

说明书

一种酞嗪酮类 GSPT1 蛋白降解剂及其应用

技术领域

本发明属于医药技术领域，具体涉及一种酞嗪酮类 GSPT1 蛋白降解剂及其应用。

背景技术

靶向蛋白质降解技术 (Target Protein Degradation technology, TPD) 是通过利用真核细胞中固有的调控蛋白质稳态的蛋白质降解机制，干扰蛋白质功能的新技术。该技术的兴起一定程度上解决了小分子抑制剂和基因干扰技术所面临的困境。TPD 目前主要通过泛素蛋白酶体和溶酶体降解目标蛋白，目前该领域发展最为成熟、研究最多的是基于泛素化-蛋白酶体系统的蛋白水解靶向嵌合体 (proteolysis-targeting chimera, PROTAC) 和分子胶 (Molecular glue, MGs)。靶向蛋白质降解技术在诸如恶性肿瘤、神经退行性疾病、代谢性疾病等多种疾病领域具有广阔的应用前景和发展空间。

分子胶是一种诱导接近的小分子，可以对各种生物过程进行精确的时间控制，例如信号转导、转录、染色质调节以及蛋白质折叠、定位和降解。作为接近的化学诱导剂，能诱导 E3 泛素连接酶与靶蛋白发生蛋白-蛋白相互作用，导致靶蛋白降解。分子胶可以通过形成三元复合物促进两种蛋白质的二聚化或共定位，从而产生多种生物学和药理学功能。

G1 到 S 期转换 1 蛋白 (G1 to S phase transition 1, GSPT1, 也被称为 eRF3a) 是机体内的一种翻译终止因子，GSPT1 的下调可导致关键蛋白的异常表达，并在各种肿瘤细胞中抑制增殖或诱导凋亡。自从发现 GSPT1 是 E3 泛素连接酶 CRBN 的新底物后，它可以被分子胶降解剂定向降解。目前已有多种分子胶降解剂正处于临床及临床前研究，这些分子在治疗血液肿瘤以及某些实体肿瘤方面非常有效。GSPT1 具有多功能性，除了作为第二类肽链释放因子，参与到蛋白质翻译终止外，它还与细胞凋亡、细胞周期调控、肿瘤的发生发展等过程都相关。例如在细胞凋亡过程中 GSPT1 会以蛋白质水解的方式加工形成另外一种异构型，该异构型中含有一个保守的 N 末端凋亡抑制蛋白结合体。GSPT1 通过这种加工形式与凋亡抑制因子 (inhibitor of apoptosis proteins, IAPs) 相互作用，解除对 IAP 的抑制释放 caspases，从而促进细胞凋亡。而 eRF3 的 M 结构域则与 PolyA-binding protein (PABP) 蛋白相互作用，偶联了翻译终止和 mRNA 降解。

急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是一种遗传和生物学上的异质性髓系恶性肿瘤，以未成熟的髓系祖细胞异常扩增为特征，损害机体正常造血功能，从而引起严重的感染、贫血、出血，其特点是生存率低和复发率高。因此作为一种相对罕见的恶性肿瘤，已被美国食品和药物管理局视为孤儿病。GSPT1 作为 CRL4-CRBN-E3 泛素连接酶的新底物，在治疗 AML 方面发挥着重要作用。在靶向 GSPT1 用于治疗 AML 的临床药物如 CC-90009、BTX-1188 等正在研发。CC-90009 主要通过静脉注射的方式用于治疗 AML，而 BTX-1188 是一种可以口服的药物，用于治疗 AML 和 NHL。通过进一步研究发现 GSPT1 的降解与 ATF3 和 ATF4 基因表达上调有关，而 ATF3 和 ATF4 基因对综合应激反应通路是非常重要的。综合应激反应通路的激活与 eRF2 的磷酸化有很大的关系。当综合应激反应通路被激活后会导致细胞的急性凋亡。

据世界卫生组织报道，乳腺癌是女性恶性肿瘤死亡的首要原因。在 2018 年 Wang 等分析了他们收集的乳腺癌样品中提取的总 RNA 中的基因表达，鉴定出了包括 GSPT1 在内的可作为三阴性乳腺癌潜在治疗靶标的五种基因。最近，Malta-Vacas 等的研究也表示较长的 GSPT1 等位基因 12-GGC 存在于 5.1% 的乳腺癌患者中，另外通过 mRNA 定量实验也表明，相对于正常邻近组织，GSPT1 在具有 12-GGC 等位基因的患者的肿瘤组织中过表达。此外，Miri 等进行了一项乳腺癌患者 GSPT1 基因与乳腺癌易感性的试验，研究发现 GSPT1 在乳腺癌组织中表达量明显升高，其中 GSPT1 外显子中较长的等位基因 12-GGC 的存在可增加乳腺癌的发生风险 3 倍。因此有学者认为 12-GGC 等位基因与癌症发展是 GSPT1 通过调节 mRNA 降解或翻译效率等使蛋白质发生功能丧失来实现的。

在发展中国家，胃癌是癌症相关死亡的主要原因。Malta-Vacas 等发现 GSPT1 在肠道型胃肿瘤中的表达水平明显高于弥漫型胃肿瘤。除此之外，他们还评估 GSPT1 与胃癌的潜在遗传易感性的关系发现，无论基因型如何，具有 12-GGC 等位基因的患者患胃癌的风险较平常人增加了 20 倍。Tian 等探讨了 GSPT1 对胃癌发生的潜在影响，发现在胃癌组织中 GSPT1 的表达水平显著增加。有学者认为 GSPT1 的

过表达通过提高特定致癌基因 mRNA 的翻译效率来促进肿瘤发展,也有学者认为是通过 GSPT1 的其他作用如调节细胞周期,细胞凋亡等。由于 GSPT1 还会参与到细胞骨架形成及控制染色体的分离,因此 GSPT1 对染色体分离和胞质分裂的影响也可能是该基因影响胃癌发生的一种潜在机制。

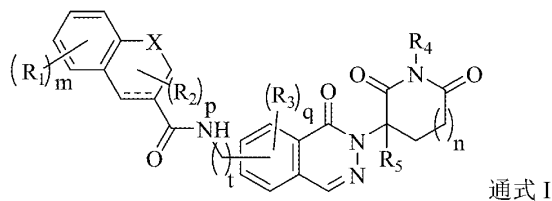
肝癌是一种常见肿瘤疾病。从临床数据来看,肝癌组织中 GSPT1 的表达量较正常细胞中要普遍增高。由于 GSPT1 的主要功能之一是调节细胞由 G1 期到 S 期的转变,据此有研究者推测在干扰 GSPT1 的 mRNA 表达后可改变细胞周期,从而使 G1 期细胞百分比增多,导致肿瘤细胞的活力以及增殖能力下降。虽然 GSPT1 在肝癌的发生发展过程中具有促癌效应,但是也有研究者在通过构建过表达和敲低 GSPT1 基因的 HepG2 细胞中发现 GSPT1 在肝癌的发展过程中可能会抑制癌变进程。

结直肠癌作为消化系统最主要的恶性肿瘤之一。Xiao 等的研究证明与正常对照组的结直肠细胞相比,GSPT18 在人结直肠癌 HCT116 细胞中过表达,进一步实验也表明在具有高 GSPT1 表达的结直肠癌细胞中,敲低 GSPT1 可以抑制结直肠癌细胞的增殖和迁移,有研究结果显示 GSPT1 通过 mTOR 途径抑制 HCT116 细胞的周期进展,当 mTOR 途径被激活后,就会导致 mRNA 亚组的翻译增加。因此 GSPT1 在结直肠癌的发生发展过程中可能扮演着原癌基因的角色。

综上所述,GSPT1 在相关实体肿瘤的发生发展过程中具有重要作用。但由于其功能的多样性,调节机制复杂性,在不同的肿瘤中发挥着不同的作用。但是目前普遍认可的是 GSPT1 是大多数肿瘤的原癌基因,在某些特定种类的肿瘤中,扮演着抑癌基因的角色。就目前而言 GSPT1 在肿瘤中的相关作用机制尚缺乏较为深入的研究,但毋庸置疑的是,GSPT1 已成为肿瘤治疗中的一个强有力的潜在靶点。

发明内容

发明目的:本发明目的之一在于提供一种如通式 I 的酞嗪酮类化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体:



其中:

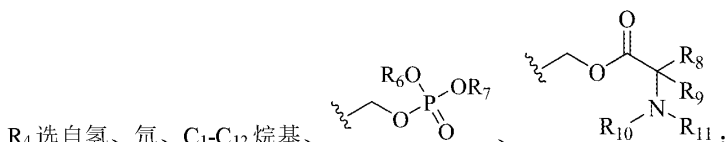
----- 表示单键或双键;

X 选自 -CH₂-, -NH-, -O-, -S-或-Se-;

每个 R₁ 分别独立地选自氢、C₁-C₆ 烷基、卤代 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤代 C₁-C₆ 烷氧基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、卤素、氰基、硝基、-C(O)NR_aR_b、-C(O)R_a、-C(O)OR_a、-OR_a、-OC(O)R_a、-OC(O)OR_a、-OC(O)NR_aR_b、-NR_aR_b、-SR_a、-S(O)R_a、-S(O)₂R_a 或含有 0-3 个杂原子的 3-10 元环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基未被取代或任选地被 1-3 个 R_a 取代;

每个 R₂ 分别独立地选自氢、C₁-C₆ 烷基、卤代 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤代 C₁-C₆ 烷氧基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、卤素、氰基、硝基、-C(O)NR_aR_b、-C(O)R_a、-C(O)OR_a、-OR_a、-OC(O)R_a、-OC(O)OR_a、-OC(O)NR_aR_b、-NR_aR_b、-SR_a、-S(O)R_a、-S(O)₂R_a 或含有 0-3 个杂原子的 3-10 元环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基未被取代或任选地被 1-3 个 R_a 取代;

每个 R₃ 分别独立地选自氢、C₁-C₆ 烷基、卤代 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤代 C₁-C₆ 烷氧基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、卤素、氰基、硝基、-C(O)NR_aR_b、-C(O)R_a、-C(O)OR_a、-OR_a、-OC(O)R_a、-OC(O)OR_a、-OC(O)NR_aR_b、-NR_aR_b、-SR_a、-S(O)R_a、-S(O)₂R_a 或含有 0-3 个杂原子的 3-10 元环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基未被取代或任选地被 1-3 个 R_a 取代;



R₄ 选自氢、氘、C₁-C₁₂ 烷基、

R₅ 选自氢、氘、C₁-C₁₂ 烷基;

R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁ 分别独立地选自氢、C₁-C₆ 烷基、卤代 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤代

C₁-C₆烷氧基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、卤素、氰基、硝基、-C(O)NR_aR_b、-C(O)R_a、-C(O)OR_a、-OR_a、-OC(O)R_a、-OC(O)OR_a、-OC(O)NR_aR_b、-NR_aR_b、-SR_a、-S(O)R_a、-S(O)₂R_a或含有0-3个杂原子的3-10元环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基未被取代或任选地被1-3个R_a取代；

