

(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12月19日 (19.12.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/255845 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 417/14 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/495 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/099218

(22) 国际申请日: 2024年6月14日 (14.06.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202310710665.0 2023年6月14日 (14.06.2023) CN

(71) 申请人: 中国科学院上海药物研究所(SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 胡有洪(HU, Youhong); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。陈奕(CHEN, Yi); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。曾艳萍(ZENG, Yanping); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。丁健(DING, Jian); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。沈倩倩(SHEN, Qianqian); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。方艳芬(FANG, Yanfen); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 北京金信知识产权代理有限公司(KINGSOUND & PARTNERS); 中国北京市海

淀区紫竹院路116号嘉豪国际中心B座11层, Beijing 100097 (CN)。

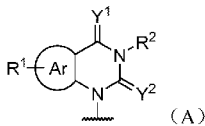
(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, 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, 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))。

(54) Title: PROTEIN DEGRADATION AGENT, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一类蛋白降解剂及其药物组合物和用途



(57) Abstract: A protein degradation agent, and a pharmaceutical composition and the use thereof. The structure as shown in formula (A) is used as an LC3B recruitment compound, and a protein degradation agent is obtained by means of connecting the structure as shown in formula (A), particularly a 2,4-quinazolinone structure with a ligand of a target protein, which enable the autophagy degradation of the target protein, generate a biological effect, and facilitate the treatment and prevention of related diseases. The protein degradation agent can be used for treating, preventing and/or improving diseases associated with CDK, EZH2, or RAS.

(57) 摘要: 一类蛋白降解剂及其药物组合物和用途, 将式(A)所示结构作为LC3B招募化合物, 通过将式(A)所示结构, 特别是2,4-喹唑啉二酮类结构与目标蛋白的配体连接得到蛋白降解剂, 可以实现目标蛋白的自噬降解, 产生生物学效应, 进行相关疾病的治疗和预防。所述蛋白降解剂可以用于治疗、预防和/或改善与CDK、EZH2、或RAS相关疾病。

WO 2024/255845 A1

一类蛋白降解剂及其药物组合物和用途

相关申请的交叉引用

本申请要求 2023 年 6 月 14 日提交的申请号为 202310710665.0，发明名称为“一类蛋白降解剂及其药物组合物和用途”的中国专利申请的优先权，该申请的全部内容通过引用整体并入本文，其程度如同完全记载在本文中一样。

技术领域

本发明涉及医药技术领域，涉及一类蛋白降解剂及其药物组合物和它们在制备用于治疗、预防和/或改善与 CDK、EZH2 或 RAS 相关疾病的药物中的用途。

技术背景

靶向蛋白降解是一种十分有潜力的生物机制研究工具和治疗手段。通过直接降解靶蛋白，可以克服靶标蛋白突变产生的耐药问题，也可以发挥抑制剂所没有的致病蛋白的非酶功能清除的作用。在过去的二十多年里，PROTAC 技术取得了长足的发展，已有数个 PROTAC 候选药物进入了临床研究。但 PROTAC 技术依然面临 E3 泛素连接酶耐药性出现以及依赖于泛素蛋白酶体系统但细胞内仍有许多物质并不是该蛋白酶体清除的底物等问题。

因此，仍然需要开发用于降解靶蛋白的新型蛋白降解技术。

发明内容

发明人以在细胞中有分布的 CDK9 为初步筛选降解剂片段，发现在式 (A) 所示结构的 1-位引入连接链，与 CDK9 的配体相连接，得到了一系列对 CDK9-cyclin T1 复合物具有降解作用的化合物，并明确其可以通过招募 LC3B 实现 CDK9 的自噬降解。同样地，将相关代表性式 (A) 所示结构降解片段与其他靶点的结合片段（例如 EZH2，RAS 或其他 CDK 抑制剂等）相连接，均降解相关蛋白，说明该结构具有蛋白降解的广谱性。因此，本发明首次提出了式 (A) 所示结构可以作为 LC3B 招募化合物，通过将式 (A) 所示结构，特别是 2,4-噻唑啉二酮类结构与目标蛋白的配体连接得到蛋白降解剂，可以实现目标蛋白的自噬降解，产生生物学效应，进行相关疾病的治疗和预防。

鉴于此，本发明的目的之一在于提供一类蛋白降解剂。

本发明的目的之二在于提供上述蛋白降解剂的制备方法。

本发明的目的之三在于提供包含上述蛋白降解剂的药物组合物。

本发明的目的之四在于提供上述蛋白降解剂或药物组合物在制备用于治疗、预防和/或改善与 CDK、EZH2、或 RAS 相关疾病的药物中的用途。

为了实现本发明的上述目的，采用以下技术方案：

本发明第一方面提供了一种蛋白降解剂或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物、多晶型、互变异构体、同位素化合物、代谢产物或前药，所述蛋白降解剂包括：

至少一个可以与 LC3 结合的部分（LC3 Binding Moiety，以下有时简称 LCBM 部分）；

至少一个可以与 CDK 或 EZH2 或 RAS 结合的目标蛋白配体（Protein Of Interest Ligand，

以下有时简称 POIL) 部分; 以及,

连接部分 linker, 其用于将所述 LCBM 部分各自独立地与所述 POIL 部分共价连接。

本发明中, LC3 指的是微管相关蛋白 1A/1B-轻链 3 (microtubule-associated protein light chain 3), 其是一种可溶性蛋白, 分子量约为 17 kDa。LC3 普遍存在于哺乳动物组织和培养细胞, 是自噬 (真核细胞的回收系统) 的关键组分。其在自噬体生物合成过程中掺入自噬体的内外膜。因此, LC3 是自噬 (尤其是自噬体形成) 的特异性标志物。

CDK 指的是丝氨酸/苏氨酸激酶家族的细胞周期蛋白依赖激酶。

EZH2 指的是 Enhancer of zeste homologue 2。

RAS 指的是 RAS 蛋白。

在具体的实施方式中, 本发明提供式 (1) 所示的蛋白降解剂或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物、多晶型、互变异构体、同位素化合物、代谢产物或前药,

LCBM-Linker-POIL (1);

其中:

LCBM 表示可以与 LC3 结合的部分;

Linker 表示共价连接部分;

POIL 表示可以与 CDK 或者 EZH2 或者 RAS 结合的目标蛋白配体部分。

上述 LCBM 部分和 POIL 部分可以各自独立地选自小分子化合物。

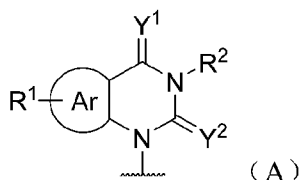
在一些实施方案中, LCBM 部分和 POIL 部分的分子量各自独立地为约 100-约 2000 Da, 优选为约 100-约 1000 Da, 例如约 100-约 900 Da、约 100-约 800 Da、约 100-约 700 Da、约 100-约 600 Da、约 100-约 500 Da。

LCBM 部分可以连接一个或多个 POIL 部分, 反之亦然。在存在多于一个 POIL 部分的情况下, POIL 部分可以各自独立地选择, 各个 POIL 部分之间可以相同, 也可以不同。在一些实施方案中, 存在多个针对相同靶标的 POIL 部分。即使针对相同靶标, 也可以根据需要在分子中使用多个相同或各自不同的 POIL 部分。当使用多于一个 POIL 部分的情况下, 所用的 linker 也可以各自独立地选择。

LCBM 部分

该部分表示可以与 LC3 结合的部分, 是指对于 LC3 蛋白具有亲和力的部分。

在一些实施方案中, LCBM 部分为式(A)所示结构,



其中:


Y¹ 和 Y² 各自独立地选自 O 或 S;

Ar 环选自 C6-C10 芳基或 5-10 元杂芳基;

R¹ 为 Ar 环上的 n 个取代基, n 选自 0-4 的整数, 例如 0, 1, 2, 3, 4;

各个 R^1 各自独立地选自卤素、氰基(-CN)、羟基(-OH)、氨基(-NH₂)、硝基(-NO₂)、羧基(-COOH)、无取代或取代的 C1-C20 烷基、无取代或取代的 C1-C20 烷氧基、C1-C20 烷基-NH-、(C1-C20 烷基)(C1-C20 烷基)N-、C1-C20 烷氧基羰基-NH-、无取代或取代的 C3-C16 环烷基、无取代或取代的 3-16 元杂环基、无取代或取代的 C6-C14 芳基、无取代或取代的 5-15 元杂芳基，所述取代是指所限定基团中的一个或多个氢被选自卤素、氨基(-NH₂)、羟基(-OH)中的一个或多个取代基所取代；

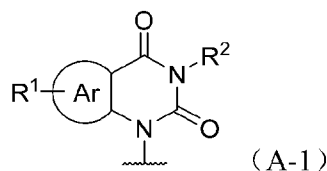
R^2 选自氢、无取代或取代的 C1-C20 烷基、氨基 C1-C20 烷基、(C1-C6 烷基)(C1-C6 烷基)N-C1-C16 烷基、C1-C6 烷基-NH-C1-C16 烷基、无取代或取代的 C3-C16 环烷基、无取代或取代的 C3-C16 环烷基 C1-C6 烷基、无取代或取代的 3-16 元杂环烷基、无取代或取代的 3-10 元杂环烷基 C1-C6 烷基、无取代或取代的 C6-C14 芳基、无取代或取代的 5-15 元杂芳基、无取代或取代的 C6-C14 芳基 C1-C6 烷基、无取代或取代的 5-15 元杂芳基 C1-C6 烷基，所述取代是指所限定基团中的一个或多个氢被选自卤素、氨基、羟基、C1-C3 烷基（例如甲基）、C1-C3 烷氧基（例如甲氧基）、三氟甲基中的一个或多个取代基所取代；

 表示从此处连接至 linker。

在一些实施方案中，式 (A) 中，各个 R^1 各自独立地选自卤素、氰基(-CN)、羟基(-OH)、氨基(-NH₂)、硝基(-NO₂)、羧基(-COOH)、无取代或取代的 C1-C10 烷基、无取代或取代的 C1-C10 烷氧基、C1-C10 烷基-NH-、(C1-C10 烷基)(C1-C10 烷基)N-、C1-C10 烷氧基羰基-NH-、无取代或取代的 C3-C10 环烷基、无取代或取代的 3-10 元杂环基、无取代或取代的 C6-C10 芳基、无取代或取代的 5-10 元杂芳基，所述取代是指所限定基团中的一个或多个氢被选自卤素、氨基(-NH₂)、羟基(-OH)中的一个或多个取代基所取代。

在一些实施方案中，式 (A) 中， R^2 选自氢、无取代或取代的 C1-C10 烷基、氨基 C1-C10 烷基、(C1-C6 烷基)(C1-C6 烷基)N-C1-C10 烷基、C1-C6 烷基-NH-C1-C10 烷基、无取代或取代的 C3-C10 环烷基、无取代或取代的 C3-C10 环烷基 C1-C6 烷基、无取代或取代的 3-10 元杂环烷基、无取代或取代的 3-10 元杂环烷基 C1-C6 烷基、无取代或取代的 C6-C10 芳基、无取代或取代的 5-10 元杂芳基、无取代或取代的 C6-C10 芳基 C1-C6 烷基、无取代或取代的 5-10 元杂芳基 C1-C6 烷基，所述取代是指所限定基团中的一个或多个氢被选自卤素、氨基、羟基、C1-C3 烷基（例如甲基）、C1-C3 烷氧基（例如甲氧基）、三氟甲基中的一个或多个取代基所取代。

本文中，杂芳基和杂环基中可以含有 1-4 个，例如 1-2 个选自 N、O 和 S 中的杂原子。在一些实施方案中，式 (A) 所示结构选自下式 (A-1) 所示结构：



其中，Ar 环选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基；

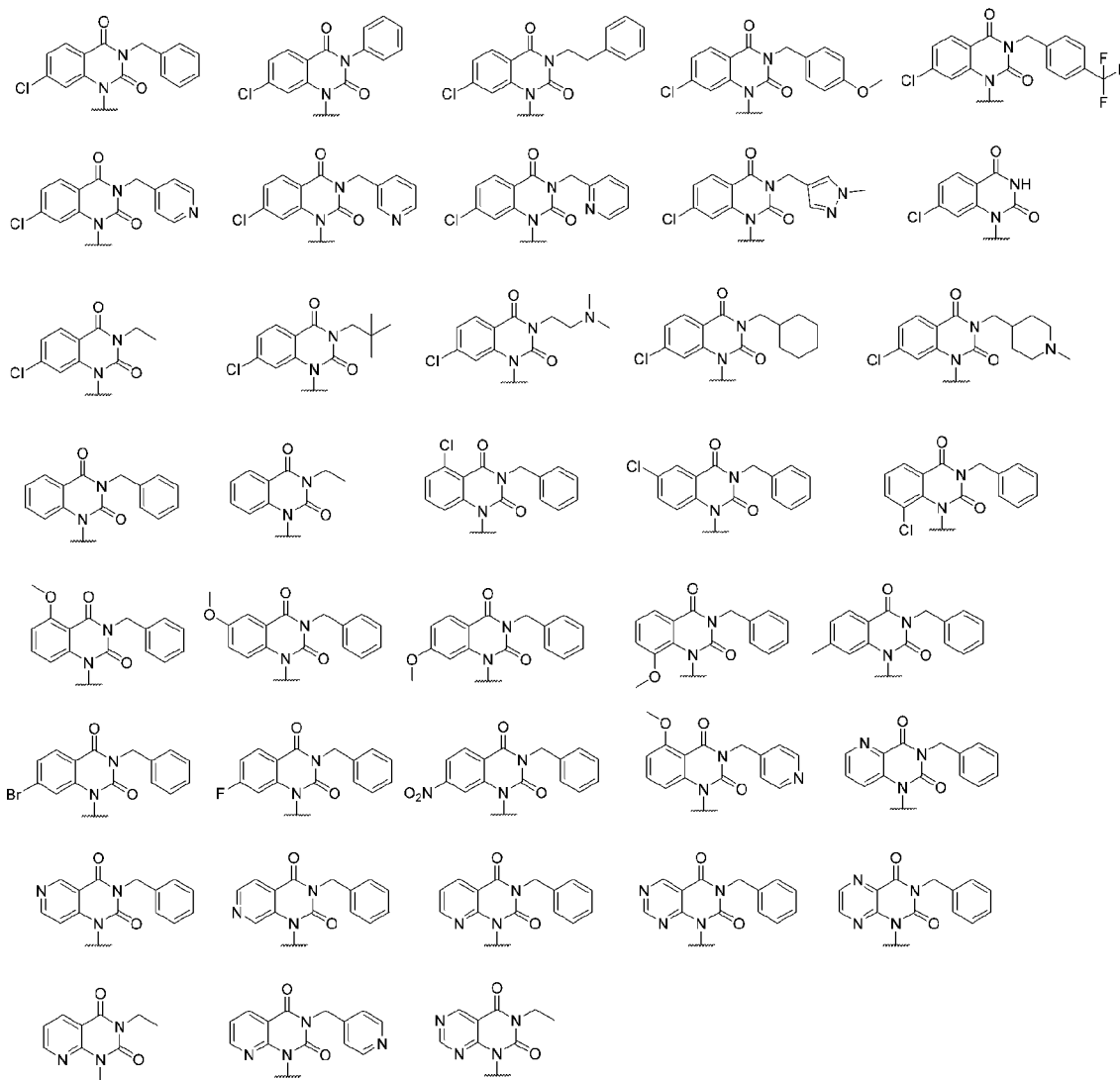
R^1 为 Ar 环上的 n 个取代基，n 选自 0-2 的整数，例如 0，1，2；

各个 R^1 各自独立地选自卤素、硝基、羧基、无取代或取代的 C1-C6 烷基、无取代或取

代的 C1-C6 烷氧基, 所述取代是指所限定基团中的一个或多个氢被选自卤素、氨基、羟基中的一个或多个取代基所取代; 优选地, n 为 0 或 1; R^1 选自卤素、硝基、甲基、甲氧基;

R^2 选自氢、无取代或取代的 C1-C10 烷基、无取代或取代的 C3-C10 环烷基 C1-C6 烷基、无取代或取代的 3-10 元杂环基 C1-C6 烷基、无取代或取代的 C6-C10 芳基、无取代或取代的 5-10 元杂芳基、无取代或取代的 C6-C10 芳基 C1-C6 烷基、无取代或取代的 5-10 元杂芳基 C1-C6 烷基, 所述取代是指所限定基团中的一个或多个氢被选自卤素、氨基、羟基、C1-C3 烷基 (例如甲基)、C1-C3 烷氧基 (例如甲氧基)、三氟甲基中的一个或多个取代基所取代; 优选地, R^2 选自氢、乙基、特戊基、环己基甲基、N-甲基哌啶甲基、N,N-二甲基胺乙基、苯基、苄基、被甲氧基或三氟甲基取代的苄基、苯乙基、吡啶基、N-甲基吡啶基。

在一些实施方案中, 式 (A) 所示结构选自如下结构:



POIL 部分

该部分表示可以与 CDK 或 EZH2 或 RAS 结合的部分, 是指能够与 CDK 或 EZH2 或 RAS 发生相互作用的部分, 即 POIL 部分针对的靶标为 CDK 或 EZH2 或 RAS。

所述 CDK 包括 CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, CDK11, CDK12, CDK13, CDK14, CDK15, CDK16, CDK17, CDK18, CDK19, CDK20,

CDK21 及其所述 CDK 的所有亚型。

在一些实施方案中, POIL 部分能够与 CDK9 结合。

在一些实施方案中, POIL 部分能够与 CDK7 结合。

在一些实施方案中, POIL 部分能够与 CDK2 结合。

在一些实施方案中, POIL 部分能够同时与 CDK2、CDK4、CDK6 结合。

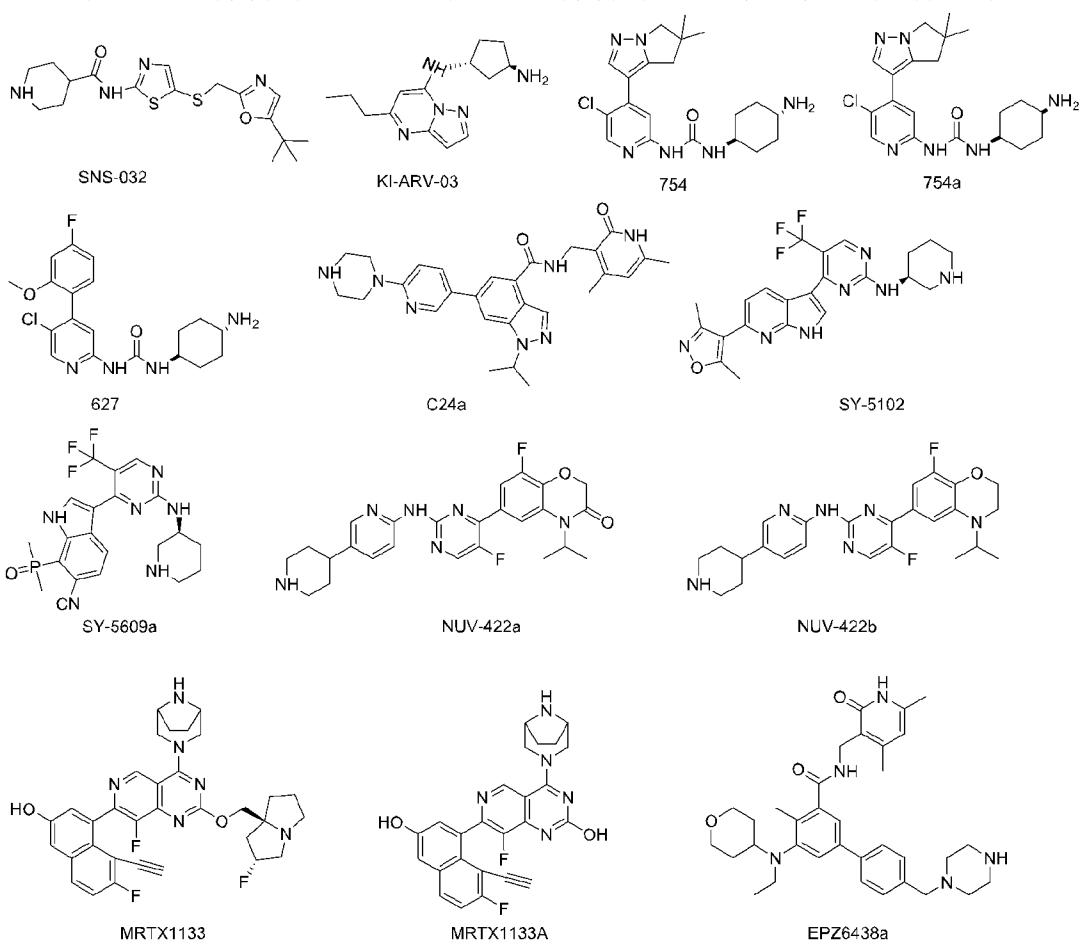
在一些实施方案中, POIL 部分能够与 CDK5 结合。

在一些实施方案中, POIL 部分能够与 EZH2 结合。

在一些实施方案中, POIL 部分能够同时与 EZH2、EED、SUZ12、EZH1 结合。

在一些实施方案中, POIL 部分能够与 RAS 结合。

在一些实施方案中, POIL 部分可以为已上市或文献已报道的 CDK 探针、CDK 抑制剂、EZH2 探针、EZH2 抑制剂、RAS 探针、RAS 抑制剂, 包括但不限于下列化合物:



Linker

Linker 为用于连接 LCBM 部分和 POIL 部分的连接部分, 其可以是化学键或基团。

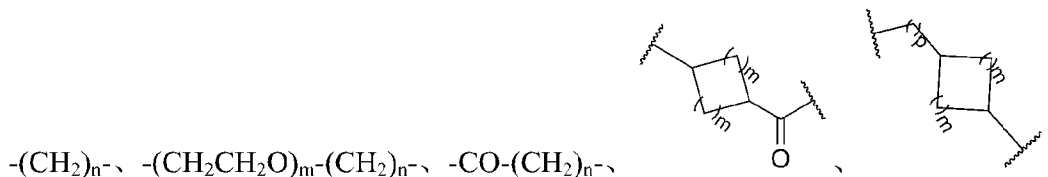
Linker 可以是刚性的, 也可以是柔性的。在一些优选的实施方案中, Linker 是柔性的。

在一些实施方案中, Linker 为化学键。本文中, Linker 为化学键, 表示 LCBM 部分和 POIL 部分直接相连。

在另一些实施方案中, Linker 为包含 1-50, 优选 2-16 (例如 2、3、4、5、6、7、8、9、

10、11、12、13、14、15 或 16), 进一步优选 2-8 (例如 2、3、4、5、6、7、8) 个碳原子的直链或支链亚烷基或饱和环状烷基结构, 其中的 1 个或多个 (例如 2、3、4、5、6 个) 碳原子, 特别是 1 或 2 个碳原子任选地被杂原子代替, 所述杂原子选自 O、S、NR^a、PR^a, 优选为 O、S 或 NR^a, 更优选为 O 或 NR^a, 特别是 O, 其中, R^a 为 H 或 C1-C3 烷基; 或者, 其中的 1 个或多个碳原子, 特别是 1-6 个, 更特别是 1 或 2 个碳原子任选地被 -C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-SO₂- 或具有 0 到 4 个杂原子的 3 到 6 元环代替, 所述杂原子选自 O、S、N、P。

在一些实施方案中, Linker 选自:

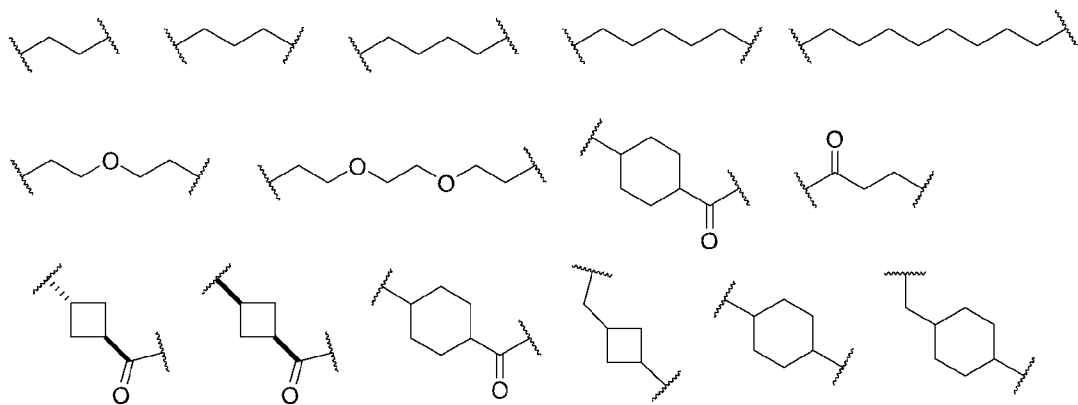


其中, 各个 n 独立地为选自 1-20 的整数 (例如 n 可以为 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20), 优选为 1-16 的整数、1-10 的整数、1-8 的整数;

各个 m 独立地为 1-10 的整数 (例如 m 可以为 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10), 优选为 1-6 的整数、1-2 的整数;

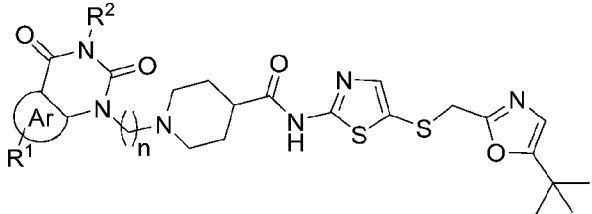
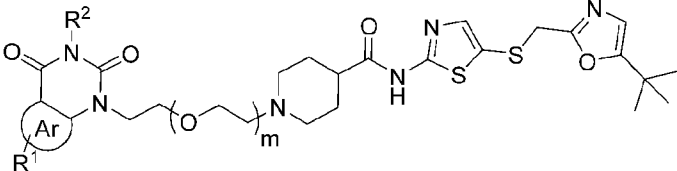
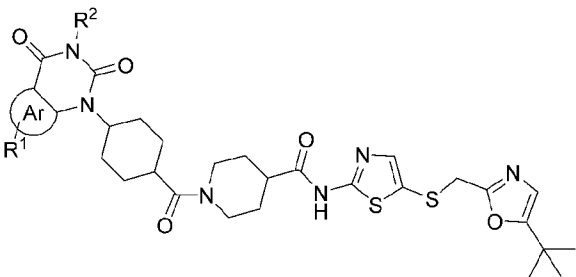
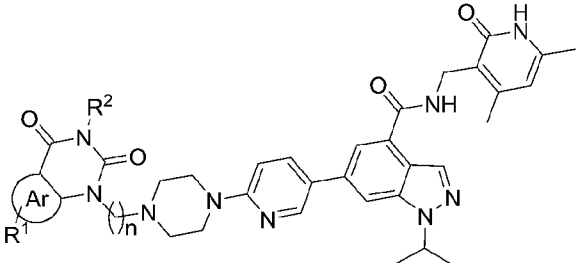
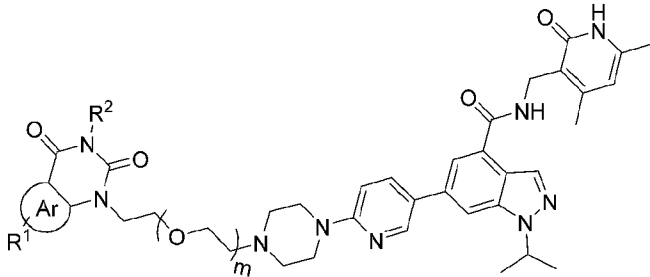
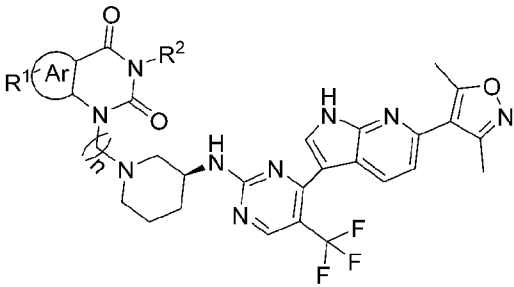
p 为 0-10 的整数, 优选为 0-6 的整数, 更优选为 0-2 的整数。

在一些实施方案中, Linker 选自如下结构:



在一些实施方案中, POIL 部分通过碳原子或者杂原子与 linker 共价连接。所述杂原子选自氧、硫、氮、磷。本领域技术人员可以根据这三部分的结构选择合适的反应用于连接。

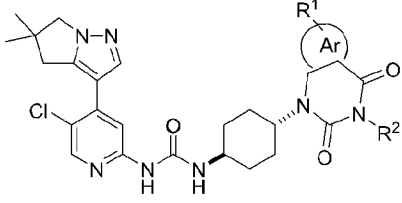
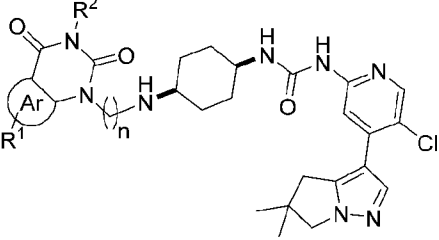
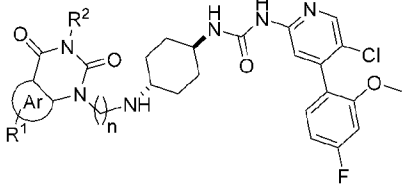
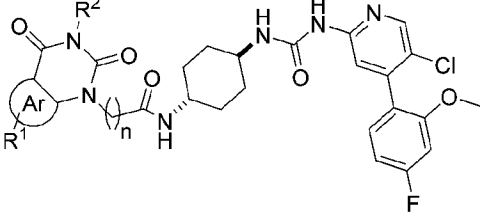
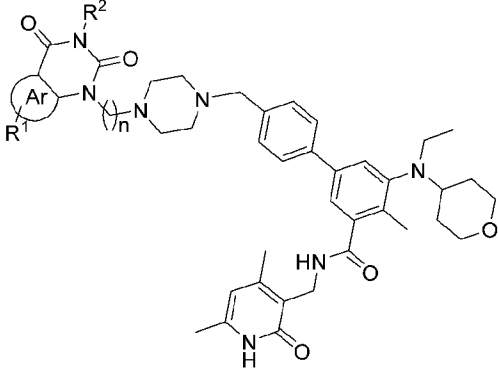
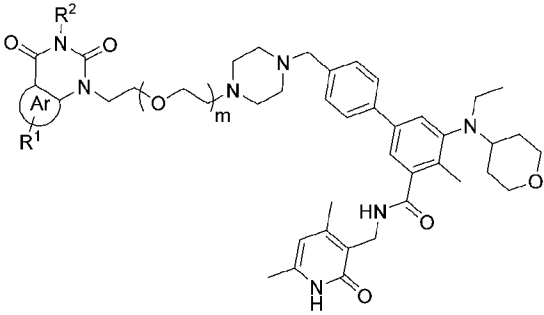
在一些实施方案中, 所述蛋白降解剂选自如下的任一结构:

结构	靶点
	<p>CDK9、cyclin T1 中的一种或多种，特别是同时作用于 CDK9/cyclin T1 复合物</p>
	<p>CDK9、cyclin T1 中的一种或多种，特别是同时作用于 CDK9/cyclin T1 复合物</p>
	<p>CDK9、cyclin T1 中的一种或多种，特别是同时作用于 CDK9/cyclin T1 复合物</p>
	<p>EZH2、EED、SUZ12、EZH1 中的一种或多种，特别是同时作用于 EZH2/EED/SUZ12 复合物和/或 EZH1/EED/SUZ12 复合物</p>
	<p>EZH2、EED、SUZ12、EZH1 中的一种或多种，特别是同时作用于 EZH2/EED/SUZ12 复合物和/或 EZH1/EED/SUZ12 复合物</p>
	<p>CDK7、cyclin H 中的一种或两种，特别是同时作用于 CDK7/cyclin H 复合物</p>

	<p>CDK7、cyclin H 中的一种或两种，特别是同时作用于 CDK7/cyclin H 复合物</p>
	<p>CDK2</p>
	<p>CDK2</p>
	<p>CDK2、CDK 4、CDK 6 及 cyclinA2、cyclin D1、cyclinE1 中的一种或多种，特别是同时作用于 CDK2、CDK 4 和 CDK 6，以及 cyclinA2、cyclin D1 和 cyclinE1</p>
	<p>CDK2、CDK 4、CDK 6 及 cyclinA2、cyclin D1、cyclinE1 中的一种或多种，特别是同时作用于 CDK2、CDK 4 和 CDK 6，以及 cyclinA2、cyclin D1 和 cyclinE1</p>
	<p>CDK2、CDK 4、CDK 6 及 cyclinA2、cyclin D1、cyclinE1 中的一种或多种，特别是同时作用于 CDK2、CDK 4 和 CDK 6，以及 cyclinA2、cyclin D1 和 cyclinE1</p>

	<p>CDK2、CDK 4、CDK 6 及 cyclinA2、cyclin D1、cyclinE1 中的一种或多种，特别是同时作用于 CDK2、CDK 4 和 CDK 6，以及 cyclinA2、cyclin D1 和 cyclinE1</p>
	<p>RAS</p>
	<p>RAS</p>
	<p>CDK9、cyclin T1 中的一种或多种，特别是同时作用于 CDK9/cyclin T1 复合物</p>
	<p>CDK9、cyclin T1 中的一种或多种，特别是同时作用于 CDK9/cyclin T1 复合物</p>
	<p>cyclin A2、cyclin E1、CDK4、CDK6、cyclin D1、CDK4/cyclin D1、CDK6/cyclin D1、CDK4/CDK6/cyclin D1、CDK7、CDK9、cyclin T1 中的一种或多种，特别是同时作用于 CDK9/cyclin T1 复合物和/或 CDK4/CDK6/cyclin D1 复合物</p>

	<p>CDK2、cyclin A2、CDK4、CDK5、CDK6、cyclin D1、CDK4/cyclin D1、CDK6/cyclin D1、CDK7、CDK9、cyclin T1 中的一种或多种,特别是同时作用于 CDK2/cyclin A2 复合物和/或 CDK4/CDK6/cyclin D1 复合物和/或 CDK9/cyclin T1 复合物</p>
	<p>CDK2、cyclin A2、cyclin E1、CDK2-cyclin A2、CDK2/cyclin E1、CDK4、CDK5、CDK6、cyclin D1、CDK4/cyclin D1、CDK6/cyclin D1、CDK7、CDK9、cyclin T1 中的一种或多种,特别是同时作用于 CDK2/cyclin A2/cyclin E1 复合物和/或 CDK4/CDK6/cyclin D1 复合物和/或 CDK9/cyclin T1 复合物</p>
	<p>CDK2、cyclin A2、cyclin E1、CDK2/cyclin A2、CDK2/cyclin E1、CDK4、CDK6、cyclin D1、CDK4/cyclin D1、CDK6/cyclin D1、CDK7、CDK9、cyclin T1 中的一种或多种,特别是同时作用于 CDK2/cyclin A2/cyclin E1 复合物和/或 CDK4/CDK6/cyclin D1 复合物和/或 CDK9/cyclin T1 复合物</p>
	<p>CDK2、cyclin A2、cyclin E1、CDK2-cyclin A2、CDK2/cyclin E1、CDK5、CDK6、cyclin D1、CDK7、CDK9、cyclin T1 中的一种或多种,特别是同时作用于 CDK2/cyclin A2/cyclin E1 复合物和/或 CDK6/cyclin D1 复合物</p>
	<p>CDK2、cyclin A2、cyclin E1、CDK2/cyclin A2、CDK2/cyclin E1、CDK5、CDK6、cyclin D1、CDK7、CDK9、cyclin T1 中的一种或多种,特别是同时作用于 CDK2/cyclin A2/cyclin E1 复合物和/或 CDK6/cyclin D1 复合物和/或 CDK9/cyclin T1 复合物</p>

