

(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



(10) 国际公布号

WO 2020/073930 A1

(43) 国际公布日
2020 年 4 月 16 日 (16.04.2020)

(51) 国际专利分类号:
A61K 47/66 (2017.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/110225

(22) 国际申请日: 2019 年 10 月 9 日 (09.10.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201811174965.7 2018 年 10 月 9 日 (09.10.2018) CN

(71) 申请人: 嘉兴优博生物技术有限公司(EUBULUS BIOTHERAPEUTICS INC.) [CN/CN]; 中国浙江省嘉兴市秀洲区五丰路 51 号 B 栋 3 楼, Zhejiang 314000 (CN)。

(72) 发明人: 曹小冬(CAO, Sheldon); 中国浙江省嘉兴市秀洲区五丰路 51 号 B 栋 3 楼, Zhejiang 314000 (CN)。 王晓磊(WANG, Xiaolei); 中国浙江省嘉兴市秀洲区五丰路 51 号 B 栋 3 楼, Zhejiang 314000 (CN)。 黄超然(HUANG, Chaoran); 中国浙江省嘉兴市秀洲区五丰路 51 号 B 栋 3 楼, Zhejiang 314000 (CN)。

(74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司(XU & PARTNERS, LLC.); 中国上海市普陀区真北路 958 号天地科技广场 1 号楼 106 室, Shanghai 200333 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, 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, 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: TARGETED PROTEASE DEGRADATION PLATFORM

(54) 发明名称: 靶向蛋白酶降解平台(TED)

(57) Abstract: Disclosed is a targeted protease degradation platform (TED), which in particular is a conjugate of target molecule-linker-E3 ligase ligand as shown in the structure of A-L1-B (formula I), wherein the A is the monovalent group of the target molecule, the B is the monovalent group of the E3 ligase ligand, the L1 is the linker linking A and B, and L1 is as shown in -X-L2-Y- (formula II).

(57) 摘要: 靶向蛋白酶降解平台 (TED), 具体地作为一种结构为 A-L1-B (式 I) 所示的靶标分子-连接体-E3 连接酶配体的偶联物, 其中, 所述 A 为靶标分子的一价基团, 所述 B 为 E3 连接酶配体的一价基团, 所述 L1 为连接 A 和 B 的连接头, 且 L1 如 -X-L2-Y- (式 II) 所示。



WO 2020/073930 A1

靶向蛋白酶降解平台(TED)

技术领域

本发明属于生物医药,具体地,涉及一种靶向蛋白酶降解平台(TED)。

背景技术

现代分子生物学从3个基本层次上调控蛋白的表达水平:首先,在DNA水平,通过基因敲除,从而使目标蛋白的DNA失活;其次,在mRNA水平,通过小分子RNA,与目标蛋白的mRNA结合,从而抑制mRNA的翻译及表达;再次,在蛋白水平,通过对翻译后靶蛋白的修饰,例如甲基化、磷酸化、糖基化等,从而调整靶蛋白的量及活性。

就药物研发的总体发展来看,小分子和大分子两种药物形式都有各自的优势与不足。如小分子药物的发展一直面临如何维持体内药物浓度以及耐药性等关键挑战。有些靶点部位的形状不利于小分子的药物设计而成为“不可成药”的靶点。针对这些靶点目前还未找到有效的调控方式。单抗虽相对于小分子具有高亲和力和高选择性的优势,易于开发成高效、高选择性的药物,但其最大的弊端在于无法透过细胞膜,因此无法作用于胞内靶点。抗体药物偶联体(ADC)利用具有内吞性的抗体提供靶向并作为载体将超级毒素药物送达靶向部位。ADC类药物开发遇到的瓶颈是治疗窗口不够宽,除了抗体本身引起的毒副作用外,超级毒素会因偶联的非均一性而在到达靶位前脱落,引起严重毒副作用。此外,泛素-蛋白酶体系统正常生理功能负责清理细胞中变性、变异或者有害的蛋白。

综上所述,本领域迫切需要开发能够更高效、且可重复利用的降解靶蛋白从而治疗相关疾病的化合物。

发明内容

本发明的目的在于提供一种能够更高效、且可重复利用的降解靶蛋白从而治疗相关疾病的化合物。

在本发明的第一方面,提供了一种式I所示的偶联物:



其中:

所述A为靶标分子的一价基团;

所述B为E3连接酶配体的一价基团;

所述L1为连接A和B的连接头;且L1如下式II所示:



其中,

当X或Y为NH或NR时,X或Y与和它们相连的L2链中的一部分共同形成4-8元芳香或非芳香杂环;其中,R为取代或未取代的C1-C10烷基、-(C=O)-R'、(C=O)NH-R'、-NH(C=O)-R'、-SO₂-R'、-NHSO₂-R'、-SO₂NH-R'、-SO-R'、-NHSO-R'、-SONH-R'、-PO₃-R'、-NHCOO-R'、-COO-R'或-NH-CO-NH-R'、-NH-CO-O-R'或-X'-L3-Z;其中L3为连接基团,而Z为多肽元件或者靶标分子T;其中,R'选自下组的基团:H、取代或未取代的C1-C6烷基、取代或未取代的C3-C8环烷基、氨基保护基、或者-X'-L3-Z;

或

X和Y各自独立地选自下组:-O-、-S-、-NH-、-NR-、-(C=O)NH-、-NH(C=O)-、-SO₂-、-NHSO₂-、-SO₂NH-、-SO-、-NHSO-、-SONH-、-PO₃-、-NHCOO-、-COO-、-NHCOCH₂O-、或-NH-CO-NH-;其中,R为取代或未取代的C1-C10烷基、-(C=O)-R'、(C=O)NH-R'、-NH(C=O)-R'、-SO₂-R'、-NHSO₂-R'、-SO₂NH-R'、-SO-R'、-NHSO-R'、-SONH-R'、-PO₃-R'、-NHCOO-R'、-COO-R'或-NH-CO-NH-R'、或-X'-L3-Z;

其中,L3为连接基团,而Z为多肽元件或者靶标分子T;其中,R'选自下组的基团:H、取代或未取代的C1-C6烷基、取代或未取代的C3-C8环烷基、保护基、或者-X'-L3-Z;

X'选自下组:-O-、-S-、-NH-、-(C=O)NH-、-NH(C=O)-、-SO₂-、-NHSO₂-、-SO₂NH-、-SO-、-NHSO-、-SONH-、-PO₃-、-NHCOO-、-COO-、-COOCH₂-或-NH-CO-NH-;

L2 和 L3 各自独立地为选自下组的连接基团:

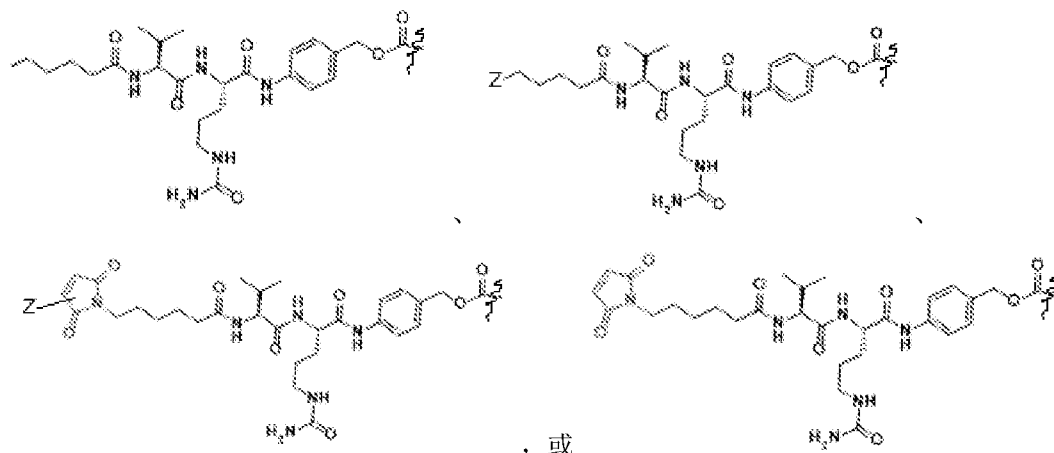
(a) 取代或未取代的 5-20 元碳链或 5-50 元碳链;

(b) 取代或未取代的含有 1-5 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-20 元杂碳链或 5-50 元杂碳链;

5 (c) 取代或未取代的 5-20 元碳链或 5-50 元碳链, 且链中的 1-4 个链原子被选自下组的杂环替换: 含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 4-10 元饱和杂环、含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元部分不饱和或完全不饱和杂环;

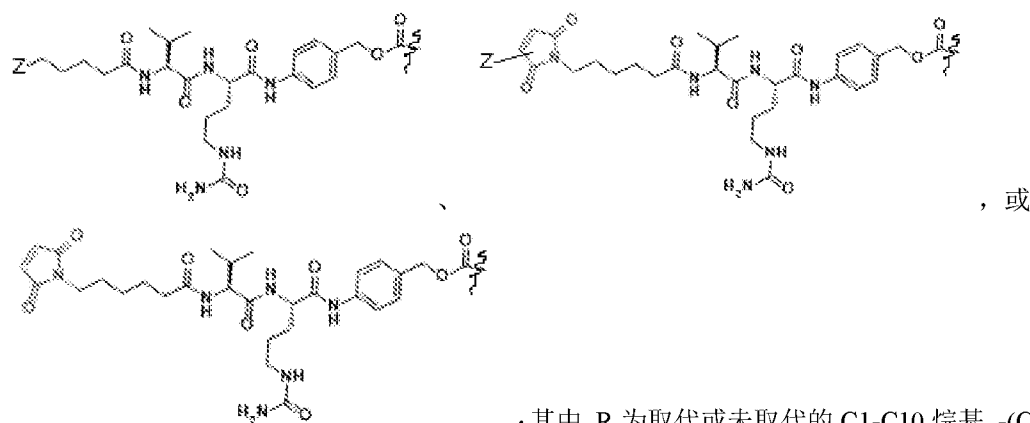
(d) 取代或未取代的含有 1-5 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-20 元杂碳链或 5-50 元杂碳链, 且链中的 1-4 个链原子被选自下组的杂环替换: 含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 4-10 元饱和杂环、含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元部分不饱和或完全不饱和杂环;

10 其中, 所述“取代”指基团上的一个或多个(优选为 1、2、3、或 4 个)氢原子被选自下组的取代基所取代: C1-C10 烷基、C3-C8 环烷基、-COOH、-OH、-SH、-NH₂、-NHR、-N(R₁)R₂、-Z、-X'-L3-Z、



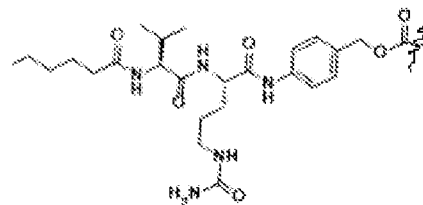
, 或 ; 其中, Z 为多肽元件或者靶标分子 T; 其中, 当取代基为 -Z 时, 则 -Z 仅仅位于 N 原子上; 其中, R₁ 和 R₂ 各自独立地为 H、

15 C1-C6 烷基、C3-C8 环烷基、氨基保护基、-X'-L3-Z

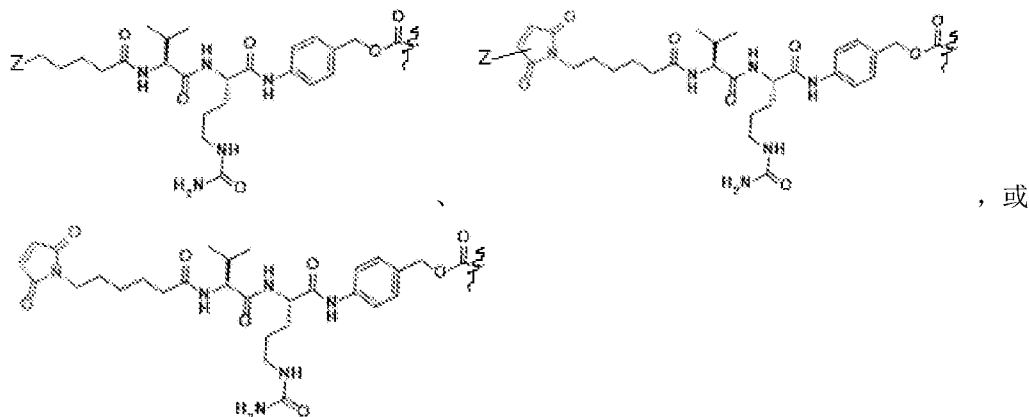


; 其中, R 为取代或未取代的 C1-C10 烷基、-(C=O)-R'、(C=O)NH-R'、-NH(C=O)-R'、-SO₂-R'、-NHSO₂-R'、-SO₂NH-R'、-SO-R'、-NHSO-R'、-SONH-R'、-PO₃-R'、-NHCOO-R'、-COO-R' 或 -NH-CO-NH-R'、-NH-CO-O-R' 或 -X'-L3-Z; ; 其中 L3 为连接基团, 而 Z 为多肽元件或者靶标分子 T; 其中, R' 选自下组的基团: H、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C3-C8 环烷基、保护基、或者 X'-L3-Z。

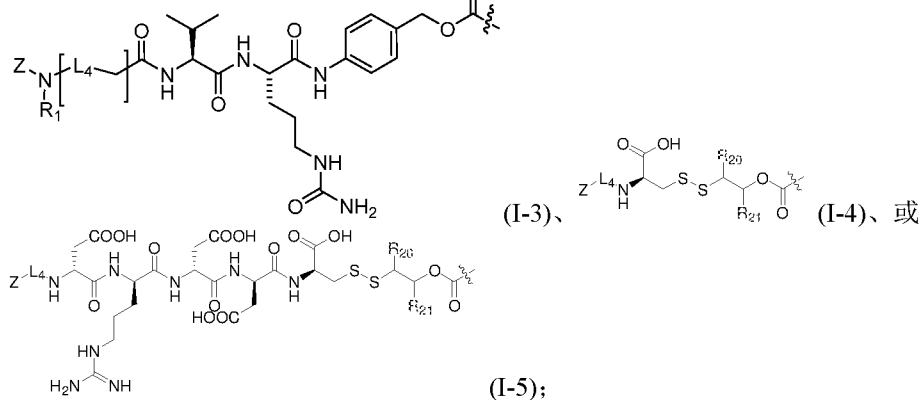
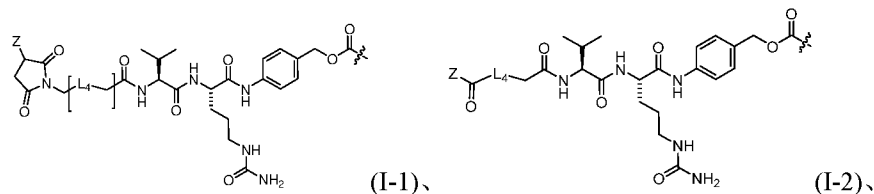
20



在另一优选例中, R_1 和 R_2 不同时为 $-X'-L3-Z$ 、



在另一优选例中, $-X'-L3-Z$ 为如式 I-1、I-2、I-3、I-4、或 I-5 所示的基团:



其中, R_{20} 和 R_{21} 各自独立地选自下组: $-H$, $-Me$, $-Et$, $-nPr$, iPr , $cPro$ 。

$L4$ 的定义同 $L3$ 。

在另一优选例中, 当 $-X'-L3-Z$ 为如 I-1、I-2 或 I-3 所示的基团时, Z 为多肽元件。

在另一优选例中, 当 $-X'-L3-Z$ 为如 I-4 或 I-5 所示的基团时, Z 为靶标分子 T 。

在另一优选例中, $L4$ 为选自下组的连接基团:

(a) 取代或未取代的 5-20 元碳链碳链;

(b) 取代或未取代的含有 1-5 个选自 N 、 O 和 S 的杂原子的 5-20 元杂碳链;

(c) 取代或未取代的 5-20 元碳链, 且链中的 1-4 个链原子被选自下组的杂环替换: 含有 1-4 个选自 N 、 O 和 S 的杂原子的 4-10 元饱和杂环、含有 1-4 个选自 N 、 O 和 S 的杂原子的 5-10 元部分不饱和或完全不饱和杂环;

(d) 取代或未取代的含有 1-5 个选自 N 、 O 和 S 的杂原子的 5-20 元杂碳链, 且链中的 1-4 个链原子被选自下组的杂环替换: 含有 1-4 个选自 N 、 O 和 S 的杂原子的 4-10 元饱和杂环、含有 1-4 个选自 N 、 O 和 S 的杂原

子的 5-10 元部分不饱和或完全不饱和杂环;

其中, 所述“取代”指基团上的一个或多个(优选为 1、2、3、或 4 个)氢原子被选自下组的取代基所取代: C1-C10 烷基、C3-C8 环烷基、-COOH、-OH、-SH、-NH₂、-NHR、-N(R₁)R₂; 其中, R₁ 和 R₂ 各自独立地为 H、C1-C6 烷基、C3-C8 环烷基、氨基保护基; R 为取代或未取代的 C1-C10 烷基、-(C=O)-R'、(C=O)NH-R'、-NH(C=O)-R'、-SO₂-R'、-NHSO₂-R'、-SO₂NH-R'、-SO-R'、-NHSO-R'、-SONH-R'、-PO₃-R'、-NHCOO-R'、-COO-R'或-NH-CO-NH-R'、或-NH-CO-O-R'; 其中, R'选自下组的基团: H、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C3-C8 环烷基、或保护基。

在另一优选例中, L4 为选自下组的连接基团

(a) 取代或未取代的 5-20 元碳链碳链;

(b) 取代或未取代的含有 1-5 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-20 元杂碳链。

在另一优选例中, 所述的多肽元件选自下组: 配体或其活性片段、受体或其活性片段、抗体或其活性片段、或其组合。

在另一优选例中, 所述的 Z 选自下组: 配体、可溶性受体、抗体、或抗体-药物偶联物(ADC)、或其组合。

在另一优选例中, 所述的靶标分子 T 与靶标分子 A 是相同的或不同的。

在另一优选例中, 所述的靶标分子 T 与靶标分子 A 是在药物偶联体中具有靶向功能的小分子。

在另一优选例中, 所述的靶标分子 T 与靶标分子 A 各自独立地选自下组: 叶酸、HSP90 抑制剂、或其组合。

在另一优选例中, 所述的配体包括全长的配体或其活性片段。

在另一优选例中, 所述的抗体包括全长的抗体或其活性片段。

在另一优选例中, 所述的抗体包括单链抗体或双链抗体。

在另一优选例中, 所述含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 4-10 元饱和杂环可以是单环、双环或三环。

在另一优选例中, 所述含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 4-10 元饱和杂环可以是并环或螺环。

在另一优选例中, 所述含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 4-10 元饱和杂环可以是含有 1 个氮原子的 4-6 元饱和环或含有 1 个氮原子的 4-6 元饱和环。

在另一优选例中, 所述含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元部分不饱和或完全不饱和杂环可以是单环、双环或三环。

在另一优选例中, 所述含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元部分不饱和或完全不饱和杂环可以是并环或螺环。

在另一优选例中, 所述含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元部分不饱和或完全不饱和杂环可以是含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的五元部分不饱和或完全不饱和杂环。

在另一优选例中, L2 和/或 L3 为选自下组的连接基团:

(a) 取代或未取代的-(CH₂)_s-;

(b) 取代或未取代的-(CH₂)_s-, 其中, 1-5 个-CH₂-被 O 替换;

(c) 取代或未取代的-(CH₂)_s-, 其中, 1-2 个-CH₂-被 NR 替换和任选地 1-2 个-CH₂-被 O 替换; 其中, R 为 H、保护基或 X'-L3-Z;

(d) 取代或未取代的-(CH₂)_s-, 其中, 1-4 个-CH₂-被含有 1-4 个选自 N、O、S 和 P 的杂原子的五元不饱和杂环替换;

(e) 取代或未取代的-(CH₂)_s-, 其中, 1-4 个-CH₂-被含有 1-4 个选自 N、O、S 和 P 的杂原子的 4-6 元饱和杂环替换;

(f) 取代或未取代的-(CH₂)_s-, 其中, 1-4 个-CH₂-被 O 和含有 1-4 个选自 N、O、S 和 P 的杂原子的 4-6 元饱和杂环替换;

(g) 二价的含有 1-2 个氮原子的 4-6 元杂环基团;

其中, s 为 5-20 的整数, 或 5-50 的整数。

在另一优选例中, s 为 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20。

在另一优选例中, 所述的取代的 $-(CH_2)_s-$ 指被一个或多个选自下组的基团所取代: C1-C10 烷基、C3-C8 环烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、 $-NR_1R_2$, 其中, R_1 和 R_2 各自独立地为 H、C1-C6 烷基、C3-C8 环烷基、保护基、或 R, 其中 R 的定义如上, 且 R_1 和 R_2 不同时为多肽元件或者靶标分子 T。

5 在另一优选例中, 所述的 L2 和/或 L3 选自下组:

(d1) 取代或未取代的 $-(CH_2)_s-$, 其中, 1-4 个 $-CH_2-$ 被含有 1-3 个选自 N、O、S 和 P 的杂原子的五元不饱和杂环替换;

(e1) 取代或未取代的 $-(CH_2)_s-$, 其中, 1-4 个 $-CH_2-$ 被含有 1-3 个选自 N、O、S 和 P 的杂原子的 4-6 元饱和杂环替换;

10 (f1) 取代或未取代的 $-(CH_2)_s-$, 其中, 1-4 个 $-CH_2-$ 被 O 和含有 1-3 个选自 N、O、S 和 P 的杂原子的 4-6 元饱和杂环替换。

在另一优选例中, 所述的 L2 和/或 L3 选自下组:

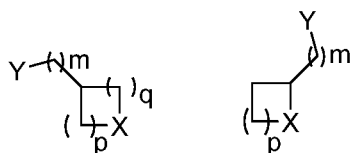
(d2) 取代或未取代的 $-(CH_2)_s-$, 其中, 1-4 个 $-CH_2-$ 被含有 1-2 个 N 原子的五元不饱和杂环替换;

(e2) 取代或未取代的 $-(CH_2)_s-$, 其中, 1-4 个 $-CH_2-$ 被含有 1-2 个 N 原子的 4-6 元饱和杂环替换;

15 (f2) 取代或未取代的 $-(CH_2)_s-$, 其中, 1-4 个 $-CH_2-$ 被 O 和含有 1-2 个 N 原子的 4-6 元饱和杂环替换。

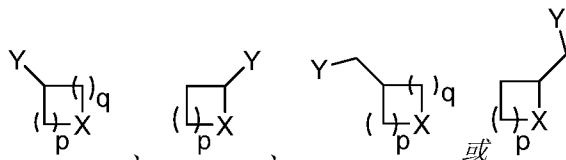
在另一优选例中, s 为 5-15, 较佳地 6-10。

在另一优选例中, 当 X 为 NH 或 NR 时, X 与和它相连的 L2 链中的一部分共同形成 4-8 元杂环,



其中, Y 和 R 如上定义; m 为 1-15 的整数; p 和 q 各自独立地为 0、1、2 或 3, 且 $p+q \geq 2$ 。

20 在另一优选例中, L1 选自下组:

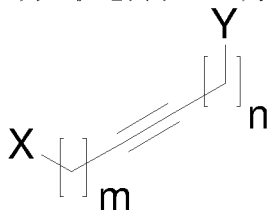


其中,

X 和 Y 如上定义;

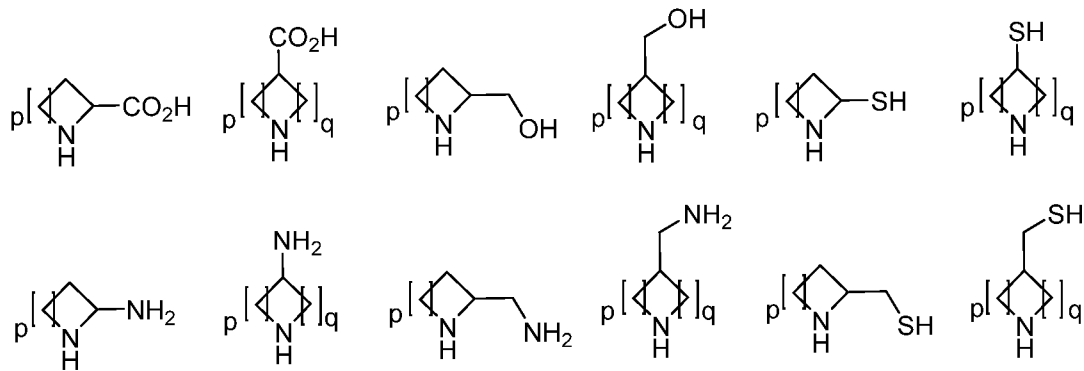
p 和 q 各自独立地为 1、2 或 3 的整数。

25 在另一优选例中, L1 为



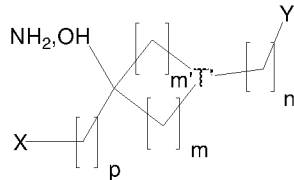
其中, m 和 n 各自独立地为 1-15 的整数。

在另一优选例中, L1 为选自下组的基团失去两个任意位置上的氢原子形成的二价连接基团:



式中, p 和 q 如上定义。

在另一优选例中, $L1$ 为衍生自



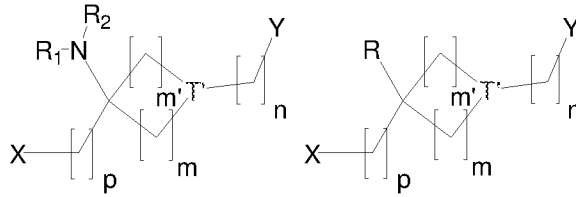
5 其中, m' 和 m 各自独立地为 0、1、2、3、4 或 5(较佳地, 0、1、2 或 3), 且 m' 和 m 不同时为 0;

p 和 n 各自独立地为 1-15 的整数;

式中, “ NH_2, OH ” 表示末端为 NH_2 或 OH ;

T' 为 N 或 CR_b ; 其中, R_b 选自下组的基团: H 、取代或未取代 $C1-C6$ 烷基。

在另一优选例中, $L1$ 选自下组:



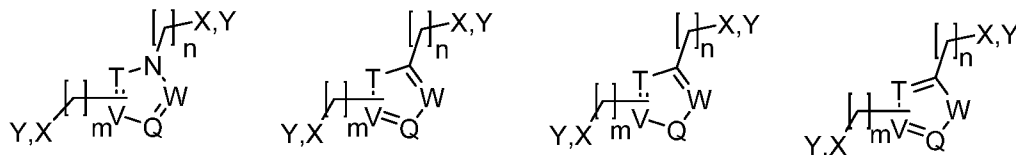
10

其中, m' 和 m 各自独立地为 0、1、2、3、4 或 5(较佳地, 0、1、2 或 3), 且 m' 和 m 不同时为 0;

p 和 n 各自独立地为 1-15 的整数;

T' 、 R 、 R_1 和 R_2 的定义同前。

在另一优选例中, $L1$ 选自下组:



15

式中, “ Y, X ” 表示该末端为 X 或 Y ; 附加条件是一端为 X , 而另一端为 Y ;

X 和 Y 如上定义, m 和 n 各自独立地为 0-15 的整数;

T 、 V 、 Q 、和 W 各自独立地为 CH 、 $C=O$ 、 S 、 O 、 NH 或 NR ; R 为 $C1-C10$ 烷基、 $-(C=O)NH-$ 、 $-(C=O)NH-R'$ 、 $-NH(C=O)-R'$ 、 $-SO_2-R'$ 、 $-NHSO_2-R'$ 、 $-SO_2NH-R'$ 、 $-SO-R'$ 、 $-NHSO-R'$ 、 $-SONH-R'$ 、 $-PO_3-R'$ 、 $-NHCOO-R'$ 、 $-COO-R'$ 、 $-NH-CO-NH-R'$ 、 $-NH-CO-O-R'$ 、或 $N-X'-L3-Z$ (即 $X'-L3-Z$ 为位于 N 上的取代基); 其中 $L3$ 的定义如上文所述, 而 Z 为多肽元件或者靶标分子 T ; R' 如上定义。

20

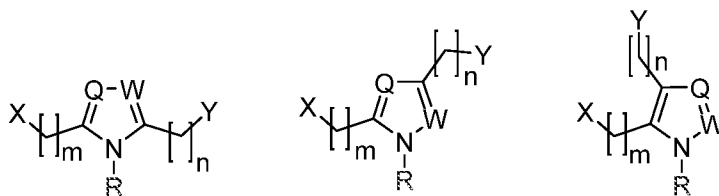
在另一优选例中, T 、 V 、 Q 、和 W 中至少一个为 $N-X'-L3-Z$ 。

在另一优选例中, $m+n \leq 20$ 。

在另一优选例中, $m+n \geq 2$ 。

25

在另一优选例中, $L1$ 选自下组:



各式中, X 和 Y 如上定义, m 和 n 各自独立地为 0-15 的整数;

R 为 X'-L3-Z, 且 L3 和 Z 如上定义;

Q 和 W 各自独立地为 CH、C=O、S、O、NH 或 NR; R 为 -(C=O)-R'、(C=O)NH-R'、-NH(C=O)-R'、-SO₂-R'、
5 -NHSO₂-R'、-SO₂NH-R'、-SO-R'、-NHSO-R'、-SONH-R'、-PO₃-R'、-NHCOO-R'、-COO-R'、-NH-CO-NH-R' 或 -NH-CO-O-R'; R' 如上定义。

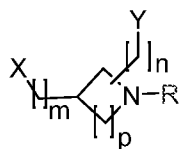
在另一优选例中, Z 为选自抗体、受体、配体、或它们的活性片段的多肽元件。

在另一优选例中, Z 为 ADC。

在另一优选例中, m+n ≤ 20。

在另一优选例中, m+n ≥ 2。

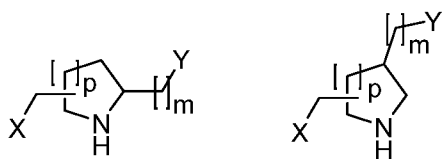
在另一优选例中, L1 为



其中, X、Y 和 R 如上定义;

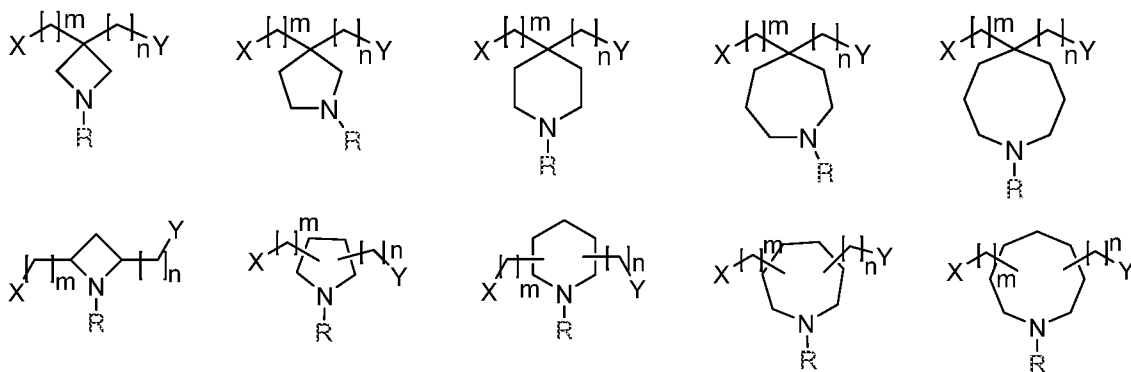
m 和 n 各自独立地为 1-15 的整数; p 为 1、2 或 3。

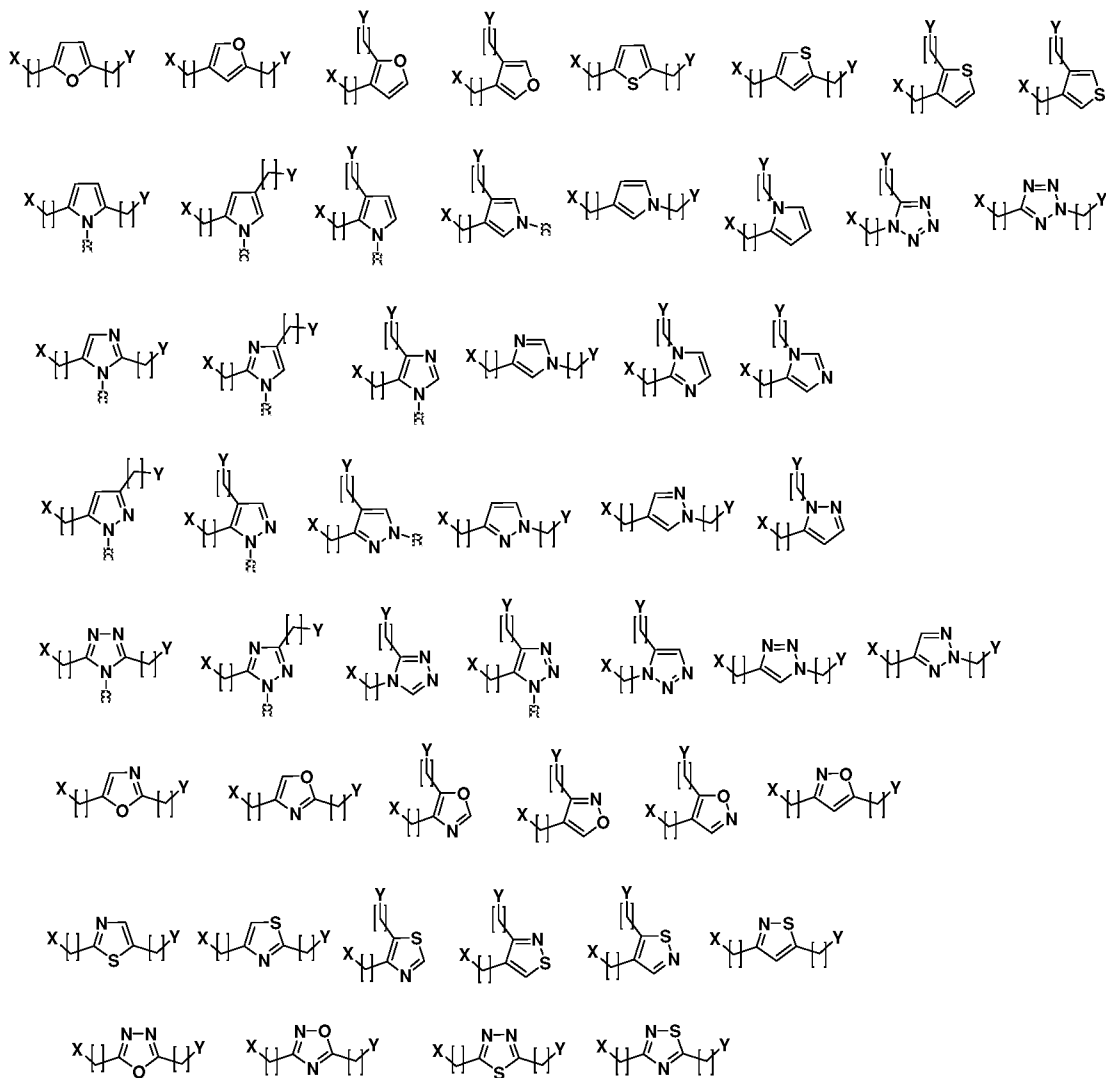
在另一优选例中, L1 选自下组:



各式中, X、Y 如上定义; m 为 1-15 的整数; p 为 1、2 或 3。

在另一优选例中, 所述连接体(L1)选自下组:





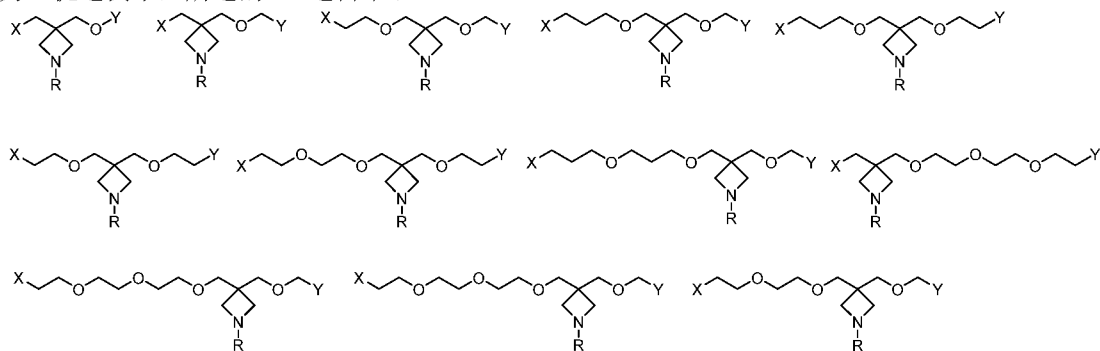
式中, X 、 Y 和 R 的定义如上, m 和 n 各自独立地为 0-15 的整数。

在另一优选例中, $m+n \leq 20$ 。

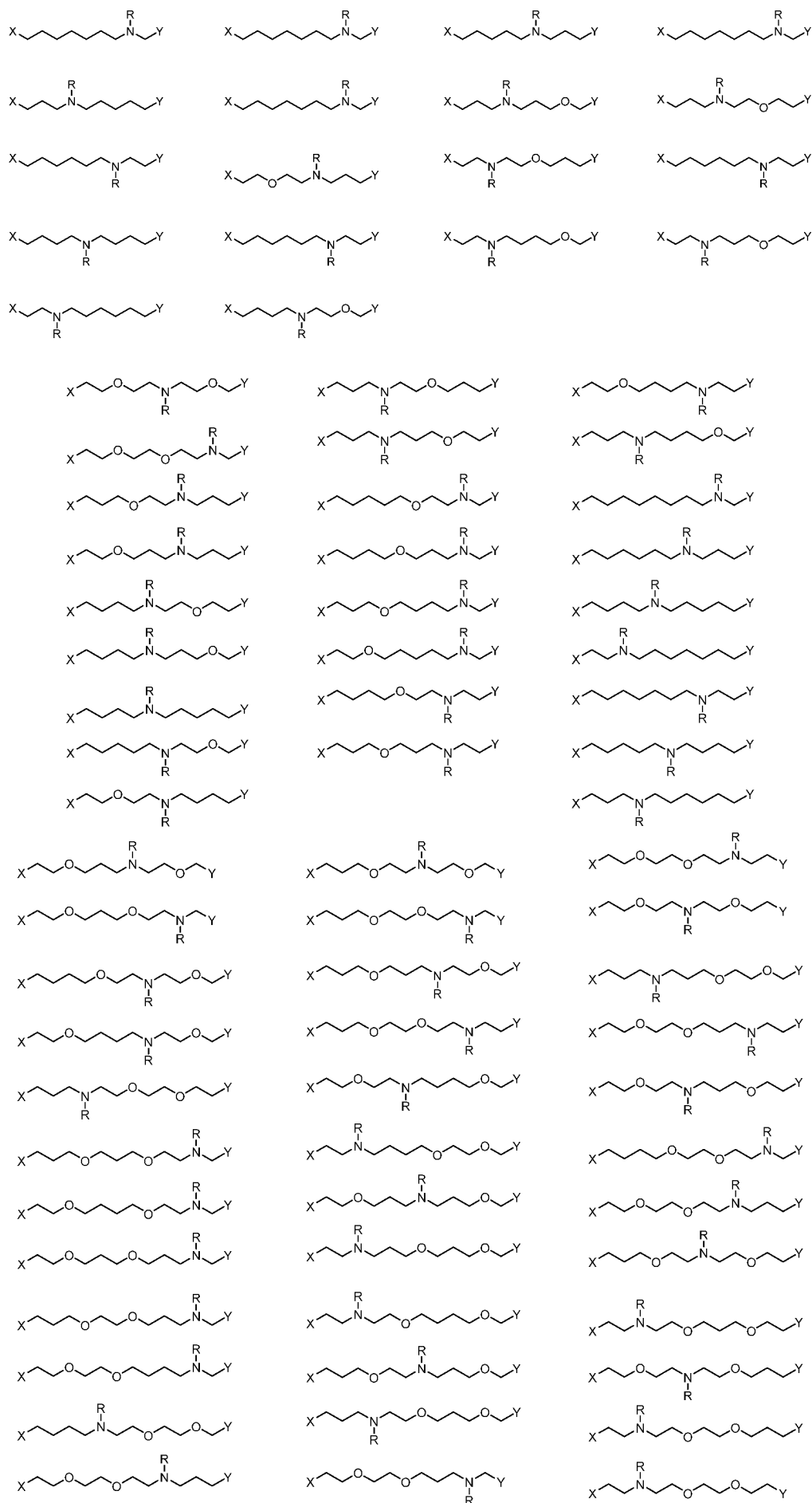
在另一优选例中, $m+n \geq 2$ 。

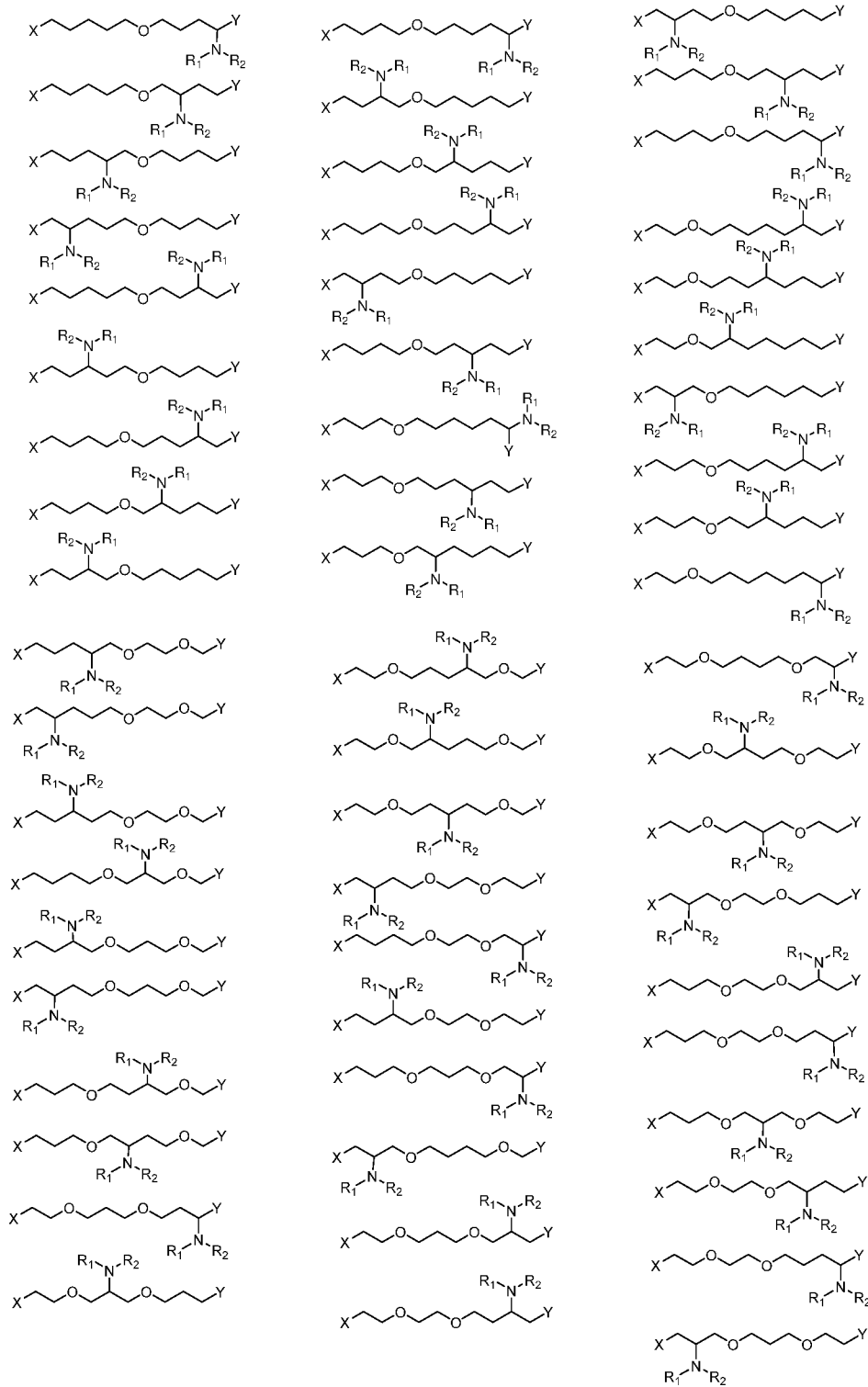
5

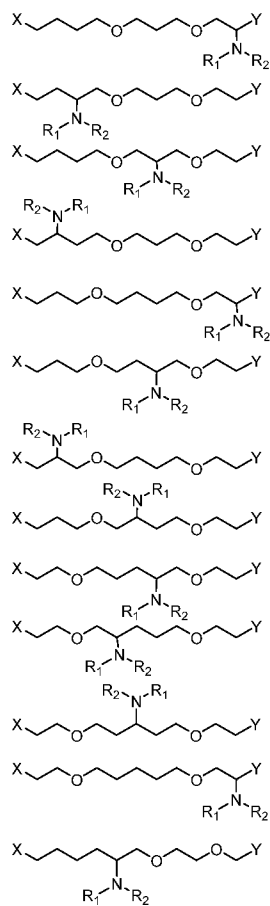
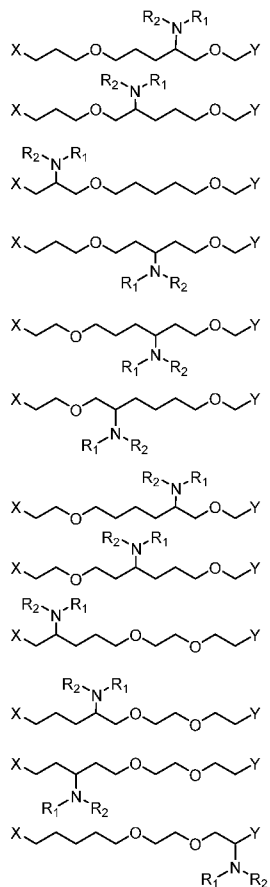
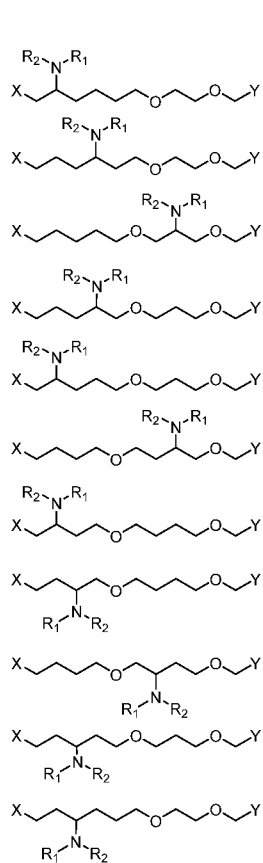
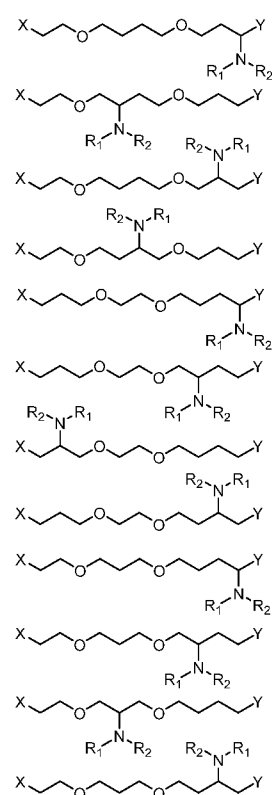
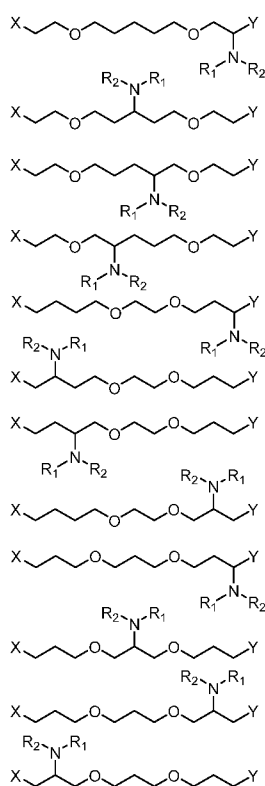
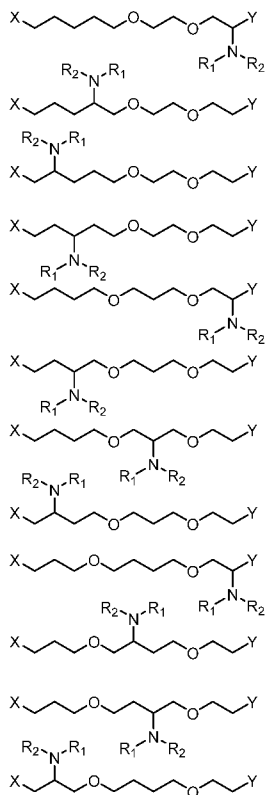
在另一优选例中, 所述的 $L1$ 选自下组:

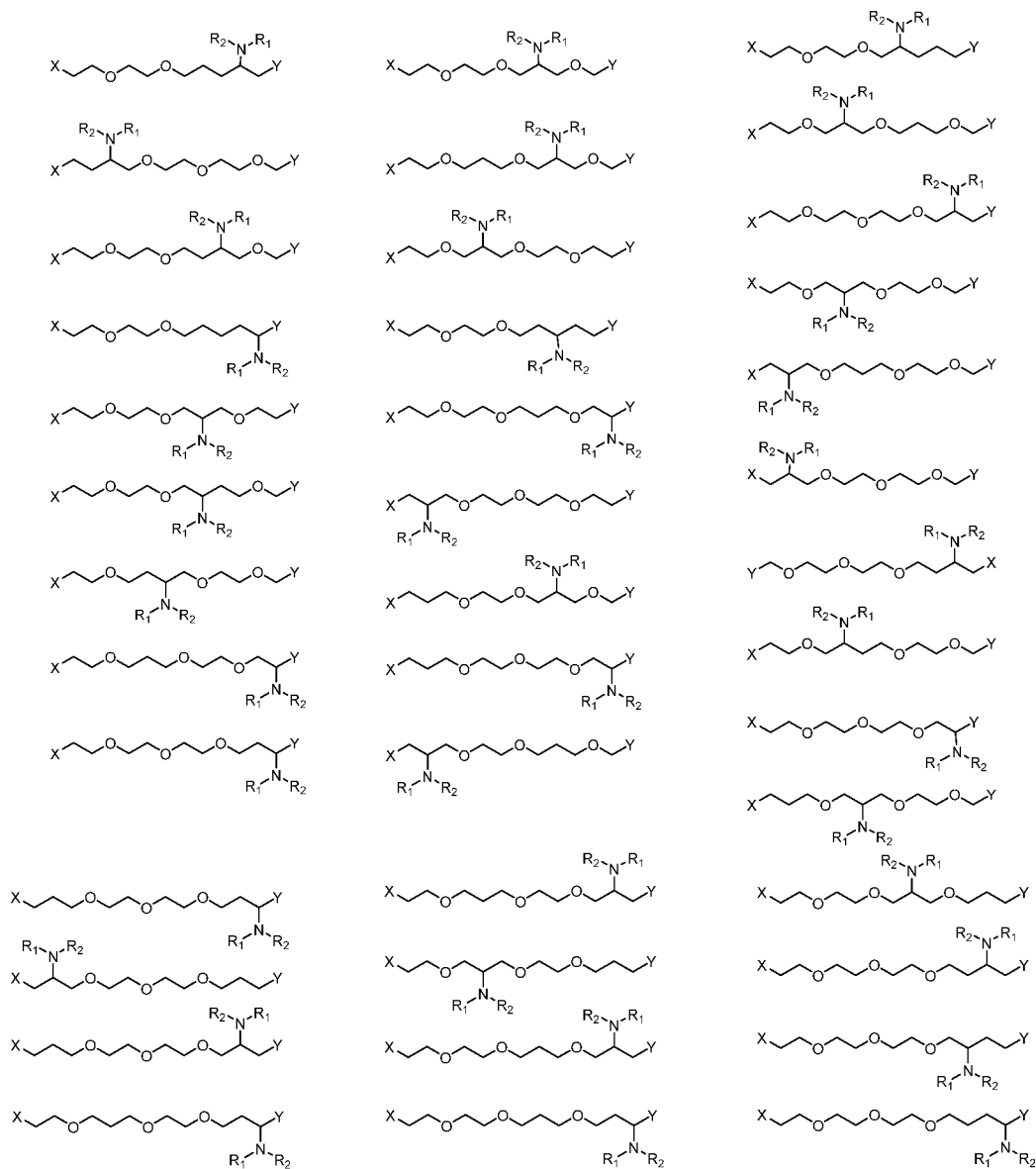










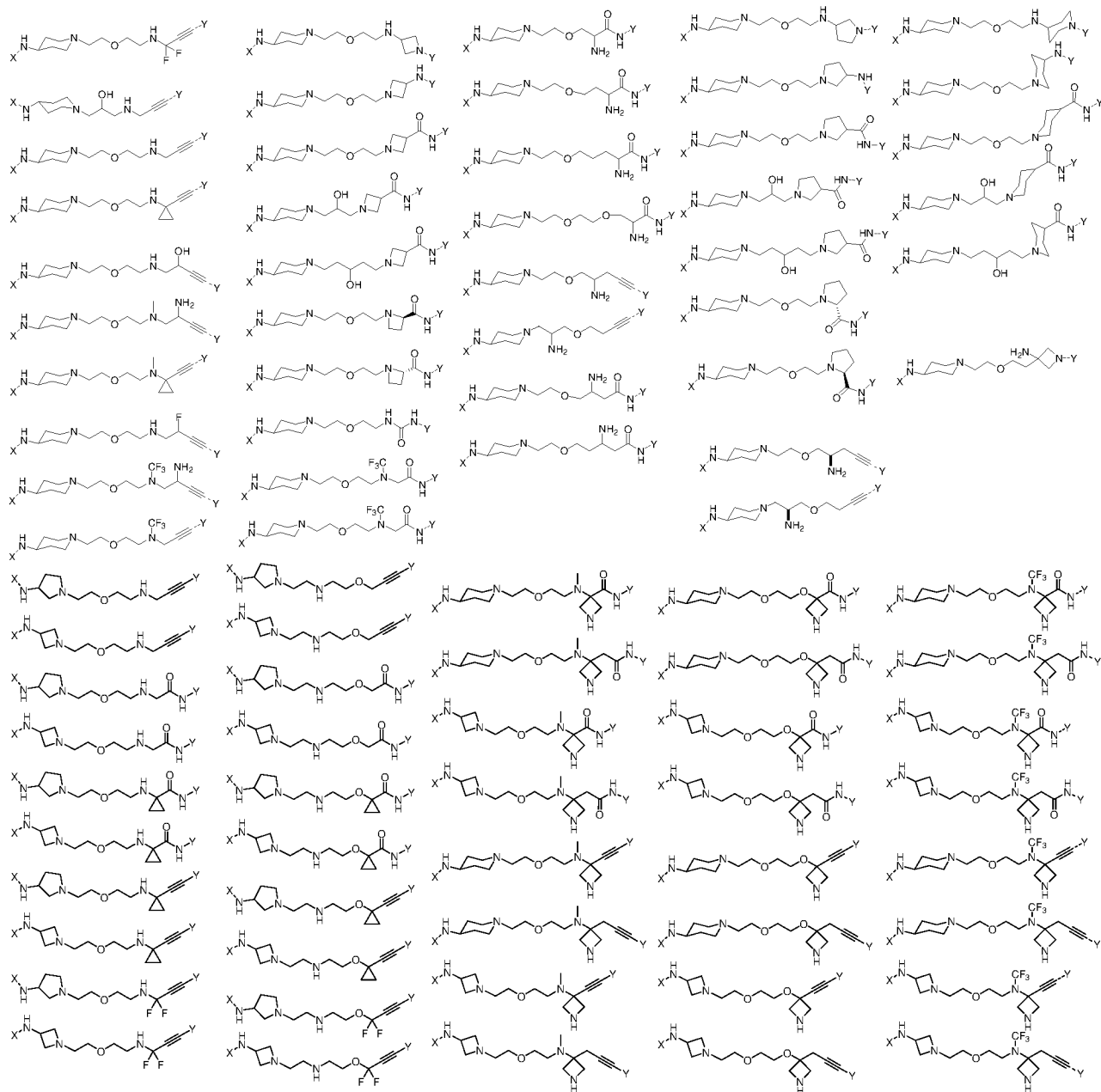


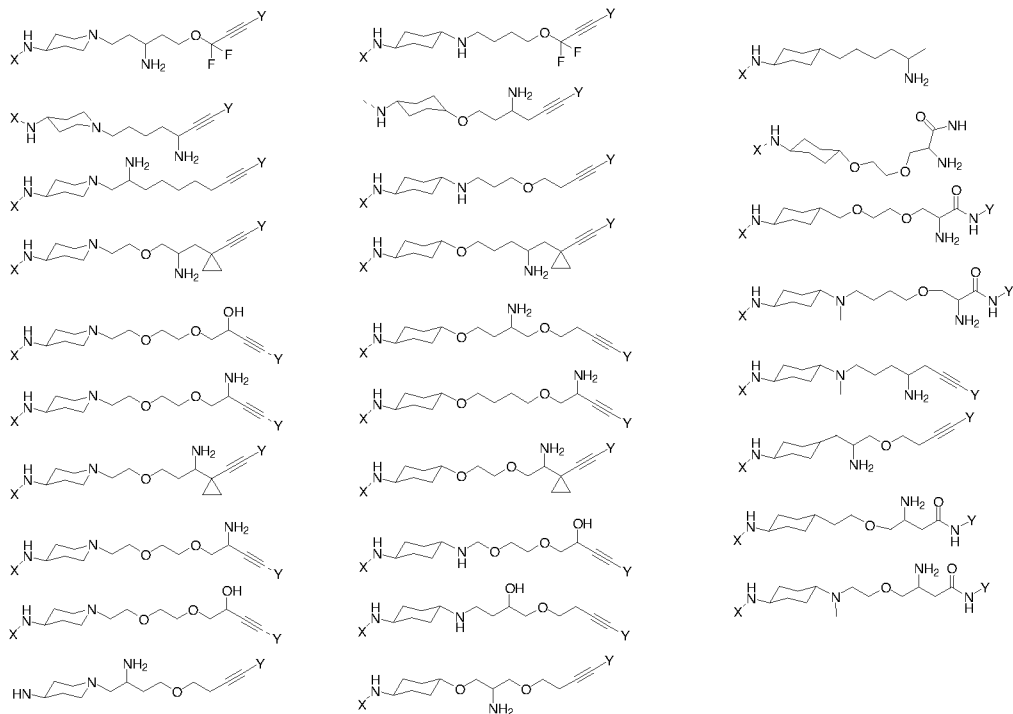
其中, R_1 和 R_2 各自独立地为 H、C1-C6 烷基、C3-C8 环烷基、保护基、或 R, 其中 R 的定义如上, 且 R_1 和 R_2 不同时为多肽元件。

5 在另一优选例中, L1 为选自下组的基团:

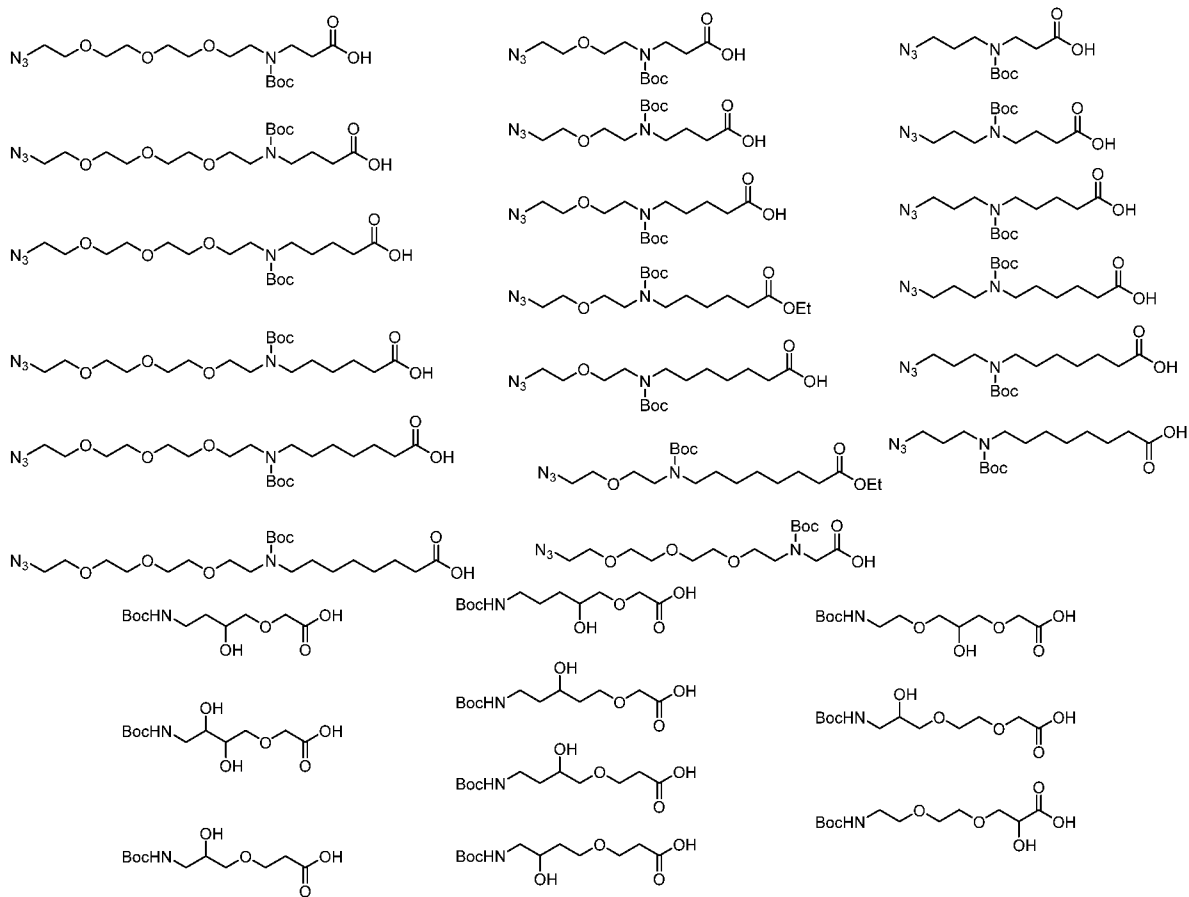


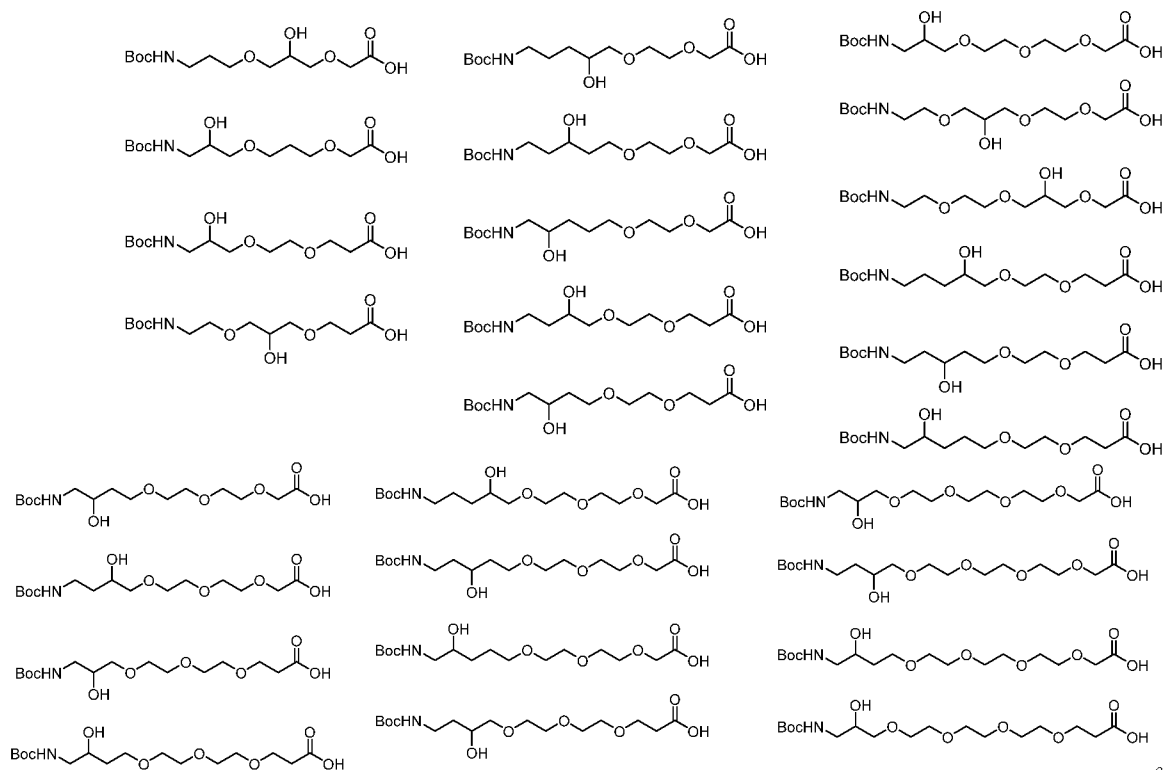
在另一优选例中, L1 为选自下组的基团(下组 L1 中主链上的-NH-、-CH(OH)-、C(NH₂)等活性基团可通过接基团与 Z 偶联从而形成 X¹-L3-Z, 或者直接与 Z 偶联):





在另一优选例中, 所述 L1 为衍生自选自下组的基团(较佳地, 通过失去两个任意位置上的氢原子、羟基、保护基团(boc)、和/或叠氮成环)形成的二价连接基团:





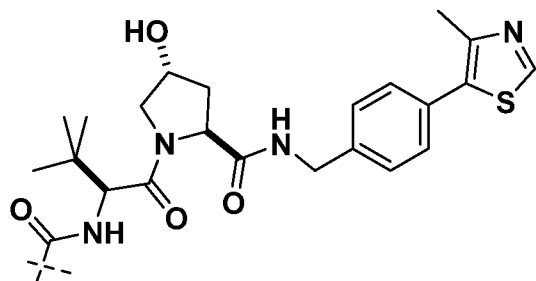
在另一优选例中,所述靶标分子 A 和 T 各自独立地选自下组: 叶酸、HSP90、TINFRm、TNFR2、NADPH 氧化酶(oxidase)、BclIbax、C5a 受体(receptor), HMG-CoA 还原酶(reductase)、PDE I-V、角鲨烯环化酶抑制剂 (Squalene cyclase inhibitors)、CXCR1、CXCR2、一氧化氮(NO)合成酶(Nitric oxide (NO)synthase)、环加氧酶 (cyclo-oxygenase) 1-2、5HT 受体(5HT receptors)、多巴胺受体(dopamine receptors)、G-蛋白(G-proteins)、Gq、组胺受体(Histamine receptors)、脂肪氧合酶(Lipoxygenases)、类胰蛋白酶丝氨酸蛋白酶(Trypsin serine protease)、胸苷酸合成酶(Thymidylate synthase)、嘌呤核苷酸磷酸化酶(Purine nucleotide phosphorylase)、GAPDH 锥虫 (GAPDH trypanosomal)、糖原磷酸化酶(Glycogen phosphorylase)、碳酸酐酶(Carbonic anhydrase)、趋化因子受体 (Chemokine receptors)、JAW STAT、RXR 及其类似物、HIV 1 蛋白酶(HIV 1 protease)、HIV 1 整合酶(HIV 1 integrase)、流感(Influenza)、乙型肝炎逆转录酶(hepatitis B reverse transcriptase)、神经氨酸酶(neuraminidase)、钠通道(Sodium channel)、MDR、蛋白质 P-糖蛋白(protein P-glycoprotein)、酪氨酸激酶(Tyrosine kinases)、CD23、CD124、TK p56 lck、CD4、CD5、IL-1 受体(IL-1 receptor)、IL-2 受体(IL-2 receptor)、TNF- α R、ICAM1、Ca²⁺通道 (Ca²⁺ channels)、VCAM、VLA-4 整合素(VLA-4 integrin)、VLA-4 整合素(VLA-4 integrin)、选择素(Selectins)、CD40/40L、新霉素和受体(Newokinins and receptors)、肌苷一磷酸脱氢酶(Inosine monophosphate dehydrogenase)、p38 MAP 激酶(p38 MAP kinase)、白细胞介素-1 转化酶(Interleukin-1 converting enzyme)、胱天蛋白酶(Caspase)、HCV NS3 蛋白酶(HCV NS3 protease)、HCV-NS3 RNA 解旋酶(HCV-NS3 RNA helicase)、甘氨酸酰胺核糖核苷酸甲酰转移酶(Glycinamide ribonucleotide formyl transferase)、鼻病毒 3C 蛋白酶(rhinovirus 3C protease)、HSV-1、CMV、ADP 聚合酶(ADP-polymerase)、CDK、VEGF、催产素受体(oxytocin receptor)、线粒体转移蛋白抑制剂 (mitochondrial transfer protein inhibitor)、胆汁酸转移蛋白抑制剂(Bile acid transfer protein inhibitor)、5- α 还原酶(5- α reductase)、血管紧张素 11(Angiotensin 11)、甘氨酸受体(Glycine receptors)、去甲肾上腺素再摄取受体 (noradrenaline reuptake receptor)、内皮素受体(Endothelin receptors)、神经肽 Y 和受体(Neuropeptide Y and receptors)、雌激素受体(Estrogen receptors)、AMP、AMP 脱氨酶(AMP deaminase)、ACC、EGFR、法尼基转移酶(Farnesyltransferase)。

在另一优选例中,所述多肽元件为抗体;优选地,所述抗体包括纳米抗体(nanobody)和/或小分子抗体 (minibody)。

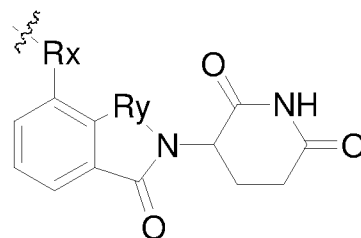
在另一优选例中,所述抗体可与选自下组的抗原或受体结合: DLL3、EDAR、CLL1、BMPRII、E16、STEAP1、0772P、MPF、5T4、NaPi2b、Sema 5b、PSCA hlg、ETBR、MSG783、STEAP2、TrpM4、CRIPTO、CD21、

CD22、CD79b、CD19、CD37、CD138、FcRH2、B7-H4、HER2、NCA、MDP、IL20R α 、短小蛋白聚(Brevican)、EphB2R、ASLG659、PSCA、GEDA、BAFF-R、CD79a、CXCR5、HLA-DOB、P2X5、CD72、LY64、FcRH1、IRTA2、TENB2、PMEL17、TMEFF1、GDNF-Ra1、Ly6E、TMEM46、Ly6G6D、LGR5、RET、LY6K、GPR19、GPR54、ASPHD1、酪氨酸酶(Tyrosinase)、TMEM118、GPR172A、MUC1、CD70、CD71、MUC16、methothelin、FOLR1、Trop-2、gpNMB、EGFR、ENPP3、PSMA、CA6、GPC-3、PTK7、CD44、CD56、TIM-1、钙粘素-6(Cadherin-6)、ASG-15ME、ASG-22ME、CanAg、AXL、CEACAM5、EphA4、cMet、FGFR2、FGFR3、CD123、Her3、LAMP1、LRRC15、TDGF1、CD66、CD25、BCMA、GCC、Noch3 和 CD33。

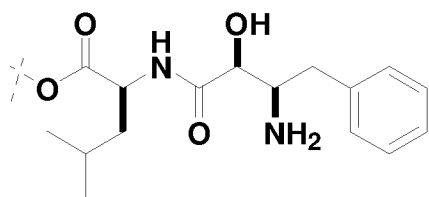
在另一优选例中,所述 E3 连接酶配体选自下组: WO2017/176957 A1 中的 A¹ 基团(例如 A-10、A-11、A-15、A-28、A-48、A-69、A-85、A-93、A-98、A-99 或 A-101):



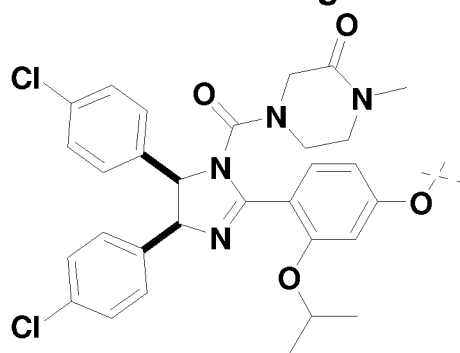
VHL Ligand



CRBN Ligand



cIAP1 Ligand



MDM2 Ligand

各式中,虚线表示与其他部分连接的位置(即与-L1-A 连接的位置);

其中, Rx 选自下组: 无、NH、NH-CO、O、S、SO、SO₂、SO₂(NH₂)NH、C1~C4 亚烷基、C2~C5 亚烯基、C2~C5 亚炔基; R_y 为 C=O、C=S 或 CH₂。

在另一优选例中,所述的偶联物包括单体或多聚体形式的偶联物。较佳地,所述的多聚体形式的偶联物共用一个或多个 Z。

在另一优选例中,式 I 所示的偶联物为如式 III 所示的偶联物



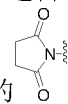
其中, t=1~15(较佳地, 1-8; 更佳地, 2-7);

Z 如上所述, 优选地为 Z 为多肽元件, 更佳地为抗体;

R_a-L3 为式 I 所示偶联物的失去 Z 基团后余下的部分。

较佳地, R_a 为衍生自表 B1~B11 的具体化合物的一价基团(其中, 所述的衍生是指表 B1~表 B11 所示的具体化合物失去连接基团的主链或连接基团的支链上 NH 或 NH₂ 的氢形成的一价基团)。

在另一优选例中, Ab 通过 N 端或 C 端的氨基酸, 或氨基酸侧链(较佳地, 选自下组的氨基酸侧链: Lys、

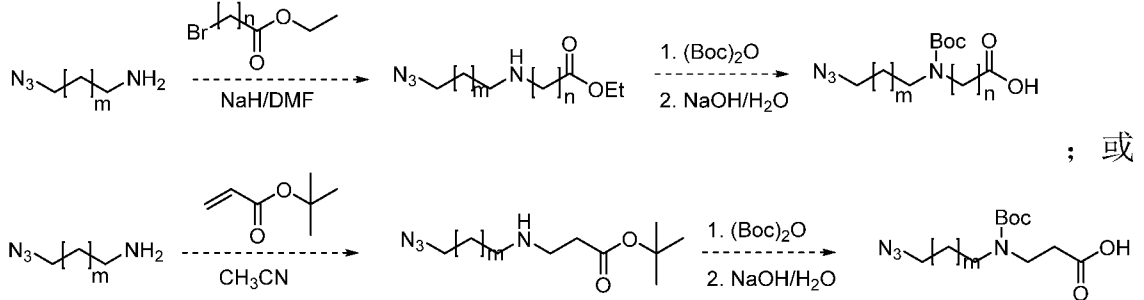


Cys), 或被还原打开二硫键而形成的巯基, 与式 III 所示的 L3(较佳地, L3 中的 -NH-, -NHR 或者 -NH₂ 基团)连接。

在另一优选例中, 式 I 偶合物中各基团的定义同表 A1 和 A2、表 B1-表 B11、表 C 和表 D 中的具体化合物的对应基团。

本发明的第二方面提供了一种药物组合物, 其中, 所述的药物组合物含有如第一方面所述的偶联物和药

本发明的第三方面提供了如第一方面所述的偶联物的制备方法, 其中, 所述方法的反应路线如下式所示:



其中 m, n 的定义如上所述。

本发明的第四方面提供了如第一方面所述的偶联物的用途, 用于制备用于治疗与靶标蛋白过量相关的疾病的药物组合物。

本发明的第五方面提供了一种减少细胞中靶标蛋白含量的方法, 其中, 将细胞与如第一方面所述的偶联物相接触, 从而减少细胞中靶标蛋白的含量。

在另一优选例中, 所述的方法是体外方法。

在另一优选例中, 所述的方法是非诊断性和非治疗性的。

本发明的第六方面提供了一种减少对象中靶标蛋白含量或治疗与与靶标蛋白过量相关的疾病, 其中, 包括步骤: 给需要的对象施用如第一方面所述的偶联物。

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

附图说明

图 1 为靶向蛋白酶降解平台(TED)降解靶蛋白的作用原理示意图。

图 2 为实施例中偶联物生物测试结果。

图 3 显示了动物实验中裸鼠中肿瘤体积变化。

图 4 显示了动物实验中裸鼠体重变化。

具体实施方式

本发明人经过广泛而深入的研究, 首次开发了一种结构新颖的 TED 偶联物, 本发明偶联物具有式 I 所示的结构。此外, 本发明偶联物非常适合进一步与多肽元件(尤其是抗体、蛋白配体)连接或者与多肽元件等进一步连接后, 使得本发明偶联物具有优异的双重靶向性, 提高药物选择性, 对致病蛋白实施更精准降解, 减少非特异性降解可能引起的周身毒性, 并有可能克服药物吸收代谢遇到的困难, 铲除产生耐药性的机会。在此基础上完成了本发明。

术语

如本文所用,术语“本发明化合物”、“本发明偶联物”、“本发明的 TED 偶联物”可互换使用,指本发明第一方面中所述的式 I 化合物或偶联物。

如本文所用,除非另有定义,术语“烷基”本身或作为另一取代基的一部分是指具有指定碳原子数的直链或支链烃基(即, C_{1-8} 表示 1-8 个碳)。烷基的例子包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基等。术语“烯基”指具有一个或多个双键的不饱和烷基。类似地,术语“炔基”指具有一个或多个三键的不饱和烷基。此类不饱和烷基的例子包括乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和 3-丙炔基、3-丁炔基和更高级的同系物和异构体。术语“环烷基”是指具有指定环原子数(例如, C_{3-6} 环烷基)并且完全饱和的或在环顶之间具有不超过一个双键的烃环。“环烷基”也指双环和多环烃环,例如双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷等。术语“杂环烷基”是指含有一至五个选自 N、O 和 S 的杂原子的环烷基,其中氮和硫原子任选被氧化,且氮原子任选被季铵化。杂环烷基可以是单环、双环或多环体系。杂环烷基的非限制性例子包括吡咯烷、咪唑烷、吡啶烷、丁内酰胺、戊内酰胺、咪唑烷酮、乙内酰脲、二氧戊环、苯邻二甲酰亚胺、哌啶、1,4-二噁烷、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉-S-氧化物、硫代吗啉-S,S-氧化物、哌嗪、吡喃、吡啶酮、3-吡咯啉、噻喃、吡喃酮、四氢呋喃、四氢噻吩、奎宁环等。杂环烷基可以经环碳或杂原子连接于分子的其余部分。对于诸如环烷基烷基和杂环烷基烷基的术语,是指环烷基或杂环烷基通过烷基或亚烷基连接体连接到分子的其余部分。例如,环丁基甲基 - 是连接到分子其余部分的亚甲基连接基上的环丁基环。

术语“亚烷基”本身或作为另一取代基的一部分是指衍生自烷烃的二价基团,例如 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 。烷基(或亚烷基)通常具有 1-24 个碳原子,其中本发明优选具有 10 个或更少碳原子的那些基团。“低级烷基”或“低级亚烷基”是较短链烷基或亚烷基,通常具有 4 个或更少的碳原子。类似地,“亚烯基”或“亚炔基”分别指具有双键或三键的不饱和形式的“亚烷基”。

除非另有说明,术语“杂烷基”本身或与其它术语组合是指的稳定的直链或支链或环状烃基或其组合,由指定数目的碳原子和 1 至 3 个选自 O, N, Si 和 S 的杂原子组成,且其中氮和硫原子可选地被氧化,氮杂原子可任选地被季铵化。杂原子 O, N 和 S 可以位于杂烷基的任何内部位置。杂原子 Si 可以位于杂烷基的任何位置,包括烷基连接到分子其余部分的位置。实施例包括 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH=CH-O-CH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$, 和 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ 。最多两个杂原子可以是连续的,例如 $-CH_2-NH-OCH_3$ 和 $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ 。类似地,除非另有说明,术语“杂烯基”和“杂炔基”其本身或与另一个术语的组合分别指烯基或炔基,其分别含有指定数目的碳和 1 至 3 个选自 O, N, Si 和 S 的杂原子,且其中氮和硫原子可选地被氧化,氮杂原子可任选地被季铵化。杂原子 O, N 和 S 可以位于杂烷基的任何内部位置。

术语“杂亚烷基”本身或作为另一取代基的一部分是指由杂烷基衍生的饱和或不饱和或多不饱和的二价基团,例如 $-CH_2-CH_2-S-CH_2CH_2-$ 和 $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$, $-O-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH=C(H)CH_2-O-CH_2-$ 和 $-S-CH_2-C\equiv C-$ 。对于杂亚烷基,杂原子也可以占据链末端中的任一个或两个(例如,亚烷基氧基,亚烷基二氧基,亚烷基氨基,亚烷基二氨基等)。

术语“烷氧基”、“烷氨基”和“烷硫基”(或硫代烷氧基)以其常规意义使用,指代分别经氧原子、氨基或硫原子连接于分子的其余部分的那些烷基。此外,对于二烷基氨基,烷基部分可以相同或不同,也可和与各烷基相连的氮原子组合形成 3-7 元环。因此, $-NR^aR^b$ 所示基团表示包括哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、氮杂环丁烷基(azetidiny)等。

除非另有表述,术语“卤代”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分是指氟、氯、溴、或碘原子。此外,诸如“卤代烷基”等术语表示包括单卤代烷基或多卤代烷基。例如,术语“ C_{1-4} 卤代烷基”表示包括三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。

除非另有表述,术语“芳基”表示多不饱和的(通常芳香性)的烃基,其可以是单环或稠合在一起或共价连接的多环(最多三环)。术语“杂芳基”是指含有 1 至 5 个选自 N、O、和 S 的杂原子的芳基(或环),其中氮和硫原子任选被氧化,氮原子任选被季铵化。杂芳基可通过杂原子连接于分子的其余部分。芳基的非限制性例子包括苯基、萘基和联苯基,而杂芳基的非限制性例子包括吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、喹啉基、喹喔

啉基、喹啉基、噻啉基、酞嗪基、苯并三嗪基(benzotriazinyl)、嘌呤基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并异噻唑基、异苯并呋喃基(isobenzofuryl)、异吲哚基、中氮茛基、苯并三嗪基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、异噻唑基、吡唑基、吲唑基、蝶啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻二唑基、吡咯基、噻唑基、呋喃基、噻吩基等等。以上芳基和杂芳基环系统各自的取代基选自下述可接受的取代基的组。

为简洁起见，当术语“芳基”与其它术语(例如芳氧基，芳硫基，芳烷基)组合使用时，包括如上所定义的芳基和杂芳基环。因此，术语“芳烷基”是指包括其中芳基连接到与分子的其余部分连接的烷基的那些基团(例如苄基，苯乙基，吡啶基甲基等)。

在一些实施例中，上述术语(如“烷基”，“芳基”和“杂芳基”)将包括指定基团的取代和未取代形式。下面提供了每种类型基团的优选取代基。为简洁起见，术语芳基和杂芳基将指代如下文所提供的取代或未取代的形式，而术语“烷基”和相关的脂肪族基团是指未取代的形式，除非指明被取代。

烷基(包括通常称为亚烷基，烯基，炔基和环烷基的那些基团)的取代基可以是选自下组的各种基团：-卤素、-OR'、-NR'R''、-SR'、-SiR'R''R'''、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO₂R'、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR'-C(O)NR''R'''、-NR''C(O)₂R'、-NH-C(NH₂)=NH、-NR'C(NH₂)=NH、-NH-C(NH₂)=NR'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-NR'S(O)₂R''、-CN 和 -NO₂，数量从零到(2m'+1)，其中 m' 是这种基团中的碳原子总数。R'、R'' 和 R''' 各自独立地表示氢，未取代的 C₁₋₈ 烷基，未取代的杂烷基，未取代的芳基，被 1-3 个卤素取代的芳基，未取代的 C₁₋₈ 烷基，C₁₋₈ 烷氧基或 C₁₋₈ 硫代烷氧基，或未取代的芳基-C₁₋₄ 烷基。当 R' 和 R'' 连接到相同的氮原子时，它们可以与氮原子结合形成 3-，4-，5-，6-或 7-元环。例如，-NR'R'' 是指包括 1-吡咯烷基和 4-吗啉基。术语“酰基”，单独或作为另一基团的一部分使用，是指其中在最接近该基团的连接点的碳上两个取代基的被取代基=O 取代(例如-C(O)CH₃，-C(O)CH₂CH₂OR' 等)。

类似地，芳基和杂芳基的取代基是多种的，并且通常选自：-卤素、-OR'、-OC(O)R'、-NR'R''、-SR'、-R'、-CN、-NO₂、-CO₂R'、-CONR'R''、-C(O)R'、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR''C(O)₂R'、-NR'-C(O)NR''R'''、-NH-C(NH₂)=NH、-NR'C(NH₂)=NH、-NH-C(NH₂)=NR'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-NR'S(O)₂R''、-N₃、全氟(C₁-C₄)烷氧基和全氟(C₁-C₄)烷基，数量从零到芳香环体系上的开放化合价的总数；其中 R'、R'' 和 R''' 独立地选自氢，C₁₋₈ 烷基，C₃₋₆ 环烷基，C₂₋₈ 烯基，C₂₋₈ 炔基，未取代的芳基和杂芳基，(未取代的芳基)-C₁₋₄ 烷基和未取代的芳氧基-C₁₋₄ 烷基。其它合适的取代基包括通过 1-4 个碳原子的亚烷基链连接到环原子上的每一个上述芳基取代基。

芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可任选地被式-T-C(O)-(CH₂)_q-U-的取代基取代，其中 T 和 U 独立地为-NH-，-O-，-CH₂-或单键，且 q 是 0 至 2 的整数。或者，芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可任选地被式-A-(CH₂)_r-B-，其中 A 和 B 独立地为-CH₂-，-O-，-NH-，-S-，-S(O)-，-S(O)₂-，-S(O)₂NR'-或单键，且 r 是 1 至 3 的整数。由此形成的新环中的一个单键可以任选地被双键取代。或者，芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可任选地被式-(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-的取代基替代，其中 s 和 t 独立地为 0 至 3 的整数，并且 X 是-O-，-NR'-，-S-，-S(O)-，-S(O)₂-，或-S(O)₂NR'-。-NR'-和-S(O)₂NR'-中的取代基 R' 选自氢或未取代的 C₁₋₆ 烷基。

在本发明中，当一个链原子(如 C 原子)被一个杂环替代时，所述杂环可失去位于同一环原子(环碳原子上)的两个氢从而与链上的其他链原子连接(形成类似于螺环结构)，或者可失去位于不同环原子上的两个氢从而与链上的其他链原子连接(如-亚环戊基-)。

如本文所用，术语“杂原子”意在包括氧(O)、氮(N)、硫(S)和硅(Si)。

对于本文提供的化合物，从取代基(通常为 R 基团)到芳香环(例如苯，吡啶等)的中心的键将被理解是指指在芳香环的任何可用顶点提供连接的键。在一些实施例中，该描述也包括稠合在芳环上的环上的连接。例如，绘制到吲哚苯部分的中心的键将表示与吲哚的六元或五元环部分的任何可用顶点连接的键。

术语“药学上可接受的盐”意在包括活性化合物与相对无毒的酸或碱制备的盐，其取决于本文所述化合物上具体的取代基。当本发明化合物含有相对酸性的官能团时，可通过将中性形式的此类化合物与充足量的所需碱(无溶剂的或在合适的惰性溶剂中的)接触来获得碱加成盐。衍生自药学上可接受的无机碱的盐的例子包括铝、

铵、钙、铜、铁、亚铁、锂、镁、锰、亚锰、钾、钠、锌等。衍生自药理学上可接受的有机碱的盐包括伯胺、仲胺和叔胺的盐，包括取代的胺、环状胺、自然产生的胺等等，例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺(glucamine)、葡萄糖胺(glucosamine)、组氨酸、海巴明、异丙胺、赖氨酸、甲葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨基丁三醇等等。当本发明化合物含有相对碱性的官能团时，可通过将中性形式的此类化合物与充足量的所需酸(无溶剂的或在合适的惰性溶剂中的)接触来获得酸加成盐。药理学上可接受的酸加成盐的例子包括衍生自无机酸的那些，例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、单氢碳酸、磷酸、单氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、单氢硫酸、氢碘酸、或亚磷酸等等；以及衍生自相对无毒的有机酸的盐，例如乙酸、丙酸、异丁酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、扁桃酸、苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸等等。还包括氨基酸的盐，例如精氨酸盐等等，和有机酸的盐，例如葡萄糖醛酸(glucuronic acid)或半乳糖醛酸(galactunoric acid)等(参见，例如 Berge, S.M.等, “药学上的盐(Pharmaceutical Salts)”, *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19)。本发明的某些具体化合物同时含有碱性和酸性官能团，从而能将化合物转换成碱加成盐或酸加成盐。

通过将盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物，可以再生该化合物的中性形式。化合物的母体形式与各种盐形式在某些物理性能(例如在极性溶剂中的溶解度)上不同，但除此之外，就本发明的目的而言，那些盐与母体形式化合物是等价的。

除盐形式外，本发明提供前药形式的化合物。本文所述的化合物的前药是在生理条件下很容易经历化学变化以提供本发明化合物的那些化合物。另外，前药可以在离体环境中通过化学或生物化学方法转变为本发明化合物。例如，当置于含合适的酶或化学试剂的经皮贴片贮器中时，前药可缓慢转变为本发明的化合物。

本发明的某些化合物可以非溶剂化形式以及溶剂化形式存在，包括水化形式。溶剂化形式通常与非溶剂化形式等价，应包括在本发明范围内。本发明的某些化合物可以多晶型或无定形形式存在。通常，就本发明所考虑的应用而言，所有物理形式是等价的，应包括在本发明范围内。

本发明的某些化合物拥有不对称碳原子(光学中心)或双键；消旋体、非对映体、几何异构体、区域异构体和单独的异构体(例如，分离的对映体)均应包括在本发明范围内。当本文提供的化合物具有确定的立体化学(表示为 R 或 S，或具有虚线或楔形键指明)时，被本领域技术人员将理解那些化合物为基本上不含其他异构体(例如至少 80%，90%，95%，98%，99%和至多 100%不含其他异构体)。

本发明化合物还可在构成此类化合物的一个或多个同位素原子处含有非天然比例的原子同位素。某同位素的非天然比例可以定义为从所讨论原子的天然发现的量到 100%该原子的量。例如，化合物可以掺入放射性同位素，例如氚(^3H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)，或非放射性同位素，例如氘(^2H)或碳-13(^{13}C)。除了本申请所述的那些用途，此类同位素变体可提供额外的用途。例如，本发明化合物的同位素变体可以有额外的用途，包括但不限于作为诊断的和/或成像试剂，或作为细胞毒性/放射毒性治疗剂。另外，本发明化合物的同位素变体可具有改变的药代动力学和药效学特征，从而有助于增加治疗期间的安全性、耐受性或疗效。无论是否有放射性，本发明化合物的所有同位素变体均应包括在本发明范围内。

靶向蛋白酶降解平台 TED

本发明提供基于本发明偶联物的靶向蛋白酶降解平台(TED)，该平台利用了细胞内的“清洁工”——泛素-蛋白酶系统。

典型地，基于本发明 TED 技术，可利用细胞自身的蛋白质破坏机制来从细胞中去除特定致癌病蛋白，因此是一种靶向治疗的替代方法。

与传统蛋白抑制剂作用原理不同，本发明的 TED 技术是一个双功能杂合化合物，一边用来结合目标蛋白，另一边用来结合一个 E3 连接酶，使得目标蛋白可以与 E3 连接酶结合，把目标蛋白泛素化，从而被蛋白酶降解。理论上 TED 技术只是提供结合活性，不需直接抑制目标蛋白的功能活性，又可以重复利用，因此，具有优异的应用前景。

多肽元件

如本文所用，术语“多肽元件”包括肽段(如 3-20aa 的短肽)或蛋白。此外，该术语还包括完整的蛋白或其片段。优选的多肽元件包括抗体(如完整抗体、单链抗体、纳米抗体、Fab)，尤其是针对肿瘤细胞标志物(如位于肿瘤细胞表面的肿瘤标志物，如细胞表面的受体)或针对炎症因子(如与自身免疫疾病相关的炎症因子)的抗体。

如本文所用，术语“抗体”或“免疫球蛋白”是有相同结构特征的约 150000 道尔顿的异四聚糖蛋白，其由两个相同的轻链(L)和两个相同的重链(H)组成。每条轻链通过一个共价二硫键与重链相连，而不同免疫球蛋白同种型的重链间的二硫键数目不同。每条重链和轻链也有规则间隔的链内二硫键。每条重链的一端有可变区(VH)，其后是多个恒定区。每条轻链的一端有可变区(VL)，另一端有恒定区；轻链的恒定区与重链的第一个恒定区相对，轻链的可变区与重链的可变区相对。特殊的氨基酸残基在轻链和重链的可变区之间形成界面。

如本文所用，术语“单域抗体”、“纳米抗体”具有相同的含义，指克隆抗体重链的可变区，构建仅由一个重链可变区组成的单域抗体，它是具有完整功能的最小的抗原结合片段。通常先获得天然缺失轻链和重链恒定区 1(CH1)的抗体后，再克隆抗体重链的可变区，构建仅由一个重链可变区组成的单域抗体。

如本文所用，术语“可变”表示抗体中可变区的某些部分在序列上有所不同，它形成了各种特定抗体对其特定抗原的结合和特异性。然而，可变性并不均匀地分布在抗体可变区中。它集中于轻链和重链可变区中称为互补决定区(CDR)或超变区中的三个片段中。可变区中较保守的部分称为构架区(FR)。天然重链和轻链的可变区中各自包含四个 FR 区，它们大致上呈 β -折叠构型，由形成连接环的三个 CDR 相连，在某些情况下可形成部分 β 折叠结构。每条链中的 CDR 通过 FR 区紧密地靠在一起并与另一链的 CDR 一起形成了抗体的抗原结合部位(参见 Kabat 等, NIH Publ. No. 91-3242, 卷 I, 647-669 页(1991))。恒定区不直接参与抗体与抗原的结合，但是它们表现出不同的效应功能，例如参与抗体的依赖于抗体的细胞毒性。

脊椎动物抗体(免疫球蛋白)的“轻链”可根据其恒定区的氨基酸序列归为明显不同的两类(称为 κ 和 λ)中的一类。根据其重链恒定区的氨基酸序列，免疫球蛋白可以分为不同的种类。主要有 5 类免疫球蛋白：IgA, IgD, IgE, IgG 和 IgM，其中一些还可进一步分成亚类(同种型)，如 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA 和 IgA2。对应于不同类免疫球蛋白的重链恒定区分别称为 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 、和 μ 。不同类免疫球蛋白的亚单位结构和三维构型是本领域人员所熟知的。

一般，抗体的抗原结合特性可由位于重链和轻链可变区的 3 个特定的区域来描述，称为可变区域(CDR)，将该段间隔成 4 个框架区域(FR)，4 个 FR 的氨基酸序列相对比较保守，不直接参与结合反应。这些 CDR 形成环状结构，通过其间的 FR 形成的 β 折叠在空间结构上相互靠近，重链上的 CDR 和相应轻链上的 CDR 构成了抗体的抗原结合位点。可以通过比较同类型的抗体的氨基酸序列来确定是哪些氨基酸构成了 FR 或 CDR 区域。

本发明中，多肽元件不仅可包括完整的抗体，还包括具有免疫活性的抗体的片段(如 Fab 或(Fab')₂ 片段；抗体重链；或抗体轻链)或抗体与其他序列形成的融合蛋白。因此，本发明还包括所述抗体的片段、衍生物和类似物。

靶向配体

靶向配体 (或靶蛋白部分或靶蛋白配体或配体)是能够结合目标靶蛋白的小分子。

本申请的一些实施方案涉及靶标分子，代表性的靶标分子其包括但不限于：叶酸、Hsp90 抑制剂、激酶抑制剂、MDM2 抑制剂、靶向含人 BET 溴结构域的蛋白的化合物、靶向胞质信号蛋白 FKBP12 的化合物、HDAC 抑制剂、人赖氨酸甲基转移酶抑制剂、血管生成抑制剂、免疫抑制化合物和靶向芳基烃受体(AHR)的化合物。

在某些实施方案中，靶向配体是能够结合激酶、BET 含溴结构域的蛋白、胞质信号 蛋白(例如 FKBP12)、核蛋白、组蛋白脱乙酰酶、赖氨酸甲基转移酶、调节血管生成的蛋白、调节免疫应答的蛋白、芳基烃受体(AHR)、雌激素受体、雄激素受体、糖皮质激素受体或转录因子(例如，SMARCA4、SMARCA2、TRIM24)。

在某些实施方案中，靶向配体能够结合的激酶包括但不限于：酪氨酸激酶(例如 AATK、ABL、ABL2、ALK、AXL、BLK、BMX、BTK、CSF1R、CSK、DDR1、DDR2、EGFR、EPHA1、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHA7、EPHA8、EPHA10、EPHB1、EPHB2、EPHB3、EPHB4、EPHB6、ERBB2、ERBB3、ERBB4、FER、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGR、FLT1、FLT3、FLT4、

FRK、FYN、GSG2、HCK、HRAS、HSP90、IGF1R、ILK、INSR、INSRR、IRAK4、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、KDR、KIT、KRAS、KSP、KSR1、LCK、LMTK2、LMTK3、LTK、LYN、MATK、MERTK、MET、MLTK、MST1R、MUSK、NPR1、NRAS、NTRK1、NTRK2、NTRK3、PDGFRA、PDGFRB、PLK4、PTK2、PTK2B、PTK6、PTK7、RET、ROR1、ROR2、ROS1、RYK、SGK493、SRC、SRMS、STYK1、SYK、TEC、TEK、TEX14、TIE1、TNK1、TNK2、TNNI3K、TXK、TYK2、TYRO3、YES1 或 ZAP70)、丝氨酸/苏氨酸激酶(例如酪蛋白激酶 2、蛋白激酶 A、蛋白激酶 B、蛋白激酶 C、Raf 激酶、CaM 激酶、AKT1、AKT2、AKT3、ALK1、ALK2、ALK3、ALK4、AuroraA、AuroraB、AuroraC、CHK1、CHK2、CLK1、CLK2、CLK3、DAPK1、DAPK2、DAPK3、DMPK、ERK1、ERK2、ERK5、GCK、GSK3、HIPK、KHS1、LKB1、LOK、MAPKAPK2、MAPKAPK、MEK、MNK1、MSSK1、MST1、MST2、MST4、NDR、NEK2、NEK3、NEK6、NEK7、NEK9、NEK11、PAK1、PAK2、PAK3、PAK4、PAK5、PAK6、PIM1、PIM2、PLK1、RIP2、RIP5、RSK1、RSK2、SGK2、SGK3、SIK1、STK33、TAO1、TAO2、TGF- β 、TLK2、TSSK1、TSSK2、MLK1 或 MLK2)、周期素依赖性蛋白激酶(例如 Cdk1-Cdk11)和富含亮氨酸的重复激酶(例如 LRRK2)。