R_a、R_b分别独立地选自氢、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、卤素、羟基、氰基、硝基、苄基、-C(O)NR_cR_d、-C(O)R_c、-C(O)OR_c、-OR_c、-OC(O)R_c、-OC(O)OR_c、-OC(O)NR_cR_d、-NR_cR_d、-SR_c、-S(O)R_c、-S(O)₂R_c或含有0-3个杂原子的3-10元环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或苄基未被取代或任选地被1-3个R_c取代；

R_c、R_d分别独立地选自氢、卤素、羰基、羟基、氰基、硝基、苄基、C₁-C₆烷基、卤代C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤代C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆环烷基或卤代C₃-C₆环烷基；

m、p、q、t、n分别独立地选自0、1、2或3。

在某些优选的实施方式中，X选自-NH-或-O-。

在某些优选的实施方式中，每个R₁分别独立地选自氢、C₁-C₆烷基、卤代C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤代C₁-C₆烷氧基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、卤素、氰基、羟基、硝基、C₁-C₁₀芳基或-NR_aR_b；

R_a、R_b分别独立地选自氢、C₁-C₆烷基或-C(O)R_c；

R_c选自氢、卤素、C₁-C₆烷基、卤代C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤代C₁-C₆烷氧基或C₃-C₆环烷基。

在某些更优选的实施方式中，每个R₁分别独立地选自氢、甲基、氟、氯、溴、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、乙烯基、叔丁基、苄基。

在某些优选的实施方式中，R₂、R₃分别独立地选自氢。

在某些优选的实施方式中，R₄、R₅分别独立地选自氢。

在某些优选的实施方式中，p、q、n分别独立地选自1。

在某些优选的实施方式中，m选自0、1或2。

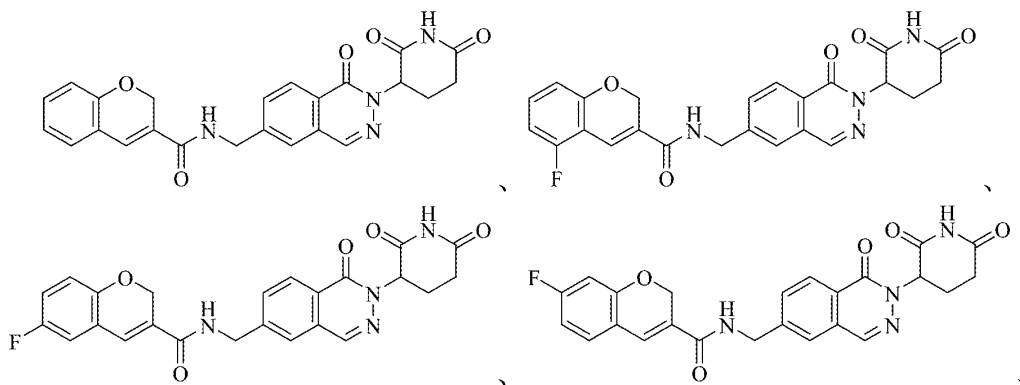
在某些优选的实施方式中，t选自0或1。

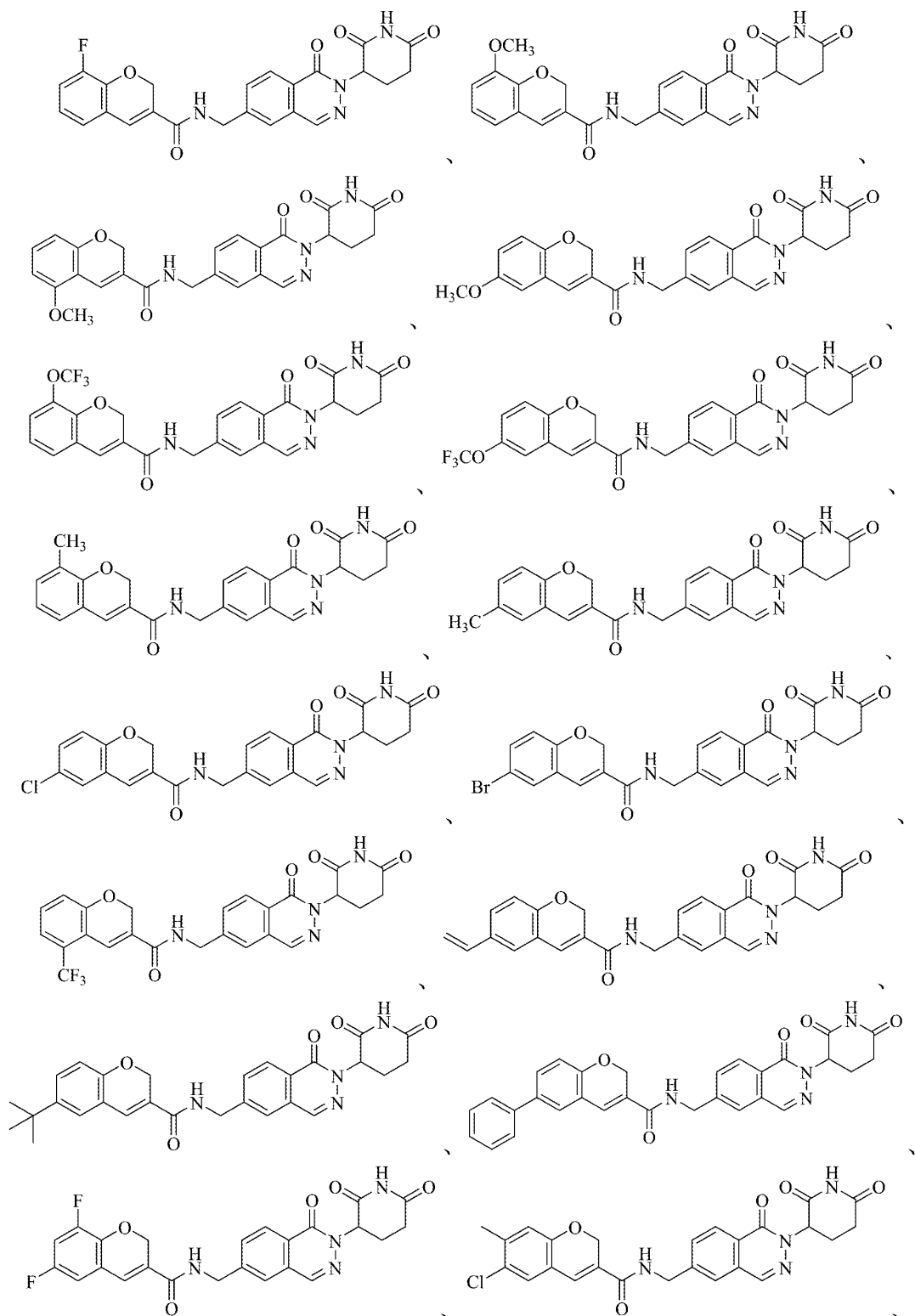
本发明涉及的上述通式I化合物还可以以其盐形式存在，它们在体内转化为通式I化合物。例如，在本发明的范围内，按照本领域已知的工艺，将本发明化合物转化为药学上可接受的盐的形式，并且以盐形式使用它们。

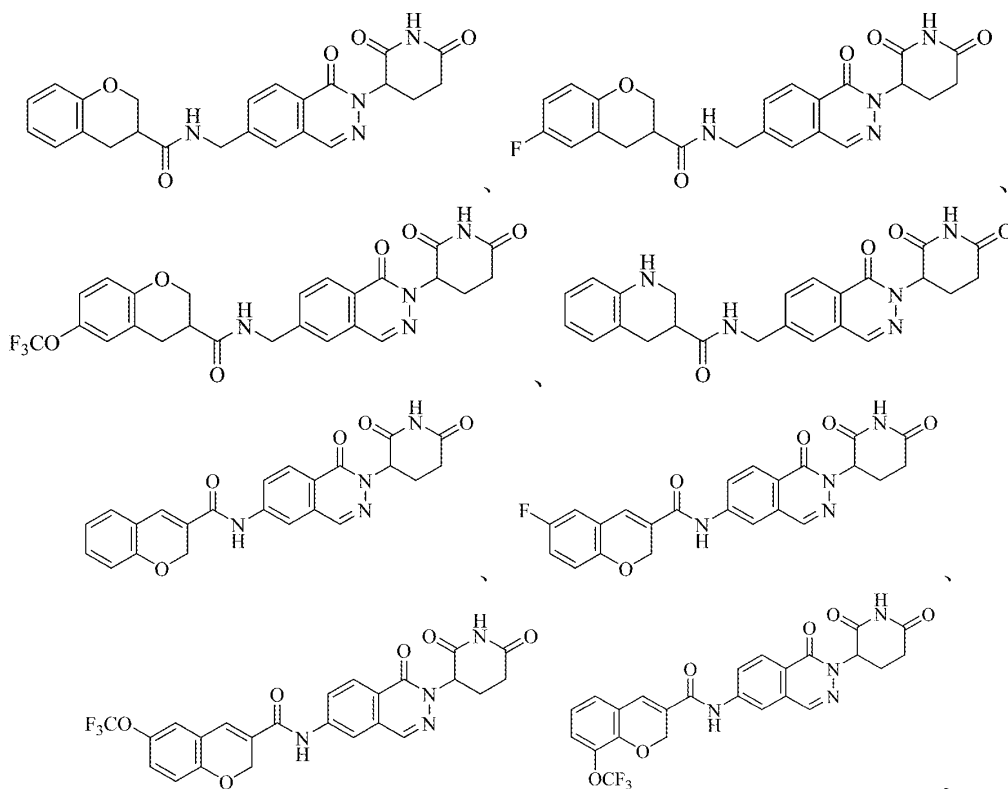
在一些优选的实施方式中，所述药学上可接受的盐包括但不限于通式I化合物与下列酸形成的酸加成盐：盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、萘磺酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、马来酸或琥珀酸、富马酸、水杨酸、苯基乙酸、杏仁酸；还包括通式I化合物与无机碱形成的酸式盐。

在一些更优选的实施方式中，所述药学上可接受的盐包括但不限于碱性金属阳离子盐、碱土金属阳离子盐和铵阳离子盐。

本发明通式I的化合物优选以下化合物：







本发明另一目的在于提供一种药物组合物，所述药物组合物包括治疗有效量的通式 I 的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体以及药学上可接受的载体或赋形剂。

本发明的药物组合物可以采用各种已知的方式施用，例如口服、胃肠外施用、通过吸入喷雾施用或经由植入的贮库施用。本发明的药物组合物可单独给药也可与其他药物联合用药。口服组合物可以是任何口服可接受的剂型，包括但不限于片剂、胶囊剂、乳剂以及混悬剂、分散物和溶液。常用的药学上可接受的载体或赋形剂包括稳定剂、稀释剂、表面活性剂、润滑剂、抗氧化剂、粘合剂、着色剂、填充剂、乳化剂等。

