44 所示方法相似。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 4H), 7.08 – 6.98 (m, 4H), 6.82 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.58 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.34 – 4.23 (m, 1H), 4.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 3.94 (dd, *J* = 8.8, 4.9 Hz, 2H), 3.66 – 3.51 (m, 1H), 3.45 – 3.37 (m, 1H), 3.26 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H), 2.94 – 2.80 (m, 1H), 2.64 – 2.53 (m, 6H), 2.06 – 1.99 (m, 1H), 1.96 (d, *J* = 14.5 Hz, 2H), 1.79 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.41 (q, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.13 (q, *J* = 12.8 Hz, 2H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173.33, 170.61, 167.97, 167.67, 162.49, 157.35, 155.42, 150.54, 141.76, 134.47, 134.29, 132.04 (2C), 128.76, 128.52 (3C), 128.31, 127.16 (4C), 126.73, 125.35, 122.20, 119.95, 117.33, 115.94 (2C), 114.72, 104.97, 55.50 (2C), 54.62, 53.51, 49.59 (2C), 49.18 (2C), 47.83 (2C), 43.92,

40.43, 31.74, 31.43, 30.86 (2C), 22.67. HRMS (ESI) for $C_{48}H_{50}N_{10}O_5[M+H]^+$, calcd: 847.40384, found: 847.4000. HPLC analysis: MeOH-H₂O (75:25), 13.02 min, 97.9% purity.

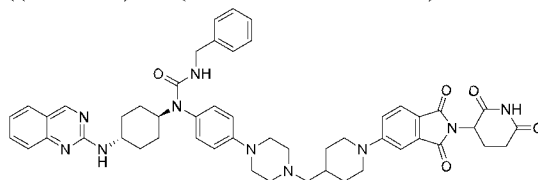
5 实施例 47: 3-苄基-1-(4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基)吡咯烷-3-基(哌嗪-1-基)苯基)-1-((1r, 4r)-4-(喹唑啉-2-基氨基)环己基)脲(化合物 YJZ1096)



合成方法与实施例 44 所示方法相似。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.07 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.3 Hz, 4H), 7.04 (s, 4H), 6.99 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.30 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.75 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.66 – 3.53 (m, 2H), 3.42 (q, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.31 – 3.27 (m, 1H), 3.24 (t, *J* = 6.2 Hz, 4H), 3.02 (p, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.95 – 2.82 (m, 1H), 2.67 (s, 4H), 2.63 – 2.53 (m, 2H), 2.34 – 2.26 (m, 1H), 2.05 – 1.88 (m, 4H), 1.79 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.41 (q, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.13 (q, *J* = 12.8 Hz, 2H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173.35, 170.65, 168.20, 167.74, 162.49, 157.36, 152.27, 150.57, 141.76, 134.46, 132.03 (2C), 128.74, 128.52 (4C), 128.31, 127.15 (4C), 126.74, 125.41, 122.21, 119.95, 116.22, 115.92 (2C), 115.71, 106.05, 63.97, 53.52, 52.42, 51.76 (2C), 49.15 (2C), 48.05 (2C), 47.49, 43.93, 40.43, 31.76, 31.45, 30.87 (2C), 29.28, 22.71. HRMS (ESI) for $C_{49}H_{52}N_{10}O_5[M+H]^+$, calcd: 861.41949, found: 861.4168. HPLC analysis: MeOH-H₂O (75:25), 15.48 min, 98.2% purity.

25 实施例 48: 3-苄基-1-(4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚-5-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)苯基)-1-((1r, 4r)-4-(喹唑啉-2-基氨基)环己基)脲(YJZ1097)

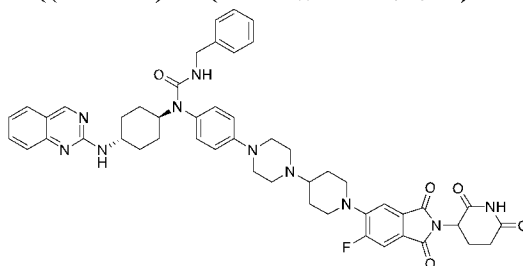


合成方法与实施例 44 所示方法相似。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.09 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.21 – 7.13 (m, 4H), 7.02 (q, *J* = 8.7 Hz, 4H), 5.58 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.29 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.06 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.65 – 3.54 (m, 1H), 3.26 – 3.15 (s, 4H), 2.99 (t, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.93 – 2.83 (m, 1H), 2.64 – 2.54 (m, 2H), 2.52 (m, 4H), 2.21 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.05 – 1.99 (m, 1H), 1.99 – 1.93 (m, 2H), 1.92 – 1.85 (m, 1H), 1.85 – 1.75 (m, 4H), 1.41 (q, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.20 – 1.09 (m, 4H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173.30, 170.60, 168.12, 167.45, 162.48, 157.32, 155.48, 150.62, 141.81, 134.52, 134.42, 132.02 (2C),

128.67, 128.51 (3C), 128.31, 127.16 (4C), 126.71, 125.49, 125.28, 122.17, 119.96, 118.06, 117.80, 115.83 (2C), 108.21, 64.18, 53.68 (2C), 53.52, 49.20 (2C), 48.15, 47.74 (2C), 43.94, 40.51, 32.94, 31.76, 31.45, 30.88 (2C), 30.11 (2C), 29.45, 22.67. HRMS (ESI) for $C_{51}H_{56}N_{10}O_5[M+H]^+$, calcd: 889.45079, found: 889.4473. HPLC analysis: MeOH-H₂O (80:20), 15.05 min, 96.9% purity.

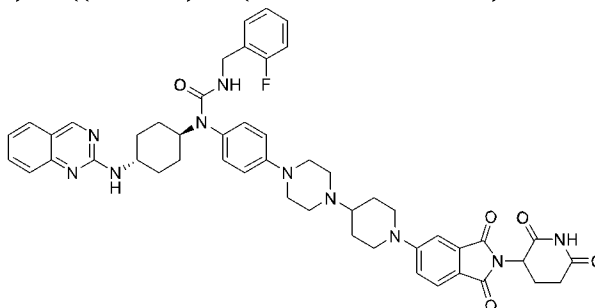
实施例 49: 3-苄基-1-(4-(4-(1-(2-(2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧异吲哚-5-基)哌啶-4-基)-哌嗪-1-基)苯基)-1-((1r, 4r)-4-(喹唑啉-2-基氨基)环己基)脲 (YJZ1201)



10 合成方法与实施例 44 所示方法相似。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.11 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.77 – 7.68 (m, 2H), 7.63 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 4H), 7.07 – 6.95 (m, 4H), 5.57 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.1, 5.3 Hz, 1H), 4.28 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.68 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.21 (s, 4H), 2.99 – 2.82 (m, 3H), 2.68 (s, 4H), 2.64 – 2.54 (m, 3H), 2.08 – 1.89 (m, 5H), 1.78 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 1.61 (q, *J* = 12.2 Hz, 3H), 1.41 (q, *J* = 14.5, 13.7 Hz, 2H), 1.13 (q, *J* = 13.1 Hz, 2H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173.25, 170.40, 167.17, 166.69, 162.47, 158.57 (d, *J* = 253.3 Hz, 1C), 157.32, 150.63, 146.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1C), 141.82, 134.43, 132.02 (2C), 129.26 (d, *J* = 2.2 Hz, 1C), 128.65, 128.50 (3C), 128.30, 127.16 (4C), 126.71, 123.51 (d, *J* = 9.6 Hz, 1C), 122.17, 119.96, 115.79 (2C), 114.23 (d, *J* = 4.8 Hz, 1C), 112.49 (d, *J* = 25.3 Hz, 1C), 60.86, 53.52, 52.46, 49.84, 49.81, 49.51, 49.25 (2C), 48.49 (2C), 43.94, 40.51, 31.78, 31.42, 30.87 (2C), 28.35 (2C), 22.55. HRMS (ESI) for $C_{50}H_{53}N_{10}O_5F[M+H]^+$, calcd: 893.42572, found: 893.4229. HPLC analysis: MeOH-H₂O (80:20), 11.79 min, 95.8% purity.

25 **实施例 50: 1-(4-(4-(1-(1-(2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧异吲哚-5-基)哌啶-4-基)-哌嗪-1-基)苯基)-3-(2-氟苄基)-1-((1r, 4r)-4-(喹唑啉-2-基氨基)环己基)脲 (YJZ1203)**

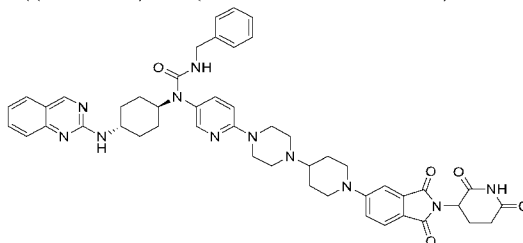


合成方法与实施例 44 所示方法相似。

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29

– 7.14 (m, 6H), 7.14 – 7.08 (m, 1H), 7.03 (q, $J = 8.6$ Hz, 4H), 5.59 (s, 1H), 5.07 (dd, $J = 13.4, 5.5$ Hz, 1H), 4.31 – 4.17 (m, 3H), 4.10 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.20 (s, 4H), 3.00 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.95 – 2.82 (m, 1H), 2.66 (s, 4H), 2.63 – 2.53 (m, 3H), 2.07 – 1.86 (m, 5H), 1.79 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 1.50 (q, $J = 11.5$ Hz, 2H), 1.44 – 1.33 (m, 2H), 1.20 – 1.09 (m, 2H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 173.30, 170.59, 168.09, 167.44, 162.47, 161.01 (d, $J = 243.4$ Hz, 1C), 157.23, 155.23, 150.66, 134.51, 134.43, 131.98 (2C), 129.03 (d, $J = 4.7$ Hz, 2C), 128.58, 128.55, 128.53, 128.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1C), 128.30, 125.49, 125.29, 124.61 (d, $J = 3.3$ Hz, 1C), 122.17, 119.96, 118.18, 118.10, 115.81 (2C), 115.12 (d, $J = 21.1$ Hz, 1C), 108.29, 61.02, 53.57, 49.25 (2C), 49.21, 49.10, 48.46 (2C), 47.09 (2C), 40.51, 37.73, 31.76, 31.45, 30.84 (2C), 27.67 (2C), 22.66. HRMS (ESI) for $\text{C}_{50}\text{H}_{53}\text{N}_{10}\text{O}_5\text{F}[\text{M}+\text{H}]^+$, calcd: 893.42572, found: 893.4224. HPLC analysis: MeOH- H_2O (80:20), 9.19 min, 96.2% purity.

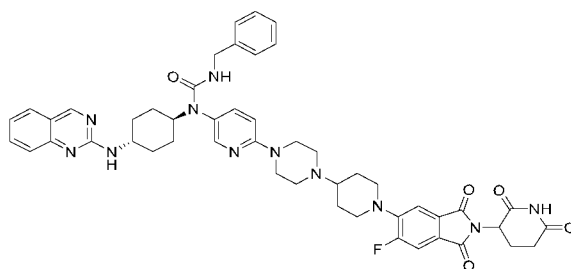
15 实施例 51: 3-苄基-1-(6-(4-(1-(1-(2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧异吲哚-5-基)哌啶-4-基)吡嗪-1-基)吡啶-3-基]-1-((1r, 4r)-4-(啞啞啉-2-基氨基)环己基)脲 (YJZ1205)



合成方法与实施例 44 所示方法相似。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.70 – 7.58 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.31 – 7.21 (m, 4H), 7.21 – 7.13 (m, 4H), 6.88 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.05 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 12.8, 5.3$ Hz, 1H), 4.26 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 18.7, 9.2$ Hz, 4H), 3.60 (s, 1H), 3.52 (s, 4H), 3.00 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.94 – 2.81 (m, 1H), 2.70 – 2.53 (m, 7H), 2.07 – 1.93 (m, 3H), 1.90 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 1.78 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 1.57 – 1.33 (m, 4H), 1.09 (q, $J = 12.9$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 173.30, 170.59, 168.09, 167.44, 162.47, 158.32, 157.45, 155.22, 149.85, 141.82, 140.60, 134.51, 134.43, 128.48 (3C), 128.31, 127.18 (4C), 126.68, 125.49, 124.43, 122.17, 119.97, 118.17, 118.09, 108.28, 107.40, 61.12, 55.39, 53.49, 49.21 (2C), 49.10 (2C), 47.10 (2C), 45.29, 43.96, 31.70, 31.45, 30.85 (2C), 27.66 (2C), 22.66. HRMS (ESI) for $\text{C}_{49}\text{H}_{53}\text{N}_{11}\text{O}_5[\text{M}+\text{H}]^+$, calcd: 876.43039, found: 876.4276. HPLC analysis: MeOH- H_2O (80:20), 6.94 min, 97.8% purity.

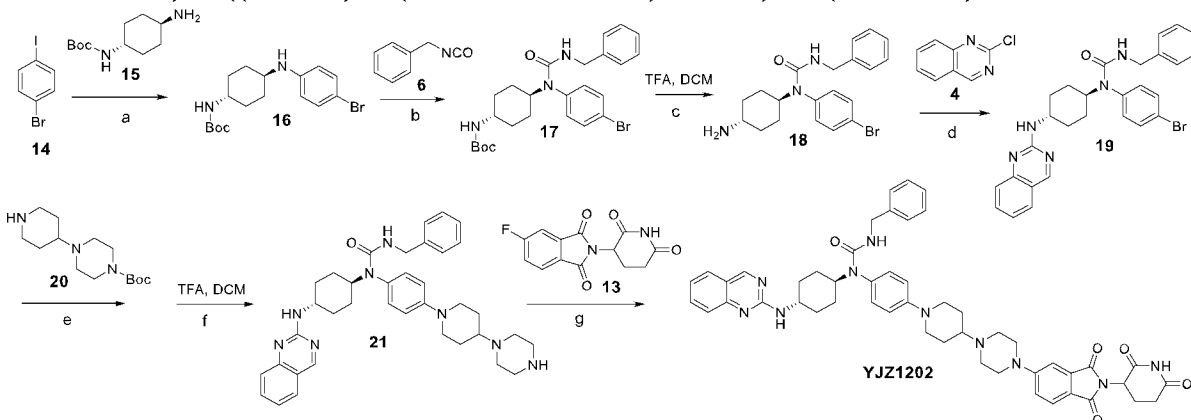
30 实施例 52: 3-苄基-1-(6-(4-(1-(1-(2-(2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧异吲哚-5-基)哌啶-4-基)吡咯嗪-1-基)吡啶-3-基]-1-((1r, 4r)-4-(啞啞啉-2-基氨基)环己基)脲 (YJZ1206)



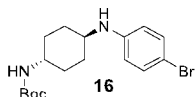
合成方法与实施例 44 所示方法相似。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.11 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.73 (t, *J* = 9.7 Hz, 2H), 7.63 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 3H), 6.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.05 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.0, 5.3 Hz, 1H), 4.28 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.68 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.63 – 3.48 (m, 5H), 2.99 – 2.82 (m, 3H), 2.64 (s, 4H), 2.59 – 2.52 (m, 3H), 2.08 – 1.87 (m, 5H), 1.79 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.61 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.41 (q, *J* = 13.6, 13.0 Hz, 2H), 1.10 (d, *J* = 12.8 Hz, 3H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173.25, 170.40, 167.17, 166.69, 162.47, 158.33, 157.45, 156.89 (d, *J* = 253.4 Hz, 1C), 149.86, 146.00 (d, *J* = 8.49 Hz, 1C), 141.83, 140.60, 134.42, 129.26 (d, *J* = 2.2 Hz, 1C), 128.48 (3C), 128.30, 127.19 (4C), 126.69, 125.28, 124.42, 123.52 (d, *J* = 9.9 Hz, 1C), 122.17, 119.97, 114.24 (d, *J* = 4.5 Hz, 1C), 112.48 (d, *J* = 25.5 Hz, 1C), 107.40, 60.96, 55.39, 53.50, 49.84 (2C), 49.52 (2C), 49.11 (2C), 45.30, 43.97, 40.51, 31.72, 31.42, 30.85 (2C), 28.32 (2C), 22.55. HRMS (ESI) for C₄₉H₅₂N₁₁O₅F[M+H]⁺, calcd: 894.42097, found: 894.4176. HPLC analysis: MeOH-H₂O (80:20), 8.79 min, 98.9% purity.

实施例 53: 3-苄基-1-(4-(4-(2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧异吲哚-5-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基苯基)-1-((1*r*, 4*r*)-4-(喹唑啉-2-基氨基)环己基)脲 (YJZ1202)



步骤 1: ((1*r*, 4*r*)-4-(4-溴苯基)氨基)环己基氨基甲酸叔丁酯(化合物 16)的制备

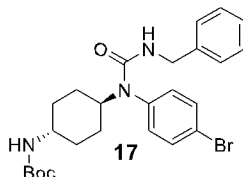


将化合物 14(5.0 g, 17.7 mmol)、化合物 15(3.2 g, 14.7 mmol)、Pd₂(dba)₃(1.37 mg, 1.5 mmol)、Xantphos (1.7 g, 2.94 mmol) 和 *tert*-ButONa(2.8 g, 29.4 mmol)混合溶于 150 mL 甲苯中, 用氩气置换三次后将反应液加热至 100 °C 反应过夜。反应结束后用硅藻土过滤反应液, 减压旋转浓缩反应液。经柱层析纯化得黄色固体 3.9 g(产率 72%)。¹H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.27 – 3.13 (m, 1H), 3.12 – 2.99 (m, 1H), 1.94 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.79 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.26 (q, $J = 12.2, 11.3$ Hz, 2H), 1.14 (q, $J = 12.2$ Hz, 2H).

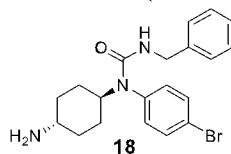
5

步骤 2: ((1r, 4r)-4-(3-苄基-1-(4-溴苯基)脲基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(化合物 17)的制备



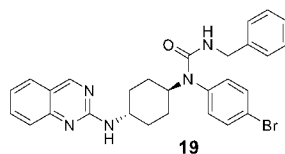
将化合物 16(3.9 g, 10.6 mmol)溶于 4 mL DMF 中, 加入苄基异氰酸酯 6(4.2 g, 31.7 mmol), DIPEA(1.59 g, 12.3 mmol), 95 °C 反应 5 h。旋干溶剂, 柱层析得黄色固体 3.7 g(产率 69%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 7.20 – 7.14 (m, 3H), 7.11 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.98 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.22 – 4.07 (m, 3H), 3.02 – 2.87 (m, 1H), 1.73 (d, $J = 10.8$ Hz, 4H), 1.35 (s, 9H), 1.24 (q, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.01 (q, $J = 12.5, 12.0$ Hz, 2H).

15 步骤 3: 1-((1r, 4r)-4-氨基环己基)-3-苄基-1-(4-溴苯基)脲(化合物 18)的制备



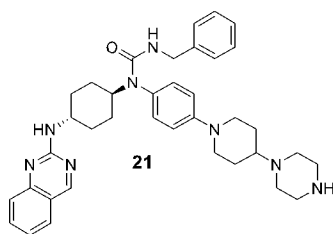
将化合物 17(3.7 g, 7.3 mmol)溶于 5 mL DCM 中, 加入 2.5 mL 三氟乙酸(TFA)。加热至 55 °C 回流 6 h 后, 减压旋干溶剂, 柱层析得目标化合物黄色固体 2.5 g(产率 70%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 3H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.95 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.20 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.26 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.80 – 1.60 (m, 4H), 1.10 (q, $J = 11.9, 11.2$ Hz, 2H), 0.98 (q, $J = 12.5, 12.1$ Hz, 2H).

25 步骤 4: 3-苄基-1-(4-溴苯基)-1-((1r, 4r)-4-(喹唑啉-2-基氨基)环己基)脲(化合物 19)的制备



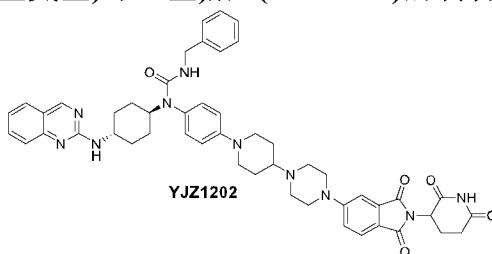
30 将化合物 18(2.5 g, 5.1 mmol)溶于 15 mL DMF 中, 加入 2-氯喹唑啉 4(1.0 g, 6.1 mol), Cs₂CO₃(2.0 g, 6.1 mol), 混合物在室温下搅拌 15min 后升至 60°C 反应 40min。反应结束后减压旋干溶剂, 柱层析纯化得 1.9 g(产率 70%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.05 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 3H), 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 6H), 6.02 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.29 (t, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.68 – 3.53 (m, 1H), 1.98 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 1.81 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 1.42 (q, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.13 (q, $J = 12.5$ Hz, 2H).