15 靶标分子

在本发明的式 I 所示的偶联物中, 通过靶标分子来结合靶标蛋白。

在本发明中, 靶标分子可以是靶标分子 A、靶标分子 T、或其组合。

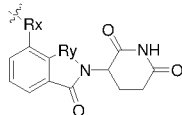
在本发明中, 所述靶标分子可以是所述靶标蛋白的任意一种抑制剂。所述靶标分子可以是所述靶标蛋白的高效抑制剂, 也可以活性比较差的抑制剂。具体地, 本发明的靶标分子可以是针对本领域任一种靶标蛋白的本领域已知的小分子抑制剂。

在某些实施方案中, 本文所用的靶标分子具有可与连接头进行连接的基团(如-O-, -NR_a-(其中, R_a 为 H、或 C1-C6 烷基等取代基, -CO-, -COO-等等), 以一价与本发明的连接体分子(如本发明中 L1)对接成醚、胺、酰胺等等。

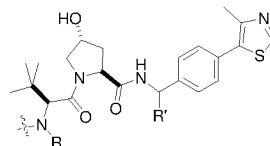
所述靶标蛋白可以是本领域已知的各种靶标蛋白, 代表性的例子包括(但不限于): MDM2、AKT、BCR-ABL、Tau、BET(BRD2, BRD3, BRD4)、ERR α 、FKBP12、RIPK2、ERBB3、雄激素受体、MetAP2、TACC3、FRS2 α 、PI3K、DHFR、GST、Halo Tag、CRABPI, CRABPII、RAR、芳烃受体、雌激素受体。不同的靶标蛋白和一些相应的抑制剂可市售获得或用常规方法制备。例如, 对于 MDM2, 其抑制剂可参见 WO 2017176957、WO2017176958A1 等文献。

30 E3 连接酶配体

在本发明中, E3 连接酶配体用来结合 E3 连接酶。代表性的 E3 连接酶配体具有如下所示的结构:



上式中, R_X 为无、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、O、NH、S、CO 或 SO_n(n 为 1 或 2)等; R_Y 为 CH₂、C=S、CO; 而且, 所述 E3 连接酶配体(式 I 中的 B)可通过其中的 R_X 基团与本发明的 L1 进行连接, 如 -R_X-L1-A(如-O-L1-A)。



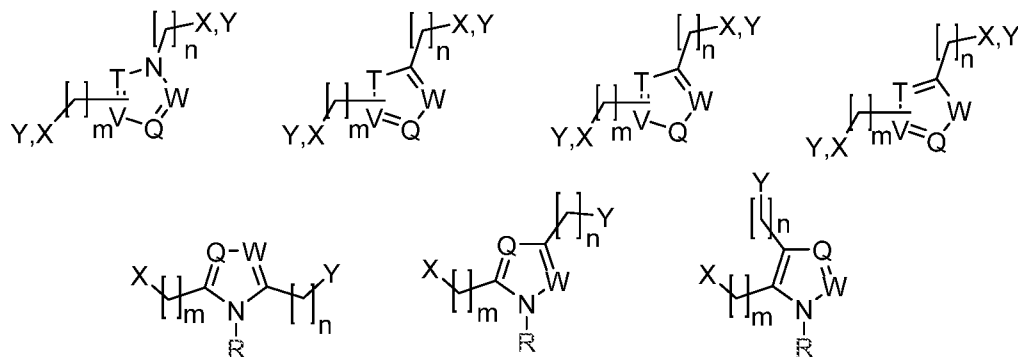
上式中, R' 为 H 或 Me, R 为 H、Me 或 Et。

在某些实施方案中, 本文所用 E3 连接酶配体具有可与连接头进行连接的基团(如-O-, -NR_a-(其中, Ra 为 H、或 C1-C6 烷基等取代基), -CO-, -COO-等等), 以一价与本发明的连接体分子(如如本发明中 L1 等)对接成醚、胺、酰胺等等。

5 连接体分子(如本文中所述的 L1)

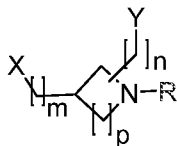
本发明的连接体分子用于连接靶标分子和 E3 连接酶配体。例如通过两端的官能团(例如-OH、-SH、-NH₂、-NHR、-SOOH 或-COOH)与靶标分子或 E3 连接酶配体连接; 其中, R 选自: 取代或未取代的 C1-C10 烷基、-(C=O)-R'、(C=O)NH-R'、-NH(C=O)-R'、-SO₂-R'、-NHSO₂-R'、-SO₂NH-R'、-SO-R'、-NHSO-R'、-SONH-R'、-PO₃-R'、-NHCOO-R'、-COO-R'或-NH-CO-NH-R'、-NH-CO-O-R'或-X'-L3-Z; 其中 L3 为连接基团, 而 Z 为多肽元件(如配体、抗体或其肽段等)或者靶向分子如具有靶向功能的小分子(如叶酸、HSP90 抑制剂等)。

优选地, 当所述连接头为-(CH₂)_s-; 其中, 1-4 个-CH₂-被含有 1-4 个杂原子(如 N、O、S 和 P)的五元不饱



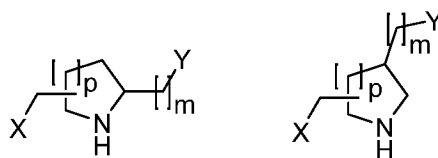
式中, X、Y、T、V、Q、W、m、n、s、R 的定义如上。

优选地, 当所述连接头为-(CH₂)_s-; 其中, 1-4 个-CH₂-被 O 或含有 1 个氮原子的 4-6 元饱和环替换时, 本发明的连接体分子具体可以选自如下结构:



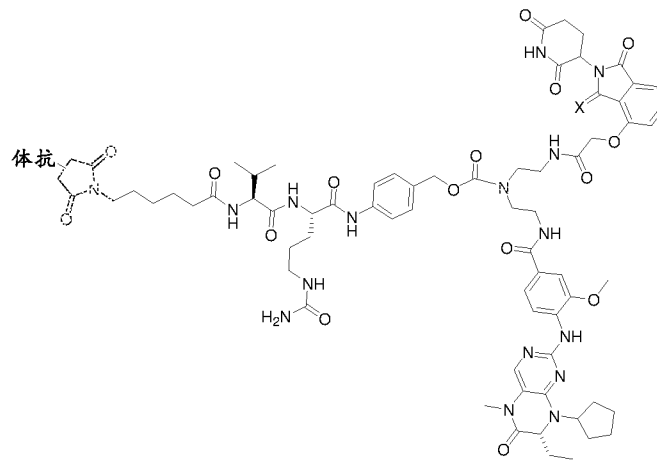
式中, X、Y、p、m、n、s、R 的定义如上。

优选地, 本发明的连接体分子选自如下结构:



式中, X 和 Y 的定义如上, m 为 1-20 的整数; p 为 1-3 的整数。

优选地, 当所述连接头为-(CH₂)_s-或所述连接头为-(CH₂)_s-; 其中, 1-4 个-CH₂-被 O 替换。优选地, 本发明的连接体分子还能通过通过-X'-L3-连接体结构再与靶标分子或者多肽元件连接形成三功能的靶向蛋白酶降解平台(TED)分子, 例如, 如下式所示的靶向蛋白酶降解平台(TED)分子:



靶向蛋白酶降解平台(TED)分子

本发明的靶向蛋白酶降解平台(TED)分子结构如式 Ia 或式 I 所示:

5 靶标分子-连接体-E3 连接酶配体 式 Ia。
A-L1-B 式 I

式中，A、L1 和 B 的定义如本发明第一方面中所述。

连接体和偶联方法

10 本发明的连接体 L1 用于连接靶标分子和 E3 连接酶配体。

优选地,所述靶标分子或 E3 连接酶配体可以通过-O-、-S-、-NH-、-NR-、-(C=O)-、-(C=O)O-、-SO₂-等基团连接。

在本发明的连接体上, 还可进一步含有其它各种官能团, 例如-OH、-NHR、-SH 等官能团。

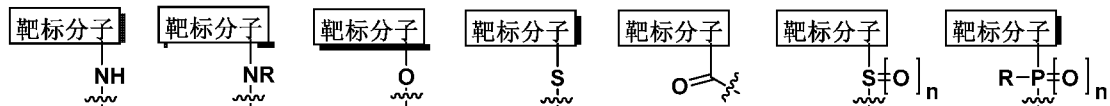
典型地，本发明的连接体 L1，可以以下通式 II 表示：

$$15 \qquad \qquad \qquad -X-L2-Y- \qquad \qquad \qquad \text{式 II}$$

式中，X、L2、Y的定义如本发明第一方面中所述。

在另一优选例中，X 和 Y 各自独立地以下一价基团失去 1 个氢原子形成的二价所形成的二价基团：-OH、-NH₂、-SH、-COOH、-SO₃H。

20 具体地，连接体与靶标分子的连接方式可以通过如下所示的连接基团进行连接：

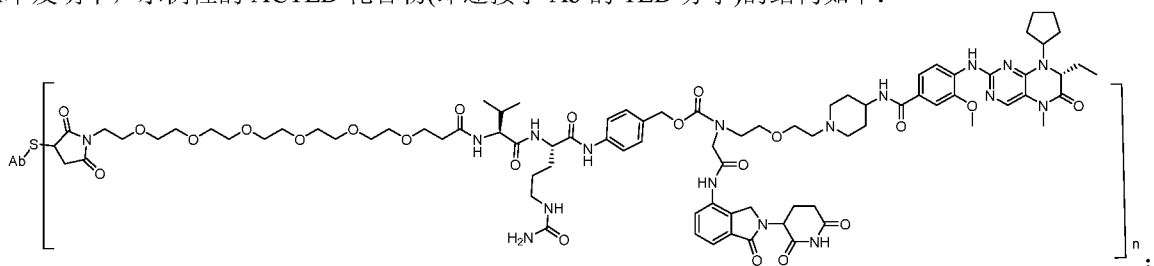


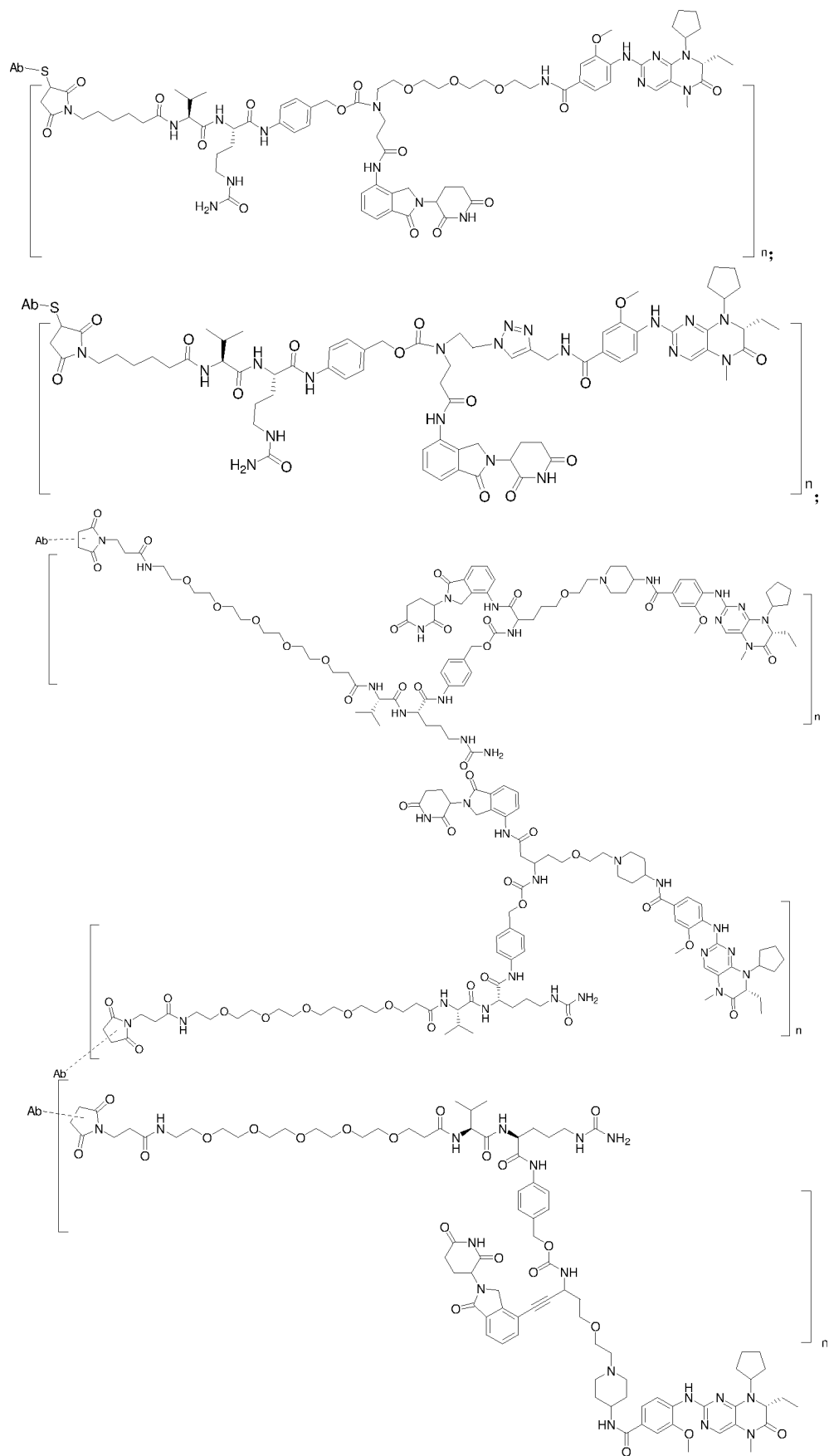
其中，上述各式中的 R 如上定义；n 为 1 或 2 或 3。

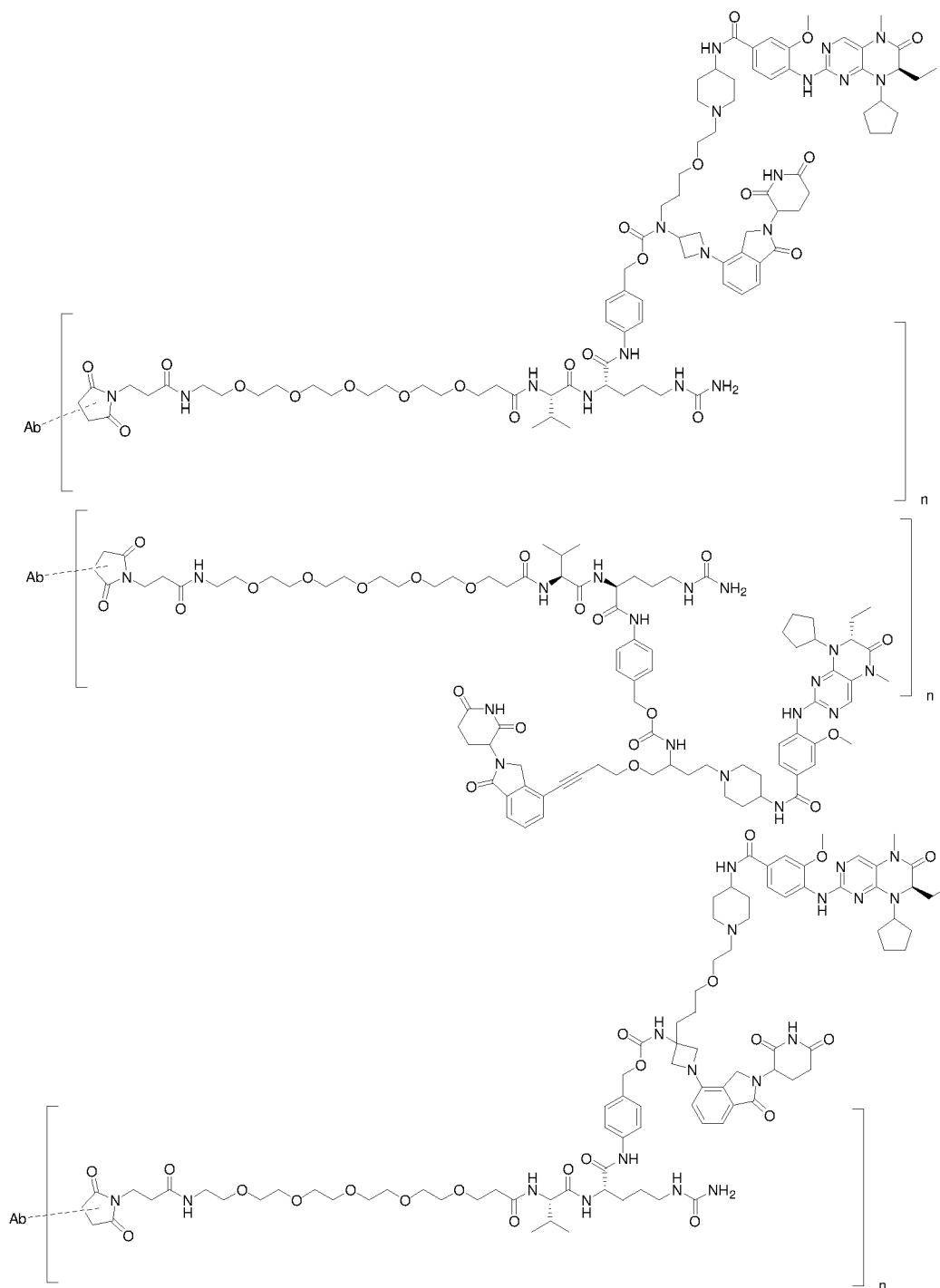
ACTED

25 在本发明中, 当靶标分子为抗体时, 也可将本发明的偶联物简称为 ACTED 或 ACTED 分子或 ACTED 化合物。

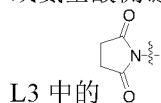
在本发明中, 示例性的 ACTED 化合物(即连接了 Ab 的 TED 分子)的结构如下:







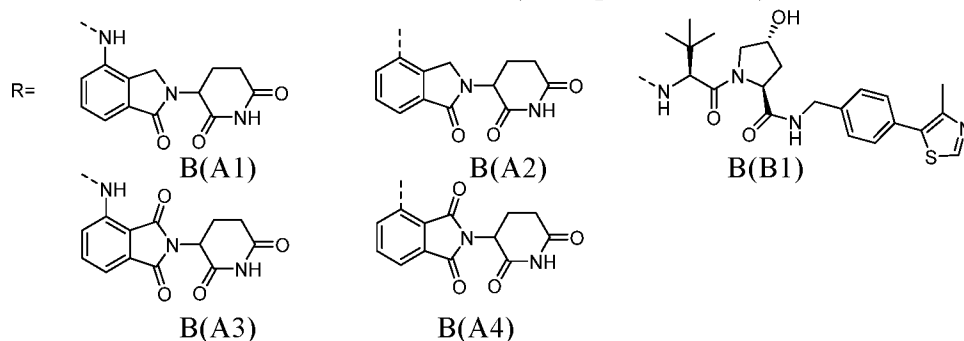
其中, $n=1\sim 15$ (较佳地, $n=1\sim 8$, 更佳地, $n=2\sim 7$), Ab 代表抗体; ---代表 Ab 通过 N 端或 C 端的氨基酸, 或氨基酸侧链(如选自下组的氨基酸侧链: Lys、Cys), 或被还原打开二硫键而形成的巯基, 与式 III 所示的 L3(如



L3 中的 $-NH-$, $-NHR$ 或者 $-NH_2$ 基团)连接。

下面结合具体实施例, 进一步阐述本发明。应理解, 这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法, 通常按照常规条件, 或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明, 否则百分比和份数是重量百分比和重量份数。以下实施例中所用的实验材料和试剂如无特别说明均可从市售渠道获得。

实施例 1 L1-B 部分的合成

表 A1 TED 的连接子结构(即 NH₂-L2-Y-B 结构)

5

化合物编号	结构式	化合物编号	结构式
L 1		L 44	
L 2		L 45	
L 3		L 46	
L 4		L 47	
L 5		L 48	
L 6		L 49	
L 7		L 50	
L 8		L 51	
L 9		L 52	
L 10		L 53	

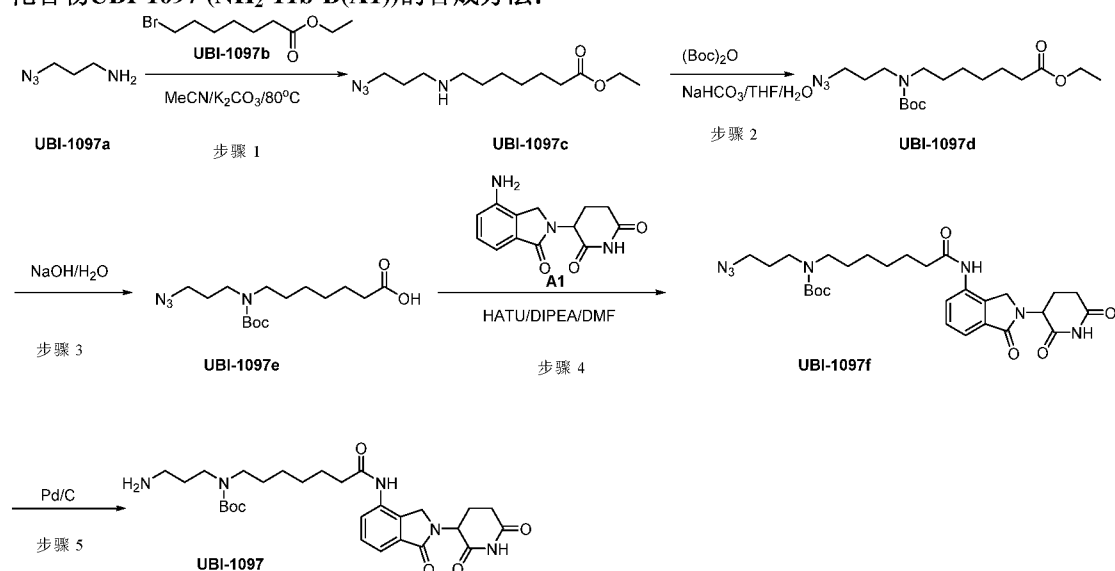
L 11		L 54	
L 12		L 55	
L 13		L 56	
L 14		L 57	
L 15		L 58	
L 16		L 59	
L 17		L 60	
L 18		L 61	
L 19		L 62	
L 20		L 63	
L 22		L 64	
L 23		L 65	
L 24		L 66	
L 25		L 67	
L 26		L 68	
L 27		L 69	
L 28		L 70	

L 29		L 71	
L 30		L 72	
L 31		L 73	
L 32		L 74	
L 33		L 75	
L 34		L 76	
L 35		L 77	
L 36		L 78	
L 37		L 79	
L 38		L 80	
L 39		L 81	
L 40		L 82	

L 41		L 83	
L 42		L 84	
L 43			

化合物 连接基团(Linker)b- 配体(Ligand)B(A)的合成方法

化合物UBI-1097 (NH₂-11b-B(A1))的合成方法:



5 步骤1: UBI-1097c

化合物 **UBI-1097a** (1.0 g, 10 mmol), 化合物 **UBI-1097b** (2.36 g, 10 mmol) 和 K_2CO_3 (2.76 g, 20 mmol) 溶于 CH_3CN (100 mL) 后室温反应 18 小时。反应完成后过滤, 滤液浓缩得到粗品, 并用硅胶柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯 = 50%~80%, 然后二氯甲烷/甲醇 = 0%~10%), 得到无色透明油状目标产物 **UBI-1097c** (450mg, 收率 18%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.37 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.77 (p, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.67 – 1.60 (m, 2H), 1.53 – 1.44 (m, 2H), 1.38 – 1.30 (m, 4H), 1.25 (t, $J = 7.1$, 1.1 Hz, 3H).

步骤2: UBI-1097d

化合物 **UBI-1097c** (450mg, 1.76mmol), 二碳酸二叔丁酯 (760mg, 3.52mmol) 和 $NaHCO_3$ (295mg, 3.52mmol) 溶于 THF (20mL), 室温反应 2 小时。反应完成后加入水 (10mL), 二氯甲烷萃取 (10mL * 3), 合并有机相后用饱和食盐水洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压旋蒸浓缩, 得到粗品 **UBI-1097d** (450mg, 收率 71.9%) 直接用于下一步。

步骤3: UBI-1097e

化合物 **UBI-1097d** (450mg, 1.26mmol) 和 $NaOH$ (200mg, 5.05 mmol) 溶于水 (0.5mL), $MeOH$ (3mL) 和 THF (3mL), 室温反应 16 小时。反应完成后浓缩得到粗品, 加水 (20 mL), 然后乙醚萃取 (10mL * 3)。水相用稀盐酸 (1M) 酸化至 pH=5, 然后用二氯甲烷萃取 (10mL * 3)。合并有机相后用无水 Na_2SO_4 干燥, 减压旋蒸浓缩, 得到化合物 **UBI-1097e** (370mg, 收率 64.4%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 3.32 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.22 – 3.14 (m, 2H), 3.10 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.70 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.54 – 1.42 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.25 (m, 4H).

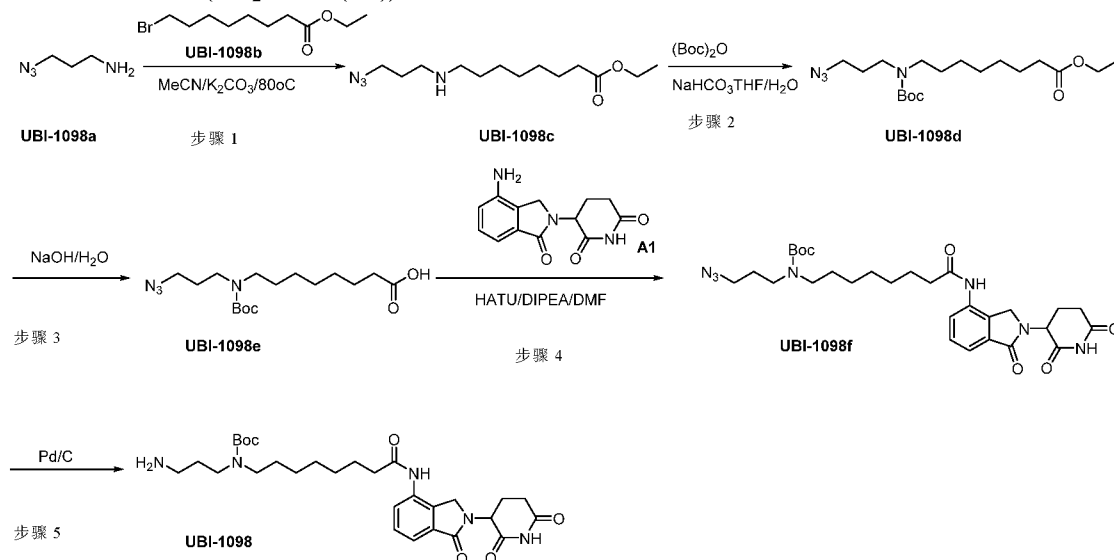
步骤4 : UBI-1097f

化合物 **UBI-1097e** (370 mg, 1.13 mmol), **B(A1)** (292 mg, 1.13 mmol), HATU (859 mg, 2.26) 溶于 DMF (3 mL) 和 DIPEA (0.3 mL), 室温反应 16 小时。反应液直接反相柱分离(MeOH/H₂O=5%~95% 45 分钟, 70%收集)得到白色固体为目标化合物 **UBI-1097f**(420mg, 产率 65.4%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.82 (dd, *J* = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.59 – 7.42 (m, 2H), 5.15 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.51 – 4.27 (m, 2H), 3.23 – 3.08 (m, 4H), 2.92 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.41 – 2.29 (m, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.71 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.61 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.38 (m, 17H). LC-MS: [M+H]⁺ = 570.2

步骤5: UBI-1097

化合物 **UBI-1097f** (420mg, 0.74mmol), Pd/C (42mg) 溶于 MeOH (1 mL)和 DCM (10mL), 在氢气环境中反应 2 小时。反应完成后过滤, 滤液浓缩得到粗品, 用冷却的无水乙醚洗(10 mL*3), 过滤得到白色固体目标化合物 **UBI-1097** (340 mg, 收率 85%)。 ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 5.15 (m, 1H), 4.37 (m, 2H), 3.21 – 3.15 (m, 3H), 3.11 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.73 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.37 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 2.03 m, 1H), 1.76 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.60 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.39 (m, 15H). LCMS: (M+H)⁺ = 543.3

化合物UBI-1098 (NH₂-12b-B(A1))的合成方法



步骤1: UBI-1098c

化合物 **UBI-1098a** (1.0 g, 10 mmol), **BUI-1098b** (2.5 g, 10 mmol)和K₂CO₃ (2.76 g, 20 mmol) 溶于 CH₃CN (100 mL), 80°C反应18小时。反应液过滤, 滤液浓缩得到粗品。粗品用柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯= 50%~80%,然后DCM/MeOH=0%~10%)得到无色油状目标化合物**UBI-1098c** (600mg, 收率22%)。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.36 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.77 (p, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.66 – 1.58 (m, 2H), 1.52 – 1.44 (m, 2H), 1.33 (m, 6H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

步骤2: UBI-1098d

化合物**UBI-1098c** (450mg, 2.22mmol), 二碳酸二叔丁酯 (960mg, 4.44mmol)和NaHCO₃ (373mg, 4.44mmol) 溶于THF(20mL), 室温反应2小时。反应完成后加入水(10mL), 二氯甲烷萃取(10mL *3), 合并有机相后用饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 减压旋蒸浓缩得到粗品**UBI-1098d** (600mg)直接用于下一步。

步骤3: UBI-1098e

化合物**UBI-1098d** (600mg, 1.62mmol), NaOH (260mg, 6.48mmol) 溶于水 (0.5mL), MeOH (3mL)和THF (3mL), 室温反应16小时。反应完成后浓缩, 加入水(20 mL), 然后乙醚萃取(10mL*3)。水相用稀盐酸(1M)酸化至pH=5, 然后二氯甲烷萃取(10mL*3)。合并有机相后用无水Na₂SO₄干燥, 减压旋蒸浓缩, 得到化合物 **UBI-1098e** (700mg, 收率92%)。

^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 3.31 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.14 (m, J = 28.8, 7.2 Hz, 4H), 2.18 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.71 (p, J = 6.8 Hz, 2H), 1.39 (s, 13H), 1.31 – 1.12 (m, 6H).

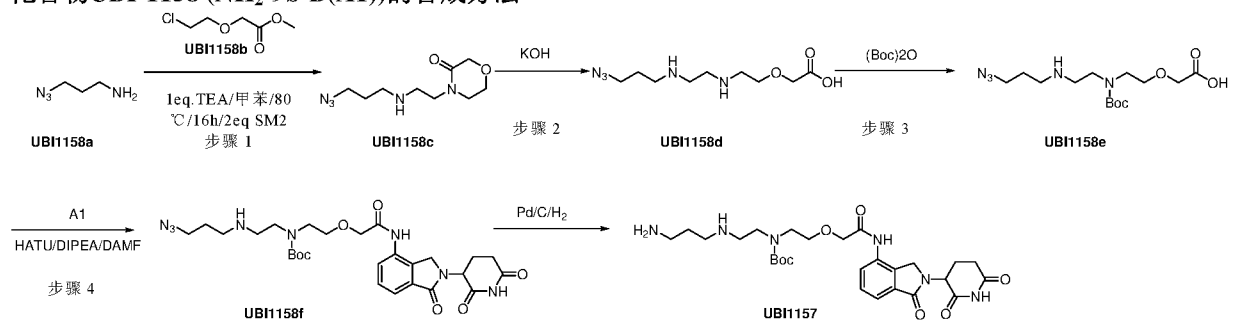
步骤 4: UBI-1098f

化合物 **UBI-1098e** (700mg, 2mmol), **B(A1)** (518mg, 2mmol), HATU (760mg, 4) 溶于 DMF (3 mL) 和 DIPEA (0.3 mL), 室温反应 16 小时。反应液直接反相柱分离 (MeOH/H₂O = 5% ~ 95% 45 分钟, 70% 收集) 得到白色固体为目标化合物 **UBI-1098f** (720mg, 收率 62%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.59 – 7.42 (m, 2H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.51 – 4.27 (m, 2H), 3.23 – 3.08 (m, 4H), 2.92 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.41 – 2.29 (m, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.71 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.61 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.38 (m, 19H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 584.2$

步骤 4: UBI-1098

化合物 **UBI-1098f** (700mg, 1.2mmol), Pd/C (70mg) 溶于 MeOH (1 mL) 和 DCM (10mL), 在氢气环境中反应 2 小时。反应完成后过滤, 滤液浓缩得到粗品, 用冷却的无水乙醚洗 (10 mL * 3), 过滤得到白色固体目标化合物 **UBI-1098** (400mg, 收率 60%)。 ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.84 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.56 – 7.39 (m, 2H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.17 (q, J = 5.4, 4.3 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.36 (q, J = 8.7, 8.2 Hz, 3H), 2.08 – 1.98 (m, 1H), 1.74 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.60 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.48 – 1.30 (m, 15H), 1.23 (s, 2H).

化合物 UBI-1158 (NH₂-9b-B(A1)) 的合成方法



步骤 1: UBI-1158c

化合物 **UBI-1158a** (2g, 20mmol), **UBI-1158b** (3.65g, 24mmol) 溶于三乙胺 (2.02g, 20mmol) 和甲苯 (100mL), 80°C 反应 18 小时。反应液浓缩后用硅胶柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯 = 50% ~ 100% 然后 MeOH/DCM = 0% ~ 10%) 得到无色油状目标化合物 **UBI-1158c** (1.4g)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 4.16 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.95 – 3.86 (m, 1H), 3.80 (dd, J = 6.0, 4.3 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 6.0, 4.3 Hz, 1H), 3.52 – 3.46 (m, 1H), 3.45 – 3.33 (m, 4H), 1.93 – 1.77 (m, 2H).

步骤 2: UBI-1158d

化合物 **UBI-1158c** (1.3g, 7.06mmol), KOH (1.19g, 21.2mmol) 溶于水 (5mL), 100°C 回流 2 小时。反应液冷却后直接用于下一步。

步骤 3: UBI-1158e

在化合物 **UBI-1158d** (1.3g, 5.4mmol) 的水溶液中加入二碳酸二叔丁酯 (2.3g, 10.7mmol) 和二氧六环 (30mL), 室温反应 2 小时。反应液浓缩, 加水 (20mL), 乙酸乙酯萃取 (10mL * 3)。水相浓缩得到粗品, 粗品溶于 MeOH/DCM = 10/1 (30 mL), 过滤, 滤液浓缩后得到目标化合物 **UBI-1158e** (1.7g)

步骤 4: UBI-1158f

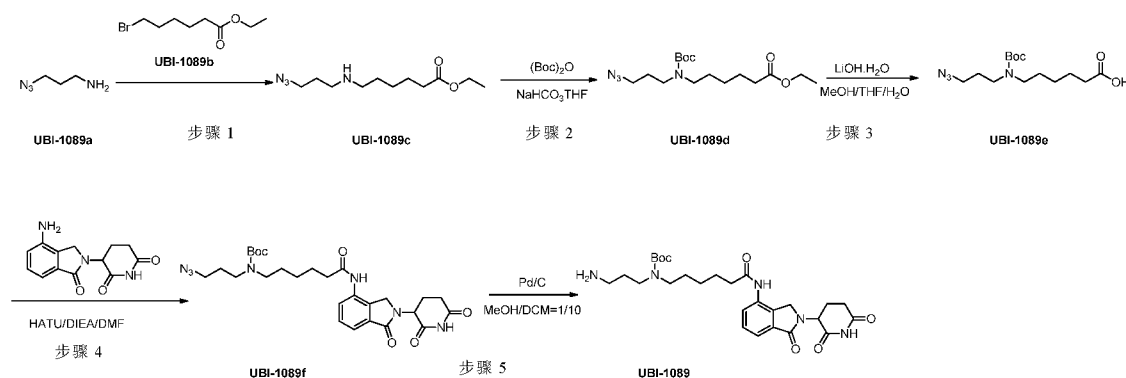
化合物 **UBI-1158e** (600mg, 1.99mmol), **B(A1)** (514mg, 1.99mmol), HATU (1.51g, 3.98mmol) 溶于 DMF (3 mL) 和 DIPEA (0.3 mL), 室温反应 16 小时。反应液直接反相柱分离 (MeOH/H₂O = 5% ~ 95% 45 分钟, 60% 收集) 得到白色固体目标化合物 **UBI-1158f** (500mg)。 LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 587.3$

步骤 5: UBI-1158

化合物 **UBI-1157f** (100mg, 0.17mmol), Pd/C (20mg) 溶于 DCM (10mL), 在氢气环境下反应 16 小时。反应

完成后过滤，滤液浓缩得到目标化合物粗品直接用于下一步。LC-MS: (M+H)⁺ = 561.3

化合物UBI-1089 (NH₂-11b-B(A1)) 的合成方法



步骤1: UBI-1089c

化合物 **UBI-1097a** (2.0 g, 20 mmol), **UBI-1097b** (3.57 g, 16 mmol) 以及 K₂CO₃ (5.52 g, 40 mmol) 溶解于乙腈 (15 mL), 然后室温反应 18 小时。反应液过滤后浓缩得粗产品。粗产品通过硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚=50%~100%, 20 分钟, 甲醇/二氯甲烷 =0%~10% 20 分钟) 得到浅黄色油状产物 **UBI-1089c** (460mg, 收率 9.5%)。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.38 (dd, *J* = 7.6, 5.9 Hz, 2H), 2.73 (td, *J* = 7.0, 3.1 Hz, 2H), 2.64 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.88 – 1.76 (m, 2H), 1.65 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.38 (dt, *J* = 10.2, 6.4 Hz, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

步骤2: UBI-1089d

化合物 **UBI-1097c** (460mg, 2 mmol), (Boc)₂O (460mg, 2 mmol) 以及 NaHCO₃ (320 mg, 4 mmol) 溶解于四氢呋喃 (10mL), 然后室温反应 2 小时。反应液加水(10mL), 用二氯甲烷萃取 (10mL*3)。合并有机相用 Na₂SO₄ 干燥后浓缩浓缩得到黄色油状粗产品 **UBI-1089d** (770mg 收率 100%), 直接用于下一步反应。

步骤3: UBI-1089e

化合物 **UBI-1089d** (770mg, 2mmol), LiOH (140mg, 3mmol) 溶解于水 (3mL), 甲醇 (3mL)和四氢呋喃 (6mL), 然后反应室温反应 18 小时。反应液浓缩后用乙酸乙酯萃取 (10mL*3), 水相用 (1M) HCl 酸化至 pH=5。然后用乙酸乙酯萃取 (10mL*3), 合并有机相后用无水硫酸钠干燥后浓缩得黄色油状产物 **UBI-1089e** (450mg, 收率 63.6%)。

步骤4: UBI-1089f

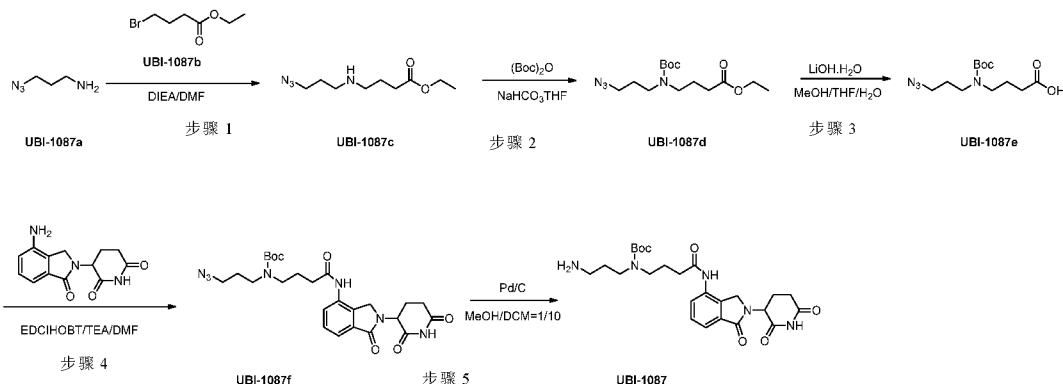
化合物 **UBI-1089e** (450mg, 1.43mmol), **B(A1)** (371mg, 1.43mmol), HATU (1.09g, 2.87) 溶解于 DMF (3mL) 和 DIPEA (0.3mL), 室温反应 18 小时。加水(10 mL)淬灭后, 用乙酸乙酯萃取(8 mL*3)。合并有机相后用无水硫酸钠干燥后浓缩得粗产物。该粗产品通过反相柱纯化(甲醇/水=5%~95%, 70%收集)得无色油状产物 **UBI-1089f** (290mg, 收率 36.5%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.14 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.49 – 4.24 (m, 2H), 3.20 – 3.11 (m, 6H), 2.99 – 2.87 (m, 1H), 2.69 – 2.51 (m, 4H), 2.35 (q, *J* = 5.7, 4.0 Hz, 3H), 1.80 – 1.56 (m, 4H), 1.37 (s, 9H), 1.28 (m, 2H)。

步骤5: UBI-1089

在氢气环境下, 化合物 **UBI-1089f** (290mg, 0.52mmol), Pd/C (29mg) 溶解于甲醇 (1 mL) 以及 二氯甲烷 (10mL), 反应液室温反应 1 小时。该反应液用硅藻土过滤, 滤液浓缩后通反相柱纯化(甲醇/水=5%~95%, 15% 收集)得黄色油状产物 **UBI-1089** (180mg, 收率 65%)。

化合物UBI-1087 (NH₂-8b-B(A1))的合成方法

**步骤1: UBI-1087c**

化合物 **UBI-1087a** (1.5 g, 15 mmol), **UBI-1087b** (1.46 g, 8 mmol) 以及 DIEA (5.81 g, 45 mmol) 溶解于 DMF (15 mL), 室温反应 18 小时。反应液加水(15mL), 乙酸乙酯萃取(15mL*3)。有机相浓缩后得粗产品。该粗产品通过硅胶柱层析(乙酸乙酯/石油醚=50%~80%, 20 分钟, 甲醇/二氯甲烷=0%~10% 20 分钟) 得无色油状产物 **UBI-1087c** (480mg, 收率 15%)。

^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 4.26 – 3.95 (m, 2H), 3.42 – 3.25 (m, 2H), 2.67 (dtd, $J = 22.1, 7.0, 1.2$ Hz, 4H), 2.36 (tt, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 2H), 1.86 – 1.67 (m, 4H), 1.51 (s, 1H), 1.40 – 1.16 (m, 3H)。

步骤2: UBI-1087d

化合物 **UBI-1087c** (480mg, 2mmol), $(\text{Boc})_2\text{O}$ (540mg, 2.2mmol) 以及 NaHCO_3 (380mg, 4 mmol) 溶解于四氢呋喃 (15mL), 室温反应两小时。反应液加水 (10mL) 后用乙酸乙酯萃取(10mL*3)。合并有机相, 通过无水硫酸钠干燥后浓缩得黄色油状粗产物 **UBI-1087d** (600mg, 收率 85%), 该粗产物直接用于下一步反应。

步骤3: UBI-1087e

化合物 **UBI-1087d** (600 mg, 1.9 mmol), $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (88 mg, 2.1 mmol) 溶解于水 (2 mL), 甲醇 (2 mL) 以及四氢呋喃 (6 mL), 室温反应 18 小时。该反应液浓缩后用乙酸乙酯萃取(10mL*3), 水相通过(1M) HCl 酸化至 pH=5, 用乙酸乙酯萃取(10mL*3)。有机相合并后通过无水硫酸钠干燥, 然后浓缩的到黄色油状产物 **UBI-1087e** (480mg, 收率 77%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.03 (s, 1H), 3.68 – 3.55 (m, 2H), 3.22 – 3.09 (m, 4H), 2.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.75 – 1.62 (m, 4H), 1.39 (s, 9H)。

步骤4: UBI-1087f

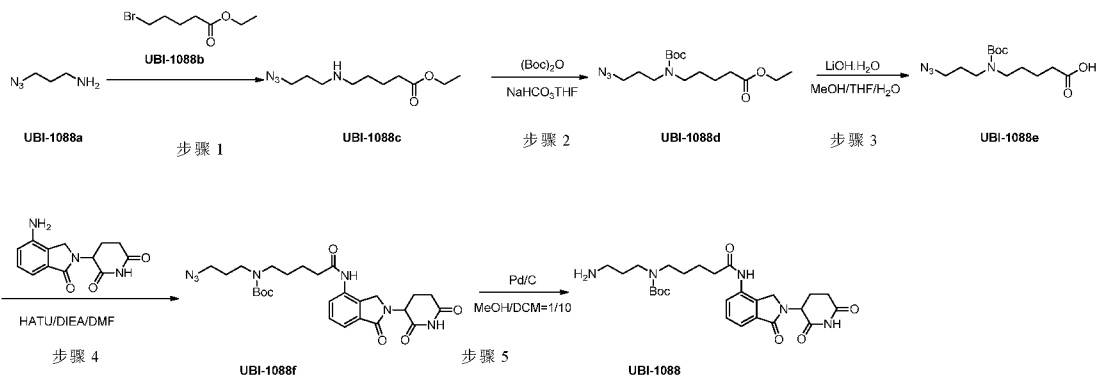
化合物 **UBI-1087e** (420 mg, 1.47 mmol), **B(A1)** (380 mg, 1.47 mmol), EDCI (564 mg, 2.94 mmol), HOBT (595 mg, 4.41 mmol) 以及 TEA (445 mg, 4.41 mmol) 溶解于 DMF (12 mL), 室温下反应 18 小时。反应液加水 (10 mL) 淬灭后, 用乙酸乙酯萃取(15 mL*3)。有机相合并后用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后通反相柱纯化得到黄色固体产物 **UBI-1087f** (280mg, 收率 36%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.06 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.64 – 7.28 (m, 2H), 5.15 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.49 – 4.21 (m, 2H), 2.93 (ddd, $J = 18.6, 13.5, 5.3$ Hz, 1H), 2.61 (d, $J = 18.3$ Hz, 2H), 2.38 – 2.32 (m, 2H), 2.17 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.06 – 1.95 (m, 1H), 1.88 – 1.59 (m, 8H), 1.39 (d, $J = 1.8$ Hz, 9H)。

步骤5: UBI-1087

在氢气环境下, 化合物 **UBI-1087f** (280mg, 0.53mmol), Pd/C (28mg) 溶解于甲醇 (1 mL) 以及二氯甲烷 (10mL), 室温下反应 1 小时。反应液用硅藻土过滤, 滤液浓缩后通反相柱纯化(甲醇/水=5%~95%, 20%收集) 得到黄色油状产物 **UBI-1087** (80mg, 收率 30%)。

化合物UBI-1088 (NH₂-9b-B(A1)) 的合成方法



步骤1: UBI-1088c

化合物 **UBI-1188a** (2g, 20mmol), **UBI-1188b** (3.34g, 16mmol) 以及 K_2CO_3 (5.52g, 40mmol) 溶解于乙腈 (15mL), 该反应在室温下反应 18 小时。反应液过滤, 滤液浓缩后通过硅胶柱层析(乙酸乙酯/石油醚 = 50%~100% 20 分钟, 甲醇/二氯甲烷=0%~10% 30 分钟.) 得到浅黄色油状产物 **UBI-1188c** (700 mg, 收率 15%)。

步骤2: UBI-1088d

化合物 **UBI-1088c** (700mg, 3.1mmol), $(Boc)_2O$ (740mg, 3.4mmol) 以及 $NaHCO_3$ (520mg, 6.2mmol) 溶解于四氢呋喃 (15mL), 室温下反应 2 小时。反应液中加水 (10mL) 然后乙酸乙酯萃取 (10mL*3)。合并有机相, 无水硫酸钠干燥后浓缩得到黄色油状粗产品 **UBI-1088d** (1 g, 收率 100%), 该粗产品直接用于下一步反应。

步骤3: UBI-1088e

化合物 **UBI-1088d** (1g, 3 mmol), $LiOH \cdot H_2O$ (190 mg, 5 mmol) 溶于水(2 mL), 甲醇(2 mL) 以及四氢呋喃 (6 mL), 室温反应过夜。反应液浓缩后用乙酸乙酯萃取(10mL*3), 水相通过(1M) HCl 酸化至 $pH=5$, 再用乙酸乙酯萃取(10mL*3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后得到黄色油状粗产物 **UBI-1088e** (600mg, 产率 66%)。

步骤4: UBI-1088f

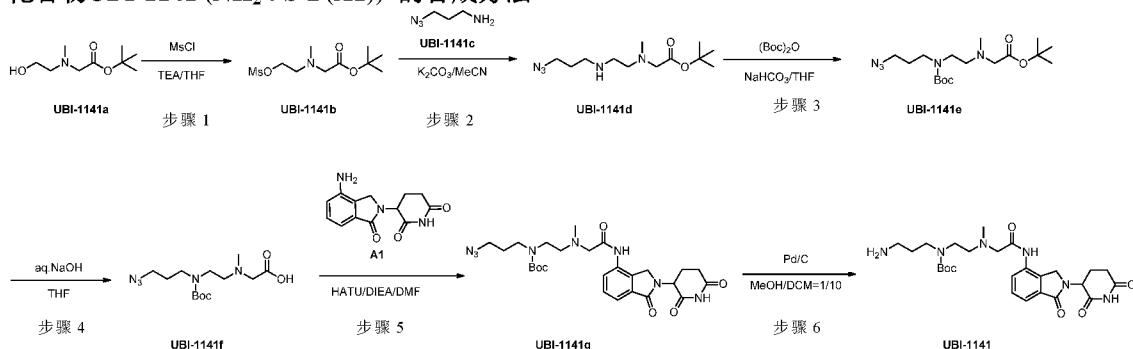
化合物 **UBI-1088e** (640mg, 2.13mmol), **B(A1)** (497mg, 1.92mmol), HATU (1.62g, 4.27mmol) 溶解于 DMF (8mL)以及 DIPEA (0.5mL), 反应室温反应 18 小时。反应液直接通反相柱纯化(甲醇/水=5%~95%, 70%收集)得到淡黄色油状产物 **UBI-1088f** (380mg, 收率 33%)。

^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.81 (dd, $J = 7.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.57 – 7.43 (m, 2H), 5.15 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.45 – 4.26 (m, 2H), 3.23 – 3.06 (m, 6H), 3.00 – 2.85 (m, 1H), 2.69 – 2.56 (m, 2H), 2.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.10 – 1.98 (m, 1H), 1.77 – 1.66 (m, 2H), 1.54 (m, 4H), 1.39 (s, 9H)。

步骤5: UBI-1088

在氢气环境下, 化合物 **UBI-1188f** (390mg, 0.72mmol), Pd/C (39mg)溶解于甲醇(1 mL), 二氯甲烷 (10mL), 室温反应 1 小时。反应液用硅藻土过滤, 滤液浓缩后得到得到黄色油状粗产物 **UBI-1088** (350 mg, 收率 95%), 该粗产物直接用于下一步反应。

化合物UBI-1141 (NH_2 -9b-B(A1)) 的合成方法



步骤1: UBI-1141b

化合物 **UBI-1141a** (2.0 g, 10.6 mmol) 溶于四氢呋喃 (25 mL)后加入 TEA (1.6 g, 15.9 mmol), 然后在 $0^\circ C$ 条件下加入 $MsCl$ (1.5 g, 12.7 mmol)。室温下反应 18 小时。反应液加水(30 mL)淬灭后用乙酸乙酯萃取(20

mL*3)。合并有机相，无水硫酸钠干燥后浓缩得到黄色油状粗产物 **UBI-1141b** (2.5 g, 收率 89%)。该粗产品直接用于下一步反应。

步骤 2: UBI-1141d

化合物 **UBI-1141c** (1.3 g, 13mmol), **UBI-1141b** (2.78g, 10mmol) 以及 K_2CO_3 (2.59 g, 26mmol) 溶解于乙腈 (15mL), 室温反应 18 小时。反应液过滤, 滤液浓缩后通过硅胶柱层析(乙酸乙酯/石油醚 = 50%~100% 20 分钟, 甲醇/二氯甲烷=0%~10% 30 分钟) 得到浅黄色油状产物 **UBI-1141d** (450 mg, 收率 16%)。

步骤 3: UBI-1141e

化合物 **UBI-1141d** (450mg, 1.7mmol), $(Boc)_2O$ (543mg, 2.5mmol) 以及 $NaHCO_3$ (279mg, 3.3mmol) 溶于四氢呋喃 (15mL), 室温下反应 2 小时。反应液加水(10mL)淬灭, 乙酸乙酯萃取(10mL*3)。合并有机相, 无水硫酸钠干燥后浓缩后得到浅黄色油状粗产物 **UBI-1141e** (550 mg, 收率 89%)。该粗产物直接用于下一步反应。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 3.30 (q, $J = 7.1$ Hz, 6H), 3.19 (s, 2H), 2.66 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.81 (p, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.46 (d, $J = 2.7$ Hz, 18H)。

步骤 4: UBI-1141f

化合物 **UBI-1141e** (550mg, 1.5 mmol) 溶解于 50% aq. NaOH (10 mL) 和四氢呋喃 (10 mL) 中, 室温下反应 18 小时。反应液浓缩后乙酸乙酯(10mL)洗一次, 水相通过(1M) HCl 酸化至 pH=5, 再用乙酸乙酯萃取(10mL*3)。合并有机相, 无水硫酸钠干燥后浓缩后得到浅黄色油状粗产物 **UBI-1141f** (400mg, 收率 86%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 3.39 – 3.14 (m, 8H), 2.83 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.85 – 1.68 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

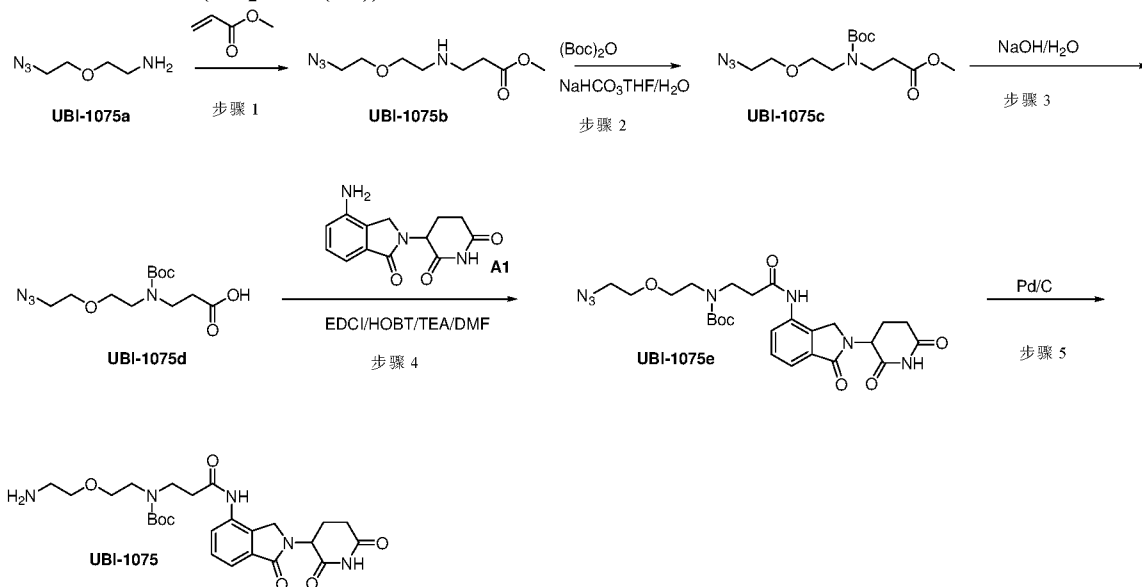
步骤5: UBI-1141g

化合物 **UBI-1141f** (200mg, 0.63mmol), **B(A1)** (148mg, 0.57mmol), HATU (483mg, 1.27mmol) 溶于 DMF (8mL) 以及 DIPEA (0.5mL), 室温下反应 16 小时。反应液直接通反相柱纯化(甲醇/水=5%~95%, 70%收集) 得到黄色油状产物 **UBI-1141g** (30mg, 收率 9%)。

步骤6: UBI-1141

在氢气环境下, 化合物 **UBI-1141g** (50mg, 0.09mmol), Pd/C (5mg) 溶于甲醇(1mL)二氯甲烷 (10 mL), 反应室温下反应 1 小时。反应液用硅藻土过滤, 滤液浓缩后得粗产品 **UBI-1141** (50 mg, 收率 100%), 该粗产品直接用于下一步反应。

化合物UBI-1075 (NH₂-9b-B(A1))的合成方法



步骤 1: UBI-1075b

化合物 **UBI-1075a** (1.0 g, 7.69 mmol) 和丙烯酸甲酯 (984 mg, 7.69 mmol) 溶解在乙腈(20 mL), 80°C 反应 18 小时, 反应完成后将反应液倒入 5 mL 水中, 用乙酸乙酯提取 (5 mL*3)。合并有机相后用饱和食盐水洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压旋蒸浓缩, 得到粗品用色谱硅胶柱层析分离(DCM/MeOH = 10/1)得到无色油状化合物(660

mg, 收率 40%)。

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 3.67 – 3.62 (m, 1H), 3.60 – 3.57 (m, 5H), 3.48 – 3.43 (m, 2H), 3.39 – 3.36 (m, 2H), 2.77–2.74 (m, 2H), 2.70–2.63 (m, 2H), 2.43–2.40 (m, 2H)。

步骤 2: UBI-1075c

化合物 **UBI-1075b** (660 mg, 3.06 mmol), 二叔丁基二碳酸酯 (975 mg, 4.58 mmol) 以及碳酸氢钠 (771 mg, 9.18 mmol) 加入到四氢呋喃 (20 mL) 中, 室温反应 2 小时, 反应完成后倒入 10 mL 水中, 二氯甲烷提取 (5 mL*3)。合并有机相后用饱和食盐水洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压旋蒸浓缩, 得到化合物 **UBI-1075c** (490 mg, 收率 64%)。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 3.60 – 3.56 (m, 5H), 3.51 – 3.48 (m, 2H), 3.43 – 3.38 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.38 (s, 4H)。

步骤 3: UBI-1075d

化合物 **UBI-1075c** (316 mg, 1.0 mmol) 和氢氧化钠 (200 mg, 5.0 mmol) 加入到水/甲醇/四氢呋喃 (0.5 mL/3 mL/3 mL) 体系中, 室温反应 16 小时, 反应完成后浓缩移除有机溶剂, 水相用盐酸 (1M) 酸化至 pH=5。然后用二氯甲烷萃取 (10 mL*3), 将合并的有机相无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩得到所需化合物 **UBI-1075d** (170 mg, 收率 56.3%)。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 12.16 (s, 1H), 3.60–3.57 (m, 2H), 3.54–3.49 (m, 2H), 3.46 (dt, J = 11.1, 5.1 Hz, 4H), 3.47 – 3.38 (m, 2H), 2.48 – 2.40 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。

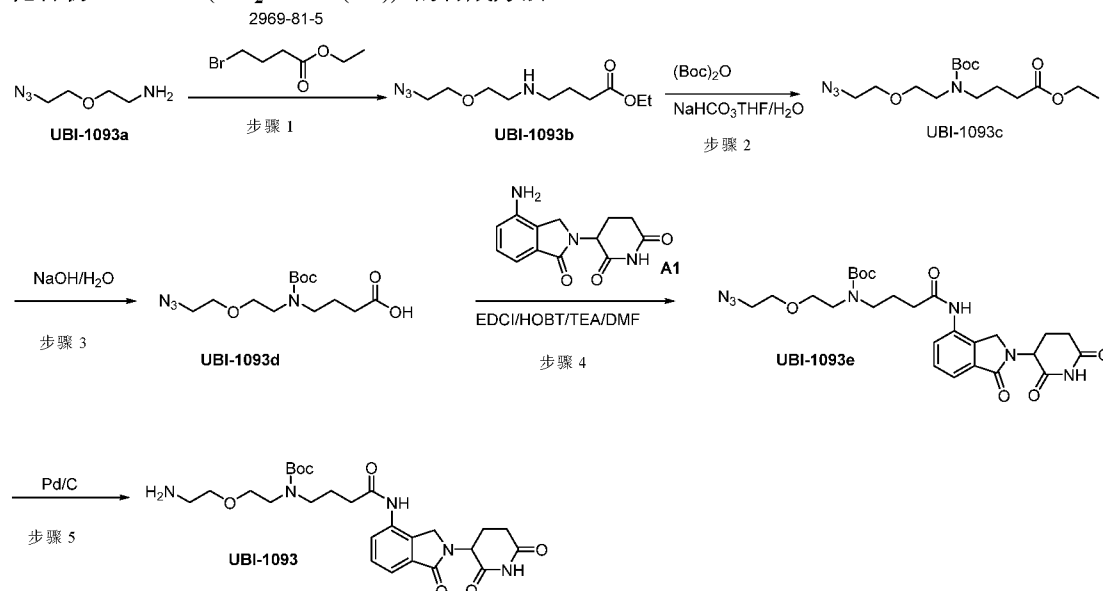
步骤 4: UBI-1075e

化合物 **UBI-1075d** (268 mg, 0.88 mmol), **B(A1)** (230 mg, 0.88 mmol), HATU (337 mg, 0.97) 以及 DIPEA (0.3 mL) 加入到无水 DMF (3 mL) 中, 室温反应 16 小时, 反应完成后浓缩移除有机溶剂, 粗品反向色谱硅胶柱层析分离 (MeOH/ H_2O = 5%~95% 45 mins, 60% 收集) 得到无色油状化合物 **UBI-1075e** (350 mg, 收率 72.7%)。

步骤 5: UBI-1075

化合物 **UBI-1075e** (200 mg, 0.37 mmol), 10% 的钯碳 (42 mg) 加入到甲醇/二氯甲烷 (1 mL/10 mL) 混合溶剂中, 在氢气环境下室温反应 2 小时。过滤后浓缩滤液得到粗品, 用冷的乙醚洗涤 (10 mL*3), 干燥后得到目标化合物无色油状物 **UBI-1075** (169 mg, 收率 88.9%)。

化合物 **UBI-1093** (**NH₂-10b-B(A1)**) 的合成方法



步骤 1: UBI-1093b

化合物 **UBI-1093a** (970 mg, 7.46 mmol), 4-溴丁酸乙酯 (1.45 g, 7.46 mmol) 以及 K_2CO_3 (2.06 g, 14.9 mmol) 溶于乙腈 (20 mL), 80°C 反应 18 小时, 反应完成后过滤, 滤液减压旋蒸浓缩, 色谱硅胶柱层析分离 (DCM/MeOH = 10/1) 得到无色油状化合物 **UBI-1093b** (710 mg, 收率 22%)。

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 4.09 – 4.02 (m, 2H), 3.62 – 3.58 (m, 2H), 3.52 – 3.48 (m, 2H), 3.41 – 3.37 (m, 2H), 2.68 – 2.64 (m, 2H), 2.58 – 2.54 (m, 2H), 2.37 – 2.35 (m, 2H), 1.63 (ddd, J = 13.8, 10.9, 7.0 Hz, 2H), 1.19 – 1.16

(m, 3H).

步骤 2: UBI-1093c

化合物 **UBI-1093b** (350 mg, 1.43 mmol), 二叔丁基二碳酸酯(469 mg, 2.15 mmol), 碳酸氢钠(360 mg, 4.29mmol)依次加入到四氢呋喃(20mL)中, 室温反应 2 小时。反应完成后倒入 10 mL 水, 二氯甲烷提取 (5mL*3)。

5 合并有机相后用饱和食盐水洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压旋蒸浓缩, 得到无色油状化合物 **UBI-1093c** (320 mg, 收率 71%)。

步骤 3: UBI-1093d

化合物**UBI-1093c**(300 mg, 0.87 mmol)、氢氧化钠 (69.6 mg, 1.74mmol)依次加入到水/甲醇/四氢呋喃 (0.5mL/3mL/3mL)体系中, 室温反应16小时, 反应完成后浓缩移除有机溶剂, 水相用盐酸(1M)酸化至pH=5。然后

10 后用二氯甲烷(10ml*3)萃取, 将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩得到所需无色油状化合物**UBI-1093d**(250 mg, 收率91%)。

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 3.67 – 3.51 (m, 4H), 3.51 – 3.30 (m, 4H), 3.24 (dt, J = 12.6, 6.0 Hz, 2H), 2.16 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.73 – 1.69 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

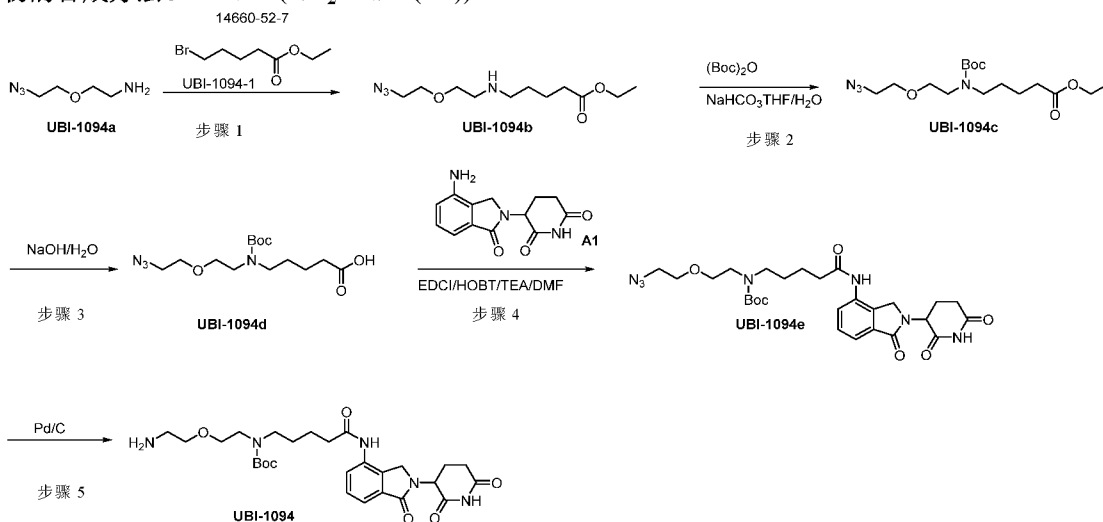
步骤 4: UBI-1093e

15 化合物 **UBI-1093d** (254 mg, 0.80 mmol), **B(A1)** (230 mg, 0.88mmol), HATU (337mg, 0.97) 以及 DIPEA (0.3mL)加入到无水 DMF(3mL)中, 室温反应 16 小时。反应完成后浓缩, 粗品用硅胶柱层析分离 (MeOH/DCM=1%~10%)得到无色油状化合物 **UBI-1093e** (220mg, 收率 49%)。

步骤 4: UBI-1093

20 化合物 **UBI-1093e** (200 mg, 0.35 mmol), 10%的钯碳(20 mg) 加入到甲醇/二氯甲烷(1 mL/10mL)混合溶剂中, 在氢气环境下室温反应 2 小时, 过滤后浓缩滤液得到粗品, 用冷的乙醚洗涤 (10mL*3), 干燥后得到无色油状化合物 **UBI-1093** (170 mg, 收率 89.4 %)。

化合物的合成方法UBI-1094 (NH₂-11b-B(A1))



步骤 1: UBI-1094b

25 化合物 **UBI-1094a** (1.0g, 7.69 mmol)、**UBI-1094-1**(1.6g, 7.69 mmol)以及三乙胺 (2.02g, 20mmol)加入到无水甲苯中 (10 mL), 80°C 反应 18 小时。反应完成后将反应液浓缩, 粗品用硅胶柱层析分离(DCM/MeOH=10/1)得到无色油状化合物 **UBI-1094b** (740 mg, 收率 37%)。

步骤 2: UBI-1094c

30 将化合物 **UBI-1094b**(350 mg, 1.35 mmol), 二叔丁基二碳酸酯(441 mg, 2.03 mmol) 以及碳酸氢钠(360 mg, 4.29mmol)依次加入到二氧六环(20mL)中, 室温反应 2 小时, 反应完成后将反应液倒入 10 mL 水中, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL*3), 合并有机相后用饱和食盐水洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压旋蒸浓缩, 得到无色油状化合物 **UBI-1094c**(390 mg, 收率 87%)。

步骤 3: UBI-1094d

将化合物 **UBI-1094c** (390 mg, 1.09 mmol), 氢氧化钠 (1.19g, 21.2mmol) 依次加入到水 (25 mL) 中, 30°C 反应 12 小时, 反应完成后浓缩, 水相用盐酸 (1M) 酸化至 pH=5。然后用二氯甲烷 (10ml*3) 萃取, 将合并的有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩得到目标化合物 **UBI-1094d** (250 mg, 产率 91%)。

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.99 (s, 1H), 3.69 – 3.48 (m, 4H), 3.39 – 3.27 (m, 6H), 2.22 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.47 (s, 4H), 1.36 (s, 9H)。

步骤 4: **UBI-1094e**

化合物 **UBI-1093d** (210 mg, 0.665 mmol), **B(A1)** (160 mg, 0.618 mmol), HATU (305 mg, 0.803 mmol) 以及 DIPEA (0.5mL) 加入到无水 DMF (5 mL) 中, 室温反应 16 小时, 反应完成后浓缩, 粗品用硅胶柱层析分离 (DCM/MeOH=10/1) 得到白色固体化合物 **UBI-1093e** (157 mg, 收率 43%)。

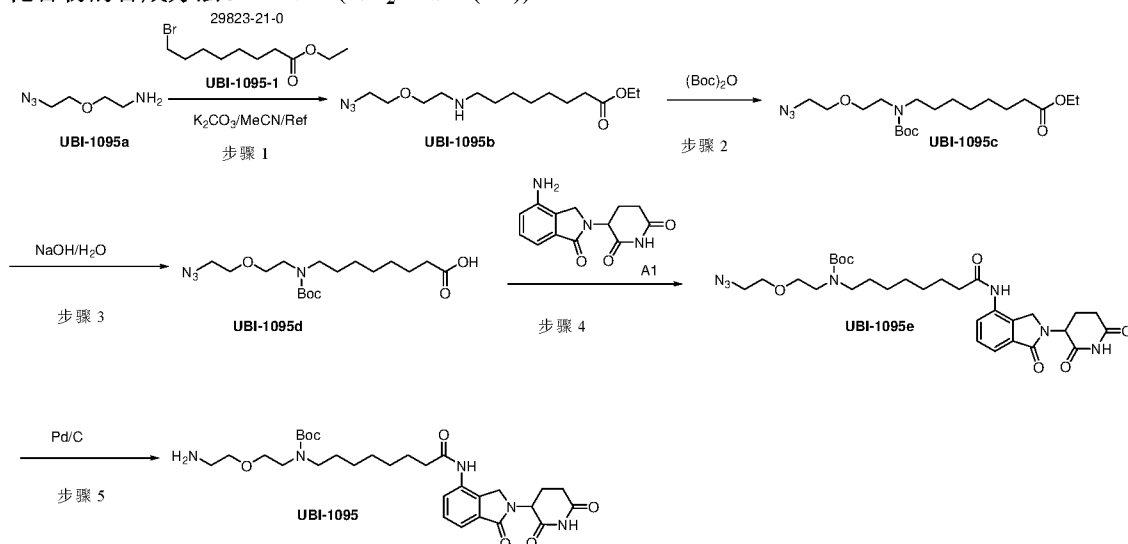
LC-MS: [M-100+H]⁺ = 472.3

步骤 5: **UBI-1094**

化合物 **UBI-1094e** (100 mg, 0.17mmol), 10% 的钯碳 (20 mg) 加入到甲醇/二氯甲烷 (1mL/10mL) 混合溶剂中, 在氢气环境下室温反应 2 小时, 反应液过滤后浓缩滤液得到粗品, 用冷的乙醚洗涤 (10mL*3), 干燥后得到目标化合物无色油状物 **UBI-1094** (81 mg, 收率 85%)。

LCMS: (M-100+H)⁺ = 446.3

化合物的合成方法 **UBI-1095** (**NH₂-14b-B(A1)**)



步骤 1: **UBI-1095b**

化合物 **UBI-1095a** (2g, 15.3mmol)、**UBI-1095-1** (3.80g, 15.3mmol) 以及三乙胺 (2.02g, 20mmol) 加入到无水甲苯中 (100 mL), 80°C 反应 18 小时, 反应完成后浓缩, 粗品用硅胶柱层析分离 (DCM/MeOH = 10/1) 得到无色油状化合物 **UBI-1095b** (740 mg, 收率 16%)。

步骤 2: **UBI-1095c**

化合物 **UBI-1095b** (1.3g, 3.7 mmol)、二叔丁基碳酸酯 (2.3g, 10.7mmol) 以及碳酸氢钠 (360 mg, 4.29mmol) 依次加入到二氧六环 (30mL) 中, 室温反应 2 小时。反应完成后将反应液倒入 10 mL 水中, 用乙酸乙酯提取 (10 mL*3)。合并有机相后用饱和食盐水洗, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压旋蒸浓缩, 得到化合物 **UBI-1095c** (1.4g, 收率 83%)。

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 3.63 – 3.51 (m, 4H), 3.45 – 3.41 (m, 2H), 3.32-3.29 (m, 2H), 3.24 (dt, *J* = 12.6, 6.0 Hz, 2H), 2.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.54 (d, *J* = 12.2 Hz, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.35 – 1.28 (m, 6H)。

步骤 3: **UBI-1095d**

将化合物 **UBI-1095c** (1.5g, 6.0 mmol), 氢氧化钠 (1.19g, 21.2mmol) 依次加入到水 (50 mL) 中, 30°C 反应 12 小时。反应完成后浓缩, 水相用盐酸 (1M) 酸化至 pH=5。然后用二氯甲烷萃取 (10ml*3), 合并有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩得到所需化合物 **UBI-1095d** (1.2 g, 收率 83%)。

步骤 4: UBI-1095e

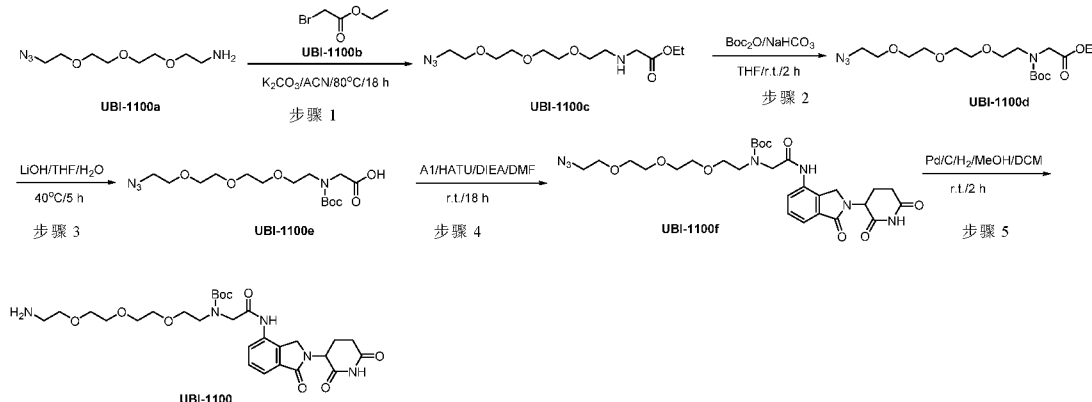
化合物 **UBI-1095d** (600 mg, 1.57 mmol), **B(A1)** (406 mg, 1.57 mmol), HATU (1.51g, 3.98 mmol) 以及 DIPEA (0.5mL) 加入到无水 DMF (5 mL) 中, 室温反应 16 小时, 反应完成后浓缩移, 粗品用硅胶柱层析分离 (DCM/MeOH = 10/1) 得到白色固体化合物 **UBI-1095e** (500 mg, 收率 51%)。

LC-MS: $[M-100+H]^+ = 515.3$

步骤 5: UBI-1095

化合物 **UBI-1095e** (100 mg, 0.17 mmol), 10% 的钨碳 (20 mg) 加入到甲醇/二氯甲烷 (1 mL/10 mL) 混合溶剂中, 在氢气环境下室温反应 16 小时。过滤后浓缩滤液得到粗品, 用冷的乙醚洗涤 (10 mL * 3), 干燥后得到目标化合物白色固体 **UBI-1095** (83 mg, 收率 86%)。

LCMS: $(M-100+H)^+ = 489.3$

化合物 UBI-1100 (NH₂-14b-B(A1)) 的合成方法:**步骤 1: UBI-1100c**

化合物 **UBI-1100a** (1.0 g, 4.58 mmol) 溶于乙腈 (30 mL) 加入无水碳酸钾 (949.8 mg, 6.87 mmol) 和 **UBI-1160b** (765.2 mg, 4.58 mmol), 然后加热至 80°C 反应 18 小时。反应冷却至室温过滤, 滤液浓缩硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 50%~100%, 然后二氯甲烷/甲醇 = 0%~10%) 得到白色固体 **UBI-1100c** (0.6 g, 收率 43%)。

步骤 2: UBI-1100d

化合物 **UBI-1100c** (0.6 g, 1.97 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL), 加入碳酸氢钠 (331.2 mg, 3.94 mmol) 和 Boc_2O (0.64 g, 2.92 mmol)。室温反应 2 小时。反应加水 (20 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL * 3)。合并有机相、无水硫酸钠干燥, 浓缩得到黄色油状粗产品 **UBI-1100d** (**V1084-016**, 400 mg, 收率 50.2%)。LCMS $[M-100]^+ = 305.1$

步骤 3: UBI-1100e

化合物 **UBI-1100d** (400 mg, 1 mmol), 氢氧化锂 (47 mg, 1.98 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 和水 (10 mL)。该体系在 40°C 反应 5 小时。水解完全后, 加水 (15 mL), 用乙酸乙酯萃取 (20 mL * 2)。水相用 1M HCl 酸化至 pH=6, 再用乙酸乙酯萃取 (40 mL * 3)。合并有机相、无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到无色油状产品 **UBI-1100e** (**V1084-019**, 320 mg, 收率 86%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 4.00 (s, 2H), 3.72 – 3.63 (m, 10H), 3.52 (s, 2H), 3.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.46 (d, $J = 10.2$ Hz, 11H)。LCMS $[M-100]^+ = 277.2$

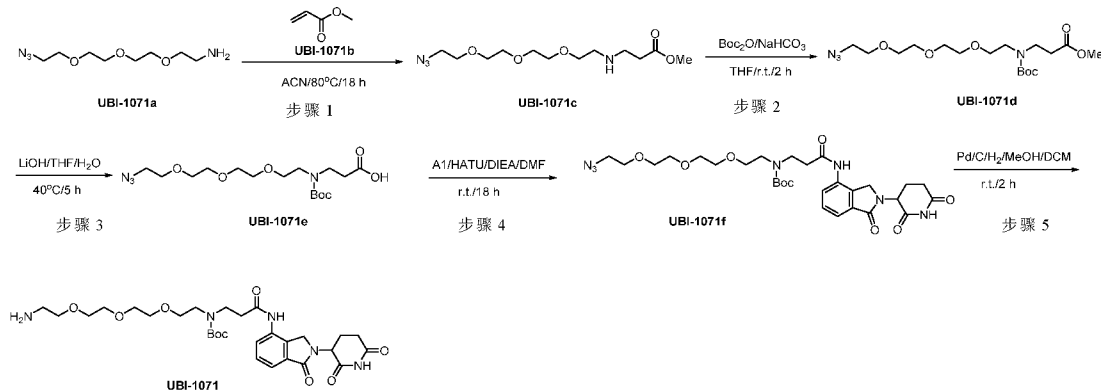
步骤 4: UBI-1100f

化合物 **UBI-1100e** (200 mg, 0.53 mmol), **B(A1)** (137.7 mg, 0.53 mmol), HATU (303 mg, 0.8 mmol), DIPEA (0.5 mL) 溶于 DMF (5 mL) 室温反应过夜。反应完全后过反相柱纯化 (MeOH/H₂O = 5%~95% 45 分钟, 70% 收集), 纯化后得到黄色油状产品 **UBI-1100f** (**V1084-035**, 180 mg, 收率 54.9%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.09 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.48 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.22 (dd, $J = 13.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.62 (d, $J = 35.7$ Hz, 12H), 3.33 (s, 2H), 2.95 – 2.80 (m, 2H), 2.42 – 2.31 (m, 1H), 2.27 – 2.21 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。LCMS $[M-100]^+ = 518.1$

步骤 5: UBI-1100

化合物 **UBI-1100e** (100 mg, 0.16 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 和甲醇 (1 mL), 加入 Pd/C (20 mg), 氢气环境下室温反应 2 小时。反应液用硅藻土过滤, 滤液浓缩得到黄色油状产物 **UBI-1100f** (130 mg, 收率 100%)。LCMS $[M+H]^+ = 592.2$

5 化合物 **UBI-1071** (**NH₂-15b-B(A1)**) 的合成方法:



步骤 1: **UBI-1071c**

化合物 **UBI-1071a** (1.0 g, 4.58 mmol), **UBI-1071b** (0.39 g, 4.58 mmol) 溶于乙腈 (30 mL), 然后加热至 80 °C 反应 18 小时。反应液浓缩硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 50%~100%, 然后二氯甲烷/甲醇 = 0%~10%) 得到黄色油状产物 **UBI-1071c** (0.4 g, 收率 28.7%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.63 - 3.47 (m, 13H), 3.44 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 2.76 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H).

步骤 2: **UBI-1071d**

化合物 **UBI-1071c** (0.4 g, 1.31 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 加入碳酸氢钠 (220.8 mg, 2.63 mmol) 和 Boc_2O (430 mg, 1.97 mmol), 室温反应 2 小时。反应加水 (20 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL * 3)。合并有机相、无水硫酸钠干燥, 浓缩得到黄色油状粗产品 **UBI-1071d** (0.42 g, 收率 79%)。LCMS $[M-100]^+ = 305.1$

步骤 3: **UBI-1071e**

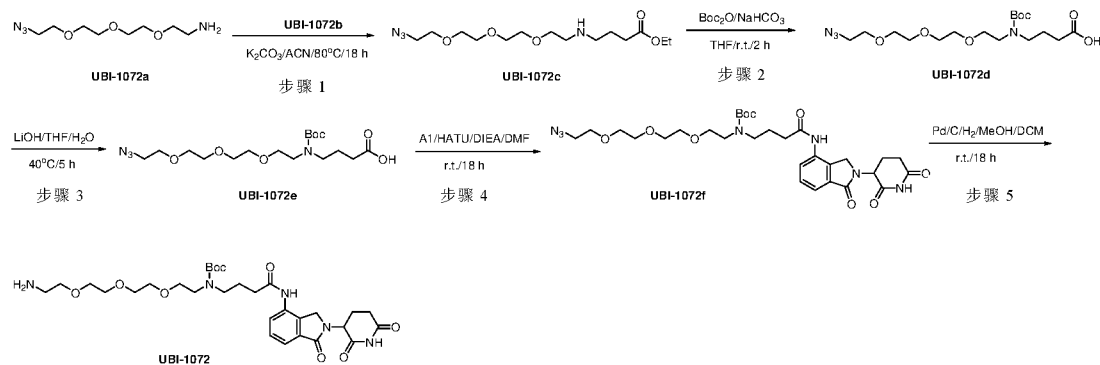
化合物 **UBI-1071d** (0.4 g, 0.99 mmol), 氢氧化锂 (47.8 mg, 1.98 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 和水 (10 mL)。该体系在 40 °C 反应 5 小时。水解完全后, 加水 (30 mL), 用乙酸乙酯萃取杂质 (20 mL * 2)。水相用 1M HCl 酸化至 pH=6, 再用乙酸乙酯萃取 (40 mL * 3)。合并有机相、无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到无色油状产品 **UBI-1071e** (**V1084-010**, 320 mg, 收率 82.9%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.15 (s, 1H), 3.63 - 3.58 (m, 2H), 3.58 - 3.49 (m, 8H), 3.46 (s, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 4H), 3.32 - 3.27 (m, 2H), 2.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.39 (s, 9H). LCMS $[M-100]^+ = 291.2$

步骤 4: **UBI-1071f**

化合物 **UBI-1071e** (200 mg, 0.51 mmol), **B(A1)** (132.8 mg, 0.51 mmol), HATU (292.2 mg, 0.77 mmol), DIPEA (0.5 mL) 溶于 DMF (5 mL) 室温反应过夜。反应完全后过反相柱纯化 (MeOH/H₂O = 5%~95% 45 分钟, 70% 收集), 纯化后得到黄色油状产品 **UBI-1071f** (150 mg, 收率 46.7%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.83 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 7.90 - 7.75 (m, 1H), 7.57 - 7.37 (m, 2H), 5.21 - 5.10 (m, 1H), 4.47 - 4.26 (m, 2H), 3.55 - 3.47 (m, 16H), 3.31 - 3.26 (m, 2H), 3.00 - 2.85 (m, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 3H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.38 (s, 9H). LCMS $[M-100]^+ = 532.2$

步骤 5: **UBI-1071**

化合物 **UBI-1071f** (100 mg, 0.74 mmol) 溶于混合溶剂二氯甲烷 (10 mL) 和甲醇 (1 mL) 加入 Pd/C (20 mg) 氢气环境下室温反应 2 小时。反应液用硅藻土过滤, 滤液浓缩得到黄色油状产物 **UBI-1071** (130 mg, 收率 86.5%)。LCMS $[M+H]^+ = 606.2$.

化合物 UBI-1072 (NH₂-16b-B(A1)) 的合成方法:

步骤 1: UBI-1072c

化合物 **UBI-1072a** (1.0 g, 4.58 mmol) 溶于乙腈(30 mL), 加入无水碳酸钾 (0.95 g, 6.87 mmol)和 **UBI-1160b**(0.89 g, 4.58 mmol), 然后加热至80°C反应18小时。反应冷却至室温过滤, 滤液浓缩硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯= 50%~100%,然后二氯甲烷/甲醇 = 0%~10%) 得到黄色油状产物 **UBI-1072c** (530 mg, 收率 34.8%)。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 5.83 (s, 1H), 4.14 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.89 – 3.81 (m, 2H), 3.69 (d, *J* = 3.1 Hz, 10H), 3.43 (dd, *J* = 5.6, 4.4 Hz, 2H), 3.16 – 3.09 (m, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.47 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.11 (s, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

步骤 2: UBI-1072d

化合物 **UBI-1072c** (0.5 g, 1.5 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 加入碳酸氢钠(252.7 mg, 3.01 mmol)和Boc₂O (492.4 mg, 2.26 mmol)。室温反应2小时。反应加水 (20 mL) 淬灭用乙酸乙酯萃取(20 mL*3)。合并有机相、无水硫酸钠干燥, 浓缩得到黄色油状粗产品**UBI-1072d** (0.52 g, 收率80%)。LCMS [M-100]⁺ = 233.1

步骤 3: UBI-1072e

化合物**UBI-1072d** (400 mg, 0.93 mmol), 氢氧化锂(44.3 mg, 1.85 mmol)溶于四氢呋喃 (20 mL)和水 (10 mL)。该体系在40°C 反应 5 小时。水解完全后, 加水 (15 mL), 用乙酸乙酯萃取杂质(20 mL*2)。水相用 1M HCl 酸化至 pH=6, 再用乙酸乙酯萃取(40 mL*3)。合并有机相、无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到无色油状产品 **UBI-1072e** (300 mg, 收率80.2%)。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 3.67 (d, *J* = 5.0 Hz, 8H), 3.64 – 3.60 (m, 4H), 3.40 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.35 – 3.30 (m, 2H), 2.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.85 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 11H). LCMS [M-100]⁺ = 305.2

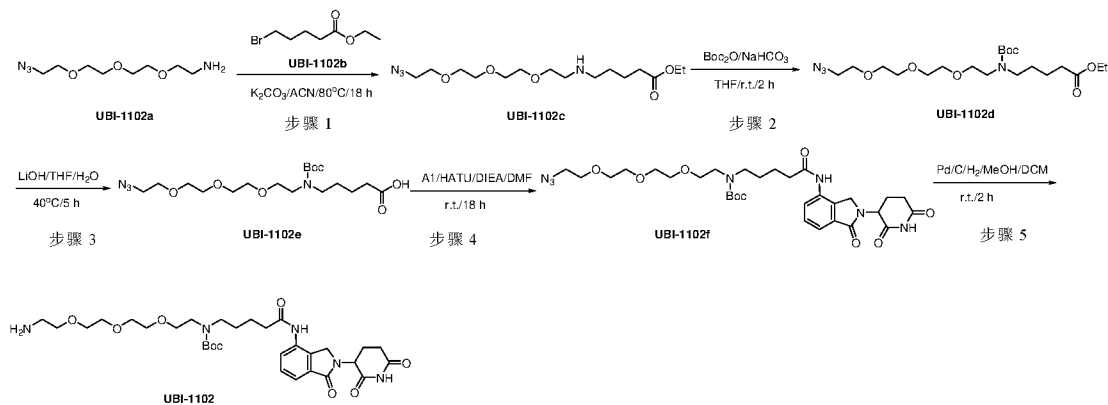
步骤 4: UBI-1072f

化合物 **UBI-1072e** (200 mg, 0.49 mmol), **B(A1)** (128.2 mg, 0.49 mmol), HATU (282 mg, 0.74 mmol), DIPEA (0.5 mL)溶于 DMF (5 mL) 室温反应过夜。反应完全后过反相柱纯化 (MeOH/H₂O=5%~95% 45 分钟, 70%收集), 纯化后得到黄色油状产品 **UBI-1072f** (150 mg, 收率 47%)。LCMS [M-100]⁺ = 546.1

步骤 5: UBI-1072

化合物 **UBI-1072e** (100 mg, 0.15 mmol) 溶于混合溶剂二氯甲烷 (10 mL)和甲醇 (1 mL), 加入 Pd/C (20 mg), 氢气环境下室温反应 2 小时。反应液用硅藻土过滤, 滤液浓缩得到黄色油状产物 **UBI-1072** (80 mg, 收率 55.6%)。LCMS [M+H]⁺ = 620.2

化合物 UBI-1102 (NH₂-17b-B(A1)) 的合成方法:



步骤 1: UBI-1102c

化合物 **UBI-1102a** (1.0 g, 4.58 mmol) 溶于乙腈(30 mL)加入无水碳酸钾 (950 mg, 6.87 mmol)和**UBI-1102b** (0.88 g, 1.92 mmol), 然后加热至80°C反应18小时。反应冷却至室温过滤, 滤液浓缩硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯= 50%~100%,然后二氯甲烷/甲醇 = 0%~10%) 得到黄色油状产物 **UBI-1102c** (0.5 g, 收率25%)。

^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.71 – 3.60 (m, 11H), 3.40 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.86 – 2.77 (m, 2H), 2.70 – 2.62 (m, 2H), 2.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.17 (s, 2H), 1.73 – 1.50 (m, 4H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

步骤 2: UBI-1102d

化合物 **UBI-1102c** (0.5 g, 1.44 mmol) 溶于四氢呋喃 (30 mL) 加入碳酸氢钠 (121 mg, 2.16 mmol)和 Boc_2O (0.47 g, 2.17 mmol)。室温反应2小时。反应加水 (20 mL) 淬灭用乙酸乙酯萃取(20 mL*3)。合并有机相、无水硫酸钠干燥, 浓缩得到黄色油状粗产品**UBI-1102d** (0.45 g, 收率60.7%)。

步骤 3: UBI-1102e

化合物**UBI-1102d** (0.4 g, 0.9 mmol), 氢氧化锂(40 mg, 1.79 mmol)溶于四氢呋喃 (20 mL)和水 (10 mL)。该体系在40°C 反应 5 小时。水解完全后, 加水 (15 mL), 用乙酸乙酯萃取杂质(20 mL*2)。水相用1M HCl 酸化至 pH=6, 再用乙酸乙酯萃取(40 mL*3)。合并有机相、无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到无色油状产品 **UBI-1102e** (300 mg, 收率83.6%)。

^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.30 (s, 1H), 3.71 – 3.55 (m, 12H), 3.38 (q, $J = 11.2, 8.1$ Hz, 4H), 3.26 (s, 2H), 2.41 – 2.32 (m, 2H), 1.65 – 1.56 (m, 4H), 1.45 (d, $J = 1.7$ Hz, 9H)。

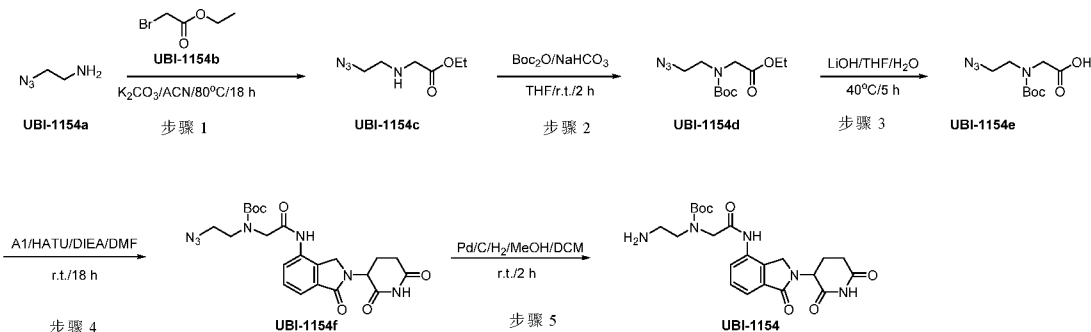
步骤 4: UBI-1102f

化合物 **UBI-1102e** (300 mg, 0.72 mmol), **B(A1)** (150 mg, 0.57 mmol), HATU (408.9 mg, 1.08 mmol), DIPEA (0.5 mL) 溶于 DMF (5 mL) 室温反应过夜。反应完全后过反相柱纯化 (MeOH/H₂O=5%~95% 45 分钟, 70% 收集), 纯化后得到黄色油状产品 **UBI-1102f** (135 mg, 收率 35.2%)。LCMS $[\text{M}-100]^+ = 574$

步骤 5: UBI-1102

溶于混合溶剂二氯甲烷 (30 mL)和甲醇 (3 mL) 加入 Pd/C (50 mg), 氢气环境下室温反应 2 小时。反应液用硅藻土过滤, 滤液浓缩得到黄色油状产物 **UBI-1102** (130 mg, 收率 89.8%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 648$

化合物 UBI-1154 (NH₂-5b-B(A1)) 的合成方法:



步骤 1: UBI-1154c

化合物 **UBI-1154a** (1.0 g, 11.63 mmol) 溶于乙腈(30 mL)加入无水碳酸钾 (2.41 g, 17.44 mmol)和 **UBI-1154b** (1.93 g, 11.63 mmol), 然后加热至80℃反应18小时。反应冷却至室温过滤, 滤液浓缩硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯= 50%~100%,然后二氯甲烷/甲醇 = 0%~10%) 得到黄色油状产物 **UBI-1154c** (500 mg, 收率 25%)。

步骤 2: UBI-1154d

化合物 **UBI-1154c** (500 mg, 2.91 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 加入碳酸氢钠 (731.8mg, 8.72 mmol) 和 Boc_2O (1.27 g, 5.81 mmol)。室温反应2小时。反应加水 (20 mL) 淬灭用乙酸乙酯萃取(20 mL*3)。合并有机相、无水硫酸钠干燥, 浓缩得到黄色油状粗产品**UBI-1154d** (0.48 g, 收率60.7%)。LCMS $[\text{M}-100]^+ = 173.1$

步骤 3: UBI-1154e

化合物**UBI-1154d** (0.4 g, 1.47 mmol), 氢氧化锂(70 mg, 2.94 mmol)。溶于四氢呋喃 (20 mL)和水 (10 mL)。该体系在40℃ 反应 5 小时。水解完全后, 加水 (30 mL), 用乙酸乙酯萃取杂质(20 mL*2)。水相用1M HCl 酸化至 pH=6, 再用乙酸乙酯萃取(40 mL*3)。合并有机相、无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到无色油状产品 **UBI-1154e** (230 mg, 收率83.6%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 4.03 (s, 2H), 3.45 (d, $J = 4.1$ Hz, 4H), 1.44 (s, 9H)。

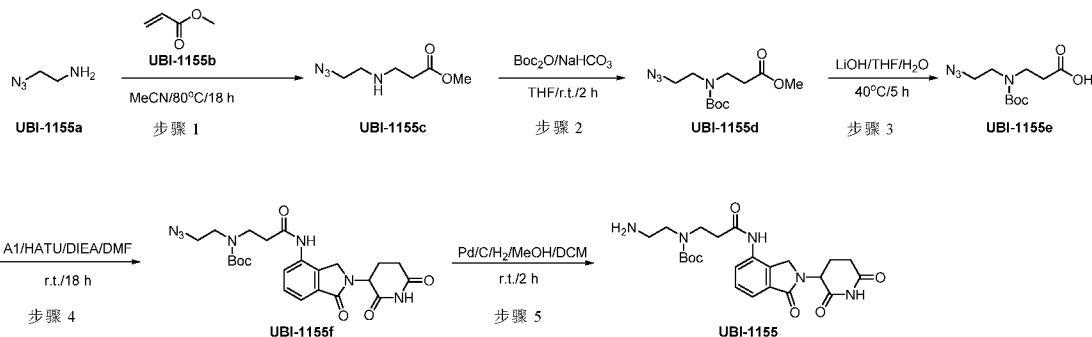
步骤 4: UBI-1154f

化合物 **UBI-1154e** (200 mg, 0.82 mmol), **B(A1)** (212.3 mg, 0.82 mmol), HATU (467 mg, 0.13 mmol), DIPEA (0.5 mL) 溶于 DMF (5 mL) 室温反应过夜。反应完全后过反相柱纯化 (MeOH/H₂O=5%~95% 45 分钟, 70% 收集), 纯化后得到黄色油状产品 **UBI-1154f** (140 mg, 收率 35.2%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 486.1$

步骤 5: UBI-1154

化合物 **UBI-1154e** (100 mg, 0.21 mmol) 溶于混合溶剂二氯甲烷 (10 mL)和甲醇 (1 mL) 加入 Pd/C (20 mg) 氢气环境下室温反应 2 小时。反应液用硅藻土过滤, 滤液浓缩得到黄色油状产物 **UBI-1154f** (85 mg, 收率 89.8%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 460.2$

化合物 **UBI-1155** (**NH₂-6b-B(A1)**) 的合成方法:

**步骤 1: UBI-1155c**

化合物 **UBI-1155a** (1.0 g, 11.63 mmol), **UBI-1155b** (1.0 g, 11.63 mmol) 溶于乙腈(30 mL), 然后加热至80℃反应18小时。反应液浓缩硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯= 50%~100%,然后二氯甲烷/甲醇 = 0%~10%) 得到黄色油状产物 **UBI-1155c** (0.4 g, 收率30%)。

步骤 2: UBI-1155d

化合物 **UBI-1155c** (500 mg, 2.90 mmol)溶于四氢呋喃 (20 mL) 加入碳酸氢钠 (732 mg, 8.71 mmol)和 Boc_2O (1.27 g, 5.81 mmol), 室温反应2小时。反应加水 (20 mL) 淬灭用乙酸乙酯萃取(20 mL*3)。合并有机相、无水硫酸钠干燥, 浓缩得到黄色油状粗产品**UBI-1155d** (500 mg, 收率44.3%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 3.69 (s, 3H), 3.54 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.48 - 3.35 (m, 4H), 2.68 - 2.53 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。LCMS $[\text{M}-100]^+ = 173.1$

步骤 3: UBI-1155e

化合物**UBI-1155d** (500 mg, 1.84 mmol), 氢氧化锂(88.0 mg, 3.67 mmol)溶于四氢呋喃 (20 mL)和水 (10 mL)。该体系在40℃ 反应 5 小时。水解完全后, 加水 (30 mL), 用乙酸乙酯萃取杂质(20 mL*2)。水相用

1M HCl 酸化至pH=6, 再用乙酸乙酯萃取(40 mL*3)。 合并有机相、无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到无色油状产品**UBI-1155e** (350 mg, 收率73.8%)。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.68 (s, 1H), 3.54 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.49 – 3.30 (m, 4H), 2.65 (s, 2H), 1.47 (s, 9H). LCMS [M-100]⁺ = 159.1

步骤 4: UBI-1155f

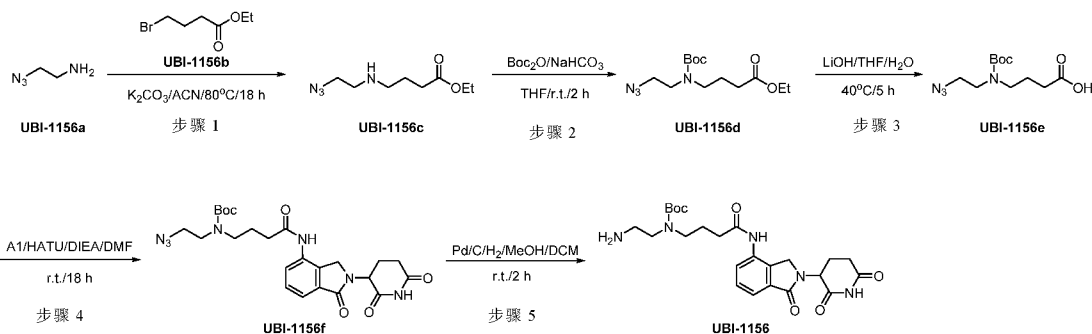
5 化合物 **UBI-1155e** (200 mg, 0.74 mmol), **B(A1)** (183.9 mg, 0.74 mmol), HATU (419 mg, 1.10 mmol), DIPEA (0.5 mL) 溶于 DMF (5 mL) 室温反应过夜。 反应完全后过反相柱纯化 (MeOH/H₂O=5%~95% 45 分钟, 70% 收集), 纯化后得到黄色油状产品 **UBI-1155f** (**V1084-066**, 200 mg, 收率 51.7%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.56 – 7.43 (m, 2H), 5.15 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.45 – 4.28 (m, 2H), 3.50 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.46 – 3.37 (m, 4H), 3.27 – 2.87 (m, 2H), 2.64 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.39 – 2.00 (m, 2H), 1.40 (s, 9H). LCMS [M+H]⁺ = 400.2

步骤 5: UBI-1155

10 化合物 **UBI-1155e** (200 mg, 0.74 mmol) 溶于混合溶剂二氯甲烷 (30 mL) 和甲醇 (3 mL) 加入 Pd/C (40 mg) 氢气环境下室温反应 2 小时。 反应液用硅藻土过滤, 滤液浓缩得到黄色油状产物 **UBI-1155f** (130 mg, 收率 68.6%)。 LCMS [M+H]⁺ = 474.2

15

化合物的合成方法: UBI-1156 (NH₂-7b-B(A1))



步骤 1: UBI-1156c

20 化合物 **UBI-1156a** (1.0 g, 11.63 mmol) 溶于乙腈 (30 mL) 加入无水碳酸钾 (2.41 g, 17.44 mmol) 和 **UBI-1156b** (2.26 g, 11.63 mmol), 然后加热至 80°C 反应 18 小时。 反应冷却至室温过滤, 滤液浓缩硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 50%~100%, 然后二氯甲烷/甲醇 = 0%~10%) 得到黄色油状产物 **UBI-1156c** (650 mg, 收率 27%)。 LCMS [M+H]⁺ = 201.1

步骤 2: UBI-1156d

25 化合物 **UBI-1156c** (500 mg, 2.5 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 加入碳酸氢钠 (731.8 mg, 7.50 mmol) 和 Boc₂O (1.09 g, 5.0 mmol)。 室温反应 2 小时。 反应加水 (40 mL) 淬灭用乙酸乙酯萃取 (20 mL*3)。 合并有机相、无水硫酸钠干燥, 浓缩得到黄色油状粗产品 **UBI-1156d** (500 mg, 收率 66.7%)。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.48 – 3.32 (m, 4H), 3.29 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.86 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

步骤 3: UBI-1156e

30 化合物 **UBI-1156d** (500 mg, 1.66 mmol), 氢氧化锂 (79.73 mg, 3.33 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 和水 (10 mL)。 该体系在 40°C 反应 5 小时。 水解完全后, 加水 (30 mL), 用乙酸乙酯萃取杂质 (20 mL*2)。 水相用 1M HCl 酸化至 pH=6, 再用乙酸乙酯萃取 (40 mL*3)。 合并有机相、无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到无色油状产品 **UBI-1156e** (400 mg, 收率 88.2%)。 LCMS [M+H]⁺ = 173.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.40 (dd, *J* = 6.3, 4.7 Hz, 2H), 3.33 (dd, *J* = 7.1, 5.5 Hz, 2H), 3.18 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.16 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.68 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H).