	<p>cyclin A2、cyclin E1、CDK4、CDK5、cyclin D1、CDK4/cyclin D1、CDK7 中的一种或多种</p>
	<p>cyclin A2、cyclin E1、CDK4、CDK5、cyclin D1、CDK4/cyclin D1、CDK7、CDK9 中的一种或多种，特别是同时作用于 CDK4/ cyclin D1 复合物</p>
	<p>CDK9、cyclin T1 中的一种或多种，特别是同时作用于 CDK9/cyclin T1 复合物</p>
	<p>CDK9、cyclin T1 中的一种或多种，特别是同时作用于 CDK9/cyclin T1 复合物</p>
	<p>EZH2、EED、SUZ12、EZH1 中的一种或多种，特别是同时作用于 EZH2/EED/SUZ12 复合物和/或 EZH1/EED/SUZ12 复合物</p>
	<p>EZH2、EED、SUZ12、EZH1 中的一种或多种，特别是同时作用于 EZH2/EED/SUZ12 复合物和/或 EZH1/EED/SUZ12 复合物</p>

其中，各个n独立地为 1-16 的整数（例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15 或 16），优选为 1-8 的整数（例如 1、2、3、4、5、6、7、8）；

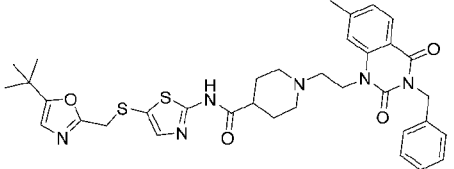
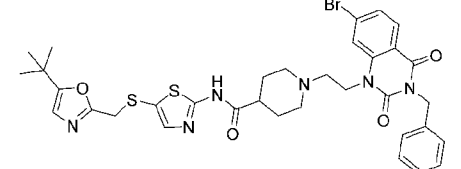
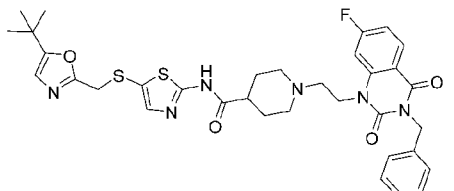
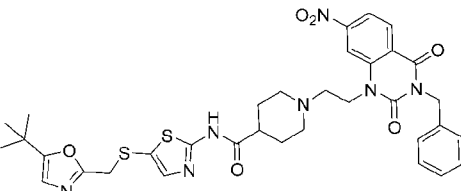
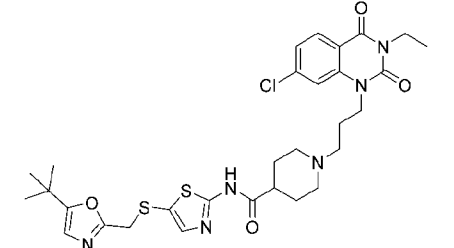
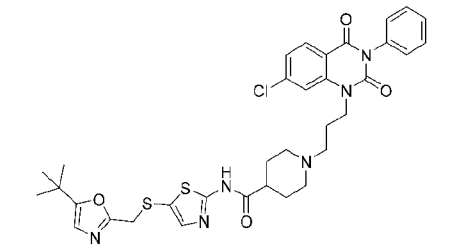
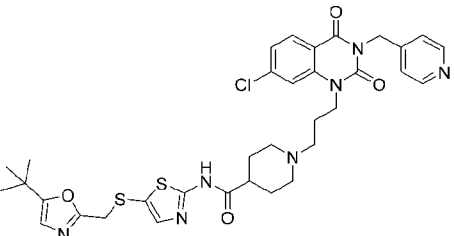
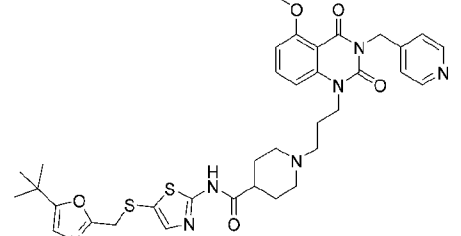
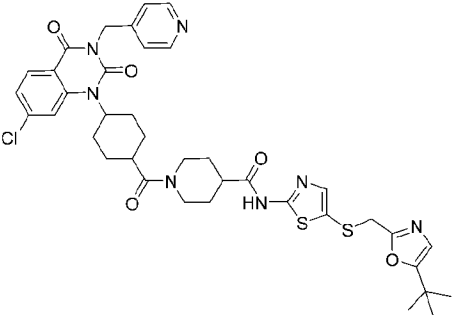
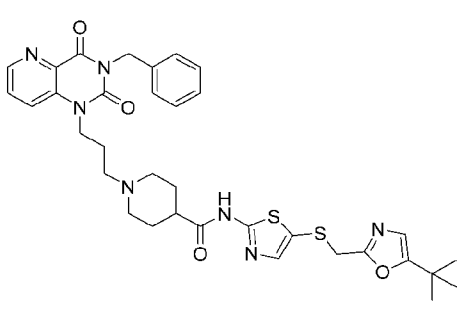
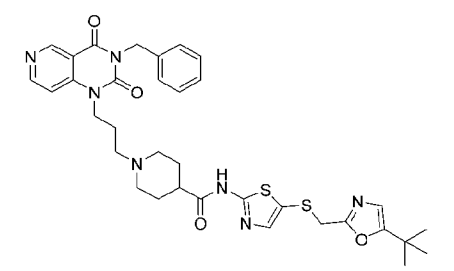
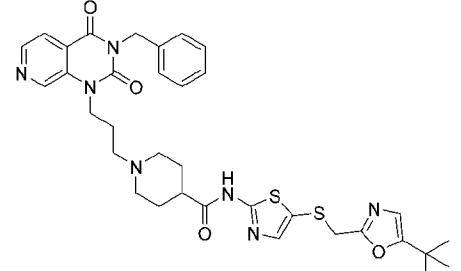
各个 m 独立地为 1-6 的整数 (例如 1、2、3、4、5 或 6), 优选为 1 或 2;

R¹、R² 的定义同上。

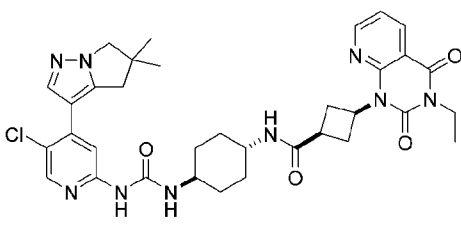
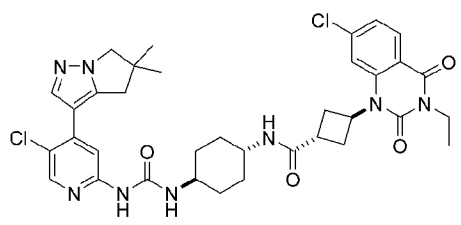
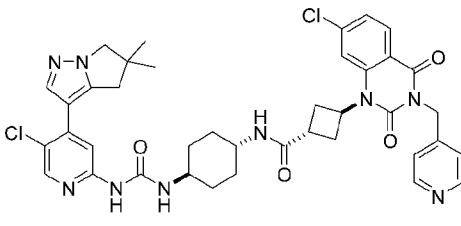
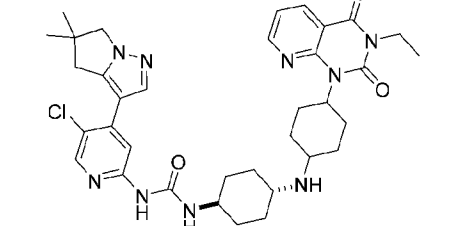
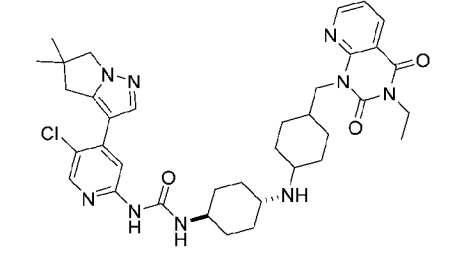
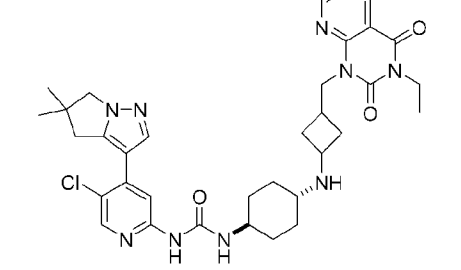
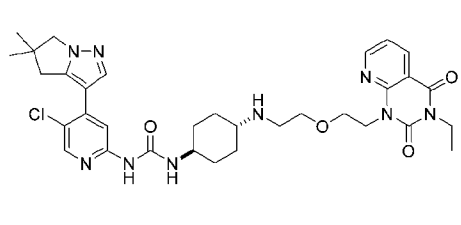
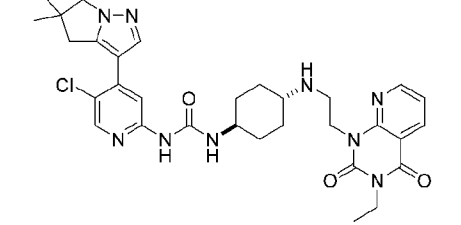
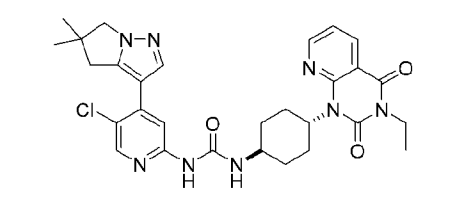
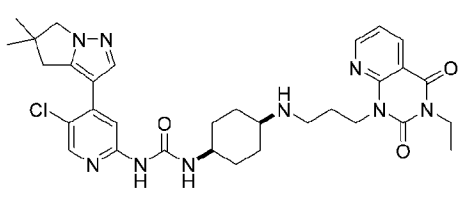
在一些实施例中, 所述蛋白降解剂为 CDK9、cyclin T1 和/或 CDK9-cyclin T1 复合物的降解剂, 选自如下结构:

化合物	结构	化合物	结构
Y1		Y2	
Y3		Y4	
Y5		Y6	
Y7		Y8	
Y9		Y10	
Y11		Y12	

<p>Y13</p>		<p>Y14</p>	
<p>Y15</p>		<p>Y16</p>	
<p>Y17</p>		<p>Y18</p>	
<p>Y19</p>		<p>Y20</p>	
<p>Y21</p>		<p>Y22</p>	
<p>Y23</p>		<p>Y24</p>	
<p>Y25</p>		<p>Y26</p>	
<p>Y27</p>		<p>Y28</p>	

<p>Y29</p>		<p>Y30</p>	
<p>Y31</p>		<p>Y32</p>	
<p>Y33</p>		<p>Y34</p>	
<p>Y35</p>		<p>Y36</p>	
<p>Y37</p>		<p>Y38</p>	
<p>Y39</p>		<p>Y40</p>	

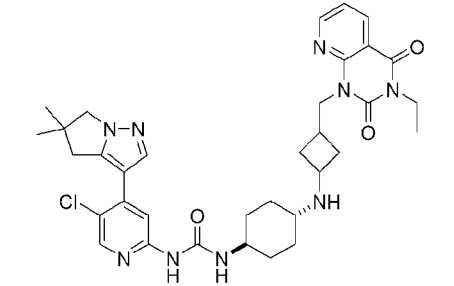
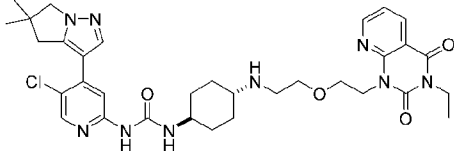
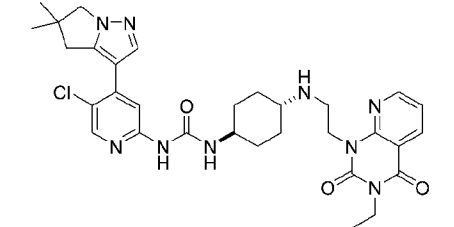
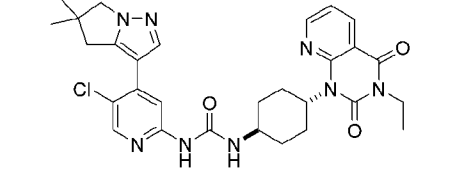
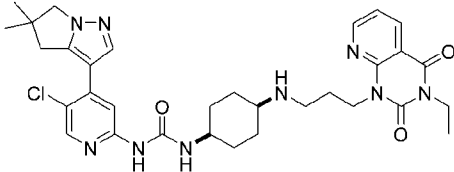
<p>Y41</p>		<p>Y42</p>	
<p>Y43</p>		<p>Y44</p>	
<p>Y45</p>		<p>Y82</p>	
<p>Y83</p>		<p>Y84</p>	
<p>Y85</p>		<p>Y86</p>	
<p>Y95</p>		<p>Y96</p>	

<p>Y97</p>		<p>Y98</p>	
<p>Y99</p>		<p>Y100</p>	
<p>Y101</p>		<p>Y102</p>	
<p>Y103</p>		<p>Y104</p>	
<p>Y105</p>		<p>Y106</p>	

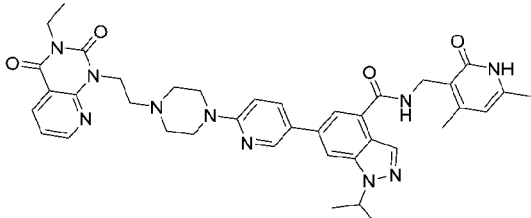
o

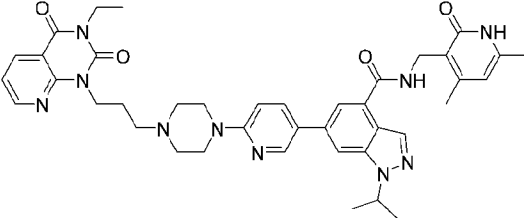
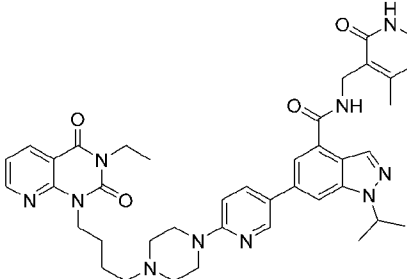
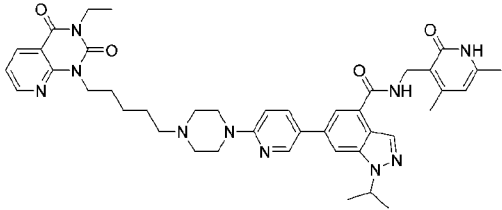
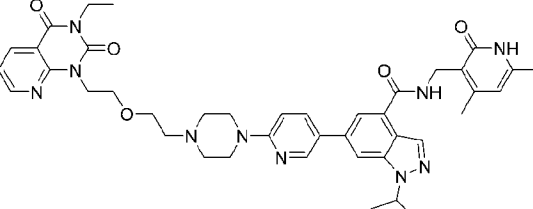
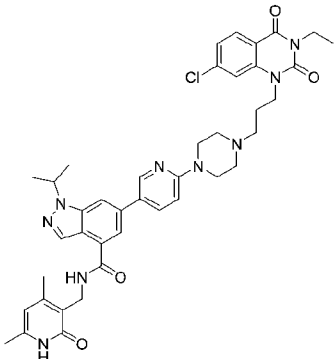
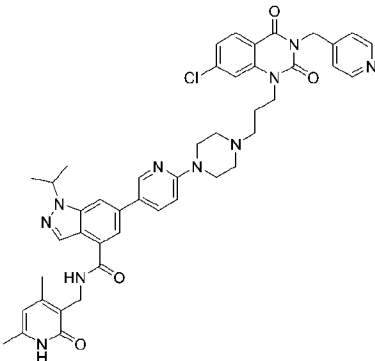
在一些实施例中, 所述蛋白降解剂为 CDK2、cyclin A2、cyclin E1、CDK4、CDK5、CDK6、cyclin D1、CDK7、CDK9 或 cyclin T1 中的一种或多种的降解剂, 选自如下结构:

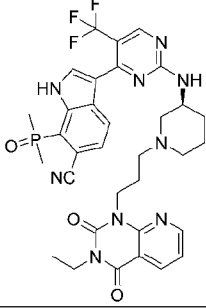
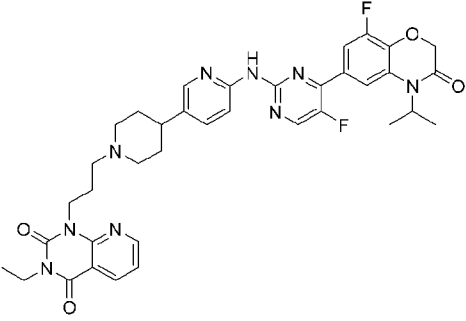
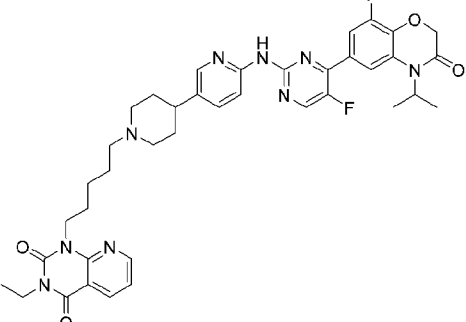
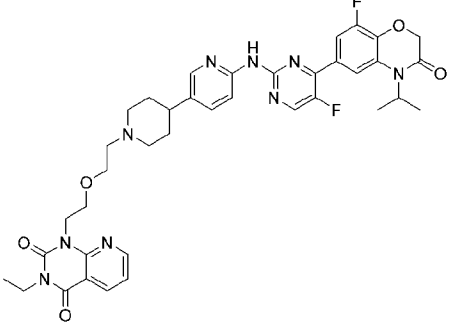
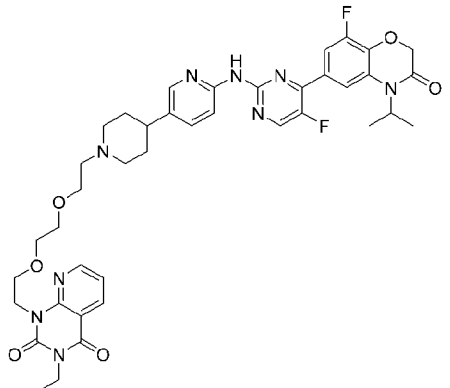
化合物	结构	降解靶标
Y83		CDK2、cyclin A2、cyclin E1、CDK2/cyclin A2、CDK2/cyclin E1、CDK5、CDK6、cyclin D1、CDK6/cyclin D1、CDK7、CDK9、cyclin T1、CDK9/cyclin T1 复合物中的一种或多种, 特别是同时作用于 CDK2/cyclin A2/cyclin E1 复合物和/或 CDK6/cyclin D1 复合物
Y84		cyclin A2、cyclin E1、CDK4、CDK6、cyclin D1、CDK4/cyclin D1、CDK6/cyclin D1、CDK7、CDK9、cyclin T1 中的一种或多种, 特别是同时作用于 CDK4/CDK6/cyclin D1 复合物和/或 CDK9/cyclin T1 复合物
Y95		CDK2、cyclin A2、cyclin E1、CDK2/cyclin A2、CDK2/cyclin E1、CDK5、CDK6、cyclin D1、CDK7、CDK9、cyclin T1 中的一种或多种, 特别是同时作用于 CDK2/cyclin A2/cyclin E1 复合物和/或 CDK6/cyclin D1 复合物和/或 CDK9/cyclin T1 复合物
Y96		CDK2、cyclin A2、cyclin E1、CDK2/cyclin A2、CDK2/cyclin E1、CDK5、CDK6、cyclin D1、CDK7、CDK9、cyclin T1 中的一种或多种, 特别是同时作用于 CDK2/cyclin A2/cyclin E1 复合物和/或 CDK6/cyclin D1 复合物和/或 CDK9/cyclin T1 复合物
Y100		CDK2、cyclin A2、cyclin E1、CDK2/cyclin A2、CDK2/cyclin E1、CDK4、CDK5、CDK6、cyclin D1、CDK4/cyclin D1、CDK6/cyclin D1、CDK7、CDK9、cyclin T1 中的一种或多种, 特别是同时作用于 CDK2/cyclin A2/cyclin E1 复合物和/或 CDK4/CDK6/cyclin D1 复合物和/或 CDK9/cyclin T1 复合物
Y101		CDK2、cyclin A2、cyclin E1、CDK2/cyclin A2、CDK2/cyclin E1、CDK4、CDK5、CDK6、cyclin D1、CDK4/cyclin D1、CDK6/cyclin D1、CDK7、CDK9、cyclin T1 中的一种或多种, 特别是同时作用于 CDK2/cyclin A2/cyclin E1 复合物和/或 CDK4/CDK6/cyclin D1 复合物和/或 CDK9/cyclin T1 复合物

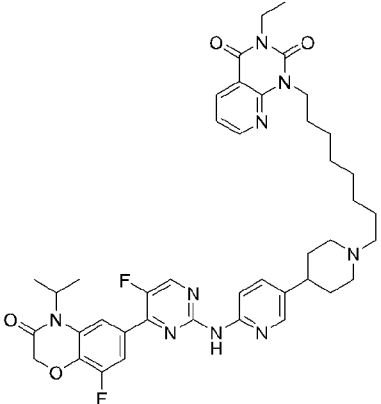
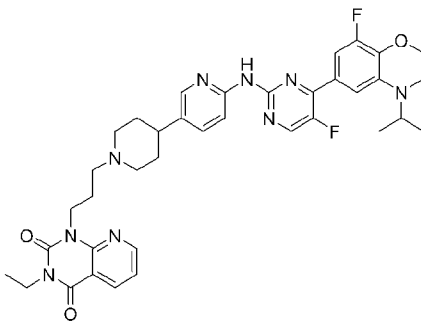
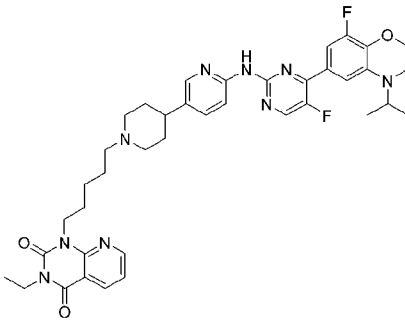
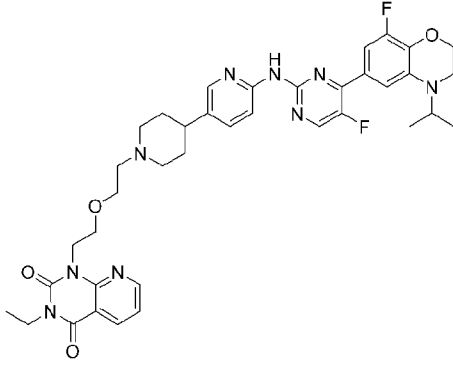
Y102		CDK2、cyclin A2、cyclin E1、CDK2/cyclin A2、CDK2/cyclin E1、CDK4、CDK6、cyclin D1、CDK4/cyclin D1、CDK6/cyclin D1、CDK7、CDK9、cyclin T1 中的一种或多种，特别是同时作用于 CDK2/cyclin A2/cyclin E1 复合物和/或 CDK4/CDK6/cyclin D1 复合物和/或 CDK9/cyclin T1 复合物
Y103		CDK2、cyclin A2、CDK4、CDK5、CDK6、cyclin D1、CDK4/cyclin D1、CDK6/cyclin D1、CDK7、CDK9、cyclin T1 中的一种或多种，特别是同时作用于 CDK2/cyclin A2 复合物和/或 CDK4/CDK6/cyclin D1 复合物和/或 CDK9/cyclin T1 复合物
Y104		CDK2、cyclin A2、cyclin E1、CDK2/cyclin A2、CDK2/cyclin E1、CDK4、CDK5、CDK6、cyclin D1、CDK4/cyclin D1、CDK6/cyclin D1、CDK7、CDK9、cyclin T1 中的一种或多种，特别是同时作用于 CDK2/cyclin A2/cyclin E1 复合物和/或 CDK4/CDK6/cyclin D1 复合物和/或 CDK9/cyclin T1 复合物
Y105		cyclin A2、cyclin E1、CDK4、CDK5、cyclin D1、CDK4/cyclin D1、CDK7 中的一种或多种
Y106		cyclin A2、cyclin E1、CDK4、CDK5、cyclin D1、CDK4/cyclin D1、CDK7、CDK9、中的一种或多种，特别是同时作用于 CDK4/cyclin D1 复合物

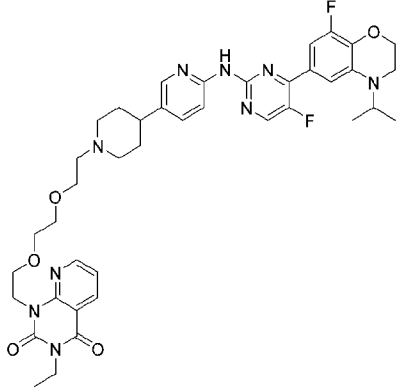
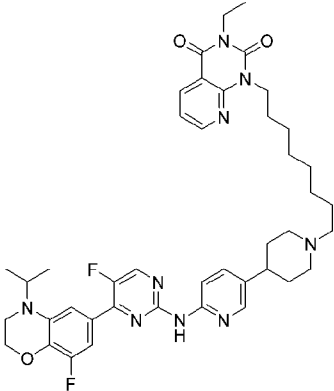
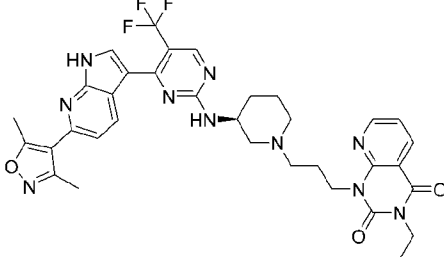
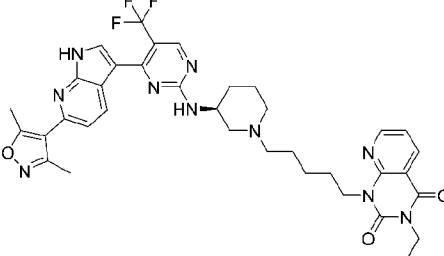
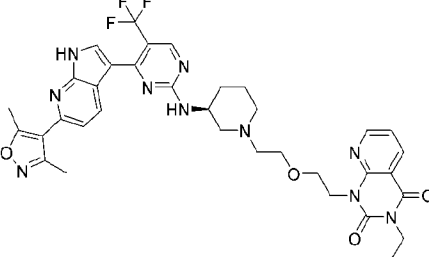
。在有些实施例中，所述蛋白降解剂为 EZH2，EED，SUZ12，EZH1，CDK2，CDK4，CDK6，CDK7，cyclin H，cyclin A2、cyclin E1、cyclin D1 或 RAS 中的一种或多种的降解剂，选自如下结构：

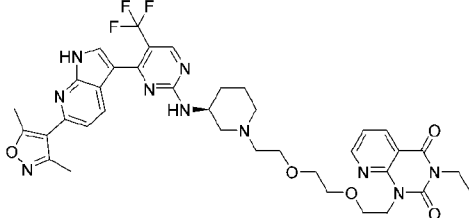
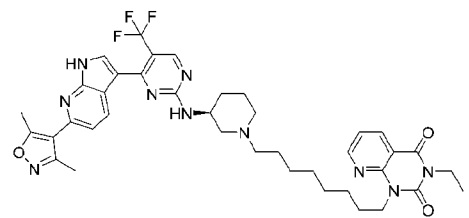
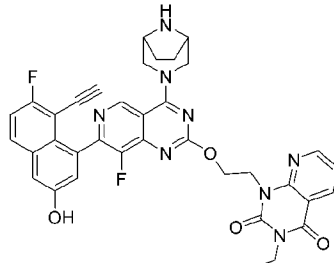
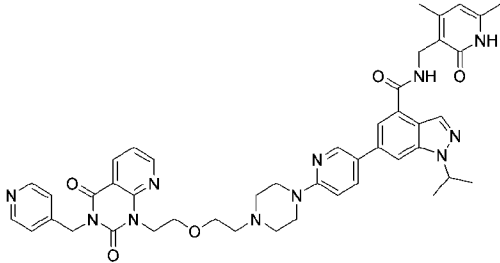
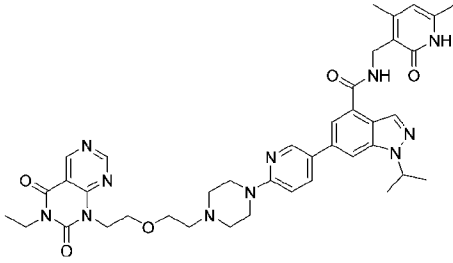
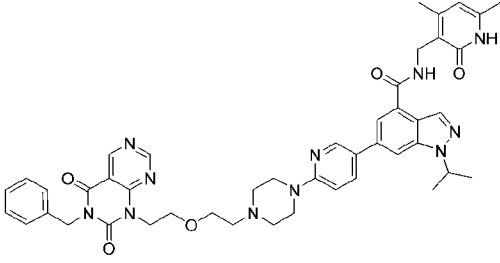
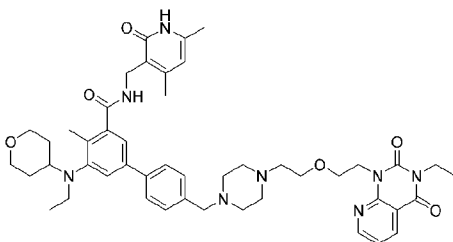
化合物	结构	降解靶标
Y46		EZH2、EED、SUZ12、EZH1 中的一种或多种，特别是同时作用于 EZH2、EED、SUZ12 和 EZH1

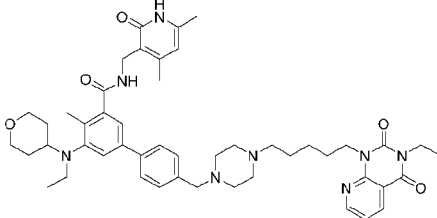
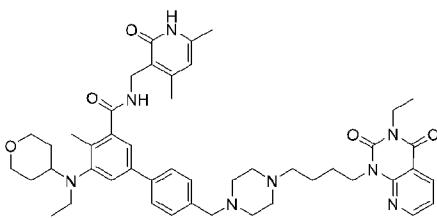
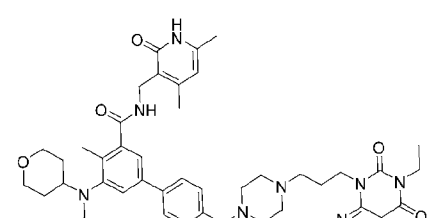
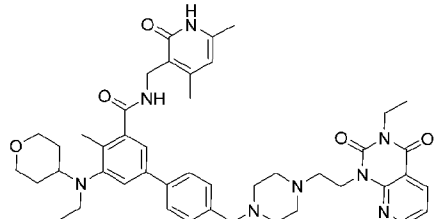
<p>Y47</p>		<p>EZH2、EED、SUZ12、EZH1 中的一种或多种，特别是同时作用于 EZH2、EED、SUZ12 和 EZH1</p>
<p>Y48</p>		<p>EZH2、EED、SUZ12、EZH1 中的一种或多种，特别是同时作用于 EZH2、EED、SUZ12 和 EZH1</p>
<p>Y49</p>		<p>EZH2、EED、SUZ12、EZH1 中的一种或多种，特别是同时作用于 EZH2、EED、SUZ12 和 EZH1</p>
<p>Y50</p>		<p>EZH2、EED、SUZ12、EZH1 中的一种或多种，特别是同时作用于 EZH2、EED、SUZ12 和 EZH1</p>
<p>Y51</p>		<p>EZH2、EED、SUZ12、EZH1 中的一种或多种，特别是同时作用于 EZH2、EED、SUZ12 和 EZH1</p>
<p>Y52</p>		<p>EZH2、EED、SUZ12、EZH1 中的一种或多种，特别是同时作用于 EZH2、EED、SUZ12 和 EZH1</p>

<p>Y53</p>		<p>CDK2</p>
<p>Y54</p>		<p>CDK2、CDK 4、CDK 6 及 cyclinA2、cyclin D1、 cyclinE1 中的一种或多种,特别是同时作用于 CDK2、CDK 4 和 CDK 6, 以及 cyclinA2、 cyclin D1 和 cyclinE1</p>
<p>Y55</p>		<p>CDK2、CDK 4、CDK 6 及 cyclinA2、cyclin D1、 cyclinE1 中的一种或多种,特别是同时作用于 CDK2、CDK 4 和 CDK 6, 以及 cyclinA2、 cyclin D1 和 cyclinE1</p>
<p>Y56</p>		<p>CDK2、CDK 4、CDK 6 及 cyclinA2、cyclin D1、 cyclinE1 中的一种或多种,特别是同时作用于 CDK2、CDK 4 和 CDK 6, 以及 cyclinA2、 cyclin D1 和 cyclinE1</p>
<p>Y57</p>		<p>CDK2、CDK 4、CDK 6 及 cyclinA2、cyclin D1、 cyclinE1 中的一种或多种,特别是同时作用于 CDK2、CDK 4 和 CDK 6, 以及 cyclinA2、 cyclin D1 和 cyclinE1</p>

Y58		<p>CDK2、CDK 4、CDK 6 及 cyclinA2、cyclin D1、cyclinE1 中的一种或多种,特别是同时作用于 CDK2、CDK 4 和 CDK 6, 以及 cyclinA2、cyclin D1 和 cyclinE1</p>
Y59		<p>CDK2、CDK 4、CDK 6 及 cyclinA2、cyclin D1、cyclinE1 中的一种或多种,特别是同时作用于 CDK2、CDK 4 和 CDK 6, 以及 cyclinA2、cyclin D1 和 cyclinE1</p>
Y60		<p>CDK2、CDK 4、CDK 6 及 cyclinA2、cyclin D1、cyclinE1 中的一种或多种,特别是同时作用于 CDK2、CDK 4 和 CDK 6, 以及 cyclinA2、cyclin D1 和 cyclinE1</p>
Y61		<p>CDK2、CDK 4、CDK 6 及 cyclinA2、cyclin D1、cyclinE1 中的一种或多种,特别是同时作用于 CDK2、CDK 4 和 CDK 6, 以及 cyclinA2、cyclin D1 和 cyclinE1</p>

<p>Y62</p>		<p>CDK2、CDK 4、CDK 6 及 cyclinA2、cyclin D1、cyclinE1 中的一种或多种,特别是同时作用于 CDK2、CDK 4 和 CDK 6, 以及 cyclinA2、cyclin D1 和 cyclinE1</p>
<p>Y63</p>		<p>CDK2、CDK 4、CDK 6 及 cyclinA2、cyclin D1、cyclinE1 中的一种或多种,特别是同时作用于 CDK2、CDK 4 和 CDK 6, 以及 cyclinA2、cyclin D1 和 cyclinE1</p>
<p>Y64</p>		<p>CDK7、cyclin H 中的一种或两种,特别是同时作用于 CDK7 和 cyclin H</p>
<p>Y65</p>		<p>CDK7、cyclin H 中的一种或两种,特别是同时作用于 CDK7 和 cyclin H</p>
<p>Y66</p>		<p>CDK7、cyclin H 中的一种或两种,特别是同时作用于 CDK7 和 cyclin H</p>

<p>Y67</p>		<p>CDK7、cyclin H 中的一种或两种，特别是同时作用于 CDK7 和 cyclin H</p>
<p>Y68</p>		<p>CDK7、cyclin H 中的一种或两种，特别是同时作用于 CDK7 和 cyclin H</p>
<p>Y69</p>		<p>RAS</p>
<p>Y87</p>		<p>EZH2、EED、SUZ12、EZH1 中的一种或多种，特别是同时作用于 EZH2、EED、SUZ12 和 EZH1</p>
<p>Y88</p>		<p>EZH2、EED、SUZ12、EZH1 中的一种或多种，特别是同时作用于 EZH2、EED、SUZ12 和 EZH1</p>
<p>Y89</p>		<p>EZH2、EED、SUZ12、EZH1 中的一种或多种，特别是同时作用于 EZH2、EED、SUZ12 和 EZH1</p>
<p>Y90</p>		<p>EZH2、EED、SUZ12、EZH1 中的一种或多种，特别是同时作用于 EZH2、EED、SUZ12 和 EZH1</p>

Y91		EZH2、EED、SUZ12、EZH1 中的一种或多种，特别是同时作用于 EZH2、EED、SUZ12 和 EZH1
Y92		EZH2、EED、SUZ12、EZH1 中的一种或多种，特别是同时作用于 EZH2、EED、SUZ12 和 EZH1
Y93		EZH2、EED、SUZ12、EZH1 中的一种或多种，特别是同时作用于 EZH2、EED、SUZ12 和 EZH1
Y94		EZH2、EED、SUZ12、EZH1 中的一种或多种，特别是同时作用于 EZH2、EED、SUZ12 和 EZH1