步骤 5: 4-(1-(4-(3-苄基-1-((1*r*, 4*r*)-4-(啉唑啉-2-基氨基)环己基)脲基)苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(化合物 21)的制备



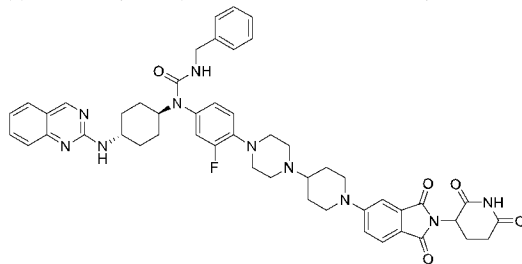
将化合物 19(1.9 g, 3.6 mmol)、化合物 20(1.25 g, 4.6 mmol)、Pd₂(dba)₃(327 mg, 0.36 mmol)、Xantphos(414 mg, 0.72 mmol) 和 *tert*-ButONa(688 mg, 7.2 mmol)混合溶于 80 mL 甲苯中, 用氩气置换三次后将反应液加热至 100 °C 反应过夜。反应结束后用硅藻土过滤反应液, 减压旋转浓缩反应液。经柱层析纯化得淡黄色固体 1785 mg(产率 69%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.05 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.24 – 7.13 (m, 5H), 7.04 – 6.95 (m, 4H), 5.53 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.29 (t, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.79 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.65 – 3.51 (m, 1H), 3.30 (s, 4H), 2.71 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.46 (s, 4H), 2.35 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.01 – 1.91 (m, 2H), (d, *J* = 15.7 Hz, 2H), 1.87 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 1.78 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.48 (q, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.44 – 1.32 (m, 11H), 1.13 (q, *J* = 12.5 Hz, 2H)。将上述反应产物溶于 5 mL 二氯甲烷中, 加入 2.5 mL 三氟乙酸, 在 55 °C 下回流 4h, 脱去 Boc 保护基后得 1.1 g 用于下一步。

步骤 6: 3-苄基-1-(4-(4-(2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧异吲哚-5-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-1-((1*r*, 4*r*)-4-(啉唑啉-2-基氨基)环己基)脲 (YJZ1202)的制备



将化合物 21 通过实施例 44 步骤 3 的类似方法获得 YJZ1102。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31 – 7.21 (m, 4H), 7.21 – 7.13 (m, 4H), 7.01 (s, 4H), 5.55 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 13.0, 5.4 Hz, 1H), 4.28 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.81 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 3.59 (s, 1H), 3.44 (s, 4H), 2.95 – 2.83 (m, 1H), 2.74 (t, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.66 (s, 4H), 2.63 – 2.53 (m, 2H), 2.40 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.06 – 1.87 (m, 5H), 1.79 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.53 (q, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.41 (q, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.13 (q, *J* = 12.6 Hz, 2H)。¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173.29, 170.56, 168.04, 167.47, 162.47, 157.33, 155.73, 150.64, 141.80, 134.42, 134.32, 131.99 (2C), 128.51 (3C), 128.38, 128.30, 127.16 (4C), 126.71, 125.36, 122.17, 119.96, 118.76, 118.21, 116.24 (2C), 108.28, 61.03, 53.53, 49.24, 49.13, 48.91(2C), 47.94 (2C), 47.71 (2C), 43.94, 40.51, 31.77, 31.45, 30.88 (2C), 28.38 (2C), 22.65。HRMS (ESI) for C₅₀H₅₄N₁₀O₅[M+H]⁺, calcd: 875.43514, found: 875.4315。HPLC analysis: MeOH-H₂O (80:20), 9.43 min, 95.2% purity。

实施例 54: 3-苄基-1-(4-(4-(1-(2-(2,6-二氧嘧啶-3-基)-1,3-二氧异吡啶-5-基)嘧啶-4-基)-哌嗪-1-基)-3-氟苯基)-1-((1r, 4r)-4-(喹啉-2-基氨基)环己基)脲 (YJZ1204)



5 合成方法与实施例 53 所示方法相似。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31 – 7.21 (m, 4H), 7.21 – 7.14 (m, 4H), 7.06 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.02 – 6.91 (m, 2H), 5.92 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 13.2, 5.4 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 3.67 – 3.54 (m, 1H), 3.08 (s, 4H), 3.00 (t, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.94 – 2.82 (m, 1H), 2.67 (s, 4H), 2.63 – 2.53 (m, 3H), 2.07 – 1.93 (m, 3H), 1.90 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.81 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 1.50 (q, *J* = 11.8 Hz, 2H), 1.40 (q, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.14 (q, *J* = 11.9 Hz, 2H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173.30, 170.59, 168.09, 167.44, 162.48, 157.02, 155.23, 153.97 (d, *J* = 246.4 Hz, 1C), 141.77, 139.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1C), 134.51, 134.44, 132.01 (d, *J* = 9.2 Hz, 1C), 128.49 (3C), 128.32, 128.04, 127.17 (4C), 126.70, 125.49, 122.18, 119.97, 119.43, 119.30 (d, *J* = 14.5 Hz, 1C), 118.09 (d, *J* = 14.1 Hz, 1C), 108.29, 61.06, 53.80, 50.74, 49.27 (2C), 49.21 (2C), 49.06, 47.10 (2C), 43.94, 40.51, 31.76, 31.45, 30.77 (2C), 27.64 (2C), 22.66. HRMS (ESI) for C₅₀H₅₃N₁₀O₅F[M+H]⁺, calcd: 893.42572, found: 893.4225. HPLC analysis: MeOH-H₂O (80:20), 10.01 min, 95.8% purity.

20

实施例 55: 代表性化合物对 MDA-MB-231 细胞中 CDK12/13 降解活性的测试

实验方法:细胞株 MDA-MB-231 购自美国标准生物品收藏中心(ATCC)。使用常规 Western Blot(免疫印迹法)进行检测,具体如下:将 MDA-MB-231 细胞按 2×10⁵/mL 密度种于 12 孔板,每孔种 1 mL,于培养箱内贴壁培养过夜。随后加入一定浓度的化合物作用 15h,用裂解液裂解细胞,收取蛋白质样品。取适量样品进行 SDS-PAGE 电泳,电泳结束后用湿法电转移系统将蛋白转移至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜,将电转完成的 PVDF 膜切割为所需的若干条带,随后将其置于封闭液(5%脱脂奶粉稀释于含 0.1%Tween 20 的 TBS)中室温封闭 1.5h。按照不同抗体的稀释要求如 1:1000(CST), 1:3000(Proteintech, Bethyl), 1:200(Santacruz)将对应靶蛋白的一抗稀释于含 0.1%Tween 20 的 TBS 中完成一抗溶液的配制,将封闭完成后的膜被分别置于对应的一抗溶液中于 4℃ 孵育 12-14h。随后用含 0.1%Tween 20 的 TBS 洗涤三次,每次 5min。将洗涤完成后的膜置于二抗溶液(辣根过氧化物酶标记羊抗兔的 IgG, 1:2000 稀释于含 0.1%Tween 20 的 TBS)中室温反应 2h。同上洗膜三次后,用 StarSignal plus 试剂(GenStar[®])和 Omni-ECL 试剂(雅酶[®])发色,Amersham Imager 800 system 拍照。

35 图 1 结果表明,部分化合物能有效降解细胞内的 CDK12 和 CDK13 蛋白水平,如化合物 ZLC4-77、ZLC4-91、ZLC5-6、ZLC5-11、ZLC7-36、ZLC5-106、ZLC6-1、ZLC6-37、ZLC6-42 和 ZLC6-103 等。图 2 结果显示,化合物 ZLC4-91 和 ZLC5-11 可

时间依赖性降解 MDA-MB-231 细胞中的 CDK12 和 CDK13 蛋白，在 1 μ M 浓度下处理细胞 15 小时后蛋白已被几乎完全降解。此外，化合物对 CDK12 和 CDK13 的伴侣蛋白 Cyclin K 具有时间依赖性的降解效果，15 小时后细胞内的 Cyclin K 蛋白已被几乎完全降解。

5 我们进一步测定了代表性化合物在不同浓度下对 MDA-MB-231 细胞中 CDK12 和 CDK13 蛋白的降解情况。实验结果表明这些代表性化合物能剂量依赖性地降解 MDA-MB-231 细胞中 CDK12 和 CDK13 蛋白，在 1 μ M 浓度下可将靶蛋白有效降解(图 2)。

10 图 1, (A)部分化合物在 0.1 μ M 浓度下处理 MDA-MB-231 细胞 15 小时后对 CDK12、CDK13 蛋白降解的 WB 结果；(B)部分化合物在 0.3 μ M 浓度下处理 MDA-MB-231 细胞 15 小时后对 CDK12、CDK13 蛋白降解的 WB 结果；(C)以对照组 DMSO 为参照标准，通过对 WB 结果图像(图 A)中条带的灰度值定量 CDK12/13 水平；(D)以对照组 DMSO 为参照标准，通过对 WB 结果图像(图 B)中条带的灰度值定量 CDK12/13 水平。

15 图 2, (A)代表性化合物时间依赖性降解 MDA-MB-231 细胞中的 CDK12 和 CDK13 蛋白；(B)代表性化合物在不同浓度下处理 MDA-MB-231 细胞 15 小时后，细胞内 CDK12/13 蛋白水平的 WB 测定结果。

实施例 56: 化合物对三阴乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的增殖抑制活性研究

20 采用 Cell Counting Kit-8 Cell Viability Assay(Selleck.cn)测定化合物的细胞增殖抑制活性。将细胞接种在含其对应培养基的 384 孔板(CORNING[®] PS 3701)中，于 37 $^{\circ}$ C、含 5%CO₂ 的培养箱孵育。孵育过夜后，配制各待测化合物的高浓度母液；使用 Echo[®] 650 Liquid Handler(LABCYTE[®])将化合物按照一定浓度梯度添加到 384 孔板中。给药完成后将细胞板置于 37 $^{\circ}$ C、含 5%CO₂ 的培养箱孵育 5 天。随后使用 MULTIDROP[®](Thermo Scientific[™])向 384 孔板中每孔加入 5 μ L cck-8 试剂，将孔板重新放回培养箱中孵育 1.5-2h。孵育完成后将孔板取出，离心除气泡后使用 EnVision[®](PerkinElmer[®])获取每个孔于 450nm 和 650nm 处的吸光度值，使用 GraphPad Prism 软件(GraphPad Software Inc)处理分析数据。

30 图 3 结果表明，能有效降解 CDK12 和 CDK13 蛋白水平的化合物如：**ZLC4-77**、**ZLC4-91**、**ZLC5-6**、**ZLC5-31** 和 **ZLC6-1** 可有效抑制三阴性乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的生长，对 MDA-MB-231 细胞系的 IC₅₀ 分别为 610.4nM、622.5nM、497.9nM、389.0nM 和 288.6nM。

实施例 57: 细胞周期依赖性蛋白激酶 12/13(CDK12/13)降解剂的代表性化合物 zlc-4-91、zlc-4-93 的体内药代动力学实验

35 大鼠药代动力学和生物利用度试验。SD 大鼠，单次口服(10 mg/kg)、静脉(2.5 mg/kg)和腹腔注射(10 mg/kg)给药，给药后在合适的时间点采集动物血样，肝素抗凝，8000 转/分钟，离心 6 分钟，取上清，-20 $^{\circ}$ C 保存备 HPLC-MS 分析。血样采用乙腈沉淀蛋白，12000 rpm * 10 min，上清液用于 HPCL-MS 分析。数据采用 DAS2.0 进行参数拟合，分别获得房室模型和非房室模型参数。根据血药浓度-时间曲线下面积(AUC)数据计算化合物的口服生物利用度。结果见表 1。实验结果表明(表 1)代表性化合物 **zlc-4-91**、**zlc-4-93** 具有较优异的口服药代动力学性质。

表 1. 化合物 **zlc-4-93** 的药代动力学实验结果

Parameter	zlc-4-91 (mg/kg)		zlc-4-93 (mg/kg)	
	i.v. (2.5)	Oral (10)	i.v. (2.5)	Oral (10)
$T_{1/2}$ (h)	2.46	2.92	2.38	3.04
T_{max} (h)	0.08	4.67	0.08	4.00
C_{max} (ng/mL)	4586.27	1309.81	2593.29	308.30
AUC(0-t)(h*ng/mL)	6815.36	12759.01	4722.41	3108.90
AUC(0-∞)(h*ng/mL)	6875.03	12833.57	4741.52	3128.96
CL(mL/h/kg)	383.07	/	591.09	/
MRT(0-t)	2.20	6.09	2.37	6.06
MRT(0-∞)	2.32	6.21	2.44	6.19
F(%)	/	46.80	/	16.46

C_{max} 是指最大血药浓度, $T_{1/2}$ 为半衰期, CL 是指清除率, F 是指生物利用度。

实施例 58: 代表性化合物对 22RV1 细胞中 CDK12/13 降解活性的测试

实验方法:细胞株:22RV1 细胞株购自美国标准生物制品收藏中心(ATCC)。使用常规 Western Blot (免疫印迹法)进行检测,具体如下:将 22RV1 按一定数量种于 12 孔板,培养箱内贴壁培养过夜后,加入一定浓度的化合物作用 6h,用裂解液裂解细胞收样。然后取适量样品进行 SDS-PAGE 电泳,电泳结束后用半干电转移系统将蛋白转移至硝酸纤维素膜,将硝酸纤维素膜置于封闭液(5%脱脂奶粉稀释于含 0.1 %Tween 20 的 TBS)中室温封闭 2h,然后将膜分别置于一抗溶液(1:1000 稀释于含 0.1 %Tween 20 的 TBS)中 4℃ 孵育过夜。用含 0.1 %Tween 20 的 TBS 洗涤三次,每次 15min。将膜置于二抗溶液(辣根过氧化物酶标记羊抗兔的 IgG, 1:1000 稀释于含 0.1 %Tween 20 的 TBS)中室温反应 1h。同上洗膜三次后,用 ECL plus 试剂发色,Amersham Imager 600system 拍照。

图 4 结果表明,部分化合物能有效降解细胞内的 CDK12 和 CDK13 蛋白水平,如化合物 YJZ9069、YJZ1102、YJZ1105、YJZ1201、YJZ1202、YJZ1203、YJZ1204、YJZ1097、YJZ1205 和 YJZ1206 等。其中化合物 YJZ9069 可以剂量依赖性降解 22RV1 细胞中的 CDK12 和 CDK13 蛋白,化合物 YJZ9069 在 0.5 μ M 浓度下处理 22RV1 细胞 15 小时后几乎完全降解细胞内的 CDK12 和 CDK13 蛋白,并且剂量依赖性地抑制 RNA 聚合酶 II(RNA Pol II)C 端 2 位丝氨酸的磷酸化(phoSer2)。

我们进一步测定了代表性化合物 YJZ9069、YJZ1201、YJZ1202、YJZ1203、YJZ1204、YJZ1097、YJZ1205 和 YJZ1206 在不同浓度下对 22RV1 细胞中 CDK12 和 CDK13 蛋白的降解情况(图 2)。WB 实验结果表明代表性化合物 YJZ9069、YJZ1201、YJZ1202、YJZ1203、YJZ1204、YJZ1097、YJZ1205 和 YJZ1206 能剂量依赖性地降解 22RV1 细胞中 CDK12 和 CDK13 蛋白水平,并且在 100nM 浓度下几乎完全地降解细胞内的 CDK12 和 CDK13 蛋白(图 5)

图 4, (A)部分化合物在 500 nM 浓度下处理 22RV1 细胞 6 小时后对 CDK12 和 CDK13 蛋白降解的 WB 结果。(B)化合物 YJZ9069 剂量依赖性地降解 22RV1 细胞中的 CDK12 和 CDK13 蛋白,及剂量依赖性地抑制 RNA 聚合酶 II(RNA Pol II)C 端 2 位丝氨酸的磷酸化(phoSer2)。(C)部分化合物在 500 nM 浓度下处理 LnCap 细胞 6 小时后对 CDK12 和 CDK13 蛋白降解的 WB 结果。(D)以对照组 DMSO 为参照标准,通过对 WB 结果图像(图 A, C)中条带的灰度值来定量蛋白质水平。

图 5, 代表性化合物 **YJZ9069**、**YJZ1201**、**YJZ1202**、**YJZ1203**、**YJZ1204**、**YJZ1097**、**YJZ1205** 和 **YJZ1206** 在不同浓度下处理 22RV1 细胞 6 小时后, 细胞内 CDK12 和 CDK13 蛋白水平的 WB 测定结果。

5 实施例 59: 化合物对前列腺癌 VCap 细胞的增殖抑制活性研究

采用 CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay(Promega, Madison, WI)测定化合物的细胞增殖活性。将细胞接种在其各自培养基中的 96 孔板上, 37 °C 下在 5% CO₂ 的培养箱孵育。孵育过夜后, 制备化合物的系列稀释液, 并将其添加到 96 孔板中。加入等于每个孔中存在的细胞培养基体积的 CellTiter-Glo 试剂的体积(例如, 向 100 微升 96 孔板细胞的培养基中添加 100 微升试剂)。在轨道振荡器上混合内容物 2 分钟以诱导细胞裂解。让 96 孔板在室温下孵育 10 分钟以稳定发光信号。记录发光: 使用 Infinite M1000 Pro 读板器(Tecan, Zürich, Switzerland)获取每个孔的发光信号, 使用 GraphPad Prism 软件(GraphPad Software Inc, La Jolla, CA)分析数据。

图 6 结果表明, 能有效降解 CDK12 和 CDK13 蛋白水平的化合物如: **YJZ9069**、**YJZ1102**、**YJZ1105**、**YJZ1201**、**YJZ1202**、**YJZ1203**、**YJZ1204**、**YJZ1097**、**YJZ1205** 和 **YJZ1206** 可以强效地抑制前列腺癌 Vcap 细胞的生长, 对 VCap 细胞系的 IC₅₀ 分别为 22.90 nM、16.31nM、15.11 nM、64.4nM、17.46nM、18.78nM、23.31nM、3.93nM、和 13.50 nM。而不能有效诱导 CDK12 和 CDK13 蛋白降解的化合物如: **YJZ9055** 和 **YJZ1078** 对 VCap 细胞系的 IC₅₀ 分别为 2202 nM 和 >5 μ M, 说明该系列化合物有效抑制 Vcap 细胞的生长是由于降解 CDK12 和 CDK13 蛋白引起的。

25 实施例 60: 细胞周期依赖性蛋白激酶 12/13(CDK12/13)降解剂的代表性化合物 **YJZ9069**、**YJZ1102**、**YJZ1105**、**YJZ1201**、**YJZ1202**、**YJZ1203**、**YJZ1204**、**YJZ1097**、**YJZ1205** 和 **YJZ1206** 的体内药代动力学实验

大鼠药代动力学和生物利用度试验。SD 大鼠, 单次口服(10 mg/kg)、静脉(2.5 mg/kg)和腹腔注射(10 mg/kg)给药, 给药后在合适的时间点采集动物血样, 肝素抗凝, 8000 转/分钟, 离心 6 分钟, 取上清, -20 °C 保存备 HPLC-MS 分析。血样采用乙腈沉淀蛋白, 12000 rpm * 10 min, 上清液用于 HPCL-MS 分析。数据采用 DAS2.0 进行参数拟合, 分别获得房室模型和非房室模型参数。根据血药浓度-时间曲线下面积(AUC)数据计算化合物的口服生物利用度。结果见表 2-6。实验结果表明(表 2-6)代表性化合物 **YJZ1102**、**YJZ1105**、**YJZ1201**、**YJZ1202**、**YJZ1203**、**YJZ1204**、**YJZ1097**、**YJZ1205** 和 **YJZ1206** 具有较优异的口服药代动力学性质。

表 2. 化合物 **YJZ9069** 和 **YJZ1102** 的药代动力学实验结果

Parameter	YJZ9069(实施例 23 化合物)		YJZ1102(实施例 44 化合物)		
	PO (10 mg/kg)	IV (2.5 mg/kg)	IV (2.5 mg/kg)	PO (10 mg/kg)	IP (10 mg/kg)
$T_{1/2}$ (h)	NA	4.39	10.67	10.38	26.4
T_{max}	4.0	0.08	0.08	6.0	6.67
C_{max} (ng/mL)	120.96	3507.58	2203.73	147.55	661.64

CL (mL/h/kg)	NA	848.1	199.42	NA	NA
<i>F</i> (%)	5.04%		17.28% 94.15%		

C_{\max} 是指最大血药浓度, $T_{1/2}$ 为半衰期, CL 是指清除率, *F* 是指生物利用度。

表 3. 化合物 YJZ1105 和 YJZ1202 的药代动力学实验结果

Parameter	YJZ1105(实施例 45 化合物)		YJZ1202(实施例 53 化合物)	
	IV (2.5 mg/kg)	PO (10 mg/kg)	IV (2.5 mg/kg)	PO (10 mg/kg)
$T_{1/2}$ (h)	7.05	7.2	4.13	3.76
T_{\max}	0.08	6	0.08	5.33
C_{\max} (ng/mL)	1385.47	625.4	2309.49	290.81
CL (mL/h/kg)	288.16	NA	401.73	NA
<i>F</i> (%)	26.64%		13.51%	