步骤 4: UBI-1156f

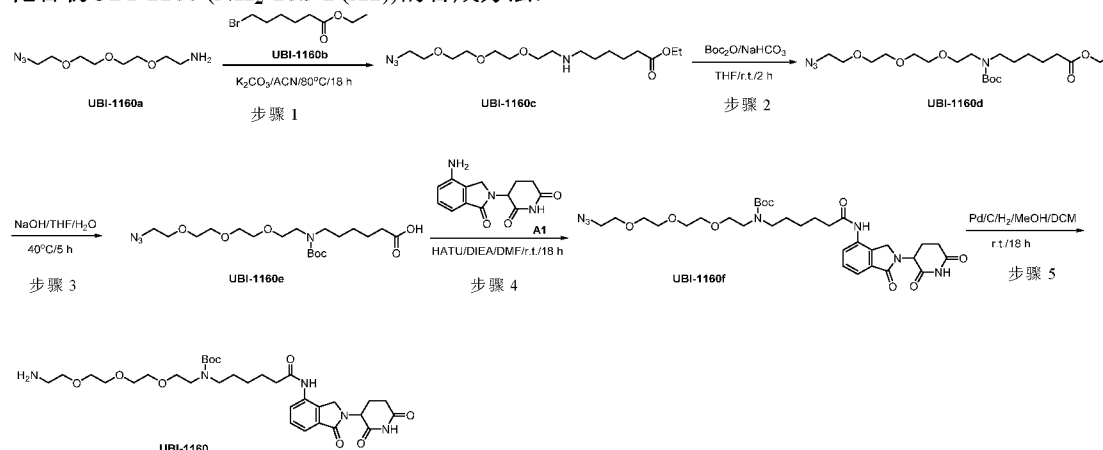
35 化合物 **UBI-1156e** (200 mg, 0.735 mmol), **B(A1)** (191.2 mg, 0.735 mmol), HATU (419.12 mg, 1.1 mmol) and

DIPEA (0.5 mL)溶于 DMF (5 mL) 室温反应过夜。反应完全后过反相柱纯化 (MeOH/H₂O=5%~95% 45 分钟, 70%收集), 纯化后得到黄色油状产品 **UBI-1156f** (100 mg, 收率 26.5%)。LCMS [M-100]⁺ = 414.1

步骤 5: UBI-1156

化合物 **UBI-1156e** (100 mg, 0.20 mmol)溶于混合溶剂二氯甲烷 (20 mL)和甲醇 (2 mL) 加入 Pd/C (20 mg) 氢气环境下室温反应 2 小时。反应液用硅藻土过滤, 滤液浓缩得到黄色油状产物 **UBI-1156f** (100 mg, 收率 80.3%)。LCMS [M+H]⁺ = 488.1

化合物UBI-1160 (NH₂-18b-B(A1))的合成方法:



步骤 1: UBI-1160c

化合物 **UBI-1160a** (1.5 g, 6.87 mmol) 溶于乙腈(30 mL), 加入无水碳酸钾 (1.9 g, 6.87 mmol)和**UBI-1160b** (1.53 g, 6.87 mmol), 80°C 反应过夜。反应冷却至室温过滤, 滤液浓缩硅胶柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇 = 95/5) 得到白色固体产品 **UBI-1160c** (1 g, 收率40%)。

步骤 2: UBI-1160d

化合物 **UBI-1160c** (1 g, 2.77 mmol) 溶于四氢呋喃 (30 mL), 加入 NaHCO₃(700 mg, 8.31 mmol)和Boc₂O (0.72 g, 3.33 mmol), 室温反应2小时。反应加水 (20 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取(20 mL*3)。有机层合并无水硫酸钠干燥浓缩, 粗产品硅胶柱层析分离(二氯甲烷/甲醇 = 90/10)得到黄色油状产物 **UBI-1160d** (2 g, 收率100%)。

步骤 3: UBI-1160e

化合物**UBI-1160d** (1.27 g, 2.77 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL)和水 (10 mL), 加入NaOH (332 mg, 8.31 mmol) 40°C 反应 5 小时。反应液浓缩, 加入饱和食盐水 (15 mL) 用乙醚萃取 (20 mL*2)。水相用1M HCl 酸化至 pH=6, 再用乙酸乙酯萃取 (40 mL*3)。有机相合并无水硫酸钠干燥过滤浓缩得到无色油状粗产品 **UBI-1160e** (500 mg, 收率42%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.97 (s, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.51-3.49 (m, 8H), 3.46 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.16-3.12 (m, 2H), 2.17-2.19 (m, 2H), 1.54-1.35 (m, 13H), 1.16-1.21 (m, 2H)。

步骤 4: UBI-1160f

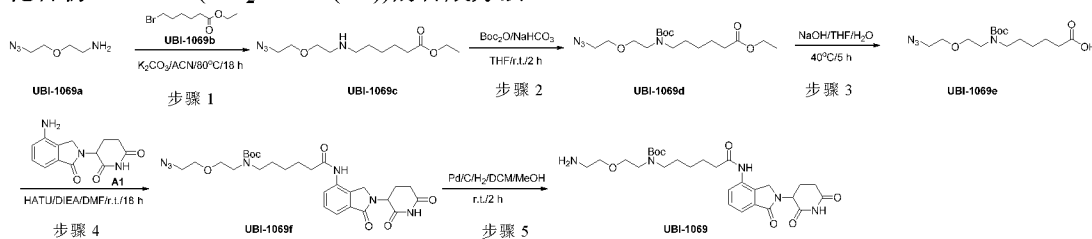
化合物 **UBI-1160e** (70 mg, 0.22 mmol), **B(A1)** (50 mg, 0.11 mmol), EDCI (32 mg, 0.165 mmol), HOBT (18 mg, 0.13 mmol), DIEA (0.5 mL) 溶于 DMF (5 mL) 室温反应过夜。补加 HATU (870 mg, 2.3 mmol)室温反应过夜。反应加水(50 mL)淬灭, 用乙酸乙酯萃取(50 mL*3)。有机层合并无水硫酸钠干燥浓缩, 粗产品硅胶柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇 = 97/3) 得到黄色油状粗产品 **UBI-1160f** (500 mg, 收率76%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.55 – 7.43 (m, 2H), 5.15 (m, 1H), 4.43 – 4.28 (m, 2H), 3.66 – 3.57 (m, 8H), 3.55 – 3.50 (m, 8H), 3.15 (m, 8H), 2.06 – 1.95 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.49 (m, 4H), 1.38 (d, 9H)。LCMS: [M-100]⁺ = 574

步骤 5: UBI-1160

化合物 **UBI-1160e** (500 mg, 0.74 mmol)溶于混合溶剂二氯甲烷 (30 mL)和甲醇 (3 mL), 加入Pd/C (500 mg), 氢气环境下反应2小时。硅藻土过滤, 滤液浓缩得到黄色油状产物 **UBI-1160f** (130 mg, 收率27%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.20 – 7.11 (m, 1H), 5.15 (dd,

1H), 4.45 – 4.24 (m, 2H), 3.68 – 3.38 (m, 15H), 3.27 (m, 2H), 3.14 (m, 5H), 3.01 – 2.93 (m, 3H), 2.68 – 2.59 (m, 1H), 2.39 – 2.31 (m, 2H), 2.08 – 1.99 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.38 (d, 9H). LCMS: $[M+H]^+ = 648$

化合物UBI-1069(NH₂-12b-B(A1))的合成方法:



步骤 1: UBI-1169c

化合物 **UBI-1169a** (1.5 g, 11.5 mmol) 溶于乙腈(30 mL), 加入无水碳酸钾(3.18 g, 23 mmol)和**UBI-1169b** (2.56 g, 11.5 mmol), 80°C 反应过夜。反应冷却至室温过滤, 滤液浓缩硅胶柱层析分离(二氯甲烷/甲醇 = 95/5) 得到白色固体产品 **UBI-1169c** (1.3 g, 收率41%)。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.70 – 3.59 (m, 4H), 3.38 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.86 – 2.79 (m, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 2H), 2.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.69 – 1.60 (m, 2H), 1.53 (p, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.42 – 1.34 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

步骤 2: UBI-1169d

化合物 **UBI-1169c** (1.3 g, 4.77 mmol) 溶于四氢呋喃 (30 mL) 加入 NaHCO₃ (1.2 g, 14.33 mmol)和 Boc₂O (1.24 g, 5.72 mmol), 室温反应 2 小时。反应加水 (20 mL) 淬灭用乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取。有机层合并无水硫酸钠干燥浓缩得到黄色油状粗产品 **UBI-1169d** (2.5 g, 收率 100%)。

步骤 3: UBI-1169e

化合物 **UBI-1169d** (1.7 g, 4.77 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL)和水 (10 mL), 加入氢氧化钠 (572 mg, 14.31 mmol), 反应 40°C 搅拌5小时。反应液浓缩, 加入饱和食盐水 (15 mL) 用乙醚萃取 (20 mL*2)。水相用1M HCl 酸化至 pH=6, 再用乙酸乙酯萃取 (40 mL*3)。有机相合并无水硫酸钠干燥过滤浓缩得到无色油状粗产品

UBI-1169e (300 mg, 收率18%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.96 (s, 1H), 3.62 – 3.56 (m, 2H), 3.51 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.38 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 3.28 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.16 (q, *J* = 7.4, 6.3 Hz, 2H), 2.19 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.50 (dt, *J* = 15.0, 7.5 Hz, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.25 – 1.17 (m, 2H).

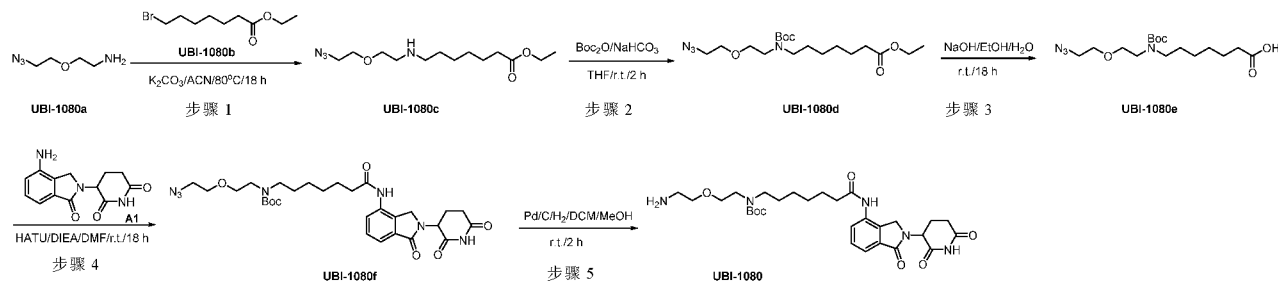
步骤 4: UBI-1069f

化合物 **UBI-1169e** (300 mg, 0.87 mmol), **B(A1)** (226 mg, 0.87 mmol), HATU (660 mg, 1.7 mmol), DIPEA (561 mg, 4.35 mmol)溶于 DMF (5 mL)室温反应过夜。反应加水 (20 mL) 淬灭, 乙酸乙酯萃取(50 mL*3)。有机层合并无水硫酸钠干燥浓缩, 粗产品硅胶柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇 = 97/3) 得到黄色油状粗产品 **UBI-1069f** (300 mg, 收率71%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 2H), 5.15 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 3.65 – 3.57 (m, 6H), 3.38 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.16 (m, 6H), 2.02 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.49 (m, 4H), 1.38 (d, 9H). LCMS: $[M-100]^+ = 486$

步骤 5: UBI-1069

化合物**UBI-1069f** (300 mg, 0.51 mmol)溶于混合溶剂二氯甲烷 (30 mL)和甲醇 (3 mL) 加入Pd/C (300 mg), 氢气环境下反应2小时。硅藻土过滤, 滤液浓缩得到黄色油状产物**UBI-1069** (200 mg, 收率70%)。LCMS: $[M+H]^+ = 560$

化合物UBI-1080(NH₂-13b-B(A1))的合成方法:



步骤 1: UBI-1180c

化合物 **UBI-1180a** (1.5 g, 11.5 mmol) 溶于乙腈 (30 mL), 加入无水碳酸钾 (3.17 g, 23 mmol) 和 **UBI-1180b** (2.73 g, 11.5 mmol), 80°C 反应过夜。反应冷却至室温过滤, 滤液浓缩硅胶柱层析分离(二氯甲烷/甲醇 = 95/5) 得到黄色油状粗产品 **UBI-1180c** (1.4 g, 收率42%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 4.12 (q, 2H), 3.72 – 3.60 (m, 4H), 3.47 (s, 1H), 3.38 (t, 2H), 2.86 – 2.76 (m, 2H), 2.65 – 2.59 (m, 2H), 2.29 (t, 2H), 1.69 – 1.58 (m, 2H), 1.56 – 1.47 (m, 2H), 1.34 (m, 4H), 1.25 (t, 3H)。

步骤 2: UBI-1180d

化合物 **UBI-1180c** (1.4 g, 4.8 mmol) 溶于四氢呋喃(30 mL), 加入 NaHCO₃ (1.2 g, 14.4 mmol) 和 Boc₂O (1.15 g, 5.28 mmol), 室温反应2小时。反应加水 (20 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取(20 mL*3)。有机层合并无水硫酸钠干燥浓缩得到黄色油状粗产品 **UBI-1180d** (2 g, 收率100%)。

步骤 3: UBI-1180

化合物 **UBI-1180d** (1.85 g, 4.8 mmol) 溶于 EtOH (20 mL) 和水(10 mL), 加入氢氧化钠(1.15 g, 28.8 mmol), 室温反应过夜。反应液浓缩, 加入饱和食盐水 (15 mL), 用乙醚萃取(20 mL*2)。水相用 1M HCl 酸化至 pH=6, 再用乙酸乙酯萃取 (40 mL*3)。有机相合并无水硫酸钠干燥过滤浓缩, 粗产物硅胶柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇 = 94/6) 得到无色油状产品 **UBI-1180** (1.4 g, 收率82%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.96 (s, 1H), 3.58 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.51 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.38 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.28 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.15 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.53 – 1.41 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.24 (m, 4H)。

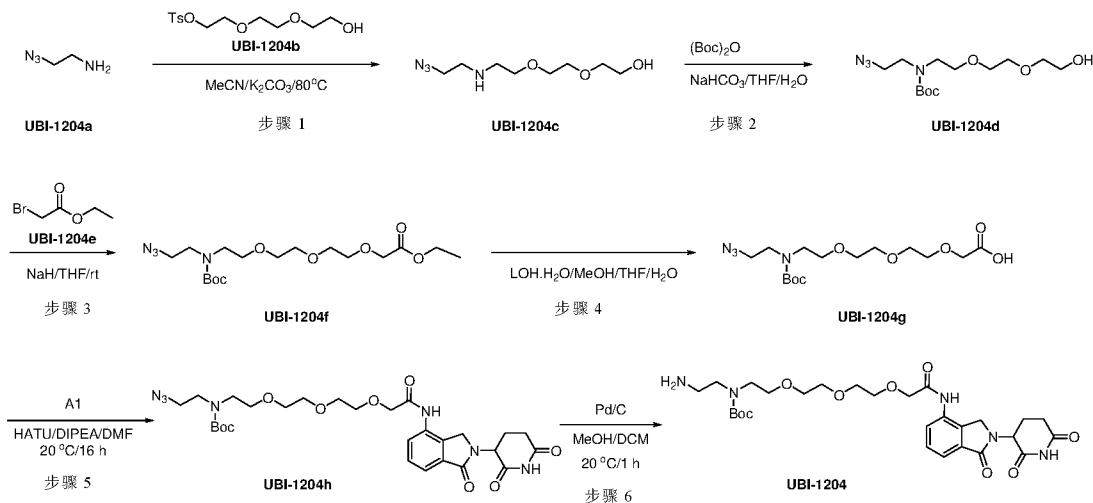
步骤 4: UBI-1180f

化合物 **UBI-1180e** (500 mg, 1.39 mmol), **B(A1)** (362 mg, 1.39 mmol), HATU (633 mg, 1.67 mmol), DIPEA (3 mL) 溶于 DMF (8 mL) 室温反应过夜。反应加水 (20 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取(50 mL*3)。有机层合并无水硫酸钠干燥浓缩, 粗产品硅胶柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇 = 93/7) 得到黄色油状产物 **UBI-1180f** (500 mg, 收率60%)。LCMS: [M+H]⁺ = 600

步骤 5: UBI-1180

化合物 **UBI-1180f** (500 mg, 0.83 mmol) 溶于混合溶剂二氯甲烷 (30 mL) 和甲醇(3 mL) 加入 Pd/C (300 mg), 氢气环境下反应 2 小时。硅藻土过滤, 滤液浓缩得到黄色油状产物过反相柱纯化(水:甲醇=97:3) 得到黄色固体产物 **UBI-1180** (270 mg, 收率 57%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.77 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 5.15 (m, 1H), 4.42 – 4.27 (m, 2H), 3.56 (m, 3H), 3.50 (m, 3H), 3.19 – 3.11 (m, 4H), 2.95 (m, 4H), 2.37 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.46 (m, 4H), 1.38 (m, 13H), 1.26 (m, 5H), 1.14 – 1.09 (m, 3H), 1.07 – 0.98 (m, 2H)。LCMS: [M+H]⁺ =

化合物 UBI-1204 (N₃-14b-B(A1))的合成方法

**步骤1: UBI-1204c**

化合物 **UBI-1204a** (5.986g, 69.52mmol), **UBI-1204b** (19.05g, 66.05mmol) 以及 K_2CO_3 (11.53 g, 83.43 mmol) 溶于乙腈 (200 mL), 该反应在室温下反应 3 小时。反应液过滤, 滤液浓缩后通过硅胶柱层析分离(甲醇/二氯甲烷 = 0%~10%) 得到无色透明油状产物 **UBI-1204c** (4.10g, 收率 26%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 3.76 - 3.71 (m, 2H), 3.70 - 3.59 (m, 8H), 3.49 - 3.41 (m, 2H), 2.86 - 2.79 (m, 4H), 2.14 - 1.97 (m, 2H)。

步骤2: UBI-1204d

化合物 **UBI-1204c** (4.100g, 18.76mmol), $(Boc)_2O$ (8.200g, 37.57mmol) 以及 $NaHCO_3$ (3.156g, 37.57mmol) 溶解于四氢呋喃 (50 mL), 室温下反应16小时。过滤, 滤液浓缩后通过柱层析分离(乙酸乙酯/石油醚 = 0%~95%) 得到无色透明油状产物 **UBI-1204d** (4.85g, 收率71%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 3.76 - 3.72 (m, 2H), 3.69 - 3.64 (m, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 6H), 3.49 - 3.39 (m, 6H), 1.93 (s, 1H), 1.47 (s, 9H)。

步骤3: UBI-1204e

化合物 **UBI-1097d** (1.00g, 3.14mmol) 溶解于四氢呋喃 (10 mL) 冷却到0 °C, 加入 NaH (0.251g, 6.28mmol), 反应十分钟。然后加入 **UBI-1204e** (0.787g, 4.71mmol), 反应室温下反应16小时。过滤, 滤液浓缩后加水(50 mL), 然后乙酸乙酯萃取(50 mL*3)。有机相合并后用水、饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥减压浓缩后通过硅胶柱层析分离(甲醇/二氯甲烷 = 0%~3%)得到无色透明油状产物 **UBI-1204f** (705mg, 收率53%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 4.22 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.77 - 3.72 (m, 2H), 3.72 - 3.67 (m, 2H), 3.67 - 3.63 (m, 2H), 3.63 - 3.55 (m, 4H), 3.48 - 3.39 (m, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

步骤4: UBI-1204g

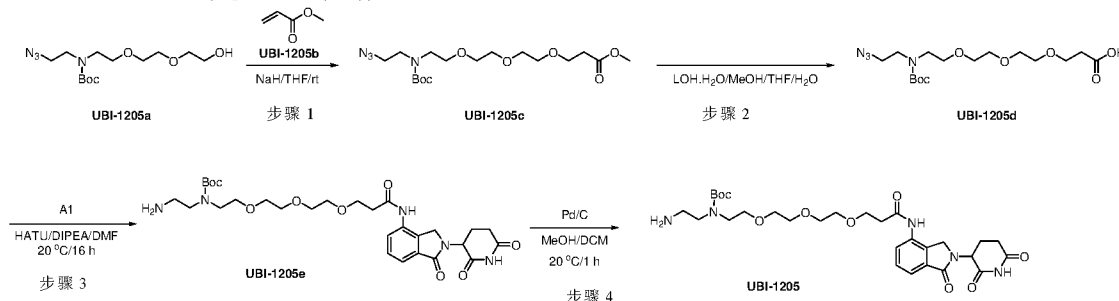
化合物 **UBI-1204f** (698mg, 1.21mmol), $LiOH \cdot H_2O$ (253mg, 6.04mmol) 溶解于甲醇 (3 mL)、四氢呋喃 (9 mL) 和水 (3 mL) 组成的混合溶剂中, 室温下搅拌过夜。反应液加水浓缩后用乙酸乙酯萃取。水相用盐酸(1M)酸化至pH=5, 然后冻干。固体加入甲醇 (2 mL)和二氯甲烷 (20 mL) 组成的混合溶剂, 搅拌10分钟后过滤, 滤液浓缩后得到无色油状产物 **UBI-1204g** (650 mg, 收率90%)。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 3.86 (s, 2H), 3.58 - 3.55 (m, 2H), 3.54 - 3.46 (m, 8H), 3.43 - 3.38 (m, 4H), 3.36 - 3.32 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)。LCMS: $[M+Na]^+ = 399.3$ 。

步骤5: UBI-1204h

化合物 **UBI-1204g** (120mg, 0.32mmol), **B(A1)** (82.6mg, 0.32mmol), HATU (181.8 mg, 0.478 mmol) 溶解于 DMF (3mL)和 DIPEA (0.3mL), 室温反应 16 小时。加水(10 mL)淬灭后, 用乙酸乙酯萃取(8 mL*3)。合并有机相后用无水硫酸钠干燥后浓缩得粗产物。该粗产品通过反相柱纯化(甲醇/水=5%~95%, 70%收集)得无色油状产物 **UBI-1204h** (90mg, 收率 45.7%)。LCMS: $[M+H-100]^+ = 518.3$ 。

步骤6: UBI-1204

在氢气环境下, 化合物 **UBI-1204h** (90mg, 0.15mmol), Pd/C (30mg) 溶解于甲醇 (1 mL) 以及 二氯甲烷 (10mL), 反应液室温反应 1 小时。该反应液用硅藻土过滤, 滤液浓缩后通反相柱纯化(甲醇/水=5%~95%, 15% 收集)得黄色油状产物 **UBI-1204** (80mg, 收率 93%)。LCMS: $[M+H]^+ = 592.7$ 。

化合物UBI-1205 (N₃-15b-B(A1))的合成方法

步骤1: UBI-1205c

化合物 **UBI-1205a** (1.050g, 3.298mmol) 溶解于四氢呋喃 (10 mL), 加入 NaH (26.4mg, 0.660mmol) 后室温下反应10分钟。然后加入 **UBI-1205b** (0.426 g, 4.95 mmol), 反应室温下反应过夜。反应液加入甲醇, 然后浓缩, 通过硅胶柱层析分离(乙酸乙酯/石油醚 = 0%~95%)得到无色透明油状产物 **UBI-1205c** (710mg, 收率51%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 3.76 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.66 - 3.53 (m, 10H), 3.48 - 3.37 (m, 6H), 2.61 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H)。

步骤2: UBI-1205d

化合物 **UBI-1205c** (700mg, 1.21mmol)和LiOH.H₂O (254mg, 6.06mmol) 溶解于由甲醇 (3 mL)、四氢呋喃 (9 mL)和水 (3 mL) 组成的混合溶剂中, 反应室温下搅拌过夜。反应液加入水, 浓缩后用乙酸乙酯萃取。水相用盐酸(1M)酸化至pH=5, 然后冻干。固体倒入甲醇 (2 mL)和二氯甲烷 (20 mL) 的混合溶剂中, 搅拌10分钟, 过滤, 滤液浓缩后得到无色透明油状产物 **UBI-1205d** (650mg, 收率87%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.98 (s, 1H), 3.59 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.55 - 3.44 (m, 10H), 3.43 - 3.38 (m, 4H), 3.35 - 3.32 (m, 2H), 2.43 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H)。LCMS: [M+Na]⁺ = 413.3。

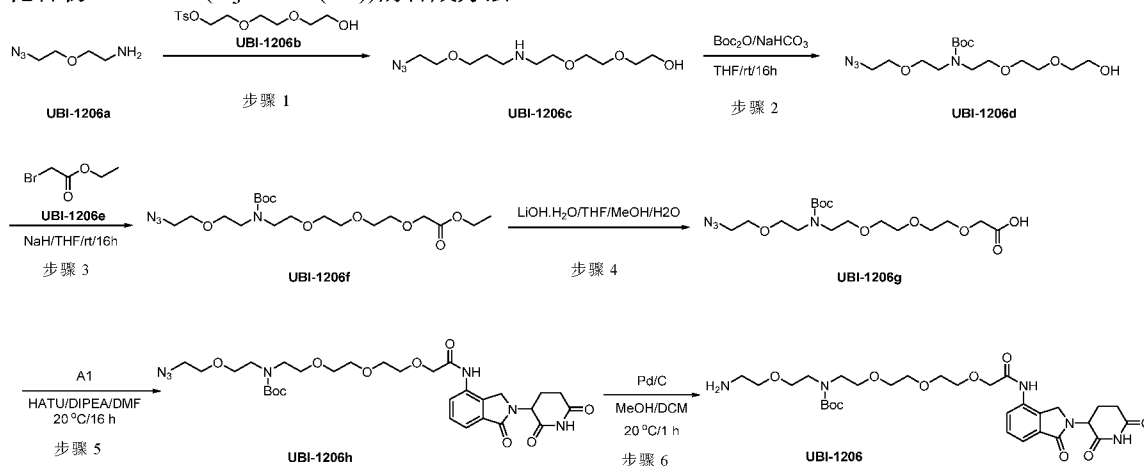
步骤3: UBI-1205e

化合物 **UBI-1205d** (150mg, 0.38mmol), **B(A1)** (100mg, 0.38mmol), HATU (0.22g, 0.58 mmol) 溶解于 DMF (3mL)和 DIPEA (0.3mL), 室温反应 16 小时。加水(10 mL)淬灭后, 用乙酸乙酯萃取(8 mL*3)。合并有机相后用无水硫酸钠干燥后浓缩得粗产物。该粗产品通过反相柱纯化(甲醇/水=5%~95%, 70%收集)得无色油状产物 **UBI-1205e** (95mg, 收率 40%)。

LCMS: [M+H-100]⁺ = 532.3。

步骤4: UBI-1205

在氢气环境下, 化合物 **UBI-1205e** (95mg, 0.15mmol), Pd/C (29mg) 溶解于甲醇 (1 mL) 以及 二氯甲烷 (10mL), 反应液室温反应 1 小时。该反应液用硅藻土过滤, 滤液浓缩后通反相柱纯化(甲醇/水=5%~95%, 15% 收集)得黄色油状产物 **UBI-1205** (70mg, 收率 77%)。LCMS: [M+H]⁺ = 606.3。

化合物UBI-1206 (N₃-17b-B(A1))的合成方法

步骤1: UBI-1206c

化合物 **UBI-1206a** (5.000g, 38.42mmol), **UBI-1206b** (11.69g, 38.42mmol), K_2CO_3 (6.371g, 46.10mmol) 加入乙腈 (200 mL) 中室温下搅拌过夜反应。过滤, 滤液浓缩后通过硅胶柱层析分离(甲醇/二氯甲烷 = 0%~6%)得到无色透明油状产物 **UBI-1206c** (4.54g, 收率43%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 3.76 - 3.70 (m, 2H), 3.68 - 3.60 (m, 12H), 3.40 - 3.37 (m, 2H), 2.87 - 2.80 (m, 4H), 2.18 (s, 2H)。LCMS: $[M+H]^+ = 263.2$ 。

步骤2: UBI-1206d

化合物 **UBI-1206c** (4.524g, 17.25mmol), $(Boc)_2O$ (7.528g, 34.49mmol), $NaHCO_3$ (2.898g, 34.49mmol), 加入四氢呋喃 (50 mL) 中, 室温下搅拌过夜反应。反应液过滤, 滤液浓缩后通过硅胶柱层析分离(乙酸乙酯/石油醚 = 0%~95%)得到无色透明油状产物 **UBI-1206d** (6.04g, 收率90%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 3.77 - 3.70 (m, 2H), 3.70 - 3.54 (m, 12H), 3.47 (s, 4H), 3.37 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.10 (s, 1H), 1.46 (s, 9H)。

步骤3: UBI-1206e

化合物 **UBI-1206d** (2.90 g, 8.00 mmol) 溶解于四氢呋喃 (20 mL) 中, 冰浴下加入 NaH (640 mg, 16.0 mmol), 反应十分钟。然后加入 **UBI-1206e** (2.004 g, 12.00 mol), 室温下反应16小时。过滤, 滤液浓缩, 加入(50 mL) 后用乙酸乙酯 (50 mL*3) 萃取。有机相合并后用水 (50 mL*3)、饱和食盐水 (50 mL*3) 依次洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后通过硅胶柱层析分离(甲醇/二氯甲烷 = 0%~10%)得到黄色油状产物 **UBI-1206f** (910mg, 25%)。LCMS: $[M+H-100]^+ = 349.3$ 。

步骤4: UBI-1206g

化合物 **UBI-1206f** (900mg, 1.41mmol) 和 $LiOH \cdot H_2O$ (295mg, 7.02mmol) 溶解于甲醇(3 mL)、水(3 mL)和四氢呋喃(9 mL) 组成的混合溶剂中室温下搅拌过夜反应。反应液加入水, 浓缩后用乙酸乙酯萃取。水相用盐酸(1M) 酸化至pH=5, 再用乙酸乙酯萃取。有机相合并后用水和饱和食盐水洗, 再用无水硫酸钠干燥, 浓缩后得到无色油状产物 **UBI-1206g** (740mg, 收率83%)。

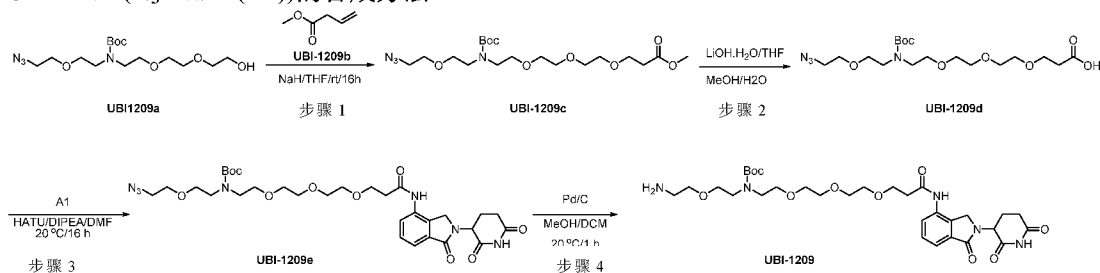
^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.42 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 4H), 3.55 - 3.43 (m, 10H), 3.39 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 3.37 - 3.33 (m, 4H), 1.39 (s, 9H)。LCMS: $[M+H-100]^+ = 321.2$ 。

步骤5: UBI-1206h

化合物 **UBI-1206g** (120mg, 0.28 mmol), **B(A1)** (74mg, 0.28mmol), HATU (163 mg, 0.43 mmol) 溶解于 DMF (3mL) 和 DIPEA (0.3mL), 室温反应 16 小时。加水(10 mL)淬灭后, 用乙酸乙酯萃取(8 mL*3)。合并有机相后用无水硫酸钠干燥后浓缩得粗产物。该粗产品通过反相柱纯化(甲醇/水=5%~95%, 70%收集)得无色油状产物 **UBI-1206g** (90mg, 收率 51%)。LCMS: $[M+H-100]^+ = 562.3$ 。

步骤6: UBI-1206

在氢气环境下, 化合物 **UBI-1206g** (90mg, 0.15mmol), Pd/C (29mg) 溶解于甲醇 (1 mL) 以及二氯甲烷 (10mL), 反应液室温反应 1 小时。该反应液用硅藻土过滤, 滤液浓缩后通反相柱纯化(甲醇/水=5%~95%, 15% 收集)得黄色油状产物 **UBI-1206** (65mg, 收率 75%)。LCMS: $[M+H]^+ = 636.5$ 。

UBI-1209 (N₃-18b-B(A1))的合成方法**步骤1: UBI-1209c**

化合物 **UBI-1209a** (2.10g, 5.79mmol) 溶解于四氢呋喃 THF (10 mL) 中, 加入 NaH (46mg, 1.2mmol), 室温下反应10分钟。然后加入 **UBI-1209b** (0.748 g, 8.69 mmol), 反应室温下搅拌过夜。反应淬灭, 浓缩后通过硅胶柱层析分离(乙酸乙酯/石油醚=5%~95%)得到黄色油状产物 **UBI-1209c** (645mg, 收率25%)。

^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 3.81 - 3.72 (m, 2H), 3.71 - 3.66 (m, 3H), 3.65 - 3.54 (m, 12H), 3.46 (d, J = 5.2 Hz, 4H), 3.38 - 3.34 (m, 2H), 2.68 - 2.53 (m, 2H), 1.58 - 1.57 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

步骤2: UBI-1209d

化合物 **UBI-1209c** (600mg, 0.936mmol) 和 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.196g, 4.68mmol) 溶解于甲醇(3 mL)、水 (3 mL) 和四氢呋喃(9 mL) 中, 室温下搅拌过夜反应。反应液加入水, 浓缩后用乙酸乙酯萃取。水相用盐酸(1M)酸化至pH=5后用乙酸乙酯萃取。有机相合并后用水、饱和食盐水洗, 再用无水硫酸钠干燥。浓缩后得到黄色油状产物 **UBI-1209d** (305 mg, 收率47%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.19 (s, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 2.9 Hz, 4H), 3.55 - 3.43 (m, 12H), 3.42 - 3.37 (m, 2H), 3.36 - 3.32 (m, 4H), 2.43 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}-100]^+ = 335.3$.

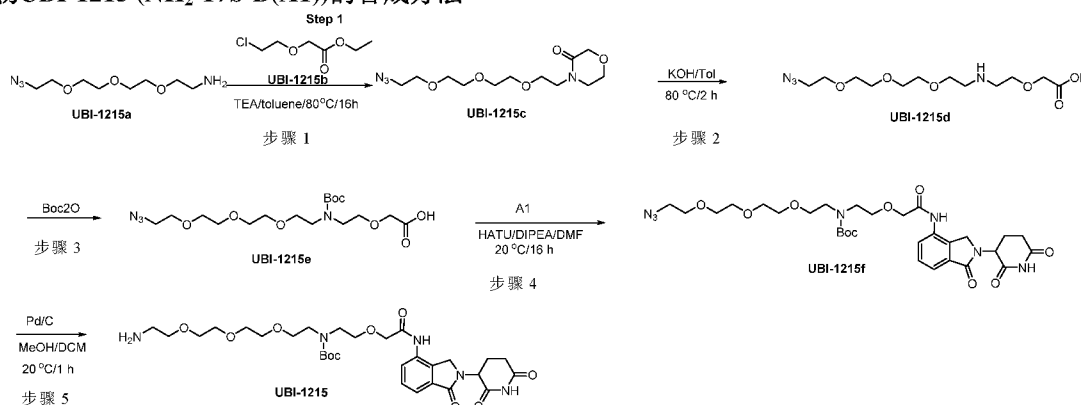
步骤3: UBI-1209e

化合物 **UBI-1209d** (120mg, 0.27mmol), **B(A1)** (71.6mg, 0.27mmol), HATU (157 mg, 0.41 mmol) 溶解于 DMF (3mL) 和 DIPEA (0.3mL), 室温反应 16 小时。加水(10 mL)淬灭后, 用乙酸乙酯萃取(8 mL*3)。合并有机相后用无水硫酸钠干燥后浓缩得粗产物。该粗产品通过反相柱纯化(甲醇/水=5%~95%, 70%收集)得无色油状产物 **UBI-1209e** (90mg, 收率 52.7%)。LCMS: $[\text{M}+\text{H}-100]^+ = 676.3$

步骤4: UBI-1209

在氢气环境下, 化合物 **UBI-1209e** (90mg, 0.15mmol), Pd/C (29mg) 溶解于甲醇 (1 mL) 以及 二氯甲烷 (10mL), 反应液室温反应 1 小时。该反应液用硅藻土过滤, 滤液浓缩后通反相柱纯化(甲醇/水=5%~95%, 15%收集)得黄色油状产物 **UBI-1209** (60mg, 收率 70%)。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 650.3$

化合物 UBI-1215 (NH_2 -17b-B(A1)) 的合成方法



步骤 1: UBI-1215c

化合物 **UBI-1215a** (2.0 g, 9.17mmol), **UBI-1215b** (1.39g, 9.17mmol) and TEA (1.39 g, 13.76mmol) 和 甲苯 (25mL), 80°C 反应 18 小时。反应液浓缩后用硅胶柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯= 50%~100% 然后 MeOH/DCM=0%~10%) 得到无色油状目标化合物 **UBI-1215** (500 mg 收率 18%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 4.17 (s, 2H), 3.89 - 3.83 (m, 2H), 3.69 (ddd, J = 4.7, 1.9, 0.7 Hz, 4H), 3.66 (d, J = 1.3 Hz, 4H), 3.63 (dtt, J = 4.6, 2.9, 1.4 Hz, 4H), 3.61 - 3.58 (m, 2H), 3.53 (dd, J = 6.0, 4.2 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 5.0 Hz, 2H).

步骤 2: UBI-1215d

化合物 **UBI-1215c** (400mg, 1.32mmol), KOH (371mg, 6.62mmol) 溶于水(10mL), 100°C 回流 2 小时。反应液冷却后直接用于下一步。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 321.1$.

步骤 3: UBI-1215e

在化合物 **UBI-1215d** (400mg, 1.25mmol) 的水溶液中加入二碳酸二叔丁酯(545mg, 2.5 mmol) 和二氧六环 (4mL), 室温反应 2 小时。反应液浓缩, 加水(20mL), 乙酸乙酯萃取(20mL*3)。水相浓缩得到粗品, 粗品溶于 MeOH/DCM=10/1 (30 mL), 过滤, 滤液浓缩后得到目标化合物 **UBI-1215e** (300 mg)。LCMS: $[\text{M}+\text{H}-100]^+ = 335.3$.

步骤 4: UBI-1215f

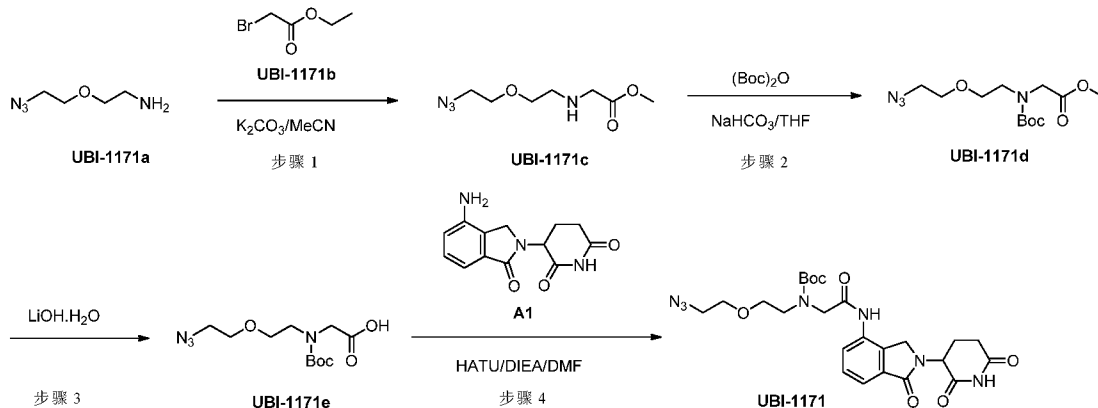
化合物 **UBI-1215e** (300mg, 0.71mmol), **B(A1)** (184mg, 0.71mmol), HATU (406.9 mg, 1.07mmol) 溶于 DMF

(10 mL)和 DIPEA (0.3 mL), 室温反应 16 小时。反应液直接反相柱分离(MeOH/H₂O=5%~95% 45 分钟, 60%收集)得到白色固体目标化合物 **UBI-1215f** (150mg, 收率 32%)。LCMS: [M+H-100]⁺ = 562.3.

步骤 5:UBI-1215

5 化合物 **UBI-1215f** (150mg, 0.08mmol), Pd/C (20mg)溶于 DCM (5mL), 在氢气环境下反应 1 小时。反应完成后过滤, 滤液浓缩得到目标化合物 **UBI-1215** (100mg, 69% yield)粗品直接用于下一步。LCMS: [M+H]⁺ = 636.3。

化合物UBI-1171 (N₃-8b-B(A1))的合成方法



步骤1: UBI-1171c

10 化合物 **UBI-1171a** (3 g, 23 mmol) 溶于乙腈 (50 mL)后, 加入 **UBI-1171b** (3.9 g, 23 mmol) 以及 K₂CO₃ (4.8 g, 35 mmol), 然后室温反应 16 小时。反应液过滤后滤液浓缩并通过硅胶柱层析分离(乙酸乙酯/石油醚=1/1~甲醇/二氯甲烷=1/10) 得到无色油状目标产物 **UBI-1171c** (2.6 g, 收率 57%)。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 3.73 (s, 3H), 3.70 – 3.57 (m, 4H), 3.48 (dd, *J* = 5.6, 3.0 Hz, 2H), 3.39 (td, *J* = 5.1, 1.7 Hz, 2H), 2.83 (td, *J* = 5.0, 2.6 Hz, 2H), 1.79 (s, 1H).

15 步骤2: UBI-1171d

化合物 **UBI-1171c** (2.6 g, 13 mmol) 溶于四氢呋喃 (50 mL)后, 加入(Boc)₂O (4.2 g, 19 mmol) 以及 NaHCO₃ (2.2 g, 26 mmol), 然后室温反应 16 小时。该反应液加水(10 mL) 并用乙酸乙酯(15mL*2)萃取。有机相用 Na₂SO₄ 干燥后浓缩得到浅黄色油状粗产物 **UBI-1171d** (3.6 g, 收率 93%)。

步骤3: UBI-1171e

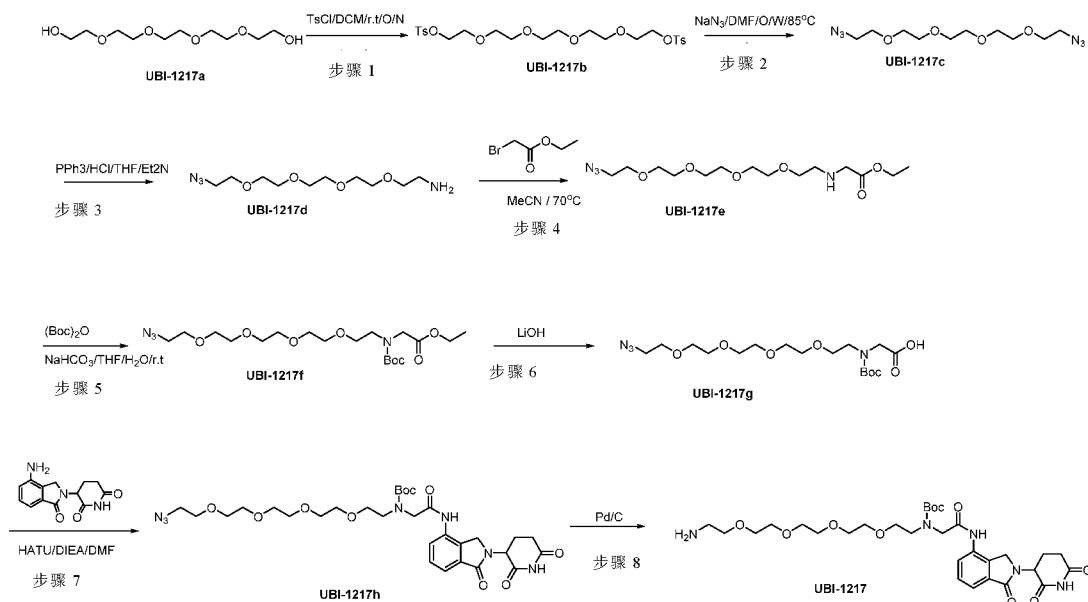
20 化合物 **UBI-1171d** (3.6 g, 12 mmol) 溶于甲醇 (10 mL), 四氢呋喃(30 mL) 以及水(10 mL)中, 然后加入 LiOH.H₂O (751 mg, 18 mmol), 该反应室温反应 16 小时。反应液用乙酸乙酯(20 mL)洗一次,水相通过 3N HCl 调节 pH=6, 再用乙酸乙酯(25 mL*2)萃取,有机相浓缩后得到无色油状粗产物 **UBI-1171e** (2.9g, 收率 85%)。该粗产物直接用于下一步反应。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.52 (s, 1H), 4.06 (d, *J* = 14.6 Hz, 2H), 3.62 (dt, *J* = 15.8, 5.1 Hz, 4H), 3.55 – 3.42 (m, 2H), 3.35 (q, *J* = 4.5 Hz, 2H), 1.45 (d, *J* = 15.0 Hz, 9H).

25 步骤4: UBI-1171

在 0°C 条件下, 化合物 **UBI-1171e** (350 mg, 1.2 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (8 mL)后加入 HATU (924 mg, 2.4 mmol) 以及 DIEA (313 mg, 2.4 mmol), 然后再加入 **B(A1)** (315 mg, 1.2 mmol)。该体系室温反应 16 h。反应液加水(10 mL)淬灭后, 乙酸乙酯(10 mL*2)萃取。有机相用 Na₂SO₄ 干燥后浓缩得到粗产物。该粗产物通过反相柱纯化(甲醇/水=5%~95% 45 分钟, 80%收集)得到黄色固体目标产物 **UBI-1171** (350 mg, 收率 54%)。

30 LCMS [M+H]⁺ =530.0

化合物UBI-1217 (NH₂-17b-B(A1))的合成方法



步骤 1: UBI-1217b

将**UBI-1217a**(8.0 g, 34 mmol)溶于二氯甲烷(100 ml)中, 加入对甲基苯磺酰氯(14.7 g, 7.7 mmol), 在25℃下加入三乙胺(10.2 g, 101 mmol), 搅拌过夜。反应完成后向反应液加水(10ml)并用二氯甲烷(10ml*3)萃取。有机相用Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗品, 用硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=30/1)纯化, 得到无色油状物(18 g, 收率99%)。LC-MS : (M+H)⁺=547.1

步骤 2: UBI-1217c

将**UBI-1217b**(18 g, 33 mmol)溶于DMF(100 ml)中, 加入NaN₃(6.43 g, 99 mmol), 在85℃下搅拌过夜。反应完成后将反应液过滤, 真空浓缩得到粗品, 用FFC(二氯甲烷/甲醇=30/1)纯化得到无色油状物(8.7g, 收率92%)。

步骤 3: UBI-1217d

将化合物**UBI-1217c**(8.7 g, 30 mmol)和三苯基膦(7.9 g, 30 mmol)混合后溶解在Et₂O/THF/1M HCl(100 ml)中, 在25℃搅拌12 h, 反应完成后向反应物中加入水, 用乙酸乙酯(50 ml*2)萃取后, 有机层经无水硫酸镁干燥浓缩物, 粗品通过硅胶柱层析(EtOAc/PE=1/1)纯化, 得到油状物(3.9g, 收率45%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ3.69 – 3.62 (m, 14H), 3.52 – 3.40 (m, 2H), 3.39 – 3.37 (m, 2H), 2.87– 2.80 (m, 2H), 1.40 (s, 2H)。

步骤 4: UBI-1217e

化合物 **UBI-1217d** (2 g, 7.6 mmol)、溴乙酸乙酯(1.27 g, 7.6 mmol)以及碳酸钾(2.06 g, 14.9 mmol) 混合后溶于乙腈 (20 mL)中, 80℃ 下反应 18 小时, 反应完成后过滤, 滤液减压浓缩, 色谱硅胶柱层析分离(二氯甲烷/甲醇 =10/1)得到无色油状物 **UBI-1217e** (1.4g, 收率 30%)。

步骤 5: UBI-1217f

将化合物 **UBI-1217e** (1.3g, 3.7 mmol)、二叔丁基二碳酸酯(2.3g, 10.7mmol)以及碳酸氢钠(318 mg, 3.79 mmol)依次加入到二氧六环(30mL)中, 室温反应 2 小时。反应完成后将反应液倒入 10 mL 水中, 用乙酸乙酯提取 (10 mL*3)。合并有机相后用饱和食盐水洗, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩, 得到化合物 **UBI-1217f** (1.4g, 收率 83%)。

步骤 6: UBI-1217g

将化合物 **UBI-1217f** (150 mg, 0.335 mmol), 氢氧化钠(26.8 mg, 0.669 mmol)依次加入到水(5 mL)中, 室温反应 12 小时。反应完成后浓缩, 水相用盐酸(1M)酸化至 pH=5。然后用二氯甲烷萃取(10ml*3), 合并有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩得到所需化合物 **UBI-1217g**. (131 mg, 收率 93%)。

步骤 7: UBI-1217h

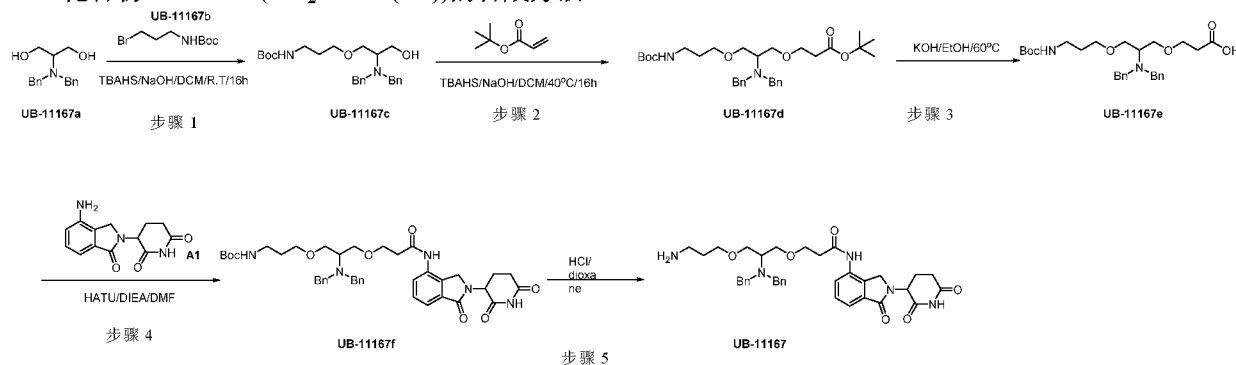
将化合物 **UBI-1217g** (101 mg, 0.24 mmol), **B(A1)** (75 mg, 0.29 mmol), HATU (137 mg, 0.36 mmol)以及 DIPEA (0.5mL)加入到无水 DMF(5 mL)中, 室温反应 16 小时, 反应完成后浓缩移, 粗品用硅胶柱层析分离(二氯甲烷/甲醇 =10/1)得到白色固体化合物 **UBI-1217h** (81 mg, 收率 51%)。LC-MS: [M-100+H]⁺=562.3

步骤 8: UBI-1217

将化合物UBI-1217h (81 mg, 0.12 mmol), 10%的钨碳(20 mg) 加入到甲醇/二氯甲烷(1 mL/10mL)混合溶剂中, 在氢气环境下室温反应16小时。过滤后浓缩滤液得到粗品, 用冷的乙醚洗涤(10mL*3), 干燥后得到目标化合物白色固体UBI-1217 ((63 mg, 收率82%)。LCMS: (M-100+H)⁺ = 536.3

5 化合物 连接基团 c-配体 B(A1)的合成方法

化合物UBI-1167 (NH₂-12c-B(A1))的合成方法



步骤 1: UBI-1167c

10 化合物 UBI-1167a (5g, 4.8mmol)的 DCM (20mL)溶液冷却到 0°C, 加入 NaOH (50% aq. 20mL), 接着加入四丁基硫酸氢铵(12.5g, 16.9mmol)和化合物 UBI-1167b(4.8g, 20.3mmol), 40°C 反应 16 小时。反应液冷却后收集上层有机相, 水相用二氯甲烷萃取(10mL * 3)。将所有有机相合并后用无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压旋蒸浓缩, 硅胶柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯=10%)得到无色油状目标化合物 UBI-1167c (2.25g)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.39 – 7.15 (m, 11H), 4.80 (s, 1H), 3.88 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 3.71 – 3.43 (m, 8H), 3.31 – 3.20 (m, 2H), 3.17 – 3.02 (m, 1H), 1.77 (p, *J* = 12.8, 9.5 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 429.1

15 步骤 2: UBI-1167d

20 化合物 UBI-1167c (1.44g, 3.36mmol)的 DCM (20mL) 溶液冷却到 0°C, 加入 NaOH (50% aq. 20mL), 接着加入四丁基硫酸氢铵(12.28g, 6.72mmol)和丙烯酸叔丁酯(861mg, 6.72mmol), 然后在 40°C 反应 16 小时。反应液用二氯甲烷萃取(10mL * 3), 合并有机相后用无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压旋蒸浓缩, 硅胶柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯=10%)得到无色油状目标化合物 UBI-1167d (480mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.40 – 7.25 (m, 8H), 7.22 – 7.14 (m, 2H), 6.75 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 4H), 3.61 – 3.41 (m, 6H), 3.30 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 3.03 – 2.95 (m, 2H), 2.89 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.42 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.61 (p, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.38 (d, *J* = 6.5 Hz, 18H)。

步骤 3: UBI-1167e

25 化合物 UBI-1167d (2.45g, 4.4mmol)溶于 EtOH (20mL)和 H₂O (5mL), 然后加入 KOH (2.46g, 44mmol), 60°C 反应 3 小时。反应完成后浓缩后加入水, 稀盐酸(1M)酸化至 pH=6。然后用二氯甲烷萃取(20mL * 3), 合并有机相后用无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压旋蒸浓缩得到目标化合物 UBI-1167e (2g)。LC-MS: [M+H]⁺ = 500.7

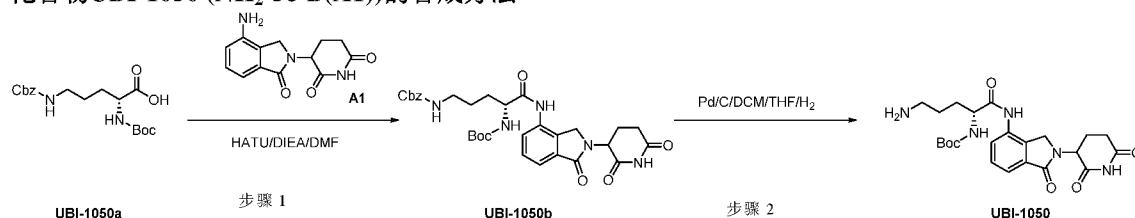
步骤 4: UBI-1167f

30 化合物 UBI-1167e (1g, 2mmol), B(A1) (518mg, 2mmol), HATU (1.52g, 4mmol) 溶于 DIPEA (1mL)和 DMF (10mL), 室温反应 16 小时。反应液直接反相柱分离(MeOH/H₂O=5%~95%, 48%收集)得到白色固体目标化合物 UBI-1167f (440mg)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 9.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.94 – 7.79 (m, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 2H), 7.40 – 7.11 (m, 10H), 6.75 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.20 – 5.01 (m, 1H), 4.41 – 4.19 (m, 2H), 3.74 – 3.62 (m, 7H), 3.56 – 3.51 (m, 2H), 3.47 – 3.41 (m, 1H), 3.32 – 3.27 (m, 1H), 3.02 – 2.87 (m, 4H), 2.70 – 2.54 (m, 4H), 2.27 – 2.12 (m, 1H), 1.98 – 1.83 (m, 1H), 1.64 – 1.54 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 742.6。

35 步骤 5: UBI-1167

化合物 UBI-1167f (100mg, 0.135mmol) 溶于 HCl/dioxane (10 mL), 室温反应 16 小时。反应液浓缩后得到目标化合物粗品 UBI-1167g (100mg)直接用于下一步。LC-MS: (M+H)⁺ = 641.7

化合物UBI-1050 (NH₂-5c-B(A1))的合成方法

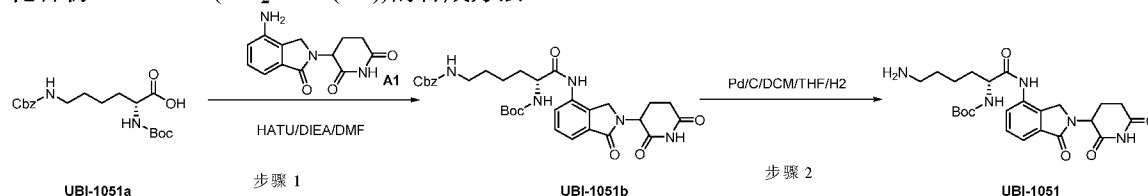
步骤 1: UBI-1050b

化合物 UBI-1050a (2g, 5.4mmol), B(A1) (1.4g, 5.4mmol), HATU (4.1g, 10.8mmol) 溶于 DMF (3 mL) 和 DIPEA (0.3 mL), 室温反应 16 小时。反应液直接反相柱分离(MeOH/H₂O=5%~95% 40 分钟, 65%收集)得到白色固体目标化合物 UBI-1050b (2g)。 LCMS: (M+H)⁺ = 608.3。

步骤 2: UBI-1050

化合物 UBI-1050b (1g, 1.64mmol), Pd/C (200 mg) 溶于 DCM (200mL) 和 THF (100mL), 在氢气环境下反应 48 小时。反应完成后将反应液浓缩, 加入 300mL MeOH/DCM=10:1 室温搅拌 3 小时后过滤, 滤液浓缩得到目标化合物粗品。粗品用反相柱层析(MeOH/H₂O=5%~95% 45% 收集)分离纯化得到白色固体目标化合物 UBI-1050 (200mg)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.06 (s, 1H), 7.81 – 7.73 (m, 1H), 7.57 – 7.44 (m, 3H), 7.21 – 7.10 (m, 1H), 5.26 – 5.12 (m, 1H), 4.44 – 4.27 (m, 2H), 4.13 (d, *J* = 29.1 Hz, 1H), 2.97 – 2.88 (m, 1H), 2.83 – 2.72 (m, 2H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 2.36 – 2.27 (m, 1H), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.64 (s, 4H), 1.39 (s, 9H). LCMS: (M+H)⁺ = 474.2。

化合物 UBI-1051(NH₂-6c-B(A1))的合成方法

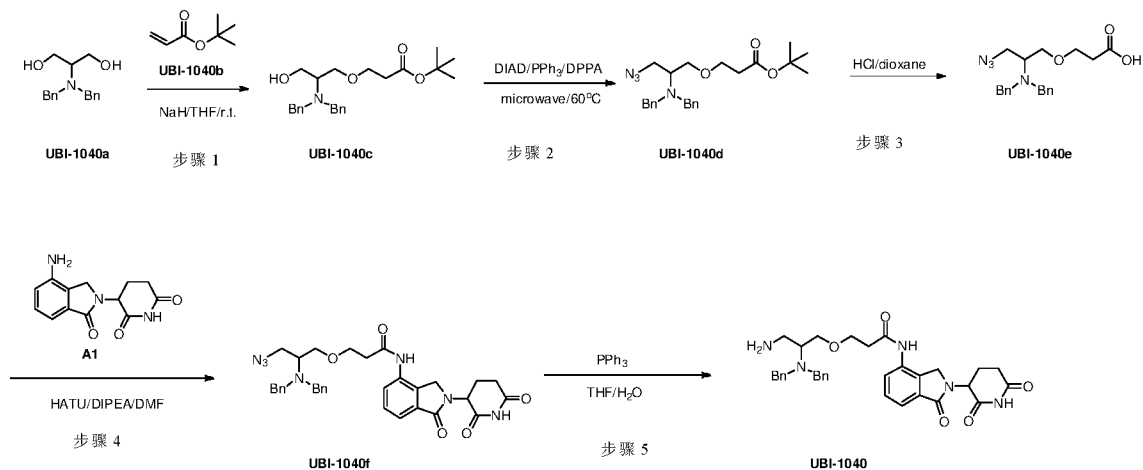
步骤 1: UBI-1051b

化合物 UBI-1051a (2g, 5.26mmol), B(A1) (1.36g, 5.26mmol), HATU (4g, 10.52mmol) 溶于 DMF (3 mL) 和 DIPEA (0.3 mL), 室温反应 16 小时。反应液直接反相柱分离(MeOH/H₂O=5%~95% 40 分钟, 65%收集)得到白色固体目标化合物 UBI-1051b (1.8g)。 LCMS: (M+H)⁺ = 622.3。

步骤 2: UBI-1051

化合物 UBI-1051b (1g, 1.64mmol), Pd/C (200 mg) 溶于 DCM (200mL) 和 THF (100mL), 在氢气环境下反应 48 小时。反应完成后将反应液浓缩, 加入 300mL MeOH/DCM=10:1 溶剂室温搅拌 3 小时后过滤, 滤液浓缩得到目标化合物粗品。粗品用甲醇洗(3mL*3), 过滤得到白色固体目标化合物 UBI-1051 (800mg)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 7.96 – 7.71 (m, 3H), 7.60 – 7.43 (m, 2H), 7.08 (dd, *J* = 7.7, 4.1 Hz, 1H), 5.16 (dt, *J* = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.34 (q, *J* = 18.4, 17.9 Hz, 2H), 4.15 – 4.05 (m, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 2.78 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.67 – 2.56 (m, 1H), 2.37 – 2.21 (m, 1H), 2.09 – 1.99 (m, 1H), 1.79 – 1.54 (m, 4H), 1.39 (s, 11H). LCMS: (M+H)⁺ = 488.4。

化合物UBI-1040 (NH₂-7c-B(A1)) 的合成方法

**步骤1: UBI-1040c**

化合物 **UBI-1040a** (5g, 18.5 mmol), **UBI-1040b** (2.4g, 18.5 mmol) 溶于四氢呋喃 (100 mL)后, 在冰浴中冷却至 0°C, 然后添加催化量的 NaH。该反应在室温下反应 18 小时。反应液加水(30 mL), 乙酸乙酯萃取(40 mL*3), 合并有机相后将其浓缩并通过硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚=1/5) 得到无色油状产物 **UBI-1040c** (3.6 g, 收率 48%)。

步骤 2: UBI-1040d

化合物 **UBI-1040c** (800mg, 2.0 mmol), PPh₃(1.3 g, 5.0 mmol) 以及 DIAD(1.0 g, 5.0 mmol) 溶于干燥的四氢呋喃(15 mL), 并在冰浴中冷却至 0°C, 然后慢慢加入 DPPA(1.4 g, 5.0 mmol)。反应液通过微波加热至 60°C 反应 2 小时。将反应液浓缩后通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/石油醚=1/5) 得到无色油状产物 **UBI-1040d** (300 mg, 收率 36%)。

步骤 3: UBI-1040e

化合物 **UBI-1040d** (860mg, 2.0 mmol) 溶于 HCl 的二氧六环溶液(15 mL), 室温下反应 2 小时。将反应液浓缩后得到浅粉色油状产物 **UBI-1040e** (750 mg, 收率 100%), 该粗产物直接用于下一步反应。

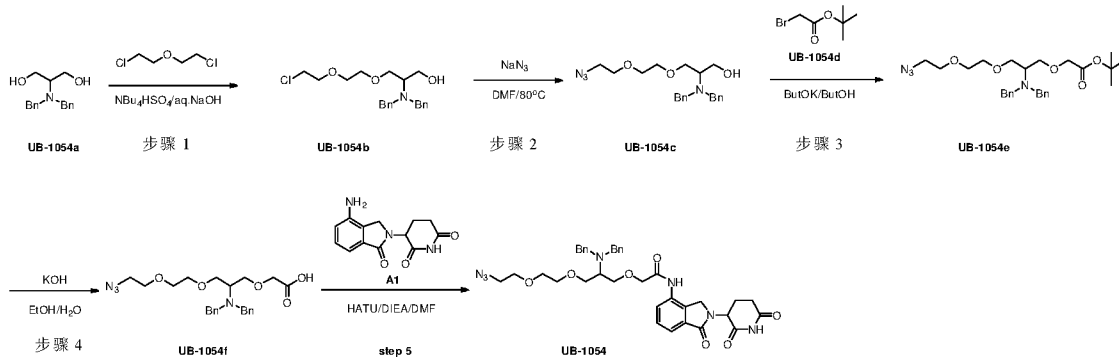
步骤 4: UBI-1040f

化合物 **UBI-1040e** (750mg, 2.0mmol), **B(A1)** (528mg, 2.0mmol), HATU (929mg, 2.4mmol) 溶于 DMF (10mL) 以及 DIPEA (0.5mL), 该反应在室温下反应 18 小时。反应液直接通过硅胶柱层析(甲醇/二氯甲烷=1/3) 得到无色油状产物 **UBI-1040f** (750mg, 收率 60%)。

步骤 5: UBI-1040

化合物 **UBI-1040f** (750 mg, 1.2 mmol) 以及 PPh₃(387 mg, 1.5 mmol) 溶于四氢呋喃(30 mL), 室温下反应 18 小时后加水 (10 mL), 继续反应 1 小时。反应液加水(10 mL), 乙酸乙酯萃取(20 mL*3)。有机相合并后浓缩并通反相柱纯化(甲醇/水=5%~95% 45 分钟, 40% 收集)得到白色固体产物 **UBI-1040** (54mg, 收率 8%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.90 (s, 1H), 7.87 (dd, *J* = 7.7, 4.5 Hz, 2H), 7.63 – 7.06 (m, 11H), 5.13 (dt, *J* = 13.4, 4.3 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.85 – 3.48 (m, 6H), 3.30 (s, 2H), 3.05 – 2.78 (m, 3H), 2.67 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 2.29 – 1.81 (m, 6H)。

化合物UBI-1054 (N₃-12c-B(A1)) 的合成方法



步骤1: UBI-1054b

化合物 **UBI-1054a** (10 g, 37 mmol) 溶于二氯乙醚 (50 mL), 然后加入 $N(Bu)_4HSO_4$ (12.5 g, 37 mmol)。反应通过冰浴冷却至 0°C 后, 慢慢滴加 50% NaOH (100 mL) 至反应中, 滴加时间大于 15 分钟。最后反应 40°C 条件下反应 18 小时。反应液加水 (50 mL), 二氯甲烷萃取 (80 mL*3), 有机相合并后浓缩并通过硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚=1/5) 的得到浅黄色产物 **UBI-1054b** (8.8 g, 收率 63%)。

^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.43 – 7.14 (m, 10H), 3.86 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.81 – 3.75 (m, 3H), 3.72 – 3.52 (m, 11H), 3.29 – 3.00 (m, 1H), 2.89 (s, 1H)。

步骤2: UBI-1054c

化合物 **UBI-1054b** (7.5 g, 20 mmol) 溶于 DMF (50 mL) 后, 加入 NaN_3 (1.6 g, 24 mmol)。该反应加热至 80°C 反应 4 小时。反应液中加入冰水 (30 mL), 再通过二氯甲烷萃取 (50 mL*3)。有机相合并后, 无水硫酸钠干燥, 然后浓缩得到黄色油状粗产物。该粗产物通过硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚=1/4) 得到浅黄色油状产物 **UBI-1054c** (10 g, 100% 收率)。LCMS $[M+1]^+ = 384.0$

步骤3: UBI-1054e

化合物 **UBI-1054c** (4.0 g, 10.42 mmol) 溶于 ButOH (150 mL), 然后在 0°C 条件下加入 ButOK (1.4 g, 12.50 mmol) 以及 **UBI-1054d** (2.0 g, 10.42 mmol)。室温下反应 18 小时。反应液浓缩后加水 (50 mL), 通过乙酸乙酯萃取 (80 mL*3)。有机相合并后, 无水硫酸钠干燥, 将其浓缩后得到粗产品。该粗产物通过硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚=1/4) 得到白色固体产物 **UBI-1054e** (520 mg, 收率 10%)。

^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.43 – 7.15 (m, 10H), 3.96 – 3.89 (m, 2H), 3.81 (s, 4H), 3.77 – 3.54 (m, 10H), 3.35 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.13 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H)。

步骤4: UBI-1054f

化合物 **UBI-1054e** (520 mg, 1.04 mmol) 溶于 EtOH (10 mL) 和水 (1 mL) 后, 在 0°C 条件下加入 KOH (234 mg, 4.18 mmol), 在室温下反应 1 小时。反应液浓缩得到粗产品。该粗产品加水 (10 mL), 通过 3N HCl 酸化至 pH=3, 再冻干得到 800 mg 粗产物。该粗产物通过甲醇/二氯甲烷=1/10 (20 mL) 洗脱后并浓缩得到白色固体产物 **UBI-1054f** (500 mg, 收率 100%)。

步骤5: UBI-1054

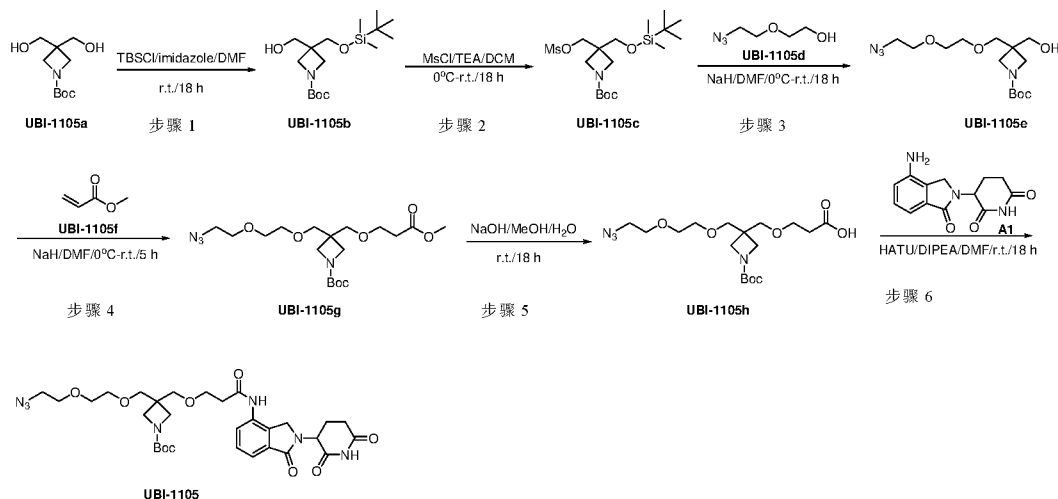
化合物 **UBI-1054f** (250 mg, 0.57 mmol), **B(A1)** (146 mg, 0.57 mmol), HATU (258 mg, 0.68 mmol) 溶于 DMF (3 mL) 以及 DIPEA (0.5 mL), 在室温下反应 18 小时。反应液直接通反相柱纯化 (甲醇/水=5%~95%, 80% 收集) 得到黄色固体产物 **UBI-1054** (50 mg, 收率 13%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.00 (s, 1H), 9.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 7.6, 3.8, 1.3 Hz, 1H), 7.62 – 7.46 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 7.28 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 7.23 – 7.12 (m, 2H), 5.12 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.41 – 4.24 (m, 2H), 4.09 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 3.89 – 3.45 (m, 16H), 3.08 – 2.82 (m, 2H), 2.58 (s, 1H), 2.31 – 2.11 (m, 1H), 2.03 – 1.90 (m, 1H)。

步骤6: 将化合物 UBI-1054 还原, 方法同化合物 UBI-1040 的制备。

化合物 连接基团(Linker) d-配体(Ligand) B(A1)的合成方法

化合物 UBI-1105 (N_3 -13d-B(A1))的合成方法:



步骤 1: UBI-1105b

化合物 **UBI-1105a** (1 g, 4.6 mmol) 溶于无水 DMF (20 mL) 降至 0°C 加入咪唑 (1.56 g, 23 mmol) 和 TBSCl (829 mg, 5.5 mmol), 0°C 反应 1 小时, 然后室温反应过夜。反应液浓缩硅胶柱层析分离(二氯甲烷/甲醇 = 20/1, Rf=0.5)得到白色固体产物 **UBI-1105b** (500 mg, 收率 32%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 3.73 (d, 4H), 3.58 – 3.60 (d, 2H), 3.51 – 3.53 (d, 2H), 1.35 (s, 9H), 0.82 (s, 9H), 0.0 (s, 6H). LCMS: [M+H]⁺ = 332

步骤 2: UBI-1105c

化合物 **UBI-1105b** (800 mg, 2.4 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (30 mL), 0°C 再加入三乙胺 (48 mg, 4.8 mmol) 和 MsCl (304 mg, 2.64 mmol) 0°C 反应 1 小时, 然后室温反应过夜。反应加水 (50 mL) 淬灭, 然后用二氯甲烷 (50 mL*3) 萃取。有机层合并无水硫酸钠干燥浓缩, 粗产品硅胶柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇 = 20/1) 得到白色固体产物 **UBI-1105c** (1 g, 收率 100%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 4.27 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.62 (s, 4H), 2.97 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), 0.82 (s, 9H), 0.0 (s, 6H). LCMS: [M+H]⁺ = 310

步骤 3: UBI-1105e

化合物 **UBI-1105d** (445 mg, 3.4 mmol) 溶于无水 DMF (10 mL), 0°C 分批加入 60% NaH (272 mg, 6.8 mmol), 0°C 反应 1 小时, 然后加入 **UBI-1105c** (1 g crude, 1.7 mmol) 溶, 反应过夜。反应加水 (20 mL) 淬灭, 然后用二氯甲烷 (50 mL*3) 萃取, 有机层合并无水硫酸钠干燥浓缩, 粗产品硅胶柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇 = 94/6, Rf = 0.7) 得到黄色油状产物 **UBI-1105e** (450 mg, 收率 32%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.62 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.54 – 3.44 (m, 6H), 3.39 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).

步骤 4: UBI-1105g

化合物 **UBI-1105e** (400 mg, 1.21 mmol), **UBI-1105f** (104 mg, 1.21 mmol) 溶于无水 DMF (5 mL) 0°C 分批加入 60% NaH (5 mg, 0.12 mmol)。然后反应 4 小时, 反应加水 (20 mL) 淬灭然后用乙酸乙酯萃取 (20 mL*3)。有机层合并无水硫酸钠干燥浓缩, 粗产品硅胶柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇 = 94/6, Rf = 0.7) 得到黄色油状产物 **UBI-1105g** (300 mg, 收率 59%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.62 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.64 (m, 3H), 3.62 – 3.56 (m, 5H), 3.56 – 3.43 (m, 6H), 3.39 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.24 – 3.20 (m, 1H), 2.54 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.36 (d, J = 1.1 Hz, 9H).

步骤 5: UBI-1105h

化合物 **UBI-1105g** (260 mg, 0.62 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 加入 2M NaOH (1.6 mL, 3.1 mmol)。室温反应过夜。反应液浓缩, 加入饱和食盐水 (15 mL), 乙醚萃取 (20 mL*2)。水相用 1M HCl 酸化至 pH=6, 再用乙酸乙酯萃取 (40 mL*3)。有机相合并无水硫酸钠干燥过滤浓缩得到黄色油状粗产品 **UBI-1105h** (120 mg, 收率 46%) 直接用于下一步反应。

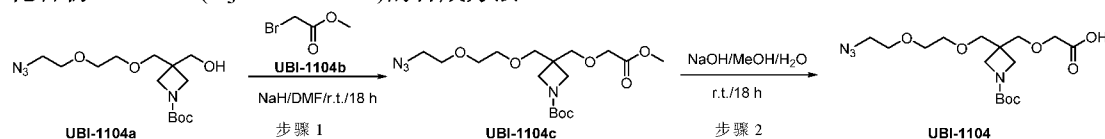
步骤 6: UBI-1105

化合物 **UBI-1105h** (120 mg, 0.3 mmol), **B(A1)** (93 mg, 0.36 mmol), HATU (137 mg, 0.36 mmol), DIPEA (0.3 mL) 溶于 DMF (3 mL) 室温反应过夜。反应加水 (20 mL) 淬灭用乙酸乙酯萃取 (50 mL*3)。有机层合并无水硫酸钠干燥浓缩, 粗产品硅胶柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇 = 90/10) 和反相 (water/甲醇 = 20/80) 得到白色固体粗

产品 **UBI-1105** (12 mg, 收率6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 2H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.39 – 4.29 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.65 – 3.56 (m, 8H), 3.55 – 3.47 (m, 8H), 3.37 (m, 2H), 2.97 – 2.88 (m, 1H), 2.63 (m, 2H), 2.36 – 2.27 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.34 (d, J = 15.4 Hz, 9H).
LCMS: [M+H]⁺ = 644

5

化合物**UBI-1104**(N₃-12d-COOH)的合成方法:



步骤 1: **UBI-1104c**

10 化合物 **UBI-1104a** (700 mg, 2.1 mmol) 溶于无水 DMF (5 mL), 0°C 分批加入 60%NaH (252 mg, 6.3 mmol), 0°C 反应1小时。化合物**UBI-1104b** (324 mg, 2.1 mmol) 0°C 加入, 然后反应过夜。反应加水 (20 mL) 淬灭, 然后用二氯甲烷萃取(50 mL*3), 有机层合并无水硫酸钠干燥浓缩, 粗产品硅胶柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇 = 90/10) 得到黄色油状粗产品 **UBI-1104c** (300 mg, 收率35%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.63 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.72 – 3.46 (m, 11H), 3.39 (m, 1H), 2.90 (m, 3H), 2.59 – 2.53 (m, 2H), 1.36 (s, 9H). LCMS: [M+H]⁺ = 403.

步骤 2: **UBI-1104**

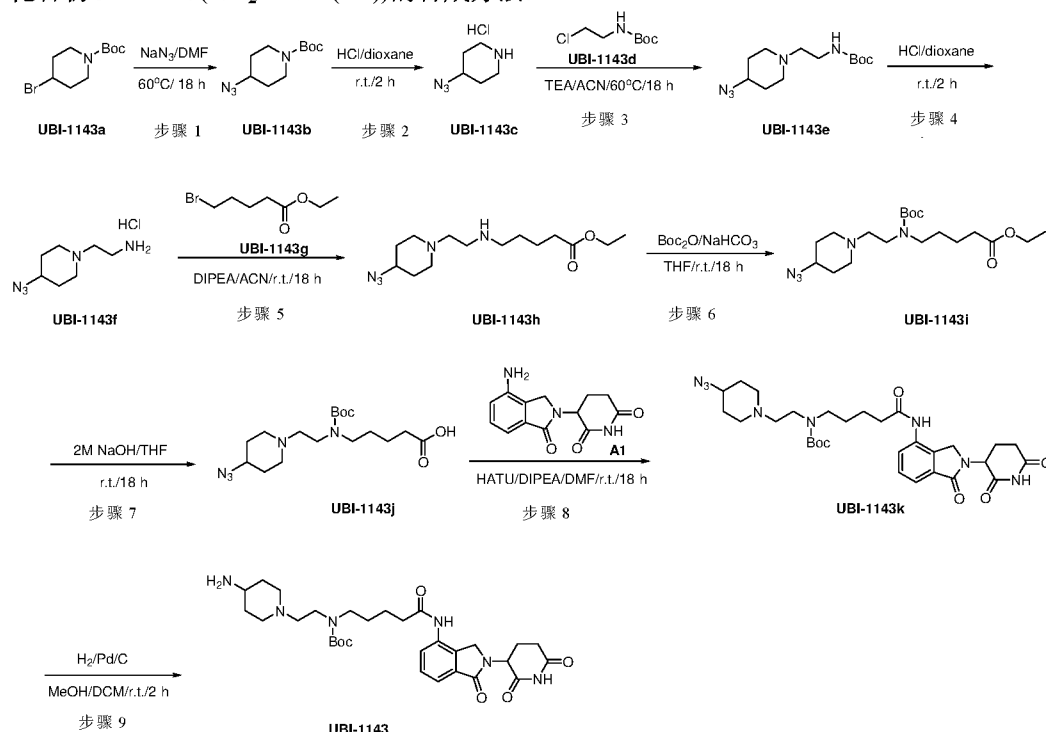
15 化合物 **UBI-1104c** (200 mg, 0.49 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 加入 2M NaOH (1.24 mL, 2.48 mmol). 室温反应过夜. 反应液浓缩一下, 加入饱和食盐水 (15 mL) 用乙醚萃取2次 (20 mL*2). 水相用 1M HCl 酸化至 pH=6, 再用乙酸乙酯萃取 (40 mL*3). 有机相合并无水硫酸钠干燥过滤浓缩得到黄色油状粗产品**UBI-1104** (80 mg, 收率42%).

步骤 3: 将化合物 **UBI-1104** 还原, 方法同化合物 **UBI-1040** 的制备。

20

化合物 连接基团 e-配体 **B(A1)/B(B1)**的合成方法

化合物**UBI-1143**(NH₂-12e-B(A1))的合成方法:



步骤 1: **UBI-1143b**

25 化合物 **UBI-1143a** (10 g, 37.8 mmol) 溶于 DMF (50 mL) 加入叠氮钠 (2.95 g, 45.4 mmol), 60°C 反应过夜。加水淬灭用乙酸乙酯(80 mL*3)萃取, 有机层合并无水硫酸钠干燥浓缩。粗产品硅胶柱层析分离(石油醚/

乙酸乙酯 = 9/1)得到无色油状产物 **UBI-1143b** (8.6 g, 收率100%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 3.82 (m, 2H), 3.61 – 3.52 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.62 – 1.53 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). LCMS: $[M-56]^+ = 171$

步骤 2: UBI-1143c

5 化合物 **UBI-1143b** (8.6 g, 38 mmol) 在冰浴下加入 4M 盐酸二氧六环溶液 (47.5 mL). 室温反应2小时。反应液浓缩得到黄色固体粗产物 **UBI-1143c** (6.3 g, 收率100%) 直接用于下一步。

步骤 3: UBI-1143e

10 化合物 **UBI-1143c** (5.6 g, 34.4 mmol), **UBI-1143d** (8.8 g, 49 mmol), 三乙胺(11 mL, 78 mmol)溶于乙腈(100 mL), 然后 60°C 反应过夜。反应加水 (50 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取(50 mL*3)。有机层合并无水硫酸钠干燥浓缩, 粗产品硅胶柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯 = 70/30, R_f = 0.3)得到黄色油状产物 **UBI-1143e** (3.1 g, 收率33%)。

步骤 4: UBI-1143f

化合物 **UBI-1143e** (3.1 g, 11.5 mmol) 在冰浴下加入 4M 盐酸二氧六环溶液(35 mL), 室温反应2小时。反应液浓缩得到黄色油状粗产物 **UBI-1143f** (2.36 g, 收率100%) 直接用于下一步。

步骤 5: UBI-1143h

15 化合物 **UBI-1143f** (1.52 g, 7.3 mmol)溶于乙腈(60 mL), 加入DIPEA (6 mL, 36.8 mmol) **UBI-1143g** (1.54 g, 7.3 mmol), 室温反应过夜。反应加水 (50 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (50 mL*3) 萃取。有机层合并无水硫酸钠干燥浓缩, 粗产品硅胶柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇 = 40/60, R_f = 0.7)得到黄色固体 **UBI-1143h** (400 mg, 收率18%)。

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.89 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.34 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.68 – 1.49 (m, 6H), 1.31 – 1.23 (m, 3H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS: $[M+H]^+ = 298$

步骤 6: UBI-1143i

25 化合物 **UBI-1143h** (400 mg, 1.34 mmol)溶于四氢呋喃, (10 mL)加入 NaHCO₃(338 mg, 1.61 mmol)和Boc₂O (352 mg, 1.61 mmol), 室温反应过夜。反应加水(20 mL)淬灭用乙酸乙酯萃取(20 mL*3)。有机层合并无水硫酸钠干燥浓缩, 粗产品硅胶柱层析分离(二氯甲烷/甲醇 = 90/10)得到黄色油状产物 **UBI-1143i** (400 mg, 收率75%)。LCMS: $[M+H]^+ = 398$

步骤 7: UBI-1143j

30 化合物 **UBI-1143i** (400 mg, 1 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)加入 2M NaOH (5 mL, 10 mmol), 室温反应过夜。加入饱和食盐水(15 mL)用乙醚萃取2次(20 mL*2)。水相用1M HCl 酸化至 pH=6, 再用乙酸乙酯萃取(40 mL*3)。有机相合并无水硫酸钠干燥过滤浓缩得到无色油状粗产品**UBI-1143j** (380 mg, 收率100%)。LCMS: $[MS+H]^+ = 370$

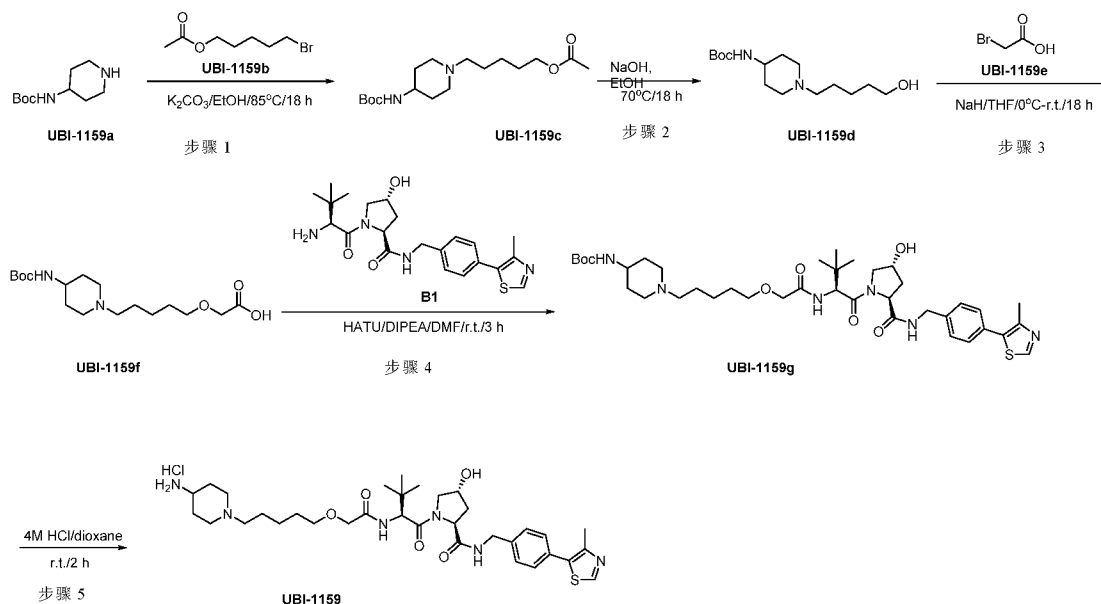
步骤 8: UBI-1143k

35 化合物**UBI-1143j** (370 mg, 1 mmol), **B(A1)** (260 mg, 1 mmol), HATU(570 mg, 1.5 mmol), DIPEA (1 mL)溶于DMF (5 mL), 反应室温过夜。反应加水 (50 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取(50 mL*3)。有机层合并无水硫酸钠干燥浓缩, 粗产品硅胶柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇 = 93/7) 得到无色油状产品 **UBI-1143k** (360 mg, 收率59%)。LCMS: $[M+H]^+ = 611$ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 5.16 (m, 1H), 4.44 – 4.27 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.17 (m, 4H), 2.98 – 2.87 (m, 1H), 2.78 – 2.57 (m, 2H), 2.43 – 2.22 (m, 4H), 2.21 – 2.00 (m, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.47 (m, 13H), 1.28 – 1.22 (m, 2H).