。

本发明中的术语定义如下：

如本文所用，“卤素”可以为氟、氯、溴或碘，优选为氟、氯、溴。

如本文所用，单独或者作为复合基团的一部分的术语“C1-C20 烷基”是指具有 1-20 个碳原子的直链或支链烷基，例如“C1-C10 烷基”、“C1-C6 烷基”、“C1-C4 烷基”、“C1-C3 烷基”等。其具体实例可以包括甲基、乙基、丙基、正丙基、异丙基、丁基、正丁基、异丁基、叔丁基、1-甲基-丁基、1-乙基-丁基、戊基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、特戊基、己基、正己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、4-甲基-2-戊基、3,3-二甲基丁基、2-乙基丁基以及类似基团，但不限于此。

如本文所用，术语“C1-C20 烷氧基”是指 RO-基团，其中 R 为如上所述的 C1-C20 烷基，例如“C1-C10 烷氧基”、“C1-C6 烷氧基”、“C1-C4 烷氧基”、“C1-C3 烷氧基”等。烷氧基的具体实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、正己氧基、异己氧基、3-甲基戊氧基、3,3-二甲基丁氧基、2-乙基丁氧基等。

如本文所用，单独或者作为复合基团的一部分的术语“C3-C16 环烷基”是指包含 3-16 个碳原子的完全饱和的环状烃类化合物基团，例如“C3-C10 环烷基”、“C3-C7 环烷基”、“C3-C6 环烷基”、“C4-C6 环烷基”等，其具体实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

如本文所用，单独或者作为复合基团的一部分的术语“3-15 元杂环基”是指环上含有 1 至 4 个，例如 1 至 3 个、1 至 2 个选自氮、氧、硫中的杂原子的 3-15 元环烷基团，其具体实例包括环氧乙烷、四氢咪唑、四氢呋喃等。

如本文所用，单独或者作为复合基团的一部分的术语“C6-C14 芳基”是指具有 6 至 14 个碳原子的单环或多环芳基，例如“C6-C10 芳基”，实例如苯基、萘基，优选为苯基。

如本文所用，单独或者作为复合基团的一部分的术语“5-15 元杂芳基”是指环上具有 5-15 个原子并且环上含有 1 至 4 个选自氮、氧、硫的杂原子的单环或多环（例如双环或三环）芳香环或芳香基团，优选为“5-10 元杂芳环”、“5-6 元杂芳环”、“4-5 元杂芳基”。具体实例包括吡咯基，呋喃基，噻吩基，咪唑基，吡唑基，噁唑基，吡啶-2-基，吡啶-3-基，吡啶-4-基，嘧啶-4-基，嘧啶-5-基，吡嗪-2-基，异噁唑基，噻唑基，异噻唑基，三唑基，噁二唑基，噻二唑基，吡啶基，哒嗪基，嘧啶基，吡嗪基，吡啶基，异吡啶基，吡啶基，苯并三唑基，苯并噻吩基，异苯并噻吩基，苯并呋喃基，苯并异呋喃基，苯并咪唑基，苯并噁唑基，苯并异噁唑基，苯并噻唑基，苯并异噻唑基，苯并噻二唑基，吡啶基，喹啉基、异喹啉基、嘌呤基，咪唑并吡啶基，咪唑并嘧啶基，咪唑并吡嗪基，咪唑并哒嗪基，咪唑并三嗪基，吡啶并吡啶基，吡啶并嘧啶基，吡啶并吡嗪基，吡啶并三嗪基，吡咯并吡啶基，吡咯并嘧啶基，吡咯并哒嗪基，吡咯并吡嗪基和吡咯并三嗪基等，优选为吡啶基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基。

如本文所用，“药学上可接受的盐”包括式 (I) 化合物的阴离子盐和阳离子盐，例如式 (1) 化合物与酸或碱形成的盐；例如式 (1) 化合物的无机酸或有机酸盐；优选地，所述无机酸包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸、碳酸、高氯酸；优选地，所述有机酸包括甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、柠檬酸、枸橼酸、酒石酸、苦味酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、谷氨酸、双羧萘酸；或者式 (1) 化合物的无机碱或有机碱盐；例如式 (I) 化合物的碱金属的盐、碱土金属的盐、铵盐；优选地，所述碱金属包括钠、钾、锂、铯，所述碱土金属包括镁、钙、锶，例如所述有机碱包括三烷基胺、吡啶、喹啉、哌啶、咪唑、甲基吡啶、二甲氨基吡啶、二甲苯胺、N-烷基吗啉、1,5-二氮杂双环 [4.3.0] 壬烯-5、1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳烯-7、1,4-二氮杂双环 [2.2.2] 辛烷；优选地，所述三烷基胺包括三甲胺、三乙胺、N, N-二异丙基乙胺；优选地，所述 N-烷基吗啉包括 N-甲基吗啉。

本发明的化合物可以含有手性中心，照此可以存在不同的异构形式。如本文所用的“异构体”指具有相同分子式、但是原子的排列和构型有区别的不同化合物。如本文所用，“立体异构体”包括非对映异构体、对映异构体和外消旋物，几何异构体，构象异构体(包括旋转异构体和阻转异构体)。

本发明另一方面，提供了一种蛋白降解剂的制备方法，所述方法包括 LC3 结合部分的合成方法及通过共价连接将可以与 LC3 结合的部分与可以与 CDK 和 EZH2 和 RAS 结合的部分连接起来的步骤。

实现连接的反应类型包括亲核取代反应、mitsunobu 反应、缩合反应等，但不限于此。在一些实施方案中，蛋白降解剂的药学上可接受的盐，可以通过将蛋白降解剂溶于相

应的酸饱和的醇溶液或乙酸乙酯溶液或二氧六环溶液中进行反应而制备，例如：将蛋白降解剂溶于氯化氢饱和的甲醇溶液，室温搅拌 30 分钟，将溶剂蒸干，即可制得相应的蛋白降解剂的盐酸盐。但本发明不限于此，本领域技术人员可以根据蛋白降解剂的性质采用任何适合的成盐方式。

本发明再一方面，提供了一种药物组合物，其包含治疗有效量的选自上述蛋白降解剂或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物、多晶型、互变异构体、同位素化合物、代谢产物或前药中的一种或多种以及任选存在的药学上可接受的载体。

所述药学上可接受的载体是指药学领域常规的药物载体，例如：稀释剂，如水等；填充剂，如淀粉、蔗糖等；粘合剂，如纤维素衍生物、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮；湿润剂，如甘油；崩解剂，如琼脂、碳酸钙和碳酸氢钠；吸收促进剂，如季铵化合物；表面活性剂，如十六烷醇；吸附载体，如高岭土和皂粘土；润滑剂，如滑石粉、硬脂酸钙和硬脂酸镁和聚乙二醇等。另外，还可以在上述药物组合物中加入其它辅剂，如香味剂和甜味剂等。

本发明的蛋白降解剂或其组合物可以以常规制剂形式口服或肠胃外给药至患者，所述常规制剂形式为，比如，胶囊、微囊、片剂、颗粒剂、散剂、锭剂、丸剂、栓剂、注射剂、混悬剂、糖浆、贴剂、乳膏剂、洗剂、软膏剂、凝胶、喷雾剂、溶液和乳剂。适合的制剂可以使用常规的有机或无机添加剂，通过通常采用的方法制备，所述有机或无机添加剂为，比如，赋形剂（例如，蔗糖、淀粉、甘露醇、山梨醇、乳糖、葡萄糖、纤维素、滑石、磷酸钙或碳酸钙）、粘合剂（例如，纤维素、甲基纤维素、羟甲基纤维素、聚丙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、阿拉伯胶、聚乙二醇、蔗糖或淀粉）、崩解剂（例如，淀粉、羧甲基纤维素、羟丙基淀粉、低取代的羟丙基纤维素、碳酸氢钠、磷酸钙或柠檬酸钙）、润滑剂（例如，硬脂酸镁、轻质无水硅酸、滑石或月桂基硫酸钠）、矫味剂（例如，柠檬酸、薄荷醇、甘氨酸或橘子粉）、防腐剂（例如，苯甲酸钠、亚硫酸氢钠、尼泊金甲酯或尼泊金丙酯）、稳定剂（例如，柠檬酸、柠檬酸钠或乙酸）、助悬剂（例如，甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或硬脂酸铝）、分散剂（例如，羟丙基甲基纤维素）、稀释剂（例如，水）和底蜡（例如，可可脂、白凡士林或聚乙二醇）。

可调整给药方案以提供最佳所需响应。例如，以注射剂形式用药时，可给药单次推注、团注和/或连续输注，等等。例如，可随时间给药数个分剂量，或可如治疗情况的急需所表明而按比例减少或增加剂量。例如，可随时间给药数个分剂量，或可依据治疗情况而按比例减少或增加剂量。要注意，剂量值可随要减轻的病况的类型及严重性而变化，且可包括单次或多次剂量。一般地，治疗的剂量是变化的，这取决于所考虑的事项，例如：待治疗患者的年龄、性别和一般健康状况；治疗的频率和想要的效果的性质；组织损伤的程度；症状的持续时间；以及可由各个医师调整的其它变量。要进一步理解，对于任何特定个体，具体的给药方案应根据个体需要及给药组合物或监督组合物的给药的人员的专业判断来随时间调整。可以通过临床领域的普通技术人员容易地确定所述药物组合物的施用量和施用方案。例如，本发明的蛋白降解剂或其组合物可以以分剂量每天 4 次至每 7 天给药 1 次，给药量可以是例如 0.01~1000mg/次。可以一次或多次施用需要的剂量，以获得需要达到的

结果。也可以以单位剂量形式提供根据本发明的药物组合物。

本发明另一方面提供了上述的蛋白降解剂或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物、多晶型、互变异构体、同位素化合物、代谢产物或前药，或者药物组合物在制备用于降解 CDK9、cyclin T1、CDK9-cyclin T1 复合物、EZH2、EED、SUZ12、EZH1、CDK2、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、cyclin H、cyclin A2、cyclin E1、cyclin D1 或 RAS 中一种或多种蛋白，特别是同时降解 CDK9 和 cyclin T1，EZH2、EED、SUZ12 和 EZH1，CDK2、CDK4 和 CDK6，CDK5、以及 cyclin A2、cyclin E1 和 cyclin D1 的产品的用途。该产品可以作为药物，也可用于临床前或实验室研究，例如作为相关蛋白降解或对应通路研究的试剂使用。

本发明另一方面提供了上述的蛋白降解剂或药物组合物在制备用于治疗、预防和/或改善 CDK 或 EZH2 或 RAS 相关疾病或病症的药物中的用途。

本发明另一方面提供了上述的蛋白降解剂在用于治疗、预防和/或改善 CDK 或 EZH2 或 RAS 相关疾病或病症中的用途。

上述 CDK 或 EZH2 或 RAS 相关疾病或病症包括但不限于如下：

炎症：如关节炎，类风湿性关节炎，脊椎关节病，痛风性关节炎，骨关节炎，青少年关节炎和其他关节炎病症等；皮肤相关病症：如牛皮癣，湿疹，烧伤，皮炎，神经炎症等；过敏，疼痛，发热；肺部疾病：如肺部炎症，成人呼吸窘迫综合征，肺部肉瘤病，哮喘，矽肺病，慢性肺部炎症疾病，和慢性阻塞性肺病(COPD)等；心血管疾病：如动脉硬化，心肌梗塞(包括心肌梗塞后适应症)，血栓形成，充血性心力衰竭，心脏再灌注损伤等；以及与高血压和/或心力衰竭相关的并发症，如血管器官损伤，再狭窄，心肌病；中风，包括缺血性和出血性中风；再灌注损伤；局部缺血，包括中风和脑局部缺血，以及由心脏/冠状动脉旁路、神经变性疾病、肝病或肾炎引起的局部缺血；胃肠道病症：如炎症性肠病，克罗恩病，胃炎，肠易激综合征，溃疡性结肠炎，溃疡性疾病，胃溃疡，病毒和细菌感染等；败血症：包括败血性休克，革兰氏阴性败血症等；疟疾；脑膜炎；HIV 感染；机会性感染；继发于感染或恶性肿瘤的恶病质；继发于获得性免疫缺陷综合症(AIDS)的恶病质，AIDS，ARC (AIDS 相关综合征)；疱疹病毒感染引起的肌痛；流行性感冒；自身免疫性疾病；移植抗宿主反应和同种异体移植排斥反应；骨吸收疾病；骨质疏松症；多发性硬化症；癌症：如白血病，淋巴瘤，结肠直肠癌，脑癌，骨癌，上皮细胞来源的肿瘤(上皮癌)，基底细胞癌，腺癌，胃肠癌，唇癌，口腔癌，食道癌，小肠癌，胃癌，结肠癌，肝癌，膀胱癌，胰腺癌，卵巢癌，宫颈癌，肺癌，乳腺癌，皮肤癌，鳞状细胞和/或基底细胞癌，前列腺癌，肾细胞癌和其他已知影响全身上皮细胞的癌症，慢性髓性白血病(CML)，急性髓性白血病(AML)和急性早幼粒细胞白血病(APL)；中枢神经系统疾病：包括具有炎性或凋亡组分的中枢神经系统疾病，阿尔茨海默病，帕金森病，亨廷顿病，肌萎缩侧索硬化，脊髓损伤和周围神经病，或 B 细胞淋巴瘤等。

此外，通过借助本申请的蛋白降解剂(例如本文所述的那些)的 LC3 介导的自噬降解调节细胞内 CDK 或 EZH2 或 RAS 的量，本发明也为治疗、预防或改善 CDK 或 EZH2 或 RAS 在其中起作用的疾病或病症提供了新的范例。

本发明提供的蛋白降解剂，或本发明的药物组合物还可以与用于治疗或预防肿瘤的其他治疗剂联用。

本发明具有以下有益效果：

本发明提供了一系列对 LC3 具有招募作用的含 2,4-噻唑啉二酮类的小分子，得到了一系列对于 CDK9 以及 cyclin T1 或 EZH2、EED、SUZ12 以及 EZH1 或 CDK2/4/6 以及 cyclin A2/E1/D1 或 RAS 或 CDK2 或 CDK7 以及 cyclin H 具有降解作用的蛋白降解剂，这些降解剂体现了优异的抗肿瘤活性，并且，本发明也提供了一种降解蛋白复合物的手段。

在上文中已经详细地描述了本发明，但是上述实施方式本质上仅是例示性，且并不欲限制本发明。此外，本文并不受前述现有技术或发明内容或以下实施例中所描述的任何理论的限制。

附图说明

图 1 示出了代表性化合物诱导 CDK9 和 Cyclin T1 蛋白降解并下调 Mcl-1 蛋白的 Western Blot 实验结果，其中 A 为 100 nM 的化合物 Y33、Y35、Y41、Y44、Y45 处理 WSU-DLCL2 细胞，B 为 1 μ M 的化合物 Y1、Y2、Y3、Y4、Y5 处理 WSU-DLCL2 细胞。

图 2 中 A 示出了代表性化合物 Y2、Y3 诱导 CDK9 和 LC3B 的结合，图 2 中 B 示出了化合物 Y35 的降解效果可以被自噬晚期抑制剂巴弗洛霉素 A1 (BafA1) 抑制，表明了自噬-溶酶体降解途径。

图 3 示出了化合物 Y44、Y82-Y86 在 100 nM 浓度下诱导 CDK9 和 Cyclin T1 蛋白降解并下调 Mcl-1 蛋白的 Western Blot 实验结果。

图 4 中 A 示出了化合物 Y53 在系列浓度 (0.1 μ M, 1 μ M, 10 μ M) 下对 CDK2 的降解效果；图 4 中 B 示出了化合物 Y67 在 10 μ M 浓度下对 CDK7 以及相应 cyclin H 的降解效果；图 4 中 C 示出了化合物 Y62 对 CDK2 及其相应的 cyclin A2、cyclin E1 和 CDK6 及其相应 cyclin D1 的降解效果；图 4 中 D 示出了在 10 μ M 浓度下 Y59, Y60, Y61 对 CDK2/4/6 以及相应的 cyclin A2/E1/D1 的降解效果。

图 5 中 A 示出了化合物 Y47、Y50 在 10 μ M 浓度下对 EZH2、EED、SUZ12 复合物以及 EZH1 的降解效果；图 5 中 B 示出了化合物 Y50、Y87-Y89 在 10 μ M 浓度下对 EZH2、EED、SUZ12 复合物以及 EZH1 的降解效果。

图 6 示出了化合物 Y69 对 Ras 蛋白的降解效果，其具有时间和浓度依赖性，同时也可以下调相关蛋白 pERK T202/Y204 和 ERK 的水平。

图 7 示出了代表性化合物诱导 CDK2、cyclin A2、cyclin E1、CDK4、CDK5、CDK6、cyclin D1、CDK7、CDK9 和 Cyclin T1 蛋白降解的 Western Blot 实验结果，其中 A 为 100 nM 的化合物 Y83、Y95、Y96 处理 WSU-DLCL2 细胞，B 为 100 nM 的化合物 Y84、Y100-Y106 处理 WSU-DLCL2 细胞。

具体实施方式

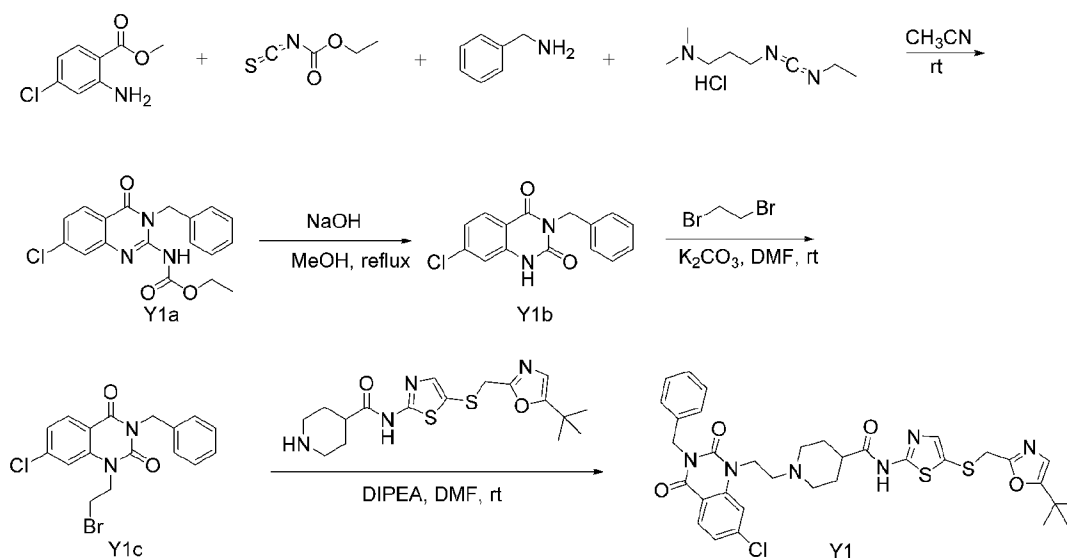
下面结合实施例对本发明作进一步的说明，需要说明的是，提供以下实施例仅出于说明目的并不构成对本发明要求保护范围的限制。

除特殊说明外，在实施例中所采用的原料、试剂、方法等均为本领域常规的原料、试

剂、方法。

在以下实施例中，核磁共振氢谱用 BrukerAMX-400 型核磁共振仪记录，化学位移 δ 的单位为 ppm。如无特别说明，所有反应溶剂均按照常规方法进行纯化。柱层析用硅胶(200-300目)为青岛海洋化工分厂生产。薄层层析使用 GF254 高效板，为烟台化工研究所生产。制备型薄层层析板由中国科学院上海药物研究所制备，固定相采用 GF254 (HG/T2354-92)硅胶和羧甲基纤维素钠(800-1200)制备，分别为青岛海洋化工有限公司和中国医药(集团)上海化学试剂公司生产。如无特别标注，所有溶剂均为分析纯试剂，所用试剂均购自国药集团化学试剂有限公司。采用碘、紫外荧光等方法显色。减压蒸除有机溶剂在旋转蒸发仪中进行。

实施例 1 蛋白降解剂 Y1 的合成



第一步

将 2-氨基-4-氯苯甲酸甲酯 (1.0g, 5.39mmol) 溶于 27 mL 无水乙腈中，加入乙氧羰基异硫氰酸酯(0.8mL, 6.47mmol)，室温搅拌过夜，原料消耗完后加入苄胺(0.9mL, 8.08mmol)和 1-(3-二甲胺丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDCI, 2.1g, 10.78mmol)，室温搅拌 24 小时，旋去乙腈之后溶于乙酸乙酯中，之后乙酸乙酯相用 1M 盐酸洗两遍，水洗一遍，无水硫酸钠干燥，旋去乙酸乙酯，乙醚打浆得 Y1a (白色固体, 1.5g, 收率 77.8%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 12.90 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 7.36 – 7.24 (m, 4H), 7.20 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

第二步

将 Y1a (1.5g, 4.19mmol) 溶于 51ml 甲醇中，加入 1M 氢氧化钠水溶液 8 mL，回流 2 小时，旋去甲醇，加入二氯甲烷，二氯甲烷层水洗一遍，饱和氯化钠水溶液洗一遍，无水硫酸钠干燥，硅胶柱层析，得到 Y1b (白色固体, 150mg, 收率 12.5%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.27 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 3H), 7.21 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H)。

第三步

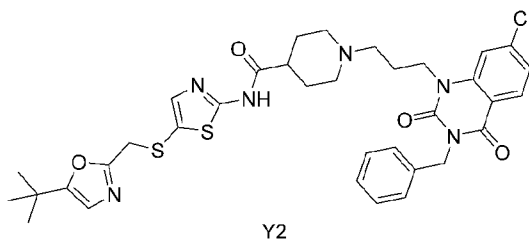
将 Y1b (50mg, 0.17mmol) 溶于 1mL DMF 中，加入 1,2-二溴乙烷 (60 μ L, 0.70mmol)，

碳酸钾 (48mg, 0.35mmol), 室温搅拌过夜, 加入乙酸乙酯和水, 乙酸乙酯层用水洗 4 遍, 饱和氯化钠水溶液洗一遍, 无水硫酸钠干燥, 硅胶柱层析, 得到 Y1c (白色固体, 35mg, 收率 50.7%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.36 – 7.23 (m, 5H), 5.26 (s, 2H), 4.47 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H).

第四步

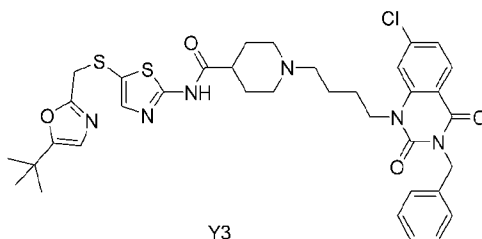
将 Y1c (49mg, 0.12mmol) 溶于 1mL DMF 中, 加入 SNS-032 (47mg, 0.12mmol), 二异丙基乙胺 (DIPEA, 62μL, 0.37mmol), 室温搅拌过夜, 原料消耗完全后, 加入乙酸乙酯和水, 乙酸乙酯层用水洗 4 次, 饱和氯化钠水溶液洗一次, 无水硫酸钠干燥, 硅胶柱层析, 得到 Y1 (白色固体, 20mg, 收率 23.2%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.40 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 3H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.26 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.09 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.45 – 2.34 (m, 1H), 2.26 – 2.15 (m, 2H), 1.94 – 1.80 (m, 4H), 1.26 (s, 9H).

实施例 2 蛋白降解剂 Y2 的合成



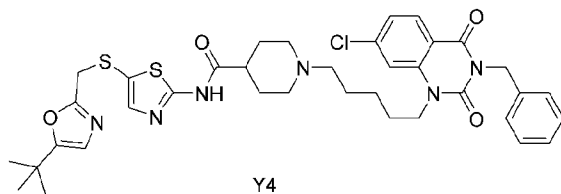
合成方法同实施例 1, 将 1,2-二溴乙烷换成 1,3-二溴丙烷, 得到蛋白降解剂 Y2 (白色固体, 收率 63.4%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.30 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 7.29 – 7.25 (m, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.02 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 2.51 – 2.39 (m, 3H), 2.03 – 1.88 (m, 8H), 1.26 (s, 9H).

实施例 3 蛋白降解剂 Y3 的合成



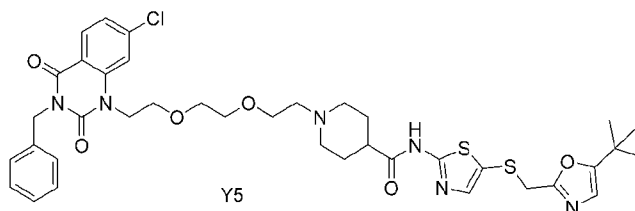
合成方法同实施例 1, 将 1,2-二溴乙烷换成 1,4-二溴丁烷, 得到蛋白降解剂 Y3 (白色固体, 收率 38.3%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.57 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 4H), 7.22 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.18 – 4.11 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.04 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.56 – 2.39 (m, 3H), 2.18 – 2.03 (m, 2H), 2.01 – 1.90 (m, 4H), 1.84 – 1.73 (m, 2H), 1.72 – 1.62 (m, 2H), 1.26 (s, 9H).

实施例 4 蛋白降解剂 Y4 的合成



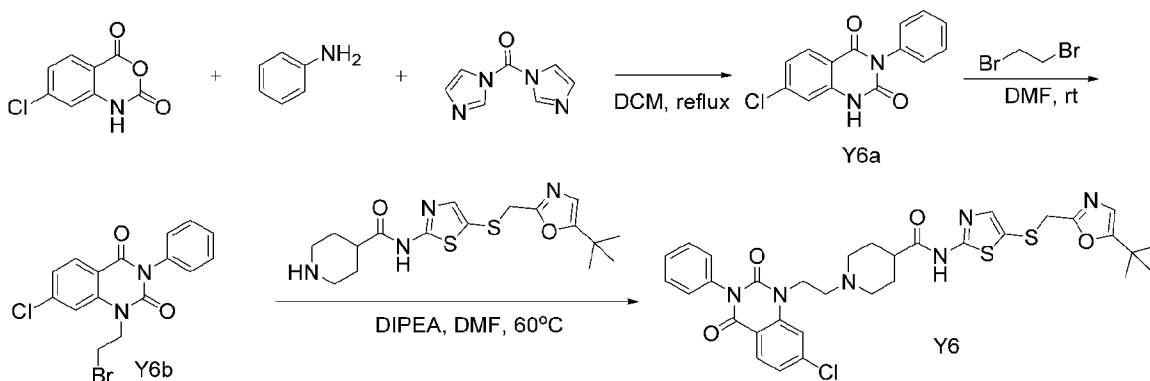
合成方法同实施例 1，将 1,2-二溴乙烷换成 1,5-二溴戊烷，得到蛋白降解剂 Y4（白色固体，收率 47.0%）。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.26 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.35 – 7.26 (m, 3H), 7.23 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.13 – 4.06 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.03 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.47 – 2.36 (m, 3H), 2.14 – 2.00 (m, 2H), 1.98 – 1.87 (m, 4H), 1.81 – 1.71 (m, 2H), 1.68 – 1.56 (m, 2H), 1.51 – 1.38 (m, 2H), 1.26 (s, 9H)。

实施例 5 蛋白降解剂 Y5 的合成



合成方法同实施例 1，将 1,2-二溴乙烷换成三乙二醇双对甲苯磺酸酯，得到蛋白降解剂 Y5（白色固体，收率 69.8%）。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.64 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 3H), 7.20 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.31 – 5.30 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.30 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.82 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.64 – 3.60 (m, 2H), 3.59 – 3.53 (m, 4H), 3.03 – 2.96 (m, 2H), 2.56 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.42 – 2.31 (m, 1H), 2.12 – 2.02 (m, 2H), 1.97 – 1.79 (m, 4H), 1.25 (s, 9H)。

实施例 6 蛋白降解剂 Y6 的合成



第一步

将 4-氯酞红酸酐（500mg，2.53mmol），苯胺（231μL，2.53mmol）溶于 13mL 二氯甲烷中，回流 30 分钟，加入 *N,N'*-羰基二咪唑（CDI，451mg，2.78mmol），回流 3 小时，旋干二氯甲烷，加入乙醇，打浆，抽滤，得到 Y6a（白色固体，230mg，收率 33.3%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.70 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 3H), 7.35 – 7.22

(m, 4H)。

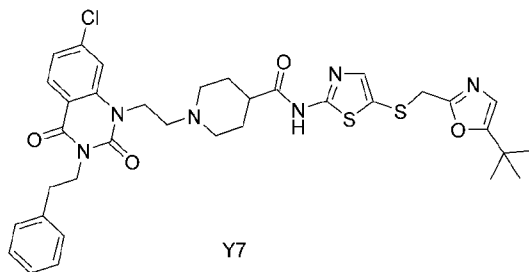
第二步

将 Y6a (230mg, 0.84mmol), 1,2-二溴乙烷 (364 μ L, 4.22mmol) 溶于 4mL DMF 中, 加入碳酸钾 (234mg, 1.69mmol), 室温搅拌过夜, 加入乙酸乙酯和水, 乙酸乙酯层用水洗 4 次, 饱和氯化钠洗 1 次, 无水硫酸钠干燥, 硅胶柱层析, 得到化合物 Y6b (白色固体, 163mg, 收率 50.7%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59 – 7.46 (m, 3H), 7.37 – 7.26 (m, 4H), 4.51 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.67 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H)。

第三步

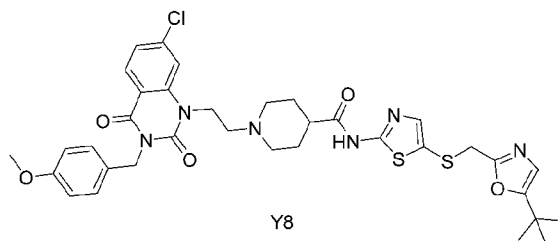
将 Y6b (85mg, 0.22mmol) 溶于 1mL DMF 中, 加入 SNS-032 (85mg, 0.22mmol), DIPEA (111 μ L, 0.67mmol), 60 $^{\circ}$ C 搅拌过夜, 得到化合物 Y6 (白色固体, 58mg, 收率 38.1%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.98 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.5, 2.9$ Hz, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 2H), 7.15 – 7.06 (m, 4H), 6.44 (s, 1H), 4.19 – 4.08 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.99 – 2.88 (m, 2H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 2.30 – 2.17 (m, 1H), 2.11 – 1.98 (m, 2H), 1.80 – 1.66 (m, 4H), 1.09 (s, 9H)。

实施例 7 蛋白降解剂 Y7 的合成



合成方法同实施例 6, 将苯胺换成苯乙胺, 得到蛋白降解剂 Y7 (白色固体, 收率 35.5%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.75 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 5H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.36 – 4.20 (m, 4H), 3.98 (s, 2H), 3.13 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 3.03 – 2.96 (m, 2H), 2.75 – 2.64 (m, 2H), 2.43 (s, 1H), 2.31 – 2.19 (m, 2H), 2.01 – 1.86 (m, 4H), 1.27 (s, 9H)。

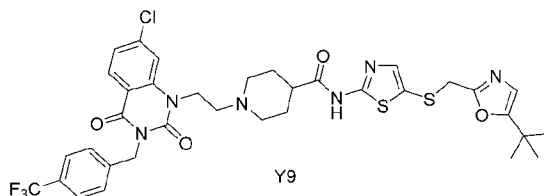
实施例 8 蛋白降解剂 Y8 的合成



合成方法同实施例 6, 将苯胺换成 4-甲氧基苄胺, 得到蛋白降解剂 Y8 (白色固体, 收率 35.1%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.36 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.32 – 7.30 (m, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 6.91 – 6.83 (m,

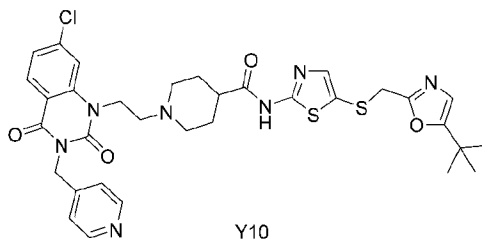
2H), 6.61 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.31 – 4.21 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.11 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.73 – 2.66 (m, 2H), 2.47 – 2.35 (m, 1H), 2.28 – 2.16 (m, 2H), 1.96 – 1.84 (m, 4H), 1.26 (s, 9H)。

实施例 9 蛋白降解剂 Y9 的合成



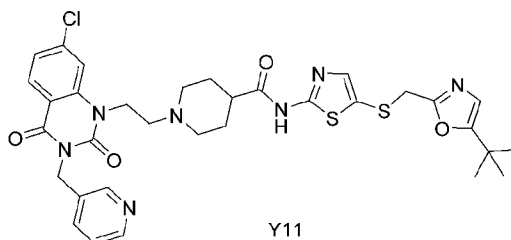
合成方法同实施例 6，将苯胺换成 4-(三氟甲基)苯胺，得到蛋白降解剂 Y9 (白色固体，收率 30.1%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 11.10 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 4H), 7.36 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.10 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 2.74 – 2.66 (m, 2H), 2.47 – 2.35 (m, 1H), 2.27 – 2.15 (m, 2H), 1.95 – 1.83 (m, 4H), 1.26 (s, 9H)。

实施例 10 蛋白降解剂 Y10 的合成



合成方法同实施例 6，将苯胺换成 4-氨基吡啶，得到蛋白降解剂 Y10 (白色固体，收率 11.0%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.53 – 8.48 (m, 2H), 8.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 2H), 7.36 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.37 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.13 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.54 – 2.42 (m, 1H), 2.20 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.90 – 1.72 (m, 4H), 1.25 (s, 9H)。

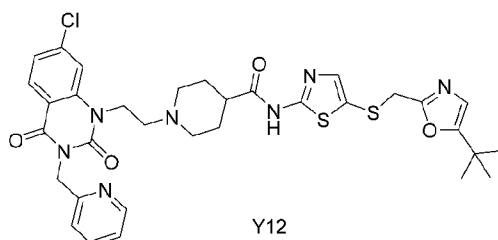
实施例 11 蛋白降解剂 Y11 的合成



合成方法同实施例 6，将苯胺换成 3-氨基吡啶，得到蛋白降解剂 Y11 (白色固体，收率 11.4%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.69 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.0, 5.0$ Hz, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.36 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.01 (s, 2H),

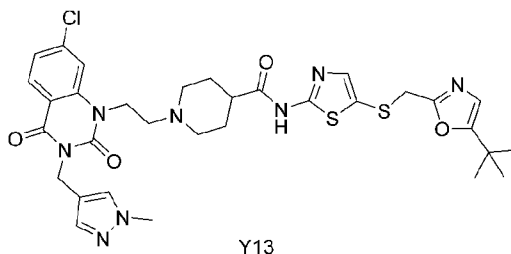
3.10 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.53 – 2.42 (m, 1H), 2.19 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.87 – 1.81 (m, 2H), 1.79 – 1.68 (m, 2H), 1.26 (s, 9H)。

实施例 12 蛋白降解剂 Y12 的合成



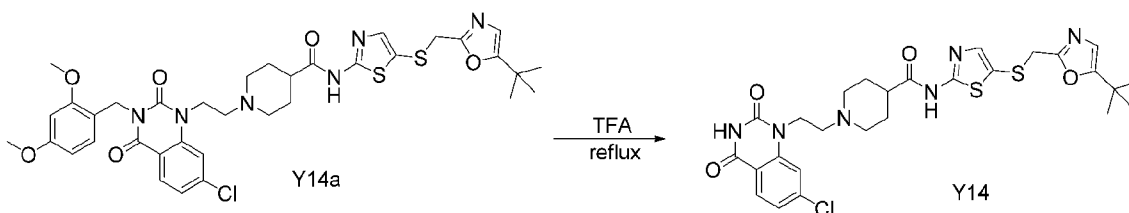
合成方法同实施例 6，将苯胺换成 2-氨基甲基吡啶，得到降解剂 Y12（白色固体，收率 21.2%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.46 – 8.41 (m, 1H), 8.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.75 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.26 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.98 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 2.57 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.48 – 2.38 (m, 1H), 2.01 (t, $J = 11.4$ Hz, 2H), 1.72 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.57 – 1.45 (m, 2H), 1.17 (s, 9H)。

实施例 13 蛋白降解剂 Y13 的合成



合成方法同实施例 6，将苯胺换成 4-(氨基甲基)-1-甲基吡啶，得到降解剂 Y13（白色固体，收率 10.0%）。

实施例 14 蛋白降解剂 Y14 的合成

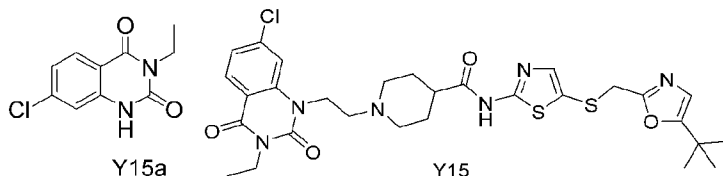


Y14a 的合成方法同实施例 6，将第一步中苯胺换成 2,4-二甲氧基苯胺，得到 Y14a（白色固体，收率 46.4%）。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.64 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.47 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.43 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.28 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.09 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.44 – 2.32 (m, 1H), 2.25 – 2.15 (m, 2H), 1.94 – 1.81 (m, 4H), 1.26 (s, 9H)。

将 Y14a (95mg, 0.13mmol) 溶于 1mL 三氟乙酸中，回流 24 小时，加水，析出白色固

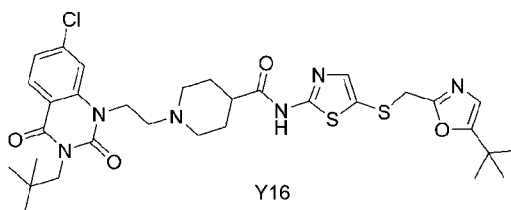
体，抽滤得 Y14（白色固体，50mg，收率 65.7%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.48 – 11.52 (m, 2H), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.16 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.99 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.56 – 2.52 (m, 2H), 2.47 – 2.40 (m, 1H), 2.07 – 1.97 (m, 2H), 1.79 – 1.70 (m, 2H), 1.61 – 1.48 (m, 2H), 1.17 (s, 9H)。

实施例 15 蛋白降解剂 Y15 的合成



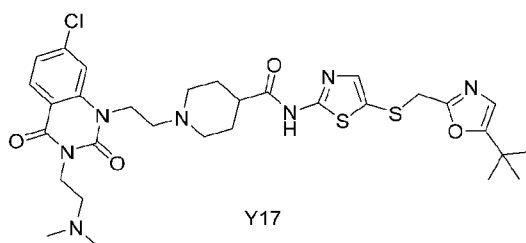
合成方法同实施例 6，将第一步中苯胺换成乙胺（2M，THF）反应得到化合物 Y15a，进而继续第二步、第三步反应得到降解剂 Y15（白色固体，收率 20.0%）。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.42 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.30 – 4.23 (m, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.13 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.75 – 2.67 (m, 2H), 2.50 – 2.39 (m, 1H), 2.30 – 2.18 (m, 2H), 1.97 – 1.86 (m, 4H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.26 (s, 9H)。

实施例 16 蛋白降解剂 Y16 的合成



合成方法同实施例 6，将苯胺换成特戊胺，得到降解剂 Y16（白色固体，收率 36.2%）。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.50 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.19 – 3.08 (m, 2H), 2.69 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.47 – 2.37 (m, 1H), 2.28 – 2.14 (m, 2H), 1.96 – 1.84 (m, 4H), 1.26 (s, 9H), 0.99 (s, 9H)。

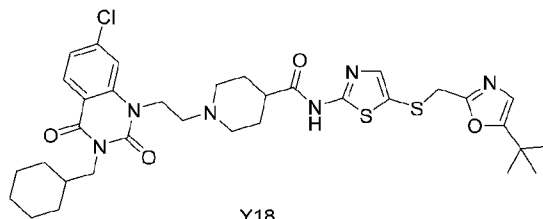
实施例 17 蛋白降解剂 Y17 的合成



合成方法同实施例 6，将苯胺换成 N, N-二甲基乙二胺，得到降解剂 Y17（白色固体，收率 19.0%）。¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 1.7 Hz,

1H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.34 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.25 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.18 – 3.11 (m, 2H), 2.71 (t, $J = 6.8$ Hz, 4H), 2.55 – 2.45 (m, 1H), 2.38 (s, 6H), 2.26 – 2.17 (m, 2H), 1.93 – 1.75 (m, 4H), 1.26 (s, 9H).