无菌可注射组合物可按照本领域已知的技术使用适合的分散剂或润湿剂和助悬剂来配制。可以使用的药学上可接受的载体和溶剂包括水、甘露醇、氯化钠溶液等。

可以改变本发明的药物组合物中活性成分的实际剂量水平以获得对特定患者、组合物和施用方式而言可以有效实现所需治疗响应、对患者无毒的活性成分的量。所选择的剂量水平取决于多种因素，包括所用的具体的本发明的化合物或其盐的活性、施途径、施用时间、所用的具体组合物的排泄速率、治疗的持续时间、与所用的具体组合物组合使用的其它药物、化合物和/或材料、所治疗的患者的年龄、性别、体重、一般健康状况和既往病史以及医学领域中公知的类似因素。

本发明另一目的在于提供通式 I 的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体在制备用于治疗或预防由 GSPT1、IKZF1、IKZF2、IKZF3、CK1 α 、N-MYC 或 C-MYC 蛋白突变、表达失衡、变构与功能异常相关疾病的药物中的用途。

所述相关疾病为癌症、病毒感染、衰老、免疫性疾病或神经性疾病；其中，所述癌症选自急性髓白血病、肝癌、急性淋巴细胞白血病、膀胱癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、宫颈癌、绒毛膜癌、慢性淋巴细胞白血病（CLL）、慢性粒细胞白血病（CML）、结肠癌、食道癌、胆囊癌、胃癌、胃肠道间质瘤、头颈癌、霍奇金淋巴瘤、喉癌、肺癌、黑色素瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、直肠癌、肾癌、皮肤癌、睾丸癌、咽喉癌、甲状腺癌或子宫癌。所述肺癌为非小细胞肺癌。

本发明还提供了通式 I 的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体在制备 GSPT1 降解剂中的用途。

有益效果：

本发明的酞嗪酮化合物对 GSPT1 蛋白的降解效果、AML 细胞的抗增殖抑制活性十分显著。因此，本发明的酞嗪酮化合物可以用于制备治疗或预防由 GSPT1、IKZF1、IKZF2、IKZF3、CK1 α 、N-MYC 或 C-MYC 蛋白突变、表达失衡、变构与功能异常相关疾病的药物；可以用于制备 GSPT1 降解剂。

除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

术语“异构体”包括给定结构的对映异构形式、非对映异构形式和几何（或构象）异构形式。例如，本申请包括每个不对称中心的R和S构型、Z和E双键异构体、Z和E构象异构体、单一立体化学异构体及对映异构体、非对映异构体和几何（或构象）异构体混合物。

术语“药学上可接受的盐”指，诸如其酸加成盐和/或碱盐。合适的酸加成盐由酸形成，其形成无毒盐，例如盐酸盐/氯化物。合适的碱盐由碱形成，其形成无毒盐，例如钙盐和钠盐。还可形成酸和碱的半盐，例如半硫酸盐和半钙盐。

术语“治疗有效量”是指本申请化合物的以下量，其（i）治疗具体的疾病、病症或障碍；（ii）减轻、缓解或消除具体的疾病、病症或障碍的一种或多种症状；或（iii）预防或延迟本申请所述具体的疾病、病症或障碍的一种或多种症状的发作。

术语“药学上可接受的载体或赋形剂”是指不破坏用其配制的化合物的药理活性的无毒载体、辅料或媒介物。

术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团，本发明优选含有1至6个碳原子的烷基。含有1至6个碳原子的低级烷基的非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。

术语“烯基”指具有至少一个碳-碳双键的脂族烃，包括具有至少一个碳-碳双键的直链和支链。本发明烯基基团优选具有2至6个碳原子。例如，术语“C₂₋₆烯基”包括2至6个碳原子的直链或支链不饱和基团（具有至少一个碳-碳双键），包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基（烯丙基）、异丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基等。

术语“炔基”指具有至少一个碳-碳三键的脂族烃，包括具有至少一个碳-碳三键的直链和支链。本发明炔基基团具有2至6个碳原子。例如，“C₂₋₆炔基”包括具有2至6个碳原子的如上定义的直链或支链炔链炔基基团。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基)，其中烷基如上述定义。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。

术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，本发明环烷基优选包含3至10个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

术语“螺环烷基”指5至20元的单环之间共用一个碳原子（称螺原子）的多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为6至14元，更优选为7至10元（例如7、8、9或10元）。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基，更优选为4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺环烷基。

术语“稠环烷基”指5至20元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为6至14元，更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，优选为双环或三环，更优选为5元/5元或5元/6元双环烷基。

术语“桥环烷基”指5至20元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为6至14元，更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更优选为双环或三环。

术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含3至20个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或S(O) m （其中 m 是整数0至2）的杂原子，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分，其余环原子为碳。优选包含3至10个环原子，其中1~4个是杂原子；最优选包含3至8个环原子，其中

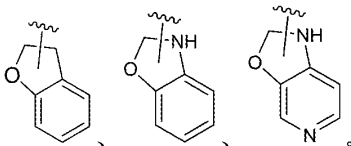
1~3个是杂原子；最优选包含5至6个环原子，其中1~2或1~3个是杂原子。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等，优选四氢吡喃基、哌啶基、吡咯烷基。多环杂环基包括螺杂环基、稠杂环基和桥杂环基。

术语“螺杂环基”指5至20元的单环之间共用一个原子（称螺原子）的多环杂环基团，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或S(O)*m*（其中*m*是整数0至2）的杂原子，其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为6至14元，更优选为7至10元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基，优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺杂环基。

术语“稠杂环基”指5至20元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或S(O)*m*（其中*m*是整数0至2）的杂原子，其余环原子为碳。优选为6至14元，更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基，优选为双环或三环，更优选为5元/5元或5元/6元双环稠杂环基。

术语“桥杂环基”指5至14元，任意两个环共用两个不直接连接的原子（称桥原子）的多环杂环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或S(O)*m*（其中*m*是整数0至2）的杂原子，其余环原子为碳。优选为6至14元，更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，优选为双环、三环或四环，更优选为双环或三环。

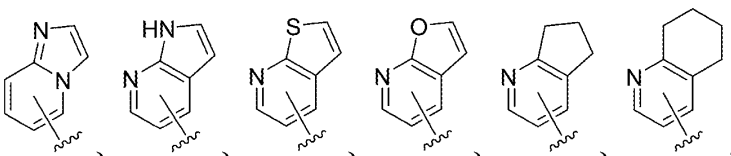
所述杂环基包括如上所述的杂环基（包括单环、螺杂环、稠杂环和桥杂环）稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，其非限制性实例包括：



术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的6至14元全碳单环或稠合多环（也就是共享毗邻碳原子对的环）基团，优选为6至10元，例如苯基和萘基。

术语“杂芳基”指包含1至4个杂原子、5至14个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为5至10元，含1至3个杂原子；更优选为5元或6元，含1至2个杂原子；优选例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基和哒嗪基等。

所述杂芳基包括如上所述的杂芳基稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，其非限制性实例包括：



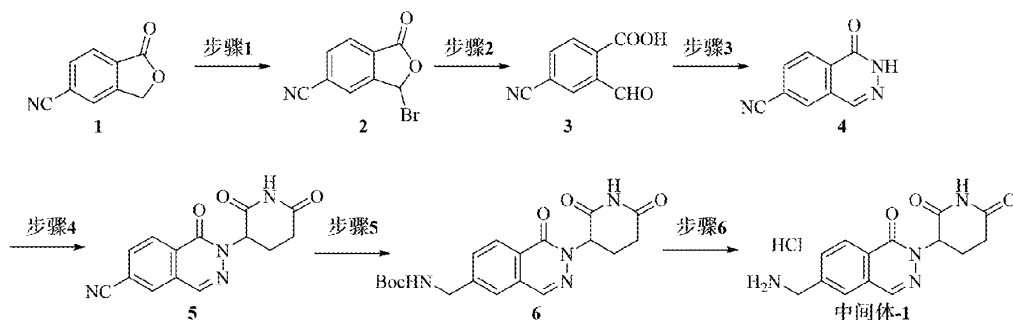
术语“烃烷基”指被羟基取代的烷基，其中烷基如上所定义。

术语“卤代烷基”指烷基被一个或多个卤素取代，其中烷基如上所定义。

术语“卤代烷氧基”指烷氧基被一个或多个卤素取代，其中烷氧基如上所定义。

具体实施方式

下面通过具体实施例对本发明技术方案进行详细说明，但是本发明的保护范围不局限于所述实施例。关键**中间体-1**的合成：



步骤 1: 将 5-氰基苯酐 (25.00g, 157.20mmol) 溶解于 400mL 的四氯化碳中, 依次加入 N-溴代丁二酰亚胺 (49.00g, 282.96mmol) 和偶氮二异丁腈 (13.00g, 78.60mmol), 升温至回流搅拌 10 小时。冷却至室温后抽滤, 滤液浓缩, 残余物使用硅胶色谱柱纯化, 得到白色固体化合物 **2** (21.57g, 收率 57.90%)。HRMS (ESI⁺):(M + H)⁺实测值 237.9486。

步骤 2: 将 3-溴-1-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-5-甲腈 (21.57g, 91.02mmol) 溶解于 300mL 的水中, 升温至回流条件下搅拌 4 小时。冷却至室温后抽滤, 滤饼干燥得白色固体化合物 **3** (12.16g, 收率 76.3%)。HRMS (ESI⁺):(M + H)⁺实测值 174.0188。

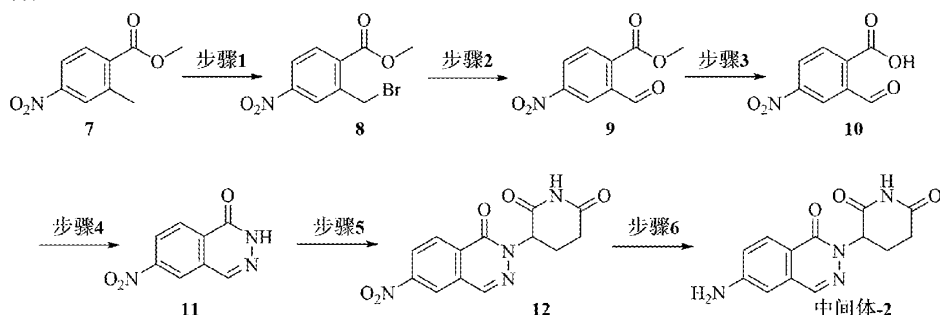
步骤 3: 将 4-氰基-2-甲酰基苯甲酸 (12.16g, 69.44mmol) 溶于 50mL 的 95% 的乙醇中, 滴加 80% 的水合肼 (13.90g, 347.24mmol), 升温至 80°C 搅拌 30 分钟。冷却至室温后抽滤, 干燥得到棕黄色固体化合物 **4** (10.01g, 收率 84.3%)。HRMS (ESI⁺):(M + H)⁺实测值 172.0510。