步骤 9: UBI-1143

40 化合物 **UBI-1143k** (360 mg, 0.58 mmol)溶于二氯甲烷 (20 mL)和甲醇 (2 mL) 加入 Pd/C (250 mg), 氢气环境下反应 2 小时。硅藻土过滤, 滤液浓缩得到黄色固体产物 **UBI-1143** (300 mg, 收率 88%) 直接用于用于下一步。LCMS: $[M+H]^+ = 585$

化合物 **UBI-1159** (NH₂-12e-B(B1))的合成方法:



步骤 1: UBI-1159c

化合物 **UBI-1159a** (2 g, 10 mmol), **UBI-1159b** (2 mL, 12 mmol), 无水碳酸钾 (11 g, 80 mmol) 溶于乙腈 (40 mL), 85°C 反应过夜。反应冷却至室温倒入水中然后用乙酸乙酯萃取 (40 mL*2)。有机层合并无水硫酸钠干燥浓缩, 粗产品硅胶柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇 = 10/1) 得到白色固体产物 **UBI-1159c** (1.9 g, 收率 58%)。LCMS: $[M+H]^+ = 329$

步骤 2: UBI-1159d

化合物 **UBI-1159c** (1.9 g, 5.8 mmol), 2N NaOH (8.7 mL, 17.4 mmol) 溶于乙醇 (30 mL) 70°C 反应过夜。反应冷却至室温倒入水中然后用乙酸乙酯萃取 (40 mL*2)。有机层合并无水硫酸钠干燥浓缩, 粗产品硅胶柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇 = 10/1) 得到白色固体产物 **UBI-1159d** (1.3 g, 收率 78%)。LCMS: $[M+H]^+ = 287$

步骤 3: UBI-1159

化合物 **UBI-1159d** (1 g, 3.5 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (10 mL) 冷却到 0°C 分批加入 60% NaH (276 mg, 6.9 mmol), 0°C 反应半小时。然后把化合物 **UBI-1159e** (324 mg, 2.3 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (2 mL) 加入上述反应液中, 反应室温过夜。反应倒入水中然后用乙酸乙酯萃取 (40 mL*2)。水相用 1M HCl 酸化至 pH=6, 浓缩粗产品硅胶柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇 = 90/10) 得到白色固体产品 (290 mg, 收率 36%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.93 (d, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.44 (m, 3H), 3.36 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 1.85 – 1.75 (m, 2H), 1.53 (m, 6H), 1.38 (s, 9H), 1.29 (m, 2H)。LCMS: $[M+H]^+ = 345$

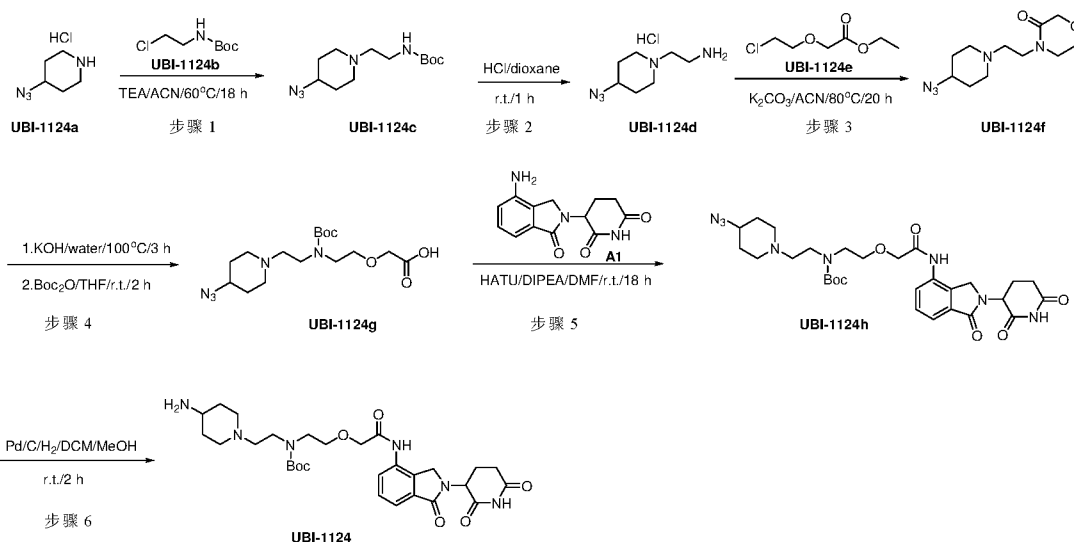
步骤 4: UBI-1159g

化合物 **UBI-1159f** (190 mg, 0.55 mmol), **B(B1)** (237 mg, 0.55 mmol), HATU (250 mg, 0.66 mmol), DIPEA (1 mL) 溶于 DMF (5 mL), 室温反应 3 小时。反应倒入水中 (30 mL), 然后用乙酸乙酯萃取 (40 mL*3)。合并的有机相用 1M HCl, 饱和 NaHCO₃, 有机层合并无水硫酸钠干燥浓缩, 粗产品硅胶柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇 = 10/1, R_f = 0.3) 得到白色固体产品 **UBI-1159g** (180 mg, 收率 43%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.68 (s, 1H), 7.36 (s, 4H), 5.35 (t, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.67 – 4.58 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.65 (m, 5H), 3.03 (m, 3H), 2.52 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.27 – 2.20 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.01 (m, 5H), 1.86 (m, 3H), 1.59 (m, 3H), 1.41 (m, 5H), 1.25 (s, 9H), 1.01 (s, 9H), 0.97 – 0.84 (m, 5H)。LCMS: $[M+H]^+ = 757$

步骤 5: UBI-1159

化合物 **UBI-1159g** (50 mg, 0.066 mmol) 在冰浴下加入 4M 盐酸二氧六环溶液 (1 mL), 室温反应 2 小时。反应液浓缩得到黄色油状粗产物 **UBI-1159h** (50 mg, 收率 100%)。LCMS: $[M+H]^+ = 657$

化合物 **UBI-1124(NH₂-12e-B(A1))** 的合成方法:



步骤 1: UBI-1124c

化合物 **UBI-1124a** (5.6 g, 34.4 mmol), **UBI-1124b** (8.8 g, 49 mmol), 三乙胺 (11 mL, 78 mmol) 溶于乙腈 (100 mL) 60°C 反应过夜。反应冷却至室温倒入水中然后用乙酸乙酯萃取 (50 mL*3)。有机层合并无水硫酸钠干燥浓缩, 粗产品硅胶柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯 = 70/30, Rf = 0.3) 得到黄色油状产物 **UBI-1124c** (3.1 g, 收率33%)。

步骤 2: UBI-1124d

化合物 **UBI-1124c** (3.1 g, 11.5 mmol) 在冰浴下加入 4M 盐酸二氧六环溶液 (35 mL) 室温反应2小时。反应液浓缩得到黄色油状产物 **UBI-1124d** (2.36 g, 收率100%)。

步骤 3: UBI-1124f

化合物 **UBI-1124d** (1.5g, 8.8 mmol) 溶于乙腈 (150 mL) 加入无水碳酸钾 (3.64 g, 26.4 mmol)和**UBI-1124e** (1.7 g, 10.2 mmol) 80°C反应过夜。反应冷却至室温过滤, 滤液浓缩硅胶柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇 = 97/3, Rf = 0.2) 得到黄色油状产物 **UBI-1124f** (260 mg, 收率11%)。LCMS: $[M+H]^+ = 254$

步骤 4: UBI-1124g

化合物 **UBI-1124f** (800 mg, 3.15 mmol) 溶于水(5 mL), 加入氢氧化钾 (530 mg, 9.47 mmol) 100°C 反应3小时。反应完全后反应冷却至室温加入 Boc_2O (1.37 g, 6.3 mmol)和四氢呋喃 (5 mL), 室温反应2小时。加入饱和食盐水 (15 mL) 用乙醚萃取2次 (20 mL*2)。水相用 1M HCl 酸化至 pH=5, 再用 乙酸乙酯、丙酮混合溶剂萃取(40 mL*3), 有机层合并无水硫酸钠干燥过滤浓缩得到无色油状产物 **UBI-1124g** (1.1 g, 收率100%)。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.58 (s, 1H), 3.61 – 3.52 (m, 6H), 3.35 (m, 4H), 3.24 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.41 (d, $J = 5.0$ Hz, 9H). LCMS: $[MS+H]^+ = 372.2$

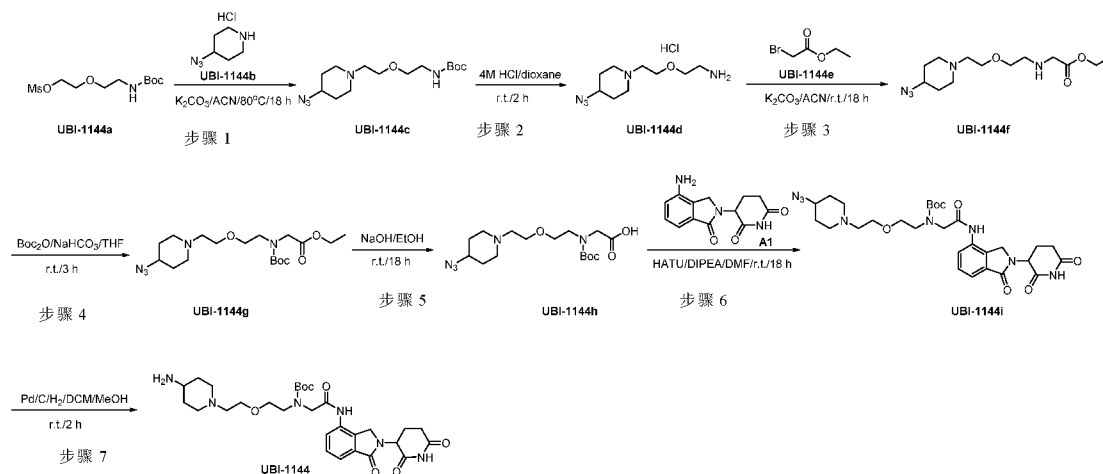
步骤 5: UBI-1124h

化合物 **UBI-1124g** (500 mg, 1.34 mmol), **B(A1)** (347 mg, 1.34 mmol), HATU (763 mg, 2 mmol), DIPEA (1 mL) 溶于 DMF (5 mL) 室温反应过夜。反应加水 (50 mL) 淬灭用乙酸乙酯 (50 mL*3) 萃取。有机层合并无水硫酸钠干燥浓缩, 粗产品硅胶柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇 = 93/7) 得到黄色固体产物 **UBI-1124h** (370 mg, 收率 45%)。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 9.85 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.62-7.45 (m, 2H), 5.16 (m, 1H), 4.45-4.30 (m, 2H), 4.16 (m, 3H), 3.69-3.56 (m, 4H), 3.41 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.04-2.84 (m, 2H), 2.69 – 2.55 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.08 – 1.89 (m, 3H), 1.39 (s, 9H). LCMS: $[M+H]^+ = 613$

步骤 6: UBI-1124

化合物 **UBI-1124h** (370 mg, 0.6 mmol) 溶于混合溶剂二氯甲烷 (10 mL)和甲醇 (2 mL), 加入 Pd/C (300 mg) 氢气环境下反应 2 小时。硅藻土过滤, 滤液浓缩得到黄色固体产物 **UBI-1124** (370 mg, 收率 100%) 直接用于下一步。LCMS: $[M+H]^+ = 587.1$

化合物 **UBI-1144(NH₂-12e-B(A1))**的合成方法:



步骤 1: UBI-1144c

化合物 **UBI-1144a** (1.5 g, 6.8 mmol) 溶于乙腈 (30 mL) 加入无水碳酸钾 (2.82 g, 20.4 mmol) 和 **UBI-1144b** (1.14 g, 6.8 mmol), 80°C 反应过夜。反应冷却至室温过滤, 滤液浓缩硅胶柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇 = 95/5) 得到黄色油状产物 **UBI-1144c** (1.1 g, 收率51%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 5.22 (s, 1H), 3.54 (m, 4H), 3.42 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.45 (s, 9H). LCMS: [M+H]⁺ = 314

步骤 2: UBI-1144d

化合物 **UBI-1144c** (1.1 g, 3.5 mmol) 在冰浴下加入 4M 盐酸二氧六环溶液 (5 mL) 室温反应2小时。反应液浓缩得到黄色油状产物 **UBI-1144d** (874 mg, 收率100%) 直接用于下一步。

步骤 3: UBI-1144f

化合物 **UBI-1144d** (1.5 g, 6.8 mmol) 溶于乙腈 (30 mL) 加入无水碳酸钾 (2.82 g, 20.4 mmol) 和 **UBI-1144e** (1.14 g, 6.8 mmol), 室温反应过夜。过滤滤液浓缩硅胶柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇 = 95/5) 得到黄色油状产物 **UBI-1144f** (670 mg, 收率33%)。LCMS: [M+H]⁺ = 300

步骤 4: UBI-1144g

化合物 **UBI-1144f** (670 mg, 2.2 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 加入碳酸氢钠 (554 mg, 6.6 mmol) 和 Boc_2O (590 mg, 2.7 mmol)。室温反应3小时。反应加水 (20 mL) 淬灭用乙酸乙酯萃取 (20 mL*3)。有机层合并无水硫酸钠干燥浓缩, 粗产品硅胶柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇 = 90/10) 得到黄色油状产物 **UBI-1144g** (800 mg, 收率91%)。LCMS: [M+H]⁺ = 400

步骤 5: UBI-1144h

化合物 **UBI-1144g** (800 mg, 2 mmol) 溶于乙醇 (10 mL) 加入 2M NaOH (4 mL, 8 mmol) 室温反应过夜。反应液浓缩一下, 加入饱和食盐水 (15 mL) 用乙醚萃取 (20 mL*2)。水相用 1M HCl 酸化至 pH=6, 再用乙酸乙酯萃取 (40 mL*3)。有机相合并无水硫酸钠干燥过滤浓缩得到无色油状粗产品 **UBI-1144h** (650 mg, 收率87%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.62 (s, 1H), 3.87 (m, 3H), 3.71 – 3.64 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.37 (d, J = 19.6 Hz, 9H). LCMS: [MS+H]⁺ = 372.2

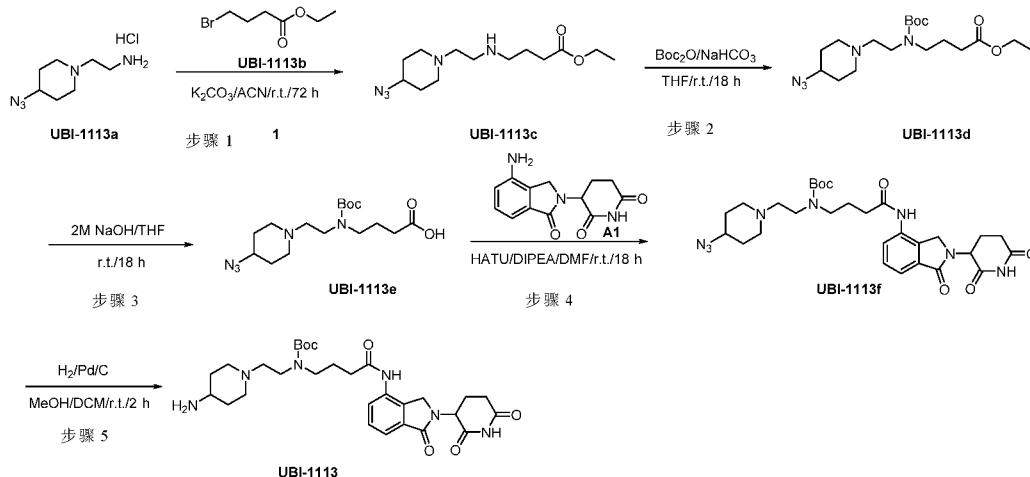
步骤 6: UBI-1144i

化合物 **UBI-1144h** (300 mg, 0.8 mmol), **B(A1)** (251 mg, 0.96 mmol), HATU (456 mg, 1.2 mmol), DIPEA (516 mg) 溶于 DMF (5 mL) 室温反应过夜。反应加水 (50 mL) 淬灭用乙酸乙酯 (50 mL*3) 萃取。有机层合并无水硫酸钠干燥浓缩, 粗产品硅胶柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇 = 93/7) 得到黄色固体产物 **UBI-1144i** (250 mg, 收率51%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.88-7.72 (m, 1H), 7.59-7.46 (m, 2H), 5.23-5.13 (m, 1H), 4.43-4.27 (m, 2H), 4.08-3.98 (m, 3H), 3.80-3.39 (m, 8H), 3.15-2.88 (m, 3H), 2.70-2.58 (m, 2H), 2.35-2.18 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.35 (s, 9H). LCMS: [M+H]⁺ = 613

步骤 7: UBI-1144

化合物 **UBI-1144i** (250 mg, 0.4 mmol) 溶于混合溶剂二氯甲烷 (10 mL) 和甲醇 (2 mL) 加入 Pd/C (150 mg) 氢气环境下反应 2 小时。硅藻土过滤, 滤液浓缩得到黄色固体产物 **UBI-1144** (210 mg, 收率 89%) 直接用于下一步反应。LCMS: $[M+H]^+ = 587.1$

5 化合物 **UBI-1113(NH₂-11e-B(A1))** 的合成方法:



步骤 1: **UBI-1113c**

化合物 **UBI-1113a** (1 g, 3.7 mmol) 溶于乙腈 (30 mL) 加入无水碳酸钾 (1.5 g, 11.1 mmol) 和 **UBI-1113b** (770 mg, 3.7 mmol). 室温反应 72 小时. 室温过滤, 滤液浓缩硅胶柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇 = 95/5) 得到黄色油状产物 **UBI-1113c** (600 mg, 收率 57%). LCMS: $[M+H]^+ = 284$

步骤 2: **UBI-1113d**

化合物 **UBI-1113c** (600 mg, 2.1 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 加入碳酸氢钠 (530 mg, 6.3 mmol) 和 Boc_2O (545 mg, 2.5 mmol), 室温反应过夜。反应加水 (20 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL * 3)。有机层合并无水硫酸钠干燥浓缩, 粗产品硅胶柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇 = 90/10) 得到黄色油状产物 **UBI-1113d** (600 mg, 收率 74%)。LCMS: $[M+H]^+ = 384$

步骤 3: **UBI-1113e**

化合物 **UBI-1113d** (400 mg, 1 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 加入 2M NaOH (5 mL, 10 mmol), 室温反应过夜。反应液浓缩一下, 加入饱和食盐水 (15 mL) 用乙醚萃取 (20 mL * 2)。水相用 1M HCl 酸化至 pH=6, 再用乙酸乙酯萃取 (40 mL * 3)。有机相合并无水硫酸钠干燥过滤浓缩得到无色油状粗产品 **UBI-1113e** (530 mg, 收率 100%) 直接用于下一步反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.00 (s, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.17 (m, 3H), 2.49 – 2.41 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.91 (m, 5H), 1.76 – 1.63 (m, 3H), 1.40 (s, 9H). LCMS: $[M+H]^+ = 356.2$

步骤 4: **UBI-1113f**

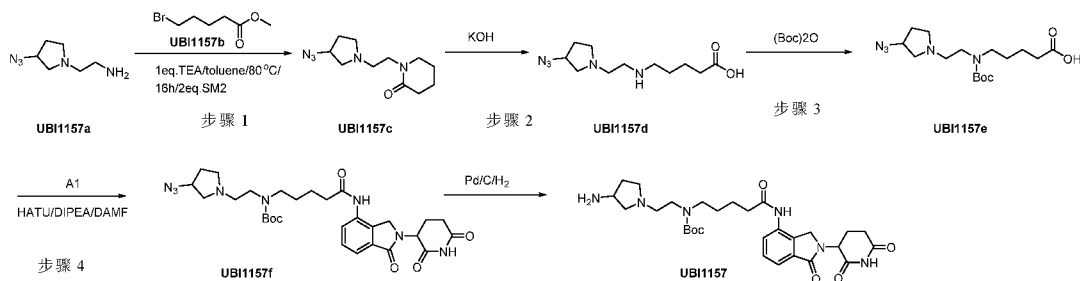
化合物 **UBI-1113e** (530 mg, 1.5 mmol), **B(A1)** (460 mg, 1.8 mmol), HATU (855 mg, 2.2 mmol), DIPEA (1.2 mL) 溶于 DMF (5 mL) 室温反应过夜。反应加水 (50 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL * 3)。有机层合并无水硫酸钠干燥浓缩, 粗产品硅胶柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇 = 93/7) 得到白色固体产物 **UBI-1113f** (350 mg, 收率 39%)。LCMS: $[M+H]^+ = 597$

步骤 5: **UBI-1113**

化合物 **UBI-1113f** (350 mg, 0.58 mmol) 溶于混合溶剂二氯甲烷 (10 mL) 和甲醇 (2 mL), 加入 Pd/C (250 mg), 氢气环境下反应 2 小时。硅藻土过滤, 滤液浓缩得到白色固体产物 **UBI-1113** (300 mg, 收率 91%) 直接用于下一步反应。LCMS: $[M+H]^+ = 571$

化合物 连接基团 **f-配体 B(A1)** 的合成方法

化合物 **UBI-1157(NH₂-11f-B(A1))** 的合成方法



步骤 1: UBI-1157c

化合物 **UBI-1157a** (700mg, 4.48mmol), **UBI-1157b** (1.74 g, 8.98mmol) 溶于三乙胺 (452mg, 4.48mmol) 和甲苯 (10mL), 80°C 反应 18 小时。反应液浓缩, 硅胶柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯= 50%~100%, 然后 MeOH/DCM=0%~10%)得到无色油状目标化合物 **UBI-1157c**(1g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 238.5$

步骤 2: UBI-1157d

化合物 **UBI-1157c** (600mg, 2.5mmol), KOH (708mg, 12.5mmol) 溶于水(3mL), 100°C 回流 1 小时。反应液冷却后用乙酸乙酯萃取(10mL *3), 水相直接用于下一步反应。LC-MS: $[M+H]^+ = 257.5$

步骤 3: UBI-1157e

在化合物 **UBI-1157d** (600mg, 2.35mmol) 的水溶液中加入二碳酸二叔丁酯(1.01g, 4.7mmol)和二氧六环 (20mL), 室温反应 2 小时。反应液浓缩, 加入水(20mL), 乙酸乙酯萃取(10mL*3)。水相浓缩得到粗品, 溶于 MeOH/DCM=10/1 (30 mL), 过滤, 滤液浓缩后得到目标化合物 **UBI-1157e** (600mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 357.2$

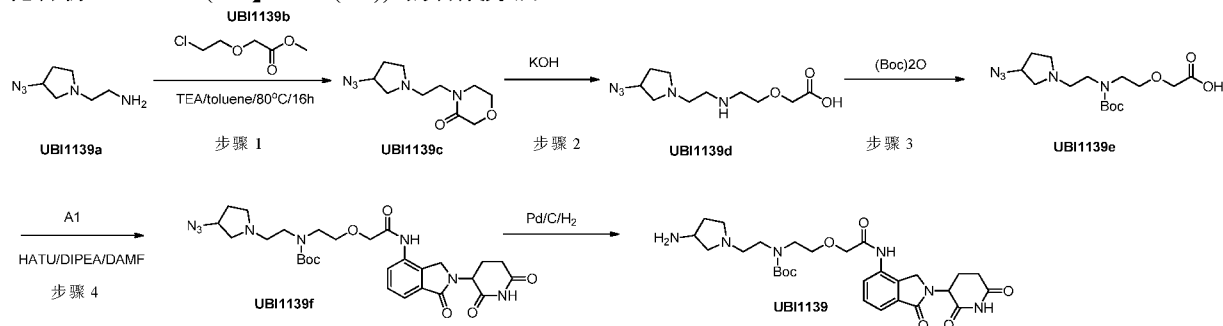
步骤 4: UBI-1157f

化合物 **UBI-1157e** (600mg, 1.69mmol), **B(A1)** (437mg, 1.69mmol), HATU (1.28g, 3.38mmol) 溶于 DMF (3 mL) 和 DIPEA (0.3 mL), 室温反应 16 小时。反应液直接反相柱分离(MeOH/H₂O=5%~95% 45 分钟, 40%收集)得到白色固体目标化合物 **UBI-1157f** (400mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 597.5$

步骤 5: UBI-1157

化合物 **UBI-1157f** (100mg, 0.17mmol), Pd/C (20mg) 溶于 MeOH (1 mL) 和 DCM (10mL), 在氢气环境下反应 16 小时。反应完成后过滤, 滤液浓缩得到粗品。粗品用无水乙醚洗 (3mL*3), 过滤后得到白色固体目标化合物 **UBI-1157** (50mg)。LCMS: $(M+H)^+ = 543.3$

化合物 UBI-1139 (NH₂-11f-B(A1)) 的合成方法



步骤1: UBI-1139c

化合物 **UBI-1157a** (1.5 g, 10mmol), **UBI-1139b** (4.4 g, 29mmol) 以及 TEA (980mg, 10mmol) 溶于甲苯 (25mL), 在 80°C 下反应 18 小时。反应液浓缩后通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 50%~100% 20 分钟, 甲醇/二氯甲烷=0%~10% 30 分钟)得到浅黄色油状粗产物 **UBI-1139c**(500mg, 收率 22%)。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 4.03 (s, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.79 (dd, $J = 5.8, 4.2$ Hz, 2H), 3.68 (dd, $J = 6.2, 4.5$ Hz, 2H), 3.43 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.87 (s, 2H), 2.76 (d, $J = 9.7$ Hz, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.45 (s, 1H), 2.32 – 2.15 (m, 1H), 1.92 (s, 1H)。

步骤2: UBI-1139d

化合物 **UBI-1139c** (200mg, 0.8mmol), KOH (141mg, 2.5mmol) 溶于水 (2mL), 该反应在 100°C 下反应 3 小

时。反应液直接用于下一步反应。

步骤3: UBI-1139e

化合物 **UBI-1139d** (200mg, 0.8mmol) 以及 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (340mg, 1.6mmol) 溶于二氧六环 (3mL) 以及水 (2 mL), 室温下反应 2 小时。反应液浓缩后用乙酸乙酯洗(10mL*3)。水相通过(1M)HCl 酸化至 pH=6, 冻干得到粗产品。该粗产品用甲醇/二氯甲烷=1/10 (30mL) 浸泡后过滤, 母液旋干后得到无色油状粗产品 **UBI-1139e** (300mg, 收率 100%)。

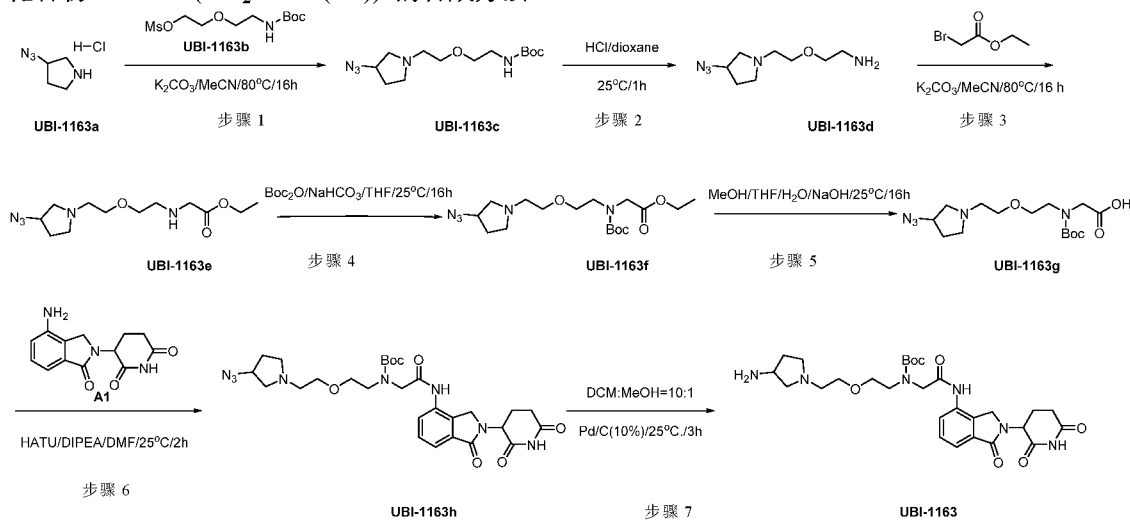
步骤4: UBI-1139f

化合物 **UBI-1139e** (300mg, 0.84mmol), **B(A1)** (196mg, 0.76mmol), HATU (639mg, 1.68mmol) 溶于 DMF (10mL) 以及 DIPEA (0.3mL), 室温下反应 16 小时。反应液直接通反相柱纯化(甲醇/水=5%~95% 45 分钟, 40% 收集) 得到浅黄色油状产物 **UBI-1139f** (100mg, 收率 20%)。

步骤5: UBI-1039

在氢气环境下化合物 **UBI-1139f** (50mg, 0.08mmol), Pd/C (5mg) 溶于甲醇 (0.5 mL) 以及二氯甲烷 (5mL), 室温下反应 1 小时。反应液用硅藻土过滤, 滤液浓缩后得到黄色油状粗产物 **UBI-1139** (50mg, 收率 100%)。

化合物UB-1163 (NH_2 -11f-B(A1)) 的合成方法



步骤 1: UBI-1163c

化合物 **UBI-1163a** (1.40 g, 8.92 mmol), 化合物 **BUI-1163b** (3.032 g, 10.70 mmol) 和 K_2CO_3 (2.456 g, 17.83 mmol) 溶于 CH_3CN (40 mL) 后加热至 80°C 反应 16 小时。反应完成后减压浓缩, 加水 (50 mL), 然后用乙酸乙酯萃取 (50 mL*3)。合并有机相依次用水 (50 mL*3)、饱和食盐水 (50 mL*3) 洗涤, 再用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗品, 并用硅胶柱层析分离(甲醇/二氯甲烷 = 0%~10%), 得到黄色油状目标产物 **UBI-1163c** (1.32g, 收率 47%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 5.29 - 4.94 (m, 1H), 4.15 - 3.89 (m, 1H), 3.58 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.36 - 3.25 (m, 2H), 2.93 - 2.79 (m, 1H), 2.79 - 2.67 (m, 2H), 2.67 - 2.56 (m, 2H), 2.30 - 2.13 (m, 1H), 1.96 - 1.79 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)。

步骤 2: UBI-1163d

化合物 **UBI-1163c** (1.300g, 4.342mmol) 溶于 HCl 的二氧六环溶液 (40 mL), 25°C 下反应 1 小时。将反应液浓缩后得到黄色油状产物 **UBI-1163d** (1.05g, 收率 100%), 该粗产物直接用于下一步反应。

步骤 3: UBI-1163e

化合物 **UBI-1163d** (1.05 g, 4.34 mmol), 2-溴乙酸乙酯 (1.09 g, 6.51 mmol) 和 K_2CO_3 (1.8 g, 13.03 mmol) 溶于 CH_3CN (50 mL) 后加热至 80°C 反应 16 小时。反应完成后浓缩, 加水 (50 mL), 然后用乙酸乙酯萃取 (50 mL*3)。合并有机相依次用水 (50 mL*3)、饱和食盐水 (50 mL*3) 洗涤, 再用无水硫酸钠干燥, 减压旋蒸浓缩得到粗品, 并用硅胶柱层析分离(甲醇/二氯甲烷 = 0%~10%), 得到黄色油状目标产物 **UBI-1163e** (810 mg, 收率 62%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.10 = 3.96 (m, 1H), 3.67 - 3.52 (m, 4H), 3.51 - 3.41 (m, 2H),

3.01 - 2.54 (m, 8H), 2.29 - 2.14 (m, 2H), 1.95 - 1.81 (m, 1H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

步骤 4: UBI-1163f

化合物**UBI-1163e** (790mg, 2.22mmol), 二碳酸二叔丁酯 (1.208g, 5.537mmol)和 NaHCO_3 (465mg, 5.54mmol)溶于THF(30mL), 25℃反应1小时。反应完成后浓缩, 浓加入水(50mL), 然后用乙酸乙酯萃取(50mL *3), 合并有机相后用饱和食盐水洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压旋蒸浓缩得到粗品, 并用硅胶柱层析分离(乙酸乙酯/石油醚 = 0%~20%), 得到无色透明油状目标产物**UBI-1163f** (900mg, 收率 83%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 4.25 - 4.13 (m, 2H), 4.10 - 3.91 (m, 3H), 3.64 - 3.40 (m, 6H), 2.97 - 2.41 (m, 6H), 2.27 - 2.12 (m, 1H), 1.95 - 1.79 (m, 1H), 1.47 (s, 4H), 1.42 (s, 5H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

步骤 5: UBI-1163g

化合物**UBI-1163f** (900mg, 2.34mmol), NaOH (280mg, 7.00mmol) 溶于水 (3mL), THF (9mL)和MeOH (3mL), 25℃反应16小时。反应完成后浓缩, 加入水(20 mL), 然后用乙酸乙酯萃取(50mL *3)。水相用稀盐酸(1M)酸化至pH=5, 然后二氯甲烷萃取(50mL *3)。合并有机相后依次用水(50mL *3)、饱和食盐水(50mL *3)洗涤, 再用无水 Na_2SO_4 干燥, 减压旋蒸浓缩, 得到无色透明油状液体为目标化合物 **UBI-1163g** (490mg, 收率59%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.09 - 3.97 (m, 1H), 3.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.50 - 3.42 (m, 4H), 3.36 - 3.31 (m, 2H), 2.80 - 2.69 (m, 1H), 2.69 - 2.61 (m, 2H), 2.58 - 2.54 (m, 2H), 2.37 - 2.31 (m, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.78 - 1.62 (m, 1H), 1.49 - 1.25 (m, 9H).

步骤 6: UBI-1163h

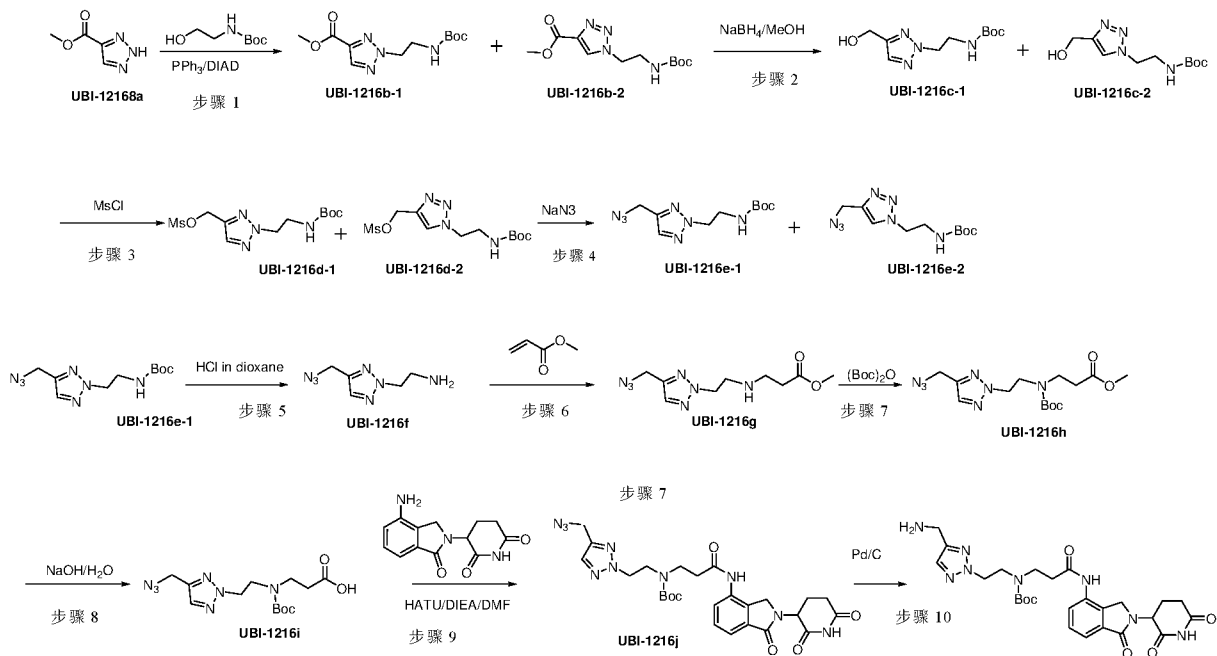
化合物**UBI-1098e** (455mg, 1.27mmol), **B(A1)** (330mg, 1.27mmol), HATU (968mg, 2.55mmol), DIPEA (823mg, 6.36mmol) 溶于DMF (4 mL)和, 25℃反应2小时。反应完成后加水(30 mL), 再用乙酸乙酯萃取(50 mL *3)。合并有机相后依次用水(50 mL *3)、饱和食盐水(50 mL *3)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 再减压旋蒸浓缩得到粗品, 并用硅胶柱层析分离(甲醇/二氯甲烷 = 0%~20%), 得到黄色固体为目标化合物**UBI-1163h** (384mg, 收率50%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.04 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.62 - 7.44 (m, 2H), 5.27 - 5.09 (m, 1H), 4.45 - 4.26 (m, 2H), 4.05 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 3.71 - 3.52 (m, 4H), 3.44 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.32 (s, 7H), 3.17 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.27 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.38 (d, $J = 26.4$ Hz, 9H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 599.1.

步骤 7: UBI-1163

化合物**UBI-1163h** (173mg, 0.290mmol), Pd/C (156mg) 溶于 MeOH (3 mL)和DCM (30mL), 在25℃氢气环境中反应3小时。反应完成后过滤, 并用甲醇(4 mL)和二氯甲烷(40mL)洗涤, 滤液减压旋蒸浓缩得到黄色固体为目标化合物**UBI-1163** (140mg, 收率82%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.34 (s, 2H), 7.89 - 7.74 (m, 1H), 7.65 - 7.40 (m, 2H), 5.26 - 5.08 (m, 1H), 4.51 - 4.24 (m, 2H), 4.14 - 4.03 (m, 2H), 3.98 - 3.80 (m, 1H), 3.80 - 3.50 (m, 5H), 3.50 - 3.36 (m, 4H), 3.17 (s, 2H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 3H), 2.49 - 2.43 (m, 2H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.09 - 2.02 (m, 1H), 1.38 (d, $J = 27.6$ Hz, 9H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 573.1.

化合物 连接基团 g-配体 **B(A1)**的合成方法

化合物**UBI-1216** (NH_2 -9g-**B(A1)**)的合成方法



步骤 1: UBI-1216b

将甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸酯(200 mg, 1.57 mmol)和N-Boc-乙醇胺(304 mg, 1.89 mmol)加入THF(10 ml)中,向上述溶液加入三苯基膦(495 mg, 1.89 mmol)和偶氮二甲酸二异丙酯(381 mg, 1.89 mmol), 室温下搅拌过夜。反应液用反相柱(甲醇/H₂O=5%~95%, 45mins)纯化混合物, 60%收集, 得到白色固体(230 mg, 收率54%)。LC-MS: (M+H)⁺=271.1

步骤 2: UBI-1216c

在0°C下, 向UBI-1216b(1 g, 33.3 mmol)的THF(10 ml)溶液中加入四氢化铝锂(1.9 g, 50 mmol)30 min。搅拌反应3 小时, 加水(1 ml)和10%NaOH溶液(2 ml), 过滤, 然后Na₂SO₄干燥滤液。减压浓缩得到产品(8.01 g, 收率51%)。LC-MS: (M+H)⁺=243.1

步骤 3: UBI-1216d

向UBI-1216c(1.08 g, 4 mmol)和三乙胺(0.68 g, 7 mmol)的二氯甲烷溶液(10 ml)中滴加甲基磺酰氯(0.76 g, 7 mmol), 在室温下搅拌过夜。反应完成后将混合物加水(10ml)并用二氯甲烷(10ml*3)萃取。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到白色固体(1.15 g, 粗品)。LC-MS: (M+H)⁺=321.1

步骤 4: UBI-1216e

将UBI-1216d(1.7 g, 5 mmol)与NaN₃(520 mg, 8 mmol)混合后溶于DMF(10 ml)中, 室温搅拌过夜, 反应完成后用H₂O(300 ml)稀释反应并使用乙醚(2x150 ml)萃取。用H₂O(3x100 ml)和盐水(1x100 ml)洗涤有机相, 经MgSO₄干燥, 过滤, 并在低压下去除溶剂, 得到淡黄色油(1.1 g, 产率79%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.51 (dd, J = 17.7, 12.2 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.70 (dd, J = 10.7, 5.6 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H)。LC-MS: (M+H)⁺=268.3

步骤 5: UBI-1216f

将UBI-1216e(500 mg, 1.416 mmol)溶于于盐酸/二氧六环(4N)(10 ml)中的溶液中, 室温下搅拌过夜。反应完成后, 除去溶剂, 直接用于下一步反应。(430mg, 粗品)。LC-MS: (M+H)⁺=168.3

步骤 6: UBI-1216g

将化合物UBI-1075a UBI-1216f (500 mg, 2.99 mmol)和丙烯酸甲酯 (257 mg, 2.99 mmol) 溶解在乙腈(20 mL), 80°C反应18小时, 反应完成后将反应液倒入5 mL水中, 用乙酸乙酯提取 (5 mL*3)。合并有机相后用饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 减压浓缩, 得到粗品用色谱硅胶柱层析分离(二氯甲烷/甲醇 = 10/1)得到无色油状化合物(170 mg, 收率: 23%)。LC-MS: (M+H)⁺=254.1

步骤 7: UBI-1216h

化合物UBI-1216g (650 mg, 2.57 mmol), 二叔丁基二碳酸酯(840 mg, 3.85 mmol)以及碳酸氢钠(318 mg, 3.79

mmol)依次加入到二氧六环(30mL)中, 室温反应2小时。反应完成后将反应液倒入10 mL水中, 用乙酸乙酯提取(10 mL*3)。合并有机相后用饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 减压浓缩, 得到化合物**UBI-1216h** (625 mg, 收率69%)。LC-MS: (M+H)⁺=354.1

步骤 8: UBI-1216i

5 将化合物 **UBI-1216h** (500 mg, 1.416 mmol), 氢氧化钠水溶液(4N, 10 mL) 依次加入到水(50 mL)中, 30°C 反应 12 小时。反应完成后浓缩, 水相用盐酸(1M)酸化至 pH=5。然后用二氯甲烷萃取(10mL*3), 合并有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩得到化合物 **UBI-1216i** (1.2 g, 收率 83%)。LC-MS: (M+H)⁺=340.1

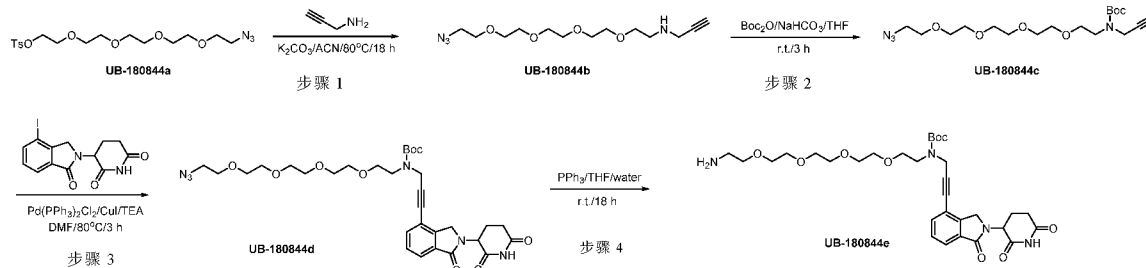
步骤 9: UBI-1216j

10 将化合物 **UBI-1216i** (20 mg, 0.059 mmol), **B(A1)** (15 mg, 0.059 mmol), HATU (33 mg, 0.088 mmol) 以及 DIPEA (0.5mL) 加入到无水 DMF (5 mL) 中, 室温反应 16 小时, 反应完成后浓缩移, 粗品用硅胶柱层析分离(二氯甲烷/甲醇 =10/1)得到白色固体化合物 **UBI-1216j** (16 mg, 收率 49%)。LC-MS (M+H)⁺=581.1

步骤 10: UBI-1216

15 将化合物 **UBI-1216j** (100 mg, 0.17mmol), 10%的钨碳(20 mg) 加入到甲醇/二氯甲烷(1 mL/10mL)混合溶剂中, 在氢气环境下室温反应16小时。过滤后浓缩滤液得到粗品, 用冷的乙醚洗涤(10mL*3), 干燥后得到目标化合物白色固体**UBI-1095**(83 mg, 收率88%)。LCMS: (M-100+H)⁺= 455.3

化合物 UB-180844e 的合成方法



步骤 1: UB-180844b

20 化合物 **UB-180844a** (600 mg, 1.4 mmol) 溶于乙腈 (20 mL) 加入炔丙胺 (400 mg, 7.2 mmol), 碳酸钾 (386 mg, 2.8 mmol), 80°C 反应 18 小时。反应液冷却过滤浓缩直接投到下一步反应。LCMS [M+H]⁺ = 301

步骤 2: UB-180844c

25 化合物 **UB-180844b** (459 mg, 1.53 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 加入二碳酸二叔丁酯 (1.5 g, 6.88 mmol), 碳酸氢钠 (257 mg, 3.06 mmol), 室温反应 3 小时。反应完成后滤液浓缩得到粗品, 并用硅胶柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯= 0%~30%) 得到黄色透明油状目标产物 **UB-180844c** (340 mg, 收率 60%)。LCMS [M+H]⁺ = 401

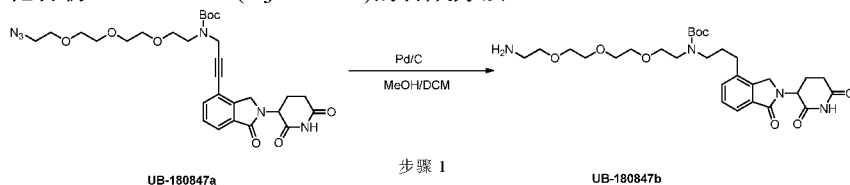
步骤 3: UB-180844d

30 化合物 **UB-180844c** (346 mg, 0.86 mmol), 碘取代的来那度胺 (150 mg, 0.55 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (35 mg, 0.05 mmol), 碘化亚铜 (21 mg, 0.11 mmol), 三乙胺 (55 mg, 0.55 mmol) 溶于无水 DMF (6 mL) 80°C 反应 3 小时 氮气保护。反应完成后滤液浓缩得到粗品, 并用硅胶柱层析分离(乙酸乙酯-二氯甲烷/甲醇=100%—0%~10%) 得到棕色油状目标产物 **UB-180844d** (200 mg, 收率42%)。LCMS [M-100]⁺ = 543

35 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 1H), 7.63 – 7.51 (m, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.24 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.37 (m, 2H), 3.70 – 3.60 (m, 14H), 3.55 (m, 2H), 3.42 – 3.36 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.30 – 2.20 (m, 1H), 2.03 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.31 (m, 2H), 0.88 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H).

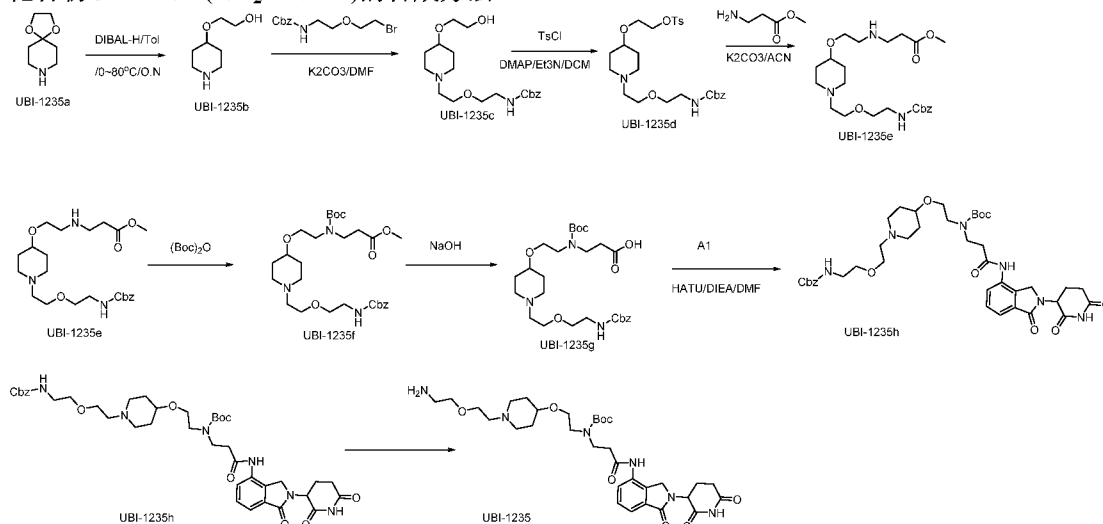
步骤 4: UB-180844e

化合物 **UB-180844d** (240 mg, 0.37 mmol) 溶于四氢呋喃(20 mL) 加入三苯基膦(262 mg, 1 mmol)。室温反应3小时。加水 (0.3 mL) 室温反应18小时。反应完成后浓缩得到粗品, 并用硅胶柱层析分离(二氯甲烷/甲醇 =0%~10%) 得到黄色油状粗产物 **UB-180844e** (60 mg)。LCMS [M+H]⁺ = 617

化合物UB-180847b (N₃-13b-A1)的合成方法

步骤 1: UB-180847b

5 化合物 UB-180847a (100mg, 2.3 mmol)和 Pd/C (10 mg)溶于甲醇 (1 mL) 以及二氯甲烷(10mL), 然后在氢气条件下室温反应 1 小时。将反应液过滤后, 滤液浓缩得到粗产物, 该粗产物通过反相柱纯化 (甲醇/水=5%~95%, 在 20%收集)得到黄色油状目标产物 UB180847b (80mg, 收率 84%)。

化合物UBI-1235 (NH₂-16e-A1)的合成方法

步骤 1: UBI-1235b

10 将UBI-1235a (1.0 g, 7.0 mmol, 1.0 equiv) 溶解到甲苯(20 mL)中, 在0°C下, 加入1.0 M二异丁基氢化铝的己烷溶液(20 mL, 20 mmol, 2.9 equiv)。将溶液加热到80°C, 反应12小时。加入甲醇(20 mL), 酒石酸钠(20 mL)和氯仿(100 mL)。搅拌30分钟。分离氯仿, 并对水溶液提取5次。混合物经干燥(Na₂SO₄)、过滤和浓缩, 得到白色固体UBI-1235b 粗品 980 mg。LC-MS: [M+H]⁺=146.3

15

步骤 2: UBI-1235c

20 将UBI-1235b(0.28 g, 1.93 mmol)加入DMF(10 ml)中, 并加入UBI-1235b(581 mg, 1.93 mmol)和K₂CO₃(748 mg, 5.42 mmol)。上述溶液在80°C下搅拌过夜。TLC显示反应完成, 将反应混合物加入到DCM/MeOH的混合溶剂中(V/V=20 ml), 搅拌10分钟, 过滤, 真空浓缩得到粗品, 用色谱柱层析分离(DCM/MeOH=10/1)纯化得到产物UBI-1235C(625 mg, 收率: 89%)为黄色油状物。LC-MS: [M+H]⁺=367.5

步骤 3: UBI-1235d

25 将化合物UBI-1235C(500 mg, 1.366 mmol)溶于DCM(10 ml)中, 加入TsCl(313 mg, 1.639 mmol)及三乙胺(275 mg, 2.732 mmol), 室温下搅拌过夜。反应完成后将反应液过滤, 并浓缩, 用色谱柱层析分离(DCM/MeOH=10/1)纯化, 得到产物UBI-1235d(510 mg, 收率: 72%)无色油状物。LC-MS: [M+H]⁺=521.6

步骤 4: UBI-1235e

30 将UBI-1235d(450 mg, 0.865 mmol)和3-氨基丙酸甲酯(200 mg, 1.30 mmol)加入到MeCN(30 ml)中, 加入碳酸钾(239 mg, 1.731 mmol)。在室温下搅拌过夜。反应完成后过滤, 并浓缩, 用色谱柱层析分离(DCM/MeOH=10/1)纯化, 得到产物UBI-1235e(190 mg, 收率: 49%)为无色油状物。LC-MS: [M+H]⁺= 452.5

步骤 5: UBI-1235f

将UBI-1235e(100mg, 0.323mmol)加入四氢呋喃/水(30ml)中, 再加入二碳酸二叔丁酯(105mg, 0.484mmol)和碳酸氢钠(54mg, 0.643mmol)。室温下搅拌过夜。反应完成后过滤并浓缩得滤液到粗品, 用色谱柱层析分离(DCM/MeOH=10/1)纯化, 得到产物UBI-1235f(99 mg, 收率: 81%)黄色油状物。LC-MS: $[M+H]^+ = 552.3$

步骤 6: UBI-1235g

5 将UBI-1235f(100 mg, 0.181 mmol)溶解在4N的NaOH(10 ml)中的, 室温下搅拌过夜, 反应完成后, 将混合物调至pH=5, 加入盐水和乙酸乙酯, 分层。分三次用乙酸乙酯萃取水层。合并的提取物用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到产品UBI-1235g(56 mg)。

步骤 7: UBI-1235h

10 将UBI-1235g(50 mg, 0.093 mmol)和来那度胺(24 mg, 0.093 mmol)加入到DMF(10 ml)中, 加入HATU(53 mg, 0.139 mmol)和DIEA(36 mg, 0.279 mmol)。室温搅拌过夜。反应完成后浓缩得到粗品, 粗品经Pre-TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化得到产物UBI-1235h(65 mg, 收率: 90%)白色固体。LC-MS: $[M+H]^+ = 779.1$

步骤 8: UBI-1235i

15 将UBI-1235h(85mg, 0.109mmol)加入到THF(10ml)中, 加入钯碳(10%, 10mg), 在H₂环境下室温下搅拌过夜。反应完成后, 将反应液加入DCM/MeOH混合物中(v/v=20 ml), 搅拌10 min, 过滤, 浓缩得到粗品, 经Pre-TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化得到白色固体UBI-1235i(56 mg, 收率80%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 645.3$

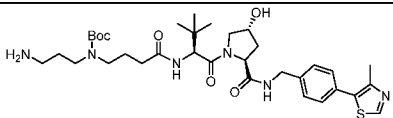
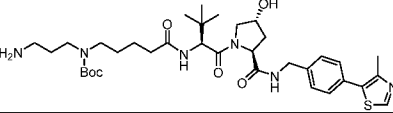
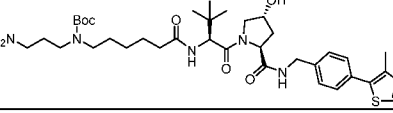
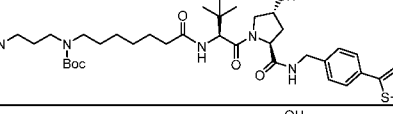
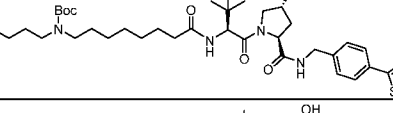
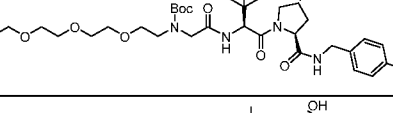
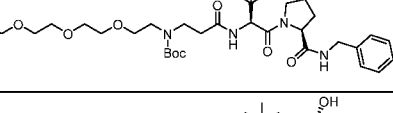
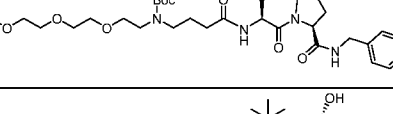
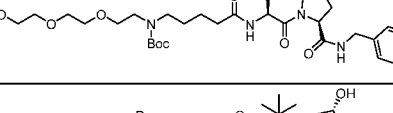
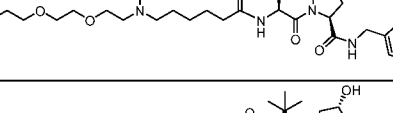
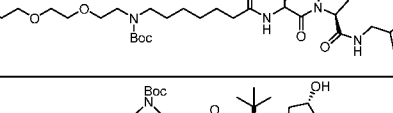
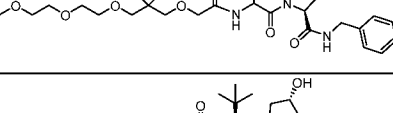
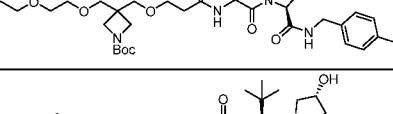
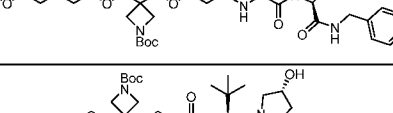
制备表 A 中所示的 L1-B 偶联物, 其中, 在偶联物结构式中用 H 替换结构 E3 连接酶配体 B 后, 即为相应的连接体 L1 分子。

表 A

化合物编号	L1-B 的结构式
L1-B(A1)	
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

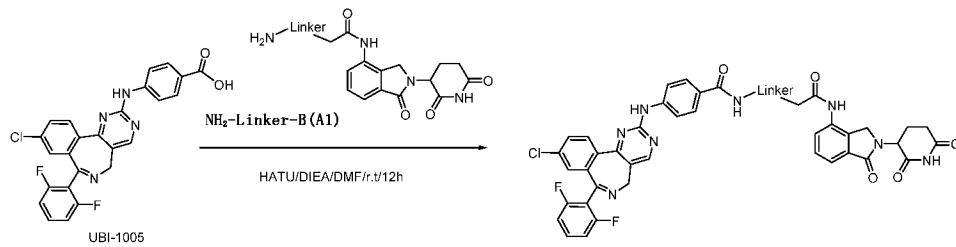
9	
10	
11	
12	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
22	
23	
24	
25	
50	

51	
52	
53	
L1-B(B1)	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	

38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	
54	
55	
56	

实施例 2TED 的制备

(2.1)TED 分子的制备操作 1:



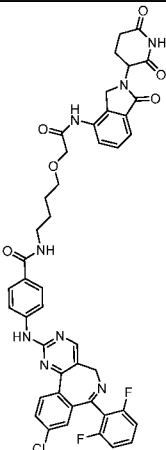
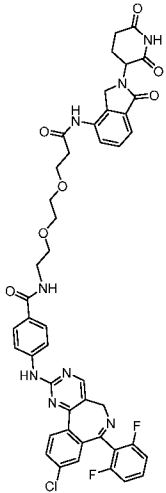
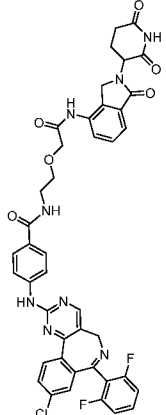
式中， Linker 代表 L2。

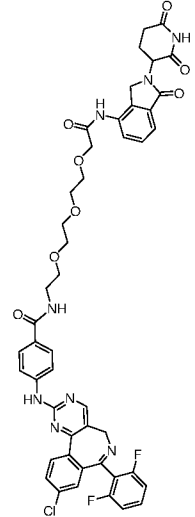
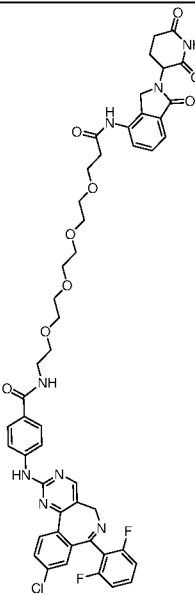
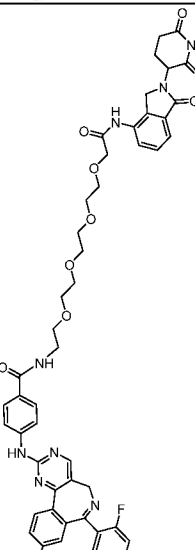
称取化合物 **UBI-1005** (20 mg, 0.042 mmol) 溶解在 DMF (2 mL) 中，冰水浴下依次加入 **NH₂-连接基团 -B(A1)** (1 eq.), **HATU** (2eq. 32mg, 0.084mmol) 和 **DIEA** (3eq. 16.2mg, 0.126mmol)。加料完成后，物料体系在氮气保护下室温搅拌反应 18 小时，反应完成后将反应液倒入 5 mL 水中，用乙酸乙酯提取三次 (5 mL*3)。合并有机相后用饱和食盐水洗，无水 Na_2SO_4 干燥，减压旋蒸浓缩，得到粗品后以展开剂极性 (DCM/MeOH = 10/1) 进行薄层色谱硅胶板分离制备得到相应的 TED 化合物。

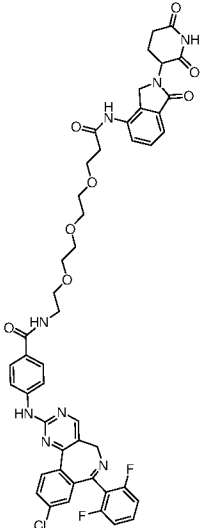
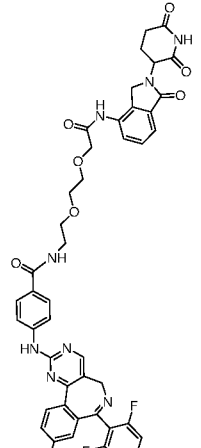
通过类似方式，制得表 B1 中所示的 A-L1-B 偶联物。

表 B1

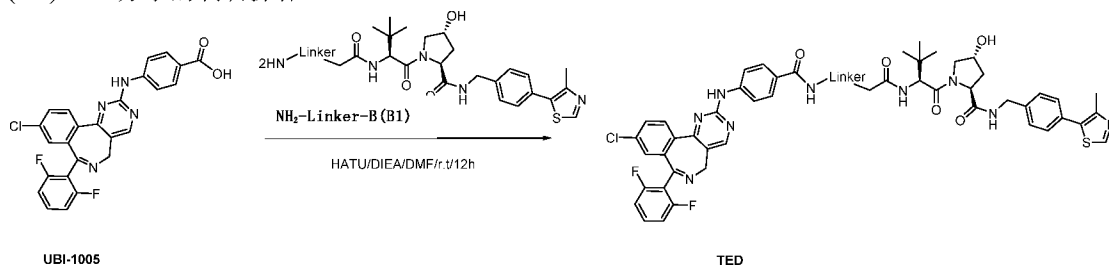
实例	化合物结构	分析数据
UB-180501		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.49 – 8.26 (m, 2H), 7.98 – 7.76 (m, 6H), 7.76 – 7.39 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.31-7.18 (m, 2H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.52 – 4.26 (m, 2H), 3.53 – 3.39 (m, 2H), 3.13 – 2.74 (m, 1H), 2.95 – 2.74 (m, 1H), 2.95 – 2.56 (m, 3H), 2.45 – 2.30 (m, 2H), 2.00-581.98 (m, 1H), 1.88 (dd, J = 13.9, 6.9 Hz, 2H), 1.39 – 1.15 (m, 2H). LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ = 803.2$
UB-180502		^1H NMR (400 MHz, DMSO) 11.01 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.33-8.26 (m, 2H), 7.93 – 7.71 (m, 6H), 7.61 – 7.43 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.40 (q, J = 17.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.52 – 4.26 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.61 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.43 – 2.08 (m, 3H), 2.03 – 1.81 (m, 2H). LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ = 832.8$

UB-180503		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.30 (dd, $J = 9.9, 4.7$ Hz, 2H), 7.95 – 7.77 (m, 5H), 7.77 – 7.69 (m, 1H), 7.63 – 7.45 (m, 3H), 7.34 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.38 (q, $J = 17.4$ Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.75 – 3.41 (m, 2H), 2.89 (dd, $J = 21.4, 9.8$ Hz, 1H), 2.67 – 2.57 (m, 2H), 2.13 – 1.97 (m, 1H), 1.64 (d, $J = 2.9$ Hz, 4H). LCMS [M+H] $^{+}$ =846.8
UB-180504		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d $_6$) δ 11.02 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.40 – 8.24 (m, 1H), 7.95 – 7.78 (m, 6H), 7.60 – 7.43 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.14 (m, 1H), 4.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.72 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.54 (d, $J = 10.5$ Hz, 6H), 3.40 (q, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.99 – 2.84 (m, 1H), 2.68 – 2.55 (m, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.09 – 1.96 (m, 1H), 1.31 – 1.21 (m, 2H). LCMS [M+H] $^{+}$ =877.2
UB-180509		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d $_6$) δ 11.00 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.45 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.99 – 7.79 (m, 5H), 7.73 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.61 – 7.43 (m, 3H), 7.34 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.13 (dd, $J = 13.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.49 – 4.29 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.70 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.53 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.45 – 3.34 (m, 2H), 2.90 (M, 1H), 2.74 – 2.59 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.00 (m, 1H). LCMS [M+H] $^{+}$ =819.2

UB-180520		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.40 – 8.24 (m, 2H), 7.97 – 7.80 (m, 5H), 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 5.14 (m, 1H), 4.46 – 4.28 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.76 – 3.36 (m, 14H), 2.98 – 2.80 (m, 1H), 2.59 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 2.37 (dd, J = 13.3, 4.3 Hz, 1H), 2.05 – 1.96 (m, 1H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1362.1$
UB-180530		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.42 – 8.18 (m, 2H), 7.97 – 7.74 (m, 6H), 7.60 – 7.45 (m, 3H), 7.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.7 Hz, 3H), 5.14 (m, 1H), 4.47 – 4.24 (m, 2H), 3.70 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.58 – 3.45 (m, 15H), 3.39 (m, 2H), 3.01 – 2.84 (m, 1H), 2.71 – 2.51 (m, 5H), 2.33 (m, 1H), 2.10 – 1.96 (m, 1H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1449.3$
UB-180534		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.40 – 8.24 (m, 2H), 7.86 (m, 6H), 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.49 – 4.30 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.64 (m, 4H), 3.57 – 3.45 (m, 10H), 3.40 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.59 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.08 – 1.92 (m, 1H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1428.2$

UB-180535	 The chemical structure of UB-180535 features a 6-chloro-2-(2-fluorophenyl)-7-(2-fluorophenyl)-1H-benzotriazin-4-ylideneamine core. This core is linked via a methylene group to a 4-aminophenyl ring. The amine group of the 4-aminophenyl ring is connected to a 3-(4-oxo-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)propanoate moiety through an amide bond. The propanoate chain is further extended with a 1,3-bis(2-methoxyethyl)oxy linker.	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.81 (d, J = 24.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.43 – 8.24 (m, 2H), 7.98 – 7.78 (m, 6H), 7.62 – 7.41 (m, 3H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.18 (m, 2H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.44 – 4.27 (m, 2H), 3.70 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.51 (m, 12H), 3.39 (m, 2H), 2.97 – 2.86 (m, 1H), 2.67 – 2.58 (m, 3H), 2.35 – 2.23 (m, 1H), 2.09 – 2.00 (m, 1H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1382.9$
UB-180559	 The chemical structure of UB-180559 is similar to UB-180535, featuring the same 6-chloro-2-(2-fluorophenyl)-7-(2-fluorophenyl)-1H-benzotriazin-4-ylideneamine core. However, the linker between the core and the 4-aminophenyl ring is a single methylene group instead of a methylene group followed by a 1,3-bis(2-methoxyethyl)oxy linker. The rest of the structure, including the amide bond and the 3-(4-oxo-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)propanoate moiety, remains the same.	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.47 – 8.21 (m, 2H), 7.95 – 7.79 (m, 4H), 7.73 (m, 1H), 7.62 – 7.44 (m, 3H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.13 (m, 1H), 4.48 – 4.30 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.79 – 3.54 (m, 6H), 3.43 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.44 – 2.32 (m, 1H), 2.08 – 1.97 (m, 1H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 863.5$

(2.2)TED 分子的制备操作 2:



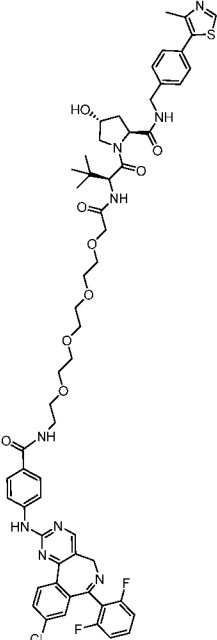
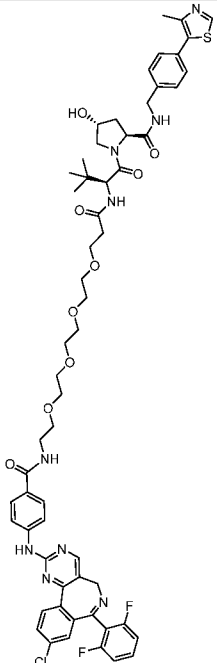
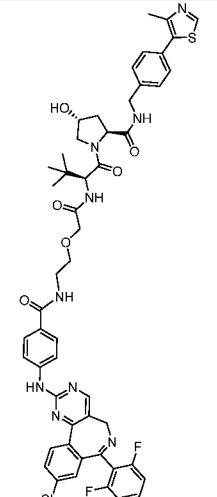
称取化合物 **UBI-1005**(20 mg, 0.042 mmol)溶解在 DMF(2 mL)中, 冰水浴下依次加入 **NH₂-连接基团 -B(B1)** (1 eq.), **HATU** (2eq. 32mg, 0.084mmol) and **DIEA** (3eq. 16.2mg, 0.126mmol)。加料完成后, 物料体系在氮气保护下室温搅拌反应 18 小时, 反应完成后将反应液倒入 5 mL 水中, 用乙酸乙酯提取三次(5 mL*3)。合并有机相后用饱和食盐水洗, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压旋蒸浓缩, 得到粗品后以展开剂极性(DCM/MeOH = 10/1)进行薄层色谱硅胶板分离制备得到相应的 **TED** 化合物。

通过类似方式, 制得表 B2 中所示的 A-L1-B 偶联物。

表 B2

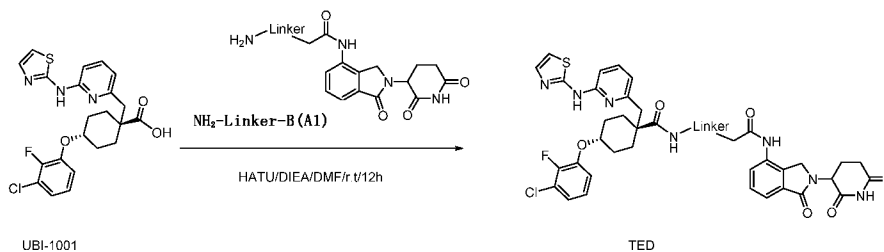
实例	化合物结构	分析数据
----	-------	------

UB-180505	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.15 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.57 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 8.00 – 7.78 (m, 6H), 7.59 – 7.51 (m, 1H), 7.40 (q, <i>J</i> = 8.3 Hz, 4H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 3H), 5.13 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.56 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 4.50 – 4.32 (m, 3H), 4.22 (m, 1H), 3.75 – 3.62 (m, 2H), 3.26 (p, <i>J</i> = 6.6, 6.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.27 (m, 2H), 2.09 – 1.87 (m, 2H), 1.75 (s, 2H), 1.24 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 0.95 (s, 9H). LCMS [M+H]⁺=974.3	
UB-180506	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 8.96 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.61 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.50 – 8.25 (m, 2H), 7.86 (dt, <i>J</i> = 19.7, 8.9 Hz, 6H), 7.65 – 7.34 (m, 7H), 7.34 – 7.00 (m, 3H), 4.58 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 4H), 5.23–5.18 (m, 1H), 4.55 – 4.32 (m, 6H), 3.91 (s, 2H), 4.32 – 3.51 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.08 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 2.07 – 1.85 (m, 1H), 1.85 – 1.59 (m, 2H), 0.93 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 9H). LCMS [M+H]⁺=1003.8	
UB-180514	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.16 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.44 – 8.22 (m, 2H), 7.96 – 7.73 (m, 5H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 3H), 7.32 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.56 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 4.49 – 4.18 (m, 3H), 3.97 (s, 2H), 3.74 – 3.45 (m, 12H), 3.40 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 0.94 (s, 9H). LCMS [M+H]⁺=1078.4	

UB-180527		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.16 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.44 – 8.24 (m, 2H), 7.94 – 7.80 (m, 5H), 7.54 (m, 1H), 7.47 – 7.30 (m, 6H), 7.17 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.15 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.49 – 4.31 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.73 – 3.45 (m, 18H), 3.40 (q, $J = 7.4, 6.5$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.06 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 1.90 (m, 1H), 0.94 (s, 9H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1122.5$
UB-180531		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.16 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.57 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 8.41 – 8.23 (m, 2H), 7.99 – 7.81 (m, 5H), 7.54 (m, 1H), 7.45 – 7.32 (m, 5H), 7.17 (t, $J = 8.9$ Hz, 3H), 5.13 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.50 – 4.29 (m, 3H), 4.21 (m, 1H), 3.73 – 3.35 (m, 23H), 2.44 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 2.14 – 1.78 (m, 2H), 0.93 (s, 9H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1136.5$
UB-180532		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.15 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.87 (q, $J = 8.5$ Hz, 4H), 7.53 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 19.2$ Hz, 5H), 7.16 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.16 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.50 – 4.21 (m, 4H), 3.99 (d, $J = 16.4$ Hz, 2H), 3.55 (m, 9H), 2.42 (s, 3H), 2.06 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 1.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 0.93 (s, 9H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1486.3$

UB-180533		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.16 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.59 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.43 – 8.26 (m, 2H), 7.94 – 7.78 (m, 4H), 7.54 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.18 (m, 3H), 5.18 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.53 – 4.18 (m, 4H), 3.98 (s, 2H), 3.66 – 3.41 (m, 11H), 2.45 – 2.39 (m, 3H), 2.07 – 1.87 (m, 2H), 0.94 (s, 9H). LCMS [M+H] $^{+}$ =1034.5
UB-180536		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.16 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.57 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.39 – 8.20 (m, 2H), 7.99 – 7.77 (m, 6H), 7.61 – 7.48 (m, 1H), 7.45 – 7.30 (m, 5H), 7.17 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.13 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.51 – 4.32 (m, 3H), 4.22 (dd, $J = 15.8$, 5.4 Hz, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.51 (m, 6H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.39 – 2.32 (m, 1H), 2.08 – 1.81 (m, 2H), 0.93 (s, 9H). LCMS [M+H] $^{+}$ =1048.5
UB-180558		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.15 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.38 – 8.21 (m, 2H), 7.99 – 7.77 (m, 5H), 7.61 – 7.52 (m, 1H), 7.39 (s, 4H), 7.34 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.16 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.51 – 4.21 (m, 4H), 4.01 – 3.88 (m, 2H), 3.70 – 3.58 (m, 2H), 3.50 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.33 – 3.17 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.68 – 1.51 (m, 4H), 0.94 (s, 9H). LCMS [M+H] $^{+}$ =1018.7

(2.3)TED 分子的制备操作 3:

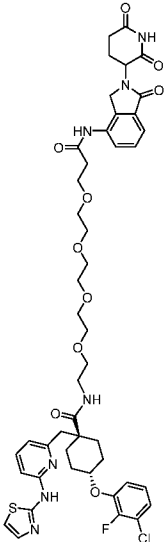
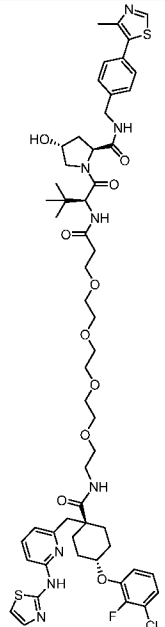
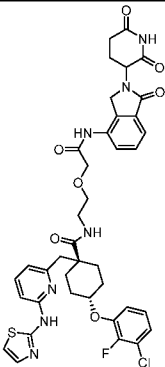


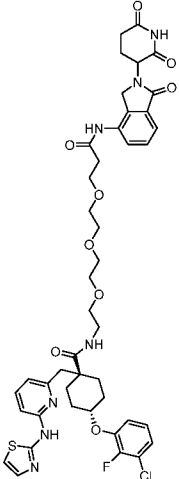
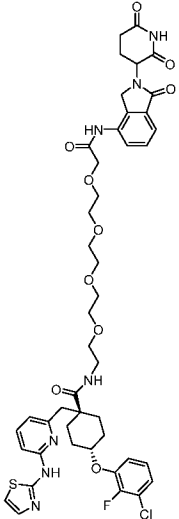
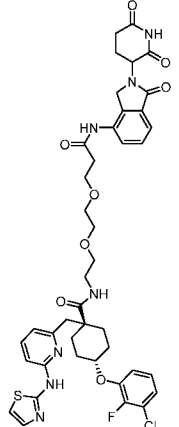
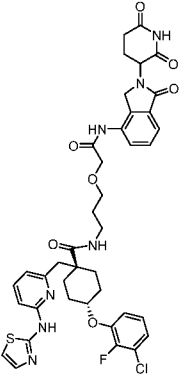
称取化合物 **UBI-1001** (20 mg, 0.043 mmol) 溶解在 DMF (2 mL) 中, 冰水浴下依次加入 **NH₂-连接基团 -B(A1)** (1 eq.), **HOBt** (2eq. 23mg, 0.086mmol), **EDCI** (2eq. 16.4mg, 0.086mmol) 和 **TEA** (3eq. 13mg, 0.129mmol)。加料完成后, 物料体系在氮气保护下室温搅拌反应 18 小时, 反应完成后将反应液倒入 5 mL 水中, 用乙酸乙酯提取三次 (5 mL*3)。合并有机相后用饱和食盐水洗, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压旋蒸浓缩, 得到粗品后以展开剂极性 (DCM/MeOH = 10/1) 进行薄层色谱硅胶板分离制备得到目标化合物 TED。

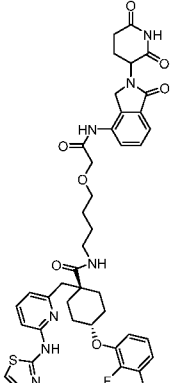
通过类似方式, 制得表 B3 中所示的 A-L1-B 偶联物。

表 B3

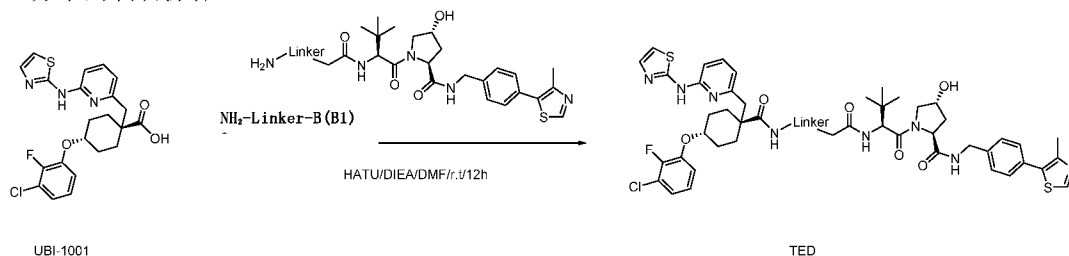
实例	化合物结构	分析数据
UB-180572		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.12 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.52 (dt, J = 19.2, 7.5 Hz, 3H), 7.35 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.16 – 7.03 (m, 3H), 6.95 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.45 – 4.26 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.68 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.41 (m, 3H), 3.21 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.12 – 1.55 (m, 9H). LCMS [M+1] ⁺ = 849.3
UB-180573		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.12 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 – 7.44 (m, 3H), 7.35 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.23 – 7.01 (m, 3H), 6.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.32 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.44 – 4.29 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.70 – 3.46 (m, 8H), 3.19 – 3.12 (m, 3H), 2.90 (m, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.39 – 2.26 (m, 1H), 1.63 (m, 10H). LCMS [M+1] ⁺ = 892.5
UB-180574		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.12 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.57 – 7.44 (m, 3H), 7.35 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.17 – 7.04 (m, 3H), 6.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.47 – 4.18 (m, 2H), 3.10 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.99 – 2.79 (m, 3H), 2.58 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.33 (p, J = 6.7, 5.9 Hz, 3H), 2.07 – 1.96 (m, 1H), 1.74 (m, 10H). LCMS [M+1] ⁺ = 789.2

UB-180575		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (d, J = 38.3 Hz, 2H), 9.85 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.64 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.59 – 7.43 (m, 3H), 7.36 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.21 – 7.07 (m, 3H), 6.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.47 – 4.26 (m, 2H), 3.70 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.56 – 3.42 (m, 12H), 3.37 (m, 2H), 3.18 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 2.90 (m, 3H), 2.68 – 2.57 (m, 4H), 2.40 – 2.27 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.84 (m, 6H), 1.65 (m, 2H), 1.23 (d, J = 4.1 Hz, 2H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 950.6$
UB-180576		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 – 7.31 (m, 5H), 7.18 – 7.05 (m, 3H), 6.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.43 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.71 – 3.55 (m, 5H), 3.47 (d, J = 7.6 Hz, 12H), 3.39 – 3.33 (m, 2H), 3.19 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.78 (m, 4H), 1.66 (m, 2H), 0.93 (s, 9H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1121.7$
UB-180577		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.76 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 3H), 7.35 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.14 – 7.04 (m, 3H), 6.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.43 – 4.28 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.53 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.91 (m, 3H), 2.33 (dd, J = 13.0, 4.8 Hz, 1H), 2.01 – 1.53 (m, 10H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 804.4$

UB-180581		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.12 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.59 – 7.43 (m, 3H), 7.35 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.21 – 7.05 (m, 3H), 6.95 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.45 – 4.26 (m, 2H), 3.70 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.55 – 3.41 (m, 10H), 3.17 (q, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.65 – 2.55 (m, 4H), 2.33 (d, <i>J</i> = 17.5 Hz, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.91 - 1.74 (m, 5H), 1.70 - 1.59 (m, 2H). LCMS [M+ H] ⁺ = 906.3.
UB-180582		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.12 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.43 (m, 3H), 7.36 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.04 (m, 3H), 6.95 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.14 (dd, <i>J</i> = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 4.46 - 4.30 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 3.56 - 3.41 (m, 8H), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 3.24 - 3.06 (m, 3H), 2.98 - 2.82 (m, 3H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.07 - 1.93 (m, 2H), 1.90 - 1.74 (m, 5H), 1.70 - 1.58 (m, 2H). LCMS [M+ H] ⁺ = 936.6.
UB-180590		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.11 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.58 - 7.39 (m, 3H), 7.35 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.04 (m, 3H), 6.95 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.32 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, <i>J</i> = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.42 - 4.28 (m, 2H), 3.71 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.51 (q, <i>J</i> = 5.2 Hz, 3H), 3.17 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.99 - 2.81 (m, 3H), 2.65 - 2.56 (m, 2H), 2.39 - 2.26 (m, 2H), 2.07 - 1.94 (m, 3H), 1.93 - 1.71 (m, 5H), 1.65 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 1.46 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H). LCMS [M+ H] ⁺ : 862.5.
UB-180588		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.12 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.63 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.57 – 7.44 (m, 3H), 7.35 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 3H), 6.94 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.13 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.48 – 4.25 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.48 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.17 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.59 (s, 1H), 2.36 (dd, <i>J</i> = 13.2, 4.6 Hz, 1H), 2.02 – 1.95 (m, 1H), 1.92 – 1.51 (m, 10H). LCMS [M+H] ⁺ = 818.5

UB-180586		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.12 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.74 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 1H), 7.59 – 7.46 (m, 3H), 7.35 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.23 – 7.02 (m, 3H), 6.95 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.47 – 4.21 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.52 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.06 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.59 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 2.37 (dd, $J = 13.1, 4.5$ Hz, 1H), 2.07 – 1.93 (m, 1H), 1.93 – 1.40 (m, 12H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 832.3$
-----------	---	--

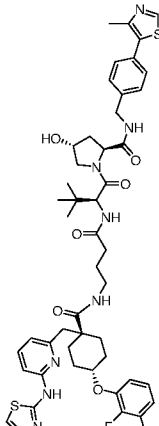
(2.4)TED 分子的制备操作 4:

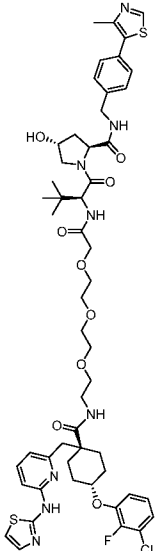
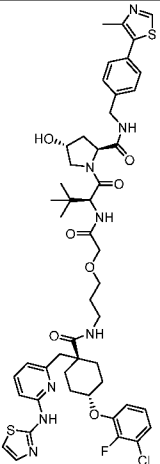
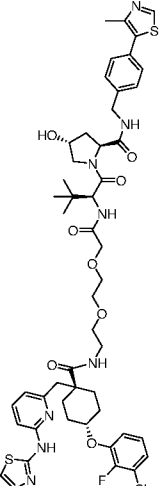


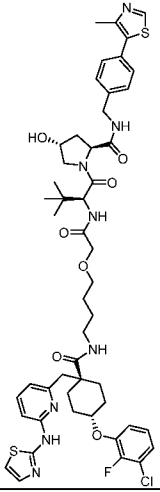
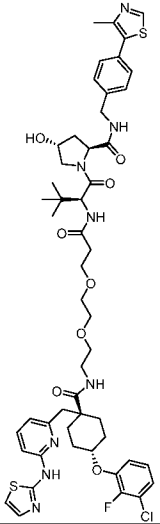
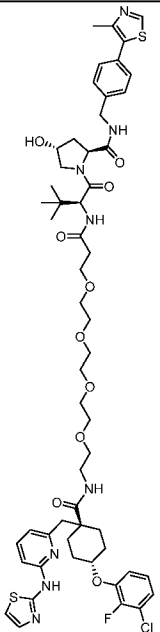
称取化合物 **UBI-1001** (20 mg, 0.043 mmol) 溶解在 DMF (2 mL) 中, 冰水浴下依次加入 **NH₂-连接基团 -B(B1)** (1 eq.), **HOBt** (2eq, 23mg, 0.086mmol), **EDCI** (2eq, 16.4mg, 0.086mmol) 和 **TEA** (3eq, 13mg, 0.129mmol)。加料完成后, 物料体系在氮气保护下室温搅拌反应 18 小时, 反应完成后将反应液倒入 5 mL 水中, 用乙酸乙酯提取三次 (5 mL * 3), 合并有机相后用饱和食盐水洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压旋蒸浓缩, 得到粗品后以展开剂极性 (DCM/MeOH = 10/1) 进行薄层色谱硅胶板分离制备得到目标化合物 **TED**。

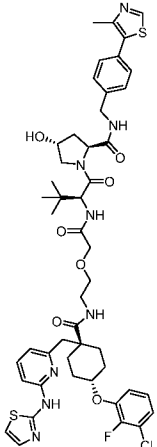
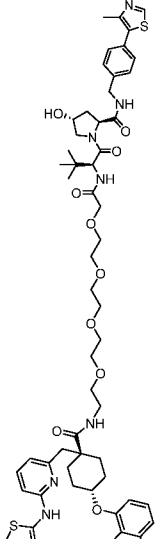
通过类似方式, 制得表 B4 中所示的 A-L1-B 偶联物。

表 B4

实例	化合物结构	分析数据
UB-180583		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.11 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.57 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.2, 7.4$ Hz, 1H), 7.45 – 7.32 (m, 5H), 7.21 – 7.03 (m, 3H), 6.96 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.50 – 4.40 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.22 (dd, $J = 15.8, 5.4$ Hz, 1H), 3.73 – 3.58 (m, 2H), 3.02 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.26 – 2.18 (m, 1H), 2.20 – 1.92 (m, 2H), 1.98 – 1.46 (m, 10H), 0.94 (s, 9H). LCMS $[\text{M}/2+\text{H}]^+ = 480.3$

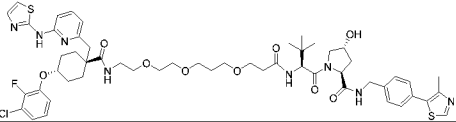
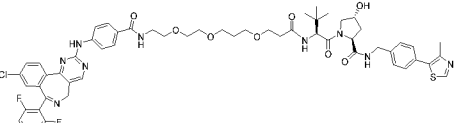
UB-180584	 The chemical structure of UB-180584 features a central core consisting of a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring system. This core is substituted with a 4-chlorophenyl group, a 4-fluorophenyl group, and a 4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl group. The core is also linked via an amide bond to a side chain that includes a 4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl group, a 4-phenyl-1,3,4-thiazol-5-yl group, and a 4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl group.	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 6H), 7.16 – 7.08 (m, 3H), 6.95 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.58 – 4.52 (m, 2H), 4.46 – 4.35 (m, 3H), 4.30 – 4.23 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.76 – 3.41 (m, 11H), 3.18 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.11 – 2.03 (m, 1H), 1.95 – 1.58 (m, 9H), 0.94 (s, 9H). LCMS $[\text{M}/2+\text{H}]^+ = 532.3$
UB-180585	 The chemical structure of UB-180585 is similar to UB-180584, but with a different side chain configuration. It features a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline core substituted with a 4-chlorophenyl group, a 4-fluorophenyl group, and a 4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl group. The side chain includes a 4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl group, a 4-phenyl-1,3,4-thiazol-5-yl group, and a 4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl group.	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 – 7.27 (m, 6H), 7.21 – 7.04 (m, 3H), 6.96 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.45 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 26.7, 5.6 Hz, 3H), 3.91 (m, 2H), 3.71 – 3.53 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.06 (s, 1H), 1.96 – 1.53 (m, 10H), 0.94 (s, 9H). LCMS $[\text{M}/2+1]^+ = 495.3$
UB-180587	 The chemical structure of UB-180587 is similar to UB-180584, but with a different side chain configuration. It features a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline core substituted with a 4-chlorophenyl group, a 4-fluorophenyl group, and a 4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl group. The side chain includes a 4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl group, a 4-phenyl-1,3,4-thiazol-5-yl group, and a 4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl group.	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.58 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.2, 7.4 Hz, 1H), 7.46 – 7.32 (m, 6H), 7.18 – 7.05 (m, 3H), 6.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.45 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.39 – 4.22 (m, 3H), 3.97 (s, 2H), 3.67 – 3.50 (m, 5H), 3.40 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.22 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.07 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 1.98 – 1.57 (m, 10H), 0.94 (s, 9H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1019.6$

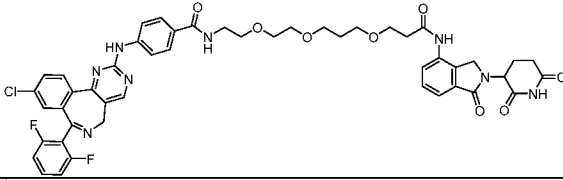
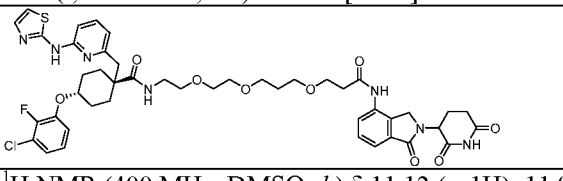
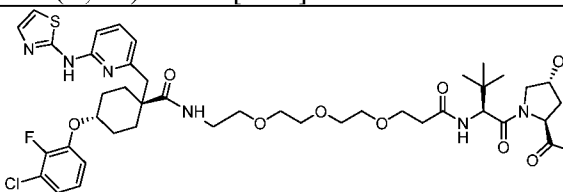
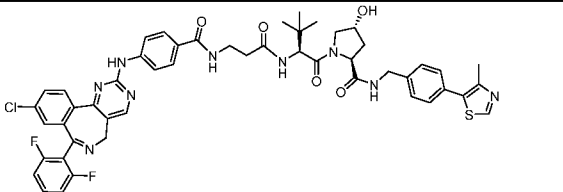
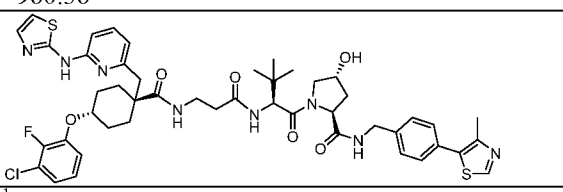
UB-180589		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.61 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.63 – 7.50 (m, 2H), 7.37 (m, 6H), 7.21 – 7.05 (m, 3H), 6.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.57 (m, 2H), 4.51 – 4.19 (m, 4H), 3.92 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 3.75 – 3.54 (m, 2H), 3.45 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.05 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.18 – 2.00 (m, 1H), 1.95 – 1.34 (m, 13H), 0.94 (s, 9H). LCMS $[\text{M}/2+\text{H}]^+ = 502.9$
UB-180599 (199)		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.58 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 – 7.30 (m, 4H), 7.22 – 7.05 (m, 3H), 6.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.39 – 5.27 (m, 1H), 5.14 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.64 – 4.51 (m, 2H), 4.50 – 4.38 (m, 2H), 4.38 – 4.31 (m, 1H), 4.22 (dd, J = 15.9, 5.4 Hz, 1H), 3.68 – 3.56 (m, 3H), 3.52 – 3.43 (m, 4H), 3.23 – 3.13 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.39 – 2.34 (m, 1H), 2.08 – 1.95 (m, 3H), 1.94 – 1.71 (m, 6H), 1.70 – 1.59 (m, 2H), 1.54 – 1.42 (m, 2H), 1.24 (s, 9H). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1033.6$.
UB-180576		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 – 7.31 (m, 5H), 7.18 – 7.05 (m, 3H), 6.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.43 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.71 – 3.55 (m, 5H), 3.47 (d, J = 7.6 Hz, 12H), 3.39 – 3.33 (m, 2H), 3.19 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.78 (m, 4H), 1.66 (m, 2H), 0.93 (s, 9H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1121.7$

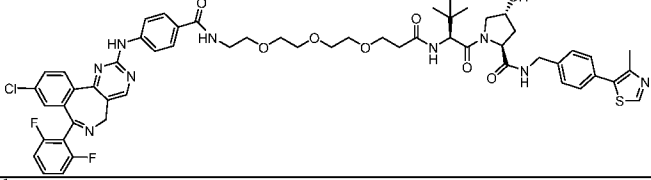
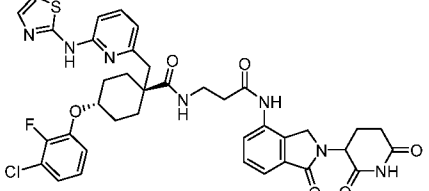
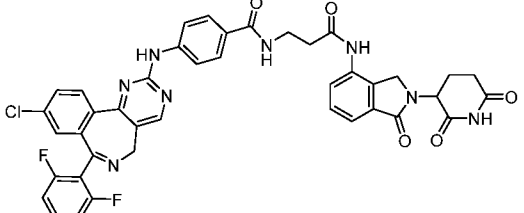
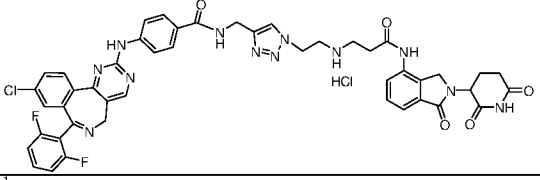
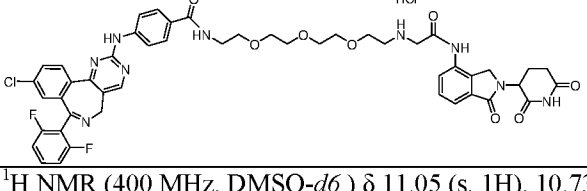
UB-180578	 The chemical structure of UB-180578 features a central core consisting of a 4-(2-chloro-3-fluorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine-5-carboxamide derivative. This core is linked via an amide bond to a 2-hydroxy-2-methyl-3-((4-(4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)phenyl)methyl)amino-3-oxobutanoate moiety. The molecule also contains a 1,3,4-thiazole ring and a 4-fluorophenyl group.	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.37 (m, 5H), 7.11 (m, 3H), 6.95 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 9.7 Hz, 2H), 4.48 – 4.23 (m, 4H), 3.94 (t, J = 10.2 Hz, 2H), 3.71 – 3.58 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.43 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 2.13 – 1.57 (m, 10H), 0.93 (s, 9H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 975.6$
UB-180580	 The chemical structure of UB-180580 is similar to UB-180578 but features a longer polyether chain. It contains a 4-(2-chloro-3-fluorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridine-5-carboxamide derivative linked to a 2-hydroxy-2-methyl-3-((4-(4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)phenyl)methyl)amino-3-oxobutanoate moiety. The molecule also contains a 1,3,4-thiazole ring and a 4-fluorophenyl group.	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.32 (m, 6H), 7.19 - 7.07 (m, 3H), 6.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.60 - 4.49 (m, 2H), 4.47 - 4.33 (m, 3H), 4.25 (dd, J = 15.6, 5.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.70 - 3.64 (m, 1H), 3.63 - 3.57 (m, 3H), 3.57 - 3.50 (m, 6H), 3.49 - 3.44 (m, 4H), 3.22 - 3.13 (m, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.09 - 2.02 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 3H), 1.84 - 1.73 (m, 4H), 1.69 - 1.60 (m, 2H), 0.94 (s, 9H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1107.7$.