C_{\max} 是指最大血药浓度, $T_{1/2}$ 为半衰期, CL 是指清除率, *F* 是指生物利用度。

表 4. 化合物 YJZ1203 和 YJZ1204 的药代动力学实验结果

Parameter	YJZ1203(实施例 50 化合物)		YJZ1204(实施例 54 化合物)	
	IV (2.5 mg/kg)	PO (10 mg/kg)	IV (2.5 mg/kg)	PO (10 mg/kg)
$T_{1/2}$ (h)	6.19	6.4	8.54	10.85
T_{\max}	0.08	6.7	0.08	7.33
C_{\max} (ng/mL)	3063.71	382.2	2293.02	456.88
CL (mL/h/kg)	313.45	NA	360.47	NA
<i>F</i> (%)	16.95%		30.13%	

5 C_{\max} 是指最大血药浓度, $T_{1/2}$ 为半衰期, CL 是指清除率, *F* 是指生物利用度。

表 5. 化合物 YJZ1205 和 YJZ1201 的药代动力学实验结果

Parameter	YJZ1205(实施例 51 化合物)		YJZ1201(实施例 49 化合物)	
	IV (2.5 mg/kg)	PO (10 mg/kg)	IV (2.5 mg/kg)	PO (10 mg/kg)
$T_{1/2}$ (h)	3.81	4.2	10.78	12.36
T_{\max}	0.08	4.7	0.08	6.67
C_{\max} (ng/mL)	3623.58	580.8	2510.82	1037.26
CL (mL/h/kg)	235.84	NA	195.99	NA
<i>F</i> (%)	15.87%		39.60%	

C_{\max} 是指最大血药浓度, $T_{1/2}$ 为半衰期, CL 是指清除率, *F* 是指生物利用度。

表 6. 化合物 YJZ1206 和 YJZ1097 的药代动力学实验结果

Parameter	YJZ1206(实施例 52 化合物)		YJZ1097(实施例 48 化合物)	
	IV (2.5 mg/kg)	PO (10 mg/kg)	IV (2.5 mg/kg)	PO (10 mg/kg)
$T_{1/2}$ (h)	5.15	6.24	13.82	15.2
T_{max}	0.08	6.0	0.08	6.7
C_{max} (ng/mL)	3117.16	1129.63	2491.60	592.6
CL (mL/h/kg)	257.41	NA	187.29	NA
F (%)	39.16%		23.89%	

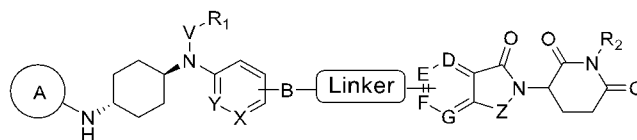
C_{max} 是指最大血药浓度， $T_{1/2}$ 为半衰期，CL 是指清除率， F 是指生物利用度。

5 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。以上所述实施例仅表达了本发明的几种实施方式，其描述较为具体和详细，但并不能因此而理解为对发明专利范围的限制。以上所述实施例的各技术特征可以进行任意的组合，为使描述简洁，未对上述实施例中的各个技术特征所有可能的组合都进行描述，然而，只要这些技术特征的组合不存在矛盾，都应当认为是本说明书记载的范围。

10

权 利 要 求

1、具有式(I)结构的化合物，或其药学上可接受的盐，或其药物组合物或其前药分子：



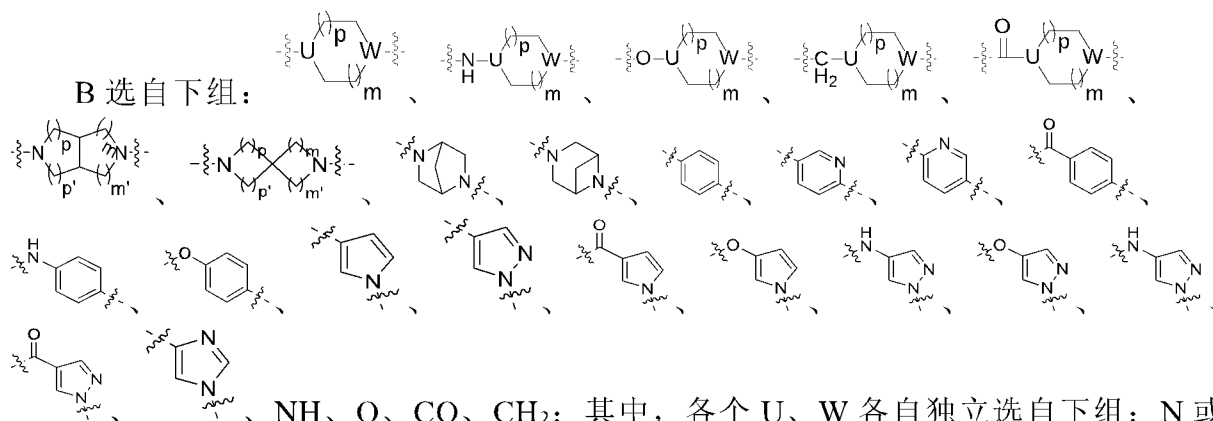
(I)

其中，Z为： CH_2 或 CO ；

V选自下组： $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})-$ ；

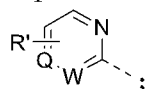
X、Y各自独立地选自下组：N、CH或 CR_3 ；其中， R_3 选自下组：卤素、氰基、羟基、氨基、 C_1 - C_3 烷基、卤代 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、卤代 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 - C_8 环烷基，或3-8元杂环基；

B选自下组：



15、NH、O、CO、 CH_2 ；其中，各个U、W各自独立选自下组：N或CH；各个m、p、m'、p'各自独立地为：0、1、2或3；

A环选自下组：



其中，Q、W各自独立地选自：CH、N；

20、 R' 独立地选自：氢、卤素、氰基、羟基、取代羟基、氨基、取代氨基、 C_1 - C_5 烷基、卤代 C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_5 烷氧基、卤代 C_1 - C_5 烷氧基、 C_3 - C_8 环烷基，且当Q、W独立地选自CH时， R' 可以为Q、W上的取代基；

D、E、F、G各自独立选自下组：CH、N、 CR_6 ；其中， R_6 选自下组：卤素、三氟甲基、羟基、氰基、胺基、甲基、甲氧基、三氟甲氧基；且当D、E、F、G中任一为CH时，该原子可以作为与linker的连接位点，此时所述的D、E、F或G为C；

25、 R_1 选自下组：H、 $-\text{NHR}_7$ 、 $-\text{OR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{R}_9)\text{R}_8$ ；

其中， R_7 为 $-\text{R}_{10}$ 、 $-\text{CH}_2\text{R}_{10}$ 或 $-(\text{CH}_2)_2\text{R}_{10}$ ；

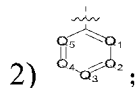
R_8 、 R_9 各自独立地选自下组：氢、卤素、氰基、甲基、卤代甲基、甲氧基、卤代甲氧基、乙基、卤代乙基、乙氧基、卤代乙氧基、羟基、氨基、含有1、2或3个杂原子的3-8元杂环，且所述的杂原子选自O、S或N；

30、或者 R_8 、 R_9 及其相连的C原子共同形成3-7杂环；

R_{10} 选自下组：

1) 氰基、 C_1 - C_5 烷基、卤代 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_3 - C_{10} 环烷基、取代或未取代的

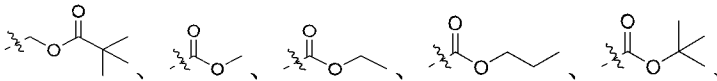
5-12 元芳环、取代或未取代的 3-12 元杂环；

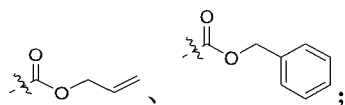


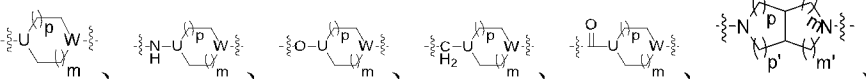
其中 Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、Q₅ 各自独立地选自：CH、N 或 CR₁₁；

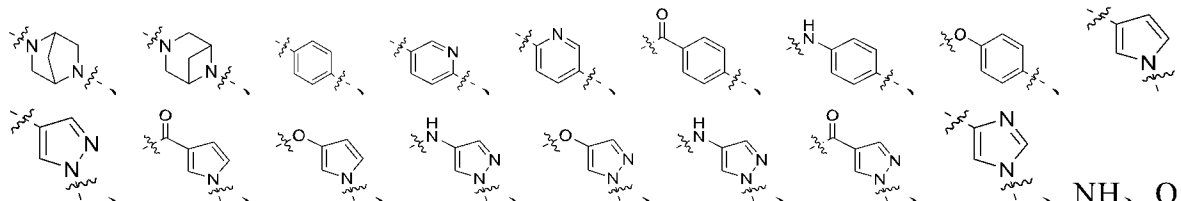
各个 R₁₁ 各自独立地选自下组：卤素、氰基、羟基、氨基、硝基、C₁-C₃ 烷基、卤

5 代 C₁-C₃ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、卤代 C₁-C₄ 烷氧基、C₃-C₈ 环烷基；

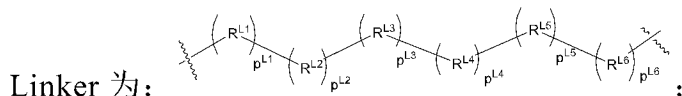
R₂ 选自下组：H、C₁-C₃ 烷基、



当 B 选自下组：

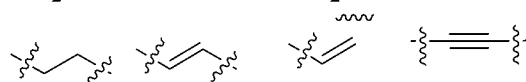


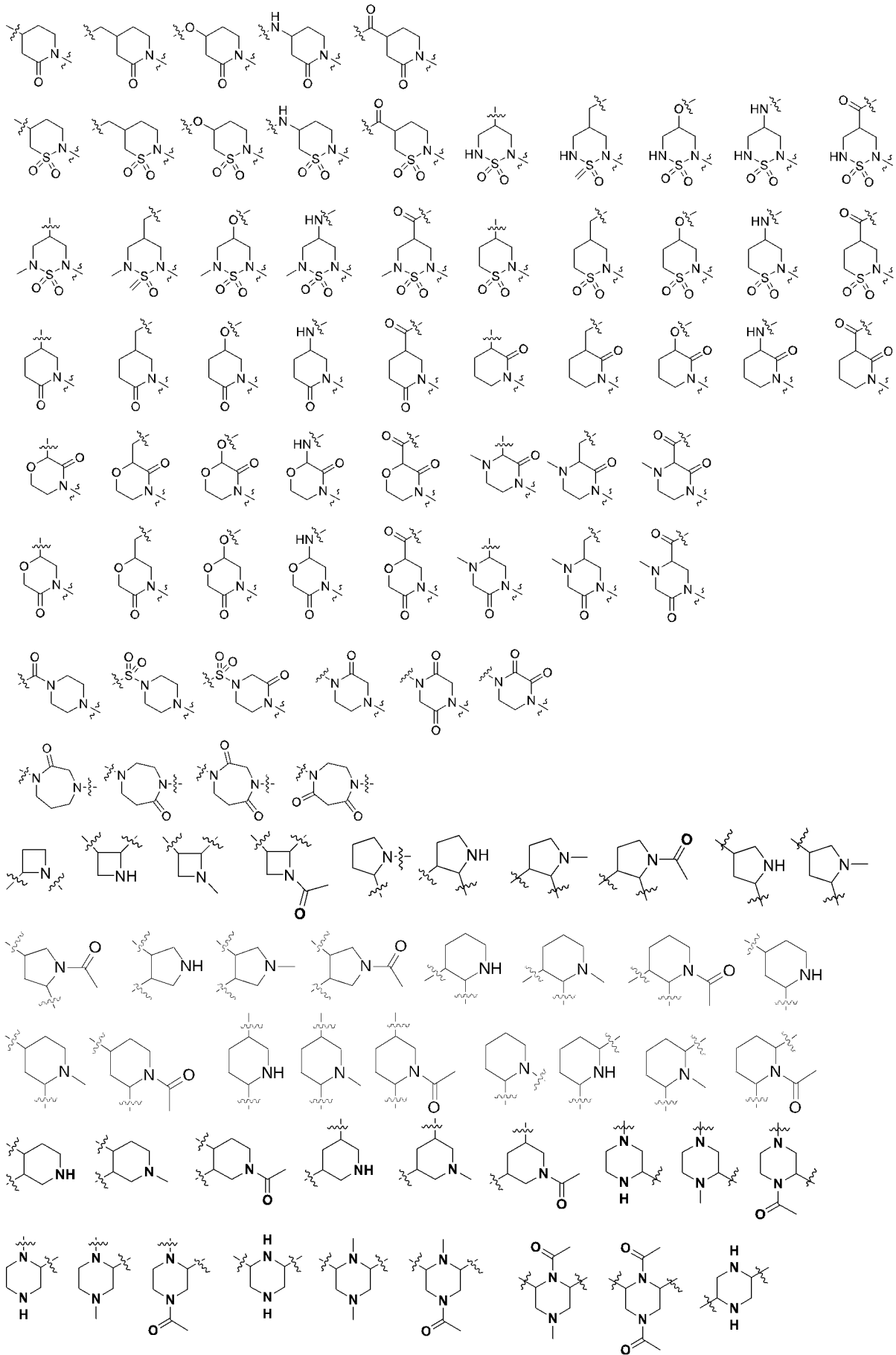
NH、O、CO、CH₂；其中，各个 U、W 各自独立选自下组：N 或 CH；各个 m、p、m'、p' 各自独立地为：0、1、2 或 3；时



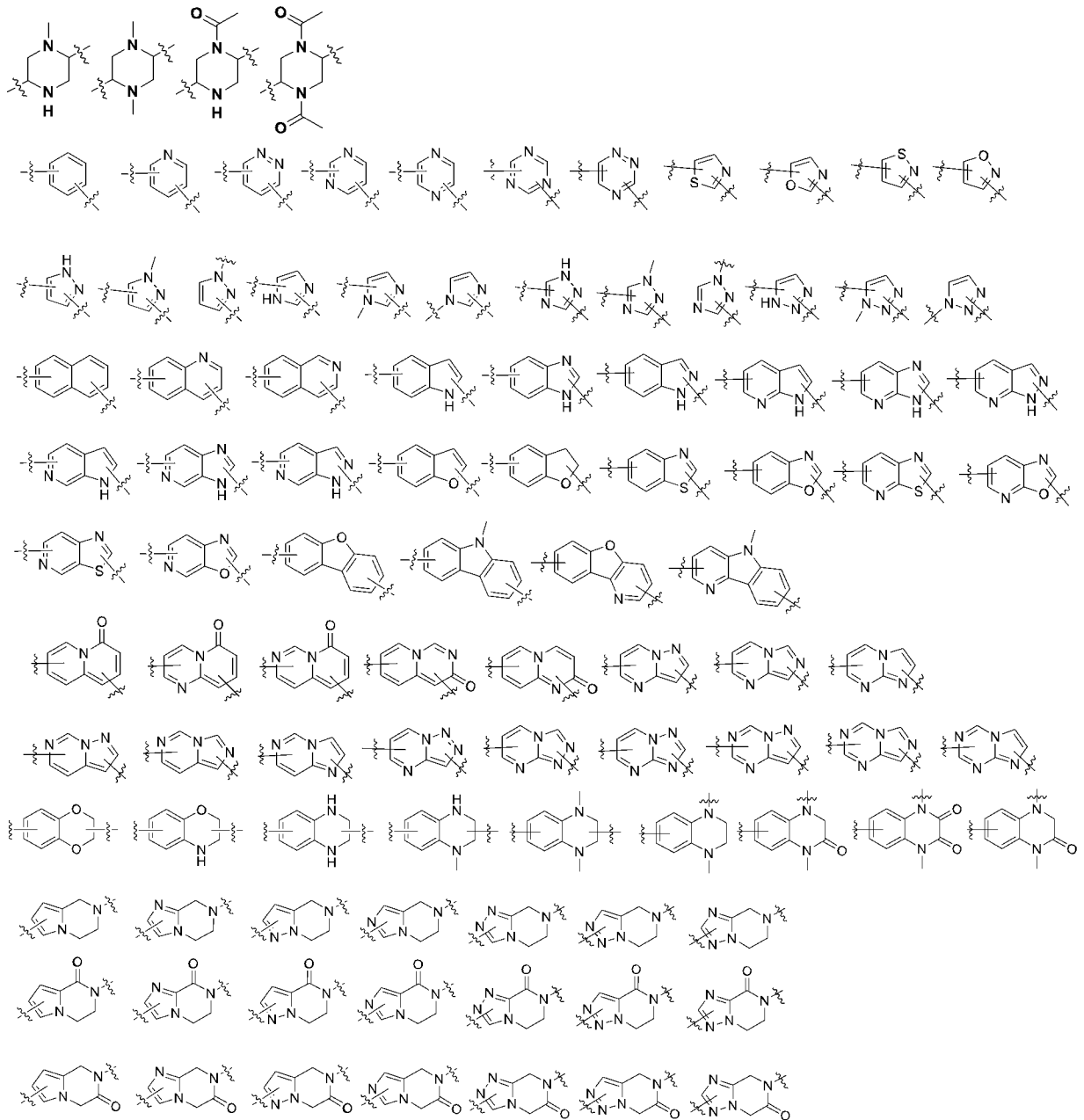
其中，

15 R^{L1}、R^{L2}、R^{L3}、R^{L4} 和 R^{L5} 相同或不同，且各自独立地选自取代或未取代的下组基团：化学键、CH₂、CHD、CD₂、C=O、O、NH、SO、SO₂、P=O、NHCO、NHSO₂、OCH₂、OCH₂CH₂、CH₂OCH₂、NHCH₂、NMeCH₂、NHCH₂CH₂、NMeCH₂CH₂、CH₂NHCO、NHCOCH₂、



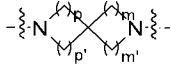


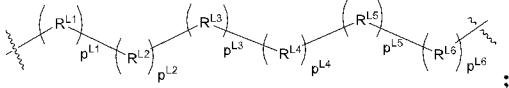
5



5 其中各个 n 各自独立地为 0, 1, 2, 3, 4, 5 或 6; 各个 r、m 各自独立地为 0, 1 或 2; 各个 U、W 各自独立选自下组: N 或 CH;

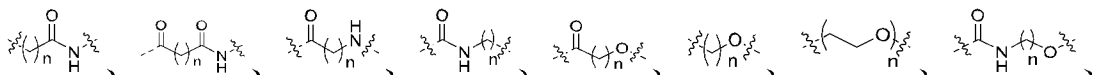
p^{L1} 、 p^{L2} 、 p^{L3} 、 p^{L4} 、 p^{L5} 和 p^{L6} 各自独立地选自 0、1、2、3、4、5、或 6; 或