步骤 4: 将 1-氧代-1,2-二氢酞嗪-6-甲腈 (10.01g, 58.52mmol) 溶于 50mL 的 N,N-二甲基甲酰胺中, 冰浴下加入钠氢 (2.80g, 117.07mmol), 室温搅拌 1h, 加入 3-溴吡啶-2,6-二酮 (22.35g, 117.07mmol), 升温至 100°C 搅拌 48 小时。冷却至室温, 将反应液倒入水中, 使用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 并依次使用水和饱和食盐水洗涤, 干燥、浓缩, 残余物使用硅胶色谱柱纯化, 得到白色固体化合物 **5** (6.81g, 收率 41.3%)。HRMS (ESI⁺):(M + H)⁺实测值 283.0820。

步骤 5: 将 2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-1-氧代-1,2-二氢邻苯二甲嗪-6-甲腈 (6.81g, 24.17mmol) 溶于 30mL 的 N,N-二甲基甲酰胺中, 依次加入二碳酸二叔丁酯 (10.54g, 48.34mmol) 和 15mL 的雷尼镍, 于氢气充分置换下升温至 50°C 搅拌 5 小时。抽滤, 滤液倒入水中, 使用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 并依次使用水和饱和食盐水洗涤, 干燥、浓缩得到黄色固体化合物 **6** (6.14g, 收率 65.8%)。HRMS (ESI⁺):(M + H)⁺实测值 387.1665。

步骤 6: 将 2-(2,6-二氧代吡啶-3-基)-1-氧代-1,2-二氢邻苯二甲嗪-6-基) 氨基甲酸叔丁酯 (6.14g, 15.90mmol) 溶于 30mL 的盐酸-二氧六环溶液 (4M) 中, 室温搅拌 3 小时。抽滤, 滤饼干燥得到白色固体, 即为 **中间体-1**: 3-((6-氨基)-1-氧代酞嗪-2(1H)-基) 吡啶-2,6-二酮盐酸盐 (3.71g, 收率 72.4%)。HRMS (ESI⁺):(M + H)⁺实测值 287.1130。

关键 **中间体-2** 的合成:



步骤 1: 将 2-甲基-4-硝基苯甲酸甲酯 (10.00g, 51.24mmol) 溶解于 200mL 的 1,2-二氯乙烷中, 依次加入 N-溴代丁二酰亚胺 (13.68g, 76.86mmol) 和过氧化苯甲酰 (3.26g, 13.48mmol), 升温至回流搅拌 3 小时。冷却至室温后浓缩, 残余物使用硅胶色谱柱纯化, 得到白色固体化合物 **8** (8.71g, 收率 62.0%)。HRMS (ESI⁺):(M + H)⁺实测值 273.9711。

步骤 2: 将 2-溴甲基-4-硝基苯甲酸甲酯 (8.71g, 31.78mmol) 溶解于 300mL 的二氯甲烷中, 依次

加入 N-甲基吗啉氧化物 (8.55g, 73.00mmol) 和少量分子筛 4Å, 室温搅拌 4 小时。抽滤, 滤液浓缩, 残余物使用硅胶色谱柱纯化, 得到白色固体化合物 **9** (4.67g, 收率 70.2%)。HRMS (ESI⁺): 实测值 210.0388。

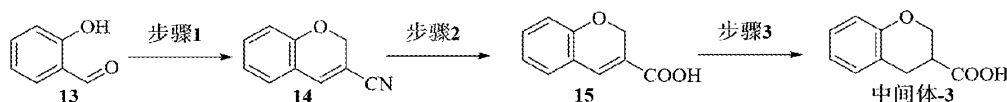
步骤 3: 将 2-甲酰基-4-硝基苯甲酸甲酯 (4.67g, 22.33mmol) 溶于 25mL 的四氢呋喃中, 加入 5M 氢氧化锂水溶液 (25mL), 室温搅拌 2 小时。浓缩除去有机溶剂, 于 0°C 用 1N 稀盐酸调 pH 至 2-3, 抽滤, 滤饼经水洗后干燥得到白色固体化合物 **10** (4.00g, 收率 91.9%)。HRMS (ESI⁺): (M - H)⁻ 实测值 194.0087。

步骤 4: 将 2-甲酰基-4-硝基苯甲酸 (4.00g, 20.50mmol) 溶于 40mL 的乙醇中, 加入 80% 水合肼 (6.41g, 102.5mmol), 于 80°C 搅拌 2 小时。冷却至室温, 抽滤, 滤饼经少量乙醇洗涤后干燥得到黄色固体化合物 **11** (3.37g, 收率 85.9%)。HRMS (ESI⁺): (M + H)⁺ 实测值 192.0401。

步骤 5: 将 6-硝基酞嗪-1(2H)-酮 (3.37g, 17.63mmol) 溶于 150mL 的 N,N-二甲基甲酰胺中, 加入钠氢 (1.41g, 35.26mmol), 于氮气保护下室温搅拌 1 小时。加入 3-溴吡啶-2, 6-二酮 (5.08g, 26.45mmol), 于 85°C 搅拌 12 小时。冷却至室温, 抽滤, 滤液倒入水中, 使用乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 干燥、浓缩, 残余物使用硅胶色谱柱纯化, 得到白色固体化合物 **12** (2.14g, 收率 40.2%)。HRMS (ESI⁺): (M + H)⁺ 实测值 303.0711。

步骤 6: 将 3-(6-硝基-1-氧代二氮杂萸-2(1H)-基) 吡啶-2, 6-二酮 (2.14g, 7.08mmol) 溶于 50mL 的甲醇中, 加入 10% Pd/C (1.00g), 加毕, 于氢气条件下室温搅拌 8 小时。抽滤, 滤液真空浓缩得到白色固体, 即为 **中间体-2**: 3-(6-氨基-1-氧代二氮杂萸-2(1H)-基) 吡啶-2, 6-二酮 (1.55g, 收率 80.2%)。HRMS (ESI⁺): (M + H)⁺ 实测值 273.0972。

关键 **中间体-3** 的合成:

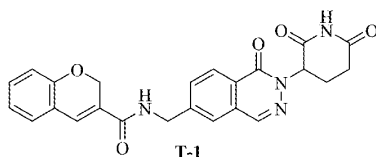


步骤 1: 将 2-羟基苯甲醛 (2.00g, 16.39mmol) 溶于 15mL 的丙烯腈中, 加入 1,4-二叠氮双环[2.2.2]辛烷 (1.84g, 16.39mmol), 加毕, 于氮气保护下升温至回流搅拌 3 小时。将反应液倒入 30mL 的 10% 氢氧化钠水溶液中, 使用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 并使用饱和食盐水洗涤, 干燥、浓缩得到黄色结晶状固体化合物 **14** (2.30g, 收率 90.2%)。HRMS (ESI⁺): (M + H)⁺ 实测值 158.0621。

步骤 2: 将 2H-色烯-3-腈 (2.30g, 14.73mmol) 溶于 40mL 的 10% 氢氧化钠水溶液中, 升温至 60°C 搅拌 10 小时。添加稀盐酸 (2M) 调节 pH 至 4-5, 抽滤、干燥得黄色固体化合物 **15** (1.65g, 收率 63.7%)。HRMS (ESI⁺): (M - H)⁻ 实测值 175.0400。

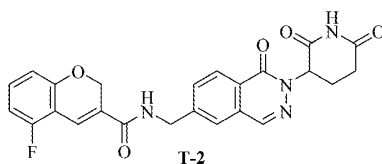
步骤 3: 将 2H-色烯-3-羧酸 (1.50g, 8.52mmol) 溶于 20mL 的甲醇中, 加入 10% Pd/C (1.00g), 室温搅拌 8 小时。抽滤, 滤液真空浓缩得到棕黄色固体, 即为 **中间体-3**: 苯并二氢吡喃-3-羧酸 (0.76g, 收率 50.2%)。HRMS (ESI⁺): (M - H)⁻ 实测值 177.0545。

实施例 1: N-((2-(2, 6-二氧代吡啶-3-基)-1-氧代-1, 2-二氢二氮杂萸-6-基) 甲基)-2H-色烯-3-甲酰胺 (化合物 T-1)



将 **中间体-1** (0.10g, 0.31mmol) 溶解于 5mL 的 N,N-二甲基甲酰胺中, 依次加入化合物 **15** (0.07g, 0.38mmol)、HATU (0.18g, 0.47mmol), 室温搅拌 1 小时。加入 DIPEA (0.12g, 0.94mmol), 室温过夜搅拌。将反应液倒入冰水中, 抽滤, 滤饼使用硅胶色谱柱纯化, 得到白色固体, 即化合物 T-1 (0.10g, 收率 72.6%, 纯度 98.93%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.06 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 6.93 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.92-6.87 (m, 2H), 5.95-5.83 (m, 1H), 5.15 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.12 (s, 1H)。

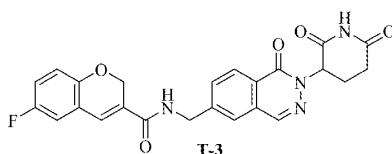
实施例 2: N-((2-(2, 6-二氧代吡啶-3-基)-1-氧代-1, 2-二氢二氮杂萸-6-基) 甲基)-5-氟-2H-色烯-3-甲酰胺 (化合物 T-2)



5-氟-2H-色烯-3-羧酸的合成：采用原料 6-氟水杨醛参照中间体-3 的合成方法制备，两步收率共计 52.4%。HRMS (ESI⁺):(M - H)⁺实测值 193.0318。

化合物 T-2 的合成：采用原料 5-氟-2H-色烯-3-羧酸参照化合物 T-1 的合成方法制备，得到白色固体，即为化合物 T-2 (0.08g, 收率 55.8%, 纯度 96.93%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.06 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.16-7.06 (m, 2H), 6.91-6.87 (m, 1H), 5.85-5.79 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.61 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.64 (d, *J* = 16.1 Hz, 2H), 2.12 (s, 1H)。

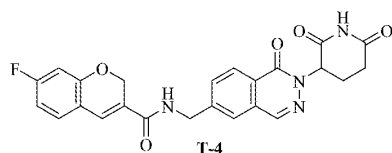
实施例 3：N-((2-(2, 6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代-1, 2-二氢二氮杂萘-6-基)甲基)-6-氟-2H-色烯-3-甲酰胺 (化合物 T-3)



6-氟-2H-色烯-3-羧酸的合成：采用原料 5-氟水杨醛参照中间体-3 的合成方法制备，两步收率共计 62.1%。HRMS (ESI⁺):(M - H)⁺实测值 193.0310。