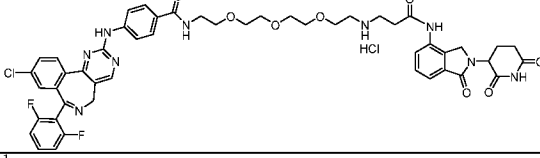
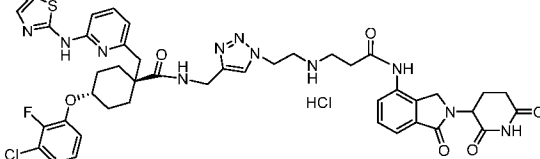
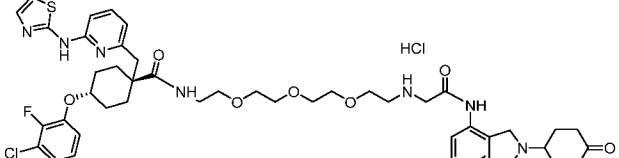
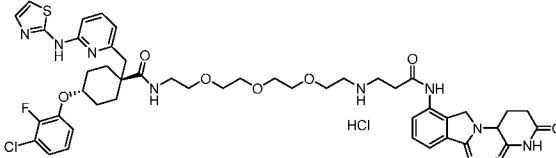
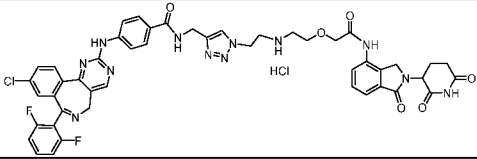
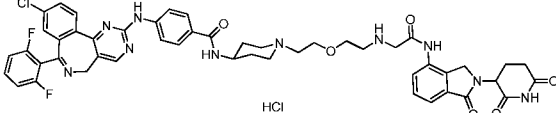
通过类似(2.1)、(2.2)、(2.3)或(2.4)的制备操作制得表 B9 中化合物

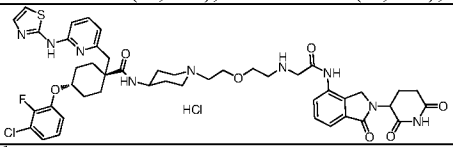
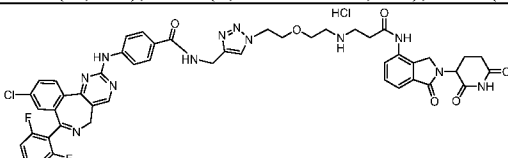
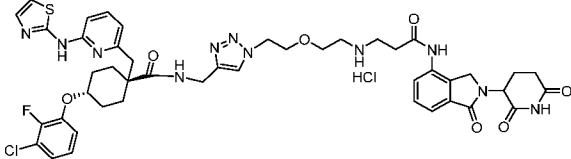
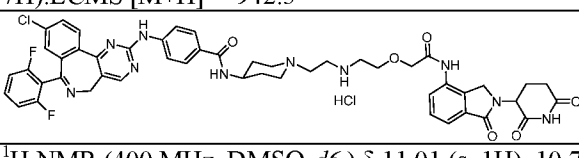
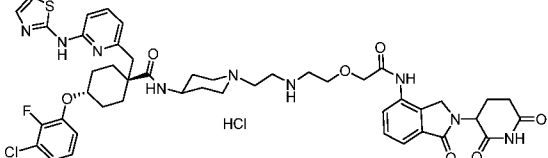
表 B9

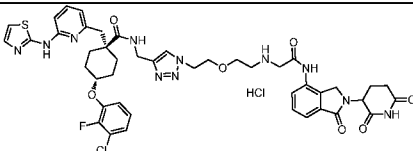
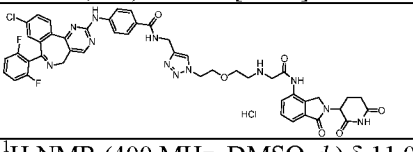
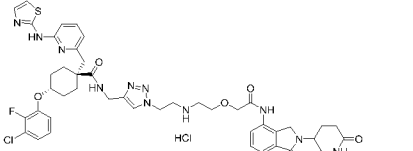
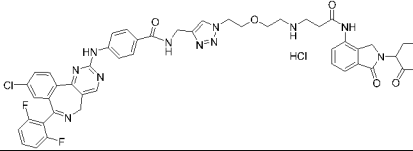
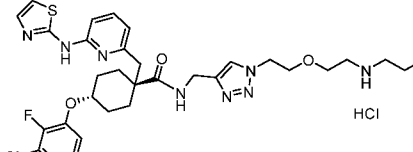
实例	结构数据分析
UB-180600 (100)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.12 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.57 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.65 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.3 Hz, 1H), 7.45 – 7.32 (m, 5H), 7.22 – 7.05 (m, 3H), 6.95 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 5.14 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.56 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 2H), 4.49 – 4.38 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.22 (dd, <i>J</i> = 15.9, 5.5 Hz, 1H), 3.74 – 3.42 (m, 9H), 3.42 – 3.36 (m, 6H), 3.19 (q, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.31 (dt, <i>J</i> = 14.5, 5.8 Hz, 1H), 2.02 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 1.95 – 1.55 (m, 11H), 0.93 (s, 9H). LCMS [M/2+1]⁺ = 546.9
UB-180609 (109)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.16 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.34 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.92 – 7.83 (m, 6H), 7.55 (ddd, <i>J</i> = 15.0, 8.4, 6.6 Hz, 1H), 7.44 – 7.31 (m, 5H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.13 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 4.55 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 4.42 (td, <i>J</i> = 7.3, 6.5, 3.9 Hz, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.22 (dd, <i>J</i> = 15.8, 5.4 Hz, 1H), 3.74 – 3.44 (m, 11H), 3.44 – 3.36 (m, 7H), 3.14 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.32 (dt, <i>J</i> = 14.9, 5.9 Hz, 1H), 2.03 (t, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 1.90 (ddd, <i>J</i> = 12.9, 8.6, 4.6 Hz, 1H), 1.69 (p, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 0.93 (s, 9H). LCMS [M+1]⁺ = 1106.3

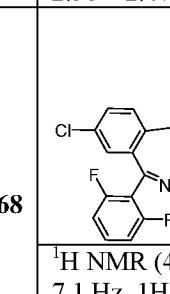
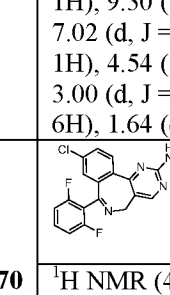
UB-180610 (110)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.34 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.95 – 7.80 (m, 6H), 7.63 – 7.43 (m, 3H), 7.34 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.46 – 4.22 (m, 2H), 3.66 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.51 (dd, <i>J</i> = 6.8, 4.1 Hz, 4H), 3.43 (dt, <i>J</i> = 13.7, 6.4 Hz, 8H), 3.14 (tt, <i>J</i> = 7.4, 3.7 Hz, 1H), 2.92 (ddd, <i>J</i> = 18.2, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.59 (s, 4H), 2.32 (dd, <i>J</i> = 12.9, 4.3 Hz, 1H), 2.02 (dd, <i>J</i> = 13.0, 6.6 Hz, 1H), 1.70 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H). LCMS [M+H]⁺ = 935.3
UB-180611 (111)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.12 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.64 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 3H), 7.35 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.20 – 7.05 (m, 3H), 6.95 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.43 – 4.30 (m, 2H), 3.65 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.50 – 3.33 (m, 9H), 3.22 – 3.15 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.65 (d, <i>J</i> = 18.1 Hz, 1H), 2.61 – 2.55 (m, 3H), 2.34 – 2.25 (m, 1H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.92 – 1.61 (m, 9H). LCMS [M+H]⁺ = 922.26.
UB-180612 (112)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.16 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.34 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.97 – 7.79 (m, 6H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 4H), 7.34 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 5.13 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.55 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.47 – 4.39 (m, 2H), 4.37 – 4.32 (m, 1H), 4.21 (dd, <i>J</i> = 15.6, 5.6 Hz, 1H), 3.69 – 3.57 (m, 4H), 3.55 – 3.45 (m, 10H), 3.43 – 3.38 (m, 3H), 2.48 – 2.46 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.39 – 2.34 (m, 1H), 2.08 – 1.95 (m, 2H), 1.93 – 1.87 (m, 1H), 0.93 (s, 9H). LCMS [M+H]⁺: 1092.3.
UB-180613 (113)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.15 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.57 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.35 – 8.21 (m, 2H), 8.01 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.91 – 7.80 (m, 5H), 7.59 – 7.49 (m, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 5H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.15 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.56 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.51 – 4.31 (m, 3H), 4.22 (dd, <i>J</i> = 15.9, 5.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.47 (dt, <i>J</i> = 13.4, 6.9 Hz, 1H), 3.39 (m, 3H), 3.14 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.03 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 1.91 (ddd, <i>J</i> = 13.0, 8.6, 4.6 Hz, 1H), 0.94 (s, 9H). LCMS [M+H]⁺ = 960.36
UB-180614 (114)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.12 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.56 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.67 – 7.49 (m, 2H), 7.45 – 7.34 (m, 5H), 7.20 – 7.04 (m, 3H), 6.95 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 5.15 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.54 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.46 – 4.38 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.22 (dd, <i>J</i> = 15.8, 5.5 Hz, 1H), 3.75 – 3.56 (m, 2H), 3.24 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.37 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.02 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 1.93 – 1.61 (m, 9H), 0.94 (s, 9H). LCMS [M+H]⁺ = 945.3

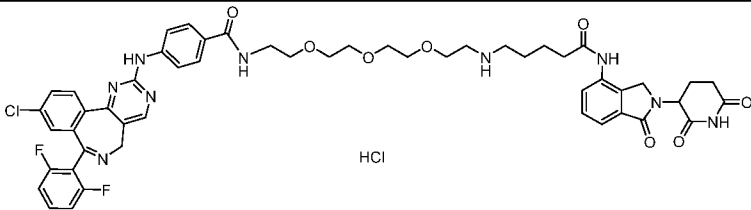
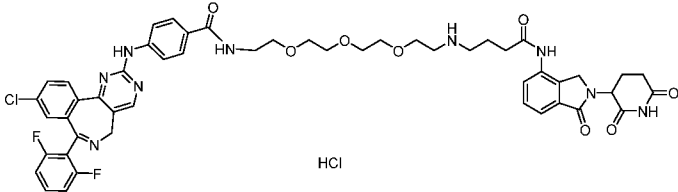
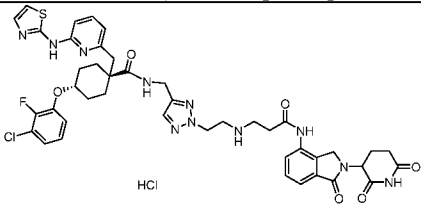
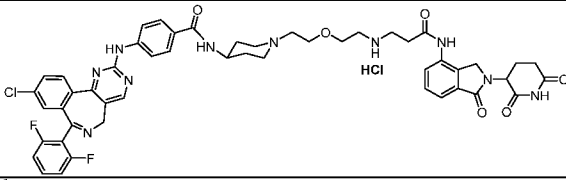
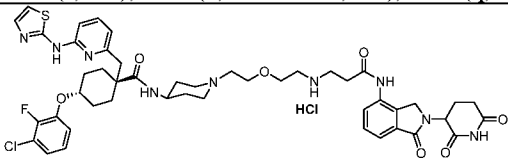
UB-180615 (115)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.16 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.34 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.97 - 7.79 (m, 6H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 4H), 7.34 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 5.13 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.55 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.47 - 4.39 (m, 2H), 4.37 - 4.32 (m, 1H), 4.21 (dd, <i>J</i> = 15.6, 5.6 Hz, 1H), 3.69 - 3.57 (m, 4H), 3.55 - 3.45 (m, 10H), 3.43 - 3.38 (m, 3H), 2.48 - 2.46 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.39 - 2.34 (m, 1H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 1.93 - 1.87 (m, 1H), 0.93 (s, 9H). LCMS [M+H]⁺: 1092.3.
UB-180616 (116)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.12 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 2H), 7.57 - 7.44 (m, 3H), 7.36 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 3H), 6.95 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 2.91 (m, 3H), 2.61 - 2.54 (m, 3H), 2.37 - 2.23 (m, 2H), 2.08 - 1.57 (m, 10H). LCMS [M+H]⁺ = 774.2
UB-180617 (117)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.01 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.48 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.91 - 7.79 (m, 6H), 7.62 - 7.43 (m, 3H), 7.34 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 5.11 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.06 - 3.94 (m, 1H), 3.67 - 3.52 (m, 2H), 2.98 - 2.82 (m, 1H), 2.73 - 2.63 (m, 2H), 2.36 - 2.19 (m, 2H), 1.98 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H). LCMS [M+H]⁺ = 789.2
UB-180726 (226)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.21 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 9.17 (s, 2H), 8.92 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.33 - 8.25 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.94 - 7.80 (m, 7H), 7.59 - 7.47 (m, 3H), 7.34 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 5.16 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.73 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.53 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.49 - 4.33 (m, 2H), 3.52 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.32 - 3.21 (m, 2H), 2.98 - 2.86 (m, 3H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.32 (dt, <i>J</i> = 13.6, 6.7 Hz, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H). LCMS [M+H]⁺ = 913.3
UB-180727 (227)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.05 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.40 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.97 - 7.78 (m, 7H), 7.64 - 7.49 (m, 3H), 7.35 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.52 - 4.31 (m, 2H), 4.05 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.73 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 3.55 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.41 (q, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.26 - 3.17 (m, 2H), 2.93 (ddd, <i>J</i> = 18.8, 11.2, 4.5 Hz, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 1H). LCMS [M+H]⁺ = 950.2

UB-180728 (228)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.20 (d, J = 16.5 Hz, 2H), 8.87 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.39 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 – 7.79 (m, 6H), 7.62 – 7.46 (m, 3H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.51 – 4.32 (m, 2H), 3.70 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.63 – 3.49 (m, 1H), 3.41 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.24 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.90 (dt, J = 9.4, 6.4 Hz, 3H), 2.63 (s, 1H), 2.38 – 2.26 (m, 1H), 2.09 – 1.99 (m, 1H). LCMS [M+H]⁺ = 964.2
UB-180729 (229)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.77 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.29 (s, 2H), 8.29 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.59 – 7.42 (m, 4H), 7.18 – 7.04 (m, 4H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.50 – 4.33 (m, 2H), 4.29 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.00 – 2.88 (m, 5H), 2.62 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.09 – 1.99 (m, 1H), 1.92 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.73 (dd, J = 46.8, 12.0 Hz, 6H). LCMS [M+H]⁺ = 898.2
UB-180730 (230)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.75 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.11 (s, 2H), 7.87 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.65 – 7.41 (m, 4H), 7.20 – 7.05 (m, 4H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.50 – 4.33 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.71 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.51 (dq, J = 13.1, 5.2, 4.4 Hz, 5H), 3.35 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.19 (d, J = 12.4 Hz, 4H), 3.00 – 2.89 (m, 3H), 2.64 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.34 – 2.25 (m, 1H), 2.13 – 2.00 (m, 1H), 1.96 – 1.56 (m, 8H). LCMS [M+H]⁺ = 935.2
UB-180731 (231)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.95 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 7.85 (dd, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 3H), 7.20 – 7.06 (m, 4H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.51 – 4.36 (m, 2H), 3.70 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.54 – 3.43 (m, 5H), 3.35 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.28 – 3.10 (m, 6H), 2.93 (dt, J = 19.0, 6.8 Hz, 5H), 2.63 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.36 – 2.27 (m, 1H), 2.09 – 1.98 (m, 1H), 1.90 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.85 – 1.57 (m, 6H). LCMS [M+H]⁺ = 949.3
UB-180732 (232)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.00 (s, 1H), 10.18 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 9.52 (s, 2H), 8.91 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.94 – 7.85 (m, 5H), 7.75 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 3H), 7.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.55 – 4.33 (m, 4H), 4.20 (s, 2H), 3.82 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.59 – 3.49 (m, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.91 (ddd, J = 17.9, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.37 (dd, J = 13.4, 4.7 Hz, 1H), 2.07 – 1.94 (m, 1H). LCMS [M+H]⁺ = 943.4
UB-180735 (235)	

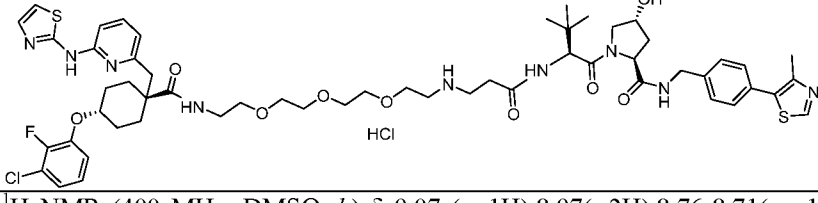
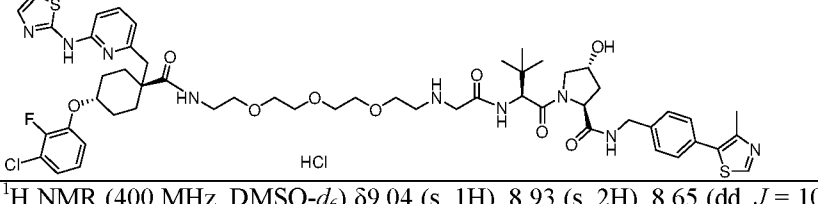
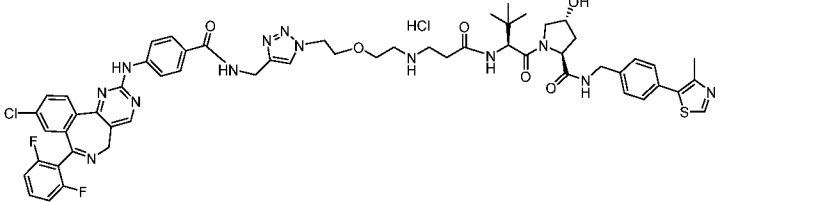
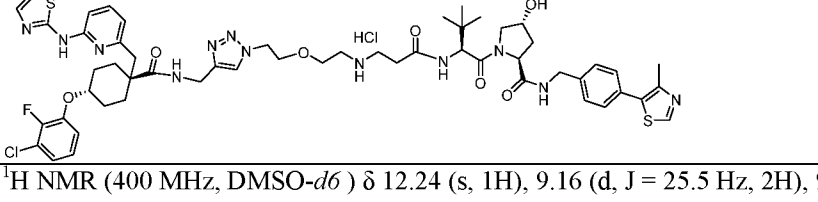
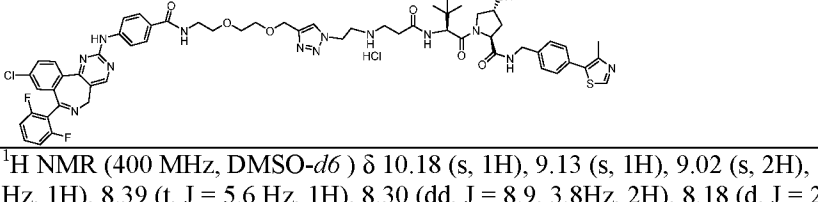
	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.04 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 10.18 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 9.40 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.94 – 7.88 (m, 5H), 7.62 – 7.48 (m, 3H), 7.35 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.17 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.56 – 4.33 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.78 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 3.66 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 3.62 – 3.49 (m, 2H), 3.39 (s, 1H), 3.29 (d, <i>J</i> = 14.6 Hz, 4H), 3.21 – 3.06 (m, 2H), 3.01 – 2.85 (m, 1H), 2.71 – 2.61 (m, 1H), 2.36 – 2.22 (m, 1H), 2.05 (d, <i>J</i> = 23.7 Hz, 5H). LCMS [M+H]⁺ = 945.1
UB-180736 (236)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.62 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.39 (s, 2H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.63 – 7.50 (m, 3H), 7.42 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 7.18 – 7.09 (m, 2H), 7.05 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 5.18 (dd, <i>J</i> = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.62 – 4.33 (m, 5H), 4.09 (s, 2H), 3.78 (dd, <i>J</i> = 23.7, 5.9 Hz, 4H), 3.54 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 3.26 (s, 4H), 3.15 – 2.87 (m, 4H), 2.72 – 2.58 (m, 1H), 2.38 – 2.23 (m, 1H), 2.12 – 1.88 (m, 5H), 1.79 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 5H), 1.63 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H). LCMS [M+H]⁺ = 930.3
UB-180738 (238)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.93 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.31 – 8.25 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 – 7.81 (m, 7H), 7.62 – 7.44 (m, 3H), 7.35 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 5.16 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 4.56 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 4.51 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 4.46 – 4.33 (m, 2H), 3.86 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.72 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.16 (dt, <i>J</i> = 31.0, 5.8 Hz, 4H), 2.93 – 2.89 (m, 2H), 2.60 (d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 1H), 2.35 – 2.27 (m, 1H), 2.07 – 1.98 (m, 1H). LCMS [M+H]⁺ = 957.2
UB-180739 (239)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.08 (s, 1H), 10.32 – 10.10 (m, 1H), 9.00 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.98 – 7.83 (m, 2H), 7.64 – 7.47 (m, 4H), 7.13 (dtd, <i>J</i> = 23.0, 7.9, 7.1, 4.7 Hz, 4H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.65 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.78 (dd, <i>J</i> = 10.3, 4.8 Hz, 1H), 4.57 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 4.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.87 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.71 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 3.02 – 2.88 (m, 5H), 2.63 (s, 1H), 2.28 (dd, <i>J</i> = 8.0, 5.5 Hz, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.85 – 1.59 (m, 7H). LCMS [M+H]⁺ = 942.3
UB-180740 (240)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.01 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 10.16 (dd, <i>J</i> = 17.7, 7.1 Hz, 2H), 9.75 (s, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.94 – 7.84 (m, 4H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.65 – 7.46 (m, 3H), 7.34 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.59 – 4.35 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.87 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.16 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2H), 2.92 (ddd, <i>J</i> = 17.9, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.62 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 2.42 – 2.33 (m, 1H), 2.02 (s, 4H). LCMS [M+H]⁺ = 945.2
UB-180741 (241)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.47 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.76 (s, 2H), 7.73 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (dt, <i>J</i> = 24.3, 7.6 Hz, 3H), 7.40 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 7.20 – 7.08 (m, 3H), 7.02 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.65 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.58 – 4.36 (m, 3H), 4.21 (s, 2H), 3.98 – 3.79 (m, 7H), 3.58 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.08 (t, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 2.91 (d, <i>J</i> = 24.1 Hz, 3H), 2.62 (s, 1H), 2.38 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 2.06 – 1.72 (m, 10H), 1.65 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H). LCMS [M+H]⁺ = 930.1

UB-180742 (242)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.82 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 10.73 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 9.19 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.63 – 7.35 (m, 4H), 7.11 (dtd, <i>J</i> = 13.4, 6.5, 3.0 Hz, 4H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 5.17 (dd, <i>J</i> = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.58 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 4.52 – 4.33 (m, 2H), 4.27 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.85 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 3.72 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 3.01 – 2.83 (m, 3H), 2.64 (dd, <i>J</i> = 16.8, 12.8 Hz, 1H), 2.36 – 2.16 (m, 2H), 2.05 (dd, <i>J</i> = 9.7, 4.4 Hz, 1H), 1.95 – 1.90 (m, 2H), 1.76 (t, <i>J</i> = 11.8 Hz, 4H), 1.65 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 2H). LCMS [M+H] ⁺ = 928.1
UB-180743 (243)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.04 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.92 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.88 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.2 Hz, 6H), 7.67 – 7.45 (m, 3H), 7.34 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 5.17 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.57 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 4.49 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 4.46 – 4.32 (m, 2H), 4.03 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.72 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 3.20 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.04 – 2.83 (m, 1H), 2.75 – 2.55 (m, 2H), 2.36 – 2.17 (m, 2H), 2.11 – 1.95 (m, 1H). LCMS [M+H] ⁺ = 943.1
UB-180744 (244)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.84 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.27 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.62 – 7.43 (m, 4H), 7.18 – 7.05 (m, 4H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.80 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.52 – 4.35 (m, 2H), 4.28 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.82 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.03 – 2.83 (m, 3H), 2.61 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 2.38 – 2.28 (m, 1H), 2.06 – 1.58 (m, 9H). LCMS [M+H] ⁺ = 928.1
UB-180748 (248)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.11 (s, 2H), 9.01 (s, 1H), 8.92 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.73 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.94 – 7.85 (m, 7H), 7.62 – 7.47 (m, 3H), 7.34 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 3H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.70 (td, <i>J</i> = 6.6, 2.6 Hz, 2H), 4.52 (dd, <i>J</i> = 5.8, 3.4 Hz, 2H), 4.40 (q, <i>J</i> = 17.5 Hz, 2H), 3.77 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.70 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.67 – 3.63 (m, 2H), 3.50 – 3.46 (m, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.92 (ddd, <i>J</i> = 17.2, 13.6, 5.3 Hz, 1H), 2.70 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.61 (d, <i>J</i> = 17.7 Hz, 1H), 2.36 – 2.29 (m, 1H), 2.11 – 1.98 (m, 1H). LCMS [M+H] ⁺ = 957.1
UB-180749 (249)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.30 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.27 (d, <i>J</i> = 36.0 Hz, 3H), 8.30 (dd, <i>J</i> = 8.3, 3.4 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.60 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 3H), 7.16 (td, <i>J</i> = 4.1, 2.4 Hz, 2H), 7.13 – 7.04 (m, 4H), 6.71 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.76 – 4.73 (m, 2H), 4.56 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 2H), 4.41 (d, <i>J</i> = 21.4 Hz, 2H), 4.27 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 3.77 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.73 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.61 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 2.33 (dd, <i>J</i> = 19.6, 6.2 Hz, 1H), 2.07 – 1.64 (m, 12H). LCMS [M+H] ⁺ = 942.1

UB-180761 (261)	 HCl ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.41 (s, 2H), 8.94 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 8.74 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 8.31 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.13 – 7.77 (m, 6H), 7.74 (s, 1H), 7.67 – 7.37 (m, 3H), 7.36 – 7.02 (m, 3H), 5.17 – 5.08 (m, 1H), 4.79 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 4.55 – 4.29 (m, 4H), 3.53 (dd, <i>J</i> = 6.1, 1.6 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.87 (dt, <i>J</i> = 8.8, 4.5 Hz, 3H), 2.61 (d, <i>J</i> = 16.9 Hz, 1H), 2.56 – 2.47 (m, 1H), 2.47 – 2.14 (m, 1H), 2.14 – 1.88 (m, 1H). LCMS [M+H]⁺ = 913.2
UB-180768 (268)	 HCl ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.04 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 9.42 (s, 2H), 8.49 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.98 – 7.82 (m, 2H), 7.62 – 7.46 (m, 5H), 7.22 (t, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 5.27 – 5.12 (m, 2H), 4.79 (d, <i>J</i> = 15.4 Hz, 1H), 4.56 – 4.33 (m, 3H), 4.10 (s, 2H), 3.95 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 3H), 3.83 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 3.77 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.61 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.14 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.98 – 2.88 (m, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.35 – 2.27 (m, 1H), 2.05 (q, <i>J</i> = 20.1, 13.6 Hz, 5H), 1.88 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 0.70 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 959.4
UB-180769 (269)	 HCl ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.49 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 10.25 (d, <i>J</i> = 18.6 Hz, 1H), 9.30 (s, 2H), 7.89 – 7.75 (m, 2H), 7.62 – 7.49 (m, 3H), 7.43 – 7.38 (m, 1H), 7.18 – 7.09 (m, 4H), 7.02 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.50 – 4.35 (m, 2H), 3.81 (s, 5H), 3.55 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 3.22 (d, <i>J</i> = 30.1 Hz, 7H), 3.00 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 5H), 2.63 (s, 1H), 2.31 (s, 1H), 1.98 (d, <i>J</i> = 21.8 Hz, 5H), 1.80 (dd, <i>J</i> = 11.9, 5.5 Hz, 6H), 1.64 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H). LCMS [M+H]⁺ = 944.4
UB-180770 (270)	HCl ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.17 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.73 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.46 – 8.19 (m, 4H), 7.96 – 7.76 (m, 8H), 7.58 – 7.45 (m, 3H), 7.34 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.14 (dd, <i>J</i> = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.49 – 4.23 (m, 2H), 3.05 – 2.95 (m, 2H), 2.96 – 2.83 (m, 2H), 2.82 – 2.70 (m, 4H), 2.60 (tt, <i>J</i> = 6.8, 3.6 Hz, 5H), 2.40 – 2.31 (m, 2H), 2.27 – 2.18 (m, 1H), 2.08 – 1.94 (m, 2H), 1.67 – 1.54 (m, 2H), 1.52 – 1.38 (m, 5H), 1.37 – 1.20 (m, 5H), 1.04 – 0.90 (m, 2H). LCMS [M+H]⁺ = 1006.5
UB-180771 (271)	HCl

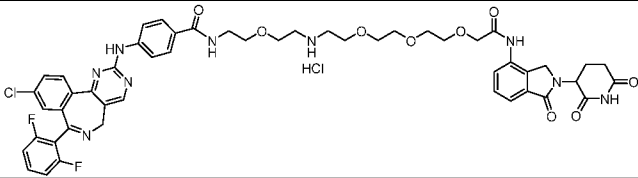
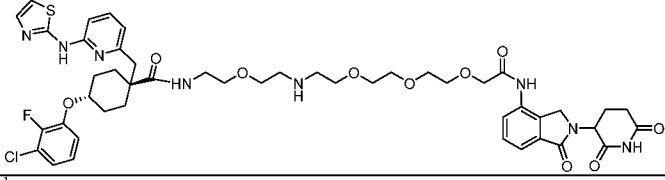
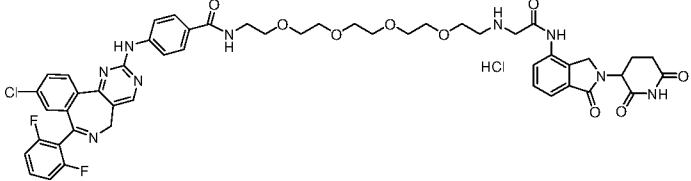
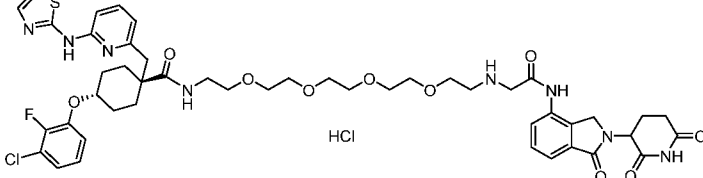
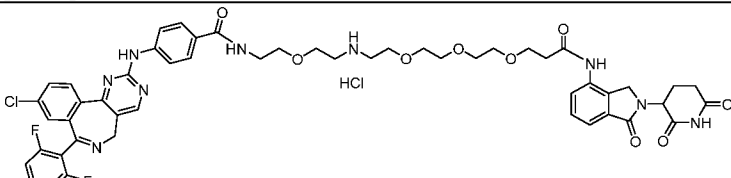
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.86 (s, 2H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.79 – 7.67 (m, 2H), 7.61 – 7.41 (m, 3H), 7.28 – 7.03 (m, 6H), 6.84 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.39 (q, <i>J</i> = 17.6 Hz, 2H), 3.68 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 3H), 3.55 (s, 4H), 3.49 (dt, <i>J</i> = 8.8, 3.7 Hz, 4H), 3.36 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.18 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.06 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.90 (dd, <i>J</i> = 11.5, 4.6 Hz, 3H), 2.69 – 2.58 (m, 1H), 2.40 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 1.99 – 1.87 (m, 2H), 1.77 (q, <i>J</i> = 13.6, 12.5 Hz, 4H), 1.70 – 1.56 (m, 6H), 1.35 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 991.5
UB-180772 (272)	 HCl ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.03 (s, H), 10.30 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.41 (s, 2H), 8.94 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 8.74 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 8.31 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.13 – 7.77 (m, 6H), 7.67 – 7.37 (m, 3H), 7.36 – 7.02 (m, 3H), 5.17 – 5.08 (m, 1H), 4.45 – 4.29 (m, 2H), 3.75 – 3.44 (m, 15H), 3.43–3.27 (m, 3H), 2.87 (dt, <i>J</i> = 8.8, 4.5 Hz, 4H), 2.61 (d, <i>J</i> = 16.9 Hz, 1H), 2.47 – 2.14 (m, 2H), 2.14 – 1.88 (m, 2H), 1.67 (s, 4H). LCMS [M+ H] ⁺ = 992.5
UB-180773 (273)	 HCl ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.03 (s, H), 10.30 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.33 (dd, <i>J</i> = 2.6, 7.0 Hz, 2H), 7.98 – 7.77 (m, 6H), 7.63 – 7.43 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.38 (dd, <i>J</i> = 3.2, 1.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.94 – 3.29 (m, 20H), 3.29 – 2.87 (m, 5H), 2.89 (s, 2H), 2.77 – 2.61 (m, 1H), 2.32 (dd, <i>J</i> = 7.5, 5.7 Hz, 1H), 1.95 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 1.24 (ddd, <i>J</i> = 3.3, 1.9, 7.0 Hz, 2H). LCMS [M+H] ⁺ = 978.4
UB-180774 (274)	 HCl ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.29 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 7.92 – 7.79 (m, 1H), 7.67 – 7.24 (m, 5H), 7.28 – 6.96 (m, 5H), 6.95 (s, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 5.16 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.76 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.67 – 4.40 (m, 5H), 3.43 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.10 – 2.77 (m, 5H), 2.68 – 2.57 (m, 1H), 2.20 – 2.00 (m, 2H), 2.00 – 1.51 (m, 9H). LCMS [M+H] ⁺ = 990.2.
UB-180775 (275)	 HCl ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.04 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 10.18 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 9.40 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.30 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.96 – 7.81 (m, 6H), 7.62 – 7.51 (m, 3H), 7.35 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.17 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.2 Hz, 4H), 4.55–4.34 (m, 3H), 4.06 (d, <i>J</i> = 30.6 Hz, 4H), 3.89 – 3.73 (m, 5H), 3.66 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 3.58 (dd, <i>J</i> = 14.2, 8.7 Hz, 2H), 3.39 (s, 1H), 3.29 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 4H), 3.19 – 3.07 (m, 2H), 2.99 – 2.87 (m, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.30 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 2H), 2.05 (q, <i>J</i> = 13.7 Hz, 5H). LCMS [M+H] ⁺ = 959.4
UB-180776 (276)	 HCl

	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.01 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 10.16 (dd, <i>J</i> = 17.7, 7.1 Hz, 2H), 9.75 (s, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.98 – 7.83 (m, 5H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.62 – 7.48 (m, 3H), 7.34 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.61 – 4.32 (m, 3H), 4.22 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.87 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.16 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2H), 2.92 (ddd, <i>J</i> = 17.9, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.62 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 2.42 – 2.33 (m, 1H), 2.05 (d, <i>J</i> = 25.8 Hz, 5H), 1.45 – 1.18 (m, 1H). LCMS [M+H] ⁺ = 944.5
UB-180777 (277)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.40 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.96 – 7.81 (m, 5H), 7.63 – 7.44 (m, 3H), 7.34 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 5.32 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.47 – 4.30 (m, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.54 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 5H), 3.42 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 3H), 3.16 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.67 (p, <i>J</i> = 1.9 Hz, 2H), 2.35 – 2.27 (m, 2H), 2.00 (dq, <i>J</i> = 13.3, 5.9 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 920
UB-180778 (278)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.67 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 10.03 (s, 7H), 8.93 (s, 2H), 7.90 – 7.63 (m, 3H), 7.58 – 7.28 (m, 3H), 7.09 (dddd, <i>J</i> = 11.5, 10.4, 1.8, 9.0 Hz, 6H), 5.35 (s, 1H), 4.63 – 4.34 (m, 5H), 3.68 (dd, <i>J</i> = 13.5, 8.3 Hz, 2H), 3.59 – 3.09 (m, 10H), 3.05 – 2.85 (m, 5H), 2.64 (dd, <i>J</i> = 2.5, 9.3 Hz, 2H), 2.46 – 2.31 (m, 4H), 2.31 – 1.99 (m, 2H), 1.93–1.49 (m, 13H). LCMS [M+H] ⁺ = 977.6
UB-180779 (279)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.80 – 7.59 (m, 2H), 7.49 (ddd, <i>J</i> = 22.8, 11.4, 2.7 Hz, 3H), 7.29 – 7.05 (m, 4H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.66 – 4.29 (m, 5H), 3.76 – 3.42 (m, 12H), 2.89 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 2.72 – 2.57 (m, 3H), 2.40 – 2.25 (m, 2H), 2.16 – 1.71 (m, 12H), 1.60 (t, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H). LCMS [M+H] ⁺ = 963.6
UB-180780 (280)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.80 – 7.59 (m, 2H), 7.49 (ddd, <i>J</i> = 22.8, 11.4, 2.7 Hz, 3H), 7.29 – 7.05 (m, 4H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.66 – 4.29 (m, 5H), 3.76 – 3.42 (m, 12H), 2.89 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 2.72 – 2.57 (m, 3H), 2.40 – 2.25 (m, 2H), 2.16 – 1.71 (m, 12H), 1.60 (t, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H). LCMS [M+H] ⁺ = 963.6
UB-180781 (281)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.19 (s, 1H), 9.01 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 8.67 (dd, <i>J</i> = 2.2, 1.7 Hz, 3H), 8.36 (dd, <i>J</i> = 4.7, 7.0 Hz, 2H), 7.98 – 7.75 (m, 5H), 7.75 – 7.31 (m, 6H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 4.53 (dd, <i>J</i> = 4.0, 8.1 Hz, 1H), 4.40 (dt, <i>J</i> = 6.8, 2.7 Hz, 3H), 4.25 (s, 3H), 4.28 – 3.76 (m, 5H), 3.75 – 3.19 (m, 13H), 2.45 (s, 3H), 2.14 – 2.02 (m, 2H), 0.95 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 9H). LCMS [M+H] ⁺ = 1121.5

UB-180782 (282)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.97 (s, 2H), 8.76-8.71 (m, 1H), 8.46-8.31 (m, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 24.2, 16.5 Hz, 2H), 7.49 (dt, <i>J</i> = 16.3, 6.1 Hz, 5H), 7.38 – 7.09 (m, 5H), 6.85-6.77 (m, 1H), 4.55 – 4.22 (m, 2H), 4.16 – 3.90 (m, 10H), 4.16 – 3.38 (m, 10H), 3.09 – 3.04 (m, 2H), 3.09 – 2.72 (m, 3H), 3.59 – 2.14 (m, 3H), 2.31 – 1.86 (m, 4H), 1.72 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 6H), 1.72 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 6H), 1.06 – 0.72 (m, 9H). LCMS [M+H]⁺ = 1120.6
UB-180783 (283)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.04 (s, 1H), 8.93 (s, 2H), 8.65 (dd, <i>J</i> = 10.5, 5.0 Hz, 2H), 7.90 – 7.64 (m, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.42 (dq, <i>J</i> = 16.5, 8.3 Hz, 4H), 7.33 – 7.03 (m, 5H), 6.86 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.76 – 4.44 (m, 4H), 4.44 – 4.10 (m, 2H), 4.02 – 3.56 (m, 15H), 3.56 – 3.12 (m, 6H), 3.02 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.07 (dd, <i>J</i> = 13.2, 6.1 Hz, 3H), 1.97 – 1.25 (m, 9H), 0.95 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 9H). LCMS [M+H]⁺ = 1106.6
UB-180784 (284)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.19 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.94 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.30 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.94 – 7.85 (m, 5H), 7.55 (tt, <i>J</i> = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 7.43 – 7.33 (m, 5H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.94 (s, 1H), 4.59 – 4.49 (m, 5H), 4.43 (q, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H), 4.35 (s, 1H), 4.21 (dd, <i>J</i> = 15.9, 5.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.68 (dt, <i>J</i> = 10.5, 4.7 Hz, 4H), 3.07 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 4H), 2.72 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.05 (t, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 1.90 (ddd, <i>J</i> = 13.0, 8.6, 4.7 Hz, 1H), 0.94 (s, 9H). LCMS [M+H]⁺ = 1128.6
UB-180785 (285)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.24 (s, 1H), 9.16 (d, <i>J</i> = 25.5 Hz, 2H), 9.02 (s, 1H), 8.63 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.40 – 8.25 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.56 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (q, <i>J</i> = 8.4 Hz, 4H), 7.21 – 7.08 (m, 4H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.61 – 4.53 (m, 4H), 4.45 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 3H), 4.28 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 4H), 4.23 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 4.19 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.83 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.68 (dt, <i>J</i> = 19.9, 6.8 Hz, 4H), 3.14 – 3.01 (m, 4H), 2.73 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.15 – 1.58 (m, 11H), 0.94 (s, 9H). LCMS [M+H]⁺ = 1113.6
UB-180786 (286)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.18 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.60 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.39 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.30 (dd, <i>J</i> = 8.9, 3.8 Hz, 2H), 8.18 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.93 – 7.80 (m, 6H), 7.55 (tt, <i>J</i> = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 5H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.73 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 4.55 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 4H), 4.40 – 4.34 (m, 4H), 4.21 (dd, <i>J</i> = 15.9, 5.4 Hz, 1H), 3.68 (dd, <i>J</i> = 10.5, 4.1 Hz, 1H), 3.63 – 3.56 (m, 5H), 3.53 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.47 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.41 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.15 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 2.70 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.09 – 1.87 (m, 2H), 0.94 (s, 9H). LCMS [M+H]⁺ = 1172.7

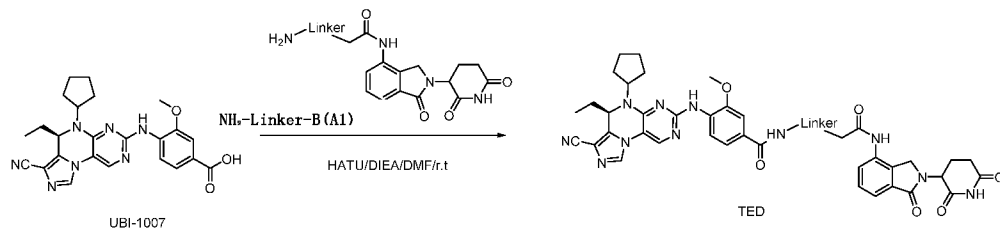
UB-180787 (287)	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.17 (s, 1H), 9.00 (d, J = 13.9 Hz, 3H), 8.73 (s, 1H), 8.58 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.94 – 7.80 (m, 5H), 7.55 (ddd, J = 14.9, 8.4, 6.4 Hz, 1H), 7.46 – 7.32 (m, 5H), 7.17 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.71 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 11.7 Hz, 3H), 4.47 – 4.38 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 15.8, 5.4 Hz, 1H), 3.72 – 3.50 (m, 9H), 2.92 (s, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.39 – 2.24 (m, 2H), 2.05 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 1.94 – 1.79 (m, 3H), 0.94 (s, 9H). LCMS [M+H]⁺ = 1186.7
UB-180788 (288)	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.17 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 9.01 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.61 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.39 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 – 7.79 (m, 6H), 7.55 (tt, J = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.6 Hz, 4H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.74 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 17.5 Hz, 3H), 4.43 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 15.8, 5.5 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.76 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.59 (qd, J = 4.8, 2.4 Hz, 5H), 3.53 (t, J = 6.2 Hz, 4H), 3.42 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.07 (dd, J = 14.9, 5.7 Hz, 1H), 1.91 (m, 1H), 0.95 (s, 9H). LCMS [M+H]⁺ = 1202.7
UB-180789 (289)	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.23 (s, 1H), 9.33 – 8.98 (m, 3H), 8.61 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 17.6, 9.8 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.40 (q, J = 8.3 Hz, 5H), 7.21 – 7.02 (m, 6H), 6.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.58 – 4.50 (m, 5H), 4.48 – 4.40 (m, 3H), 4.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.26 – 4.15 (m, 2H), 3.71 – 3.60 (m, 2H), 3.57 – 3.46 (m, 10H), 3.36 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.18 (d, J = 5.9 Hz, 4H), 2.96 (s, 2H), 2.75 – 2.62 (m, 2H), 2.05 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.94 – 1.89 (m, 2H), 1.83 – 1.63 (m, 6H), 0.95 (s, 9H). LCMS [M+H]⁺ = 1201.7
UB-180790 (290)	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.33 (s, 1H), 9.41 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 8.61 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.82 – 7.61 (m, 2H), 7.56 – 7.32 (m, 5H), 7.22 – 7.00 (m, 5H), 6.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.53 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 4.43 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.27 – 4.20 (m, 2H), 3.66 (dd, J = 11.6, 7.8 Hz, 2H), 3.59 – 3.39 (m, 11H), 3.36 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.21 – 3.14 (m, 2H), 2.93 (d, J = 22.6 Hz, 4H), 2.33 (dt, J = 26.5, 7.4 Hz, 2H), 2.05 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 1.95 – 1.61 (m, 11H), 0.94 (s, 9H). LCMS [M+H]⁺ = 1215.7
UB-180791 (291)	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.45 (s, 1H), 9.21 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.83 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 5H), 7.19 – 7.06 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 27.7 Hz, 4H), 4.41 (dt, J = 22.4, 7.5 Hz, 3H), 4.24 (dd, J = 16.2, 5.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.35 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 3.18 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 2.92 (s, 1H), 2.44 (s, 4H), 2.21 (s, 1H), 2.07 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 1.77 (m, 10H), 0.95 (s, 9H). LCMS [M+H]⁺ = 1231.7
UB-180792 (292)	

	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.01 (s, 1H), 10.17 (s, 2H), 9.15 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.40 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.93 – 7.81 (m, 5H), 7.74 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.61 – 7.47 (m, 3H), 7.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.14 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.52 – 4.36 (m, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.82 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.55 (s, 4H), 3.45 – 3.34 (m, 3H), 3.27 – 3.09 (m, 5H), 2.92 (td, J = 13.0, 12.4, 6.7 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.35 – 1.24 (m, 4H). LCMS [M+H]⁺ = 994.45
UB-180793 (293)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.72 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.35 (s, 2H), 7.74 (dd, J = 7.1, 4.3 Hz, 2H), 7.65 – 7.47 (m, 3H), 7.42 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.19 – 7.03 (m, 4H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 64.8, 17.4 Hz, 3H), 4.19 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.76 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.48 (q, J = 2.2 Hz, 4H), 3.35 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.26 – 3.09 (m, 7H), 2.98 – 2.85 (m, 3H), 2.62 (s, 1H), 2.38 – 2.30 (m, 1H), 2.10 – 1.58 (m, 10H). LCMS [M+H]⁺ = 979.5
UB-180794 (294)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.01 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.76 (d, J = 18.6 Hz, 2H), 8.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 – 7.84 (m, 5H), 7.75 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.59 – 7.47 (m, 3H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 17.5 Hz, 3H), 4.17 (s, 2H), 3.77 – 3.67 (m, 8H), 3.64 (s, 3H), 3.14 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 2.91 (ddd, J = 18.1, 13.3, 5.4 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.39 – 2.31 (m, 1H), 2.08 – 1.95 (m, 1H), 1.29 (ddd, J = 16.8, 8.0, 5.7 Hz, 2H). LCMS [M+H]⁺ = 950.5
UB-180795 (295)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.57 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.23 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (ddt, J = 22.0, 14.9, 7.5 Hz, 3H), 7.41 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.12 (td, J = 9.4, 7.4, 4.2 Hz, 3H), 7.03 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.39 (q, J = 17.5 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.62 (d, J = 5.6 Hz, 10H), 3.38 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.06 (s, 2H), 3.02 – 2.87 (m, 5H), 2.62 (s, 1H), 2.38 (s, 1H), 1.81 (td, J = 61.1, 59.4, 14.2 Hz, 10H). LCMS [M+H]⁺ = 935.5
UB-180796 (296)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.93 (s, 2H), 8.71 (d, J = 16.9 Hz, 2H), 8.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.93 – 7.77 (m, 6H), 7.52 (dq, J = 15.4, 7.8 Hz, 3H), 7.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.16 (q, J = 8.8 Hz, 3H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 17.5 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 6.1 Hz, 4H), 3.55 (s, 3H), 3.13 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 2.64 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.32 (s, 2H), 2.01 (p, J = 8.2 Hz, 2H). LCMS [M+H]⁺ = 964.5
UB-180797 (297)	

	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.72 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.35 (s, 2H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 7.3, 4.3 Hz, 1H), 7.64 – 7.48 (m, 3H), 7.42 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 7.20 – 7.08 (m, 2H), 7.05 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 5.14 (dd, <i>J</i> = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.44 (dd, <i>J</i> = 64.8, 17.4 Hz, 3H), 4.19 (s, 2H), 3.83 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 5H), 3.76 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 4H), 3.48 (dp, <i>J</i> = 5.1, 2.5 Hz, 3H), 3.35 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.26 – 3.07 (m, 5H), 3.00 – 2.90 (m, 2H), 2.61 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 2.36 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 2.07 – 1.55 (m, 8H). LCMS [M+H] ⁺ = 949.5
UB-180798 (298)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.01 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.54 – 8.47 (m, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.92 – 7.83 (m, 6H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 3H), 7.35 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.35 – 4.28 (m, 2H), 4.16 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 3.74 – 3.66 (m, 7H), 3.62 – 3.57 (m, 5H), 3.47 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 3H), 3.12 (dt, <i>J</i> = 11.4, 5.8 Hz, 5H), 2.98 – 2.84 (m, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.27 (dd, <i>J</i> = 9.2, 6.9 Hz, 1H), 2.14 – 1.95 (m, 1H). LCMS [M+H] ⁺ = 994.6
UB-180799 (299)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.63 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.80 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 29.1, 6.7 Hz, 2H), 7.63 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.59 – 7.48 (m, 3H), 7.43 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 7.12 (ddt, <i>J</i> = 13.4, 9.5, 5.0 Hz, 4H), 7.06 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 5.14 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.42 – 4.31 (m, 2H), 4.17 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 3H), 3.68 – 3.66 (m, 4H), 3.13 – 3.10 (m, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.05 – 1.87 (m, 4H), 1.83 – 1.74 (m, 4H), 1.69 – 1.58 (m, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 979.6
UB-180801 (301)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.05 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.74 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 8.45 – 8.26 (m, 2H), 8.05 – 7.76 (m, 6H), 7.65 – 7.34 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.18 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 5.15 – 3.94 (m, 5 H), 3.84 – 3.68 (m, 2H), 3.68 – 3.44 (m, 14H), 3.44 – 3.34 (m, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.93 (dd, <i>J</i> = 2.2, 9.1 Hz, 1H), 2.61-2.22 (m, 3H), 2.02 (m, 1H). LCMS [M+H] ⁺ = 994.3
UB-180802 (302)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.86 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 7.87 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.81 – 7.38 (m, 5H), 7.45 (s, 1H), 7.45 – 7.05 (m, 4H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 5.18 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.46 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.92 – 3.40 (m, 14H), 3.40 – 2.96 (m, 6H), 2.96 – 2.67 (m, 2H), 2.63 (d, <i>J</i> = 18.8 Hz, 2H), 2.29 (dd, <i>J</i> = 15.7, 11.0 Hz, 1H), 2.25 – 2.02 (m, 2H), 2.13 – 2.02 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 2H). LCMS [M+H] ⁺ = 979.7
UB-180803 (303)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.01 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.54 – 8.47 (m, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.92 – 7.83 (m, 6H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 3H), 7.35 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.35 – 4.28 (m, 2H), 4.16 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 3.74 – 3.66 (m, 7H), 3.62 – 3.57 (m, 5H), 3.47 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 3H), 3.12 (dt, <i>J</i> = 11.4, 5.8 Hz, 5H), 2.98 – 2.84 (m, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.27 (dd, <i>J</i> = 9.2, 6.9 Hz, 1H), 2.14 – 1.95 (m, 1H). LCMS [M+H] ⁺ = 994.6

	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.18 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.52 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.91 – 7.79 (m, 6H), 7.57 – 7.49 (m, 3H), 7.34 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 2H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.44 – 4.29 (m, 2H), 3.72 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 4H), 3.57 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 4H), 3.47 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 3H), 3.12 (qd, <i>J</i> = 7.4, 4.2 Hz, 10H), 2.96 – 2.87 (m, 2H), 2.78 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 2.63 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H), 2.30 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 2.03 (dd, <i>J</i> = 9.9, 4.7 Hz, 1H). LCMS [M+H] ⁺ = 1088.4
UB-180804 (304)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.29 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.97 (s, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 7.71 (td, <i>J</i> = 7.8, 3.7 Hz, 2H), 7.53 – 7.47 (m, 3H), 7.20 – 7.14 (m, 4H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 15.7, 7.4 Hz, 2H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.38 (d, <i>J</i> = 19.7 Hz, 3H), 3.73 – 3.67 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.52 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 5H), 3.42 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.24 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.13 – 3.06 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.67 – 2.61 (m, 2H), 2.41 – 2.29 (m, 2H), 1.99 (dd, <i>J</i> = 20.4, 7.6 Hz, 2H), 1.89 – 1.81 (m, 4H), 1.66 (q, <i>J</i> = 12.6, 10.2 Hz, 4H). LCMS [M+H] ⁺ = 993.4
UB-180807 (307)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.49 – 8.56 (m, 2H), 8.79 – 8.56 (m, 1H), 8.40 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 8.31 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.37 – 7.77 (m, 6H), 7.62 – 7.33 (m, 3H), 7.35 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.36 – 6.99 (m, 2H), 5.17–5.21 (m, 1H), 4.51–4.22 (m, 2H), 3.95 – 2.89 (m, 23H), 2.99 – 2.78 (m, 3H), 2.63 (t, <i>J</i> = 16.3 Hz, 2H), 2.40 – 2.14 (m, 1H), 2.04 (dd, <i>J</i> = 14.3, 9.0 Hz, 1H). LCMS [M+H] ⁺ = 1008.4
UB-180808 (308)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.79 – 8.56 (m, 2H), 7.92 – 7.33 (m, 6H), 7.35 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.36 – 6.67 (m, 4H), 5.51 – 4.98 (m, 1H), 4.74 – 4.26 (m, 4H), 3.95 – 3.12 (m, 28H), 2.99 – 2.78 (m, 2H), 2.63 (t, <i>J</i> = 16.3 Hz, 2H), 2.40 – 2.14 (m, 2H), 2.04 (dd, <i>J</i> = 14.3, 9.0 Hz, 1H), 1.93 – 1.51 (m, 11H). LCMS [M+H] ⁺ = 993.4

(2.5) TED 分子的制备操作 5:

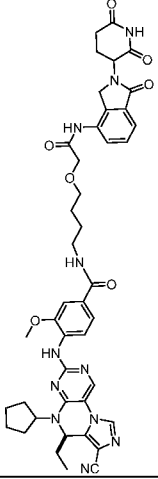
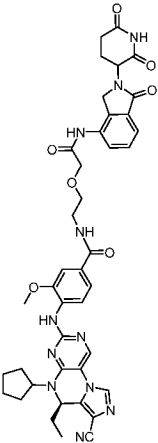
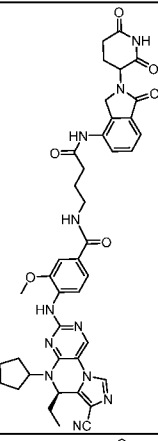
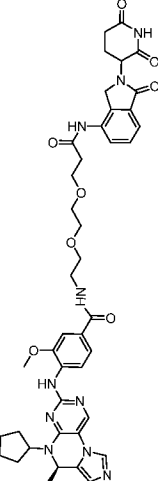


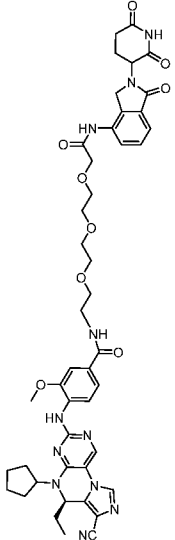
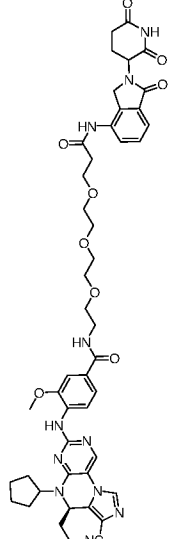
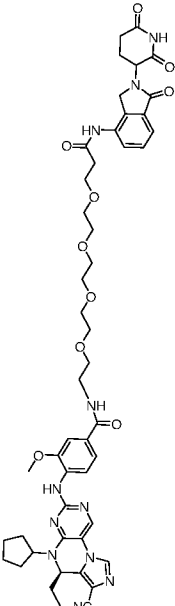
称取化合物 UBI-1007 (20 mg, 0.0436 mmol) 溶解在无水 DMF (1 mL) 中, 冰水浴下依次加入 NH₂-连接基团 (Linker)-B(A1) (0.0436 mmol), HATU (33 mg, 0.0872 mmol) 和 DIEA (0.072 mL, 0.436 mmol), 加料完成后, 物料体系在氮气保护下室温搅拌反应 18 小时, 反应完成后将反应液倒入 5 mL 水中, 用乙酸乙酯提取三次 (5 mL * 3), 合并有机相后用饱和食盐水洗, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压旋蒸浓缩, 得到粗品后以展开剂极性 (DCM/MeOH = 10/1) 进行薄层色谱硅胶板分离制备得目标化合物。

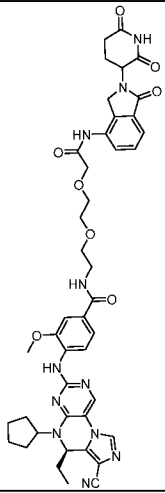
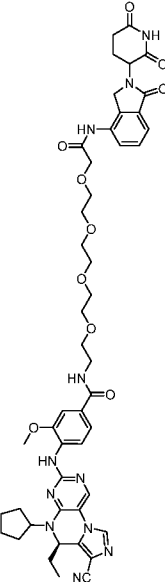
通过类似方式, 制得表 B5 中所示的 A-L1-B 偶联物。

表 B5

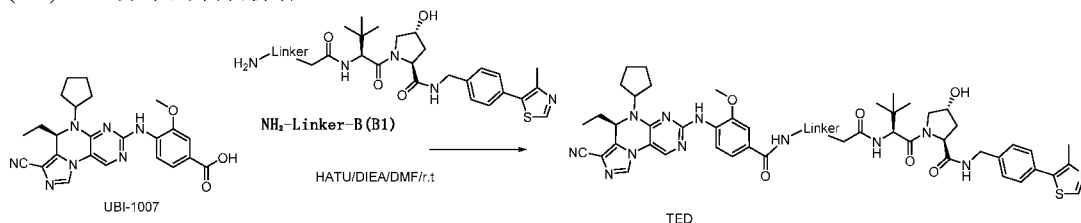
实例	化合物结构	分析数据
----	-------	------

UB-180512		¹H NMR (400 MHz, <i>d</i>₆-DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.40 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.60 – 7.41 (m, 4H), 5.24 – 5.05 (m, 2H), 4.60 – 4.22 (m, 3H), 4.10 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.71 – 3.37 (m, 4H), 2.97 – 2.83 (m, 1H), 2.45 – 2.13 (m, 2H), 2.06 – 1.87 (m, 11H), 0.78 (dt, <i>J</i> = 14.7, 7.3 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 830.3
UB-180518		¹H NMR (400 MHz, <i>d</i>₆-DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.55 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (ddd, <i>J</i> = 12.7, 8.6, 4.3 Hz, 3H), 5.24 – 5.05 (m, 2H), 4.58 – 4.28 (m, 3H), 4.18 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.63 – 3.34 (m, 2H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.43 – 2.07 (m, 1H), 2.07 – 1.57 (m, 11H), 0.74 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 802.8
UB-180537		¹H NMR (400 MHz, <i>d</i>₆-DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.45 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 15.4, 8.2 Hz, 4H), 5.27 – 5.07 (m, 2H), 4.55 – 4.28 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 3.12 – 2.86 (m, 1H), 2.41-2.49 (m, 4H), 2.07 – 1.76 (m, 13H), 0.74 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 786.3
UB-180538		¹H NMR (400 MHz, <i>d</i>₆-DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.45 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 15.4, 8.2 Hz, 4H), 5.27 – 5.07 (m, 2H), 4.55 – 4.28 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.53 – 3.32 (m, 8H), 3.12 – 2.86 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.37 – 1.76 (m, 16H), 0.74 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 860.9

UB-180545		^1H NMR (400 MHz, <i>d6</i>-DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.45 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 1H), 7.52 (ddd, $J = 11.4, 10.5, 4.6$ Hz, 4H), 5.24 – 5.07 (m, 2H), 4.38 (dt, $J = 27.7, 14.0$ Hz, 3H), 4.13 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.75 – 3.52 (m, 9H), 3.42 – 3.36 (m, 2H), 3.02 – 2.79 (m, 1H), 2.10 – 1.85 (m, 11H), 1.35 – 1.14 (m, 2H), 0.74 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 890.5$
UB-180548		^1H NMR (400 MHz, <i>d6</i>-DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.44 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.03 – 7.82 (m, 2H), 7.53 – 7.29 (m, 4H), 5.25 – 5.07 (m, 2H), 4.43–4.39 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.78 – 3.61 (m, 5H), 3.46 (dt, $J = 11.0, 4.2$ Hz, 10H), 3.41 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 2.75 – 2.10 (m, 5H), 2.49 – 2.10 (m, 15H), 2.10 – 1.26 (m, 11H), 0.74 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 904.4$
UB-180551		^1H NMR (400 MHz, <i>d6</i>-DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.45 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.81 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 15.4, 8.2$ Hz, 4H), 5.27 – 5.07 (m, 2H), 4.55 – 4.28 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.53 – 3.32 (m, 7H), 3.12 – 2.86 (m, 3H), 2.41–2.32 (m, 3H), 2.07 – 1.76 (m, 18H), 0.86–0.79 (m, 3H), 0.74 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 948.7$

UB-180557		¹ H NMR (400 MHz, <i>d6</i> -DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.45 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.62 – 7.40 (m, 4H), 5.27 – 5.04 (m, 2H), 4.65 – 4.23 (m, 3H), 4.14 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.80 – 3.60 (m, 5H), 3.58 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.04 – 2.76 (m, 1H), 2.71 – 2.57 (m, 1H), 2.07 – 1.59 (m, 11H), 0.74 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 846.4
UB-180560		¹ H NMR (400 MHz, <i>d6</i> -DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (dt, <i>J</i> = 8.5, 5.3 Hz, 4H), 5.23 – 5.04 (m, 2H), 4.49 – 4.22 (m, 3H), 4.13 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.68 (dd, <i>J</i> = 5.8, 3.2 Hz, 2H), 3.65 – 3.42 (m, 13H), 3.03 – 2.72 (m, 1H), 2.64 (d, <i>J</i> = 22.0 Hz, 1H), 2.41 – 2.08 (m, 2H), 2.08 – 1.88 (m, 5H), 1.79 – 1.71 (m, 3H), 1.61 – 1.26 (m, 3H), 1.46 – 1.26 (m, 1H), 1.46 – 1.05 (m, 2H), 0.74 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 934.4

(2.6)TED 分子的制备操作 6:

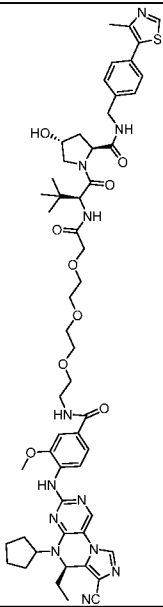
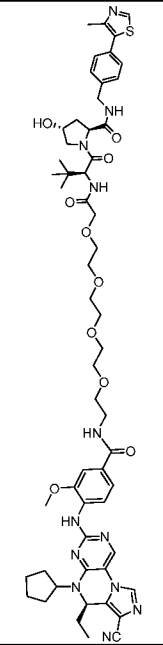
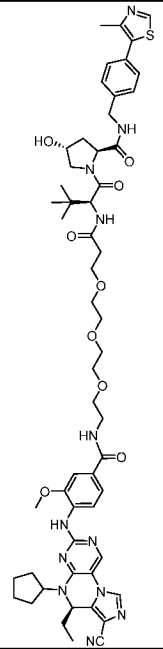


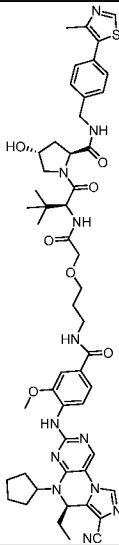
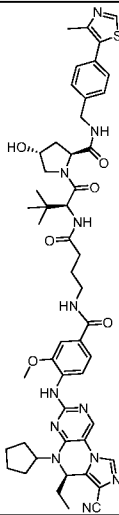
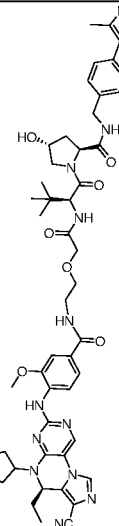
称取化合物 UBI-1007 (20 mg, 0.0436 mmol) 溶解在无水 DMF(1 mL)中, 冰水浴下依次加入 NH₂-连接基团 (Linker)-B(B1)(0.0436 mmol), HATU (33 mg, 0.0872 mmol)和 DIEA (0.072mL, 0.436 mmol), 加料完成后, 物料体系在氮气保护下室温搅拌反应 18 小时, 反应完成后将反应液倒入 5 mL 水中, 用乙酸乙酯提取三次(5 mL*3). 合并有机相后用饱和食盐水洗, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压旋蒸浓缩, 得到粗品后以展开剂极性(DCM/MeOH = 10/1) 进行薄层色谱硅胶板分离制备得目标化合物。

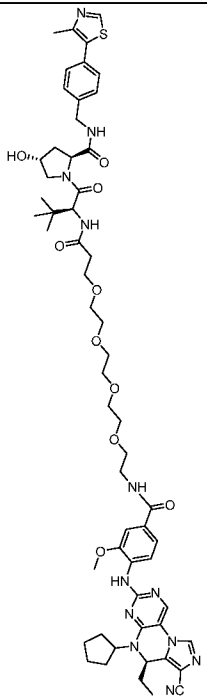
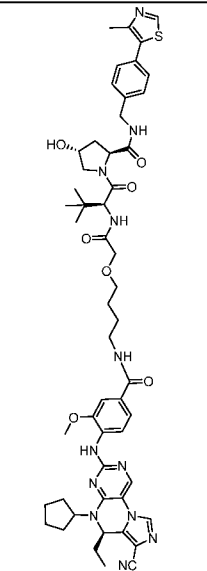
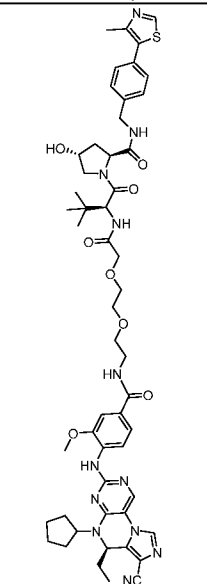
通过类似方式, 制得表 B6 中所示的 A-L1-B 偶联物。

表 B6

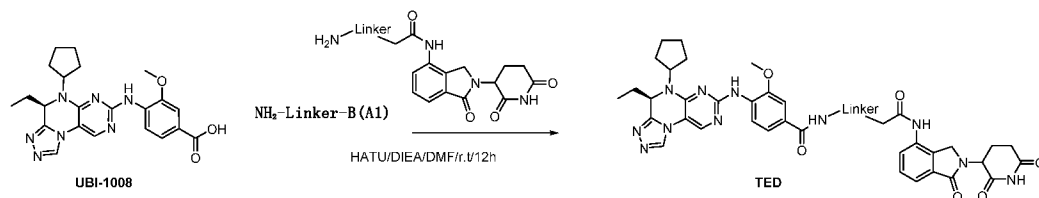
实例	化合物结构	分析数据
----	-------	------

UB-180519		¹ H NMR (400 MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 8.97 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.66 – 8.53 (m, 2H), 8.46 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.52 – 7.36 (m, 5H), 5.25 – 5.10 (m, 2H), 4.56 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.39-4.31 (m, 5H), 4.25 (dd, <i>J</i> = 15.8, 5.7 Hz, 1H), 3.70 – 3.48 (m, 13H), 3.24 (dd, <i>J</i> = 7.9, 8.5 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.01 – 1.59 (m, 12H), 1.00 – 0.73 (m, 9H), 0.74 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 1061.3
UB-180525		¹ H NMR (400 MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 8.97 (s, 1H), 8.74 – 8.57 (m, 3H), 8.46 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.58 – 7.35 (m, 2H), 7.35 – 7.32 (m, 5H), 5.27 – 4.84 (m, 2H), 4.62 – 4.38 (m, 3H), 4.38 – 4.17 (m, 3H), 4.06 – 4.00 (m, 3H), 3.94 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 3H), 3.70 – 3.39 (m, 11H), 3.41 – 3.13 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.04-1.55 (m, 10H), 0.94 (s, 9H), 0.74 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 1105.6
UB-180529		¹ H NMR (400 MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 8.98 (s, 1H), 8.57 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.46 – 8.34 (m, 2H), 8.02 – 7.83 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.55 – 7.34 (m, 6H), 5.14 (s, 1H), 4.55 – 4.18 (m, 9H), 3.87 (s, 3H), 3.71 – 3.38 (m, 18H), 2.43 (s, 3H), 2.02 – 1.55 (m, 10H), 0.93 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 9H), 0.87 – 0.48 (m, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 1075.6

UB-180542	 The chemical structure of UB-180542 features a central purine core. The purine has a cyclopentyl group at the 9-position and a cyano group at the 6-position. The 2-position is substituted with a 4-methoxyphenyl group via an amine linkage. The 7-position is substituted with a 4-(4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)phenyl group via an amine linkage. The purine core is also substituted with a 4-methoxyphenyl group at the 2-position and a 4-(4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)phenyl group at the 7-position. The purine core is also substituted with a 4-methoxyphenyl group at the 2-position and a 4-(4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)phenyl group at the 7-position.	¹H NMR (400 MHz, <i>d6</i>-DMSO) δ 8.70 (s, 1H), 8.66 – 8.49 (m, 2H), 8.40 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.58 – 6.95 (m, 7H), 5.27 – 5.07 (m, 2H), 4.57 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.54 – 4.05 (m, 2H), 4.07 – 3.85 (m, 11H), 2.38 (s, 3H), 2.06 – 1.60 (m, 13H), 0.94 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 9H), 0.74 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 987.6
UB-180543	 The chemical structure of UB-180543 is similar to UB-180542, but with a different substitution pattern on the purine core. It features a central purine core with a cyclopentyl group at the 9-position and a cyano group at the 6-position. The 2-position is substituted with a 4-methoxyphenyl group via an amine linkage. The 7-position is substituted with a 4-(4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)phenyl group via an amine linkage. The purine core is also substituted with a 4-methoxyphenyl group at the 2-position and a 4-(4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)phenyl group at the 7-position.	¹H NMR (400 MHz, <i>d6</i>-DMSO) δ 8.96 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.57 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.41 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.03 – 7.87 (m, 2H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 10.8, 2.3 Hz, 2H), 7.40 (q, <i>J</i> = 8.4 Hz, 4H), 5.23 – 5.10 (m, 2H), 4.59 – 4.27 (m, 5H), 4.21 (dd, <i>J</i> = 15.8, 5.4 Hz, 1H), 3.92 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 3H), 3.78 – 3.41 (m, 2H), 3.29 – 3.10 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.37 – 1.63 (m, 15H), 0.94 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 9H), 0.74 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 957.5
UB-180544	 The chemical structure of UB-180544 is similar to UB-180542, but with a different substitution pattern on the purine core. It features a central purine core with a cyclopentyl group at the 9-position and a cyano group at the 6-position. The 2-position is substituted with a 4-methoxyphenyl group via an amine linkage. The 7-position is substituted with a 4-(4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)phenyl group via an amine linkage. The purine core is also substituted with a 4-methoxyphenyl group at the 2-position and a 4-(4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)phenyl group at the 7-position.	¹H NMR (400 MHz, <i>d6</i>-DMSO) δ 8.96 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.68 – 8.39 (m, 4H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 3H), 7.51 – 7.36 (m, 4H), 5.17 (dd, <i>J</i> = 7.9, 3.3 Hz, 2H), 4.56 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.50 – 4.21 (m, 5H), 4.09 – 3.89 (m, 5H), 3.74 – 3.39 (m, 4H), 3.13 – 3.06 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.97 – 1.47 (m, 12H), 0.91 (s, 9H), 0.73 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 973.6

UB-180552		¹ H NMR (400 MHz, <i>d6</i> -DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.45 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 1H), 7.52 (ddd, <i>J</i> = 11.4, 10.5, 4.6 Hz, 4H), 5.24 – 5.07 (m, 2H), 4.28–4.59 (m, 6H), 3.91 (s, 3H), 3.75 – 3.52 (m, 20H), 2.41 – 2.10 (m, 4H), 2.10 – 1.55 (m, 12H), 0.84 (s, 9H), 0.74 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 1119.8
UB-180554		¹ H NMR (400 MHz, <i>d6</i> -DMSO) δ 8.70 (s, 1H), 8.66 – 8.49 (m, 2H), 8.40 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.58 – 6.95 (m, 6H), 5.27 – 5.07 (m, 2H), 4.28–4.59 (m, 6H), 3.96 – 3.45 (m, 14H), 3.36 (s, 6H), 2.46 – 2.26 (m, 3H), 2.26 – 1.60 (m, 16H), 0.94 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 9H), 0.74 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 1119.8
UB-180563		¹ H NMR (400 MHz, <i>d6</i> -DMSO) δ 8.97 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.70 – 8.53 (m, 3H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.59 – 7.33 (m, 7H), 5.27 – 5.10 (m, 2H), 4.57 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.51 – 4.30 (m, 4H), 4.25 (dd, <i>J</i> = 15.8, 5.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.43 – 2.65 (m, 9H), 2.44 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 3H), 2.06–1.55 (m, 12H), , 0.93 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 9H), 0.87 – 0.48 (m, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 1017.2

(2.7)TED 分子的制备实实例操作 7:

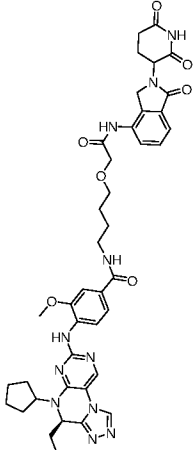
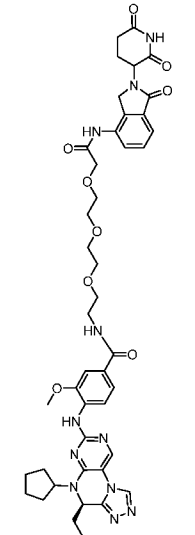
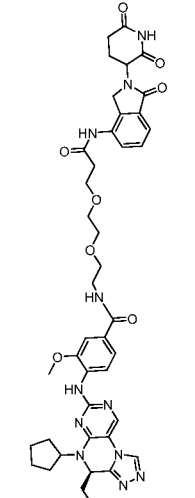


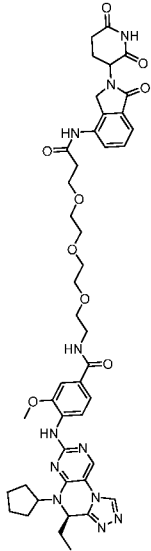
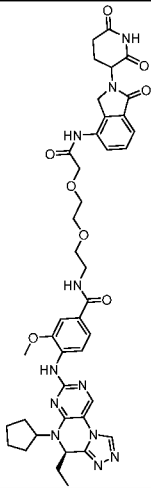
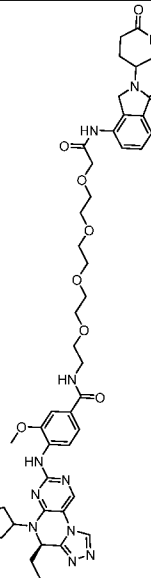
称取化合物 UBI-1008 (20 mg, 0.0436 mmol) 溶解在无水 DMF(1 mL)中, 冰水浴下依次加入 NH₂-连接基团 (Linker)-B(A1)(0.0436 mmol), HATU (33 mg, 0.0872 mmol)和 DIEA (0.072mL, 0.436 mmol), 加料完成后, 物料体系在氮气保护下室温搅拌反应 18 小时, 反应完成后将反应液倒入 5 mL 水中, 用乙酸乙酯提取三次(5 mL*3). 合并有机相后用饱和食盐水洗, 无水 Na₂SO₄干燥, 减压旋蒸浓缩, 得到粗品后以展开剂极性(DCM/MeOH = 10/1)进行薄层色谱硅胶板分离制备得目标化合物。

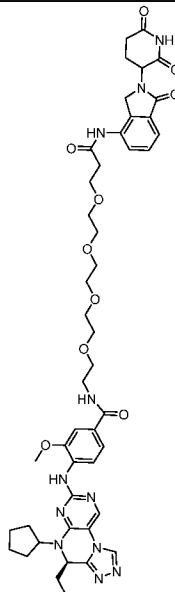
通过类似方式, 制得表 B7 中所示的 A-L1-B 偶联物。

表 B7

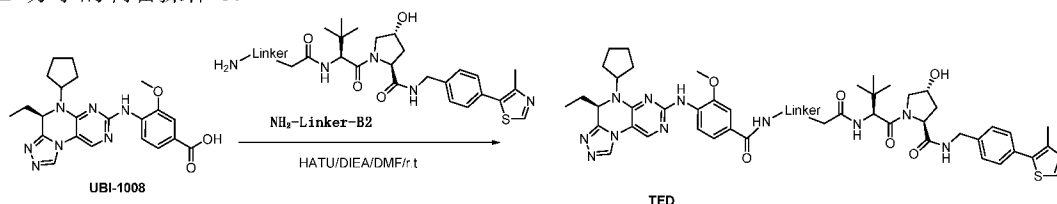
实例	化合物结构	分析数据
UB-180510		¹ H NMR (400 MHz, <i>d6</i> -DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.45 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.61 – 7.40 (m, 4H), 5.26 – 5.04 (m, 2H), 4.57 – 4.32 (m, 3H), 4.08 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.78 – 3.31 (m, 3H), 3.44 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 2H), 2.92 – 2.83 (m, 3H), 2.70 – 2.43 (m, 2H), 2.14 – 1.53 (m, 10H), 0.71 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 792.0
UB-180511		¹ H NMR (400 MHz, <i>d6</i> -DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 8.80 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 7.60 Hz, 1H), 7.52 (dt, <i>J</i> = 15.9, 6.0 Hz, 4H), 5.26 – 5.04 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.67 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.70 – 2.33 (m, 2H), 2.01 – 1.91 (m, 10H), 0.74 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H). LCMS [M+ H] ⁺ = 816.3
UB-180521		¹ H NMR (400 MHz, <i>d6</i> -DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 15.3, 8.1 Hz, 4H), 5.29 – 4.98 (m, 2H), 4.72 – 3.90 (m, 1H), 3.90 – 3.85 (m, 3H), 2.98 – 2.86 (m, 2H), 2.75 (s, 1H), 2.60 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 2H), 2.57 – 2.31 (m, 3H), 2.05-1.54 (m, 16H), 0.71 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 762.3

UB-180524		¹ H NMR (400 MHz, <i>d6</i> -DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.40 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.78 – 7.71 (m, 1H), 7.52 (qd, <i>J</i> = 7.8, 4.8 Hz, 4H), 5.17-5.08 (m, 2H), 4.69–4.29 (m, 3H), 4.10 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.57 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.19 – 2.85 (m, 1H), 2.67 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 2.06– 1.59 (m, 16H), 0.71 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ = 807.2.
UB-180546		¹ H NMR (400 MHz, <i>d6</i> -DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.61 – 7.43 (m, 4H), 5.17-5.11 (m, 2H), 4.50 – 4.29 (m, 3H), 4.29 (s, 2H), 3.97 – 3.48 (m, 13H), 2.41 – 2.27 (m, 2H), 2.07 – 1.56 (m, 12H), 0.70 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ = 866.4
UB-180547		¹ H NMR (400 MHz, <i>d6</i> -DMSO) δ 8.97 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.70 – 8.53 (m, 3H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.59 – 7.33 (m, 4H), 5.27 – 5.10 (m, 2H), 4.57 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.51 – 4.30 (m, 3H), 4.25 (dd, <i>J</i> = 15.8, 5.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 – 3.28 (m, 8H), 2.83 – 2.65 (m, 5H), 2.44 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 2.06-1.65 (m, 10H), 0.73 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). LCMS [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ = 836.5

UB-180549		¹ H NMR (400 MHz, <i>d6</i> -DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.57 – 7.33 (m, 4H), 5.17-5.11 (m, 2H), 4.52 – 4.25 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.70 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 3.61 – 3.35 (m, 14H), 2.53 – 2.44 (m, 1H), 2.06-1.60 (m, 11H), 0.92 (s, 9H), 0.70 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 880.4
UB-180556		¹ H NMR (400 MHz, <i>d6</i> -DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.61 – 7.41 (m, 4H), 5.17-5.11 (m, 2H), 4.59 – 4.33 (m, 3H), 4.33 – 4.09 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.74 – 3.55 (m, 5H), 2.35 – 1.94 (m, 1H), 2.35 – 1.58 (m, 14H), 0.70 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 822.6
UB-180561		¹ H NMR (400 MHz, <i>d6</i> -DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.57 – 7.33 (m, 4H), 5.17-5.11 (m, 2H), 4.52 – 4.25 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.77 – 3.45 (m, 15H), 3.45 – 3.21 (m, 3H), 3.01 – 2.78 (m, 1H), 2.07–1.46 (m, 9H), 0.70 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 910.6

UB-180562		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.45 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.56 – 7.31 (m, 4H), 5.18-5.11 (m, 2H), 4.55 – 4.25 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.70 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.64 – 2.89 (m, 16H), 3.13 (dd, J = 7.3, 4.2 Hz, 1H), 2.92 – 2.85 (m, 1H), 2.60 (t, J = 6.3 Hz, 3H), 2.45 – 2.39 (m, 1H), 2.19 – 1.55 (m, 11H), 0.70 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ = 924.7.
-----------	---	---

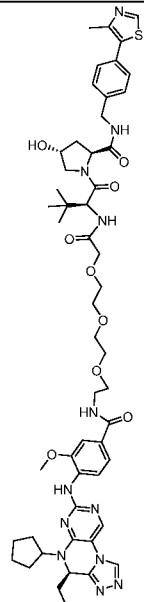
(2.8)TED 分子的制备操作 8:

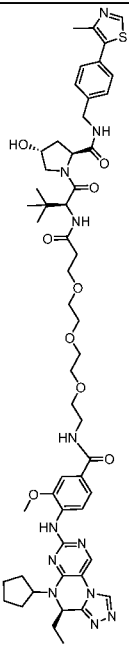
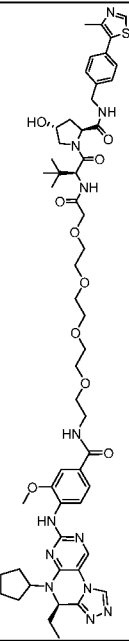
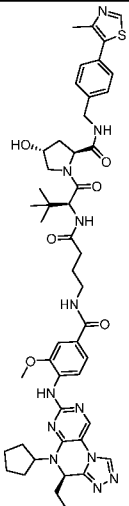


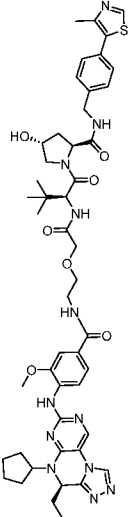
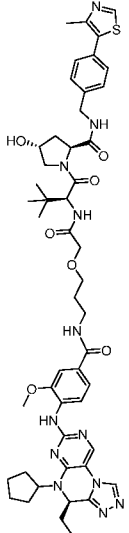
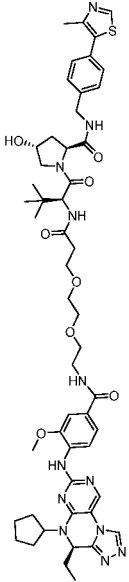
称取化合物 UBI-1008 (20 mg, 0.0436 mmol) 溶解在无水 DMF (1 mL) 中, 冰水浴下依次加入 NH_2 -连接基团 (Linker)-B(B1) (0.0436 mmol), HATU (33 mg, 0.0872 mmol) 和 DIEA (0.072 mL, 0.436 mmol), 加料完成后, 物料体系在氮气保护下室温搅拌反应 18 小时, 反应完成后将反应液倒入 5 mL 水中, 用乙酸乙酯提取三次 (5 mL $\times$ 3). 合并有机相后用饱和食盐水洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压旋蒸浓缩, 得到粗品后以展开剂极性 (DCM/MeOH = 10/1) 进行薄层色谱硅胶板分离制备得目标化合物。

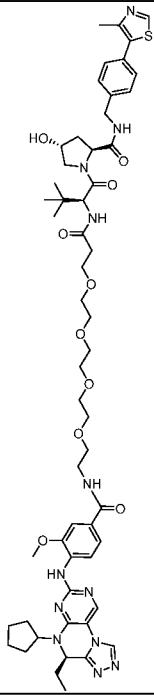
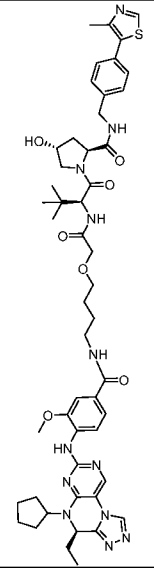
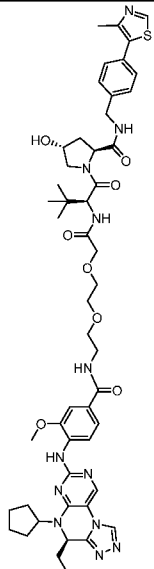
通过类似方式, 制得表 B8 中所示的 A-L1-B 偶联物。

表 B8

实例	化合物结构	分析数据
UB-180516		¹ H NMR (400 MHz, <i>d6</i> -DMSO) δ 9.25 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.74 – 8.57 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.58 – 7.35 (m, 5H), 7.35 – 7.32 (m, 2H), 5.27 – 5.14 (m, 2H), 4.62 – 4.17 (m, 6H), 3.94-3.89 (m, 5H), 3.81 – 3.43 (m, 11H), 2.52 (s, 3H), 2.04 – 1.55 (m, 12H), 0.94 (s, 9H), 0.74 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS $[M+H]^+$ = 1037.5

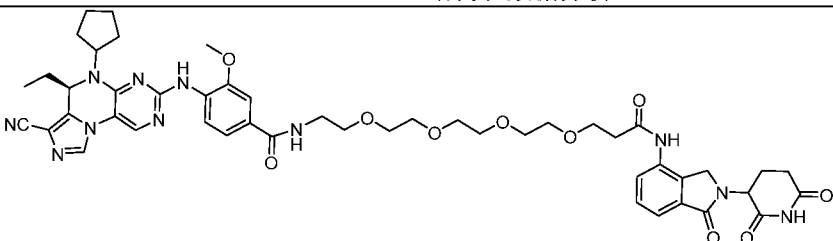
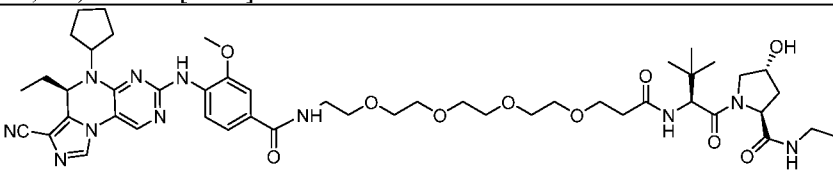
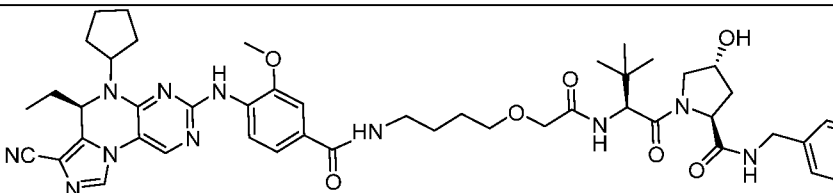
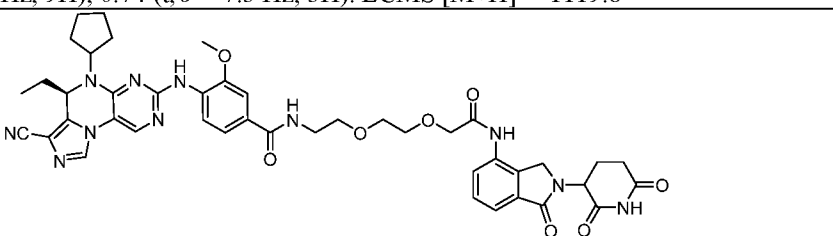
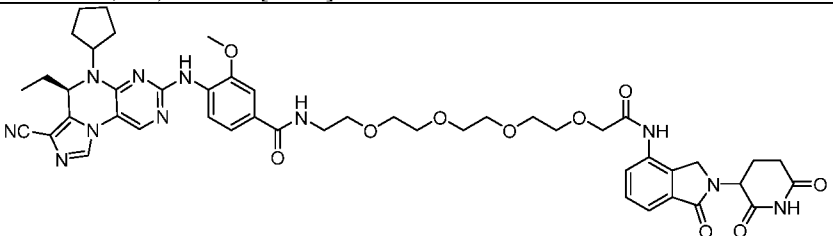
UB-180522		¹ H NMR (400 MHz, <i>d6</i> -DMSO) δ 9.25 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.61–8.46 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.98 – 7.82 (m, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 2H), 7.40 (q, <i>J</i> = 8.3 Hz, 4H), 5.28 – 5.16 (m, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 4.52 (t, <i>J</i> = 19.4 Hz, 2H), 4.42 (dd, <i>J</i> = 9.4, 6.2 Hz, 3H), 4.29 (d, <i>J</i> = 42.2 Hz, 2H), 4.24 – 4.01 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.67 – 2.65 (m, 9H), 2.48 (s, 3H), 2.02–1.57 (m, 11H), 0.92 (s, 9H), 0.70 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 1051.6.
UB-180523		¹ H NMR (400 MHz, <i>d6</i> -DMSO) δ 9.25 (s, 1H), 8.98 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.67 – 8.56 (m, 2H), 8.45 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.56 – 7.45 (m, 2H), 7.45 – 7.20 (m, 5H), 5.27 – 5.11 (m, 2H), 4.56 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.45 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.41 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 4.00–3.88 (m, 5H), 3.69 – 3.46 (m, 9H), 2.41 (s, 3H), 2.18 – 1.56 (m, 11H), 1.48 (s, 9H), 0.69 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H). LCMS [M+H] ⁺ = 1081.5
UB-180539		¹ H NMR (400 MHz, <i>d6</i> -DMSO) δ 9.25 (s, 1H), 8.96 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 8.61 – 8.49 (m, 2H), 8.40 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.03 – 7.89 (m, 2H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 10.2, 1.7 Hz, 2H), 7.40 (q, <i>J</i> = 8.4 Hz, 4H), 5.21 (dd, <i>J</i> = 7.8, 3.3 Hz, 1H), 5.14 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.61 – 4.25 (m, 5H), 4.22 (dd, <i>J</i> = 15.9, 5.4 Hz, 1H), 3.92 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 3H), 3.77 – 3.54 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.33 – 2.09 (m, 2H), 2.05 – 1.39 (m, 12H), 0.94 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 9H), 0.71 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 933.6

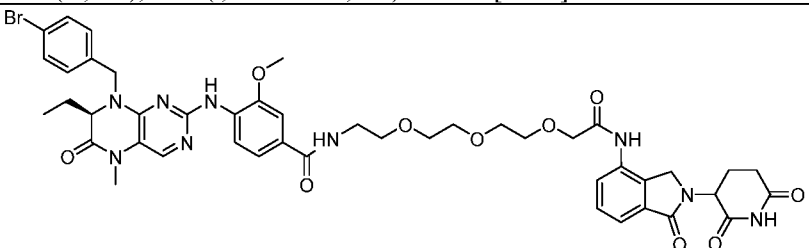
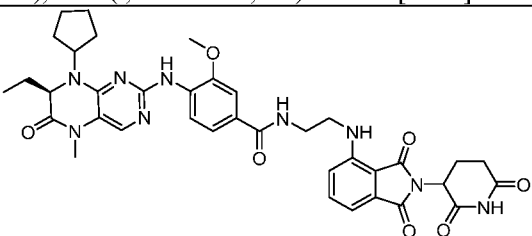
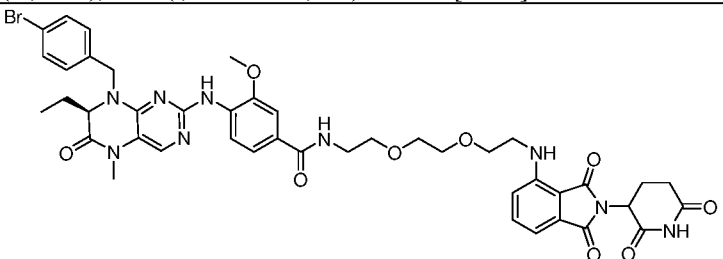
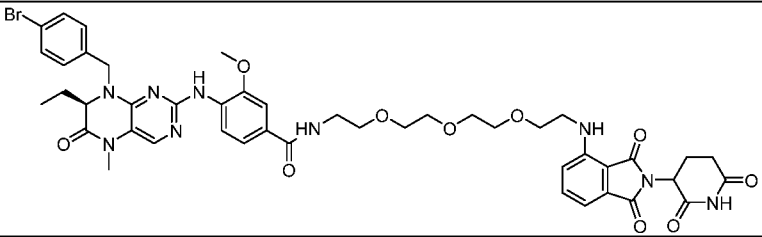
UB-180540		^1H NMR (400 MHz, <i>d6</i>-DMSO) δ 9.25 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.61 – 8.42 (m, 3H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 11.7, 5.8 Hz, 3H), 7.45 (s, 4H), 5.27 – 5.12 (m, 2H), 4.57 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.37-4.26 (m, 5H), 4.23 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.16 – 3.90 (m, 5H), 3.87 – 3.44 (m, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.07-1.59 (m, 11 H), 0.70 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 949.5$
UB-180541		^1H NMR (400 MHz, <i>d6</i>-DMSO) δ 9.25 (s, 1H), 8.96 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.56 – 7.37 (m, 7H), 5.26 – 5.12 (m, 2H), 4.57 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.51 – 4.27 (m, 5H), 4.24 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 3.94-3.92 (m, 5H), 3.67 – 3.52 (m, 4H), 2.09 – 1.60 (m, 13H), 1.34 – 1.11 (m, 2H), 0.93 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 9H), 0.70 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 963.4$
UB-180550		^1H NMR (400 MHz, <i>d6</i>-DMSO) δ 9.25 (s, 1H), 8.85 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H), 8.61 – 8.51 (m, 2H), 8.46 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.11 – 7.86 (m, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 2H), 7.43 (dt, <i>J</i> = 15.7, 5.1 Hz, 4H), 5.20-5.15 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.55 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 4.50 – 4.31 (m, 4H), 4.31 – 4.13 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85 – 3.41 (m, 13H), 3.14 (td, <i>J</i> = 7.4, 4.3 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.09 (s, 4H), 2.09 – 1.51 (m, 11H), 0.92 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 9H), 0.70 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1007.4$

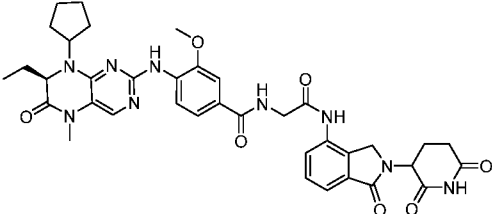
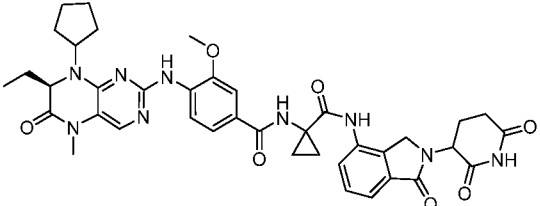
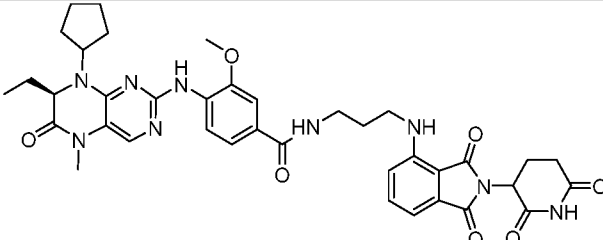
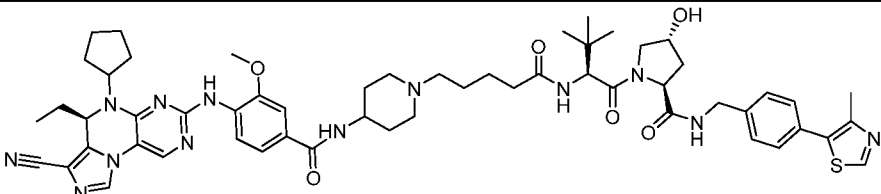
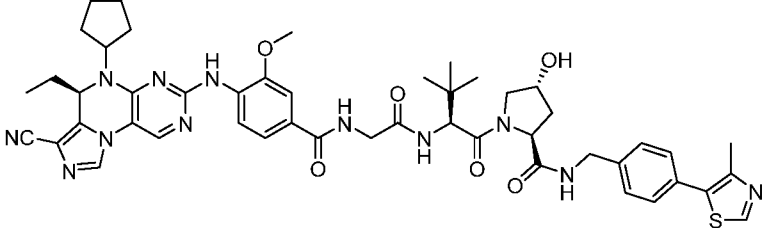
UB-180553		^1H NMR (400 MHz, <i>d6</i>-DMSO) δ 9.25 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.61 – 8.51 (m, 2H), 8.46 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.98 – 7.84 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 10.2, 1.8 Hz, 2H), 7.46 – 7.32 (m, 4H), 5.21 (dd, J = 7.8, 3.3 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.60 – 4.32 (m, 5H), 4.21 (dd, J = 15.8, 5.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.80 – 3.46 (m, 20H), 2.42 – 2.19 (m, 4H), 2.02-1.60 (m, 12H), 0.92 (d, J = 8.1 Hz, 9H), 0.70 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 1095.8
UB-180555		^1H NMR (400 MHz, <i>d6</i>-DMSO) δ 9.25 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.61 – 8.51 (m, 2H), 8.43 – 8.30 (m, 1H), 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.57 – 7.38 (m, 7H), 5.29 – 5.12 (m, 4H), 4.58 (t, J = 14.8 Hz, 1H), 4.53 – 4.25 (m, 5H), 3.98 – 3.85 (m, 5H), 3.71 – 3.57 (m, 8H), 3.17 (s, 1H), 2.12-1.76 (m, 12H), 0.93 (d, J = 7.1 Hz, 9H), 0.70 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 977.8
UB-180564		^1H NMR (400 MHz, <i>d6</i>-DMSO) δ 9.25 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.46 – 7.13 (m, 7H), 5.28 – 4.59 (m, 2H), 4.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.46-4.39 (m, 4H), 4.25 (dd, J = 15.7, 5.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.86 – 3.69 (m, 10H), 2.93 (s, 3H), 2.01-1.59 (m, 11H), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 9H), 0.70 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 994.5

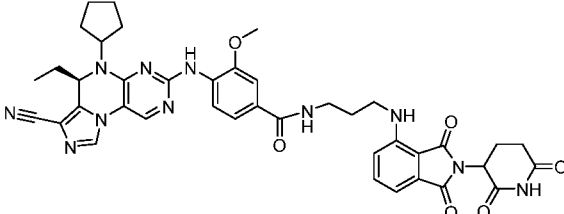
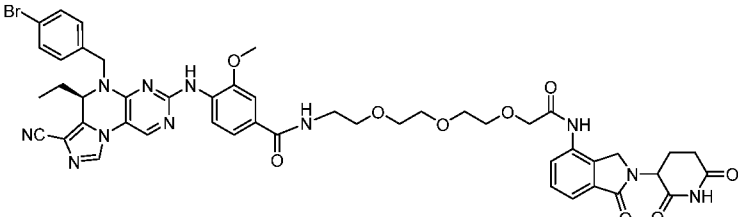
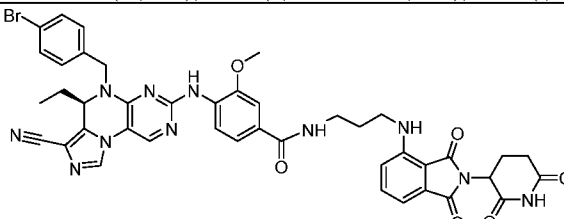
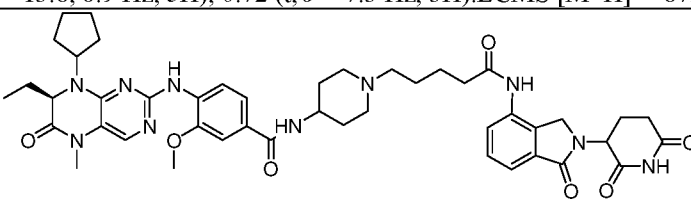
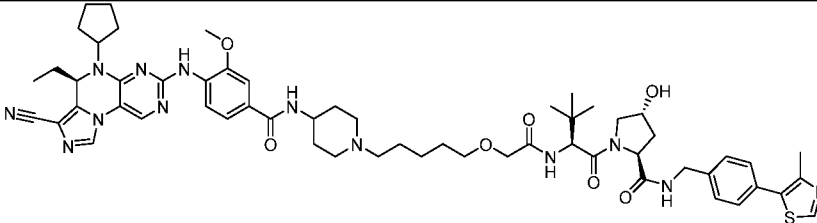
通过类似(2.5)、(2.6)、(2.7)或(2.8)的制备操作制得表 B10 中化合物。

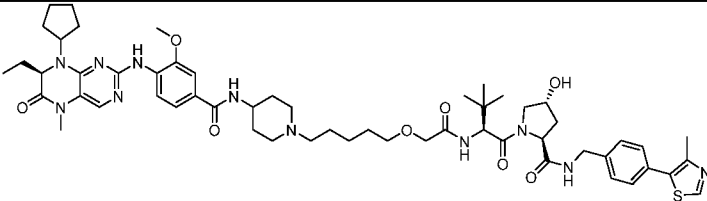
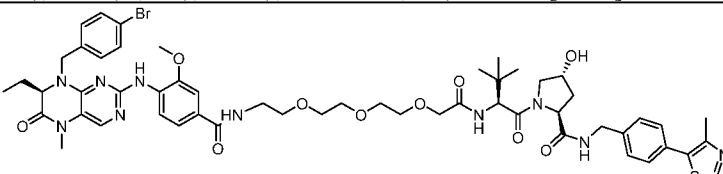
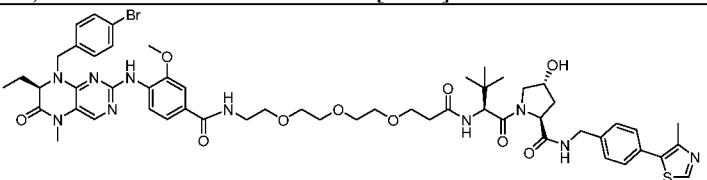
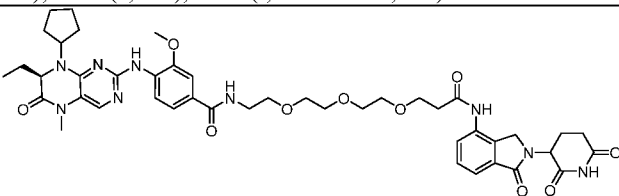
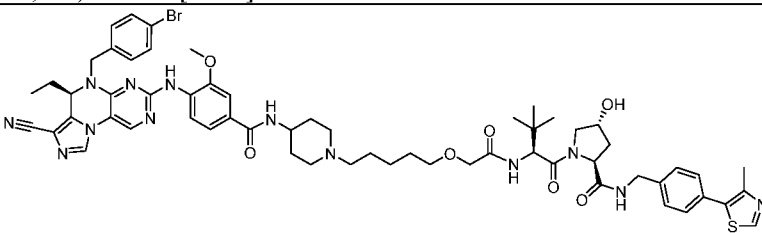
表 B10

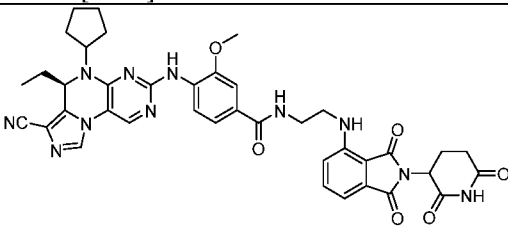
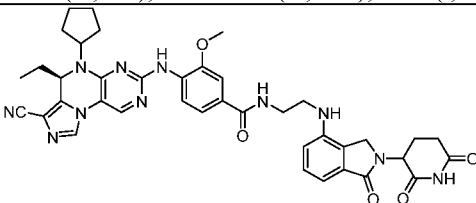
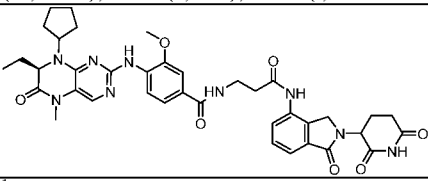
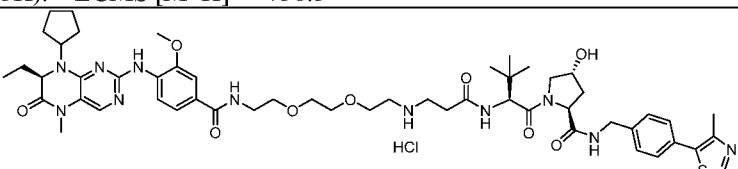
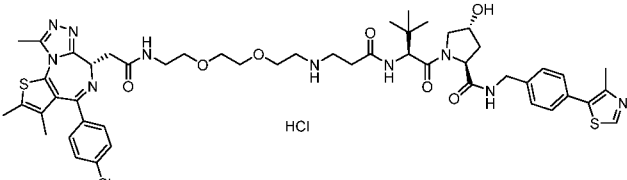
实例	结构和数据分析
UB-180551 (51)	 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.45 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.81 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 15.4, 8.2$ Hz, 4H), 5.27 – 5.07 (m, 2H), 4.55 – 4.28 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.53 – 3.32 (m, 7H), 3.12 – 2.86 (m, 3H), 2.41–2.32 (m, 3H), 2.07 – 1.76 (m, 18H), 0.86–0.79 (m, 3H), 0.74 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 948.7$
UB-180552 (52)	 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.45 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 1H), 7.52 (ddd, $J = 11.4, 10.5, 4.6$ Hz, 4H), 5.24 – 5.07 (m, 2H), 4.28–4.59 (m, 6H), 3.91 (s, 3H), 3.75 – 3.52 (m, 20H), 2.41 – 2.10 (m, 4H), 2.10 – 1.55 (m, 12H), 0.84 (s, 9H), 0.74 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1119.8$
UB-180554 (54)	 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.70 (s, 1H), 8.66 – 8.49 (m, 2H), 8.40 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.58 – 6.95 (m, 6H), 5.27 – 5.07 (m, 2H), 4.28–4.59 (m, 6H), 3.96 – 3.45 (m, 14H), 3.36 (s, 6H), 2.46 – 2.26 (m, 3H), 2.26 – 1.60 (m, 16H), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 9H), 0.74 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1119.8$
UB-180557 (57)	 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.45 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.62 – 7.40 (m, 4H), 5.27 – 5.04 (m, 2H), 4.65 – 4.23 (m, 3H), 4.14 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.80 – 3.60 (m, 5H), 3.58 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.04 – 2.76 (m, 1H), 2.71 – 2.57 (m, 1H), 2.07 – 1.59 (m, 11H), 0.74 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 846.4$
UB-180560 (60)	

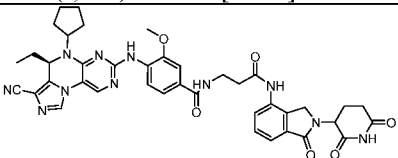
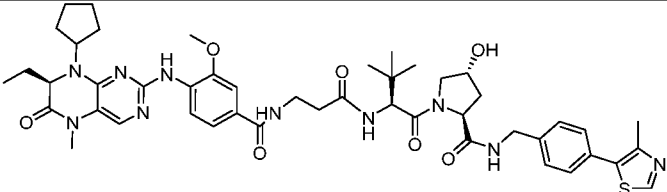
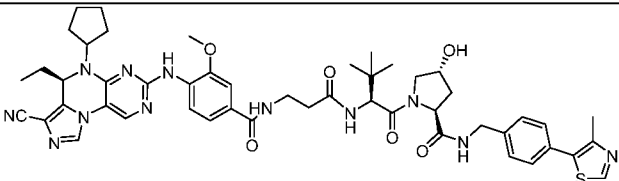
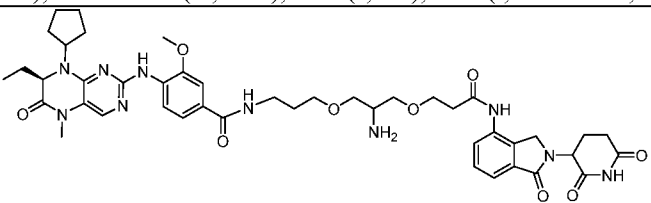
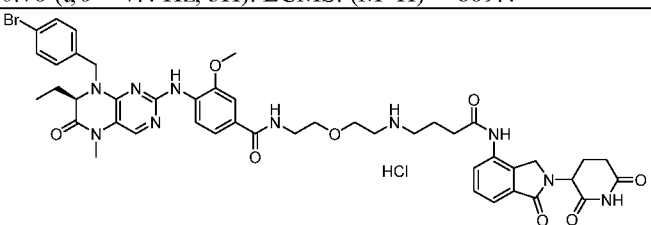
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.00 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (dt, <i>J</i> = 8.5, 5.3 Hz, 4H), 5.23 – 5.04 (m, 2H), 4.49 – 4.22 (m, 3H), 4.13 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.68 (dd, <i>J</i> = 5.8, 3.2 Hz, 2H), 3.65 – 3.42 (m, 13H), 3.03 – 2.72 (m, 1H), 2.64 (d, <i>J</i> = 22.0 Hz, 1H), 2.41 – 2.08 (m, 2H), 2.08 – 1.88 (m, 5H), 1.79 – 1.71 (m, 3H), 1.61 – 1.26 (m, 3H), 1.46 – 1.26 (m, 1H), 1.46 – 1.05 (m, 2H), 0.74 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 934.4
UB-180566 (66)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.37-8.32 (m, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.62 – 7.41 (m, 5H), 7.38 (dt, <i>J</i> = 28.2, 20.4 Hz, 1H), 5.25 (dd, <i>J</i> = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 5.21-5.14 (m, 1H), 4.41 – 4.26 (m, 3H), 4.23 – 4.00 (m, 3H), 3.84 (m, 1H), 3.77 – 3.59 (m, 11H), 2.89-2.67 (m, 1H), 2.06 – 1.97 (m, 2H), 1.75 – 1.66 (m, 2H), 0.82 – 0.78 (m, 2H), 0.76 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 956.3
UB-180567 (67)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64 – 7.53 (m, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.31 (t, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 5.05 (dd, <i>J</i> = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.59 – 4.19 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.70 – 3.34 (m, 4H), 3.31 – 3.21 (m, 5H), 2.89-2.75 (m, 1H), 2.64 – 2.54 (m, 1H), 2.05 – 1.51 (m, 11H), 0.76 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 725.3
UB-180568 (68)	 ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.55 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.20 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.52 (m, 1H), 5.50 (d, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.70 (m, 8H), 3.33 (m, 4H), 2.70 (m, 3H), 2.03 (d, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.25 (m, 7H), 0.80 (m, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 912.6
UB-180569 (69)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.68 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 21.3 Hz, 2H), 7.40-7.53 (m, 3H), 7.19 (s, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.44 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 5.50 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.10-4.22 (m, 2H), 3.93 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 2H), 3.59-3.78 (m, 12H), 3.26-3.46 (m, 5H), 2.61-2.98 (m, 3H), 2.03-2.19 (m, 1H), 1.88-1.97 (m, 1H), 1.74-1.86 (m, 1H), 0.84 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 956.5.