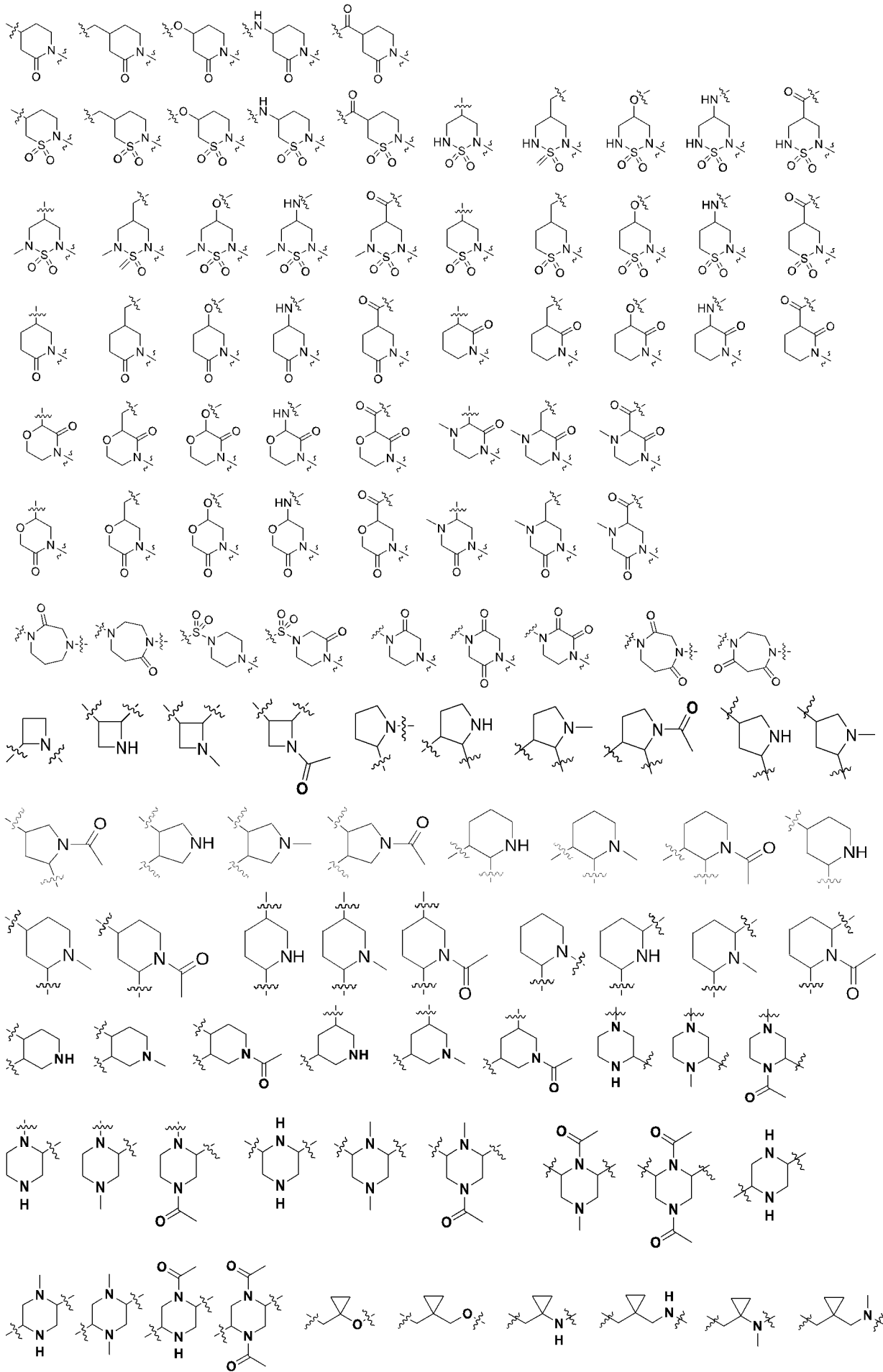
当 B 为 , 其中各个 m、p、m'、p'各自独立地为: 0、1、2 或 3; 时

Linker 为:  ;

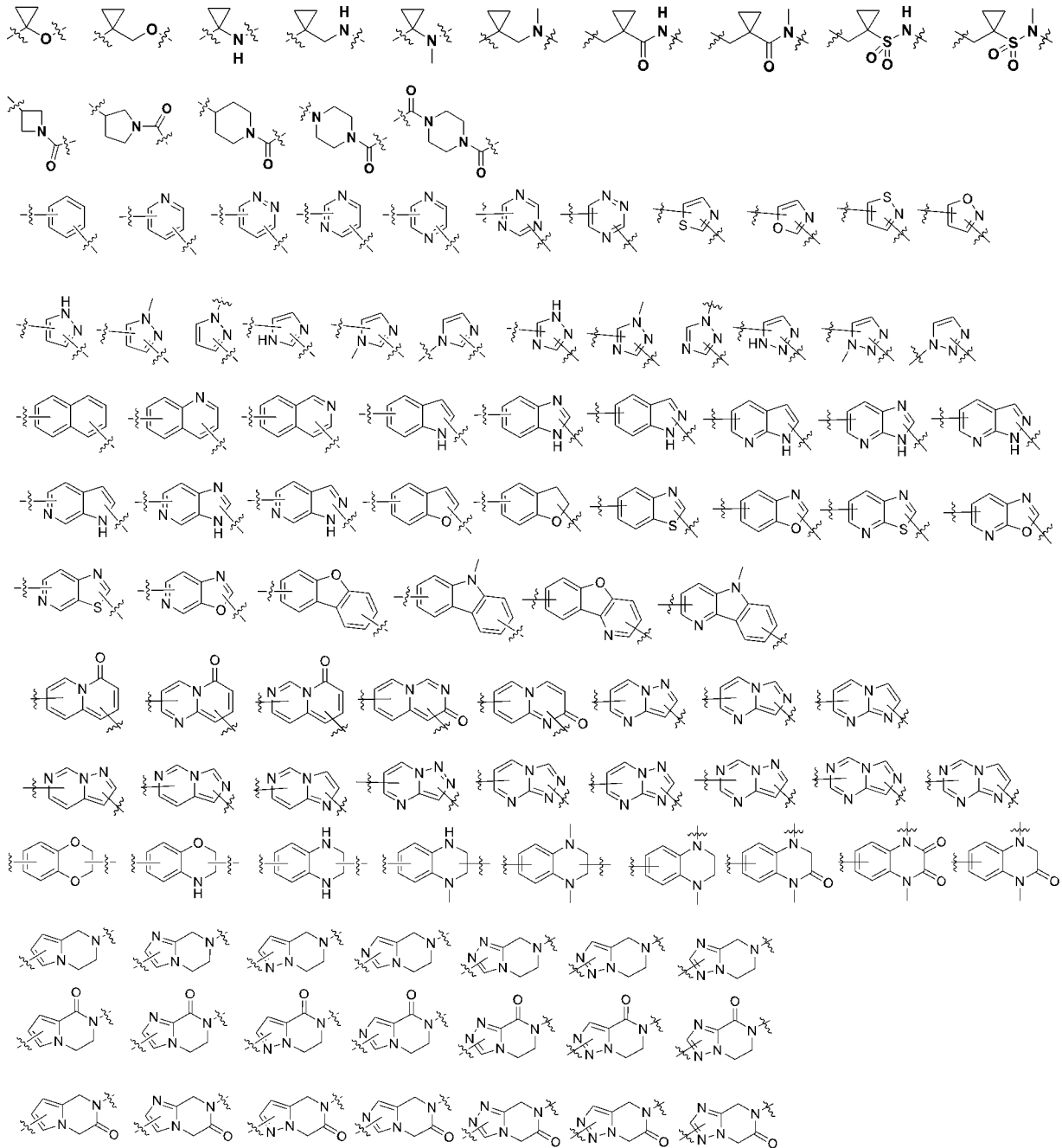
其中,

10 R^{L1} 、 R^{L2} 、 R^{L3} 、 R^{L4} 、 R^{L5} 和 R^{L6} 相同或不同, 且各自独立地选自取代或未取代的下组基团: 化学键、 CH_2 、 CHD 、 CD_2 、 $C=O$ 、 O 、 NH 、 SO 、 SO_2 、 $P=O$ 、 $NHCO$ 、 $NHSO_2$ 、 OCH_2 、 OCH_2CH_2 、 CH_2OCH_2 、 $NHCH_2$ 、 $NMeCH_2$ 、 $NHCH_2CH_2$ 、 $NMeCH_2CH_2$ 、 CH_2NHCO 、 $NHCOCH_2$ 、



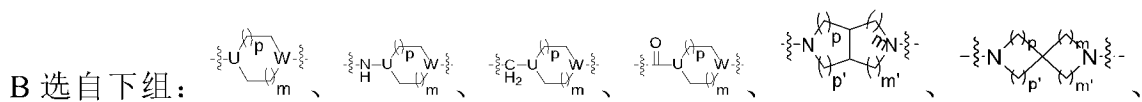


5



5 其中各个 n 各自独立地为 0, 1, 2, 3, 4, 5 或 6; 各个 r、m 各自独立地为 0, 1 或 2; 各个 U、W 各自独立选自下组: N 或 CH;
 p^{L1} 、 p^{L2} 、 p^{L3} 、 p^{L4} 、 p^{L5} 和 p^{L6} 各自独立地选自 0、1、2、3、4、5、或 6。

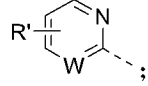
10 2、如权利要求 1 所述的化合物, 或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子, 其特征在于,



NH、O、CO;

15 其中, 各个 U、W 各自独立选自下组: N 或 CH; 各个 m、p、m'、p'各自独立地为 0、1、2 或 3。

3、如权利要求 1 所述的化合物，或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子，其特征在于，



A 环选自下组：

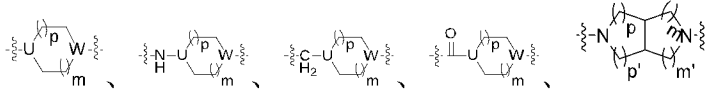
5 其中，W 选自下组：CH、N；

R'选自：氢、卤素、氰基、羟基、氨基、C₁-C₅ 烷基、卤代 C₁-C₅ 烷基、C₁-C₅ 烷氧基、卤代 C₁-C₅ 烷氧基、C₃-C₈ 环烷基。

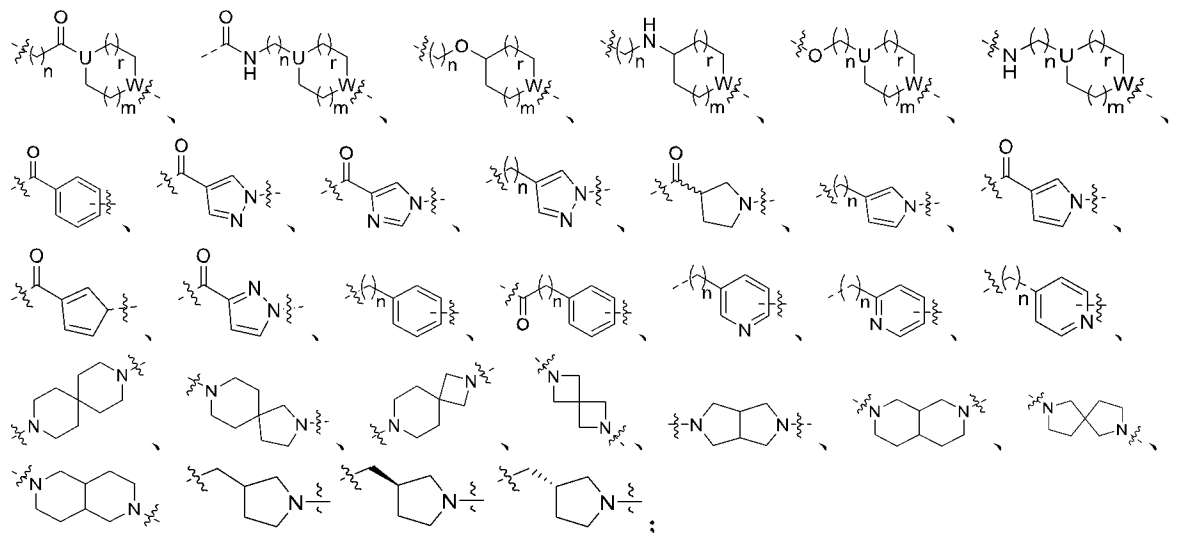
4、如权利要求 1 所述的化合物，或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子，其特征在于，所述的 D、E、F、G 为 CH、CR₆；其中，R₆ 选自下组：卤素。

5、如权利要求 1 所述的化合物，或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子，其特征在于，

15 当 B 选自下组：

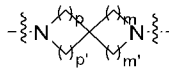


CO: 时，所述的 Linker 选自下组：

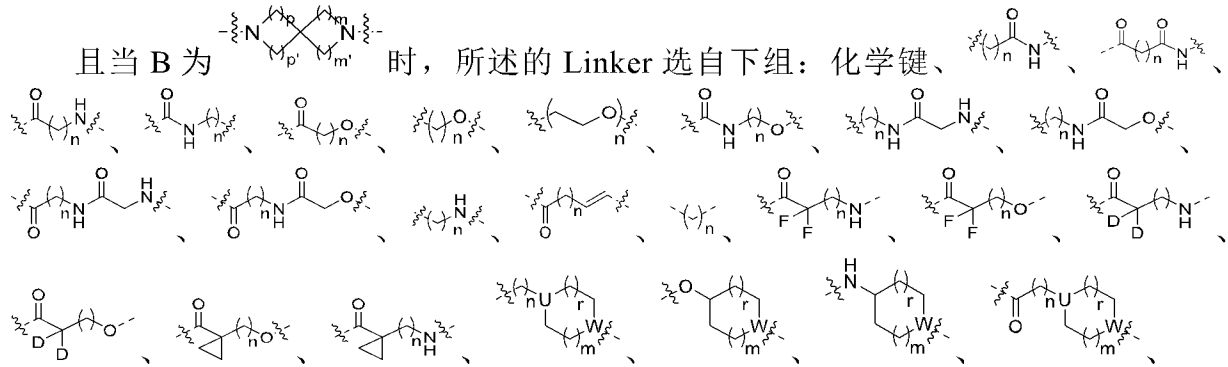


20

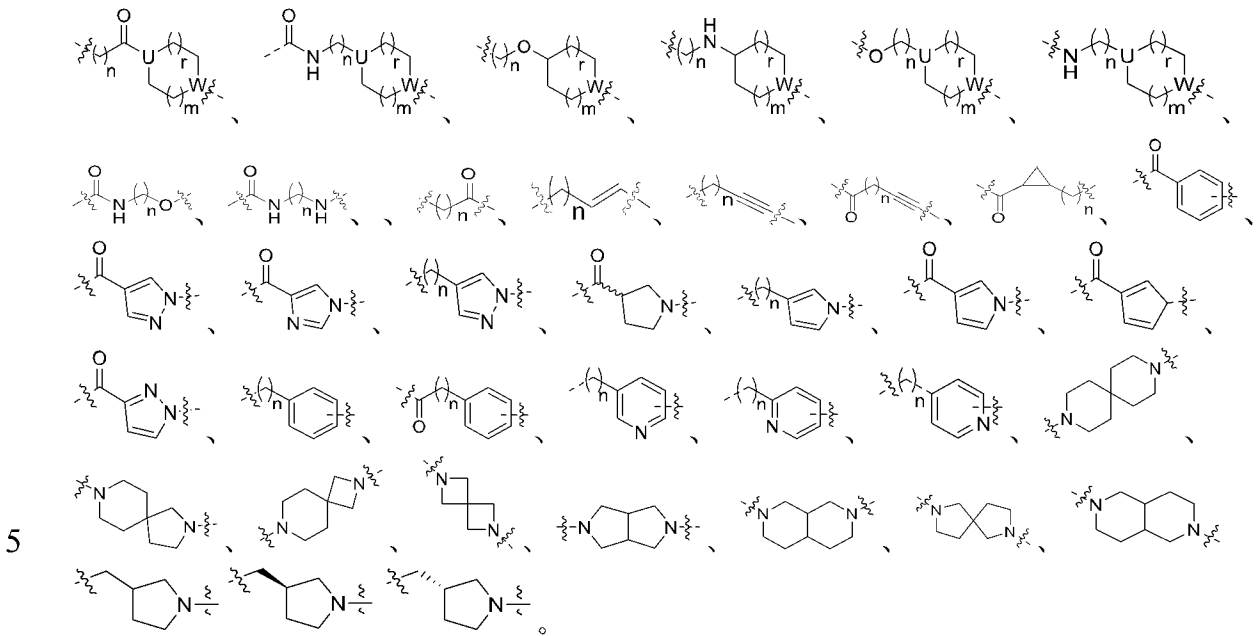
且当 B 为



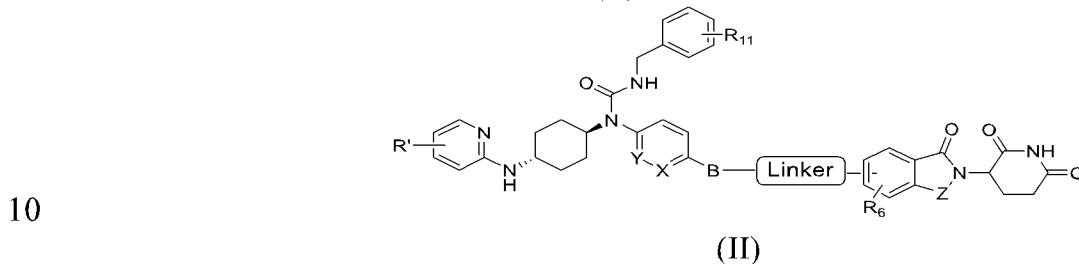
时，所述的 Linker 选自下组：



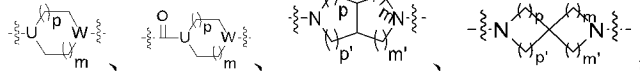
25



6、如权利要求 1 所述的化合物，或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子，其特征在于，具有式(II)所示结构：



其中，B 选自：



其中，各个 U、W 各自独立选自下组：N 或 CH；各个 m、p、m'、p'各自独立地为 0、1、2 或 3；

15 R'任选自：氢、卤素、氰基、羟基、氨基；

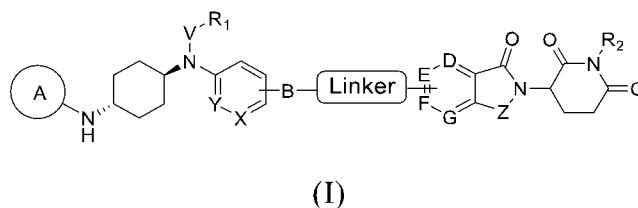
R₁₁、R₆任选自：氢、卤素；

X, Y 独立选自：CH、N 或 CR₃；

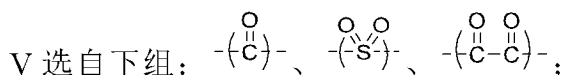
其中，R₃任选自：卤素、氰基、羟基、氨基；

Z 任选自：CH₂或 CO。

20 7、具有式(I)结构的化合物，或其药学上可接受的盐，或其药物组合物或其前药分子：



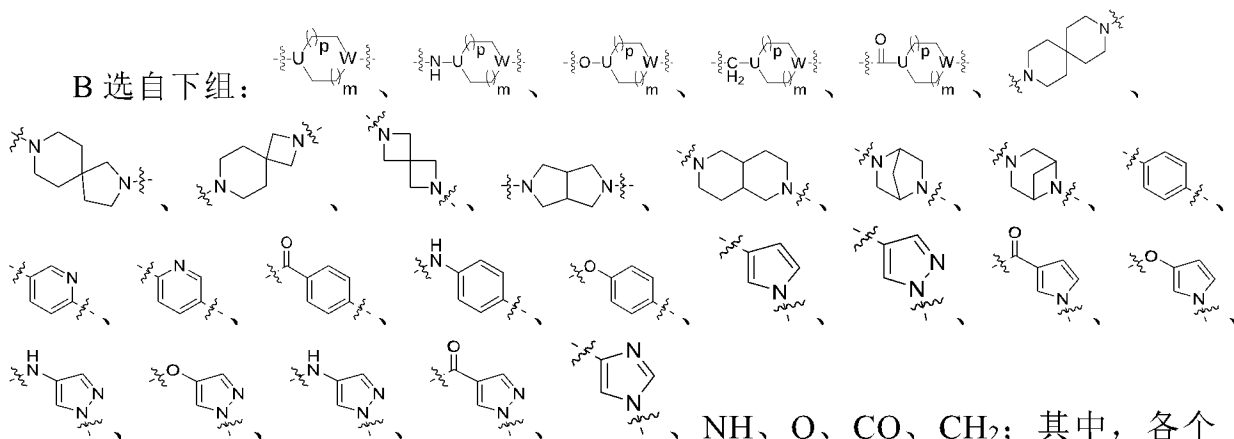
25 其中，Z 选自下组：CH₂或 CO；



X、Y 选自下组: N、CH 或 CR₃; 其中, R₃ 选自下组: 卤素、氰基、羟基、氨基、C₁-C₃ 烷基、卤代 C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、卤代 C₁-C₃ 烷氧基、C₃-C₈ 环烷基, 或 3-8 元杂环基;

5

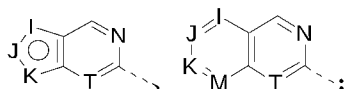
B 选自下组:



U、W 各自独立选自下组: N 或 CH; 各个 m、p 各自独立地为: 0、1 或 2;

10

A 环选自下组:



M、T 各自独立选自下组: N、CR₄;

I、J、K 各自独立选自下组: N、O、S、CR₄ 和 NR₄;

R₄ 选自下组: 氢、卤素、氰基、羟基、氨基、C₁-C₅ 烷基、卤代 C₁-C₅ 烷基、C₁-C₅ 烷氧基、卤代 C₁-C₅ 烷氧基、C₃-C₈ 环烷基、-CH₂R₅、-(CH₂)₂R₅、-(CH₂)₃R₅ 或 3-8 元杂环基;

15

R₅ 选自下组: 氰基、羟基、氨基、C₃-C₈ 环烷基、或 3-8 元杂环基;

D、E、F、G 各自独立选自下组: CH、N、CR₆; 其中, R₆ 选自下组: 卤素、三氟甲基、羟基、氰基、胺基、甲基、甲氧基、三氟甲氧基;