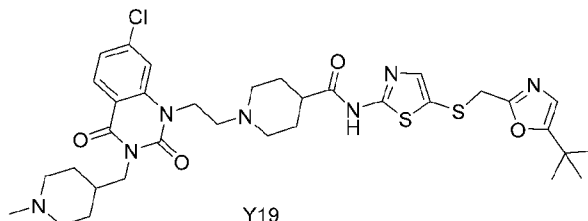
实施例 18 蛋白降解剂 Y18 的合成



Y18

合成方法同实施例 6, 将苯胺换成环己甲胺, 得到降解剂 Y18 (白色固体, 收率 39.2%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.00 – 3.94 (m, 4H), 3.12 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.47 – 2.36 (m, 1H), 2.28 – 2.19 (m, 2H), 1.96 – 1.81 (m, 5H), 1.77 – 1.59 (m, 6H), 1.27 (s, 9H), 1.15 – 1.03 (m, 2H).

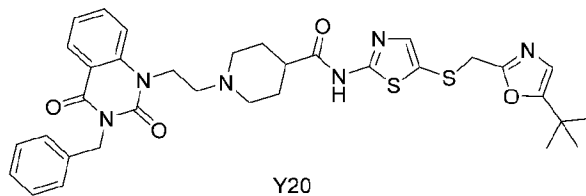
实施例 19 蛋白降解剂 Y19 的合成



Y19

合成方法同实施例 6, 将苯胺换成(1-甲基-4-哌啶)甲胺, 得到降解剂 Y19 (白色固体, 收率 4.0%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.26 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.14 – 3.00 (m, 4H), 2.51 – 2.35 (m, 4H), 2.25 – 2.13 (m, 4H), 1.96 – 1.57 (m, 9H), 1.25 (s, 9H).

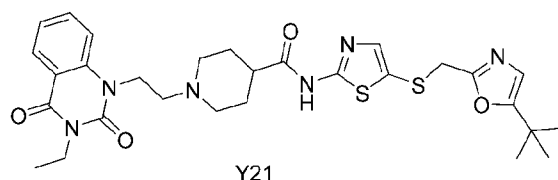
实施例 20 蛋白降解剂 Y20 的合成



Y20

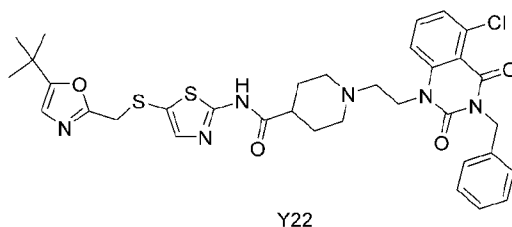
合成方法同实施例 6, 将 4-氯靛红酸酐换成靛红酸酐, 苯胺换成苄胺, 得到降解剂 Y20 (白色固体, 收率 24.3%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.66 (s, 1H), 8.27 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.35 – 7.22 (m, 5H), 6.61 (s, 1H), 5.32 – 5.28 (m, 2H), 4.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.13 – 3.05 (m, 2H), 2.70 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.47 – 2.35 (m, 1H), 2.25 – 2.17 (m, 2H), 1.93 – 1.82 (m, 4H), 1.25 (s, 9H).

实施例 21 蛋白降解剂 Y21 的合成



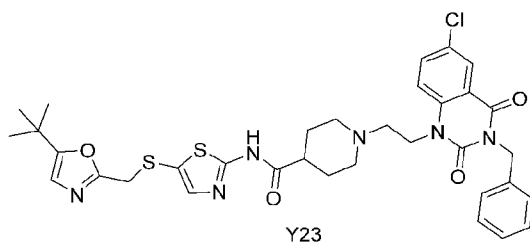
合成方法同实施例 6，将 4-氯靛红酸酐换成靛红酸酐，苯胺换成乙胺（2M，THF），得到降解剂 Y21（白色固体，收率 34.2%）。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.58 (s, 1H), 8.27 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 5H), 6.61 (s, 1H), 4.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 4.18 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.13 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.71 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.47 – 2.37 (m, 1H), 2.23 (dt, *J* = 11.0, 6.0 Hz, 2H), 1.98 – 1.85 (m, 4H), 1.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.27 (s, 9H).

实施例 22 蛋白降解剂 Y22 的合成



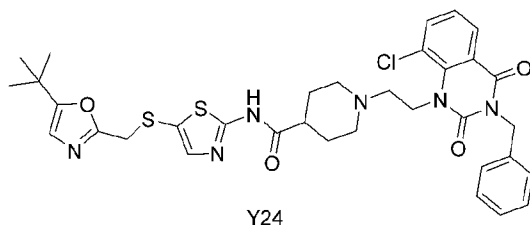
合成方法同实施例 6，将 4-氯靛红酸酐换成 5-氯-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮，苯胺换成苄胺，得到降解剂 Y22（白色固体，收率 13.4%）。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.17 (s, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 3H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.07 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.68 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.42 – 2.32 (m, 1H), 2.25 – 2.13 (m, 2H), 1.95 – 1.77 (m, 4H), 1.27 (s, 9H).

实施例 23 蛋白降解剂 Y23 的合成



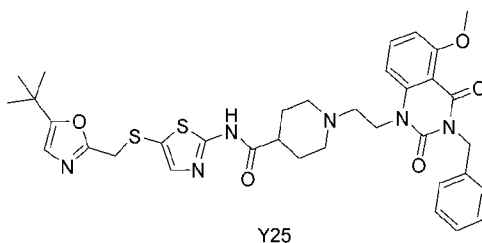
合成方法同实施例 6，将 4-氯靛红酸酐换成 5-氯靛红酸酐，苯胺换成苄胺，得到降解剂 Y23（白色固体，收率 12.6%）。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.92 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 2H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.32 – 4.23 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.07 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.74 – 2.63 (m, 2H), 2.41 – 2.31 (m, 1H), 2.27 – 2.14 (m, 2H), 1.96 – 1.77 (m, 4H), 1.27 (s, 9H).

实施例 24 蛋白降解剂 Y24 的合成



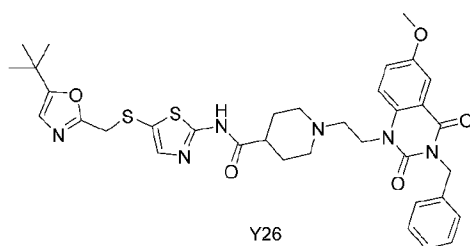
合成方法同实施例 6，将 4-氯靛红酸酐换成 3-氯靛红酸酐，苯胺换成苄胺，得到降解剂 Y24（白色固体，收率 14.2%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.15 (s, 1H), 8.10 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 5H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.58 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.61 – 2.51 (m, 2H), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 1.89 (t, *J* = 11.3 Hz, 2H), 1.57 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.28 – 1.20 (m, 2H), 1.17 (s, 9H).

实施例 25 蛋白降解剂 Y25 的合成



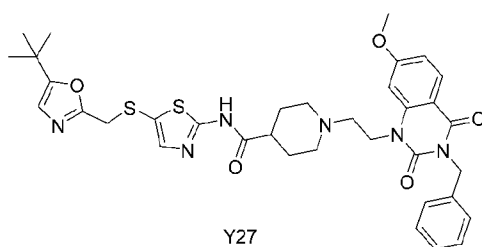
合成方法同实施例 6，将 4-氯靛红酸酐换成 6-甲氧基-1H-苯并[d][1,3]恶嗪-2,4-二酮，苯胺换成苄胺，得到降解剂 Y25（白色固体，收率 19.3%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.22 (s, 1H), 7.68 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 4H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.24 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.97 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.56 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.48 – 2.40 (m, 1H), 2.01 (t, *J* = 11.3 Hz, 2H), 1.77 – 1.68 (m, 2H), 1.62 – 1.49 (m, 2H), 1.17 (s, 9H).

实施例 26 蛋白降解剂 Y26 的合成



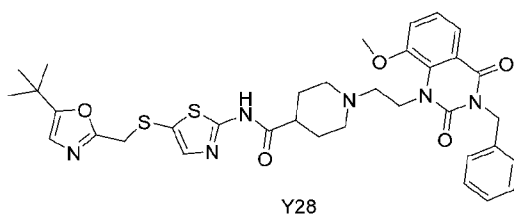
合成方法同实施例 6，将 4-氯靛红酸酐换成 5-甲氧基靛红酸酐，苯胺换成苄胺，得到降解剂 Y26（白色固体，收率 31.4%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.22 (s, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 2H), 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.34 – 7.30 (m, 4H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.25 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.97 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 2.56 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.48 – 2.39 (m, 1H), 2.05 – 1.95 (m, 2H), 1.72 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.59 – 1.48 (m, 2H), 1.17 (s, 9H).

实施例 27 蛋白降解剂 Y27 的合成



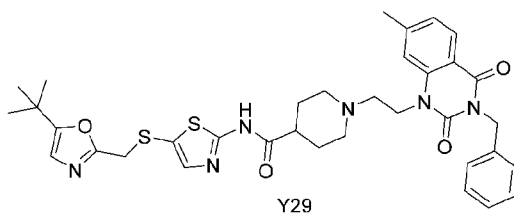
合成方法同实施例 6，将 4-氯靛红酸酐换成 7-甲氧基-1H-苯并[D][1,3]恶嗪-2,4-二酮，苯胺换成苄胺，得到降解剂 Y27（白色固体，收率 28.8%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.22 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 4H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 6.95 – 6.89 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.27 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.99 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.47 – 2.39 (m, 1H), 2.01 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.73 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.63 – 1.46 (m, 2H), 1.17 (s, 9H).

实施例 28 蛋白降解剂 Y28 的合成



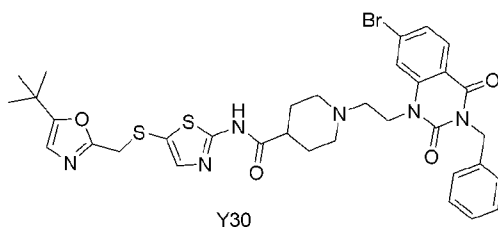
合成方法同实施例 6，将 4-氯靛红酸酐换成 3-甲氧基靛红酸酐，苯胺换成苄胺，得到降解剂 Y28（白色固体，收率 32.1%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.19 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35 – 7.26 (m, 6H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.48 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.79 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 2.58 – 2.52 (m, 2H), 2.44 – 2.33 (m, 1H), 2.02 – 1.93 (m, 2H), 1.72 – 1.64 (m, 2H), 1.50 – 1.37 (m, 2H), 1.18 (s, 9H).

实施例 29 蛋白降解剂 Y29 的合成



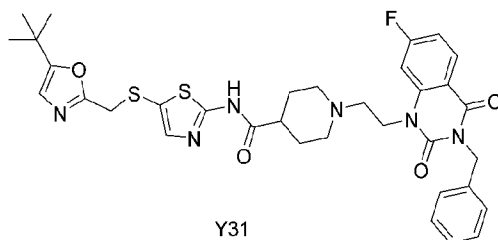
合成方法同实施例 6，将 4-氯靛红酸酐换成 4-甲基靛红酸酐，苯胺换成苄胺，得到降解剂 Y29（白色固体，收率 11.3%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.22 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 4H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.28 – 4.22 (m, 3H), 4.06 (s, 2H), 2.99 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 2.60 – 2.55 (m, 2H), 2.47 – 2.45 (m, 4H), 2.06 – 1.97 (m, 2H), 1.76 – 1.69 (m, 2H), 1.59 – 1.48 (m, 2H), 1.17 (s, 9H).

实施例 30 蛋白降解剂 Y30 的合成



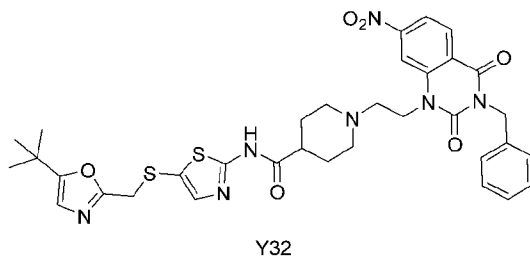
合成方法同实施例 6，将 4-氯靛红酸酐换成 4-溴靛红酸酐，苯胺换成苄胺，得到降解剂 Y30（白色固体，收率 27.6%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 4H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.27 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.97 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.56 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.47 – 2.39 (m, 1H), 2.04 – 1.95 (m, 2H), 1.76 – 1.67 (m, 2H), 1.59 – 1.46 (m, 2H), 1.17 (s, 9H).

实施例 31 蛋白降解剂 Y31 的合成



合成方法同实施例 6，将 4-氯靛红酸酐换成 4-氟靛红酸酐，苯胺换成苄胺，得到降解剂 Y31（白色固体，收率 20.1%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.22 (s, 1H), 8.17 – 8.10 (m, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 4H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.29 – 4.20 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.98 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.59 – 2.54 (m, 2H), 2.36 – 2.31 (m, 1H), 2.05 – 1.95 (m, 2H), 1.75 – 1.67 (m, 2H), 1.56 – 1.45 (m, 2H), 1.17 (s, 9H).

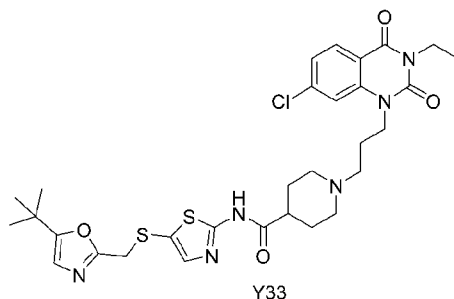
实施例 32 蛋白降解剂 Y32 的合成



合成方法同实施例 6，将 4-氯靛红酸酐换成 4-硝基靛红酸酐，苯胺换成苄胺，得到降解剂 Y32（白色固体，收率 25.6%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.33 – 8.28 (m, 2H), 8.06 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 4H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.34 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.99 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.62 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.47 – 2.39 (m, 1H), 2.09 – 1.97 (m, 2H), 1.72 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 1.60 – 1.45

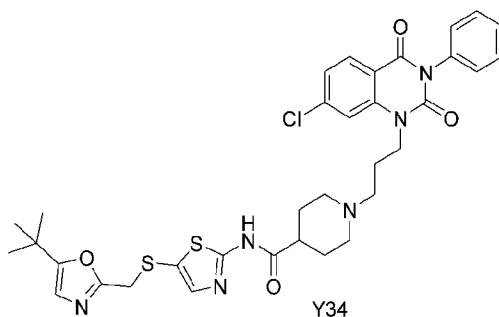
(m, 2H), 1.17 (s, 9H).

实施例 33 蛋白降解剂 Y33 的合成



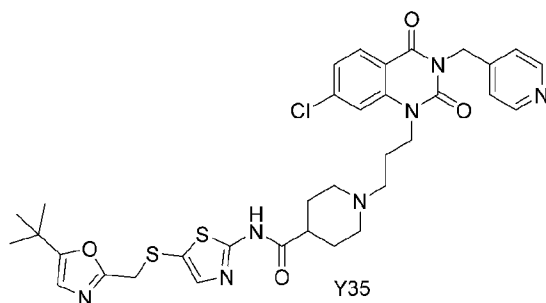
合成方法同实施例 6, 将苯胺换成乙胺 (2M in THF), 1,2-二溴乙烷换成 1,3 二溴乙烷, 得到降解剂 Y33 (白色固体, 收率 33.4%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.95 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.85 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 2.46 – 2.38 (m, 1H), 2.36 – 2.27 (m, 2H), 1.90 – 1.69 (m, 6H), 1.65 – 1.53 (m, 2H), 1.18 – 1.10 (m, 12H).

实施例 34 蛋白降解剂 Y34 的合成



合成方法同实施例 6, 将 1,2-二溴乙烷换成 1,3 二溴乙烷, 得到降解剂 Y34 (白色固体, 收率 39.1%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.22 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.51 – 7.27 (m, 6H), 6.70 (s, 1H), 4.11 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 2.88 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 2.46 – 2.40 (m, 1H), 2.39 – 2.32 (m, 2H), 1.92 – 1.72 (m, 6H), 1.65 (t, *J* = 11.8 Hz, 2H), 1.15 (s, 9H).

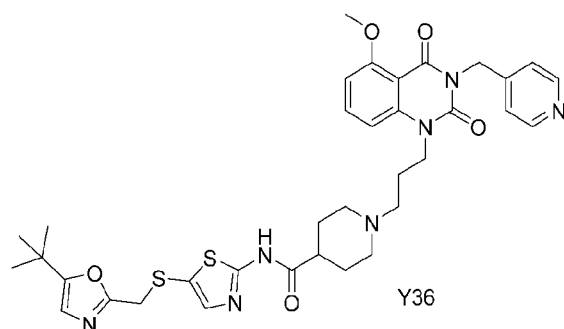
实施例 35 蛋白降解剂 Y35 的合成



合成方法同实施例 6, 将苯胺换成 4-甲氨基吡啶, 1,2-二溴乙烷换成 1,3 二溴乙烷, 得

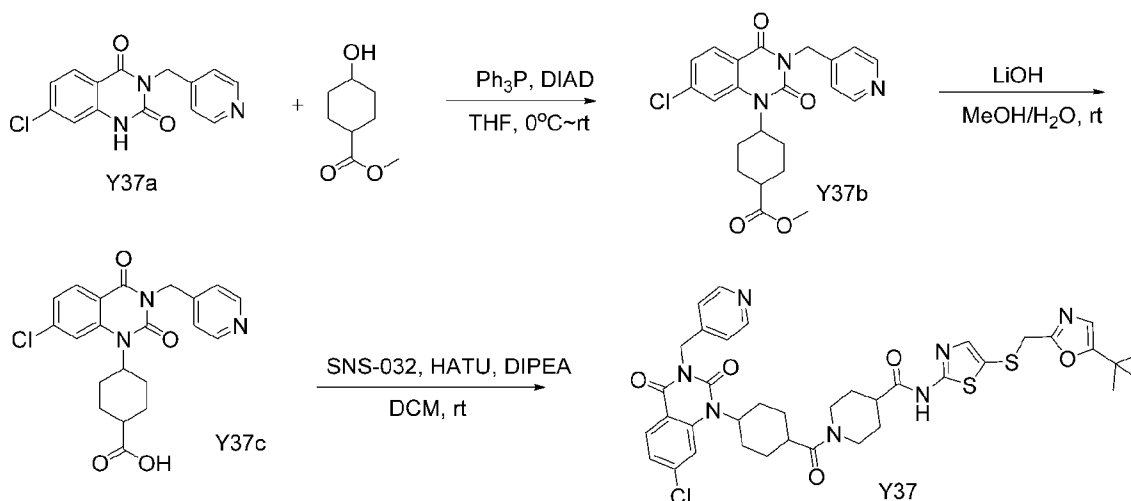
到降解剂 Y35 (白色固体, 收率 26.0%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.23 (s, 1H), 8.53 – 8.45 (m, 2H), 8.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.32 – 7.25 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.14 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.87 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 2.47 – 2.40 (m, 1H), 2.37 – 2.31 (m, 2H), 1.92 – 1.71 (m, 6H), 1.68 – 1.54 (m, 2H), 1.17 (s, 9H).

实施例 36 蛋白降解剂 Y36 的合成



合成方法同实施例 6, 将 4-氯靛红酸酐换成 5-甲氧基-[1,3]苯并恶嗪-2,4-二酮, 苯胺换成 4-甲氨基吡啶, 1,2-二溴乙烷换成 1,3 二溴乙烷, 得到降解剂 Y36 (白色固体, 收率 38.9%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.24 (s, 1H), 8.51 – 8.43 (m, 2H), 7.69 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.13 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.87 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.47 – 2.41 (m, 1H), 2.36 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.92 – 1.70 (m, 6H), 1.66 – 1.53 (m, 2H), 1.18 (s, 9H).

实施例 37 蛋白降解剂 Y37 的合成



Y37a 的合成方法同实施例 6 中 Y6a 的合成, 将第一步中苯胺换成 4-甲氨基吡啶得到 Y37a (白色固体, 收率 15.9%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.73 (s, 1H), 8.53 – 8.42 (m, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 3H), 7.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H).

第一步

将 Y37a (500mg, 1.74mmol), 4-羟基环己甲酸甲酯 (550mg, 3.48mmol), 三苯基膦

(912mg, 3.48mmol)溶于 10mL 无水四氢呋喃中,于冰浴下滴加偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD, 0.7mL, 3.48mmol), 然后升至室温搅拌过夜, 旋干四氢呋喃, 硅胶柱层析, 得到 Y37b 与三苯氧磷的混合物 500mg, 无色油状。

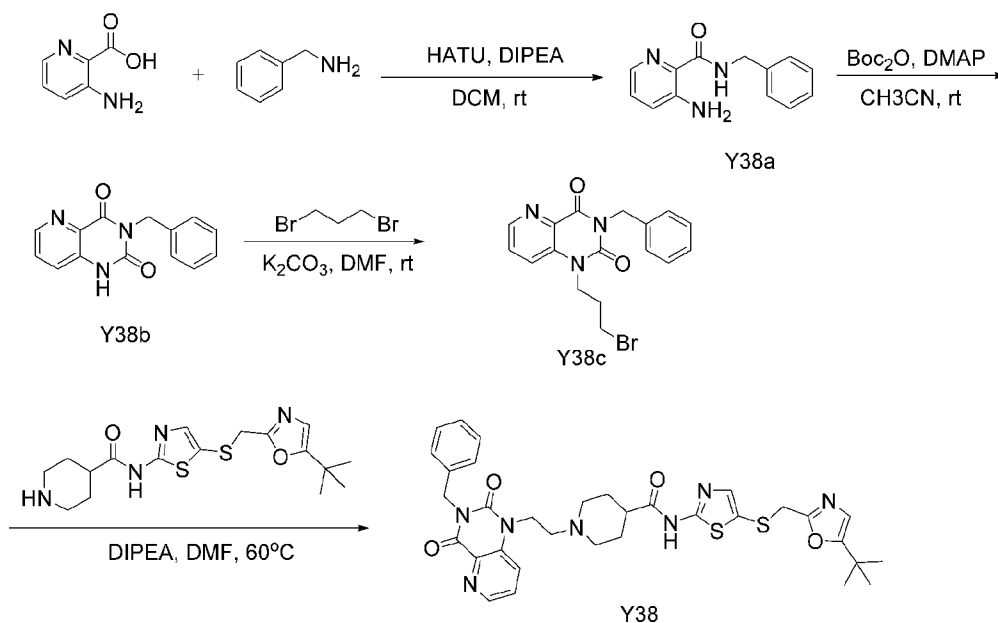
第二步

上步所得混合物溶于 3mL 甲醇中,加入 3mL 水,一水合氢氧化锂(245mg, 5.84mmol), 室温搅拌过夜, 得到 Y37c 200mg。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.09 (s, 1H), 8.54 – 8.41 (m, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 2H), 5.38 – 5.31 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.32 – 2.20 (m, 1H), 1.86 – 1.77 (m, 2H), 1.69 – 1.54 (m, 4H), 1.43 – 1.27 (m, 2H)。

第三步

将 SNS-032(50mg, 0.13mmol), Y37c(60mg, 0.14mmol), -(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (HATU, 75mg, 0.20mmol), DIPEA (70μL, 0.39mmol) 溶于 2mL 二氯甲烷中,室温搅拌 2 小时,硅胶柱层析,得到降解剂 Y37(白色固体, 80mg, 收率 85.7%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.33 (s, 1H), 8.53 – 8.47 (m, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29 – 7.26 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.49 – 5.39 (m, 1H), 5.27 – 5.19 (m, 2H), 4.42 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.99 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.04 (t, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.82 – 2.64 (m, 2H), 2.63 – 2.53 (m, 1H), 1.98 – 1.78 (m, 4H), 1.76 – 1.62 (m, 2H), 1.57 – 1.32 (m, 6H), 1.18 (s, 9H)。

实施例 38 蛋白降解剂 Y38 的合成



第一步

将 3-氨基吡啶-2-羧酸 (5.0g, 36.20mmol), 苄胺 (5.9mL, 54.30mmol) 溶于 90mL 二氯甲烷中, 加入 DIPEA (18.9mL, 108.60mmol), HATU (17.9g, 47.06mmol), 室温搅拌过夜, 硅胶柱层析, 得到 Y38a (淡黄色油状, 5.6g, 收率 68.6%)。

第二步

将 Y38a (5.6g, 24.82mmol) 溶于 62mL 乙腈中, 加入 Boc_2O (6.5g, 29.8mmol), 对二甲氨基吡啶 (DMAP, 303mg, 2.48mmol), 室温搅拌过夜, Y38a 消耗完全后, 抽滤, 得到 Y38b (3.2g, 白色固体, 收率 51.3%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.64 (s, 1H), 8.51 (dd, $J = 4.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.71 – 7.59 (m, 2H), 7.37 – 7.21 (m, 5H), 5.11 (s, 2H).

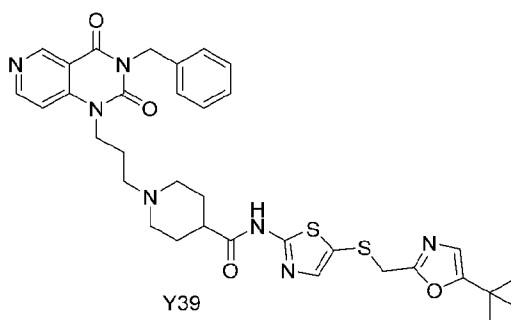
第三步

将 Y38b (300mg, 1.18mmol) 溶于 4mL DMF 中, 加入 1,3-二溴丙烷 (0.7mL, 7.11mmol), 碳酸钾 (327mg, 2.37mmol), 室温搅拌过夜, 加入乙酸乙酯和水, 乙酸乙酯层用水洗 4 遍, 饱和氯化钠水溶液洗 1 遍, 无水硫酸钠干燥, 硅胶柱层析, 得到 Y38c (白色固体, 392mg, 收率 88.4%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.57 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.7, 4.4$ Hz, 1H), 7.39 – 7.22 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 4.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.67 – 3.63 (m, 2H), 2.21 – 2.12 (m, 2H).

第四步

将 Y38c (100mg, 0.27mmol) 溶于 2mL DMF 中, 加入 SNS-032 (91.5mg, 0.24mmol), DIPEA (140 μL , 0.80mmol), 60 $^\circ\text{C}$ 搅拌过夜, 加入乙酸乙酯和水, 乙酸乙酯层用水洗 4 遍, 饱和氯化钠水溶液洗 1 遍, 无水硫酸钠干燥, 硅胶柱层析, 得到 Y38 (白色固体, 112mg, 收率 63.5%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.22 (s, 1H), 8.62 – 8.47 (m, 1H), 8.25 – 8.03 (m, 1H), 7.88 – 7.67 (m, 1H), 7.49 – 7.19 (m, 6H), 6.81 – 6.66 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.08 – 4.04 (m, 2H), 2.82 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 2.47 – 2.38 (m, 1H), 2.38 – 2.31 (m, 2H), 1.89 – 1.68 (m, 6H), 1.63 – 1.45 (m, 2H), 1.18 (s, 9H)。

实施例 39 蛋白降解剂 Y39 的合成

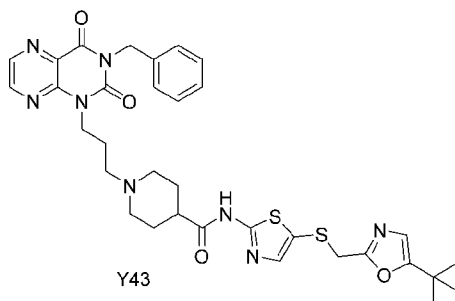


合成方法参照实施例 38, 将 3-氨基吡啶-2-羧酸换成 4-氨基吡啶-3-羧酸, 得到降解剂 Y39 (白色固体, 收率 27.2%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.22 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.47 – 7.13 (m, 6H), 6.73 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.17 – 4.09 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.86 – 2.76 (m, 2H), 2.45 – 2.30 (m, 3H), 1.89 – 1.66 (m, 6H), 1.59 – 1.42 (m, 2H), 1.18 (s, 9H).

实施例 40 蛋白降解剂 Y40 的合成

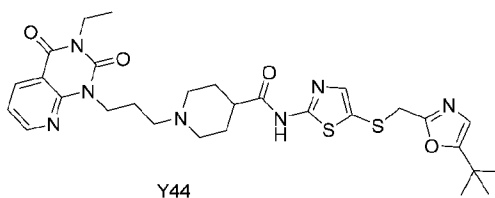
4.06 (s, 2H), 2.79 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 2.44 – 2.30 (m, 3H), 1.88 – 1.73 (m, 4H), 1.71 – 1.63 (m, 2H), 1.47 – 1.33 (m, 2H), 1.18 (s, 9H).

实施例 43 蛋白降解剂 Y43 的合成



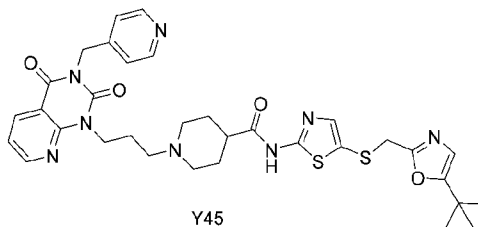
合成方法参照实施例 38, 将 3-氨基吡啶-2-羧酸换成 3-氨基吡嗪-2-羧酸, 得到降解剂 Y43 (白色固体, 收率 6.1%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.21 (s, 1H), 8.81 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 3H), 7.34 – 7.23 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.81 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 2.44 – 2.30 (m, 3H), 1.88 – 1.76 (m, 4H), 1.72 – 1.65 (m, 2H), 1.52 – 1.39 (m, 2H), 1.18 (s, 9H).

实施例 44 蛋白降解剂 Y44 的合成



合成方法参照实施例 38, 将 3-氨基吡啶-2-羧酸换成 2-氨基烟酸, 苄胺换成乙胺的盐酸盐, 得到降解剂 Y44 (白色固体, 收率 4.6%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.20 (s, 1H), 8.75 (dd, $J = 4.8, 1.8$ Hz, 1H), 8.41 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.7, 4.8$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.00 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.84 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 2.46 – 2.33 (m, 3H), 1.89 – 1.77 (m, 4H), 1.76 – 1.65 (m, 2H), 1.54 – 1.39 (m, 2H), 1.23 – 1.16 (m, 12H).

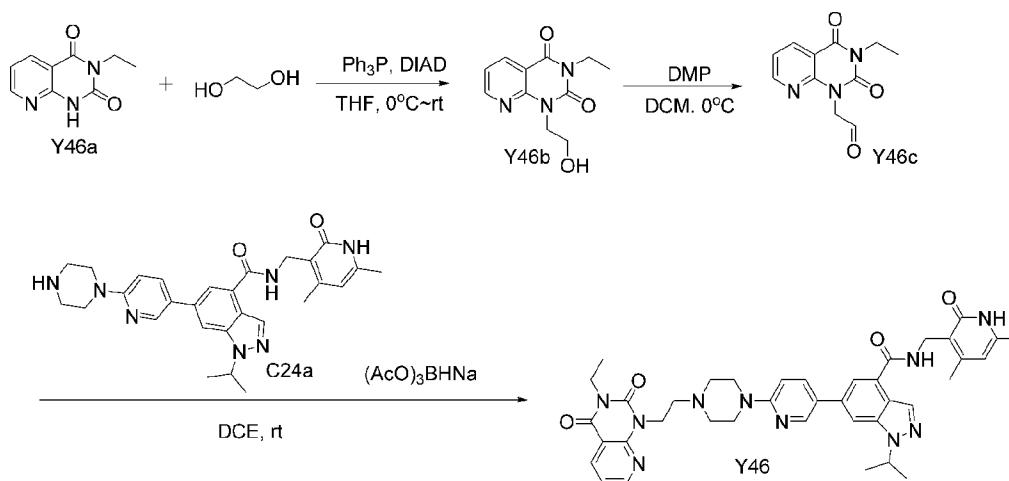
实施例 45 蛋白降解剂 Y45 的合成



合成方法参照实施例 38, 将 3-氨基吡啶-2-羧酸换成 2-氨基烟酸, 苄胺换成 4-甲氨基吡啶, 得到降解剂 Y45 (白色固体, 收率 6.7%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.20 (s, 1H), 8.80 (dd, $J = 4.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.51 – 8.49 (m, 2H), 8.44 (dd, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 2H), 7.35 – 7.31 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.83 (d,

$J = 11.0$ Hz, 2H), 2.47 – 2.32 (m, 3H), 1.90 – 1.77 (m, 4H), 1.74 – 1.67 (m, 2H), 1.55 – 1.42 (m, 2H), 1.19 (s, 9H).