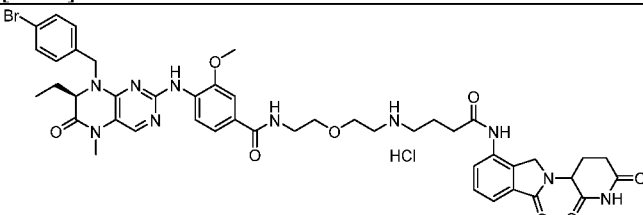
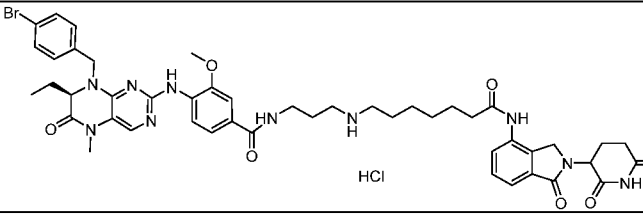
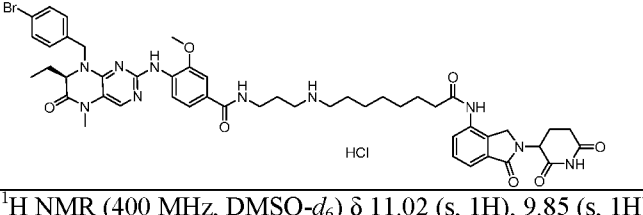
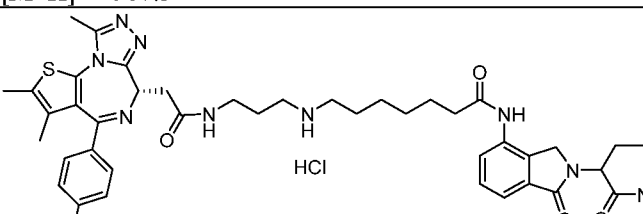
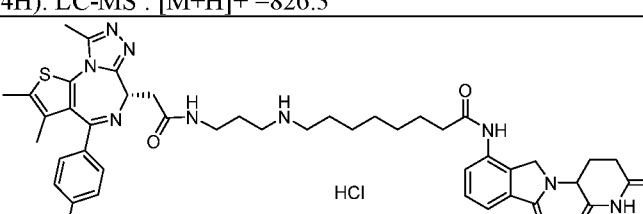
UB-180570 (70)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.03 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.76 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.91 – 7.79 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.62 – 7.20 (m, 6H), 5.16 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.51 – 4.29 (m, 4H), 4.29 – 4.14 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.04 – 1.58 (m, 11H), 0.77 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [<i>M</i>+<i>H</i>]⁺ = 725.3
UB-180571 (71)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.09 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64 – 7.53 (m, 6H), 5.05 (dd, <i>J</i> = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.59 – 4.19 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.89-2.75 (m, 1H), 2.64 – 2.54 (m, 1H), 2.54 – 2.46 (m, 52H), 2.33 (s, 2H), 2.05 – 1.51 (m, 13H), 1.26 (dd, <i>J</i> = 14.4, 10.8 Hz, 3H), 0.76 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [<i>M</i>+<i>H</i>]⁺ = 750.58
UB-180579 (79)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.49-8.40 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.64 – 7.53 (m, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.31 (t, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 5.05 (dd, <i>J</i> = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.59 – 4.19 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.47 – 3.44 (m, 3H), 3.27 – 3.24 (m, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.05 – 1.51 (m, 13H), 0.76 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [<i>M</i>+<i>H</i>]⁺ = 739.5
UB-180591 (91)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.98 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.21 (m, 2H), 6.66 (m, 1H), 5.32 (m, 2H), 5.15 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.89 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.31 (m, 2H), 2.08-1.87 (m, 8H), 1.77 (m, 4H), 1.46 (m, 10H), 0.94 (s, 9H), 0.85 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H), 0.74 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H). LCMS [<i>M</i>+<i>H</i>]⁺ = 1054.7
UB-180592 (92)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.96 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 8.67 – 8.44 (m, 2H), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.60 – 7.37 (m, 6H), 5.29 – 5.10 (m, 2H), 4.56 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 4.56-4.09 (m, 6H), 4.09 – 3.97 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.73 – 3.60 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.18 – 1.67 (m, 12H), 0.94 (s, 9H), 0.74 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H). LCMS [<i>M</i>+<i>H</i>]⁺ = 950.3

UB-180593 (93)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.10 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.71 – 7.44 (m, 3H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.05 (dd, <i>J</i> = 12.1, 4.9 Hz, 1H), 4.45 – 4.36 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.87 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 2H), 2.44 – 2.36 (m, 1H), 2.03 – 1.55 (m, 15H), 0.74 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 773.3
UB-180594 (94)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.96 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 8.67 – 8.44 (m, 2H), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.60 – 7.37 (m, 5H), 7.36 (s, 1H), 5.29 – 5.10 (m, 3H), 4.56 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 4.41 – 4.29 (m, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.73 – 3.40 (m, 13H), 2.87–2.81 (m, 1H), 2.43–2.33 (s, 2H), 2.05–1.95 (m, 1H), 1.92 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 0.74 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 992.5
UB-180595 (95)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.46 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.17 – 7.99 (m, 2H), 7.68 – 7.50 (m, 4H), 7.50 – 7.40 (m, 1H), 7.36 (t, <i>J</i> = 14.5 Hz, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 6.76 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 5.32 – 5.11 (m, 3H), 5.05 (dd, <i>J</i> = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.89 – 2.76 (m, 1H), 2.29 – 1.96 (m, 1H), 1.83 (dt, <i>J</i> = 13.8, 6.9 Hz, 5H), 0.72 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 872.2
UB-180596 (96)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.03 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.43–7.40 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.85–7.81 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.51–7.48 (m, 2H), 5.17–5.13 (m, 1H), 4.40–4.32 (m, 2H), 4.25–4.22 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.02–2.96 (m, 5H), 2.45–2.32 (m, 6H), 2.01–1.73 (m, 11H), 1.67–1.62 (m, 8H), 0.78 (t, <i>J</i> = 14.7, 8.0 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 850.4
UB-180597 (97)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.98 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (m, 2H), 8.25 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.56–7.46 (m, 2H), 7.40 (m, 4H), 7.21 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 5.32 (m, 3H), 5.18 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.47–4.41 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 4.29 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.64 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.99 (m, 10H), 1.76 (m, 4H), 1.64–1.50 (m, 4H), 1.45 (m, 4H), 0.95 (s, 9H), 0.90–0.83 (m, 4H), 0.74 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 1098.8

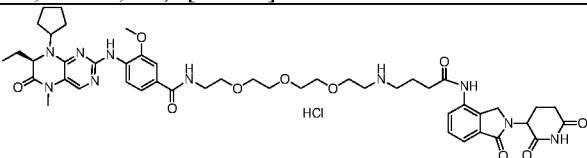
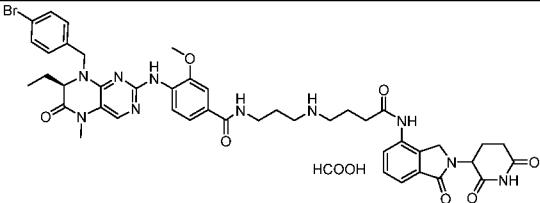
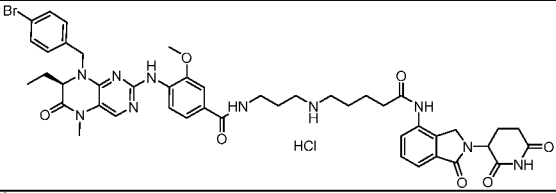
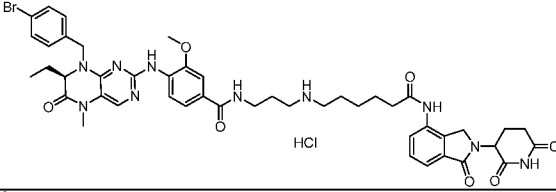
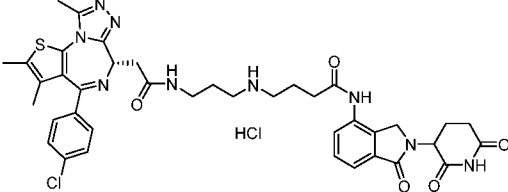
UB-180598 (98)	 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.39 (m, 4H), 5.32 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.47-4.22 (m, 7H), 3.94 (m, 4H), 3.64 (m, 2H), 3.48 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.09-1.95 (m, 4H), 1.93-1.86 (m, 6H), 1.78 (m, 5H), 1.61 (m, 8H), 0.95 (s, 9H), 0.84 (m, 3H), 0.76 (t, J = 8.0 Hz, 3H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 1064.8
UB-180601 (101)	 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.61 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.39 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 6H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.25 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.48 - 4.33 (m, 4H), 4.30 - 4.15 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.69 - 3.48 (m, 12H), 3.40 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.06 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 1.76 (dq, J = 14.2, 6.8 Hz, 2H), 0.94 (s, 10H), 0.73 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS : V879-129-F LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 1127.1
UB-180602 (102)	 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.89 (q, J = 9.6 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.48 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 7H), 5.25 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 3H), 4.35 (s, 1H), 4.28 - 4.13 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.66-3.50 (m, 18H), 3.27 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.90 (M, 1H), 1.77 (dt, J = 14.4, 7.0 Hz, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.73 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS : V879-130-F LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 1143.4
UB-180605 (105)	 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.50 - 8.32 (m, 2H), 7.92 - 7.73 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.55 - 7.36 (m, 4H), 5.14 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.47 - 4.28 (m, 3H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.70 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.63 - 3.44 (m, 9H), 3.44 - 3.37 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 2H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 2H), 1.96 - 1.70 (m, 6H), 1.69 - 1.52 (m, 3H), 0.94 (s, 1H), 0.76 (t, J = 7.6 Hz, 3H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 870.5.
UB-180606 (106)	

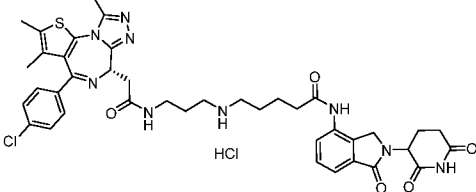
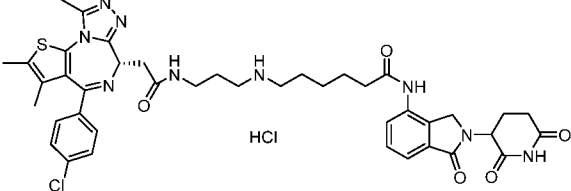
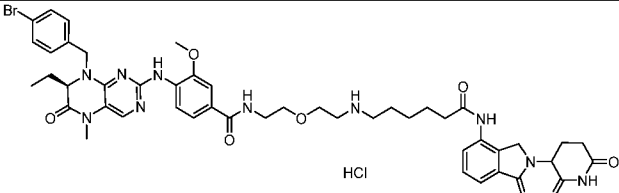
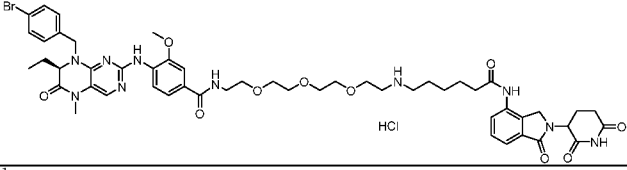
	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.98 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.63-7.48 (m, 4H), 7.36-7.31 (m, 4H), 7.35 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.32 (t, 1H), 5.27-5.06 (m, 4H), 4.69-4.53 (m, 2H), 4.45 (t, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.96-3.87 (m, 5H), 3.66 (m, 2H), 3.50 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.09-1.93 (m, 6H), 1.91-1.82 (m, 6H), 1.58 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.88-0.83 (m, 3H), 0.72 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 1198.3
UB-180607 (107)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 8.27 – 8.24 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 3H), 7.60 – 7.37 (m, 17H), 7.36 (s, 2H), 5.29 – 5.10 (m, 2H), 4.56 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 4.09 – 3.73 (m, 16H), 3.91 (s, 3H), 3.73 – 3.40 (m, 4H), 2.67 – 2.43 (m, 4H), 2.03 – 1.52 (m, 13H), 0.74 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 758.3
UB-180608 (108)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.72 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.69 – 8.46 (m, 2H), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.57 – 7.45 (m, 2H), 7.32 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.94 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 5.83 (dd, <i>J</i> = 24.0, 18.3 Hz, 1H), 5.15 (ddd, <i>J</i> = 18.3, 10.6, 4.3 Hz, 2H), 4.48 – 4.23 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.46 – 3.26 (m, 2H), 3.05 – 2.83 (m, 1H), 2.38 – 2.21 (m, 1H), 2.02 – 1.50 (m, 11H), 1.34 (s, 2H), 0.75 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 744.2
UB-180618 (118)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.00 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.53 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 7.0, 2.1 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 4H), 5.09 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.42 – 4.18 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.58 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.97 – 2.81 (m, 1H), 2.67 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.05 – 1.51 (m, 12H), 0.76 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 738.3
UB-180619 (119)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.98 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.53 (t, <i>J</i> = 2.7 Hz, 2H), 7.40 (q, <i>J</i> = 8.4 Hz, 4H), 7.21 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.32 (dd, <i>J</i> = 5.6, 4.1 Hz, 1H), 5.18 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 4.54 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.35 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 4.27 – 4.18 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.70 – 3.60 (m, 4H), 3.58 – 3.56 (m, 3H), 3.53 – 3.49 (m, 2H), 3.45 – 3.40 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.07 – 2.91 (m, 4H), 2.59 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.99 (dd, <i>J</i> = 8.6, 6.5 Hz, 4H), 1.89 (q, <i>J</i> = 4.3 Hz, 2H), 1.80 – 1.76 (m, 2H), 1.65 – 1.59 (m, 2H), 1.46 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.76 (t, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 1040.2
UB-180620 (120)	

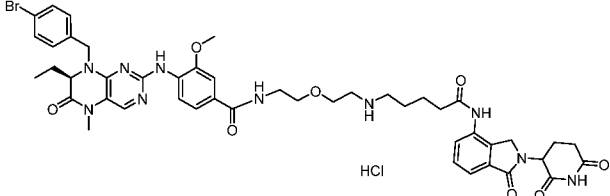
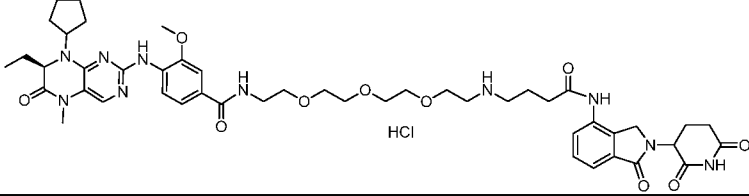
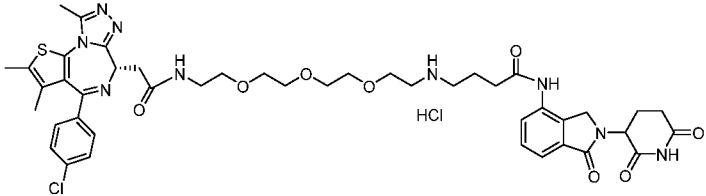
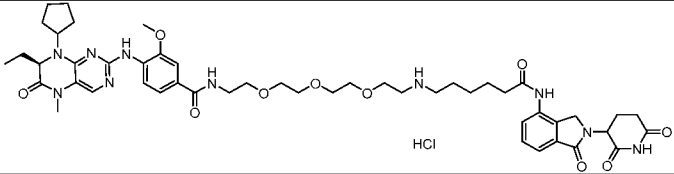
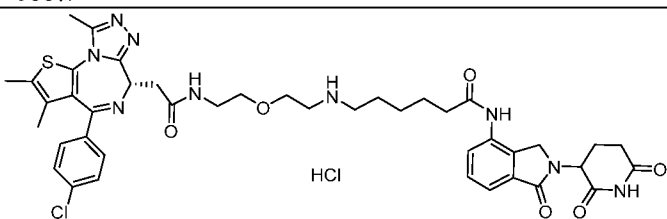
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.96 (s, 1H), 8.60 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.34 – 8.25 (m, 2H), 7.48 – 7.36 (m, 8H), 7.29 (s, 1H), 6.70 – 6.63 (m, 1H), 5.32 – 5.30 (m, 1H), 5.26 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 4.54 – 4.47 (m, 2H), 4.45 – 4.39 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.26 (q, <i>J</i> = 5.3 Hz, 8H), 4.19 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 3.26 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 2H), 3.08 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.70 – 2.62 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.00 – 1.93 (m, 4H), 1.61 (s, 3H), 1.45 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 0.93 (s, 9H). LCMS [M+H] ⁺ = 1015.2
UB-180621 (121)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.00 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.23 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 4H), 5.17 (dd, <i>J</i> = 8.1, 3.7 Hz, 1H), 5.10 (dd, <i>J</i> = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.39 (dd, <i>J</i> = 10.7, 6.7 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.59 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.71 – 2.62 (m, 2H), 2.23 (tt, <i>J</i> = 15.7, 7.0 Hz, 2H), 2.01 – 1.51 (m, 12H), 0.74 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 772.3
UB-180622 (122)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.98 (s, 1H), 8.56 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.42 – 8.29 (m, 2H), 7.99 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 2H), 7.40 (q, <i>J</i> = 8.4 Hz, 4H), 5.15 (s, 1H), 4.56 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 4.50 – 4.38 (m, 2H), 4.34 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 2H), 4.29 – 4.15 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.72 – 3.55 (m, 3H), 3.51 – 3.36 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.14 (qd, <i>J</i> = 7.3, 4.2 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.10 – 1.52 (m, 12H), 0.93 (s, 9H), 0.76 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 909.5
UB-180623 (123)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.97 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.57 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.37 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.05 – 7.96 (m, 2H), 7.60 – 7.45 (m, 2H), 7.40 (q, <i>J</i> = 8.3 Hz, 4H), 5.26 – 5.08 (m, 2H), 4.56 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 4.49 – 4.32 (m, 4H), 4.22 (dd, <i>J</i> = 15.8, 5.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.68 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 3.52 – 3.36 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.08 – 1.53 (m, 13H), 0.93 (s, 9H), 0.74 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 943.4
UB-180624 (124)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.58 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.88 – 7.78 (m, 2H), 7.67 – 7.42 (m, 5H), 5.14 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.52 – 4.30 (m, 3H), 4.24 (dd, <i>J</i> = 7.6, 3.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.77 (q, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.47 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 2.98 – 2.85 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.66 – 2.56 (m, 2H), 2.09 – 1.99 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.80 – 1.75 (m, 7H), 1.64 (dt, <i>J</i> = 14.4, 7.4 Hz, 2H), 1.28 – 1.20 (m, 2H), 0.76 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS: (M+H) ⁺ = 869.4
UB-180625 (125)	 HCl

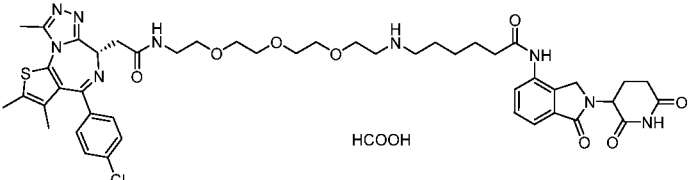
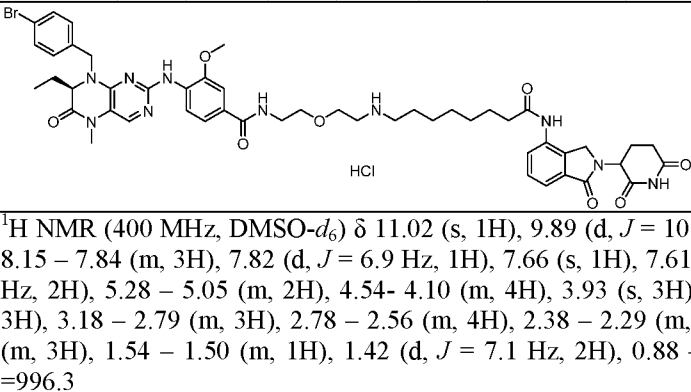
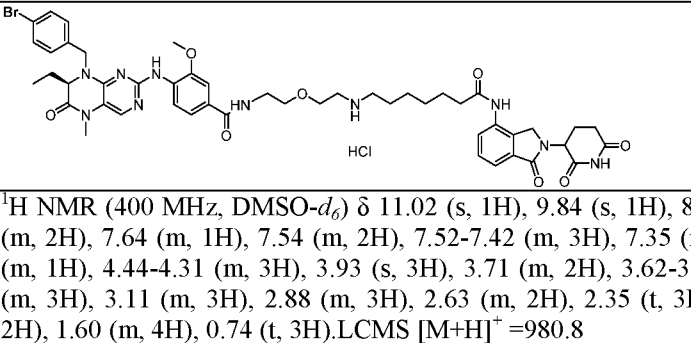
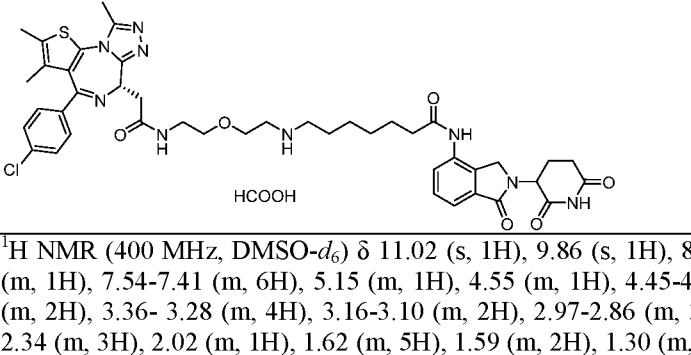
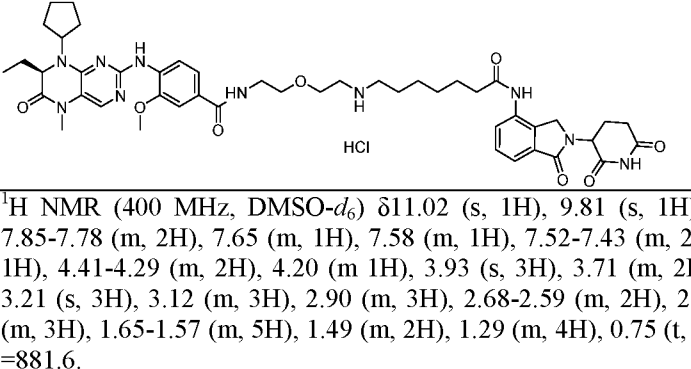
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.46 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.17 – 7.99 (m, 2H), 7.68 – 7.50 (m, 3H), 7.50 – 7.40 (m, 2H), 7.36 (t, <i>J</i> = 14.5 Hz, 3H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 6.76 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 5.32 – 5.11 (m, 2H), 5.05 (dd, <i>J</i> = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.60 (d, <i>J</i> = 15.7 Hz, 6H), 3.91 (s, 3H), 3.87 – 3.39 (m, 12H), 3.19 – 2.94 (m, 4H), 3.19 – 2.85 (m, 4H), 2.09 – 1.96 (m, 2H), 0.72 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 927.3
UB-180626 (126)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.01 (s, 7H), 9.03-8.69 (m, 3H), 7.93 (s, 1H), 7.81 (t, <i>J</i> = 16.4 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.58 – 7.40 (m, 6H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.0, 5.2 Hz, 2H), 4.77 – 4.46 (m, 1H), 4.37 (t, <i>J</i> = 17.5 Hz, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.93 (s, 46H), 3.98 – 3.62 (m, 8H), 3.24 (s, 3H), 3.22 – 2.86 (m, 2H), 2.70 – 2.06 (m, 4H), 2.28 – 2.16 (m, 1H), 2.06-1.89 (m, 6H), 0.74 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 939.3
UB-180627 (127)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.77 (s, 4H), 7.93 (s, 1H), 7.88 – 7.78 (m, 2H), 7.60 – 7.44 (m, 5H), 7.42 – 7.31 (m, 3H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 14.3, 4.1 Hz, 2H), 4.61 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 4.46 – 4.30 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.56 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.90 (d, <i>J</i> = 18.4 Hz, 6H), 2.61 (d, <i>J</i> = 18.1 Hz, 2H), 2.41 – 2.28 (m, 3H), 2.03 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 1.88 (s, 4H), 1.62 (s, 4H), 1.35 (s, 4H), 0.74 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H). LC-MS : [M+H] ⁺ = 953.3
UB-180628 (128)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.76 (s, 3H), 8.08 – 7.74 (m, 3H), 7.61 – 7.45 (m, 5H), 7.46 – 7.31 (m, 3H), 5.22 – 5.10 (m, 2H), 4.59 (d, <i>J</i> = 15.5 Hz, 1H), 4.46 – 4.27 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.99 – 2.79 (m, 6H), 2.70 – 2.57 (m, 2H), 2.43 – 2.24 (m, 3H), 2.08 – 1.80 (m, 6H), 1.61 (s, 4H), 1.32 (s, 6H), 0.75 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LC-MS : [M+H] ⁺ = 967.3
UB-180629 (129)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.47 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.56 – 7.38 (m, 5H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.56 – 4.50 (m, 1H), 4.43 – 4.30 (m, 2H), 3.30 – 3.14 (m, 4H), 2.95 – 2.77 (m, 5H), 2.61 (s, 4H), 2.44 – 2.32 (m, 6H), 2.07 – 1.99 (m, 1H), 1.84 – 1.78 (m, 2H), 1.64 – 1.56 (m, 7H), 1.37 – 1.30 (m, 4H). LC-MS : [M+H] ⁺ = 826.3
UB-180630 (130)	

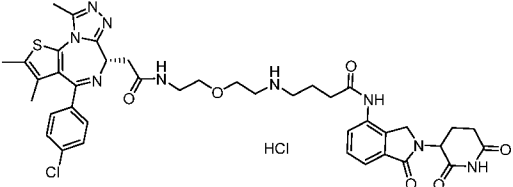
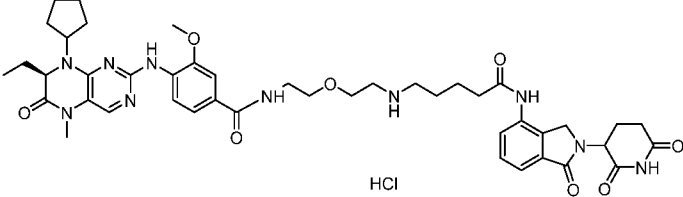
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.03 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.48 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.57 – 7.39 (m, 6H), 5.14 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.56 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.38 (q, <i>J</i> = 17.5 Hz, 2H), 3.24 (m, 4H), 2.97 – 2.76 (m, 6H), 2.63 (s, 5H), 2.39 (m, 6H), 2.12 – 1.99 (m, 1H), 1.83 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 1.61 (m, 6H), 1.30 (s, 6H). LC-MS : [M+H] ⁺ = 840.3
UB-180631 (131)	Chemical structure of UB-180631 (131) is shown. It features a 4-methoxyphenyl group connected via an amide bond to a long aliphatic chain, which is further connected to a 2,3-dihydro-1H-indole-1-carboxamide moiety. The structure is shown as a hydrochloride salt (HCl). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.90 – 8.79 (m, 3H), 7.97 – 7.77 (m, 3H), 7.65 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.61 – 7.41 (m, 3H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.54 – 4.28 (m, 3H), 4.17 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.03 – 2.82 (m, 6H), 2.68 – 2.58 (m, 2H), 2.45 – 2.27 (m, 3H), 2.09 – 1.76 (m, 9H), 1.69 – 1.40 (m, 8H), 1.35 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 4H), 0.75 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LC-MS : [M+H] ⁺ = 851.4
UB-180632 (132)	Chemical structure of UB-180632 (132) is shown. It features a 4-methoxyphenyl group connected via an amide bond to a long aliphatic chain, which is further connected to a 2,3-dihydro-1H-indole-1-carboxamide moiety. The structure is shown as a hydrochloride salt (HCl). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.84 (d, <i>J</i> = 18.1 Hz, 3H), 7.93 – 7.80 (m, 3H), 7.73 – 7.42 (m, 4H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.60 – 4.26 (m, 3H), 4.16 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.33 – 3.36 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.92 (m, 5H), 2.63 (m, 2H), 2.43 – 2.25 (m, 3H), 2.09 – 1.75 (m, 8H), 1.69 – 1.44 (m, 8H), 1.32 (s, 6H), 0.75 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LC-MS : [M+H] ⁺ = 865.3
UB-180633 (133)	Chemical structure of UB-180633 (133) is shown. It features a 4-methoxyphenyl group connected via an amide bond to a long aliphatic chain, which is further connected to a 2,3-dihydro-1H-indole-1-carboxamide moiety. The structure is shown as a hydrochloride salt (HCl). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 8.69 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H), 7.64 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 3H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.53 – 4.33 (m, 3H), 4.15 (p, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.58 – 3.50 (m, 12H), 3.44 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.10 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.02 – 2.88 (m, 4H), 2.09 – 1.75 (m, 10H), 1.57 – 1.39 (m, 4H), 0.76 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 913.58
UB-180634 (134)	Chemical structure of UB-180634 (134) is shown. It features a 4-bromophenyl group connected via an amide bond to a long aliphatic chain, which is further connected to a 2,3-dihydro-1H-indole-1-carboxamide moiety. The structure is shown as a hydrochloride salt (HCl). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 7.0, 5.1 Hz, 4H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 3H), 5.21 – 5.07 (m, 2H), 4.63 (d, <i>J</i> = 15.5 Hz, 1H), 4.51 – 4.32 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.72 – 3.69 (m, 2H), 3.56 (s, 10H), 3.24 (s, 3H), 3.13 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 3H), 2.93 (hept, <i>J</i> = 5.3, 4.6 Hz, 3H), 2.65 (d, <i>J</i> = 15.0 Hz, 2H), 2.32 (qd, <i>J</i> = 13.4, 5.0 Hz, 2H), 2.16 – 1.97 (m, 2H), 1.96 – 1.85 (m, 2H), 0.75 (t, 3H). LCMS [M-100] ⁺ = 913.6
UB-180635 (135)	Chemical structure of UB-180635 (135) is shown. It features a 4-chlorophenyl group connected via an amide bond to a long aliphatic chain, which is further connected to a 2,3-dihydro-1H-indole-1-carboxamide moiety. The structure is shown as a hydrochloride salt (HCl).

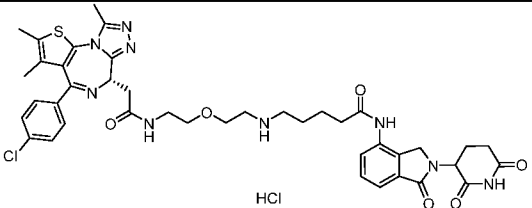
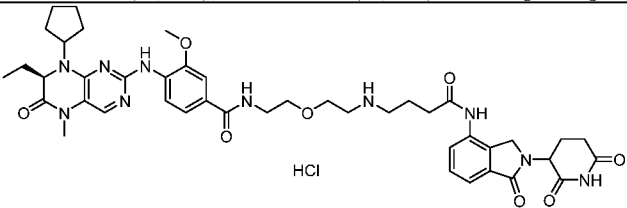
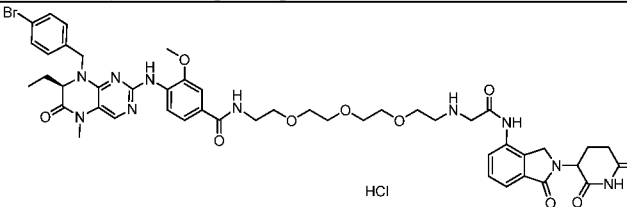
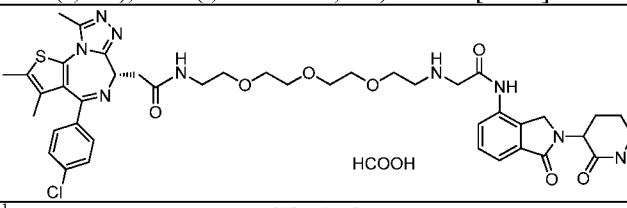
	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.28 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.99 (s, 2H), 8.33 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.55–7.47 (m, 4H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.52–4.32 (m, 2H), 3.57 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.46 (t, J = 5.9 Hz, 3H), 3.34–3.19 (m, 7H), 3.14 (p, J = 5.9, 5.4 Hz, 3H), 2.93 (qd, J = 11.6, 10.9, 5.1 Hz, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.38–2.13 (m, 2H), 2.02 (dtd, J = 16.8, 9.0, 8.1, 5.2 Hz, 2H). [M-100]⁺ = 888.4
UB-180636 (136)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.92 (s, 2H), 8.64 (s, 1H), 7.84 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.57–7.48 (m, 3H), 5.16 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.53–4.45 (m, 2H), 4.40 (d, J = 20.7 Hz, 2H), 4.25–4.12 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.71 (td, J = 6.4, 5.5, 2.9 Hz, 4H), 3.57 (s, 8H), 3.22 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.91 (q, J = 6.9 Hz, 3H), 2.38–2.25 (m, 2H), 2.10–1.75 (m, 8H), 1.54 (s, 4H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 888.43
UB-180637 (137)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.23 (s, 2H), 9.01 (s, 2H), 8.81 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.58–7.46 (m, 4H), 7.42 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.26–5.05 (m, 2H), 4.60 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.46–4.36 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.12 (qd, J = 7.3, 4.2 Hz, 4H), 3.00–2.91 (m, 4H), 1.99 (m, 4H), 1.95–1.81 (m, 4H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 909.2
UB-180638 (138)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.73 (m, 4H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 7.59–7.39 (m, 6H), 7.38–7.29 (m, 2H), 5.28–5.04 (m, 2H), 4.65–4.22 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.64–3.55 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.13 (qt, J = 7.3, 3.8 Hz, 2H), 3.01–2.90 (m, 5H), 2.43 (m, 2H), 2.09–1.98 (m, 1H), 1.88 (m, 4H), 1.68 (s, 4H), 0.74 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 926.2
UB-180639 (139)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.70 (d, J = 28.6 Hz, 4H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.58–7.51 (m, 2H), 7.53–7.43 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.25–5.07 (m, 2H), 4.61 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.48–4.25 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.40–3.30 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.90 (m, 5H), 2.42–2.24 (m, 4H), 2.03 (m, 1H), 1.88 (m, 4H), 1.73–1.55 (m, 4H), 1.45–1.26 (m, 2H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 938.4
UB-180640 (140)	

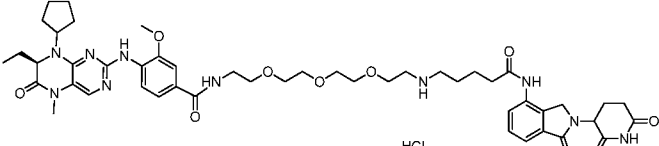
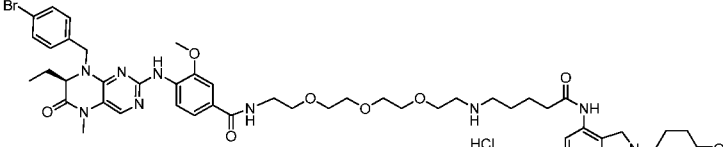
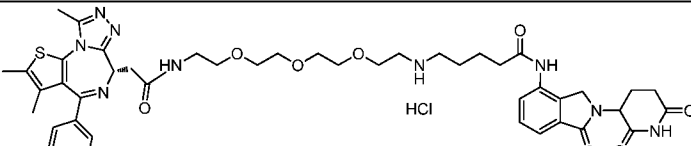
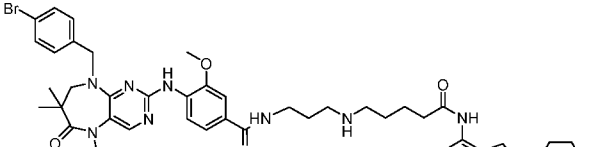
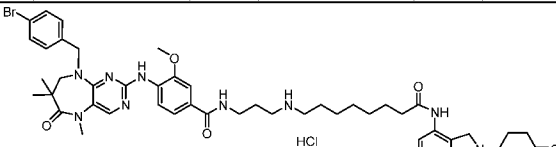
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.93 (s, 2H), 8.46 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.64 – 7.32 (m, 6H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.55 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.50 – 4.28 (m, 2H), 3.67 – 3.57 (m, 2H), 3.27 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 3.20 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.11 (td, <i>J</i> = 7.4, 4.3 Hz, 1H), 2.90 (dd, <i>J</i> = 18.0, 6.2 Hz, 5H), 2.62 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (t, <i>J</i> = 13.9 Hz, 1H), 1.99 (dt, <i>J</i> = 32.7, 7.1 Hz, 3H), 1.83 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 1.62 (s, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 784.5
UB-180641 (141)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.46 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.61 – 7.31 (m, 6H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.54 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.40 (q, <i>J</i> = 17.5 Hz, 2H), 3.63 – 3.57 (m, 1H), 3.35 – 3.05 (m, 5H), 2.98 – 2.78 (m, 5H), 2.61 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.35 (dd, <i>J</i> = 13.3, 4.2 Hz, 1H), 2.10 – 1.96 (m, 1H), 1.82 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 2H), 1.72 – 1.62 (m, 3H), 1.62 (s, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 798.5
UB-180642 (142)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.46 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.56 – 7.36 (m, 6H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.53 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.43 – 4.30 (m, 2H), 3.30 – 3.24 (m, 2H), 3.25 – 3.17 (m, 1H), 3.17 (s, 2H), 3.12 (dd, <i>J</i> = 7.4, 4.2 Hz, 1H), 2.90 (qd, <i>J</i> = 15.3, 14.0, 8.9 Hz, 4H), 2.61 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.38 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.09 – 1.94 (m, 1H), 1.89 – 1.73 (m, 2H), 1.62 (m, 6H), 1.35 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H). LCMS [M+H] ⁺ = 812.0
UB-180643 (143)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.76 (m, 3H), 7.92 (m, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 5.15 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.44-4.34 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.72 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.61-3.58 (m, 3H), 3.49 (m, 2H), 3.24 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.31 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 1.24 (m, 1H), 0.96 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 0.75 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 967.3
UB-180644 (144)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.40-7.32 (m, 3H), 5.20-5.10 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 4.47-4.32 (m, 3H), 3.91 (m, 3H), 3.55 (m, 5H), 3.43 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.06 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 4H), 3.01-2.86 (m, 5H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.08-1.87 (m, 4H), 1.71-1.58 (m, 4H), 1.49 (m, 1H), 1.36 (m, 2H), 0.97 (m, 1H), 0.75 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 1057.1

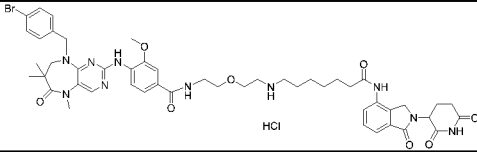
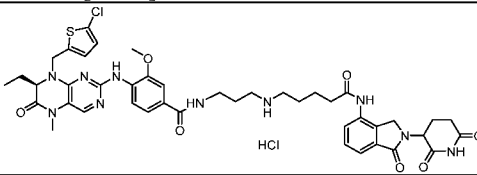
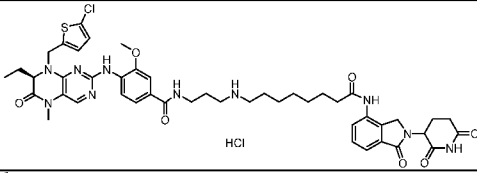
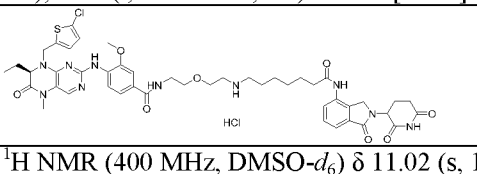
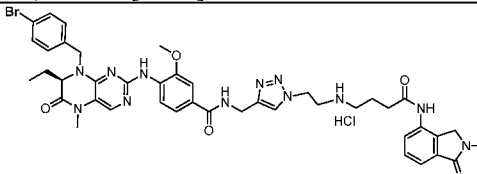
UB-180645 (145)	 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.90-8.71 (m, 3H), 7.93 (s, 1H), 7.91 – 7.67 (m, 2H), 7.67 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 25.5, 18.0, 8.5 Hz, 5H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.27 – 5.06 (m, 2H), 4.63 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.41 (dt, J = 35.1, 12.2 Hz, 3H), 3.97 (s, 1H), 4.12 – 3.48 (m, 9H), 3.24 (s, 3H), 2.90 (dd, J = 17.1, 5.4 Hz, 2H), 2.77 – 2.57 (m, 1H), 2.36 (dt, J = 22.0, 10.0 Hz, 3H), 2.03 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 1.87 -1.62 (m, 6H), 1.35 – 1.17 (m, 2H), 0.88 – 0.55 (m, 3H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 954.3$
UB-180647 (147)	 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 8.59 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 2H), 7.59 – 7.45 (m, 5H), 7.39 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.20 – 5.10 (m, 2H), 4.61 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.49 – 4.32 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.69 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 3.57 (s, 11H), 3.24 (s, 3H), 3.15 – 3.05 (m, 3H), 3.01 – 2.88 (m, 4H), 2.09 – 1.79 (m, 6H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 927.5$
UB-180648 (148)	 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 10.25 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.97 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 4H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.49 – 4.30 (m, 2H), 3.54 (d, J = 14.8 Hz, 12H), 3.43 (t, J = 5.9 Hz, 3H), 3.31 – 3.16 (m, 7H), 3.12 (q, J = 5.4 Hz, 3H), 2.90 (q, J = 7.4, 6.8 Hz, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.36 – 2.10 (m, 2H), 1.99 (t, J = 16.8, 9.0, 8.1, 5.2 Hz, 2H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 902.3$
UB-180649 (149)	 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.76-8.57 (m, 3H), 7.90 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.44-4.30 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.91 (m, 3H), 3.68 (m, 4H), 3.55 (m, 10H), 3.43 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 2.91 (m, 3H), 2.39 (m, 2H), 1.93 (m, 4H), 1.87-1.78 (m, 3H), 1.62 (m, 4H), 1.56-1.44 (m, 4H), 1.36 (m, 2H), 0.97 (m, 1H), 0.75 (t, J = 8.0 Hz, 3H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 955.7$
UB-180650 (150)	 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.32 (d, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 5.14 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.46-4.27 (m, 2H), 3.56-3.54 (m, 2H), 3.45 (m, 4H), 3.27 (m, 4H), 2.97 (m, 3H), 2.82 (m, 3H), 2.67 (m, 3H), 2.59 (m, 3H), 2.41 (m, 3H), 2.34 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.07- 1.96 (m, 1H), 1.62 (m, 4H), 1.54-1.41 (m, 3H), 1.32 (m, 2H), 0.96 (m, 1H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 842.3$

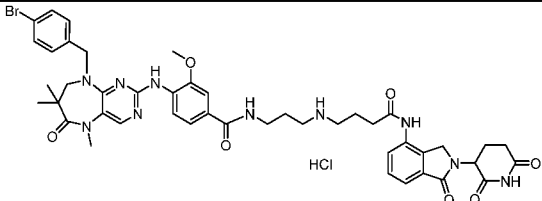
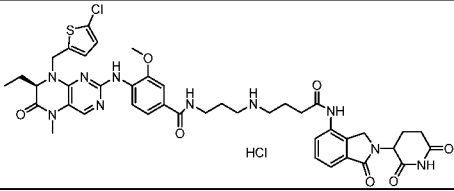
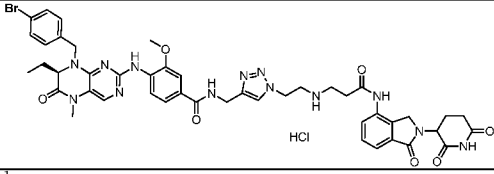
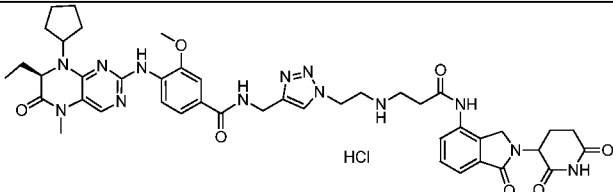
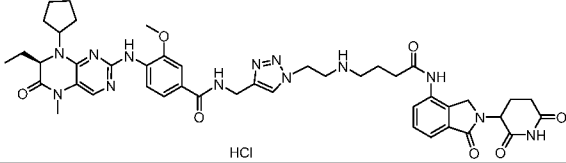
UB-180651 (151)	 HCOOH
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.80 (s, 1H), 8.30 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.45 (m, 6H), 5.14 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.43-4.27 (m, 2H), 3.51 (m, 4H), 3.46 (m, 4H), 3.25 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.78 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.66 – 2.61 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.38-2.31 (m, 3H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.62 (m, 5H), 1.49 (m, 2H), 1.37-1.30 (m, 2H). LCMS [M+H] ⁺ = 930.4
UB-180652 (152)	 HCl
UB-180653 (153)	 HCl
UB-180654 (154)	 HCOOH
UB-180655 (155)	 HCl
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.69 (m, 2H), 7.97 (m, 1H), 7.85-7.78 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 5.19-5.12 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.41-4.29 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.50 (m, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.12 (m, 3H), 2.90 (m, 3H), 2.68-2.59 (m, 2H), 2.36 (m, 3H), 2.00 (m, 4H), 1.82 (m, 3H), 1.65-1.57 (m, 5H), 1.49 (m, 2H), 1.29 (m, 4H), 0.75 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 881.6.

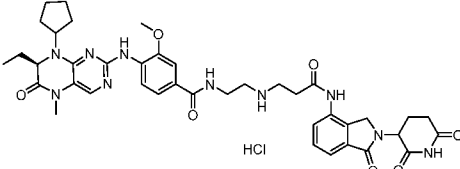
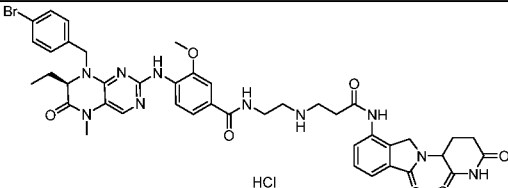
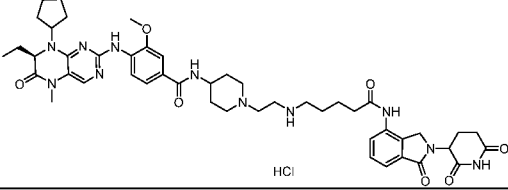
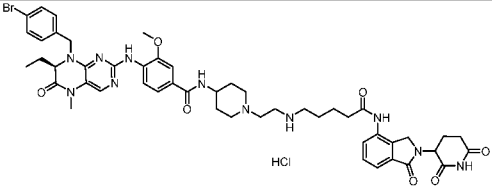
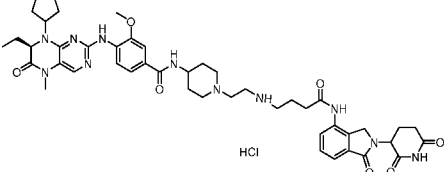
UB-180656 (156)	
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.49 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.80 (t, <i>J</i> = 29.2 Hz, 1H), 7.61 – 7.36 (m, 6H), 5.25-5.10(m,1H), 4.41 (d, <i>J</i> = 21.5 Hz, 3H), 3.83 – 3.57 (m, 4H), 3.57 – 3.29 (m, 4H), 3.29 – 3.22 (m, 2H), 3.07– 2.98 (m, 3H), 3.01 – 2.69 (m, 11H), 3.01 – 2.26 (m, 137H), 2.04 -1.96(m, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.37 – 1.17 (m, 4H).LCMS [M+H] ⁺ =814.3
UB-180657 (157)	
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.97 – 7.82 (m, 3H), 7.69 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.69 – 7.39 (m, 4H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.39 -4.16(m, 4H) ,3.92 (m, 3H), 3.72 – 3.57 (m, 4H), 3.24 (s 3H), 3.13– 2.76 (m, 5H), 2.09 – 1.49 (m, 16H), 0.88 – 0.09 (m, 3H).LCMS [M+H] ⁺ =854.4
UB-180658 (158)	
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.80 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.90 – 7.76 (m, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.44 (m, 3H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.56 – 4.29 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.06 – 2.78 (m, 5H), 2.70 – 2.56 (m, 2H), 2.44 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.39 – 2.26 (m, 2H), 1.91 (m, 10H), 1.75 – 1.63 (m, 4H), 1.58 – 1.39 (m, 4H), 0.75 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ =823.4
UB-180659 (159)	
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.83 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.95 (t, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 – 7.42 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 5.14 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.46 – 4.27 (m, 3H), 4.24 (dd, <i>J</i> = 7.6, 3.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.05 – 2.83 (m, 2H), 2.72 (td, <i>J</i> = 15.4, 7.6 Hz, 5H), 2.44 – 2.29 (m, 3H), 2.08 – 1.48 (m, 20H), 1.36 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 0.76 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).LCMS [M+H] ⁺ =837.4
UB-180660 (160)	
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.53 – 8.35 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (td, <i>J</i> = 7.7, 7.3, 1.8 Hz, 4H), 5.32 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.45 – 4.28 (m, 3H), 4.24 (dd, <i>J</i> = 7.6, 3.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.79 – 2.64 (m, 5H), 2.33 (dd, <i>J</i> = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 2.00 (q, <i>J</i> = 6.9, 6.4 Hz, 4H), 1.91 – 1.55 (m, 15H), 0.76 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ =809.5

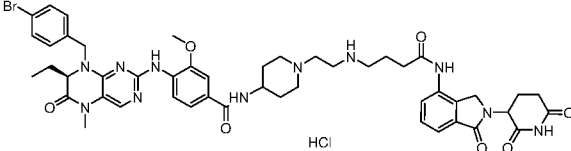
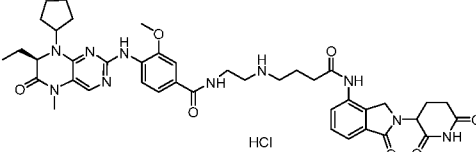
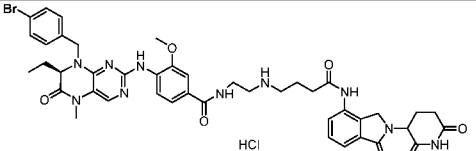
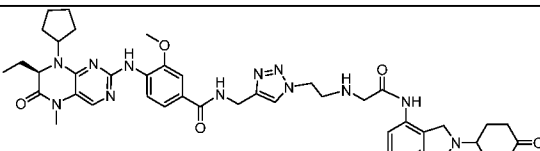
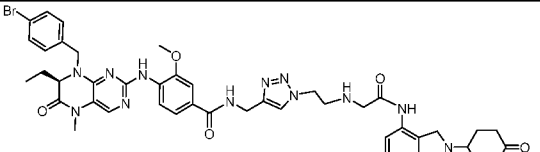
UB-180661 (161)	 HCl
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.96 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 7.59 – 7.28 (m, 4H), 5.63 – 4.52 (m, 1H), 4.07–4.21 (m, 4H), 3.93(s,3H), 3.87 – 3.57 (m, 4H), , 3.63 – 3.24 (m, 4H), 3.21 – 2.88 (m, 9H), 2.86 – 2.74 (m, 4H), 2.03 -1.78(m,9H), 1.54 – 1.15 (m, 5H), 1.38 – 0.99 (m, 3H).LCMS [M+H] ⁺ = 828.3
UB-180662 (162)	 HCl
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.03 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.84 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 8.6, 4.0 Hz, 3H), 7.72 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.61 – 7.28 (m, 2H), 5.14 (dd, <i>J</i> = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.64 – 4.30 (m, 3H), 4.37 (t, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 3.93(s, 3H), 3.89–3.41 (m, 7H), 3.16 – 2.92 (m, 4H), 2.27 – 1.48(m, 16H), 0.78 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).LCMS [M+H] ⁺ = 839.4
UB-180663 (163)	 HCl
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.04 (d, <i>J</i> = 15.1 Hz, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.91 (s, 3H), 8.69 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.85 (dt, <i>J</i> = 8.0, 4.6Hz, 3H), 7.64 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 3H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (dd, <i>J</i> = 6.4, 3.3 Hz, 1H), 4.48 – 4.38 (m, 2H), 3.90 (s,3H), 3.70 (h, <i>J</i> = 4.7 Hz, 4H), 3.43 (q, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.07 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.97 – 2.89 (m, 3H), 2.61 (d, <i>J</i> = 18.2 Hz, 3H), 2.46 – 2.40 (m, 2H), 2.05 – 2.00 (m, 1H), 1.97 – 1.90 (m, 2H), 1.82 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.71 – 1.63 (m, 4H), 1.49 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 3H), 0.75 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz,3H)..LCMS [M+H] ⁺ = 899.4
UB-180664 (164)	 HCl
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.00 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.61 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.89 – 7.74 (m, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 4H), 7.40 – 7.31 (m, 3H), 5.22 – 5.10 (m, 2H), 4.63 (d, <i>J</i> = 15.4 Hz, 1H), 4.51 – 4.31 (m, 3H), 3.90 (s,3H), 3.70 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.24 (s, 4H), 3.13 – 3.00 (m, 3H), 2.99 – 2.83 (m, 4H), 2.63 (s, 1H), 2.38 (d, <i>J</i> = 15.0 Hz, 1H), 2.14 – 1.97 (m, 2H), 1.95 – 1.85(m, 2H), 1.67 (s, 5H), 0.74 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).LCMS [M+H] ⁺ = 999.31
UB-180665 (165)	 HCOOH
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.26 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 7.56 – 7.40 (m, 7H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (dd, <i>J</i> = 7.9, 6.2 Hz, 1H), 4.45 – 4.31 (m, 2H), 3.53 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 10H), 3.44 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 3.27 – 3.17 (m, 4H), 3.03 – 2.81 (m, 4H), 2.59 (s,4H), 2.46 (dd, <i>J</i> = 4.6, 2.8 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.37 – 2.27 (m, 2H), 2.03 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H).LCMS [M+H] ⁺ = 874.20

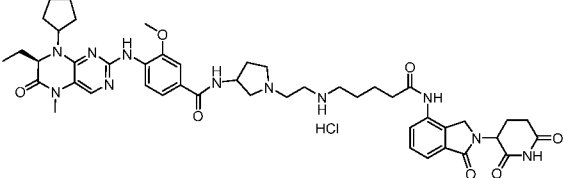
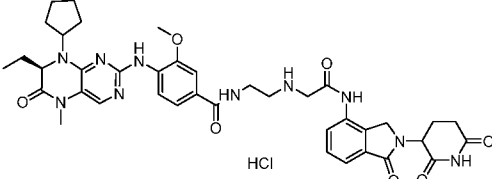
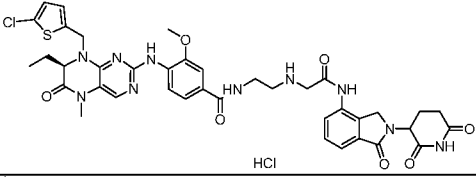
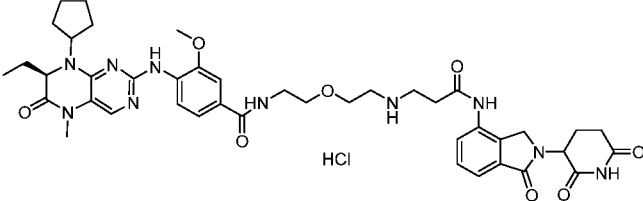
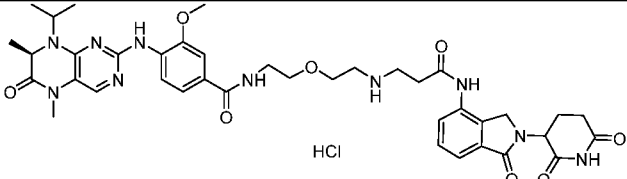
UB-180666 (166)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.04 (d, <i>J</i> = 15.1 Hz, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.91 (s, 3H), 8.69 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.85 (dt, <i>J</i> = 8.0, 4.6 Hz, 3H), 7.64 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.58 – 7.43 (m, 3H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.52 – 4.47 (m, 1H), 4.44 – 4.32 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (dt, <i>J</i> = 10.6, 5.0 Hz, 3H), 3.48 – 3.38 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.07 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 3.00 – 2.89 (m, 3H), 2.70 – 2.55 (m, 4H), 2.45 – 2.36 (m, 2H), 2.14 – 1.98 (m, 2H), 1.98 – 1.75 (m, 6H), 1.72 – 1.60 (m, 4H), 1.48 (d, <i>J</i> = 22.8 Hz, 4H), 0.75 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 941.30
UB-180667 (167)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.00 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.61 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.87 – 7.74 (m, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 4H), 7.40 – 7.32 (m, 3H), 5.23 – 5.06 (m, 2H), 4.64 (d, <i>J</i> = 15.4 Hz, 1H), 4.51 – 4.31 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.68 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 3.57 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 10H), 3.24 (s, 3H), 3.12 – 3.01 (m, 3H), 3.00 – 2.85 (m, 4H), 2.61 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 2H), 2.44 – 2.35 (m, 2H), 2.16 – 1.97 (m, 2H), 1.96 – 1.85 (m, 2H), 1.67 (s, 4H), 0.75 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 1040.96
UB-180668 (168)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.88 (d, <i>J</i> = 33.7 Hz, 2H), 8.34 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.59 – 7.37 (m, 7H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.56 (dd, <i>J</i> = 7.8, 6.3 Hz, 1H), 4.51 – 4.31 (m, 2H), 3.70 (q, <i>J</i> = 5.3 Hz, 3H), 3.60 – 3.52 (m, 10H), 3.46 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.31 – 3.20 (m, 4H), 3.10 – 3.05 (m, 2H), 2.98 – 2.88 (m, 3H), 2.65 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 3H), 2.42 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 5H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.62 (s, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 915.99
UB-180670 (170)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.66 – 8.40 (m, 4H), 8.10 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.64 – 7.48 (m, 5H), 7.46 – 7.35 (m, 3H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.39 (dd, <i>J</i> = 15.8, 8.7 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.67 – 3.56 (m, 4H), 3.25 – 3.19 (m, 4H), 2.93 – 2.78 (m, 4H), 2.56 – 2.45 (m, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.05 (s, 6H). LCMS [M+H]⁺ = 937.3
UB-180671 (171)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.84 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 8.6, 4.0 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.61 – 7.28 (m, 2H), 5.14 (dd, <i>J</i> = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.45 – 4.30 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.63 – 3.47 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.16 – 2.92 (m, 2H), 2.92 – 2.66 (m, 6H), 2.57 – 2.46 (m, 4H), 2.05 – 1.58 (m, 7H), 0.78 (s, 6H). LCMS [M+H]⁺ = 982.3

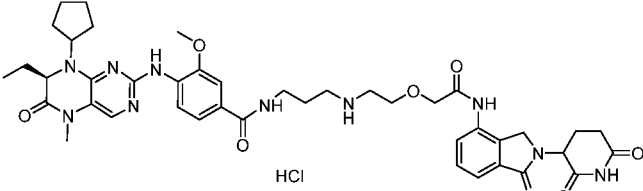
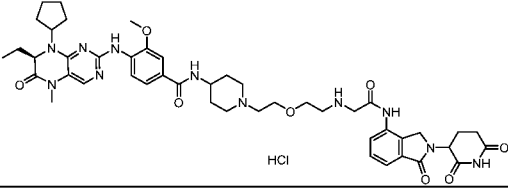
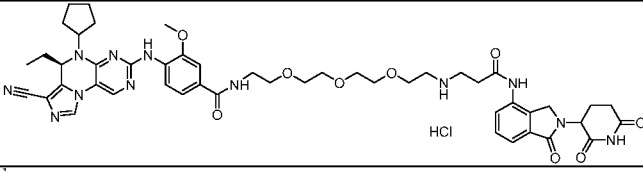
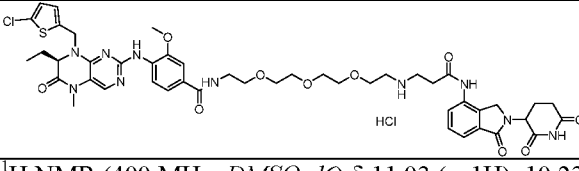
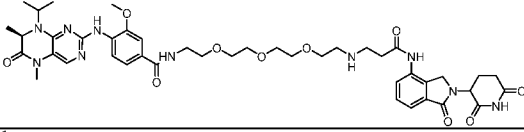
UB-180672 (172)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.03 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 9.65 (s, 9H), 9.05 (s, 2H), 8.84 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.15((s, 2H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 8.6, 4.0 Hz, 3H), 7.72 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.61 – 7.28 (m, 2H), 5.14 (dd, <i>J</i> = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.94 – 4.30 (m, 3H), 3.98 (m, 3H), 3.79-3.39 (m, 10H), 3.21 (s, 3H), 3.16 – 2.92 (m, 5H), 2.62 – 2.56 (m, 1H), 2.47 – 2.36 (m, 4H), 2.05– 1.98 (m, 1H), 1.65 – 1.56 (m, 4H), 1.23 (s, 4H), 1.08 (s, 6H). LCMS [M+H] ⁺ = 996.3
UB-180673 (173)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.78 (m, 3H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.56 – 7.42 (m, 3H), 7.11 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 5.21 – 5.07 (m, 2H), 4.80 (d, <i>J</i> = 15.5 Hz, 1H), 4.54 – 4.48 (m, 1H), 4.39 (q, <i>J</i> = 17.6 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.01 – 2.77 (m, 6H), 2.70 – 2.53 (m, 2H), 2.49 – 2.26 (m, 4H), 2.13 – 1.80 (m, 6H), 1.68 (s, 4H), 0.67 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 885.4
UB-180674 (174)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.82 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 3H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 7.0, 2.1 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.58 – 7.38 (m, 3H), 7.11 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 5.23 – 4.99 (m, 2H), 4.82 (d, <i>J</i> = 15.4 Hz, 1H), 4.53 (dd, <i>J</i> = 5.6, 3.6 Hz, 1H), 4.37 (q, <i>J</i> = 17.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.34 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.99 – 2.83 (m, 5H), 2.70 – 2.57 (m, 2H), 2.35 (dt, <i>J</i> = 12.4, 5.2 Hz, 3H), 2.10 – 1.97 (m, 1H), 1.92 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 4H), 1.61 (m, 4H), 1.39 – 1.22 (m, 9H), 0.67 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 927.3
UB-180675 (175)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 29.1 Hz, 3H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.58 – 7.41 (m, 3H), 7.11 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 5.20 – 5.04 (m, 2H), 4.79 (d, <i>J</i> = 15.5 Hz, 1H), 4.49 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 4.48 – 4.20 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.70 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 3.60 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 2.99 – 2.79 (m, 3H), 2.63 (s, 2H), 2.35 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 2.05 – 1.81 (m, 4H), 1.59 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 4H), 1.28 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 4H), 0.66 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 943.2
UB-180676 (176)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.10 (d, <i>J</i> = 23.7 Hz, 3H), 8.10 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.9 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 4H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 5.19 – 5.10 (m, 2H), 4.72 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 4.60 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 4.52 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.47 – 4.31 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.06 – 2.87 (m, 3H), 2.61 (d, <i>J</i> = 16.5 Hz, 1H), 2.07 – 1.80 (m, 6H), 0.75 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 978.39

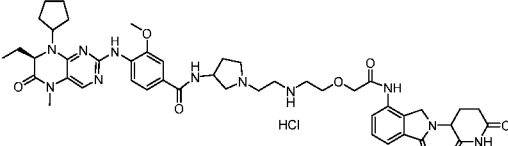
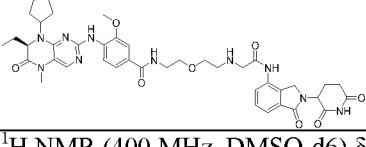
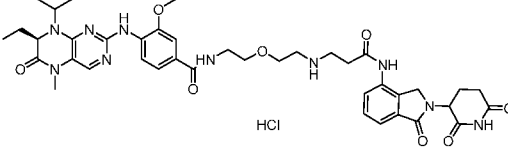
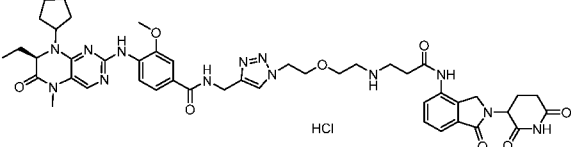
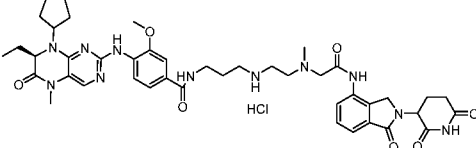
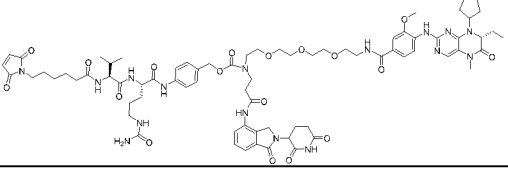
UB-180677 (177)	 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 10.03 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.65 (s, 3H), 8.11 (s, 1H), 7.93 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.6, 4.0$ Hz, 1H), 7.62-7.49 (m, 6H), 7.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 5.14 (dd, $J = 13.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.43-4.10 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.63-3.51 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 2.92-2.86 (m, 4H), 2.66 (s, 1H), 2.47-2.36 (m, 2H), 2.06-1.80 (m, 7H), 1.18 (s, 6H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 925.3$
UB-180678 (178)	 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.51 (td, $J = 7.4, 6.3, 3.2$ Hz, 3H), 7.11 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 14.0, 7.7$ Hz, 2H), 4.79 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 4.50 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.40 (q, $J = 17.5$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.04-2.93 (m, 5H), 2.69-2.52 (m, 2H), 2.33 (h, $J = 10.6, 10.1$ Hz, 2H), 2.10-1.80 (m, 8H), 1.34-1.26 (m, 1H), 0.67 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 871.2$
UB-180679 (179)	 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.10 (d, $J = 33.5$ Hz, 4H), 8.09 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.00-7.82 (m, 3H), 7.60 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.53 (h, $J = 7.3, 6.9$ Hz, 4H), 7.43 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.21-5.11 (m, 2H), 4.71 (dt, $J = 14.4, 6.3$ Hz, 2H), 4.63-4.37 (m, 6H), 3.91 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.67 (d, $J = 20.1$ Hz, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.05 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 1.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 0.75 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 963.9$
UB-180680 (180)	 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.41 (s, 2H), 9.17 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.90-7.81 (m, 3H), 7.67 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.57-7.46 (m, 2H), 5.15 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.76 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.54 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.52-4.39 (m, 4H), 4.22-4.14 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.51 (q, $J = 6.7, 6.0$ Hz, 2H), 3.21 (s, 5H), 3.00-2.86 (m, 3H), 2.62 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 2.40-2.26 (m, 1H), 2.08-1.75 (m, 7H), 1.58-1.41 (m, 4H), 0.75 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 862.48$
UB-180681 (181)	 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.16 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.93-7.80 (m, 3H), 7.67 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.54-7.40 (m, 1H), 5.15 (dd, $J = 13.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.75 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.62-4.42 (m, 6H), 4.24-4.15 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.53-3.41 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.07-2.83 (m, 3H), 2.40-2.27 (m, 1H), 2.08-1.76 (m, 9H), 1.63-1.40 (m, 4H), 0.75 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 876.54$

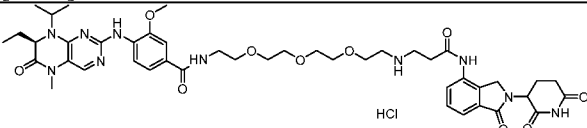
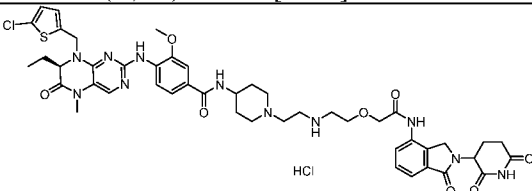
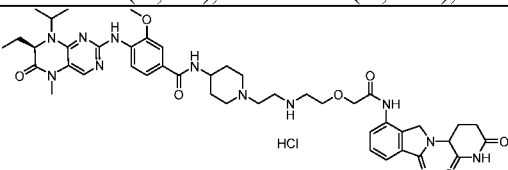
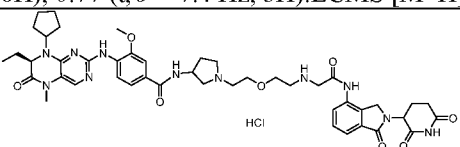
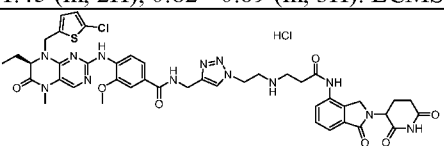
UB-180682 (182)	
	¹ H NMR (400 MHz, <i>DMSO-d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 9.00 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.92 – 7.80 (m, 3H), 7.75 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.58 – 7.45 (m, 2H), 5.16 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.57 – 4.47 (m, 2H), 4.47 – 4.32 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.65 (q, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.22 (s, 7H), 3.00 – 2.89 (m, 3H), 2.61 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 2.40 – 2.25 (m, 1H), 2.10 – 1.72 (m, 7H), 1.61 – 1.38 (m, 4H), 0.76 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ = 781.48
UB-180683 (183)	
	¹ H NMR (400 MHz, <i>DMSO-d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 8.94 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86 – 7.74 (m, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.59 – 7.41 (m, 5H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.22 – 5.08 (m, 2H), 4.65 (d, <i>J</i> = 15.7 Hz, 1H), 4.51 – 4.32 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.63 (q, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.24 (s, 5H), 3.20 – 3.10 (m, 2H), 2.94 (q, <i>J</i> = 6.8, 6.0 Hz, 3H), 2.61 (d, <i>J</i> = 18.1 Hz, 2H), 2.31 (t, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 2.07 – 1.85 (m, 3H), 0.76 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ = 883.38
UB-180684 (184)	
	¹ H NMR (400 MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 9.28 (s, 2H), 8.56 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.55–7.47 (m, 2H), 5.16 (m, 1H), 4.50–4.34 (m, 3H), 4.21 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 2.97 (m, 3H), 2.65 (m, 3H), 2.43–2.31 (m, 2H), 2.12–1.64 (m, 17H), 1.51 (m, 4H), 0.76 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ = 892.4
UB-180685 (185)	
	¹ H NMR (400 MHz, <i>DMSO-d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 9.21 (m, 2H), 8.49 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.58 – 7.49 (m, 4H), 7.47 – 7.40 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 5.16 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.47 – 4.33 (m, 3H), 4.08 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.66 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 3.05 – 2.89 (m, 4H), 2.69 – 2.58 (m, 2H), 2.47 – 2.41 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.10 – 1.94 (m, 6H), 1.88 (m, 2H), 1.71 (m, 4H), 1.46 (m, 1H), 1.27 (m, 2H), 0.86 (m, 1H), 0.74 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ = 992.4
UB-180687 (187)	
	¹ H NMR (400 MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 11.03 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.23 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 7.88–7.76 (m, 2H), 7.65–7.44 (m, 4H), 5.16 (m, 1H), 4.40 (m, 3H), 4.23 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.57 (s, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.96–2.87 (m, 1H), 2.70–2.58 (m, 2H), 2.35–2.28 (m, 2H), 2.00 (m, 7H), 1.83 (m, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 0.76 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ = 879.4

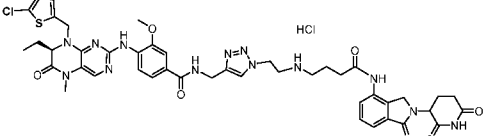
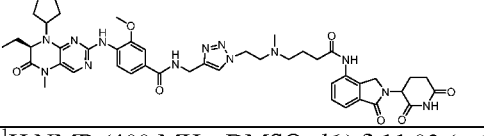
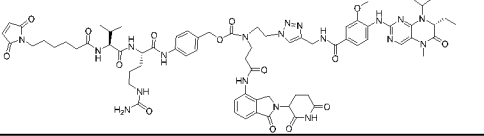
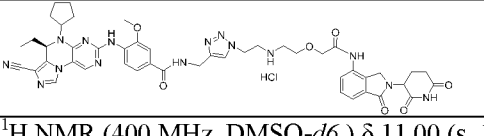
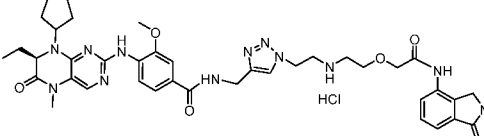
UB-180688 (188)	 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.24 (m, 2H), 8.49 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.59-7.48 (m, 4H), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.35 (m, 2H), 5.24-5.12 (m, 2H), 4.54 (m, 1H), 4.40 (m, 3H), 4.07 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.68-2.62 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 2H), 2.11-1.81 (m, 9H), 1.30-1.24 (m, 1H), 0.74 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 978.3$
189 (189)	 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 10.04 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.87-7.80 (m, 2H), 7.74 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.54-7.45 (m, 2H), 5.15 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.56-4.32 (m, 3H), 4.20 (p, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.65 (dd, $J = 10.5, 4.3$ Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.67-2.57 (m, 1H), 2.40-2.29 (m, 1H), 2.06-1.71 (m, 10H), 1.52 (d, $J = 32.6$ Hz, 4H), 0.76 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 795.20$
UB-180690 (190)	 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.89 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57-7.44 (m, 5H), 7.39-7.32 (m, 2H), 5.15 (dd, $J = 13.8, 5.8$ Hz, 2H), 4.61 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 4.48-4.31 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.66 (s, 4H), 3.25 (s, 3H), 3.13 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.94 (dd, $J = 8.8, 3.9$ Hz, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.32 (d, $J = 30.5$ Hz, 1H), 2.10-1.81 (m, 6H), 0.75 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 896.49$
UB-180691 (191)	 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.04 (s, 1H), 10.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.56 (s, 2H), 9.20 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.91-7.80 (m, 3H), 7.68 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.62-7.50 (m, 3H), 5.17 (dd, $J = 13.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.77 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.57-4.48 (m, 4H), 4.46 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.94 (ddd, $J = 17.9, 13.5, 5.4$ Hz, 1H), 2.63 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 2.28 (dd, $J = 13.1, 4.5$ Hz, 1H), 2.06 (dd, $J = 9.3, 4.0$ Hz, 1H), 2.01-1.74 (m, 6H), 1.59-1.40 (m, 4H), 0.75 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 848.35$
UB-180692 (192)	 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.04 (s, 1H), 10.70 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 9.46 (s, 2H), 9.14-9.05 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 2H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.43 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.16 (dd, $J = 13.9, 7.6$ Hz, 2H), 4.75 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.60 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.49-4.32 (m, 3H), 4.05 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.94 (ddd, $J = 17.3, 13.3, 5.3$ Hz, 1H), 2.69-2.58 (m, 1H), 2.26 (dt, $J = 14.2, 7.2$ Hz, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.89 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 0.75 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 950.32$

UB-180693 (193)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.43 – 11.24 (m, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.25 (s, 2H), 8.04 – 7.93 (m, 1H), 7.88 – 7.79 (m, 2H), 7.72 – 7.56 (m, 2H), 7.53 – 7.43 (m, 2H), 5.16 (m, 1H), 4.80 – 4.69 (m, 1H), 4.52 – 4.30 (m, 3H), 4.29 – 4.16 (m, 1H), 4.00 – 3.90 (m, 3H), 3.72 – 3.43 (m, 6H), 3.22 (s, 3H), 3.07 – 2.81 (m, 4H), 2.70 – 2.54 (m, 4H), 2.11 – 1.39 (m, 14H), 0.76 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 878.43
UB-180694 (194)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.04 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 9.31 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 – 7.83 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 3H), 5.18 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.56 – 4.32 (m, 3H), 4.28 – 4.03 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.65 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.95 (td, <i>J</i> = 16.6, 15.1, 5.4 Hz, 1H), 2.62 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H), 2.27 (dd, <i>J</i> = 13.1, 4.5 Hz, 1H), 2.13 – 2.02 (m, 1H), 2.02 – 1.70 (m, 7H), 1.53 (d, <i>J</i> = 38.8 Hz, 4H), 0.76 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 767.41
UB-180695 (195)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.04 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.28 (s, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.63 – 7.50 (m, 3H), 7.12 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 5.25 – 5.09 (m, 2H), 4.80 (d, <i>J</i> = 15.4 Hz, 1H), 4.54 – 4.32 (m, 3H), 4.08 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.22 (s, 5H), 3.00 – 2.88 (m, 1H), 2.62 (d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 1H), 2.29 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.96 – 1.82 (m, 2H), 0.68 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 829.04
UB-180696 (196)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.15 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.87 (s, 2H), 8.70 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 – 7.76 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.61 – 7.43 (m, 3H), 5.16 (dd, <i>J</i> = 13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.56 – 4.27 (m, 3H), 4.19 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.74 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.61 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.27 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.00 – 2.82 (m, 3H), 2.71 – 2.59 (m, 1H), 2.37 – 2.22 (m, 2H), 2.07 – 1.72 (m, 8H), 1.53 (d, <i>J</i> = 34.6 Hz, 4H), 0.75 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M/2+1]⁺ = 413.2
UB-180697 (197)	 ¹H NMR (400 MHz, <i>d</i>₆-DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.79 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 7.99 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.88 – 7.78 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68 – 7.64 (m, 1H), 7.52 – 7.17 (m, 2H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.58 – 4.36 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.77 – 3.49 (m, 6H), 3.39 – 3.30 (m, 7H), 2.96 – 2.87 (m, 3H), 2.67 – 2.53 (m, 2H), 2.37 – 2.32 (m, 1H), 2.04 – 1.99 (m, 1H), 1.46 – 1.21 (m, 9H). LCMS [M+H]⁺ = 785.4

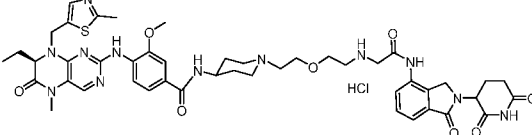
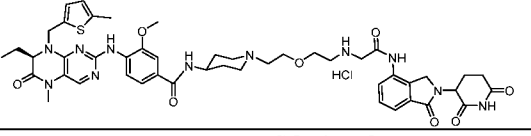
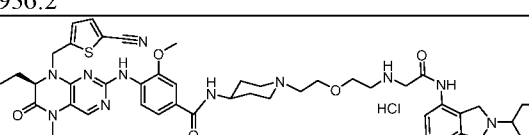
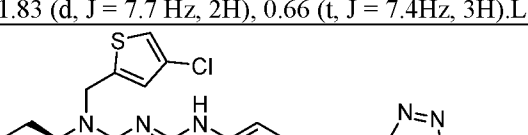
UB-180698 (198)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.00 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.84 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 – 7.44 (m, 3H), 5.14 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.58 – 4.32 (m, 3H), 4.26 – 4.10 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 3.41 – 3.37 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.02 (s, 2H), 2.97 – 2.83 (m, 1H), 2.69 – 2.62 (m, 1H), 2.39 – 2.33 (m, 1H), 2.04 – 1.73 (m, 10H), 1.51 (m, 4H), 0.75 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LC-MS: (M+H)⁺ = 824.31
UB-180699 (199)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.04 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.35 (s, 2H), 8.53 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.87 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 7.82 (s, 2H), 7.61 – 7.50 (m, 4H), 5.32 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 5.20 – 5.15 (m, 1H), 4.51 – 4.34 (m, 4H), 4.22 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.92 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.33–1.83 (m, 11H), 1.59–1.48 (m, 6H), 0.87–0.84 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 0.74–0.78 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 956
UB-180700 (200)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.90 (s, 2H), 8.77 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.59 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, <i>J</i> = 19.3, 6.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.61 – 7.43 (m, 4H), 5.31 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 5.16 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.53 – 4.39 (m, 1H), 4.39 – 4.28 (m, 2H), 3.91 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 3H), 3.70 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 4H), 3.43 (q, <i>J</i> = 5.9 Hz, 6H), 3.24 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.90 (q, <i>J</i> = 7.3, 6.2 Hz, 2H), 2.62 (d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 1H), 2.28 (dd, <i>J</i> = 11.7, 5.3 Hz, 1H), 2.05 – 1.78 (m, 8H), 1.56 (d, <i>J</i> = 45.4 Hz, 4H), 1.27 (d, <i>J</i> = 20.9 Hz, 2H), 0.73 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 947.62
UB-180701 (201)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 8.58 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.50 (dddd, <i>J</i> = 11.5, 9.7, 6.7, 2.1 Hz, 3H), 7.11 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 5.23 – 5.08 (m, 2H), 4.80 (d, <i>J</i> = 15.5 Hz, 1H), 4.50 (t, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 4.48 – 4.33 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.70 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 3.56 (s, 5H), 3.22 (s, 5H), 3.17 – 3.12 (m, 3H), 2.91 (dt, <i>J</i> = 14.4, 6.2 Hz, 3H), 2.62 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 2H), 2.28 (dd, <i>J</i> = 11.9, 5.3 Hz, 2H), 2.10 – 1.83 (m, 4H), 1.30 – 1.18 (m, 2H), 0.67 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 975.47
UB-180702 (202)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.32 – 10.18 (m, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.58 – 4.31 (m, 5H), 3.93 (s, 3H), 3.72 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 3.56 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 7H), 3.20 (s, 5H), 3.13 (s, 3H), 2.93 (dp, <i>J</i> = 13.6, 5.5 Hz, 4H), 2.62 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 2.31 (dd, <i>J</i> = 14.8, 10.5 Hz, 1H), 2.09 – 1.94 (m, 2H), 1.41 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.35 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H). LCMS [M+H]⁺ = 873.54

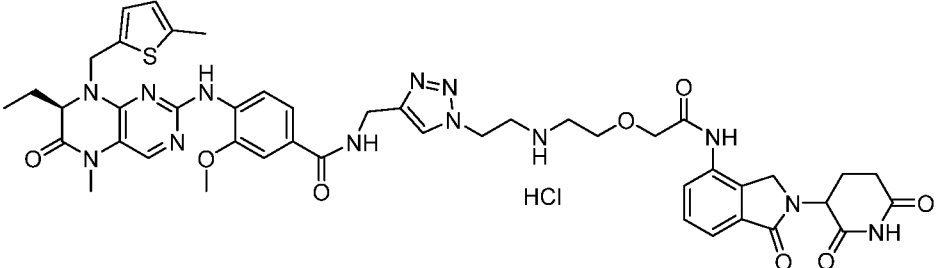
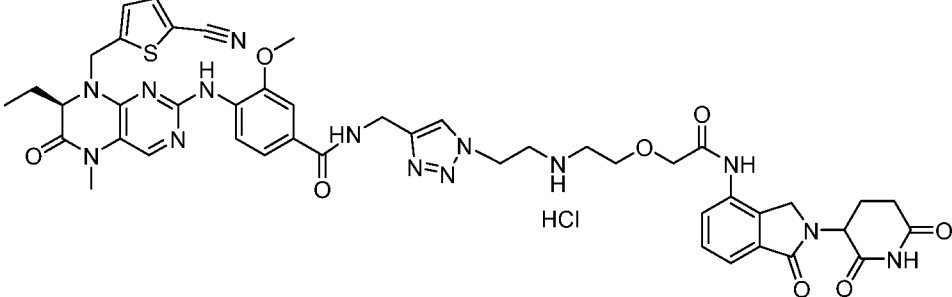
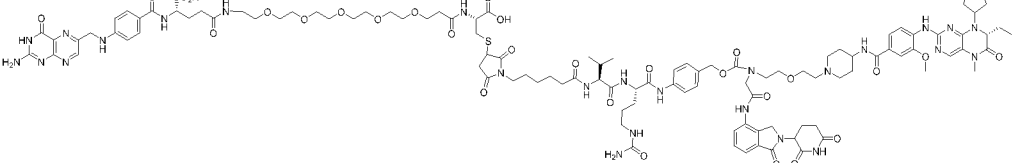
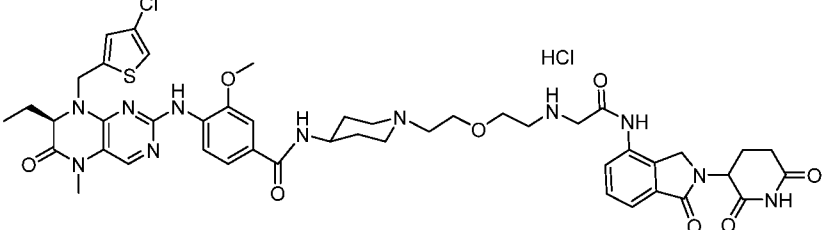
UB-180703 (203)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.44 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 10.13 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 9.68 (s, 2H), 8.87 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.95 – 7.83 (m, 2H), 7.79 – 7.67 (m, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.14 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.59 – 4.31 (m, 3H), 4.22 (s, 2H), 4.18 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.93 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 3H), 3.86 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.48 (s, 6H), 3.29 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.91 (ddd, <i>J</i> = 18.0, 13.5, 5.3 Hz, 1H), 2.67 – 2.56 (m, 1H), 2.43 – 2.29 (m, 1H), 2.07 – 1.70 (m, 7H), 1.59 – 1.40 (m, 4H), 0.76 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 879.99
UB-180705 (205)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.44 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 4H), 5.14 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.48 – 4.28 (m, 3H), 4.24 (dd, <i>J</i> = 7.6, 3.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.57 (dt, <i>J</i> = 12.5, 5.5 Hz, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.44 (q, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.97 – 2.81 (m, 3H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.01 (dd, <i>J</i> = 7.2, 4.7 Hz, 2H), 1.93 – 1.52 (m, 10H), 0.76 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 811.0
UB-180706 (206)	 ¹H NMR (400 MHz, <i>d</i>₆-DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 7.99 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.51 – 7.47 (m, 2H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.52 – 4.39 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.75 – 3.73 (m, 6H), 3.39 – 3.30 (m, 7H), 2.96 – 2.81 (m, 3H), 2.67 – 2.58 (m, 2H), 2.39 – 2.20 (m, 1H), 2.04 – 1.78 (m, 3H), 1.36 – 1.35 (m, 6H), 0.77 – 0.74 (m, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 800.4
UB-180707 (207)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.16 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.09 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.91 – 7.81 (m, 3H), 7.67 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.67 – 4.47 (m, 6H), 4.47 – 4.33 (m, 2H), 4.17 (p, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.21 (s, 5H), 3.12 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 2.92 (ddt, <i>J</i> = 13.2, 9.5, 5.1 Hz, 3H), 2.63 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 2.35 – 2.25 (m, 1H), 2.13 – 1.68 (m, 8H), 1.59 – 1.40 (m, 4H), 0.75 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 906.27
UB-180708 (208)	 ¹H NMR (400 MHz, Methanol-<i>d</i>₄) δ 7.83 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.67 – 7.58 (m, 3H), 7.58 – 7.45 (m, 2H), 5.16 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.58 – 4.43 (m, 3H), 4.39 – 4.20 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.61 (d, <i>J</i> = 33.8 Hz, 6H), 3.23 (q, <i>J</i> = 7.5, 7.1 Hz, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.89 (ddd, <i>J</i> = 18.5, 13.5, 5.5 Hz, 1H), 2.75 (d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 1H), 2.49 (dd, <i>J</i> = 13.1, 4.7 Hz, 1H), 2.20 – 1.81 (m, 10H), 1.74 – 1.50 (m, 4H), 1.37 (dd, <i>J</i> = 6.7, 3.8 Hz, 1H), 0.86 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 839.4
UB-180709 (209)	

	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.83 – 7.71 (m, 3H), 7.64 – 7.44 (m, 6H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.05 – 5.92 (m, 1H), 5.14 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.51 – 4.41 (m, 1H), 4.40 – 4.30 (m, 4H), 4.23 – 4.11 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.51 – 3.41 (m, 9H), 3.41 – 3.30 (m, 6H), 3.08 – 2.85 (m, 3H), 2.72 – 2.58 (m, 4H), 2.38 – 2.28 (m, 4H), 2.21 – 2.07 (m, 3H), 1.95 (dt, <i>J</i> = 13.2, 6.8 Hz, 4H), 1.79 (dd, <i>J</i> = 14.8, 7.4 Hz, 4H), 1.57 – 1.39 (m, 10H), 1.19 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 0.87 – 0.79 (m, 6H), 0.75 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 1512
UB-180710 (210)	 ¹H NMR (400 MHz, <i>d</i>6-DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 9.85(s,1H),9.19(s,2H),8.72 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 7.99 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.88 – 7.78 (m, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 2H), 7.61 – 7.47 (m, 4H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.68 – 4.36 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.92-3.73(m,2H), 3.66 – 3.51 (m, 9H), 3.49 – 3.40 (m, 2H), 3.30 – 3.11 (m, 7H), 2.96 – 2.81 (m, 43H), 2.53-2.51(m,1H)2.47 – 2.36 (m, 1H), 2.19 – 1.71(m, 3H), 1.46 – 1.21 (m, 6H), 0.77-0.74(m,3H). LCMS [M+H]⁺ = 887.3
UB-180711 (211)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.01 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.49 (m, 2H), 8.51 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 4H), 7.12 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 5.19 – 5.10 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 4.53 – 4.33 (m, 4H), 4.23 (s, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.86 (m, 2H), 3.66 (m, 3H), 3.23 (m, 4H), 3.15 (m, 3H), 2.98 – 2.87 (m, 2H), 2.10 – 1.83 (m, 10H), 0.67 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 956.3
UB-180712 (212)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.01 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.56 (m, 2H), 8.55 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.63 – 7.49 (m, 4H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.55 – 4.48 (m, 2H), 4.46 – 4.34 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.51 (m, 6H), 3.22 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 2.68 – 2.61 (m, 1H), 2.39 – 2.32 (m, 1H), 2.01 (m, 7H), 1.81 (m, 1H), 1.37 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H), 0.77 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 868.3
UB-180713 (213)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.04 (s, 1H), 10.83 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 10.77 - 10.58 (m, 1H), 9.54 - 9.27 (m, 2H), 9.21 - 8.86 (m, 1H), 8.22 - 8.00 (m, 1H), 7.96 - 7.78 (m, 2H), 7.76 - 7.47 (m, 4H), 5.24 - 5.09 (m, 1H), 4.83 - 4.63 (m, 1H), 4.55 - 4.46 (m, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 2H), 4.28 - 4.19 (m, 1H), 4.16 - 4.07 (m, 2H), 3.97 - 3.89 (m, 3H), 3.84 - 3.76 (m, 4H), 3.62 - 3.54 (m, 6H), 3.53 - 3.44 (m, 6H), 3.23 (s, 3H), 2.99 - 2.90 (m, 1H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.90 - 1.77 (m, 3H), 1.68 - 1.58 (m, 2H), 1.57 - 1.45 (m, 2H), 0.82 - 0.69 (m, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 880.35.
UB-180714 (214)	

	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.25 (s, 2H), 9.09 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.59 – 7.47 (m, 3H), 7.11 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.22 – 5.08 (m, 2H), 4.88 – 4.67 (m, 3H), 4.55 – 4.32 (m, 5H), 3.94 (s, 3H), 3.52 – 3.48 (m, 2H), 3.22 (s, 5H), 2.93 – 2.86 (m, 2H), 2.62 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.39 – 2.27 (m, 1H), 2.04 (dd, J = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 1.98 – 1.83 (m, 2H), 0.67 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 924.2
UB-180715 (215)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.07 (d, J = 53.3 Hz, 3H), 8.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.84 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.63 – 7.44 (m, 4H), 7.10 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.22 – 5.06 (m, 2H), 4.80 – 4.66 (m, 3H), 4.61 – 4.32 (m, 5H), 3.96 (s, 3H), 3.59 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.96 (d, J = 26.1 Hz, 4H), 2.66 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 2.34 (s, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.83 (s, 2H), 0.66 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 938.2
UB-180716 (216)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.03 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.07 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.08 (d, J = 17.8 Hz, 2H), 7.88 – 7.76 (m, 2H), 7.64 – 7.44 (m, 4H), 5.16 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.53 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.46 – 4.29 (m, 4H), 4.22 (p, J = 8.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 4H), 3.72 (s, 4H), 3.23 (s, 5H), 2.93 (ddd, J = 17.8, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.61 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 2.11 – 1.68 (m, 9H), 1.68 – 1.42 (m, 4H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 890.4
UB-180717 (217)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.53 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 – 7.71 (m, 3H), 7.64 – 7.44 (m, 6H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.05 – 5.92 (m, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.51 – 4.41 (m, 1H), 4.40 – 4.30 (m, 4H), 4.23 – 4.11 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.51 – 3.41 (m, 9H), 3.41 – 3.30 (m, 6H), 3.08 – 2.85 (m, 3H), 2.72 – 2.58 (m, 4H), 2.38 – 2.28 (m, 4H), 2.21 – 2.07 (m, 3H), 1.95 (dt, J = 13.2, 6.8 Hz, 4H), 1.79 (dd, J = 14.8, 7.4 Hz, 4H), 1.57 – 1.39 (m, 10H), 1.19 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 0.87 – 0.79 (m, 6H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 1512
UB-180718 (218)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.00 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 9.43 (s, 2H), 9.09 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 8.78 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.57 (ddt, J = 26.2, 15.2, 4.7 Hz, 4H), 5.33 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.57 – 4.30 (m, 6H), 4.20 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.53 (q, J = 6.4 Hz, 3H), 3.23 (s, 2H), 2.94 – 2.84 (m, 1H), 2.62 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.36 (dd, J = 13.3, 4.6 Hz, 1H), 2.12 – 1.77 (m, 8H), 1.55 (d, J = 43.4 Hz, 5H), 0.74 (t, J = 7.3 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 926.5
UB-180719 (219)	

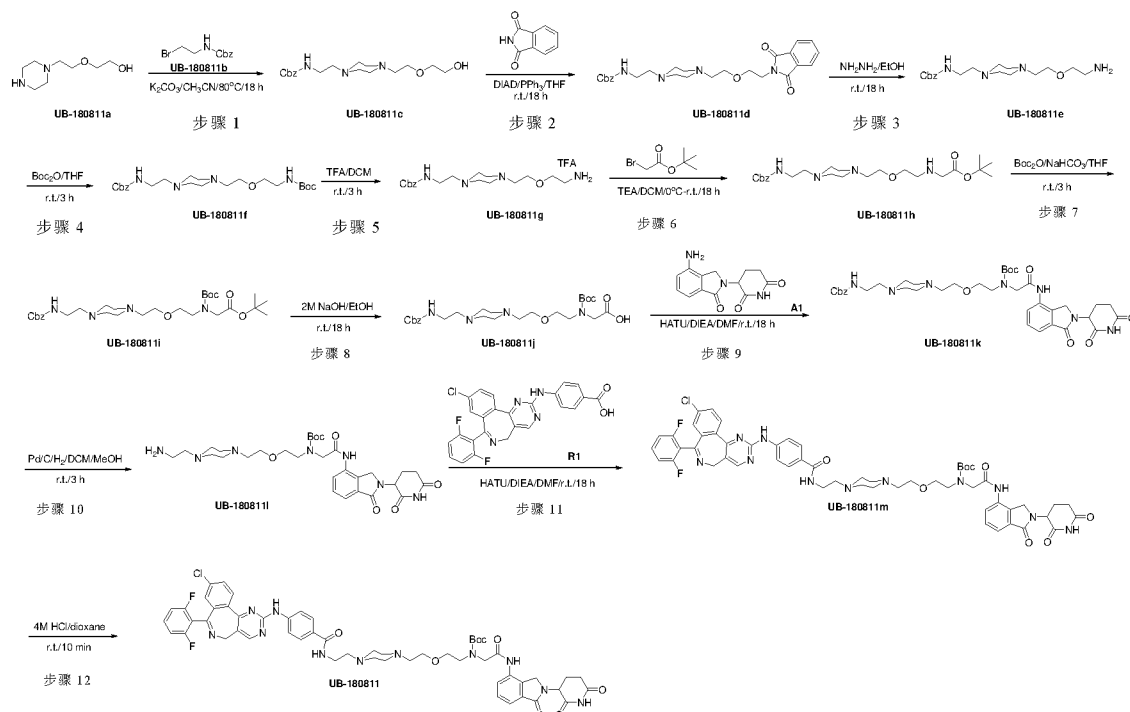
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.00 (s, 1H), 10.10 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.42 (s, 2H), 9.12 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.58 (dt, <i>J</i> = 8.1, 1.7 Hz, 2H), 7.52 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.14 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.79 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 4.52 (dd, <i>J</i> = 11.2, 5.0 Hz, 3H), 4.47 – 4.33 (m, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 3.54 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.22 (s, 5H), 2.95 – 2.87 (m, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.39 – 2.33 (m, 1H), 2.01 – 1.77 (m, 6H), 1.63 – 1.41 (m, 4H), 0.75 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 892.3
UB-180720 (220)	Chemical structure of UB-180720 (220) is shown, featuring a complex molecule with a thiazole ring, a pyridine ring, and a morpholine ring, connected by various functional groups including amides and ethers. The structure is labeled with HCl.
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.00 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 9.42 (s, 2H), 9.08 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 3H), 7.11 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 5.23 – 5.07 (m, 2H), 4.80 (q, <i>J</i> = 7.9, 6.7 Hz, 3H), 4.53 – 4.34 (m, 5H), 4.20 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.81 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.53 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.22 (s, 5H), 2.91 (ddd, <i>J</i> = 18.2, 13.7, 5.5 Hz, 1H), 2.62 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 2.36 (dd, <i>J</i> = 13.1, 4.4 Hz, 1H), 2.08 – 1.85 (m, 3H), 0.67 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 954.2
UB-180723 (223)	Chemical structure of UB-180723 (223) is shown, featuring a complex molecule with a thiazole ring, a pyridine ring, and a morpholine ring, connected by various functional groups including amides and ethers. The structure is labeled with HCl.
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.40 (s, 2H), 9.07 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 7.66 – 7.45 (m, 5H), 5.25 (dd, <i>J</i> = 7.7, 4.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.76 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 4.54 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 4.50 – 4.31 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.91 (q, <i>J</i> = 8.6, 7.7 Hz, 3H), 2.64 (s, 1H), 2.29 (s, 2H), 2.08 – 1.50 (m, 14H), 0.74 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 896.2
UB-180725 (225)	Chemical structure of UB-180725 (225) is shown, featuring a complex molecule with a thiazole ring, a pyridine ring, and a morpholine ring, connected by various functional groups including amides and ethers. The structure is labeled with HCl.
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.05 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.29 (s, 2H), 8.45 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 7.61 – 7.50 (m, 4H), 7.11 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 6.99 (t, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 5.32 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 5.23 – 5.09 (m, 3H), 4.75 (m, 1H), 4.51 – 4.34 (m, 4H), 4.07 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.10 – 1.95 (m, 8H), 1.86 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 0.85 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 0.67 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 956
UB-180733 (233)	Chemical structure of UB-180733 (233) is shown, featuring a complex molecule with a thiazole ring, a pyridine ring, and a morpholine ring, connected by various functional groups including amides and ethers. The structure is labeled with HCl.
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.89 (m, 2H), 8.64 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 3H), 7.11 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 5.20 – 5.10 (m, 2H), 4.83 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.48 – 4.33 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.69 (m, 3H), 3.54 (m, 10H), 3.42 (m, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.07 (m, 2H), 2.93 (m, 3H), 2.42 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.98 – 1.88 (m, 2H), 1.72 – 1.62 (m, 4H), 0.67 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 1003
UB-180734 (234)	Chemical structure of UB-180734 (234) is shown, featuring a complex molecule with a thiazole ring, a pyridine ring, and a morpholine ring, connected by various functional groups including amides and ethers. The structure is labeled with HCl.