R₁ 选自下组: H、-NHR₇、-OR₇、-(C(R₉)R₈)R₇;

20

其中, R₇ 为 -R₁₀、-CH₂R₁₀ 或 -(CH₂)₂R₁₀;

R₈、R₉ 各自独立地选自下组: 氢、卤素、氰基、甲基、卤代甲基、甲氧基、卤代甲氧基、乙基、卤代乙基、乙氧基、卤代乙氧基、羟基、氨基、含有 1、2 或 3 个杂原子的 3-8 元杂环, 且所述的杂原子选自 O、S 或 N;

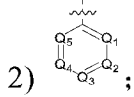
或者 R₈、R₉ 及其相连的 C 原子共同形成 3-7 杂环;

25

R₁₀ 选自下组:

1) 氰基、C₁-C₅ 烷基、卤代 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₃-C₁₀ 环烷基、取代或未取代的

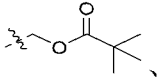

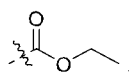
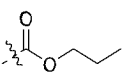
5-12 元芳环、取代或未取代的 3-12 元杂环；

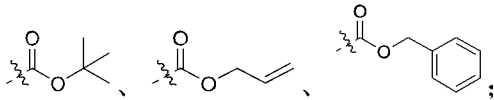


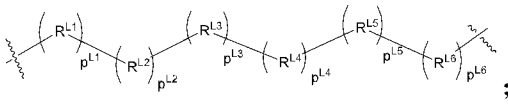
其中 Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、Q₅ 各自独立地选自：CH、N 或 CR₁₁；

各个 R₁₁ 各自独立地选自下组：卤素、氰基、羟基、氨基、硝基、C₁-C₃ 烷基、卤

5 代 C₁-C₃ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、卤代 C₁-C₄ 烷氧基、C₃-C₈ 环烷基；

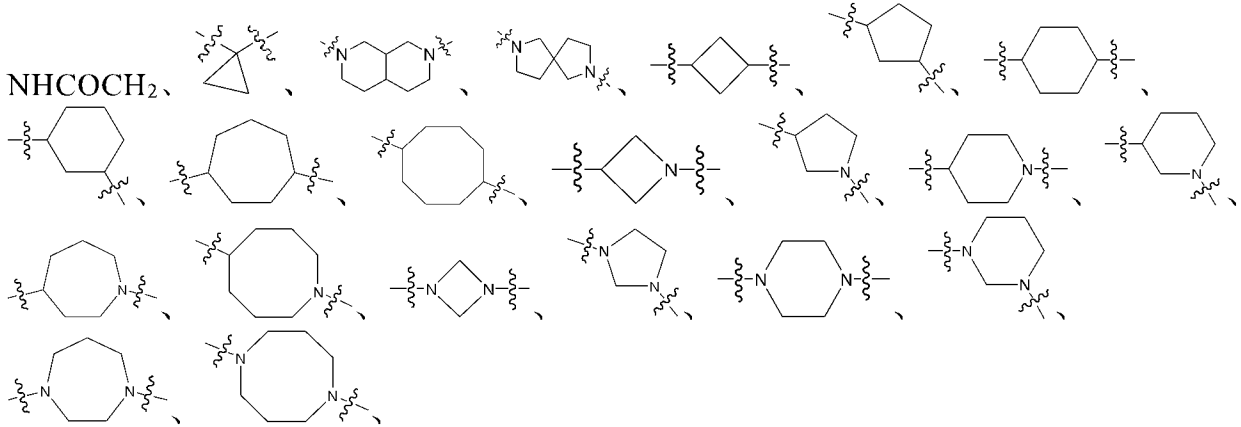
R₂ 选自下组：H、C₁-C₃ 烷基、、、、、



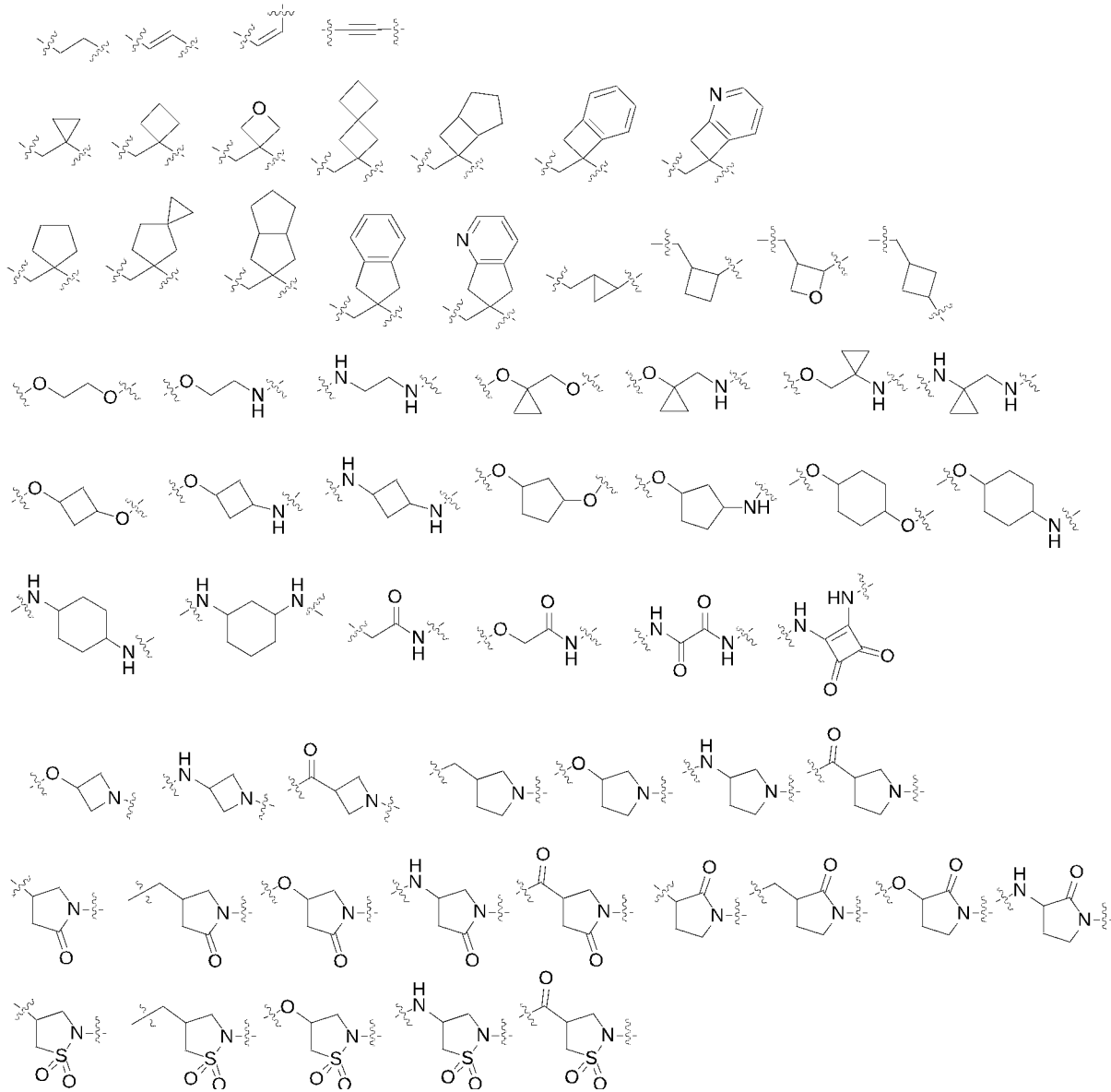
Linker 为：

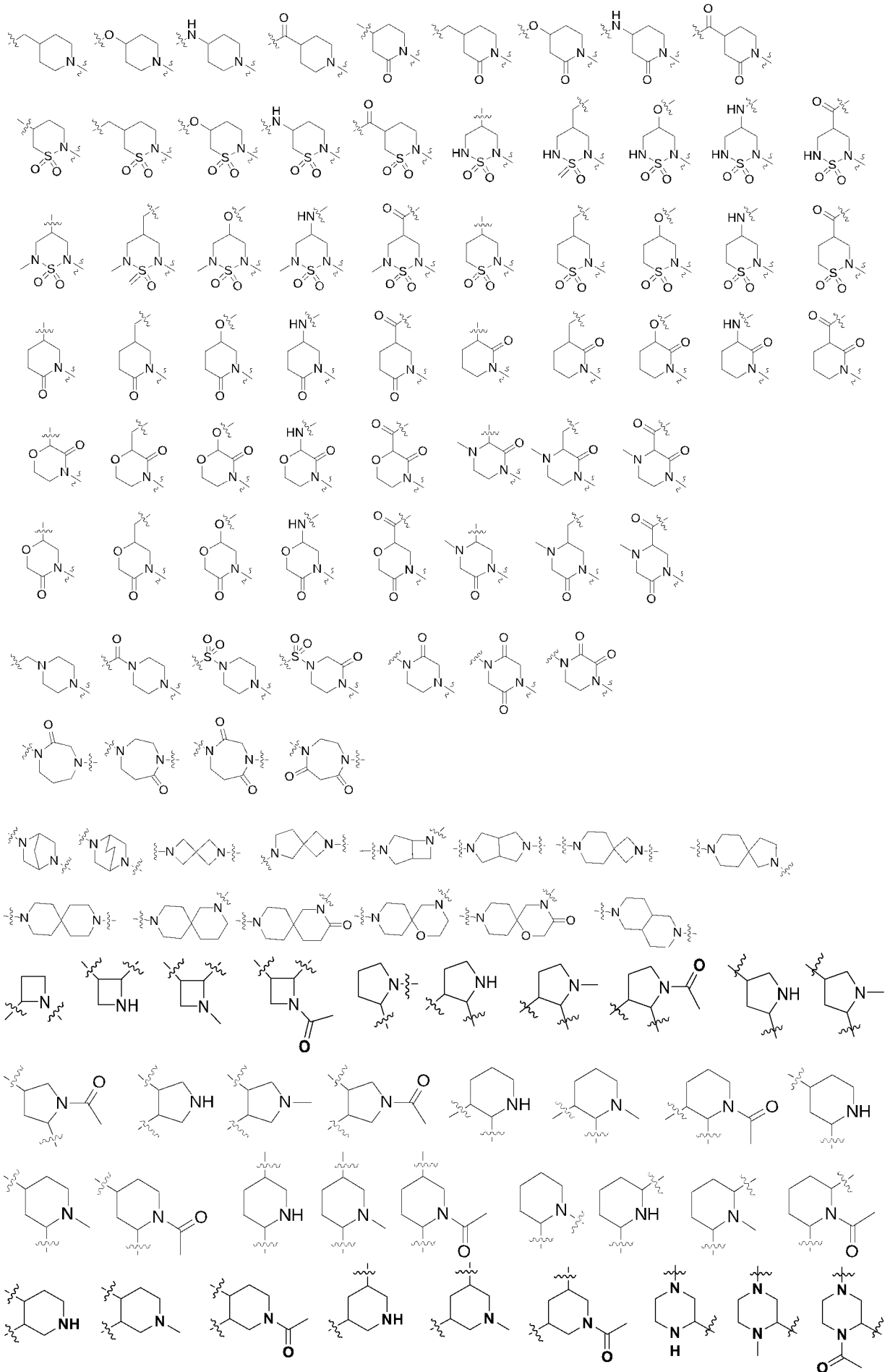
其中，R^{L1}-R^{L6} 相同或不同，且各自独立地选自取代或未取代的下组基团：键、

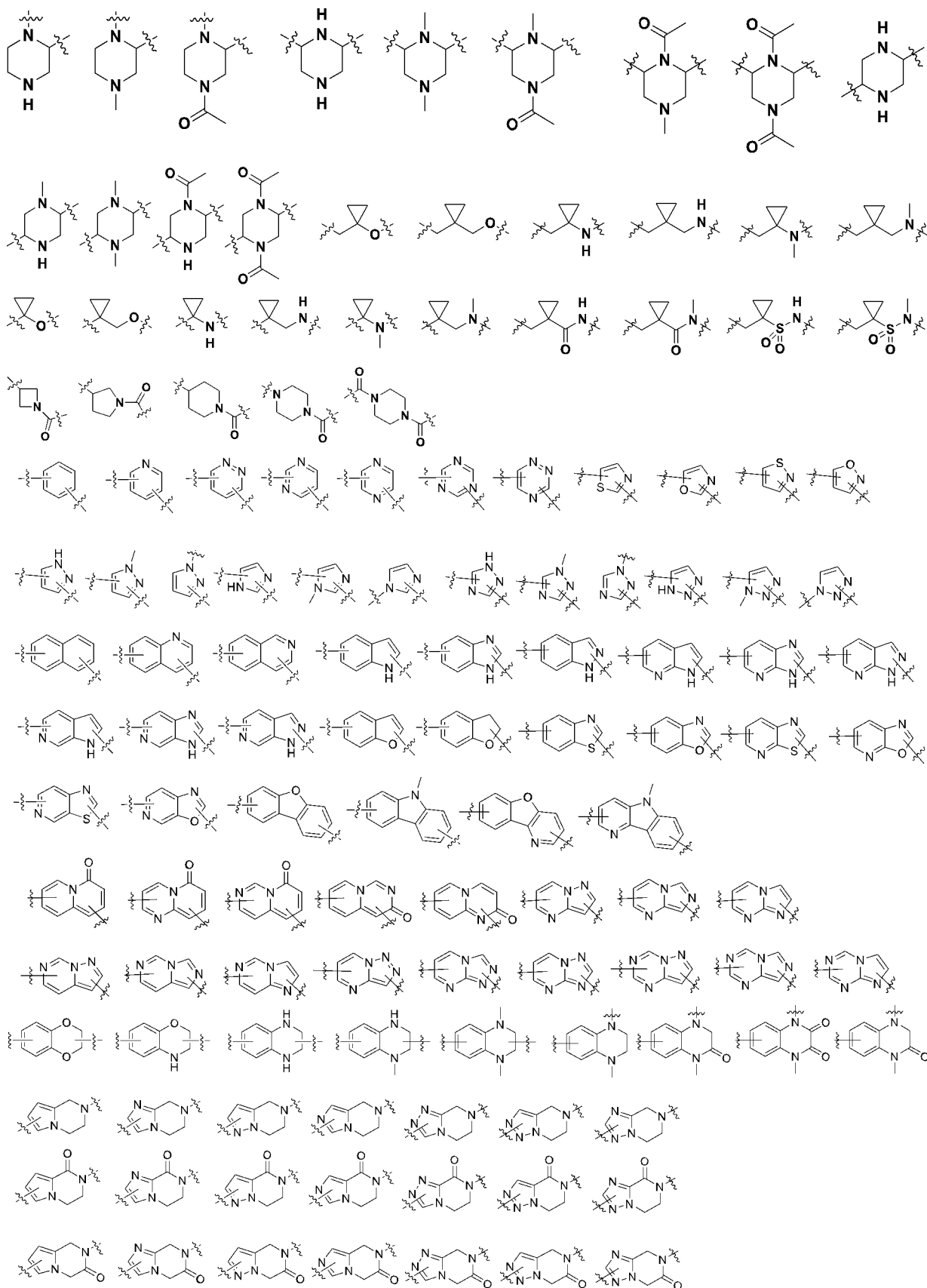
10 CH₂、CHD、CD₂、C=O、O、NH、SO、SO₂、P=O、NHCO、NHSO₂、OCH₂、OCH₂CH₂、CH₂OCH₂、NHCH₂、NMeCH₂、NHCH₂CH₂、NMeCH₂CH₂、CH₂NHCO、



15







5

其中各个 n 各自独立地为 0, 1, 2, 3, 4, 5 或 6; 各个 r、m 各自独立地为 0, 1 或 2; 各个 U、W 各自独立选自下组: N 或 CH

所述取代是指被选自下组的一个或多个基团取代: 氢、氘、C₁-C₁₈烷基、氘代 C₁-

C₁₈ 烷基、卤代 C₁-C₁₈ 烷基、卤代 C₁-C₁₈ 烷基羟基、C₃-C₂₀ 环烷基、C₁-C₁₈ 烷氧基、氘代 C₁-C₁₈ 烷氧基、卤代 C₁-C₁₈ 烷氧基、C₆-C₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、4-20 元杂环基、卤素、氧代基、硝基、羟基、氰基、酯基、胺基、酰胺基、磺酰胺基或脲基；

各 p^{L1}-p^{L6} 独立地选自 0、1、2、3、4、5、或 6。

5 8、如权利要求 1 或 7 所述的化合物，或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子，其特征在于，

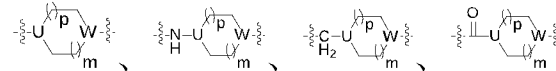
V 选自下组： $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$ 或 $-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-$ 。

9、如权利要求 1 或 7 所述的化合物，或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子，其特征在于，

10 X、Y 各自独立选自下组：N、CH 或 CR₃；

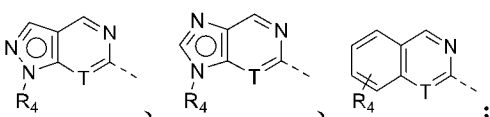
其中，R₃ 选自下组：卤素、氰基、羟基、氨基、C₁-C₃ 烷基、卤代 C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、卤代 C₁-C₃ 烷氧基。

10、如权利要求 7 所述的化合物，或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子，其特征在于，

B 选自下组：、NH、O、CO；

其中，各个 U、W 各自独立选自下组：N 或 CH；各个 m、p 各自独立地为 0 或 1。

11、如权利要求 7 所述的化合物，或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子，其特征在于，

A 环选自下组：；

其中，T 选自下组：CH、N。

12、如权利要求 7 所述的化合物，或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子，其特征在于，

25 R₄ 选自下组：氢、卤素、氰基、羟基、氨基、C₁-C₅ 烷基、卤代 C₁-C₅ 烷基、C₁-C₅ 烷氧基、卤代 C₁-C₅ 烷氧基、C₃-C₈ 环烷基、-CH₂R₅、-(CH₂)₂R₅、-(CH₂)₃R₅ 或 3-8 元杂环基。

13、如权利要求 7 所述的化合物，或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子，其特征在于，所述的 D、E、F、G 为 CH。

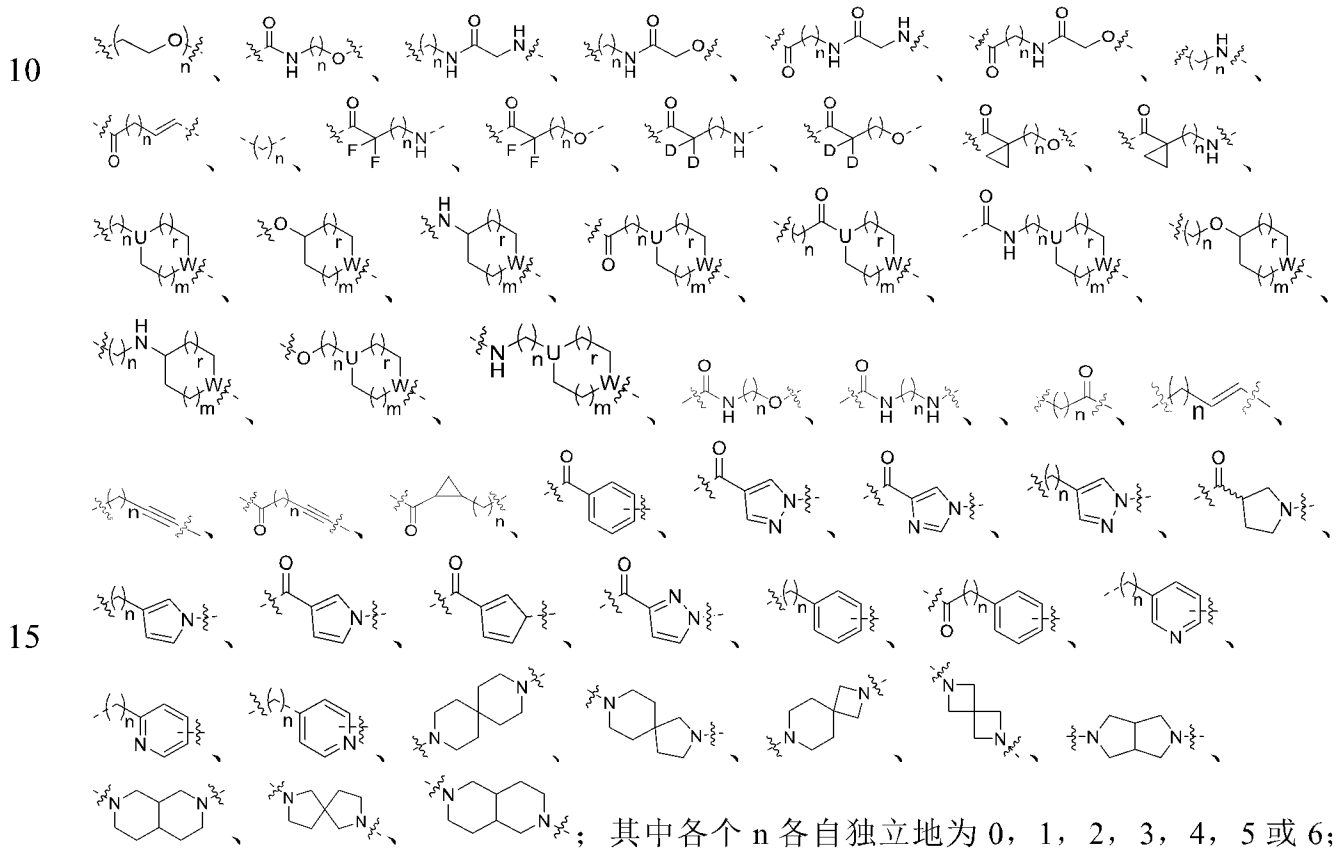
14、如权利要求 7 所述的化合物，或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子，其特征在于，所述的 R₁ 为-NHR₇；