化合物 T-3 的合成：采用原料 6-氟-2H-色烯-3-羧酸参照化合物 T-1 的合成方法制备，得白色固体，即为 T-3 (0.12g, 收率 83.7%, 纯度 97.63%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.08 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.16-7.06 (m, 2H), 6.91-6.87 (m, 1H), 5.85-5.79 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.61 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.64 (d, *J* = 16.1 Hz, 2H), 2.14-2.10 (m, 1H)。

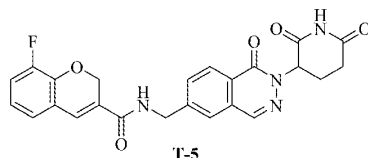
实施例 4：N-((2-(2, 6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代-1, 2-二氢二氮杂萘-6-基)甲基)-7-氟-2H-色烯-3-甲酰胺 (化合物 T-4)



7-氟-2H-色烯-3-羧酸的合成：采用原料 4-氟水杨醛参照中间体-3 的合成方法制备，两步收率共计 56.8%。HRMS (ESI⁺): (M - H)⁺实测值 193.0321。

化合物 T-4 的合成：采用原料 7-氟-2H-色烯-3-羧酸参照化合物 T-1 的合成方法制备，得白色固体，即为化合物 T-4 (0.08g, 收率 55.8%, 纯度 96.32%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.09 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.38-7.29 (m, 2H), 6.85 (t, *J* = 11.4 Hz, 2H), 5.87-5.78 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.66 (d, *J* = 16.9 Hz, 2H), 2.15 (s, 1H)。

实施例 5：N-((2-(2, 6-二氧化代哌啶-3-基)-1-氧代-1, 2-二氢二氮杂萘-6-基)甲基)-8-氟-2H-色烯-3-甲酰胺 (化合物 T-5)

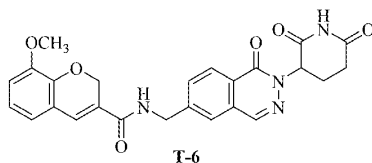


8-氟-2H-色烯-3-羧酸的合成：采用原料 3-氟水杨醛参照中间体-3 的合成方法制备，两步收率共计 59.2%。HRMS (ESI⁺): (M - H)⁺实测值 193.0311。

化合物 T-5 的合成：采用原料 8-氟-2H-色烯-3-羧酸参照化合物 T-1 的合成方法制备，得白色固体 T-5 (0.09g, 收率 62.8%, 纯度 99.83%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.08 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.50

(s, 1H), 8.26 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.16-7.06 (m, 2H), 6.91-6.85 (m, 1H), 5.83-5.76 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.64 (d, $J = 16.1$ Hz, 2H), 2.14 (s, 1H)。

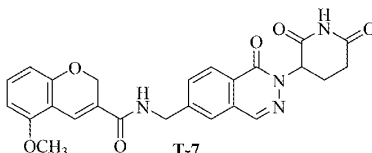
实施例 6: N-((2-(2, 6-二氧化吡啶-3-基)-1-氧代-1, 2-二氢二氮杂萘-6-基)甲基)-8-甲氧基-2H-色烯-3-甲酰胺(化合物 T-6)



8-甲氧基-2H-色烯-3-羧酸的合成: 采用原料 2-羟基-3-甲氧基苯甲醛参照中间体-3 的合成方法制备, 两步收率共计 56.5%。HRMS (ESI⁺): (M - H)⁻实测值 205.0500。

化合物 T-6 的合成: 采用原料 8-甲氧基-2H-色烯-3-羧酸参照化合物 T-1 的合成方法制备, 得白色固体 T-6 (0.06g, 收率 40.8%, 纯度 97.63%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.04 (s, 1H), 9.01 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.91 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.84-5.78 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.60 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.14-2.09 (m, 1H)。

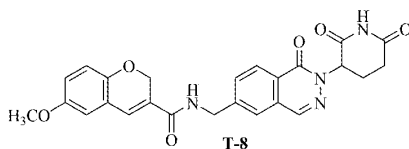
实施例 7: N-((2-(2, 6-二氧化吡啶-3-基)-1-氧代-1, 2-二氢二氮杂萘-6-基)甲基)-5-甲氧基-2H-色烯-3-甲酰胺(化合物 T-7)



5-甲氧基-2H-色烯-3-羧酸的合成: 采用原料 6-甲氧基水杨醛参照中间体-3 的合成方法制备, 两步收率共计 62.5%。HRMS (ESI⁺): (M - H)⁻实测值 205.0515。

化合物 T-7 的合成: 采用原料 5-甲氧基-2H-色烯-3-羧酸参照化合物 T-1 的合成方法制备, 得白色固体 T-7 (0.06g, 收率 40.8%, 纯度 97.85%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.06 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.21 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.82-5.73 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.58 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.87 (d, $J = 10.5$ Hz, 3H), 2.98-2.85 (m, 1H), 2.66-2.56 (m, 2H), 2.12 (s, 1H)。

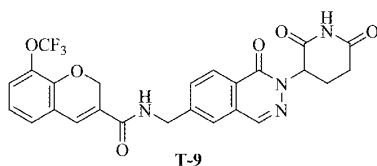
实施例 8: N-((2-(2, 6-二氧化吡啶-3-基)-1-氧代-1, 2-二氢二氮杂萘-6-基)甲基)-6-甲氧基-2H-色烯-3-甲酰胺(化合物 T-8)



6-甲氧基-2H-色烯-3-羧酸的合成: 采用原料 5-甲氧基水杨醛参照中间体-3 的合成方法制备, 两步收率共计 58.6%。HRMS (ESI⁺): (M - H)⁻实测值 205.0511。

化合物 T-8 的合成: 采用原料 6-甲氧基-2H-色烯-3-羧酸参照化合物 T-1 的合成方法制备, 得白色固体 T-8 (0.06g, 收率 40.8%, 纯度 96.13%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.05 (s, 1H), 9.03 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.91-5.79 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.60 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.14-2.09 (m, 1H)。

实施例 9: N-((2-(2, 6-二氧化吡啶-3-基)-1-氧代-1, 2-二氢二氮杂萘-6-基)甲基)-8-(三氟甲氧基)-2H-色烯-3-甲酰胺(化合物 T-9)

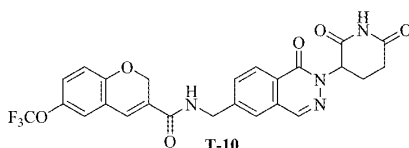


T-9

8-三氟甲氧基-2H-色烯-3-羧酸的合成：采用原料 2-羟基-3-三氟甲氧基苯甲醛参照中间体-3 的合成方法制备，两步收率共计 48.2%。HRMS (ESI⁺): (M - H)⁻实测值 259.0220。

化合物 T-9 的合成：采用原料 8-三氟甲氧基-2H-色烯-3-羧酸参照化合物 T-1 的合成方法制备，得白色固体 T-9 (0.09g, 收率 54.9%, 纯度 98.93%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.04 (s, 1H), 9.05 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.04 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.85-5.79 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.62 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.00-2.87 (m, 1H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.15-2.11 (m, 1H)。

实施例 10: N-((2-(2, 6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-1, 2-二氢二氮杂萘-6-基)甲基)-6-(三氟甲氧基)-2H-色烯-3-甲酰胺 (化合物 T-10)

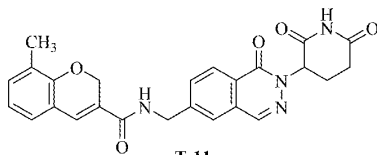


T-10

6-三氟甲氧基-2H-色烯-3-羧酸的合成：采用原料 5-三氟甲氧基水杨醛参照中间体-3 的合成方法制备，两步收率共计 62.3%。HRMS (ESI⁺): (M - H)⁻实测值 259.0228。

化合物 T-10 的合成：采用原料 6-三氟甲氧基-2H-色烯-3-羧酸通过化合物 T-1 的合成方法制备，得白色固体 A-10 (0.12g, 收率 73.3%, 纯度 99.89%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.05 (s, 1H), 9.05 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.84-5.79 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.61 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.16-2.10 (m, 1H)。

实施例 11: N-((2-(2, 6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-1, 2-二氢二氮杂萘-6-基)甲基)-8-甲基-2H-色烯-3-甲酰胺 (化合物 T-11)

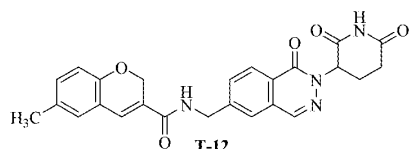


T-11

8-甲基-2H-色烯-3-羧酸的合成：采用原料 2-羟基-3-甲基苯甲醛参照中间体-3 的合成方法制备，两步收率共计 60.2%。HRMS (ESI⁺): (M - H)⁻实测值 189.0545。

化合物 T-11 的合成：采用原料 8-甲基-2H-色烯-3-羧酸参照化合物 T-1 的合成方法制备，得白色固体 T-11 (0.07g, 收率 49.2%, 纯度 98.35%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.05 (s, 1H), 9.03 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.86-5.78 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.14-2.09 (m, 1H)。

实施例 12: N-((2-(2, 6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-1, 2-二氢二氮杂萘-6-基)甲基)-6-甲基-2H-色烯-3-甲酰胺 (化合物 T-12)



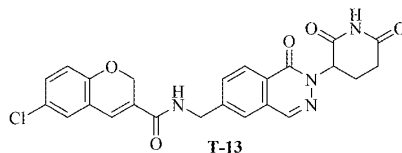
T-12

6-甲基-2H-色烯-3-羧酸的合成：采用原料 5-甲基水杨醛参照中间体-3 的合成方法制备，两步收率共计 57.6%。HRMS (ESI⁺): (M - H)⁻实测值 189.0548。

化合物 T-12 的合成：采用原料 6-甲基-2H-色烯-3-羧酸参照化合物 T-1 的合成方法制备，得白色固体

T-12 (0.07g, 收率 49.2%, 纯度 98.96%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.00 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.79 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.87-5.78 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.31 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.72-2.64 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.12-2.07 (m, 1H)。

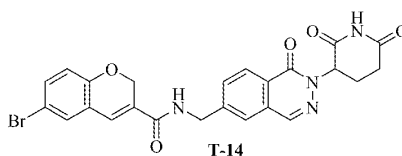
实施例 13: 6-氯-N-((2-(2, 6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-1, 2-二氢二氮杂萘-6-基)甲基)-2H-色烯-3-甲酰胺 (化合物 T-13)



6-氯-2H-色烯-3-羧酸的合成: 采用原料 5-氯水杨醛参照中间体-3 的合成方法制备, 两步收率共计 68.3%。HRMS (ESI): (M - H)⁺实测值 209.0019。

化合物 T-13 的合成: 采用原料 6-氯-2H-色烯-3-羧酸参照化合物 T-1 的合成方法制备, 得白色固体 A-6 (0.06g, 收率 40.4%, 纯度 96.87%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.05 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.86-5.72 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.59 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.19-2.11 (m, 1H)。