实施例 46 蛋白降解剂 Y46 的合成



Y46a 的合成参考 Y38a，将第一步中 3-氨基吡啶-2-羧酸换成 2-氨基烟酸，苄胺换成乙胺盐酸盐，得到 Y46a (白色固体，收率 66.0%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.95 (s, 1H), 8.63 (dd, $J = 4.7, 1.9$ Hz, 1H), 8.31 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz, 1H), 3.93 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.16 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

第一步

将 Y46a (500mg, 2.62mmol)，1,2-乙二醇 (974mg, 15.69mmol)，三苯基膦 (1.4g, 5.23mmol) 溶于 10mL 无水四氢呋喃中，冰浴下滴加 DIAD，滴加完毕后升至室温搅拌过夜，硅胶柱层析，得到 Y46b 和三苯氧磷的混合物。(无色油状，881mg)。

第二步

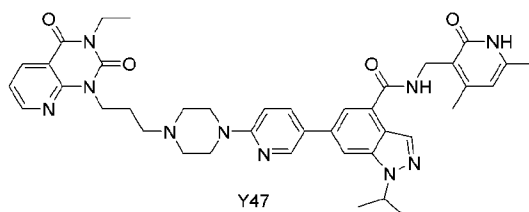
将上步所得 Y46b 溶于 12mL 二氯甲烷中，冰浴下加入戴斯-马丁氧化剂 (1.44g, 3.40mmol)，0°C 搅拌 5 小时，硅胶柱层析，得到 Y46c (白色固体，305mg，收率 34.9%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.68 (s, 1H), 8.68 (dd, $J = 4.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.45 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.99 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

第三步

将 Y46c (13mg, 0.06mmol)，C24a (20mg, 0.04mmol) 溶于 1mL 二氯乙烷 (DCE) 中，加入一滴醋酸，室温搅拌 30 分钟后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (24mg, 0.11mmol)，室温搅拌 30 分钟，加入二氯甲烷和水，二氯甲烷层水洗 2 次，饱和氯化钠水溶液洗 1 次，无水硫酸钠干燥，硅胶柱层析，得到降解剂 Y46 (白色固体，17mg，收率 60.6%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.67 (dd, $J = 4.7, 1.9$ Hz, 1H), 8.52 – 8.47 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 2H), 7.72 – 7.70 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.22 (dd, $J = 7.7, 4.7$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.96 – 4.85 (m, 1H), 4.65 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.60 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.17 (q,

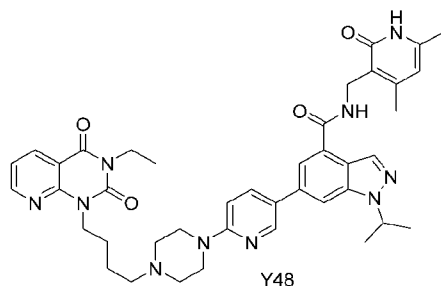
$J = 7.0$ Hz, 2H), 3.62 – 3.56 (m, 4H), 2.82 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.79 – 2.74 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.62 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

实施例 47 蛋白降解剂 Y47 的合成



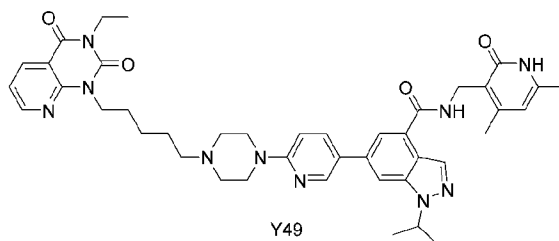
合成方法参照实施例 46, 将 1,2-乙二醇换成 1,3-丙二醇, 得到降解剂 Y47 (白色固体, 收率 56.7%)。 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 12.25 (s, 1H), 8.68 – 8.65 (m, 1H), 8.50 – 8.46 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.97 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 6.69 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.96 – 4.83 (m, 1H), 4.66 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.49 – 4.42 (m, 2H), 4.23 – 4.10 (m, 2H), 3.61 – 3.54 (m, 4H), 2.62 – 2.54 (m, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.05 – 1.98 (m, 2H), 1.61 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.32 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

实施例 48 蛋白降解剂 Y48 的合成



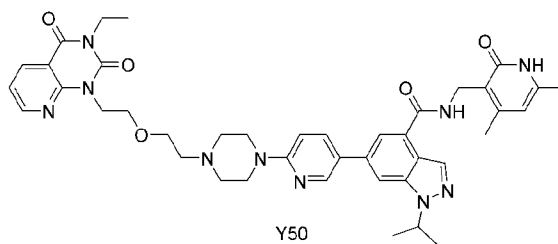
合成方法参照实施例 46, 将 1,2-乙二醇换成 1,4-丁二醇, 得到降解剂 Y48 (白色固体, 收率 33.5%)。 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 12.44 (s, 1H), 8.66 (dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz, 1H), 8.53 – 8.46 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.00 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.21 (dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.96 – 4.81 (m, 1H), 4.66 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.46 – 4.35 (m, 2H), 4.21 – 4.12 (m, 2H), 3.66 – 3.57 (m, 4H), 2.64 – 2.58 (m, 4H), 2.51 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.87 – 1.77 (m, 2H), 1.74 – 1.63 (m, 2H), 1.60 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

实施例 49 蛋白降解剂 Y49 的合成



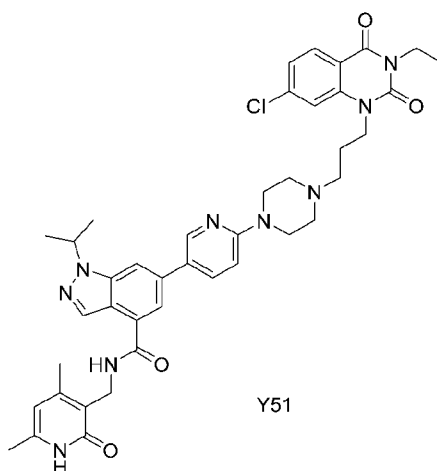
合成方法参照实施例 46, 将 1,2-乙二醇换成 1,5-戊二醇, 得到降解剂 Y49 (白色固体, 收率 60.0%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.66 (dd, $J = 4.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.48 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.84 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.21 (dd, $J = 7.7, 4.8$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.99 – 4.83 (m, 1H), 4.65 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.43 – 4.29 (m, 2H), 4.16 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.69 – 3.61 (m, 4H), 2.69 – 2.62 (m, 4H), 2.51 – 2.44 (m, 5H), 2.23 (s, 3H), 1.84 – 1.74 (m, 2H), 1.72 – 1.64 (m, 2H), 1.61 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.53 – 1.43 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

实施例 50 蛋白降解剂 Y50 的合成



合成方法参照实施例 46, 将 1,2-乙二醇换成二乙二醇, 得到降解剂 Y50 (白色固体, 收率 65.7%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.65 (dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz, 1H), 8.51 – 8.46 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.91 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.22 (dd, $J = 7.8, 4.7$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.97 – 4.83 (m, 1H), 4.70 – 4.56 (m, 4H), 4.16 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.84 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.61 – 3.55 (m, 4H), 2.66 – 2.56 (m, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.61 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

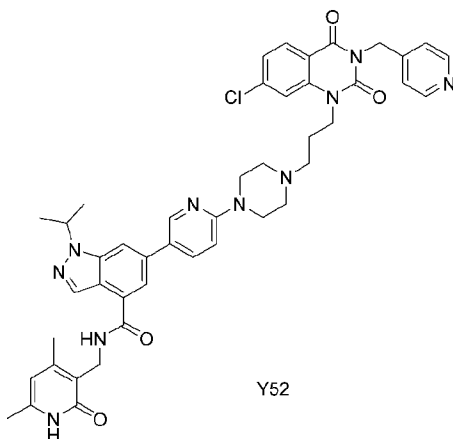
实施例 51 蛋白降解剂 Y51 的合成



合成方法参照实施例 46, 将 Y46a 换成 7-氯-3-乙基喹啉-2,4 (1H, 3H) -二酮, 1,2-乙二醇换成 1,3-丙二醇, 得到降解剂 Y51 (白色固体, 收率 30.0%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.51 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.91 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.23

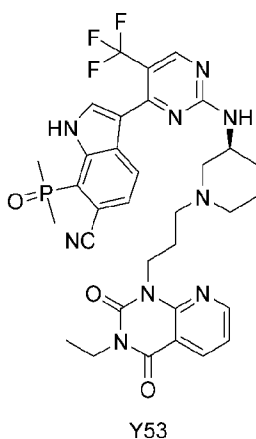
(dd, $J = 8.5, 1.6$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.98 – 4.81 (m, 1H), 4.67 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.75 – 3.66 (m, 4H), 2.72 – 2.65 (m, 4H), 2.59 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.06 – 2.00 (m, 2H), 1.62 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

实施例 52 蛋白降解剂 Y52 的合成

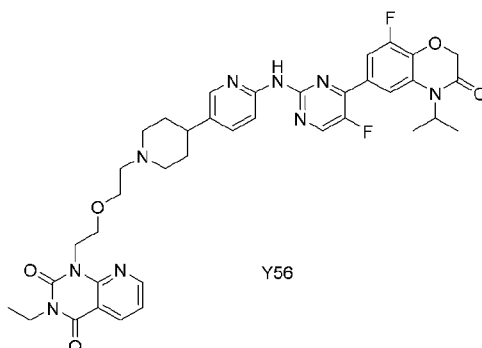


合成方法参照实施例 46, 将 Y46a 换成 7-氯-3-(吡啶-4-基甲基)喹啉-2,4(1H, 3H)-二酮, 1,2-乙二醇换成 1,3-丙二醇, 得到降解剂 Y52 (白色固体, 收率 34.5%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.62 – 8.55 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.89 – 7.77 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 2H), 6.74 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.97 – 4.83 (m, 1H), 4.66 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.80 – 3.65 (m, 4H), 2.79 – 2.55 (m, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.10 – 2.01 (m, 2H), 1.62 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

实施例 53 蛋白降解剂 Y53 的合成

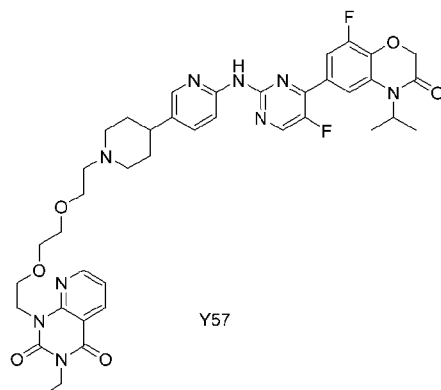


合成方法参照实施例 46, 将 C24a 换成 SY-5609a, 1,2-乙二醇换成 1,3-丙二醇, 得到降解剂 Y53 (白色固体, 收率 70.7%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.86 (d, $J = 21.9$ Hz, 1H), 8.73 – 8.41 (m, 4H), 8.06 (d, $J = 26.7$ Hz, 1H), 7.66 – 7.41 (m, 1H), 7.23 – 7.11 (m, 1H), 6.48 – 6.21 (m, 1H), 4.57 – 4.37 (m, 2H), 4.33 – 4.23 (m, 1H), 4.20 – 4.10 (m, 2H), 2.76 – 2.42



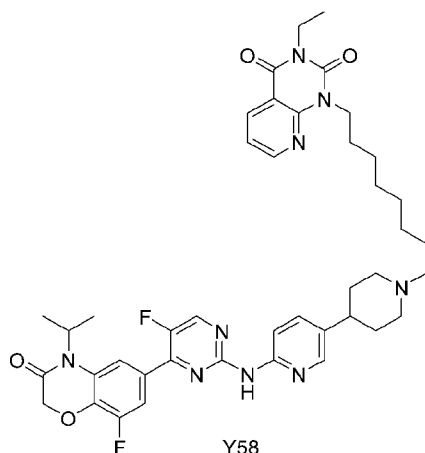
合成方法参照实施例 46，将 C24a 换成 NUV-422a，1,2-乙二醇换成二乙二醇，得到降解剂 Y56（白色固体，收率 52.8%）。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.68 – 8.61 (m, 2H), 8.51 – 8.44 (m, 2H), 8.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.90 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 10.9, 1.9$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 7.7, 4.8$ Hz, 1H), 4.99 – 4.86 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.64 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.85 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.07 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.53 – 2.43 (m, 1H), 2.16 – 2.07 (m, 2H), 1.84 – 1.75 (m, 4H), 1.61 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

实施例 57 蛋白降解剂 Y57 的合成



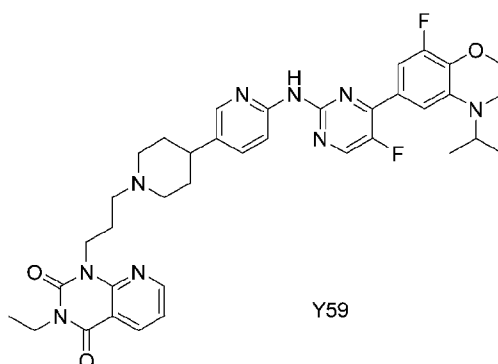
合成方法参照实施例 46，将 C24a 换成 NUV-422a，1,2-乙二醇换成二缩三乙二醇，得到降解剂 Y57（白色固体，收率 61.8%）。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.72 (s, 1H), 8.65 – 8.61 (m, 1H), 8.50 – 8.43 (m, 2H), 8.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.26 – 8.23 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 – 7.67 (m, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 1H), 7.21 (dd, $J = 7.7, 4.7$ Hz, 1H), 4.99 – 4.86 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.62 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.85 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.77 – 3.55 (m, 6H), 3.14 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.58 – 2.47 (m, 1H), 2.26 – 2.17 (m, 2H), 1.93 – 1.78 (m, 4H), 1.61 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

实施例 58 蛋白降解剂 Y58 的合成



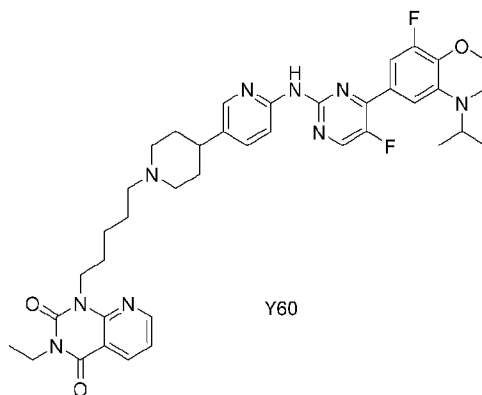
合成方法参照实施例 46，将 C24a 换成 NUV-422a，1,2-乙二醇换成 1,8-辛二醇，得到降解剂 Y58（白色固体，收率 61.8%）。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.76 (s, 1H), 8.66 (dd, *J* = 4.7, 2.0 Hz, 1H), 8.51 – 8.44 (m, 2H), 8.33 – 8.25 (m, 2H), 7.89 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 10.8, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 4.98 – 4.85 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.40 – 4.29 (m, 2H), 4.16 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.17 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.61 – 2.50 (m, 1H), 2.49 – 2.41 (m, 2H), 2.20 – 2.10 (m, 2H), 1.97 – 1.84 (m, 4H), 1.79 – 1.69 (m, 2H), 1.64 – 1.55 (m, 8H), 1.46 – 1.24 (m, 11H).

实施例 59 蛋白降解剂 Y59 的合成



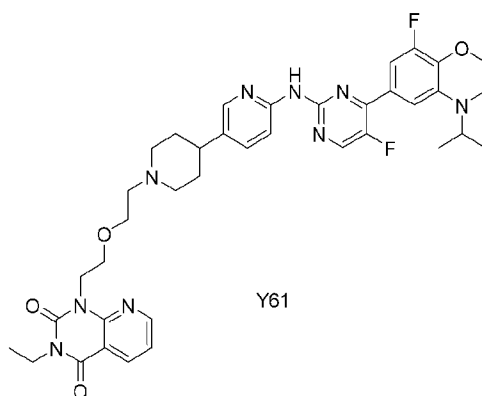
合成方法参照实施例 46，将 C24a 换成 NUV-422b，1,2-乙二醇换成 1,3-丙二醇，得到降解剂 Y59（白色固体，收率 41.1%）。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.66 (dd, *J* = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.48 (dd, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.31 (dd, *J* = 11.3, 1.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 4.45 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.38 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.25 – 4.13 (m, 3H), 3.33 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.14 – 3.03 (m, 2H), 2.62 – 2.43 (m, 3H), 2.13 – 1.96 (m, 4H), 1.88 – 1.67 (m, 4H), 1.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H).

实施例 60 蛋白降解剂 Y60 的合成



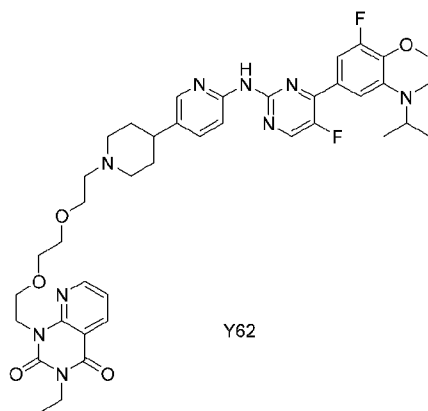
合成方法参照实施例 46，将 C24a 换成 NUV-422b，1,2-乙二醇换成 1,5-戊二醇，得到降解剂 Y60（白色固体，收率 64.6%）。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.68 (dd, *J* = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.49 (dd, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 8.41 – 8.33 (m, 2H), 8.26 – 8.08 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.22 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 4.44 – 4.34 (m, 4H), 4.28 – 4.09 (m, 3H), 3.49 – 3.08 (m, 3H), 2.84 – 2.18 (m, 4H), 2.06 – 1.58 (m, 8H), 1.56 – 1.41 (m, 2H), 1.35 – 1.25 (m, 11H).

实施例 61 蛋白降解剂 Y61 的合成



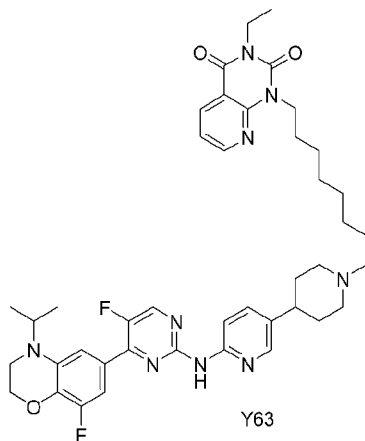
合成方法参照实施例 46，将 C24a 换成 NUV-422b，1,2-乙二醇换成二乙二醇，得到降解剂 Y61（白色固体，收率 59.5%）。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.70 – 8.64 (m, 1H), 8.49 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.20 – 8.17 (m, 1H), 8.10 – 8.03 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 4.65 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.40 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.29 – 4.09 (m, 3H), 3.86 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.82 – 3.70 (m, 1H), 3.34 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.18 – 3.00 (m, 1H), 2.57 (d, *J* = 51.1 Hz, 2H), 2.24 – 2.01 (m, 2H), 1.94 – 1.59 (m, 4H), 1.36 – 1.15 (m, 12H).

实施例 62 蛋白降解剂 Y62 的合成



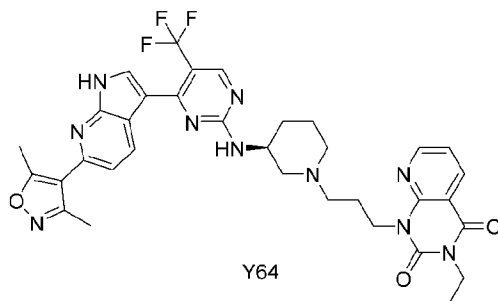
合成方法参照实施例 46，将 C24a 换成 NUV-422b，1,2-乙二醇换成二缩三乙二醇，得到降解剂 Y62（白色固体，收率 65.2%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.92 (s, 1H), 8.76 – 8.72 (m, 1H), 8.62 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.40 (dd, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 8.20 – 8.17 (m, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (dd, *J* = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.31 (t, *J* = 4.2 Hz, 2H), 4.20 – 4.11 (m, 1H), 3.98 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.69 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.60 – 3.54 (m, 2H), 3.52 – 3.44 (m, 4H), 3.33 – 3.29 (m, 2H), 2.96 (s, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.10 – 1.97 (m, 2H), 1.82 – 1.56 (m, 3H), 1.23 – 1.12 (m, 13H).

实施例 63 蛋白降解剂 Y63 的合成



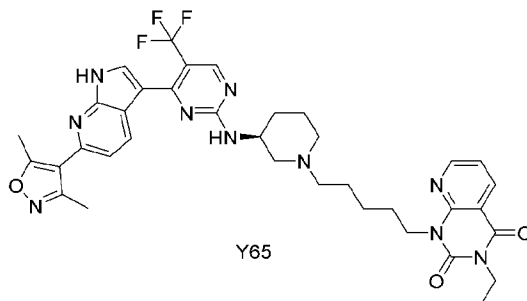
合成方法参照实施例 46，将 C24a 换成 NUV-422b，1,2-乙二醇换成 1,8-辛二醇，得到降解剂 Y63（白色固体，收率 60.9%）。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.26 (s, 1H), 8.65 (dd, *J* = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.37 – 8.31 (m, 2H), 7.57 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 7.18 (dd, *J* = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 4.39 – 4.27 (m, 4H), 4.23 – 4.07 (m, 3H), 3.34 – 3.22 (m, 4H), 2.67 – 2.48 (m, 3H), 2.38 – 2.24 (m, 2H), 2.14 – 1.99 (m, 2H), 1.95 – 1.84 (m, 2H), 1.80 – 1.59 (m, 4H), 1.43 – 1.32 (m, 8H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H).

实施例 64 蛋白降解剂 Y64 的合成



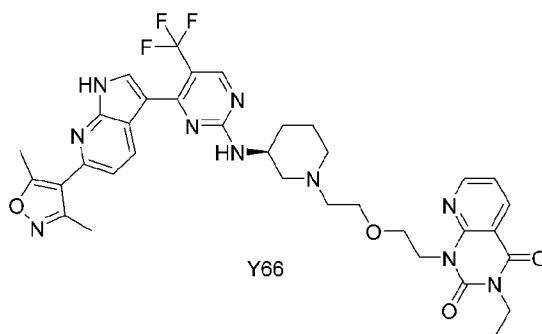
合成方法参照实施例 46，将 C24a 换成 SY-5102，1,2-乙二醇换成 1,3-丙二醇，得到降解剂 Y64（白色固体，收率 79.9%）。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.64 (s, 1H), 8.80 – 8.53 (m, 3H), 8.45 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 33.5$ Hz, 1H), 7.27 – 7.09 (m, 2H), 6.37 (d, $J = 58.6$ Hz, 1H), 4.56 – 4.22 (m, 3H), 4.14 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.73 – 2.23 (m, 12H), 2.02 – 1.91 (m, 2H), 1.89 – 1.58 (m, 4H), 1.33 – 1.22 (m, 3H).

实施例 65 蛋白降解剂 Y65 的合成



合成方法参照实施例 46，将 C24a 换成 SY-5102，1,2-乙二醇换成 1,5-戊二醇，得到降解剂 Y65（白色固体，收率 55.7%）。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.13 (s, 1H), 8.76 – 8.53 (m, 3H), 8.46 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 27.1$ Hz, 1H), 7.27 – 7.15 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.41 – 4.28 (m, 3H), 4.21 – 4.08 (m, 3H), 2.59 – 2.53 (m, 3H), 2.46 – 2.39 (m, 3H), 1.94 – 1.40 (m, 11H), 1.33 – 1.22 (m, 7H).

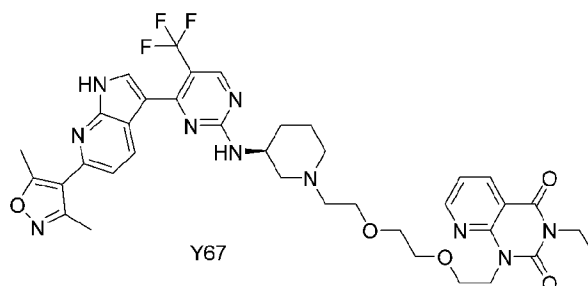
实施例 66 蛋白降解剂 Y66 的合成



合成方法参照实施例 46，将 C24a 换成 SY-5102，1,2-乙二醇换成二乙二醇，得到降解剂 Y66（白色固体，收率 6.3%）。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.36 (s, 1H), 8.79 – 8.50 (m, 3H), 8.43 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 29.9$ Hz, 1H), 7.27 – 7.24 (m, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 1H), 6.15 – 6.05 (m, 1H), 4.66 – 4.57 (m, 2H), 4.30 – 4.20 (m, 1H), 4.19 – 4.06 (m, 2H), 3.89 – 3.76 (m, 2H),

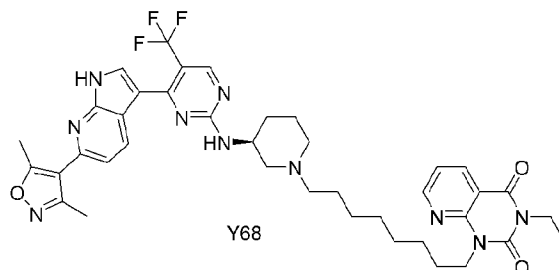
3.74 – 3.61 (m, 2H), 2.78 – 2.52 (m, 8H), 2.45 (s, 3H), 2.40 – 2.32 (m, 1H), 1.84 – 1.64 (m, 3H), 1.62 – 1.54 (m, 1H), 1.30 – 1.25 (m, 3H).

实施例 67 蛋白降解剂 Y67 的合成



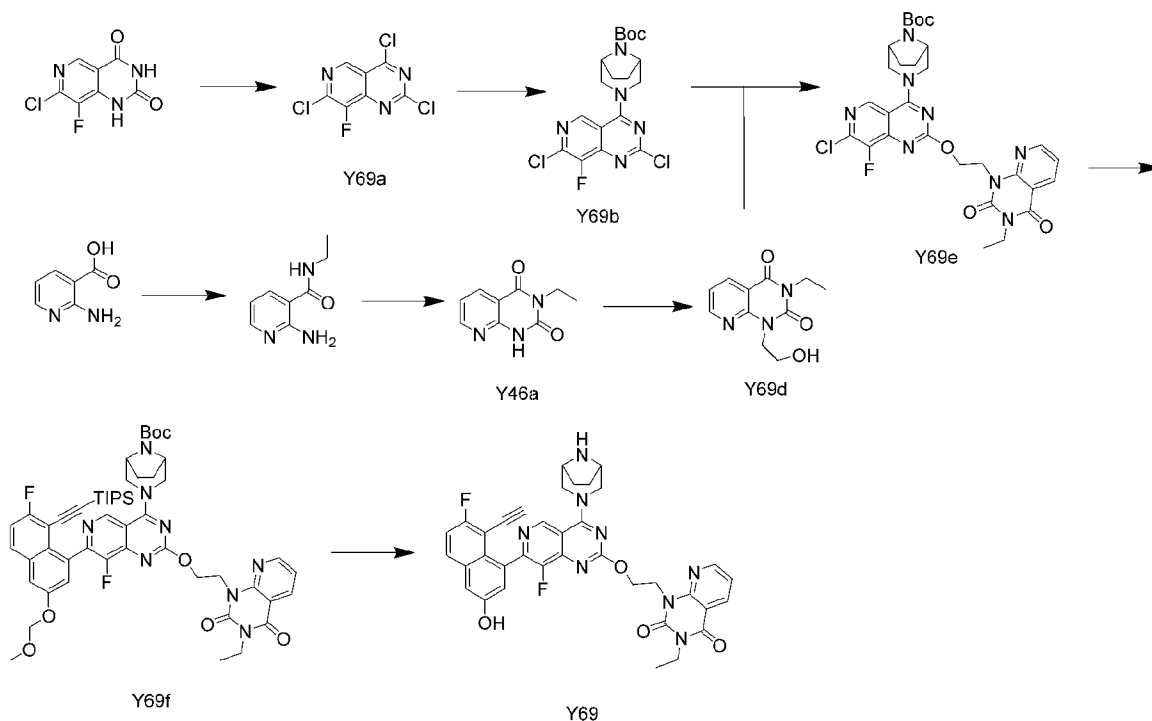
合成方法参照实施例 46，将 C24a 换成 SY-5102，1,2-乙二醇换成二缩三乙二醇，得到降解剂 Y67（白色固体，收率 41.2%）。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.96 (s, 1H), 8.75 – 8.51 (m, 3H), 8.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 31.6$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 7.7, 4.8$ Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.59 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.18 – 4.08 (m, 2H), 3.82 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.72 – 3.65 (m, 3H), 3.62 – 3.52 (m, 3H), 2.81 – 2.37 (m, 12H), 1.88 – 1.58 (m, 4H), 1.34 – 1.22 (m, 3H).

实施例 68 蛋白降解剂 Y68 的合成



合成方法参照实施例 46，将 C24a 换成 SY-5102，1,2-乙二醇换成 1,8-辛二醇，得到降解剂 Y68（白色固体，收率 31.6%）。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.99 (s, 1H), 8.77 – 8.53 (m, 3H), 8.47 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 33.3$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.82 – 2.28 (m, 12H), 1.88 – 1.79 (m, 2H), 1.77 – 1.64 (m, 4H), 1.55 – 1.44 (m, 2H), 1.42 – 1.24 (m, 11H).

实施例 69 蛋白降解剂 Y69 的合成



第一步

氮气保护下向 7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (500mg, 2.32mmol) 中加入 N,N-二异丙基乙胺(1.80mL, 11.60mmol), 体系冰浴下加入氧氯化磷(4.96mL, 53.35mmol), 之后置于 50℃ 下反应 3h, 反应结束后 70℃ 旋尽氧氯化磷, 二氯甲烷稀释后, 冰水洗一次, 旋干, 得 Y69a (棕色块状物, 585.56mg, 2.32mmol), 未进行进一步纯化, 直接投下一步。

第二步

-40℃ 下, 向溶于 10mL 二氯甲烷的 Y69a 溶液中滴加 N,N-二异丙基乙胺(DIEA, 2.71mL, 15.54mmol), 之后滴加 3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸叔丁酯 (492mg, 2.32mmol) 的二氯甲烷溶液, 滴加完毕后反应 0.5h, TLC 监测反应完全, 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 柱层析得到 Y69b (黄色固体, 695mg, 两步收率 70%), ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.84 (s, 1H), 4.54 (d, 2H), 4.40 (d, 2H), 3.73 (m, 2H), 1.99 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.67 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H)。

第三步

向 2-氨基烟酸(10g, 72.40mmol) 中加入 120mL 的二氯甲烷, 之后加入 HATU(35.78g, 94.12mmol) 和 DIEA(31.53mL, 180.99mmol), 15min 后加入乙胺盐酸盐(7.08g, 86.88mmol), 室温反应 16 小时, 旋干用于投下一步。

第四步

取上步产物于单口瓶中加入 90mL 的 1,4-二氧六环, 之后加入 N,N'-羰基二咪唑(17.61g, 108.60mmol) 和 DIEA (25.22mL, 144.80mmol), 120℃ 回流反应 16h, TLC 监测反应完全, 静置冷却至室温析出晶体, 过滤用 DCM 洗涤, 滤饼旋干得到产物 Y46a (白色固体, 7.20g, 收率 52%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.93 (s, 1H), 8.61 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.30

(dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz, 1H), 3.91 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

第五步

取 Y69c (150mg, 784.56 μ mol) 和碳酸钾 (110.60mg, 800.25 μ mol) 溶于 5mL 的 N,N-二甲基甲酰胺中, 5min 后加入 2-溴乙醇 (111 μ L, 1.58mmol), 室温反应 16h 后, 向体系中加入水和乙酸乙酯萃取, 乙酸乙酯用饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 柱层析得到产物 Y69d (白色固体, 103mg, 收率 56%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.72 (dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz, 1H), 8.39 (dd, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 1H), 4.79 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.34 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.97 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.63 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.17 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

第六步

氮气保护下, 将 Y69d (85.68mg, 364.24 μ mol) 溶于 5mL 干燥的四氢呋喃, 之后冰浴下慢慢加入氢化钠 (14.57mg, wt60%, 364.24 μ mol), 10min 后加入 5mL 的 Y69b (130mg, 303.53 μ mol) 的四氢呋喃溶液, 移至室温反应 16h, TLC 监测 Y69b 消耗完全, 向反应体系中加入水和乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 柱层析得到产物 Y69e (浅黄色固体, 109mg, 收率 57%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.86 (s, 1H), 8.61 (dd, $J = 4.8, 1.8$ Hz, 1H), 8.33 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 7.7, 4.8$ Hz, 1H), 4.71 (dd, $J = 13.9, 4.9$ Hz, 4H), 4.42 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.89 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.57 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 1.76 (s, 2H), 1.55 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.05 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

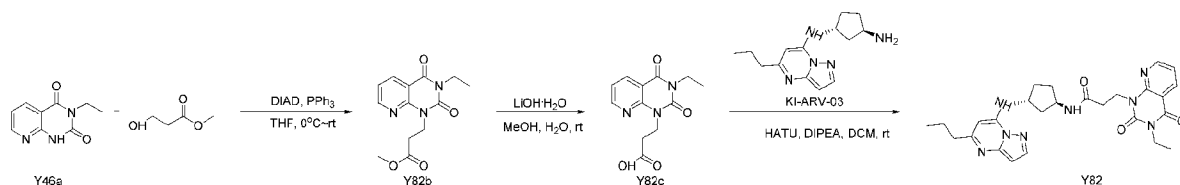
第七步

氮气保护下, 将 Y69e 溶于 3mL 甲苯中, 加入 500 μ L 的水, 加入磷酸钾 (101mg, 478.41 μ mol) 和((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三异丙基硅烷 (90mg, 175.42 μ mol), 最后加入甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (13.4mg, 15.95 μ mol), 换气三次, TLC 监测反应, 直接旋干, 柱层析, 得到化合物 Y69f (52mg), 未进一步分离, 直接投下一步。

第八步

在氮气保护下, 将 Y69f (52mg) 溶于干燥的 N,N-二甲基甲酰胺中, 之后加入氟化铯, 室温反应 1h, TLC 监测反应, 加入水和乙酸乙酯, 萃取三次, 乙酸乙酯层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋干有机层, 之后在氮气保护下冰浴下向其中加入盐酸二氧六环溶液, TLC 监测反应, 制备分离, 得到化合物 Y69 (黄色固体, 8mg)。¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.97 (s, 1H), 8.58 (dd, $J = 4.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.40 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 9.2, 5.7$ Hz, 1H), 7.35 – 7.33 (m, 1H), 7.33 – 7.19 (m, 3H), 4.84 (s, 3H), 4.62 (d, $J = 16.6$ Hz, 2H), 4.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.74 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 3.34 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 3.33 (s, 2H), 1.89 (dd, $J = 22.0, 8.9$ Hz, 4H), 1.15 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

实施例 70 蛋白降解剂 Y82 的合成



第一步

将 Y46a (1.0 g, 5.23 mmol), 3-羟基丙酸甲酯 (816.8 mg, 7.85 mmol), 三苯基膦 (2.7g, 10.46 mmol) 溶于 15 mL 无水四氢呋喃中, 冰浴下滴加 DIAD (2.0 mL, 10.46 mmol), 滴加完毕后升至室温过夜, 旋蒸除去四氢呋喃, 硅胶柱层析, 得到 Y82b (白色固体, 1.58 g, 收率 100%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.74 (dd, *J* = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.41 (dd, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 4.55 – 4.43 (m, 2H), 3.97 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.75 – 2.64 (m, 2H), 1.17 – 1.13 (m, 3H)。

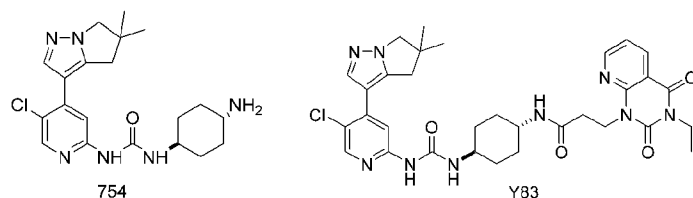
第二步

将 Y82b (1.58g, 5.69 mmol) 溶于 10 mL 甲醇中, 加入 10 mL 水, 一水合氢氧化锂 (716.4 mg, 17.07 mmol), 室温搅拌过夜, 旋蒸除去甲醇, 用 1N 稀盐酸调 pH 至 4, 析出白色固体, 抽滤得到 Y82c (白色固体, 514.1 mg, 收率 34.7%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (dd, *J* = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.40 (dd, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 4.45 (dd, *J* = 8.7, 7.0 Hz, 2H), 3.97 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.68 – 2.55 (m, 2H), 1.17 – 1.13 (m, 3H)。

第三步

将 KI-ARV-03 (20.0 mg, 0.08 mmol) 溶于 1 mL 二氯甲烷中, 加入 HATU (44.0mg, 0.12mmol), DIPEA (0.04mL, 0.23mmol), Y82c (24.4mg, 0.09mmol) 室温搅拌 3 小时, 硅胶柱层析得到 Y82 (无色油状, 8mg, 收率 17.6%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.68 (dd, *J* = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.50 (dd, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.45 – 6.41 (m, 2H), 6.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.68 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.50 – 4.38 (m, 1H), 4.26 – 4.12 (m, 3H), 2.81 – 2.68 (m, 4H), 2.45 – 2.36 (m, 1H), 2.34 – 2.25 (m, 1H), 2.23 – 2.15 (m, 1H), 2.14 – 2.04 (m, 1H), 1.88 – 1.72 (m, 3H), 1.70 – 1.55 (m, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

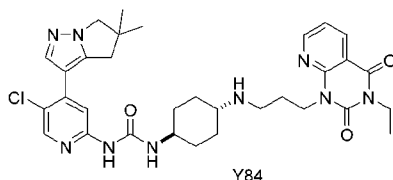
实施例 71 蛋白降解剂 Y83 的合成



合成方法参考实施例 70, 将 KI-ARV-03 换成化合物 754, 得到化合物 Y83 (白色固体, 收率 79.8%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.75 (dd, *J* = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.41 (dd, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 4.49 – 4.43 (m, 2H), 4.02 – 3.92 (m, 4H), 3.57 –

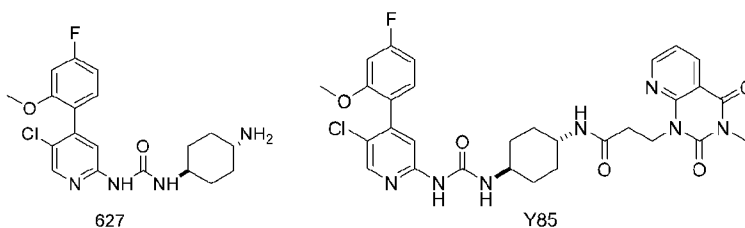
3.39 (m, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.76 (s, 2H), 1.27 (s, 6H), 1.26 – 1.15 (m, 7H).