	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.05 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.21 (s, 2H), 8.65 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.05 – 7.93 (m, 2H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.61 – 7.44 (m, 3H), 7.11 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 5.24 – 5.10 (m, 3H), 4.83 (d, <i>J</i> = 15.5 Hz, 1H), 4.61 – 4.24 (m, 4H), 4.06 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.72 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.53 (m, <i>J</i> = 4.4 Hz, 5H), 3.41 (q, <i>J</i> = 6.4, 6.0 Hz, 2H), 3.21 (m, 5H), 2.99 – 2.85 (m, 1H), 2.70 – 2.57 (m, 1H), 2.35 – 2.23 (m, 1H), 2.14 – 1.98 (m, 1H), 1.97 – 1.85 (m, 2H), 0.67 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 961.1
UB-180745 (245)	
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.04 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 10.97 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 10.63 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.60 (dd, <i>J</i> = 18.3, 7.0 Hz, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> = 8.5, 4.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (dd, <i>J</i> = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 3H), 5.28 – 5.12 (m, 3H), 4.85 (d, <i>J</i> = 15.5 Hz, 2H), 4.58 – 4.36 (m, 4H), 4.11 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.96 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.78 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 3.61 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 3.14 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 3.01 – 2.85 (m, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.36 – 2.27 (m, 1H), 2.18 – 1.92 (m, 7H), 0.69 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 937.2
UB-180746 (246)	
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.04 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 9.45 (s, 2H), 8.51 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (dt, <i>J</i> = 9.1, 4.6 Hz, 1H), 7.63 – 7.51 (m, 4H), 7.00 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 6.66 (dd, <i>J</i> = 3.2, 1.3 Hz, 1H), 5.28 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H), 5.16 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.70 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H), 4.57 – 4.27 (m, 4H), 4.11 (s, 2H), 3.96 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 3.84 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.77 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 3.61 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 3.23 (s, 7H), 3.14 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 2.98 – 2.88 (m, 1H), 2.62 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.30 – 2.24 (m, 1H), 2.15 – 1.86 (m, 7H), 0.70 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 936.2
UB-180747 (247)	
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.04 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 9.44 (s, 2H), 8.44 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 14.9 Hz, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 7.54 (ddt, <i>J</i> = 14.2, 9.3, 6.4 Hz, 4H), 7.38 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 5.29 – 5.12 (m, 2H), 4.87 (d, <i>J</i> = 15.7 Hz, 1H), 4.56 – 4.38 (m, 3H), 4.10 (s, 2H), 3.95 (s, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.78 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 3.64 – 3.59 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.31 (s, 1H), 3.12 (dd, <i>J</i> = 7.4, 4.2 Hz, 3H), 3.00 – 2.87 (m, 2H), 2.62 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 2.34 – 2.26 (m, 1H), 2.08 (dd, <i>J</i> = 26.0, 18.0 Hz, 5H), 1.83 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 0.66 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 947.2
UB-180763 (263)	
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.00 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.37 (s, 2H), 9.05 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.66 – 7.45 (m, 5H), 7.22 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 5.29 – 5.10 (m, 2H), 4.85 – 4.74 (m, 3H), 4.56 – 4.33 (m, 5H), 4.20 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.81 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 3.53 (s, 4H), 3.23 (s, 5H), 2.91 (ddd, <i>J</i> = 17.7, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.41 – 2.30 (m, 1H), 2.07 – 1.97 (m, 1H), 1.90 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 0.70 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 954.2

UB-180764 (264)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.00 (s, 1H), 10.09 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 9.39 (s, 2H), 9.07 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.65 – 7.48 (m, 4H), 7.00 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.66 (dt, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.82 – 4.69 (m, 3H), 4.55 – 4.33 (m, 5H), 4.20 (s, 2H), 3.95 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 3.81 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.53 (s, 4H), 3.22 (s, 5H), 2.91 (ddd, J = 17.6, 13.4, 5.3 Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.35 (dd, J = 4.1, 1.0 Hz, 4H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.90 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 0.74 – 0.67 (m, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 934.2
UB-180765 (265)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.00 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 9.43 (s, 2H), 9.07 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 7.59 – 7.47 (m, 3H), 7.37 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 4.54 – 4.49 (m, 2H), 4.49 – 4.34 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.93 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 3.82 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.23 (s, 5H), 2.91 (ddd, J = 18.3, 13.7, 5.5 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.39 – 2.32 (m, 1H), 2.02 (dd, J = 11.0, 5.5 Hz, 1H), 1.91 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 0.67 (t, J = 7.3 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 945.2
UB-180766 (266)	 LCMS [M/2+H]⁺ = 1165
UB-180767 (267)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.03 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 10.39 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 10.17 (s, 1H), 9.30 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.43 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 – 7.84 (m, 8H), 7.55 – 7.44 (m, 3H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.15 (dt, J = 13.3, 4.8 Hz, 1H), 4.49 – 4.32 (m, 2H), 4.09 (d, J = 51.8 Hz, 2H), 3.61 (q, J = 10.7, 9.2 Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.28 (s, 5H), 3.15 (d, J = 39.6 Hz, 5H), 3.05 – 2.85 (m, 4H), 2.60 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.37 – 2.15 (m, 3H), 2.01 (d, J = 11.9 Hz, 4H). LCMS [M+H]⁺ = 956.4

(2.9)TED分子的制备操作9:

化合物 UB-180811的合成方法



步骤 1: UB-180811c

化合物 **UB-180811a** (3.2 g, 18.2 mmol) 溶于乙腈(100 mL) 慢慢滴加化合物**UB-180811b** (4.7 g, 18.2 mmol), 再加入碳酸钾 (5 g, 36.4 mmol). 然后80°C反应18小时. 反应完成后过滤, 滤液浓缩得到粗品, 并用硅胶柱层析分离(二氯甲烷/甲醇= 0%~30%), 得到无色透明油状目标产物**UB-180811c** (5.8 g, 收率90%) LCMS [M+H]⁺ = 352

步骤2: UB-180811d

化合物 **UB-180811c** (1.9 g, 5.4 mmol) 溶于四氢呋喃 (40 mL) 滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (1.6 g, 8.1 mmol) 和三苯基膦 (2.1 g, 8.1 mmol). 室温反应2小时. 加入化合物邻苯二甲酰亚胺(1.2 g, 8.1 mmol) 室温反应过周末. 反应完成后反应液浓缩得到粗品, 并用硅胶柱层析分离(二氯甲烷/甲醇= 0%~10%) 得到黄色透明油状目标产物 **UB-180811d** (3.2 g). LCMS [M+H]⁺ = 481

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.57 – 7.51 (m, 4H), 7.43 – 7.23 (m, 5H), 7.11 (m, 1H), 5.01 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 3.75 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.58 (q, *J* = 7.0, 6.4 Hz, 1H), 3.47 (d, *J* = 5.8 Hz, 4H), 3.14 – 2.97 (m, 2H), 2.47 – 1.92 (m, 12H).

步骤 3: UB-180811e

化合物 **UB-180811d** (1.5 g, 3.1 mmol) 溶于乙醇 (20 mL) 加入肼 (580 mg, 11.6 mmol). 室温反应18小时. 反应冷却至室温会有固体析出, 过滤把滤液旋干. 粗产物用乙醇反复洗, 滤液旋干得到粗产物**UB-180758e** 1.2 g. LCMS [M+H]⁺ = 351

步骤 4: UB-180811f

化合物 **UB-180811e** (1 g, 2.8 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 加入二碳酸二叔丁酯 (2 mL, 8.7 mmol). 室温反应3小时. 反应完成后滤液浓缩得到粗品, 并用硅胶柱层析分离(二氯甲烷/甲醇= 0%~5%) 得到黄色透明油状目标产物 **UB-180811f** (580 mg, 收率42%). LCMS [M+H]⁺ = 451

步骤 5: UB-180811g

化合物 **UB-180811f** (580 mg, 1.28 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 加入三氟乙酸 (2 mL). 室温反应3小时. 反应完成后浓缩得到粗品直接用于下一步. LCMS [M+H]⁺ = 351

步骤 6: UB-180811h

冰浴下将三乙胺 (84 mg, 0.84 mmol) 滴加到溴乙酸叔丁酯 (82 mg, 0.42 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中, 然后反应10分钟. 化合物 **UB-180811g** (150 mg, 0.42 mmol) 溶于二氯甲烷(2 mL)加到上述反应中. 室温反应18小时. 反应中加入饱和食盐水 (10 mL), 用二氯甲烷萃取(20 mL*2), 有机相浓缩爬大板纯化(二氯甲烷/甲

醇= 10/1) 得到黄色透明油状目标产物**UB-180811h** (40 mg, 收率20% yield). LCMS $[M+H]^+ = 465$

步骤 7: UB-180811i

化合物 **UB-180811h** (450 mg, 0.97 mmol) 溶于四氢呋喃(10 mL) 加入二碳酸二叔丁酯(632 mg, 2.9 mmol) 和碳酸氢钠 (243 mg, 2.9 mmol). 室温反应3小时。反应液浓缩得到粗品, 并用硅胶柱层析分离(二氯甲烷/甲醇= 5 0%~5%) 得到黄色透明油状目标产物**UB-180811i** (500 mg, 收率91%). LCMS $[M+H]^+ = 565$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.43 – 7.28 (m, 5H), 7.16 – 7.07 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.84 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.45 (dt, $J = 8.5, 5.8$ Hz, 4H), 3.30 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.09 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.48 – 2.19 (m, 12H), 1.45 – 1.32 (m, 18H).

步骤 8: UB-180811j

10 化合物 **UB-180811i** (500 mg, 0.88 mmol) 溶于乙醇(5 mL) 加入 2M NaOH (3 mL, 2 mmol). 室温反应18小时。反应液浓缩加入水(3 mL), 然后用乙醚萃取 (10 mL *3), 除去有机杂质。水相用1M HCl 中和至pH~6冻干得到白色固体产物 **UB-180811j** (408 mg). LCMS $[M+H]^+ = 509$

步骤 9: UB-180811k

15 化合物 **UB-180811j** (405 mg, 0.8 mmol), **A1** (208 mg, 0.8 mmol), HATU (365 mg, 0.96 mmol), DIPEA (0.4 mL) 溶于DMF (3 mL) 室温反应18小时。反应完成后反应液浓缩得到粗品, 并用硅胶柱层析分离(二氯甲烷/甲醇= 0%~20%) 得到黄色透明油状目标产物**UB-180811k** (380 mg, 收率54%). LCMS $[M+H]^+ = 750$

步骤 10: UB-180811l

20 化合物 **UB-180811k** (380 mg, 0.5mmol) 溶于二氯甲烷 (6 mL) 甲醇 (3 mL) 加入 10% 钯碳 (50 mg) 在氢气环境下室温反应 2 小时。反应完成后过滤掉钯碳, 滤液浓缩得到淡黄色粗品 **UB-180811l** (300 mg)。LCMS $[M+H]^+ = 616$

步骤 11: UB-180811m

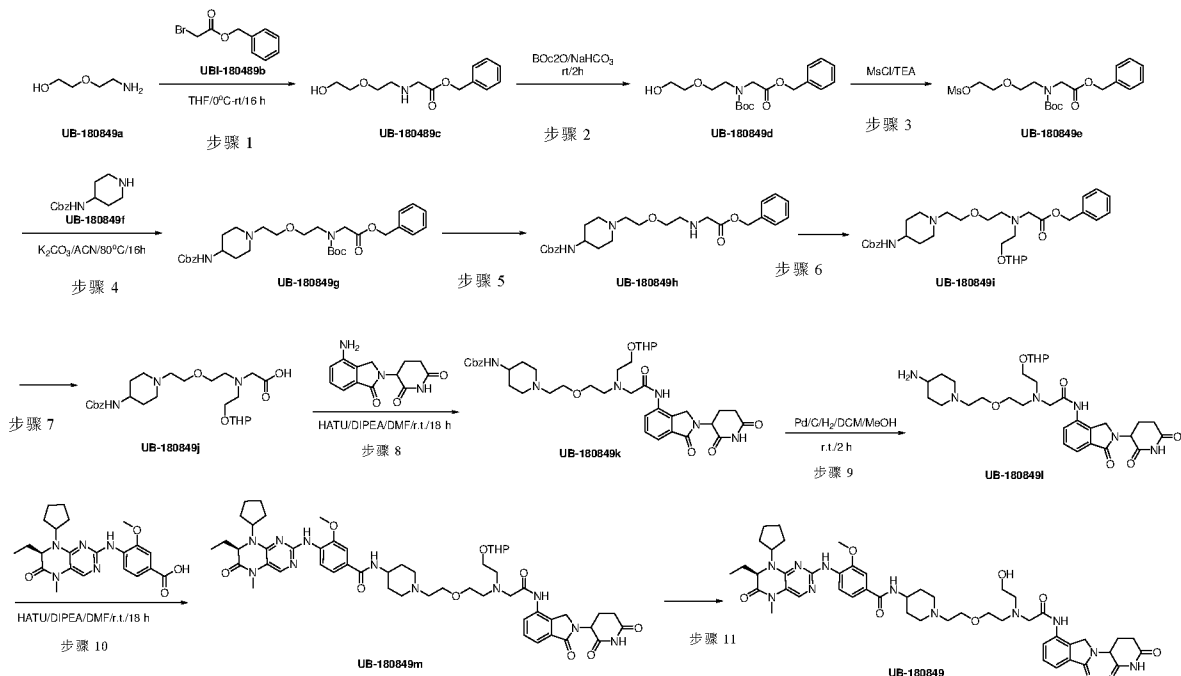
25 化合物 **UB-180811l** (123 mg, 0.2 mmol), **R1** (95 mg, 0.2 mmol), HATU (152 mg, 0.4 mmol), DIPEA (0.2 mL) 溶于 DMF (3 mL) 室温反应18小时。反应中加入饱和食盐水 (10 mL), 用二氯甲烷萃取(20 mL*2), 有机相浓缩, Prep-TLC (二氯甲烷/甲醇= 10/1) 得到黄色固体目标产物 **UB-180811m** (100 mg, 收率46%). LCMS $[M+H]^+ = 1074$

步骤 12: UB-180811

30 化合物 **UB-180811m** (100 mg) 溶于二氯甲烷(1.5 mL) 加入 4M HCl/dioxane (0.4 mL) 室温反应5分钟。弃去上清液, 固体用乙醚洗 (10 mL*3),冻干得到淡黄色固体产物 **UB-180811** (97 mg, 收率100%)。LCMS $[M+H]^+ = 974.4$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.05 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.45 (s, 2H), 8.77 (m, 2H), 8.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.04 – 7.83 (m, 6H), 7.55 (q, $J = 7.3$ Hz, 3H), 7.35 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.17 (dd, $J = 13.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.96 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.72 (m, 8H), 3.50 (m, 2H), 3.40 – 3.17 (m, 4H), 2.94 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.37 – 2.26 (m, 1H), 2.06 (m, 1H).

化合物 UB-180849的合成方法



步骤1: UB-180849c

化合物 UB-180849b (19.05g, 66.05mmol)溶于四氢呋喃(250 mL), 在冰浴下滴加入化合物 UB-180849a (22.95g, 218.7mmol)的四氢呋喃(550 mL)溶液中, 反应在室温下反应 16 小时。反应液浓缩后通过硅胶柱层析分离(甲醇/二氯甲烷 = 0%~10%) 得到无色透明油状产物 UB-180849c (17.4g, 收率 63%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.44 - 7.29 (m, 5H), 5.18 (s, 2H), 3.79 - 3.68 (m, 2H), 3.65 - 3.55 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 2.90 - 2.79 (m, 2H), 1.95 (s, 2H)。

步骤2: UB-180849d

化合物 UB-180849c (4.100g, 18.76mmol), (16.50 g, 65.14 mmol), (Boc)₂O (28.43 g, 130.3 mmol) 以及 NaHCO₃ (10.94 g, 130.3 mmol) 溶解于四氢呋喃 (600 mL), 室温下反应2小时。过滤, 滤液浓缩后通过柱层析分离(二氯甲烷/甲醇 = 0%~3%)得到无色透明油状产物 UB-180849d (20.7g, 收率90%)。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.43 - 7.29 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 4.06 (d, J = 33.2 Hz, 2H), 3.70 - 3.56 (m, 4H), 3.55 - 3.41 (m, 4H), 1.41 (d, J = 43.2 Hz, 9H)。

步骤3: UB-180849e

化合物 UB-180849d (119.78 g, 55.97 mmol) 溶解于二氯甲烷 (500 mL), 在冰浴下加入 TEA (11.33g, 111.9mmol)和MsCl (7.692 g, 67.16 mmol), 在冰浴下反应1小时, 然后室温下反应2小时。反应液用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压旋蒸浓缩后得到黄色油状产物 UB-180849e (22.94g, 收率95%)。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.43 - 7.29 (m, 5H), 5.21 - 5.13 (m, 2H), 4.32 - 4.21 (m, 2H), 4.06 (d, J = 33.2 Hz, 2H), 3.66 - 3.56 (m, 4H), 3.53 - 3.43 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.41 (d, J = 42.8 Hz, 9H)。

步骤4: UB-180849i

化合物 UB-180849h (12.00g, 44.32mmol), UB-180849e (22.95g, 53.18mmol), K₂CO₃ (15.31g, 110.8mmol) 加入乙腈 (300 mL) 中, 在80°C下搅拌反应16小时。过滤, 滤液浓缩后通过硅胶柱层析分离(甲醇/二氯甲烷 = 0%~10%)得到黄色油状产物 UB-180849i (23.4g, 收率93%)。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.38 - 7.30 (m, 10H), 5.17 - 5.14 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.62 (s, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 2H), 3.63 - 3.42 (m, 8H), 2.97 - 2.66 (m, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.14 (s, 2H), 2.01 - 1.85 (m, 2H), 1.39 (d, J = 42.4 Hz, 9H)。

步骤5: UB-180849h

将4 mol/L的氯化氢的二氧六环溶液(2ml)滴加至UB-180849g(500mg, 0.87mmol)的二氯甲烷(20ml)中的溶液中, 室温下搅拌1小时, 反应完全后反应液在浓缩, 得到化合物UB-180849h(350mg, 85%)黄色固体, 产品直接用于下一步无需再纯化。LCMS [M+H]⁺ = 470.3

步骤6: UB-180849i

2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃(187mg, 0.89 mmol), **UB-180849h**(350mg, 0.75mmol), 碳酸钾(206 mg, 1.49 mmol)溶于CH₃CN(10 ml).反应液回流过夜。反应完全后用水稀释, 乙酸乙酯萃取。合并有机层, 干燥、过滤和浓缩。粗品用硅胶柱层析分离(甲醇/二氯甲烷=5%)得到黄色油状物目标产物**UB-180849i**(250mg, 收率

56%)LCMS [M+H]⁺ = 598.4

步骤7: UB-180849j

化合物 **UB-180849i** (250 mg, 19.66 mmol) 溶解于四氢呋喃 (20 mL)中, 加入NaOH (20 mmol, 5 mL), 室温下搅拌过夜反应。反应液加水浓缩后, 用乙酸乙酯萃取, 水相用1N HCl调节pH至6。水相冻干后得到固体溶解于二氯甲烷(200 mL)和甲醇(20 mL)中。过滤, 滤液浓缩后得到黄色油状产物 **UB-180849j** (130g, 收率61%)。

LCMS [M+H]⁺ = 342.9; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.43 – 7.26 (m, 5H), 5.02 (s, 2H), 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 3.74 – 3.68 (m, 2H), 3.51 (q, J = 5.8 Hz, 3H), 3.37 (t, J = 5.8 Hz, 10H), 3.13 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.71 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.34 (m, 6H).

步骤8: UB-180849k

化合物 **UB-180849j**(130mg, 0.26mmol), Al (66mg, 0.26mmol), HATU (144mg, 0.39 mmol) 溶解于 DMF (3mL)和 DIPEA (0.3mL), 室温反应 16 小时。加水(10 mL)淬灭后, 用乙酸乙酯萃取(8 mL*3)。合并有机相后用无水硫酸钠干燥后浓缩得粗产物。该粗产品通过反相柱纯化(甲醇/水=5%~95%, 70%收集)得白色固体

UB-180849k (80mg, 收率 62%)。LCMS [M+H]⁺ = 749.5

步骤9: UB-180849l

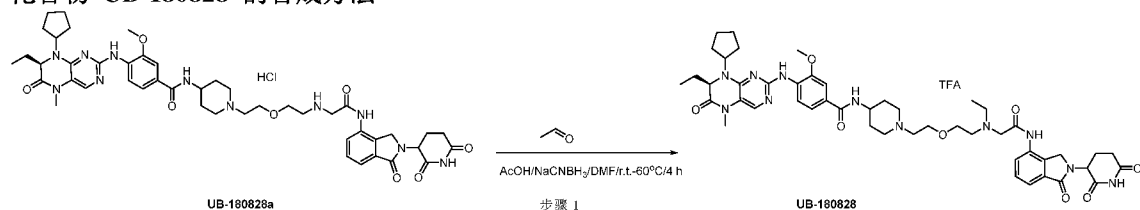
在氢气环境下, 化合物 **UB-180849k** (80mg, 0.10mmol), Pd/C (20mg) 溶解于甲醇 (1 mL) 以及 二氯甲烷 (10mL), 反应液室温反应1小时. 该反应液用硅藻土过滤, 滤液浓缩后通反相柱纯化(甲醇/水=5%~95%, 15%收集)得黄色油状产物**UB-180849l** (35mg, 收率53%)。LCMS [M+H]⁺ = 615.4

步骤10: UB-180849m

化合物 **UB-180849l** (35 mg, 0.06 mmol) ,P1 (24.2 mg,0.06 mmol), HATU (32 mg, 85.4 μmol)溶解于DMF (2mL)和DIPEA (0.3mL), 室温反应18小时。加水(20 mL)淬灭后, 用乙酸乙酯萃取(20 mL*3)。合并有机相后用无水硫酸钠干燥后浓缩得粗产物。粗品用硅胶柱层析分离(甲醇/二氯甲烷=10%)得到黄色固体**UB-180849m**(20 mg, 收率34%)。LCMS [M+H]⁺ = 1022.6

步骤11: UB-180849

将**UB-180849m**(20 mg, 20 μmol)和对甲苯磺酸一水合物(5 mg)在甲醇(2 ml)中的溶液在室温下搅拌6小时, 加入饱和碳酸氢钠水溶液(1 ml), 减压浓缩得到粗品, 粗品经反相柱纯化(甲醇/水=5%~95%, 在65%收集), 得到黄色固体**UB-180849**(3mg, 收率16%)。¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 16.4, 7.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 11.9, 7.5 Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 1H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.28 (dd, J = 7.7, 3.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.92 (ddd, J = 17.3, 11.7, 5.4 Hz, 2H), 3.65 (dt, J = 11.0, 5.2 Hz, 5H), 3.59 (s, 3H), 3.52 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 3.04 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.88 (ddt, J = 16.5, 11.2, 5.2 Hz, 5H), 2.66 (dt, J = 11.7, 5.6 Hz, 2H), 2.49 (dt, J = 19.8, 6.8 Hz, 2H), 2.26 – 2.10 (m, 4H), 2.00 – 1.80 (m, 8H), 1.78 – 1.67 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

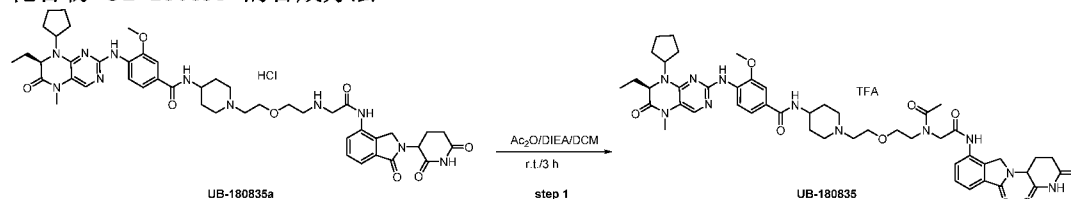
化合物 UB-180828 的合成方法**步骤 1: UB-180828**

化合物**UB-180828a** (34 mg, 0.036 mmol), 乙醛 (0.02 mL, 0.1 mmol), 冰醋酸 (9 mg, 0.072 mmol) 溶于 DMF (3 mL) 室温反应1小时. 然后加入 NaBH₃CN (6.3 mg, 0.1 mmol) 60°C反应3小时. 反应液制备纯化得到白

色固体产物 **UB-180828** (15 mg, 收率40%). LCMS $[M+H]^+ = 992$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.05 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 9.69 (s, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.60 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.32 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J = 13.2$, 5.2 Hz, 1H), 4.47 – 4.32 (m, 4H), 4.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 4.02 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.79 (s, 5H), 3.24 (s, 3H), 2.66 (dt, $J = 7.5$, 2.5 Hz, 2H), 2.61 (s, 1H), 2.00 (dq, $J = 13.1$, 7.8, 6.2 Hz, 7H), 1.90 – 1.78 (m, 6H), 1.69 (dd, $J = 14.4$, 7.1 Hz, 3H), 1.53 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.46 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 0.81 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

化合物 **UB-180835** 的合成方法

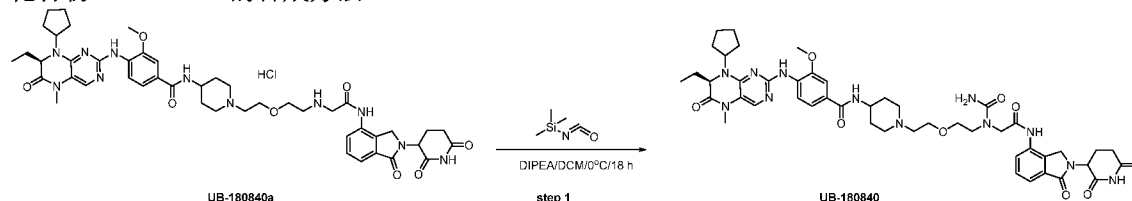


步骤 1: **UB-180835**

化合物 **UB-180835a** (26 mg, 0.028 mmol), 乙酸酐 (1 滴), DIEA (1 滴) 溶于二氯甲烷(3 mL) 室温反应 3 小时. 反应液制备纯化得到白色固体产物 **UB-180835** (10 mg, 收率 30%). LCMS $[M+H]^+ = 936$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 – 7.78 (m, 2H), 7.53 (m, 4H), 5.16 (m, 1H), 4.38 (m, 3H), 4.28 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.79 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.67 – 2.59 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.12 (s, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 1.83 (m, 5H), 1.64 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 0.76 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

化合物 **UB-180840** 的合成方法

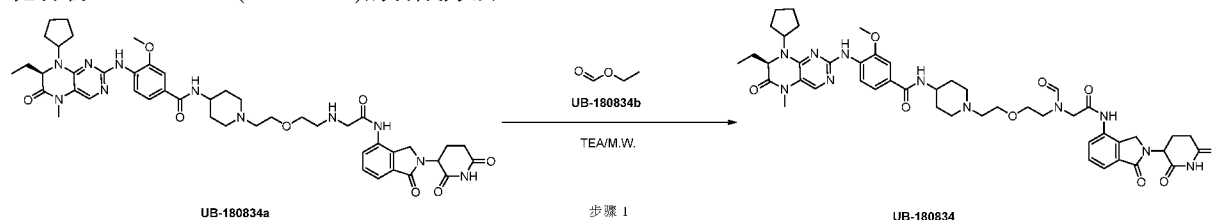


步骤1: **UB-180840**

化合物 **UB-180840a** (30 mg, 0.03 mmol), 三甲基硅基异氰酸酯 (7 mg, 0.06 mmol), DIPEA (7 mg) 溶于二氯甲烷(10 mL) 室温反应18小时. 反应液制备纯化得到白色固体产物**UB-180840** (2 mg, 收率7%). LCMS $[M+H]^+ = 937$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.90 – 7.78 (m, 2H), 7.58 – 7.46 (m, 4H), 6.03 (s, 2H), 5.16 (dd, $J = 13.3$, 5.2 Hz, 1H), 4.46 – 4.34 (m, 3H), 4.32 – 4.19 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.07 – 3.96 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.78 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.60 – 3.57 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.97 – 2.88 (m, 2H), 2.63 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 2.33 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 2.02 (ddd, $J = 18.7$, 11.1, 4.6 Hz, 7H), 1.84 (dq, $J = 10.8$, 3.8 Hz, 5H), 1.62 (s, 2H), 1.50 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 0.76 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

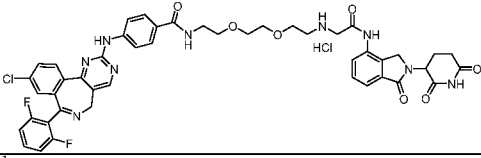
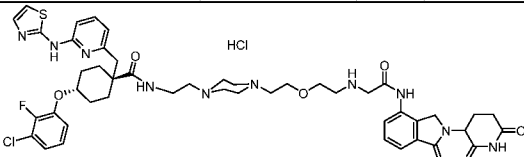
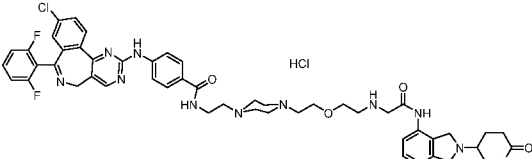
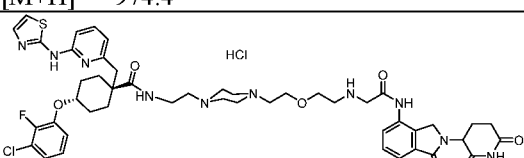
化合物 **UB-180834 (699-CHO)**的合成方法

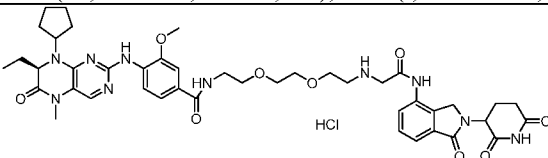
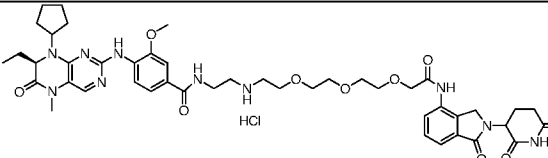
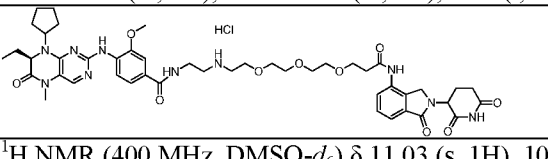
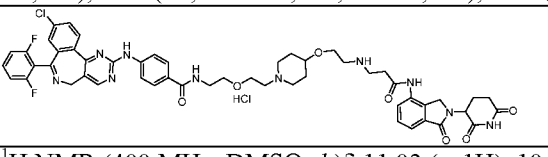
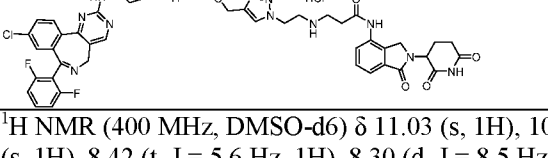


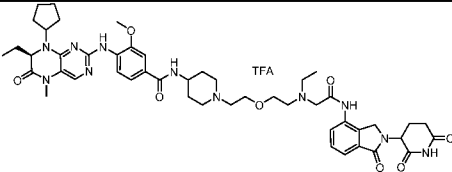
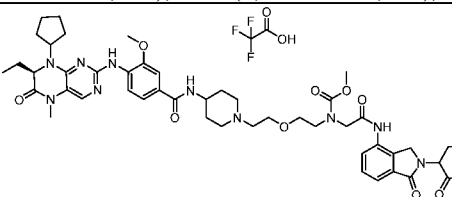
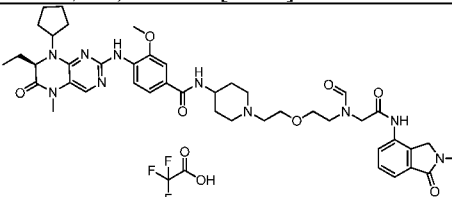
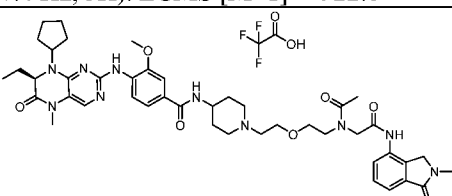
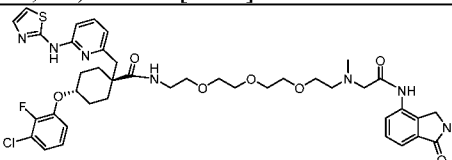
步骤 1: **UB-180834**

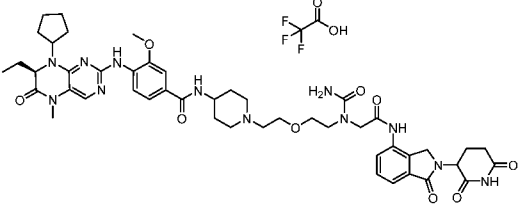
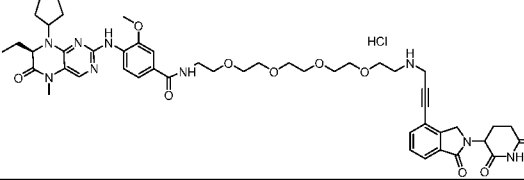
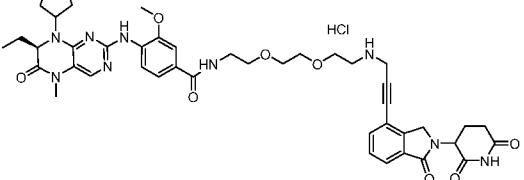
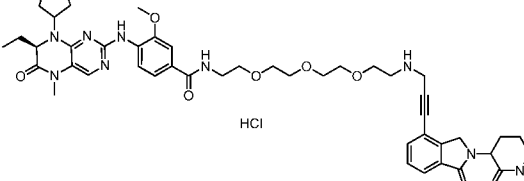
化合物 **UB-180834a** (30 mg, 0.03 mmol) 溶于 **UB-180834b** (5 mL), 然后加入三乙胺 (5 mg, 0.05 mmol)。该反应用微波加热至 60 °C 反应 1 小时。反应液浓缩后制备得到白色固体目标产物 **UB-180834** (14.2 mg, 收率 46%)。

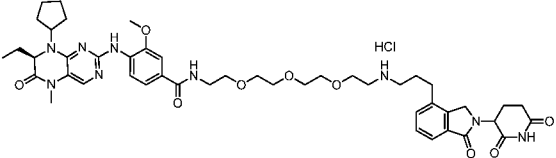
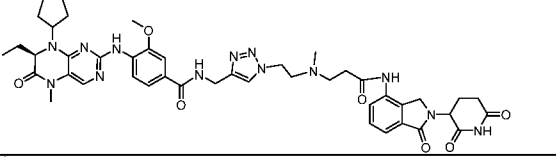
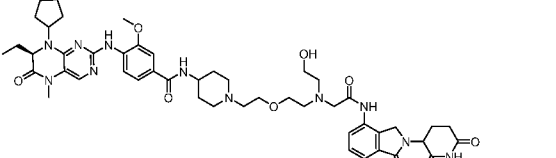
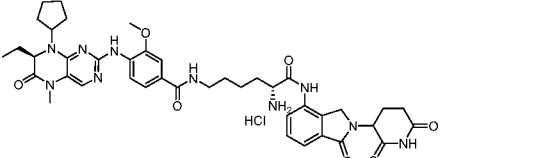
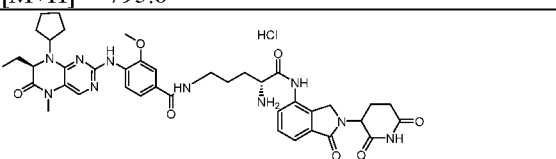
表 B11

化合物编号	结构和数据分析
UB-180809 (809)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.05 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.43 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.94 – 7.81 (m, 7H), 7.61 – 7.49 (m, 3H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.17 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.52 – 4.33 (m, 2H), 4.06 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.75 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.44 (q, J = 6.5, 6.1 Hz, 2H), 3.23 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.01 – 2.86 (m, 2H), 2.67 – 2.58 (m, 1H), 2.26 (tt, J = 13.2, 6.5 Hz, 1H), 2.10 – 1.99 (m, 1H). LCMS [M+H]⁺ = 906.5
UB-180810 (810)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.92 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 7.87 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 2H), 7.46 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.21 – 7.07 (m, 4H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.50 – 4.33 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.59 – 3.52 (m, 5H), 3.37 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.20 (dd, J = 12.0, 6.2 Hz, 4H), 2.64 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.35 – 2.20 (m, 1H), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.96 – 1.58 (m, 9H). LCMS [M+H]⁺ = 891.4
UB-180811 (811)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.05 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.45 (s, 2H), 8.77 (m, 2H), 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.04 – 7.83 (m, 6H), 7.55 (q, J = 7.3 Hz, 3H), 7.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.17 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.96 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.72 (m, 8H), 3.50 (m, 2H), 3.40 – 3.17 (m, 4H), 2.94 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.37 – 2.26 (m, 1H), 2.06 (m, 1H). LCMS [M+H]⁺ = 974.4
UB-180812 (812)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.04 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 7.88 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.72 (m, 1.5H), 7.60 – 7.39 (m, 4H), 7.20 – 7.05 (m, 5H), 6.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.60 – 4.49 (m, 2H), 4.40 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.82 (m, 12H), 3.24 (m, 8H), 3.00 (s, 2H), 2.96 – 2.89 (m, 1H), 2.68 – 2.60 (m, 1H), 2.36 – 2.26 (m, 1H), 2.10 – 1.96 (m, 3H), 1.86 – 1.59 (m, 6H). LCMS [M+H]⁺ = 959.4
UB-180813 (813)	

	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 8.67 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.85 (t, <i>J</i> = 4.1 Hz, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.61 – 7.39 (m, 3H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.59 – 4.26 (m, 3H), 4.16 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.72 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.59 – 3.49 (m, 13H), 3.29 – 3.19 (m, 5H), 3.14 (q, <i>J</i> = 5.7 Hz, 3H), 2.92 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H), 2.62 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H), 2.33 (td, <i>J</i> = 13.3, 8.7 Hz, 1H), 2.10 – 1.76 (m, 7H), 1.60 – 1.37 (m, 4H), 1.29 (dd, <i>J</i> = 13.5, 6.7 Hz, 1H), 0.75 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+1] ⁺ = 957.7
UB-180814 (814)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.04 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.23 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 8.74 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.01 – 7.76 (m, 3H), 7.65 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.62 – 7.41 (m, 3H), 5.16 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.56 – 4.32 (m, 3H), 4.15 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.07 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 3.59 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 5H), 3.22 (m, 4H), 2.94 (ddd, <i>J</i> = 17.8, 13.4, 5.3 Hz, 1H), 2.67 – 2.58 (m, 1H), 2.28 (qd, <i>J</i> = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.16 – 1.67 (m, 7H), 1.60 – 1.38 (m, 4H), 1.39 – 1.26 (m, 3H), 0.75 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+1] ⁺ = 855.6
UB-180815 (815)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.94 (d, <i>J</i> = 28.3 Hz, 3H), 7.98 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.63 – 7.47 (m, 3H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.52 – 4.28 (m, 3H), 4.21 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.69 (dd, <i>J</i> = 5.9, 3.5 Hz, 3H), 3.61 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 8H), 3.22 (s, 3H), 3.16 (q, <i>J</i> = 7.1, 6.1 Hz, 4H), 2.62 (dd, <i>J</i> = 20.8, 16.9 Hz, 1H), 2.38 – 2.30 (m, 1H), 2.07 – 1.71 (m, 8H), 1.67 – 1.36 (m, 4H), 1.36 – 1.26 (m, 1H), 0.75 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+1] ⁺ = 899.7
UB-180820 (820)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 9.05 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.88 (t, <i>J</i> = 4.2 Hz, 2H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 6.8, 2.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 5.14 (dd, <i>J</i> = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (dd, <i>J</i> = 6.4, 3.2 Hz, 1H), 4.47 – 4.27 (m, 2H), 4.17 (p, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.71 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H), 3.54 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 10H), 3.22 (s, 3H), 3.15 (q, <i>J</i> = 5.4 Hz, 4H), 2.93 (ddd, <i>J</i> = 18.1, 13.5, 5.2 Hz, 1H), 2.74 – 2.56 (m, 3H), 2.33 (qd, <i>J</i> = 13.3, 4.7 Hz, 1H), 2.15 – 1.88 (m, 4H), 1.83 (tt, <i>J</i> = 14.2, 6.6 Hz, 3H), 1.48 (dtt, <i>J</i> = 19.3, 8.1, 4.2 Hz, 4H), 0.75 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M/2+1] ⁺ = 457.3
UB-180821 (821)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.33 – 10.12 (m, 2H), 9.14 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.94 – 7.67 (m, 6H), 7.58-7.45 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.35 – 7.12 (m, 2H), 5.16 (dd, <i>J</i> = 13.1, 5.4 Hz, 1H), 4.45 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.76 – 3.54 (m, 4H), 3.52 – 3.46 (m, 3H), 3.16 (s, 4H), 3.01 (s, 2H), 3.08 – 2.71 (m, 4H), 2.61-2.53 (m, 2H), 2.32 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 2.03 -1.96 (m, 2H). LCMS [M+H] ⁺ = 1003.5
UB-180822 (822)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.32 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.42 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 – 7.81 (m, 6H), 7.61 – 7.45 (m, 3H), 7.35 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.16 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.77 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.50 – 4.33 (m, 2H), 3.60 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.56 – 3.50 (m, 2H), 3.44 (q, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 3.29 – 3.20 (m, 2H), 2.93 (tt, <i>J</i> = 12.6, 5.6 Hz, 4H), 2.62 (dd, <i>J</i> = 16.7, 3.7 Hz, 1H), 2.38 – 2.27 (m, 1H), 2.10 – 1.99 (m, 1H). LCMS [M+H] ⁺ = 957.5

UB-180828 (828)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.05 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 9.69 (s, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.60 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 5.32 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 5.19 (dd, <i>J</i> = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.47 – 4.32 (m, 4H), 4.27 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 3H), 4.02 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.79 (s, 5H), 3.24 (s, 3H), 2.66 (dt, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 2H), 2.61 (s, 1H), 2.00 (dq, <i>J</i> = 13.1, 7.8, 6.2 Hz, 7H), 1.90 – 1.78 (m, 6H), 1.69 (dd, <i>J</i> = 14.4, 7.1 Hz, 3H), 1.53 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 1.46 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 0.81 (dt, <i>J</i> = 36.9, 7.0 Hz, 6H). LCMS [M+H]⁺ = 992
UB-180833 (833)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.03 (s, 1H), 9.95 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 9.47 (d, <i>J</i> = 27.8 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 8.8, 6.7 Hz, 4H), 5.16 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.40 – 4.31 (m, 2H), 4.17 (m, 4H), 4.05 – 3.98 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.76 (m, 4H), 3.64 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.14 (m, 2H), 2.97 – 2.88 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.38 – 2.29 (m, 1H), 2.08 – 1.91 (m, 5H), 1.88 – 1.75 (m, 5H), 1.61 – 1.42 (m, 4H), 0.76 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 952.8
UB-180834 (834)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.18 – 8.03 (m, 2H), 7.90 – 7.73 (m, 2H), 7.53 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 4H), 5.16 (dd, <i>J</i> = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 4.40 – 4.35 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.76 (dt, <i>J</i> = 12.0, 4.9 Hz, 3H), 3.64 – 3.52 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.14 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 2H), 2.93 (ddd, <i>J</i> = 18.1, 13.5, 5.2 Hz, 2H), 2.63 (t, <i>J</i> = 15.5 Hz, 2H), 2.33 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.01 (ddd, <i>J</i> = 21.6, 13.0, 6.1 Hz, 5H), 1.92 – 1.76 (m, 4H), 1.64 (s, 2H), 1.52 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 0.76 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 922.8
UB-180835 (835)	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 – 7.78 (m, 2H), 7.53 (m, 4H), 5.16 (m, 1H), 4.38 (m, 3H), 4.28 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.79 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.67 – 2.59 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.12 (s, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 1.83 (m, 5H), 1.64 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 0.76 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H]⁺ = 936
UB-180836 (836)	

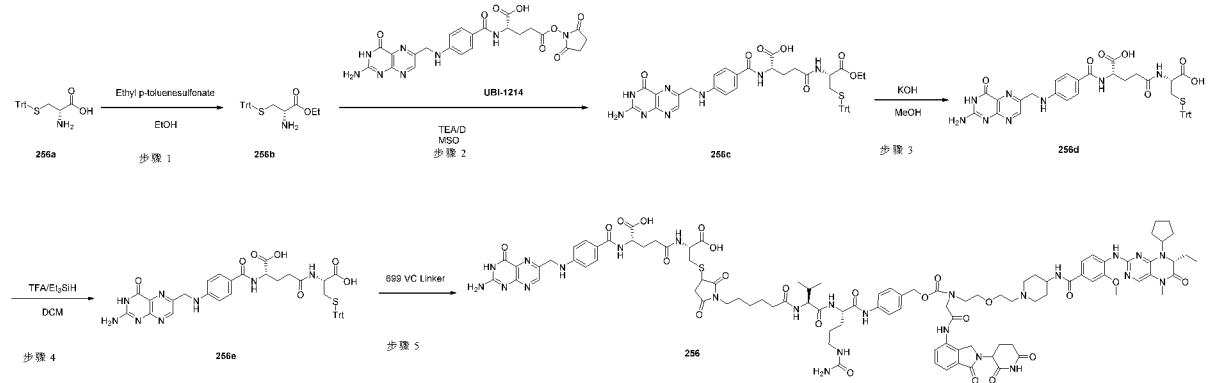
	¹ H NMR (400 MHz, Methanol-d ₄) δ 7.86 – 7.79 (m, 1H), 7.64 – 7.59 (m, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 3.7, 2.1 Hz, 1H), 7.03 (tt, J = 5.2, 2.2 Hz, 3H), 6.88 (dd, J = 3.7, 1.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.1, 3.9 Hz, 1H), 6.70 – 6.63 (m, 1H), 4.73 – 4.65 (m, 2H), 4.63 – 4.47 (m, 4H), 3.72 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.63 – 3.55 (m, 8H), 3.52 – 3.46 (m, 4H), 3.41 – 3.37 (m, 2H), 3.28 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.70 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.37 (d, J = 3.4 Hz, 5H), 2.31 – 2.12 (m, 2H), 2.04 – 1.87 (m, 6H), 1.75 – 1.59 (m, 2H). LCMS [M+H] ⁺ = 949.6
UB-180840 (840)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.03 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.43 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.90 – 7.78 (m, 2H), 7.58 – 7.46 (m, 4H), 6.03 (s, 2H), 5.16 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.46 – 4.34 (m, 3H), 4.32 – 4.19 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.07 – 3.96 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.78 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.60 – 3.57 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.97 – 2.88 (m, 2H), 2.63 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.02 (ddd, J = 18.7, 11.1, 4.6 Hz, 7H), 1.84 (dq, J = 10.8, 3.8 Hz, 5H), 1.62 (s, 2H), 1.50 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 0.76 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 937
UB-180844 (844)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.05 (s, 1H), 9.59 (m, 3H), 8.63 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.91 – 7.79 (m, 3H), 7.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 2H), 7.54 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.38 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.19 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.53 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.42 – 2.35 (m, 1H), 2.09 – 1.73 (m, 8H), 1.57 – 1.41 (m, 4H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 924
UB-180845 (845)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.05 (s, 1H), 9.37 (m, 3H), 8.59 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.85 – 7.71 (m, 3H), 7.64 – 7.49 (m, 3H), 5.18 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.57 – 4.49 (m, 1H), 4.39 (t, J = 15.8 Hz, 2H), 4.22 (m, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 3.47 – 3.43 (m, 5H), 3.23 (s, 3H), 2.94 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.07 – 1.79 (m, 8H), 1.62 – 1.45 (m, 4H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 836
UB-180846 (846)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.04 (s, 1H), 9.79 (s, 2H), 9.51 (s, 1H), 8.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.65 – 7.42 (m, 3H), 5.17 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 6.6, 3.3 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 10.0 Hz, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 9.0 Hz, 10H), 3.24 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.94 (ddd, J = 18.0, 13.6, 5.5 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 18.4, 14.6 Hz, 2H), 2.42 (dd, J = 13.3, 4.5 Hz, 1H), 2.07 – 1.77 (m, 8H), 1.55 – 1.45 (m, 4H), 1.35 – 1.25 (m, 1H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 880.7

UB-180847 (847)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.23 (s, 0H), 8.98 (s, 2H), 8.67 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.92 – 7.81 (m, 2H), 7.67 – 7.57 (m, 2H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 5.15 (dd, <i>J</i> = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.58 – 4.41 (m, 2H), 4.32 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H), 4.17 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.82 – 3.64 (m, 3H), 3.65 – 3.58 (m, 3H), 3.46 – 3.37 (m, 5H), 3.22 (s, 3H), 3.11 (ddt, <i>J</i> = 12.3, 9.1, 4.9 Hz, 3H), 2.94 (td, <i>J</i> = 16.1, 14.4, 5.3 Hz, 4H), 2.73 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 2.63 (dd, <i>J</i> = 17.4, 13.8 Hz, 2H), 2.45 – 2.26 (m, 1H), 2.11 – 1.70 (m, 9H), 1.56 – 1.43 (m, 4H), 0.75 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+1] ⁺ = 884.7
UB-180848 (848)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.83 (d, <i>J</i> = 19.2 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.53 – 7.38 (m, 4H), 5.21 – 4.73 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.33 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 4.24 (dd, <i>J</i> = 7.5, 3.5 Hz, 1H), 3.92 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H), 2.93 – 2.67 (m, 4H), 2.27 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 2.09 – 1.84 (m, 5H), 1.78 (s, 4H), 1.67 – 1.49 (m, 4H), 0.76 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 876.9
UB-180849 (849)	 ¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.48 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 16.4, 7.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 11.9, 7.5 Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 4.51 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 4.28 (dd, <i>J</i> = 7.7, 3.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.92 (ddd, <i>J</i> = 17.3, 11.7, 5.4 Hz, 2H), 3.65 (dt, <i>J</i> = 11.0, 5.2 Hz, 5H), 3.59 (s, 3H), 3.52 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 2H), 3.04 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 2.88 (ddt, <i>J</i> = 16.5, 11.2, 5.2 Hz, 5H), 2.66 (dt, <i>J</i> = 11.7, 5.6 Hz, 2H), 2.49 (dt, <i>J</i> = 19.8, 6.8 Hz, 2H), 2.26 – 2.10 (m, 4H), 2.00 – 1.80 (m, 8H), 1.78 – 1.67 (m, 4H), 0.86 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 938.7
UB-180855 (855)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.03 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.45 (m, 2H), 7.90 – 7.71 (m, 3H), 7.63 – 7.46 (m, 4H), 5.16 (dd, <i>J</i> = 13.1, 5.2 Hz, 1H), 4.64 – 4.33 (m, 3H), 4.17 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.99 – 2.83 (m, 1H), 2.62 (d, <i>J</i> = 17.0 Hz, 1H), 2.32 (dt, <i>J</i> = 12.9, 6.4 Hz, 1H), 2.08 – 1.71 (m, 11H), 1.63 – 1.38 (m, 8H), 0.76 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 795.6
UB-180856 (856)	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 8.94 – 8.68 (m, 1H), 8.42 (s, 3H), 8.07 – 7.73 (m, 3H), 7.71 – 7.31 (m, 4H), 5.15 (dt, <i>J</i> = 12.0, 5.7 Hz, 1H), 4.55 – 4.37 (m, 2H), 4.18 (dd, <i>J</i> = 21.9, 12.6 Hz, 2H), 3.89 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 3H), 3.49 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.00 – 2.84 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.28 (p, <i>J</i> = 10.1, 9.4 Hz, 1H), 2.16 – 1.65 (m, 12H), 1.48 (d, <i>J</i> = 35.1 Hz, 5H), 1.24 (s, 2H), 0.75 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). LCMS [M+H] ⁺ = 781.6

实施例 3 ACTED 化合物的合成

实施例 3.1 带有连接子的 TED 的合成

化合物 256 的合成方法



步骤 1: 256b (V1318-051)

化合物 256a (19 g, 52 mmol) 以及对甲苯磺酸乙酯(21 g, 105 mmol) 溶于乙醇 (150 mL) 后回流反应 16 小时。反应液浓缩得到粗产品, 该粗产品通过硅胶柱层析分离(乙酸乙酯/石油醚=1/3) 得到黄色油状目标产物 256b (23 g, 收率 100 %)。LCMS [M+H]⁺=392.0

步骤 2: 256c (V1318-053)

化合物256b (2.0 g, 3.7 mmol) 溶于 DMSO (30 mL) 后加入 UBI-1214 (1.45 g, 3.7 mmol)以及TEA (1.9 g, 18.6 mmol), 该反应在25℃条件下反应16小时。反应液用乙醚(50 mL*3)打浆后, 过滤得到棕色固体目标产物 256c (2.3 g, 收率77 %)。该固体直接用于下一步反应。

步骤 3: 256d (V1318-062)

化合物 256c (3 g, 3.7 mmol) 溶于甲醇(30 mL)以及水(5 mL)后加入KOH (825 mg, 14.7 mmol)。该反应在 25℃条件下反应18小时。该粗产物通过反相柱纯化(甲醇/水=0%~95% 45分钟, 3%收集)得到黄色固体目标产物 256d (750 mg, 收率26 %)。LCMS [M+H]⁺=787.2

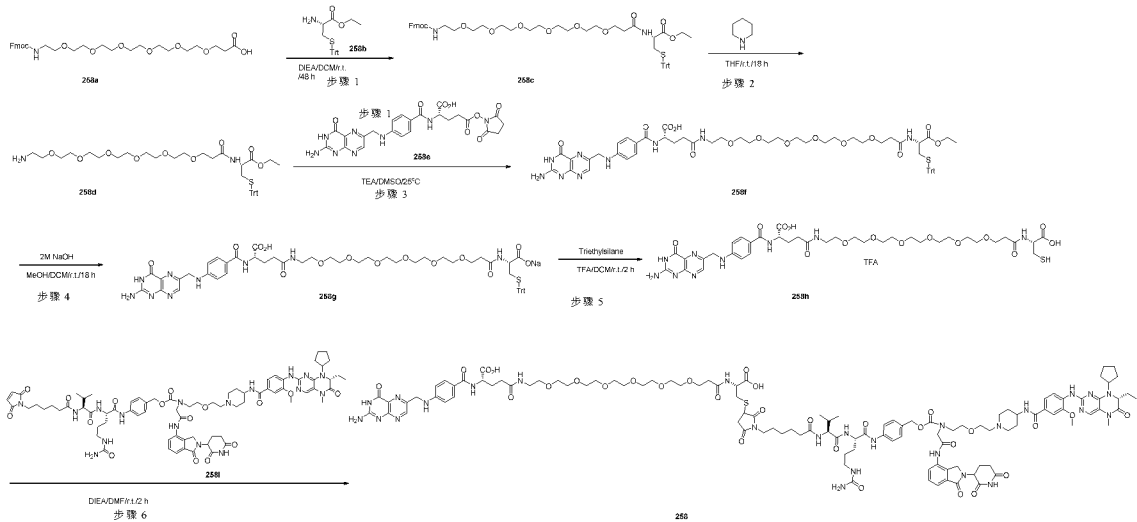
步骤 4: 256e (V1318-064)

化合物 256d (100 mg, 0.13 mmol) 溶于TFA (3 mL) 以及二氯甲烷 (3 mL) 后加入催化量的Et₃SiH, 然后室温反应 1小时。反应液浓缩后得到黄色固体目标粗产物 256e (100 mg, 收率100 %)。该固体直接用于下一步反应。LCMS [M+H]⁺=545.0

步骤 5: 256 (V1318-065)

化合物 256e (5 mg, 0.11 mmol) 溶于N, N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 以及DIEA (6 mg, 0.04 mmol)后加入 1699-Vc-linker (10 mg, 0.01 mmol), 然后室温反应16小时。反应液通过 Prep-HPLC 纯化得到黄色固体目标产物 256 (7.6 mg, 收率40 %)。LCMS [M/2+H]⁺=1018.8

化合物 258 的合成方法:



步骤 1: 258c (V1480-015)

化合物**258a**(2 g, 3.47 mmol), 化合物**158b**(2 g, 5.21 mmol)和DCC(1.43 g, 6.94 mmol), DIEA (2 mL)溶于干燥二氯甲烷 (50 mL)后25°C反应48小时。反应完成后加入水(20 mL), 二氯甲烷萃取(20 mL *3), 合并有机相后用饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 减压浓缩, 并用反相柱分离(MeOH/H₂O=2%~97%), 得到黄色透明油状目标产物**258c** (1.5 g, 收率45%)。LCMS [M+H]⁺ = 949

步骤2: 258d (V1480-018)

化合物**258c**溶于干燥四氢呋喃 (15 mL) 加入 哌啶 (9 mL, 90 mmol) 室温反应18小时。反应完成后加入水 (20 mL), 乙酸乙酯萃取(20 mL *3), 合并有机相后用饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 减压浓缩, 硅胶柱层析分离(二氯甲烷/MeOH=0%~50%)得到黄色油状目标化合物**258d** (900 mg, 收率78%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.42-7.20 (m, 15H), 4.10 (td, *J* = 8.1, 5.4 Hz, 1H), 4.02-3.97 (m, 2H), 3.58 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.53-3.45 (m, 19H), 3.40 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.73 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.35 (tt, *J* = 7.1, 2.9 Hz, 3H), 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。 LCMS [M+H]⁺ = 727

步骤 3: 258f (V1480-020)

化合物**258e**(1.65 g, 3.0 mmol), 化合物**258d**(900 mg, 1.23 mmol)和三乙胺 (500 mg)溶于干燥DMSO (10 mL)后25°C反应24小时。加入乙醚 (50 mL *3) 并搅拌3分钟。乙醚层去掉再用乙腈 (100 mL) 离心。固体收集得到红色透明油状目标产物**258f** (2 g)。 LCMS [M+H]⁺ = 1150。

步骤4: 258g (V1480-022)

化合物 **158f** (500 mg, 0.43 μmol)溶于 二氯甲烷 (20 mL)和 MeOH (10 mL) 再加入 2M NaOH (1 mL)。 室温反应 18 小时。反应液减压浓缩, 并用反相柱分离(MeOH/H₂O=2%~30%), 得到黄色固态目标产物 **258g** (30 mg, 纯度 70%)。 LCMS [M+H]⁺ = 1122

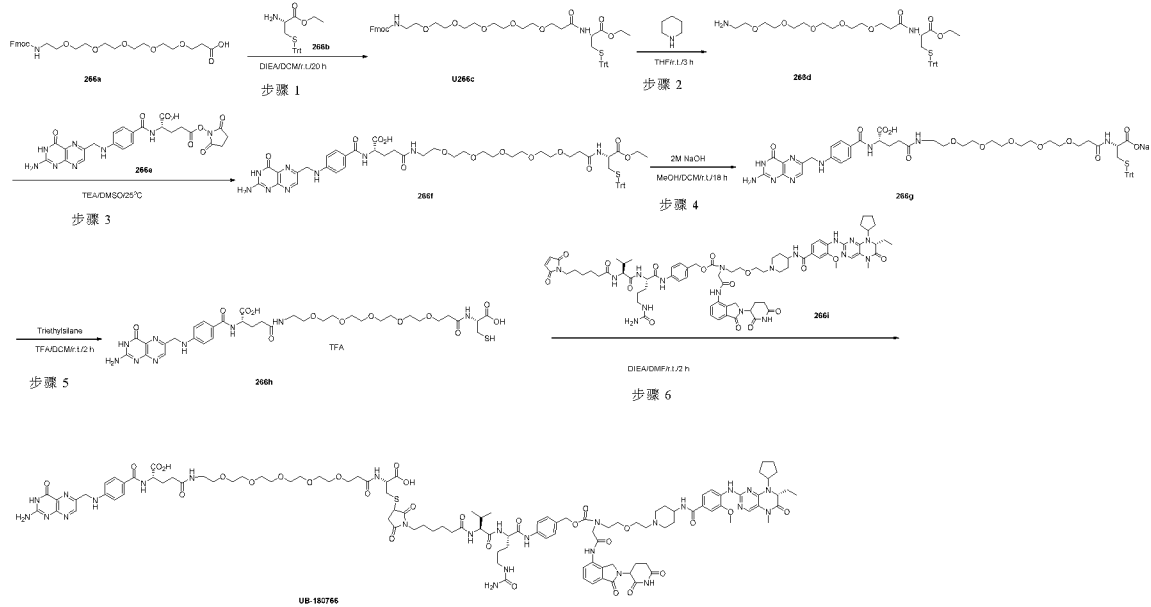
步骤 5: 258h (V1480-027)

化合物**258g** (40 mg, 0.035 mmol) 溶于干燥二氯甲烷 (4 mL) 加入 TFA (0.5 mL)和三乙基硅烷 (3 drops)。 室温反应2小时。减压浓缩, 加入乙醚 (10 mL) 并搅拌, 有固体生成, 固体过滤出来得到黄色目标产物**258h** (45 mg, 纯度70%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.65 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.23-8.15 (m, 2H), 7.88 (q, *J* = 7.6, 6.6 Hz, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 6.64 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.44-4.23 (m, 4H), 3.60 (td, *J* = 6.5, 1.6 Hz, 3H), 3.52-3.43 (m, 19H), 3.41-3.28 (m, 3H), 3.18 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.78-2.65 (m, 2H), 2.43-2.35 (m, 3H), 2.26-2.13 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 3H)。 LCMS [M+H]⁺ = 880。

步骤 6: 258 (V1480-029)

化合物**258h** (7 mg, 8*10⁻³ mmol), 化合物**258i** (12 mg, 8*10⁻³ mmol), DIEA (5 mg) 溶于干燥DMF (0.7 mL) 室温反应2小时。 反应液过滤用制备Prep-HPLC得到黄色固态目标产物**258** (10.4 mg, 收率55%)。 LCMS [M/2+H]⁺ = 1186

化合物 **266**的合成方法:

**步骤1: 266c (V1480-023)**

化合物**266a**(1.5 g, 2.82 mmol), 化合物**266b**(1.65 g, 4.23 mmol)和(1.16 g, 5.64 mmol), DIEA (1.5 mL)溶于干燥二氯甲烷 (50 mL)后25°C反应48小时。反应完成后加入水(20 mL), 二氯甲烷萃取(20 mL *3), 合并有机相后用饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 减压浓缩, 并用反相柱分离(MeOH/H₂O=2%~97%), 得到黄色透明油状目标产物**266c** (900 mg, 收率35%)。LCMS [M+H]⁺ = 905

步骤2: 266d (V1480-026)

化合物**266c**(900 mg, 1 mmol)溶于干燥四氢呋喃(15 mL) 加入哌啶(5 mL, 68.8 mmol) 室温反应3小时。反应完成后加入水(20 mL), 乙酸乙酯萃取(20 mL *3), 合并有机相后用饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 减压浓缩, 并用反相柱分离(MeOH/H₂O=2%~80%), 得到黄色油状目标化合物**266d** (460 mg, 收率67%)。

LCMS [M+H]⁺ = 683。

步骤3: 266f (V1480-028)

化合物**266e**(725 mg, 1.34 mmol), 化合物**266d**(460 mg, 0.67 mmol)和三乙胺 (270 mg)溶于干燥DMSO (4 mL)后25°C反应18小时。加入乙醚 (50 mL*3) 并搅拌3分钟, 乙醚层去掉再用乙腈 (100 mL), 离心, 固体收集得到红色透明油状目标产物**266f** (1 g)。 LCMS [M+H]⁺ = 1107

步骤4: 266g (V1480-030)

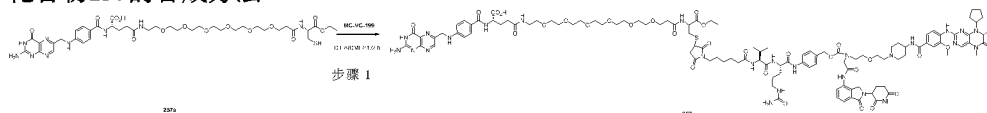
化合物**266f** (1 g, 0.9 umol)溶于 二氯甲烷 (10 mL)和MeOH (20 mL) 再加入 2M NaOH (2 mL)。 室温反应3小时。反应液减压浓缩, 并用反相柱分离(MeOH/H₂O=2%~30%), 得到黄色固态目标产物**266g** (170 mg, 收率17%)。 LCMS [M+H]⁺ = 1078

步骤 5: 266h (V1480-031)

化合物**266g** (40 mg, 0.037 mmol) 溶于干燥二氯甲烷 (4 mL) 加入 TFA (0.5 mL)和triethylsilane (3 drops)。 室温反应2小时。减压浓缩, 加入乙醚 (10 mL) 并搅拌, 有固体生成, 固体过滤出来得到黄色目标产物**266h** (25 mg, 收率80%)。 LCMS [M+H]⁺ = 836

步骤 6: 266 (V1480-032)

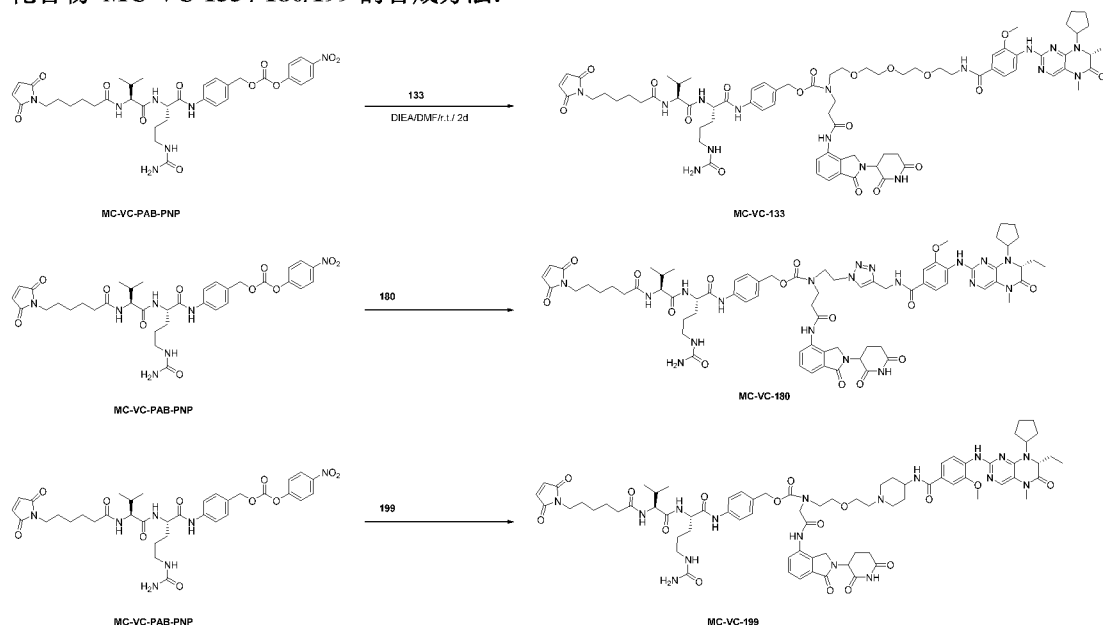
化合物**266h** (10 mg, 12*10⁻³ mmol), 化合物**266i** (12 mg, 8*10⁻³ mmol), DIEA (5 mg) 溶于干燥DMF (0.7 mL) 室温反应2小时。 反应液过滤后用Prep-HPLC纯化得到黄色固态目标产物**266** (6.2 mg, 收率33%)。LCMS [M/2+H]⁺ = 1165

化合物157的合成方法

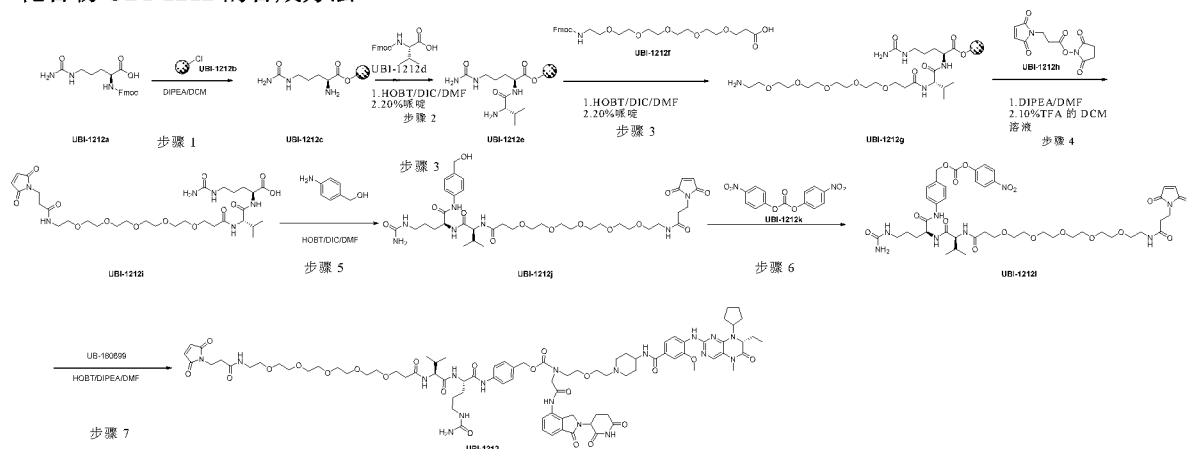
步骤 1: 257 (V1162-111)

化合物 **257a** (5 mg, 8×10^{-3} mmol), (12 mg, 8×10^{-3} mmol), TEA (5 mg) 的 N, N-二甲基甲酰胺 (0.7 mL) 溶液室温反应 2 小时。反应液用 Prep-HPLC 分离纯化得到黄色固体目标化合物 (4.0 mg, 收率 30.7%)。LCMS $[M/2+H]^+ = 1200.5$

5

化合物 MC-VC-133 / 180/199 的合成方法:

10 化合物 **133/ 180/ 199** (40 mg, 1eq.), **MC-VC-PAB-PNP** (1 eq.), **HOBT** (2eq.) 溶于 **DMF** (0.8 mL) 和 **DIEA** (2eq.), 氮气保护下室温反应 48 小时。反应液直接用反相制备色谱柱分离得到目标化合物 **MC-Vc-133/180/199**。

化合物 UBI-1212 的合成方法

15

步骤 1: UBI-1212c (V1162-120)

MC-Val-Cit-OHCl-TrtCl-resin (**UBI-1212b**) 放置在过滤器里, 加入 10 mL 二氯甲烷, 搅拌一小时后过滤。然后再加入 Fmoc-Cit-OH (**UBI-1212a**) (600 mg, 1.5 mmol) 和 DIPEA (0.66 mL) 的二氯甲烷溶液。室温反应一小时。反应液中加入甲醇搅拌 15 分钟后过滤得到固体用以下溶剂洗涤: 二氯甲烷 (5 x 50 mL x 0.5 min), N, N-二甲基甲酰胺 (5 x 50 mL x 0.5 min), 吡啶: N, N-二甲基甲酰胺 (1 : 4, 1 x 1 min, 2 x 10 min), N, N-二甲基甲酰胺 (5 x 50 mL x 0.5 min), 二氯甲烷 (5 x 50 mL x 0.5 min), 得到目标化合物树脂 (**UBI-1212c**)。

20

步骤 2: UBI-1212e (V1162-121)

化合物 **UBI-1212c** 用 N, N-二甲基甲酰胺 (5 x 50 mL x 0.5 min) 洗后加入 Fmoc-Val-OH (**UBI-1212d**) (950 mg, 2.8 mmol), HOBT (567 mg, 4.2 mmol) 的 N, N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 溶液。搅拌 10 分钟加入 DIC (538 mg, 4.2 mmol)

后室温反应1.5小时。反应液过滤得到固体用以下溶剂洗涤: N, N-二甲基甲酰胺 (5 x 50 mL x 0.5 min), 哌啶:N, N-二甲基甲酰胺 (1 : 4, 1 x 1 min, 2 x 10 min)和N, N-二甲基甲酰胺 (5 x 50 mL x 0.5 min), 得到目标化合物树脂.(UBI-1212e).

步骤 3: UBI-1212g (V1162-122)

- 5 化合物UBI-1212e用N, N-二甲基甲酰胺 (5 x 50 mL x 0.5 min)洗后加入UBI-1212f (740mg, 1.4mmol), HOBT (567mg, 4.2mmol) 的 N, N-二甲基甲酰胺 (20 mL)溶液, 搅拌10分钟后加入DIC (538mg, 4.2mmol), 后室温反应1.5小时。反应液过滤得到固体用以下溶剂洗涤:N, N-二甲基甲酰胺 (5 x 50 mL x 0.5 min), 哌啶:N, N-二甲基甲酰胺 (1 : 4, 1 x 1 min, 2 x 10 min)和N, N-二甲基甲酰胺 (5 x 50 mL x 0.5 min), 得到目标化合物树脂.(UBI-1212g).

10 **步骤 4: UBI-1212i (V1162-123)**

化合物 UBI-1212gN, N-二甲基甲酰胺 (5 x 50 mL x 0.5 min)洗后加入 UBI-1212h (740mg, 2.8mmol) 的 N, N-二甲基甲酰胺 (20mL)和 DIPEA (0.66mL)溶液, 室温反应 1 小时。反应液用 N, N-二甲基甲酰胺 (5 x 50 mL x 0.5 min)洗后加入二氯甲烷 (10mL)和 TFA (1mL), 室温反应 2 小时。反应液过滤, 滤液浓缩后得到粗品油状物。然后用反相柱分离纯化(MeOH/H₂O=5%~95% 45%收集 UV 210 检测)得到目标色油状物标化合物

- 15 **UBI-1212i** (600mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.19 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.35 – 7.11 (m, 2H), 7.00 (s, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.25 (dd, *J* = 9.0, 6.7 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.81 (m, 8H), 3.59 (t, *J* = 7.3 Hz, 4H), 3.49 (t, *J* = 5.3 Hz, 8H), 3.36 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.15 (q, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.95 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.37 – 2.19 (m, 4H), 2.01 – 1.88 (m, 1H), 1.70 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.60 – 1.52 (m, 1H), 1.43 – 1.30 (m, 2H), 0.84 (dd, *J* = 15.4, 6.8 Hz, 6H). LC- MS: (M+H)⁺=717.5

20 **步骤 5: UBI-1212j (V1162-129)**

化合物 UBI-1212i (442 mg, 0.61 mmol), 4-氨基苄醇 (152mg, 1.2 mmol)的 N, N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 溶液加入 HOBT (166 mg, 1.2 mmol)和 DIC (194ul, 1.2mmol)。室温反应 2 小时。反应液用反相柱纯化分离 (MeOH/H₂O=5%~95%, 40%收集)得到 UBI-1212j (140mg, 收率 28%)LC-MS : (M+H)⁺=822.4

步骤 6: UBI-1212l (V1162-134)

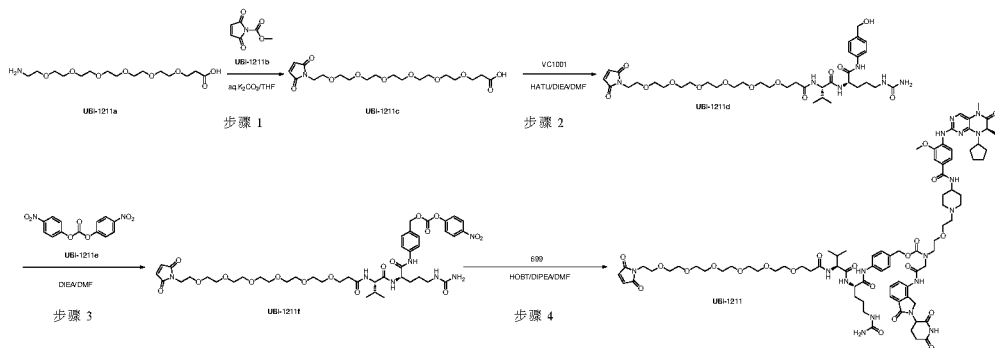
- 25 化合物UBI-1212j (380 mg, 0.46 mmol), UBI-1212k (281 mg, 0.92 mmol),加入到DIPEA (0.3 mL)和N, N-二甲基甲酰胺 (2 mL)溶液中室温反应18小时。反应液用反相柱纯化分离(乙腈/水 = 5%~50%, 40%收集)得到淡黄色固体UBI-1212l (130 mg,收率 28.5%)。

- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.06 (s, 1H), 8.38 – 8.23 (m, 2H), 8.14 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.01 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 2H), 7.60 – 7.53 (m, 2H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.15 – 5.96 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.98 (s, 4H), 4.43 – 4.36 (m, 1H), 4.24 (dd, *J* = 8.6, 6.6 Hz, 1H), 3.64 – 3.56 (m, 4H), 3.52 – 3.45 (m, 16H), 3.36 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.15 (q, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.06 – 2.91 (m, 2H), 2.33 (dd, *J* = 7.9, 6.7 Hz, 2H), 1.97 (h, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.78 – 1.32 (m, 4H), 0.85 (dd, *J* = 13.3, 6.7 Hz, 6H). LC-MS : (M+H)⁺=987.4

步骤 7: UBI-1212 (V1162-136)

- 35 化合物UBI-1212l (40 mg, 0.04 mmol)和化合物 199 (37 mg, 0.04 mmol), HOBT (5.4 mg, 0.04 mmol),加入到 DIEA (15ul, 0.08 mmol)和N, N-二甲基甲酰胺 (500uL)的溶液中室温反应36小时。反应液用Prep-HPLC纯化得到白色固体目标化合物UBI-1212 (45 mg,收率65.2 %)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 10.04 – 9.87 (m, 2H), 9.38 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 8.03 – 7.98 (m, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 6H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.00 (s, 2H), 5.14 (td, *J* = 12.6, 5.1 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 4.44 – 4.12 (m, 2H), 3.98 – 3.86 (m, 12H), 3.80 – 3.68 (m, 10H), 3.64 – 3.52 (m, 12H), 3.38 – 3.33 (m, 12 H), 3.26 – 3.19 (m, 3H), 3.14 (q, *J* = 5.8 Hz, 5H), 2.37 – 2.30 (m, 4H), 2.09 – 1.74 (m, 4H), 1.62 – 1.40 (m, 9H), 0.88 – 0.79 (m, 9H), 0.76 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). LC-MS: M+H=1742.9

化合物 UBI-1211 的合成方法



步骤 1: UBI-1211c (V1318-111)

化合物 **UBI-1211a** (2 g, 5.7 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 后加入 **UBI-1211b** (1.1 g, 6.8 mmol) 以及 K_2CO_3 水溶液 (10 mL)。该反应室温下反应 1 小时。反应液除去四氢呋喃后通过反相柱纯化(甲醇/水=0%~25% 45 分钟, 0%收集)得到白色固体粗产物。该粗产物通过 3N HCl 酸化后再反相柱纯化(甲醇/水=0%~80% 45 分钟, 25%收集)得到黄色油状目标产物 **UBI-1211c** (1g, 收率 41%)。LCMS $[M+H]^+ = 434.3$

步骤 2: UBI-1211d (V1318-112)

化合物 **UBI-1211c** (200 mg, 0.46 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 后加入 HATU (191 mg, 0.50 mmol) 以及 DIEA (163 mg, 1.26 mmol)。室温反应 20 分钟后加入 VC1001(**UBI-1207**) (159 mg, 0.42 mmol), 然后室温反应 16 小时。反应液浓缩后通过反相柱纯化(甲醇/水=0%~95% 45 分钟, 50%收集)得到 200mg 无色油状粗产物。该粗产物再通过 Prep-TLC (甲醇/二氯甲烷=1/10) 得到无色油状目标产物 **UBI-1211d** (100 mg, 收率 27%)。 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.59 – 7.47 (m, 2H), 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.71 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.91 – 3.37 (m, 26H), 3.19 – 2.98 (m, 2H), 2.68 (m, 12H), 1.49 – 1.36 (m, 2H), 1.12 – 0.70 (m, 6H)。

步骤 3: UBI-1211f(V1318-114)

化合物 **UBI-1211d** (100 mg, 0.13 mmol), **UBI-1211e** (76 mg, 0.25 mmol) 溶于 DIPEA (0.3 mL) 以及 N, N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 后室温反应 18 小时。该反应通过反相柱纯化 column(乙腈/水= 5%~50% 40min, 40%收集)。冻干后得到浅黄色固体目标产物 **UBI-1211f** (27 mg, 收率 22%)。LCMS $[M+H]^+ = 960.3$

步骤 4: UBI-1211 (V1318-115)

化合物 **UBI-1211f** (27 mg, 0.03 mmol) 以及 **199** (26 mg, 0.03 mmol), HOBT (4 mg, 0.03 mmol), DIEA (7 mg, 0.06 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (0.3 mL) 后室温反应 36 小时。反应液通过 Prep-HPLC 纯化得到白色固体目标产物 **UBI-1211** (10 mg, 收率 21%)。LCMS $[M+H]^+ = 1715.6$ 。

实施例 3.2 ACTED 化合物的合成

实施例 3.2.1

化合物 TECP(磷酸三(2-氯乙基)酯)(67 μ L, 5mmol/L in PBS 缓冲溶液 PH=7.4)在 0°C 下加入到抗 CD33 抗体 (2.5mg, 5mg/mL) 的 PBS 缓冲溶液中, 混合均匀后 37°C 下孕育 2 小时。反应液超滤 5 次(500rpm, 5min) 并用 PBS 缓冲溶液置换。然后将反应液冷却到 4°C 后加入带有链接子的 TED (53ul, 5mmol/L N, N-二甲基甲酰胺溶液), 4°C 下反应 1 小时。加入 L-半胱氨酸搅拌 10 分钟。超滤 5 次(14krpm, 5min)后浓缩得到澄清的 ACTED 溶液。

分析条件:

HIC 柱的洗脱方法:

Time (min)	% B
0.0	0
12.0	100
12.1	0
18.0	0

流动相 A: 1.5M $(NH_4)_2SO_4$ 缓冲溶液: PH=6.9-7.1.

198.21g $(NH_4)_2SO_4$ 溶解到 800 mL 水, 定容至 1L。用 Na_2HPO_4 (25mM) 调制 PH=7.