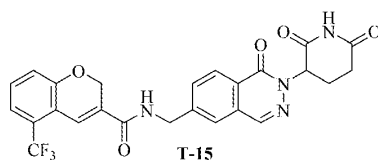
实施例 14: 6-溴-N-((2-(2, 6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-1, 2-二氢二氮杂萘-6-基)甲基)-2H-色烯-3-甲酰胺 (化合物 T-14)



6-溴-2H-色烯-3-羧酸的合成: 采用原料 5-溴水杨醛参照中间体-3 的合成方法制备, 两步收率共计 62.5%。HRMS (ESI): (M - H)⁺实测值 252.9513。

化合物 T-14 的合成: 采用原料 6-溴-2H-色烯-3-羧酸参照化合物 T-1 的合成方法制备, 得白色固体 A-6 (0.07g, 收率 43.1%, 纯度 97.03%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.05 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.86-5.72 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.58 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.63-2.54 (m, 2H), 2.19-2.11 (m, 1H)。

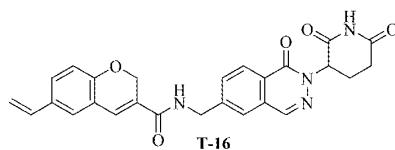
实施例 15: N-((2-(2, 6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-1, 2-二氢二氮杂萘-6-基)甲基)-5-(三氟甲基)-2H-色烯-3-甲酰胺 (化合物 T-15)



5-(三氟甲基)-2H-色烯-3-羧酸的合成: 采用原料 6-三氟甲基水杨醛参照中间体-3 的合成方法制备, 两步收率共计 58.3%。HRMS (ESI): (M - H)⁺实测值 243.0279。

化合物 T-15 的合成: 采用原料 5-(三氟甲基)-2H-色烯-3-羧酸参照化合物 T-1 的合成方法制备, 得白色固体 T-15 (0.06g, 收率 37.8%, 纯度 98.83%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.05 (s, 1H), 9.20 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.80-5.74 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.61 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.68-2.57 (m, 2H), 2.16-2.12 (m, 1H)。

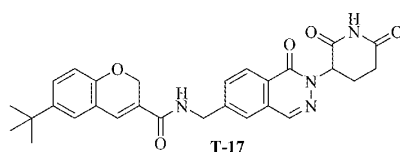
实施例 16: N-((2-(2, 6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-1, 2-二氢二氮杂萘-6-基)甲基)-6-乙烯基-2H-色烯-3-甲酰胺 (化合物 T-16)



6-乙烯基-2H-色烯-3-羧酸的合成：采用原料 5-乙烯基水杨醛参照中间体-3 的合成方法制备，两步收率共计 56.8%。HRMS (ESI⁺):(M - H)⁻实测值 201.0568。

化合物 T-16 的合成：采用原料 6-乙烯基-2H-色烯-3-羧酸参照化合物 T-1 的合成方法制备，得白色固体 T-16 (0.08g, 收率 54.9%, 纯度 96.29%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.06 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.21 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.64 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.85-5.79 (m, 1H), 5.76 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.62 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.62-2.51 (m, 2H), 2.21-2.15 (m, 1H)。

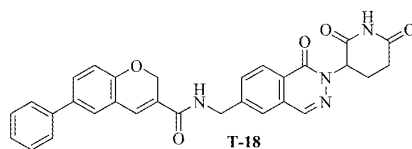
实施例 17: 6-(叔丁基)-N-((2-((2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-1,2-二氢二氮杂萘-6-基)甲基)-2H-色烯-3-甲酰胺 (化合物 T-17)



6-(叔丁基)-2H-色烯-3-羧酸的合成：采用原料 5-叔丁基水杨醛参照中间体-3 的合成方法制备，两步收率共计 47.6%。HRMS (ESI⁺):(M - H)⁻实测值 231.1023。

化合物 T-17 的合成：采用原料 6-(叔丁基)-2H-色烯-3-羧酸参照化合物 T-1 的合成方法制备，得白色固体 T-17 (0.07g, 收率 45.1%, 纯度 98.93%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.05 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.64 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.85-5.79 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.72 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.93-2.81 (m, 1H), 2.61-2.51 (m, 2H), 2.20-2.15 (m, 1H), 1.25 (s, 9H)。

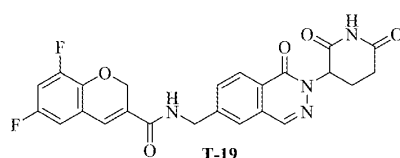
实施例 18: N-((2-((2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-1,2-二氢二氮杂萘-6-基)甲基)-6-苯基-2H-色烯-3-甲酰胺 (化合物 T-18)



6-苯基-2H-色烯-3-羧酸的合成：采用原料 5-苯基水杨醛参照中间体-3 的合成方法制备，两步收率共计 53.2%。HRMS (ESI⁺):(M - H)⁻实测值 251.0718。

化合物 T-18 的合成：采用原料 6-苯基-2H-色烯-3-羧酸参照化合物 T-1 的合成方法制备，得白色固体 T-18 (0.05g, 收率 31.0%, 纯度 96.54%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.03 (s, 1H), 8.90 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.76-7.63 (m, 4H), 7.52-7.41 (m, 5H), 7.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.80-5.74 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.19-2.11 (m, 1H)。

实施例 19: N-((2-((2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-1,2-二氢二氮杂萘-6-基)甲基)-6,8-二氟-2H-色烯-3-甲酰胺 (化合物 T-19)

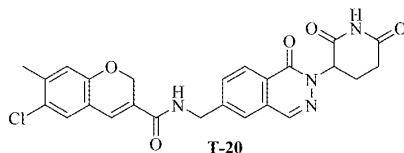


6,8-二氟-2H-色烯-3-羧酸的合成：采用原料 3,5-二氟水杨醛参照中间体-3 的合成方法制备，两步收率共计 52.4%。HRMS (ESI⁺):(M - H)⁻实测值 211.0220。

化合物 T-19 的合成：采用原料 6,8-二氟-2H-色烯-3-羧酸参照化合物 T-1 的合成方法制备，得白色固

体 T-19 (0.06g, 收率 40.3%, 纯度 96.93%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.01 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 14.3 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.86-5.80 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.59 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.87-2.74 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.18-2.10 (m, 1H)。

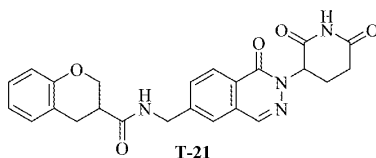
实施例 20: 6-氯-N-((2-(2, 6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-1, 2-二氢二氮杂萘-6-基)甲基)-7-甲基-2H-色烯-3-甲酰胺 (化合物 T-20)



6-氯-7-甲基-2H-色烯-3-羧酸的合成: 采用原料 5-氯-4-甲基水杨醛参照中间体-3 的合成方法制备, 两步收率共计 54.6%。HRMS (ESI⁺):(M - H)⁻实测值 223.0158。

化合物 T-20 的合成: 采用原料 6-氯-7-甲基-2H-色烯-3-羧酸参照化合物 T-1 的合成方法制备, 得白色固体 T-20 (0.08g, 收率 52.4%, 纯度 98.43%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.01 (s, 1H), 8.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.85-5.80 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.59 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 2.87-2.74 (m, 4H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.21-2.13 (m, 1H)。

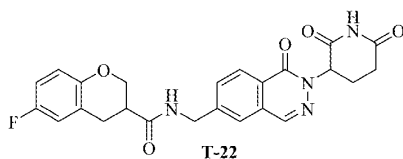
实施例 21: N-((2-(2, 6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-1, 2-二氢二氮杂萘-6-基)甲基)苯并二氢吡喃-3-甲酰胺 (化合物 T-21)



苯并二氢吡喃-3-羧酸的合成: 采用原料水杨醛参照中间体-3 的合成方法制备, 三步收率共计 49.3%。HRMS (ESI⁺):(M - H)⁻实测值 177.0559。

化合物 T-21 的合成: 采用原料苯并二氢吡喃-3-羧酸参照化合物 T-1 的合成方法制备, 得白色固体 T-21 (0.08g, 收率 57.8%, 纯度 98.13%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.03 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.19 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.02-6.91 (m, 3H), 5.84-5.78 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.62 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.88-2.73 (m, 4H), 2.69-2.54 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 1H)。

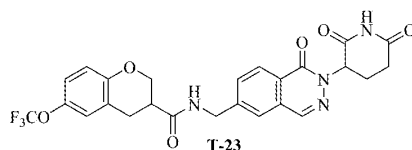
实施例 22: N-((2-(2, 6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-1, 2-二氢二氮杂萘-6-基)甲基)-6-氟苯并二氢吡喃-3-甲酰胺 (化合物 T-22)



6-氟苯并二氢吡喃-3-羧酸的合成: 采用原料 5-氟水杨醛参照中间体-3 的合成方法制备, 三步收率共计 51.2%。HRMS (ESI⁺):(M - H)⁻实测值 195.0468。

化合物 T-22 的合成: 采用原料 6-氟苯并二氢吡喃-3-羧酸参照化合物 T-1 的合成方法制备, 得白色固体 T-22 (0.06g, 收率 41.7%, 纯度 98.03%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.03 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.20 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.01-6.91 (m, 2H), 5.85-5.79 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.65 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.88-2.74 (m, 4H), 2.66-2.57 (m, 2H), 2.23-2.15 (m, 1H)。

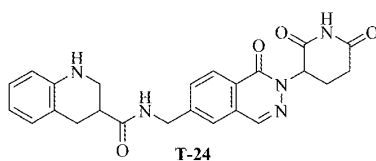
实施例 23: N-((2-(2, 6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-1, 2-二氢二氮杂萘-6-基)甲基)-6-(三氟甲氧基)苯并二氢吡喃-3-甲酰胺 (化合物 T-23)



6-三氟甲氧基苯并二氢吡喃-3-羧酸的合成：采用原料 5-三氟甲氧基水杨醛参照中间体-3 的合成方法制备，三步收率共计 50.8%。HRMS (ESI):(M - H)⁻实测值 261.0386。

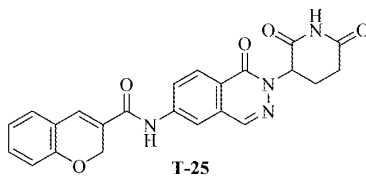
化合物 T-23 的合成：采用原料 6-三氟甲氧基苯并二氢吡喃-3-羧酸参照化合物 T-1 的合成方法制备，得白色固体 T-23 (0.07g, 收率 42.6%, 纯度 99.10%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.04 (s, 1H), 9.13(s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.99 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.95-6.82 (m, 3H), 5.81-5.75 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.61 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.69-2.62 (m, 4H), 2.58-2.53 (m, 2H), 2.19-2.11 (m, 1H)。

实施例 24: N-((2-(2, 6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-1, 2-二氢二氮杂萘-6-基)甲基)-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-3-甲酰胺 (化合物 T-24)