实施例 72 蛋白降解剂 Y84 的合成



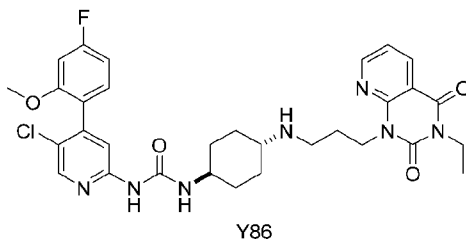
合成方法参考实施例 46, 将 C24a 换成化合物 754, 1,2-乙二醇换成 1,3-丙二醇, 得到化合物 Y84 (无色油状, 收率 22.9%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.95 (s, 1H), 8.80 – 8.67 (m, 1H), 8.63 (dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz, 1H), 8.45 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.21 (dd, $J = 7.7, 4.8$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.46 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.12 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.80 – 3.65 (m, 1H), 2.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.89 – 2.81 (m, 1H), 2.29 – 2.11 (m, 6H), 1.63 – 1.49 (m, 2H), 1.40 – 1.29 (m, 8H), 1.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

实施例 73 蛋白降解剂 Y85 的合成



合成方法参考实施例 70, 将 KI-ARV-03 换成化合物 627, 得到化合物 Y85 (白色固体, 收率 57.3%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.17 (s, 1H), 8.74 (dd, $J = 4.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.40 (dd, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 2H), 7.22 (dd, $J = 8.4, 6.7$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.5, 2.4$ Hz, 1H), 6.89 (td, $J = 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 4.45 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.98 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.58 – 3.47 (m, 1H), 3.46 – 3.36 (m, 1H), 2.45 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.95 – 1.84 (m, 2H), 1.80 – 1.66 (m, 2H), 1.28 – 1.11 (m, 7H).

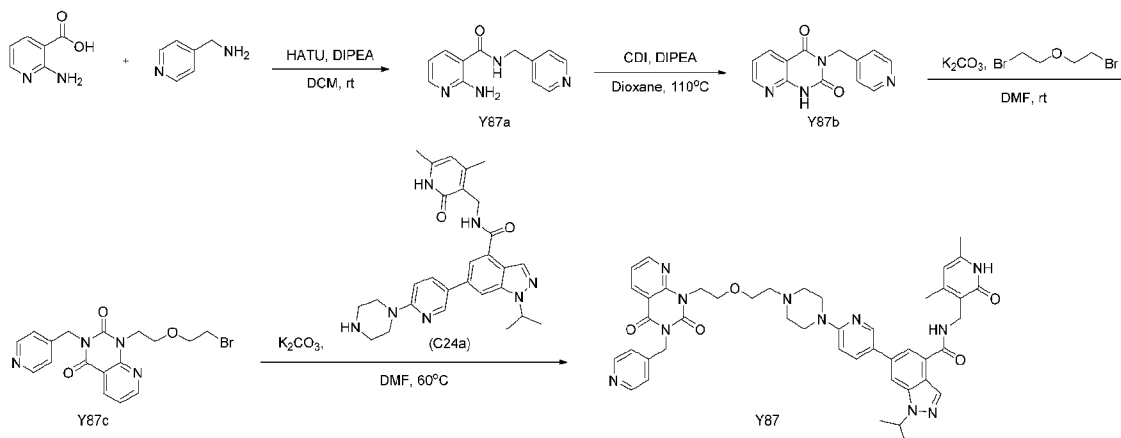
实施例 74 蛋白降解剂 Y86 的合成



合成方法参考实施例 46, 将 C24a 换成化合物 627, 1,2-乙二醇换成 1,3-丙二醇, 得到化合物 Y86 (白色固体, 收率 20.2%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.89 (s, 1H), 8.67 (dd, $J = 4.9, 1.9$ Hz, 1H), 8.50 (dd, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.25 (dd, $J = 7.8, 4.9$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.3, 6.6$ Hz, 1H), 6.80 – 6.71 (m, 3H), 4.49 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.16

(q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.84 – 3.68 (m, 4H), 2.85 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.79 – 2.68 (m, 1H), 2.22 – 2.09 (m, 6H), 1.46 – 1.34 (m, 4H), 1.30 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

实施例 75 蛋白降解剂 Y87 的合成



第一步

将 2-氨基烟酸(2.0 g, 14.48 mmol)溶于 36 mL DCM 中,加入 HATU(7.2 g, 18.82 mmol)和 DIPEA (5.0 mL, 180.99 mmol), 15 分钟后加入 4-氨基吡啶 (1.9 g, 17.38 mmol), 室温搅拌 16 小时, TLC 监测反应完全。得到 Y87a, 旋干用于投下一步。

第二步

取上步产物于单口瓶中,加入 36 mL 1,4-二氧六环,之后加入 CDI(2.4 g, 14.50 mmol)和 DIPEA (2.5 mL, 14.50 mmol), 110 °C 回流反应 16 小时, TLC 监测反应完全。静置冷却至室温析出固体,过滤,滤饼用 DCM 洗涤,滤饼旋干得到粗品 Y87b(白色固体, 4.4 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.14 (s, 1H), 8.66 (dd, $J = 4.8, 1.8$ Hz, 1H), 8.49 (d, 2H), 8.33 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 3H), 5.10 (s, 2H)。

第三步

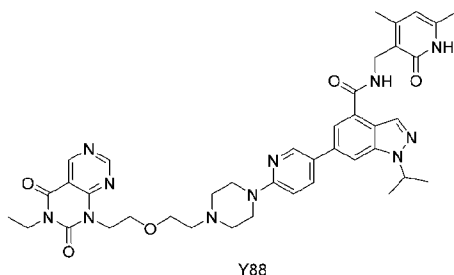
将 Y87b(1.0 g, 3.90 mmol)溶于 20 mL DMF 中,依次加入 K₂CO₃(1.1 g, 7.90 mmol)、2,2'-二溴二乙醚(3.0 mL, 23.60 mmol), 室温反应约 5 小时。反应完全后,加入水和乙酸乙酯,乙酸乙酯层用水洗 3 次,后用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。硅胶柱层析得到化合物 Y87c(油状液体, 67.0 mg, 收率 10.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.78 (dd, $J = 4.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.50 – 8.48 (m, 2H), 8.43 (dd, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz, 1H), 7.33 – 7.30 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.47 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.78 – 3.72 (m, 4H), 3.49 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)。

第四步

将 Y87c(136.0 mg, 0.34 mmol)溶于 2 mL DMF 中,加入 C24a(168.0 mg, 0.34 mmol)、K₂CO₃(93.0 mg, 0.67 mmol), 60 °C 反应约 4 小时。TLC 监测反应完全后,硅胶柱层析分离纯化得到蛋白降解剂 Y87(白色固体, 7.0 mg, 收率 2.6%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 12.30 (s, 1H), 8.67 (dd, $J = 4.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.56 – 8.52 (m, 2H), 8.48 (td, $J = 3.6, 1.9$ Hz, 2H),

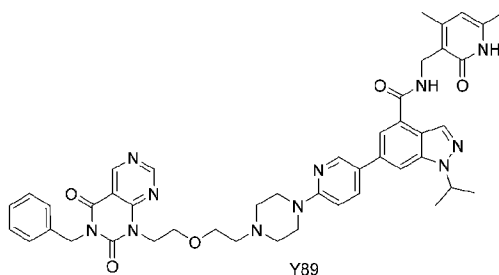
8.40 (s, 1H), 7.95 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.36 – 7.33 (m, 2H), 7.23 (dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.87 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.67 – 4.60 (m, 4H), 3.82 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.58 – 3.51 (m, 4H), 2.60 – 2.50 (m, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.58 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

实施例 76 蛋白降解剂 Y88 的合成



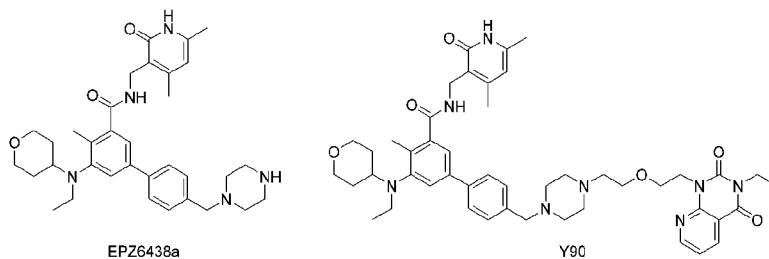
合成方法参考实施例 75，将 2-氨基烟酸换成 4-氨基嘧啶-5-羧酸，4-甲氨基吡啶换成乙胺盐酸盐，得到化合物 Y88（白色固体，收率 36.7%）。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.28 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.02 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.65 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.88 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.56 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.82 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.55 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.59 – 2.53 (m, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.28 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

实施例 77 蛋白降解剂 Y89 的合成



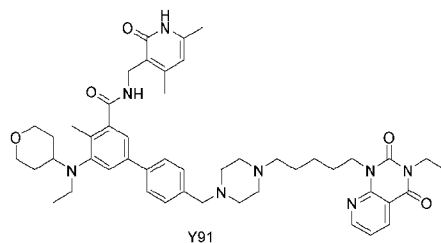
合成方法参考实施例 75，将 2-氨基烟酸换成 4-氨基嘧啶-5-羧酸，4-甲氨基吡啶换成苄胺，得到化合物 Y89（白色固体，收率 28.5%）。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.31 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.01 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 – 7.51 (m, 1H), 7.51 – 7.50 (m, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 3H), 6.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.89 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.58 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.82 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.57 – 3.52 (m, 4H), 2.56 – 2.50 (m, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.59 (s, 3H).

实施例 78 蛋白降解剂 Y90 的合成



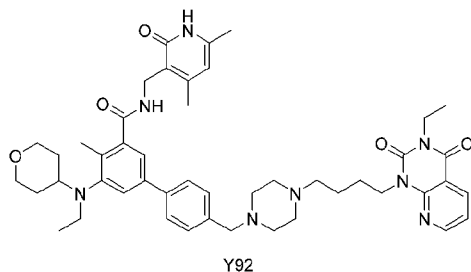
合成方法参考实施例 46，将乙二醇换成二乙二醇，C24a 换成 EPZ6438a，得到化合物 Y90（白色固体，收率 60.1%）。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.62 (dd, $J = 4.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J = 7.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 3H), 7.29 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.22 – 7.15 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 4.60 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.56 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.98 – 3.92 (m, 2H), 3.80 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.66 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.32 (td, $J = 11.3, 3.1$ Hz, 2H), 3.10 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.06 – 2.98 (m, 1H), 2.57 – 2.46 (m, 8H), 2.40 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.76 – 1.63 (m, 4H), 1.34 – 1.20 (m, 5H), 0.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

实施例 79 蛋白降解剂 Y91 的合成



合成方法参考实施例 46，将乙二醇换成 1, 5-戊二醇，C24a 换成 EPZ6438a，得到化合物 Y91（白色固体，收率 60.0%）。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 12.57 (s, 1H), 8.63 (dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J = 7.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.33 – 7.29 (m, 3H), 7.28 (d, 1H), 7.22 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 7.7, 4.8$ Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.54 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.36 – 4.28 (m, 2H), 4.17 – 4.11 (m, 2H), 3.96 – 3.90 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.35 – 3.26 (m, 2H), 3.08 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.04 – 2.95 (m, 1H), 2.54 (s, 6H), 2.46 – 2.39 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.78 – 1.55 (m, 8H), 1.45 – 1.36 (m, 2H), 1.30 – 1.23 (m, 5H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

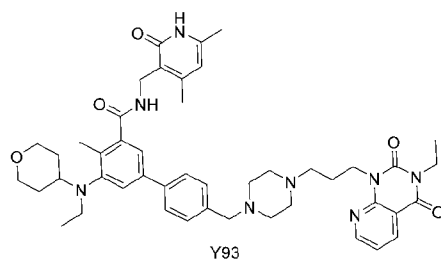
实施例 80 蛋白降解剂 Y92 的合成



合成方法参考实施例 46，将乙二醇换成 1, 4-丁二醇，C24a 换成 EPZ6438a，得到化合

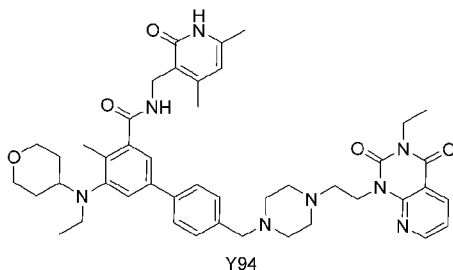
物 Y92 (白色固体, 收率 63.6%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 12.66 (s, 1H), 8.62 (dd, *J* = 4.7, 1.9 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.33 – 7.29 (m, 3H), 7.28 – 7.26 (m, 1H), 7.21 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.55 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.38 – 4.31 (m, 2H), 4.12 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.97 – 3.90 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.30 (td, *J* = 11.3, 3.0 Hz, 2H), 3.09 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.04 – 2.96 (m, 1H), 2.49 (s, 6H), 2.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.78 – 1.55 (m, 8H), 1.28 – 1.26 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

实施例 81 蛋白降解剂 Y93 的合成



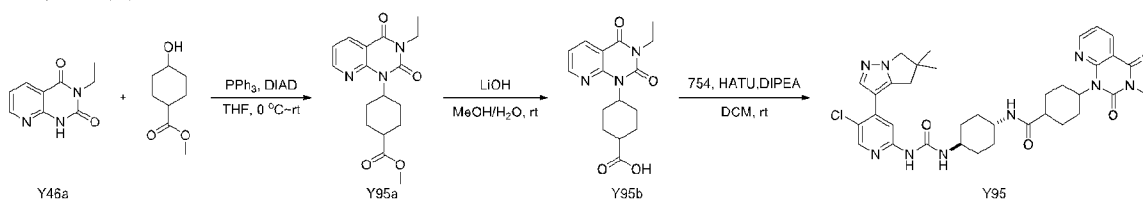
合成方法参考实施例 46, 将乙二醇换成 1,3-丙二醇, C24a 换成 EPZ6438a, 得到化合物 Y93 (白色固体, 收率 59.2%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.62 (dd, *J* = 4.7, 2.0 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 7.7, 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.36 – 7.31 (m, 3H), 7.29 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.20 – 7.16 (m, 2H), 5.90 (s, 1H), 4.56 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.98 – 3.92 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.32 (td, *J* = 11.2, 3.0 Hz, 2H), 3.10 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.05 – 2.97 (m, 1H), 2.60 – 2.45 (m, 8H), 2.40 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.97 (p, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.75 – 1.64 (m, 4H), 1.32 – 1.24 (m, 5H), 0.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

实施例 82 蛋白降解剂 Y94 的合成



合成方法参考实施例 46, C24a 换成 EPZ6438a, 得到化合物 Y94 (白色固体, 收率 71.9%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 12.66 (s, 1H), 8.61 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.34 – 7.30 (m, 3H), 7.28 (d, 1H), 7.23 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.55 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.50 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.13 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.96 – 3.90 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.31 (td, *J* = 11.3, 3.0 Hz, 2H), 3.09 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.04 – 2.96 (m, 1H), 2.70 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.63 (s, 4H), 2.47 (s, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.72 – 1.60 (m, 4H), 1.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

实施例 83 蛋白降解剂 Y95 的合成

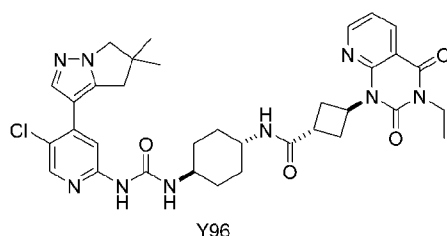


将 Y46a (300.0 mg, 1.57 mmol), 4-羟基环己甲酸甲酯 (496.5 mg, 3.14 mmol), 三苯基膦 (823.1 mg, 3.14 mmol) 溶于 4 mL 四氢呋喃中, 氮气保护, 0 °C 下滴加 DIAD (0.6 mL, 3.14 mmol), 滴加完毕后室温过夜, 旋蒸除去四氢呋喃, 硅胶柱层析, 得到 Y95a (白色固体, 455.4 mg, 收率 87.6%)。

将 Y95a (455.4 mg, 1.37 mmol) 溶于 2.5 mL 甲醇和 2.5 mL 水中, 加入氢氧化锂 (173.0 mg, 4.12 mmol), 室温条件下搅拌过夜, 旋蒸除去有机溶剂, 加入水, 溶清后, 用 1N 盐酸调 pH 至 4~5, 析出白色固体, 抽滤得到 Y95b (白色固体, 315.6 mg, 收率 72.4%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.19 (s, 1H), 8.83 – 8.65 (m, 1H), 8.52 – 8.24 (m, 1H), 7.48 – 7.24 (m, 1H), 5.48 – 5.17 (m, 1H), 4.05 – 3.85 (m, 2H), 2.69 – 2.54 (m, 2H), 2.27 – 1.99 (m, 2H), 1.80 – 1.41 (m, 4H), 1.21 – 1.08 (m, 3H)。

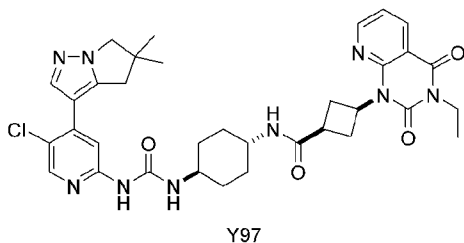
将 Y95b (50.0 mg, 0.16 mmol), 化合物 754 (63.5 mg, 0.16 mmol), HATU (71.9 mg, 0.19 mmol) 和 DIPEA (0.04 mL, 0.24 mmol) 溶于 1 mL 二氯甲烷中, 室温搅拌过夜, 硅胶柱层析, 得到 Y95 (白色固体, 57.0 mg, 收率 51.5%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.71 – 8.57 (m, 2H), 8.51 – 8.43 (m, 1H), 8.34 – 8.14 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 1H), 7.04 – 6.90 (m, 1H), 5.79 – 5.51 (m, 1H), 4.19 – 4.09 (m, 2H), 4.05 – 3.94 (m, 3H), 3.87 – 3.67 (m, 1H), 3.25 – 3.12 (m, 1H), 3.01 – 2.81 (m, 3H), 2.22 – 2.12 (m, 2H), 1.88 – 1.60 (m, 6H), 1.53 – 1.37 (m, 8H), 1.35 (s, 6H), 1.32 – 1.26 (m, 3H)。

实施例 84 蛋白降解剂 Y96 的合成



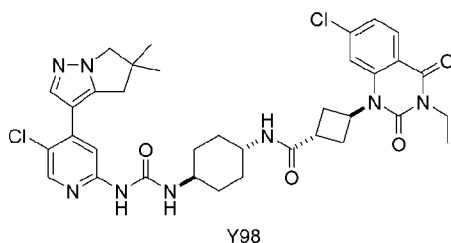
合成方法参考实施例 83, 4-羟基环己甲酸甲酯换成顺式-3-羟基环丁基羧酸甲酯, 得到化合物 Y96 (白色固体, 收率 72.5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 1H), 6.23 – 6.09 (m, 1H), 4.04 – 3.89 (m, 4H), 3.67 – 3.44 (m, 2H), 3.21 – 3.05 (m, 3H), 2.88 (s, 2H), 2.36 (t, *J* = 10.1 Hz, 2H), 2.00 – 1.78 (m, 4H), 1.34 – 1.22 (m, 10H), 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

实施例 85 蛋白降解剂 Y97 的合成



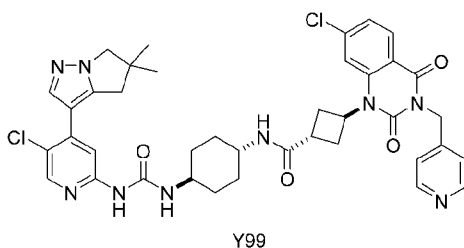
合成方法参考实施例 83，4-羟基环己甲酸甲酯换成反式-3-羟基环丁基羧酸甲酯，得到化合物 Y97（白色固体，收率 63.7%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.69 (dd, *J* = 4.7, 1.9 Hz, 1H), 8.38 (dd, *J* = 7.7, 2.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 5.39 – 5.25 (m, 1H), 4.01 – 3.90 (m, 4H), 3.64 – 3.42 (m, 2H), 3.01 – 2.84 (m, 4H), 2.79 – 2.66 (m, 1H), 2.00 – 1.73 (m, 4H), 1.33 – 1.22 (m, 10H), 1.17 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

实施例 86 蛋白降解剂 Y98 的合成



合成方法参考实施例 83，将 Y46a 换成 Y15a，4-羟基环己甲酸甲酯换成顺式-3-羟基环丁基羧酸甲酯，得到化合物 Y98（白色固体，收率 82.9%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.53 – 5.43 (m, 1H), 4.09 – 4.00 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.70 – 3.44 (m, 3H), 3.20 – 2.97 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.62 – 2.53 (m, 2H), 2.46 – 2.36 (m, 2H), 1.98 – 1.89 (m, 2H), 1.87 – 1.80 (m, 2H), 1.32 – 1.18 (m, 11H).

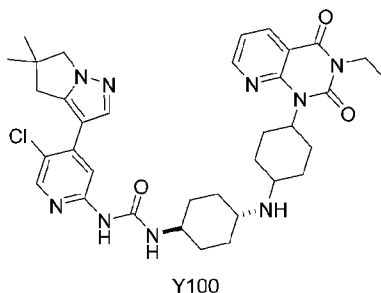
实施例 87 蛋白降解剂 Y99 的合成



合成方法参考实施例 83，将 Y46a 换成 Y37a，4-羟基环己甲酸甲酯换成顺式-3-羟基环丁基羧酸甲酯，得到化合物 Y99（白色固体，收率 76.1%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.57 – 8.50 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.5, 2.1

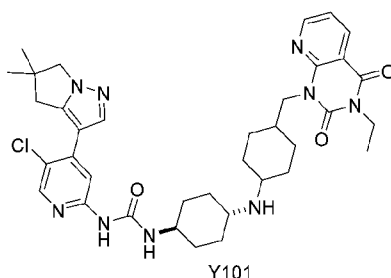
Hz, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 5.49 – 5.38 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.66 – 3.42 (m, 2H), 2.96 – 2.82 (m, 3H), 2.50 – 2.45 (m, 2H), 2.29 – 2.18 (m, 2H), 1.97 – 1.88 (m, 2H), 1.85 – 1.76 (m, 2H), 1.33 – 1.17 (m, 10H).

实施例 88 蛋白降解剂 Y100 的合成



合成方法参考实施例 46，将化合物 C24a 换成化合物 754，1,2-乙二醇换成 4-羟基环己酮，省略实施例 46 的第二步，即羟基转化为醛基的步骤，得到化合物 Y100（白色固体，收率 6.1%）。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.69 – 8.57 (m, 1H), 8.52 – 8.41 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.49 – 7.33 (m, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 1H), 5.79 – 5.36 (m, 1H), 4.17 – 4.07 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.88 – 3.74 (m, 1H), 3.31 – 3.14 (m, 1H), 3.03 (s, 2H), 2.87 – 2.69 (m, 1H), 2.50 – 2.17 (m, 6H), 2.06 – 1.62 (m, 8H), 1.49 – 1.39 (m, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.32 – 1.24 (m, 3H).

实施例 89 蛋白降解剂 Y101 的合成

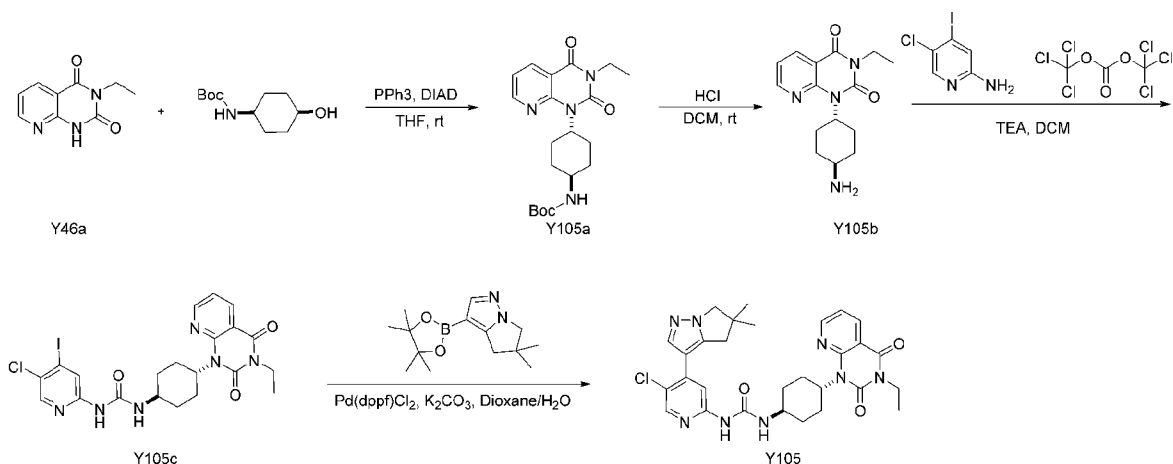


合成方法参考实施例 46，将 C24a 换成化合物 754，1,2-乙二醇换成 4-羟甲基环己酮，省略实施例 46 的第二步，即羟基转化为醛基的步骤，得到化合物 Y101（白色固体，收率 34.8%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.12 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.41 (dd, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 1H), 7.40 – 7.31 (m, 1H), 4.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.05 – 3.96 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.54 – 3.42 (m, 2H), 3.18 – 2.98 (m, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.19 – 1.67 (m, 10H), 1.65 – 1.55 (m, 1H), 1.52 – 1.36 (m, 3H), 1.34 – 1.22 (m, 8H), 1.17 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

实施例 90 蛋白降解剂 Y102 的合成

2H), 4.04 – 3.96 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.20 – 2.95 (m, 4H), 2.88 (s, 2H), 2.07 – 1.88 (m, 4H), 1.34 – 1.12 (m, 13H).

实施例 93 蛋白降解剂 Y105 的合成



第一步

将 Y46a (1.0 g, 5.23 mmol), 顺-4-(Boc-氨基)环己醇 (1.4 g, 6.28 mmol), 三苯基膦 (2.7 g, 10.46 mmol) 溶于 13 mL 无水四氢呋喃中, 冰浴下滴加 DIAD (2 mL, 10.46 mmol), 滴加完毕后, 室温过夜, 旋蒸除去有机溶剂, 硅胶柱层析, 得到 Y105a 粗品 (白色固体, 2.7 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (dd, *J* = 4.7, 2.0 Hz, 1H), 8.40 (dd, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.37 – 5.21 (m, 1H), 4.93 – 4.85 (m, 1H), 3.96 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.64 – 2.53 (m, 2H), 1.89 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.66 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.36 – 1.29 (m, 2H), 1.24 – 1.21 (m, 3H)。

第二步

将 Y105a (2.7 g, 7.04 mmol) 溶于 18 mL 二氯甲烷中, 加入 8.8 mL 4M HCl 乙酸乙酯溶液, 室温搅拌过夜, 得到 Y105b (白色固体, 428.3 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.74 (dd, *J* = 4.7, 2.0 Hz, 1H), 8.40 (dd, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 5.41 – 5.22 (m, 1H), 3.96 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.69 – 2.53 (m, 3H), 1.95 – 1.80 (m, 2H), 1.71 – 1.55 (m, 2H), 1.24 – 1.18 (m, 2H), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

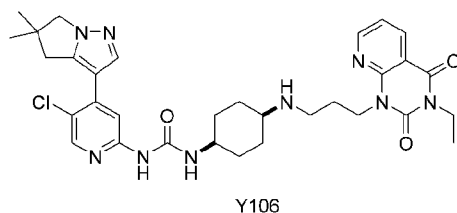
第三步

将 5-氯-4-碘吡啶-2-胺 (375.0 mg, 1.47 mmol) 溶于无水二氯甲烷中, 冰浴下滴加三光气 (148.7 mg, 0.50 mmol) 的二氯甲烷溶液, 滴加三乙胺 (0.4 mL, 2.95 mmol), 室温反应至原料消耗完全。旋干溶剂, 加入甲苯, Y105b (425.0 mg, 1.47 mmol), 三乙胺 (0.4 mL, 2.95 mmol), 100°C 反应 4 小时, 加水, 乙酸乙酯萃取, 旋干, 硅胶柱层析, 得到 Y105c (白色固体, 550.0 mg, 收率 65.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.15 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.76 (dd, *J* = 4.7, 2.0 Hz, 1H), 8.41 (dd, *J* = 7.7, 2.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.36 (dd, *J* = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 5.49 – 5.26 (m, 1H), 3.97 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.62 – 3.48 (m, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 2H), 2.09 – 1.99 (m, 2H), 1.76 – 1.67 (m, 2H), 1.47 – 1.30 (m, 2H), 1.25 – 1.10 (m, 3H)。

第四步

将 Y105c (200.0 mg, 0.35 mmol), 5,5-二甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑 (110.6 mg, 0.42 mmol), Pd (dppf) Cl₂ (14.4 mg, 0.02 mmol), 碳酸钾 (721.5 mg, 0.88 mmol) 溶于 2 mL 二氧六环和 2 mL 水中, 60 °C 搅拌过夜, 反应完毕后, 往反应体系中加入水, 乙酸乙酯萃取, 硅胶柱层析, 得到 Y105 (白色固体, 46.7 mg, 收率 23.0%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.76 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 8.41 (dd, *J* = 7.7, 2.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 5.45 – 5.26 (m, 1H), 4.04 – 3.90 (m, 4H), 3.67 – 3.54 (m, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.76 – 2.61 (m, 2H), 2.08 – 2.01 (m, 2H), 1.77 – 1.67 (m, 2H), 1.46 – 1.33 (m, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.17 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

实施例 94 蛋白降解剂 Y106 的合成



合成方法参考实施例 46, 将 C24a 换成化合物 754a, 1,2-乙二醇换成 1,3-丙二醇得到化合物 Y106 (白色固体, 收率 35.7%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.83 (s, 1H), 8.65 (dd, *J* = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.46 (dd, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.21 (dd, *J* = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 4.49 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.17 – 4.07 (m, 3H), 3.96 (s, 2H), 3.00 – 2.91 (m, 4H), 2.90 – 2.83 (m, 1H), 2.31 – 2.21 (m, 2H), 2.01 – 1.90 (m, 2H), 1.84 – 1.71 (m, 2H), 1.69 – 1.54 (m, 2H), 1.34 (s, 6H), 1.29 – 1.25 (m, 5H)。

生物活性测试例

测试例 1: 细胞 IC₅₀ 测定

在 96 孔板的每个孔中, 用 100 μl 含不同浓度 (最高浓度为 10 μM, 3 倍稀释, 共 8 个梯度浓度) 的本发明化合物或阳性对照药物的新鲜培养基接种 10000 个 WSU-DLCL2 细胞 (人弥漫大 B 淋巴瘤细胞)。细胞与化合物孵育 72 小时后, 每孔加入 10 μL Cell Counting Kit-8 (CCK8, 购自李记生物), 37 °C 孵育 2h 后, 用 SpectraMAX190 (Molecular Devices) 在 450nm 处测量各孔的吸光度, 用 SoftMax Pro 计算 IC₅₀ 值。结果见表 1。

阳性对照化合物采用 SNS-032 和 THAL-SNS-032, 结构如下。

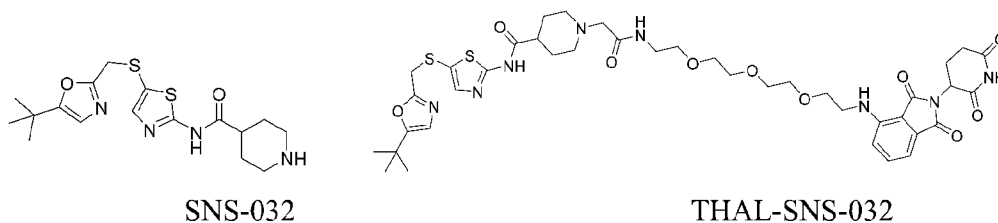


表 1 化合物对 WSU-DLCL2 细胞的抑制活性

化合物	IC ₅₀ (nM)	化合物	IC ₅₀ (nM)	化合物	IC ₅₀ (nM)
Y1	511	Y2	230	Y3	425
Y4	1122	Y5	3187	Y6	287
Y7	1169	Y8	404	Y9	886
Y10	126	Y11	127	Y12	85
Y13	107	Y14	407	Y15	273
Y16	1875	Y17	131	Y18	1477
Y19	164	Y22	438	Y23	506
Y24	660	Y25	144	Y26	401
Y27	308	Y28	292	Y29	455
Y30	433	Y31	389	Y32	131
Y33	<4	Y34	102	Y35	<4
Y36	1685	Y37	>10000	Y38	15
Y39	55	Y40	55	Y41	188
Y45	13	SNS-032	285	THAL-SNS-032	<5