流动相 B: 0.025M K_2HPO_4 和 0.025M KH_2PO_4 缓冲溶液: PH=6.9-7.1.

a: S1:0.025M K_2HPO_4 : 4.35g K_2HPO_4 溶解到 800mL 水中, 定容至 1L

b: S2:0.025M KH_2PO_4 : 3.4g K_2HPO_4 溶解到 800mL 水中, 定容至 1L

c: 取 S1 (610mL)和 S2 (390mL) 混合后加入 0.025M K_2HPO_4 缓冲溶液, 调节 PH= 6.9-7.1.

d: 取 c 75% +异丙醇 (25%) 配制成流动相 B

备注: 所有流动相均需要滤膜过滤。

ACTED 化合物的实例:

表 C: ACTED 化合物

例子	结构	DAR (Drug Antibody ratio)
AC-721(UB-180721)	Anti-CD33-Ab-MC-VC-633	2.0
AC-252(UB-180752)	Anti-CD33-Ab-MC-VC-680	4.0
AC-222(UB-180722)	Anti-CD33-Ab-MC-VC-680	2.0
AC-253(UB-180753)	Anti-CD33-Ab-MC-VC-699	3.6
AC-305(UB-180805)	Anti-CD33-Ab-PEG5-VC-699	2.3
AC-306 (UB-180806)	Anti-CD33-Ab-PEG5-VC-699	3.6
AC-825(UB-180825)	Anti-CD33-Ab-PEG6-VC-699	6.5

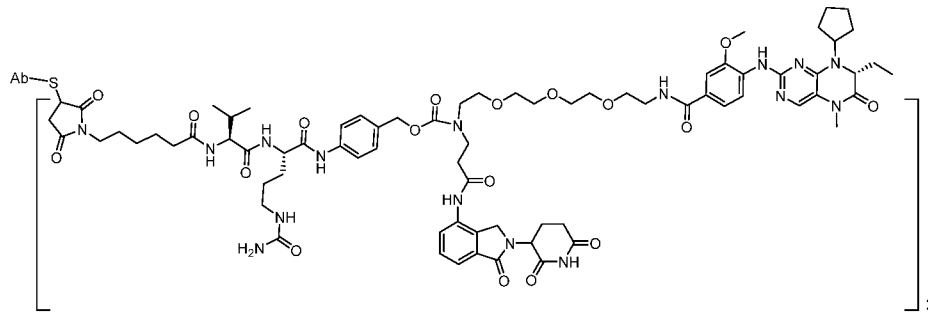
MC和VC是氨基酸的缩写, 其结构如下:

MC	VC (Val-Cit)	VC-PAB (Val-Cit-PAB)

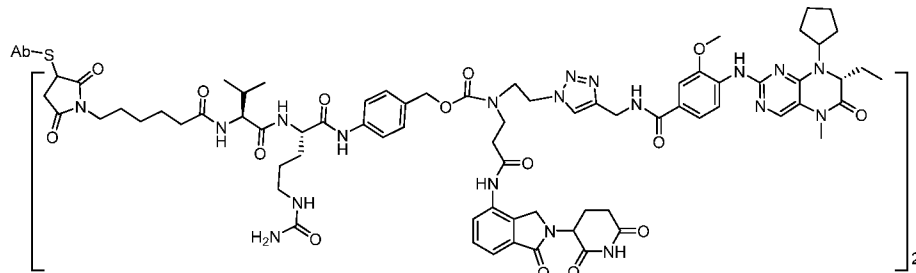
PEG5和PEG6是指 $(-CH_2-CH_2-O-)_5$ 和 $(-CH_2-CH_2-O-)_6$;

Anti-CD33-Ab是指抗CD33抗体。

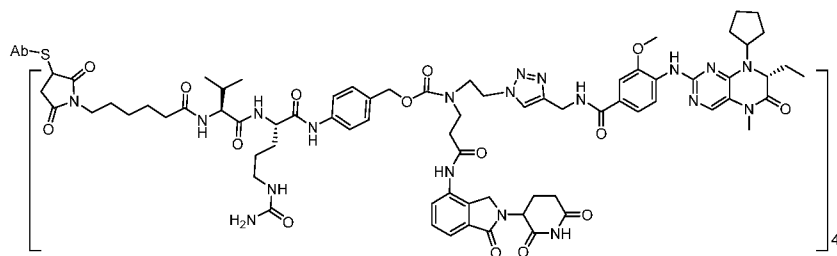
UB-180721:



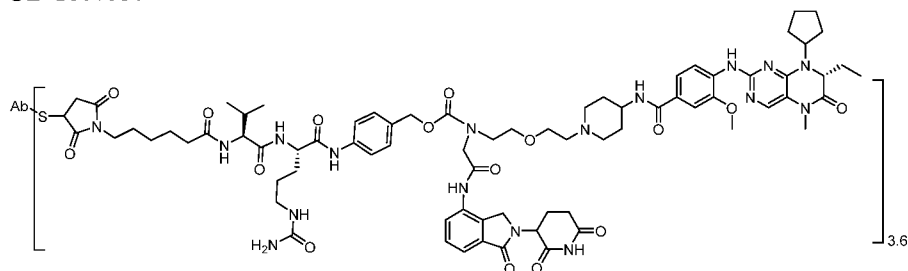
UB-180722:



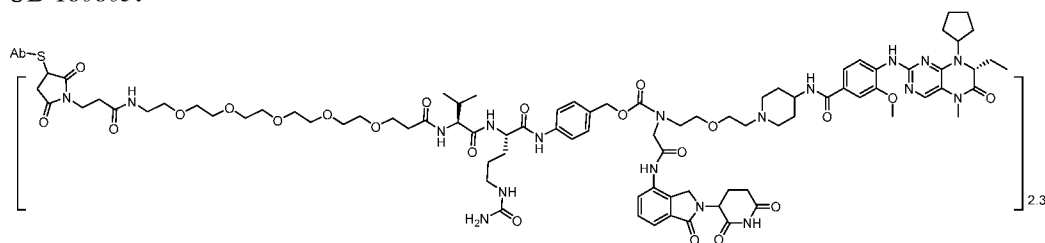
UB-180752:



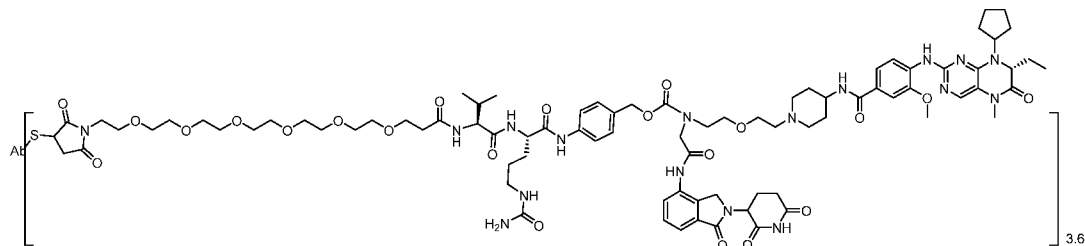
UB-180753:



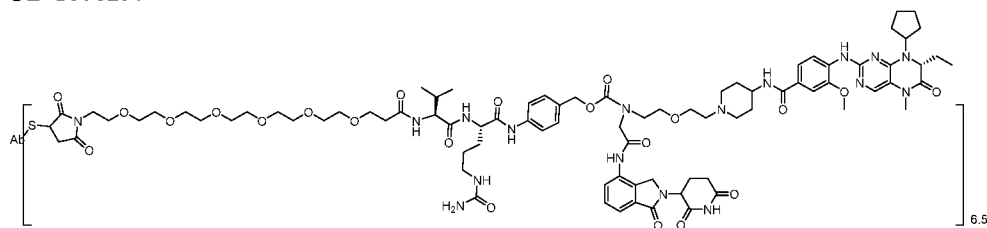
UB-180805:



UB-180806:



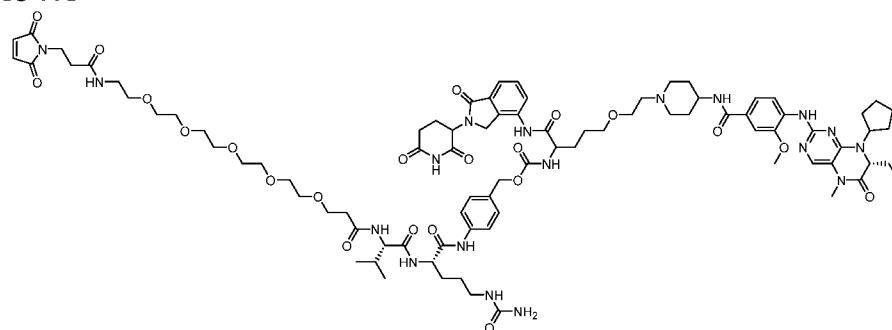
UB-180825:



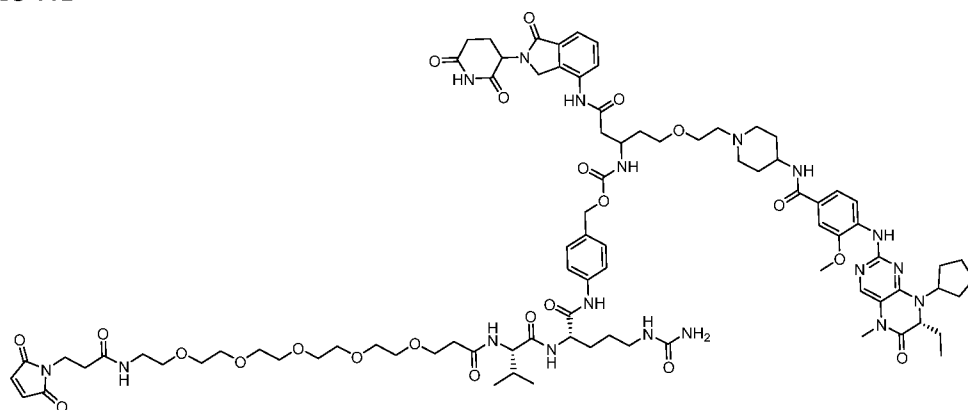
各式中，Ab 代表抗体。

类似地，以 AC-001~AC-006 为带有链接子的 TED 合成了一系列 DAR 在 2~5 范围内的 ACTED 化合物。

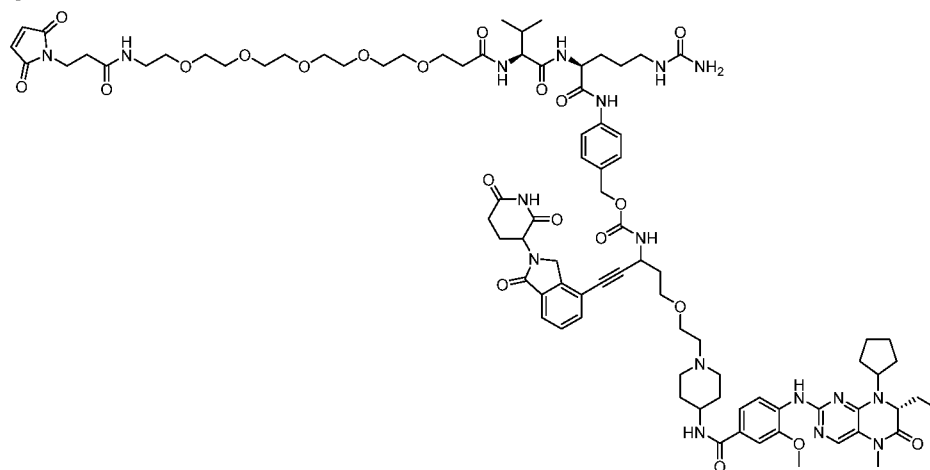
AC-001



AC-002

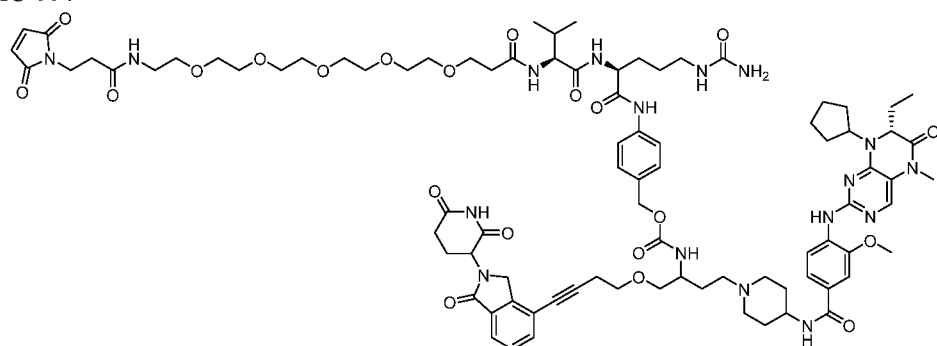


AC-003

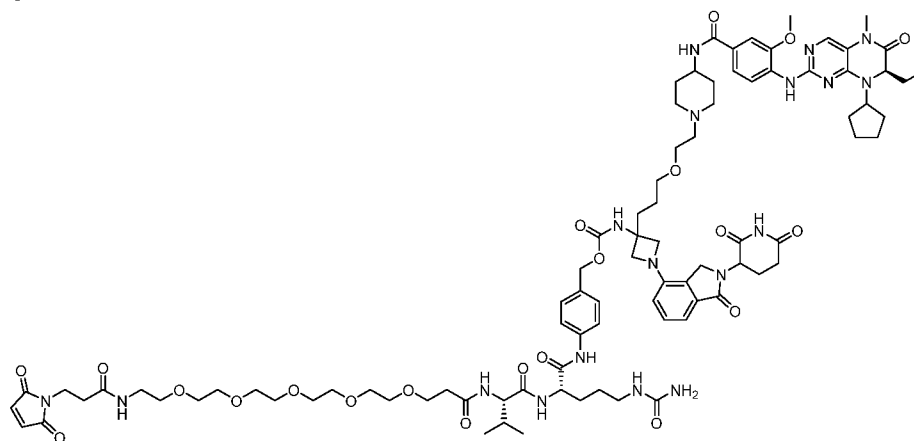


5

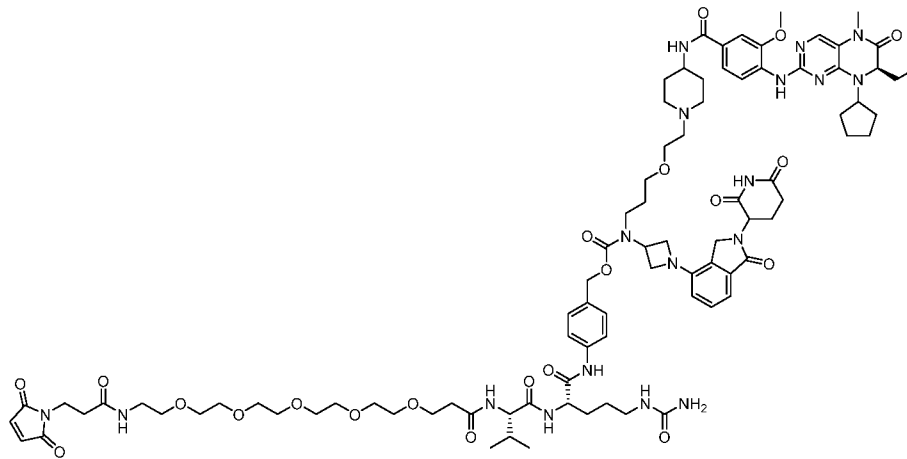
AC-004



AC-005

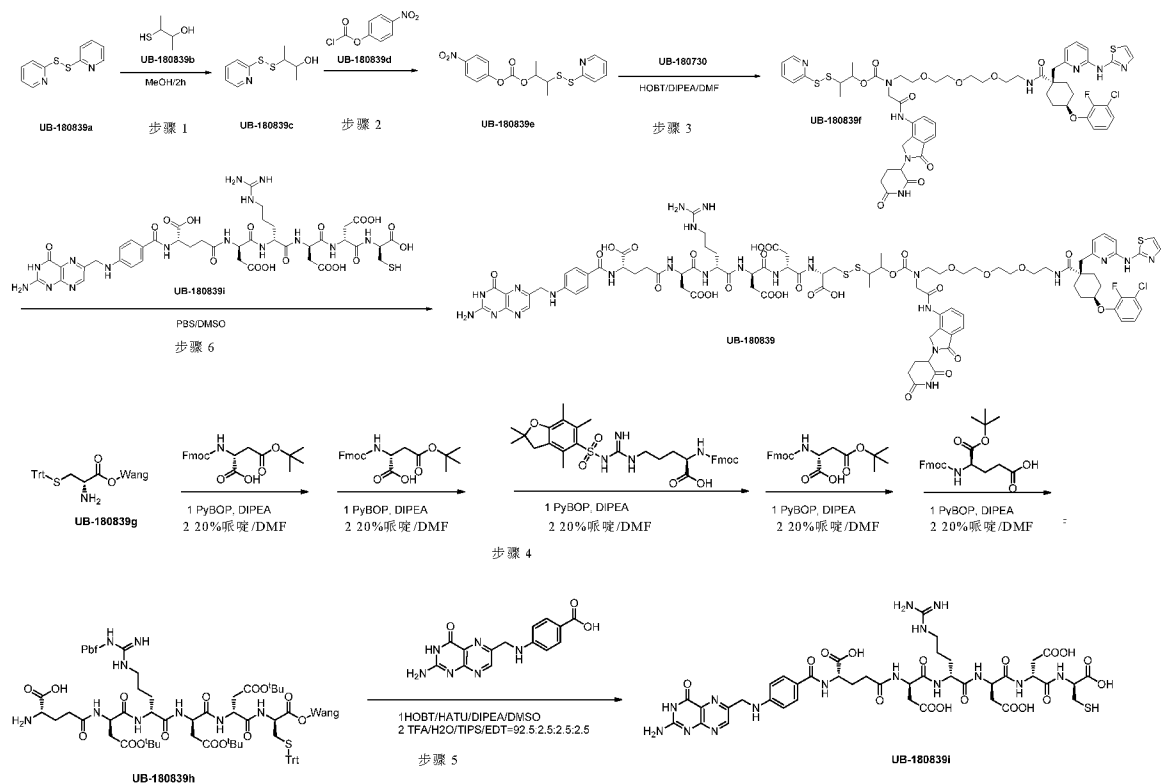


AC-006

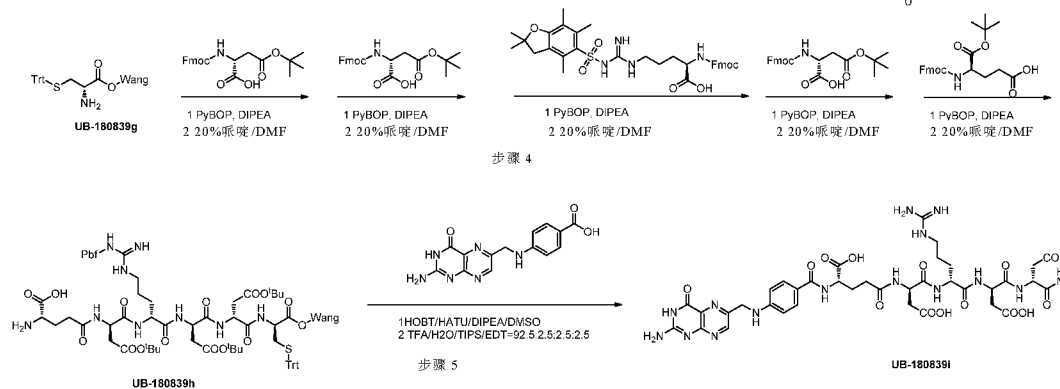


实施例4：叶酸偶联TED的制备

化合物 UB-180839 (FR-多肽(Peptide)-连接基团(Linker)S-S-730)的合成方法



5



步骤 1: UB-180839c

化合物 UB-180839a (500 mg, 2.3 mmol) 溶于甲醇(10 mL) 后加入UB-180839b (80 mg, 0.76 mmol), 该反应在氮气保护下室温过夜。反应液浓缩后得到粗产物, 该粗产物通过柱层析分离(乙酸乙酯/二氯甲烷=1/10)得到无色油状粗产物UB-180839c (300 mg, 收率61%)。

步骤 2: UB-180839e

化合物 UB-180839c (300 mg, 1.4 mmol)溶于二氯甲烷 (10 mL) 后加入 UB-180839d (309 mg, 1.5 mmol) 以及TEA (282 mg, 2.8 mmol)。该反应在氮气保护下室温过夜。反应液浓缩后通过反相柱纯化(甲醇/水=5%-95%, 在70%收集)得到黄色油状目标产物 UB-180839e (80 mg, 收率15%)。

步骤 3: UB-180839f

化合物 UB-180839e (20 mg, 0.05 mmol) 以及 UB-180730 (49 mg, 0.05 mmol), HOBT (7 mg, 0.05 mmol),

DIEA (14 mg, 0.11 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (2 mL), 该反应在室温下反应 36 小时。反应液通过制备得到白色固体产物 UB-180839f (10 mg, 收率 16%)。

步骤4: UB-180839h

5 化合物 UB-180839g 的树脂放置在带过滤装置的反应器中, 加入 50 mL 二氯甲烷, 摇床反应 1 h。过滤后得到树脂, 加入到哌啶/DMF (1 : 4) 溶液中反应 15 分钟, 然后用无水 DMF (5 x 30 mL x 0.5 min) 洗涤后得到树脂。

N-苄氧羰基-D-天冬氨酸-4-叔丁酯 (3.8 g, 9.2 mmol), PyBOP (7.2 g, 13.8 mmol), DIPEA (2.4 mL, 6.9 mL) 溶于 DMF, 然后加入树脂。混合物在摇床上反应 2 h。然后用 DMF (5 x 30 mL x 0.5 min) 洗涤, 得到的树脂加入到哌啶/DMF (1 : 4) 溶液中反应 15 分钟, 然后用无水 DMF (5 x 30 mL x 0.5 min) 洗涤后得到树脂。

10 N-苄氧羰基-D-天冬氨酸-4-叔丁酯 (3.8 g, 9.2 mmol), PyBOP (7.2 g, 13.8 mmol), DIPEA (2.4 mL, 6.9 mL) 溶于 DMF, 然后加入树脂。混合物在摇床上反应 2 h。然后用 DMF (5 x 30 mL x 0.5 min) 洗涤, 得到的树脂加入到哌啶/DMF (1 : 4) 溶液中反应 15 分钟, 然后用无水 DMF (5 x 30 mL x 0.5 min) 洗涤后得到树脂。

Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH (6 g, 9.2 mmol), PyBOP (7.2 g, 13.8 mmol), DIPEA (2.4 mL, 6.9 mL) 溶于 DMF, 然后加入树脂。混合物在摇床上反应 2 h。然后用 DMF (5 x 30 mL x 0.5 min) 洗涤, 得到的树脂加入到哌啶/DMF (1 : 4) 溶液中反应 15 分钟, 然后用无水 DMF (5 x 30 mL x 0.5 min) 洗涤后得到树脂。

15 N-苄氧羰基-D-天冬氨酸-4-叔丁酯 (3.8 g, 9.2 mmol), PyBOP (7.2 g, 13.8 mmol), DIPEA (2.4 mL, 6.9 mL) 溶于 DMF, 然后加入树脂。混合物在摇床上反应 2 h。然后用 DMF (5 x 30 mL x 0.5 min) 洗涤, 得到的树脂加入到哌啶/DMF (1 : 4) 溶液中反应 15 分钟, 然后用无水 DMF (5 x 30 mL x 0.5 min) 洗涤后得到树脂。

20 N-(9-苄氧羰基)-D-谷氨酸 1-叔丁酯 (3.8 g, 9.2 mmol), PyBOP (7.2 g, 13.8 mmol), DIPEA (2.4 mL, 6.9 mL) 溶于 DMF, 然后加入树脂。混合物在摇床上反应 2 h。然后用 DMF (5 x 30 mL x 0.5 min) 洗涤, 得到的树脂加入到哌啶/DMF (1 : 4) 溶液中反应 15 分钟, 然后用无水 DMF (5 x 30 mL x 0.5 min) 洗涤后得到树脂。

步骤5: UB-180839i

25 蝶酸 (1.75 g, 4.6 mmol) 加入到 DMSO (1 L) 中, 然后加热到 120 °C 溶解, 慢慢冷却至室温得到澄清的溶液。然后加入 UBI-180839h (20 g) 的树脂, HATU (5.2 g, 13.8 mmol), DIPEA (7.2 mL)。混合物在摇床反应 16 h。反应液过滤后, 树脂用 DMSO (50 mL x 3), DMF (50 mL x 3), DCM (50 mL x 3) 分别洗涤得到粗品。该粗品加入到 TFA/H₂O/TIPS/EDT=92.5:2.5:2.5:2.5 溶液 (100 mL) 中搅拌 1 h。过滤得到滤液, 浓缩后用反相柱纯化得到 UB-180839i (80 mg)

步骤 6: UB-180839

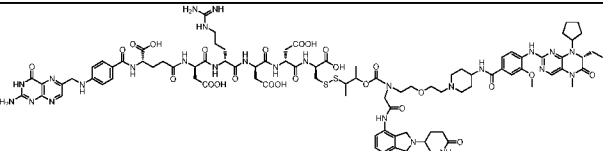
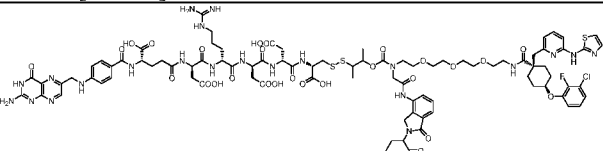
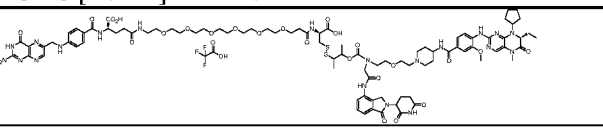
30 化合物 UB-180839g (10 mg, 0.01 mmol) 溶于 DMSO (1 mL) 后加入溶于 PBS (0.5 mL) 和 DMSO (0.5 mL) 的 UB-180839f (27 mg, 0.03 mmol), 该反应液在室温下过夜。反应液通过制备得到白色固体产物 UB-180839 (1.0 mg, 收率 2%)。

化合物 UB-180838 (FR-多肽-连接基团 S-S-699) 的合成方法同 UB-180839

化合物 UB-180829 (FR-多肽-连接基团 S-S-699) 的合成方法同 UB-180839

表 D 为叶酸偶联 TED 分子 829, 838, 839 的分析数据

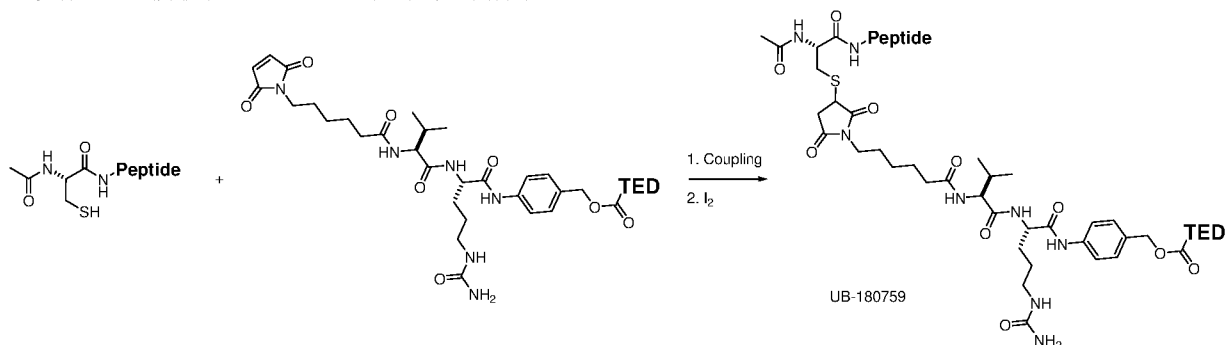
35 表 D

838	
	LCMS $[M/2+1]^+ = 1036.0$
839	
	LCMS $[M/2+1]^+ = 1056.4$
829	
	LCMS $[M/2+1]^+ = 953.0$

实施例5：多肽分子偶联TED

多肽CAADGCTWEVWGRECWY-NH₂的合成采用常规多肽合成程序。

多肽-TED偶联物UB-180759的合成如下所示：



式中，Peptide(多肽)是指任何多肽药物(例如，序列为“CAADGCTWEVWGRECWY”的多肽)。

将多肽跟TED的偶联反应操作同抗体跟TED的偶联反应操作；多肽偶联TED后的分子需要进一步氧化。氧化操作如下：

取多肽40mg(纯度75%，即 $40 \times 0.75 / 3710.7 = 0.008 \text{ mmol}$)，加入下述溶剂，使浓度约为1mg/mL：50%甲醇水 15 mL，50%乙酸 15 mL，1 N HCl 1mL。碘(253) 8eq 溶于极少量的甲醇；氮气保护，最后加入碘溶液。反应30min之后，加入抗坏血酸(176.12)：直接加入18mg(和剩余的碘的摩尔量大约1:1计算加入)溶于5mL的水，滴加到反应无色即可；反应结束之后体系是略浑浊的白色。用氨水调pH至弱酸性条件。离心之后将上清液冻干，纯化得到化合物UB-180759。检测到MS=3567。

测试例 1 生物学测试

1.1 本发明化合物对 MV4;11 细胞增殖抑制作用的生物学测定

实验材料：

试剂	供应商	货号	批号
MV4;11 细胞系	Viva	/	/
Iscove's 改良的 D μ Lbecco's 培养基	Gibco	12200-036	1946620
FBS	Gibco	10091-148	1735161
pen-strep	Gibco	15140-122	1953108
胰蛋白酶-EDTA (0.25%), 酚红	Thermo	25200056	1951208
DPBS	Thermo	14190144	1952086

细胞滴度-Glo	Promega	G7573	0000310975
----------	---------	-------	------------

实验方法:

1)缓冲液配制

MV4;11 细胞培养液: Iscove's 改良的 D μ Lbecco's 培养基加 10% FBS 和 1/100pen-strep。

2)实验步骤:

- 5 (1) MV4;11 细胞用细胞培养液传代培养, 取生长状态良好的细胞接种于 96 孔板, 每孔 100 μ L, 每孔细胞数为 20000, 于 37 $^{\circ}$ C, 5%CO₂ 细胞孵育箱中培养过夜。

(2) 将药物用二甲亚砜(DMSO)配置成 10mM 的储存液。将化合物稀释(以此保证培养体系中 DMSO 浓度为 1%), 每个浓度做 2 个孔重复。取稀释好的化合物加到细胞培养孔(终浓度为 100 μ M, 33 μ M, 11 μ M...), 轻轻振荡混匀。另外设置 2 个只加细胞的阴性对照孔(保证培养体系中 DMSO 浓度为 1%)。

10 3)结果检测:

- (1) 培养 72 小时后, 每孔加 50 μ L Cell Titer-Glo, 室温孵育 10 分钟。
 (2) 用 Envision 读取化学发光信号值。
 (3) 数据用软件 GraphPad Prism 中 Dose-response-inhibition 方程分析, 得出 IC₅₀ 值。

15 1.2 本发明化合物 PLK1 蛋白表达生物学测定

实验材料:

试剂	供应商	货号	批号
MV4;11 细胞系	Viva	/	/
RIPA 裂解和提取缓冲液	Thermo	89900	TD265751
Complete Tablets EDTA-free	Roche	4693132001	27423500
Novex™ 4-20%三甘氨酸迷你凝胶, WedgeWell™格式, 12 孔	Invitrogen	XP04202BOX	18052448
PageR μ Ler™加预染蛋白梯	Thermo		
Novex™ Tris-Glycine SDS 电泳缓冲液 (10X)	Thermo	LC2675	1952401
Novex™ Tris-Glycine 转移缓冲液 (25X)	Thermo	LC3675	1934476
Pierce™ 20X TBS Tween™ 20 缓冲液	Thermo	28360	TD265259
SuperSignal™ West Femto 最大灵敏度基板	Thermo	34095	TE265690
硝化纤维素膜	Amersham	10600001	A14115264
PLK1 (208G4) 兔单抗(Rabbit mAb)	Cell Signaling	4513	/
GAPDH (D16H11) XP® 兔单抗	Cell Signaling	5174	/
抗-兔 IgG, HRP 连接的抗体	Cell Signaling	7074P2	/

实验方法:

1)缓冲液配制

1x 电泳缓冲液	稀释 Novex™ Tris-甘氨酸 SDS 电泳缓冲液 (10X) 至 1X
1x 转移缓冲液	稀释 Novex™ Tris-甘氨酸 转移缓冲液 (25X)至 1X, 加入 20% 甲醇
1x TBST	稀释 Pierce™ 20X TBS Tween™ 20 Buffer 至 1X
封闭液	1x TBST 加入 5%脱脂牛奶

2)实验步骤:

- 20 (1) MV4;11 细胞用细胞培养液传代培养后, 取生长状态良好的细胞接种于 6 孔板, 每孔 2ml, 每孔细胞数为 100 万, 于 37 $^{\circ}$ C, 5%CO₂ 细胞孵育箱中培养过夜。

(2) 将药物用二甲亚砜(DMSO)配置成 10mM 的储存液。取稀释好的化合物加到细胞培养孔(保证培养体系中 DMSO 浓度为 0.1%), 轻轻振荡混匀。另外设置阴性对照孔(加等量 DMSO)。

- 25 (3) 培养 6 小时后, 用 RIPA 细胞裂解液裂解细胞, 提取蛋白, 用 BCA 试剂盒测蛋白浓度。加 2X 蛋白上样缓冲液, 100 $^{\circ}$ C加热 10 分钟后样品放-20 $^{\circ}$ C保存。

- (4) 每孔蛋白量为 25μg 的蛋白量上样到聚丙烯酰胺凝胶，进行电泳。
- (5) 蛋白质从聚丙烯酰胺凝胶转移到 PVDF 膜上，加 5%脱脂牛奶室温封闭 1 小时。
- (6) 一抗(PLK1 (208G4) 兔 mAb 和 GAPDH (D16H11) XP® 兔 mAb)4℃孵育过夜，TBST 溶液洗膜三次每次 10 分钟。

5 (7) 二抗(Anti-rabbit IgG, HRP-连接的抗体)室温孵育 1 小时，再用 TBST 溶液洗膜三次每次 10 分钟。

3)结果检测:

最后加显色液(SuperSignal™ West Femto 最大灵敏度底物)显色，用自动化学发光仪(ChemiDoc XRS+ (BIO-RAD))拍照，收集图片，分析。

10 1.3 本发明化合物对 PLK1 酶活性抑制作用的生物学测定

实验材料:

试剂	供应商	货号	批号
ADP-Glo™激酶测定	promega	V9101	0000312764
ADP-Glo™试剂	promega	V912A	0000234146
激酶检测缓冲液(Kinase Dection Buffer)	promega	V913A	0000310185
激酶检测底物(Kinase Dection Substrate)	promega	V914A	0000233450
超纯 ATP	promega	V915A	0000301398
ADP	promega	V916A	0000307789
PLK1 激酶酶系统	promega	V2841	0000322411
PLK1, 活性	promega	/	P1590-7 C306
酪蛋白, 去磷酸化	promega	/	C2090-7 D205
5x 反应缓冲液 A	promega	/	M2814-6 C523
DTT	promega	/	G1379-9

实验方法:

1)缓冲液配制

酶反应缓冲液: 使用 ddH2O 稀释 5X 缓冲液至 1X，加入 50 uM DTT。

15 2)实验步骤:

- (1) 使用 1X 缓冲液稀释酶，底物和 ATP。
- (2) 加入 2μL2.5X 酶溶液至每个孔。
- (3) 加入 1μL 稀释好的化合物至每个孔，室温孵育 15 分钟。
- (4) 加入 2μL2.5X 底物/ATP 混合液到每个孔，室温孵育 1 个小时。
- (5) 加入 5μLADP-glo 至每个孔，室温孵育 40 分钟。
- (6) 加入 10μL 检测试剂，室温孵育 30 分钟。

3)结果检测:

- (1) 使用 Envision 读取化学发光信号值。
- (2) 数据用软件 GraphPad Prism 中 Dose-response-inhibition 方程分析，得出 IC50 值。

25 1.4 本发明化合物 BRD4 (Bromodomain containing protein 4)蛋白表达生物学测定
测试方法类似 1.2PLK1 蛋白表达生物学测定。

30 1.5 本发明化合物 PLK1 (Polo-like kinase 1)蛋白表达生物学测定
测试方法类似 1.2PLK1 蛋白表达生物学测定。

1.6 生物测试结果

1.2、1.4 及 1.5 的蛋白表达测试结果如图 2 所示。

以下分子对 MV4;11 细胞抑制活性 IC_{50} 在 0.1nM-10M 之间: UB-180510, UB-180519, UB-180523, UB-180525, UB-180529, UB-180537, UB-180539, UB-180541, UB-180545, UB-180552, UB-180553, UB-180554, UB-180564, UB-180566, UB-180594, UB-180601, UB-180602。

以下分子对 Hela 细胞抑制活性 IC_{50} 在 0.1nM-10M 之间: UB-180512, UB-180525。

以上结果表明, 本发明提供了一类靶向蛋白酶降解(TED)分子, 由靶向作用于目标蛋白的小分子化合物单元、E3 泛素连接酶结合单元和连接单元组成, 能够与 PLK 和/或 BRD4 蛋白进行结合, 促使 PLK1 和/或 BRD4 蛋白更易被蛋白酶降解, 从而起到抑制细胞增殖的作用, 可以作为蛋白降解的药物。本发明提供的化合物对 MV4-11 细胞增殖具有很好的抑制作用, 说明本发明化合物可以制备成为抗肿瘤药物, 特别是用于治疗急性髓细胞性白血病(Acute myeloid leukemia, AML)。

测试例 2

(2.1) 细胞增殖实验:

试剂: RPMI-1640 培养基、McCoy's5A 培养基、IMDM 培养基、MEM 培养基、L-15 培养基、胎牛血清、青-链双抗、胰蛋白酶等、2-mercaptoethanol、NEAA、pyruvate 等。

本实验使用的肿瘤细胞株, 如表 1.1 所示:

表1.1 肿瘤细胞株列表

No.	细胞名称	细胞来源
1	人结肠癌 HT-29	中科院上海细胞库(CAS)
2	人结肠癌 HCT-116	中科院上海细胞库(CAS)
3	人小细胞肺癌 NCI-H82	美国模式培养物集存库(ATCC)
4	人单核细胞白血病 THP-1	中科院上海细胞库(CAS)
5	人急性粒-单核细胞白血病 HL-60	中科院上海细胞库(CAS)
6	人脑胶质瘤细胞 U-87 MG	中科院上海细胞库(CAS)
7	人宫颈腺癌细胞 Hela	中科院上海细胞库(CAS)
8	人乳腺癌 MDA-MB-231	中科院上海细胞库(CAS)
9	人急性淋巴母细胞白血病细胞 MOLT-4	中科院上海细胞库(CAS)
10	人卵巢癌 SK-OV-3	中科院上海细胞库(CAS)
11	人单核细胞白血病 HL-60	中科院上海细胞库(CAS)
12	人单核细胞白血病 MV4-11	美国模式培养物集存库(ATCC)

细胞进行常规培养, 细胞铺板前至少传 2 代以上。收集处于对数生长期细胞, 制备成单细胞悬液并计数, 调整细胞浓度至所需浓度, 以每孔加入 100 μ l 接种到 96 孔细胞培养板内。每孔加入 100 μ L 受试化合物的完全培养基, 每个浓度皆设 2 个复孔, 5 倍梯度往下稀释, 继续培养 72 h。所有细胞都进行相对应受试样品的 EC_{50} 测定。

使用 Alarm blue 法检测各孔荧光强度, 并计算 EC_{50} 。

EC_{50} 由以下公式计算:

$$Y = \text{Max} + (\text{Min} - \text{Max}) / [1 + (X/EC_{50}) \times \text{Slope}]$$

其中 Min、Max 和 Slope 分别表示最小值、最大值和斜率。

(2.2)流式细胞实验

为检测 Ab.及 ACTED 与细胞表面靶受体(CD33, DLL3)的结合能力, 将细胞铺到 96 孔板后, 加一抗 4 度孵育 1 个小时, 然后用含 1%BSA 的 PBS 洗两遍, 然后二抗 4 度避光孵育半小时, 洗三遍后用流式细胞仪分析。

为检测 Ab.及 ACTED 的内吞, 细胞先用抗体或抗体蛋白降解剂偶联物处理一定时间后, 用 1% BSA 的 PBS 清洗两遍, 而后二抗 4 度避光孵育半小时。为检测细胞表面靶受体的水平, 细胞和 FITC-抗人 CD33 或 DLL3 抗体 4 度避光孵育半小时, 最后洗三遍, 用流式细胞仪检测。

(2.3)蛋白质印迹

细胞用化合物处理一定时间后, 离心收集细胞, PBS 清洗后, 加入 RIPA buffer 裂解细胞; 细胞裂解液加入 Loading buffer 后取适量体积缓慢加到胶板对应的孔中, 跑 SDS-PAGE 胶(4%-12%)。跑胶结束后转到 PVDF

膜上,用 5%脱脂奶粉室温封闭 1 小时。将膜放到用 5%脱脂奶粉稀释的一抗中,4 度慢摇过夜。一抗孵育结束后,用 TBST 摇床洗膜 3 次;加入与一抗对应的用 5%脱脂奶粉稀释的二抗,室温慢摇 1 小时。二抗孵育结束后,再次用 TBST 摇床洗膜 3 次。将 PVDF 膜平放到暗盒中,用 ECL 显影液均匀浸润条带,置于 ChemDoc XRS+ 凝胶成像仪中拍照。使用 ImageJ 软件定量分析蛋白条带强度。

5 计算 DC50

(2.4)体外激酶活性实验

用 1x reaction buffer 将化合物、酶、底物和 ATP 稀释到所需浓度。384 孔板中加入 1 μ L 不同浓度化合物、2 μ L 酶、2 μ L 底物/ATP 混合溶液,室温孵育 1 小时。然后每孔加入 5 μ L ADP-Glo™试剂,室温孵育 40 分钟。最后加入 10 μ L 检测试剂,室温孵育 30 分钟后使用 Envision 检测化学发光信号。

10 计算 IC50

测试结果如表 1.2 所示

表中, $A \leq 10$ nM, 10 nM $< B \leq 100$ nM, 100 nM $< C \leq 1000$ nM, $D > 1000$ nM

UB No.	MV4;11 EC50 nM	HCT116 EC50 nM	NCH82 EC50 nM	HL-60 EC50 nM	HT-29 EC50 (nM)	U-87MG EC50 nM	MDA-MB-231 EC50 nM	THP-1 EC50 nM	Hela EC50 nM	MOL4-4 EC50(nM)	HUVEC EC50 nM	PBMC EC50 nM	Daudi EC50 (nM)	SKO3 EC50 (nM)	U937 EC50 (nM)	A549 EC50 (nM)	PLK1 DC50 (nM) (24h)	PLK1 DC50 (nM) (6h)	BRD4 DC50 (nM) (24h)	BRD4 DC50 (nM) (6h)	BRD4 IC50 nM
UB-180501	D	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180502	B	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180503	C	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180504	B	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180505	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180506	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180509	D	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180510	D	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180511	C	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180512	C	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180513	B	B	A	B	A	B	C	B	A	B	C	C	B	A	A	B	-	-	-	-	B
UB-180514	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180515	D	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180516	D	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180517	B	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180518	D	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180519	B	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180520	B	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180521	D	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180522	C	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180523	B	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	D	-	D	-
UB-180524	B	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180525	B	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180526	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180527	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180528	B	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180529	B	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	D	-	D	-
UB-180530	B	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180531	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180532	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180533	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180534	B	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180535	B	D	-	D	-	-	-	-	-	-	D	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180536	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180537	C	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180538	D	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180539	B	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180540	D	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180541	C	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180542	C	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180543	B	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180544	B	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180545	C	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180546	D	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180547	D	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180548	D	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180549	D	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180550	D	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UB-180551	D	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[illegible]

[illegible]

UB-180663	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-----------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

[illegible]

[illegible]

[illegible]

测试例 3 动物实验

雌性 BALB/c 裸小鼠(只数: 58 只; 周龄: 5-6 周)从北京维通利华实验动物技术有限公司购买, 饲养于苏州圣苏新药开发有限公司 SPF 动物房, 温度 20~25 °C, 相对湿度 40%~70%, 明暗照明各 12 小时; 动物自由饮水及采食。正常喂养约 5 天后, 经兽医检验, 体征状况良好的小鼠可入选本实验。分组前使用记号笔于动物尾根部进行标识, 分组后每只动物均用耳部剪缺方式标识。

人急性单核细胞白血病细胞 MV-4-11, 来源于美国模式培养物保藏所(ATCC, 本实验室液氮冻存)。

在 5% CO₂、37 °C 培养条件下, MV-4-11 细胞在含 10%胎牛血清的 IMDM 培养基中进行常规细胞培养。以 0.25%胰酶消化传代, 根据细胞生长情况进行传代, 传代比例为 1:3 或 1:6。收取对数生长期 MV-4-11 细胞, 细胞计数后重悬于含 50%的 PBS(pH 7.4, 0.01 M)和 50%的 Matrigel 中, 调整细胞浓度至 7.0×10^7 细胞/mL; 将细胞置于冰盒中, 用 1 mL 注射器吸取细胞悬液, 注射到裸鼠前右侧腋窝皮下, 每只动物接种 200 μ L(14×10^6 细胞/只), 建立 MV-4-11 移植瘤模型。定期观察动物状态, 使用电子游标卡尺测量瘤径, 数据输入 Excel 电子表格, 计算肿瘤体积, 监测肿瘤生长情况。待瘤体积达到 100~300 mm³, 淘汰肿瘤体积过大、过小或成瘤不确定的动物, 挑选健康状况良好、肿瘤体积相近的荷瘤鼠, 采用随机区组法分为 4 组(n = 6~8)。实验开始后每周测量 2 次瘤径, 计算肿瘤体积, 同时称量动物体重并记录。

肿瘤体积(TV)计算公式如下:

$$TV(mm^3) = l \times w^2/2$$

其中, l 表示肿瘤长径(mm); w 表示肿瘤短径(mm)。

每次给药前拿取化合物, 配制成一定浓度的给药制剂。

动物分组及给药方案见表 2

表2. 裸鼠移植瘤模型药效实验给药方案

组别	样品	动物数	剂量 (mg·kg ⁻¹)	给药体积 (mL·kg ⁻¹)	给药 途径	给药频率
A	0.01 M PBS (pH 7.4)	6	-	10	i.v.	隔 2 天给予 1 次
B	UB-180752(AC-252)	6	10	10	i.v.	隔 2 天给予 1 次
C	UB-180753(AC-253)	6	10	10	i.v.	隔 2 天给予 1 次
D	UB-180699(199)	8	10	10	i.v.	隔 1 天给予 1 次
E	UB-180699(199)	8	10	10	i.g.	隔 1 天给予 1 次

在实验过程中, 实验人员和兽医需对实验动物的体征和健康状况进行持续观察, 定期称量体重、测量瘤径。相对肿瘤体积(RTV)的计算公式为:

$$RTV = TV_t/TV_{initial}$$

其中, $TV_{initial}$ 为分组给药时测量到的肿瘤体积; TV_t 为给药期间每一次测量时的肿瘤体积。

相对肿瘤增殖率(%T/C)的计算公式为:

$$\%T/C = 100\% \times (RTV_T/RTV_C)$$

其中, RTV_T 表示治疗组 RTV; RTV_C 表示溶剂对照组 RTV。

肿瘤生长抑制率 TGI(%)的计算公式为:

$$TGI = 100\% \times [1 - (TV_{t(T)} - TV_{initial(T)}) / (TV_{t(C)} - TV_{initial(C)})]$$

其中, $TV_{t(T)}$ 表示治疗组每次测量的肿瘤体积; $TV_{initial(T)}$ 表示分组给药时治疗组的肿瘤体积; $TV_{t(C)}$ 表示溶剂对照组每次测量的肿瘤体积; $TV_{initial(C)}$ 表示分组给药时溶剂对照组的肿瘤体积。

动物体重下降率的计算公式为:

$$\text{动物体重下降率} = 100\% \times (BW_{initial} - BW_t) / BW_{initial}$$

其中, BW_t 表示给药期间每次测量的动物体重; $BW_{initial}$ 表示分组给药时的动物体重。

瘤重抑瘤率 IR(%)的计算公式为:

$$IR = 100\% \times (W_C - W_T) / W_C$$

其中， W_C 表示对照组瘤重； W_T 表示治疗组瘤重。

结果分析

5 参见图3，TED化合物在199在MV4;11肿瘤模型老鼠身上以30mpk剂量，每隔一天注射给药，显示出肿瘤萎缩效果。老鼠体重稳定，未观察到老鼠其他异常。

ACTED化合物AC-252,AC-253在MV4;11肿瘤模型老鼠身上分别以10mpk剂量，每隔2天注射给药，都显示出肿瘤生长抑制效果(64%)。老鼠体重稳定，未观察到老鼠其他异常。

10 根据ACTED计算出携带的相应TED分子的量是极其微量的。以253为例，给药剂量是10mpk，折算成TED分子199的剂量，相当于0.014mpk。这个剂量远远低于199本身的给药量30mpk。在如此微量的给药剂量下，如单独使用TED分子199难以观察到预期的肿瘤生长抑制效应。本发明的ACTED类化合物(如表C所示)均表现出类似AC-252,AC-253的优异的抑制肿瘤活性和优良的药代性能。

15 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

权 利 要 求

1. 一种式 I 所示的偶联物:

A-L1-B 式 I

其中:

5 所述 A 为靶标分子的一价基团;

所述 B 为 E3 连接酶配体的一价基团;

所述 L1 为连接 A 和 B 的连接头; 且 L1 如下式 II 所示:

-X-L2-Y- 式 II

其中,

10 当 X 或 Y 为 NH 或 NR 时, X 或 Y 与和它们相连的 L2 链中的一部分共同形成 4-8 元芳香或非芳香杂环; 其中, R 为取代或未取代的 C1-C10 烷基、-(C=O)-R'、(C=O)NH-R'、-NH(C=O)-R'、-SO₂-R'、-NHSO₂-R'、-SO₂NH-R'、-SO-R'、-NHSO-R'、-SONH-R'、-PO₃-R'、-NHCOO-R'、-COO-R'或-NH-CO-NH-R'、-NH-CO-O-R'或-X'-L3-Z; 其中 L3 为连接基团, 而 Z 为多肽元件或者靶标分子 T; 其中, R'选自下组的基团: H、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C3-C8 环烷基、氨基保护基、或者-X'-L3-Z;

15 或

X 和 Y 各自独立地选自下组: -O-、-S-、-NH-、-NR-、-(C=O)NH-、-NH(C=O)-、-SO₂-、-NHSO₂-、-SO₂NH-、-SO-、-NHSO-、-SONH-、-PO₃-、-NHCOO-、-COO-、-NHCOCH₂O-、或-NH-CO-NH-; 其中, R 为取代或未取代的 C1-C10 烷基、-(C=O)-R'、-(C=O)NH-R'、-NH(C=O)-R'、-SO₂-R'、-NHSO₂-R'、-SO₂NH-R'、-SO-R'、-NHSO-R'、-SONH-R'、-PO₃-R'、-NHCOO-R'、-COO-R'或-NH-CO-NH-R'、或-X'-L3-Z; ;

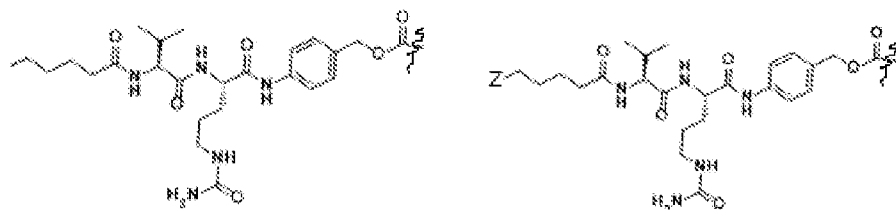
20 其中, L3 为连接基团, 而 Z 为多肽元件或者靶标分子 T; 其中, R'选自下组的基团: H、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C3-C8 环烷基、保护基、或者-X'-L3-Z;

X'选自下组: -O-、-S-、-NH-、-(C=O)NH-、-NH(C=O)-、-SO₂-、-NHSO₂-、-SO₂NH-、-SO-、-NHSO-、-SONH-、-PO₃-、-NHCOO-、-COO-、-COOCH₂-或-NH-CO-NH-;

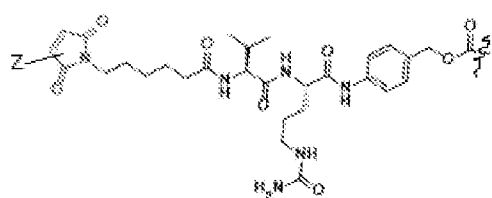
L2 和 L3 各自独立地为选自下组的连接基团:

- 25 (a) 取代或未取代的 5-20 元碳链;
- (b) 取代或未取代的含有 1-5 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-20 元杂碳链;
- (c) 取代或未取代的 5-20 元碳链, 且链中的 1-4 个链原子被选自下组的杂环替换: 含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 4-10 元饱和杂环、含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元部分不饱和或完全不饱和杂环;
- 30 (d) 取代或未取代的含有 1-5 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-20 元杂碳链, 且链中的 1-4 个链原子被选自下组的杂环替换: 含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 4-10 元饱和杂环、含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元部分不饱和或完全不饱和杂环;

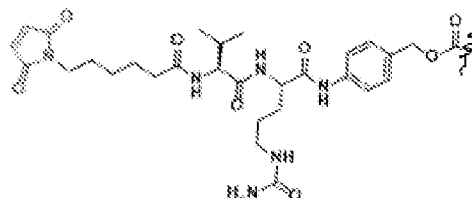
其中, 所述“取代”指基团上的一个或多个(优选为 1、2、3、或 4 个)氢原子被选自下组的取代基所取代: C1-C10 烷基、C3-C8 环烷基、-COOH、-OH、-SH、-NH₂、-NHR、-N(R₁)R₂、-Z、-X'-L3-Z;



35

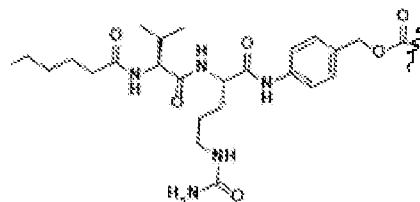


, 或

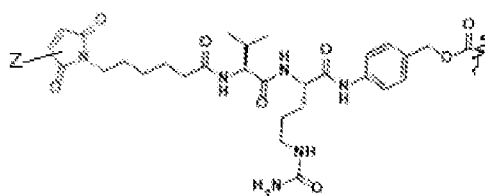
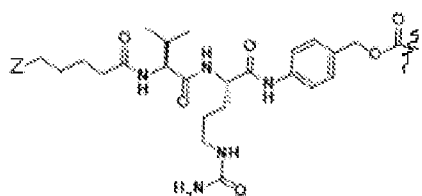


; 其中, Z 为多

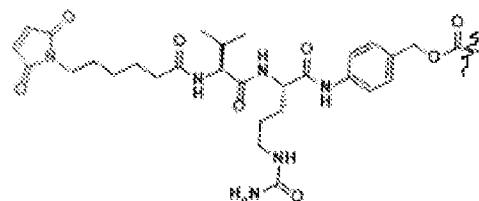
肽元件或者靶标分子 T; 其中, 当取代基为 -Z 时, 则 -Z 仅仅位于 N 原子上; 其中, R₁ 和 R₂ 各自独立地为 H、



C1-C6 烷基、C3-C8 环烷基、氨基保护基、-X'-L3-Z



, 或

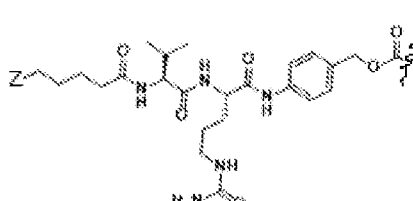
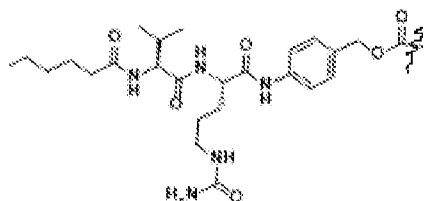


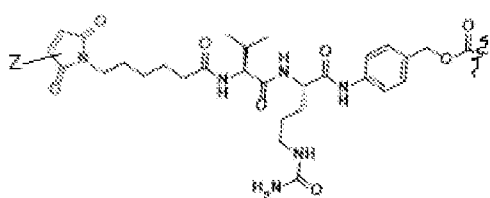
5 ; 其中, R 为取代或未取代的 C1-C10 烷基、-(C=O)-R'、(C=O)NH-R'、-NH(C=O)-R'、-SO₂-R'、-NHSO₂-R'、-SO₂NH-R'、-SO-R'、-NHSO-R'、-SONH-R'、-PO₃-R'、-NHCOO-R'、-COO-R' 或 -NH-CO-NH-R'、-NH-CO-O-R' 或 -X'-L3-Z; ; 其中 L3 为连接基团, 而 Z 为多肽元件或者靶标分子 T; 其中, R' 选自下组的基团: H、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C3-C8 环烷基、保护基、或者 X'-L3-Z。

2. 如权利要求 1 所述的偶联物, 其特征在于, L2 选自下组的连接基团:

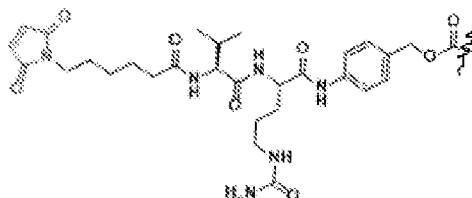
- 10 (a) 取代的 5-20 元碳链;
- (b) 取代的含有 1-5 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-20 元杂碳链;
- (c) 取代的 5-20 元碳链, 且链中的 1-4 个链原子被选自下组的杂环替换: 含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 4-10 元饱和杂环、含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元部分不饱和或完全不饱和杂环;
- 15 (d) 取代的含有 1-5 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-20 元杂碳链, 且链中的 1-4 个链原子被选自下组的杂环替换: 含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 4-10 元饱和杂环、含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元部分不饱和或完全不饱和杂环;

其中, 所述“取代”指基团上的至少一个氢原子被选自下组的取代基所取代: -NHR、-N(R₁)R₂、-Z、-X'-L3-Z、





, 或



; 且当取代基为

-Z 时, 则-Z 仅仅位于 N 原子上;

且其余氢原子若被取代则取代的定义同权利要求 1 中取代的定义。

3. 如权利要求 1 所述的偶联物, 其特征在于, L2 和/或 L3 为选自下组的连接基团:

5

(a) 取代或未取代的 $-(CH_2)_s-$;(b) 取代或未取代的 $-(CH_2)_s-$, 其中, 1-5 个 $-CH_2-$ 被 O 替换;(c) 取代或未取代的 $-(CH_2)_s-$, 其中, 1-2 个 $-CH_2-$ 被 NR 替换和任选地 1-2 个 $-CH_2-$ 被 O 替换; 其中, R 为 H、氨基保护基或 $X'-L3-Z$;

10

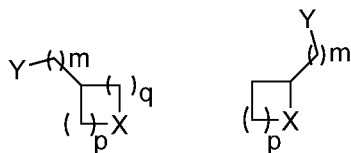
(d) 取代或未取代的 $-(CH_2)_s-$, 其中, 1-4 个 $-CH_2-$ 被含有 1-4 个选自 N、O、S 和 P 的杂原子的五元不饱和杂环替换;(e) 取代或未取代的 $-(CH_2)_s-$, 其中, 1-4 个 $-CH_2-$ 被含有 1-4 个选自 N、O、S 和 P 的杂原子的 4-6 元饱和杂环替换;(f) 取代或未取代的 $-(CH_2)_s-$, 其中, 1-4 个 $-CH_2-$ 被 O 和含有 1-4 个选自 N、O、S 和 P 的杂原子的 4-6 元饱和杂环替换;

15

(g) 二价的含有 1-2 个氮原子的 4-6 元杂环基团;

其中, s 为 5-20 的整数。

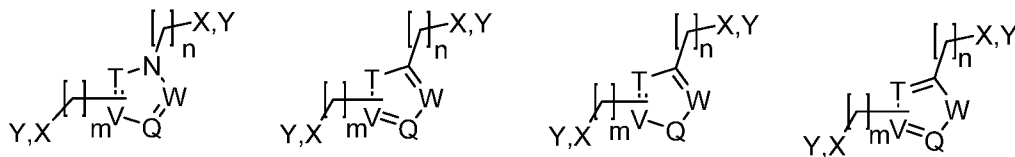
4. 如权利要求 1 所述的偶联物, 其特征在于, 当 X 为 NH 或 NR 时, X 与和它相连的 L2 链中的一部分共同形成 4-8 元杂环,



20

其中, Y 和 R 如上定义; m 为 1-15 的整数; p 和 q 各自独立地为 0、1、2 或 3, 且 $p+q \geq 2$ 。

5. 如权利要求 1 所述的偶联物, 其特征在于, L1 选自下组:



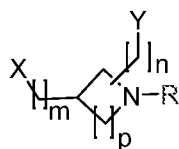
式中, “Y,X”表示该末端为 X 或 Y; 附加条件是一端为 X, 而另一端为 Y;

X 和 Y 如上定义, m 和 n 各自独立地为 0-15 的整数;

25

T、V、Q、和 W 各自独立地为 CH、C=O、S、O、NH 或 NR; R 为 C1-C10 烷基、 $-(C=O)-R'$ 、 $-(C=O)NH-R'$ 、 $-NH(C=O)-R'$ 、 $-SO_2-R'$ 、 $-NHSO_2-R'$ 、 $-SO_2NH-R'$ 、 $-SO-R'$ 、 $-NHSO-R'$ 、 $-SONH-R'$ 、 $-PO_3-R'$ 、 $-NHCOO-R'$ 、 $-COO-R'$ 、 $-NH-CO-NH-R'$ 、 $-NH-CO-O-R'$ 或 $N-X'-L3-Z$; 其中 L3 为连接基团, 而 Z 为多肽元件或者靶标分子 T; R'、X'如权利要求 1 或 2 中定义;

或者, L1 为

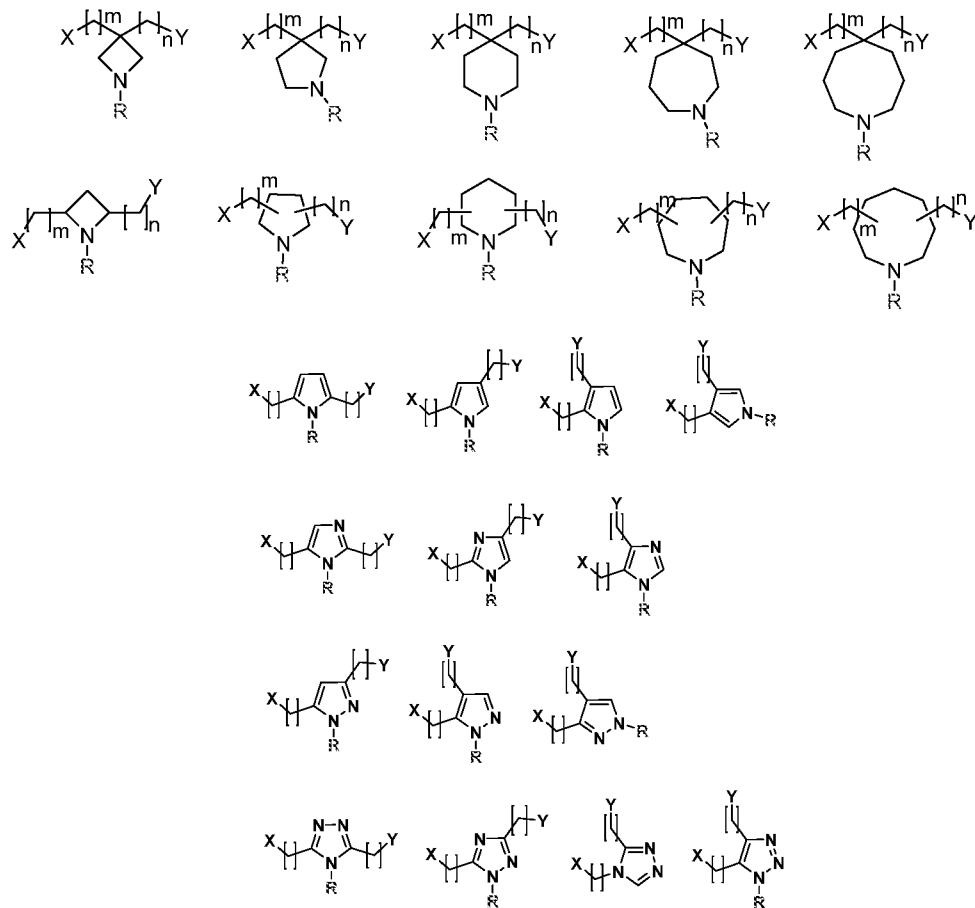


30

其中, X、Y 和 R 如上定义;

m 和 n 各自独立地为 1-15 的整数; ; p 为 1、2 或 3。

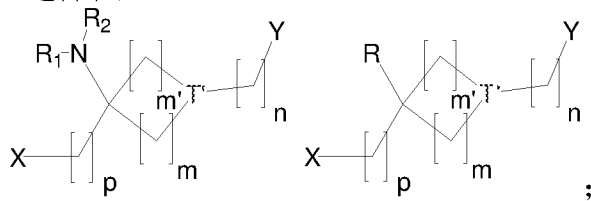
6. 如权利要求 1 所述的偶联物, 其特征在于, L1 选自下组:



5

7. 如权利要求 1 所述的偶联物, 其特征在于,

L1 选自下组:



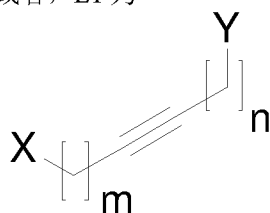
其中, m' 和 m 各自独立地为 0、1、2、3、4 或 5 (较佳地, 0、1、2 或 3), 且 m' 和 m 不同时为 0;

p 和 n 各自独立地为 1-15 的整数; T' 为 N 或 CR_b ; 其中, R_b 选自下组的基团: H、取代或未取代 C1-C6 烷

10 基;

R、 R_1 和 R_2 如权利要求 1 或 2 中定义;

或者, L1 为

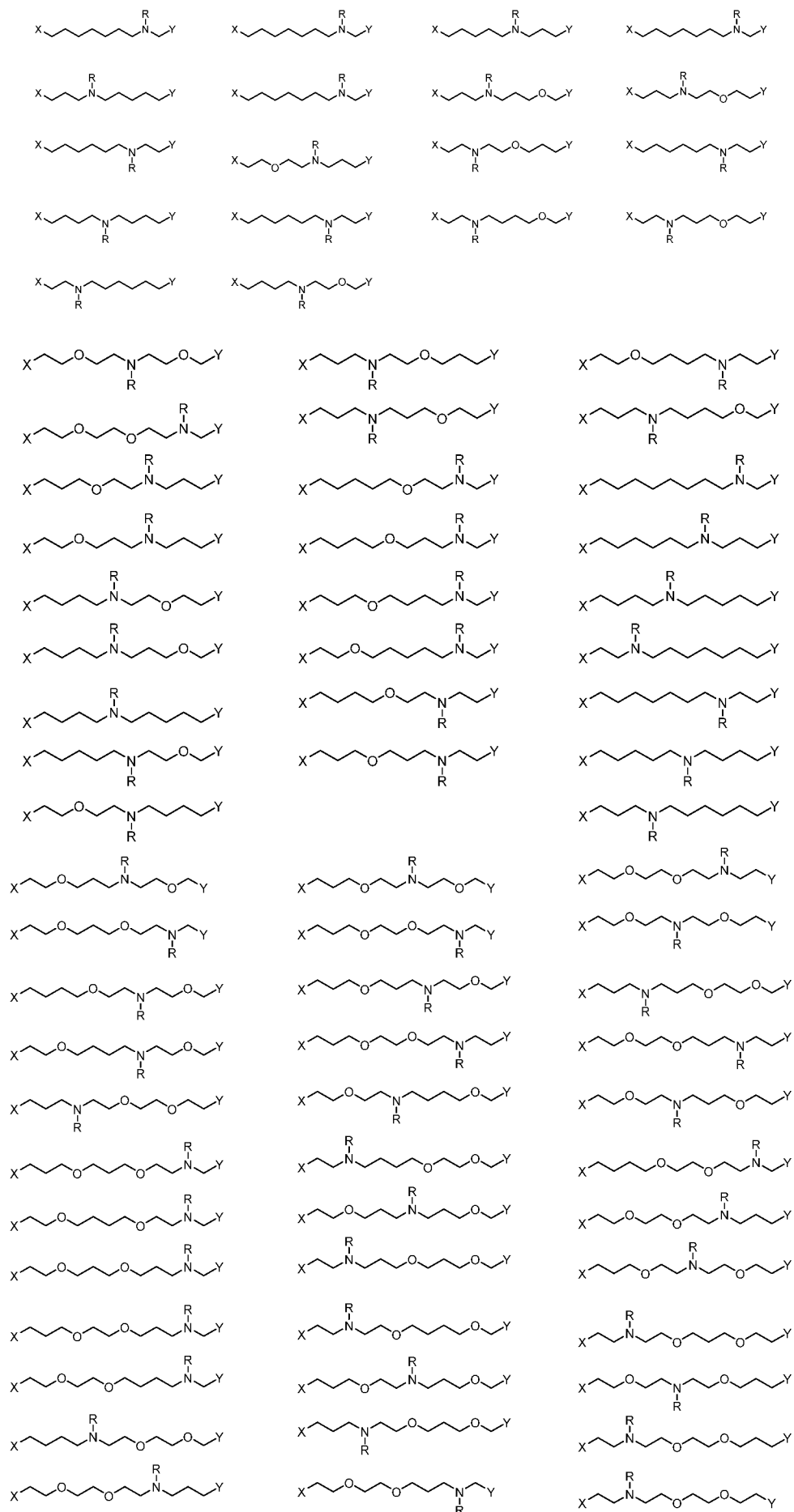


其中, m 和 n 各自独立地为 1-15 的整数。

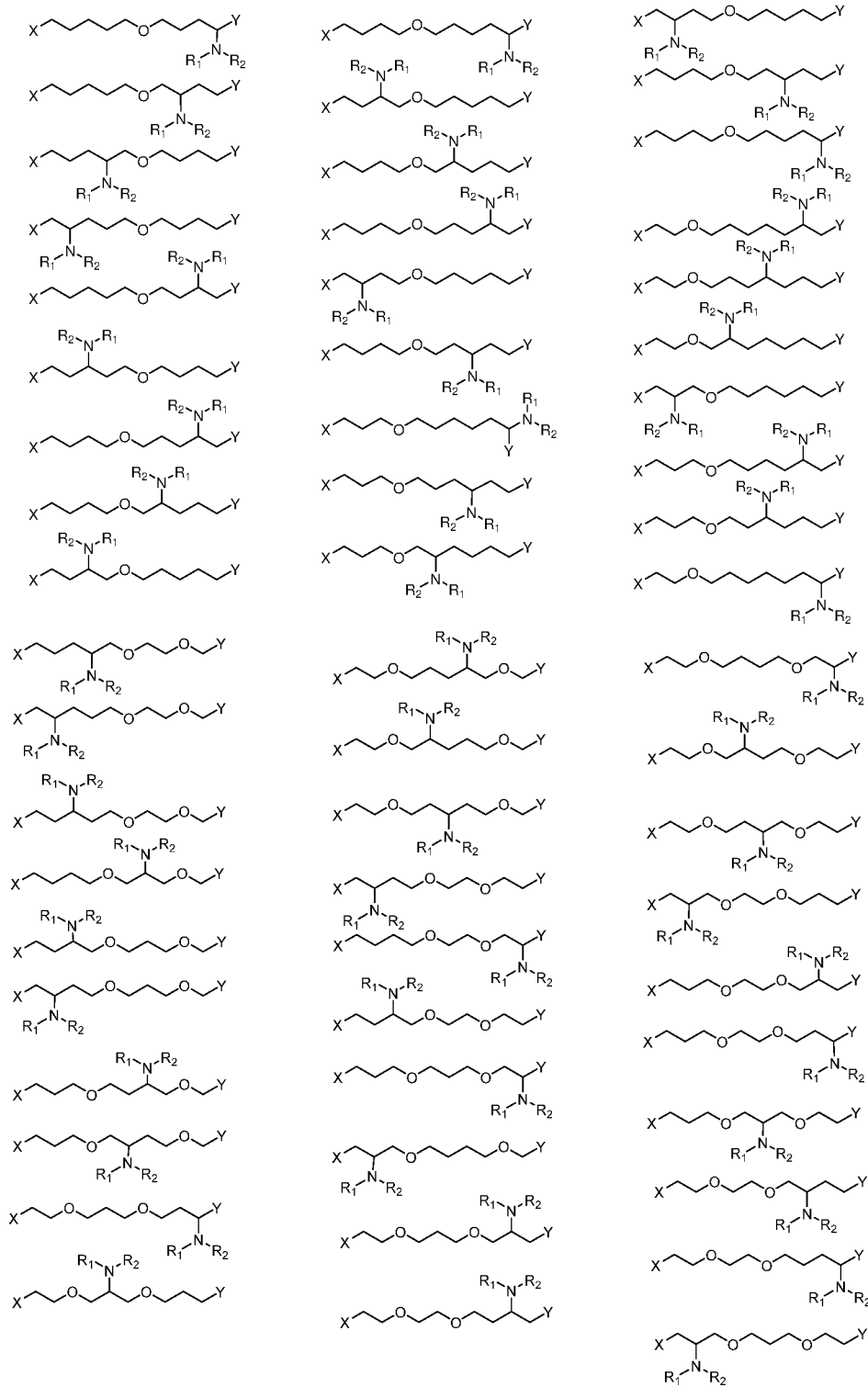
15

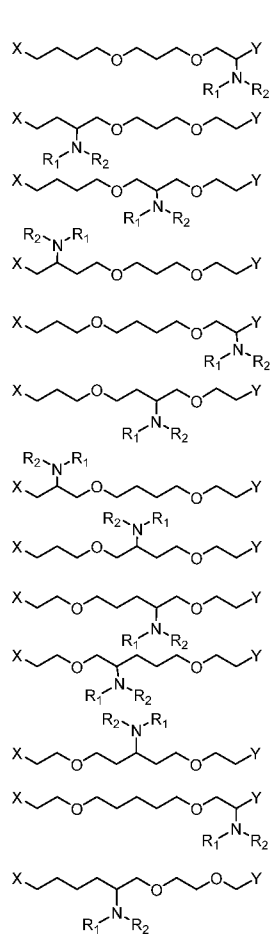
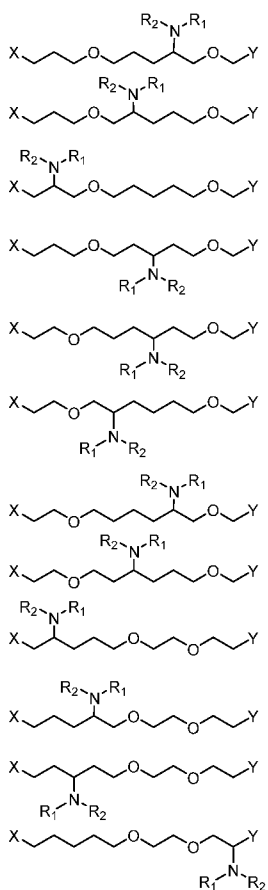
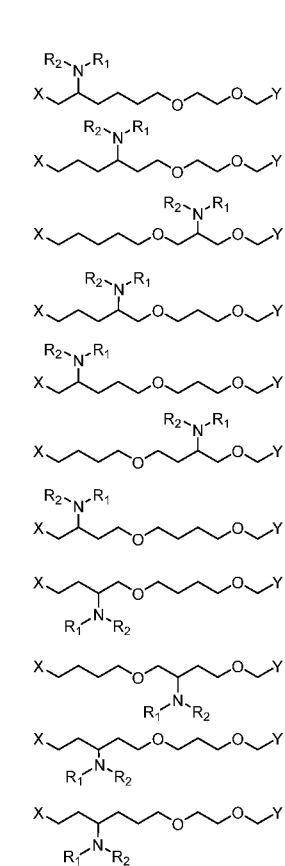
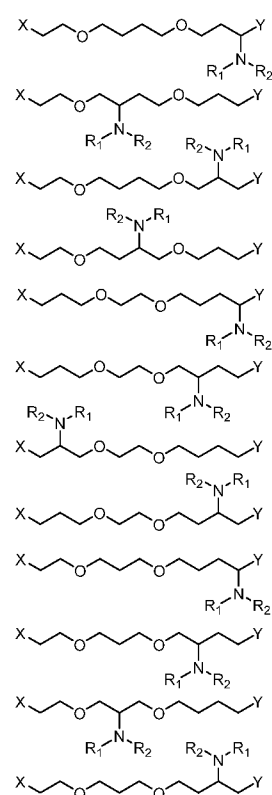
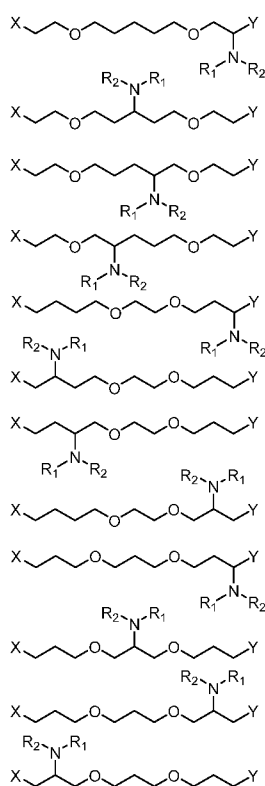
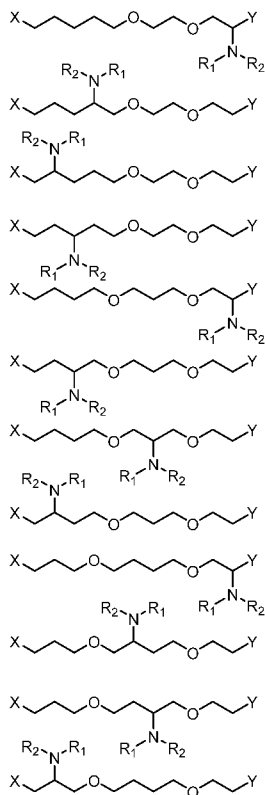
8. 如权利要求 1 所述的偶联物, 其特征在于, L1 选自下组:

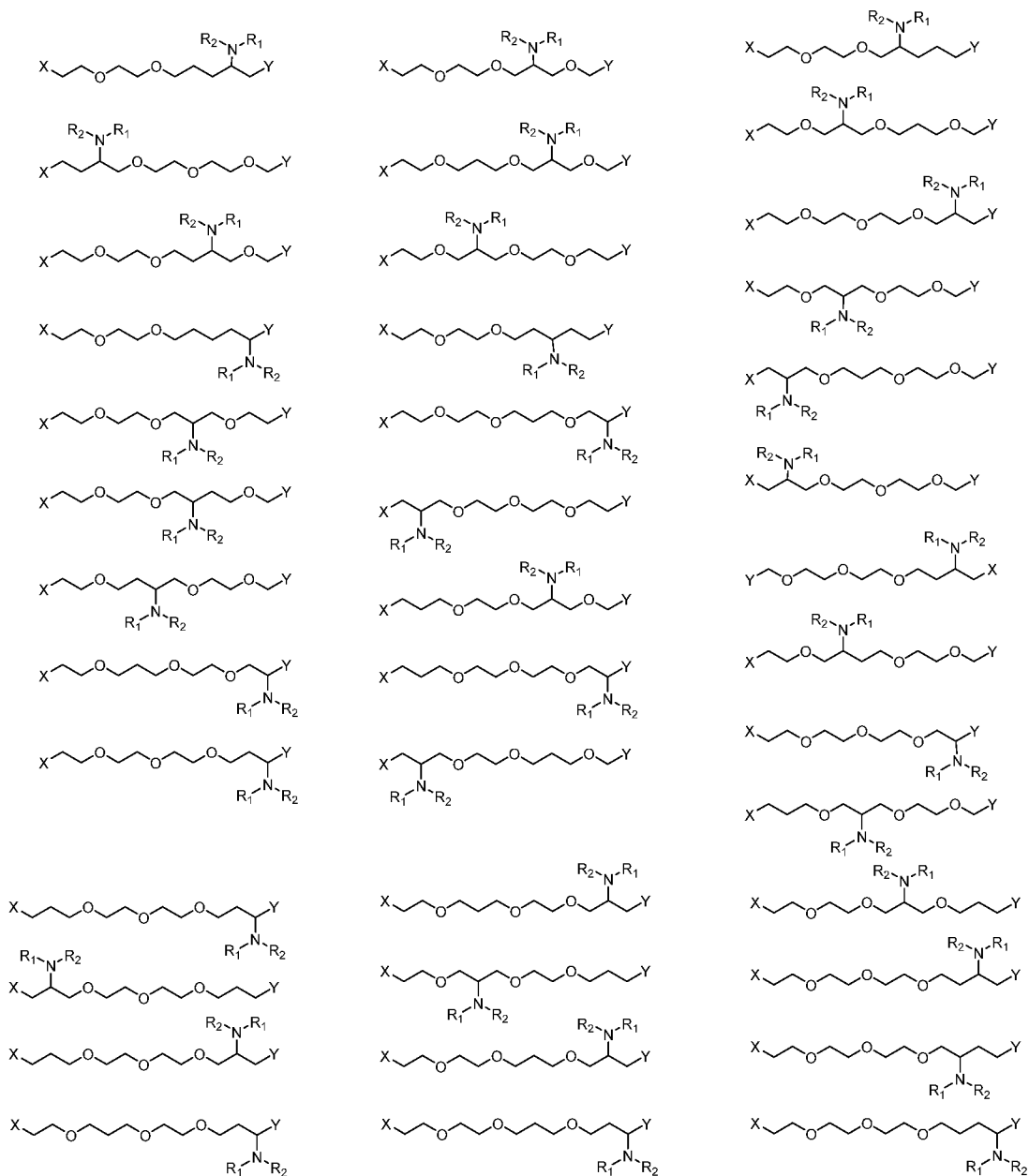










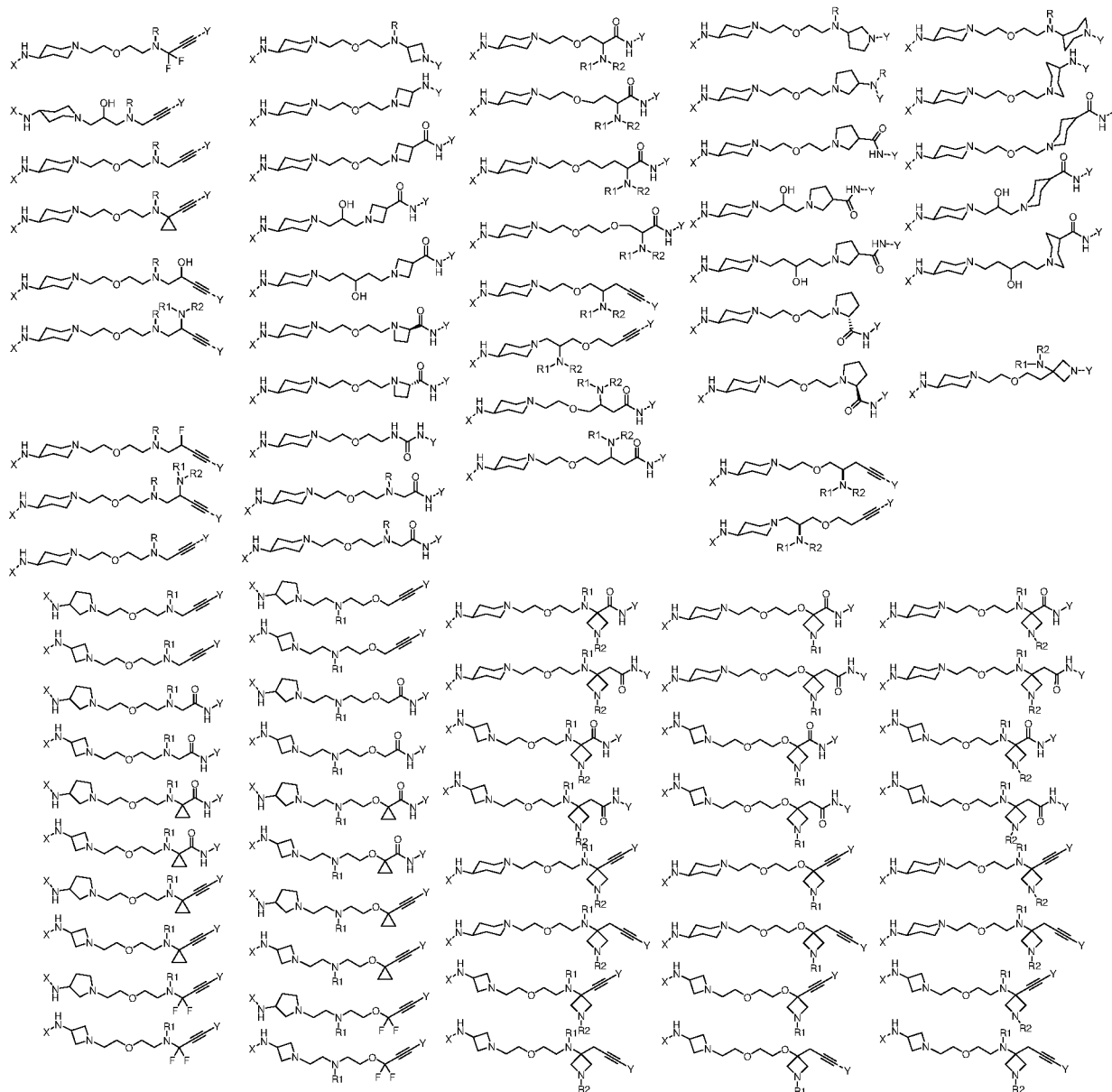


其中, R, 或者 R₁ 和 R₂ 中的一个为 -X'-L3-Z;

R₁ 和 R₂ 中的另一个, 以及 X', X 和 Y 的定义同权利要求 1 中定义。

5

9. 如权利要求 1 所述的偶联物, 其特征在于, L1 选自下组:

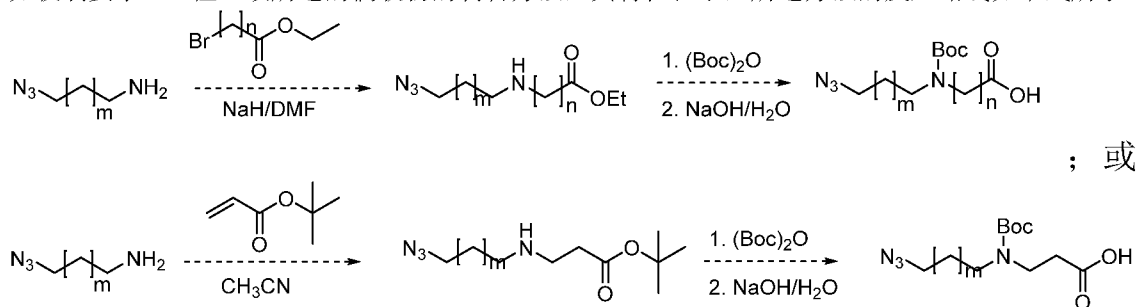


其中, R, 或者 R_1 和 R_2 中的一个为 -X'-L3-Z;

R_1 和 R_2 中的另一个, 以及 X'、X 和 Y 的定义同权利要求 1 中定义。

5 10. 一种药物组合物, 其特征在于, 所述的药物组合物含有如权利要求 1-8 任一项所述的偶联物和药学上可接受的载体。

11. 如权利要求 1-8 任一项所述的偶联物的制备方法, 其特征在于, 所述方法的反应路线如下式所示:



其中 m, n 的定义如上所述。

10 12. 如权利要求 1-9 任一项所述的偶联物的用途, 其特征在于, 用于制备用于治疗与靶标蛋白过量相关的疾病的药物组合物。

13. 一种减少细胞中靶标蛋白含量的方法, 其特征在于, 将细胞与权利要求 1-9 任一项所述的偶联物相接

触，从而减少细胞中靶标蛋白的含量。

14. 一种减少对象中靶标蛋白含量或治疗与与靶标蛋白过量相关的疾病，其特征在于，包括步骤：给需要的对象施用权利要求 1-9 任一项所述的偶联物。

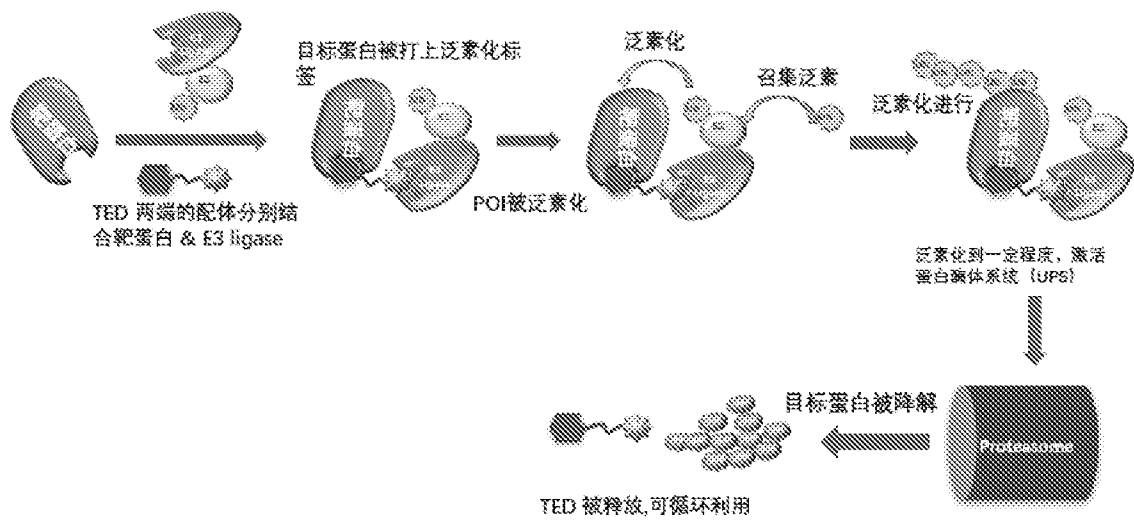


图 1

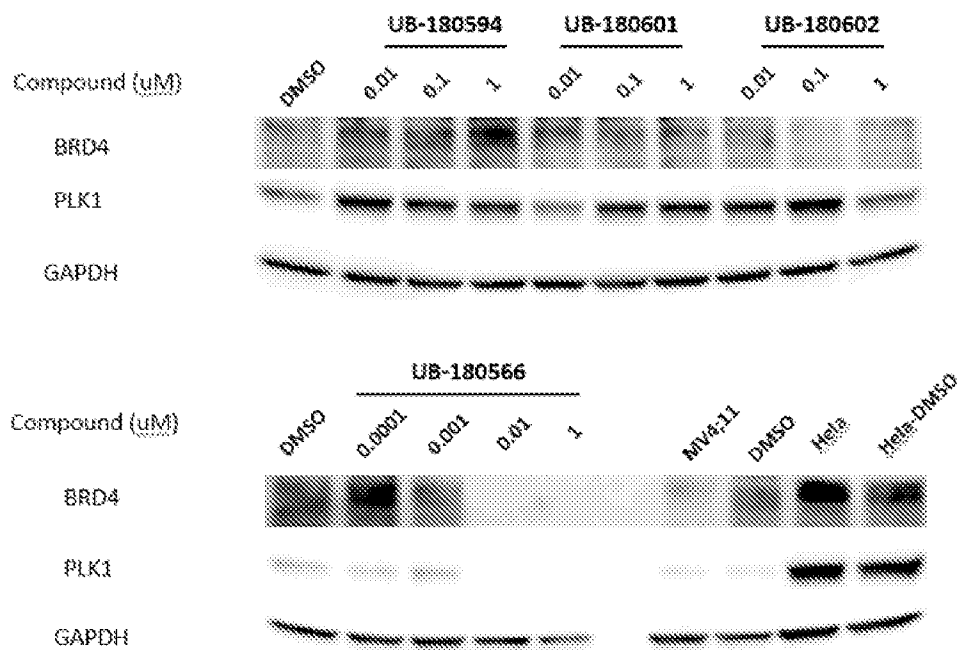


图 2

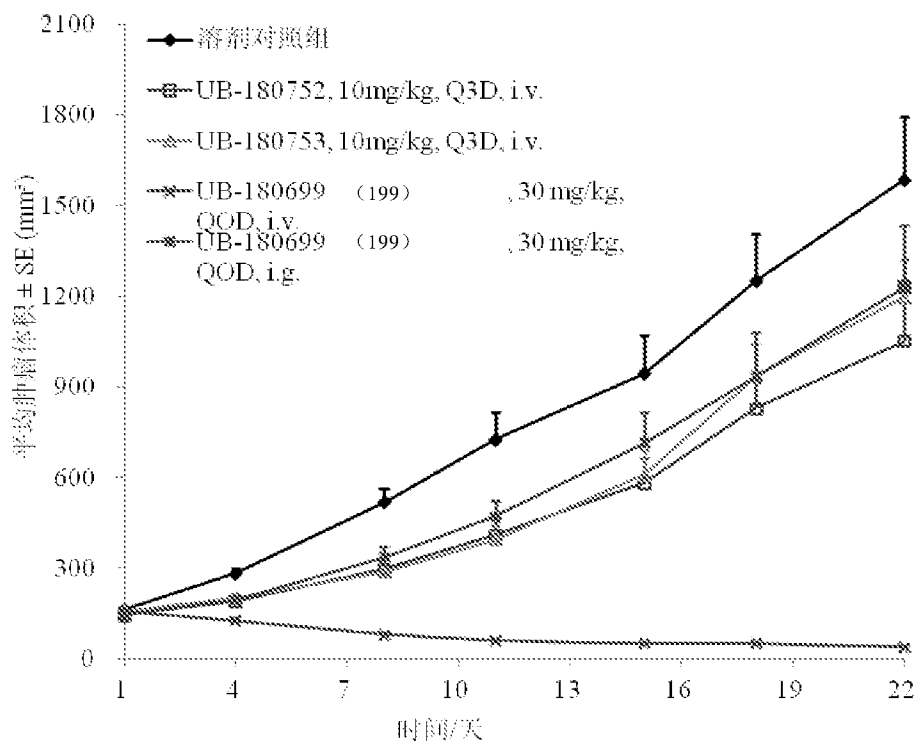


图 3

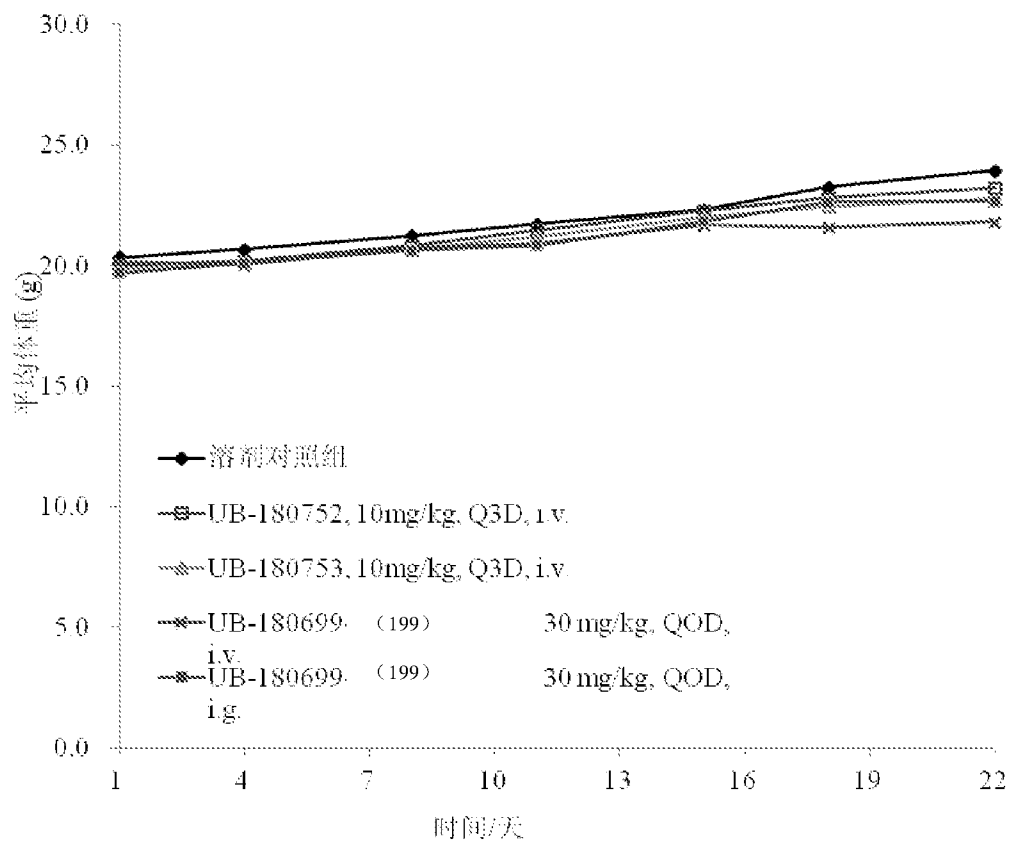


图 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/110225

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 47/66(2017.01)i; A61P 35/00(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)

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)

Database: DWPI, SIPOABS, CPRSABS, CNABS, CNTXT, EPODOC, CNKI, CA, EMBASE, STN, NCBI, VEN; Keywords: E3连接酶, 泛素连接酶, 偶联, 靶向, E3 ligase, ubiquitin protein ligase, ligand, conjug+, target+

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018119441 A1 (ARVINAS, INC.; YALE UNIVERSITY) 28 June 2018 (2018-06-28) the abstract, and claims 1, 2 and 33-41	1-4, 10-12
A	WO 2018119441 A1 (ARVINAS, INC.; YALE UNIVERSITY) 28 June 2018 (2018-06-28) the abstract, and claims 1, 2 and 33-41	5-9
X	CN 108136044 A (ARVINAS, INC.) 08 June 2018 (2018-06-08) the abstract, and claims 1-11	1-3, 10-12
A	CN 108136044 A (ARVINAS, INC.) 08 June 2018 (2018-06-08) the abstract, and claims 1-11	4-9
A	WO 2017201449 A1 (GENENTECH, INC. et al.) 23 November 2017 (2017-11-23) claims 1 and 32, and description, paragraph [0172], lines 14-16	1-12
X	WO 2018102067 A2 (ARVINAS, INC.) 07 June 2018 (2018-06-07) claims 1-36	1-4, 10-12
A	WO 2018102067 A2 (ARVINAS, INC.) 07 June 2018 (2018-06-07) claims 1-36	5-9



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

“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

25 December 2019

Date of mailing of the international search report

15 January 2020

Name and mailing address of the ISA/CN

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

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/110225

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2018226542 A1 (ARVINAS, INC.; YALE UNIVERSITY) 13 December 2018 (2018-12-13) claims 1-37	1-4, 10-12
PA	WO 2018226542 A1 (ARVINAS, INC.; YALE UNIVERSITY) 13 December 2018 (2018-12-13) claims 1-37	5-9
X	CN 106458993 A (ARVINAS, INC.) 22 February 2017 (2017-02-22) the abstract, claim 1, and description, paragraphs [0144]-[0146]	1-3, 10-12
A	WO 2017185034 A1 (DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.) 26 October 2017 (2017-10-26) claims 1-38	4-9
X	WO 2017185034 A1 (DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.) 26 October 2017 (2017-10-26) claims 1-38	1-3, 10-12
A	CN 106458993 A (ARVINAS, INC.) 22 February 2017 (2017-02-22) the abstract, claim 1, and description, paragraphs [0144]-[0146]	4-9

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.: **13-14**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 - [1] The method of claim 13 is a method for reducing the target protein content in a cell, which is a method that cannot exclude the treatment methods of a disease; the method of claim 14 is a method for reducing the target protein content in a subject or treating a disease related to an excessive amount of target protein, which is the treatment method of the disease. Therefore the methods do not warrant a search according to the criteria set out in PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
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:
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/CN2019/110225

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2018119441	A1	28 June 2018	WO	2018119441	A8	23 May 2019
				WO	2018119441	A9	10 October 2019
				KR	20190101406	A	30 August 2019
				CA	3047586	A1	28 June 2018
				AU	2017382406	A1	18 April 2019
				EP	3559002	A1	30 October 2019
				CO	2019007892	A2	09 October 2019
				IL	267398	D0	29 August 2019
				US	2018193470	A1	12 July 2018
CN	108136044	A	08 June 2018	EP	3302572	A1	11 April 2018
				BR	112017025975	A2	14 August 2018
				RU	2704807	C2	31 October 2019
				AU	2016270442	A1	07 December 2017
				MX	2017015605	A	06 June 2018
				WO	2016197032	A1	08 December 2016
				JP	2018526429	A	13 September 2018
				RU	2017145267	A	16 July 2019
				CA	2988414	A1	08 December 2016
				RU	2017145267	A3	17 July 2019
				EP	3302572	A4	31 October 2018
				KR	20180035779	A	06 April 2018
WO	2017201449	A1	23 November 2017	US	2019175612	A1	13 June 2019
				CN	109152843	A	04 January 2019
				JP	2019522633	A	15 August 2019
				EP	3458101	A1	27 March 2019
WO	2018102067	A2	07 June 2018	IL	266236	D0	30 June 2019
				MX	2019005007	A	18 July 2019
				EP	3535265	A2	11 September 2019
				JP	2019532995	A	14 November 2019
				CO	2019005712	A2	11 June 2019
				US	2018125821	A1	10 May 2018
				CA	3042260	A1	07 June 2018
				WO	2018102067	A3	19 July 2018
				CN	110234646	A	13 September 2019
				AU	2017367872	A1	18 April 2019
				KR	20190067923	A	17 June 2019
WO	2018226542	A1	13 December 2018	US	2018353501	A1	13 December 2018
CN	106458993	A	22 February 2017	CA	2945975	A1	22 October 2015
				AU	2015247817	A1	27 October 2016
				EP	3131588	A4	10 January 2018
				EP	3131588	A2	22 February 2017
				AU	2015247817	B2	31 October 2019
				AU	2019240589	A1	24 October 2019
				RU	2016144289	A	18 May 2018
				BR	112016024016	A2	23 January 2018
				KR	20170002446	A	06 January 2017
				MX	2016013563	A	09 May 2017
				US	2015291562	A1	15 October 2015
				JP	2017513862	A	01 June 2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/110225

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2017185034	A1	26 October 2017	RU	2016144289	A3	18 May 2018
				WO	2015160845	A3	10 December 2015
				WO	2015160845	A2	22 October 2015
				EP	3445764	A1	27 February 2019
				JP	2019514876	A	06 June 2019
				US	2019112307	A1	18 April 2019
				CA	3020543	A1	26 October 2017
				AU	2017254711	A1	11 October 2018
				CN	109311869	A	05 February 2019

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/110225

A. 主题的分类 A61K 47/66(2017.01)i; A61P 35/00(2006.01)i 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		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) A61K A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 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)) 数据库: DWPI, SIPOABS, CPRSABS, CNABS, CNTXT, EPDOC, CNKI, CA, EMBASE, STN, NCBI, VEN; 关键词: E3连接酶, 泛素连接酶, 偶联, 靶向, E3 ligase, ubiquitin protein ligase, ligand, conjug+, target+		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2018119441 A1 (阿尔维纳斯股份有限公司, 耶鲁大学) 2018年 6月 28日 (2018 - 06 - 28) 摘要, 权利要求1-2、33-41	1-4, 10-12
A	WO 2018119441 A1 (阿尔维纳斯股份有限公司, 耶鲁大学) 2018年 6月 28日 (2018 - 06 - 28) 摘要, 权利要求1-2、33-41	5-9
X	CN 108136044 A (阿尔维纳斯股份有限公司) 2018年 6月 8日 (2018 - 06 - 08) 摘要, 权利要求1-11	1-3, 10-12
A	CN 108136044 A (阿尔维纳斯股份有限公司) 2018年 6月 8日 (2018 - 06 - 08) 摘要, 权利要求1-11	4-9
A	WO 2017201449 A1 (GENENTECH INC等) 2017年 11月 23日 (2017 - 11 - 23) 权利要求1, 32, 说明书第172段第14-16行	1-12
X	WO 2018102067 A2 (阿尔维纳斯股份有限公司) 2018年 6月 7日 (2018 - 06 - 07) 权利要求1-36	1-4, 10-12
A	WO 2018102067 A2 (阿尔维纳斯股份有限公司) 2018年 6月 7日 (2018 - 06 - 07) 权利要求1-36	5-9
☒ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “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) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “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 “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 “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 “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 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2019年 12月 25日		国际检索报告邮寄日期 2020年 1月 15日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		授权官员 韦轶 电话号码 62412193

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	W0 2018226542 A1 (阿尔维纳斯股份有限公司, 耶鲁大学) 2018年 12月 13日 (2018 - 12 - 13) 权利要求1-37	1-4, 10-12
PA	W0 2018226542 A1 (阿尔维纳斯股份有限公司, 耶鲁大学) 2018年 12月 13日 (2018 - 12 - 13) 权利要求1-37	5-9
X	CN 106458993 A (阿尔维纳斯股份有限公司) 2017年 2月 22日 (2017 - 02 - 22) 摘要, 权利要求1, 说明书第[0144]-[0146]段	1-3, 10-12
A	W0 2017185034 A1 (达纳-法伯癌症研究所公司) 2017年 10月 26日 (2017 - 10 - 26) 权利要求1-38	4-9
X	W0 2017185034 A1 (达纳-法伯癌症研究所公司) 2017年 10月 26日 (2017 - 10 - 26) 权利要求1-38	1-3, 10-12
A	CN 106458993 A (阿尔维纳斯股份有限公司) 2017年 2月 22日 (2017 - 02 - 22) 摘要, 权利要求1, 说明书第[0144]-[0146]段	4-9

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：

1. ☒ 权利要求： 13-14
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求13的方法为减少细胞中靶标蛋白含量的方法，不能排除疾病的治疗方法；权利要求14的方法为减少对象中靶标蛋白含量或治疗与靶标蛋白过量相关的疾病的方法，为疾病的治疗方法，因此属于PCT实施细则第39.1(iv)规定的无须检索的情况。
2. ☐ 权利要求：
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：
3. ☐ 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/CN2019/110225

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2018119441	A1	2018年 6月 28日	WO	2018119441	A8	2019年 5月 23日
				WO	2018119441	A9	2019年 10月 10日
				KR	20190101406	A	2019年 8月 30日
				CA	3047586	A1	2018年 6月 28日
				AU	2017382406	A1	2019年 4月 18日
				EP	3559002	A1	2019年 10月 30日
				CO	2019007892	A2	2019年 10月 9日
				IL	267398	D0	2019年 8月 29日
				US	2018193470	A1	2018年 7月 12日
CN	108136044	A	2018年 6月 8日	EP	3302572	A1	2018年 4月 11日
				BR	112017025975	A2	2018年 8月 14日
				RU	2704807	C2	2019年 10月 31日
				AU	2016270442	A1	2017年 12月 7日
				MX	2017015605	A	2018年 6月 6日
				WO	2016197032	A1	2016年 12月 8日
				JP	2018526429	A	2018年 9月 13日
				RU	2017145267	A	2019年 7月 16日
				CA	2988414	A1	2016年 12月 8日
				RU	2017145267	A3	2019年 7月 17日
				EP	3302572	A4	2018年 10月 31日
				KR	20180035779	A	2018年 4月 6日
WO	2017201449	A1	2017年 11月 23日	US	2019175612	A1	2019年 6月 13日
				CN	109152843	A	2019年 1月 4日
				JP	2019522633	A	2019年 8月 15日
				EP	3458101	A1	2019年 3月 27日
WO	2018102067	A2	2018年 6月 7日	IL	266236	D0	2019年 6月 30日
				MX	2019005007	A	2019年 7月 18日
				EP	3535265	A2	2019年 9月 11日
				JP	2019532995	A	2019年 11月 14日
				CO	2019005712	A2	2019年 6月 11日
				US	2018125821	A1	2018年 5月 10日
				CA	3042260	A1	2018年 6月 7日
				WO	2018102067	A3	2018年 7月 19日
				CN	110234646	A	2019年 9月 13日
				AU	2017367872	A1	2019年 4月 18日
				KR	20190067923	A	2019年 6月 17日
WO	2018226542	A1	2018年 12月 13日	US	2018353501	A1	2018年 12月 13日
CN	106458993	A	2017年 2月 22日	CA	2945975	A1	2015年 10月 22日
				AU	2015247817	A1	2016年 10月 27日
				EP	3131588	A4	2018年 1月 10日
				EP	3131588	A2	2017年 2月 22日
				AU	2015247817	B2	2019年 10月 31日
				AU	2019240589	A1	2019年 10月 24日
				RU	2016144289	A	2018年 5月 18日
				BR	112016024016	A2	2018年 1月 23日
				KR	20170002446	A	2017年 1月 6日
				MX	2016013563	A	2017年 5月 9日
				US	2015291562	A1	2015年 10月 15日
				JP	2017513862	A	2017年 6月 1日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/110225

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)	
W0	2017185034	A1	2017年 10月 26日	RU	2016144289	A3	2018年 5月 18日	
				W0	2015160845	A3	2015年 12月 10日	
				W0	2015160845	A2	2015年 10月 22日	
				EP	3445764	A1	2019年 2月 27日	
				JP	2019514876	A	2019年 6月 6日	
				US	2019112307	A1	2019年 4月 18日	
				CA	3020543	A1	2017年 10月 26日	
				AU	2017254711	A1	2018年 10月 11日	
W0	2017185034	A1	2017年 10月 26日	CN	109311869	A	2019年 2月 5日	