其中，R₇ 为-CH₂R₁₀；R₁₀ 的定义如权利要求 7 中所述。

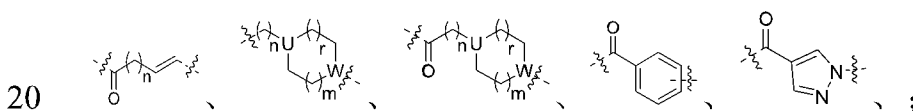
15 在另一优选例中，所述的 R₁₀ 选自下组：氰基、C₁-C₅ 烷基、卤代 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₃-C₁₀ 环烷基、4-7 元杂环基、C₆-C₁₀ 芳基；其中所述的芳基被一个或多个 CR₁₁ 取代；R₁₁ 的定义如权利要求 7 中所述。

15、如权利要求 7 所述的化合物，或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子，其特征在于，

Linker 选自下组：

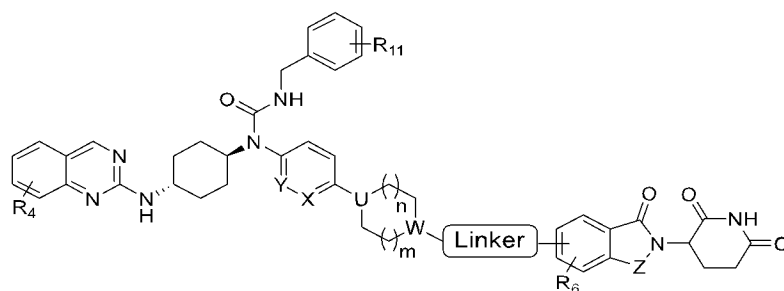


在另一优选例中，Linker 选自下组：



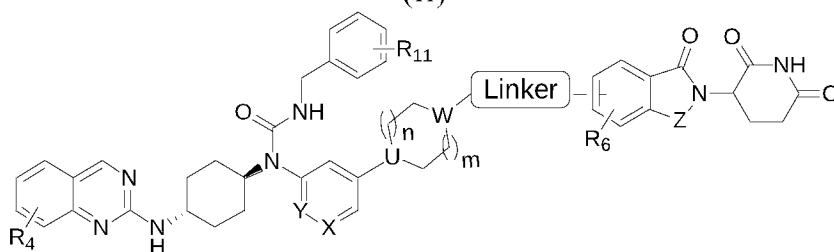
其中各个 n 各自独立地为 0, 1, 2, 3, 4, 5 或 6；各个 r、m 各自独立地为 0, 1 或 2；各个 U、W 各自独立选自下组：N 或 CH。

16、如权利要求 7 所述的化合物，或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子，其特征在于，具有式(II)或式(III)所示结构：



5

(II)



(III)

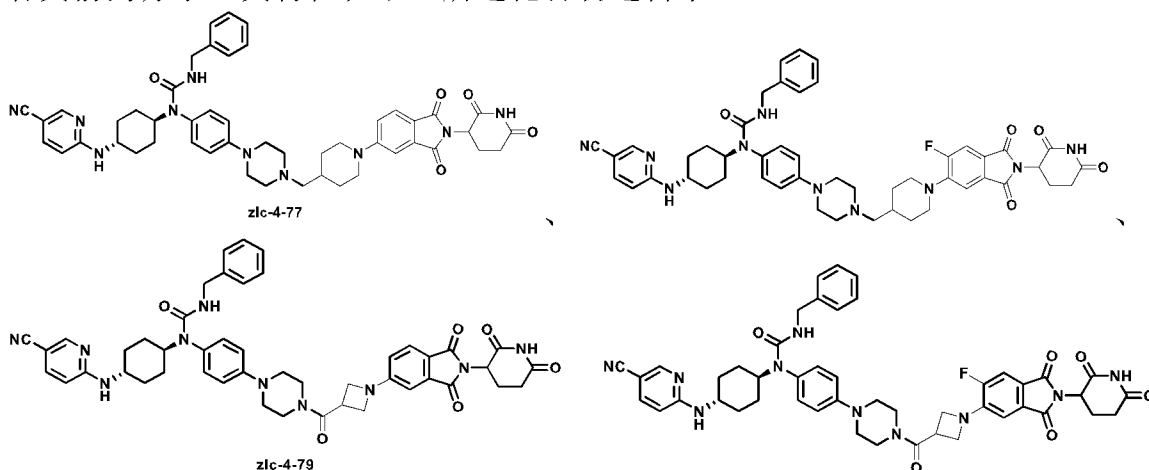
其中，U，W 独立选自：CH 或 N；

X，Y 独立选自：CH、N 或 CR₃；

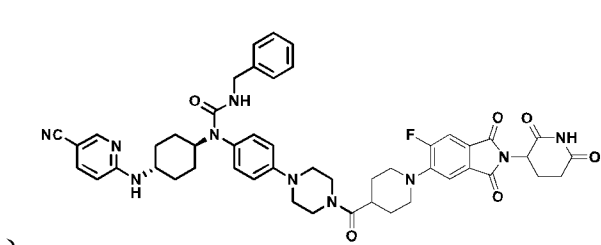
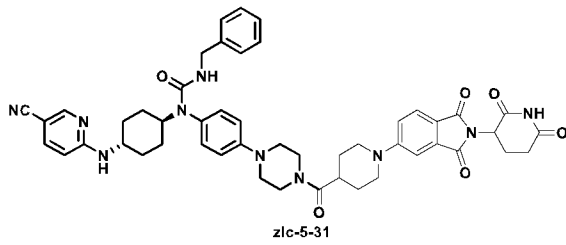
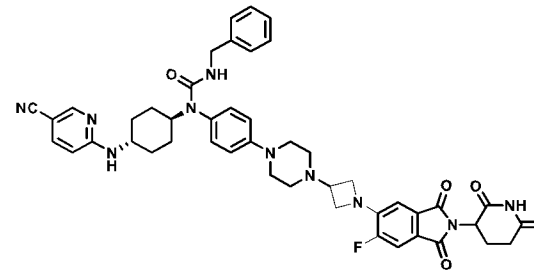
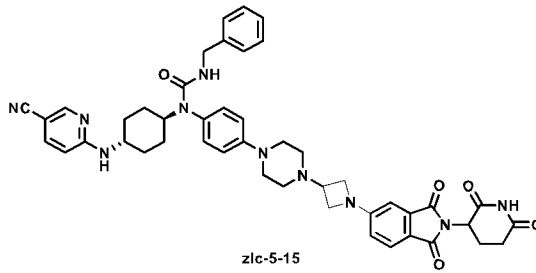
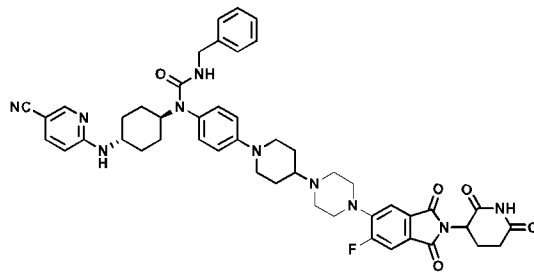
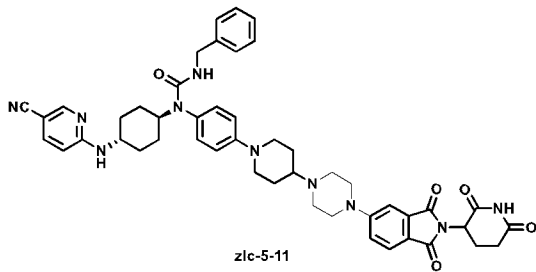
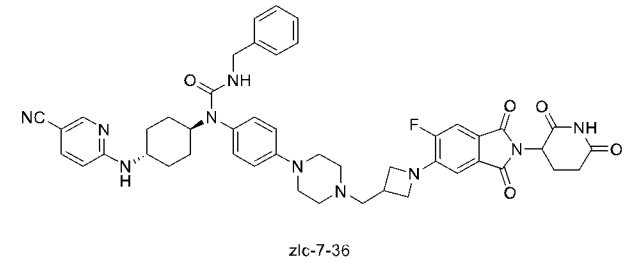
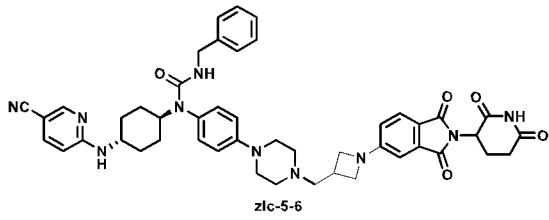
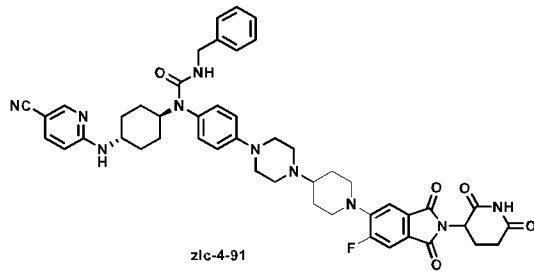
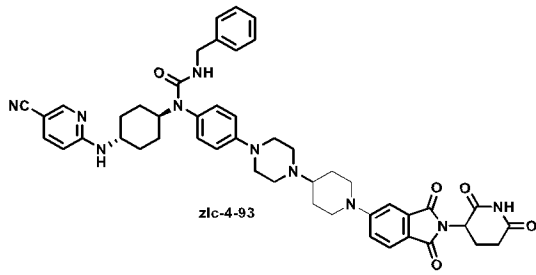
10 Z 任选自：CH₂ 或 CO；

n，m 独立选自：0 或 1。

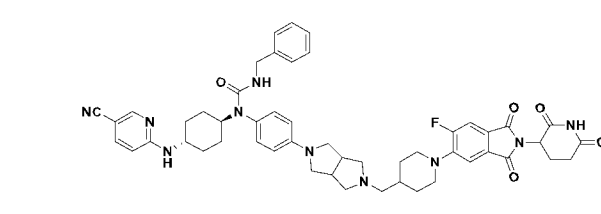
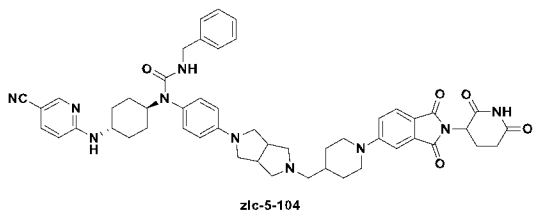
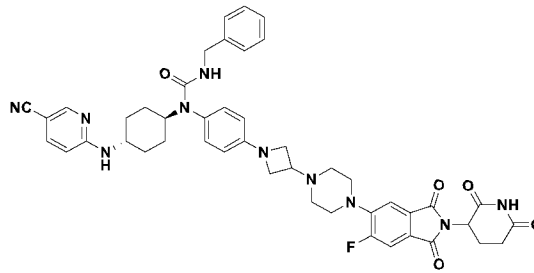
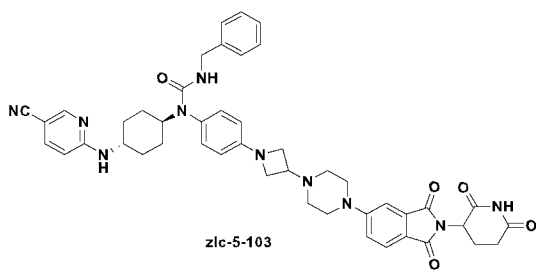
17、如权利要求 1 所述的化合物，或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子，其特征在于，所述化合物选自下组：

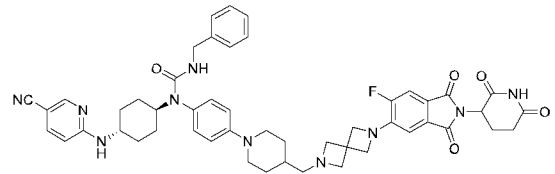
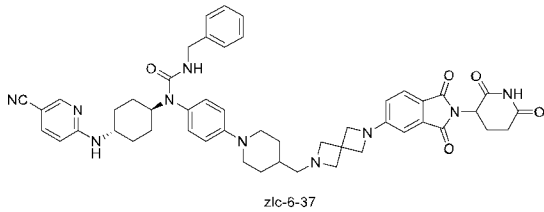
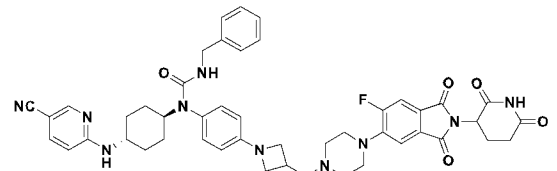
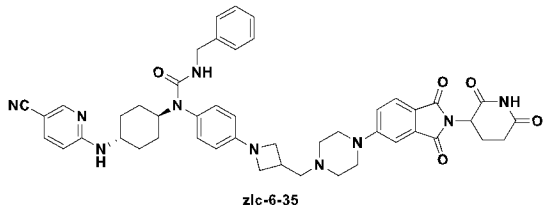
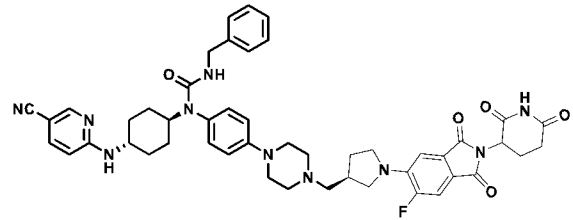
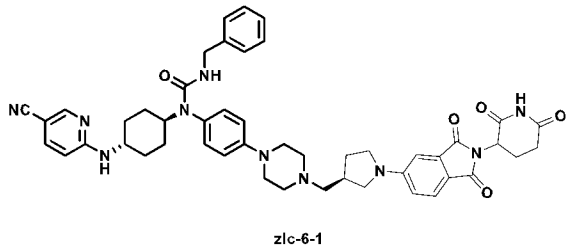
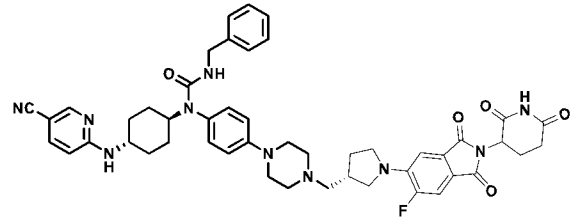
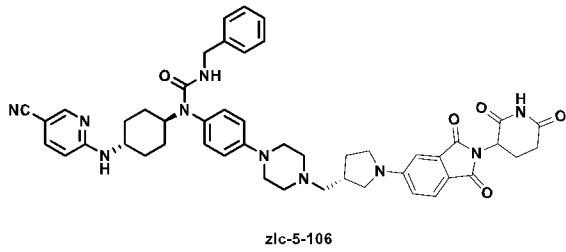
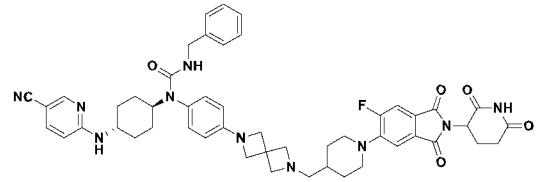
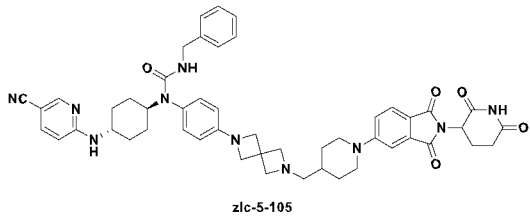


15

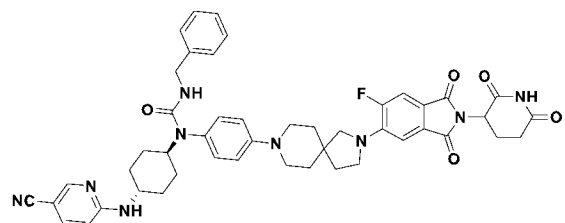
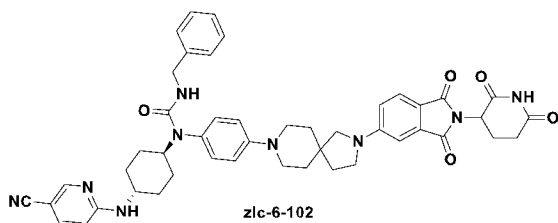
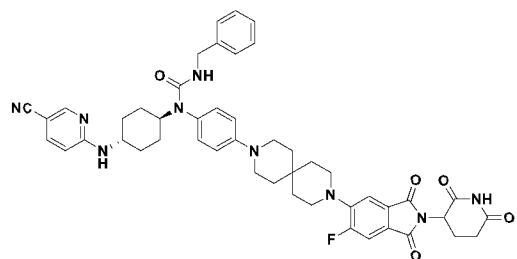
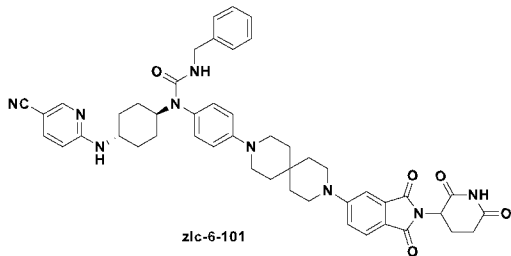
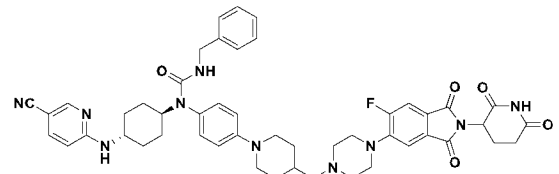
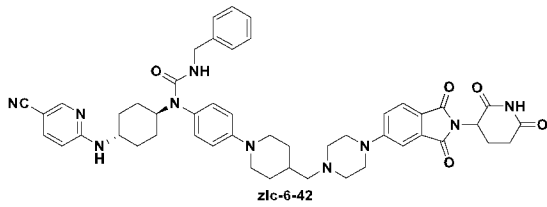