测试例 2: Western Blot 实验

CDK 可以和 cyclin (细胞周期蛋白) 结合形成异二聚体, 其中 CDK 为催化亚基, cyclin 为调节亚基, 不同的 cyclin-CDK 复合物, 通过 CDK 活性, 催化不同底物磷酸化, 而实现对细胞周期不同时相的推进和转化作用。

多梳抑制性复合体 2(Polycomb repressive complex 2, PRC2)是组蛋白甲基转移酶复合体, 包括 EZH2(或 EZH1)、EED 和 SUZ12 三个核心亚基。PRC2 的失调与血液系统及实体肿瘤的发生、进展及不良预后相关。通常认为 EZH2 是 PRC2 复合物主要催化亚单元, 通过其 SET 结构域催化组蛋白 H3 赖氨酸 27 的三甲基化修饰 (H3K27me3), 从而来保持下游靶基因的沉默状态。EZH2 在多种癌症中存在过表达或者功能获得性突变, EZH2 抑制剂在癌症治疗方面的作用已在临床上得到验证。

上述蛋白和 Ras 蛋白均可作为肿瘤治疗的靶点。因此, 本测试例研究了本发明的降解剂对 CDK9、CDK2、CDK2/4/6、CDK5、CDK7、EZH2、EED、SUZ12、EZH1、Ras 及其相关蛋白的降解效果。具体方法如下:

适量 WSU-DLCL2 细胞、U-2932 细胞或 GP2D 细胞 (人结肠癌细胞) 种板于 6 孔板, 加药处理 (药物以及药物浓度见对应图 1-7) 后离心收集细胞以备后续试验, 根据细胞的量加入相应量的 1X 上样缓冲液 (成分: 50mM Tris-HCl(pH6.8), 2% (W/V) SDS, 0.1%(W/V)BPB(溴酚兰), 10% (V/V) 甘油, 0.1M β-巯基乙醇), 裂解后 100°C 煮样 20min。吸取相同体积的样品, 进行 SDS-PAGE 电泳, 电泳结束后, 利用金斯瑞快转仪将凝胶上的

蛋白质转移到硝酸纤维素膜上，根据蛋白的大小剪下相应的条带，用含有 5%脱脂奶粉的 TBST 封闭 1h，4℃孵育一抗过夜。用 TBST 洗脱多余一抗，每次十分钟共三次，在室温下孵育二抗 1h，再用 TBST 洗脱多余二抗，每次十分钟共三次。最后利用 Bio-Rad 发色仪对条带进行发色和拍照。

结果见图 1、图 2 的 B、图 3、图 4、图 7(WSU-DLCL2 细胞)，以及，图 5 的 A(WSU-DLCL2 细胞) 和 B (U-2932 细胞)，图 6 (GP2D 细胞)。

CDK9 主要参与转录调控过程，由 CDK9 和 cyclin (T1、T2a、T2b、K) 组成的异源二聚体参与组成正性转录延长因子 (P-TEFb)。CDK9 有 2 种亚型 (CDK9 42 和 CDK9 55)，约有 80%的 CDK9 与 cyclinT1 结合。图 1 中 A 显示，化合物 Y44、Y45、Y41、Y35、Y33 可以在 100 nM 浓度下降解 CDK9 的两个亚型，即 CDK9 55 和 CDK9 42，也可以降解 cyclin T1，并且下调 CDK9 下游蛋白 Mcl-1 的水平。而 CDK9 抑制剂 SNS-032 不具有蛋白降解的作用，阳性对照 THAL-SNS-032 可以降解 CDK9，但是不能降解 cyclin T1 以及下调 Mcl-1 的水平。图 1 中 B 显示，在 1 μM 浓度下，化合物 Y1-Y5 可以有效降解 CDK9 和 cyclin T1，下调 Mcl-1 水平。

图 2 中 B 显示，在 100 nM 浓度下，化合物 Y35 可以有效诱导 CDK9 和 cyclin T1 的降解，下调 CDK9 下游蛋白 Mcl-1 的水平；而用 Y35 和自噬抑制剂巴弗洛霉素 A1 (BafA1) 共同处理细胞时，可以导致 Y35 对 CDK9 和 cyclin T1 的降解作用消失。

图 3 显示在 100 nM 浓度下，化合物 Y44、Y82-Y86 可以降解 CDK9，其中 Y44、Y83 和 Y84 还可以在降解 CDK9 的同时降解 cyclin T1，下调 Mcl-1 的水平。

图 4 中 A 显示，与 CDK2 抑制剂 SY-5609a 相比，降解剂 Y53 可以有效降解 CDK2。图 4 中 B 显示，化合物 Y67 可以在 10 μM 浓度下降解 CDK7 和 cyclin H 的水平。图 4 中 C 显示化合物 Y62 可以在 10 μM 浓度下降解 CDK2 和 CDK6 及其相应的 cyclinA2/E1/D1。图 4 中 D 显示化合物 Y59-Y61 可以在 10 μM 浓度下降解 CDK2/4/6 及其相应的 cyclinA2/E1/D1。

图 5 中 A 显示，化合物 Y47 和 Y50 可以降解 EZH2、EED、SUZ12、EZH1，效应强于阳性对照 MS177 (CAS 号：2225938-86-1，EZH2 小分子降解剂)，EZH2 抑制剂 C24 没有显示降解作用。图 5 中 B 显示，在 10 μM 浓度下，Y50、Y87-Y89 可以有效降解 EZH2、EED、SUZ12、EZH1，效应强于阳性对照 MS177。

图 6 显示化合物 Y69 可以在 10 μM 浓度下降解 Ras，下调 pERK 的水平。

图 7 中 A 显示，在 100 nM 浓度下，化合物 Y83、Y95、Y96 可以有效诱导 CDK2、cyclin A2、cyclin E1、CDK5、CDK6、cyclin D1、CDK7、CDK9 和 cyclin T1 中多个蛋白的降解。图 7 中 B 显示，在 100 nM 浓度下，化合物 Y84、Y100-Y106 可以有效诱导 CDK2、cyclin A2、cyclin E1、CDK4、CDK5、CDK6、cyclin D1、CDK7、CDK9 和 cyclin T1 中多个蛋白的降解。

测试例 3: Co-Immunoprecipitates 实验

用化合物处理后，将 WSU-DLCL2 细胞与补充有磷酸酶抑制剂 (购自 Roche，货号：

4906845001) 和蛋白酶抑制剂混合物 (购自 Roche, 货号: 04693132001) 的 NP-40 (购自 Beyotime, 货号: P0013F) 在冰上裂解 1 小时, 并在 4°C 下以 12000 g 离心 10 分钟。使用 BCA 蛋白分析试剂盒 (Thermo Scientific, 23225) 测量上清液中蛋白浓度, 并将等量的蛋白质与一抗 (Normal Rabbit IgG (购自 Cell Signaling Technology, 货号: 2729), CDK9 兔 mAb (购自 Abclonal, 货号: A11145) 在 4°C 下过夜, 然后加入蛋白质 A / G 磁珠 (购自 Thermo Scientific, 货号: 88803) 并在 4°C 下再孵育 4 小时。免疫沉淀用 NP-40 和 PBS 各洗涤 3 次, 然后用 SDS-PAGE 上样缓冲液煮沸并进行免疫印迹。

结果见图 2 的 A。在 1 μ M 浓度下, Y2 和 Y3 可以增加 CDK9 和 LC3B 的相互作用。

图 2 中 A 和 B 共同证明了这类化合物 LC3B 依赖的自噬-溶酶体降解通路。

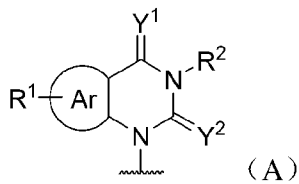
权利要求

1. 式(1)所示的蛋白降解剂或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物、多晶型、互变异构体、同位素化合物、代谢产物或前药，

LCBM-Linker-POIL (1)；

其中：

LCBM 表示与 LC3 结合的部分；为式(A)所示的结构，



其中：

Y¹ 和 Y² 各自独立地选自 O 或 S；

Ar 环选自 C6-C10 芳基或 5-10 元杂芳基；

R¹ 为 Ar 环上的 n 个取代基，n 选自 0-4 的整数；

各个 R¹ 各自独立地选自卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、-COOH、无取代或取代的 C1-C20 烷基、无取代或取代的 C1-C20 烷氧基、C1-C20 烷基-NH-、(C1-C20 烷基)(C1-C20 烷基)N-、C1-C20 烷氧基羰基-NH-、无取代或取代的 C3-C16 环烷基、无取代或取代的 3-16 元杂环基、无取代或取代的 C6-C14 芳基、无取代或取代的 5-15 元杂芳基，所述取代是指所限定基团中的一个或多个氢被选自卤素、-NH₂、-OH 中的一个或多个取代基所取代；

R² 选自氢、无取代或取代的 C1-C20 烷基、氨基 C1-C20 烷基、(C1-C6 烷基)(C1-C6 烷基)N-C1-C16 烷基、C1-C6 烷基-NH-C1-C16 烷基、无取代或取代的 C3-C16 环烷基、无取代或取代的 C3-C16 环烷基 C1-C6 烷基、无取代或取代的 3-16 元杂环烷基、无取代或取代的 3-10 元杂环烷基 C1-C6 烷基、无取代或取代的 C6-C14 芳基、无取代或取代的 5-15 元杂芳基、无取代或取代的 C6-C14 芳基 C1-C6 烷基、无取代或取代的 5-15 元杂芳基 C1-C6 烷基，所述取代是指所限定基团中的一个或多个氢被选自卤素、氨基、羟基、C1-C3 烷基、C1-C3 烷氧基、三氟甲基中的一个或多个取代基所取代；

其中所述杂芳基和杂环基中含有 1-4 个选自 N、O 和 S 中的杂原子；

 表示从此处连接至 linker；

Linker 表示共价连接部分；

POIL 表示与 CDK 或者 EZH2 或者 RAS 结合的目标蛋白配体部分。

2. 根据权利要求 1 所述的蛋白降解剂或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物、

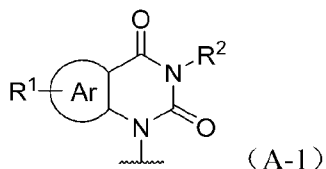
多晶型、互变异构体、同位素化合物、代谢产物或前药，其特征在于，式(A)中，

各个 R^1 各自独立地选自卤素、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、-COOH、无取代或取代的 C1-C10 烷基、无取代或取代的 C1-C10 烷氧基、C1-C10 烷基-NH-、(C1-C10 烷基)(C1-C10 烷基)N-、C1-C10 烷氧基羰基-NH-、无取代或取代的 C3-C10 环烷基、无取代或取代的 3-10 元杂环基、无取代或取代的 C6-C10 芳基、无取代或取代的 5-10 元杂芳基，所述取代是指所限定基团中的一个或多个氢被选自卤素、-NH₂、-OH 中的一个或多个取代基所取代；和/或

R^2 选自氢、无取代或取代的 C1-C10 烷基、氨基 C1-C10 烷基、(C1-C6 烷基)(C1-C6 烷基)N-C1-C10 烷基、C1-C6 烷基-NH-C1-C10 烷基、无取代或取代的 C3-C10 环烷基、无取代或取代的 C3-C10 环烷基 C1-C6 烷基、无取代或取代的 3-10 元杂环烷基、无取代或取代的 3-10 元杂环烷基 C1-C6 烷基、无取代或取代的 C6-C10 芳基、无取代或取代的 5-10 元杂芳基、无取代或取代的 C6-C10 芳基 C1-C6 烷基、无取代或取代的 5-10 元杂芳基 C1-C6 烷基，所述取代是指所限定基团中的一个或多个氢被选自卤素、-NH₂、-OH、C1-C3 烷基、C1-C3 烷氧基、三氟甲基中的一个或多个取代基所取代。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的蛋白降解剂或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物、多晶型、互变异构体、同位素化合物、代谢产物或前药，其特征在于，

式(A)所示结构选自下式(A-1)所示结构：



其中，Ar 环选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基；

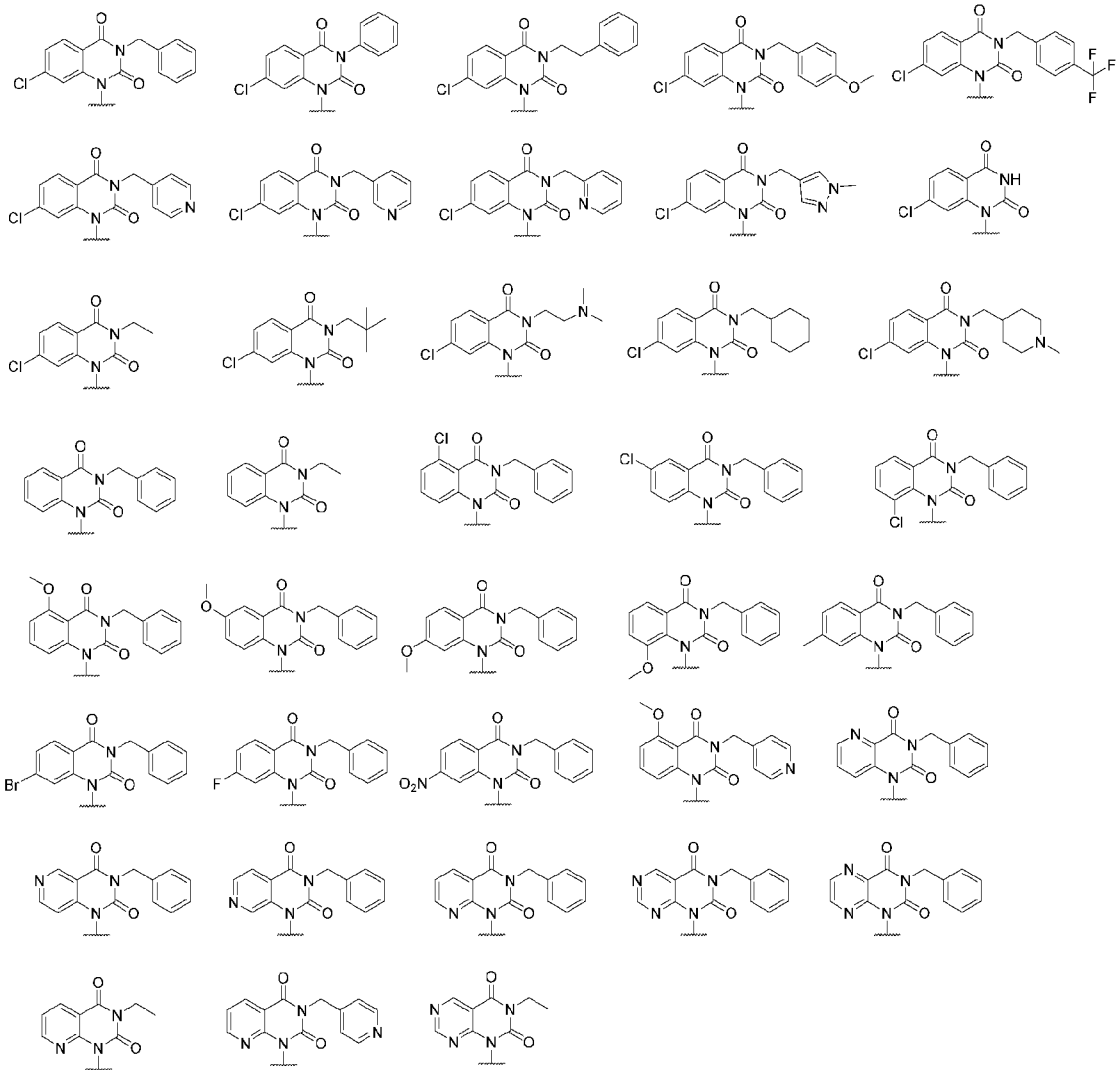
R^1 为 Ar 环上的 n 个取代基，n 选自 0-2 的整数，优选地，n 为 0 或 1；

各个 R^1 各自独立地选自卤素、-NO₂、-COOH、无取代或取代的 C1-C6 烷基、无取代或取代的 C1-C6 烷氧基，所述取代是指所限定基团中的一个或多个氢被选自卤素、-NH₂、-OH 中的一个或多个取代基所取代；优选地， R^1 选自卤素、-NO₂、甲基、甲氧基；

R^2 选自氢、无取代或取代的 C1-C10 烷基、无取代或取代的 C3-C10 环烷基 C1-C6 烷基、无取代或取代的 3-10 元杂环基 C1-C6 烷基、无取代或取代的 C6-C10 芳基、无取代或取代的 5-10 元杂芳基、无取代或取代的 C6-C10 芳基 C1-C6 烷基、无取代或取代的 5-10 元杂芳基 C1-C6 烷基，所述取代是指所限定基团中的一个或多个氢被选自卤素、氨基、羟基、C1-C3 烷基、C1-C3 烷氧基、三氟甲基中的一个或多个取代基所取代；优选地， R^2 选自氢、乙基、特戊基、环己基甲基、N-甲基哌啶甲基、N,N-二甲基胺乙基、苯基、苄基、被甲氧基或三氟甲基取代的苄基、苯乙基、吡啶基、N-甲基吡啶基。

4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的蛋白降解剂或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物、多晶型、互变异构体、同位素化合物、代谢产物或前药，其特征在于，

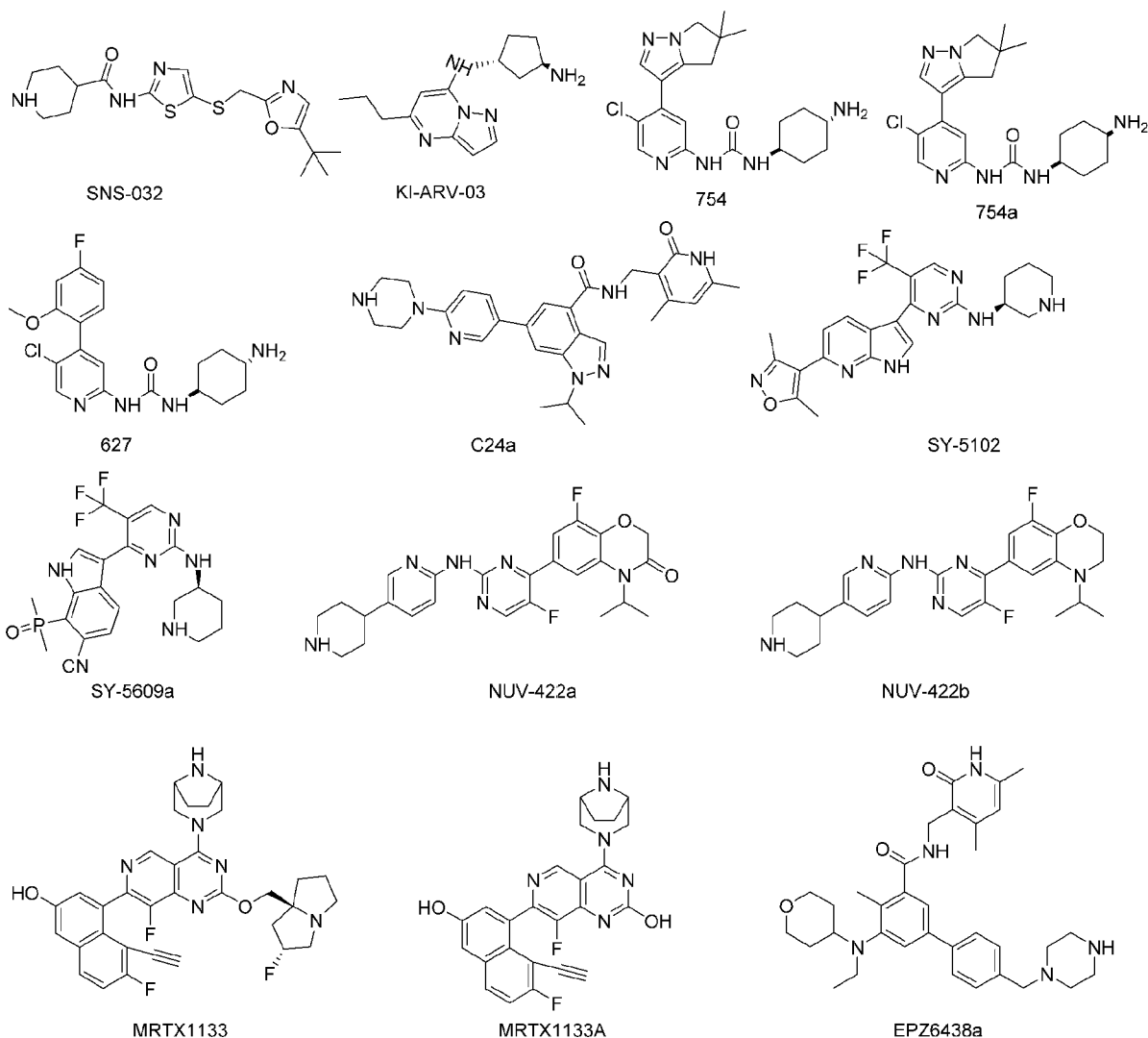
式 (A) 所示结构选自如下结构：



5. 根据权利要求 1 所述的蛋白降解剂或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物、多晶型、互变异构体、同位素化合物、代谢产物或前药，其特征在于，

POIL 表示与 CDK 结合的目标蛋白配体部分，所述 CDK 包括 CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, CDK11, CDK12, CDK13, CDK14, CDK15, CDK16, CDK17, CDK18, CDK19, CDK20, CDK21，优选为 CDK9, CDK7, CDK2, CDK4, CDK6；或

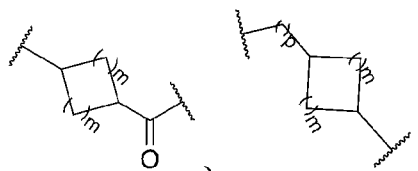
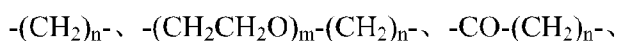
POIL 部分为 CDK 探针、CDK 抑制剂、EZH2 探针、EZH2 抑制剂、RAS 探针、RAS 抑制剂，包括下列化合物：



6. 根据权利要求1所述的蛋白降解剂或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物、多晶型、互变异构体、同位素化合物、代谢产物或前药，其特征在于，

Linker 为化学键或包含 1-50 个，优选 2-16 个碳原子的直链或支链亚烷基或饱和环状烷基结构，其中的 1 个或多个碳原子，特别是 1-6 个，更特别是 1 或 2 个碳原子任选地被杂原子代替，所述杂原子选自 O、S、NR^a、PR^a，优选为 O、S 或 NR^a，更优选为 O 或 NR^a，特别是 O，其中，R^a 为 H 或 C1-C3 烷基；或者，其中的 1 个或多个碳原子，特别是 1-6 个，更特别是 1 或 2 个碳原子任选地被 -C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-SO₂-、或具有 0 到 4 个杂原子的 3 到 6 元环代替，所述杂原子选自 O、S、N、P；

优选地，Linker 选自：

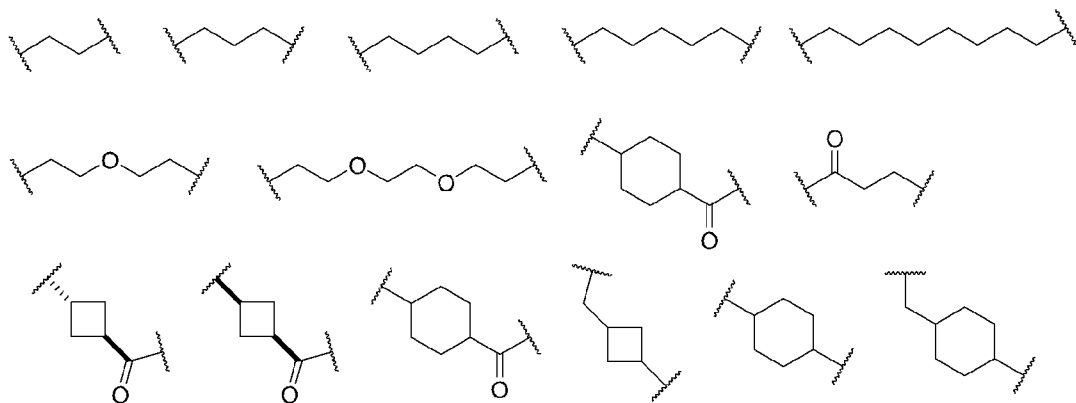


其中，各个 n 独立地为选自 1-20 的整数，优选为 1-16 的整数，更优选为 1-8 的整数；

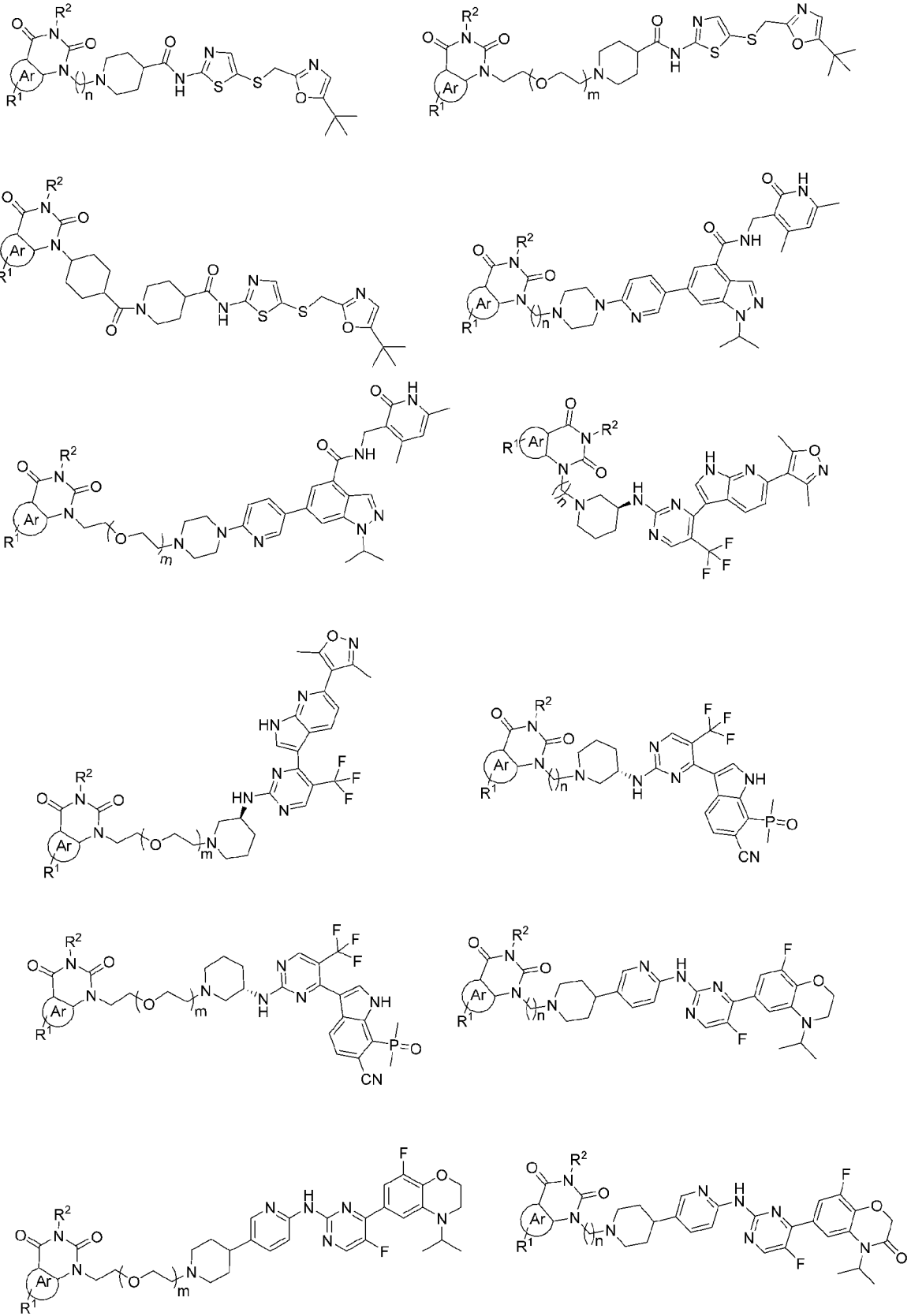
各个 m 独立地为 1-10 的整数，优选为 1-6 的整数，更优选为 1-2 的整数；

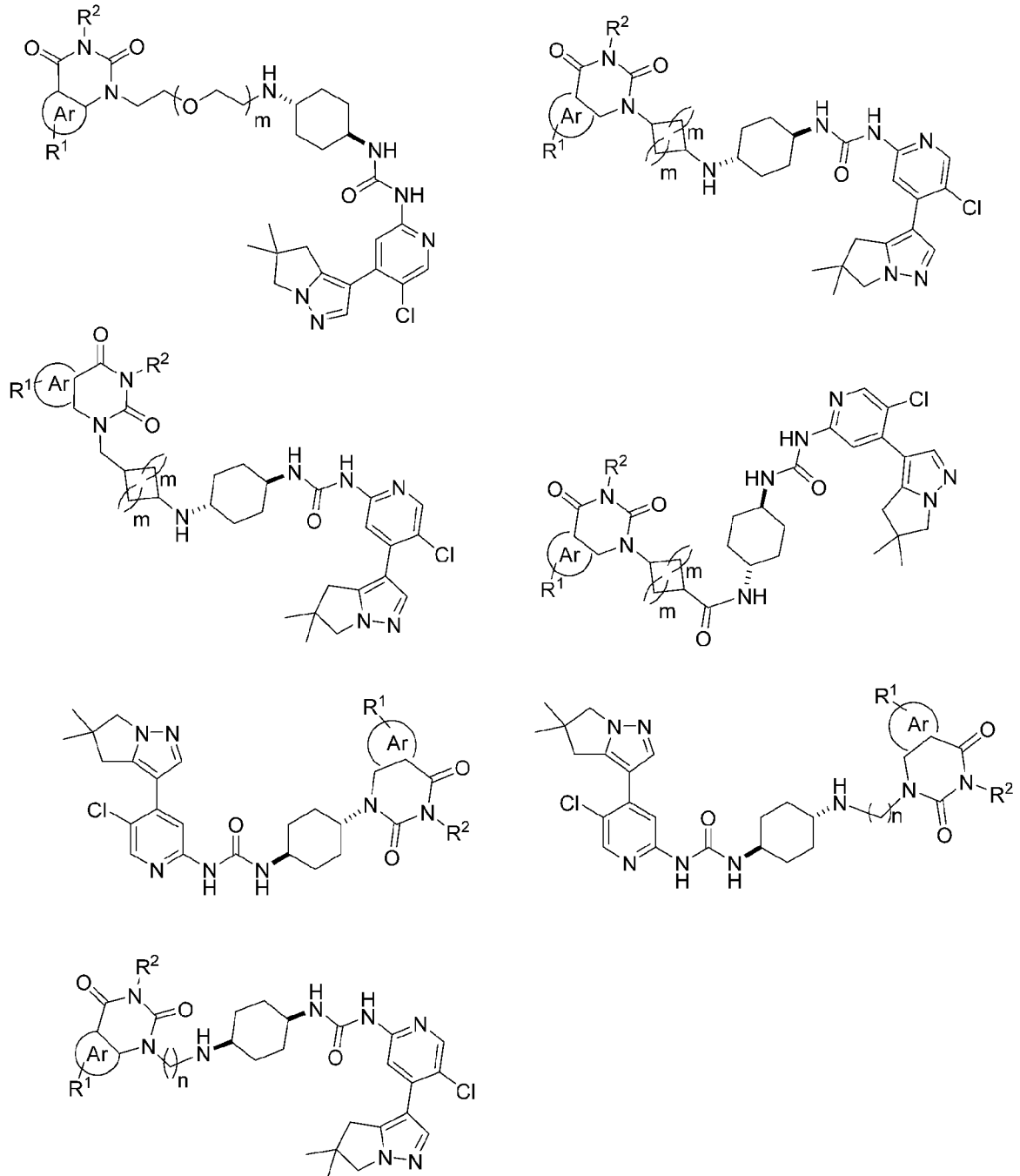
p 为 0-10 的整数，优选为 0-6 的整数，更优选为 0-2 的整数；

进一步优选地，Linker 选自如下结构：



7. 根据权利要求 1-6 任一项所述的蛋白降解剂或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物、多晶型、互变异构体、同位素化合物、代谢产物或前药，其特征在于，式 (1) 所示的蛋白降解剂选自以下结构：





其中, n 为 1-16 的整数, 优选为 1-8 的整数;

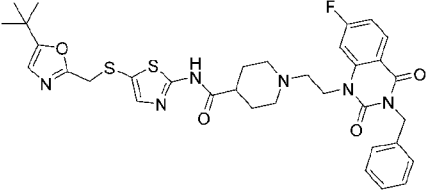
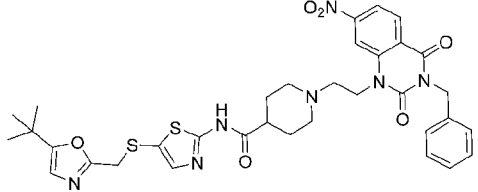
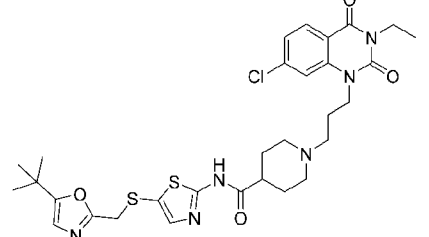
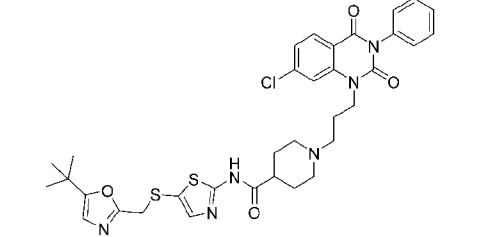
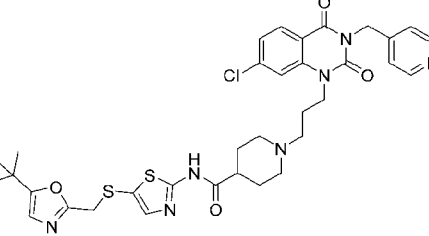
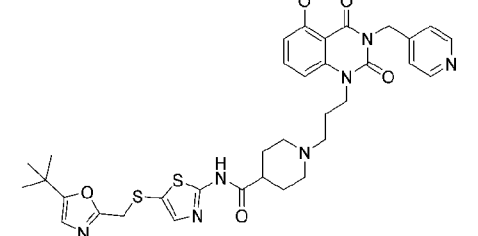
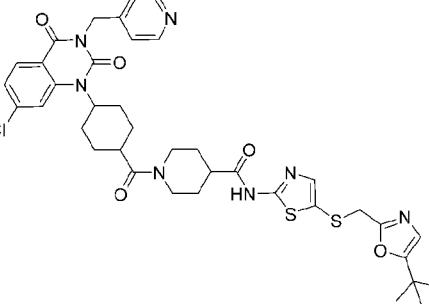
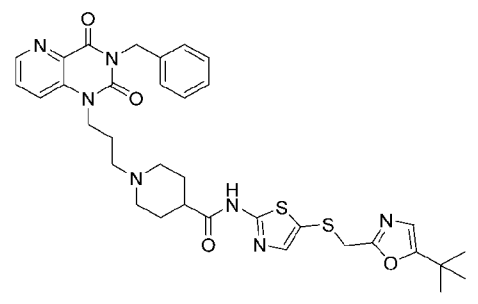
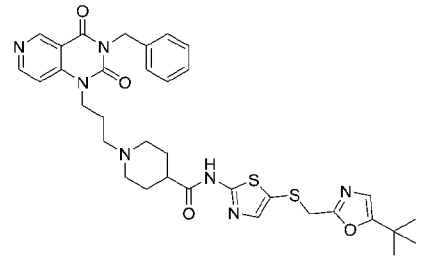
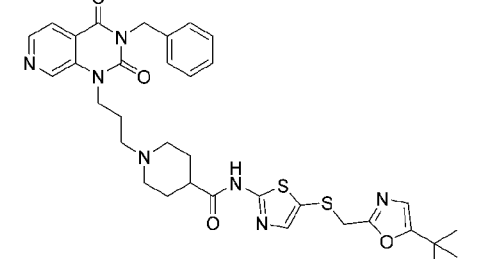
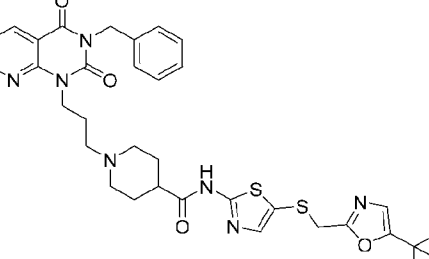
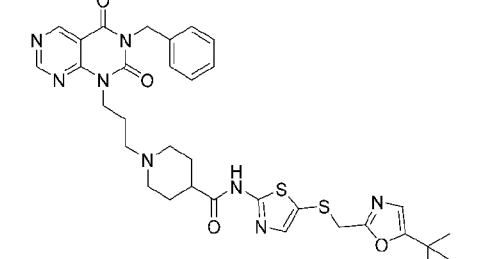
m 为 1-6 的整数, 优选为 1 或 2;