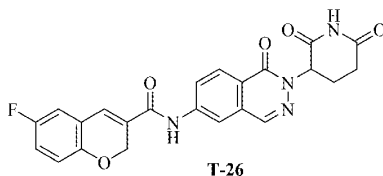
采用原料 1,2,3,4-四氢喹啉-3-羧酸参照化合物 T-1 的合成方法制备，得白色固体 T-24 (0.09g, 收率 65.2%, 纯度 98.63%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.06 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 6.72 (t, *J* = 9.65 Hz, 1H), 6.48-6.40 (m, 2H), 5.87-5.81 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.93-2.79 (m, 4H), 2.69-2.55 (m, 2H), 2.21-2.14 (m, 1H)。

实施例 25: N-(2-(2, 6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-1, 2-二氢二氮杂萘-6-基)-2H-色烯-3-甲酰胺 (化合物 T-25)



采用原料中间体-2 参照化合物 T-1 的合成方法制备，得白色固体 T-25 (0.07g, 收率 50.8%, 纯度 99.03%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.06 (s, 1H), 9.12(s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 5.86-5.79 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.99-2.85 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.16-2.12 (m, 1H)。

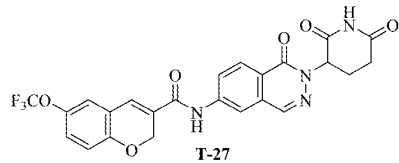
实施例 26: N-(2-(2, 6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-1, 2-二氢二氮杂萘-6-基)-6-氟-2H-色烯-3-甲酰胺 (化合物 T-26)



采用原料中间体-2 参照化合物 T-1 的合成方法制备，得白色固体 T-26 (0.09g, 收率 62.7%, 纯度 98.27%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.02 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.23 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.06-6.97 (m, 2H), 5.82-5.76 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.96-2.83 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.12-2.08 (m, 1H)。

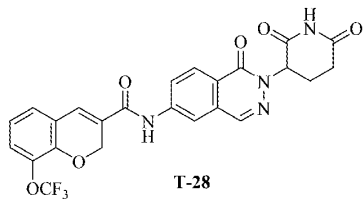
实施例 27: N-(2-(2, 6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-1, 2-二氢二氮杂萘-6-基)-6-(三氟甲氧基)-2H-色烯-3-甲酰胺 (化合物 T-27)

-2H-色烯-3-甲酰胺（化合物 T-27）



采用原料中间体-2 参照化合物 T-1 的合成方法制备，得白色固体 T-27（0.08g，收率 48.60%，纯度 97.93%）。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.01 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95-7.86 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.03-6.92 (m, 2H), 5.85-5.79 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.16-2.10 (m, 1H)。

实施例 28: N-（2-（2, 6-二氧代哌啶-3-基）-1-氧代-1, 2-二氢二氮杂萘-6-基）-8-（三氟甲氧基）-2H-色烯-3-甲酰胺（化合物 T-28）



采用原料中间体-2 参照化合物 T-1 的合成方法制备，得白色固体 T-28（0.09g，收率 54.7%，纯度 99.32%）。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.06 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.76-7.72 (m, 2H), 7.21 (t, *J* = 11.6 Hz 1H), 7.04 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.92-6.87 (m, 1H), 5.80-5.74 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.14-2.11 (s, 1H)。

生物测试例 1: 对 KG-1 细胞中的 GSPT1 降解作用的研究

KG-1 细胞在 IMDM (含 20%的 FBS)的培养基中生长，离心计数后调整细胞浓度以 10⁶ 个细胞/孔铺板于 6 孔板，每孔 1350 微升。加入 150 微升 DMSO 和本发明待测化合物，化合物浓度为 200nM，置于 5%CO₂，37℃培养箱培养 4 小时。将细胞离心弃去培养液，加入 PBS 清洗后弃去。用含有蛋白酶抑制剂混合液（100×，弗德生物）、蛋白磷酸酶抑制剂混合液（100×，弗德生物）、超级核酸酶（碧云天）和高强度 RIPA 裂解液（赛默飞）制备全细胞裂解物，置于冰上 30 分钟。离心弃去细胞碎片沉淀，收集上清全细胞溶解产物并将其转移至新的离心管中。进行 BCA 蛋白测定后使用 5X loading buffer（赛默飞）配制样品。将样品在 4-20%的预制胶(SDS-PAGE 凝胶)中进行电泳分离蛋白，再转至 PVDF 膜后用 5%的 NFDm/TBST 进行室温封闭 1 小时，一抗 4℃孵育过夜，次日二抗室温 2 小时孵育。使用 MINICHEMITM 成像系统检测信号。

一抗:

Anti-GSPT1: Abcam ab234433

Anti-beta Actin: 弗德生物 FD0060

二抗:

anti-rabbit peroxidase-linked secondary antibody: 弗德生物 FDG007

化合物对 GSPT1 蛋白降解效果如表 1 所示，其中 A 表示 GSPT1 蛋白降解百分数不小于 70%，B 表示降解百分数小于 70%但不小于 30%，C 表示降解百分数小于 30%。

表 1 化合物对 GSPT1 蛋白的降解

化合物	GSPT1 降解	化合物	GSPT1 降解
T-1	B	T-15	A
T-2	A	T-16	C
T-3	B	T-17	A
T-4	B	T-18	A

T-5	B	T-19	B
T-6	B	T-20	B
T-7	A	T-21	B
T-8	B	T-22	B
T-9	B	T-23	A
T-10	A	T-24	A
T-11	B	T-25	C
T-12	B	T-26	C
T-13	B	T-27	C
T-14	B	T-28	B

从表 1 可以看出，本发明部分酞嗪酮类化合物对 GSPT1 蛋白的降解效果十分显著。

生物测试例 2：抗 KG-1 细胞增殖活性

将对数生长期的 KG-1 细胞用培养基(RPMI+10%的 FBS)稀释，以 5000 个细胞/孔铺板于 96 孔板铺板，置于 5%CO₂，37℃培养箱培养 24 小时。将本发明待测化合物用 DMSO 配置成 10mM 母液，用培养基稀释设置 9 个浓度梯度，每个浓度 3 个复孔，加药后置于 5%CO₂，37℃培养箱培养 72 小时。使用 CCK8 法检测细胞增殖情况。用酶标法测定化合物对细胞的生长抑制 IC₅₀ 值。用 GraphPad Prism 7 软件计算 IC₅₀ 值。

化合物抗 KG-1 细胞增殖活性如表 2 所示，其中 A 表示 IC₅₀≤30nM，B 表示 30<IC₅₀≤300nM，C 表示 IC₅₀>300nM。

表 2 化合物抗 KG-1 细胞增殖活性

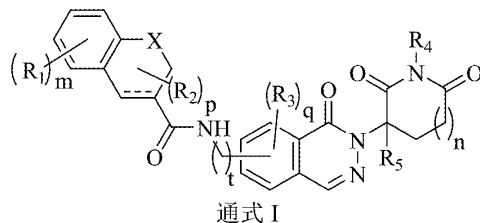
化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀
T-1	B	T-15	A
T-2	A	T-16	C
T-3	B	T-17	A
T-4	B	T-18	A
T-5	A	T-19	B
T-6	B	T-20	B
T-7	A	T-21	B
T-8	B	T-22	A
T-9	A	T-23	A
T-10	A	T-24	B
T-11	B	T-25	B
T-12	B	T-26	B
T-13	B	T-27	B
T-14	B	T-28	B

从表 2 中可以看出，本发明部分酞嗪酮类化合物对 KG-1 细胞的抗增殖抑制活性十分显著。

如上所述，尽管参照特定的优选实施例已经表示和表述了本发明，但其不得解释为对本发明自身的限制。在不脱离所附权利要求定义的本发明的精神和范围前提下，可对其在形式上和细节上各种变化。

权利要求书

1、一种通式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体：



其中：

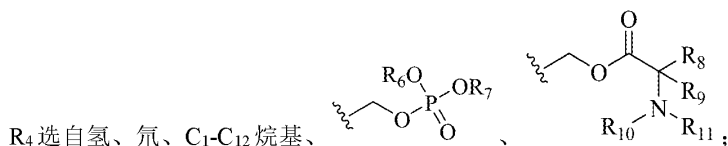
--- 表示单键或双键；

X 选自 -CH₂-、-NH-、-O-、-S- 或 -Se-；

每个 R₁ 分别独立地选自氢、C₁-C₆ 烷基、卤代 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤代 C₁-C₆ 烷氧基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、卤素、氰基、硝基、-C(O)NR_aR_b、-C(O)R_a、-C(O)OR_a、-OR_a、-OC(O)R_a、-OC(O)OR_a、-OC(O)NR_aR_b、-NR_aR_b、-SR_a、-S(O)R_a、-S(O)₂R_a 或含有 0-3 个杂原子的 3-10 元环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基未被取代或任选地被 1-3 个 R_a 取代；

每个 R₂ 分别独立地选自氢、C₁-C₆ 烷基、卤代 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤代 C₁-C₆ 烷氧基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、卤素、氰基、硝基、-C(O)NR_aR_b、-C(O)R_a、-C(O)OR_a、-OR_a、-OC(O)R_a、-OC(O)OR_a、-OC(O)NR_aR_b、-NR_aR_b、-SR_a、-S(O)R_a、-S(O)₂R_a 或含有 0-3 个杂原子的 3-10 元环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基未被取代或任选地被 1-3 个 R_a 取代；

每个 R₃ 分别独立地选自氢、C₁-C₆ 烷基、卤代 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤代 C₁-C₆ 烷氧基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、卤素、氰基、硝基、-C(O)NR_aR_b、-C(O)R_a、-C(O)OR_a、-OR_a、-OC(O)R_a、-OC(O)OR_a、-OC(O)NR_aR_b、-NR_aR_b、-SR_a、-S(O)R_a、-S(O)₂R_a 或含有 0-3 个杂原子的 3-10 元环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基未被取代或任选地被 1-3 个 R_a 取代；



R₅ 选自氢、氘、C₁-C₁₂ 烷基；

R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁ 分别独立地选自氢、C₁-C₆ 烷基、卤代 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤代 C₁-C₆ 烷氧基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、卤素、氰基、硝基、-C(O)NR_aR_b、-C(O)R_a、-C(O)OR_a、-OR_a、-OC(O)R_a、-OC(O)OR_a、-OC(O)NR_aR_b、-NR_aR_b、-SR_a、-S(O)R_a、-S(O)₂R_a 或含有 0-3 个杂原子的 3-10 元环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基未被取代或任选地被 1-3 个 R_a 取代；

R_a、R_b 分别独立地选自氢、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、卤素、羟基、氰基、硝基、苄基、-C(O)NR_cR_d、-C(O)R_c、-C(O)OR_c、-OR_c、-OC(O)R_c、-OC(O)OR_c、-OC(O)NR_cR_d、-NR_cR_d、-SR_c、-S(O)R_c、