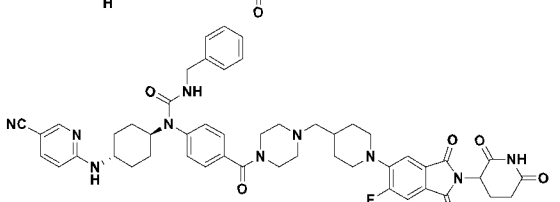
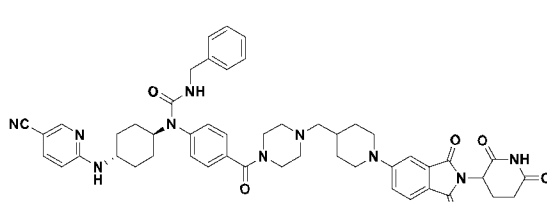
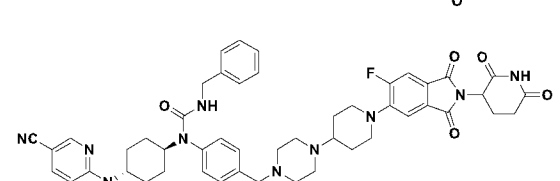
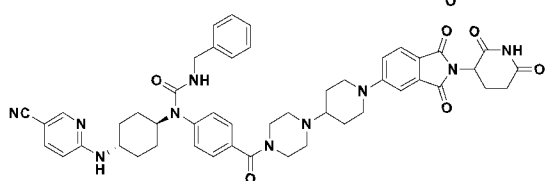
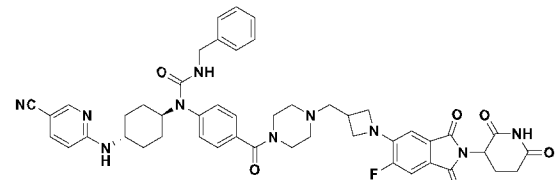
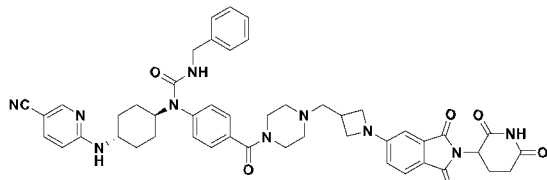
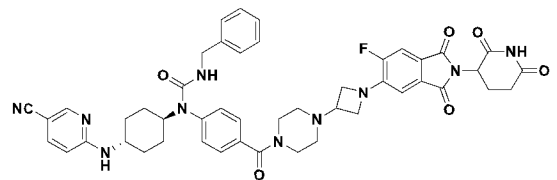
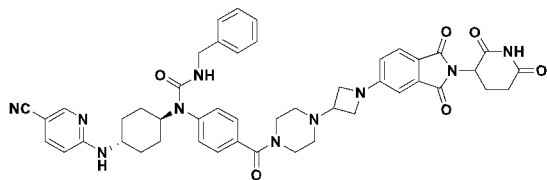
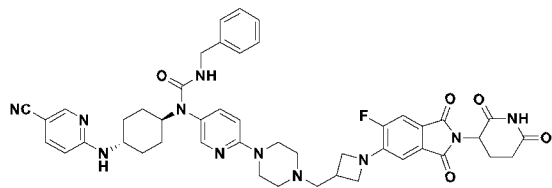
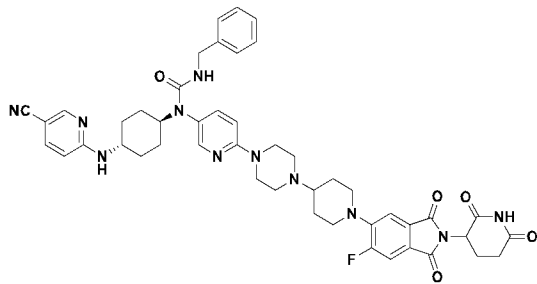
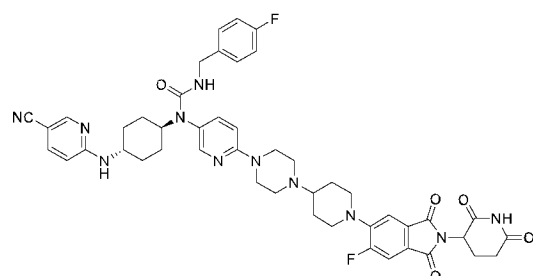
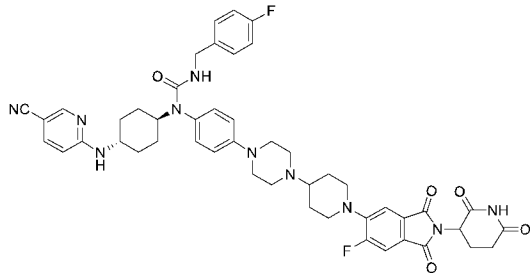
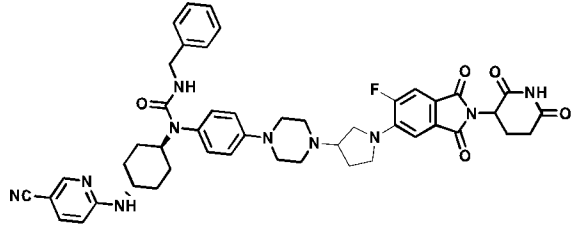
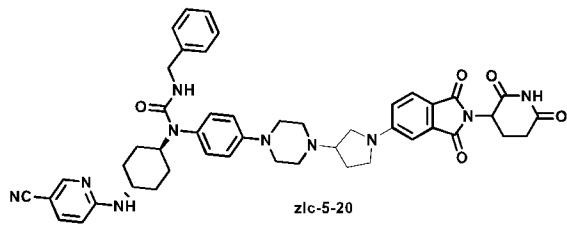
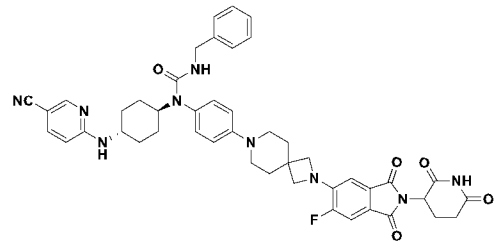
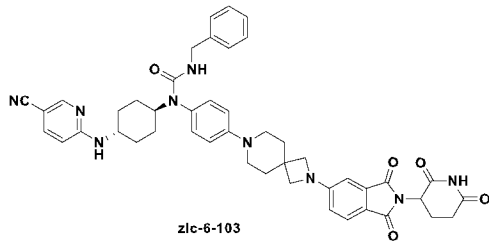
5





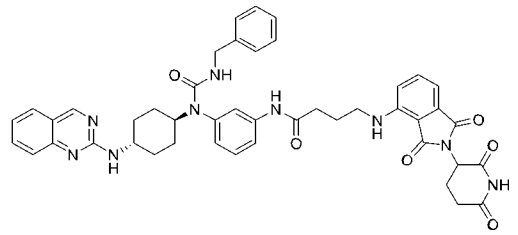
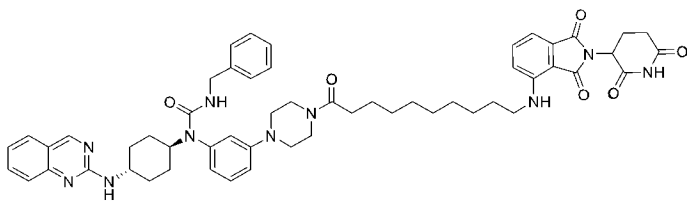
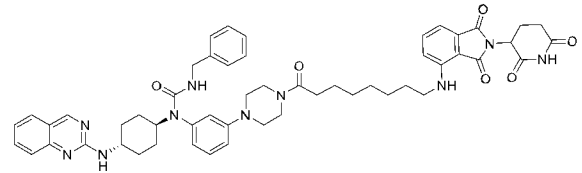
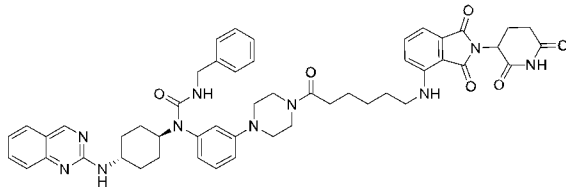
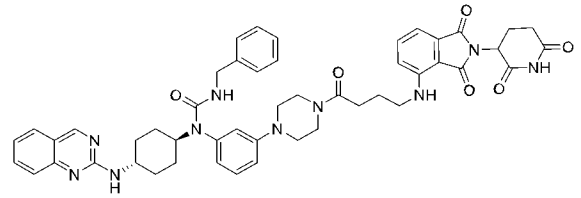
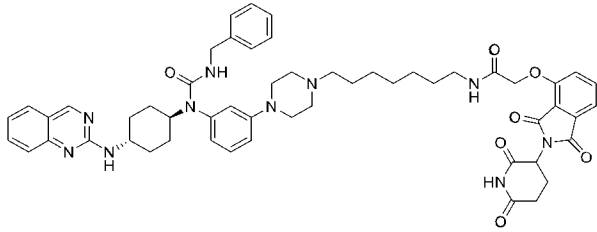
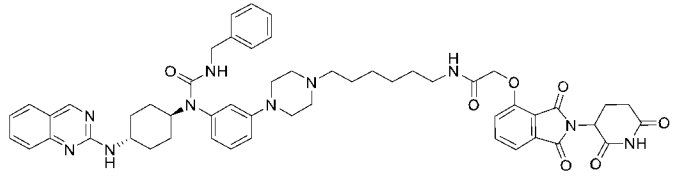
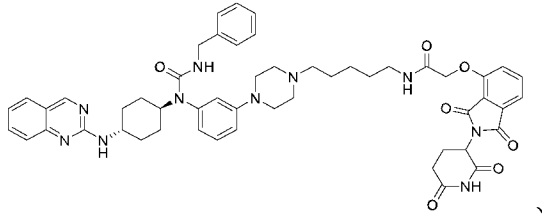
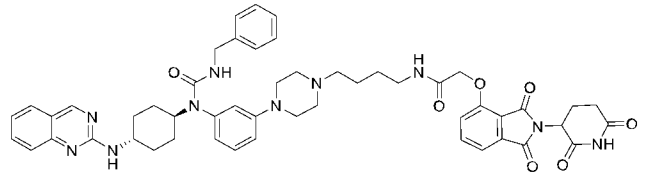
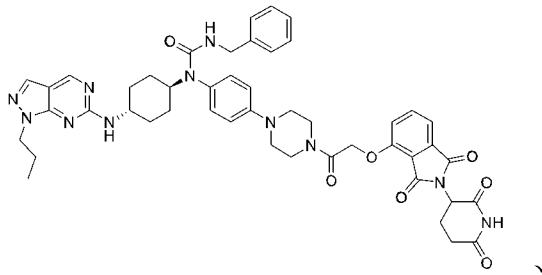
5



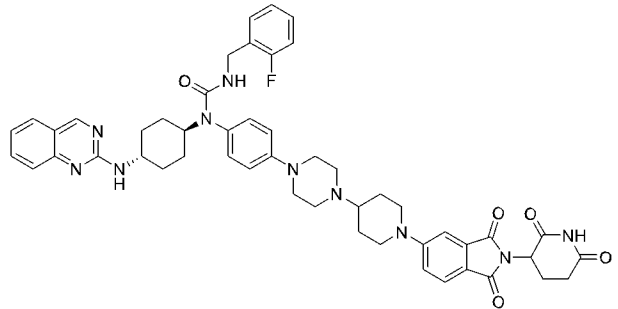
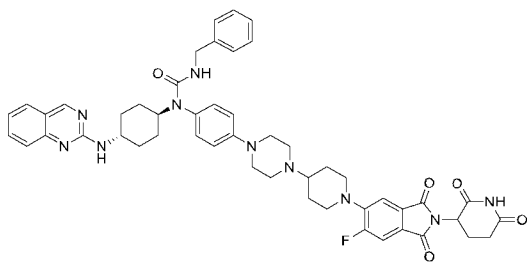
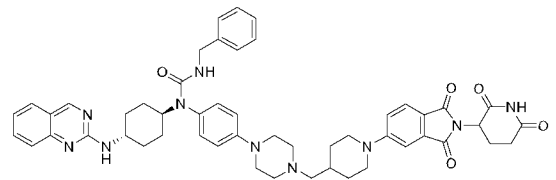
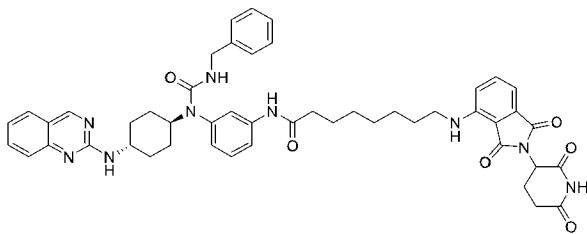


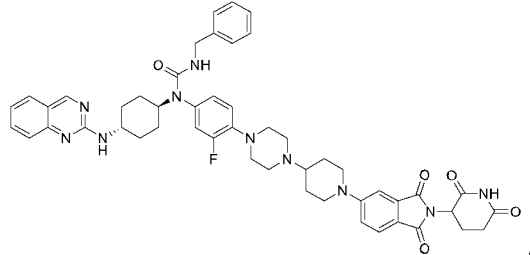
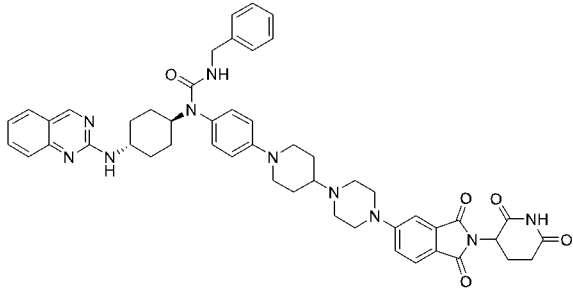
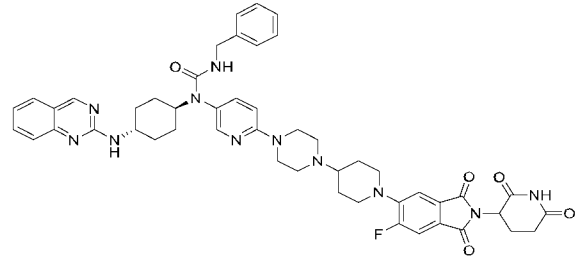
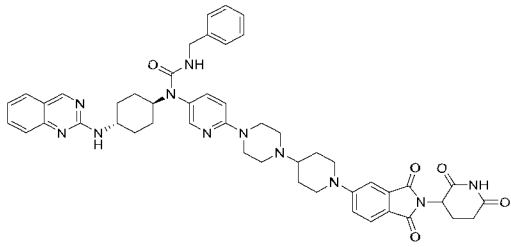
5

18、如权利要求 7 所述的化合物，或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或



5





19、一种药物组合物，其特征在于，包含

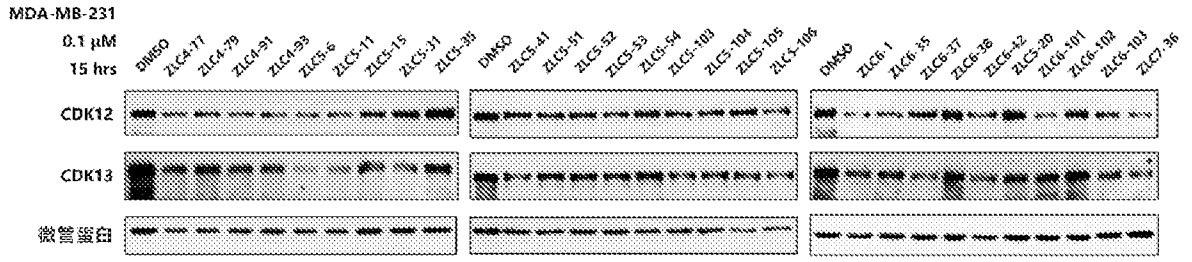
- 5 (1)作为活性成分的如权利要求 1-18 任一所述的化合物，或者药学上可接受的盐、其立体异构体或其前药分子；和
任选的(2)药学上可接受的载体。

20、如权利要求 1-18 任一所述的化合物，或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子，或者如权利要求 19 所述的药物组合物的应用，其特征在于，用于制备 CDK12/13 蛋白激酶降解剂。

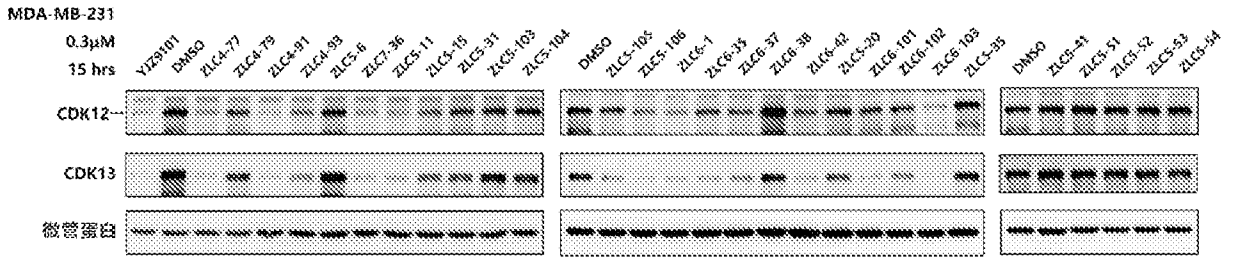
- 10 21、如权利要求 1-18 任一所述的化合物，或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子，或者如权利要求 19 所述的药物组合物的应用，其特征在于，用于制备预防和/或治疗由 CDK12/13 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶介导的疾病的药物。

- 15 22、如权利要求 21 所述的应用，其特征在于，所述由 CDK12/13 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶介导的疾病选自下组：前列腺癌、乳腺癌、子宫癌、卵巢癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、尤文肉瘤、肺腺癌、肺鳞癌、胰腺癌、肝癌、皮肤癌、上皮细胞癌、胃肠间质瘤、白血病、组织细胞性淋巴瘤、鼻咽癌、头颈部肿瘤、结肠癌、直肠癌、胶质瘤。