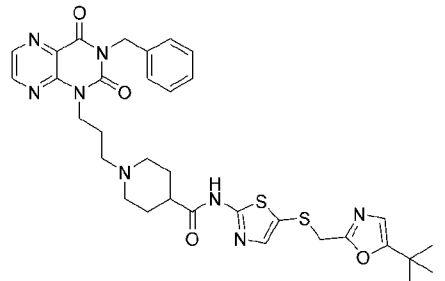
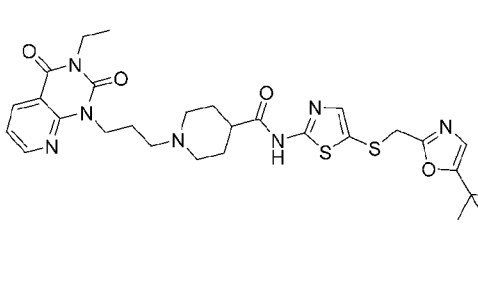
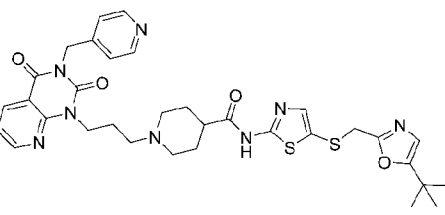
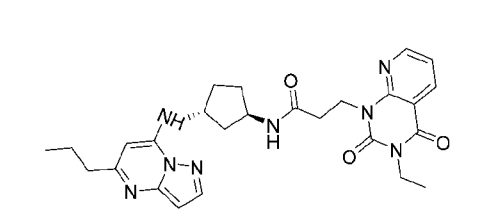
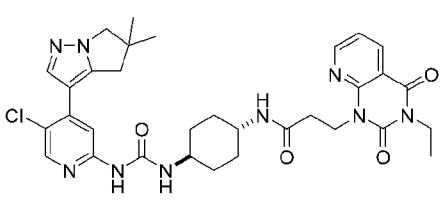
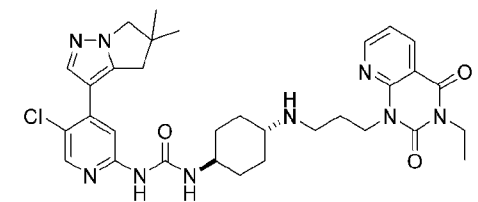
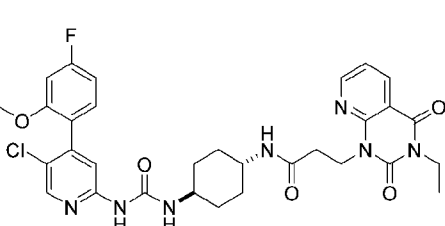
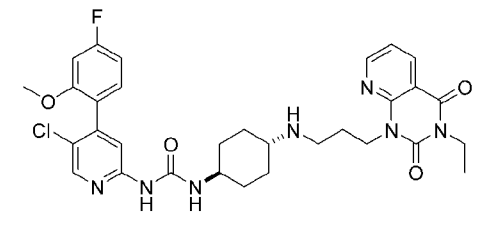
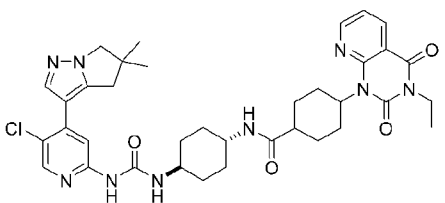
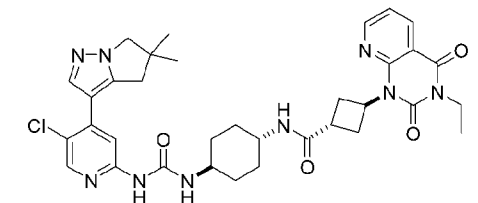
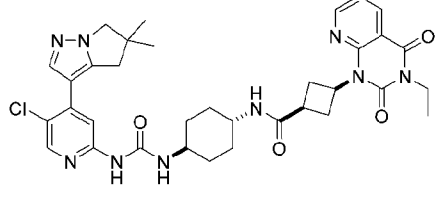
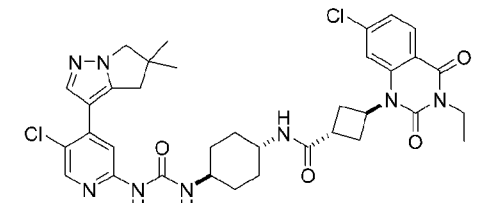
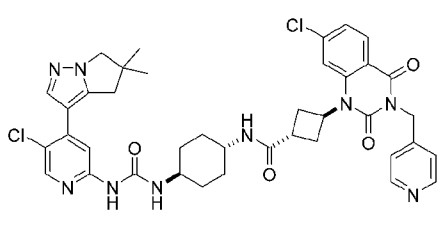
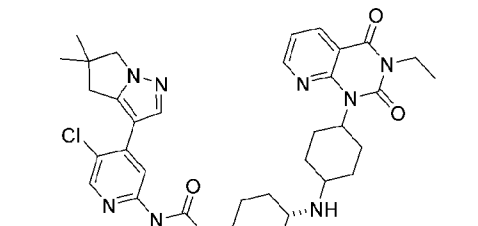
R^1 、 R^2 的定义如权利要求 1-4 任一项所述。

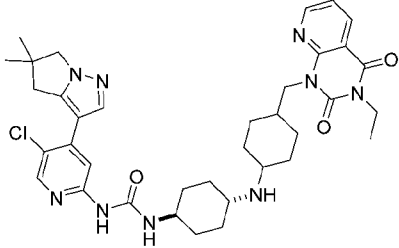
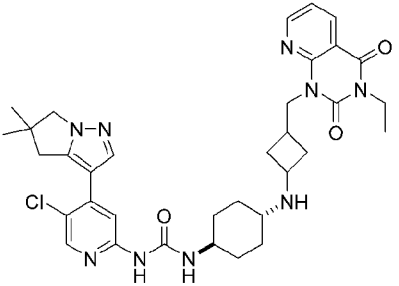
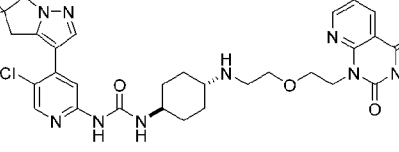
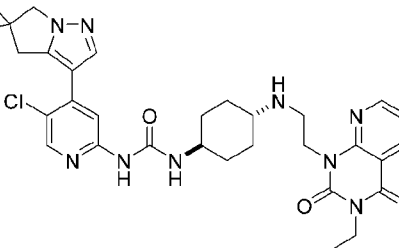
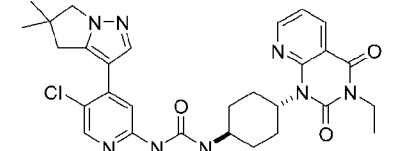
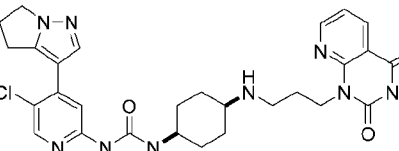
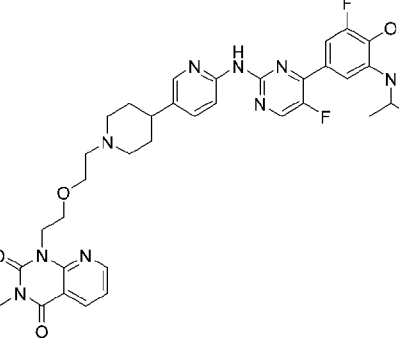
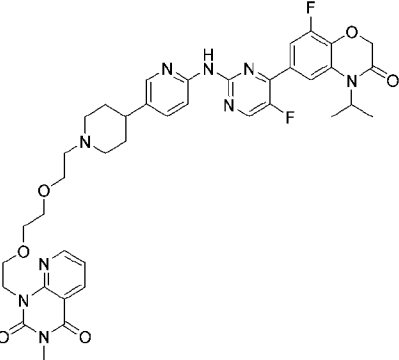
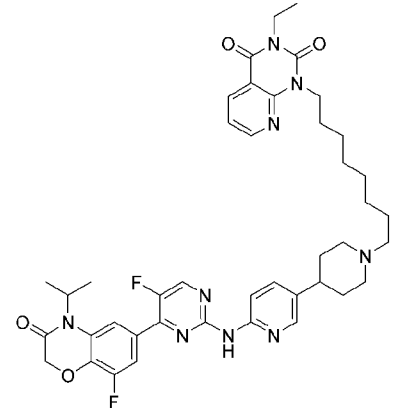
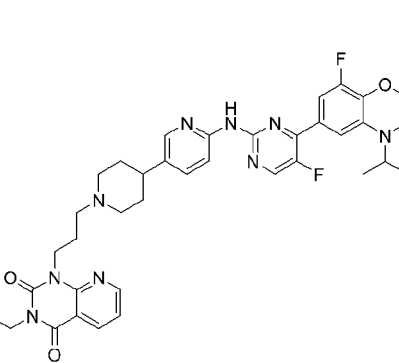
8. 根据权利要求 1-7 任一项所述的蛋白降解剂或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物、多晶型、互变异构体、同位素化合物、代谢产物或前药, 其特征在于, 所述蛋白降解剂选自以下结构:

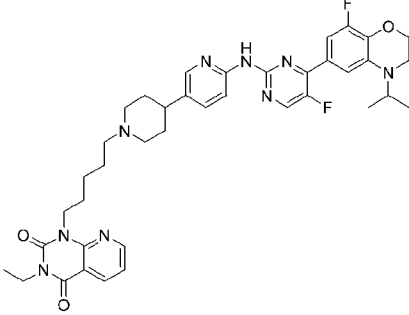
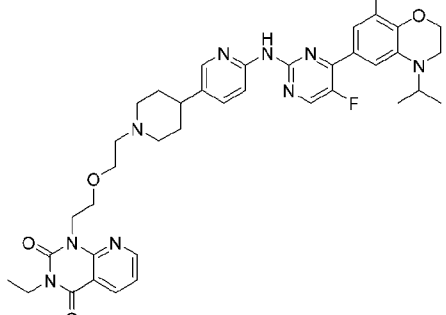
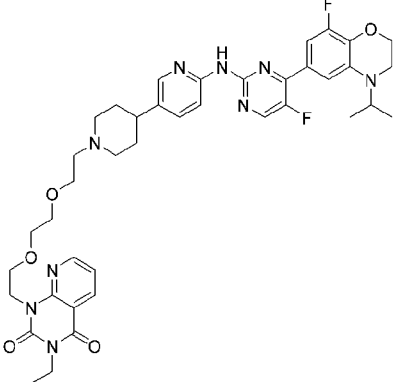
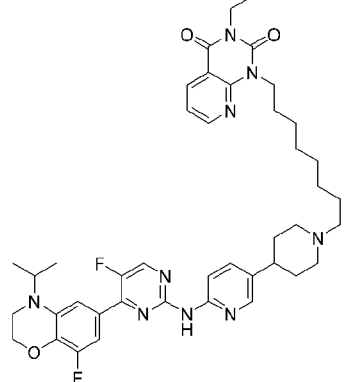
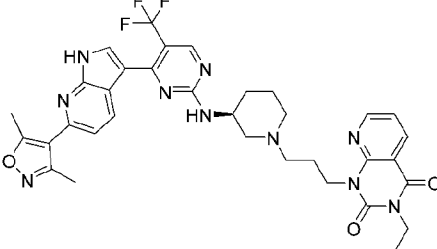
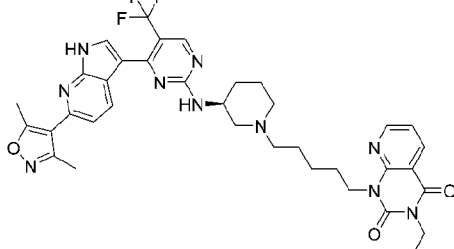
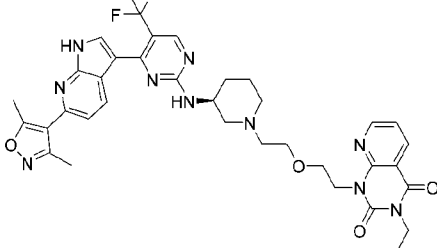
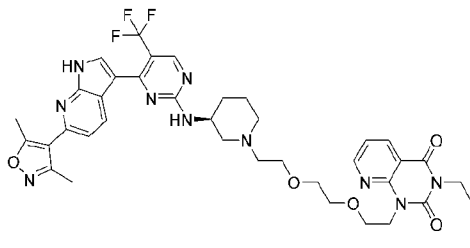
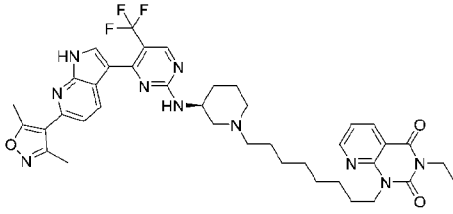
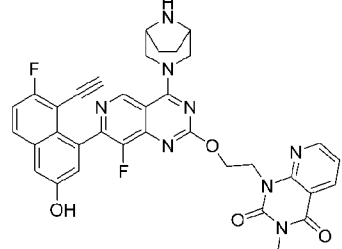
化合物	结构	化合物	结构
Y1		Y2	
Y3		Y4	
Y5		Y6	
Y7		Y8	
Y9		Y10	
Y11		Y12	
Y13		Y14	

Y15		Y16	
Y17		Y18	
Y19		Y20	
Y21		Y22	
Y23		Y24	
Y25		Y26	
Y27		Y28	
Y29		Y30	

<p>Y31</p>		<p>Y32</p>	
<p>Y33</p>		<p>Y34</p>	
<p>Y35</p>		<p>Y36</p>	
<p>Y37</p>		<p>Y38</p>	
<p>Y39</p>		<p>Y40</p>	
<p>Y41</p>		<p>Y42</p>	

<p>Y43</p>		<p>Y44</p>	
<p>Y45</p>		<p>Y82</p>	
<p>Y83</p>		<p>Y84</p>	
<p>Y85</p>		<p>Y86</p>	
<p>Y95</p>		<p>Y96</p>	
<p>Y97</p>		<p>Y98</p>	
<p>Y99</p>		<p>Y100</p>	

<p>Y101</p>		<p>Y102</p>	
<p>Y103</p>		<p>Y104</p>	
<p>Y105</p>		<p>Y106</p>	
<p>Y56</p>		<p>Y57</p>	
<p>Y58</p>		<p>Y59</p>	

<p>Y60</p>		<p>Y61</p>	
<p>Y62</p>		<p>Y63</p>	
<p>Y64</p>		<p>Y65</p>	
<p>Y66</p>		<p>Y67</p>	
<p>Y68</p>		<p>Y69</p>	

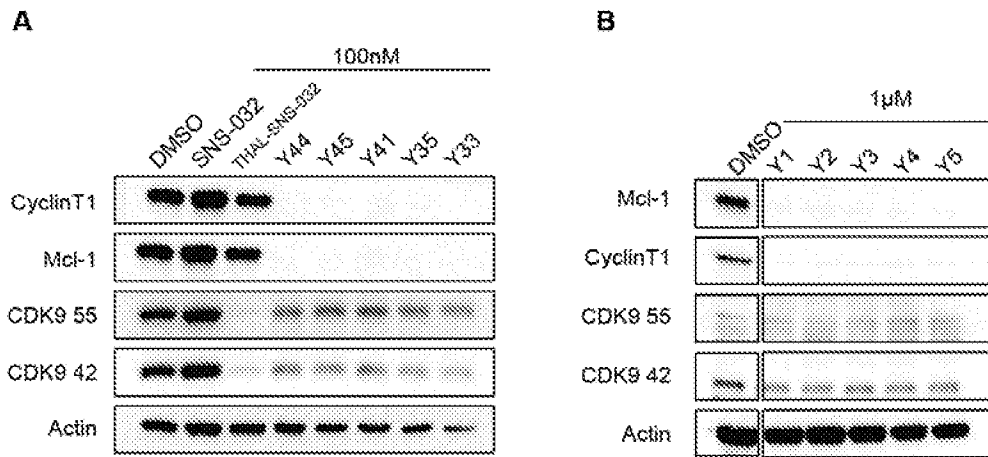


图 1

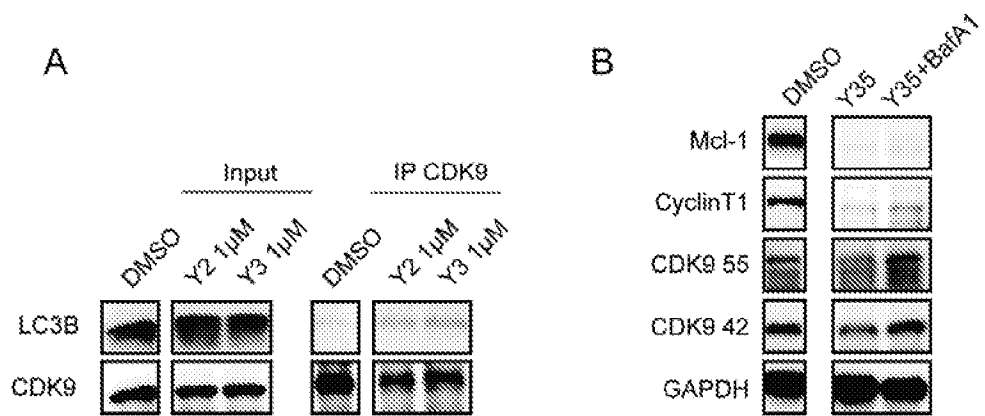
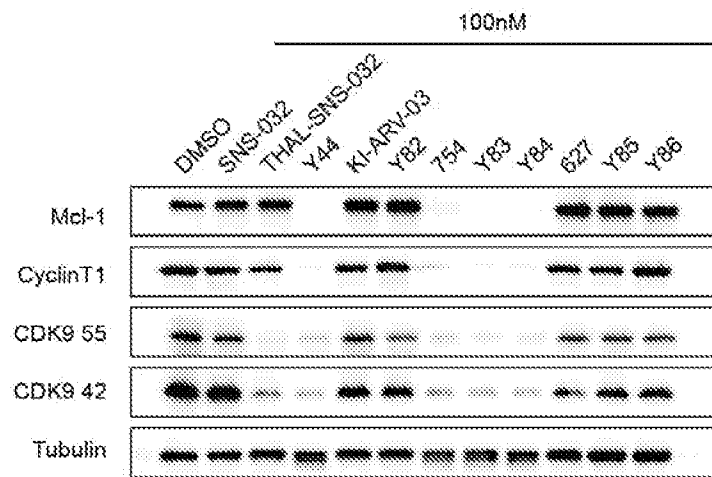


图 2



WSU-DLCL2

图 3

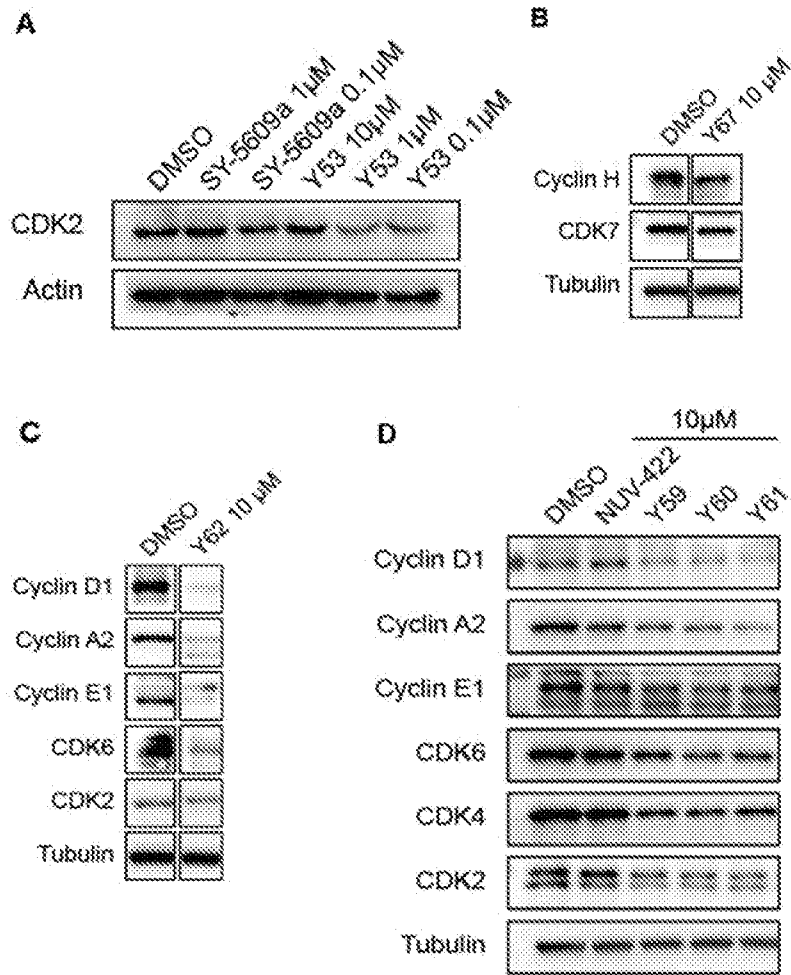


图 4

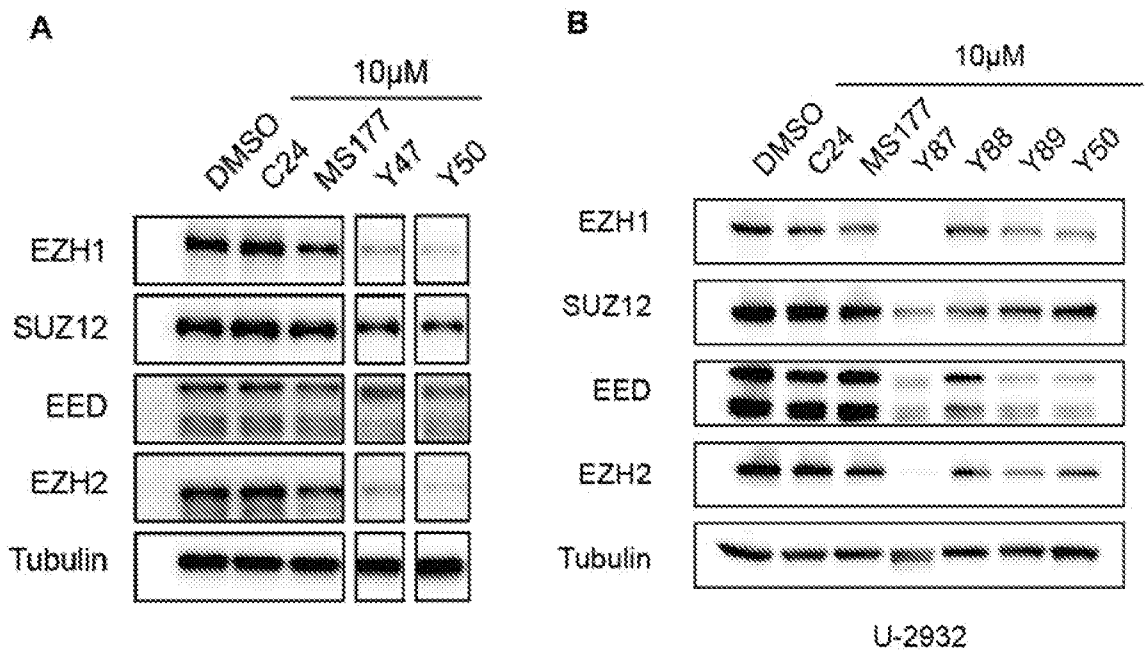
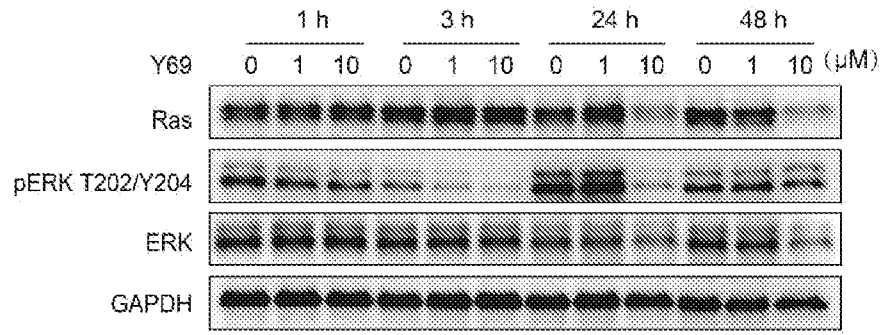


图 5



GP2D

图 6

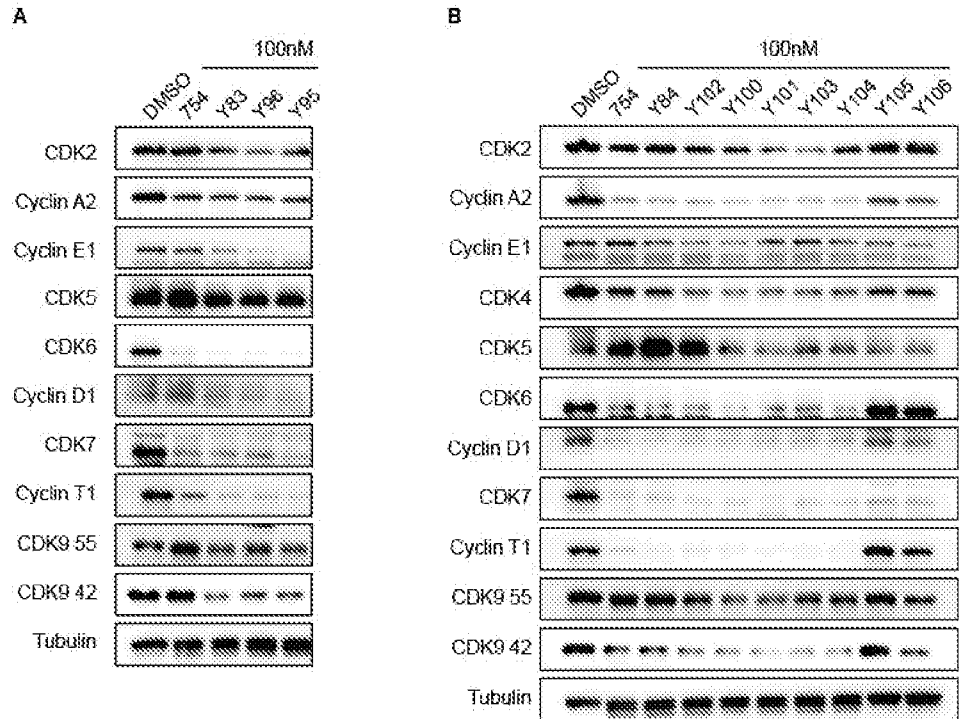


图 7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/099218

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D417/14(2006.01)i; C07D487/04(2006.01)i; C07D405/14(2006.01)i; C07D401/14(2006.01)i; A61K31/495(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)

IPC: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, ENTXTC, Registry(STN), CAPlus(STN), CNKI: 蛋白降解, 嘧啶二酮, 探针, 抑制剂, Pyrimidinedione, inhibitor, CDK, EZH2, RAS, 结构检索, structure search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 115785199 A (RISEN (SUZHOU) MEDICINE TECHNOLOGY CO., LTD.) 14 March 2023 (2023-03-14) claims 1-11 and 15-18, and description, paragraphs 0508-0509 and 0550-0562	1-7, 9-10
Y	US 2020231551 A1 (UNIVERSITY OF VIRGINIA PATENT FOUNDATION) 23 July 2020 (2020-07-23) figure 2	1-7, 9-10
Y	US 2019134056 A1 (STEVENS INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 09 May 2019 (2019-05-09) description, paragraphs 0094-0097, general formulae A15-A16, and claims 1-5	1-7, 9-10
Y	CN 110036004 A (SYROS PHARMACEUTICALS, INC.) 19 July 2019 (2019-07-19) description, paragraphs 1944-1952, and claims 1-21 and 26	1-7, 9-10
A	WO 2020047487 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 05 March 2020 (2020-03-05) description, pages 40-52, table 2	1-10

 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

20 August 2024

Date of mailing of the international search report

28 August 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.

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: **1-6**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

The general formula in claims 1-6 covers a large number of compounds, such that an effective search cannot be carried out. The present search report is provided on the basis of the specific compound structure defined in POIL of claim 5.

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/099218

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN	115785199	A	14 March 2023	None	
US	2020231551	A1	23 July 2020	WO	2019005883 A1 03 January 2019
US	2019134056	A1	09 May 2019	None	
CN	110036004	A	19 July 2019	SG	10202012466 PA 28 January 2021
				KR	20190038841 A 09 April 2019
				KR	102587758 B1 12 October 2023
				MX	2019000527 A 12 August 2019
				ES	2954278 T3 21 November 2023
				EP	3484871 A1 22 May 2019
				EP	3484871 B1 07 June 2023
				SG	11201900328 WA 27 February 2019
				US	2023062491 A1 02 March 2023
				MX	2022005898 A 27 June 2022
				RU	2019103870 A 14 August 2020
				RU	2019103870 A3 09 November 2020
				AU	2017295863 A1 07 February 2019
				AU	2017295863 B2 07 July 2022
				AU	2022246416 A1 03 November 2022
				AU	2022246416 B2 27 June 2024
				JP	2022020860 A 01 February 2022
				JP	7460593 B2 02 April 2024
				ZA	201900874 B 20 December 2023
				BR	112019000716 A2 07 May 2019
				WO	2018013867 A1 18 January 2018
				WO	2018013867 A8 15 November 2018
				ZA	202301672 B 26 June 2024
				JP	2019527217 A 26 September 2019
				JP	7058636 B2 22 April 2022
				EP	4295852 A2 27 December 2023
				EP	4295852 A3 12 June 2024
				CA	3030795 A1 18 January 2018
				IL	264222 A 28 February 2019
				IL	264222 B 01 May 2022
				IL	292422 A 01 June 2022
WO	2020047487	A1	05 March 2020	None	

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D417/14(2006.01)i; C07D487/04(2006.01)i; C07D405/14(2006.01)i; C07D401/14(2006.01)i; A61K31/495(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>IPC: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>CNXTX,ENTXTC,Registry(STN),CAPlus(STN),CNKI:蛋白降解, 嘧啶二酮, 探针, 抑制剂, Pyrimidinedione,inhibitor, CDK,EZH2,RAS,结构检索</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>Y</td> <td>CN 115785199 A (润佳(苏州)医药科技有限公司) 2023年3月14日 (2023 - 03 - 14) 权利要求1-11、15-18, 说明书第0508-0509, 0550-0562段</td> <td>1-7,9-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2020231551 A1 (UNIVERSITY OF VIRGINIA PATENT FOUNDATION) 2020年7月23日 (2020 - 07 - 23) 图2</td> <td>1-7,9-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2019134056 A1 (STEVENS INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 2019年5月9日 (2019 - 05 - 09) 说明书第0094-0097段通式A15-A16, 权利要求1-5</td> <td>1-7,9-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 110036004 A (希洛斯医药品股份有限公司) 2019年7月19日 (2019 - 07 - 19) 说明书第1944-1952段, 权利要求1-21、26</td> <td>1-7,9-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2020047487 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 2020年3月5日 (2020 - 03 - 05) 说明书第40-52页表2</td> <td>1-10</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	Y	CN 115785199 A (润佳(苏州)医药科技有限公司) 2023年3月14日 (2023 - 03 - 14) 权利要求1-11、15-18, 说明书第0508-0509, 0550-0562段	1-7,9-10	Y	US 2020231551 A1 (UNIVERSITY OF VIRGINIA PATENT FOUNDATION) 2020年7月23日 (2020 - 07 - 23) 图2	1-7,9-10	Y	US 2019134056 A1 (STEVENS INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 2019年5月9日 (2019 - 05 - 09) 说明书第0094-0097段通式A15-A16, 权利要求1-5	1-7,9-10	Y	CN 110036004 A (希洛斯医药品股份有限公司) 2019年7月19日 (2019 - 07 - 19) 说明书第1944-1952段, 权利要求1-21、26	1-7,9-10	A	WO 2020047487 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 2020年3月5日 (2020 - 03 - 05) 说明书第40-52页表2	1-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
Y	CN 115785199 A (润佳(苏州)医药科技有限公司) 2023年3月14日 (2023 - 03 - 14) 权利要求1-11、15-18, 说明书第0508-0509, 0550-0562段	1-7,9-10																		
Y	US 2020231551 A1 (UNIVERSITY OF VIRGINIA PATENT FOUNDATION) 2020年7月23日 (2020 - 07 - 23) 图2	1-7,9-10																		
Y	US 2019134056 A1 (STEVENS INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 2019年5月9日 (2019 - 05 - 09) 说明书第0094-0097段通式A15-A16, 权利要求1-5	1-7,9-10																		
Y	CN 110036004 A (希洛斯医药品股份有限公司) 2019年7月19日 (2019 - 07 - 19) 说明书第1944-1952段, 权利要求1-21、26	1-7,9-10																		
A	WO 2020047487 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 2020年3月5日 (2020 - 03 - 05) 说明书第40-52页表2	1-10																		
<p><input 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8月20日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2024年8月28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>高思淼</p> <p>电话号码 (+86) 010-53962343</p>																		

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

- 权利要求：
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
- 权利要求： 1-6
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
权利要求1-6中的通式涵盖了大量化合物，无法进行有效检索，本检索报告是以权利要求5中对POIL部分限定的具体化合物结构为基础作出的。
- 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/099218

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)
CN	115785199	A	2023年3月14日	无			
US	2020231551	A1	2020年7月23日	WO	2019005883	A1	2019年1月3日
US	2019134056	A1	2019年5月9日	无			
CN	110036004	A	2019年7月19日	SG	10202012466	PA	2021年1月28日
				KR	20190038841	A	2019年4月9日
				KR	102587758	B1	2023年10月12日
				MX	2019000527	A	2019年8月12日
				ES	2954278	T3	2023年11月21日
				EP	3484871	A1	2019年5月22日
				EP	3484871	B1	2023年6月7日
				SG	11201900328	WA	2019年2月27日
				US	2023062491	A1	2023年3月2日
				MX	2022005898	A	2022年6月27日
				RU	2019103870	A	2020年8月14日
				RU	2019103870	A3	2020年11月9日
				AU	2017295863	A1	2019年2月7日
				AU	2017295863	B2	2022年7月7日
				AU	2022246416	A1	2022年11月3日
				AU	2022246416	B2	2024年6月27日
				JP	2022020860	A	2022年2月1日
				JP	7460593	B2	2024年4月2日
				ZA	201900874	B	2023年12月20日
				BR	112019000716	A2	2019年5月7日
				WO	2018013867	A1	2018年1月18日
				WO	2018013867	A8	2018年11月15日
				ZA	202301672	B	2024年6月26日
				JP	2019527217	A	2019年9月26日
				JP	7058636	B2	2022年4月22日
				EP	4295852	A2	2023年12月27日
				EP	4295852	A3	2024年6月12日
				CA	3030795	A1	2018年1月18日
				IL	264222	A	2019年2月28日
				IL	264222	B	2022年5月1日
				IL	292422	A	2022年6月1日
WO	2020047487	A1	2020年3月5日	无			