-S(O)₂R_c或含有 0-3 个杂原子的 3-10 元环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或苄基未被取代或任选地被 1-3 个 R_c 取代;

R_c、R_d 分别独立地选自氢、卤素、羰基、羟基、氰基、硝基、苯基、苄基、C₁-C₆ 烷基、卤代 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤代 C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₆ 环烷基或卤代 C₃-C₆ 环烷基;

m、p、q、t、n 分别独立地选自 0、1、2 或 3。

2、根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于: X 选自-NH-或-O-。

3、根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于:

每个 R₁ 分别独立地选自氢、C₁-C₆ 烷基、卤代 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤代 C₁-C₆ 烷氧基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、卤素、氰基、羟基、硝基、C₁-C₁₀ 芳基或-NR_aR_b;

R_a、R_b 分别独立地选自氢、C₁-C₆ 烷基或-C(O)R_c;

R_c 选自氢、卤素、C₁-C₆ 烷基、卤代 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤代 C₁-C₆ 烷氧基或 C₃-C₆ 环烷基。

4、根据权利要求 3 所述的化合物, 其特征在于: 每个 R₁ 分别独立地选自氢、甲基、氟、氯、溴、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、乙烯基、叔丁基或苯基。

5、根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于: R₂、R₃ 分别独立地选自氢。

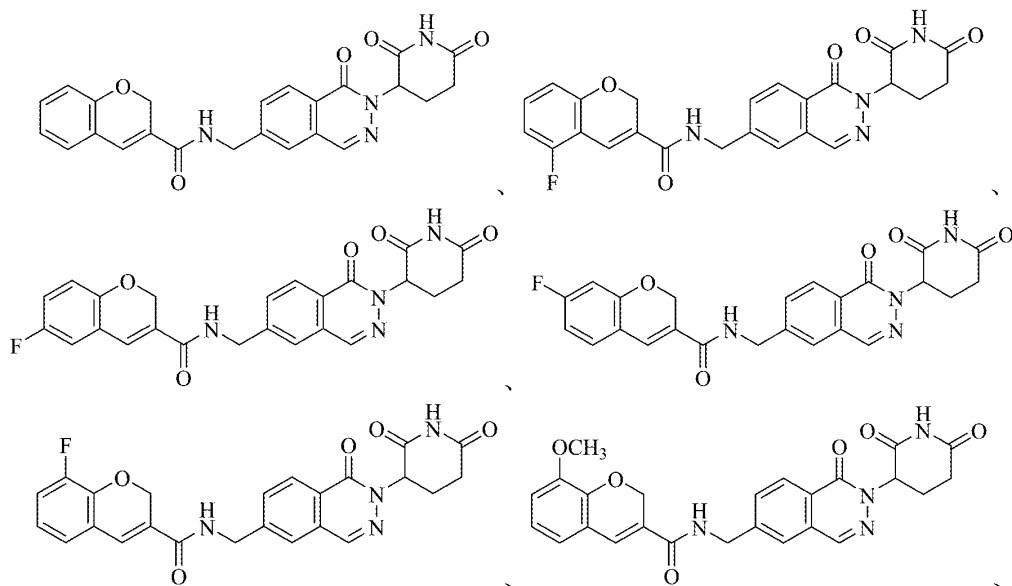
6、根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于: R₄、R₅ 分别独立地选自氢。

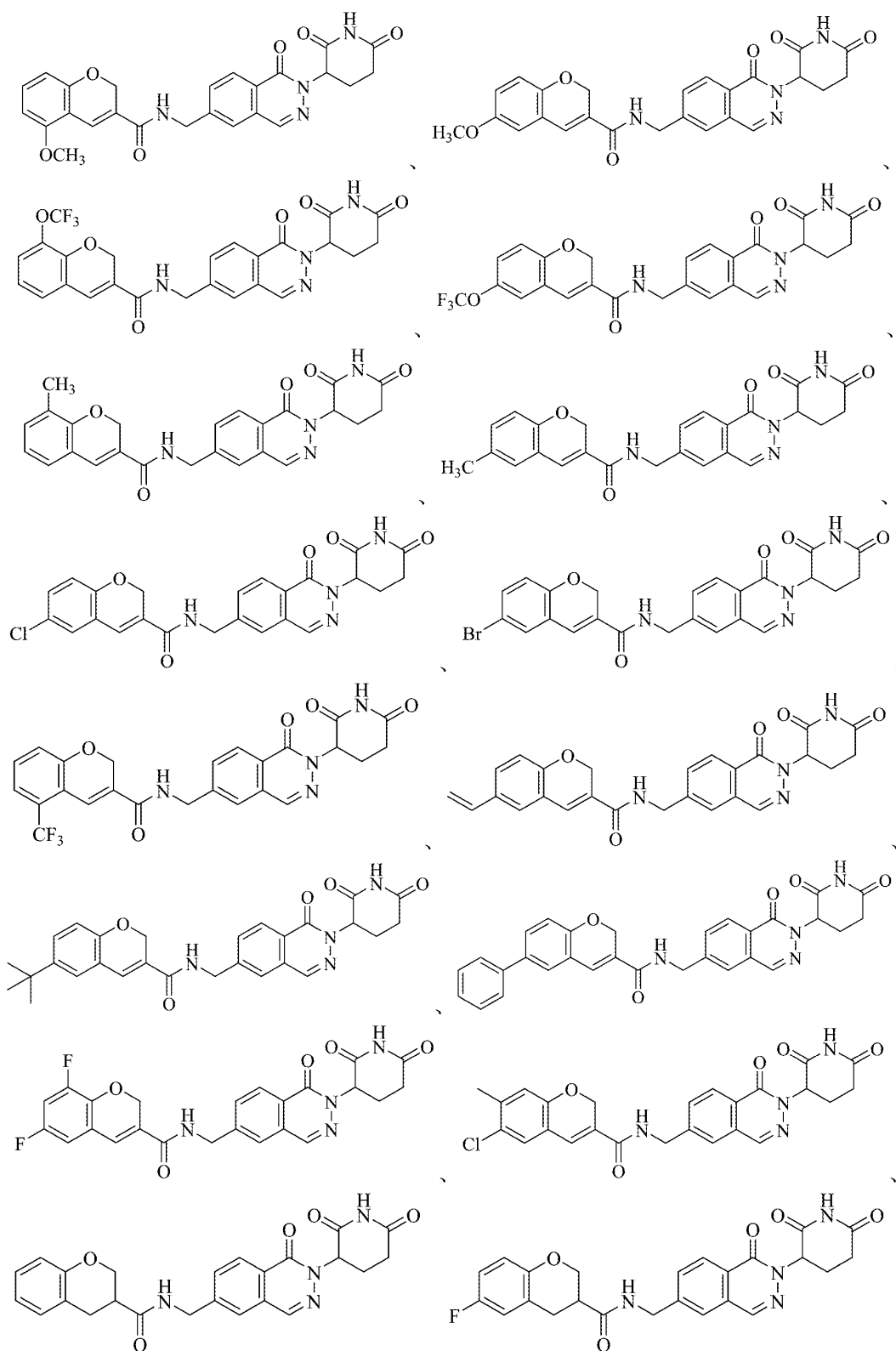
7、根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于: p、q、n 分别独立地选自 1。

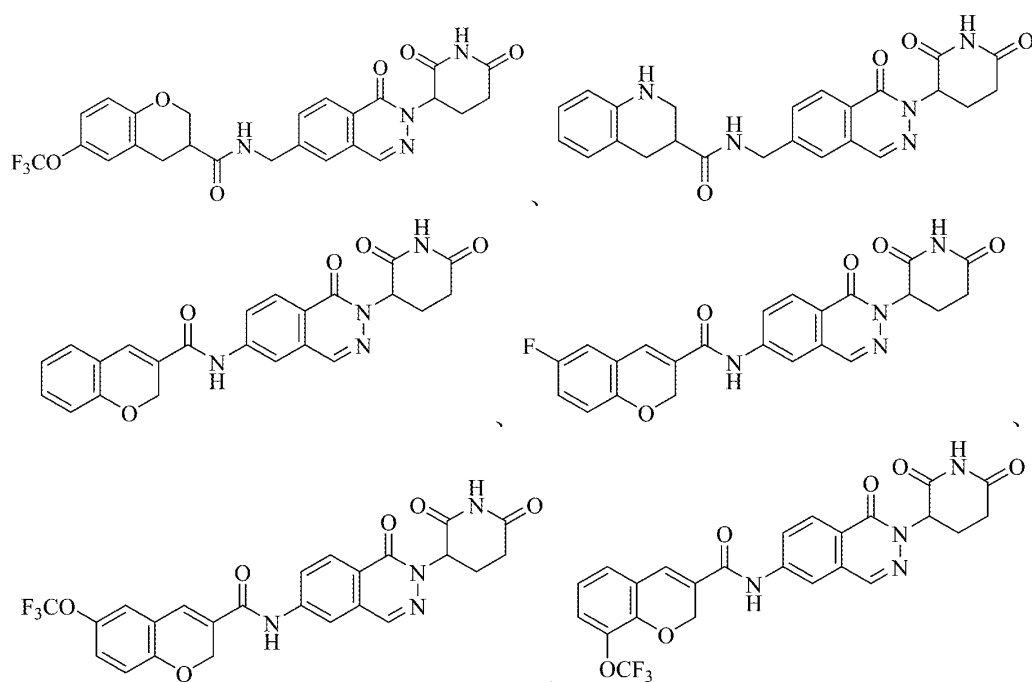
8、根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于: m 选自 0、1 或 2。

9、根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于: t 选自 0 或 1。

10、根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于选自:







11、一种药物组合物，其特征在于，包括治疗有效量的权利要求 1-10 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体以及药学上可接受的载体或赋形剂。

12、权利要求 1-10 任一项所述的化合物在制备用于治疗或预防由 GSPT1、IKZF1、IKZF2、IKZF3、CK1 α 、N-MYC 或 C-MYC 蛋白突变、表达失衡、变构与功能异常相关疾病的药物中的用途。

13、根据权利要求 12 所述的用途，其特征在于，所述相关疾病为癌症、病毒感染、衰老、免疫性疾病或神经性疾病。

14、根据权利要求 13 所述的用途，其特征在于，所述癌症选自急性髓系白血病、肝癌、急性淋巴细胞白血病、膀胱癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、宫颈癌、绒毛膜癌、慢性淋巴细胞性白血病 CLL、慢性粒细胞白血病 CML、结肠癌、食道癌、胆囊癌、胃癌、胃肠道间质瘤、头颈癌、霍奇金淋巴瘤、喉癌、肺癌、黑色素瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、直肠癌、肾癌、皮肤癌、睾丸癌、咽喉癌、甲状腺癌或子宫癌。

15、根据权利要求 13 所述的用途，其特征在于，所述肺癌为非小细胞肺癌。

16、权利要求 1-10 中任一项所述的化合物在制备 GSPT1 降解剂中的用途。