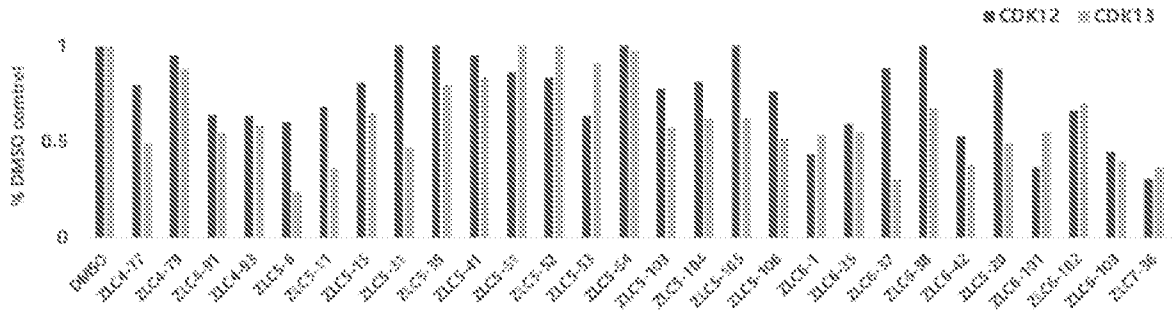
A



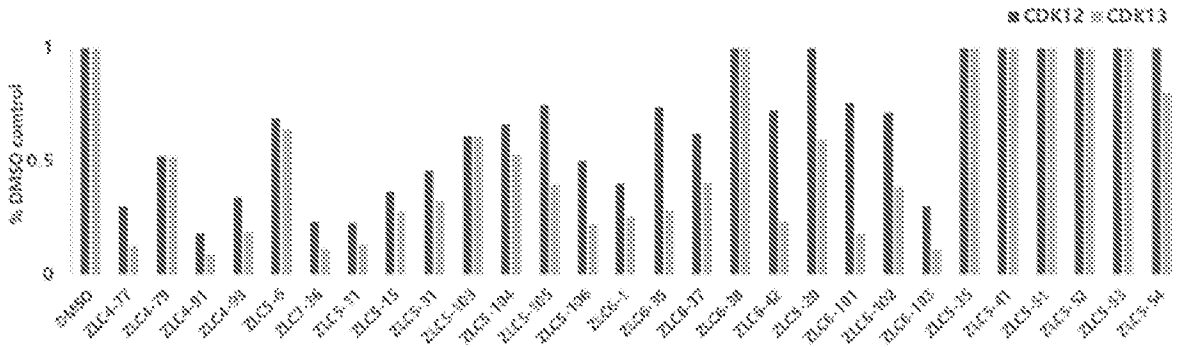
B



C



D



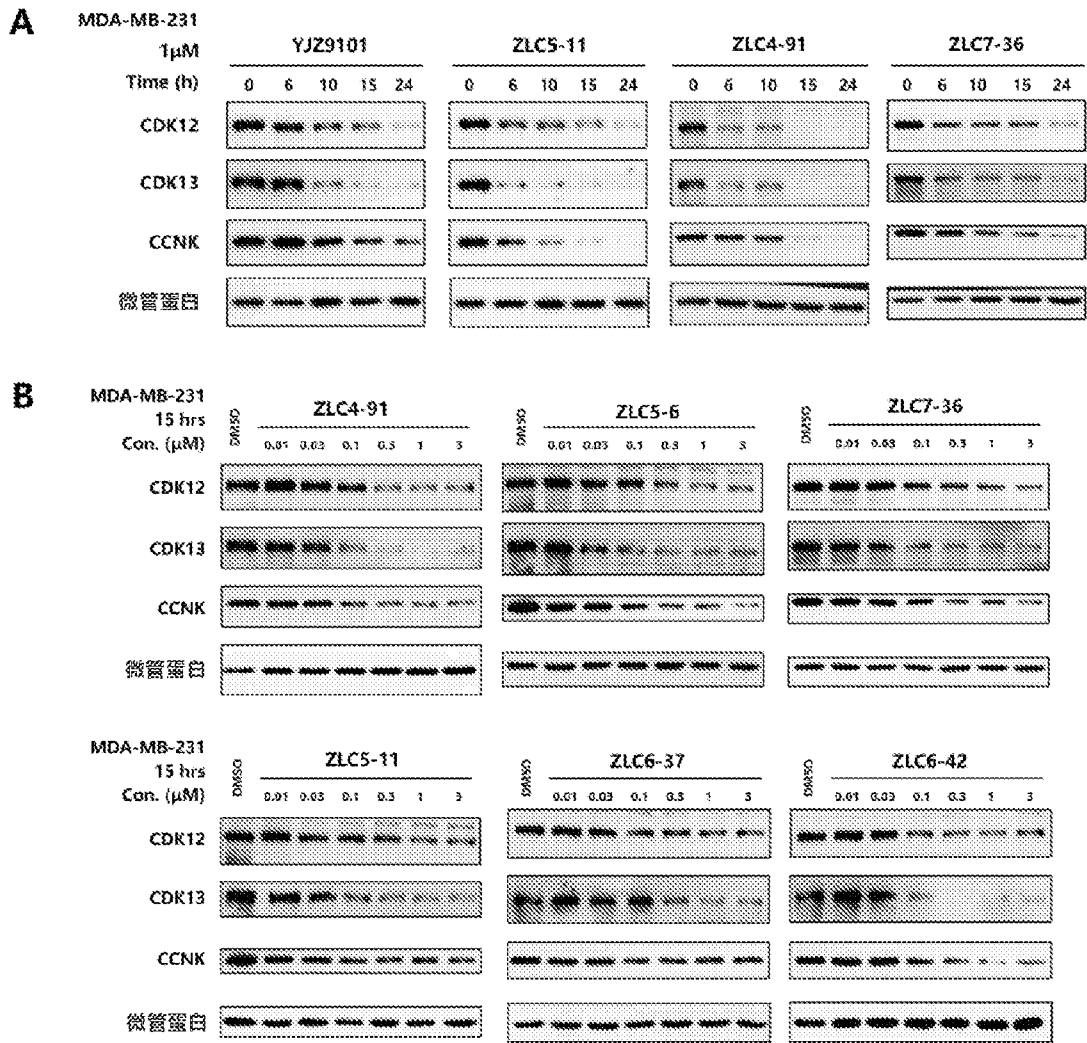


图 2

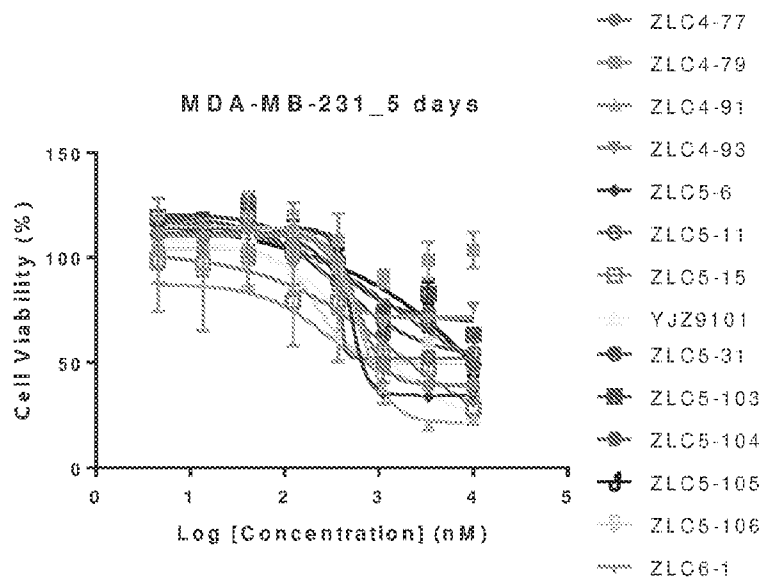


图 3

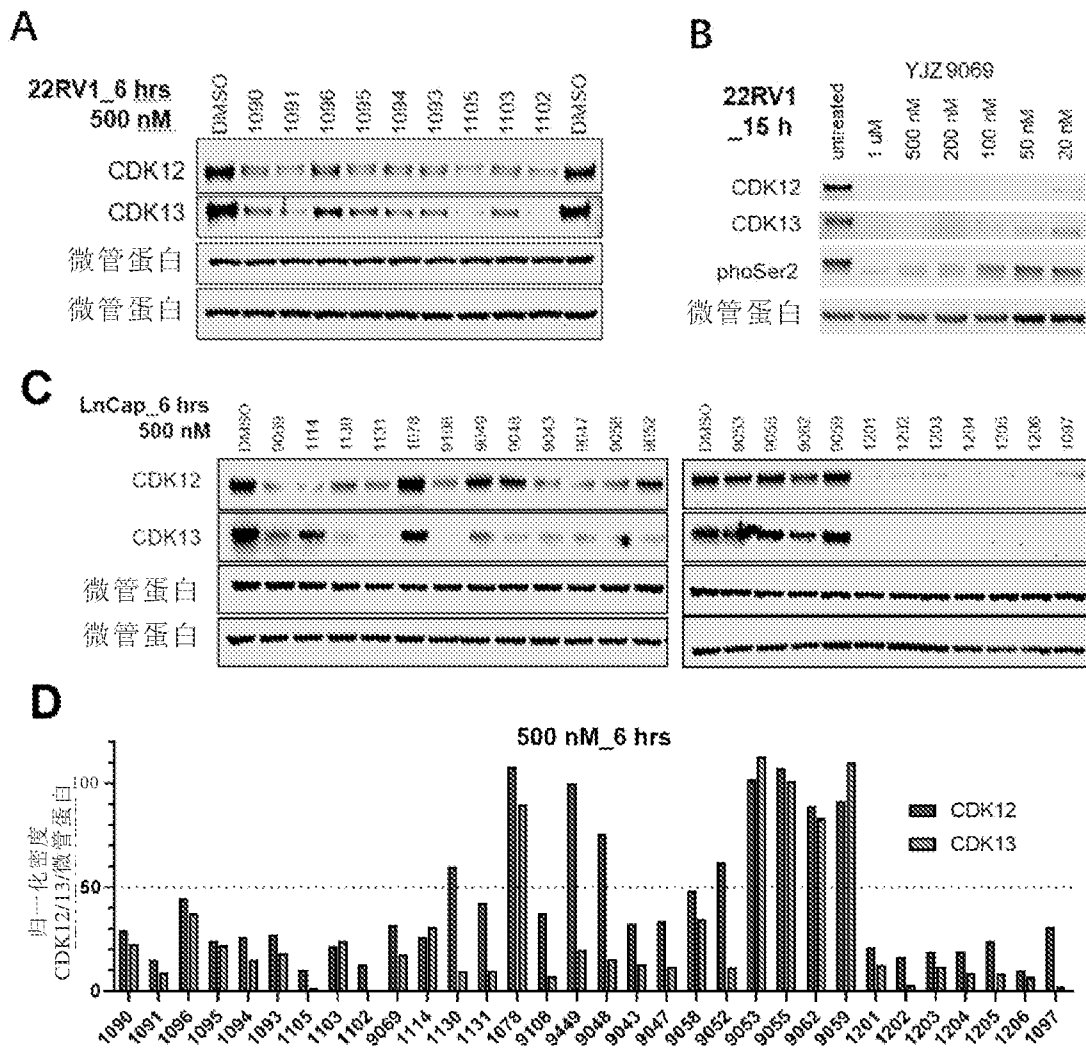


图 4

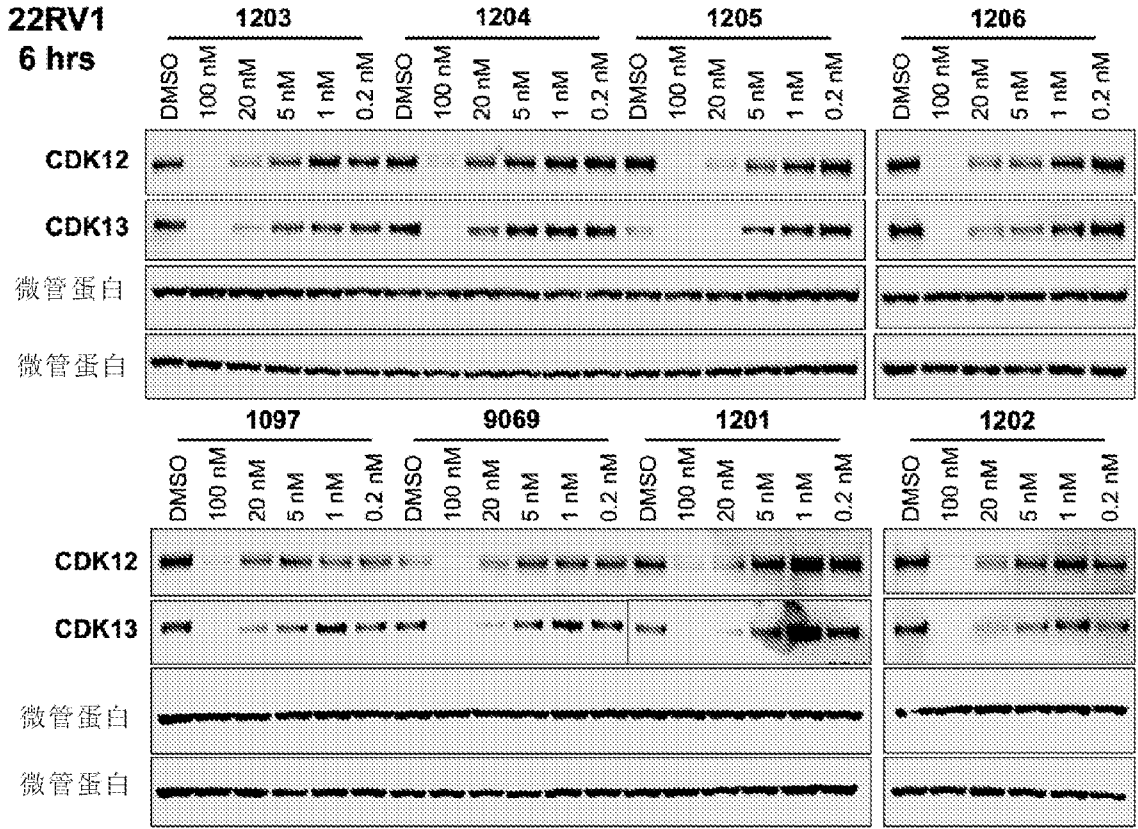


图 5

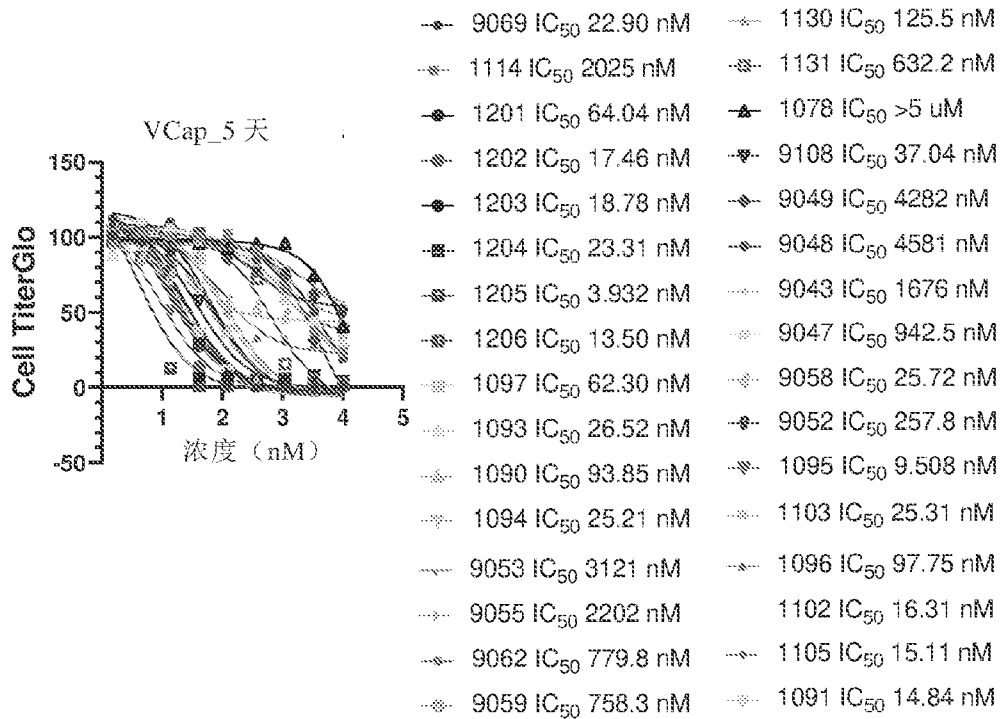


图 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/078146

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D401/14(2006.01)i; A61K31/496(2006.01)i; A61K31/506(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNTXT, DWPI, ENTXT, ENTXTC, VEN, WEB OF SCIENCE, CNKI: 细胞周期依赖性蛋白激酶12/13, 环己基, 1,4-环己二胺, 降解剂, 抑制剂, 癌症, cyclin-dependent kinase 12/13, cyclohexyl, piperazin, degrader, inhibitor, cancer, 根据权利要求1、7进行的结构式检索, structural formula search performed according to claims 1 and 7.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021155006 A1 (LES LABORATOIRES SERVIER, S.A.S. et al.) 05 August 2021 (2021-08-05) see description, pages 2-3 and 14-34, and abstract	1, 3-5, 8-9, 19-22
X	饶子健 (RAO, Zijian). "CDK12靶向小分子降解剂的发现及含叠氮官能团的"E3酶配体-连接链"复合物库的构建 (Non-official translation: Discovery of a CDK12 Targeted Small Molecule Degradation Agent and Construction of an "E3 Enzyme Ligand-Joining Chain" Composite Library Containing an Azide Functional Group)" <i>中国优秀硕士学位论文全文数据库 医药卫生科技辑 (Medicine and Health Sciences, China Master's Theses Full-text Database)</i> , 15 January 2023 (2023-01-15), pages E079-28 ISSN: 1674-0246, see page 5	1, 3-5, 8-9, 19-22
X	Yang, Jianzhang et al. "Discovery of a Highly Potent and Selective Dual PROTAC Degradator of CDK12 and CDK13" <i>J. Med. Chem.</i> , Vol. 65, No. 16, 08 August 2022 (2022-08-08), pages 11066-11083 ISSN: 0022-2623, see pages 11070-11071	1-4, 6, 8-9, 19-22

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 April 2024

Date of mailing of the international search report

08 May 2024

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District,
Beijing 100088

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/078146

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 117343048 A (SHANGHAI INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES et al.) 05 January 2024 (2024-01-05) see description, paragraphs 129-277	1, 3-5, 8-9, 19-22
A	WO 2019193509 A1 (AURIGENE DISCOVERY TECHNOLOGIES LIMITED) 10 October 2019 (2019-10-10) see description, pages 3-4 and 18-22	1-22
A	WO 2021138215 A1 (KINNATE BIOPHARMA INC.) 08 July 2021 (2021-07-08) see description, paragraphs 2-5 and 52	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/078146

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2021155006	A1	05 August 2021	None			

CN	117343048	A	05 January 2024	None			

WO	2019193509	A1	10 October 2019	AU	2019247885	A1	26 November 2020
				AU	2019247885	B2	07 September 2023
				CA	3095987	A1	10 October 2019
				US	2019308951	A1	10 October 2019
				US	2020308142	A9	01 October 2020
				US	10894786	B2	19 January 2021
				EP	3774768	A1	17 February 2021
				EP	3774768	A4	05 January 2022

WO	2021138215	A1	08 July 2021	BR	112022012867	A2	06 September 2022
				MX	2022008099	A	11 July 2022
				KR	20220123064	A	05 September 2022
				AU	2020417223	A1	14 July 2022
				JP	2023508996	A	06 March 2023
				IL	294392	A	01 August 2022
				US	2023074545	A1	09 March 2023
				EP	4085053	A1	09 November 2022
				EP	4085053	A4	27 December 2023
				CA	3166386	A1	08 July 2021

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D401/14(2006.01)i; A61K31/496(2006.01)i; A61K31/506(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																	
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D, A61K, A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNTEXT, DWPI, ENTXT, ENTXTC, VEN, WEB OF SCIENCE, CNKI, 细胞周期依赖性蛋白激酶12/13, 环己基, 1,4-环己二胺, 降解剂, 抑制剂, 癌症, cyclin-dependent kinase 12/13, cyclohexyl, piperazin, degrader, inhibitor, cancer, 根据权利要求1、7进行的结构式检索。</p>																	
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2021155006 A1 (LES LABORATOIRES SERVIER SAS 等) 2021年8月5日 (2021 - 08 - 05) 参见说明书第2-3、14-34页, 说明书摘要</td> <td>1、3-5、8-9、19-22</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>饶子健. "CDK12靶向小分子降解剂的发现及含叠氮官能团的“E3酶配体-连接键”复合物库的构建" 中国优秀硕士学位论文全文数据库 医药卫生科技辑, 2023年1月15日 (2023 - 01 - 15), 第E079-28页 ISSN: 1674-0246, 参见第5页</td> <td>1、3-5、8-9、19-22</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>Yang Jianzhang 等. "Discovery of a Highly Potent and Selective Dual PROTAC Degrader of CDK12 and CDK13" 《J. Med. Chem.》, 第65卷, 第16期, 2022年8月8日 (2022 - 08 - 08), 第11066-11083页 ISSN: 0022-2623, 参见第11070-11071页</td> <td>1-4、6、8-9、19-22</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>CN 117343048 A (中国科学院上海有机化学研究所 等) 2024年1月5日 (2024 - 01 - 05) 参见说明书第129-277段</td> <td>1、3-5、8-9、19-22</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	WO 2021155006 A1 (LES LABORATOIRES SERVIER SAS 等) 2021年8月5日 (2021 - 08 - 05) 参见说明书第2-3、14-34页, 说明书摘要	1、3-5、8-9、19-22	X	饶子健. "CDK12靶向小分子降解剂的发现及含叠氮官能团的“E3酶配体-连接键”复合物库的构建" 中国优秀硕士学位论文全文数据库 医药卫生科技辑, 2023年1月15日 (2023 - 01 - 15), 第E079-28页 ISSN: 1674-0246, 参见第5页	1、3-5、8-9、19-22	X	Yang Jianzhang 等. "Discovery of a Highly Potent and Selective Dual PROTAC Degrader of CDK12 and CDK13" 《J. Med. Chem.》, 第65卷, 第16期, 2022年8月8日 (2022 - 08 - 08), 第11066-11083页 ISSN: 0022-2623, 参见第11070-11071页	1-4、6、8-9、19-22	PX	CN 117343048 A (中国科学院上海有机化学研究所 等) 2024年1月5日 (2024 - 01 - 05) 参见说明书第129-277段	1、3-5、8-9、19-22
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
X	WO 2021155006 A1 (LES LABORATOIRES SERVIER SAS 等) 2021年8月5日 (2021 - 08 - 05) 参见说明书第2-3、14-34页, 说明书摘要	1、3-5、8-9、19-22															
X	饶子健. "CDK12靶向小分子降解剂的发现及含叠氮官能团的“E3酶配体-连接键”复合物库的构建" 中国优秀硕士学位论文全文数据库 医药卫生科技辑, 2023年1月15日 (2023 - 01 - 15), 第E079-28页 ISSN: 1674-0246, 参见第5页	1、3-5、8-9、19-22															
X	Yang Jianzhang 等. "Discovery of a Highly Potent and Selective Dual PROTAC Degrader of CDK12 and CDK13" 《J. Med. Chem.》, 第65卷, 第16期, 2022年8月8日 (2022 - 08 - 08), 第11066-11083页 ISSN: 0022-2623, 参见第11070-11071页	1-4、6、8-9、19-22															
PX	CN 117343048 A (中国科学院上海有机化学研究所 等) 2024年1月5日 (2024 - 01 - 05) 参见说明书第129-277段	1、3-5、8-9、19-22															
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																	
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“D” 申请人在国际申请中引证的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“p” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																	
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2024年4月16日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2024年5月8日</p>															
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p>		<p>授权官员</p> <p>付宇</p> <p>电话号码 (+86) 027-59182829</p>															

C. 相关文件		
类型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2019193509 A1 (AURIGENE DISCOVERY TECH LTD) 2019年10月10日 (2019 - 10 - 10) 参见说明书第3-4、18-22页	1-22
A	WO 2021138215 A1 (KINNATE BIOPHARMA INC) 2021年7月8日 (2021 - 07 - 08) 参见说明书第2-5、52段	1-22

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/078146

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2021155006	A1	2021年8月5日	无			
CN	117343048	A	2024年1月5日	无			
WO	2019193509	A1	2019年10月10日	AU	2019247885	A1	2020年11月26日
				AU	2019247885	B2	2023年9月7日
				CA	3095987	A1	2019年10月10日
				US	2019308951	A1	2019年10月10日
				US	2020308142	A9	2020年10月1日
				US	10894786	B2	2021年1月19日
				EP	3774768	A1	2021年2月17日
				EP	3774768	A4	2022年1月5日
WO	2021138215	A1	2021年7月8日	BR	112022012867	A2	2022年9月6日
				MX	2022008099	A	2022年7月11日
				KR	20220123064	A	2022年9月5日
				AU	2020417223	A1	2022年7月14日
				JP	2023508996	A	2023年3月6日
				IL	294392	A	2022年8月1日
				US	2023074545	A1	2023年3月9日
				EP	4085053	A1	2022年11月9日
				EP	4085053	A4	2023年12月27日
				CA	3166386	A1	2021年7月8日